



**ČESKÉ VYSOKÉ
UČENÍ TECHNICKÉ
V PRAZE**

F7

**Fakulta biomedicínského inženýrství
Katedra biomedicínské techniky**

Disertační práce

Strojové zpracování dat pro eliminaci artefaktů v gama pásmu EEG

Ing. Jan Štrobl

Kladno, březen 2024

Poděkování / Prohlášení

Hlavní dík patří mému původnímu školiteli doc. Ing. Vladimíru Krajčovi, CSc. za jeho odborné rady, lidský přístup a obrovský přehled v problematice. Bez jeho odborného a morálního vedení by tato práce vzniknout nemohla. Další velký dík patří mému stávajícímu školiteli doc. Ing. Marku Pioreckému, Ph.D. za profesionální a odborné vedení práce. Poděkování patří i mým školitelům specialistům MUDr. Ing. Svojmilu Petránkovi, CSc., MBA a především Ing. Vlastimilu Koudelkovi Ph.D. za odborné rady u řady problémů vyskytнуvších se v průběhu praktického plnění disertační práce. Poděkování patří i kolegům z BRAIN Teamu FBMI a pracovní skupiny ATiN v NUDZ a to za pomoc a konzultaci jednotlivých problematik spadajících do jejich odborného rámce. V neposlední řadě děkuji vedení a zdravotnickému personálu Národního ústavu duševního zdraví za umožnění získání EEG záznamů a jejich následnou odbornou klasifikaci.

Prohlašuji, že jsem předloženou práci s názvem *Strojového zpracování dat pro eliminaci artefaktů v gama pásmu EEG* vypracoval samostatně a že jsem uvedl veškeré použité informační zdroje v souladu s Metodickým pokynem o dodržování etických principů při přípravě vysokoškolských závěrečných prací.

V Kladně dne 28. 3. 2024

.....
Ing. Jan Štrobl

Abstrakt / Abstract

Tato práce se zaměřuje na artefakty vyskytující se v gama pásmu EEG. Problémem při aplikaci metod potlačení artefaktů je jejich neznámá specifita. Cílem této disertační práce je tedy vytvoření přenositelného řešení umožňujícího statistické vyhodnocení metod potlačujících vybrané artefakty a vytvoření komplexní metodiky pro potlačení vybraných artefaktů v gama pásmu EEG. Na základě odborné literatury jsem identifikoval za rizikové artefakty síťový šum a svalový artefakt. U síťového šumu jsem navrhl experiment vytvářející simulovaný artefakt. Vytvořenou statistickou analýzou jsem zjistil, že metoda Spektrální interpolace vykazovala nejlepší výsledky u simulovaného a reálného artefaktu. Pro statistické porovnání metod potlačujících svalový artefakt jsem využil ASSR experiment, neboť svalový artefakt narušuje ITPC odpověď. Pomocí vytvořené metodologie jsem určil vhodné nastavení testovaných metod. U výrazně zašuměných záznamů ovšem nebyl nalezen statistický rozdíl. Jako nejvhodnější se jevila modifikovaná metoda CCA. Během provádění ASSR experimentu se objevil u neurologických studií dosud nepopsaný artefakt přenosu stimulací, který může vést k falešně pozitivním výsledkům. Pomocí speciálně vytvořených experimentů s fantomem i lidskými subjekty jsem analyzoval rizika artefaktu a navrhl postup jeho eliminace. Na základě výsledků jednotlivých částí jsem vytvořil komplexní metodologii potlačení vybraných artefaktů, kterou jsem aplikoval na výzkumný experiment. Vytvořená komplexní metodika dokázal zvýraznit ITPC u pacientů s farmakorezistivní depresí.

Klíčová slova: EEG, gama pásmo, odstranění artefaktů, statistické vyhodnocení, ASSR

This thesis focuses on artifacts occurring in the gamma band of EEG. The problem in applying artifact suppression methods lies in their unknown specificity. Therefore, the aim is to create a transferable solution enabling statistical evaluation of methods suppressing selected artifacts and to develop a comprehensive methodology for suppressing specific artifacts in the gamma band of EEG. I identified power line noise and muscle artifacts as risky artifacts. I proposed an experiment creating a simulated power line noise. Through the conducted statistical analysis, I found that the Spectral Interpolation method yielded the best results for both simulated and real artifacts. To statistically compare methods suppressing muscle artifacts, I utilized an ASSR experiment. Using the developed methodology, I determined suitable settings for the tested methods. However, no statistical difference was found in significantly noisy recordings. Nevertheless, the modified CCA method appeared to be the most suitable. During the ASSR experiment, an artifact related to stimulus transduction artifact emerged. Through specially designed experiments involving phantoms and human subjects, I analyzed the risks of the artifact and proposed a procedure for its elimination. Based on the results of the individual sections, I created a comprehensive methodology for suppressing selected artifacts. The developed comprehensive methodology succeeded in enhancing ITPC in patients with pharmacoresistant depression.

Keywords: EEG, gamma band, artifacts removal, statistical evaluation, ASSR

Title translation: Machine data processing for the elimination of artifacts in gamma band EEG

Obsah /

1 Úvod	1		
2 Současný stav problematiky	2		
2.1 EEG artefakty a jejich odstranění	2		
2.2 Artefakty v gama pásmu EEG signálu	4		
2.2.1 Síťový šum	5		
2.2.2 Sakádický hrotový potenciál	7		
2.2.3 Svalový artefakt	11		
2.2.4 Artefakt přenosu stimulací u ASSR experimentů	19		
2.3 Souhrn	21		
3 Cíle disertační práce	24		
3.1 Cíle práce	24		
3.1.1 Komplexní metodika potlačování artefaktů z gama pásma	24		
3.1.2 Protokol nahrávání dat pro následné vyhodnocení	24		
3.1.3 Implementace metod potlačujících jednotlivé artefakty	25		
3.1.4 Statistická analýza dat u implementovaných metod	25		
3.1.5 Implementace a případná modifikace nejvhodnějších metod	25		
3.1.6 Aplikace komplexní metodiky na konkrétní výzkumnou studii	26		
4 Artefakt síťový šum	27		
4.1 Protokol nahrávání EEG dat	27		
4.1.1 Technické vybavení	27		
4.1.2 Protokol experimentu se simulovaným artefaktem	28		
4.1.3 Protokol běžného experimentu	29		
4.1.4 Předzpracování dat	29		
4.2 Implementace metod potlačujících svalový artefakt	30		
4.2.1 Analýza nezávislých komponent	30		
4.2.2 Lineární regrese	31		
4.2.3 Spektrální interpolace	31		
4.3 Statistická analýza dat	32		
4.3.1 Ovlivnění fyziologické složky signálu	32		
4.3.2 Reziduum simulovaného artefaktu	33		
4.3.3 Senzitivita metod	33		
4.4 Výsledky	34		
4.4.1 Ovlivnění fyziologické složky signálu	34		
4.4.2 Reziduum simulovaného artefaktu	36		
4.4.3 Senzitivita metod	39		
4.5 Diskuze	42		
4.5.1 Ovlivnění fyziologické složky signálu	43		
4.5.2 Reziduum simulovaného artefaktu	44		
4.5.3 Senzitivita metod	44		
4.6 Dílčí závěr	45		
5 Artefakt svalový	47		
5.1 Protokol nahrávání EEG dat	47		
5.1.1 Technické vybavení	47		
5.1.2 Design experimentu	48		
5.1.3 Předzpracování dat	49		
5.2 Implementace metod potlačujících svalový artefakt	49		
5.2.1 Kanonická korelační analýza	50		
5.2.2 Modifikace kanonické korelační analýzy	50		
5.2.3 Analýza nezávislých komponent	51		
5.3 Statistická analýza dat	51		
5.3.1 Výběr vhodných parametrů	52		
5.3.2 Statistické porovnání	52		
5.4 Výsledky	52		
5.4.1 Výběr vhodných parametrů	53		
5.4.2 Statistické porovnání	56		
5.5 Diskuze	59		

5.5.1 Výběr vhodných parametrů	60	7.2.1 Statistická analýza	96
5.5.2 Statistické porovnání ...	61	7.3 Diskuze	98
5.6 Dílčí závěr	62	7.3.1 Statistická analýza	100
6 Artefakt přenosu stimulací v ASSR experimentech	63	7.4 Dílčí závěr	100
6.1 Protokol nahrávání EEG dat .	64	8 Závěr	101
6.1.1 Technické vybavení	65	A Seznam zkratk	103
6.1.2 Stimulace click-train	65	Literatura	106
6.1.3 Protokol experimentu s fantomem lidské hlavy ..	67		
6.1.4 Protokol experimentu s lidskými subjekty	68		
6.1.5 Předzpracování dat	69		
6.2 Metodika validace ST artefaktu	70		
6.2.1 ITPC	70		
6.2.2 Topografické mapy	70		
6.2.3 Permutační statistika ...	71		
6.3 Statistická analýza dat	71		
6.3.1 Evaluace experimentu s fantomem lidské hlavy	72		
6.3.2 Evaluace experimentu s lidskými subjekty	73		
6.4 Výsledky	74		
6.4.1 Experiment s fantomem lidské hlavy	74		
6.4.2 Experiment s lidskými subjekty	80		
6.5 Diskuze	84		
6.5.1 Experiment s fantomem lidské hlavy	84		
6.5.2 Experiment s lidskými subjekty	87		
6.6 Dílčí závěr	89		
7 Aplikace komplexní metodiky na výzkumnou studii	91		
7.1 Metody	91		
7.1.1 Technické vybavení	91		
7.1.2 Design experimentu	91		
7.1.3 Předzpracování dat	92		
7.1.4 Navržená komplexní metodika	92		
7.1.5 Analýza dat	95		
7.2 Výsledky	96		

Tabulky / Obrázky

4.1. Popisná statistika změny spektrálního výkonu po aplikaci metod na část signálu bez simulovaného síťového šumu	36
4.2. Popisná statistika rezidua artefaktu po aplikaci metod na část signálu se simulovaným síťovým šumem	37
4.3. Popisná statistika poměrného potlačení reálného síťového šumu u záznamů z navrženého protokolu	39
4.4. Popisná statistika poměrného potlačení reálného síťového šumu u běžného experimentu	41
5.1. Popisná statistika MSE při srovnání metod potlačujících svalový artefakt	57
5.2. Popisná statistika SNR při srovnání metod potlačujících svalový artefakt	58
7.1. Popisná statistika maxima ITPC před a po aplikaci komplexní metodiky na potlačení artefaktů gama pásma	98
2.1. Příklad časové řady artefaktu síťový šum	6
2.2. Příklad časově-frekvenční analýzy a časové řady artefaktu sakádického hrotového potenciálu	8
2.3. Příklad časové řady svalového artefaktu	11
2.4. Příklad významných zdrojů svalových artefaktů	12
2.5. Příklad frekvenční analýzy ITPC u artefaktu přenosu stimulací	20
4.1. Princip experimentálního protokolu vytvořeného pro statistické porovnání metod potlačujících síťový šum	28
4.2. Výkonové spektrum z experimentálního protokolu se simulovaným síťovým šumem, porovnání signálu s artefaktem a bez artefaktu	29
4.3. EEG signál subjektu 6 s výrazným technickým artefaktem u protokolu se simulovaným síťovým šumem	34
4.4. Výkonové spektrum části signálu bez přítomnosti artefaktu u experimentálního protokolu se simulovaným síťovým šumem	35
4.5. Rozdíl výkonových spekter u části signálu bez simulovaného síťového šumu pro jednotlivé subjekty	35
4.6. Statistické výsledky ovlivnění fyziologické složky signálu jednotlivými metodami u protokolu simulovaného síťového šumu	36
4.7. Výkonové spektrum části signálu s přítomností artefaktu u experimentálního protokolu se simulovaným síťovým šumem	37

4.8.	Reziduum výkonových spekter u části signálu se simulovaným síťovým šumem pro jednotlivé subjekty	38
4.9.	Statistické výsledky porovnání jednotlivých metod z hlediska rezidua artefaktu u protokolu simulovaného síťového šumu	38
4.10.	Krabicové grafy poměrného potlačení simulovaného síťového šumu po aplikaci metod..	39
4.11.	Reziduum výkonových spekter u části signálu se simulovaným síťovým šumem pro jednotlivé subjekty	40
4.12.	Statistické výsledky poměrného potlačení reálného síťového šumu po aplikaci metod na navržený protokol.....	40
4.13.	Spektrální výkon reálného artefaktu u běžného experimentu před a po aplikaci metod potlačujících síťový šum	41
4.14.	Statistické výsledky poměrného potlačení reálného síťového šumu po aplikaci metod na navržený protokol.....	42
5.1.	ITPC z experimentu pro validaci potlačení svalového artefaktu, porovnání referenčních dat se zašuměnými	48
5.2.	Časově-frekvenční analýza referenčních a svalovým artefaktem zašuměných dat	53
5.3.	Boxploty MSE potlačení svalového artefaktu po aplikaci metody CCA s různým zpožděním signálu.....	53
5.4.	Boxploty SNR potlačení svalového artefaktu po aplikaci metody CCA s různým zpožděním signálu.....	54
5.5.	Boxploty MSE potlačení svalového artefaktu po aplikaci	

	metody CCA s různou hranicí autokorelace	54
5.6.	Boxploty SNR potlačení svalového artefaktu po aplikaci metody CCA s různou hranicí autokorelace	55
5.7.	Boxploty MSE potlačení svalového artefaktu po aplikaci modifikované metody CCA s různou hranicí spektrálního sklonu	55
5.8.	Boxploty SNR potlačení svalového artefaktu po aplikaci modifikované metody CCA s různou hranicí spektrálního sklonu	56
5.9.	Boxploty MSE potlačení svalového artefaktu po aplikaci testovaných metod a výsledky statistické analýzy	57
5.10.	Boxploty SNR potlačení svalového artefaktu po aplikaci testovaných metod a výsledky statistické analýzy	58
5.11.	ITPC frekvence 40 Hz pro čistá data, zašuměná data a zašuměná data po aplikaci modifikované CCA	59
6.1.	Schéma experimentálního protokolu s fantomem lidské hlavy u analýzy artefaktu přenosu stimulací	64
6.2.	Schéma experimentálního protokolu s lidskými subjekty u analýzy artefaktu přenosu stimulací	65
6.3.	Časová a spektrální charakteristika stimulů využívaných u ASSR experimentů	66
6.4.	Fotografie a schémata experimentů prováděných pomocí fantomu lidské hlavy u analýzy artefaktu přenosu stimulací .	68
6.5.	Principiální schéma implementace permutační statisti-	

ky u analýzy artefaktu přenosu stimulací	71
6.6. Spektrální charakteristika ITPC z originálního záznamu fantomu lidské hlavy během analýzy artefaktu přenosu stimulací	75
6.7. Časově-frekvenční analýza a permutační test ITPC pro experimentální designy fantomu lidské hlavy s novou informací u artefaktu přenosu stimulací	76
6.8. Časově-frekvenční analýza a permutační test ITPC pro experimentální designy fantomu lidské hlavy nepřinášející novou informaci u artefaktu přenosu stimulací	77
6.9. Permutační test ITPC před a po re-referencování signálu pro experimentální designy fantomu lidské hlavy nepřinášející novou informaci u artefaktu přenosu stimulací	77
6.10. Histogram ITPC z permutovaných náhodných segmentů u fantomu lidské hlavy při analýze artefaktu přenosu stimulací	78
6.11. Topografické mapy ITPC a impedance elektrod pro experimentální designy fantomu lidské hlavy u artefaktu přenosu stimulací	79
6.12. Permutační test ITPC před a po re-referencování signálu pro experimentální designy fantomu lidské hlavy s novou informací u artefaktu přenosu stimulací	80
6.13. Časově-frekvenční analýza ITPC a krabicové grafy ITPC u experimentu s lidskými subjekty pro analýzu artefaktu přenosu stimulací	81

6.14.	Topografické mapy a prostorová korelace ITPCu experimentu s lidskými subjekty pro analýzu artefaktu přenosu stimulací.....	82
6.15.	Lineární regrese ITPC mezi stimulací sluchátky a reproduktory u experimentu s lidskými subjekty pro analýzu artefaktu přenosu stimulací....	83
6.16.	Mapa mezifrekvenčních korelačních koeficientů u experimentu s lidskými subjekty pro analýzu artefaktu přenosu stimulací.....	84
7.1.	Časová a spektrální charakteristika stimulu typu chirp využívaného pro validaci vytvořené metodiky.....	92
7.2.	Schéma komplexní metodiky pro potlačení síťového šumu ...	93
7.3.	Schéma komplexní metodiky pro potlačení svalového artefaktu.....	94
7.4.	Schéma komplexní metodiky pro eliminaci artefaktu přenosu stimulací.....	95
7.5.	Časově-frekvenční analýza ITPC před aplikací komplexní metodiky potlačení artefaktů z gama pásma.....	96
7.6.	Časově-frekvenční analýza ITPC po aplikaci komplexní metodiky potlačení artefaktů z gama pásma	97
7.7.	Boxploty a statistická analýza maxima ITPC před a po aplikaci komplexní metodiky na potlačení artefaktů gama pásma	97
7.8.	Graf ITPC pro různé frekvence před a po aplikaci komplexní metodiky na potlačení artefaktů v gama pásmu	98

Kapitola 1

Úvod

Elektroencefalografie (EEG) je jedním ze základních modulů pro funkční vyšetření mozku, je ovšem velmi citlivá na kontaminaci signály se zdroji mimo mozek měřeného subjektu (artefakty). V poslední době se věnuje výrazná pozornost gama pásma EEG signálu, které bývá spojováno s kognitivními procesy mozku. Gama pásmo EEG je díky své nízké amplitudě na artefakty obzvlášť senzitivní. Existuje sice řada metod zabývajících se potlačením artefaktů, nicméně tyto metody jsou obecně zatíženy problematickým vyhodnocením výsledků. Důvodem je především obtížná identifikace charakteristiky mozkové aktivity na pozadí odstraňovaného artefaktu.

První část disertační práce se bude zaměřovat na současný stav problematiky. Analýza současného stavu umožní identifikaci artefaktů rizikových pro gama pásmo. V další části disertační práce se budu zaměřovat právě na tyto artefakty. Znalost současného stavu zároveň umožní určit nejvhodnější metody potlačení daných artefaktů i jejich vlastnosti, které budu moci využít pro tvorbu metodiky statistického porovnání vybraných metod. Z analýzy současného stavu vyplynou cíle disertační práce.

Další části práce se budou věnovat vždy jednotlivým artefaktům identifikovaným jako rizikové pro gama pásmo EEG. U každého artefaktu bude vytvořen speciální protokol nahrávání dat a na něj navázané statistické vyhodnocení. Dohromady tak budou obě části tvořit metodologii umožňující porovnat testované metody z hlediska jejich specifity a senzitivity. Metodologie statistického vyhodnocení bude specifická pro jednotlivé artefakty, takže v každé části bude popsán protokol nahrávání dat a statistické vyhodnocení, dále budou popsány metody potlačení daného artefaktu, jež byly vybrány pro statistické porovnání. V každé části tedy bude aplikována vytvořená metodologie statistického porovnání na testované metody, z nichž budou vybrány vhodné možnosti pro další použití a určeny jejich limity. V případě, že se objeví během disertační práce dosud nepopsaný artefakt, bude tento artefakt analyzován v další části práce.

Výstupy zjištěné v předchozích částech budou shrnuty do komplexní metodiky navrhuující vhodný postup potlačení rizikových artefaktů gama pásma EEG. Komplexní metodika bude analyzována v poslední části disertační práce. V této části bude nejprve popsána vytvořená komplexní metodika, dále bude komplexní metodika aplikována na vybranou výzkumnou studii a její výsledky budou statisticky vyhodnoceny.

Kapitola 2

Současný stav problematiky

Elektroencefalograf (EEG) je přístroj pro měření elektrického potenciálu pocházejícího z mozku měřeného subjektu. Jedná se o jeden ze stěžejních přístrojů pro diagnostiku funkce mozku a využívá se mimo jiné pro určení spánkových stavů, mozkových lézí, Alzheimerovi choroby, schizofrenie či epilepsie. EEG nalezne hojně využití zároveň při výzkumu kognitivních funkcí mozku. V této práci se budu zaměřovat výhradně na lidské EEG záznamy. Konvenční EEG se nahrává v EEG laboratoři, bývá dlouhé přibližně 30 minut [1] a během studií je samotným způsobem nahrávání redukován vliv rušivých signálů. Existuje však řada případů, kdy je potřeba nahrávat dlouhodobé EEG (EEG nepřetržitě nahrávané alespoň 1 hodinu [2]), mezi tyto případy patří například spánkové EEG [3], neonatální EEG [4], ambulantní EEG (pacient je během něj nahráván v domácím prostředí) [5], či kontinuální EEG nahrávané na jednotce intenzivní péče (JIP) [6] nebo v epileptologické monitorovací jednotce (EMU - epilepsy monitoring unit) [7]. EEG záznam má stochastickou povahu a individuální průběh, což vede ke složitému a zdlouhavému vizuálnímu vyhodnocení. Jako výpomoc expertům se tedy využívají metody automatické analýzy dat. [8–11]

2.1 EEG artefakty a jejich odstranění

Výrazným problémem EEG záznamů je kontaminace takzvanými artefakty. EEG artefakty jsou naměřené elektrické potenciály, které nepocházejí z mozku měřeného subjektu. Artefakty se často vyskytují v EEG záznamu a mohou vést k významným chybám při jeho klasifikaci [8, 12]. Identifikace a následné odstranění artefaktů z EEG záznamů je klíčové pro správnou funkčnost algoritmu automatické analýzy. Při odstraňování artefaktů je potřeba brát zřetel na neodstranění medicínsky významné části EEG záznamu, jinak by mohlo dojít k nepřesné diagnostice. [8, 11–12]

Artefakty se dělí na biologické a technické. Biologické artefakty jsou elektrické potenciály, mající svůj zdroj v těle měřeného subjektu, přičemž tento zdroj se nevyskytuje v mozku subjektu [12]. Mezi nejčastěji se objevující biologické artefakty patří oční artefakt [13], svalový artefakt [14], srdeční artefakt [15], respirační [16] či pohybový artefakt [17]. Technické artefakty nevznikají v měřeném subjektu, ale v jeho okolí [12]. Technickými artefakty v EEG záznamu jsou například síťový šum [18], artefakty vznikající při špatně připojené elektrodě či od přístrojů v okolí EEG zařízení [19–20]. Některé artefakty vznikají pouze u speciálního typu nahrávání dat. Například při pozorování výsledků z experimentů se sluchovou ustálenou odpovědí (ASSR - auditory steady-state response) [21] jsme získali podezření na existenci artefaktu přenosu stimulací (ST artefakt - stimulus transduction artifact) generovaného sluchátky [22]. Tento artefakt bude v disertační práci dále analyzován. Dalším příkladem technických artefaktů vázaných na konkrétní experiment jsou artefakty ze simultánního nahrávání EEG a fMRI (funkční magnetické rezonance). Funkční magnetická rezonance dává vzniknout řadě nových artefaktů, například artefaktu od heliové pumpy [23], gradientnímu či kardiobalistickému

(BCG - ballistocardiogram) artefaktu [24–25]. Tato práce se ovšem bude věnovat zpracovávání nesimultánních EEG záznamů.

Pro odstranění artefaktů z EEG záznamů se využívá řada metod. Nejjednodušší metodou jsou konvenční filtry, které odstraní určité pásmo frekvenčního spektra EEG signálu (např. dolní či horní propust). Tyto filtry se dají použít jen v případě, že je medicínsky významná část EEG signálu v jiném frekvenčním pásmu, než odstraňované artefakty [12] a nemůže dojít k ovlivnění zbylé části EEG signálu. Většina významných artefaktů má ovšem frekvenční pásmo překrývající se s frekvenčním pásmem významné mozkové aktivity a tyto filtry jsou pro ně nepoužitelné [17].

Mezi sofistikovanější metody odstranění artefaktů patří metoda lineární regrese [12]. Tato metoda potřebuje snímat referenční kanál, obsahující informace o artefaktu. Referenční kanál využívají i adaptivní filtry, které pomocí tohoto kanálu mění svoje váhy. Do filtru vstupuje referenční kanál spolu se zpětnou vazbou z výstupu. Následně se filtr adaptuje a adaptovaný výstup z filtru je odečten od zašuměného EEG signálu [26]. Adaptivní filtry pro adaptaci nejčastěji využívají metodu nejmenších čtverců (LMS - Least-mean squares) [17]. Pro odstranění artefaktů se v některých studiích využívá Wienerův filtr [17]. Významnými filtry pro odstranění artefaktů jsou také Bayesovské filtry, založené na pravděpodobnostním rámci [12]. Mezi tyto filtry patří například Kalmanův filtr či částicový filtr [17]. Pro odstranění artefaktů z EEG záznamů se využívají i metody rozkladu zdrojů, které se snaží rozložit signál z každého kanálu do základních vln. Jedná se nejčastěji o metodu SSA (Singular spectrum analysis - singulární analýza spektra), EMD (Empirical mode decomposition - empirický režim rozkladu) či vlnkovou transformaci (WT - Wavelet transform). SSA vytváří z 1D signálu matici za pomoci zpoždění a následně využívá SVD (Singular value decomposition - rozklad singulární hodnoty) [27]. EMD metoda využívá amplitudovou či frekvenční modulaci, díky které je plně řízena daty, nicméně je zároveň náchylná na výskyt šumu v signálu [28]. Tuto náchylnost napravuje upravená metoda EEMD (Ensemble empirical mode decomposition) pomocí průměrování. Vlnková transformace je populární časově-frekvenční analýza, která dokáže rozložit signál na různé kmitočtové složky [29].

Pro odstranění artefaktů z EEG záznamů jsou hojně využívány metody slepé separace zdrojů (BSS - blind source separation) [17]. Tyto metody předpokládají lineární kombinaci zdrojů výsledného EEG záznamu. BSS metody rozloží EEG signál na jednotlivé zdroje (komponenty). Poté se odstraní komponenty reprezentující daný artefakt a signál se opět složí ze zbylých komponent. Mezi BSS metody patří například PCA (principal component analysis - analýza hlavních komponent), ICA (independent component analysis - analýza nezávislých komponent) či CCA (canonical correlation analysis - kanonická korelační analýza) metoda [12]. PCA hledá lineárně nekorelované komponenty v pravoúhlém prostoru, CCA hledá vzájemné nekorelované komponenty s vysokou autokorelací a ICA vytváří nezávislé komponenty na základě statistiky druhého či vyššího řádu [12, 30].

Řada studií se shoduje, že statisticky nezávislý model vyjadřuje vztah artefaktů a mozkové aktivity lépe než pravoúhlý model [12, 31]. Proto se často používají různé přístupy ICA metody (např. FastICA, Infomax, SOBI, atd.). Jednotlivé přístupy ICA metody se od sebe odlišují způsobem, kterým se snaží statistickou nezávislost vypočítat [32]. Jednou z hlavních nevýhod ICA je náhodné rozvržení komponent a s ním související nutnost identifikovat jednotlivé komponenty [31, 33]. V mnoha studiích se řeší identifikace ICA komponent za pomoci experta, což experta časově zatěžuje a vede k zanášení subjektivního vlivu do výsledků [34]. Například ve studii [34] se snažili automatizovat metodu ICA pro odstranění artefaktů z EEG záznamů za pomoci třech

různých metod strojového učení. Autoři tvrdili, že by tento způsob mohl být řešením do budoucna, nicméně výsledky neukazovali příliš velké zlepšení, což autoři připisovali málo rozmanitým klasifikátorům.

Jednotlivé metody se samozřejmě ve studiích různě kombinují a modifikují tak, aby autoři docílili, co možná nejlepších výsledků. Konkrétní přístupy ve studiích zabývajících se problematikou této disertační práce jsou v kapitole 2.2.

2.2 Artefakty v gama pásmu EEG signálu

EEG signál se dělí do pásem podle frekvence EEG vln. Existují čtyři základní EEG pásma, která se běžně analyzují při EEG vyšetření. Delta pásmo má frekvence mezi 0 a 4 Hz. Theta pásmo dosahuje frekvencí EEG vln 4 až 8 Hz. Prvním objeveným EEG pásmem je alfa pásmo (Berger, 1929) s frekvencemi mezi 8 až 12 Hz. Dalším je beta pásmo obsahující frekvence EEG vln 12 - 30 Hz. Jednotlivá EEG pásma mívají typické amplitudy. Obecně se dá říci, že čím menší je frekvence EEG vlny, tím vyšší je její amplituda [35]. Do gama pásma se běžně přiřazují frekvence EEG vln v rozsahu 30 až 100 Hz [36–37]. Horní hranice gama pásma se však pohybuje u různých studií od 80 Hz [38] do 200 Hz v případě, že se jedná o takzvané vysoké gama pásmo ve studii [39]. V této studii rozdělovali autoři gama pásmo na nízké (frekvenční rozsah 30 - 60 Hz) a vysoké gama pásmo.

S vyššími frekvencemi EEG vln gama pásma souvisí i nižší amplituda těchto vln. To je jeden z důvodů, proč bylo gama pásmo popsáno později než ostatní pásma [35]. V současné době je ovšem gama pásmu připisován stále větší význam [39]. Gama pásmo se objevuje ve spojení s kognitivními procesy mozku [37]. Ovlivňuje percepční procesy, pracovní paměť, pozornost, dlouhodobou paměť či motorickou kontrolu [40]. Gama pásmo by mohlo souviset s emocemi [41] a lidským chováním [42]. Podle studie [37] gama pásmo souvisí s pamětí. Ta je základním kognitivním procesem pro ostatní kognitivní procesy, přičemž se zdá, že gama pásmo hraje u paměti důležitou roli především při jejím napojení na nižší frekvence alfa a theta pásma, popřípadě kvůli přesnému časování neurální odpovědi [43]. Podle studie [35] souvisí gama aktivita s paměťovými procesy na nižší úrovni ve smyslových kortexech.

Gama pásmo je významné i při studii neuropsychiatrických onemocnění. U Alzheimerovy nemoci ukazují studie potlačení vln v gama pásmu u nemocných subjektů (v porovnání se zdravými subjekty) při stimulování gama oscilací, naopak u epileptických pacientů se při stimulaci vyskytuje zvýšení výkonu gama pásma, stejně, jako u pacientů s ADHD (Attention deficit hyperactivity disorder - hyperkinetická porucha) [35]. U schizofrenních pacientů v různých studiích popisovali autoři zesílení odpovědi v gama pásmu při pozitivních symptomech (např. halucinacích), naopak zeslabení odpovědi pro negativní symptomy (například deficit paměti či pozornosti) [35]. Obecně se dá říci, že gama pásmo nereprezentuje pouze jednu unikátní funkci nervového systému, ale že je všudypřítomným jevem kortikálního zpracování, neboť se vyskytuje ve velkém množství prováděných úkolů s lišícím se frekvenčním rozsahem [37–38, 43–44]. Při vyšších frekvencích gama pásma dochází obvykle k synchronizaci na kratší vzdálenosti [39].

V praxi se vyskytují čtyři typy gama studií v závislosti na genezi EEG vln v gama pásmu. Prvním typem jsou studie se spontánní gama aktivitou. Jedná se o gama aktivitu, jenž je frakcí celkové EEG energie v každém okamžiku bez inicializace stimulem [38]. Další typy studií již pracují s vnějším podnětem, po kterém je gama aktivita měřena. Evokovaná gama aktivita (eGBA - evoked gamma band activity) je aktivita, která vzniká po stimulaci měřeného subjektu, přičemž evokovaná odpověď je fázově

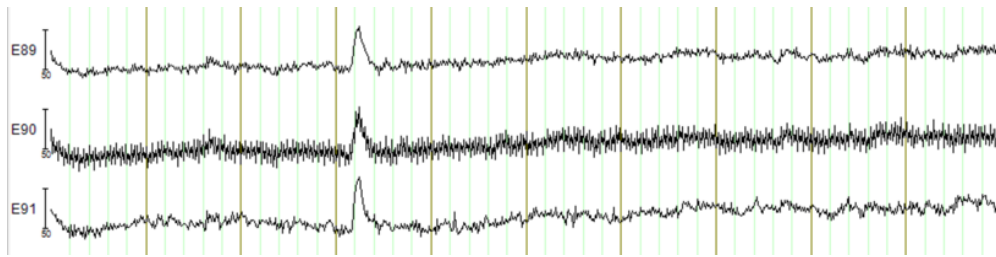
vázána na stimul [43]. eGBA se dá tedy vyhodnocovat pomocí metod průměrování jednotlivých odpovědí na stimul [45]. Třetí typ studií je zaměřen na takzvanou indukovanou gama aktivitu (iGBA - induced gamma band activity). Jedná se opět o odpověď na vnější stimulaci, ovšem tentokrát není výsledná odpověď fázově vázána na stimul [35]. Vyhodnocení tedy nelze provést pomocí průměrování a využívají se například metody časově-frekvenční analýzy [45]. iGBA by mohla v mozku hrát důležitou roli během konstrukce reprodukce objektů jako celku [45]. Čtvrtý typ studie se zaměřuje na ustálenou gama aktivitu (SSR - steady-state response) [39]. Jedná se o řízené elektrické reakce mozku po aplikaci opakujících se podnětů, kdy má stimulem opakující se podnět stejnou frekvenci, jakou chceme v mozku vybudit, dochází přitom k součtu postupných přechodových reakcí gama pásma [35, 39]. V neurologických výzkumech se často analyzuje sluchová ustálená odpověď (ASSR) využívající stimulaci o frekvenci 40 Hz [46]. Existují důkazy, že všechny čtyři druhy vzniklé gama aktivity by mohly být generovány stejnými nervovými obvody [35].

Autoři studie [42] předpokládají, že budoucí výzkum by se mohl zaměřit na způsob modulování gama aktivity pro obnovení narušené nervové funkce. S rostoucím významem připisovaným gama pásmu souvisí i nárůst studií zabývajících se správným zpracováním tohoto signálu. Vzhledem k malé amplitudě gama pásma patří odstranění artefaktů mezi stěžejní problémy při jeho zpracování. V gama pásmu se vyskytují tři základní artefakty: svalový artefakt, sakádický hrotový potenciál a síťový šum. Všechny tři artefakty a studie pokoušející se je odstranit jsou popsány níže. V rámci našich experimentů vzniklo zároveň podezření na existenci technického artefaktu během ASSR experimentů se zdrojem v používaných sluchátkách. I tento artefakt je popsán níže.

■ 2.2.1 Síťový šum

Síťový šum je jedním z nejčastěji se vyskytujících artefaktů v EEG záznamech [47]. Tento artefakt může být potlačen měřením v odstíněných místnostech, ovšem velmi často se pomocí stínění neodstraní celý artefakt a při některých nahrávacích protokolech není možné měřit EEG ve zcela odstíněné místnosti [47]. Síťový šum (viz obrázek 2.1) je artefakt s dobře známou genezí a přesně danou frekvenční charakteristikou, kdy síťový šum kontaminuje EEG signál frekvencemi elektrorozvodné sítě dané země (v České republice je to frekvence 50 Hz) a jejími vyššími harmonickými složkami [48]. Jedná se tedy o artefakt, který zasahuje do gama pásma EEG signálů a je charakteristický sub-Gaussovským rozdělením [49]. Ve studiích se síťový šum běžně odstraňuje pomocí úzkopásmového konvenčního IIR (Infinite impulsive response - nekonečná doba odezvy) filtru typu pásmová zádrž, jenž odstraňuje kompletní složku signálu okolo frekvence 50 Hz [47]. Tento filtr byl použit například ve studii [50].

Ve studii [51] autoři porovnávali úzkopásmové konvenční filtry typu pásmová zádrž u odstranění síťového šumu, konkrétně porovnávali FIR (finite impulsive response - konečná doba odezvy) a Butherworth IIR filtr. Obě metody měly stejné nastavení, včetně řádu, který byl v obou případech nastaven na 100. Nicméně IIR filtr mívá podobnou charakteristiku jako FIR filtr při výrazně nižším řádu filtru [18] a je tedy otázkou, zda je tento přístup autorů správný. Autoři při výběru testovaných metod (FIR a IIR filtr) vycházeli z myšlenky, že medicínsky významná část EEG signálu leží pod 40 Hz, což ovšem neplatí pro gama pásmo EEG. FIR filtr s Kaiserovým oknem ($\beta = 4$) vykazoval podle autorů nejlepší výsledky. V článku se opírali při vyhodnocení především o vizuální ukázkou výkonového spektra před a po odstranění síťového šumu.



Obrázek 2.1. Příklad časové řady artefaktu síťový šum, který je viditelný u prostřední elektrody (E90) s výrazným šumem. Obrázek byl vystřižen ze Softwaru BrainVision Analyzer 2 [52].

Použití pásmové zádrže na odstranění síťového šumu může ovšem vést ke vzniku umělých oscilací s frekvencí blízké mezní frekvenci použitého filtru, čili ke vzniku tzv. ringing artefaktu [47–48, 18]. Při špatném návrhu IIR filtru může dokonce dojít k fázovému posunu signálu, což by znehodnotilo například analýzu konektivity EEG signálu [47]. Ve studii [18] autoři aplikovali na odstranění síťového šumu metodu na principu adaptivního odstranění šumu, konkrétně autoregresní model s vnějším vstupem (ARX - Autoregression model with exogenous input). ARX metodu autoři porovnávali právě s IIR filtrem. Kvůli vyhodnocení obou metod využívali autoři simulovaná data, kdy mozkovou aktivitu představovala sinusová vlna o frekvenci 40 Hz. Simulovaný signál mozkové aktivity tedy dostatečně nereprezentoval reálnou mozkovou aktivitu, autoři zároveň necílili na vyhodnocení zachování mozkové aktivity po aplikaci metod. Reálné EEG záznamy byly měřeny na opicích. Podle autorů byla metoda ARX ve studii optimálně nastavena.

Autoři studie [48] si kladli za cíl odstranění sakádického hrotového potenciálu - SSP artefaktu (viz kapitola 2.2.2). Nicméně pro správnou funkci jimi navrhovaného postupu potřebovali autoři odstranit síťový šum a zároveň zachovat kompletní mozkovou aktivitu v okolí artefaktu SSP (včetně mozkové aktivity v okolí 50Hz). Pro tento účel využívali autoři adaptivní odstranění šumu za pomoci lineární regrese, která byla postupně aplikována na každý EEG kanál. Součástí metody bylo snímání referenčního signálu obsahujícího síťový šum. Ve studii chybělo statistické vyhodnocení odstranění síťového šumu, autoři pouze konstatovali, že došlo k potlačení výkonu reprezentujícího 50 Hz v grafu časově-frekvenční analýzy a zároveň došlo k zlepšení výsledků jimi navrženého postupu pro odstranění SSP artefaktu.

Adaptivní Wienerův filtr v kombinaci s RBF (Radial based function) byl použit na odstranění síťového šumu ve studii [53]. Ve studii zkoumali odstranění artefaktu z EEG i EKG (elektrokardiografie) záznamů. RBF je neuronová síť, která je nelineární a rozšiřuje tedy rámec lineárního Wienerova filtru. RBF je ovšem metoda s učitelem a je potřeba ji nejprve natrénovat. Pro vyhodnocení autoři zkombinovali EEG signál se simulovaným síťovým šumem (sinusová vlna s různou amplitudou a frekvencí od 48,5 Hz po 51,5 Hz). Na základě znalosti původního EEG signálu vyhodnocovali autoři výsledky pomocí křížové korelace či SIR (signal to interference ratio - poměr signálu-rušení). Metoda byla porovnána s dalšími metodami filtrování, například Kalmanovým filtrem. Podle autorů byl jimi navržený postup nejlepší z porovnávaných metod.

Ve velkém množství studií byla aplikována metoda ICA pro odstranění síťového šumu. Ve studii [54] využili autoři rozšířenou Infomax metodu pro odstranění očních artefaktů a síťového šumu. Před aplikací testované metody přidali autoři k EEG záznamům simulovaný síťový šum. Ve studii chybí jakékoli statistické vyhodnocení výsledků metody. Výsledky byly zhodnoceny vizuálně podle časové řady a výkonového spektra čtyři sekundy dlouhého úseku EEG dat před a po odstranění artefaktů. Ve spektrální oblasti lze i po odstranění síťového šumu zahlédnout v okolí 60Hz (frekvence elektrorozvodné

sítě v USA) mírné navýšení výkonu, což by mohlo poukazovat na zůstávající rezidua po aplikaci ICA metody.

Ve studii [49] využívali autoři ICA pro odstranění více druhů artefaktů včetně síťového šumu. Pro odstranění síťového šumu porovnávali autoři rozšířenou Infomax metodu s PCA metodou. Identifikaci komponenty vhodné k odstranění síťového šumu provedli autoři pomocí průměrného výkonu v okolí 1. harmonické frekvence síťového šumu. Podle autorů byla metoda ICA vhodnější než metoda PCA při použití na odstranění síťového šumu. Studii nicméně chybí statistické vyhodnocení odstranění síťového šumu a informace o množství zachované mozkové aktivity po aplikaci testovaných metod. Autoři zakládali své výsledky na množství výkonu rozloženého v okolí 1. harmonické frekvence síťového šumu pro jednotlivé komponenty. U PCA metody objevili autoři většinu výkonu v prvních komponentách, které by měly podle autorů zároveň obsahovat i velké množství mozkové aktivity. Odstraněním těchto komponent by tedy došlo i k odstranění mozkové aktivity. U ICA metody vyšel autorům 75 % výkonu ve 3. komponentě. Autoři již ale nediskutují, zda se v této komponentě nevyskytuje i mozková aktivita.

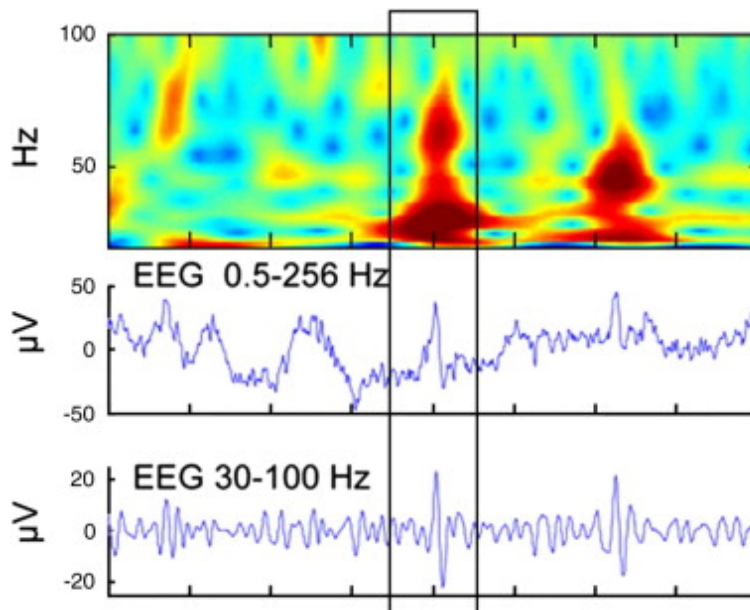
ICA metoda byla aplikována pro odstranění síťového šumu i ve studiích využívajících jiných systémů snímajících elektromagnetický signál mozku. Escudero a kolektiv použil ICA metodu ve studiích [55–57] mimo jiné pro odstranění síťového šumu z MEG (magnetoencefalografie). Pro automatickou identifikaci komponent reprezentujících síťový šum využili autoři studií výkonové spektrum mezi 49,5 a 50,5 Hz. Jakmile výkon v tomto frekvenčním pásmu překročil předem stanovenou hranici, byla daná komponenta odstraněna. Ve studii [58] využívali autoři ICA metodu pro odstranění síťového šumu z intrakraniálního EEG záznamu.

Leske a kolektiv odstraňovali síťový šum ve studii [47] pomocí spektrální interpolace u MEG a EEG záznamů. Spektrální interpolace se prováděla ve třech krocích. Nejprve bylo vytvořeno spektrum příslušného signálu pomocí diskretní Fourierovy transformace (DFT), následně byly interpolovány hodnoty spektra v okolí 50 Hz a nakonec byl upravený signál pomocí inverzní DFT převeden zpět do časové řady. Spektrální interpolaci porovnávali autoři s konvenčním filtrem, DFT filtrem a regresní metodou CleanLine. Pro vyhodnocení autoři využili syntetický signál, který obsahoval jednotkový impuls, jednotkový skok a Gaussovský signál simulující evokovanou odpověď. Syntetický signál tedy sloužil k identifikaci vlastností jednotlivých metod, nikoli k vyhodnocení správnosti odstranění artefaktu z EEG záznamů. Dále autoři využili spánkové EEG záznamy měřené v reálném prostředí a MEG záznamy, do kterých autoři přidali simulovaný síťový šum. Pro vyhodnocení byla využívána odmocnina střední kvadratické chyby (RMSE - root mean square error). U syntetického signálu vykazovala velmi dobré výsledky metoda CleanLine. Ovšem v kombinaci s ostatními soubory dat autoři určili, že navržená metoda spektrální interpolace předčila ostatní testované metody při odstraňování síťového šumu. Naneštěstí přímo u EEG záznamů chyběla informace o mozkové aktivitě v pozadí artefaktu.

■ 2.2.2 Sakádický hrotový potenciál

Dalším artefaktem významně znehodnocujícím gama pásmo EEG signálu je sakádický hrotový potenciál SSP (2.2), jež vzniká na začátku sakád či mikrosakád (přibližně 4 ms po začátku pohybu očí) [59]. Sakády jsou rychlé oční pohyby. Mikrosakády jsou drobné oční pohyby (přibližně $0,04 - 2^\circ$), které jsou vykonávány mimovolně během fixace a jejichž pravý význam zatím není zcela prokázán [60]. Předpokládá se, že mikrosakády by mohly sloužit k udržení ostrosti obrazu na sítnici či k získání dalších informací v pří-

padě problémů rozlišit podrobnosti obrazu [59]. Na začátku těchto očních pohybů vzniká právě SSP artefakt. SP (saccadic potential) artefakt vznikající ze sakádického pohybu očí má stejnou charakteristiku jako SSP artefakt vznikající z mikrosakádického očního pohybu, SSP artefakt z mikrosakádického pohybu očí má ovšem nižší amplitudu [61]. Greenberg a kolektiv v roce 2008 upozornili ve studii [62], že v předešlých studiích velká část domnělé iGBA byla ve skutečnosti generována SSP artefaktem vznikajícím z mikrosakádického pohybu očí a nejednalo se tedy o domnělou kortikální odezvu mozku. Na základě této studie se objevila řada studií zkoumajících, zda může být opravdu iGBA odpověď zaměněna za SSP artefakt a studií zkoumajících charakteristiky tohoto artefaktu (například studie [59, 63–64]).



Obrázek 2.2. Příklad časově-frekvenční analýzy (nahore) a časové řady filtrované pásmovou propustí s mezní frekvencí 0,5-256 Hz (uprostřed), respektive 30-100 Hz (dole). Vyznačená je časová oblast s výskytem SSP. Obrázek je převzat ze studie [59].

Já se ve své práci také zaměřím na SSP artefakt vznikající z mikrosakádického pohybu očí. SSP artefakt s největší pravděpodobností vzniká z aktivity extraokulárních svalů a je ve studiích nejčastěji detekován pomocí systému pro sledování očí (eye trackeru) či radiální elektrookulografie (REOG) [65]. REOG je získáno jako průměr dvou vertikálních EOG (VEOG) elektrod a dvou horizontálních EOG (HEOG) elektrod vztažených k Pz EEG elektrodě. V EEG signálu je SSP artefakt popisován jako ostrý hrot či bifázická vlna, v REOG se SSP artefakt projevuje jako ostré bifázické vychýlení [66]. Vzhledem k bifázickému charakteru artefaktu a stochastickému načasování se SSP artefakt většinou vyruší při průměrování jednotlivých odpovědí na daný vizuální stimul, což je i důvod, proč SSP artefakt zatěžuje především iGBA a nikoli eGBA [66]. SSP artefakt je široko frekvenční signál s frekvencemi v gama pásmu EEG signálu a vyskytuje se většinou 200 - 300 ms po prezentování stimulu [59]. Topografické zobrazení artefaktu záleží na použité referenci, je ovšem výrazný ve frontálních kanálech a jeho amplituda se zvyšuje ve směru pohybu očí [66].

Většina studií se pokoušela odstranit SSP artefakt pomocí ICA metod. Jedna z prvních prací zabývajících se odstraněním SSP artefaktu je studie [66]. Tato studie nejprve popisovala samotný SSP artefakt, následně popisovala možnost detekce SSP artefaktu pomocí systému pro sledování očí či REOG a dále studie porovnávala tři metody pro potlačení SSP artefaktu. Konkrétně autoři studie porovnávali změnu reference EEG

záznamu (re-referencování na průměrnou elektrodu), prostorovou filtraci metodou SCD (scalp current density - povrchová proudová hustota) a metodu ICA, konkrétně rozšířenou (extended) FastICA metodu. Jako vstup do ICA byly použity EEG kanály spolu se čtyřmi EOG kanály, což údajně zlepšilo rozlišení mezi frontální mozkovou aktivitou a SSP artefaktem. Komponenty obsahující artefakt byly dále ručně identifikovány na základě topografického mapování a časové charakteristiky artefaktu. Autoři odstraňovali 3 až 6 komponent. Pro vyhodnocení autoři využívali simulovaný kortikální signál vytvořený pomocí dopředné metody a odmocninu kvadrátu rozdílu používanou na části signálu v různých časech po provedení vizuálního stimulu (podle toho autoři rozlišovali, zda se jedná čistě o iGBA nebo i SSP artefakt). Změna reference podle autorů nedokázala odstranit SSP artefakt, neboť SSP artefakt nemá rovnoměrné rozdělení na povrchu hlavy. Metoda SCD dokázala potlačit SSP artefakt v posteriorních oblastech hlavy, ale zanechávala daný artefakt ve frontálních oblastech, kde je artefakt nejvýraznější. Metoda ICA dle autorů utlumila SSP artefakt, nicméně část SSP artefaktu v signálu stále zůstala.

Od studie [66] se mimo jiné inspirovali i autoři studie [67]. V této studii autoři také detekovali SSP artefakt pomocí uzavřeného filtru s impulzní odezvou odpovídajícího průměrnému normovanému SSP artefaktu. Stejně tak pro odstranění SSP artefaktu použili autoři na segmenty EEG v okolí artefaktu rozšířenou FastICA metodu a komponenty odstraňovali ručně na základě obdobných kritérií jako ve studii [66]. Autoři zde ovšem navíc aplikovali lokalizaci zdrojů založenou na BEM (boundary element method - metoda hraničních prvků) dopředné metodě. Pomocí lokalizace zdrojů autoři lépe vyhodnocovali výsledky potlačení SSP artefaktu pomocí ICA metody. Studie údajně prokázala vhodnost použití ICA metody, kdy byly do značné míry zachovány zdroje mozkové aktivity a zároveň odstraněna většina pravděpodobných očních zdrojů, generujících SSP artefakt. Autoři ovšem sami diskutují subjektivnost tohoto přístupu k odstranění artefaktů, která je kritizována i ve studii [68].

ICA metoda pro odstranění SSP artefaktu s manuální identifikací komponent byla použita i ve studii [69]. Jedná se ovšem o studii zabývající se iGBA u schizofrenních pacientů a použití metody odstraňující SSP artefakty zde bylo pouze popsáno jako součást předzpracování EEG signálu. Nebyla zde tedy statisticky vyhodnocena a diskutována úspěšnost odstranění artefaktů.

Oproti dříve popsaným studiím se Hassler a kolektiv ve studii [68] snažili odstranit SSP artefakt pomocí ICA metody s automatickou identifikací komponent. V této práci nazývali SSP artefakt zkratkou TSP (transient spike potential - přechodný hrotový potenciál), aby autoři zdůraznili, že se jedná o signál vyskytující se v EEG, nikoli získaný sledováním pohybu očí. Autoři ve studii navrhli tak zvanou COSTRAP (correction od saccade-related transient potentials - oprava přechodných potenciálů souvisejících se sádkami) metodu. V ní nejprve detekovali SSP artefakt pomocí výpočtu maxima/minima 1. derivace REOG signálu v krátké době po vizuální stimulaci. Po detekci SSP artefaktu vytvořili autoři ze 3 frontálních elektrod (zatíženy nejvýraznějším SSP artefaktem) virtuální signál, kdy zanechali pouze SSP artefakt a zbytek vybraného úseku vynechali. Virtuální kanály spolu s ostatními tvořily vstup do rozšířeného Infomaxu. Pomocí virtuálních kanálů autoři určili, které komponenty byly nejvíce zatíženy SSP artefaktem a tyto komponenty následně odstranili. Pro vyhodnocení metody byla použita inverzní úloha, která po použití COSTRAP již nezobrazovala zdroje v pozadí očí. Dále byly pro vyhodnocení upraveny signály, v kterých byl úsek reprezentující SSP artefakt nahrazen pomocí interpolace kubickými spliny. Odstranění mozkové aktivity zde bylo vyhodnoceno pozorováním změny ERP (Event-related potential - evokovaný potenciál). Autoři

aplikovali obdobný postup pro odstranění SSP artefaktu i ve studii [70], zde byl již použit i systém pro sledování očí.

Ve studii [48] bylo testováno odstranění SSP artefaktu pomocí třech různých adaptací regresních technik a to u třech subjektů. Autoři předpokládali, že artefakt v jednotlivých EEG kanálech lze rekonstruovat pomocí kombinace EOG signálů z obou očí. Nejprve byly SSP artefakty detekovány v HEOG pomocí prahové hodnoty. Následně bylo ještě ověřeno, že šlo skutečně o SSP artefakt pomocí výpočtu korelace průměru levého a pravého EOG s náhodným průběhem v EEG. Po úspěšné detekci byl již artefakt odstraňován pomocí regresních technik. Pro otestování odstranění SSP artefaktu autoři využívali představy, že artefakt se vyskytuje v konkrétním časovém okně po vizuálním stimulu. Vyhodnocení zda byla odstraněna i mozková aktivita bylo v práci provedeno pouze vizuální kontrolou časově-frekvenčního grafu. Podle autorů byla snížena kontaminace signálu SSP artefaktem, zároveň ale autoři diskutují riziko zvýšení artefaktu při špatném odhadu vah regresní analýzy.

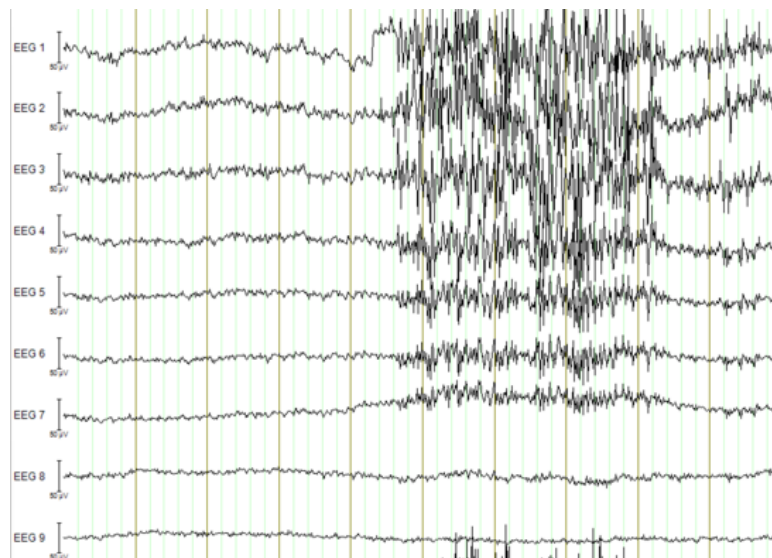
Ve studii [60] porovnávali autoři lineární regresi a metodu ICA pro odstraňování očních artefaktů, včetně SSP artefaktu. Studie se zaměřila nejen na odstranění, ale i popis veškerých očních artefaktů a pro obě části využívala systém pro sledování očí. Před samotnou vizuální stimulací všichni dobrovolníci provedli několik úkonů simulujících jednotlivé oční artefakty (pohyby očí, mrkání) i fixaci očí na kříž. Tato část měření byla následně využita pro odhad parametrů lineární regrese i automatickou identifikaci ICA komponent obsahujících artefakt. Automatická identifikace komponent využívala faktu, že v části fixace očí by se neměly vyskytovat oční artefakty. Pokud průměrný rozptyl v segmentech s artefakty přesahoval průměrný rozptyl v segmentech bez artefaktů o 10 %, byla daná komponenta odstraněna (poměr rozptylů byl tedy nastaven na 1,1). Ve studii autoři využívali ICA metodu Infomax. Pro statistickou analýzu využívali autoři na shlucích založený neparametrický permutační test. Výsledky ukazovaly, že použití lineární regrese nedostatečně či nadměrně korigovalo oční artefakty. Nicméně studie se zaměřovala na všechny oční artefakty naráz nikoli pouze na SSP artefakt. ICA metoda naopak vedla k podstatnému potlačení očních artefaktů a automatické odstranění komponent bylo minimálně stejně kvalitní, jako manuální odstranění expertem.

Relativně vyřešený problém s potlačením SSP artefaktu naznačuje i velmi nízký počet studií zaměřených na toto téma v posledních 5 letech. Dimigen ve své studii [71] sice nejprve tvrdí, že je obtížné modelovat SSP artefakty pomocí ICA, nicméně následně se zaměřuje na potlačení SSP artefaktu (a dalších očních artefaktů) pomocí metody založené právě na článku [60]. Dimigen mimo jiné analyzuje vliv mezní frekvence horno- a dolno-propustných FIR filtrů během předzpracování dat. V práci je opět použita ICA metoda Infomax s automatickou detekcí artefaktových komponent pomocí poměru rozptylů segmentů s artefaktem a bez artefaktu. Ve studii byl dále sledován vhodný práh tohoto poměru. Výsledky studie potvrzují, že ICA metoda dokáže potlačit oční artefakty (včetně SSP artefaktu) téměř kompletně s velmi nízkým znehodnocením neurální aktivity. Ideální práh poměru rozptylů byl také potvrzen na hodnotě 1,1.

V další práci [72] již Dimigen tvrdí, že navzdory možnosti vznikajících reziduí lze vyladěnými ICA postupy oční artefakty téměř zcela potlačit, a to včetně SSP artefaktu. Mezi další práce s posledních let zmiňující SSP artefakt patří studie [73], která se však nezabývá potlačením artefaktu. Autoři pouze analyzují, že při lucidním snění je údajná neurální aktivita o frekvenci 40 Hz způsobena právě SSP artefaktem.

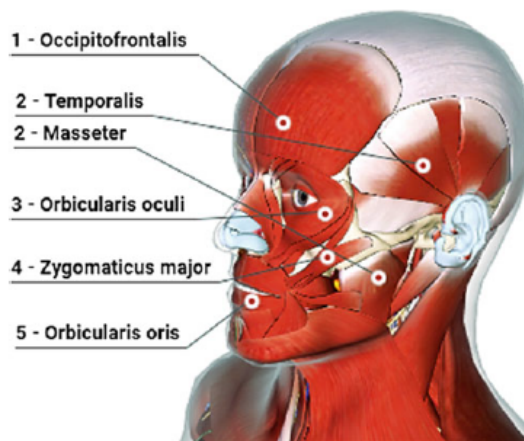
■ 2.2.3 Svalový artefakt

Svalový artefakt (viz obrázek 2.3) je již delší dobu známý artefakt, který vzniká kontrakcí krčních svalů a svalů hlavy a zasahuje do gama pásma EEG signálu [74]. Svalový artefakt je běžný, velmi variabilní artefakt s výraznou amplitudou (o několik řádů vyšší než je amplituda mozkové aktivity) a citlivostí na řadu kognitivních procesů [75]. Tento artefakt má široké frekvenční spektrum od 20 Hz po 300 Hz (některé menší svaly tvoří svalový artefakt až do frekvence 600 Hz), přičemž většina výkonu svalového artefaktu je v nižší oblasti spektra [76]. Svalový artefakt je tvořen činností více nezávislých svalových skupin [75]. Hlavními zdroji svalových artefaktů jsou přitom frontální (zvrásnění obočí) a temporální (zatnutí čelisti) svaly [77]. Ve studii [78] autoři zkoumali vliv 5 různých svalových skupin obličeje na vzniklé svalové artefakty (viz obrázek 2.4). Autoři prokázali, že temporální a frontální svalové skupiny mají největší vliv na kontaminaci EEG signálu svalovými artefakty. Sval zodpovědný za žvýkání má maximální výkon v okolí pásma 50 - 60 Hz, zatímco sval zodpovědný za zvrásnění obočí má maximální výkon okolo pásma 30 - 40 Hz [76]. Svalové artefakty mají nejvyšší výkon v okrajových elektrodách (temporální svalové skupiny v temporální oblasti a frontální svalové skupiny ve fronto-temporální oblasti [78]), nicméně zasahují i do centrálních elektrod a dle některých studií se vyskytují i v EEG signálech, kde se subjekty snaží záměrně nekontaminovat signál zatínáním svalů [76]. Díky častému výskytu a komplikovanému odstranění svalových artefaktů (podle studie [76] lze hůře odstranit především svalový artefakt generovaný malými svaly) existuje velké množství studií zabývajících se jeho potlačením.



Obrázek 2.3. Příklad časové řady svalového artefaktu vzniklého při stisknutí čelisti a propagujícího se napříč elektrodami. Obrázek byl vystřižen ze Softwaru BrainVision Analyzer 2 [52].

Autoři studie [79] se zaměřili na vliv potlačení svalového artefaktu na detekci epileptické aktivity. Analýza probíhala retrospektivně, kdy epileptickou aktivitu vyhodnocovali čtyři experti u EEG záznamů zašuměných svalovými artefakty, EEG záznamů po potlačení svalových artefaktů pomocí BSS metod a EEG záznamů při navozené paralýze. Autorům vyšlo, že potlačení svalových artefaktů, stejně jako navozená paralýza, zlepšuje úspěšnost detekce epileptické aktivity. Nicméně potlačení svalových artefaktů zlepšovalo EEG interpretaci především u výrazně zašuměných EEG záznamů.



Obrázek 2.4. Příklad významných zdrojů svalového artefaktu. Jedná se o latinské názvy a umístění svalů hlavy, které autoři studie vyhodnotili jako významné zdroje artefaktu. Obrázek je přebrán ze studie [78].

Ve studii [80] se autoři zaměřili na klasifikaci spánkových fází, ovšem tentokrát pomocí metody umělé neuronové sítě (ANN - artificial neural network). Autoři zjišťovali, zda odstranění svalového či očního artefaktu dokázalo zlepšit klasifikaci. Pro odstranění obou artefaktů využívali autoři adaptivní filtraci. Adaptivní filtr byl zde tvořen jednoduchým filtrem typu FIR a adaptace byla provedena za pomoci normalizované metody nejmenších čtverců (NLMS - normalized least-mean squares). Artefaktem kontaminované segmenty EEG byly vybrány automaticky pomocí korelace s EMG (elektromyografie), popřípadě EOG signálem. Ty zároveň sloužily jako referenční signály adaptivního filtru.

Ve studiích [81] a [82] bylo adaptivní filtrací pomocí neuronových sítí odstraňováno více druhů artefaktů. Podle studie [81] je mozek komplexním nelineárním systémem a je tedy potřeba použít nelineární adaptivní filtr. V této studii tedy autoři využívali ANFIS-FLNN (adaptive neural fuzzy interference system-functional link neural network), kde ANFIS zaručoval nestacionaritu a FLNN nelinearitu filtru. Výstup filtru byl opět odečten od zašuměného signálu. Validaci výsledků provedli autoři pomocí výpočtu korelačního koeficientu mezi nezašuměnou částí EEG signálu a vyčištěným EEG signálem (udává informaci o odstranění artefaktu), dále pak mezi naměřeným EMG signálem ze 2 elektrod a vyčištěným EEG signálem. Dvě elektrody ovšem neudávají komplexní informaci o svalovém artefaktu ze všech potenciálních zdrojů [74]. Ve studii [82] použili autoři také nelineární neuronovou síť, tentokrát dopřednou NARX (nonlinear autoregressive with exogenous input) síť učenou pomocí FLM (firefly Levenberg-Marquardt) algoritmu. Autoři vyhodnocovali metodu pomocí uměle vytvořených dat, kdy z online databáze získali čisté EEG signály a signály z EMG, EOG a EKG (Elektrokardiografie) modalit. Signály z ostatních modalit použili autoři jako referenci a zároveň je přidali do EEG signálu, čímž simulovali jednotlivé artefakty. Autoři přitom nebrali ohled na prostorové uspořádání artefaktů ani jejich vzájemnou kombinaci u reálného EEG. Adaptivní filtraci použili i autoři studie [83]. Konkrétně autoři využili metodu NLMP (normalized least power) a to na více druhů artefaktů, včetně svalového. Autoři sice tvrdí, že jim algoritmus funguje, nicméně i zde byl využit pouze simulovaný signál.

Autoři studie [84] navrhli nové řešení pro potlačení svalových artefaktů, které nazývají iCanClean (implementing canonical correlation to cancel latent electromagnetic artifacts and noise - implementace kanonické korelační analýzy k odstranění latentních elektromagnetických artefaktů a šumu). Toto řešení měří referenční svalový signál, jenž

následně využívá pro metodu CCA, kde jsou šumové komponenty hledány pomocí korelace s referenční elektrodou. Metoda dále počítá projekci komponent do EEG pomocí lineární regrese. Autoři počítají i s variantou bez nutnosti nahrávání referenčního signálu, kdy referenci vytvářejí z EEG signálu pomocí prostorového filtru s pásmovou propustí o mezních frekvencích 5-45 Hz. Autoři pro vyhodnocení metody využívali vlastní elektromagnetický fantom lidské hlavy. Výsledkům chybí statické vyhodnocení. Navíc metoda vytvoření referenčního signálu je příliš zjednodušená a může vést k falešným výsledkům.

Nutnost regresních modelů a adaptivních filtrů nahrávat referenční kanál má řadu nevýhod. Referenční kanál nesmí být autokorelován. Využití referenčních signálů proto není vhodné pro potlačení svalových artefaktů [85–86]. Pohyby svalů totiž produkují velmi dynamický artefakt, pro jeho popsání by tedy bylo potřeba větší množství referenčních kanálů [87]

Prostorovou adaptivní filtraci, konkrétně AFOP (adaptive filtering by optimal projection - adaptivní filtrace optimální projekcí) testovali ve studii [26]. Jedná se o způsob adaptivní filtrace, kdy autoři získávali z části EEG signálu bez přítomnosti artefaktu kovarianční matici, tu následně využívali k úpravě části signálu s artefaktem. Aby se nejednalo o filtraci pouze na základě prostorové informace, autoři prováděli adaptivní filtraci ve třech různých frekvenčních pásmech (pod 8 Hz, 8 - 13 Hz a nad 13 Hz). Takto sice autoři přidali do filtrace částečně frekvenční informaci, tato informace byla ale velmi zobecněná. Data autoři měřili při speciálně navrženém protokolu, kde dobrovolníci na pokyn zůstávali v klidu nebo vytvářeli daný artefakt (v případě svalového artefaktu žvýkali či pohybovali čelem). Metoda byla porovnána s automatickou i manuální ICA metodou JADE (joint approximation diagonalization of eigen-matrices). AFOP poskytoval údajně lepší výsledky než JADE metody, kdy manuální verze údajně překonávala automatickou verzi JADE. Výsledkům ovšem chybělo statistické podložení.

Ve studii [88] autoři porovnávali 2 prostorové metody potlačující svalové artefakty. Nicméně autoři se zaměřovali na speciální případ terapie využívající transkraniální mozkové stimulace. Čistě prostorovou informaci pro odstranění svalového artefaktu využívali autoři studie [89]. V této studii byla na artefakt aplikována STAR (sparse time artifact removal) metoda, která taktéž využívá kovarianční matice z části EEG signálu bez přítomnosti artefaktu. Konkrétně využívala lineární kombinaci kanálů pro nahrazení zašuměného kanálu. Autoři ve studii udávali omezení svojí metody, která je použitelná mimo jiné pouze v případě, kdy se artefakty na různých kanálech časově nepřekrývají. To ovšem není zaručeno u všech případů svalových artefaktů [77]. Svalový artefakt je navíc komplexní [27] a zdá se, že pro jeho odstranění je zapotřebí více informací, než pouze prostorová informace povrchového EEG signálu.

Zajímavý přístup použili Janani a kolektiv ve studii [74]. Autoři testovali myšlenku, že by svalový artefakt mohli nalézt identifikací zdrojů EEG pomocí inverzní úlohy. Svalový artefakt by totiž měl mít svoje zdroje mezi kůží a lebkou, kdežto mozková aktivita má svůj zdroj uvnitř mozku měřeného subjektu. Po identifikaci zdrojů autoři použili dopřednou úlohu pro opětovné sestavení EEG signálu bez zdrojů nepocházející z mozku subjektu. Jedná se tedy také o jistý druh prostorové filtrace. Autoři použili dopřednou metodu BEM a následně metodu sLORETA (standardized low resolution electromagnetic tomography) pro výpočet inverzní úlohy. Pro statistické vyhodnocení využívali autoři EEG záznamy naměřené u stejných subjektů před a po navození farmakologické paralýzy. Autoři tím získávali data bez a se svalovým artefaktem a mohli tak provést statistické vyhodnocení pomocí párových testů. Navržená metoda byla porovnáвана s ICA metodou SOBI (second order blind identification - slepá identifikace druhého

řádu). Obě metody vykazovaly srovnatelné výsledky, navrhovaná metoda je tedy podle autorů použitelná pro odstranění svalových artefaktů. Nicméně tato metoda nedokázala odstranit všechny svalové artefakty, což autoři připisovali chybnému promíchání fyziologických a svalových zdrojů či výskytu svalového artefaktu generovaného krčními svaly, které jsou již mimo rozsah modelu.

Řada článků využívala pro odstranění svalových artefaktů metody rozkladu zdrojů na základní vlny. Vzhledem k faktu, že tyto metody pracují s každým kanálem samostatně, dají se použít i na jednorázové ambulantní EEG. Například ve studiích [90] a [91] používali autoři SSA metodu. Ve studii [92] nebyla metoda SSA použita přímo k odstranění artefaktů, ale k vytvoření vícedimenzionálního signálu z jednorázového EEG. Na vzniklý signál mohla být následně aplikována ICA metoda (konkrétně metoda SOBI). Tento přístup byl porovnáván s obdobným přístupem, kdy pro vytvoření vícedimenzionálního signálu byla použita jiná dekompoziční metoda, konkrétně EEMD.

Ve studii [27] autoři porovnávali rozšíření SSA pro více kanálů (MSSA - multivariate singular spectrum analysis) s vlnkovou transformací a metodou LAMIC (lagged auto-mutual information clustering). Metoda LAMIC využívala rozklad pomocí BSS metody TDSEP (temporal de-correlation source separation) a zároveň klastrovací hierarchický přístup. Autoři využívali pro porovnání simulovaná data, která získávali z online databází. Na EEG signál neobsahující artefakt byl namodulován svalový artefakt získaný z EMG elektrod umístěných na nohách jiného subjektu. Simulovaný artefakt tedy úplně neodpovídal reálné situaci. Tento přístup byl kritizován i ve studii [93].

Ve studii [28] autoři porovnávali odstranění svalového artefaktu ze všech kanálů naráz s odstraněním artefaktu po jednotlivých kanálech. Pro odstranění artefaktu ze všech kanálů naráz použili autoři klasickou metodu CCA a porovnávali ji s kombinací metod EEMD (vytvoření vícedimenzionálního signálu z 1D signálu) a CCA (odstranění artefaktu). Tato kombinace byla aplikována na každý kanál zvlášť. Pro porovnání metod používali autoři simulovaný signál, kde kortikální aktivitu EEG modelovali pomocí 4 sinusových vln. Svalový artefakt byl získán filtrací pomocí pásmové propusti s mezními frekvencemi 20 a 60 Hz. Rozmístění svalového artefaktu v prostoru bylo vytvořeno náhodně směšovací maticí. Pro evaluaci využili autoři RMSE a korelační koeficient. Autory navrhovaná kombinace metod EEMD-CCA sice vykazovala kvalitní výsledky, nicméně na testovaných datech nemohlo být ověřeno chování při reálném prostorovém rozložení artefaktu. To je podstatný nedostatek vzhledem k faktu, že obě testované metody se lišily právě tím, že metoda EEMD-CCA nebrala v potaz prostorové rozložení.

Ve studii [94] testovali autoři další rozšíření metody EMD, konkrétně metodu MEMD (multivariate empirical mode decomposition). Toto rozšíření umožňovalo metodě rozkládat vícekanálový EEG signál. Po rozložení signálu byl artefakt odstraněn pomocí výkonového spektra jednotlivých modálních funkcí. Autoři totiž předpokládali, že kortikální EEG aktivita a svalový artefakt se vyskytují v jiných frekvenčních pásmech a tak jednoduše odstraňovali všechny modální funkce reprezentující frekvenční pásmo od 20 Hz výše. To je samozřejmě přístup pro nás nepoužitelný, neboť gama pásmo se frekvenčně překrývá se svalovým artefaktem (viz kapitola 2.2).

Heydari a kolektiv ve své práci [29] také předpokládali neprotínající se frekvenční pásma mozkové aktivity (podle autorů se jedná o aktivitu do 30 Hz) a vysokofrekvenčního šumu, který se snažili odstranit. Mezi tento šum zařazovali autoři i svalový artefakt. Autoři využívali diskretní vlnkovou transformaci v kombinaci s adaptivním filtrem, kdy pomocí diskretní vlnkové transformace získali vysokofrekvenční složky a ty následně použili jako vstup do adaptivního filtru typu FIR. I v této práci evidentně autoři nepočítali s analýzou gama pásma EEG.

Metody odstraňující svalový artefakt čistě na bázi vlnkové transformace byly porovnány ve studii [95]. U všech porovnávaných metod bylo využíváno faktu, že většina kortikální EEG aktivity je obsažena v několika koeficientech vzniklých po vlnkové transformaci. Pro identifikaci koeficientů jež je potřeba odstranit se musí vypočítat hranice. V této studii autoři porovnávali 5 metod diskrétní vlnkové transformace (DWT - discrete wavelet transform) s pěti různými metodami odhadu hranice. Nejlepších výsledků podle autorů dosahovala metoda DDDT-DWT (Double density dual tree-discrete wavelet transform) s metodou odhadu hranice Soft thresholding (měkké prahování).

Velké množství článků odstraňovalo svalové artefakty pomocí metody ICA. Mezi nejčastější komplikace ICA patří nutnost identifikace komponent obsahujících artefakty. Ve studii [96] prováděli ruční identifikaci komponent dva nezávislí experti. Studie cílila na EEG záznamy od epileptických pacientů a autoři využívali ICA metodu JADE. Porovnávali přitom použití metody JADE, kombinace metody JADE a konvenčního filtru typu pásmové propusti (0,3 - 35 Hz) a samotného konvenčního filtru. Autoři tvrdí, že nejlepší výsledky pro epileptické záznamy prokázala kombinace metod JADE a pásmového filtru, ale tato kombinace je nepoužitelná pro analýzy gama pásma EEG.

Ruční identifikace ICA komponent zatěžuje experta a zanáší do odstraňování artefaktů problém subjektivity [97]. Většina studií se tedy pokoušela o automatickou identifikaci komponent. Ve studii [98] autoři použili ICA (konkrétně FastICA metodu) s automatickým odstraněním svalových artefaktů. Podle autorů má ICA problém s odstraněním svalového artefaktu u krátkých EEG záznamů s velkým počtem kanálů. Autoři řešili tento problém pomocí promítnutí do podprostorů. Celá metodika byla aplikovaná na krátké EEG segmenty. Automatická identifikace svalových artefaktů zde byla provedena pomocí výkonové spektrální hustoty. Autoři tvrdili, že testovaná metodika se hodí k odstranění značně nestacionárních signálů, které se mění v rámci několika sekund.

Studie [99] a [100] využívali kombinaci ICA a vlnkové transformace. Ve studii [99] se autoři snažili online odstranit svalový artefakt a artefakt vzniklý mrkáním. Autoři používali metodu FastICA a artefakty ve vzniklých komponentách identifikovali pomocí diskrétní vlnkové transformace. Metoda spoléhala na frekvenční vlastnosti svalových artefaktů. K vyhodnocení využili autoři data z online databáze a regresní analýzu. Data byla rozdělena na data obsahující a neobsahující sledovaný artefakt. Ve studii [100] naopak použili autoři diskrétní vlnkovou analýzu před vstupem do FastICA metody. Celá metoda se nazývá WICA (wavelet-independent component analysis). Automatická identifikace komponent reprezentujících artefakty byla provedena korelačním koeficientem, kterým byly komponenty porovnány se vzorovými signály. Autoři si všimli, že bylo svalovým artefaktem kontaminováno velké množství komponent, přičemž metoda odstraňovala jen ty nejvíce kontaminované. Data byla brána z motorické studie a jako validaci WICA metody použili autoři vyhodnocení správné klasifikace motorických úkonů pomocí SVM (support vector machines).

SVM metodu kombinovali s ICA ve studiích [97, 101]. V těchto studiích sloužila SVM metoda k identifikaci komponent obsahujících artefakty. SVM je metoda s učitelem a bylo tedy potřeba ji nejprve natrénovat na vzorových datech. Ve studii [101] použili autoři ICA metodu FastICA. FastICA vytvořila statisticky nezávislé komponenty, na těch se následně spočítaly příznaky a tyto příznaky vstupovaly do natrénovaného SVM, pomocí kterého se následně identifikovaly komponenty reprezentující jednotlivé artefakty. Ve studii nicméně chybělo kvalitní statistické vyhodnocení. Studie [97] využívala pro odstranění artefaktů obdobný postup. Autoři aplikovali tentokrát ICA metodu Infomax a celkově počítali 14 příznaků. Pro validaci správné identifikace komponent používali autoři výpočet ROC (receiver operating characteristic) parametrů, kde jako

zlatý standard posloužila informace od expertů. Samotné odstranění artefaktů bylo provedeno za pomoci výpočtu odstupu signálu od šumu (SNR - signal-to-noise ratio), přičemž část signálu bez artefaktů byla identifikována vizuálně. Při vyhodnocení tedy získali autoři informaci o tom, zda byl odstraněn artefakt, již však nezískali informaci, zda nebyla odstraněna i část medicínsky podstatného signálu.

Využití strojového učení, včetně SVM, je obecně jedním z trendů posledních let. U předzpracování EEG se strojové učení často využívá k identifikaci artefaktů (jako například ve studii [102], kde byly svalové artefakty identifikovány pomocí konvolučních neuronových sítí). Strojové učení se často aplikuje na potlačení svalových artefaktů při nahrávání 1-kanálového EEG. Příkladem je i studie [103], kdy byla pro potlačení svalového artefaktu využita kombinace SSA a NNR (neural network regressor). Většina studií se však zaměřuje na konvoluční neuronové sítě (CNN - convolution neural network) metodu SVM. I zde se však jedná o metody s učitelem. Autoři studie [104] využívali SVM pro identifikaci svalového artefaktu, úseky s identifikovaným artefaktem byly následně rozloženy pomocí vlnkové transformace a vlnkové koeficienty byly dále opraveny pomocí non-local mean algoritmu (NLM). Jedná se opět o metodu s učitelem, kterou je potřeba nejprve natrénovat. Vyhodnocení navíc probíhalo převážně pomocí jednokanálového simulovaného EEG rozděleného na segmenty.

Ve studii [105] autoři využívali dvou sekundové úseky, kdy stejný dataset (simulovaného signálu) využívali pro trénování CNN i pro následnou validaci. Výsledky potlačení svalového artefaktu prezentované ve studii tak nelze vztáhnout obecně na jakékoli datové soubory. Obdobný problém se vyskytoval i ve studii [106]. Předtrénovanou CNN využívali také autoři ve studii [107]. Metoda je určena na 1-kanálové EEG a autoři pro analýzu výsledků opět využívali simulovaný signál. Srovnání s ostatními metodami sice ukazuje lepší výsledky pro publikovanou metodu, nicméně autoři porovnávali natrénovanou metodu s metodami bez učitele, z výsledného srovnání tak nelze vyvozovat žádné závěry.

Uměle vytvořená data byla použita pro trénování CNN metody ve studii [108]. Autoři studie se tentokrát nezaměřovali pouze na svalový artefakt. Opět se jedná o metodu testovanou pomocí jedno-kanálového EEG. Autoři sice tvrdili, že metoda může být aplikována i na hdEEG data pokud se bude aplikovat pro každý kanál zvlášť, nicméně touto metodikou se absolutně zanedbává prostorový charakter artefaktů. Zajímavé na studii [108] však bylo využití známé evokované odpovědi pro vyhodnocení úspěšnosti potlačení artefaktů na reálném EEG. Předpokládá se přitom, že artefakty potlačí evokovanou odpověď. Bohužel autoři využívali zvukovou ERP, jejíž frekvenční složka se nepřekrývala s frekvenčním pásmem svalového artefaktu. Navíc neproběhlo kvantitativní vyhodnocení této analýzy.

Ve studii [109] se autoři zaměřili čistě na řečový artefakt. Autoři navrhli SAR-ICA (speech artifacts removal-independent component analysis), kde pro vytvoření komponent sloužila metoda FastICA. Dále autoři rozdělili komponenty na segmenty a pomocí informace z EMG záznamu měřeného z brady, určili segmenty reprezentující artefakt. Pokud bylo více jak 33 % segmentů v komponentě identifikováno jako artefakt, byla celá komponenta odstraněna. Pro vyhodnocení počítali autoři snížení korelace vyčištěného EEG a naměřeného EMG signálu. Ve studii [110] použili autoři ICA metodu SOBI pro odstranění svalového a očního artefaktu, zatímco pro odstranění síťového šumu a srdečního svalu použili adaptivní filtr. Studii nicméně chybí jakékoli statistické vyhodnocení, zhodnocení je zde převážně formou vizuální kontroly částí signálu.

Autoři studie [111] vytvořili novou ICA metodu, konkrétně metodu IMICA (informed multidimensional independent component analysis). Tato metoda je založena na me-

toďe Infomax, narozdíl od ní však vytváří maximálně nezávislé podprostory na základě informace od referenčního zdroje a výpočtu Pearsonova korelačního koeficientu. Autoři testovali tento nový přístup pro odstranění svalového a očního artefaktu. Svalový artefakt vytvářeli při nahrávání dobrovolníci pomocí opakovaného skusu čelisti. Metoda je údajně funkční, nicméně chybí konkrétní statistické výsledky.

Fitzgibbon a kolektiv ve svých studiích [112–113] využívali zajímavý přístup pro detekci ICA komponent zatížených svalovým artefaktem. Autoři se zaměřili na spektrální sklon, kdy počítali gradient výkonového spektra mezi frekvencemi 7 - 70 Hz. Předpokládali přitom, že svalový artefakt by měl mít na rozdíl od kortikální aktivity mozku pozitivní sklon spektra. V obou pracích využívali autoři s výhodou EEG data naměřená před a po farmakologicky navozené paralýze svalů (tedy data s a bez svalových artefaktů). Při automatickém odstranění svalových artefaktů pomocí autory navrženého přístupu údajně zůstávalo podobné množství reziduí, jako při použití manuální identifikace komponent. Zároveň nebyla odstraněna kortikální aktivita [113]. Ve studii [112] kombinovali autoři popsaný přístup i s povrchovou Laplace filtrací. Jako ICA byla použita metoda AMICA (adaptive mixture independent component analysis), po jejíž aplikaci byla ještě následně provedena povrchová filtrace. Autoři obhajovali tento přístup faktem, že většina svalových artefaktů je způsobena lokálními temporálními a kraniálními svaly, které odstranila ICA metoda, kdežto povrchová filtrace následně odstranila svalové artefakty od distálních svalů.

McMenamin a kolektiv použili ve studii [93] ICA metodu Infomax s ruční identifikací komponent obsahujících artefakty. Studie byla především zaměřena na ověření schopnosti metody Infomax odstranit svalový artefakt. Autoři měřili data speciálním protokolem, kdy nechali subjekty kombinovat zatnutí/relaxaci obličejových svalů a otevření/zavření očí. Autoři dále měřili EEG aktivitu a zároveň pomocí inverzní metody LORETA (low resolution electromagnetic tomography) lokalizovali zdroje EEG signálu. Následně ve studii statisticky porovnávali rozdíl v oblasti zájmu (ROI - region of interest) spektrálních map i inverzní úlohy. Aby autoři určili, zda ICA metoda odstranila celý artefakt, porovnávala se ve studii část EEG záznamu s otevřenýma očima a zatnutými svaly po ICA korekci s částí EEG signálu s otevřenýma očima a relaxovanými svaly bez korekce. Pro vyhodnocení, zda ICA metoda neodstranila i část fyziologické aktivity mozku, porovnávali autoři část EEG záznamu s otevřenýma očima a relaxací svalů před a po ICA korekcí. Všechny vypočítané mapy byly normovány částmi signálu při zavřených očích a s relaxací svalů. Autoři zároveň testovali, zda je lepší odstranit komponenty s čistým svalovým artefaktem či i komponenty obsahující kombinaci svalového artefaktu a fyziologické aktivity a zda pomůže odstranit zároveň komponenty obsahující ostatní artefakty. Výsledky podle autorů ukázaly, že je lepší odstranit všechny komponenty obsahující svalový artefakt i komponenty obsahující ostatní artefakty. Ukázalo se, že metoda ICA zlepšuje reprezentativnost výsledků, ovšem s vyskytujícími se nedostatky. Autoři zároveň upozornili, že by se metoda LORETA neměla používat u signálu kontaminovaného svalovým artefaktem.

Řada studií se shodovala, že pro odstranění svalového artefaktu je vhodnější metoda CCA než metoda ICA. Důvodem je nízká autokorelace svalového artefaktu oproti vysoké autokorelaci kortikální EEG aktivity [114]. Další nespornou výhodou CCA je, že komponenty jsou již z principu metody vždy seřazeny podle jejich autokorelace. Ve studii [115] aplikovali autoři metodu CCA na záznamy od epileptických pacientů. Následně autoři pomocí inverzní úlohy identifikovali zdroj epilepsie a výsledky porovnávali s výsledky ze SPECT (single-photon emission computed tomography - jednofotonová emisní výpočetní tomografie).

Ve studii [116] zkombinovali autoři CCA s vlnkovou transformací. Na EEG signál byla nejprve aplikována metoda CCA a na posledních několik komponent, které by měly reprezentovat svalový artefakt, byla dále aplikována stacionární vlnková transformace (SWT - stationary wavelet transform). Autoři testovali odstranění artefaktů i pomocí ICA metody SOBI. Pro vyhodnocení byl počítán korelační koeficient s referenčními signály, které podle autorů reprezentovali EEG signál bez artefaktu a čistý artefakt. Konkrétně byla korelace počítána mezi EEG signálem po aplikaci testované metody a signálem údajně neobsahujícím artefakt, originálním EMG signálem a EEG signálem před aplikací testované metody. Podle autorů byla kombinace CCA a SWT lepší než použití obou metod samostatně.

Propojení vlnkové transformace a CCA metody bylo použito i ve studii [117]. Zde byly hodnoty z CCA komponent a koeficienty vlnkové transformace těchto komponent použity jako příznakový vstup do metody RF (random forest), která vybírala ideální kombinaci příznaků a zároveň klasifikovala EEG data. Jedná se o metodu s učitelem. Autoři ve studii zároveň navrhovali automatickou verzi, kde RF metoda pouze vybírala ideální kombinaci příznaků na základě údajů z referenčních dat. Následná klasifikace byla prováděna metodou bez učitele K-means. K-means v této studii dělila data do dvou skupin, na artefakty a čistá EEG data. Ve studii [118] aplikovali autoři pro odstranění svalového artefaktu rozšíření CCA metody v podobě MCCA (Multi dataset canonical correlation analysis - konanická koralanční analýza více souborů). MCCA se snaží najít maximální korelaci. Autoři ovšem neprezentovali žádné statistické vyhodnocení, pouze popisovali vhodnost metody pomocí ukázky částí EEG signálů.

IVA (independent vector analysis - analýza nezávislých vektorů) je BSS metoda pracující s celým získaným datasetem. IVA kombinuje prvky CCA a ICA metod, kdy hledá zdroje závislé napříč datasety, ale vzájemně nezávislé uvnitř dat [119]. Autoři studie [120] aplikovali metodu IVA v kombinaci s MEMD na potlačení svalových artefaktů. Autoři analyzovali různé přístupy pro potlačení očního a svalového artefaktu, testování však probíhalo jen pro nízký počet elektrod a na semi-simulovaných datech. Metodu IVA použili i autoři ve studii [121], tentokrát v kombinaci se skrytým Markovovým modelem (hidden Markov model). HMM je aplikován před metodou IVA, aby zlepšil schopnost potlačit dynamicky se měnící svalový artefakt. Testování ovšem probíhalo na semi-simulovaných úsecích o délce 10 s.

Stejně úseky použili autoři také pro vyhodnocení kombinace metod FMEMD (fast multivariate empirical mode decomposition) a CCA, konkrétně ve studii [122]. FMEMD metoda je rychlejší verzí MEMD metody. Zrychlení potlačení svalových artefaktů je motivováno především při real-time zpracování dat. Motivace je výrazná právě u kombinace dekompozičních metod a metody CCA, kdy dekompoziční metody umožňují aplikaci CCA na jedno/nízko-kanálové EEG záznamy. Příkladem takové studie je i práce skupiny Dai a kolektiv [123], která je zaměřená na kombinaci CCA a sEEMD (signal serialization based EEMD). Výhoda použití sEEMD oproti metodě EEMD by měla být právě ve zrychlení algoritmu.

Janani a kolektiv analyzovali CCA metodu ve studii [114]. Autoři použili opět EEG data měřená před a po farmakologicky vyvolané paralýze svalů obličeje. V práci byla nejprve popsána autokorelace svalového artefaktu, čistě kortikálního EEG signálu a bílého šumu. Na základě této analýzy autoři předpokládali při zpoždění 2 ms největší rozlišení mezi bílým šumem, svalovým artefaktem a kortikálním EEG signálem. Jednalo se tedy o zpoždění o 2 vzorky (vzorkovací frekvence byla 1000 Hz), oproti klasicky využívanému zpoždění o 1 vzorek. Zároveň autoři upozornili, že při nízké vzorkovací frekvenci lze hůře rozlišit autokorelace svalového artefaktu a kortikálního EEG signálu.

Autoři dále tvrdili, že při promíchání svalového artefaktu se sítovým šumem se zvýšila autokorelace komponenty obsahující svalový artefakt a ten by tak nemusel být následně odstraněn. Na základě jednotlivých analýz autoři aplikovali upravenou metodu CCA, kde využívali zpoždění signálu o 2 ms, následně odstranili šum (komponenty s autokorelací pod 0,19) a teprve poté odstranili svalový artefakt a to podle jedné ze tří hranic autokorelace (hranice byly různé podle toho, kolik by chtěl uživatel odstranit promíchaných komponent). Autoři tuto metodu porovnali pomocí statistických testů s ICA metodou Infomax. Podle výsledků obě metody dokázaly zachovat a případně i zvýraznit mozkovou aktivitu. Obě metody ale vytvářely komponenty, ve kterých byl promíchán svalový artefakt s mozkovou aktivitou.

Stejný autorský kolektiv na tuto práci navázal ve studii [124]. Tato studie opět využívala metodu CCA, ovšem tentokrát se autoři zaměřili na automatickou detekci komponent pomocí metody strojového učení, konkrétně metody SVM. Autoři opět s výhodou využili data s 5 subjekty u nichž mohli vyvolat svalovou paralýzu. Ve studii byl analyzován především 2D příznakový prostor, kde měl vliv kromě autokorelace také spektrální sklon. Využití spektrálního sklonu pro detekci komponent reprezentujících svalový artefakt je jistě zajímavý koncept, nicméně ve studii [124] sloužil vytvořený příznakový prostor jako vstup do SVM. SVM je metoda s učitelem, takže je ji potřeba nejprve natrénovat. Velmi zajímavou studií navíc srážely chyby, které mohou vést ke snížení váhy výsledků, například použití nepárové statistiky na závislá data.

■ 2.2.4 Artefakt přenosu stimulací u ASSR experimentů

Sluchová ustálená odpověď (ASSR) je odezva mozku na periodickou sluchovou stimulaci. ASSR se získává pomocí elektroencefalografu (EEG) nebo magnetoencefalografu a je nejsilnější kolem 40 Hz [21], čili v gama pásmu EEG signálu. Bylo zjištěno, že sluchová ustálená odpověď na frekvenci 40 Hz odráží jednak superpozici odpovědi na střední frekvenci [125–126], jednak periodickou rezonanční aktivitu v rámci neurálních sítí aktivovaných sluchovou periodickou stimulací [127–128]. Sluchové ustálené odpovědi o frekvenci 40 Hz jsou generovány ve sluchové kůře a podkorových oblastech [129]. V poslední době se zdá, že k nim přispívá široce rozložená síť zdrojů v rámci frontálního, motorického, parietálního a okcipitálního laloku [130–132].

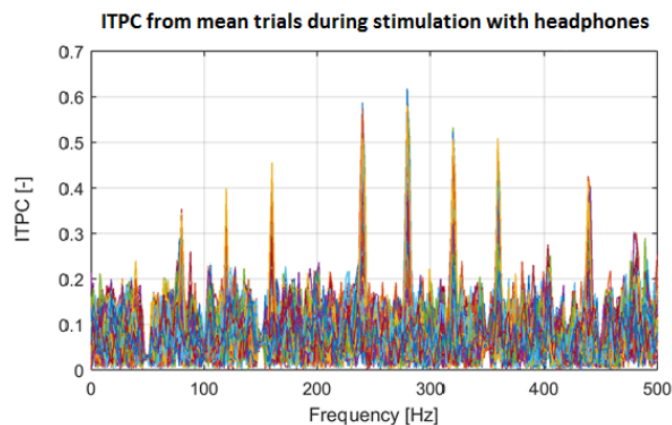
Jedním z hlavních témat ASSR výzkumů je studium ustálené odpovědi jako biomarkeru psychotických stavů, zejména pak jako identifikátor schizofrenie [133]. U osob trpících schizofrenií a dalších vysoce rizikových osob jsou totiž ASSR odpovědi sniženy ve fázové synchronizaci a velikosti amplitudy [134–135]. U dalších psychiatrických diagnóz, které odrážejí psychotické stavy pacientů (např. bipolární porucha) jsou ASSR odpovědi také konzistentně sniženy oproti zdravým subjektům [136–138].

Význam ASSR experimentů v neurovědních studiích neustále roste. Například v celosvětové citační databázi Web of Science jsem v letech 2007–2011 našel 39 článků, ale v letech 2017–2021 již 133 článků (klíčová slova byla následující: [ASSR or 'auditory steady-state response!' or 'auditory steady-state response'] and [EEG or MEG], not ['cochlear implants' or 'ear EEG']). Stejně údaje jsem zadal do citační databáze Scopus. V letech 2007–2011 jsem našel 310 článků, o 10 let později již 710 článků.

Pro vyvolání sluchové ustálené odpovědi o frekvenci 40 Hz se využívají různé druhy stimulace. Nejnovějším typem stimulace, který je v současnosti studován, je takzvaný chirp tón, což je širokopásmový typ stimulace [139]. Dalším typem stimulace jsou amplitudově modulované tóny (FAM - flutter amplitude modulated) [127]. Základní a nejpoužívanější stimulací je však série kliků (click-train stimulation), která je dobře otestovaná (např. [140–141]). Přínosem click-train stimulace jsou spolehlivé a výrazné odpovědi [46,

142, 133], nicméně tato stimulace může být nepříjemná pro účastníky experimentu [143]. Potenciální nevýhodou click-train stimulace je také možnost existence artefaktu přenosu stimulací (ST artefakt) - viz kapitola 6. V této práci jsem se zaměřil mimo jiné právě na analýzu ST artefaktu u neurologických ASSR experimentů.

V studiích již byl popsán artefakt, který může být způsoben stimulací pomocí sluchátek, ST artefakt, ovšem dosud chybí analýza, zda se tento artefakt může podílet na falešně pozitivních výsledcích u neuro-psychiatrických ASSR experimentech. ST artefakt je elektromagnetický artefakt vznikající při EEG experimentech využívajících stimulaci pomocí sluchátek (viz obrázek 2.5). Zdrojem ST artefaktu je kabel nebo převodník sluchátek [144]. Akhoun a kolektiv [145] tvrdí, že nejhorším zdrojem ST artefaktu je převodník sluchátek. Artefakt je pak způsoben změnami magnetického pole generovaného pohyblivými cívkami [146]. Druh převodníku má tedy vliv na ST artefakt [147–148]. Na druhé straně Campbell a kolektiv [144] tvrdí, že hlavním zdrojem ST artefaktu je kabel sluchátek. Kabel vede akustický podnět jako elektrický signál a v jeho bezprostředním okolí tak mohou být zaznamenány elektromagnetické signály s frekvenčním charakterem shodným s akustickým podnětem. Síla ST artefaktu se zvyšuje s rostoucí intenzitou podnětu. ST artefakt je tedy závislý na vzdálenosti převodníku sluchátek od EEG elektrod a vzájemné orientaci kabelu/převodníku sluchátek vůči EEG kabelu/elektrodám.



Obrázek 2.5. Příklad frekvenční analýzy ITPC artefaktu přenosu stimulací (ST artefakt) získaného během speciálního experimentu s fantomem lidské hlavy. Obrázek byl přebrán z mé publikace [22].

Akhoun a kol. popsali ve studii [145] vliv impedance EEG elektrod na ST artefakt. Z výsledků studie je patrné, že impedance EEG elektrod má určitý vliv, protože v umělé situaci s nulovou impedancí nebyl ST artefakt přítomen. Na druhou stranu byl ST artefakt srovnatelný u případů s normální (přibližně 1000 Ω) a vysokou (více než 400 k Ω) impedancí. Výsledky studie [145] tedy naznačují, že vliv impedance EEG elektrod není významný.

Na rozdíl od neurologických studií, existuje řada studií v oblasti analýzy sluchu, které se ST artefaktem zabývaly. V těchto studiích bylo navrženo několik metod pro potlačení ST artefaktu. Základním potlačením ST artefaktu je samotné zabránění jeho vzniku a to vhodným designem experimentů. Jedním z takových experimentálních návrhů je zvětšení vzdálenosti mezi převodníkem sluchátek a EEG systémem. V některých studiích se vzdálenost zvětšovala pomocí sluchátek s plastovým zvukovodem. U plastového zvukovodu je však potřeba dbát zvýšené pozornosti, aby nedošlo k akustickému rozptylu [144]. Dalším řešením může být použití sluchátek s upraveným měničem, ale tato sluchátka bývají drahá [146].

Vzniku ST artefaktu lze zabránit i prostřednictvím stimulace reproduktory. Reprodukory nevytvářejí ST artefakty, ale v měřicí kabině může vznikat netlumený dozvuk akustických vln [149]. Jen několik ASSR studií s neurologicko-psychologickou aplikací používalo k stimulaci reproduktory a často šlo o studie s unikátními protokoly. Jednalo se například o studii [150], kde autoři porovnávali účinek ASSR stimulace na lidech a opicích, popřípadě o studii [151], kde autoři aplikovali transkraniální stimulaci střídavým proudem a snímali MEG signál. Poměrně účinným způsobem potlačení ST artefaktu může být stínění kabelů sluchátek, zejména pak v kombinaci s uzemněním Farradayovy klece [144–145, 152].

Nicméně ne vždy je možné zcela zabránit vzniku ST artefaktu samotným designem experimentů. Několik studií se zabývalo potlačením ST artefaktu z již naměřených EEG záznamů. Některé z těchto studií vysvětlují problém vzniku ST artefaktu u ASSR experimentů aliasingem (např. studie [148]). Metody potlačující ST artefakt však byly aplikovány především na experimenty využívající amplitudově modulovanou (AM) stimulaci. Pro AM stimulaci lze s výhodou využít průměrování neurálních odpovědí reagujících na stimuly mající opačnou polaritu (jako například ve studiích [153–154]). V experimentech s AM stimulací se jedná o standardní postup [155]. ST artefakt se průměrem přes opačnou polaritu odečte.

Mozková odezva však vytváří obálku stimulačního signálu a ta zůstává zachována [144, 156]. Tuto metodu bohužel nelze převzít do studií s click-train stimulací. Click train stimul obsahuje bílý šum (viz kapitola 6) a ten nemá opačnou fázi. Metoda re-referencování je oproti tomu použitelná i pro potlačení ST artefaktů vzniklých při click-train stimulaci. Tato metoda mění referenci EEG kanálů na novou elektrodu obsahující ST artefakt a neobsahující neurální odpověď [157–158]. Referenční elektroda musí být dobře umístěna, aby neobsahovala žádnou mozkovou odpověď a vyžaduje další hardware, což je nemalou nevýhodou této metody.

V několika studiích bylo aplikováno či porovnáno více technik potlačení ST artefaktu. Autoři studie [159] stimulovali za pomoci sluchátek s plastovými zvukovody a při předzpracování dat zprůměrovali podněty s opačnou polaritou. Campbell a kolektiv ve své studii [144] porovnávali metody průměrování stimulací s opačnou fází, re-referencování EEG elektrod a stínění kabelu sluchátek. Autoři doporučují kombinaci všech porovnávaných metod, přitom především stínění kabelu sluchátek považují za velmi účinné. Akhoun a kolektiv [145] rovněž doporučují stínění kabelu sluchátek s uzemněním na Faradayovu klec. Podobných výsledků dosáhli i Brooke a kolektiv. V jejich studii [147] také popsali významný vliv změny orientace převodníku sluchátek na ST artefakty.

Jak už jsem zmínil, existují důvody, proč mohou výše uvedené techniky selhat v případě click-train stimulace. Za prvé, stimulační odezva, která nás při neurologických ASSR experimentech především zajímá, je fázově uzamčena k samotnému stimulu, čili click-train stimulaci o frekvenci 40 Hz. Měníci se polarita stimulace tedy mění i polaritu mozkové odezvy a technika průměrování potlačuje jak artefakt, tak skutečnou mozkovou odezvu. Za druhé, jak uvádím dále v části 6, click-train stimulace obsahuje subharmonické spektrální složky, které jsou totožné s frekvencemi zájmu, tj. 40, 80 a 120 Hz.

2.3 Souhrn

V gama pásmu se vyskytují tři základní artefakty. Prvním je svalový artefakt, který je sice známý už delší dobu a existuje řada studií zabývajících se jeho potlačením,

nicméně je velmi komplikované ho odstranit. Sakádický hrotový potenciál je oproti tomu relativně nově objevený artefakt, který většina studií odstraňovala pomocí ICA metody, což často vycházelo ze studie [66]. Potlačení sakádického hrotového potenciálu je ve skrze dobře popsáné a s dobrými výsledky, takže se na něj nebudu zaměřovat v této práci. Třetím artefaktem je síťový šum, který je sice dobře znám již delší dobu, ovšem většina dřívějších studií jej odstraňovala pomocí konvenčních filtrů a až s rostoucím významem gama pásma EEG signálu se začínají objevovat metody potlačující tento artefakt se zachováním mozkové aktivity ve frekvenčním pásmu artefaktu.

Ve své disertační práci bych rád aplikoval jednotlivé metody odstraňující daný artefakt kaskádovitě, jak je to doporučeno i ve studii [12]. Tímto postupem bych chtěl docílit větší specifčnosti metod, kdy by byla aplikovaná metoda svým charakterem vhodná pro charakteristiku daného konkrétního artefaktu, což by mělo vést k lepším výsledkům. Při provádění řešerše práce jsem narazil pouze na pár studií, které se pokoušely aplikovat kaskádu více metod na různé druhy artefaktů. Nicméně většinou se jednalo o odstranění svalového a očního artefaktu, jako například ve studii [160], kde autoři použili metodu CCA pro potlačení svalového artefaktu a následně aplikovali metodu ICA pro potlačení očního artefaktu.

Během ASSR experimentu vzniklo podezření na existenci technického artefaktu generovaného sluchátky, konkrétně artefaktu přenosu stimulací (ST artefaktu). Tento artefakt také leží v gama pásmu EEG. Přestože existuje několik studií zabývajících se ST artefakty, většina z nich se nezaměřovala na neurologický výzkum. Řada z těchto studií navíc nepopisovala ST artefakty pro click-train stimulaci, která se běžně používá v neurovědách. Samotné ASSR experimenty byly v těchto studiích také zřídka zkoumány. Příkladem může být studie [161], která se sice zabývala poruchou autistického spektra, ovšem autoři nepoužívali ASSR paradigma a ST artefakt byl v této studii pouze zmíněn a nebyl zkoumán. ST artefakt je však pro studie ASSR velmi nebezpečný a některé naměřené "neurální odpovědi" mohou být ve skutečnosti pouze ST artefakty [147]. Problémem je totiž obdobná frekvenční charakteristika ST artefaktu a neurální odpovědi během ASSR experimentů. Pokud je mi známo, žádná studie se nezabývala přímo vlivem ST artefaktu na neurovědecké experimenty ASSR, zejména při stimulaci běžně používanými podněty typu click-train. Dalším cílem práce je tedy prozkoumat možnou existenci a případná rizika ST artefaktu při neurovědeckých ASSR experimentech využívajících click-train stimulaci. Hlavním přínosem této části práce bude analýza možnosti vzniku falešně pozitivních výsledků v minulých i budoucích ASSR experimentech s lidskými subjekty.

Z rešerše zároveň vyplývá, že významným nedostatkem většiny studií zabývajících se artefakty je nedostatečné statistické vyhodnocení výsledného potlačení artefaktů. Výsledky mé rešerše jsou tedy v souladu i s výsledky z přehledového článku [87]. Především pak chybí vyhodnocení specifity testovaných metod, čili informace, zda byla po odstranění artefaktu zachována kompletní kortikální informace. Velká množství studií používala pouze vizuální zhodnocení výsledků, neboť kvantifikace reálných EEG záznamů je komplikovaná [87]. Část studií se snažila statisticky vyhodnotit data pomocí signálu obsahujícího simulovaný artefakt. Zde je ovšem riziko, že simulovaný artefakt zcela neodpovídá prostorové, časové či frekvenční charakteristice reálného artefaktu a nedokáže tak plně reprezentovat reálná EEG data [75, 87]. V případě umělého přidání artefaktu k "čistému" EEG záznamu může zase vzniknout riziko, že simulovaný artefakt byl přidán do reálného záznamu, který obsahoval rezidua sledovaného artefaktu ačkoli ho autoři považují za část signálu bez artefaktu. V případě jednoduché kombinace "čis-

Kapitola 3

Cíle disertační práce

3.1 Cíle práce

Hlavním cílem disertační práce je vytvořit metodiku umožňující statistické porovnání metod potlačujících daný artefakt. Statistické porovnání by mělo být přenositelné a získat informaci o senzitivitě i specifitě metod. Hlavně u svalového artefaktu totiž existuje poměrně velké množství metod snažících se o jeho potlačení a není cílem disertační práce porovnat je všechny. Přenositelná metodika statistického porovnání by do budoucna vedla k zaměření se na vhodnou metodu. Pro vytvoření metodiky bude potřeba navrhnout speciální protokol nahrávání dat a s ním související statistickou analýzu.

V rámci disertační práce je dále potřeba vybrat a implementovat pro jednotlivé artefakty nadějně metody na jejich potlačení a ty statisticky porovnat pomocí vytvořené metodiky. Ze statistické analýzy bude potřeba vybrat vhodné metody či jejich modifikace a určit jejich limitace. Výsledným cílem práce je využití těchto informací pro tvorbu komplexní metodiky potlačení artefaktů z gama pásma EEG a její aplikace na konkrétní výzkumnou studii.

Splnění prvního, pátého a šestého cíle práce se týká komplexní metodiky, takže jejich splnění je vyhodnoceno v kapitole 7 (1. a 5. cíl v metodách, 6. cíl ve výsledcích). Splnění ostatních cílů práce je vyhodnoceno pro každý artefakt zvlášť v kapitolách 4 a 5 (viz názvy podkapitol), kde je v případě nutnosti popsána i modifikace metod. Kapitola 6 se týká nově objeveného artefaktu a zapadá do cíle 1 a 3.

3.1.1 Komplexní metodika potlačování artefaktů z gama pásma

Cílem této práce je vytvoření metodiky, která by nesloužila pouze k potlačení EEG artefaktů z jedné konkrétní studie, nýbrž by sloužila komplexně pro artefakty z gama pásma EEG. Charakter studie, způsob nahrávání EEG záznamu i oblast zájmu v EEG signálu přitom významně ovlivňuje jaké artefakty je potřeba při dané studii potlačit. Ještě před samotnou aplikací metod potlačujících artefakty je potřeba určit a ověřit jaké artefakty mohou významně ovlivnit gama pásmo EEG záznamů. Následně je potřeba vytvořit komplexní metodiku, která by nabízela možnost aplikovat metody potlačující artefakty z gama pásma vhodně pro konkrétní situaci. Tato komplexní metodika musí tedy být adaptabilní na konkrétní studii. Potlačení artefaktů by po zvolení charakteristických prvků dané studie mělo proběhnout s ohledem na další zpracování naměřených dat. Výstupem práce bude mimo jiné navigace výzkumníků.

3.1.2 Protokol nahrávání dat pro následné vyhodnocení

Jedním ze základních problémů při porovnávání metod potlačujících artefakt z EEG záznamů je nedostatečná informace o fyziologické aktivitě vyskytující se na pozadí příslušného artefaktu. Díky této komplikaci je velmi obtížné vyhodnotit, zda testovaná metoda odstranila celý EEG artefakt a především, zda při odstraňování artefaktu nedošlo i k odstranění části EEG signálu, která nesla významnou klinickou či výzkumnou

informaci. Abychom umožnili dostatečné erudovanou analýzu použitých metod, je potřeba se zaměřit již na samotné nahrávání dat. Pomocí správně navrženého protokolu nahrávání dat je možné významně zvýšit získanou informaci o fyziologickém pozadí daného EEG artefaktu. Pro konkrétní artefakty je nutné navrhnout individuální a jedinečný způsob nahrávání, který by pomohl při statistickém vyhodnocení testovaných metod.

3.1.3 Implementace metod potlačujících jednotlivé artefakty

Potlačení artefaktů vyskytujících se v EEG je stěžejní částí předzpracování EEG záznamů. Vzhledem k faktu, že analýza gama pásma EEG se v poslední době významně rozvíjí, existuje řada studií, které se zabývají potlačováním jednotlivých artefaktů v gama pásmu EEG záznamů. Nicméně ve většině studií chybí dostatečně kvalitní vyhodnocení funkčnosti použitých metod. V rámci disertační práce je nutné určit stěžejní metody potlačující konkrétní artefakty, tyto metody implementovat a porovnat pomocí totožné statistické analýzy. Pokud se během vypracovávání jednotlivých cílů objeví další artefakt, který by mohl významně ovlivnit gama pásmo EEG záznamů měřených v rámci současných i budoucích studií, bude ho potřeba analyzovat. .

3.1.4 Statistická analýza dat u implementovaných metod

Kvalitní statistická analýza je stěžejní pro určení vhodné metody potlačující daný artefakt a identifikaci nedostatků i předností metod. Právě statistická analýza však bývá nejvýznamnějším nedostatkem velkého množství studií, v kterých tato analýza buď zcela chybí, nebo poskytuje nedostatečné informace. V rámci statistické analýzy lze hodnotit senzitivitu a specificitu metod potlačujících artefakty. Senzitivita metody udává, do jaké míry je metoda schopná odstranit veškerý artefakt a nenechat přitom žádná rezidua. Specificita metody naopak říká, zda je metoda schopná neodstranit kortikální aktivitu na pozadí artefaktu. Zatímco na senzitivitu je zaměřeno vyhodnocení většiny studií, specificita je často řešena jen okrajově nebo vůbec. Důvodem je obtížná identifikace neurologického pozadí artefaktu. Disertační práce má za cíl mimo jiné návrh kritérií pro zlepšení hodnocení senzitivity a specificity jednotlivých artefakty potlačujících metod. Pro určení senzitivity a specificity metod by mělo být využito vlastního protokolu nahrávání dat, jež by měl v kombinaci s vybranou statistickou analýzou pomoci k získání redundantních informací o kvalitě porovnávaných metod.

3.1.5 Implementace a případná modifikace nejvhodnějších metod

Výsledky statistické analýzy jednotlivých metod potlačujících konkrétní artefakty ukáží, které metody jsou vhodné pro použití na daný typ artefaktu. Tyto výsledky by měly ukázat na limitace a přednosti testovaných metod při použití u určeného typu artefaktu. Pomocí získaných informací lze tedy do výsledné komplexní metodiky implementovat vhodné metody potlačující artefakty z gama pásma EEG záznamů. Na základě výsledků statistické analýzy se vybere účelná metoda pro potlačení konkrétního artefaktu a vymezí se vhodnost jejího použití pro konkrétní situace. Dalším nezbytným krokem je analýza limitací a nepřesností vybrané metody. V případě potřeby bude lze provést modifikaci metody.

3.1.6 Aplikace komplexní metodiky na konkrétní výzkumnou studii

Na závěr je potřeba již vytvořenou komplexní metodiku potlačení artefaktů z gama pásma aplikovat na konkrétní výzkumnou studii. V této části disertační práce se otestuje již kompletní metodika jako celek a zhodnotí se výsledky zlepšení zpracování EEG dat. Ověří se tak vhodnost použití metodiky ve vědecko-výzkumné praxi Národního ústavu duševního zdraví, kde by měla být metodika i následně běžně používána při jednotlivých studiích zahrnujících získávání neurální informace z gama pásma EEG signálu.

Výsledkem metodického odstranění artefaktů, kterému se práce věnuje, bude robustnější odhad parametrů popisujících EEG signály a tím i zvýšená citlivost analýz mozkového signálu. Zároveň práce přispěje ke snížení falešně pozitivních výsledků v oblasti výzkumu gama aktivity.

Kapitola 4

Artefakt síťový šum

Síťový šum je základním artefaktem vyskytujícím se v gama pásmu EEG signálu. Jedná se o dobře popsany artefakt, jehož výskyt lze omezit nahráváním EEG ve Faradayově kleci. Nahrávání EEG ve zcela odstíněné místnosti však u řady protokolů není možné [49]. Frekvenční charakteristika síťového šumu je typická ostrým hrotem ve frekvenci elektrorozvodné sítě (v České republice se jedná o 50 Hz), proto se odstraňoval použitím konvenčních filtrů. Nicméně s rostoucím počtem experimentů věnujících se gama pásmu EEG vzniká potřeba potlačit síťový šum, aniž by došlo k odstranění neurální aktivity. Řada experimentů má totiž frekvenci zájmu překrývající se s frekvencí 50 Hz (např. ASSR experimenty využívající stimulaci typu "chirp" [162]).

Cílem této části disertační práce je navrhnout protokol nahrávání a metodiku vyhodnocení, která by umožňovala určit specifitu a senzitivitu metod potlačujících síťový šum se zachováním neurálního pozadí EEG. Dalším cílem je využít tento postup a určit metodu, která dokáže potlačit síťový šum a zároveň neovlivní neurální pozadí artefaktu, bude tak moci být využívána pro předzpracování budoucích experimentů.

4.1 Protokol nahrávání EEG dat

Aby bylo možné statisticky vyhodnotit metody potlačující artefakt síťového šumu a exaktně určit specifitu a senzitivitu metod, bylo potřeba nejprve navrhnout a následně zrealizovat speciálně uzpůsobenou metodiku nahrávání dat. V případě síťového šumu se jedná o unikátní měření, neboť jsem nenašel žádný článek zabývající se simulováním artefaktu síťového šumu za účelem statistického vyhodnocení.

Princip protokolu je založen na vytvoření simulovaného artefaktu s vlastnostmi shodnými se síťovým šumem. U simulovaného artefaktu lze řídit sepnutí a vypnutí. U měřeného subjektu se přitom při nahrávání spontánního EEG nepředpokládá náhlá změna fyziologické aktivity. Lze tak získat fyziologickou aktivitu, která těsně předchází sepnutí zdroje simulovaného artefaktu a odpovídá jeho fyziologickému pozadí. První harmonickou frekvenci simulovaného artefaktu jsem zvolil 40 Hz. Tato frekvence je blízko první harmonické frekvence reálného síťového šumu a zároveň se s ním nepřekrývá, nedojde tak k prolnutí simulovaného a reálného artefaktu, u něž nelze řídit sepnutí.

Za pomoci mnou vytvořeného protokolu nahrávání je možné určit senzitivitu i specifitu metod, nicméně pro ověření účinnosti metod je potřeba je aplikovat i na reálný artefakt. Z tohoto důvodu budou jednotlivé metody aplikovány i na data pocházející z běžného experimentu obsahujícího gama pásmo EEG. Z těchto dat již ověřím pouze senzitivitu testovaných metod.

4.1.1 Technické vybavení

EEG signál byl u navrženého protokolu nahráván pomocí hdEEG zesilovače agStim EGI NetAmp GES 400 HdEEG s elektromagnetickým stínícím boxem. Použity byly 256kanálové vodní čepice EGI s ekvidistantním rozložením. Referenční elektroda byla

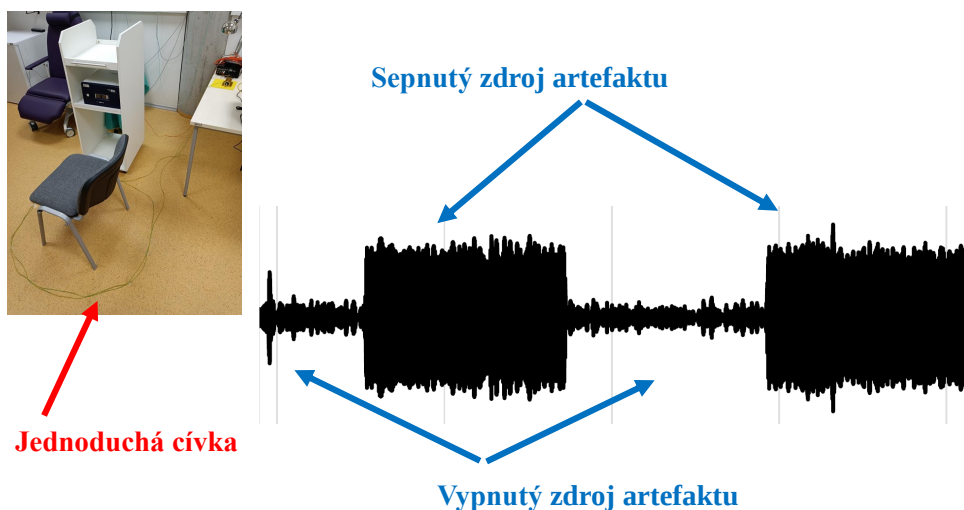
umístěna v pozici Cz. Simulovaný artefakt byl vytvořen pomocí dvoukanálového zesilovače zvuku Acoustique Quality M4 DO 2x50 W. Na výstupu zesilovače byla umístěna jednoduchá cívka, která vytvářela elektromagnetické pole o frekvenci shodné s vytvořeným simulovaným artefaktem. Na výstupu zesilovače zvuku byl umístěn výkoný 10Ω rezistor ARCOL R 10R 200W. Uvnitř cívky seděl měřený subjekt (viz obrázek 4.1). Elektromagnetické pole z cívky se tak indukovalo na měřicí soustavu. Jednotlivé kabely vedoucí od elektrody byly různě natočeny ke zdroji simulovaného artefaktu obdobně, jako je tomu u reálného síťového šumu. Celý experiment probíhal mimo Faradayovu klec. Amplitudu simulovaného síťového šumu jsem nastavil empiricky tak, aby odpovídala amplitudě reálného síťového šumu v okolí (viz obrázek 4.2).

Data z běžného výzkumného experimentu byla nahrávána pomocí polysomnografického systému BrainScope. Použity byly EEG čepice s 36 EEG elektrodami umístěnými podle standardního systému 10-10. Jednalo se o polysomnografické nahrávání, kdy se zároveň nahrávalo EOG, EKG a EMG. Subjekty měly umístěné referenční elektrody na ušních lalůčkách. Celé nahrávání probíhalo mimo Faradayovu klec.

4.1.2 Protokol experimentu se simulovaným artefaktem

Navržený protokol se nahrával v Národním ústavu duševního zdraví v Klecanech na deseti zdravých subjektech. Při předzpracování dat byly 2 subjekty odstraněny pro špatnou kvalitu dat. Subjekty byly ve věku od 25 do 36 let. Žádný subjekt neměl známé neuropsychiatrické onemocnění. Experiment byl proveden v souladu s Helsinskou deklarací lidských práv. Měření schválila etická komise Národního ústavu duševního zdraví. Každý subjekt byl před nahráváním poučen o rizicích a postupu měření a podepsal informovaný souhlas.

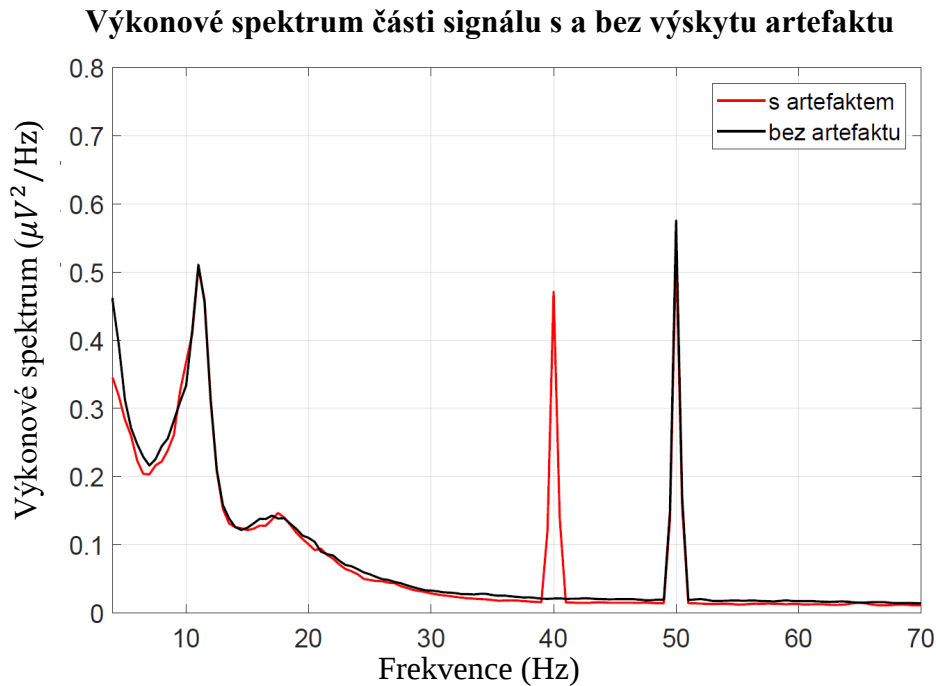
Subjekty se posadily doprostřed vytvořené cívky a byly instruovány, aby se uvolnily, zavřely oči a relaxovaly. Celý protokol trval 8 minut, kdy byl nejprve 2 minuty vypnutý zdroj simulovaného artefaktu, následně se zdroj artefaktu na 2 minuty sepnul, poté opět na 2 minuty vypnul a poslední 2 minuty byl opět sepnutý (viz obrázek 4.1).



Obrázek 4.1. Princip vytvořeného experimentálního protokolu. Vlevo je fotografie měřicí místnosti, kde se subjekt posadí uprostřed jednoduché cívky, za židlí je viditelný EEG zesilovač EGI NetAmp GES, v pravém zadním rohu je viditelný zesilovač zvuku s výkoným rezistorem. V pravé části obrázku je znázorněna sekvence spínání a vypínání simulovaného artefaktu (sepnutí/vypnutí trvá vždy 2 minuty).

Před samotným zahájením experimentálního protokolu jsem naměřil 3 pilotní záznamy. Tyto záznamy sloužily k nastavení některých parametrů testovaných metod. Ani jeden z těchto záznamů nebyl následně využit k statistické analýze a porovnání jednotlivých metod potlačení síťového šumu. V rámci pilotního experimentu jsem zároveň empiricky určil amplitudu simulovaného artefaktu tak, aby odpovídal reálnému síťovému šumu.

Na obrázku 4.2 lze vidět výkonové spektrum z provedeného experimentu zprůměrované napříč subjekty a elektrodami pro část signálu se zapnutým a vypnutým zdrojem simulovaného artefaktu. Z obrázku je patrné, že fyziologická aktivita je shodná pro obě části protokolu. Zároveň je patrné, že amplituda simulovaného artefaktu nastavená při pilotním měření měla po dobu experimentu podobný výkon jako reálný síťový šum.



Obrázek 4.2. Výkonové spektrum získané jako průměr napříč subjekty a elektrodami pro část experimentu bez výskytu simulovaného artefaktu (černá křivka) a část experimentu s výskytem simulovaného artefaktu (červená křivka). Simulovaný artefakt síťového šumu má frekvenci 40 Hz.

4.1.3 Protokol běžného experimentu

Pro analýzu potlačení reálného síťového šumu jsem využil EEG záznamy získané z experimentu nahrávajícího spontánní EEG aktivitu u zdravých subjektů. V rámci analýzy jsem využil EEG záznamy od 112 subjektů. Měření schválila etická komise Národního ústavu duševního zdraví. Každý subjekt byl před nahráváním poučen o rizicích a postupu měření a podepsal informovaný souhlas. Během nahrávání měly subjekty zavřené oči.

4.1.4 Předzpracování dat

Předzpracování i následné analýzy EEG dat proběhly v programovacím prostředí MATLAB R2017b [163] s využitím toolboxu FieldTrip [164]. EEG záznamy z vytvořeného experimentálního protokolu i běžného experimentu byly předzpracovány totožně. Na EEG záznamy jsem nejprve aplikoval FIR filtr typu pásmová propust s mezními

frekvencemi 0,5-80 Hz. Koeficienty filtru byly navrženy okénkovou metodou pomocí funkce toolboxu FieldTrip. Z EEG záznamů byl odstraněn trend a průměrná hodnota. Potlačení síťového šumu se provádí zpravidla na začátku předzpracování dat, aby pak byly ostatní artefakty lépe rozeznatelné. V EEG záznamech jsem tedy ponechal všechny ostatní technické a biologické artefakty.

4.2 Implementace metod potlačujících svalový artefakt

Metod potlačujících síťový šum se zachováním neurální informace není mnoho (viz kapitola 2). Z analýzy současného stavu jsem vybral tři metody, které se vyskytují nejčastěji či mají podle studií nejnadějnější výsledky. Jedná se o analýzu nezávislých komponent, lineární regresi a spektrální interpolaci. Všechny tři metody jsem implementoval v programovacím prostředí MATLAB za pomoci toolboxu FieldTrip a pomocí mnou vytvořené metodiky (viz podkapitoly 4.1.2 a 4.3) jsem statisticky porovnal jejich specifitu a senzitivitu.

4.2.1 Analýza nezávislých komponent

Analýza nezávislých komponent (ICA) patří mezi metody slepé separace zdrojů. Základem těchto metod je myšlenka lineární kombinace zdrojů. Kombinace jednotlivých zdrojů je počítána pomocí neznámé mixážní matice A [57]:

$$x(t) = As(t), \quad (4.1)$$

kde $x(t) = [x_1(t), \dots, x_n(t)]^T$ je měřený EEG signál pro n elektrod v čase t , $s(t) = [s_1(t), \dots, s_m(t)]^T$ je m zdrojů v čase t , T znamená transpozici vektoru a A je neznámá mixážní matice o rozměrech $n \times m$.

Demixážní matice W je pseudo-inverzní matice k matici A . Odhad zdrojů $\hat{s}(t)$ pak lze počítat podle rovnice:

$$\hat{s}(t) = Wx(t), \quad (4.2)$$

kde $\hat{s} = [\hat{s}_1(t), \dots, \hat{s}_m(t)]^T$ je odhad zdrojů (komponenty) v čase t získaný pomocí demixážní matice W z naměřeného EEG signálu $x(t)$.

Pokud se dokážou identifikovat komponenty, které reprezentují zdroje artefaktů, mohu tyto artefakty odstranit ze signálu aniž bych odstranil neurální pozadí artefaktů. Předpokladem je správné oddělení zdrojů artefaktů a mozkové aktivity. Právě odhadem demixážní matice, která má jednotlivé komponenty oddělit, se liší metody slepé separace zdrojů.

ICA odhaduje demixážní matici W hledáním statisticky nezávislých komponent. ICA předpokládá stacionaritu dat, nezávislé, lineárně míchané a negaussovske zdroje [56, 85]. Existuje řada způsobů, jak hledat statistickou nezávislost. Jednou z nejpoužívanějších metod je Infomax. Infomax jsem vybral na základě odborné literatury (viz kapitola 2). Metoda Infomax využívá minimalizaci vzájemné informace pro výpočet statistické nezávislosti. Minimalizace vzájemné informace je počítána pomocí entropie definované Shannonem [32]:

$$H(X) = - \sum_x P(x) \log P(x), \quad (4.3)$$

kde $H(X)$ je entropie X a $P(x)$ je pravděpodobnost, X je stav x .

Ve studiích autorů Escudero a kolektiv [55–57] byly komponenty reprezentující síťový šum vybrány automaticky. Výběr komponent byl proveden překročením hranice u spektrálního výkonu mezi 45–55 Hz. U pilotních dat jsem testoval 3 různé způsoby určení této hranice. První varianta využívala Tukeyho metodu identifikace odlehlých hodnot [165]. Komponenty, jejichž výkon v rozmezí 45–55 Hz překročil hranici odlehlých hodnot, byly vybrány jako reprezentanti síťového šumu. Další varianta určila hranici pomocí z-transformace. Poslední varianta využívala 90% kvantil výkonu v rozmezí 45–55 Hz. Na základě pilotních dat byla vybrána varianta identifikace komponent se síťovým šumem pomocí 90% kvantilu. Pilotní data přitom nebyla dále využívána u statistického porovnání jednotlivých metod.

■ 4.2.2 Lineární regrese

Potlačení síťového šumu pomocí lineární regrese bylo popsáno ve studii [48], z které jsem v této práci vycházel. Síťový šum je v podstatě harmonická vlna, která ovšem může mít různou fázi. Aby bylo možné potlačit artefakt, je potřeba přizpůsobit fázi referenčního síťového šumu fázi jednotlivých kanálů. V lineární regresi se tedy nepoužívá pouze referenční síťový šum $\chi_{sin}(t)$, ale také síťový šum posunutý o 90° $\chi_{cos}(t)$. Posunutý síťový šum lze vytvořit posunutím signálu o 5 ms. Vychází se přitom z předpokladu, že síťový šum o frekvenci 50 Hz má časovou periodu 20 ms, 5 ms je tedy 90° . Výsledný síťový šum je vytvořen pro každý kanál pomocí lineární regrese [48]:

$$y(t) = \alpha + \beta_{sin}\chi_{sin} + \beta_{cos}\chi_{cos}, \quad (4.4)$$

kde $y(t)$ je EEG signál v jednom kanále, α je konstanta, β_{sin} a β_{cos} jsou regresní koeficienty pro referenční síťový šum χ_{sin} a referenční síťový šum posunutý o 90° χ_{cos} .

Referenční síťový šum χ_{sin} lze získat měřením referenční elektrodou, lineární regrese je přitom citlivá na kvalitu referenční elektrody [119]. Aby referenční signál reprezentoval čistě síťový šum, je potřeba, aby referenční elektroda nesnímala neurální informaci. Referenční signál byl filtrován IIR filtrem typu pásmová propust o mezních frekvencích 45 a 55 Hz. Síťový šum vzniklý lineární regresi pro určitý kanál se následně odečítá od EEG signálu daného kanálu.

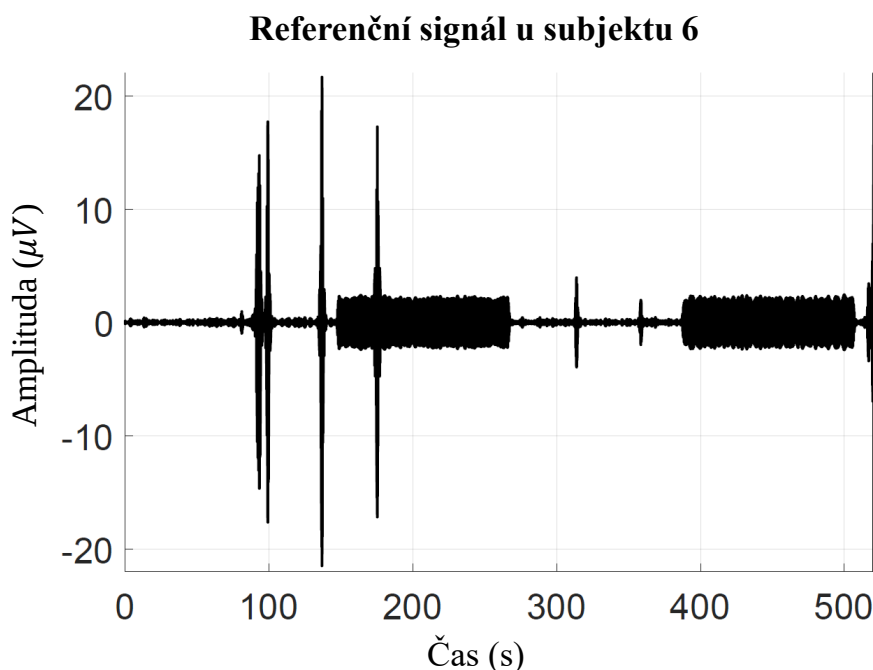
U vytvořeného protokolu se simulovaným síťovým šumem nebyly k dispozici elektrody na ušních lalůčkách, pro referenční signál tak byl využit průměr elektrod v blízkosti mastoidů (elektrody 94 a 190). U běžného experimentu byly využity pro referenční signál elektrody umístěné na ušních lalůčkách.

■ 4.2.3 Spektrální interpolace

Metoda spektrální interpolace byla inspirována studií [47]. Myšlenkou metody spektrální interpolace je interpolování modulu frekvenčního spektra 50 Hz modulem ve frekvenčním spektru blízkého okolí. Pomocí pilotních záznamů (viz podkapitola 4.1.2) jsem určil šířku interpolovaného spektra na 1 Hz a šířku blízkého okolí na 2 Hz (tedy 47,5–49,5 Hz a 50,5–52,5 Hz). Výsledky z pilotních měření nebyly vzaty do statistického porovnání jednotlivých metod (viz kapitola 4.3).

4.4 Výsledky

Pro porovnání metod potlačujících síťový šum jsem využil speciální protokol se simulovaným artefaktem umožňující získat informaci o neurálním pozadí síťového šumu. Jednotlivé metody jsem následně aplikoval i na reálný síťový šum, který se vyskytoval při nahrávání tohoto protokolu. Do analýzy dat nebyly začleněny 2 záznamy, kde došlo k chybě nahrávání protokolu (viz podkapitola 4.1.2). Naopak pro analýzu dat byl nakonec zachován záznam subjektu 6, i když byl v datasetu identifikován jako odlehlá hodnota. Na obrázku 4.3 je vidět, že v tomto záznamu se vyskytuje výrazný technický artefakt o frekvenci 40 Hz. Záznam byl přesto ponechán pro analýzu, neboť potlačení síťového šumu se zpravidla provádí na začátku předzpracování dat a bylo potřeba vidět, jak si jednotlivé metody poradí s výskytem obdobného artefaktu.



Obrazek 4.3. Amplituda EEG signálu subjektu 6 v mikrovoltech zobrazená pro celý záznam. Jedná se o signál z referenčních elektrod odfiltrovaný na frekvenci 40 Hz, který je dále využit pro metodu lineární regrese. Ze záznamu je dobře patrný výskyt technického artefaktu (výrazné amplitudy vyskytující se nepravidelně).

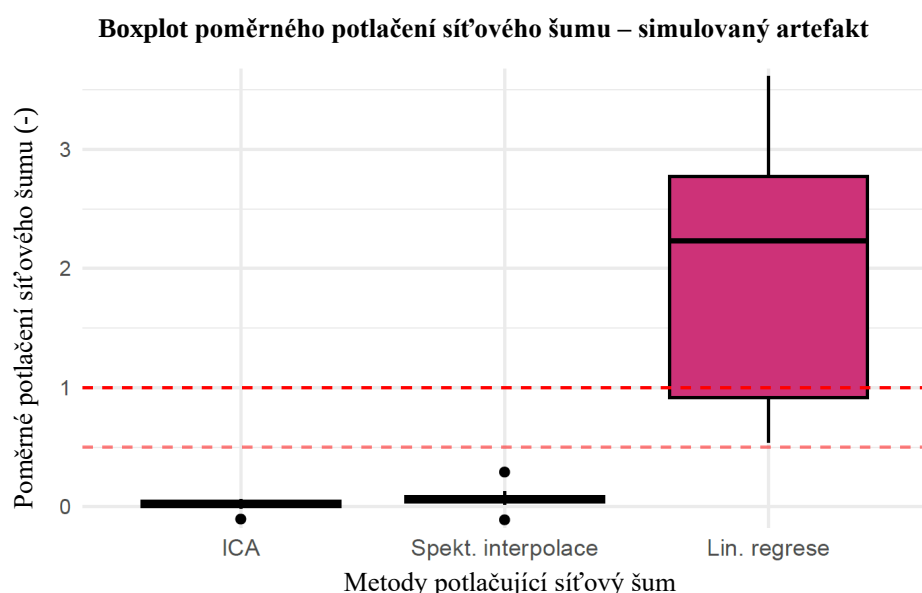
Pomocí simulovaného artefaktu jsem analyzoval specificitu metod. Nejprve jsem analyzoval, jak jednotlivé metody ovlivňují část signálu bez výskytu artefaktu (s fyziologickou složkou signálu). Následně jsem vyhodnocoval, jak jednotlivé metody přiblížily spektrální výkon signálu se sepnutým zdrojem artefaktu k části signálu s vypnutým zdrojem artefaktu (velikost rezidua). Poté jsem vyhodnocoval senzitivitu metod pomocí poměrného potlačení síťového šumu. Poměrné potlačení síťového šumu jsem analyzoval u simulovaného a reálného artefaktu vyskytujícího u vytvořeného protokolu a reálného artefaktu vyskytujícího se u běžného experimentu.

4.4.1 Ovlivnění fyziologické složky signálu

Nejprve jsem vyhodnocoval vliv jednotlivých metod na fyziologický signál bez přítomnosti artefaktu (specifická metoda). Vypočítal jsem absolutní hodnoty rozdílu výkonu

4.4.3 Senzitivita metod

Poměrné potlačení síťového šumu v sobě nese informaci o senzitivitě metod, protože nevyužívá informaci o fyziologickém pozadí signálů. Na obrázku 4.10 jsou krabicové grafy poměrného potlačení výkonového spektra simulovaného artefaktu po aplikování jednotlivých metod. Tato analýza nebyla vyhodnocována statisticky a je zde vykreslena pouze pro porovnání s obrázkem 4.9, který nese informaci o senzitivitě i specificitě metod u stejného simulovaného artefaktu.

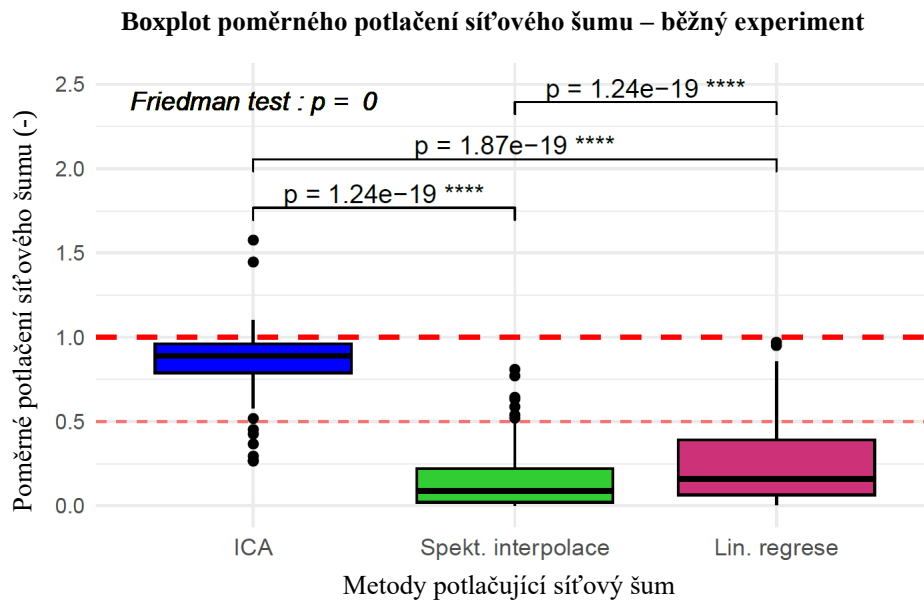


Obrázek 4.10. Krabicové grafy (boxploty) poměrného potlačení simulovaného síťového šumu po aplikaci metody ICA (modrá), spektrální interpolace (zelená) a lineární regrese (fialová). Silná červená čárkovaná čára značí rozhraní mezi potlačováním a navýšením artefaktu, slabá červená čárkovaná čára značí snížení výkonu artefaktu na polovinu.

metody	průměr	medián	sm. od.	min	max	p-hod.
ICA	0,8043	0,7749	0,1834	0,5115	1,1422	
Spekt. int.	0,2020	0,1555	0,1065	0,1127	0,4182	
Lin. regrese	1,9999	0,4623	3,0603	0,0454	7,5959	
Friedman t.						0,2197

Tabulka 4.3. Popisná statistika poměrného potlačení spektrálního výkonu po aplikaci testovaných metod na reálný síťový šum. V tabulce je průměr, medián, směrodatná odchylka, minimum a maximum poměrné změny výkonového spektra síťového šumu u záznamů z navrženého protokolu. Tabulka obsahuje p-hodnotu rozdílu mezi metodami spočtenou pomocí Friedmanova testu, na základě této hodnoty nebyly počítány p-hodnoty post-hoc párových testů a nejsou tudíž v tabulce.

Poměrné potlačení spektrálního výkonu artefaktu již bylo možné vypočítat i pro reálný síťový šum a ověřit tak schopnost metod potlačení reálného artefaktu. Na obrázku 4.11 je poměrné potlačení reálného síťového šumu pomocí testovaných metod



Obrázek 4.14. Krabicové grafy (boxploty) poměrného potlačení simulovaného síťového šumu po aplikaci metody ICA (modrá), spektrální interpolace (zelená) a lineární regrese (fialová). V grafu jsou zároveň p-hodnoty Friedmanova testu a post-hoc párových Wilcoxonových testů. Silná červená čárkovaná čára značí rozhraní mezi potlačováním a navýšením artefaktu, slabá červená čárkovaná čára značí snížení artefaktu na polovinu.

4.5 Diskuze

Síťový šum je běžný artefakt s přesně definovanou frekvenční charakteristikou, kdy se projevuje jako výrazná amplituda spektrálního výkonu ve frekvenci elektrorozvodné sítě (v České republice se jedná o frekvenci 50 Hz). Síťový šum se tedy často odstraňuje pomocí konvenčních filtrů, nicméně s rostoucím zájmem o gama pásmo EEG signálu se začíná klást důraz na zachování neurálního pozadí artefaktu. Z tohoto důvodu jsem vybral síťový šum jako rizikový artefakt při analýzách gama pásma EEG signálu.

V této části disertační práce jsem nejprve vytvořil protokol nahrávání dat a na něj navázanou statistickou analýzu, která umožňuje získat informaci o senzitivitě i specificitě metod. Jednalo se o splnění podstatných cílů práce. Navržená metodika totiž umožňuje porovnání jednotlivých metod pomocí známého vlivu na neurální pozadí artefaktu. Nedostatečné statistické porovnání je přitom v současnosti výrazná nevýhoda řady výzkumných studií. Pouze díky kvalitnímu porovnání lze vybrat vhodnou metodu pro potlačení artefaktu. Mnou vytvořenou metodiku porovnání dat lze aplikovat i na v budoucnu vytvořené metody potlačení síťového šumu a to napříč pracovišti.

Základem navržené metodiky je protokol nahrávání, který využívá simulovaný síťový šum. Zdroj simulovaného artefaktu mohou jednoduše sepnout a vypnout a řídit tak jeho vliv na nahrávaný záznam. Myšlenka navržené metodiky statistického porovnání je založena na faktu, že spontánní gama aktivita se bez podnětu nezmění tak náhle, jako se při sepnutí/vypnutí změní simulovaný síťový šum. Část záznamu před sepnutím zdroje artefaktu tak vypovídá o neurálním pozadí při sepnutém zdroji artefaktu. Na obrázku 4.1 je vidět, že výkonová spektra části signálu před a po sepnutí artefaktu jsou až na frekvenci 40 Hz obdobná. Právě na frekvenci 40 Hz se vyskytoval simulovaný síťový šum. Frekvenci 40 Hz jsem zvolil, neboť je blízká frekvenci reálného síťového šumu (50 Hz), který však nelze řídit. Zároveň se simulovaný artefakt s reálným artefaktem

provést pouze porovnání senzitivity metod. Senzitivitu metod jsem porovnával pomocí poměrného potlačení spektrálního výkonu u frekvence síťového šumu. Na obrázku 4.10 je ještě zobrazen výsledek poměrného potlačení pro simulovaný artefakt. Obrázek je vykreslen čistě pro srovnání s výsledky reziduální analýzy, neprováděl jsem tedy statistické srovnání. Z obrázku 4.10 je patrný shodný trend krabicových grafů s obrázkem 4.9 z reziduální analýzy. Shodný trend podporuje tvrzení z diskuze 4.5.2, že metody spíše zanechávaly zbytek artefaktu. Neznalost specifity tak v tomto případě výrazně neovlivnila výsledky. Nicméně u metod potlačujících s artefaktem i jeho neurální pozadí by se obě analýzy již lišili kvůli vlivu specifity.

Další analýzy se již týkaly senzitivity reálných svalových artefaktů. Šlo o analýzu senzitivity u vytvořeného protokolu a u běžného experimentu. Ten vznikl za jiným účelem, než je srovnání metod potlačení síťového šumu.

První jsem vyhodnotil senzitivitu metod pro záznamy z navrženého protokolu. Obrázek 4.11 ukazuje, že metoda lineární regrese u subjektu 3 a subjektu 6 výrazně navýšila artefakt, což ovlivnilo i následnou analýzu výsledků. Jedná se sice o výjimečné hodnoty, ovšem vzhledem k nízkému množství subjektů nešlo specifikovat, zda šlo o odlehlé hodnoty nebo jen hodnoty ukazující na skutečný rozptyl fungování metody lineární regrese. Proto byly záznamy ponechány pro další analýzu. Z obrázku 4.11 a tabulky 4.3 je patrné, že metoda ICA neodkázala u žádného záznamu snížit spektrální výkon pod polovinu původního výkonu. Malý rozdíl mezi průměrem a mediánem metody ICA napovídá, že se v datech nevyskytovala výrazná odlehlá hodnota. Tabulka 4.3 dává v kombinaci s obrázkem 4.12 informaci o nejnižších charakteristikách polohy (průměr a medián) pro metodu spektrální interpolace. Metoda spektrální interpolace vykazovala zároveň nejnížší směrodatnou odchylku, takže charakteristiky polohy dobře reprezentovaly všechna data. Ani jednou přitom nedošlo k potlačení méně než poloviny výkonu síťového šumu. Na hladině významnosti 5 % však nebylo možné potvrdit rozdíl mezi testovanými metodami (p-hodnota byla 0,2197).

Jednotlivé metody jsem aplikoval i na 112 záznamů z běžného experimentu, abych získal větší sílu statistického testu a ověřil účinnost testovaných metod na různé protokoly nahrávání. Z obrázku 4.13 je patrné, že metoda ICA měla opět výrazný problém s potlačením reálného síťového šumu. Důvodem různých výsledků metody ICA pro reálný a simulovaný artefakt může být například rozdíl v nestacionaritě či gaussovství obou artefaktů. Naopak metoda lineární regrese potlačila výraznou část reálného síťového šumu, stejně jako metoda spektrální interpolace.

Tabulka 4.4 a krabicové grafy z obrázku 4.14 ukazují, že metoda spektrální interpolace potlačuje největší část výkonu reálného síťového šumu. Tyto výsledky byly potvrzeny i statistickou analýzou. Metoda lineární regrese také potlačovala více jak polovinu výkonu síťového šumu, na rozdíl od metody ICA.

4.6 Dílčí závěr

Při analýze potlačení síťového šumu jsem nejprve s využitím simulovaného síťového šumu vytvořil protokol nahrávání a na něj navazující statistickou analýzu. Vytvořená metodika umožňuje určit senzitivitu i specifitu porovnávaných metod, protože zachovává informaci o neurálním pozadí artefaktu. Jedná se tedy o originální řešení porovnání jednotlivých metod, kdy jsem nejprve určil, které metody statisticky neovlivňují fyziologickou složku signálu. Následně jsem porovnal jednotlivé metody z hlediska zachování rezidua simulovaného artefaktu (nese v sobě informaci o senzitivě i specifitě metod). Dále jsem porovnal senzitivitu metod u reálného síťového šumu a to při navrženém

Kapitola 5

Artefakt svalový

Svalový artefakt je významný artefakt, který se vyskytuje téměř ve všech EEG datasetech. I přes poměrně velké množství metod, zabývajících se potlačením svalového artefaktu, je toto potlačení stále problematické. Důvodem je mimo jiné významná variabilita artefaktu a široké frekvenční spektrum, překrývající se s frekvenčním pásmem gama aktivity. Dalším významným problémem, který komplikuje volbu vhodné metody, je nedostatek ve statistickém porovnání metod. Tento nedostatek se vyskytuje napříč studiemi. Jednou z mála výjimek jsou studie Janani a kolektiv [124, 114]. Autoři těchto studií získali specifitu metod pomocí paralýzy svalů u dobrovolníků. Jedná se sice o účinnou metodu, ovšem její využití i v jiných studiích je velmi problematické.

Cílem této části disertační práce je tedy především vytvoření metodiky, která umožní získat senzitivitu i specifitu metod potlačujících svalové artefakty. U svalového artefaktu je obzvlášť podstatné, aby byla tato metodika snadno aplikovatelná opakovaně, neboť neustále vzniká řada různých alternativ snažících se potlačit svalový artefakt. Dalším cíle je pomocí vytvořené metodiky analyzovat metody potlačení artefaktu.

5.1 Protokol nahrávání EEG dat

Navržený protokol nahrávání využívá známé ustálené odpovědi, konkrétně zvukové ustálené odpovědi (ASSR). ASSR experimenty mají dobře známou neurální odpověď, která má shodnou frekvenci s frekvencí stimulace. Nejčastěji se používá stimulace o frekvenci 40 Hz. Předpokladem vytvořené metodiky je narušení této odpovědi svalovým artefaktem. Obdobnou myšlenku využili i autoři studie [108]. V této studii se však jednalo o ERP, jehož spektrální složka se nepřekrývala se spektrálním pásmem svalového artefaktu. Zároveň neměli autoři k dispozici žádný referenční záznam s ERP bez přítomnosti artefaktu, který by přinášel informaci o neurálním pozadí artefaktu.

V rámci protokolu nahrávání byl ASSR experiment nahráván přibližně 3,5 minuty pro uvolněné subjekty a okamžitě poté byl stejný protokol nahráván v situaci, kdy subjekty záměrně vytvářely svalový artefakt. Referenční záznam byl navíc ručně vyčištěn od svalových artefaktů vyřazením artefaktových segmentů. Z protokolu se tedy získává informace o velikosti neurální odpovědi bez vlivu svalového artefaktu a o velikosti neurální odpovědi před a po aplikaci porovnávaných metod. Analyzovaná odpověď na ASSR experiment v sobě přitom nese informaci o senzitivě i specifitě metod.

5.1.1 Technické vybavení

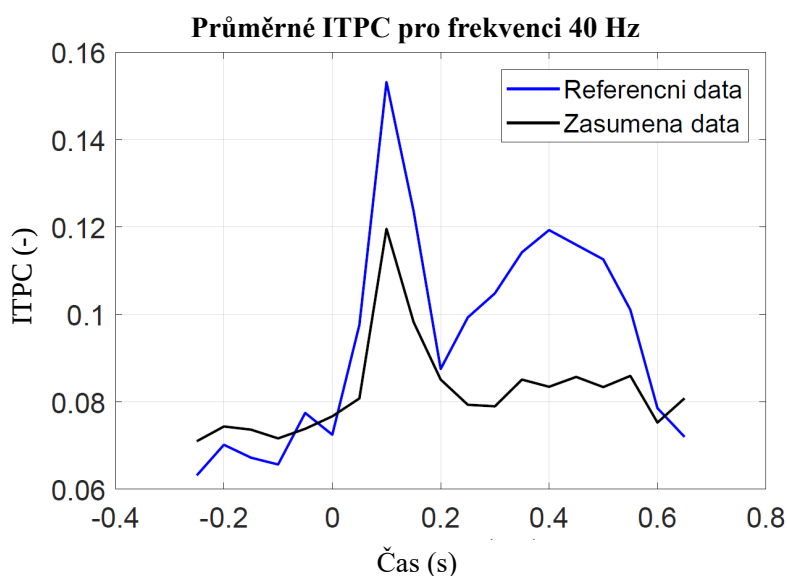
Experimentální protokol byl nahráván pomocí HdEEG zesilovač MagStim EGI NetAmp GES 400 HdEEG s elektromagnetickým stínícím boxem EGI FICS. Použity byly 256kanálové vodní čepice EGI s ekvidistantním rozložením. Pro sluchovou stimulaci byl použit dvoukanálový zesilovač Acoustique Quality M4 DO 2x50 W. Stimulace byla provedena reproduktory Acoustique Quality TANGO 85 WHITE. Oba reproduktory byly umístěny ve výšce hlavy subjektu, 198 cm od subjektu a 203 cm od sebe navzájem (umístění reproduktorů vůči subjektům tvořilo rovnoramenný trojúhelník). Hladina

hlislosti stimulae byla mĚřena kalibrováným digitálním zvukoměrem 8922 typu GSH 8922 na úroveň 60 dB SPL (hladina akustického tlaku - sound pressure level).

5.1.2 Design experimentu

EEG protokol jsem měřil v Národním ústavu duševního zdraví v Klecanech na sedmácti subjektech. Dva naměřené záznamy však byly při předzpracování dat odstraněny pro špatnou kvalitu. Subjekty byly ve věku od 25 do 46 let. Každý subjekt byl pravák, bez známých neuropsychologických onemocnění nebo sluchového postižení. Experiment byl proveden v souladu s Helsinskou deklarací lidských práv. Měření schválila etická komise Národního ústavu duševního zdraví. Každý subjekt byl před nahráváním poučen o rizicích a postupu měření a podepsal informovaný souhlas. Subjektům byla nasazena hdEEG čepice a byly posazeny do Faradayovi klece. Následně proběhl ASSR experiment.

Experimentální protokol obsahoval dvě měření ASSR experimentu pro každý subjekt. Obě měření následovala bezprostředně po sobě. U prvního měření měl subjekt sedět v klidu, relaxovat a pokud možno se nehýbat (referenční data). U druhého měření byl každý subjekt instruován, aby v náhodných intervalech zatínal čelist či se mračil, aniž by nad touto činností přemýšlel. Amplituda a délka trvání svalového artefaktu se tak u každého subjektu lišila. Především však nebyla zanášena nová kognitivní činnost do pozadí ASSR experimentu se zašuměnými daty. Všechny ostatní parametry obou měření byly shodné. Subjekty měly otevřené oči a sledovaly fixační kříž. U obou měření byl každý subjekt stimulován pomocí click-train stimulace. Stimul probíhal po dobu 500 ms a obsahoval 20 kliků bílého šumu. Každý klik trval 1,5 ms. Kliky bílého šumu se tedy opakovaly s frekvencí 40 Hz (viz kapitola 6). V každém měření proběhlo 150 stimulací.



Obrázek 5.1. ITPC pro frekvenci 40 Hz u referenčního (modrá) a zašuměného (černá) záznamu. ITPC bylo získané jako průměr napříč subjekty a elektrodami a je vykreslené pro různý čas, kdy čas 0 s značí dobu spuštění stimulace.

U referenčních dat byly ještě ručně identifikovány a následně odstraněny segmenty obsahující svalový artefakt (viz podkapitola 5.1.3). Takto vytvořený experimentální protokol umožňoval porovnat u každého subjektu efekt ASSR experimentu pro vyčištěná referenční data a zašuměná data obsahující výrazný svalový artefakt. Efekt ASSR se

napříč studiemi vyhodnocuje pomocí ITPC (inter-trial phase clustering - fázové shlukování mezi trialů), který je více popsán v kapitole 6. Na obrázku 5.1 je porovnání průměrné ITPC pro referenční a zašuměná data. Obrázek potvrzuje náš předpoklad, že svalový artefakt potlačuje ITPC u ASSR experimentů. Tento fakt umožňuje využít mnou vytvořený protokol pro porovnání senzitivity a specificity metod.

■ 5.1.3 Předzpracování dat

Předzpracování EEG dat proběhlo pro obě měření v softwaru BrainVision Analyzer 2 [52], aby bylo zachováno standardní předzpracování ASSR protokolu využívané v Národním ústavu duševního zdraví. Nejprve byl signál filtrován pásmovým IIR filtrem s výchozím nastavením softwaru BrainVision a mezními frekvencemi 1 a 200 Hz. Dále byl použit IIR notch (výřezový) filtr pro odstranění síťového šumu. Poté byly identifikovány a odstraněny segmenty s výraznými artefakty. Následně se identifikovaly špatné kanály a interpolovaly se pomocí sférické spline interpolace s řádem čtyři a stupněm 10. Oční a srdeční artefakty byly opraveny metodou ICA implementovanou v softwaru BrainVision (konkrétně se jednalo o algoritmus FastICA, zobrazeno bylo 35 komponent).

Jediným rozdílem mezi předzpracování zašuměných a referenčních záznamů byla fáze identifikace a odstranění segmentů s výraznými artefakty. Zatímco u zašuměných záznamů byly identifikovány výhradně technické artefakty, u referenčních záznamů byly identifikovány i svalové artefakty. Referenční záznam tak byl plně vyčištěn od svalových artefaktů, zatímco v zašuměném záznamu byly svalové artefakty ponechány. Odstraněním segmentů s svalovými artefakty sice byla odstraněna i neurální aktivita na pozadí artefaktu, nicméně v případě tohoto protokolu se nejednalo o problém, neboť vždy zůstalo alespoň 119 segmentů pro následnou analýzu. Problém může vzniknout u řady jiných experimentů, kde je již potřeba využívat metody zachovávající neurální aktivitu, které tímto protokolem mohou otestovat.

Po předzpracování dat v softwaru BrainVision jsem předzpracovaná data nahrál do programovacího prostředí MATLAB [163] a datové struktury toolboxu FieldTrip [164]. Zde jsem odečetl trend a střední hodnotu a aplikoval na jednotlivé záznamy metody potlačující svalový artefakt (viz podkapitola 5.2). Poté jsem všechny záznamy re-referencoval na průměrnou elektrodu a segmentoval pomocí značek click-train stimulační (segmenty byly vytvořeny v čase -400:750 ms vztaženém k začátku stimulační). Další analýzu jsem prováděl již pouze na elektrodách z fronto-centrální oblasti, ve které se standardně vyhodnocuje výstup ASSR experimentů.

■ 5.2 Implementace metod potlačujících svalový artefakt

Potlačením svalového artefaktu se věnuje velká pozornost a tak na toto téma byla publikována řada metod (viz kapitola 2). Mezi metodami používanými pro potlačení svalových artefaktů v poslední době vyčnívá metoda kanonické korelační analýzy (CCA), i když podle studie [169] může mít CCA problém s výrazně zašuměnými daty. Výběr vhodných komponent se u kanonické korelační analýzy často provádí automaticky pomocí hranice autokorelace, jako například ve studii [170]. V rámci této práce jsem modifikoval metodu Kanonické korelační analýzy tím, že jsem prováděl automatický výběr komponent pomocí sklonu spektra v beta a gama pásmu. Obě tyto varianty jsem poté porovnal s metodou nezávislých komponent, neboť se jedná o metodu využívanou pro potlačení svalového artefaktu, která pochází ze stejné rodiny metod.

■ 5.2.1 Kanonická korelační analýza

Kanonická korelační analýza (CCA) spadá pod metody slepé separace zdrojů, stejně jako ICA. Princip potlačení artefaktů je tedy stejný. Z demixážní matice W se odhadují zdroje (komponenty) $\hat{s}$, ve kterých by měly být oddělené signály pocházející z artefaktů a signály pocházející z mozkové aktivity subjektů. Vyčištěný signál vzniká pokud se do zpětného sestavení EEG signálu nepoužijí komponenty odpovídající artefaktům (více v kapitole 4). CCA se od ICA liší výpočtem demixážní matice W .

Metoda CCA pro výpočet demixážní matice W využívá vysoké autokorelace uvnitř komponent a nekorelovanost napříč komponentami, jedná se tedy o statistiku druhého řádu [171]. Výhoda při potlačení svalového artefaktu je fakt, že svalový artefakt je svou charakteristikou blízky bílému šumu a má tak mnohem nižší autokorelaci než neurální signál [171].

Pro výpočet autokorelace se z EEG signálu $x(t) = [x_1(t), \dots, x_n(t)]^T$ vytvoří signál $y(t) = [y_1(t), \dots, y_n(t)]^T$, kdy $y(t) = x(t - k)$. Signál $y(t)$ je tedy shodný s původním signálem $x(t)$, pouze je posunutý o k vzorků. Většina studií počítá autokorelaci se signálem posunutým o 1 vzorek ($k = 1$), např. studie [84, 172–173]. Naopak podle studie [114] je ideální zpoždění 2 vzorky. Součástí analýzy tedy byla volba vhodného kroku pomocí mnou vytvořené metodiky.

Maximální korelaci mezi lineární kombinací $x(t)$ a $y(t)$ lze vypočítat přes kovarianci podle rovnice [173–174]:

$$\max_{w_x, w_y} \rho(U, V) = \frac{w_x^T C_{xy} w_y}{\sqrt{(w_x^T C_{xx} w_x) (w_y^T C_{yy} w_y)}}, \quad (5.1)$$

kde U je odhad zdrojů $\hat{s}(t)$, w_x jsou sloupce demixážní matice W pro vektor $x(t)$, C_{xx} a C_{yy} jsou autokorelační matice vektorů $x(t)$, respektive $y(t)$, C_{xy} je poté kros-korelační matice, ρ je korelační koeficient, T znamená transpozici vektoru.

Tento problém optimalizace lze řešit přes vlastní vektory [122, 175]:

$$C_{xx}^{-1} C_{xy} C_{yy}^{-1} C_{yx} w_x = \rho^2 w_x, \quad (5.2)$$

kde C_{xx}^{-1} a C_{yy}^{-1} jsou inverzní autokovarianční matice vektorů $x(t)$ a $y(t)$, C_{xy} a C_{yx} jsou kros-kovarianční matice, kdy $C_{xy} = C_{yx}^T$, w_x jsou sloupce demixážní matice W pro vektor $x(t)$ a ρ je korelační koeficient počítaný přes vlastní čísla.

Dalším nastavitelným parametrem je volba hladiny autokorelace pro automatickou identifikaci komponent reprezentujících svalový artefakt. Ve studiích autoři často využívají hranici blízkou 0,9 (např. [171]). Ve studii [114] autoři tvrdí, že komponenty svalových artefaktů mají autokorelaci v rozmezí 0,2–0,7. Správné nastavení této hranice bude také součástí analýzy v této disertační práci.

■ 5.2.2 Modifikace kanonické korelační analýzy

V rámci disertační práce jsem modifikoval metodu CCA. Modifikace proběhla ve smyslu změny parametru automatické identifikace komponent reprezentujících svalový artefakt. Konkrétně jsem se inspiroval ve studiích [112–113, 124, 176], jejichž autoři poukazují na fakt, že svalový artefakt lze dobře rozeznat pomocí sklonu spektrální křivky u vyšších frekvencí. Spektra fázických a tonických svalových komponent totiž rostou lineárně v rozmezí 7–75 Hz, takže mají pozitivní spektrální gradient [124].

Během vytvořeného protokolu jsem před zašuměným signálem nahrával referenční signál, který byl následně zbaven všech svalových artefaktů. Získal jsem tak u každého subjektu ITPC nenarušené artefakty (referenční data) a ITPC snížené výrazným svalovým artefaktem (zašuměná data). Aplikováním testované metody by se ITPC mělo přiblížit ITPC referenčního signálu. Blízkost ITPC referenčního a upraveného signálu jsem vyjádřil pomocí střední kvadratické chyby (MSE - mean squared error) [171, 123]:

$$MSE = \frac{1}{N} \sum_l (ITPC_{met} - ITPC_{ref})^2, \quad (5.5)$$

kde MSE je střední kvadratická chyba, N je počet kanálů l , $ITPC_{met}$ je ITPC zašuměného záznamu po aplikování metody na potlačení artefaktu a $ITPC_{ref}$ je ITPC referenčního záznamu.

5.3.1 Výběr vhodných parametrů

Podle aktuální literatury vypadá pro potlačení svalového artefaktu nadějně metoda CCA, nicméně existuje okolo jejího použití řada nejistot. První z nich je zpoždění signálu pro výpočet autokorelace. Na začátku analýzy bylo tedy potřeba určit vhodný krok zpoždění pro CCA metodu aplikovanou na výrazně zašuměná data. Využil jsem k tomu opět mnou navržený protokol (viz podkapitola 5.1.2).

Dalším nastavením metody CCA je hranice autokorelace, která určuje jaké komponenty budou automaticky identifikovány jako artefakty a odstraněny. Pro nastavení této hranice jsem opět využil navržený protokol. Výsledky metody CCA u výrazně zašuměných dat nebyly ideální ani po nastavení jednotlivých parametrů (viz podkapitola 5.4.1). Modifikoval jsem tedy jeden z parametrů metody CCA, konkrétně jsem pro automatickou identifikaci zašuměných komponent použil spektrální sklon namísto autokorelace (viz podkapitola 5.2.2). Výběr vhodné hranice spektrálního sklonu proběhl opět pomocí navrženého protokolu.

U všech případů jsem porovnával MSE a SNR. V této části jsem neprováděl statistické porovnání, neboť mi šlo pouze o vhodné nastavení parametrů.

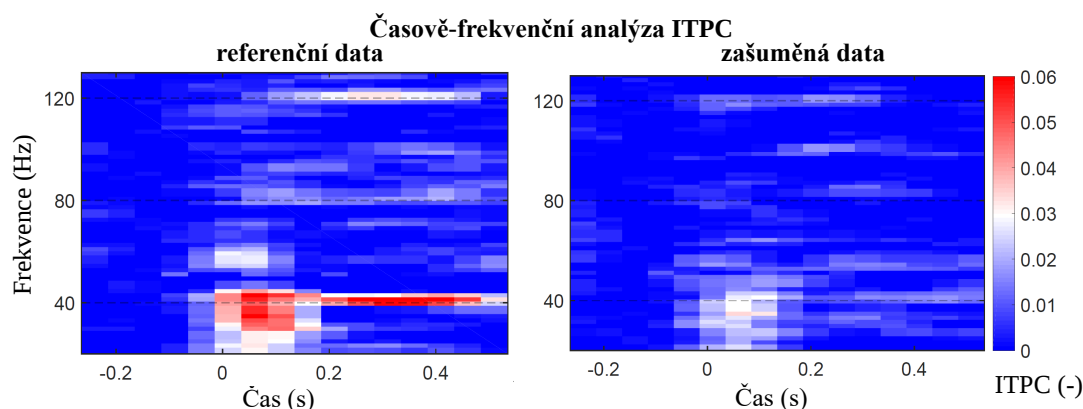
■ 5.3.2 Statistické porovnání

Do statistické analýzy byly vybrány metody CCA a modifikované CCA s parametry nastavenými v předchozích analýzách. Před porovnáním potlačení svalových artefaktů proběhla nejprve analýza odlehlých hodnot. Před samotným statistickým testem proběhla řada dalších analýz, které zaručily výběr vhodného statistického testu. Jednalo se především o Shapiro-Wilkův test normality dat podložený qq-grafy a histogramy. Analyzována byla i sféricita dat. Ani v jednom případě nebyly splněné podmínky pro provádění parametrických trestů.

Metody CCA, mnohú modifikované CCA a ICA byly navzájem porovnány pomocí Friedmanova testu pro MSE a SNR. Výsledné p-hodnoty jsou již po Bonferroniho korekci dvěma. V případě, že Friedmanův test našel statisticky významný rozdíl mezi metodami ($p < 0,05$), byly provedeny post-hoc párové Wilcoxonovy testy s Bonferroniho korekcí.

5.4 Výsledky

Všechny výsledky byly vytvořeny na základě mnou navržené metodiky porovnání metod potlačujících svalový artefakt, která vychází z faktu, že svalový artefakt snižuje ITPC, což je vidět na obrázku 5.2.

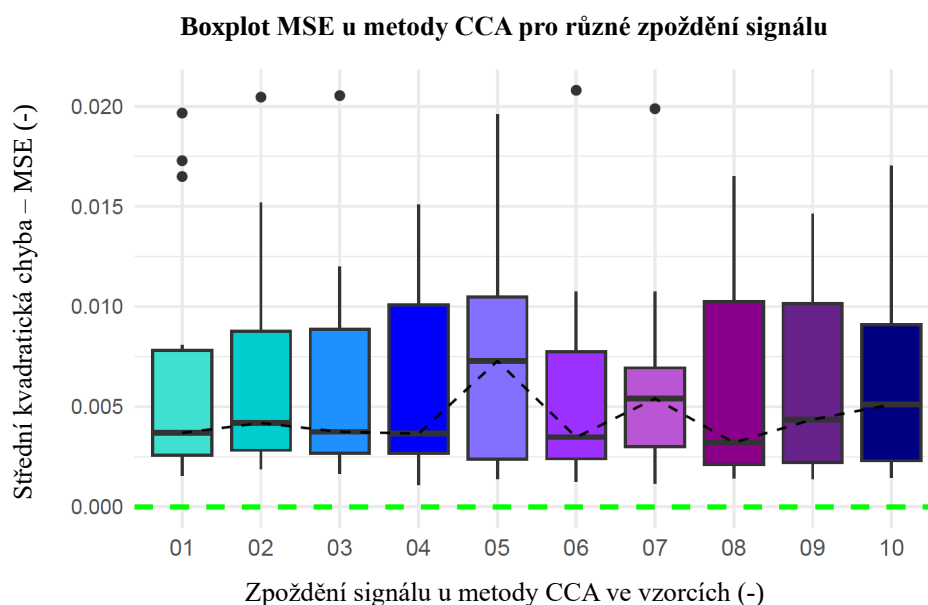


Obrazek 5.2. Časově-frekvenční analýza ITPC zprůměrovaná napříč subjekty a kanály pro referenční data bez přítomnosti svalového artefaktu (vlevo) a zašuměná data s přítomností výrazného svalového artefaktu (vpravo).

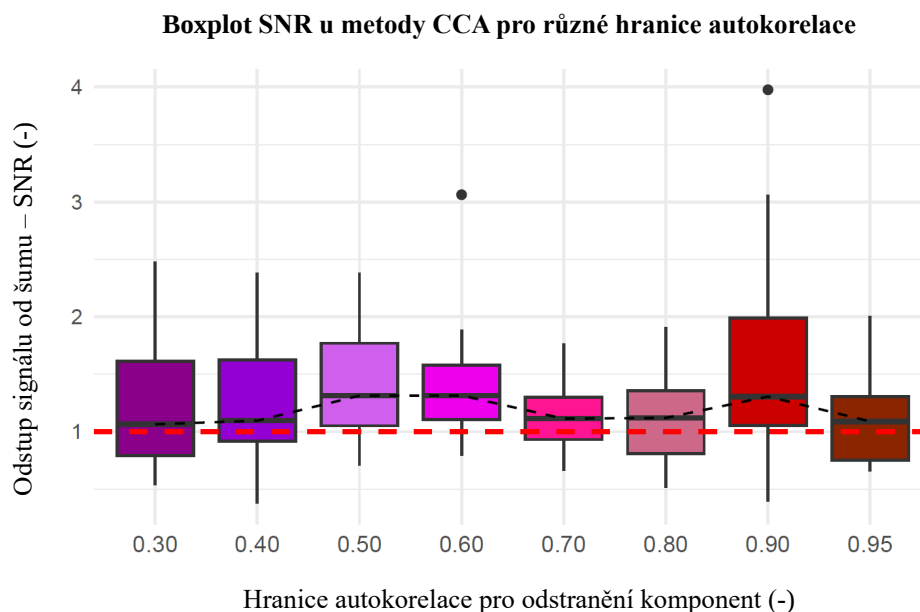
Pro potlačení svalového artefaktu byla jako vhodná vybrána metoda CCA, u které byl nejprve určen ideální krok zpoždění signálu, poté byla určena vhodná hranice autokorelace pro automatický výběr komponent reprezentujících svalový artefakt. Zároveň jsem určil vhodnou hranici spektrálního sklonu, využívanou pro automatický výběr komponent u modifikované metody CCA. Metody CCA a modifikované CCA s vhodným nastavením parametrů byly následně statisticky porovnány s metodou ICA a zašuměnými daty obsahujícími výrazný svalový artefakt. Pro všechna porovnání jsem využíval MSE a SNR spočtené pro ITPC.

■ 5.4.1 Výběr vhodných parametrů

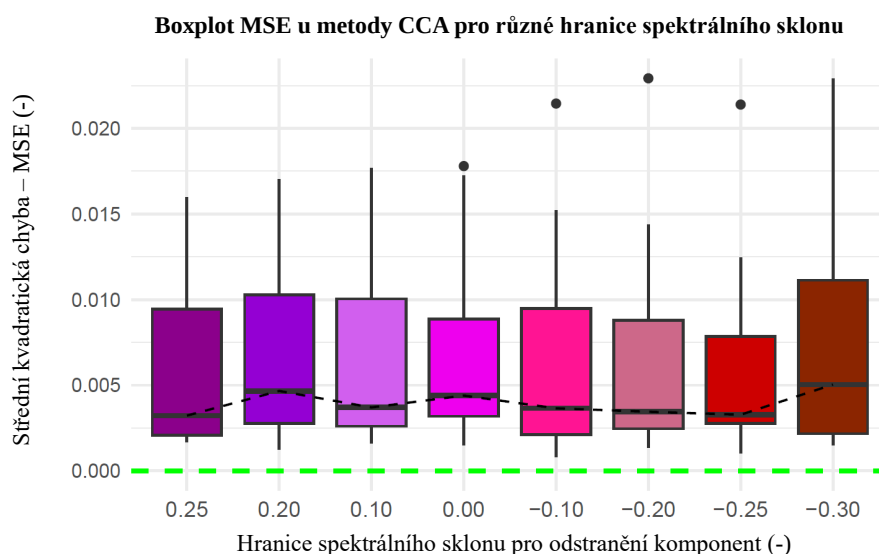
Ze všeho nejdříve bylo potřeba u CCA vybrat vhodný krok zpoždění signálu. Na obrázku 5.3 jsou krabicové grafy MSE spočteného po potlačení svalového artefaktu pomocí CCA s různým posunem signálu, od 1 vzorku po posun o 10 vzorků. Na obrázku 5.4 jsou stejné analýzy, ovšem pro parametr SNR.



Obrazek 5.3. Krabicové grafy (boxploty) MSE spočtené z ITPC po potlačení svalového artefaktu metodou CCA, kdy je porovnáván vliv zpoždění signálu na MSE metody CCA. Zelená čára značí ideální případ MSE (nulová odchylka od referenčního záznamu).

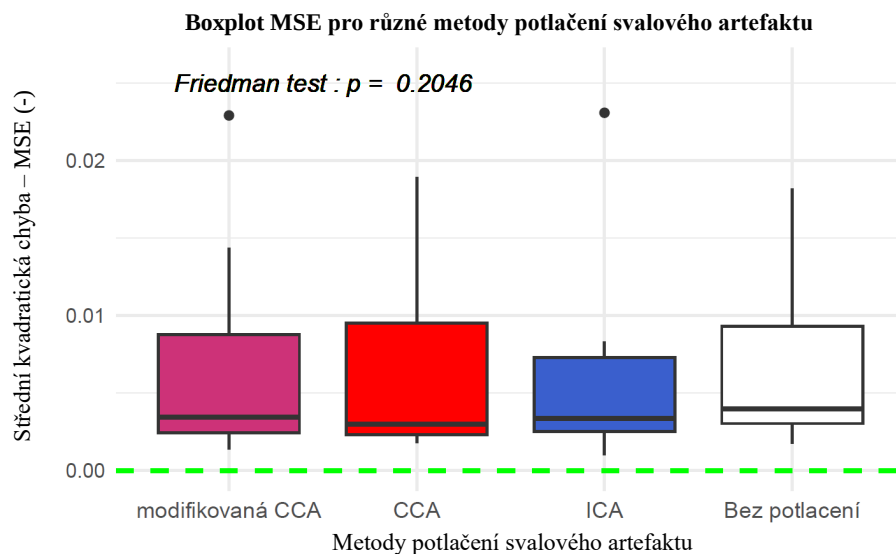


Obrázek 5.6. Krabicové grafy (boxploty) SNR spočteného z ITPC po potlačení svalového artefaktu metodou CCA (zpoždění = 4 vzorky), kdy je porovnáván vliv hranice autokorelace (automaticky vybírající komponenty s artefakty) na SNR metody CCA. SNR by mělo být, co možná nejvyšší, červená čára přitom značí úroveň SNR rovnou 1.



Obrázek 5.7. Krabicové grafy (boxploty) MSE spočtené z ITPC po potlačení svalového artefaktu modifikovanou metodou CCA (zpoždění = 4 vzorky), kdy je porovnáván vliv hranice spektrálního sklonu (automaticky vybírající komponenty s artefakty) na MSE modifikované metody CCA. Zelená čára značí ideální případ MSE (nulová odchylka od referenčního záznamu).

U metody CCA jsem modifikoval způsob identifikace komponent reprezentujících svalový artefakt. Na základě charakteru svalových artefaktů jsem identifikoval zašuměné komponenty pomocí spektrálního sklonu v beta a gama pásmu. I tuto hranici však byla potřeba určit. Aplikoval jsem tedy modifikovanou metodu CCA s různou hranicí spektrálního sklonu na mnou navrženou metodiku porovnání metod. Opět jsem vykreslil krabicové grafy střední kvadratické chyby (obrázek 5.7) a odstup signálu od

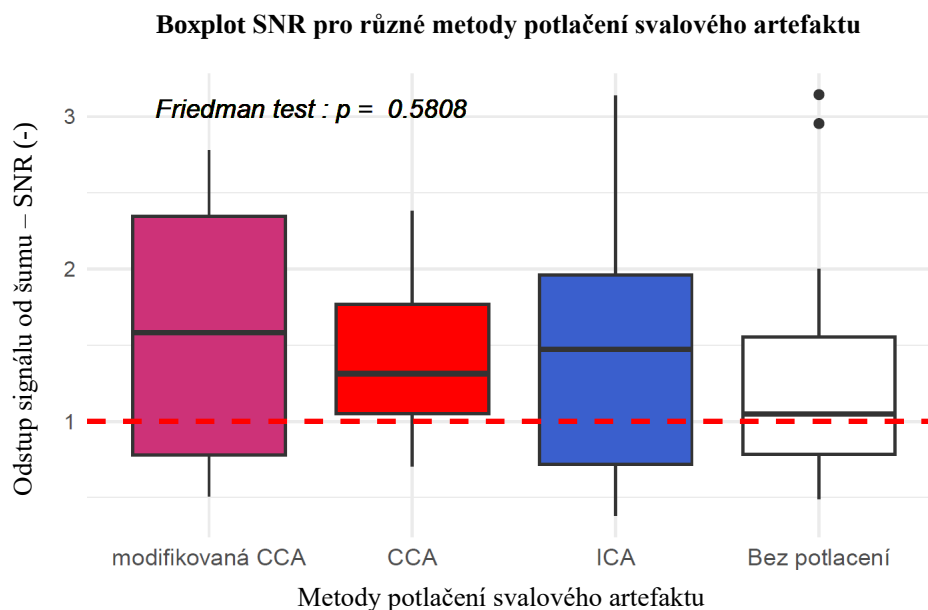


Obrázek 5.9. Krabicové grafy (boxploty) MSE spočteného z ITPC pro potlačení svalového artefaktu modifikovanou metodou CCA (fialová), metodou CCA (červená), metodou ICA (modrá) a u zašuměných záznamů před aplikací metod (bílá). Zelená čára značí ideální případ MSE (nulová odchylka od referenčního záznamu). V grafu je vyznačena p-hodnota Friedmanova testu porovnávajícího MSE jednotlivých metod.

MSE metod	průměr	medián	sm. od.	min	max	p-hod.
mod.CCA	0,0065	0,0035	0,0061	0,0014	0,0229	
CCA	0,0064	0,0030	0,0057	0,0018	0,0189	
ICA	0,0056	0,0034	0,0055	0,0010	0,0231	
zašuměný	0,0070	0,0039	0,0059	0,0017	0,0182	
Friedman t.						0,205

Tabulka 5.1. Popisná statistika střední kvadratické chyby (MSE) spočtené z ITPC pro aplikaci modifikované metody CCA, metody CCA a metody ICA na potlačení svalového artefaktu. V tabulce se vyskytují i hodnoty MSE pro zašuměný záznam před aplikací jednotlivých metod. Tabulka obsahuje průměr, medián, směrodatnou odchylku, minimum a maximum MSE a p-hodnotu spočtenou pomocí Friedmanova testu. Na základě této hodnoty nebyly počítány p-hodnoty post-hoc párových testů a nejsou tudíž do tabulky zaneseny.

Na obrázku 5.10 jsou krabicové grafy porovnání vybraných metod se záznamem obsahujícím výrazný svalový artefakt pro parametr odstup signálu od šumu a p-hodnota statistického porovnání. Z tabulky 5.2 lze vyčíst popisnou statistiku tohoto porovnání.

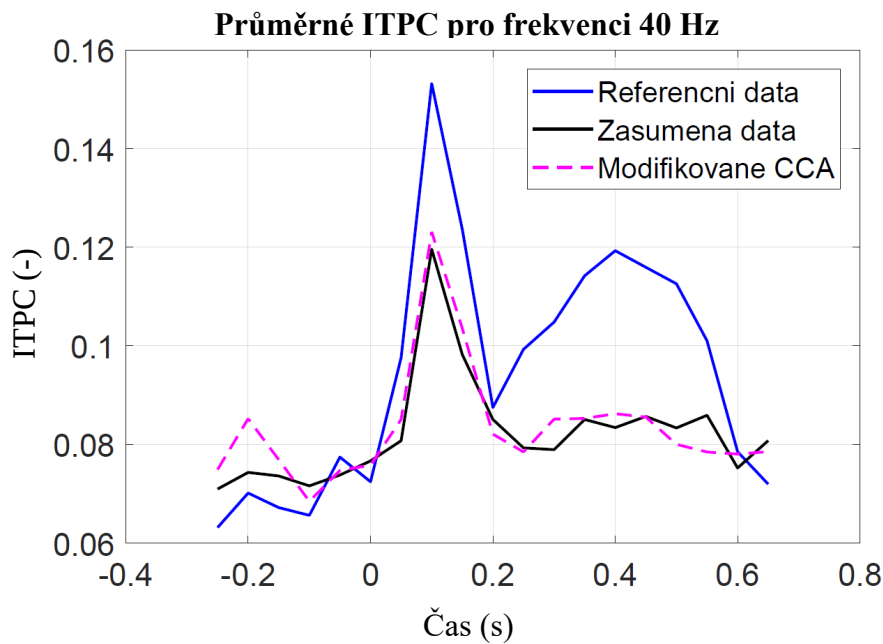


Obrázek 5.10. Krabicové grafy (boxploty) SNR spočteného z ITPC pro potlačení svalového artefaktu modifikovanou metodou CCA (fialová), metodou CCA (červená), metodou ICA (modrá) a u zašuměných záznamů před aplikací metod (bílá). SNR by mělo být, co možná nejvyšší, červená čára přitom značí úroveň SNR rovnou 1. V grafu je vyznačena p-hodnota Friedmanova testu porovnávajícího SNR jednotlivých metod.

SNR metod	průměr	medián	sm. od.	min	max	p-hod.
mod. CCA	1,5487	1,5835	0,8234	0,5104	2,7803	
CCA	1,4223	1,3125	0,5079	0,7041	2,3797	
ICA	1,4441	1,4725	0,8414	0,3803	3,1393	
zašuměný	1,3626	1,0492	0,8051	0,4931	3,1441	
Friedman t.						0,581

Tabulka 5.2. Popisná statistika odstupe signálu od šumu (SNR) spočteného z ITPC pro aplikaci modifikované metody CCA, metody CCA a metody ICA na potlačení svalového artefaktu. V tabulce se vyskytují i hodnoty SNR pro zašuměný záznam před aplikací jednotlivých metod. Tabulka obsahuje průměr, medián, směrodatnou odchylku, minimum a maximum SNR a p-hodnotu spočtenou pomocí Friedmanova testu. Na základě této hodnoty nebyly počítány p-hodnoty post-hoc párových testů a nejsou tudíž do tabulky zaneseny.

Ani u jednoho z parametrů nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi porovnávanými metodami pro potlačení svalového artefaktu. Pro další analýzy tak byla vybrána modifikovaná metoda CCA, která vykazovala nejlepší výsledky pro kombinaci parametrů SNR a MSE. Na obrázku 5.11 je graf změny ITPC v čase u sledované frekvence 40 Hz, kdy 0 s značí začátek click-train stimulace. Na grafu je zobrazeno ITPC referenčních dat, zašuměných dat před aplikací porovnávaných metod a zašuměných dat po aplikaci vybrané modifikované CCA metody.



Obrázek 5.11. ITPC pro frekvenci 40 Hz u referenčního (modrá) a zašuměného (černá) záznamu před aplikací metod na potlačení svalového artefaktu a ITPC zašuměného záznamu po aplikaci modifikované metody CCA (fialová čárkovaná). ITPC bylo získané jako průměr napříč subjekty a elektrodami a je vykreslené pro různý čas, kdy čas 0 s značí dobu spuštění stimulace.

5.5 Diskuze

Potlačení svalového artefaktu se věnuje výrazná pozornost a existuje velké množství metod a úprav, které jsou publikovány se snahou odstranit svalový artefakt z EEG záznamů (viz kapitola 2). I tato skutečnost svědčí o aktuálnosti problematiky, nicméně napříč studiemi se vyskytoval problém s vyhodnocením metod. Většina studií nedokázala určit specifitu metod, protože nebylo známo neurální pozadí artefaktů. Výjimkou byly studie týmu Janani a kolektiv [124, 114], kde autoři využili svalové paralýzy dobrovolníků. Jedná se o účinnou metodologii, která je však těžko přenositelná pro další porovnání napříč zařízeními. Cíl práce byl tedy zaměřen na identifikovaný nedostatek současných studií, čili statistické porovnání metod.

Vzhledem k velkému množství různých metod potlačení svalového artefaktu nebylo hlavním cílem této práce porovnat všechny možné metody. Naopak, hlavním cílem práce bylo vytvořit metodiku, která umožní standardizovat porovnání jednotlivých metod a přispěje tak k volbě a vývoji vhodné varianty potlačení svalového artefaktu. Důležité je, aby se pomocí vytvořené metodiky porovnávala specifická i senzitivita metod a aby byla metodika snadno přenositelná.

Metodiku statistického porovnání metod potlačujících svalový artefakt jsem založil na dobře známé neurální odpovědi, jejíž frekvenční pásmo se překrývá s frekvenčním pásmem svalového artefaktu. Podobná myšlenka se objevila i ve studii [108], ovšem autoři využívali evokovanou odpověď o nižším frekvenčním pásmu a neměli k dispozici referenční záznam, s kterým by mohli porovnat efekt potlačení svalového artefaktu. Já jsem zde využíval zvukovou ustálenou odpověď (ASSR) s click-train stimulací o frekvenci 40 Hz. Známá neurální odpověď o frekvenci 40 Hz byla díky překrývajícím se

frekvenčním pásmům přímo ovlivněná přítomností svalového artefaktu. ASSR se vyhodnocuje pomocí sfázování napříč trialy (ITPC). Dá se tedy očekávat, že přítomnost svalového artefaktu, který není fázově vázán na počátek stimulace, naruší ITPC. Změna ITPC v sobě přitom nese informaci o specifitě i senzitivitě metod zároveň. Pokud totiž nedojde k úplnému potlačení artefaktu (senzitivita), není ITPC dostatečně navýšeno oproti šumu. Zároveň, pokud bude potlačeno neurální pozadí artefaktu (specifita), ITPC nebude navýšeno.

ASSR experiment byl u každého subjektu měřen dvakrát hned po sobě, kdy začátky obou nahrávání dělily přibližně 4 minuty. Protokol prvního (referenčního) záznamu byl standardní ASSR protokol se stimulací pomocí reproduktorů. Protokol druhého (zašuměného) záznamu byl úplně stejný až na jedinou výjimku, subjekty byly instruovány, aby v náhodných intervalech vytvářely svalové artefakty. Podmínka, která mohla ovlivnit statistický rozdíl ITPC byla tedy přítomnost svalových artefaktů. Z referenčního záznamu byly následně ručně odstraněny úseky se svalovým artefaktem (nejmenší množství trialů bylo 119, nedošlo přitom k navýšení ITPC v důsledku malého množství trialů). Získal jsem tak dva záznamy s hraničními hodnotami ITPC pro jednotlivé subjekty. Na obrázcích 5.1 a 5.2 je patrné potvrzení myšlenky navržené metodiky u časově-frekvenční analýzy, respektive pro vybranou frekvenci 40 Hz. Z obrázků je vidět, že přítomnost svalových artefaktů výrazně snížila ITPC oproti referenčnímu záznamu. Při správném potlačení svalového artefaktu by se měla úroveň ITPC zašuměného záznamu přiblížit úrovni ITPC referenčních záznamů.

Vytvořená metodika statistického porovnání byla využita pro vyhodnocení nejnadějnější metody potlačení svalového artefaktu. Na základě analýzy současného stavu (viz kapitola 2) byla vybrána metoda CCA. Metoda CCA počítá autokorelaci pomocí signálu posunutého o určitý počet vzorků. Ve většině studií se využívá zpoždění o 1 vzorek, ovšem ve studii [114] přišli autoři s tvrzením, že optimální zpoždění je 2 vzorky. Výhodou metody CCA je možnost automatického vybírání komponent reprezentujících svalové artefakty, to probíhá pomocí zvolené hranice autokorelace. Nevýhodnou CCA může být podle studie [169] špatná účinnost u výrazných svalových artefaktů. V rámci disertační práce jsem využíval právě data s výrazným svalovým artefaktem.

Prvním krokem analýzy dat byla volba vhodného zpoždění signálu. S vybraným vhodným krokem zpoždění jsem analyzoval ideální hranici autokorelace pro identifikaci komponent svalových artefaktů. Výsledky však stále nebyly ideální, takže jsem modifikoval automatický výběr komponent metody CCA. Automatický výběr jsem prováděl pomocí sklonu spektra. I zde jsem vybral vhodnou hranici pro identifikaci komponent se svalovým artefaktem. Veškeré analýzy využívaly mnou vytvořenou metodiku, z které jsem počítal parametr MSE (potřebuje pro výpočet znát ITPC referenčního signálu) a parametr SNR (počítá se pouze z analyzovaného signálu). Na konci jsem statisticky porovnal nejvhodnější nastavení metod CCA a modifikované CCA s metodou ICA, která se také běžně využívá pro potlačení artefaktů a patří mezi stejnou skupinu metod.

5.5.1 Výběr vhodných parametrů

Vytvořenou metodiku analýzy potlačení svalového artefaktu jsem nejprve využil pro vybrání vhodného kroku zpoždění signálu. Na obrázcích 5.3 a 5.4 jsou parametry SNR a MSE pro zpoždění signálu od 1 vzorku po 10 vzorků. Pokud se zaměříme na MSE, tak je vidět, že rozdíl mezi jednotlivými kroky je nepatrný, nicméně mezi nejnižší mediány MSE patří zpoždění o 1 až 4 vzorky, stejně jako například zpoždění o 8 vzorků. Pro parametr SNR je již vidět trend, kdy SNR rostlo do 4 vzorků a následně opět klesalo. Jako vhodný krok zpoždění signálu pro výrazně zašuměná data jsem tedy zvolil 4 vzorky.

Toto nastavení jsem použil pro všechny další verze metody CCA a modifikované metody CCA.

Dalším krokem analýzy bylo určit vhodnou hranici autokorelace, která bude identifikovat komponenty svalových artefaktů. Na obrázcích 5.5 a 5.6 jsou opět krabicové grafy parametrů MSE a SNR. Testoval jsem přitom hranici autokorelace od 0,30 po 0,95. Parametr MSE byl opět velmi podobný napříč možnostmi, nejnižší hodnoty však měly hranice s malým počtem odebraných komponent (0,3 a 0,5). Parametr SNR byl nejvyšší pro nízké hodnoty hranice (0,5 a 0,6), stejně jako pro často využívanou vysokou hranici 0,9. Důvodem velmi rozdílných hranic může být špatné oddělení zdrojů svalových artefaktů a fyziologické aktivity při tvorbě komponent u výrazně zašuměných dat. Při potlačení malého množství komponent je potlačeno málo neurální aktivity, ale zároveň málo svalových artefaktů, přesně naopak je tomu u volby vysoké hranice. Hranice autokorelace 0,5 vykazovala nejlepší výsledky při kombinaci obou porovnávaných parametrů a byla tak použita při statistickém porovnání.

Volbu vhodné hranice pro identifikaci odstraňovaných komponent jsem testoval i u modifikované CCA. Obrázky 5.7 a 5.8 zobrazují krabicové grafy pro různou úroveň spektrálního sklonu. Nejnižší medián MSE měla hranice 0,25, která však měla velmi nízké SNR. U parametru SNR měla jednoznačně nejvyšší medián hranice -0,20. Tato hranice měla zároveň relativně nízkou úroveň MSE, proto byla vybrána pro statistické porovnání.

5.5.2 Statistické porovnání

Po zvolení vhodného nastavení metody CCA a modifikované metody CCA jsem použil vytvořenou metodiku pro statistické porovnání vybraných metod. Obě metody jsem testoval spolu s metodou ICA a se zašuměnými daty. Porovnával jsem tak jednotlivé metody mezi sebou a zároveň jsem porovnával, jak se sledované parametry změnily oproti původním záznamům. Statisticky jsem testoval rozdíl u obou parametrů, MSE a SNR.

Na obrázku 5.9 jsou krabicové grafy pro parametr MSE. Z obrázku je viditelné mírně vyšší MSE u zašuměných dat před aplikací testovaných metod. Jedná se o očekávaný efekt, ovšem rozdíl je oproti "vyčištěným" datům malý. Při porovnání jednotlivých metod potlačení artefaktu jsou rozdíly ještě menší, což potvrzují i hodnoty popisné statistiky z tabulky 5.1, které jsou napříč metodami podobné. Nebyl zároveň nalezen statisticky významný rozdíl MSE u porovnávaných metod, p-hodnota Friedmanova testu vyšla 0,205. Rozdíly u parametru MSE byly malé pro všechna prováděná srovnání (viz část diskuze 5.5.1). Parametr MSE se počítá jako kvadrát rozdílu ITPC po aplikaci metod a ITPC referenčního záznamu. Malé rozdíly mohl způsobit fakt, že se ani jedna metoda dostatečně nepřiblížila referenčním záznamům.

Obrázek 5.10 reprezentuje statistickou analýzu u parametru SNR. Z krabicových grafů je viditelné u všech metod navýšení SNR oproti zašuměným datům. Původní zašuměná data měla úroveň SNR okolo 1. Konkrétní hodnoty popisné statistiky pro parametr SNR lze nalézt v tabulce 5.2. Hodnoty SNR jsou pro jednotlivé metody podobné, především jsou si podobné metody modifikované CCA a ICA. Modifikovaná metoda CCA vykazovala mírně vyšší charakteristiky polohy. Vzhledem k tomu, že nebyl potvrzen statisticky významný rozdíl, se však mohlo jednat o náhodný efekt.

Statistická analýza neprokázala rozdíl mezi testovanými metodami ani u jednoho ze sledovaných parametrů. Na základě mírně lepší SNR byla pro další analýzy vybrána modifikovaná metoda CCA. Graf srovnání průměrné ITPC referenčních záznamů, zašuměných záznamů a záznamů po aplikaci modifikované CCA (obrázek 5.11) potvrzuje,

že statisticky významný rozdíl mezi metodami nenastal, neboť si ani jedna z metod nedokázala dostatečně poradit s výrazně zašuměnými záznamy. Došlo sice ke zvýraznění ITPC, to však bylo pouze mírné.

5.6 Dílčí závěr

V odborné literatuře existuje velké množství metod využívaných pro potlačení svalových artefaktů. Největší nedostatek jednotlivých studií však spatřuji u statistického porovnání těchto metod. Odborným studiím zpravidla chybí znalost neurálního pozadí artefaktu, což vede k neznalosti specifity porovnávaných metod. Hlavním cílem této části disertační práce tedy bylo vytvoření metodiky statistického porovnání, kterou by bylo možné snadno aplikovat na testované metody. Pro splnění cíle jsem využil ASSR experiment, který mi umožňoval porovnávat senzitivitu a specifitu metod pomocí zvýraznění ITPC po aplikaci testovaných metod na zašuměná data. K dispozici jsem měl zároveň ITPC referenčních dat bez přítomnosti svalového artefaktu. Z ITPC jsem vypočítal parametry MSE a SNR, které jsem využíval pro porovnání metod.

Vytvořenou metodikou jsem rovnou aplikoval na metodu CCA, která se podle odborných studií jevila jako nadějná volba na potlačení svalových artefaktů. Pomocí parametrů MSE a SNR jsem nejprve nastavil krok zpoždění CCA na 4 vzorky. Následně jsem stejnou analýzou určil autokorelaci 0,5 za vhodnou hranici automatické identifikace komponent se svalovými artefakty. Dále jsem modifikoval automatickou identifikaci komponent CCA, kdy jsem využil spektrální sklon. I zde jsem nejprve pomocí SNR a MSE určil vhodnou hranici, konkrétně -0,2. Statisticky jsem následně porovnal modifikovanou metodu CCA, metodu CCA a metodu ICA. Při srovnání jsem nenalezl statisticky významný rozdíl mezi metodami, nicméně mírně lepších hodnot dosahovala modifikovaná metoda CCA.

Z výsledků bylo patrné, že jednotlivé metody zvýraznily ITPC. Zvýrazněné ITPC však nedosahovalo úrovně ITPC referenčních záznamů. Testované metody tedy neměly dostatečnou účinnost na data s výrazným svalovým artefaktem. Nevhodnost CCA na extrémně zašuměná data byla prokázána díky navržené metodice statistického porovnání. Do budoucna bych rád mírně upravit nahrávací protokol, aby jsem jednotlivé metody porovnal i s méně výrazným svalovým artefaktem.

Kapitola 6

Artefakt přenosu stimulací v ASSR experimentech

Jedním z významných experimentů který vyhodnocuje signály v gama pásmu EEG signálu je experiment vyvolávající sluchově ustálenou odpověď (ASSR). Při analýze dat z ASSR experimentu jsem reflektoval možný výskyt artefaktu přenosu stimulací (ST artefaktu). Jedná se o elektromagnetický artefakt generovaný použitými sluchátky (více v kapitole 2). Nenašel jsem však žádnou studii, která by se zabývala vlivem ST artefaktu na neurovědecké experimenty ASSR, zvláště pokud jsou stimulovány běžně používanými stimuly typu click-train. Přitom právě u těchto experimentů existuje významné riziko, že ST artefakty způsobují falešně pozitivní výsledky. ST artefakt je přítomen pouze v době, kdy probíhá akustická stimulace a má stejné frekvenční charakteristiky [144–145]. Je tedy obtížné kontrolovat příspěvek ST artefaktu post hoc. Z tohoto důvodu je zásadní oddělit skutečný efekt ASSR experimentů od efektu případného ST artefaktu.

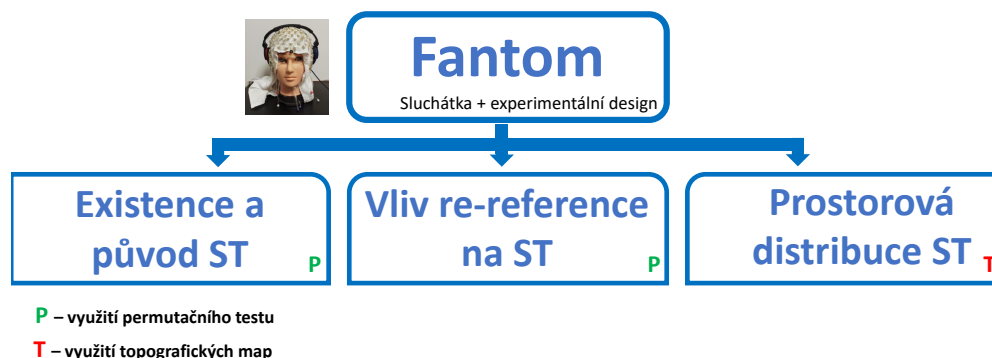
Na základě analýzy námi využívané click-train stimulace (viz kapitola 6.1.2) jsem došel k názoru, že významnou naději na oddělení obou efektů skýtají vyšší harmonické frekvence 40Hz, kde je ST artefakt výraznější. Autoři většiny studií se však nezaměřují během ASSR experimentů na tyto frekvence. Autoři studie [179] uvádějí odezvu během ASSR experimentu pro čtyři frekvence click-train stimulace, konkrétně 20, 30, 40 a 80 Hz. Časově-frekvenční analýza ITPC (Intertrial phase clustering/fázové shlukování mezi trialy - viz kapitola 6.2.1) je ze studie patrná u vyšších harmonických frekvencí 20Hz a je srovnatelná s odezvou na základní frekvenci. Naopak nejsou patrné vyšší harmonická frekvence pro stimulaci o frekvenci 30 Hz. Bohužel stejně jako většina jiných ASSR studií prezentuje i tato studie výsledná data s frekvenčním rozsahem nepřesahujícím 70 Hz. Přítomnost a intenzitu vyšších harmonických frekvencí 40Hz po click-train stimulaci tak nelze z těchto studií ověřit. Studie [180] sice ukazuje, že vyšší harmonické frekvence nevznikají pro 40Hz stimulaci, ovšem autoři zde využívali FAM stimulace. V ASSR studiích [132] a [181] lze pozorovat odpověď na click-train stimulaci i ve vyšších harmonických frekvencích 40Hz. Autoři studie [142] jako jedni z mála analyzovali vyšší harmonické frekvence pro 40Hz click-train stimulaci. Výsledky ukazují, že odezva na vyšší harmonické frekvence 40Hz je u click-train stimulace stabilní napříč měřeními, na rozdíl od odezvy na FAM stimulaci. Mimo jiné i těchto informací jsem chtěl využít pro navržení metodiky, která by dokázala analyzovat možný výskyt, případný charakter a rizika ST artefaktu u ASSR experimentů.

Hlavním cílem této části disertační práce je tedy prozkoumat vliv ST artefaktu na neurovědecké ASSR experimenty využívající stimulaci typu click-train. Konkrétně se zaměřuji na přítomnost, rizika a charakteristiky ST artefaktu. Jedním z hlavních výstupů této části práce by tedy měla být analýza určující, zda ST artefakty mohou vážně ovlivnit lidské ASSR experimenty využívající stimulaci typu click-train. V případě potvrzené existence ST artefaktu by měla následovat i analýza potlačení vzniku ST artefaktů a z ní vyplývající návrhy pro budoucí design ASSR experimentů. Celkově by měla tato část disertační práce pomoci vytvářet kvalitní experimentální návrhy pro

neurovědecké ASSR experimenty a vést tak k lepší interpretovatelnosti a důvěryhodnosti výsledků neurologických ASSR experimentů.

6.1 Protokol nahrávání EEG dat

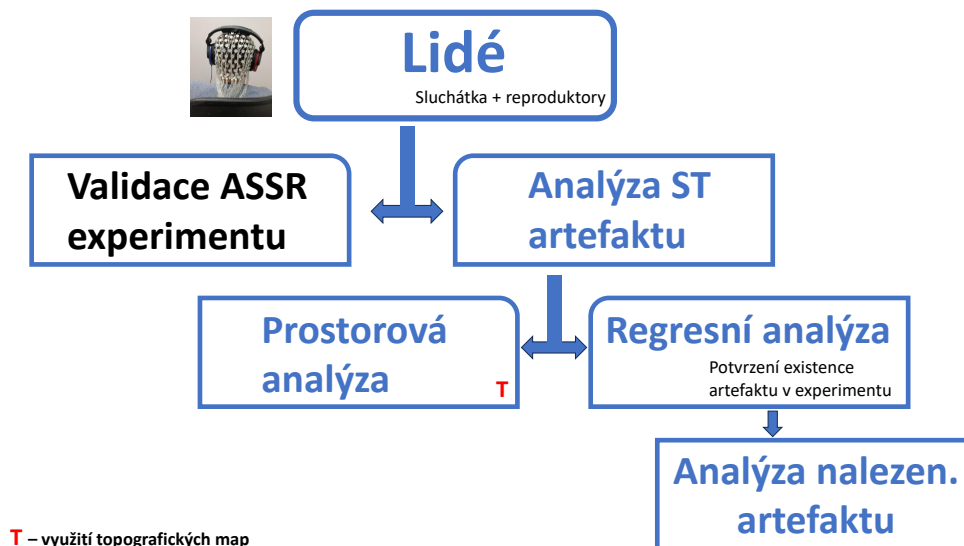
Navrhl jsem dva odlišné experimentální protokoly, jimž byly uzpůsobeny i následné analýzy dat. Protože se jedná (u neurologických ASSR studií) o dosud nepopsaný artefakt, jenž se může výrazně překrývat s neurologickou odpovědí, první protokol využívá fantom lidské hlavy (viz podkapitola 6.1.3 a schéma 6.1). Tímto protokolem jsem nahrával pouze artefakty a mohl jsem tak analyzovat, za jakých podmínek může ST artefakt vzniknout během nahrávání. V tomto protokolu jsem měřil EEG se sluchátky nasazenými na hlavě běžným způsobem i s řadou modifikací (například pouze s kabelem od sluchátek v blízkosti EEG elektrod - viz obrázek 6.4). Tyto speciální experimentální designy byly navrženy tak, aby napomohly identifikaci a analýze charakteru a původu ST artefaktu. Pro vyhodnocení bylo v tomto protokolu využito běžné vyhodnocení ASSR experimentů (časově-frekvenční odpověď ITPC) i permutační statistika pro analýzu efektu skrytého běžným metodám. Permutační statistika byla využita i pro analýzu vlivu re-referencování EEG na průměrnou referenci, což je postup běžně využívaný u ASSR experimentů. Vyhodnocení prostorové distribuce ST artefaktu pomocí topografických map bylo provedeno pro získání úplnější charakteristiky ST artefaktu.



Obrázek 6.1. Schéma protokolu experimentu s fantomem lidské hlavy. V rámci protokolu byly na fantomu nahrávány EEG záznamy s klasicky nasazenými sluchátky i speciální experimentální designy sloužící k lepší charakterizaci ST artefaktu. Na těchto záznamech byla následně analyzována existence a případný původ ST artefaktu (pomocí běžných analýz i permutační statistiky), vliv průměrné reference na potlačení/zesílení vlivu ST artefaktu a jeho prostorová distribuce analyzována pomocí topografických map.

Protokol využívající fantom lidské hlavy sice s výhodou nahrává pouze artefakty, nicméně stále se jedná o jakýsi model reálného experimentu. Z tohoto důvodu bylo nutné provést a následně i analyzovat experiment s lidskými subjekty (viz schéma 6.2). Tento protokol byl nahráván jako běžný ASSR experiment. EEG každého subjektu proběhlo nahrávání dvakrát pomocí stejného designu. Jedinou odlišností byl zvukový hardware. V jedné variantě bylo měření provedeno s nasazenými sluchátky a u druhého nahrávání byla stimulace pouštěna z reproduktorů. EEG záznam využívající reproduktory byl použit jako referenční záznam, ve kterém by neměl být přítomný ST artefakt. Jak už bylo popsáno v kapitole 2, reproduktory nejsou běžně používány pro click-train stimulaci a proto bylo nejprve nutné validovat tento protokol. Pro validaci ASSR experimentu jsem využil běžné analýzy ASSR protokolu (např. časově-frekvenční odpověď ITPC). Po validaci jsem vyhodnocoval vliv ST artefaktu u experimentu s lidskými subjekty

a to pomocí prostorové a regresní analýzy. Regresní analýza sloužila pro identifikaci artefaktu, který by narušoval ASSR odpověď. Pokud by se takový artefakt identifikoval, byla by provedena korelační analýza analyzující charakter nalezeného artefaktu (viz podkapitola 6.1.4).



Obrázek 6.2. Schéma protokolu experimentu s lidskými subjekty. V rámci protokolu byl každý subjekt stimulován sluchátky a následně pomocí reproduktorů pro získání referenčního záznamu. Nejprve bylo nutné validovat výsledky tohoto protokolu. Následně byl analyzován vliv ST artefaktu pomocí prostorové analýzy využívající topografické mapy a regresní analýzy. Regresní analýza vyhodnocovala, zda nějaký artefakt potlačuje očekávanou neurologickou odpověď. Pokud byl takový artefakt nalezen, byla provedena následná analýza (korelační analýza) pro určení charakteru tohoto artefaktu, čímž se určilo zda se může jednat o ST artefakt.

6.1.1 Technické vybavení

Pro měření signálu z originálního (více zašuměného) experimentálního protokolu s fantomem lidské hlavy byl použit hdEEG zesilovač MagStim EGI GTEN N200 bez elektromagnetického stínícího boxu. Jedná se o EEG zesilovač, který se i přes chybějící elektromagnetickou izolaci běžně využívá pro nahrávání výzkumných EEG záznamů, protože umožňuje krom nahrávání EEG signálu i neuromodulaci tDCS (transcranial direct-current stimulation - transkraniální stimulace stejnosměrným proudem). HdEEG zesilovač MagStim EGI NetAmp GES 400 HdEEG s elektromagnetickým stínícím boxem EGI FICS (Field Isolation Containment System - systém izolující EEG zesilovač od vnějšího elektromagnetického šumu) byl použit pro nahrávání testovacích signálů z protokolu s fantomem lidské hlavy a EEG signálů z protokolu s lidskými subjekty. Použity byly 256kanálové vodní čepice EGI s ekvidistantním rozložením. Pro sluchovou stimulaci byl použit dvoukanálový zesilovač Acoustique Quality M4 DO 2x50 W. Co se týče reproduktorů, použity byly reproduktory Acoustique Quality TANGO 85 WHITE. Dále byla použita sluchátka Sennheiser hda 280. Hladina hlasitosti stimulace byla měřena kalibrovaným digitálním zvukoměrem 8922 typu GSH 8922.

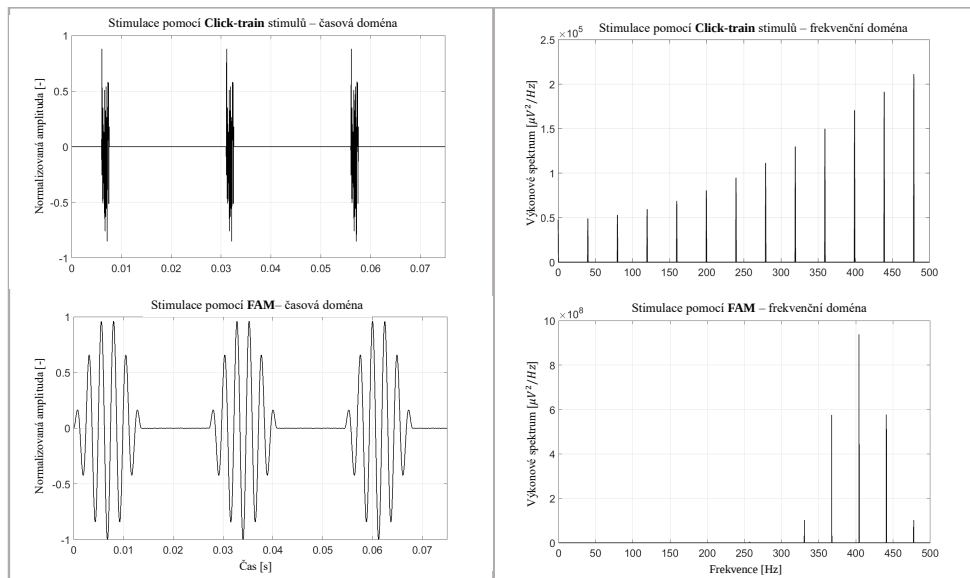
6.1.2 Stimulace click-train

Nejpoužívanější stimulace v neurologických ASSR studiích je pomocí série kliků, tzv. click-train stimulace (používaná například ve studiích [182, 135, 183]). Jedná se o dobře otestovanou a často aplikovanou stimulaci. Právě u tohoto typu stimulace jsme

pojali podezření na možný výskyt ST artefaktu. Druhý typ stimulace používaný běžně u ASSR studií je tzv. FAM, založený na amplitudové modulaci (využívaný např. ve studii [184]). Click-train stimulace přitom vyvolává konzistentnější odpověď a umožňuje získat vyšší ASSR odezvu než FAM stimulace [142].

V této práci jsem využíval pouze click-train stimulaci. Nicméně na obrázku 6.3 můžete vidět časovou řadu a výkonové spektrum click-train stimulace i stimulace typu FAM. FAM stimulace je zde vykreslena čistě pro srovnávací účely.

Pro analýzu ST artefaktu u ASSR experimentů je nutné rozlišovat mezi ST artefaktem (generovaným stimulací) a vyvolanou odpovědí mozku. Z tohoto důvodu je nezbytné znát typické vlastnosti použitého stimulu, zde konkrétně stimulu typu click-train. K tomuto účelu nám může pomoci výkonová spektrální hustota, která popisuje frekvenční charakteristiky stimulů. Výkonové spektrum přehrávaného zvuku je totiž stejné jako výkonové spektrum ST artefaktu vyvolaného během přehrávání tohoto zvuku. Je tedy možné předpokládat frekvenční charakteristiky ST artefaktů založených na specifických typech stimulu a porovnat je s neurální odpovědí na danou stimulaci. To umožní identifikaci ST artefaktu během analýz použitých v disertační práci. Na obrázku 6.3 jsou výkonová spektra pouze pro nižší frekvence blízké frekvenčnímu pásmu EEG signálu. Vyšší frekvence nejsou podstatné pro analýzu vlivu ST artefaktu na EEG signál.



Obrázek 6.3. Časová charakteristika (vlevo nahoře) a výkonová spektrální hustota (vpravo nahoře) stimulace typu click-train a časová charakteristika (vlevo dole) a výkonová spektrální hustota (vpravo dole) FAM stimulace. Výkonové spektrum bylo zobrazeno pro frekvence do 500 Hz, neboť vyšší frekvence nejsou podstatné pro EEG signál. V této studii byla použita a dále analyzována pouze click-train stimulace. FAM stimulace je na tomto obrázku zobrazena čistě pro srovnání.

Z obrázku je patrné, že obálka FAM stimulace má frekvenci 40 Hz, ale nosná frekvence je okolo 400 Hz. Výkonové spektrum FAM stimulace tak narušuje vyšší frekvence než jsou frekvence podstatné pro EEG signál. Click-train stimulace se oproti tomu projevuje jako série vrcholů opakujících se každých 40 Hz. Tyto vrcholy se tedy překrývají s frekvenčním pásmem EEG signálu a hlavně se přesně překrývají se spektrální charakteristikou očekávanou od neurální odpovědi na ASSR experimenty. Click-train stimulace (narozdíl od FAM stimulace) tedy může vést ke vzniku ST artefaktu s podobnými spektrálními vlastnostmi, jaké má neurální odpověď. Zkoumání možného ST artefaktu

v ASSR experimentech využívajících click-train stimulaci je tedy důležité pro zamezení možnosti falešně pozitivních výsledků.

Výkonové spektrum ST artefaktu závisí na charakteru bílého šumu používaného k jeho vytvoření. V našem případě využíváme click-train stimulaci, která vede k vyššímu výkonu na vyšších harmonických frekvencích 40Hz. To by mohlo být použito pro rozlišení ST artefaktu od neurální odpovědi, u které se očekává nejvyšší výkon přímo na 40Hz.

V této práci byla využita click-train stimulace s následujícím nastavením. Každý podnět probíhal po dobu 500 ms a obsahoval 20 kliků bílého šumu. Každý klik trval 1,5 ms. Kliky bílého šumu se tedy opakovaly s frekvencí 40 Hz (viz obrázek 6.3). V každém měření proběhlo 150 stimulací.

■ 6.1.3 Protokol experimentu s fantomem lidské hlavy

Ze všeho nejdřív bylo potřeba zjistit, zda mohou sluchátka generovat ST artefakt během ASSR experimentů, a případně se zaměřit na charakterizaci artefaktů. Proto byl navržen protokol využívající fantom lidské hlavy. Nejprve byl proveden experiment mající za cíl identifikovat, zda může vzniknout ST artefakt u ASSR experimentů. Tento původní/originální experiment byl proto měřen pomocí hdEEG systému EGI GTEN N100 256 HD EEG. Tento systém se sice používá pro nahrávání výzkumného EEG, nicméně nevyužívá tzv. Field Isolation Containment System (systém izolující EEG zesilovač od vnějšího elektromagnetického šumu). Díky tomu je tento systém náchylnější na technické artefakty, takže je větší šance, že se případný ST artefakt objeví při analýze. Originální experiment byl proveden pro standardní pozici sluchátek a EEG čepice s kabelem sluchátek umístěným na pravé straně hlavy (viz obrázek 6.4A).

Následně jsem navrhl jednotlivé testovací experimenty, které byly zaměřeny na zkoumání charakteristik ST artefaktu. Známost charakteristik ST artefaktu totiž může pomoci pro budoucí předcházení vzniku ST artefaktu. Nejprve jsem se zaměřil na zdroj a reprodukovatelnost ST artefaktu, dále na jeho prostorové vlastnosti a vliv průměrné reference. Pro testovací experimenty jsem již použil hdEEG systém EGI GES 400 256 HD EEG využívající Field Isolation Containment System. Důvodem bylo, že jsem chtěl vědět, zda využití tohoto systému zabrání vzniku ST artefaktu. Zároveň jsem tak testovací měření provedl stejným systémem, jaký bych použil i pro reálné nahrávání s lidskými subjekty (viz podsektce 6.1.4).

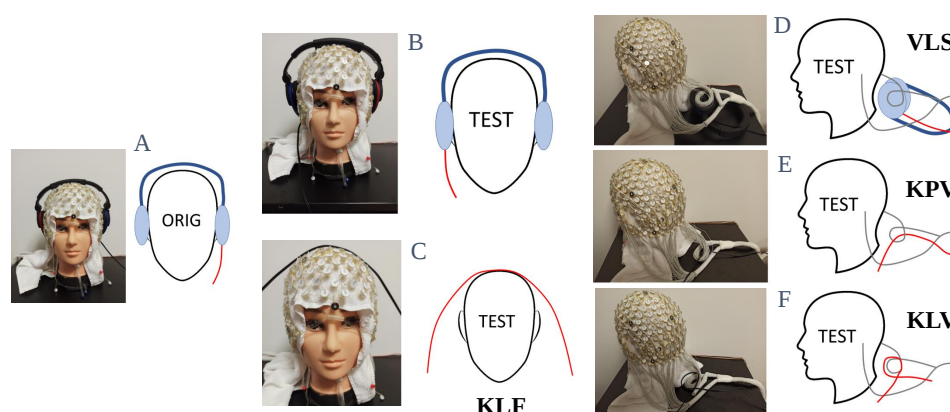
Všechny experimenty (originální i testovací) byly provedeny na fantomu lidské hlavy. Fantom lidské hlavy byl použit, protože neprodukuje žádnou nervovou aktivitu a veškerá naměřená odezva musí být umělé povahy, a to včetně odezvy časově vázané na stimulaci. Tento experimentální design tak zaručoval, že jsem nemusel řešit složité oddělení ST artefaktu od nervové aktivity. Podobný fantom, konkrétně model vodního melounu, byl také použit pro identifikaci ST artefaktů ve studii [145]. Ve studiích [155] a [156] autoři namísto fantomu využili účastníky s těžkou až hlubokou ztrátou sluchu nebo účastníky s ucpanými ušima. V naší studii byl mezi fantom lidské hlavy a EEG elektrody umístěn vlhký ručník. Vlhký ručník simuloval impedanci lidské kůže, když 95 % impedance elektrod bylo pod 50 k Ω .

Kromě originálního experimentu s více zašuměným EEG záznamem bylo provedeno ještě 5 typů testovacích experimentů. První testovací experiment byl měřen také se standardní pozicí sluchátek a EEG čepice. Rozdílem oproti originálnímu experimentu bylo (kromě využití systému s elektromagnetickou izolací) opačné umístění kabelu sluchátek, konkrétně umístění na pravé straně fantomu lidské hlavy (viz obrázek 6.4B). Takto

jsem mohl u analýz pozorovat změnu prostorové distribuce ST artefaktu v závislosti na pozici kabelu sluchátek.

Další čtyři testovací experimenty byly zaměřeny na zkoumání zdroje ST artefaktu. Záměrem experimentů bylo, aby kabel nebo měnič sluchátek mohl generovat ST artefakt bez vlivu druhého zdroje. První takový experiment byl měřen s kabelem sluchátek ležícím na fantomu lidské hlavy - KLF (viz obrázek 6.4C). Tento návrh ověřoval indukci ST artefaktu z kabelu sluchátek přímo na hdEEG elektrody. Dále jsem testoval, zda smyčka z hdEEG vodičů ležících na sluchátkách (VLS) může zachytit umělý signál (viz obrázek 6.4D). Smyslem této experimentální konstrukce bylo ověřit indukci ST artefaktu z měniče sluchátek na hdEEG.

Výsledky dalších dvou experimentálních návrhů nepřinesly nové informace (nebyl při nich objeven žádný podezřelý signál), a proto jim v této práci není věnována výrazná pozornost. Pro úplnost jsou zde zmíněny i tyto dva experimenty a některé jejich výsledky jsou uvedeny ve výsledcích, aby si mohl čtenář udělat vlastní obrázek. Tyto dva experimenty používaly kabel sluchátek procházející smyčkou z hdEEG vodičů - KPV (viz obrázek 6.4E) a smyčku z kabelu sluchátek ležící na smyčce z hdEEG vodičů - KLV (viz obrázek 6.4F). Cílem těchto experimentů bylo ověřit indukci ST artefaktu z kabelu sluchátek na hdEEG vodiče. Všechny experimenty byly provedeny za stejných podmínek.



Obrázek 6.4. Fotografie a schémata experimentálních návrhů provedených s fantomem lidské hlavy pro výzkum vlastností ST artefaktu. Konkrétně **originální** experiment s vyšším vlivem elektromagnetického šumu (A), testovací experiment se **standardním** nasazením hdEEG a sluchátek, pouze s opačným nasazením sluchátek (B), testovací experiment s kabelem sluchátek ležícím na fantomu lidské hlavy **KLF** (C), smyčkou z vodičů hdEEG ležící na sluchátku **VLS** (D), kabelem sluchátka procházející smyčkou z vodičů hdEEG **KPV** (E) a smyčkou kabelu sluchátka ležící na smyčce z vodičů hdEEG **KLV** (F). Všechny testovací experimenty byly měřeny hdEEG systémem využívajícím Field Isolation Containment System.

6.1.4 Protokol experimentu s lidskými subjekty

Tato práce je zaměřena na experimenty s lidskými subjekty. Po ověření možné existence a znalosti charakteru ST artefaktu je tedy potřeba validovat jeho vliv i na ASSR experimenty s lidskými subjekty. Proto jsem navrhl protokol, který byl nahráván na lidských subjektech. Design experimentů s lidmi komplikoval problém oddělení ST artefaktu od neurálních odpovědí na click-train stimulaci. Proto jsem navrhl originální metody vyhodnocování EEG dat a zároveň byl každý subjekt měřen dvakrát, se dvěma různými akustickými zdroji (se sluchátky a s reproduktory, které sloužili jako kontrolní

podmínka). Reprodukory totiž nemohly vytvářet ST artefakt již z principu tohoto artefaktu. Experiment s reproduktory navíc následoval u každého subjektu ihned po ukončení experimentu se sluchátky a byly tak zachovány obdobné podmínky nahrávání.

EEG protokol jsem měřil v Národním ústavu duševního zdraví v Klecanech na sedmácti subjektech. Dva naměřené záznamy však byly při předzpracování dat odstraněny pro špatnou kvalitu. Subjekty byly ve věku od 25 do 46 let. Každý subjekt byl pravák bez známých neuropsychologických onemocnění nebo sluchového postižení. Experiment byl proveden v souladu s Helsinskou deklarací lidských práv. Měření schválila etická komise Národního ústavu duševního zdraví. Každý subjekt byl před nahráváním poučen o rizicích a postupu měření a podepsal informovaný souhlas.

Po celou dobu experimentu seděly měřené subjekty v měřicí místnosti uvnitř Faradayovy klece. V této místnosti byly umístěny dva reproduktory ve výšce hlavy subjektu. Oba reproduktory byly umístěny 198 cm od subjektů a 203 cm od sebe (jejich umístění vůči subjektům tvořilo rovnoramenný trojúhelník). Během obou měření (jednoho se sluchátky a jednoho s reproduktory) měly subjekty otevřené oči a dívaly se na fixační kříž. Pouštěný stimul měl v oblasti uší subjektů hlasitost 60 dB SPL u obou experimentů.

Během protokolu byla nejprve na hlavu subjektu nasazena sluchátka (viz kapitola 6.1.1) a spuštěna click-train stimulace (viz kapitola 6.1.2). V tomto bloku byly subjekty stimulovány pouze sluchátky. Sluchátka byla ihned po ukončení stimulace sundána a stejný stimulační protokol pak pokračoval ve druhém bloku, ovšem tentokrát s použitím reproduktorů jako zdroje stimulů.

■ 6.1.5 Předzpracování dat

Veškeré předzpracování EEG dat proběhlo pro oba experimentální designy (s fantomem lidské hlavy - viz kapitola 6.1.3 a s lidskými subjekty - viz kapitola 6.1.4) v softwaru BrainVision Analyzer 2 [52]. Bylo totiž aplikováno standardní předzpracování ASSR experimentů využívané v Národním ústavu duševního zdraví, aby bylo do experimentu zaneseno, co možná nejméně nových vlivů.

Nejprve byl signál filtrován pásmovým IIR filtrem s výchozím nastavením softwaru BrainVision a mezními frekvencemi 1 a 200 Hz. Dále byl použit IIR notch (výřezový) filtr pro odstranění síťového šumu. Poté byly identifikovány a odstraněny segmenty s výraznými technickými nebo svalovými artefakty. Následně se identifikovaly špatné kanály a interpolovaly se pomocí sférické spline interpolace s řádem čtyři a stupněm 10. Oční a srdeční artefakty byly opraveny metodou ICA implementovanou v softwaru BrainVision (konkrétně se jednalo o algoritmus FastICA a zobrazeno bylo 35 komponent). Vyčištěná EEG data byla re-referencována k průměrné referenci a segmentována pomocí značek click-train stimulace (segmenty byly vytvořeny v čase -400 : 850 ms vztaheném k začátku stimulace). Po předzpracování byla EEG data importována do softwaru MATLAB (MATLAB R2017b) [163] pro další analýzy.

Je třeba poznamenat, že předzpracování dat získaných z fantomu lidské hlavy (viz kapitola 6.1.3) bylo provedeno s malými rozdíly. Data byla filtrována pouze horní propustí, protože mým zájmem bylo sledovat i velmi vysoké frekvence ST artefaktu. Topografická interpolace špatných kanálů a odstranění zašuměných segmentů bylo provedeno stejným způsobem, ale pouze pro technické artefakty. Fantom lidské hlavy nevytváří biologické artefakty, takže jsem nemusel použít metodu ICA pro jejich opravu. Segmenty byly dlouhé od -500 do 1000 ms. Data nebyla v tomto kroku re-referencována, protože mě v analýzách zajímal mimo jiné i vliv re-referencování dat.

6.2 Metodika validace ST artefaktu

Jednotlivé analýzy v této části disertační práce jsou založeny na výpočtu ITPC, protože se jedná o standardní a ověřenou metodu analýzy dat z ASSR studií [134, 142]. Prostorové rozložení ITPC bylo analyzováno pomocí topografických map. Permutační statistika ITPC byla použita jako důležitá rutina pro vyhodnocení experimentů z protokolu s fantomem lidské hlavy (viz podsektce 6.1.3). Permutační statistika je totiž citlivá na odhalení efektu teoreticky skrytého metodám průměrování. Zároveň nám permutační statistika dává představu o velikosti účinku vzhledem k nulovému/šumovému rozdělení generovanému daty.

6.2.1 ITPC

Intertrial phase clustering (ITPC) je běžnou analýzou v neurovědeckých ASSR experimentech (viz metaanalýza ve studii [134]). ITPC je totiž napříč experimenty robustnější než evokovaná aktivita [142]. Někdy můžeme ITPC v literatuře najít pod názvy intertrial phase coherence (fázová koherence mezi trialy) nebo phase locking factor (PLF - fázově vázaný faktor). ITPC vyjadřuje fázové uzamčení napříč segmenty bez vlivu evokovaného výkonu a nabývá hodnot od 0 do 1. Hodnotu jedna má ITPC pokud jsou všechny segmenty maximálně fázově vázány. Pokud jsou fáze všech segmentů napříč pokusem náhodné s rovnoměrným rozložením má ITPC hodnotu nula.

Rovnice pro výpočet ITPC je následující:

$$ITPC_{tf} = \left| n^{-1} \sum_{r=1}^n e^{ik_{tf}r} \right|, \quad (6.1)$$

kde $||$ indikují absolutní hodnotu, $ITPC_{tf}$ je ITPC v časovém bodě t a frekvenčním bodě f , n je celkový počet segmentů r , k je fázový úhel a $e^{ik_{tf}r}$ je Eulerův vztah pro časově-frekvenční bod tf a segment r [185].

ITPC bylo počítáno z komplexních Fourierových koeficientů. Fourierovy koeficienty byly pro časově-frekvenční odezvu získány z krátkodobé Fourierovy transformace (STFT - short time Fourier transformation) a pro spektrální analýzu z rychlé Fourierovy transformace (FFT - Fast Fourier Transformation). Pro tyto analýzy byl použit MATLAB toolbox FieldTrip [164]. STFT byla počítána pro frekvence zájmu: 20:1:250 Hz a časové intervaly: -0,25:0,05:0,74 s (relativní čas je vztažen k začátku stimulace). Pro výpočet FFT byly použity frekvence zájmu: 0:0,2:500 Hz.

Malé množství segmentů může navýšit ITPC ve srovnání s ITPC spočteným z velkého počtu segmentů a je tedy vhodné dodržovat stejný počet segmentů napříč porovnávanými záznamy nebo alespoň dostatečně vysoký počet segmentů pro každý záznam. V důsledku předzpracování dat (viz podkapitola 6.1.5) se počet segmentů u jednotlivých subjektů mírně lišil. Na základě Rayleighovy Z aproximace (viz postup v [186]) jsme ověřili, že jsme měli vždy dostatečný počet segmentů a tento rozdíl tedy neovlivnil porovnávání ITPC mezi jednotlivými záznamy.

6.2.2 Topografické mapy

Topografické mapy byly vytvořeny za účelem zobrazení prostorového rozložení pozorovaného efektu. Topografická mapa byla vytvořena z ITPC, podobně jako ostatní analýzy (viz podkapitola 6.2.1). Jediným rozdílem bylo, že ITPC bylo počítáno z FFT, protože jsme u topografických map nezobrazovali informaci o změně v čase. Časový úsek byl

průměrován pro relativní čas 0,1 : 0,35 s po začátku stimulace, neboť v tomto čase probíhá click-train stimulace. Topografické mapy ITPC byly zobrazeny pomocí Robustního škálování:

$$S_x = \frac{x - \text{med}(X)}{IQR(X)}, \quad (6.2)$$

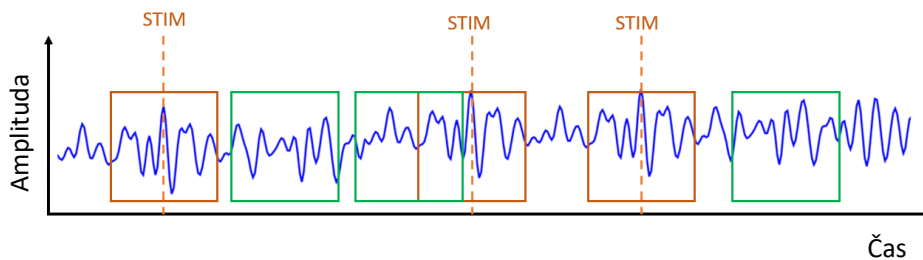
kde x je originální hodnota z datasetu X , $\text{med}(X)$ je medián datasetu X , $IQR(X)$ je mezikvartilové rozpětí datasetu X a S_x je výsledná škálovaná hodnota.

Robustní škálování dosahuje uspokojivých výsledků [187] a bylo použito především proto, že je odolné vůči odlehlým hodnotám [188]. Právě odlehlé hodnoty se vyskytovaly v topografických mapách ITPC.

■ 6.2.3 Permutační statistika

Permutační test je statistický test, který zjišťuje statistickou významnost porovnáním pozorovaných účinků s mnoha náhodnými permutacemi dat [189]. Mnoho náhodných permutací (opakování výpočetních postupů různými náhodnými kombinacemi) vytvoří rozdělení nezatížené pozorovaným účinkem. Porovnáním pozorovaného účinku s tímto náhodným rozdělením pak získáme pravděpodobnost, že účinek nebyl pozorován náhodně. V této studii bylo použito vždy minimálně 400 permutací.

Permutační statistika byla počítána pro analýzu skrytého vlivu ST artefaktu v protokolu s fantomem lidské hlavy. Konkrétně byly permutovány ITPC (viz podsektce 6.2.1) získané pomocí FFT spočteného ze segmentů s náhodným počátečním časem (bez vlivu click-train stimulace). S těmito permutovanými ITPC byly následně porovnány ITPC fázově vázané na click-train stimulaci (ITPC spočtené ze segmentů začínajících při spuštění click-train stimulace - tradiční ITPC), viz obrázek 6.5. Statisticky jsme tedy porovnali fázově uzamčené ITPC (tradiční ITPC) s ITPC, které představují úroveň šumu ITPC v datech. Díky této analýze můžeme pozorovat vliv ASSR stimulace, který při běžných ASSR analýzách nelze pozorovat.



Obrázek 6.5. Principiální schéma naší implementace permutační statistiky. Modrá křivka simuluje signál EEG, oranžová čárkovaná čára simuluje click-train stimulaci (STIM), oranžový čtverec představuje segmenty fázově uzamčené k počátku stimulace (pro výpočet časově uzamčeného ITPC) a zelené čtverce představují segmenty získané v náhodný čas. Každá náhodná permutace využívá jinou sadu náhodných segmentů s celkovým počtem segmentů rovným celkovému počtu fázově uzamčených segmentů v daném záznamu.

■ 6.3 Statistická analýza dat

V této studii byly provedeny experimenty dvou různých protokolů. Nejprve byly provedeny experimenty protokolu s fantomem lidské hlavy pro zkoumání potenciální existence

a charakteristiky ST artefaktu. Dále jsem provedl experimenty z protokolu s lidskými subjekty za účelem analýzy rizik reálných ASSR experimentů s lidmi. Důraz jsem přitom kladl na konzistenci analýzy dat z obou protokolů. Experimenty na fantomu lidské hlavy a na lidech se však v mnoha ohledech lišily. Proto bylo nutné přizpůsobit analýzy oběma případům zvlášť. Rozdíly v analýzách jsou uvedeny v příslušných částech textu.

■ 6.3.1 Evaluace experimentu s fantomem lidské hlavy

Nejprve jsem chtěl zjistit, zda se vůbec může vyskytovat ST artefakt u neurologických ASSR experimentů s click-train stimulací. Pro tento účel jsem naměřil tzv. originální záznam, který byl měřen hdEEG systémem s vyšší citlivostí na elektromagnetickou indukci šumu z okolí. U tohoto záznamu jsem provedl spektrální analýzu ITPC pro průměr z časového úseku během stimulace a časového úseku těsně před začátkem stimulace (byl použit jako referenční). Oba úseky byly dlouhé 250 ms. Po potvrzení existence ST artefaktu (viz podkapitola 6.4.1) jsem naměřil i tzv. testovací experimenty, které již byly nahrávány pomocí hdEEG systému využívajícího Field Isolation Containment System. Testovací experimenty byly navrženy tak, aby pomohly identifikovat hlavní zdroje a charakteristiky ST artefaktu.

Jednotlivé testovací i originální EEG záznam jsem nejprve vyhodnotil pomocí běžné analýzy - časově-frekvenční analýzy ITPC (viz podkapitola 6.2.1). Dále jsem aplikoval méně tradiční permutační statistiku (viz podkapitola 6.2.3). Permutační statistika sloužila k identifikaci ST artefaktu konvenční analýze skrytého v šumu, který ovšem i tak vykazuje výrazně vyšší ITPC než je šumová distribuce. Dá se totiž předpokládat, že i malé, ale konzistentní artefaktové ITPC může snížit citlivost neurovědních studií v případě náhodně rozloženého výskytu artefaktů. V případě systematicky rozložených artefaktů může tento artefakt naopak vést k falešně pozitivním výsledkům

Z permutační statistiky jsem vytvořil dva typy výstupů. Prvním typem výstupu z permutační statistiky byl histogram náhodného rozdělení ITPC. Histogramy náhodného rozdělení ITPC (získané permutacemi) byly vykresleny společně s ITPC fázově vázaným k počátku click-train stimulace. Tyto obrázky byly vytvořeny pro jednotlivé experimentální designy a pro frekvence 40 a 120 Hz. Jedná se o frekvence ST artefaktu, které jsou blízké frekvenčnímu pásmu EEG. Z vyšších harmonických frekvencí jsem zvolil 120 Hz, protože má zde ST artefakt vyšší výkon než ve frekvenci 80 Hz.

Obrázek T-statistiky je druhým typem výstupu vytvořeným na základě permutační statistiky. Výstupem permutačního testu je T-hodnota, přestože se jedná o neparametrický test. Z náhodných permutací totiž vzniká normální rozdělení úrovně šumu ITPC. V tomto typu obrázku jsem zobrazil pouze T-hodnoty, které představují p-hodnoty nižší než 0,05 (statisticky významná hladina). Výsledek T-statistik byl zobrazen pro každý kanál a frekvenci, aby bylo možné vidět trendy získané z permutačního testu (ST artefakt by se měl projevovat pouze pro vyšší harmonické frekvence 40Hz). Tato analýza byla rovněž použita pro vyhodnocení vlivu re-referencování EEG záznamů, protože vykazovala ze všech analýz nejvyšší citlivost na přítomnost ST artefaktu.

Po analýze zdrojů ST artefaktu jsem analyzoval i jeho prostorové rozložení. Pro každý experimentální design, u kterého byl v předešlých analýzách objeven ST artefakt byly vytvořeny topografické mapy. Pokud totiž u ostatních experimentálních designů nemám jistotu, že se zde ST artefakt projevil, nemohu z nich říci nic o jeho prostorové distribuci. Ze stejného důvodu jsem topografické mapy vykreslil pouze pro frekvence vykazující vliv ST artefaktu. Topografické mapy byly vytvořeny ze škálovaného ITPC (viz podsekcce 6.2.2). Vytvořil jsem také topografické mapy impedance EEG elektrod, abych mohl porovnat prostorového rozložení ST artefaktu a impedance elektrod. Takto

lze analyzovat, zda má impedance EEG elektrod vliv na prostorovou distribuci ST artefaktu. Elektrody odstraněné během předzpracování dat byly nahrazeny biharmonickou spline interpolací [190]. Hodnoty impedance elektrod byly vyneseny po logaritmické transformaci:

$$Y_x = 20 \cdot \log_{10}(x), \quad (6.3)$$

kde x je originální hodnota, $\log_{10}$ je dekadický logaritmus a Y_x je výsledná hodnota po logaritmické transformaci.

Logaritmická transformace byla použita ke kompenzaci širokého rozsahu hodnot impedance napříč EEG elektrodami.

■ 6.3.2 Evaluace experimentu s lidskými subjekty

Všechny metody vyhodnocení dat popsané v této části byly použity na EEG záznamy měřené se stimulací oběma akustickými zdroji (sluchátky i reproduktory). Výsledky jsou získány z měření 15 subjektů. Nejprve jsem validoval, zda z navrženého protokolu lze získat očekávanou neurální odpověď na click-train stimulaci. Důvodem bylo především použití reproduktorů jako referenční metody, která není běžně využívána při neuropsychiatrických ASSR experimentech. Pro tuto validaci jsem nejprve zobrazil krabicové grafy ITPC napříč subjekty. Tyto ITPC byly vypočteny jako celkový průměr všech kanálů a časů od 0,1 do 0,4 s po stimulaci a to pro oba akustické zdroje a všechny frekvence zájmu (40, 80, a 120 Hz). Zároveň jsem vykreslil běžně využívanou časově-frekvenční analýzu ITPC a to pro oba akustické zdroje. Časově-frekvenční analýza byla provedena s korekcí základní linie a (stejně jako topografické mapy) byla získána stejným způsobem, jako tomu bylo u protokolu s fantomem lidské hlavy (viz podkapitola 6.3.1).

Po validaci experimentálního protokolu jsem již analyzoval případný vliv ST artefaktu na ASSR experimenty. První část této analýzy byla zaměřena na prostorovou distribuci dat. Vytvořil jsem topografické mapy pro frekvenci 40 Hz a 120 Hz (vyšší harmonická frekvence 40 Hz blízká frekvenčnímu pásmu EEG s vyšším výkonem ST artefaktu). Tyto topografické mapy byly vytvořeny pro oba akustické zdroje. Dál jsem spočítal pro každý subjekt prostorový Pearsonův korelační koeficient (viz rovnice (6.4)) z těchto topografických map. Korelační koeficient (lineární podobnost) byl vypočten mezi topografickými mapami pro frekvence 40 a 120 Hz, zvláště pro každý akustický zdroj. Z těchto korelačních koeficientů byly vytvořeny krabicové grafy napříč subjekty (viz obrázek 6.14). Zkoumal jsem také lineární podobnost (prostorové korelační koeficienty) topografických map mezi jednotlivými akustickými zdroji, zvláště pro frekvence 40 a 120 Hz. Krabicové grafy z této analýzy neukázaly žádnou novou informaci (oproti obrázku 6.14) a nejsou zde tudíž vykresleny.

Druhá část analýzy vlivu ST artefaktu na ASSR experimenty byla provedena pomocí lineární regrese. Lineární regrese zde vyjadřuje závislost hodnot ITPC z experimentů využívajících reproduktory na hodnotách ITPC z experimentů využívajících ke stimulaci sluchátka. Očekávám totiž, že by měl existovat významný vztah mezi hodnotami ITPC napříč subjekty. Důvodem je různě silná/slabá individuální reakce osob na zvukovou stimulaci. Tento vztah nijak nesouvisí se zdroji akustických stimulů. Zároveň předpokládám, že výskyt artefaktů je nezávislý na pořadí silně/slabě reagujících respondentů. Výskyt artefaktů by měl tedy lineární závislost potlačit. ST artefakt se přitom projevuje především až ve vyšších harmonických frekvencích 40 Hz. Lineární regrese byla vypočtena metodou nejmenších čtverců a zároveň byla spočtena p-hodnota,

kteřá byla získána z F-testu. Nulovou hypotézou tohoto F-testu je, že regresní koeficienty jsou rovny nule [191] (jinými slovy, mezi experimenty se sluchátky a reproduktory neexistuje lineární vztah pro danou frekvenci).

V případě, že regresní analýza bude vykazovat známky přítomnosti šumu potlačujícího lineární vztah mezi experimenty s různým akustickým zdrojem, bude potřeba určit charakter tohoto šumu/artefaktu. Pro tento účel bude spočítán Pearsonův korelační koeficient [192] (lineární podobnost) mezi jednotlivými frekvencemi pro každý akustický zdroj zvlášť. Korelační koeficient bude vypočten z ITPC. Vycházím zde z předpokladu, že respondenti vykazující vysoké hodnoty ITPC na základních 40Hz by je měli vykazovat vyšší i na vyšších harmonických frekvencích 40Hz a naopak. Očekávám tedy, že budu u záznamů bez vlivu artefaktu pozorovat vztah mezi ITPC na základních a vyšších harmonických frekvencích. Naopak u záznamů s vlivem artefaktu budu moci pozorovat frekvenční vzor daného artefaktu, který tak budu moci identifikovat. Pro ST artefakt očekávám výraznou korelaci u vysokých harmonických frekvencí 40Hz. Výsledky jsou znázorněny v mapách mezifrekvenčních korelačních koeficientů (viz obrázek 6.16). Pearsonův korelační koeficient byl vypočten podle rovnice:

$$\rho_{X,Y} = \frac{\text{cov}(X,Y)}{\sigma_X \cdot \sigma_Y}, \quad (6.4)$$

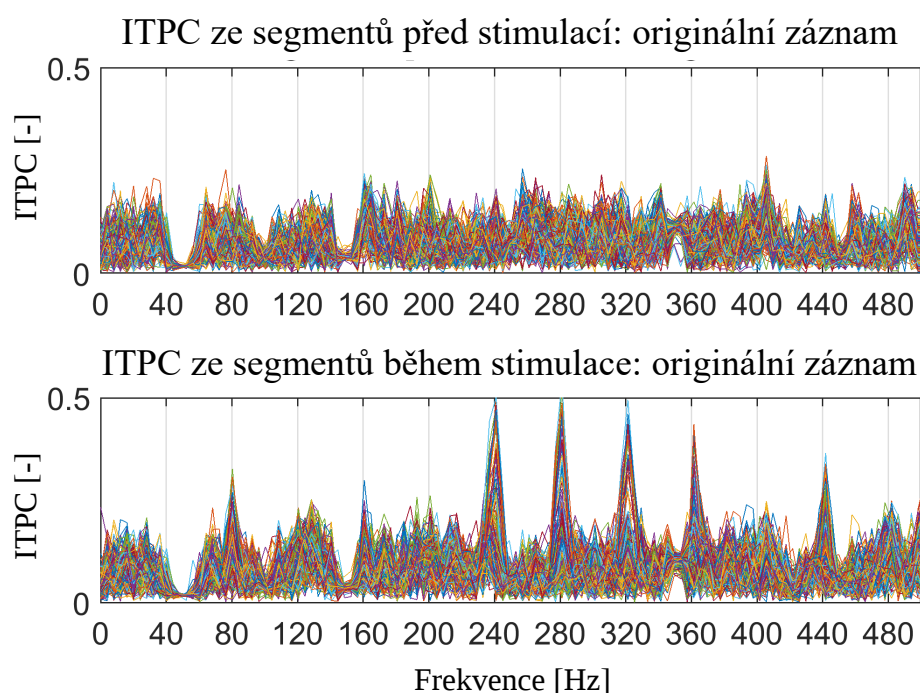
kde $\rho_{X,Y}$ je Pearsonův korelační koeficient mezi X a Y (například mezi rozdílnými frekvencemi nebo prostorovými body v topografických mapách), $\text{cov}(X,Y)$ je kovariance mezi X a Y a σ je standardní odchylka.

■ 6.4 Výsledky

Tento oddíl je rozdělen do dvou částí. Nejprve jsou prezentovány výsledky analýz z protokolu s fantomem lidské hlavy, kde jsem analyzoval, zda vůbec existuje riziko vzniku ST artefaktu u ASSR experimentů a následně charakteristiku a možné zdroje tohoto artefaktu. V druhé části prezentuji výsledky analýz vlivu ST artefaktu na ASSR experimenty s lidskými subjekty.

■ 6.4.1 Experiment s fantomem lidské hlavy

Ze všeho nejprve jsem analyzoval, zda vůbec může vzniknout ST artefakt při ASSR experimentech s click-train stimulací, k čemuž jsem využil originální experiment, který nahrával větší množství elektromagnetického šumu okolí. Na obrázku 6.6 je spektrální analýza ITPC z tohoto záznamu. Obrázek obsahuje ITPC spočtené ze segmentů těsně před začátkem stimulace (referenční spektrální charakteristika), u kterých by se neměl projevit žádný vzorec (s výjimkou síťového šumu), ale měla by být patrná pouze šumová úroveň ITPC v záznamu. Zároveň je na obrázku zobrazeno ITPC spočtené ze segmentů získaných během click-train stimulace. V případě existence ST artefaktu by měla tato spektrální charakteristika vypadat obdobně jako referenční spektrální charakteristika, ovšem s výrazným ITPC na vyšších harmonických frekvencích 40Hz.



Obrázek 6.6. Spektrální charakteristika referenčního ITPC spočteného ze segmentů těsně předcházejících spuštění click-train stimulace (nahore) a spektrální charakteristika ze segmentů získaných během click-train stimulace (dole). Obě spektrální charakteristiky byly získány z originálního záznamu s vyšším podílem elektromagnetického šumu. Jednotlivé barevné křivky reprezentují 256 kanálů EEG.

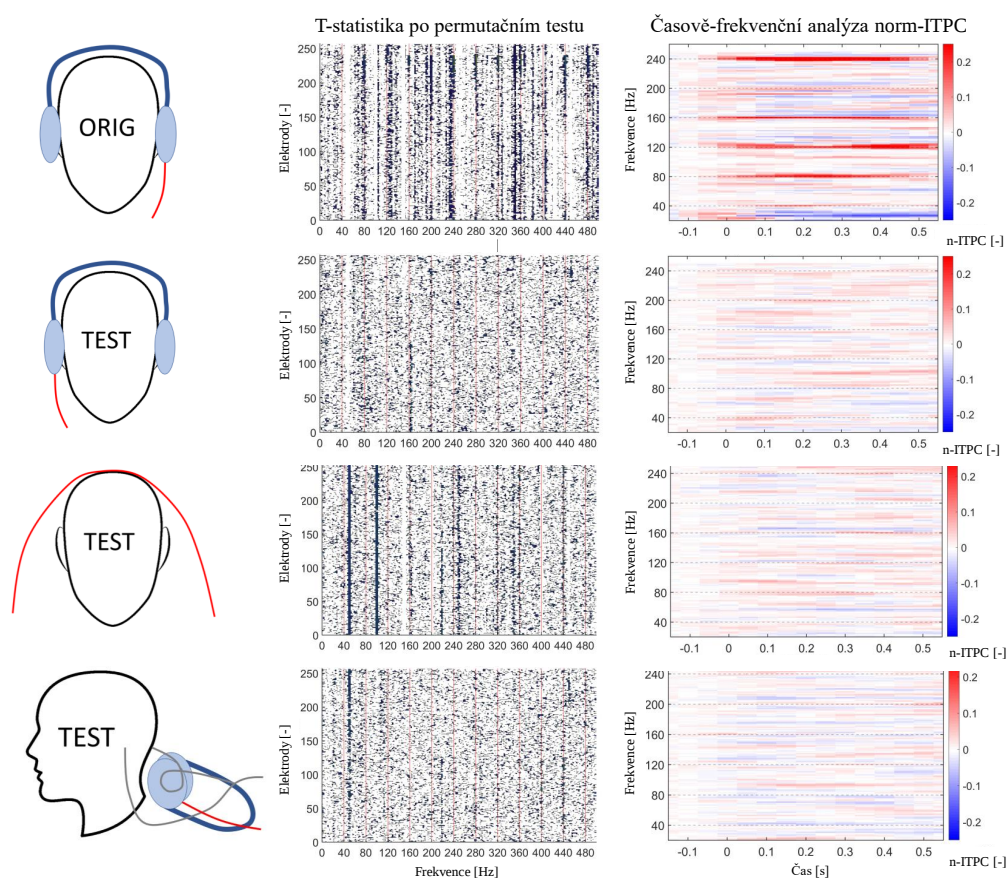
Po zjištění, že existuje riziko vzniku ST artefaktu při click-train stimulaci, jsem se zaměřil na analýzu zdroje a charakteru ST artefaktu. Pro tyto účely jsem využil speciálně navržené testovací experimenty (viz obrázek 6.4), které byly měřeny EEG systémem s lepším potlačením elektromagnetického šumu okolí, a zároveň originální záznam analyzovaný již v obrázku 6.6.

Na obrázku 6.7 lze vidět výsledky běžně využívané časově-frekvenční analýzy a také permutačního testu (viz sekce 6.2.3) pro originální záznam a tři experimentální designy s důležitými výsledky. Stejné analýzy jsou i na obrázku 6.8, akorát pro zbývající dva experimentální designy. Pro tyto experimentální designy je zároveň na obrázku 6.9 vidět změna permutační statistiky po přereferencování EEG elektrod na AVG referenci. Analýza těchto experimentálních designů nakonec nepřinesla žádnou novou informaci a v další části práce je již nerozebírám. Nicméně na obrázcích 6.8 a 6.9 si můžou čtenáři sami udělat představu o výsledcích analýz těchto experimentů.

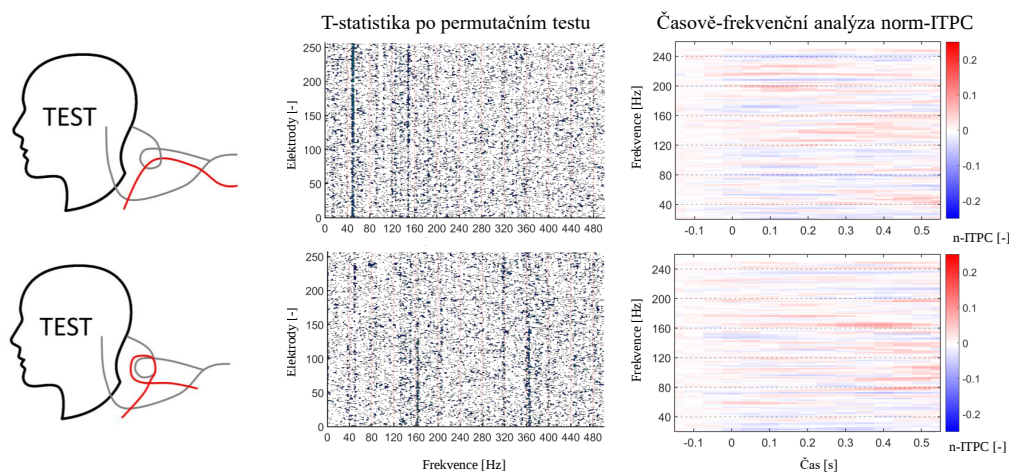
Permutační test na obrázcích 6.7, 6.8, 6.9 a 6.12 ukazuje trend fázově uzamčeného ITPC při porovnání s šumovou hladinou náhodných ITPC získaných permutací. Na obrázcích jsou zobrazeny pouze prostorově-frekvenční body (T-hodnoty) představující statisticky významný rozdíl od náhodné distribuce, čímž je zvýrazněn trend napříč frekvencemi. Očekávám přitom, že ST artefakt se projeví statisticky významnými T-hodnotami u vyšších harmonických frekvencí 40Hz.

Na obrázku 6.10 jsou také zobrazeny výsledky permutačního testu, tentokrát pro průměr napříč EEG elektrodami. Tento obrázek ukazuje rozdíl mezi fázově uzamčeným ITPC a náhodnými ITPC (prezentovanými ve formě histogramu) pro 40 resp. 120 Hz. Obrázek 6.10 tedy neukazuje trend, ale výsledky pro konkrétní frekvence blízké frek-

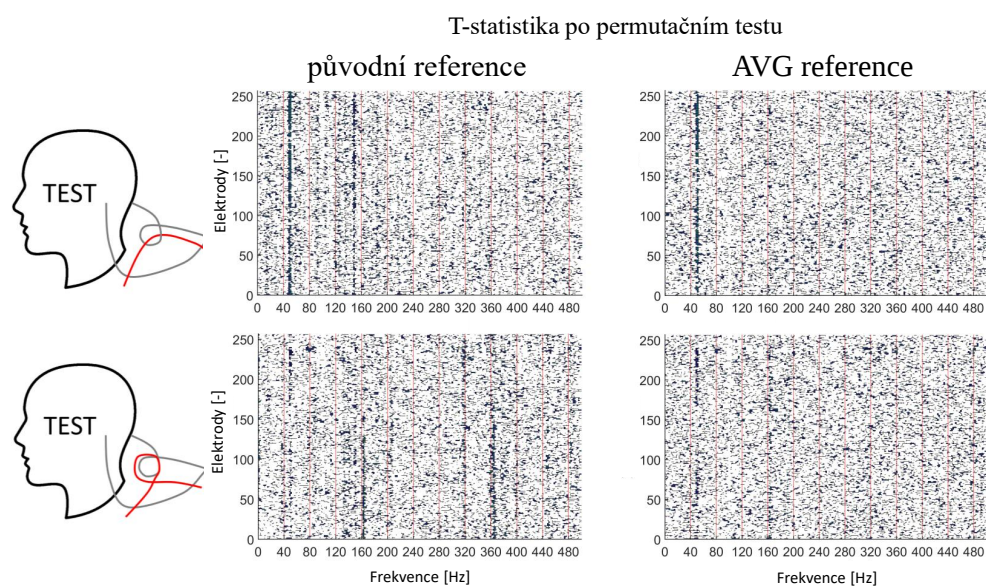
venčnímu rozsahu EEG, ve kterých je možný výskyt ST artefaktu. Na obrázku jsou zároveň kvantily, které byly vypočteny porovnáním fázově uzamčeného ITPC se všemi náhodnými ITPC. Kvantil nám říká, jak je fázově uzamčené ITPC odlišné od náhodných ITPC, představujících šumovou úroveň ITPC.



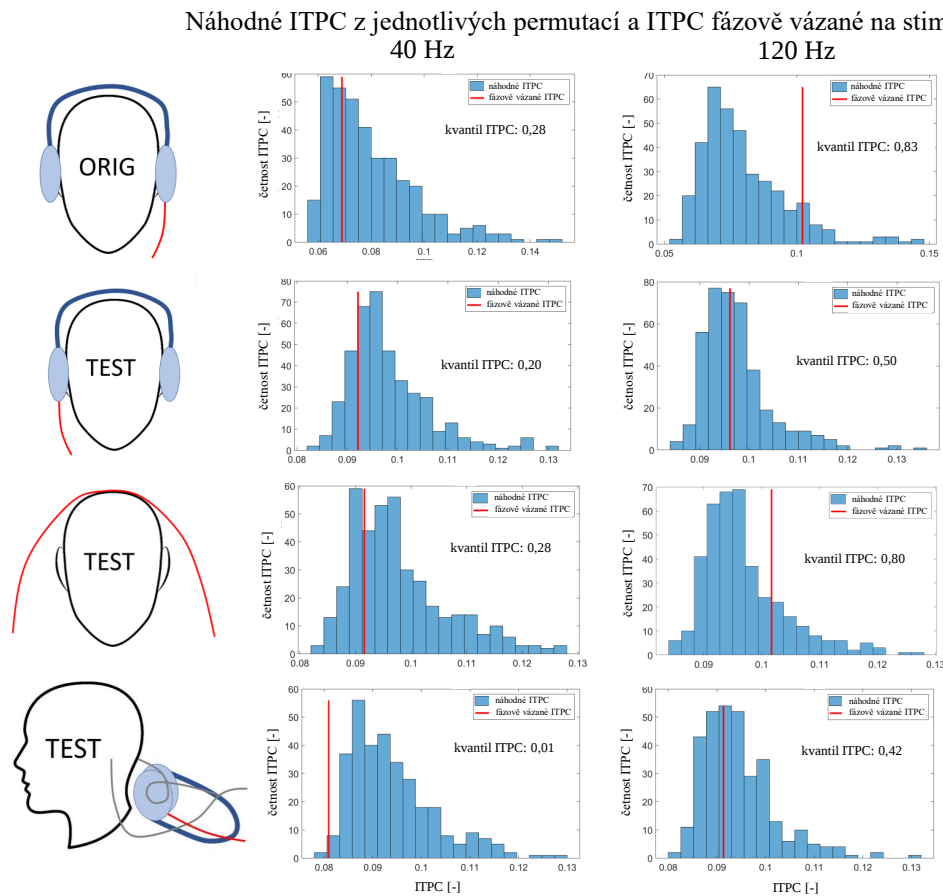
Obrázek 6.7. Časově-frekvenční analýza ITPC s korekcí základní linie (vpravo) a T-statistika vypočtená z permutačního rozdělení pro různé frekvence od 0 Hz do 400 Hz u všech 256 elektrod (uprostřed). Na obrázcích permutačního testu jsou vyneseny pouze statisticky významné T-hodnoty (reprezentující p-hodnoty nižší než 0,05). Obrázky byly vykresleny pro originální experimentální design - ORIGIN (nahore) a testovací designy - TEST. Konkrétně testovací experimentální design se standardním nastavením EEG (druhý shora), experimentální design KLF (třetí shora) a experimentální design VLS (dole).



Obrázek 6.8. Časově-frekvenční analýza ITPC s korekcí základní linie (vpravo) a T-statistika vypočtená z permutačního rozdělení pro různé frekvence od 0 Hz do 400 Hz u všech 256 elektrod (uprostřed). Na obrázcích permutačního testu jsou vyneseny pouze statisticky významné T-hodnoty (reprezentující p-hodnoty nižší než 0,05). Obrázky byly vykresleny pro testovací designy - TEST. Konkrétně testovací experimentální design KPV (nahore) a testovací experimentální design KLV (dole).



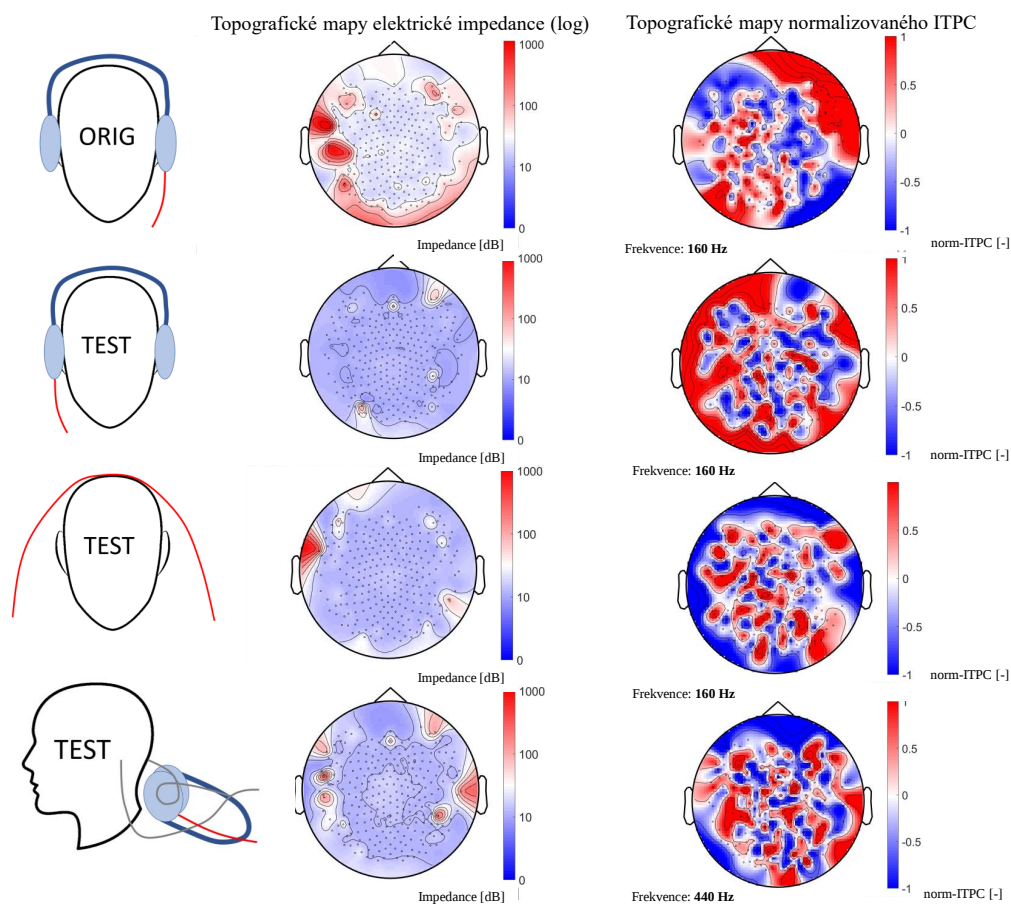
Obrázek 6.9. T-statistika počítaná z permutačního testu pro různé frekvence od 0 Hz do 400 Hz a všech 256 EEG elektrod. Grafy byly získány ze záznamů před re-referencováním na průměrnou referenci (uprostřed) a po re-referencování na průměrnou (AVG) referenci (vpravo). V grafech permutačního testu jsou vyneseny pouze statisticky významné hodnoty T-hodnoty (p-hodnota nižší než 0,05). Obrázky byly vykresleny pro testovací designy - TEST. Konkrétně testovací experimentální design KPV (nahore) a testovací experimentální design KLV (dole).



Obrázek 6.10. Histogram ITPC vypočtený z permutovaných náhodných segmentů a ITPC fázově vázané na click-train stimulaci (červená čára). Grafy byly vytvořeny pro frekvence 120 Hz (vpravo) a 40 Hz (uprostřed) zprůměrováním napříč kanály. Grafy zároveň poskytují informace o kvantilu fázově vázaného ITPC vzhledem k náhodnému rozdělení. Obrázky byly vykresleny pro originální experimentální design - ORIGIN (nahore) a testovací designy - TEST. Konkrétně testovací experimentální design se standardním nastavením EEG (druhý shora), experimentální design KLF (třetí shora) a experimentální design VLS (dole).

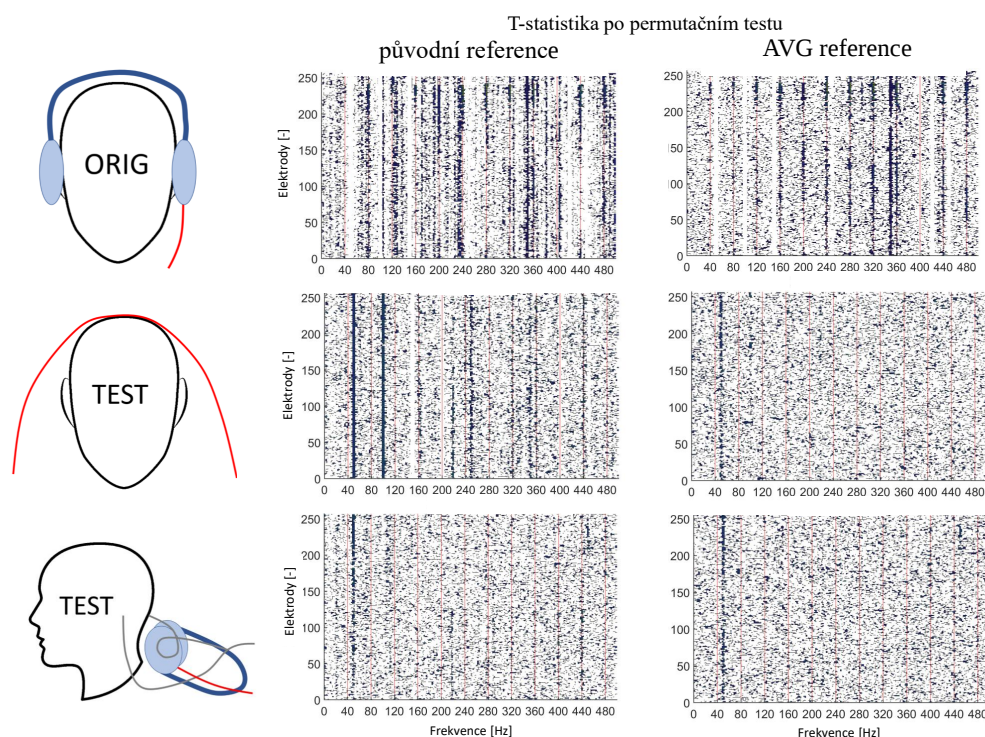
Prostorové rozložení ST artefaktu bylo analyzováno pomocí topografických map (viz obrázek 6.11). Nejprve jsem vytvořil topografické mapy ITPC vázaného na click-train stimulaci. Vzhledem k faktu, že pro vyšetření prostorového rozložení ST artefaktu potřebuji mít významný výskyt ST artefaktu v dané frekvenci, analyzoval jsem topografické mapy pouze pro specifické frekvence podezřelé z vlivu ST artefaktu v jednotlivých experimentálních designech (viz obrázek 6.7). Z tohoto důvodu byly pro originální experimentální design a testovací experimentální designy se standardním nastavením EEG a experimentální design KLF zobrazeny topografické mapy při frekvenci 160 Hz. Výsledky z dalšího experimentálního designu (experimentální design VLS) zaznamenaly výrazný vliv stimulačního artefaktu až ve frekvenci 440 Hz.

Pro stejné experimentální designy byly zobrazeny i topografické mapy impedance EEG elektrod. Je tak možné analyzovat vliv impedance elektrod na ST artefakty. Impedance EEG elektrod je však specifická nízkou impedancí u většiny elektrod a mnohem vyšší impedancí u několika jednotlivých elektrod. Právě poloha těchto elektrod je důležitá pro analýzu vlivu impedance na ST artefakty, proto byla pro každou impedance topografickou mapu použita logaritmická transformace.



Obrázek 6.11. Topografické mapy ITPC ve frekvencích (160 Hz nebo 440 Hz) s významnou pravděpodobností výskytu stimulačních artefaktů (vpravo) a topografické mapy impedance EEG elektrod (uprostřed). Topografické mapy impedance byly vyneseny po logaritmické transformaci. Obrázky byly vykresleny pro originální experimentální design - ORIGIN (nahore) a testovací designy - TEST. Konkrétně testovací experimentální design se standardním nastavením EEG (druhý shora), experimentální design KLF (třetí shora) a experimentální design VLS (dole).

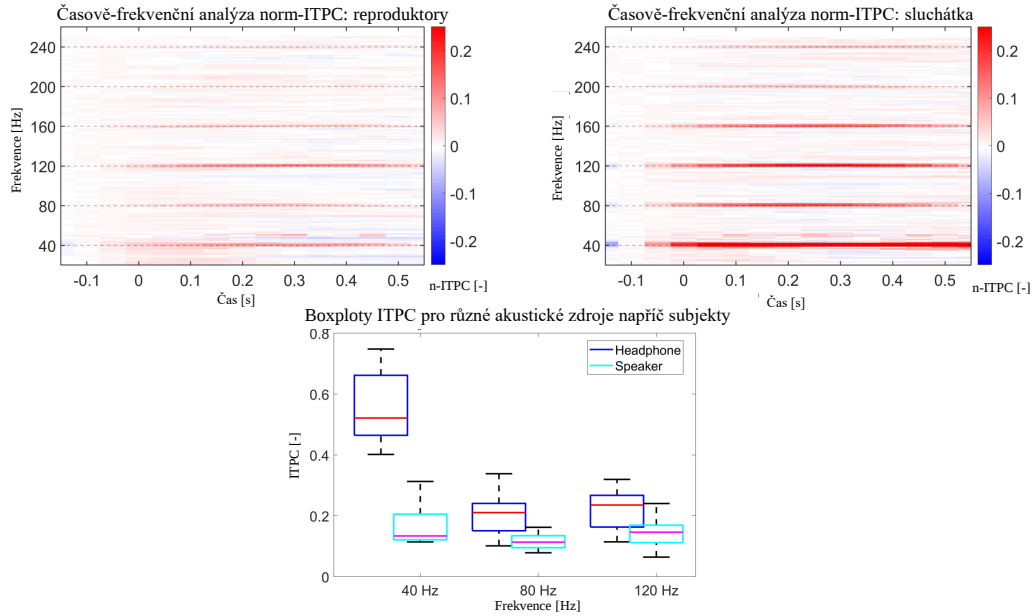
Re-referencování EEG na průměrnou (AVG) elektrodu je standardním procesem předzpracování ASSR experimentů prováděných s lidskými subjekty. V této části jsem tedy analyzoval vliv tohoto kroku předzpracování EEG dat. Na obrázku 6.12 jsou zobrazeny výsledky permutační analýzy (protože je citlivá na detekci existence ST artefaktu). Konkrétně se jedná o T-hodnoty vypočítané z permutačního testu, čili stejnou analýzu, jaká byla zobrazena uprostřed obrázku 6.7. Zde jsem však zobrazil výsledky permutační statistiky před a po re-referencování záznamů na průměrnou elektrodu. Byly analyzovány tři experimentální designy: velmi zašuměný originální experimentální design a dva méně zašuměné testovací experimentální designy s předpokládaným vlivem ST artefaktu. Testovací experimentální design se standardním nastavením EEG byl v této části vynechán kvůli malé významnosti ST artefaktu ve výsledcích permutačního testu.



Obrázek 6.12. T-statistika počítaná z permutačního testu pro různé frekvence od 0 Hz do 400 Hz a všech 256 EEG elektrod. Grafy byly získány ze záznamů před re-referencováním na průměrnou referenci (uprostřed) a po re-referencování na průměrnou (AVG) referenci (vpravo). V grafech permutačního testu jsou vyneseny pouze statisticky významné hodnoty T-hodnoty (p-hodnota nižší než 0,05). Obrázky byly vykresleny pro originální experimentální design - ORIGIN (nahore) a testovací designy - TEST, konkrétně testovací experimentální design KLF (uprostřed) a experimentální design VLS (dole).

■ 6.4.2 Experiment s lidskými subjekty

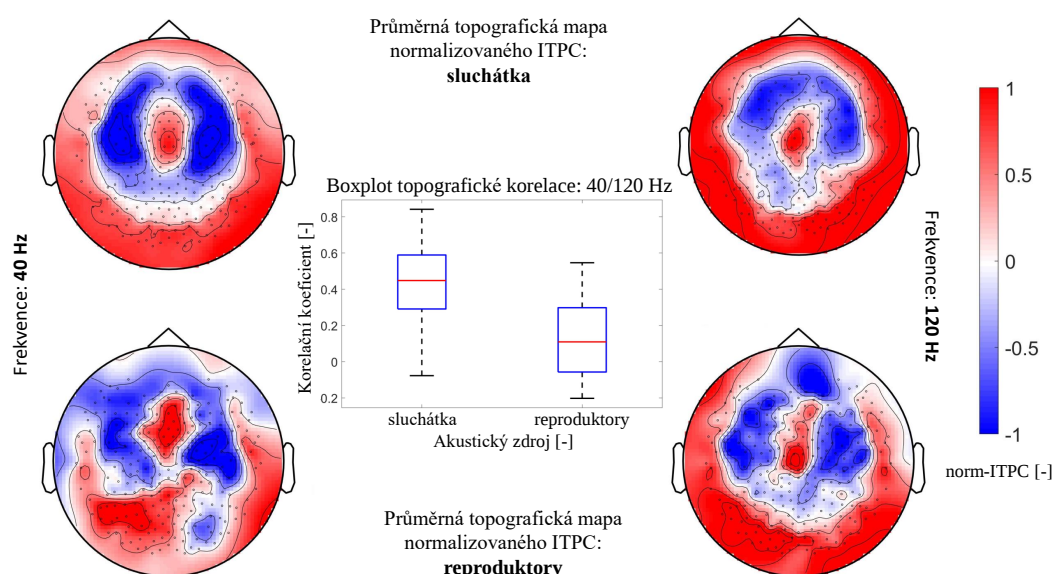
Ze všeho nejprve jsem validoval, zda mnou navržený protokol přináší odpověď očekávanou pro ASSR experimenty se zdravými lidskými subjekty. K tomuto účelu byla použita časově-frekvenční analýza ITPC, která je běžnou metodou vyhodnocení ASSR experimentů. Tato analýza je zobrazena na obrázku 6.13. Časově-frekvenční mapy vznikly zprůměrováním 15 subjektů zvlášť pro experimenty stimulující pomocí sluchátek a reproduktorů. Na obrázku 6.13 jsou také znázorněny krabicové grafy ITPC získané napříč subjekty pro různé akustické zdroje (sluchátka, reproduktory). Krabicové grafy byly vytvořeny pro frekvence zajímavé pro ST artefakt a neurální odpověď na click-train stimulaci, konkrétně pro frekvenci 40 Hz a její vyšší harmonické frekvence (80 a 120 Hz). Můžeme tedy vyhodnotit rozložení ITPC v souborech dat napříč subjekty a ne pouze její průměrné hodnoty.



Obrázek 6.13. Časově-frekvenční analýza ITPC zprůměrovaná napříč subjekty pro data z experimentu využívajícího sluchátka (vlevo nahoře) a data z experimentu využívajícího reproduktory (vpravo nahoře). Časově-frekvenční analýza byla vykreslena s korekcí základní linie. Graf dole uprostřed ukazuje krabicové grafy (boxploty) ITPC napříč subjekty pro 40 Hz, 80 Hz a 120 Hz a experimenty se sluchátky (modrá barva) a experimenty s reproduktory (azurová barva).

Odpověď na ASSR experimenty vykazuje typické prostorové rozložení ITPC, dá se přitom předpokládat, že artefakty narušují topografické rozložení této odpovědi. Silnější ST artefakt lze během experimentů se sluchátky očekávat u vyšších harmonických frekvencí 40 Hz (viz obrázek 6.7). Na druhou stranu není důvod se domnívat, že v experimentech s reproduktory vznikají ST artefakty. Proto jsem vytvořil topografické mapy ITPC pro 40 a 120 Hz zprůměrované napříč subjekty pro experimenty s různými akustickými zdroji (sluchátka a reproduktory), viz obrázek 6.14. 120 Hz jsem zvolil, protože se jedná o relativně vyšší frekvenci, kde by měl být vyšší výkon click-train stimulace a potažmo i ST artefaktu (viz obrázek 6.3) a zároveň se jedná o frekvenci blízkou frekvenčnímu pásmu EEG.

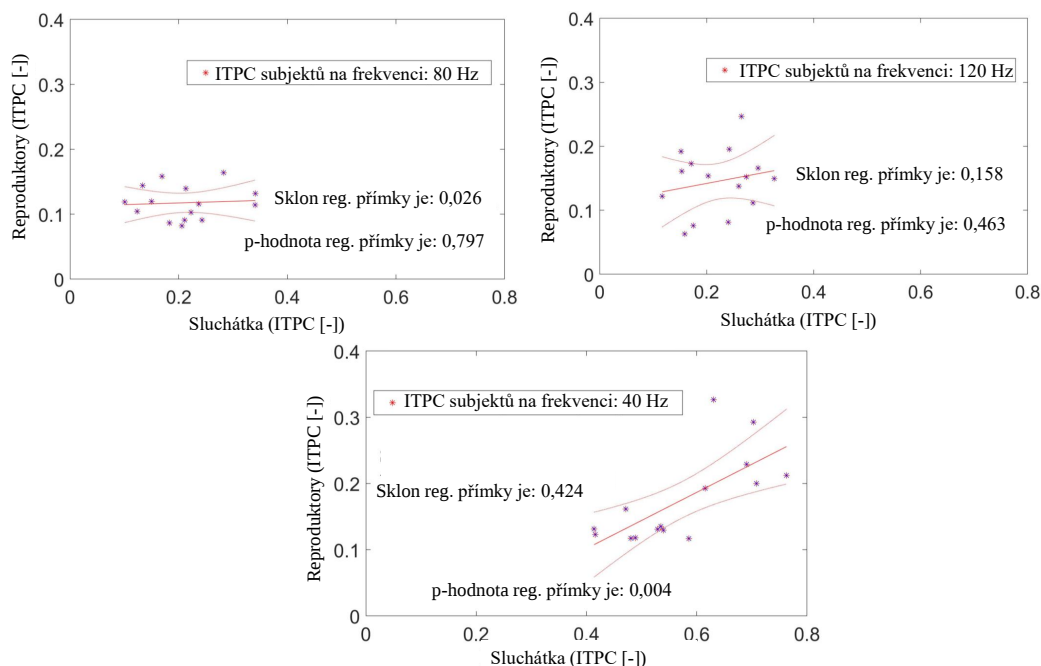
Abych statisticky porovnal můj předpoklad ohledně narušení prostorové distribuce neurální odpovědi ST artefaktem, vypočetl jsem prostorový korelační koeficient mezi topografickými mapami jednotlivých subjektů. Prostorový korelační koeficient porovnával topografické mapy mezi 40 a 120 Hz pro různé akustické zdroje. Tak jsem získal lineární podobnost prostorového rozložení mezi 40 a 120 Hz, přičemž jsem předpokládal, že korelační koeficient bude v případě vlivu ST artefaktu nižší u experimentů se sluchátky. Obrázek 6.14 ukazuje krabicové grafy těchto prostorových korelačních koeficientů pro experimenty se sluchátky nebo reproduktory.



Obrázek 6.14. Topografické mapy ITPC zprůměrované napříč subjekty pro 40 Hz v experimentech se sluchátkami (vlevo nahoře), 120 Hz v experimentech se sluchátkami (vpravo nahoře), 40 Hz v experimentech s reproduktory (vlevo dole) a 120 Hz v experimentech s reproduktory (vpravo dole). Krabicové grafy (boxploty) uprostřed znázorňují prostorové korelační koeficienty mezi 40 a 120 Hz vytvořené napříč subjekty z ITPC pro experimenty s různými akustickými zdroji.

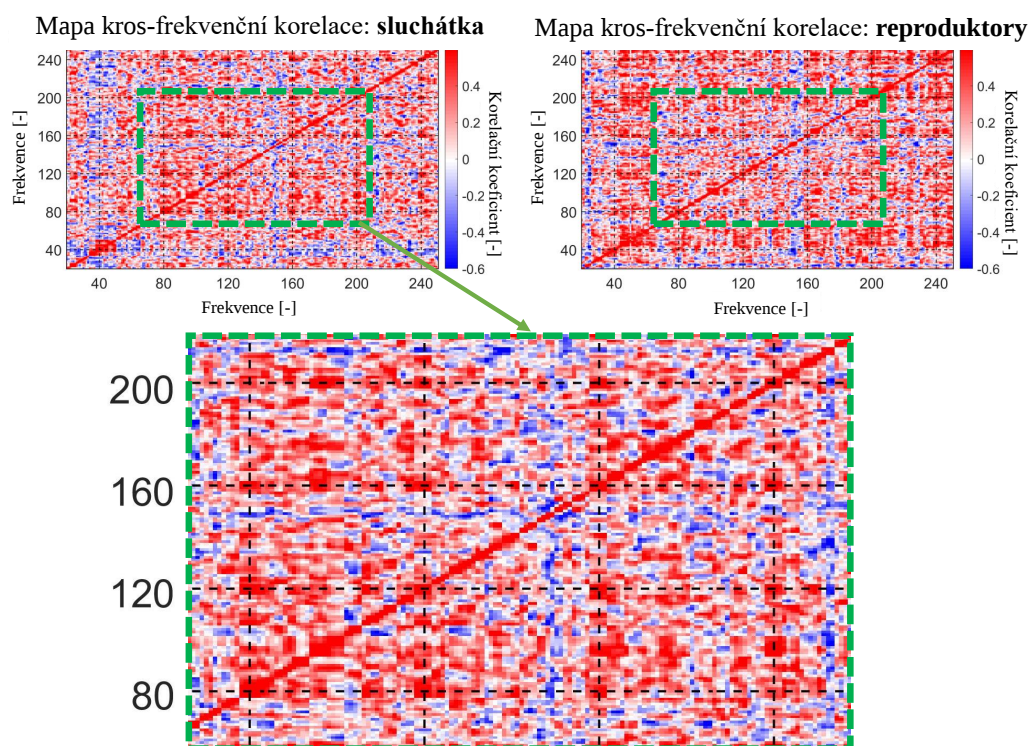
Kromě prostorové analýzy jsem vliv ST artefaktu na ASSR experimenty vyhodnotil i pomocí regresní analýzy. Experimenty se sluchátkami a reproduktory byly u každého subjektu zaznamenány hned po sobě. Předpokládal jsem tedy na frekvenci 40 Hz (málo ovlivněné ST artefaktem) podobný trend ITPC mezi oběma záznamy, protože by se měla projevit individuální citlivost na click-train stimulaci. To se potvrdilo na obrázku 6.15. ST artefakt se vyskytuje především ve vyšších harmonických frekvencích 40 Hz (viz obrázek 6.7), předpokládám tedy, že v případě existence artefaktu v datech bude vztah mezi oběma záznamy znehodnocen ve vyšších harmonických frekvencích 40 Hz. Obrázek 6.15 ukazuje lineární regresi mezi nahrávkami s odlišnými akustickými zdroji pro 40, 80, a 120 Hz (nejbližší vyšší harmonické frekvence 40 Hz). Na obrázku jsou také vypsány hodnoty sklonu regresní přímky a p-hodnoty F-testu, který testuje, zda jsou koeficienty regresní přímky různé od nuly. Regresní koeficienty neberu jako rovny nule, pokud je p-hodnota nižší než hladina významnosti, v našem případě stanovená na 0,05. V takovém případě lze předpokládat vztah mezi měřeními s různými akustickými zdroji.

Vztah mezi jednotlivými akustickými zdroji



Obrázek 6.15. Lineární regrese ITPC při frekvencích 40 Hz (dole), 80 Hz (vlevo nahoře) a 120 Hz (vpravo nahoře). Lineární regrese vyjadřuje vztah ITPC ze záznamů s použitými reproduktory na záznamech s použitými sluchátky (každý bod v grafu je jeden subjekt). V každém grafu je znázorněna hodnota sklonu regresní přímky a p-hodnota F-testu.

Na obrázku 6.16 je poté zobrazena korelace ITPC mezi různými frekvencemi pomocí Pearsonova korelačního koeficientu (data vznikla zprůměrováním napříč subjekty). Cílem této analýzy bylo najít charakter artefaktu degradujícího lineární regresi vyšších harmonických frekvencí mezi záznamy z různých akustických zdrojů (výsledky z předchozího obrázku 6.15). Předpokládám totiž, že ST artefakt bude vykazovat vztah mezi vyššími harmonickými frekvencemi 40Hz, ale nebude vykazovat vztah se samotnou frekvencí 40 Hz (samozřejmě pouze v grafu z experimentu s použitými sluchátky). Na obrázku 6.16 je tedy vykreslen i výřez této důležité části grafu. Pro neurologickou odpověď na stimulaci naopak předpokládám vysoké korelační koeficienty pro kombinaci 40Hz a vyšších harmonických frekvencí 40Hz (hlavně při nižších hodnotách vyšších harmonických frekvencí 40Hz) a pro jiný, zde neočekávaný artefakt, nepředpokládám ani jeden z těchto trendů.



Obrázek 6.16. Mapy mezifrekvenčních Pearsonových korelačních koeficientů pro záznamy z experimentů s použitými sluchátky (vlevo nahoře) a z experimentů s použitými reproduktory (vpravo nahoře). Vyšší harmonická struktura zajímavá pro naši analýzu (od 60 do 220 Hz) vznikající v případě záznamů se sluchátky je zvýrazněna zelenými čárkovanými čarami s detailem zobrazeným dole.

6.5 Diskuze

Hlavním cílem této studie bylo prozkoumat možné riziko falešných výsledků během neurovědeckých ASSR experimentů v důsledku artefaktu přenosu stimulací (ST artefaktu). Pozornost byla věnována experimentům ASSR využívajících click-train stimulaci a to z důvodu jejího spektrálního obsahu v rozsahu zájmových frekvencí EEG (viz obrázek 6.3) a častého použití v neuropsychiatrických studiích. Nejprve jsem potřeboval zjistit, zda vůbec existuje riziko vzniku ST artefaktu u tohoto typu experimentů, k čemuž jsem využil fantom lidské hlavy a hdEEG systém s vyšší citlivostí na elektromagnetický šum okolí (jedná se však stále o systém běžně využívaný jako výzkumné EEG). Poté jsem se zaměřil především na charakterizaci ST artefaktu na rozšířeném testovacím souboru využívajícím opět fantom lidské hlavy a na analýzu rizik spojených s ST artefaktem během ASSR experimentů s lidskými subjekty. Pro tyto experimenty jsem již použil pro nahrávání hdEEG systém využívající systém izolující EEG zesilovač od vnějšího elektromagnetického šumu. Tato část disertační práce je tedy rozdělena do dvou částí. První část je zaměřena na zkoumání charakteristik ST artefaktu, což je zásadní pro možné zamezení vzniku artefaktu. Druhá část je zaměřena na zkoumání rizik ST artefaktu při neurovědeckých ASSR experimentech s lidskými subjekty. Druhá část navazuje na první část s využitím poznatků o charakteristice ST artefaktu.

6.5.1 Experiment s fantomem lidské hlavy

V první protokolu jsem se zaměřil na analýzu možné existence a charakteristiky ST artefaktu při click-train stimulaci. Jednotlivé experimentální návrhy tohoto protokolu

jsem měřil na fantomu lidské hlavy. Fantom lidské hlavy nemá nervový signál, tudíž každý naměřený signál je umělého původu (artefakt). Proto jsem v této části studie nemusel rozlišovat mezi neurální ASSR odezvou a ST artefaktem.

Nejprve jsem provedl původní (originální) experiment, kterým jsem chtěl zjistit, zda vůbec může existovat ST artefakt po click-train stimulaci. Originální experiment byl měřen na hdEEG systému bez elektromagnetické izolace, stále však běžně využívaným v EEG studiích. Dále jsem zrealizoval 5 dalších testovacích experimentálních designů (viz podkapitola 6.1.3). Jednotlivé testovací experimenty by měly vést k nalezení zdroje ST artefaktu a k jeho pochopení. Testovací experimentální designy již byly měřeny systémem hdEEG s elektromagnetickou izolací, která je typičtější pro vědecká měření na lidských subjektech. Lze tedy porovnat výsledky z testovacích experimentálních designů s výsledky více zašuměného signálu z originálního experimentu. Dva testovací experimentální designy (experimentální design KPV a experimentální design KLV) nepřinášely významné informace a tak jsou zde zobrazeny jen základní analýzy těchto souborů (viz obrázky 6.8 a 6.9). Tři testovací experimentální designy detailně analyzovány v práci představují standardní nastavení EEG (sluchátka nasazená na hlavě), nastavení testující vliv pouze kabelu sluchátek (kabel ležící na fantomu lidské hlavy) a nastavení testující vliv měniče sluchátek (smyčka z drátů hdEEG ležící na sluchátkách).

Na obrázku 6.6 je zobrazena spektrální charakteristika ITPC jednotlivých EEG elektrod získaná z originálního experimentu (měřného hdEEG systémem bez elektromagnetické izolace). Na obrázku je vidět, že spektrální charakteristika získaná ze segmentů těsně předcházejících click-train stimulaci má pro většinu frekvencí přibližně stejnou úroveň (šumovou úroveň ITPC). Jedinou výjimkou jsou frekvence ovlivněné síťovým šumem (50 Hz a jeho vyšší harmonické frekvence), kdy síťový šum evidentně ovlivňuje ITPC. Je potřeba podotknout, že jsem pro předzpracování těchto dat nepoužil žádný notch (výřezový) filtr, protože jsem chtěl, co nejméně ovlivnit naměřená data. Síťový šum zároveň ovlivňuje ST artefakt pouze pro frekvence 200 Hz a 400 Hz, ty jsem však ignoroval pro vyvozování závěrů z jednotlivých analýz.

V druhé části obrázku 6.6 je zobrazena spektrální charakteristika ITPC spočtená ze segmentů během probíhající click-train stimulace. Tento graf má obdobný charakter, jako graf získaný těsně před začátkem stimulace. Výjimku však tvoří vyšší harmonické frekvence 40 Hz, kdy je ITPC výrazně vyšší (s výjimkou společných frekvencí se síťovým šumem). Tyto spektrální vrcholy naznačují, že během spuštění click-train stimulace se na vyšších harmonických frekvencích 40 Hz projevil nějaký elektromagnetický šum, který se před spuštěním stimulace neprojevil. Při porovnání této spektrální charakteristiky se spektrální charakteristikou click-train stimulu (viz obrázek 6.3) je velmi pravděpodobné, že tímto šumem je právě ST artefakt.

Následně jsem tedy analyzoval možný zdroj ST artefaktu a to pomocí originálního i testovacích experimentálních designů. Z obrázku 6.7 je opět patrné, že v originálním experimentu jsem naměřil signál s ST artefaktem. Důkazem je vysoká úroveň korigovaného ITPC ve vyšších harmonických frekvencích 40 Hz u časově-frekvenční analýzy (standardní analýzy ASSR experimentů). Úroveň korigovaného ITPC je v těchto frekvencích výrazně vyšší než u ostatních frekvencí a je časově vázaná na průběh stimulace (0 - 0,5 s). Vzhledem k neexistenci fyziologického signálu u fantomu lidské hlavy, může být tento efekt způsoben pouze artefaktem vázaným na click-train stimulaci. Na druhou stranu žádný z ostatních testovacích experimentálních návrhů nevykazuje v časově-frekvenční analýze známky přítomnosti ST artefaktu (viz obrázek 6.7).

Z tohoto důvodu jsem se také zaměřil na hlubší statistickou analýzu výskytu ST artefaktu. Konkrétně jsem vypočítal permutační testy ITPC. Obrázek 6.7 zobrazuje statisticky významné T-hodnoty získané z permutačního testu napříč frekvencemi a EEG kanály. Můžeme tedy vidět strukturu fázově vázaného ITPC napříč frekvencemi a elektrodami. Výsledky originálního experimentu jsou velmi zašuměné, s výrazným vlivem vyšších harmonických frekvencí 40Hz a 50Hz. Zajímavá jsou data z testovacích experimentálních designů. Návrh experimentu s položením kabelu sluchátek na fantom lidské hlavy má totiž výrazný vzor pro vyšší harmonické frekvence 40Hz, přesto, že tento vzor chybí u časově-frekvenční analýzy. Výjimkou z tohoto vzoru permutačního testu jsou především vyšší harmonické frekvence společné 40 a 50 Hz, kde je výsledek pravděpodobně ovlivněn vzájemným vlivem ST artefaktu (40 Hz) a síťového šumu (50 Hz). Experimentální design VLS také vykazuje při permutační analýze vzor ve vyšších harmonických frekvencích 40Hz. Nicméně tento vzor se objevuje pouze při velmi vysokých frekvencích. Testovací experimentální design se standardním nastavením EEG nevykázal v tomto grafu prokazatelný vliv ST artefaktu.

Na obrázku 6.8 je vidět, že u experimentálního designu KPV se neprojevil vliv ST artefaktu ani u časově-frekvenční analýzy, ani u permutační statistiky. Permutační statistika dat z experimentálního designu VLS ukázala výraznější ITPC u 160 Hz a 320 Hz, zároveň je vyšší hodnota i poblíž 360 Hz, ne však přímo na frekvenci 360 Hz. Nelze tedy hovořit přímo o vzoru odpovídajícím předpokládanému vzoru ST artefaktu. Ani z tohoto experimentálního designu tedy dále nevyvozují žádné závěry, abych eliminoval riziko potenciálně falešný výstupů práce. Na obrázku 6.9 je pro úplnost ještě zobrazen vliv re-referencování na průměrnou referenci u obou experimentálních designů.

Obrázek 6.10 zobrazuje další vizualizaci permutačního testu. Grafy zde ukazují rozdíl mezi úrovní šumu a fázově uzamčenými ITPC v konkrétních frekvencích a byly vypočteny jako průměr napříč kanály. První důležitou informací je, že rozložení šumu ITPC je napříč záznamy srovnatelné. Tento fakt nám zde umožňuje porovnat jednotlivé experimentální designy. Na obrázku 6.10 lze zároveň pozorovat vyšší kvantily fázově uzamčeného ITPC pro vyšší frekvence. Žádný kvantil však není statisticky významný. Obě zjištění odpovídají permutačnímu testu z obrázku 6.7. ST artefakt se v něm totiž jeví jako výrazný až při vyšších frekvencích (pro naši implementaci click-train stimulace). Nejvyšší kvantil měl u 120Hz záznam z výrazně zašuměného originálního experimentu a experimentálního designu KLF, ale ani tyto kvantily nebyly statisticky významné.

Dva z pěti testovacích experimentů (experimentální design KLF a experimentální design VLS) měřených na EEG systému s elektromagnetickou izolací vykazovaly přítomnost artefaktu (viz obrázek 6.7). Artefakt lze zjistit statistickým vyhodnocením, zatímco při standardní časově-frekvenční analýze nebyl viditelný. Tento výsledek považuji za důležitý, protože hrozí nebezpečí, že artefakt lze interpretovat jako odezvu mozku. Dalším důležitým zjištěním je vliv kabelu sluchátek na vznik ST artefaktu. Vliv měniče sluchátek se zdá být podle naší analýzy mírnější než vliv kabelu. Nicméně zdroj ST artefaktu může být jak v kabelu, tak v měniči sluchátek. Na druhé straně nebyl výskyt ST artefaktu pozorován při standardním nastavení EEG, s výjimkou izolovaného frekvenčního maxima 160 Hz.

Dále jsem analyzoval prostorové vlastnosti ST artefaktu. Pro tuto analýzu jsem vytvořil topografické mapy ITPC při specifických frekvencích, konkrétně frekvencích, které vykazovaly vysoké riziko existence ST artefaktu v permutačním testu (viz obr. 6.7). Pouze na těchto frekvencích lze totiž analyzovat vlastnosti ST artefaktu. V ostatních frekvencích bych zkoumal prostorové vlastnosti některých dalších šumů. Z tohoto důvodu byla pro tři experimentální designy vybrána frekvence 160 Hz a pro experimentální

design VLS byla vybrána frekvence 440 Hz. Zajímavou informací je vliv vysoké elektrické impedance EEG elektrod na prostorové vlastnosti ST artefaktu. Proto jsem také vytvořil topografické mapy elektrické impedance EEG elektrod.

Na obrázku 6.11 jsou zobrazeny jednotlivé topografické mapy. Ani experimentální design KLF, ani experimentální design VLS nevedl k očekávanému prostorovému rozložení. Při originálním experimentálním designu byl kabel sluchátek umístěn na pravé straně fantomu lidské hlavy. Naopak při testovacím experimentálním designu se standardním nastavením EEG byl kabel sluchátek umístěn na levé straně fantomu lidské hlavy. Podle obrázku 6.11 měla ITPC u obou experimentálních designů vyšší amplitudu na stejných stranách topografických map, jako bylo umístění kabelu sluchátek. To může naznačovat vliv kabelu sluchátek na vznik ST artefaktu. Přesto je nutné věnovat pozornost neexistujícím trendům v permutační analýze testovacího experimentálního designu se standardním nastavením EEG. Je zřejmé, že nějaký artefakt má u tohoto experimentu vliv na frekvenci 160 Hz, ale nelze určit, zda se opravdu jedná o ST artefakt. Vztah mezi prostorovým rozložením a kabelem sluchátek tedy může být pouze náhodný. Na obrázku 6.11 je zároveň vidět neexistující vztah mezi prostorovým rozložením ST artefaktu a impedancí EEG elektrod.

Standardní součástí předzpracování dat z ASSR experimentů je re-referencování EEG signálu k průměrné (AVG) elektrodě. Z tohoto důvodu jsem analyzoval vliv re-reference na ST artefakt (viz obrázek 6.12). Využil jsem T-statistiku vypočtenou z permutačních testů vzhledem k její citlivosti na ST artefakty. V testovacím experimentu se standardním nastavením EEG nebyl prokázán efekt ST artefaktu, proto jsem tento design vynechal z následující analýzy. Na obr 6.12 je patrný mizivý vzorec ST artefaktu pro testovací experimentální designy. To naznačuje, že re-reference na průměrnou elektrodu může potlačit ST artefakt v málo zašuměných záznamech. Ta samá re-reference však zvýraznila vzorec ST artefaktu ve vysoce zašuměném originálním experimentu. Důvodem může být vliv ST artefaktu pouze v malých prostorových oblastech. Průměrná reference pak promítá ST artefakt do ostatních kanálů.

Závěrem, v této části jsem zjistil, že permutační test je na ST artefakt citlivější než časově-frekvenční analýza. V některých experimentálních designech využívajících EEG s elektromagnetickou izolací se ST artefakty projeví v permutačních testech, nikoli však v časově-frekvenční analýze. I při dodržení stejného nastavení se v některých experimentálních designech ST artefakt neprokázal. V současné době nelze určit, proč tomu tak je, což je potenciální riziko pro ASSR experimenty.

Moje výsledky ukazují, že kabel sluchátek je významným zdrojem ST artefaktu. Na vznik ST artefaktu však mají měřitelný vliv i měniče sluchátek. V této práci jsem neprokázal vliv impedance EEG elektrod na vznik ST artefaktu. Re-referencování na průměrnou elektrodu může potlačit ST artefakt. Na druhou stranu, pokud je ST artefakt výrazný v určité prostorové oblasti, může průměrná re-reference přenést ST artefakt do všech elektrod. Je tedy nezbytné sledovat prostorový charakter artefaktu, protože hrozí riziko falešně pozitivních výsledků ASSR experimentů.

■ 6.5.2 Experiment s lidskými subjekty

Hlavním cílem této části disertační práce bylo prozkoumat potenciální rizika ST artefaktu u ASSR experimentů s lidskými subjekty. Po potvrzení možného výskytu ST artefaktu (a analýze jeho charakteru) pomocí fantomu lidské hlavy bylo potřeba provést analýzu i u záznamů měřených na lidských subjektech. Problémem zde byla podobnost frekvenčního vzoru ST artefaktu s frekvenčním charakterem mozkové odezvy. Z tohoto důvodu je rozlišení mezi ST artefaktem a neurální odezvou na stimulaci komplikované

a musel jsem přistoupit k řadě originálních analýz. Zároveň jsem v tomto protokolu stimuloval každý subjekt pomocí sluchátek i reproduktorů, které sloužily pro vytvoření referenčních záznamů.

Ze všeho nejdříve jsem validoval tento experimentální protokol a to především kvůli málo využívané stimulaci pomocí reproduktorů. Pro validaci jsem spočítal průměrnou časově-frekvenční analýzu u obou akustických zdrojů (sluchátka a reproduktory). Na obrázku 6.13 lze vidět pro experimenty využívající sluchátka podobnou časově-frekvenční odpověď jako u standardních neurologických ASSR studií (například [133, 142]). Tento výsledek byl očekávaný. Zajímavá byla časově-frekvenční analýza pro experimenty využívající reproduktory. ASSR odpověď totiž byla prokázána i pro experimenty s reproduktory a to i pro vyšší harmonické frekvence 40 Hz (viz obr. 6.13). Odstup signálu od šumu pro 40 Hz je však během těchto experimentů mnohem nižší než v případě využití sluchátek. Důvodem může být vícecestné šíření stimulace v měřicí místnosti. Krabicový graf (boxplot) na obrázku 6.13 zároveň ukazuje nízký odstup signál/šum pro vyšší harmonické frekvence u obou akustických zdrojů.

Topografické mapy pro frekvenci 40 Hz na obrázku 6.14 rovněž u obou akustických zdrojů potvrdily typické topografické rozložení neurální ASSR odpovědi. Topografické mapy na frekvenci 120 Hz (vyšší harmonická frekvence 40 Hz v blízkosti typického frekvenčního pásma EEG) měly stejnou prostorovou charakteristiku. Vysoká amplituda ITPC ve fronto-centrální oblasti byla zřejmá ve všech analyzovaných topografických mapách (stejně jako např. ve studii [143]). Vliv neurální ASSR odpovědi byl tedy na první pohled viditelný na jednotlivých topografických mapách, na rozdíl od vlivu ST artefaktu.

Z tohoto důvodu jsem provedl hlubší analýzu vlivu ST artefaktu na prostorovou distribuci. Tuto analýzu jsem založil na čtyřech předpokladech. ST artefakt má prostorové charakteristiky jiné, než jsou prostorové charakteristiky neurálních ASSR odpovědí (viz obrázek 6.11). ST artefakt má pro zde využívanou click-train stimulaci větší vliv ve vyšších harmonických frekvencích než ve 40 Hz (viz obrázek 6.7). Reprodukter nevytváří ST artefakt, ale způsobuje ASSR odpověď (viz obrázek 6.13). Experimenty s oběma akustickými zdroji následovaly bezprostředně po sobě bez dalších změn nastavení experimentů. V případě vlivu ST artefaktu na prostorové rozložení ITPC jsem tedy předpokládal vyšší prostorovou korelaci mezi 40 Hz a 120 Hz u experimentů s reproduktory. Výsledky prostorové korelace napříč subjekty jsou v krabicovém grafu na obrázku 6.14. Lze pozorovat, že prostorová korelace má opačný trend, než jsem očekával. Tento experiment tedy nepotvrdil prostorový vliv ST artefaktu. Buď se tedy ST artefakt v tomto souboru dat nevyskytoval, nebo byl prostorový vliv ST artefaktu potlačen re-referencí na průměrnou elektrodu, nebo byl potlačen nízkým poměrem signál/šum pro ITPC získané v experimentech s reproduktory.

Dále jsem analyzoval, zda jsou naměřená data bez vlivu ST artefaktu či zda se ST artefakt pouze neprojevil v prostorové distribuci dat. Využil jsem k tomu předpoklady popsané již o odstavci výše. ST artefakt by měl ve vyšších harmonických frekvencích 40 Hz potlačit vztah mezi ITPC z experimentů s různými akustickými zdroji. Tento vztah je daný individuální citlivostí na click-train stimulaci. Zároveň by ST artefakt neměl zničit daný vztah pro frekvenci 40 Hz, protože je výrazný až ve vyšších harmonických frekvencích 40 Hz a pouze v experimentech se sluchátky. Obrázek 6.15 ukazuje lineární regresi ITPC mezi experimenty s různými akustickými zdroji pro frekvence 40 Hz, 80 Hz a 120 Hz. Lze pozorovat potvrzení popsaných očekávání. Výsledky regresní analýzy ukazují na vliv určitého šumu, který potlačuje vztah ITPC na frekvencích, jež se předpokládaly při výskytu ST artefaktu. Dalším možným vysvětlením tohoto

jevu je také nižší odstup signál/šum ve vyšších harmonických frekvencích 40Hz. Jistotu o příčině potlačení vztahu jednotlivých experimentů by mohla přinést budoucí studie s více subjekty. V případě vlivu nízkého poměru signál/šum by se totiž s vyšším počtem subjektů měla projevit existence vztahu mezi experimenty i ve vyšších harmonických frekvencích a obráceně. K prozkoumání charakteru a potvrzení objeveného šumu byla následně navržena korelační analýza.

Analyzoval jsem mezifrekvenční (kros-frekvenční) korelační koeficient v záznamech z experimentů využívající oba akustické zdroje. Oproti regresní analýze jsem se zde zaměřil na souvislost mezi frekvencemi pro různé akustické zdroje zvlášť. Chtěl jsem tak analyzovat možné frekvenční vzorce šumu, který způsobil potlačení vztahu akustických zdrojů (viz obrázek 6.15). V případě vlivu ST artefaktu jsem předpokládal existenci vzorce mezi vyššími harmonickými frekvencemi 40Hz v záznamech z experimentu se sluchátky, ale neexistující stejný vzorec v experimentu s reproduktory.

Toto očekávání se potvrdilo na obrázku 6.16. V experimentu s reproduktory bylo 40 Hz korelovaných s vyššími harmonickými frekvencemi 40Hz, ale nebyla zjištěna významná korelace vyšších harmonických frekvencí mezi sebou. Jedná se o výsledek očekávaný od fyziologické odpovědi na ASSR experiment. Na druhé straně, v experimentu se sluchátky byla zjištěna korelace mezi vyššími harmonickými frekvencemi 40Hz, ale ne už mezi frekvencí 40 Hz a jejími vyššími harmonickými frekvencemi. Tyto výsledky poukazují na skrytý šumový vzorec ve vyšších harmonických frekvencích 40Hz přítomný u experimentů se sluchátky. Vztah akustických zdrojů v regresní analýze byl potlačen na stejných frekvencích. Výsledek odpovídá předpokládanému výsledku při přítomnosti ST artefaktu. Je tedy vhodné uvažovat o možném vlivu ST artefaktu na ASSR experimenty a to i navzdory použití průměrného re-referencování.

Výsledky potvrdily, že protokol s lidskými subjekty dokáže vyvolat očekávanou odpověď pro ASSR experiment a to i při stimulaci reproduktory, byť reproduktory mohou vést k nízkému odstup signál/šum. ST artefakt nebyl pozorován u prostorové distribuce ITPC. Naopak regresní analýza naznačila vliv artefaktu, který ovlivňuje vyšší harmonické frekvence 40Hz. Byla tedy následně provedena korelační analýza, ve které byla pozorována struktura odpovídající ST artefaktu. Nebyl zjištěn přímý vliv ST artefaktu na standardní frekvenci 40 Hz. Pokud jsou však analyzovány signály z vyšších harmonických frekvencí (jako například ve studii [142]), je potřeba s nimi zacházet se zvláštní opatrností, aby se předešlo ST artefaktům. Jakmile je signál EEG kontaminován ST artefaktem, je velmi obtížné jej vyčistit vzhledem k jeho velmi podobnému amplitudovému i fázovému spektrálnímu obsahu. K vyloučení přítomnosti ST artefaktu doporučuji provést kros-frekvenční mapy ITPC.

6.6 Dílčí závěr

Tato studie byla zaměřena na analýzu rizika ST artefaktu (artefaktu přenosu stimulací) během ASSR experimentů. Nejprve jsem za pomoci EEG systému bez elektromagnetické izolace ověřil, že ST artefakt může vzniknout při ASSR experimentech s click-train stimulací. Dále jsem analyzoval vlastnosti ST artefaktu pomocí původního zašuměného záznamu a pěti speciálně navržených experimentálních designů nahrávaných pomocí EEG systému s elektromagnetickou izolací. EEG se u obou částí nahrávalo na fantomu lidské hlavy. Nakonec jsem se zaměřil na rizika ST artefaktu při nahrávání ASSR experimentů s lidskými subjekty. Pro analýzu dat z protokolu s lidskými subjekty jsem využil informace získané z protokolu s fantomem lidské hlavy.

Při použití EEG přístroje s elektromagnetickou izolací se ST artefakt často jeví jako nevýznamný a může pak být potlačen re-referencováním na průměrnou elektrodu (běžný krok předzpracování dat při analýze ASSR experimentů). V případě existence výrazného ST artefaktu v koncentrované prostorové oblasti však re-reference na průměrnou elektrodu může naopak vést ke zvýraznění ST artefaktu napříč elektrodami. Zdroj ST artefaktu byl nalezen v kabelu sluchátek, ale určitý šum podobný ST artefaktu byl generován také sluchátkovým převodníkem. Experimenty s lidskými subjekty neprokázaly ST artefakt u frekvence 40 Hz. Na druhou stranu se ST artefakty mohou skrývat ve vyšších harmonických frekvencích 40 Hz. Při hledání korelačního efektu v datech a hlavně při analýze vyšších harmonických frekvencí 40 Hz je tedy třeba opatrnosti. Nepříjemností je proměnlivá indukce ST artefaktu, které byla viditelná při experimentech s fantomy lidské hlavy.

Dodržením základních pravidel experimentu by měl být ST artefakt při analýze klasické ITPC ve frekvenci 40 Hz eliminován. Kabel sluchátek doporučuji umístit co nejdále od EEG elektrod a hlavně doporučuji před provedením re-reference na průměrnou elektrodu zkontrolovat amplitudu ITPC vyšších harmonických frekvencí 40 Hz (např. 120 Hz) v topografických mapách. V případě prostorového uspořádání neodpovídajícího neurální odpovědi click-train stimulace (amplituda ve fronto-centrální oblasti) lze předpokládat významný ST artefakt v datovém souboru. Pro identifikaci dat ovlivněných ST artefaktem lze využít i permutační statistiku a analýzu mezifrekvenční korelace. Tu však lze s výhodou vypočítat pouze na úrovni skupiny. Tyto dostupné analýzy mohou chránit experimenty před falešně pozitivními výsledky.

Kapitola 7

Aplikace komplexní metodiky na výzkumnou studii

Pro otestování výstupů této disertační práce na reálné výzkumné studii jsem zvolil ASSR experiment, který byl prováděn u pacientů s farmakorezistivní depresí v Národním ústavu duševního zdraví. ASSR experiment byl jedním z řady experimentů, které pacienti podstoupili, aby byly porovnány výstupy léčby deprese pomocí ketaminu a psylocibinu. Pro validaci vytvořené metodiky jsem využil experimenty nahrané před započítím léčby. V rámci tohoto experimentu jsem mohl aplikovat komplexní metodiku vytvořenou během disertační práce.

Cílem této části disertační práce je ověřit na výzkumném experimentu, zda komplexní metodika potlačení artefaktů v gama pásmu EEG, vzniklá v rámci disertační práce, povede k robustnějšímu odhadu parametrů popisujících EEG signály. Tímto dojde i k ověření, zda lze vzniklou metodiku využít v rámci dalších výzkumných studií.

7.1 Metody

V metodách nejprve popíši technické vybavení a design experimentu, jenž sloužil k validaci vytvořené komplexní metodiky. Následně popíši předzpracování dat a potlačení artefaktů nesouvisejících s gama pásmem EEG. Dále již popíši navrhovanou komplexní metodiku sloužící k předcházení a potlačení artefaktů gama pásma EEG. Nakonec popíši způsob vyhodnocení účinnosti navržené metodiky.

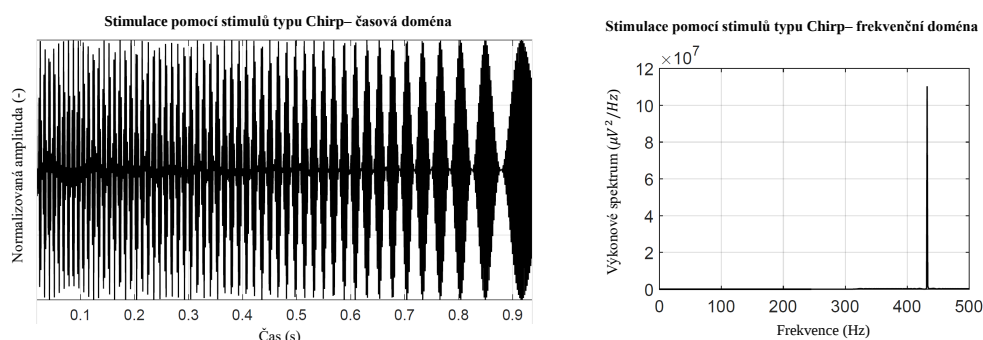
7.1.1 Technické vybavení

EEG signál byl nahráván pomocí HdEEG zesilovače MagStim EGI NetAmp GES 400 HdEEG s elektromagnetickým stínícím boxem EGI FICS. Pro nahrávání byly použity 256kanálové gelové čepice EGI s ekvidistantním rozložením. Tyto čepice byly upraveny pro použití v magnetické rezonanci. Součástí experimentu totiž bylo i nahrávání dat v magnetické rezonanci, což se ovšem netýkalo ASSR protokolu použitého zde. Hladina hlasitosti stimulace byla kalibrovaným digitálním zvukoměrem 8922 typu GSH 8922 nastavena na 80 dB SPL. Podstatné je, že místo klasických sluchátek byl zvuk veden do uší pomocí zvukovodů. Měníč sluchátek byl tedy umístěn v dostatečné vzdálenosti od EEG elektrod (zhruba 20 cm).

7.1.2 Design experimentu

Pro validaci experimentu jsem využil data od 29 pacientů trpících farmakorezistivní depresí. Během předzpracování jsem vyřadil 3 subjekty pro špatnou kvalitu dat. Experiment se měřil v Národním ústavu duševního zdraví v Klecanech. Experiment byl proveden v souladu s Helsinskou deklarací lidských práv. Měření schválila etická komise Národního ústavu duševního zdraví. Každý pacient byl před nahráváním poučen o rizicích a postupu měření a podepsal informovaný souhlas.

Jednotliví pacienti podstoupili ASSR protokol na konci série experimentů, kdy již měli nasazenou hdEEG čepici. Pacienti byli usazeni ve Faradayově kleci a měli po dobu experimentu otevřené oči. Stimulace tentokrát neprobíhala pomocí podnětu click-train, ale byl použit tzv. chirp podnět. Jedná se o podnět, jehož frekvenční spektrum se nepřekrývá s frekvenčním spektrem neurologické odpovědi na stimulaci (viz obrázek 7.1). Využitím stimulu typu chirp tedy eliminujeme falešně pozitivní výsledky způsobené artefaktem přenosu stimulací. Tento podnět byl zároveň využíván v řadě neuropsychiatrických studií, např.: [162, 139, 193]. Specifikou stimulu typu chirp je, že se frekvence modulační vlny v průběhu stimulace mění a s tím se mění i neurální odpověď subjektů. V tomto experimentu byl využíván podnět chirp, který byl dlouhý 1000 ms a jehož modulační vlna měla s časem klesající frekvenci. U jednoho měření proběhlo 300 stimulací typu chirp.



Obrázek 7.1. Časová charakteristika (vlevo) a výkonová spektrální hustota (vpravo) stimulace typu chirp.

7.1.3 Předzpracování dat

Předzpracování EEG dat proběhlo opět v softwaru BrainVision Analyzer 2 [52] pro zachování standardního postupu předzpracování ASSR experimentů v Národním ústavu duševního zdraví. Nejprve byl signál filtrován pásmovým IIR filtrem s řádem 8 a mezními frekvencemi 1 a 200 Hz. Poté byly identifikovány a odstraněny segmenty s výraznými technickými artefakty. Identifikované špatné kanály byly interpolovány pomocí sférické spline interpolace s řádem čtyři a stupněm 10. Oční a srdeční artefakty byly opraveny metodou ICA implementovanou v softwaru BrainVision (konkrétně se jednalo o algoritmus FastICA, zobrazeno bylo 35 komponent).

Předzpracované záznamy byly převedeny do programovacího prostředí MATLAB [163], kde proběhlo odečtení trendu a průměru dat a aplikování navržené metodiky potlačení svalového artefaktu a síťového šumu. Data byla dále re-referencována na průměrnou elektrodu a segmentována pomocí značek chirp stimulace (segmenty byly vytvořeny v čase -450 : 1450 ms vztaženém k začátku stimulace). Pro další analýzu byly vybrány pouze elektrody ve fronto-centrální oblasti, ve které se ASSR experiment standardně vyhodnocuje. Jednotlivé kroky analýzy v programovém prostředí MATLAB využívaly FieldTrip toolbox [164].

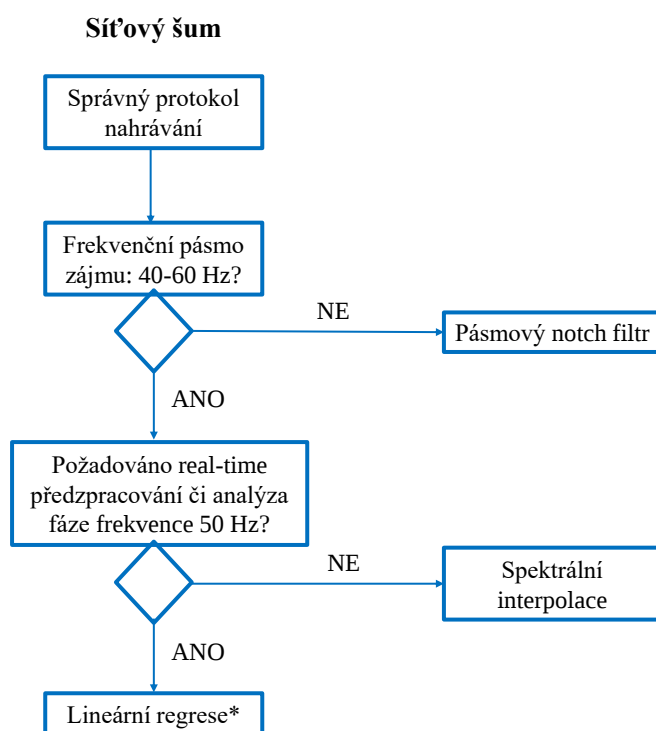
7.1.4 Navržená komplexní metodika

Tato disertační práce byla zaměřena na artefakty v gama pásmu EEG signálu, kde jsem jako problematické identifikoval svalový artefakt a artefakt síťový šum (viz kapitola 2). Z vytvořené metodiky pro statistické porovnání metod potlačujících síťový šum vyšla jako nejlepší metoda spektrální interpolace (viz kapitola 4). Obdobně z metodiky porovnávací metody potlačující svalový artefakt jsem vybral mnou modifikovanou metodu

CCA (viz kapitola 5). V rámci disertační práce jsem zároveň identifikoval a popsal rizika artefaktu přenosu stimulací vyskytujícího se u ASSR experimentů stimulovaných click-train stimulací (viz skapitola 6). Z výstupů jednotlivých částí práce jsem vytvořil výslednou metodiku vztahující se na výskyt těchto tří artefaktů zasahujících do gama pásma EEG.

Artefakt přenosu stimulací lze nejlépe eliminovat již při přípravě experimentu. Při přípravě experimentu lze významně snížit i výkon síťového šumu (prováděním experimentu ve Faradayově kleci, využitím optického kabelu a nezapojením zařízení do elektrorozvodné sítě) či svalového artefaktu (správným poučením subjektů, pohodlím při nahrávání experimentu, délkou experimentu). Při předzpracování dat se nejprve potlačuje síťový šum a následně svalový artefakt. Případný vliv artefaktu přenosu stimulací lze ověřit speciálními analýzami předzpracovaných dat.

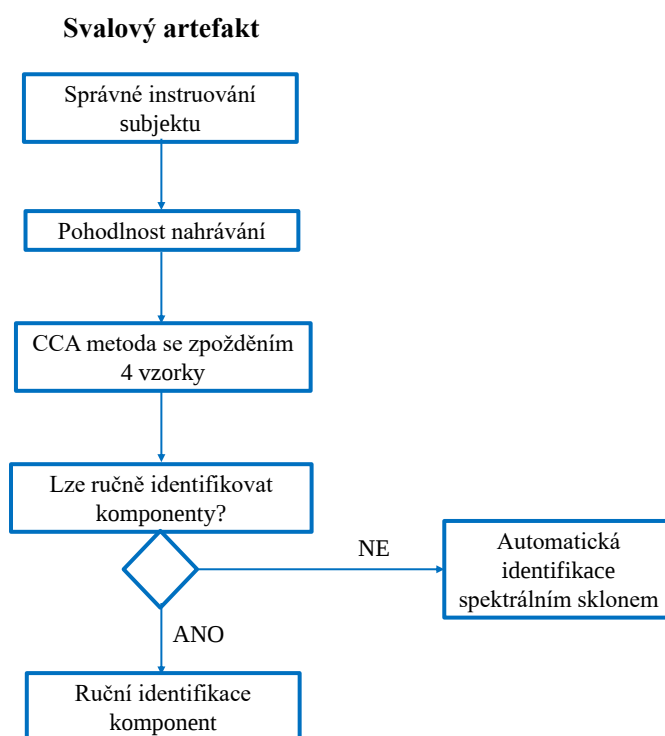
Schéma správného postupu potlačení síťového šumu je znázorněno na obrázku 7.2. U potlačení síťového šumu záleží, zda je pro předpokládanou analýzu významný EEG signál ve frekvenčním pásmu 40-60 Hz. Pokud tato část signálu není podstatná, je možné využít klasické konvenční filtry typu notch. Nicméně pokud se analýza zabývá i částí signálu s frekvencí blízkou 50 Hz, je potřeba aplikovat metodu zachovávající neurální pozadí artefaktu. Zde navrhuji aplikaci metody spektrální interpolace s nastavením frekvenční šířky artefaktu ± 1 Hz a šířkou referenčního pásma 2 Hz. Tato metoda musí být aplikována ještě před segmentací signálu a nelze ji aplikovat u real-time analýz, navíc zachovává fázi artefaktu v 50 Hz. Při nutnosti potlačit real-time síťový šum se zachováním neurálního pozadí, či nutnosti analyzovat fázi přímo ve frekvenci 50 Hz, lze doporučit lineární regresi, ale je potřeba klást velký důraz na kvalitu použité reference.



*Při volbě lineární regrese je třeba brát v potaz referenci

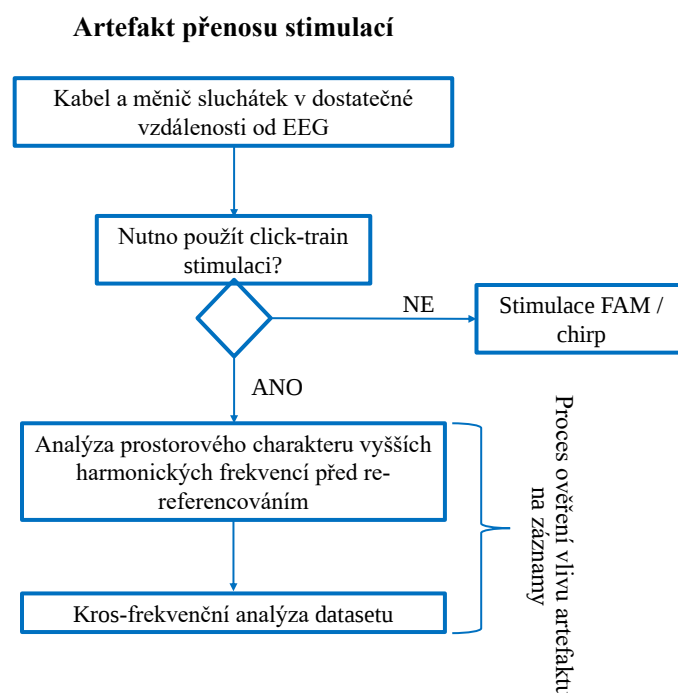
Obrázek 7.2. Principiální schéma části komplexní metodiky s navrženým postupem potlačení artefaktu síťový šum.

Potlačení svalového artefaktu je stále velmi problematické, o čemž svědčí i velké množství studií věnujících se této problematice. I když se podle studií jeví jako nejvhodnější metoda CCA, má tato metoda problémy s potlačením velmi zašuměných dat. Obdobně je na tom i druhá z nejpoužívanějších metod, čili metoda ICA. Doporučuji tedy především klást důraz na poučení subjektů. I přes toto poučení se nelze svalovému artefaktu plně vyvarovat, ovšem u méně zašuměných dat již doporučuji použití modifikované metody CCA, kde doporučuji zpoždění signálu nastavit na 4 vzorky. Automatickou identifikaci zašuměných komponent prozatím doporučuji provést pomocí hranice sklonu spektra nastavené na -0,2. Celé schéma pro potlačení svalového artefaktu je na obrázku 7.3.



Obrázek 7.3. Principiální schéma části komplexní metodiky s navrženým postupem potlačení svalového artefaktu.

Na obrázku 7.4 je schéma popisující eliminaci vlivu artefaktu stimulací u ASSR studií. Pro eliminaci artefaktu přenosu stimulací doporučuji umístění kabelu a měniče sluchátek co nejdále od EEG elektrod. Pokud to experiment umožňuje, doporučuji využít jiný druh stimulace, než je click-train podnět, například stimulaci typu chirp nebo FAM. Pokud to design experimentu neumožňuje, lze využít i click-train stimul, ovšem je potřeba se ujistit, že data neobsahují artefakt přenosu stimulací. Pro začátek doporučuji se před re-referencováním signálu podívat na prostorové uspořádání ITPC vyšších harmonických frekvencí 40Hz. Pokud se v těchto analýzách neobjevuje vysoká amplituda mimo fronto-centrální oblast, doporučuji ještě pro jistotu analyzovat kros-frekvenční mapu napříč záznamy. Pokud ani kros-frekvenční mapa nebude vykazovat známky artefaktu přenosu stimulací, lze bez problému analyzovat naměřená data.



Obrázek 7.4. Principiální schéma části komplexní metodiky s navrženým postupem eliminace artefaktu přenosu stimulací.

■ 7.1.5 Analýza dat

Abych mohl statisticky porovnat účinek vytvořené komplexní metodiky na gama pásmo EEG, využil jsem ASSR studii s pacienty trpícími farmakorezistivní depresí. Pro vyhodnocení senzitivity i specifity navržené komplexní metodiky jsem totiž využil obdobné myšlenky, jako pro porovnání metod v kapitole 5. Tentokrát se pouze nejednalo o uměle vytvořené podmínky pro výskyt výrazného artefaktu, ale běžný výzkumný experiment bez referenčních záznamů.

ASSR experiment využíval stimulaci typu chirp. Stimul typu chirp vyvolává neurální odpověď, jejíž frekvence se v průběhu stimulu mění. V našem případě byl využit stimul, kde se frekvence odpovědi s časem lineárně snižovala (viz obrázek 7.1) na rozdíl například od studie [193], kde frekvence s časem lineárně rostla. Nicméně jinak se jednalo o stejný druhu stimulace, který se stejně vyhodnocuje. Pro analýzu se využívá ITPC získané z průměrného času, ve kterém je frekvence ASSR mezi 30 - 60 Hz (v našem případě 550 - 750 s po startu stimulace). Pro vyhodnocení ASSR se využívá maximum ITPC, to se zpravidla vyskytuje ve frekvenci 440 Hz [193]. Pro vyhodnocení vlivu mnou navržené metodiky na gama pásmo EEG jsem tedy statisticky porovnal maximum ITPC v dané oblasti před a po aplikaci metodiky, čímž jsem analyzoval specifitu i senzitivitu komplexní metodiky.

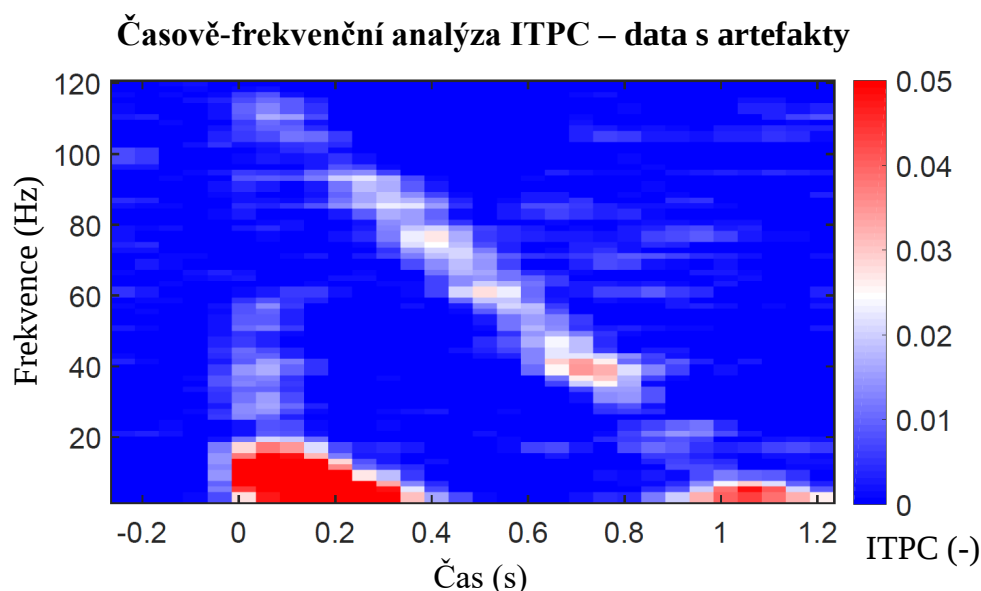
Veškeré statistické vyhodnocení dat jsem provedl v jazyce R [166], programovacím prostředí RStudio [167]. Při statistické analýze proběhla nejprve analýza odlehlých hodnot. Před samotným statistickým testem proběhla řada dalších analýz, které zaručily výběr vhodného testu. Jednalo se především o Shapiro-Wilkův test normality dat podložený qq-grafy a histogramy. Podmínky normality však nebyly splněny, takže byl pro statistické vyhodnocení změny amplitudy ITPC použit párový Wilcoxonův test.

7.2 Výsledky

Vybraná studie s pacienty s farmakorezistivní depresí je ideální pro validaci komplexní metodiky vytvořené v rámci disertační práce. Studie využívá ASSR experiment, při kterém může vzniknout artefakt přenosu stimulací. Jeho vznik byl eliminován již při přípravě experimentu, neboť bylo stimulováno pomocí zvukovodů a použit byl stimul typu chirp. U tohoto stimulu se vyhodnocuje maximum ITPC ve frekvenčním pásmu 30 - 60 Hz, čili nelze použít konvenční notch filtr pro potlačení síťového šumu. Použita byla metoda spektrální interpolace, neboť nebyla nutná real-time analýza a zároveň mě nezajímala fáze přímo ve frekvenci 50 Hz. Pro potlačení svalových artefaktů byla využita modifikovaná metoda CCA s automatickou identifikací komponent pomocí sklonu spektra.

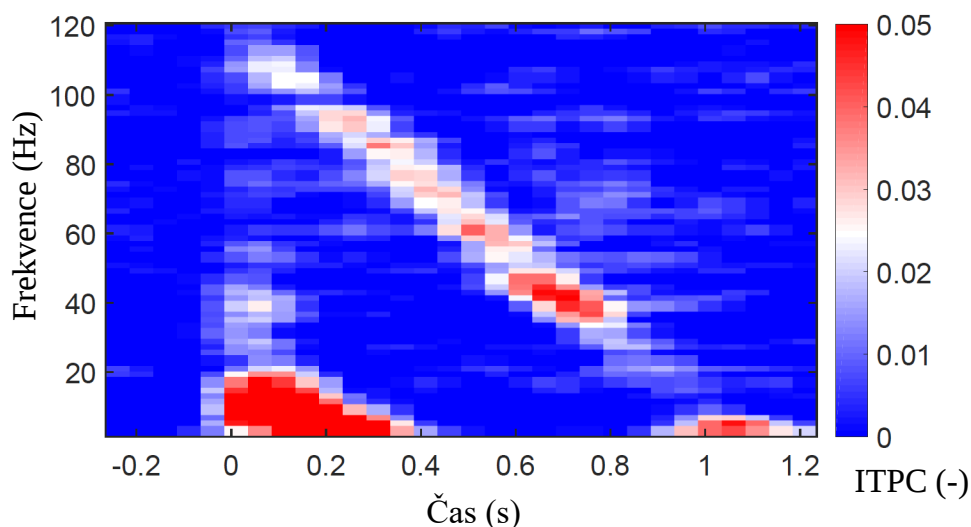
7.2.1 Statistická analýza

Na obrázku 7.5 je vykreslena časově-frekvenční analýza ITPC zprůměrovaná napříč subjekty u záznamů před aplikací navržené metodiky. Obrázek 7.6 vykresluje stejnou časově-frekvenční analýzu ITPC, ovšem po aplikování mnou navržené komplexní metodiky.



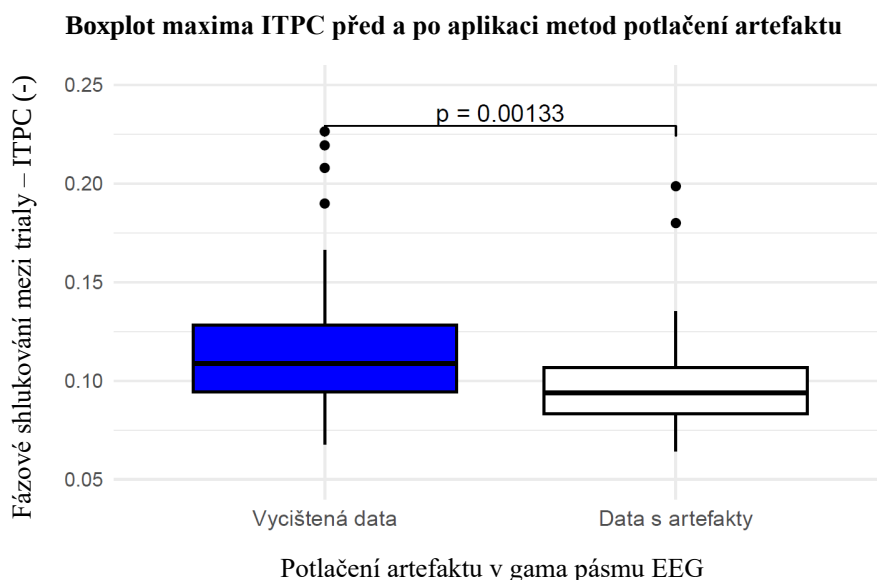
Obrázek 7.5. Časově-frekvenční analýza ITPC zprůměrovaná napříč subjekty a elektrodami pro záznamy pacientů s farmakorezistivní depresí před aplikací komplexní metodiky potlačení artefaktů v gama pásmu EEG. Časově-frekvenční analýza je vykreslená po korekci baseliny.

Časově-frekvenční analýza ITPC – vyčištěná data



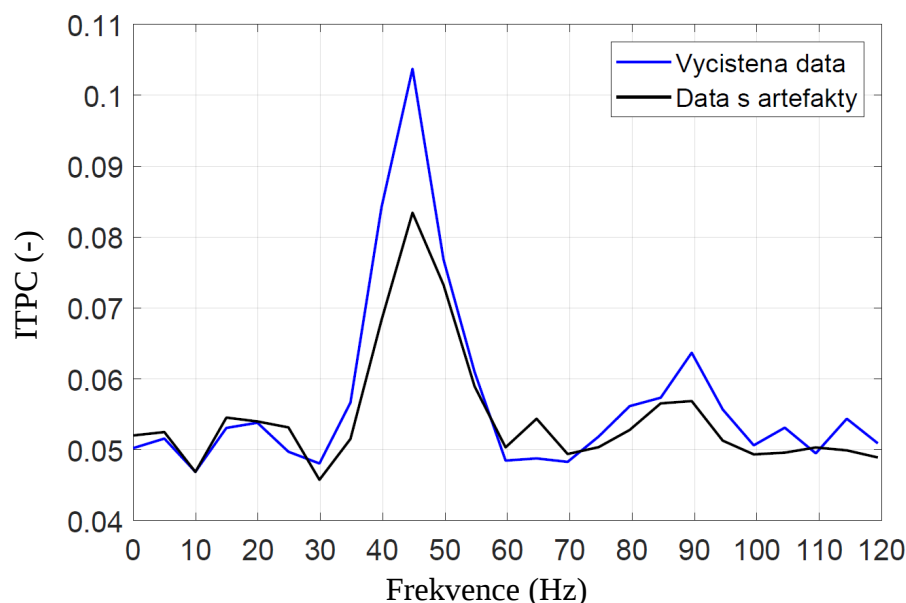
Obrázek 7.6. Časově-frekvenční analýza ITPC zprůměrovaná napříč subjekty a elektrodami pro záznamy pacientů s farmakorezistivní depresí po aplikaci komplexní metodiky potlačení artefaktů v gama pásmu EEG. Časově-frekvenční analýza je vykreslená po korekci baseliny.

Poté, co jsem si u časově-frekvenční analýzy vizuálně ověřil vliv komplexní metodiky na ASSR, jsem provedl statistické porovnání. Na obrázku 7.7 jsou krabicové grafy a p-hodnota statistické analýzy maxima ITPC před a po aplikování komplexní metodiky. V tabulce 7.1 pak nalezneme popisnou statistiku maxima ITPC před a po aplikování komplexní metodiky. Maximum ITPC bylo v obou případech ve frekvenci 45 Hz, jak je patrné z grafu 7.8.



Obrázek 7.7. Krabicové grafy (boxploty) maxima ITPC při ASSR experimentu s chirp stimulem měřeným u pacientů s farmakorezistivní depresí. Porovnávány jsou maxima ITPC před (bílá) a po aplikaci (modrá) komplexní metodiky na potlačení artefaktů gama pásma EEG. V grafu je vyznačena p-hodnota Wilcoxonova párového testu.

Průměrné ITPC pro různé frekvence před a po aplikaci metodologie



Obrázek 7.8. ITPC získané zprůměrováním napříč subjekty a elektrodami pro časový úsek 550 - 750 s po startu stimulace typu chirp. ITPC je vykresleno pro frekvence 0 - 120 Hz před (černá) a po (modrá) aplikaci komplexní metodiky na data pacientů s farmakorezistivní depresí.

komplex met.	průměr	medián	sm. od.	min	max	p-hod.
před aplikací	0,1011	0,0939	0,0314	0,0645	0,1987	0,001
po aplikaci	0,1228	0,1088	0,0455	0,0679	0,2264	
Wilcoxon t.						

Tabulka 7.1. Popisná statistika maxima ITPC před a po aplikaci mnou navržené komplexní metodiky pro potlačení artefaktů gama pásma EEG. Tabulka obsahuje průměr, medián, směrodatnou odchylku, minimum a maximum ITPC a p-hodnotu spočtenou pomocí Wilcoxonova párového testu.

7.3 Diskuze

V předchozích kapitolách jsem vytvořil metodiku, která umožňovala statisticky porovnat metody potlačující síťový šum (kapitola 4) a potlačující svalový artefakt (kapitola 5). Mnou navržená metodika porovnání analyzovala nejenom senzitivitu, ale i specifitu testovaných metod,. Mohl jsem tak analyzovat vlastnosti nejnadějnějších metod pro potlačení obou artefaktů. Na základě výsledků jsem následně navrhl komplexní metodiku potlačení obou analyzovaných artefaktů výrazně zasahujících do gama pásma EEG signálů.

V rámci disertační práce jsem zároveň analyzoval dosud nepopsaný artefakt vyskytující se během ASSR experimentů, takzvaný artefakt přenosu stimulací (kapitola 6). Jedná se opět o artefakt zasahující do gama pásma EEG signálu. Během analýzy jsem

využíval řadu originálních přístupů, které mi umožnily popsat charakter a rizika artefaktu přenosu stimulací. Díky těmto informacím jsem mohl vytvořit metodiku umožňující eliminovat vliv artefaktu na gama pásmo EEG signálu. Tato metodika je pro ASSR výzkumy o to důležitější, že se jedná o dosud nepopsaný artefakt, který může vést k falešně pozitivním výsledkům výzkumných experimentů.

Celkově se vytvořená komplexní metodika zabývá potlačením artefaktů, které jsou významným rizikem pro gama pásmo EEG. Na obrázku 7.2 je schéma navržené metodiky pro síťový šum. Síťový šum, stejně jako ostatní artefakty, lze výrazně snížit správným protokolem nahrávání. Při analýze gama pásma EEG je však potřeba zaměřit se i na softwarové řešení. Pokud nás pro výslednou analýzu dat nezajímají frekvence od 40 do 60 Hz, můžeme s výhodou využít konvenční filtr typu notch. Pokud je však dané frekvenční pásmo pro nás významné, je potřeba se zaměřit na metody zachovávající neurální pozadí artefaktu. Nejvhodnější se zdá být metoda spektrální interpolace. Tuto metodu ovšem nelze využít u real-time zpracování dat, navíc při její implementaci nedochází k interpolaci fáze u 50 Hz, což je potřeba brát v potaz, pokud nás zajímá fáze přímo ve frekvenci 50 Hz. Náhradním řešením je v takovém případě metoda lineární regrese, kde je však potřeba dát velký důraz na kvalitu referenčního signálu, protože by jinak mohlo dojít i k navýšení výkonu artefaktu.

Obrázek 7.3 popisuje mnou navržený postup pro potlačení svalového artefaktu. Výsledky analýzy vybraných metod ukázaly jejich nedostatky u velmi výrazně zašuměných dat. Pokud je to tedy možné, je potřeba dbát na dostatečné proškolení subjektů, pohodlné usazení během experimentu a pokud možno rozumnou dobu nahrávání EEG. Při předzpracování dat doporučuji z testovaných variant metodu CCA se zpožděním nastaveným na 4 vzorky. V případě automatické identifikace komponent doporučuji využít modifikovanou variantu s hranicí sklonu spektra -0,2. Je však potřeba zdůraznit, že se jedná o aktuální doporučení. Metod potlačení svalového artefaktu existuje obrovské množství a nebylo cílem této práce porovnat je všechny. Nicméně implementoval jsem metodiku statistického porovnání, kterou bych chtěl do budoucna porovnávat postupně další varianty a aktualizovat tak metodiku potlačení svalového artefaktu podle nejnovějších výzkumných výsledků.

Postup eliminace dosud nepopsaného artefaktu přenosu stimulací je schématicky znázorněn na obrázku 7.4. Stěžejní částí je správně provedený protokol nahrávání ASSR. Kabel a měnič sluchátek doporučuji umístit co možná nejdále od EEG elektrod. Pokud to experimentální protokol umožňuje doporučuji nepoužívat stimul click-train, který může zanést falešně pozitivní výsledky do ASSR. Lze využít například stimul typu chirp nebo FAM. Pokud je click-train stimulace pro experimentální protokol podstatná, je potřeba zkontrolovat, zda je artefakt přenosu stimulací přítomen v nahraných záznamech. U každého záznamu doporučuji analyzovat prostorové rozvržení ITPC u vyšších harmonických frekvencí (například 80 či 120 Hz) před re-referencováním záznamu na průměrnou elektrodu. Pokud bude prostorové rozložení ITPC mimo fronto-centrální oblast, doporučuji záznam vyřadit. Po naměření všech záznamů ještě doporučuji ověřit vliv artefaktu přenosu stimulací napříč záznamy pomocí kros-frekvenční mapy.

Zde popsanou komplexní metodiku potlačení artefaktů v gama pásmu jsem následně validoval pomocí ASSR experimentu u pacientů s farmakorezistivní depresí. Tento experiment byl ideální, protože v něm existuje riziko ovlivnění výstupů všemi zde popsanými artefakty. Jedná se o ASSR experiment, kde se může vyskytovat artefakt přenosu stimulací a účinnost ketaminu/psylocibinu se analyzuje ve frekvenčním pásmu, které může být ovlivněno svalovým artefaktem i síťový šumem.

Experimentální protokol využívá zvukovodů a stimulu typu chirp, čímž je eliminován artefakt přenosu stimulací. Pro potlačení svalového artefaktu byla vybrána modifikovaná metoda CCA. Pro potlačení síťového šumu jsem zvolil metodu spektrální interpolace. Při vyhodnocení ASSR u chirp stimulace se totiž vyhodnocuje ITPC ve frekvenčním pásmu 30-60 Hz, data byla zpracovávána až po naměření a maximum ITPC by se nemělo vyskytovat přímo ve frekvenci 50 Hz.

■ 7.3.1 Statistická analýza

Správné potlačení artefaktů by mělo zvýraznit ITPC ustálené odpovědi, neboť by mělo potlačit šum a zároveň zachovat neurální pozadí artefaktu. Analýza tak opět zahrnovala vliv senzitivity a specifity metod. Tentokrát však referenční záznam nebyl součástí experimentálního protokolu zaměřeného na pacienty s farmakorezistivní depresí. Statisticky jsem porovnával maximum ITPC ve frekvenčním pásmu 30-60 Hz před a po aplikaci testované metodiky.

Na obrázku 7.5 je vidět časově-frekvenční analýza zprůměrovaná napříč subjekty před aplikací testované metodiky. Při srovnání s obrázkem časově-frekvenční analýzy po aplikaci metodiky (viz obrázek 7.6) je na první pohled vidět, že testovaná metodika zvýraznila ITPC ustálené odpovědi. Obrázek 7.8 potvrzuje tyto výsledky. Maximum ITPC bylo podle očekávání u obou případů ve frekvenci 45 Hz. Z obrázku 7.8 a tabulky 7.1 se zdá, že ITPC je i po zvýraznění pomocí komplexní metodiky relativně nízké, průměr je 0,12. Pokud ovšem srovnáme tyto hodnoty s výsledky ze studie [193], jedná se o očekávané hodnoty. Studie [193] používala ASSR experiment s chirp stimulací u pacientů se schizofrenií a průměrné hodnoty maxima ITPC nepřesahovaly 0,1. Nelze samozřejmě srovnávat jednotlivé hodnoty, které vznikly při měření pacientů z různou patologií, je však třeba vidět, že úroveň ITPC se pohybuje v podobných hodnotách, což zvyšuje věrohodnost testované metodiky potlačení artefaktů.

Z tabulky 7.1 a obrázku 7.7 lze vyčíst i výsledek statistického srovnání maxima ITPC před a po aplikaci testované metodiky. S p-hodnotou 0,001 lze tvrdit, že na hladině významnosti 0,05 dokázala navržená komplexní metodika zvýraznit ITPC u pacientů s farmakorezistivní depresí.

■ 7.4 Dílčí závěr

Vytvořil jsem komplexní metodiku pro potlačení vlivu artefaktů na analýzy gama pásma EEG signálu a to za pomoci výsledků z předchozích částí práce, kde jsem využíval vytvořenou metodiku statistického porovnání. Konkrétně jsem do komplexní metodiky zahrnul svalový artefakt, síťový šum a artefakt přenosu stimulací, čili artefakty, které byly v předchozích částech vyhodnoceny jako rizikové pro gama pásmo EEG signálů. Komplexní metodika umožňuje výzkumníkům zvolit správný postup potlačující vliv daných artefaktů.

Vytvořenou metodiku jsem otestoval na ASSR experimentu s pacienty trpícími farmakorezistivní depresí. Pro stimulaci byly využity zvukovody a stimul typu chirp, takže byl eliminován artefakt přenosu stimulací. Na základě komplexní metodiky jsem vybral metodu spektrální interpolace pro potlačení síťového šumu a modifikovanou metodu CCA pro potlačení svalového artefaktu. Statisticky jsem následně porovnal maxima ITPC před a po aplikaci testované metodiky. Výsledky prokázaly, že aplikování komplexní metodiky statisticky významně zvýraznilo ITPC u ASSR experimentu s pacienty trpícími farmakorezistivní depresí.

Kapitola 8

Závěr

Gama pásmo EEG signálu je velmi citlivé na přítomnost artefaktů. Existuje sice řada metod zabývajících se potlačením artefaktů, nicméně tyto metody jsou obecně zatíženy problematickým vyhodnocením výsledků. Důvodem je především obtížná identifikace mozkové aktivity na pozadí odstraňovaného artefaktu. Cílem této disertační práce bylo tedy především vytvoření přenositelného řešení umožňujícího statistické vyhodnocení senzitivity i specifity metod potlačujících artefakty gama pásma EEG. Dalším cílem bylo analyzovat tyto metody i rizikové artefakty a na základě jednotlivých výsledků vytvořit komplexní metodiku vhodnou pro potlačení artefaktů v gama pásmu EEG signálu.

Na základě odborné literatury jsem identifikoval dva artefakty za rizikové pro gama pásmo EEG signálu, konkrétně síťový šum a svalový artefakt. U síťového šumu jsem se zaměřil na metody, které by měly být schopné zachovat neurální signál na pozadí artefaktu. Vytvořil jsem experimentální protokol umožňující statistické porovnání senzitivity a specifity testovaných metod. Protokol je založen na simulovaném síťovém šumu o frekvenci 40 Hz. Senzitivitu metod jsem vyhodnotil i u reálného artefaktu. Díky vytvořené metodice jsem zjistil, že metoda spektrální interpolace neprokazovala statisticky významné ovlivnění neurální aktivity, zároveň prokazovala nejlepší potlačení simulovaného a reálného síťového šumu, byť i tato metoda má své limitace. Ve vzniknuvší komplexní metodice tedy navrhuji použití metody spektrální interpolace v případě, že oblastí zájmu není přímo fáze o frekvenci 50 Hz či nejde o real-time předzpracování dat.

Vytvoření přenositelné metodiky statického porovnání je u svalového artefaktu obzvláště důležité, protože existuje velké množství studií snažících se potlačit svalový artefakt, ovšem s problematickým vyhodnocením senzitivity a specifity. Pro statistické porovnání metod potlačujících svalový artefakt jsem tedy navrhl metodiku využívající ASSR (sluchově ustálená odpověď) experiment. ASSR experiment vyvolává neurální odpověď o frekvenci 40 Hz, u které je vyhodnocováno sfázování napříč trialy (ITPC), přičemž svalový artefakt tuto metriku narušuje. Z dostupné literatury se jako nejvhodnější metoda zdála metoda CCA, přičemž se poslední dobou spekuluje o vhodném zpoždění autokorolovaného signálu. Metoda CCA může mít zároveň problém s potlačením výrazně zašuměných záznamů. V mnou navržené metodice jsem použil výrazně zašuměné záznamy, u kterých se jevílo zpoždění signálu o 4 vzorky jako nejvhodnější pro CCA metodu. Následně jsem určil úroveň autokorelace pro automatickou identifikaci komponent a modifikoval metodu CCA změnou parametru automatické identifikace komponent. Obě verze metody CCA jsem porovnal i s metodou ICA s ručně identifikovanými komponenty. Při porovnání metod nebyl nalezen statisticky významný rozdíl, ale jako nejvhodnější se jevila modifikovaná metoda CCA. Je však třeba podotknout, že všechny testované metody měly problém s výrazně zašuměnými daty.

Během provádění ASSR experimentu se vyskytlo podezření na existenci artefaktu, který nebyl dosud v neurologických studiích popsán a mohl by přitom vést k falešně pozitivním výsledkům. Jedná se o artefakt přenosu stimulací generovaný sluchátky a mající stejný spektrální charakter jako neurální odpověď. Pro validaci existence a analýzu

Příloha A

Seznam zkratk

ADHD	■ Attention deficit hyperactivity disorder - hyperkinetická porucha
AFOP	■ Adaptive filtering by optimal projection
AMICA	■ Adaptive mixture independent component analysis
ANFIS	■ Adaptive neural fuzzy interference system
ANN	■ Artificial neural network - umělá neuronová síť
ARX	■ Autoregression model with exogenous input - autoregresní model s vnějším vstupem
ASSR	■ Auditory steady-state response - sluchová ustálená odpověď
BCG	■ Balistocardiography - kardiobalistický artefakt
BEM	■ Boundary element method - metoda hraničních prvků
BSS	■ Blind source separation - slepá separace zdrojů
CCA	■ Canonical correlation analysis - kanonická korelační analýza
CNN	■ Convolution neural network - konvoluční neuronové sítě
COSTRAP	■ Correction of saccade-related transient potentials - oprava přechodných potenciálů souvisejících se sádkami
DDDT-DWT	■ Double density dual tree-discrete wavelet transform
DFT	■ Discrete Fourier transform - diskrétní Fourierova transformace
DWT	■ Discrete wavelet transform - diskrétní vlnková transformace
EEG	■ Electroencephalography - elektroencefalografie
EEMD	■ Ensemble empirical mode decomposition
eGBA	■ Evoked gamma band activity - evokovaná gama aktivita
EKG	■ Electrocardiography - elektrokardiografie
EMD	■ Empirical mode decomposition - empirický režim rozkladu
EMG	■ Electromyography - elektromyografie
EMU	■ Epilepsy monitoring unit - epileptologická monitorovací jednotka
EOG	■ Electrooculography - elektrookulografie
ERP	■ Event-related potential - evokovaný potenciál
FAM	■ Flutter amplitude modulated
FastICA	■ Fast independent component analysis - rychlá analýza nezávislých komponent
FFT	■ Fast Fourier transformation - rychlá Fourierova transformace
FIR	■ Finite impulsive response - konečná doba odezvy
FLM	■ Firefly Levenberg-Arquardt
FLNN	■ Functional link neural network - funkčně propojená neuronová síť
FMEMD	■ Fast multivariate empirical mode decomposition - rychlý vícerozměrný empirický režim rozkladu
fMRI	■ Function magnetic resonance imaging - funkční magnetická rezonance
hdEEG	■ High density electroencephalography
HEOG	■ Horizontal electrooculogram - horizontální elektrookulogram
HMM	■ Hidden Markov model - skrytý Markovův model
ICA	■ Independent component analysis - analýza nezávislých komponent

Literatura

- [1] KENNEDY, Jeffrey D. a Elizabeth E. GERARD. Continuous EEG Monitoring in the Intensive Care Unit. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2012, ročník vol. 12, č. issue 4, s. 419-428. ISSN 15284042. Dostupné na DOI 10.1007/s11910-012-0289-0.
- [2] MICHEL, V., L. MAZZOLA, M. LEMESLE a L. VERCUEIL. Long-term EEG in adults: Sleep-deprived EEG (SDE), ambulatory EEG (Amb-EEG) and long-term video-EEG recording (LTVER). *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2015, ročník vol. 45, č. issue 1, s. 47-64. ISSN 09877053. Dostupné na DOI 10.1016/j.neucli.2014.11.004.
- [3] CAMPBELL, Ian G. EEG Recording and Analysis for Sleep Research. *Current Protocols in Neuroscience*. 2009, ročník 49, č. 1, s. 10.2.1-10.2.19. ISSN 19348584. Dostupné na DOI 10.1002/0471142301.ns1002s49.
- [4] BHATTACHARYYA, Sourya, Arunava BISWAS, Jayanta MUKHERJEE, Arun Kumar MAJUMDAR, Bandana MAJUMDAR, Suchandra MUKHERJEE a Arun Kumar SINGH. Detection of artifacts from high energy bursts in neonatal EEG. *Computers in Biology and Medicine*. 2013, ročník vol. 43, č. issue 11, s. 1804-1814. ISSN 00104825. Dostupné na DOI 10.1016/j.combiomed.2013.07.031.
- [5] OLUND, Thomas, Jonas DUUN-HENRIKSEN, Troels W. KJAER a Helge B. D. SORENSEN. Automatic detection and classification of artifacts in single-channel EEG. In: *2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE, 2014. s. 922-925. ISBN 9781424479290. Dostupné na DOI 10.1109/EMBC.2014.6943742.
- [6] YOUNG, G. Bryan, John R. IVES, Martin G. CHAPMAN a Seyed M. MIRSATTARI. A comparison of subdermal wire electrodes with collodion-applied disk electrodes in long-term EEG recordings in ICU. *Clinical Neurophysiology*. 2006, ročník vol. 117, č. issue 6, s. 1376-1379. ISSN 13882457. Dostupné na DOI 10.1016/j.clinph.2006.02.006.
- [7] GOMEZ-HERRERO, German, Wim CLERCQ, Haroon ANWAR, Olga KARA, Karen EGIAZARIAN, Sabine HUFFEL a Wim PAESSCHEN. Automatic Removal of Ocular Artifacts in the EEG without an EOG Reference Channel. In: *Proceedings of the 7th Nordic Signal Processing Symposium - NORSIG 2006*. IEEE, 2006. s. 130-133. ISBN 1424404134. Dostupné na DOI 10.1109/NORSIG.2006.275210.
- [8] KELLY, K.M., D.S. SHIAU, R.T. KERN, J.H. CHIEN, M.C.K. YANG, K.A. YANDORA, J.P. VALERIANO, J.J. HALFORD a J.C. SACKELLARES. Assessment of a scalp EEG-based automated seizure detection system. *Clinical Neurophysiology*. 2010, ročník vol. 121, č. issue 11, s. 1832-1843. ISSN 13882457. Dostupné na DOI 10.1016/j.clinph.2010.04.016.
- [9] BHARDWAJ, Swati, Pranit JADHAV, Bhagyaraja ADAPA, Amit ACHARYYA a Ganesh R. NAIK. Online and automated reliable system design to re-



- move blink and muscle artefact in EEG. In: *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. IEEE, 2015. s. 6784-6787. ISBN 9781424492718. Dostupné na DOI 10.1109/EMBC.2015.7319951.
- [10] KIRANYAZ, Serkan, Turker INCE, Morteza ZABIHI a Dilek INCE. Automated patient-specific classification of long-term Electroencephalography. *Journal of Biomedical Informatics*. 2014, ročník vol. 49, s. 16-31. ISSN 15320464. Dostupné na DOI 10.1016/j.jbi.2014.02.005.
- [11] TATUM, Wiliam, Barbara DWORETZKY, David FREEMAN a Donald SCHOMER. Artifact: Recording EEG in Special Care Units. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2011-06-01, ročník vol. 28, č. issue 3, s. 264-277. ISSN 0736-0258/11/2803-0264. Dostupné na DOI 10.1097/WNP.
- [12] URIGÜEN, Jose Antonio a Begoña GARCIA-ZAPIRAIN. EEG artifact removal state-of-the-art and guidelines. *Journal of Neural Engineering*. 2015-06-01, ročník vol. 12, č. issue 3, s. 031001-. ISSN 17412560. Dostupné na DOI 10.1088/1741-2560/12/3/031001.
- [13] CHAN, Hsiao-Lung, Yu-Tai TSAI, Ling-Fu MENG a Tony WU. The Removal of Ocular Artifacts from EEG Signals Using Adaptive Filters Based on Ocular Source Components. *Annals of Biomedical Engineering*. 2010, ročník vol. 38, č. issue 11, s. 3489-3499. ISSN 00906964. Dostupné na DOI 10.1007/s10439-010-0087-2.
- [14] SHACKMAN, Alexander J., Brenton W. McMENAMIN, Heleen A. SLAGTER, Jeffrey S. MAXWELL, Lawrence L. GREISCHAR a Richard J. DAVIDSON. Electromyogenic Artifacts and Electroencephalographic Inferences. *Brain Topography*. 2009, ročník 22, č. 1, s. 7-12. ISSN 0896-0267. Dostupné na DOI 10.1007/s10548-009-0079-4.
- [15] WU, Xiaopei a Zhongfu YE. Online Infomax Algorithm and its Application to Remove EEG Artifacts. In: *2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference*. IEEE, 2005. s. 4203-4207. ISBN 0780387414. Dostupné na DOI 10.1109/IEMBS.2005.1615391.
- [16] VOS, M. De, W. DEBURCHGRAEVE, P.J. CHERIAN, V. MATIC, R.M. SWARTE, P. GOVAERT, G.H. VISSER a S. Van HUFFEL. Automated artifact removal as preprocessing refines neonatal seizure detection. *Clinical Neurophysiology*. 2011, ročník vol. 122, č. issue 12, s. 2345-2354. ISSN 13882457. Dostupné na DOI 10.1016/j.clinph.2011.04.026.
- [17] CAO, K., Y. GUO a Steven W. SU. A review of motion related EEG artifact removal techniques. In: *2015 9th International Conference on Sensing Technology (ICST)*. IEEE, 2015. s. 600-604. ISBN 9781479963140. Dostupné na DOI 10.1109/ICSensT.2015.7438469.
- [18] WANG, Zheng a Anna W. ROE. Trial-to-trial noise cancellation of cortical field potentials in awake macaques by autoregression model with exogenous input (ARX). *Journal of Neuroscience Methods*. 2011, ročník 194, č. 2, s. 266-273. ISSN 01650270. Dostupné na DOI 10.1016/j.jneumeth.2010.10.029.
- [19] ANDERER, Peter, Stephen ROBERTS, Alois SCHLÖGL, Georg GRUBER, Gerhard KLÖSCH, Werner HERRMANN, Peter RAPPELSBERGER, Oliver FILZ, Manel J. BARBANJO, Georg DORFFNER a Bernd SALETU. Artifact Processing in Computerized Analysis of Sleep EEG – A Review. *Neuropsychobiology*. 1999-9-1, ročník vol. 40, č. issue 3, s. 150-157. ISSN 0302282x. Dostupné na DOI 10.1159/000026613.
- [20] CUONG, Nguyen T. K., Vo Q. HA, Nguyen T. M. HUONG, Truong Quang Dang KHOA, Nguyen Huynh Minh TAM, Huynh Q. LINH a Vo Van TOI. *Removing*



Noise and Artifacts from EEG Using Adaptive Noise Cancelator and Blind Source Separation. Dostupné na DOI 10.1007/978-3-642-12020-6_71.

- [21] PICTON, Terence W, M Sasha JOHN, Andrew DIMITRIJEVIC a David PURCELL. Human auditory steady-state responses: Respuestas auditivas de estado estable en humanos. *International journal of audiology*. Taylor & Francis, 2003, ročník 42, č. 4, s. 177–219.
- [22] STROBL, Jan, Vlastimil KOUDELKA, Vojtech VIKTORIN, Vladimir KRAJCA a Marek PIORECKY. The Stimulus Transduction Artifact from Headphones in hdEEG during the ASSR Experiments: a Phantom Study. In: *2020 International Conference on Biomedical Innovations and Applications (BIA)*. 2020. s. 29–32.
- [23] NIERHAUS, Till, Christopher GUNDLACH, Dominique GOLTZ, Sabrina D. THIEL, Burkhard PLEGER a Arno VILLRINGER. Internal ventilation system of MR scanners induces specific EEG artifact during simultaneous EEG-fMRI. *NeuroImage*. 2013, ročník 74, s. 70-76. ISSN 10538119. Dostupné na DOI 10.1016/j.neuroimage.2013.02.016.
- [24] VANDERPERREN, Katrien, Maarten De VOS, Jennifer R. RAMAUTAR, Nikolay NOVITSKIY, Maarten MENNES, Sara ASSECONDI, Bart VANRUMSTE, Peter STIERS, Bea R.H. Van den BERGH, Johan WAGEMANS, Lieven LAGAE, Stefan SUNAERT a Sabine Van HUFFEL. Removal of BCG artifacts from EEG recordings inside the MR scanner: A comparison of methodological and validation-related aspects. *NeuroImage*. 2010, ročník vol. 50, č. issue 3, s. 920-934. ISSN 10538119. Dostupné na DOI 10.1016/j.neuroimage.2010.01.010.
- [25] HUANG, Chih-Hsu, Ming-Shaung JU a Chou-Ching K. LIN. A robust algorithm for removing artifacts in EEG recorded during FMRI/EEG study. *Computers in Biology and Medicine*. 2012, ročník vol. 42, č. issue 4, s. 458-467. ISSN 00104825. Dostupné na DOI 10.1016/j.compbimed.2011.12.014.
- [26] BOUDET, Samuel, Laurent PEYRODIE, Philippe GALLOIS a Christian VASSEUR. A Robust Method to Filter Various Types of Artifacts on Long Duration EEG Recordings. In: *2008 2nd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering*. IEEE, 2008. s. 2357-2360. ISBN 978-1-4244-1747-6. Dostupné na DOI 10.1109/ICBBE.2008.922.
- [27] DALY, Ian, Nicoletta NICOLAOU, Slawomir Jaroslaw NASUTO a Kevin WARWICK. Automated Artifact Removal From the Electroencephalogram. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2013-04-22, ročník 44, č. 4, s. 291-306. ISSN 1550-0594. Dostupné na DOI 10.1177/1550059413476485.
- [28] CHEN, Xun, Aiping LIU, Joyce CHIANG, Z. Jane WANG, Martin J. McKEOWN a Rabab K. WARD. Removing Muscle Artifacts From EEG Data: Multichannel or Single-Channel Techniques?. *IEEE Sensors Journal*. 2016, ročník 16, č. 7, s. 1986-1997. ISSN 1530-437X. Dostupné na DOI 10.1109/JSEN.2015.2506982.
- [29] HEYDARI, Elnaz a Mohammad SHAHBAKHTI. Adaptive wavelet technique for EEG de-noising. In: *2015 8th Biomedical Engineering International Conference (BMEiCON)*. IEEE, 2015. s. 1-4. ISBN 978-1-4673-9158-0. Dostupné na DOI 10.1109/BMEiCON.2015.7399503.
- [30] ANASTASIADOU, Maria, Manolis CHRISTODOULAKIS, Eleftherios S. PAPATHANASIOU, Savvas S. PAPACOSTAS a Georgios D. MITSIS. Automatic detection and removal of muscle artifacts from scalp EEG recordings in patients with epilepsy. In: *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medi-*



- cine and Biology Society (EMBC)*. IEEE, 2015. s. 1946-1950. ISBN 9781424492718. Dostupné na DOI 10.1109/EMBC.2015.7318765.
- [31] ZIMA, M, P TICHAVSKÝ, K PAUL a V KRAJČA. Robust removal of short-duration artifacts in long neonatal EEG recordings using wavelet-enhanced ICA and adaptive combining of tentative reconstructions. *Physiological Measurement*. 2012-08-01, ročník vol. 33, č. issue 8, s. N39-N49. ISSN 09673334. Dostupné na DOI 10.1088/0967-3334/33/8/N39.
- [32] LANGLOIS, Dominic, Sylvain CHARTIER a Dominique GOSSELIN. An Introduction to Independent Component Analysis: InfoMax and FastICA algorithms. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology*. 2010-03-01, ročník 6, č. 1, s. 31-38. ISSN 1913-4126. Dostupné na DOI 10.20982/tqmp.06.1.p031.
- [33] URRESTARAZU, Elena, Jorge IRIARTE, Manuel ALEGRE, Miguel VALENCIA, César VITERI a Julio ARTIEDA. Independent Component Analysis Removing Artifacts in Ictal Recordings. *Epilepsia*. 2004, ročník vol. 45, č. issue 9, s. 1071-1078. ISSN 00139580. Dostupné na DOI 10.1111/j.0013-9580.2004.12104.x.
- [34] HUANG, Hwa-Shan, Nikhil R. PAL, Li-Wei KO a Chin-Teng LIN. Automatic identification of useful independent components with a view to removing artifacts from eeg signal. In: *2009 International Joint Conference on Neural Networks*. IEEE, 2009. s. 1267-1271. ISBN 9781424435487. Dostupné na DOI 10.1109/IJCNN.2009.5178959.
- [35] HERRMANN, C. a T. DEMIRALP. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clinical Neurophysiology*. 2005, ročník 116, č. 12, s. 2719-2733. ISSN 13882457. Dostupné na DOI 10.1016/j.clinph.2005.07.007.
- [36] KAISER, Jochen a Werner LUTZENBERGER. Human gamma-band activity: A window to cognitive processing. *NeuroReport*. 2005, ročník 16, č. 3, s. 207-211. ISSN 0959-4965. Dostupné na DOI 10.1097/00001756-200502280-00001.
- [37] HERRMANN, Christoph S., Ingo FRÜND a Daniel LENZ. Human gamma-band activity: A review on cognitive and behavioral correlates and network models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2010, ročník 34, č. 7, s. 981-992. ISSN 01497634. Dostupné na DOI 10.1016/j.neubiorev.2009.09.001.
- [38] BASAR, Erol. A review of gamma oscillations in healthy subjects and in cognitive impairment. *International Journal of Psychophysiology*. 2013, ročník 90, č. 2, s. 99-117. ISSN 01678760. Dostupné na DOI 10.1016/j.ijpsycho.2013.07.005.
- [39] UHLHAAS, Peter J., Gordon PIPA, Sergio NEUENSCHWANDER, Michael WIBRAL a Wolf SINGER. A new look at gamma? High- (60 Hz) γ -band activity in cortical networks: Function, mechanisms and impairment. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2011, ročník 105, č. 1-2, s. 14-28. ISSN 00796107. Dostupné na DOI 10.1016/j.pbiomolbio.2010.10.004.
- [40] LEE, Seung-Hwan, Sangrae KIM, Mi-Seon SHIM, Do-Won KIM a Chang-Hwan IM. Dysfunctional Patterns of Gamma-Band Activity in Response to Human Faces Compared to Non-Facial Stimuli in Patients with Schizophrenia. *Psychiatry Investigation*. 2016, ročník 13, č. 3. ISSN 1738-3684. Dostupné na DOI 10.4306/pi.2016.13.3.349.
- [41] GÜNTEKIN, Bahar a Erol BASAR. A review of brain oscillations in perception of faces and emotional pictures. *Neuropsychologia*. 2014, ročník 58, s. 33-51. ISSN 00283932. Dostupné na DOI 10.1016/j.neuropsychologia.2014.03.014.



- [42] HERRMANN, Christoph S. a Jochen KAISER. EEG gamma-band responses reflect human behavior: An overview. *International Journal of Psychophysiology*. 2011, ročník 79, č. 1, s. 1-2. ISSN 01678760. Dostupné na DOI 10.1016/j.ijpsycho.2010.10.001.
- [43] KLIMESCH, Wolfgang, Roman FREUNBERGER, Paul SAUSENG a Walter GRUBER. A short review of slow phase synchronization and memory: Evidence for control processes in different memory systems?. *Brain Research*. 2008, ročník 1235, s. 31-44. ISSN 00068993. Dostupné na DOI 10.1016/j.brainres.2008.06.049.
- [44] BASAR-EROGLU, Canan, Daniel STRÜBER, Martin SCHÜRMANN, Michael STADLER a Erol BASAR. Gamma-band responses in the brain: a short review of psychophysiological correlates and functional significance. *International Journal of Psychophysiology*. 1996, ročník 24, č. 1-2, s. 101-112. ISSN 01678760. Dostupné na DOI 10.1016/S0167-8760(96)00051-7.
- [45] TALLON-BAUDRY, C. Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends in Cognitive Sciences*. ročník 3, č. 4, s. 151-162. ISSN 13646613. Dostupné na DOI 10.1016/S1364-6613(99)01299-1.
- [46] ZHOU, Tian-Hang, Nora E MUELLER, Kevin M SPENCER, Sonal G MALLYA, Kathryn Eve LEWANDOWSKI, Lesley A NORRIS, Deborah L LEVY, Bruce M COHEN, Dost ÖNGÜR a Mei-Hua HALL. Auditory steady state response deficits are associated with symptom severity and poor functioning in patients with psychotic disorder. *Schizophrenia research*. Elsevier, 2018, ročník 201, s. 278–286.
- [47] LESKE, Sabine a Sarang S. DALAL. Reducing power line noise in EEG and MEG data via spectrum interpolation. *NeuroImage*. 2019, ročník 189, s. 763-776. ISSN 10538119. Dostupné na DOI 10.1016/j.neuroimage.2019.01.026.
- [48] NOTTAGE, Judith F. Uncovering Gamma in Visual Tasks. *Brain Topography*. 2010, ročník 23, č. 1, s. 58-71. ISSN 0896-0267. Dostupné na DOI 10.1007/s10548-009-0129-y.
- [49] JUNG, Tzyy-Ping, Scott MAKEIG, Colin HUMPHRIES, Te-Won LEE, Martin J. McKEOWN, Vicente IRAGUI a Terrence J. SEJNOWSKI. Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. *Psychophysiology*. 2000, ročník 37, č. 2, s. 163-178. ISSN 0048-5772. Dostupné na DOI 10.1111/1469-8986.3720163.
- [50] TIBDEWAL, Manish. N., M. MAHADEVAPPA, Ajoy K. RAY, Monica MALOKAR a Himanshu R. DEY. Power line and ocular artifact denoising from EEG using notch filter and wavelet transform. In: *2016 3rd International Conference on Computing for Sustainable Global Development (INDIACom)*. 2016. s. 1654-1659.
- [51] SINGH, Vivek, Karan VEER, Reecha SHARMA a Sanjeev KUMAR. Comparative study of FIR and IIR filters for the removal of 50 Hz noise from EEG signal. *International Journal of Biomedical Engineering and Technology*. 2016, ročník 22, č. 3. ISSN 1752-6418. Dostupné na DOI 10.1504/IJBET.2016.079488.
- [52] *BrainVision Analyzer 2 (version 2.1.1.327)*.
<https://brainvision.com/products/analyzer-2/>.
- [53] MATEO, J., E.M. SÁNCHEZ-MORLA a J.L. SANTOS. A new method for removal of powerline interference in ECG and EEG recordings. *Computers & Electrical Engineering*. 2015, ročník 45, s. 235-248. ISSN 00457906. Dostupné na DOI 10.1016/j.compeleceng.2014.12.006.
- [54] ZHOU, Weidong, Jin ZHOU, Hao ZHAO a Liu JU. Removing Eye Movement and Power Line Artifacts from the EEG based on ICA. In: *2005 IEEE Engineering in*



- Medicine and Biology 27th Annual Conference*. IEEE, 2005. s. 6017-6020. ISBN 0-7803-8741-4. Dostupné na DOI 10.1109/IEMBS.2005.1615863.
- [55] ESCUDERO, Javier, Roberto HORNERO, Daniel ABASOLO, Jesus POZA, Alberto FERNANDEZ a Miguel LOPEZ. Rejection of artifact sources in magnetoencephalogram background activity using independent component analysis. In: *2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE, 2006. s. 5282-5285. ISBN 1-4244-0032-5. Dostupné na DOI 10.1109/IEMBS.2006.260215.
- [56] ESCUDERO, Javier, Roberto HORNERO, Daniel ABASOLO, Alberto FERNANDEZ a Miguel LOPEZ-CORONADO. Artifact Removal in Magnetoencephalogram Background Activity With Independent Component Analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2007, ročník 54, č. 11, s. 1965-1973. ISSN 0018-9294. Dostupné na DOI 10.1109/TBME.2007.894968.
- [57] ESCUDERO, Javier, Roberto HORNERO, Daniel ABÁSOLO a Alberto FERNÁNDEZ. Quantitative Evaluation of Artifact Removal in Real Magnetoencephalogram Signals with Blind Source Separation. *Annals of Biomedical Engineering*. 2011, ročník 39, č. 8, s. 2274-2286. ISSN 0090-6964. Dostupné na DOI 10.1007/s10439-011-0312-7.
- [58] HU, Sanqing, Matt STEAD a Gregory A. WORRELL. Removal of Scalp Reference Signal and Line Noise for Intracranial EEGs. In: *2008 IEEE International Conference on Networking, Sensing and Control*. IEEE, 2008. s. 1486-1491. ISBN 978-1-4244-1685-1. Dostupné na DOI 10.1109/ICNSC.2008.4525455.
- [59] SCHWARTZMAN, David J. a Cornelia KRANCZIOCH. In the blink of an eye: The contribution of microsaccadic activity to the induced gamma band response. *International Journal of Psychophysiology*. 2011, ročník 79, č. 1, s. 73-82. ISSN 01678760. Dostupné na DOI 10.1016/j.ijpsycho.2010.10.006.
- [60] PLÖCHL, Michael, José P. OSSANDÓN a Peter KÖNIG. Combining EEG and eye tracking: identification, characterization, and correction of eye movement artifacts in electroencephalographic data. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2012, ročník 6. ISSN 1662-5161. Dostupné na DOI 10.3389/fnhum.2012.00278.
- [61] CARL, Christine, Alper ACIK, Peter KÖNIG, Andreas K. ENGEL a Joerg F. HIPPE. The saccadic spike artifact in MEG. *NeuroImage*. 2012, ročník 59, č. 2, s. 1657-1667. ISSN 10538119. Dostupné na DOI 10.1016/j.neuroimage.2011.09.020.
- [62] YUVAL-GREENBERG, Shlomit, Orr TOMER, Alon S. KEREN, Israel NELKEN a Leon Y. DEOUELL. Transient Induced Gamma-Band Response in EEG as a Manifestation of Miniature Saccades. *Neuron*. 2008, ročník 58, č. 3, s. 429-441. ISSN 08966273. Dostupné na DOI 10.1016/j.neuron.2008.03.027.
- [63] MAKIN, Alexis. D.J., Rochelle ACKERLEY, Kelly WILD, Ellen POLIAKOFF, Emma GOWEN a Wael EL-DEREDY. Coherent illusory contours reduce microsaccade frequency. *Neuropsychologia*. 2011, ročník 49, č. 9, s. 2798-2801. ISSN 00283932. Dostupné na DOI 10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.001.
- [64] KOSILO, Maciej, Sophie M. WUERGER, Matt CRADDOCK, Ben J. JENNINGS, Amelia R. HUNT a Jasna MARTINOVIC. Low-level and high-level modulations of fixational saccades and high frequency oscillatory brain activity in a visual object classification task. *Frontiers in Psychology*. 2013, ročník 4. ISSN 1664-1078. Dostupné na DOI 10.3389/fpsyg.2013.00948.



- [65] HIPP, Joerg F. a Markus SIEGEL. Dissociating neuronal gamma-band activity from cranial and ocular muscle activity in EEG. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2013, ročník 7. ISSN 1662-5161. Dostupné na DOI 10.3389/fnhum.2013.00338.
- [66] KEREN, Alon S., Shlomit YUVAL-GREENBERG a Leon Y. DEOUELL. Saccadic spike potentials in gamma-band EEG: Characterization, detection and suppression. *NeuroImage*. 2010, ročník 49, č. 3, s. 2248-2263. ISSN 10538119. Dostupné na DOI 10.1016/j.neuroimage.2009.10.057.
- [67] CRADDOCK, Matt, Jasna MARTINOVIC a Matthias M. MÜLLER. Accounting for microsaccadic artifacts in the EEG using independent component analysis and beamforming. *Psychophysiology*. 2016, ročník 53, č. 4, s. 553-565. ISSN 00485772. Dostupné na DOI 10.1111/psyp.12593.
- [68] HASSLER, Uwe, Nelson Trujillo BARRETO a Thomas GRUBER. Induced gamma band responses in human EEG after the control of miniature saccadic artifacts. *NeuroImage*. 2011, ročník 57, č. 4, s. 1411-1421. ISSN 10538119. Dostupné na DOI 10.1016/j.neuroimage.2011.05.062.
- [69] LEE, Seung-Hwan, Sangrae KIM, Mi-Seon SHIM, Do-Won KIM a Chang-Hwan IM. Dysfunctional Patterns of Gamma-Band Activity in Response to Human Faces Compared to Non-Facial Stimuli in Patients with Schizophrenia. *Psychiatry Investigation*. 2016, ročník 13, č. 3. ISSN 1738-3684. Dostupné na DOI 10.4306/pi.2016.13.3.349.
- [70] HASSLER, Uwe, Uwe FRIESE, Ulla MARTENS, Nelson TRUJILLO-BARRETO a Thomas GRUBER. Repetition priming effects dissociate between miniature eye movements and induced gamma-band responses in the human electroencephalogram. *European Journal of Neuroscience*. 2013, ročník 38, č. 3, s. 2425-2433. ISSN 0953816X. Dostupné na DOI 10.1111/ejn.12244.
- [71] DIMIGEN, Olaf. Optimizing the ICA-based removal of ocular EEG artifacts from free viewing experiments. *NeuroImage*. Elsevier, 2020, ročník 207, s. 116117.
- [72] DIMIGEN, Olaf a Benedikt V EHINGER. Regression-based analysis of combined EEG and eye-tracking data: Theory and applications. *Journal of vision*. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, 2021, ročník 21, č. 1, s. 3-3.
- [73] BAIRD, Benjamin, Giulio TONONI a Stephen LABERGE. Lucid dreaming occurs in activated rapid eye movement sleep, not a mixture of sleep and wakefulness. *Sleep*. Oxford University Press US, 2022, ročník 45, č. 4, s. zsab294.
- [74] JANANI, Azin S., Tyler S. GRUMMETT, Trent W. LEWIS, Sean P. FITZGIBBON, Emma M. WHITHAM, Dylan DELOSANGELES, Hanieh BAKHSHAYESH, John O. WILLOUGHBY a Kenneth J. POPE. Evaluation of a minimum-norm based beamforming technique, sLORETA, for reducing tonic muscle contamination of EEG at sensor level. *Journal of Neuroscience Methods*. 2017, ročník 288, s. 17-28. ISSN 01650270. Dostupné na DOI 10.1016/j.jneumeth.2017.06.011.
- [75] MCMENAMIN, Brenton W., Alexander J. SHACKMAN, Lawrence L. GREISCHAR a Richard J. DAVIDSON. Electromyogenic artifacts and electroencephalographic inferences revisited. *NeuroImage*. 2011, ročník 54, č. 1, s. 4-9. ISSN 10538119. Dostupné na DOI 10.1016/j.neuroimage.2010.07.057.
- [76] MUTHUKUMARASWAMY, Suresh D. High-frequency brain activity and muscle artifacts in MEG/EEG: a review and recommendations. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2013, ročník 7. ISSN 1662-5161. Dostupné na DOI 10.3389/fnhum.2013.00138.



- [77] GONCHAROVA, I.I., D.J MCFARLAND, T.M VAUGHAN a J.R WOLPAW. EMG contamination of EEG: spectral and topographical characteristics. *Clinical Neurophysiology*. 2003, ročník 114, č. 9, s. 1580-1593. ISSN 13882457. Dostupné na DOI 10.1016/S1388-2457(03)00093-2.
- [78] SILVA, Gustavo Moreira da, Luciano Brink PERES, Carlos Magno Medeiros QUEIROZ, Luiza Maire David LUIZ, Marcus Fraga VIEIRA a Adriano O ANDRADE. Spatial Quantification of Facial Electromyography Artifacts in the Electroencephalogram. In: *XXVI Brazilian Congress on Biomedical Engineering: CBEB 2018, Armação de Buzios, RJ, Brazil, 21-25 October 2018 (Vol. 2)*. 2019. s. 447–454.
- [79] KULICK-SOPER, Catherine V, Russell T SHINOHARA, Colin A ELLIS, Taneeta M GANGULY, Ramya RAGHUPATHI, Jay S PATHMANATHAN a Erin C CONRAD. Quantitative artifact reduction and pharmacologic paralysis improve detection of EEG epileptiform activity in critically ill patients. *Clinical Neurophysiology*. Elsevier, 2023, ročník 145, s. 89–97.
- [80] GHARBALI, Ali Abdollahi, José Manuel FONSECA, Shirin NAJDI a Tohid Yousefi REZAI. *Automatic EOG and EMG Artifact Removal Method for Sleep Stage Classification*. Dostupné na DOI 10.1007/978-3-319-31165-4_15.
- [81] HU, Jing, Chun-sheng WANG, Min WU, Yu-xiao DU, Yong HE a Jinhua SHE. Removal of EOG and EMG artifacts from EEG using combination of functional link neural network and adaptive neural fuzzy inference system. *Neurocomputing*. 2015, ročník 151, s. 278-287. ISSN 09252312. Dostupné na DOI 10.1016/j.neucom.2014.09.040.
- [82] QUAZI, M.H. a S.G. KAHALEKAR. Artifacts removal from EEG signal: FLM optimization-based learning algorithm for neural network-enhanced adaptive filtering. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*. 2017, ročník 37, č. 3, s. 401-411. ISSN 02085216. Dostupné na DOI 10.1016/j.bbe.2017.04.003.
- [83] PRASANNA, Chintalpudi SL a Md Zia Ur RAHMAN. Noise cancellation in brain waves using a new diffusion normalized least power based algorithm for brain computer interface applications. *Measurement: Sensors*. Elsevier, 2021, ročník 14, s. 100038.
- [84] DOWNEY, Ryan J a Daniel P FERRIS. iCanClean Removes Motion, Muscle, Eye, and Line-Noise Artifacts from Phantom EEG. *Sensors*. MDPI, 2023, ročník 23, č. 19, s. 8214.
- [85] RASHMI, C a C SHANTALA. EEG artifacts detection and removal techniques for brain computer interface applications: A systematic review. *Int. J. Adv. Technol. Eng. Explor.* 2022, ročník 9, s. 354.
- [86] MATHE, Mariyadasu, Padmaja MIDIDODDI a Battula Tirumala KRISHNA. Artifact Removal Methods in EEG Recordings: A Review. *Proceedings of Engineering and Technology Innovation*. 2022, ročník 20, s. 35–56.
- [87] MUMTAZ, Wajid, Suleman RASHEED a Alina IRFAN. Review of challenges associated with the EEG artifact removal methods. *Biomedical Signal Processing and Control*. Elsevier, 2021, ročník 68, s. 102741.
- [88] MUTANEN, Tuomas P, Johanna METSOMAA, Matilda MAKKONEN, Giuseppe VARONE, Laura MARZETTI a Risto J ILMONIEMI. Source-based artifact-rejection techniques for TMS–EEG. *Journal of Neuroscience Methods*. Elsevier, 2022, ročník 382, s. 109693.



- [89] CHEVEIGNÉ, Alain de. Sparse time artifact removal. *Journal of Neuroscience Methods*. 2016, ročník 262, s. 14-20. ISSN 01650270. Dostupné na DOI 10.1016/j.jneumeth.2016.01.005.
- [90] MADDIRALA, Ajay Kumar a Rafi Ahamed SHAIK. Separation of artifacts from electroencephalogram signal using sequential singular spectrum analysis. In: *2015 International Conference on Signal Processing and Communication Engineering Systems*. IEEE, 2015. s. 384-388. ISBN 978-1-4799-6109-2. Dostupné na DOI 10.1109/SPACES.2015.7058290.
- [91] MADDIRALA, Ajay Kumar a Rafi Ahamed SHAIK. Removal of EMG artifacts from single channel EEG signal using singular spectrum analysis. In: *2015 IEEE International Circuits and Systems Symposium (ICSSyS)*. IEEE, 2015. s. 111-115. ISBN 978-1-4799-1731-0. Dostupné na DOI 10.1109/CircuitsAndSystems.2015.7394075.
- [92] CHENG, Juan, Luchang LI, Chang LI, Yu LIU, Aiping LIU, Ruobing QIAN a Xun CHEN. Remove Diverse Artifacts Simultaneously From a Single-Channel EEG Based on SSA and ICA: A Semi-Simulated Study. *IEEE Access*. 2019, ročník 7, s. 60276-60289. ISSN 2169-3536. Dostupné na DOI 10.1109/ACCESS.2019.2915564.
- [93] MCMENAMIN, Brenton W., Alexander J. SHACKMAN, Jeffrey S. MAXWELL, David R.W. BACHHUBER, Adam M. KOPPENHAVER, Lawrence L. GREISCHAR a Richard J. DAVIDSON. Validation of ICA-based myogenic artifact correction for scalp and source-localized EEG. *NeuroImage*. 2010, ročník 49, č. 3, s. 2416-2432. ISSN 10538119. Dostupné na DOI 10.1016/j.neuroimage.2009.10.010.
- [94] TENG, Chaolin, Yanyan ZHANG a Gang WANG. The removal of EMG artifact from EEG signals by the multivariate empirical mode decomposition. In: *2014 IEEE International Conference on Signal Processing, Communications and Computing (ICSPCC)*. IEEE, 2014. s. 873-876. ISBN 978-1-4799-5274-8. Dostupné na DOI 10.1109/ICSPCC.2014.6986322.
- [95] CHOUDHRY, Mahipal Singh, Rajiv KAPOOR, ABHISHEK, Anuj GUPTA a Bhaskar BHARAT. A survey on different discrete wavelet transforms and thresholding techniques for EEG denoising. In: *2016 International Conference on Computing, Communication and Automation (ICCCA)*. IEEE, 2016. s. 1048-1053. ISBN 978-1-5090-1666-2. Dostupné na DOI 10.1109/CCAA.2016.7813897.
- [96] URRESTARAZU, Elena, Jorge IRIARTE, Manuel ALEGRE, Miguel VALENCIA, César VITERI a Julio ARTIEDA. Independent Component Analysis Removing Artifacts in Ictal Recordings. *Epilepsia*. 2004, ročník 45, č. 9, s. 1071-1078. ISSN 00139580. Dostupné na DOI 10.1111/j.0013-9580.2004.12104.x.
- [97] TAMBURRO, Gabriella, Patrique FIEDLER, David STONE, Jens HAUEISEN a Silvia COMANI. A new ICA-based fingerprint method for the automatic removal of physiological artifacts from EEG recordings. *PeerJ*. 2018, ročník 6. ISSN 2167-8359. Dostupné na DOI 10.7717/peerj.4380.
- [98] SEBEK, Jan, Radoslav BORTEL, Pavel SOVKA a Lawrence M WARD. Suppression of overlearning in independent component analysis used for removal of muscular artifacts from electroencephalographic records. *PLOS ONE*. 2018-8-14, ročník 13, č. 8. ISSN 1932-6203. Dostupné na DOI 10.1371/journal.pone.0201900.
- [99] BHARDWAJ, Swati, Pranit JADHAV, Bhagyaraja ADAPA, Amit ACHARYYA a Ganesh R. NAIK. Online and automated reliable system design to re-

- [illegible]



- [121] LIU, Aiping, Gongzheng SONG, Soojin LEE, Xueyang FU a Xun CHEN. A state-dependent IVA model for muscle artifacts removal from EEG recordings. *IEEE transactions on instrumentation and measurement*. IEEE, 2021, ročník 70, s. 1–13.
- [122] LIU, Yan, Yuanfeng ZHOU, Xun LANG, Yipeng LIU, Qian ZHENG, Yanjiong ZHANG, Xu JIANG, Li ZHANG, Jihong TANG a Yakang DAI. An efficient and robust muscle artifact removal method for few-channel EEG. *IEEE Access*. IEEE, 2019, ročník 7, s. 176036–176050.
- [123] DAI, Yangyang, Feng DUAN, Fan FENG, Zhe SUN, Yu ZHANG, Cesar F CAIAFA, Pere MARTI-PUIG a Jordi SOLÉ-CASALS. A fast approach to removing muscle artifacts for EEG with signal serialization based ensemble empirical mode decomposition. *Entropy*. MDPI, 2021, ročník 23, č. 9, s. 1170.
- [124] JANANI, Azin S, Tyler S GRUMMETT, Hanieh BAKHSHAYESH, Trent W LEWIS, Dylan DELOSANGELES, Emma M WHITHAM, John O WILLOUGHBY a Kenneth J POPE. Fast and effective removal of contamination from scalp electrical recordings. *Clinical Neurophysiology*. Elsevier, 2020, ročník 131, č. 1, s. 6–24.
- [125] GALAMBOS, Robert, Scott MAKEIG a Peter J TALMACHOFF. A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proceedings of the national academy of sciences*. National Acad Sciences, 1981, ročník 78, č. 4, s. 2643–2647.
- [126] PRESACCO, Alessandro, Jorge BOHÓRQUEZ, Erdem YAVUZ a Özcan ÖZDAMAR. Auditory steady-state responses to 40-Hz click trains: relationship to middle latency, gamma band and beta band responses studied with deconvolution. *Clinical neurophysiology*. Elsevier, 2010, ročník 121, č. 9, s. 1540–1550.
- [127] ROSS, Bernhard, Anthony T HERDMAN a Christo PANTEV. Stimulus induced desynchronization of human auditory 40-Hz steady-state responses. *Journal of neurophysiology*. American Physiological Society, 2005, ročník 94, č. 6, s. 4082–4093.
- [128] SANTARELLI, Rosamaria, Maurizio MAURIZI, Guido CONTI, Fabrizio OTTAVIANI, Gaetano PALUDETTI a Vito Enrico PETTOROSI. Generation of human auditory steady-state responses (SSRs). II: Addition of responses to individual stimuli. *Hearing research*. Elsevier, 1995, ročník 83, č. 1-2, s. 9–18.
- [129] HERDMAN, Anthony T, Otavio LINS, Patricia VAN ROON, David R STAPELLS, Michael SCHERG a Terence W PICTON. Intracerebral sources of human auditory steady-state responses. *Brain topography*. Springer, 2002, ročník 15, č. 2, s. 69–86.
- [130] FARAHANI, Ehsan Darestani, Tine GOOSSENS, Jan WOUTERS a Astrid van WIERINGEN. Spatiotemporal reconstruction of auditory steady-state responses to acoustic amplitude modulations: Potential sources beyond the auditory pathway. *Neuroimage*. Elsevier, 2017, ročník 148, s. 240–253.
- [131] FARAHANI, Ehsan Darestani, Jan WOUTERS a Astrid van WIERINGEN. Contributions of non-primary cortical sources to auditory temporal processing. *NeuroImage*. Elsevier, 2019, ročník 191, s. 303–314.
- [132] TADA, Mariko, Kenji KIRIHARA, Yohei ISHISHITA, Megumi TAKASAGO, Naoto KUNII, Takanori UKA, Seijiro SHIMADA, Kenji IBAYASHI, Kensuke KAWAI, Nobuhito SAITO a OTHERS. Global and Parallel Cortical Processing Based on Auditory Gamma Oscillatory Responses in Humans. *Cerebral Cortex*. 2021.
- [133] ÓDONNELL, Brian F, Jenifer L VOHS, Giri P KRISHNAN, Olga RASS, William P HETRICK a Sandra L MORZORATI. The auditory steady-state response (ASSR): a translational biomarker for schizophrenia. *Supplements to Clinical neurophysiology*. Elsevier, 2013, ročník 62, s. 101–112.

- [illegible]

- [illegible]



- [157] MARTIN, Brett A. Can the Acoustic Change Complex Be Recorded in an Individual with a Cochlear Implant? Separating Neural Responses from Cochlear Implant Artifact. *J Am Acad Audiol*. 2007, ročník 18, s. 126-140.
- [158] BRADFORD, Elisabeth E.F., Juan Carlos GOMEZ a Ines JENTZSCH. Exploring the role of self/other perspective-shifting in theory of mind with behavioural and EEG measures. *Social Neuroscience*. Taylor and Francis Ltd., 9, 2019, ročník 14, s. 530-544. ISSN 17470927. Dostupné na DOI 10.1080/17470919.2018.1514324.
- [159] HORNICKE, Jane, Erica KNOWLES a Nina KRAUS. Test-retest consistency of speech-evoked auditory brainstem responses in typically-developing children. *Hearing Research*. 2, 2012, ročník 284, s. 52-58. ISSN 03785955. Dostupné na DOI 10.1016/j.heares.2011.12.005.
- [160] GAO, Junfeng, Yong YANG, Jiancheng SUN a Gang YU. Automatic Removal of Various Artifacts From EEG Signals Using Combined Methods. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2010, ročník 27, č. 5, s. 312-320. ISSN 0736-0258. Dostupné na DOI 10.1097/WNP.0b013e3181f534f4.
- [161] OTTO-MEYER, Sebastian, Jennifer KRIZMAN, Travis WHITE-SCHWOCH a Nina KRAUS. Children with autism spectrum disorder have unstable neural responses to sound. *Experimental Brain Research*. Springer, 2018, ročník 236, s. 733–743.
- [162] ALEGRE, Manuel, Patricio MOLERO, Miguel VALENCIA, Guillermo MAYNER, Felipe ORTUÑO a Julio ARTIEDA. Atypical antipsychotics normalize low-gamma evoked oscillations in patients with schizophrenia. *Psychiatry research*. Elsevier, 2017, ročník 247, s. 214–221.
- [163] *MATLAB R2017b (version 9.3.0)*.
<https://www.mathworks.com>.
- [164] OOSTENVELD, Robert, Pascal FRIES, Eric MARIS a Jan-Mathijs SCHOFFELEEN. FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational intelligence and neuroscience*. 2011, ročník 2011, s. 1–9.
- [165] HOAGLIN, David C, Boris IGLEWICZ a John W TUKEY. Performance of some resistant rules for outlier labeling. *Journal of the American Statistical Association*. Taylor & Francis, 1986, ročník 81, č. 396, s. 991–999.
- [166] TEAM, R Core. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*.
<https://www.R-project.org/>.
- [167] TEAM, RStudio. *RStudio: Integrated Development Environment for R*.
<http://www.rstudio.com/>.
- [168] LAKENS, Daniël, Anne M SCHEEL a Peder M ISAGER. Equivalence testing for psychological research: A tutorial. *Advances in methods and practices in psychological science*. Sage Publications Sage CA: Los Angeles, CA, 2018, ročník 1, č. 2, s. 259–269.
- [169] RICHER, Natalie, Ryan J DOWNEY, W David HAIRSTON, Daniel P FERRIS a Andrew D NORDIN. Motion and muscle artifact removal validation using an electrical head phantom, robotic motion platform, and dual layer mobile EEG. *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering*. IEEE, 2020, ročník 28, č. 8, s. 1825–1835.
- [170] CHEN, Qiang, Yingying LI a Xiaohui YUAN. A hybrid method for muscle artifact removal from EEG signals. *Journal of Neuroscience Methods*. Elsevier, 2021, ročník 353, s. 109104.



- [171] CHEN, Xun, Qingze LIU, Wei TAO, Luchang LI, Soojin LEE, Aiping LIU, Qiang CHEN, Juan CHENG, Martin J McKEOWN a Z Jane WANG. ReMAE: User-friendly toolbox for removing muscle artifacts from EEG. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*. IEEE, 2019, ročník 69, č. 5, s. 2105–2119.
- [172] FENG, Yuheng, Qingze LIU, Aiping LIU, Ruobing QIAN a Xun CHEN. A Novel SSA-CCA Framework for Muscle Artifact Removal from Ambulatory EEG. *Virtual Reality & Intelligent Hardware*. Elsevier, 2022, ročník 4, č. 1, s. 1–21.
- [173] MUCARQUER, Juan Andrés, Pavel PRADO, María-José ESCOBAR, Wael ELDEREDY a Matías ZAÑARTU. Improving EEG muscle artifact removal with an EMG array. *IEEE transactions on instrumentation and measurement*. IEEE, 2019, ročník 69, č. 3, s. 815–824.
- [174] LIU, Qingze, Aiping LIU, Xu ZHANG, Xiang CHEN, Ruobing QIAN a Xun CHEN. Removal of EMG Artifacts from Multichannel EEG Signals Using Combined Singular Spectrum Analysis and Canonical Correlation Analysis.. *Journal of healthcare engineering*. 2019.
- [175] SHARMA, Prakash Chandra, Rohit RAJA, Santosh Kumar VISHWAKARMA, Sanjiv SHARMA, Pankaj Kumar MISHRA a Vivek Singh KUSHWAH. Analysis of brain signal processing and real-time EEG signal enhancement. *Multimedia Tools and Applications*. Springer, 2022, ročník 81, č. 28, s. 41013–41033.
- [176] SOGHOYAN, Gurgen, Alexander LEDOVSKY, Maxim NEKRASHEVICH, Olga MARTYNOVA, Irina POLIKANOVA, Galina PORTNOVA, Anna REBREIKINA, Olga SYSOEVA a Maxim SHARAEV. A toolbox and crowdsourcing platform for automatic labeling of independent components in electroencephalography. *Frontiers in Neuroinformatics*. Frontiers, 2021, ročník 15, s. 720229.
- [177] LEKSHMYLAL, PL, G SHINY a Ashalatha RADHAKRISHNAN. Removal of EOG and EMG artifacts from EEG signals using blind source separation methods. In: *2023 International Conference on Control, Communication and Computing (ICCC)*. 2023. s. 1–6.
- [178] LI, Yongcheng, Po T WANG, Mukta P VAIDYA, Marc W SLUTZKY a An H DO. Electromyogram (EMG) Removal by Adding Sources of EMG (ERASE)—A novel ICA-based algorithm for removing myoelectric artifacts from EEG. *Frontiers in neuroscience*. Frontiers, 2021, ročník 14, s. 597941.
- [179] ODA, Yuko, Toshiaki ONITSUKA, Rikako TSUCHIMOTO, Shogo HIRANO, Naoya ORIBE, Takefumi UENO, Yoji HIRANO, Itta NAKAMURA, Tomofumi MIURA a Shigenobu KANBA. Gamma band neural synchronization deficits for auditory steady state responses in bipolar disorder patients. *PloS one*. Public Library of Science San Francisco, USA, 2012, ročník 7, č. 7, s. e39955.
- [180] MANCINI, Valentina, Vincent ROCHAS, Martin SEEGER, Nicolas ROEHRI, Tonia A RIHS, Victor FERAT, Maude SCHNEIDER, Peter J UHLHAAS, Stephan ELIEZ a Christoph M MICHEL. Aberrant developmental patterns of gamma-band response and long-range communication disruption in youths with 22q11. 2 deletion syndrome. *American Journal of Psychiatry*. Am Psychiatric Assoc, 2022, ročník 179, č. 3, s. 204–215.
- [181] HIRANO, Yoji, Itta NAKAMURA, Shunsuke TAMURA a Toshiaki ONITSUKA. Long-term test-retest reliability of auditory gamma oscillations between different clinical EEG systems. *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media SA, 2020, ročník 11, s. 876.
- [182] WANG, Yao, Gaoyuan DONG, Limeng SHI, Tianshun YANG, Ruijuan CHEN, Huiquan WANG a Guang HAN. Depression of auditory cortex excitability by



- transcranial alternating current stimulation. *Neuroscience Letters*. Elsevier B.V., 2021, ročník 742, č. December 2020, s. 135559. ISSN 18727972. Dostupné na DOI 10.1016/j.neulet.2020.135559.
- [183] NEKLYUDOVA, Anastasia K., Galina V. PORTNOVA, Anna B. REBREIKINA, Victoria Yu VOINOVA, Svetlana G. VORSANOVA, Ivan Y. IOUROV a Olga V. SYSOEVA. 40-hz auditory steady-state response (Assr) as a biomarker of genetic defects in the shank3 gene: A case report of 15-year-old girl with a rare partial shank3 duplication. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021, ročník 22, č. 4, s. 1–21. ISSN 14220067. Dostupné na DOI 10.3390/ijms22041898.
- [184] GRISKOVA-BULANOVA, Inga, Kastytis DAPSYS, Sigita MELNYTE, Aleksandras VOICIKAS, Valentinas MACIULIS, Sergejus ANDRUSKEVICIUS a Milena KOROTENSKAJA. 40 Hz auditory steady-state response in schizophrenia: Sensitivity to stimulation type (clicks versus flutter amplitude-modulated tones). *Neuroscience letters*. Elsevier, 2018, ročník 662, s. 152–157.
- [185] COHEN, Mike X. *Analyzing neural time series data: theory and practice*. MIT press, 2014.
- [186] PIORECKY, Marek, Vlastimil KOUDELKA, Vaclava PIORECKA, Jan STROBL, Daniela DUDYSOVA a Jana KOPRIVOVA. Real-time excitation of slow oscillations during deep sleep using acoustic stimulation. *Sensors*. MDPI, 2021, ročník 21, č. 15, s. 5169.
- [187] CHAVE, Alan D, David J THOMSON a Mark E ANDER. On the robust estimation of power spectra, coherences, and transfer functions. *Journal of Geophysical Research: Solid Earth*. Wiley Online Library, 1987, ročník 92, č. B1, s. 633–648.
- [188] HUBER, Peter J. The 1972 Wald lecture on robust statistics: A review. *The Annals of Mathematical Statistics*. Institute of Mathematical Statistics, 1972, ročník 43, č. 4, s. 1041–1067.
- [189] SIM, N, Da KONOVALOV a Danny COOMANS. *High-performance GRID computing in chemoinformatics*.
- [190] SANDWELL, David T. Biharmonic spline interpolation of GEOS-3 and SEASAT altimeter data. *Geophysical research letters*. Wiley Online Library, 1987, ročník 14, č. 2, s. 139–142.
- [191] BINIAS, Bartosz, Dariusz MYZOR, Sandra BINIAS a Krzysztof A CYRAN. Analysis of Relation between Brainwave Activity and Reaction Time of Short-Haul Pilots Based on EEG Data. *Sensors*. MDPI, 2023, ročník 23, č. 14, s. 6470.
- [192] SHAW, John C. Correlation and coherence analysis of the EEG: a selective tutorial review. *International journal of psychophysiology*. Elsevier, 1984, ročník 1, č. 3, s. 255–266.
- [193] GRISKOVA-BULANOVA, Inga, Aleksandras VOICIKAS, Kastytis DAPSYS, Sigita MELNYTE, Sergejus ANDRUSKEVICIUS a Evaldas PIPINIS. Envelope following response to 440 Hz carrier chirp-modulated tones show clinically relevant changes in schizophrenia. *Brain sciences*. MDPI, 2020, ročník 11, č. 1, s. 22.