

СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“

ФИЗИЧЕСКИ ФАКУЛТЕТ



SOFIA UNIVERSITY
ST. KLIMENT OHRIDSKI

FACULTY OF PHYSICS

ДИПЛОМНА РАБОТА

на тема

Мултимодален пространствено-времеви анализ на електроенцефалографски микросъстояния в състояние покой

Бакалавърска програма „Медицинска физика“
Направление: 4.1 Физика

Дипломант:

Джоана Дахабре

Фак. № 8PH0500014

Научен ръководител:

проф. д-р Васил Василев

Консултант:

доц. д-р Борислав Павлов

София, България
2026 г.

Съдържание

1	Увод	4
1.1	Тема	4
1.2	Актуалност	4
1.3	Значимост	5
1.4	Обект на изследването	5
1.5	Предмет на изследването	5
1.6	Основна цел на изследването	6
1.7	Задачи за постигане на целта	6
1.8	Работна хипотеза	6
1.9	Инструменти и методи	6
1.10	Очаквания и намерения	7
2	Теоретична основа	8
2.1	Електроенцефалография (ЕЕГ)	8
2.2	Мозъчни микросъстояния	9
2.3	Функционален ядрено-магнитен резонанс (фЯМР)	10
2.4	Интеграция на ЕЕГ и фЯМР	11
3	Данни и предварителна обработка	14
3.1	Описание на използваните данни	14
3.2	Предварителна обработка на ЕЕГ	16
3.3	Предварителна обработка на фЯМР	16
4	Методология на анализа на ЕЕГ микросъстоянията и техните BOLD корелати	18
4.1	Извличане на ЕЕГ микросъстояния	18
4.2	Времеви редове на микросъстоянията	20
4.3	Моделиране на BOLD сигнала	23
4.4	Общ линейен модел	24
4.5	ROI анализ	24
5	Резултати	26
5.1	Статистически анализ на характеристиките на ЕЕГ микросъстоянията	26
5.2	Резултати от статистическия анализ на GLM	29
5.3	Обобщение на резултатите	32
6	Дискусия	33
6.1	Интерпретация на основните резултати	33
6.2	Сравнение с литературни данни	34
6.3	Насоки за бъдеща работа	35

Глава 1

Увод

1.1 Тема

Темата на настоящата дипломна работа е пространствено-времевият анализ на мозъчните микросъстояния в състояние на покой и изследването на тяхната връзка с Blood-Oxygen-Level-Dependent (BOLD) сигнала, регистриран чрез едновременно функционална магнитнорезонансна образна диагностика (фЯМР). Мозъчните микросъстояния представляват краткотрайни, стабилни конфигурации на електрическата активност на мозъка, които отразяват динамичната организация на нервните клетки. Анализът им предоставя информация за функционалната структура и организация на мозъчната дейност.

Настоящата дипломна работа представлява начален етап от разработването на по-широка научноизследователска концепция, насочена към създаването на методология за оценка на функционалната организация на мозъка чрез комбиниран анализ на електроенцефалографски (ЕЕГ) и функционални магнитнорезонансни данни. Дългосрочната цел на тази концепция е разработването на надеждни функционални биомаркери, които да позволят оценка на мозъчната активност и възстановяването на когнитивните функции при пациенти с различни неврологични заболявания и мозъчни увреждания, включително след неврохирургични интервенции, травматични мозъчни увреждания и други патологични състояния. Предвижда се разработените методи да бъдат валидирани чрез едновременно ЕЕГ-фЯМР изследване и впоследствие да бъдат използвани за създаване на по-достъпни подходи за функционална оценка, основани предимно на ЕЕГ сигналите.

В рамките на настоящата дипломна работа тази концепция е приложена върху конкретен клиничен модел – сравнителен анализ между пациенти с епилепсия, техни първостепенни родственици и контролна група от здрави индивиди. Изследването има за цел да анализира връзката между характеристиките на ЕЕГ микросъстоянията и съответните изменения на BOLD сигнала, като по този начин да постави методологична основа за бъдещото разширяване на разработената методика към други неврологични заболявания и клинични приложения.

1.2 Актуалност

Актуалността на темата се определя от нарастващия интерес към изследването на функционалната организация на мозъка и необходимостта от по-задълбочено разбиране на неврофизиологичните механизми при епилепсията. Въпреки значителния напредък в невроизобразяващите и електрофизиологичните методи, много аспекти от мозъчната

динамика и взаимодействието между различните невронни мрежи остават недостатъчно изяснени.

Допълнителната актуалност на изследването произтича и от ограниченото количество данни в научната литература относно връзката между ЕЕГ микросъстоянията и BOLD сигнала при едновременно ЕЕГ-фЯМР изследване, особено при сравнение между пациенти, родственици и здрави контроли. Този тип изследвания позволяват едновременно проследяване както на високата времева резолюция на електрическата мозъчна активност, така и на пространственото разпределение на хемодинамичните процеси в мозъка. Това определя темата като съвременна, интердисциплинарна и с потенциал за принос както в областта на медицината, така и в клиничната практика.

1.3 Значимост

Темата е особено значима в контекста на епилепсията, тъй като заболяването е свързано с нарушения в координацията и синхронизацията на мозъчната активност. Изследването на пациенти с епилепсия и техни първостепенни родственици може да допринесе за идентифициране на потенциални биомаркери, свързани с наследствената предразположеност и ранните функционални изменения в мозъка. Това би могло да подпомогне по-ранната диагностика, по-точната оценка на риска и разработването на по-ефективни терапевтични подходи.

Освен приложението си при изследването на епилепсията, разработената методология създава основа за бъдещо разширяване към анализ на функционалната мозъчна организация при пациенти с различни неврологични заболявания, мозъчни травми и състояния след неврохирургични интервенции, при които е необходима надеждна и достъпна оценка на мозъчната функция.

1.4 Обект на изследването

Обект на настоящото изследване са функционалната мозъчна активност и пространствено-временната организация на мозъчните процеси в състояние на покой, анализирани чрез едновременно електроенцефалографско и функционално магнитнорезонансно изследване. Изследването е насочено към анализа на мозъчната функция като резултат от взаимодействието между електрофизиологичните и хемодинамичните процеси, които отразяват организацията и динамиката на функционалните невронни мрежи.

1.5 Предмет на изследването

Предмет на настоящото изследване са пространствено-временните характеристики на ЕЕГ микросъстоянията в състояние на покой и техните BOLD корелати, определени чрез едновременно ЕЕГ-фЯМР изследване, както и различията в тези показатели между изследваните групи. Особено внимание е отделено на оценката на връзката между динамиката на ЕЕГ микросъстоянията и измененията в BOLD сигнала, както и на възможността тези зависимости да бъдат използвани за характеризиране на функционалната организация на мозъка.

1.6 Основна цел на изследването

Целта на настоящото изследване е да се анализира връзката между мозъчните микросъстояния в състояние на покой и промяната в BOLD сигнала, регистриран чрез едновременно EEG-фЯМР изследване, както и да се оцени наличието на различия в динамиката на мозъчната активност между пациенти с епилепсия, техни първостепенни родственици и здрави контроли. Чрез това изследване се цели да се допринесе за по-задълбочено разбиране на функционалната мозъчна организация и на неврофизиологичните механизми, свързани с епилепсията и наследствената предразположеност към заболяването.

1.7 Задачи за постигане на целта

За постигане на поставената цел бяха формулирани следните задачи:

- Да се извърши преглед на научната литература относно EEG микросъстоянията и техните BOLD корелати.
- Да се анализират данните от едновременно EEG-фЯМР изследване в състояние на покой.
- Да се определят пространствено-времените характеристики на мозъчните микросъстояния и свързаните с тях BOLD корелати.
- Да се сравнят получените резултати между пациенти с епилепсия, техни първостепенни родственици и здрави контроли.
- Да се интерпретират установените зависимости и различия във връзка с функционалната мозъчна организация и епилепсията.

1.8 Работна хипотеза

Основната работна хипотеза е, че пространствено-времените характеристики на EEG микросъстоянията в състояние на покой – включително тяхната средна продължителност, честота на възникване и относителен дял от общата продължителност на записа – се различават между пациентите с епилепсия, техните родственици от първа степен и здравите контроли. Допълнително се предполага, че появата на отделните EEG микросъстояния е свързана с изменения в BOLD сигнала, като степента на тези изменения се различава между трите изследвани групи.

1.9 Инструменти и методи

За изследване на пространствено-времената организация на мозъчната активност е приложен методът на EEG микросъстоянията, чрез който се анализират краткотрайните стабилни конфигурации на електрическите потенциали по скалпа. За оценка на връзката между електрофизиологичната и хемодинамичната мозъчна активност е извършен анализ на BOLD сигнала, регистриран по време на едновременното EEG-фЯМР изследване.

Обработката и анализът на данните са реализирани чрез програмни средства, разработени на езика Python за целите на настоящото изследване. Чрез тях са извършени анализът

на ЕЕГ микросъстоянията, определянето на техните BOLD корелати и статистическата обработка на получените резултати. За интерпретацията на резултатите са използвани сравнителен и статистически анализ.

1.10 Очаквания и намерения

Настоящата дипломна работа има за цел не само да приложи съществуващи методи за анализ на ЕЕГ микросъстояния, но и да създаде основа за тяхното последващо развитие в рамките на по-машабен научен проект. Очакването е, че комбинираният анализ на ЕЕГ и фЯМР ще допринесе за по-задълбочено разбиране на функционалната организация на мозъка и на механизмите, които стоят в основата на неврологичните заболявания.

В рамките на настоящото изследване акцентът е поставен върху връзката между отделните микросъстояния и BOLD сигнала в предварително дефинирани мозъчни области. Естествено продължение на разработената методология е преминаването от анализ на отделни региони към изследване на функционални мозъчни мрежи (Resting-State Networks, RSNs), извлечени от фЯМР данните. Подобен подход би позволил по-пълно описание на динамичната организация на мозъчната активност и на ролята на микросъстоянията като електрофизиологични корелати на мащабните функционални мрежи.

В по-дългосрочен план разработената методология би могла да бъде приложена и при други неврологични заболявания и мозъчни травми, което съответства на концепцията за изграждане на универсална рамка за мултимодален анализ на мозъчната функция. По този начин настоящата дипломна работа представлява важен етап от развитието на бъдещи научни изследвания в областта на невроизобразяването и биомедицинската обработка на сигнали.

Глава 2

Теоретична основа

2.1 Електроенцефалография (ЕЕГ)

Електроенцефалографията (ЕЕГ) представлява неинвазивен метод за регистриране на електрическата активност на мозъка чрез електроди, разположени върху скалпа. Измерваният сигнал отразява сумарните постсинаптични потенциали на популации пирамидални неврони в кората на главния мозък [1]. За да бъде регистриран на повърхността на скалпа, този електрически сигнал изисква синхронна активация на значителен брой неврони, което води до формиране на измеримо електрическо поле. В резултат на това ЕЕГ предоставя информация за макроскопичната динамика на мозъчната активност с висока времева резолюция от порядъка на милисекунди.

Въпреки високата си времева резолюция, ЕЕГ има съществени ограничения по отношение на пространствената локализация на мозъчната активност. Регистрираният сигнал върху скалпа представлява резултат от разпространението на електрически потенциали през тъкани с различна проводимост, включително мозъчна тъкан, цереброспинална течност, череп и скалп. Това явление, известно като обемна проводимост (volume conduction), води до пространствено размиване на източниците и затруднява точното определяне на тяхната локализация [2]. Допълнително, така нареченият обратен проблем (inverse problem) на ЕЕГ няма единствено решение, тъй като множество различни конфигурации на източници в мозъка могат да доведат до идентично измерен сигнал на повърхността на скалпа. В резултат на тези ограничения ЕЕГ предоставя ограничена пространствена специфичност, което налага комбинирането му с образни методи с по-висока пространствена резолюция, като функционалната магнитно-резонансна томография [2].

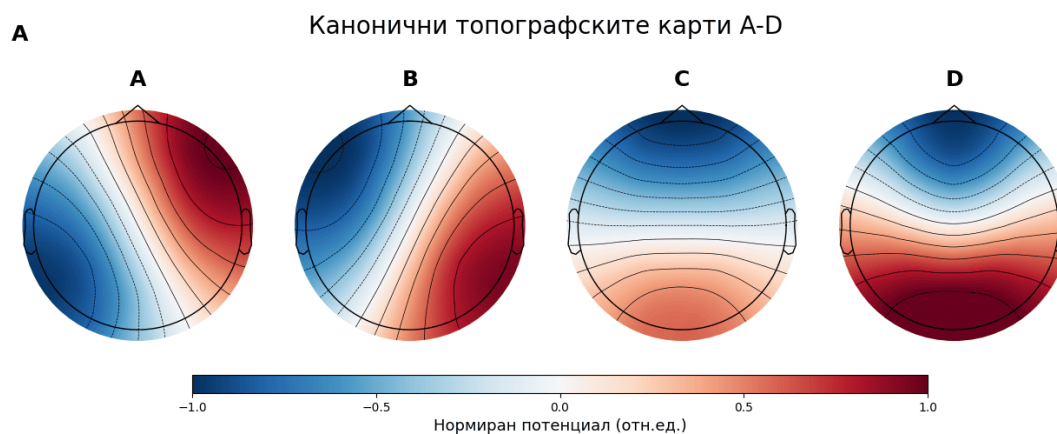
Независимо от тази ограничена пространствена специфичност, съществена информация за функционалната организация на мозъчната активност може да бъде извлечена чрез анализ на пространственото разпределение на електрическите потенциали върху скалпа. Тези разпределения, представяни чрез топографски карти, отразяват моментната конфигурация на електрическото поле и позволяват проследяване на динамиката на мозъчните процеси във времето. Анализът на тези топографии показва, че мозъчната активност не се изменя непрекъснато, а преминава през последователност от квази-стабилни състояния, което поставя основата за концепцията за ЕЕГ микросъстоянията.

2.2 Мозъчни микросъстояния

ЕЕГ микросъстоянията представляват краткотрайни, квази-стабилни конфигурации на електрическото поле върху скалпа с продължителност приблизително 80-120 ms, преди да настъпи бърз преход към нова топографска конфигурация. Тези състояния отразяват координираната активност на големи популации неврони и могат да бъдат разглеждани като дискретни функционални единици на мозъчната динамика. Анализът на ЕЕГ сигнала показва, че дори в състояние на покой мозъчната активност не е непрекъсната, а организирана като последователност от такива стабилни топографски модели, което позволява нейното описание чрез ограничен брой повтарящи се състояния [3, 4].

Емпиричните изследвания показват, че ЕЕГ микросъстоянията могат да бъдат групирани в малък брой основни класове, най-често означавани като А, В, С и D, които демонстрират сходни топографски характеристики между различни индивиди. Счита се, че тези класове отразяват активността на различни функционални мозъчни мрежи. Например микросъстояние А често се асоциира със слухови мрежи, микросъстояние В – със зрителни процеси, микросъстояние С – със салиентната мрежа, а микросъстояние D – с мрежи, свързани с внимание и изпълнителни функции. Въпреки че тези интерпретации не са еднозначни, те предоставят важна връзка между електрофизиологичните данни и функционалната организация на мозъка [3, 5].

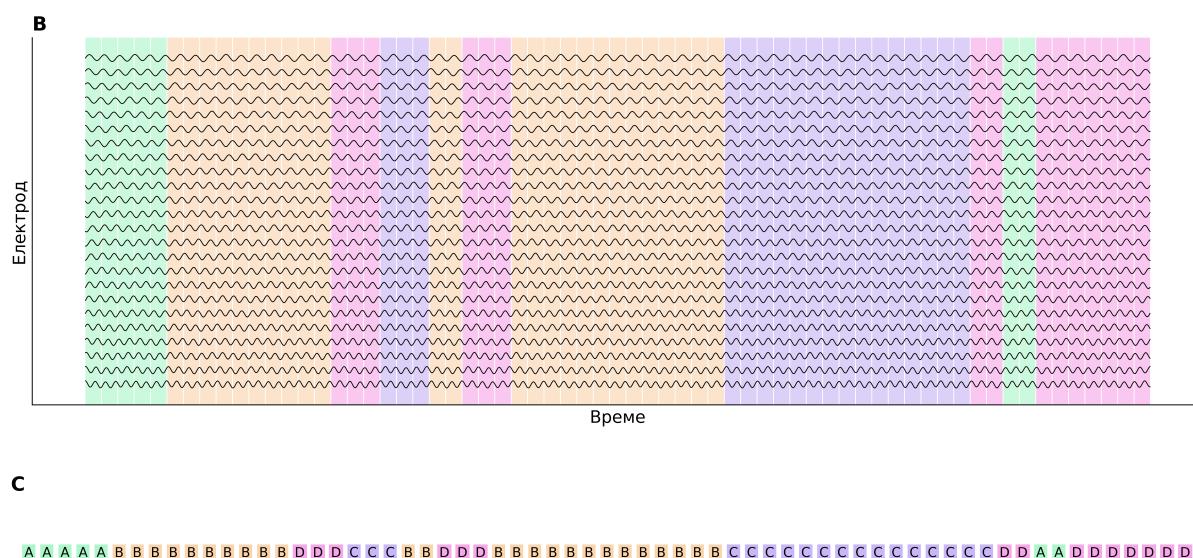
Разпределението на електрическия потенциал върху скалпа за четирите канонични класа е представено на фиг. 2.1А. Въпреки индивидуалните вариации между участниците, тези топографски конфигурации запазват характерни пространствени особености, които позволяват тяхното разграничаване и последващо използване като представителни шаблони при анализа на ЕЕГ сигнала.



Фигура 2.1: Схематично представяне на ЕЕГ микросъстоянията. Четирите канонични топографски класа A-D представят характерни пространствени разпределения на електрическия потенциал върху скалпа. Цветовата скала показва полярността на потенциала, като червените и сините области съответстват на противоположни полярности.

Извличането на микросъстоянията обикновено се осъществява чрез анализ на топографските карти на ЕЕГ сигнала, като често се използват алгоритми за клъстеризация, например k-means, приложени върху моменти с максимална глобална мощност на полето (Global Field Power, GFP). Този подход позволява идентифициране на представителни топографски шаблони, които описват основните състояния на мозъчната активност [3]. След определянето на тези шаблони, всяка времева точка от ЕЕГ сигнала може да бъде класифицирана към един от тях, което води до формиране на времеви ред от микросъстояния,

както е илюстрирано на фиг. 2.2



Фигура 2.2: Времева сегментация и последователност на EEG микросъстоянията. **(В)** Многоканален EEG сигнал с цветово обозначени времеви сегменти, съответстващи на различните класове микросъстояния А–D. **(С)** Получената последователност от дискретни означения А–D, представяща времевото редуване на EEG микросъстоянията. Цветовете обозначават съответните класове микросъстояния.

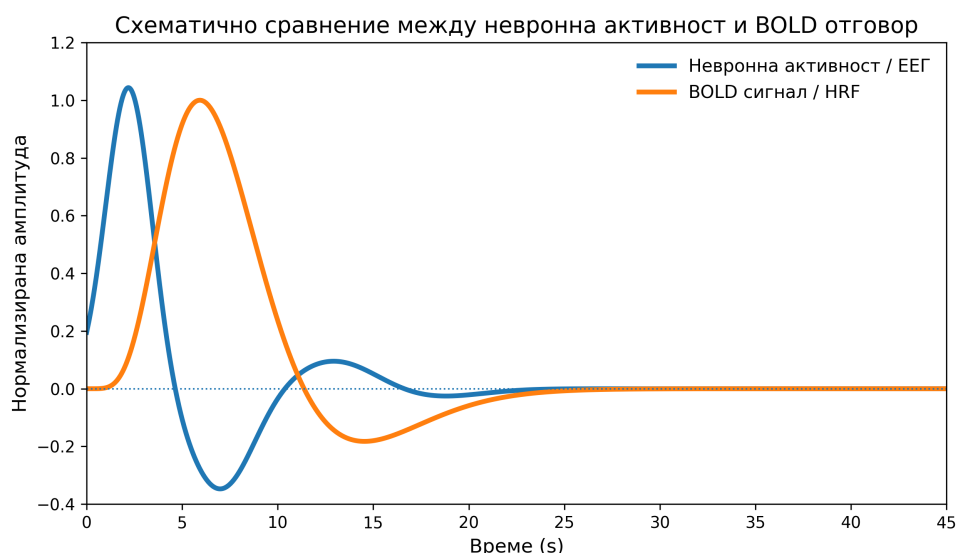
За количественото описание на микросъстоянията се използват различни параметри, включително средна продължителност (duration), честота на поява (occurrence) и покритие (coverage), които отразяват различни аспекти на тяхната динамика. Тези показатели позволяват сравнение между различни експериментални условия или групи от участници и са широко използвани в изследвания на когнитивни процеси и неврологични заболявания.

2.3 Функционален ядрено-магнитен резонанс (фЯМР)

Функционалният ядрено-магнитен резонанс (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) представлява неинвазивен метод за образна диагностика, използван за изследване на мозъчната активност чрез регистриране на хемодинамични промени, свързани с невронната активност. За разлика от електроенцефалографа, който измерва директно електрическата активност на невроните, функционалният ядрено-магнитен резонанс предоставя индиректна информация за мозъчната функция чрез проследяване на локални промени в мозъчния кръвен поток, кръвния обем и оксигенацията на кръвта. Благодарение на високата си пространствена резолюция, методът позволява локализиране на функционалната активност в различни мозъчни области и функционални мрежи.

Най-широко използваният механизъм за функционален контраст при фЯМР е BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) сигналът, основан на различните магнитни свойства на оксигемоглобина и деоксигемоглобина. При повишена невронна активност се наблюдава локално увеличение на мозъчния кръвоток, което води до относително намаляване на концентрацията на деоксигемоглобин и съответно до промяна в измервания MR сигнал. По този начин BOLD сигналът отразява невровакуларния отговор на мозъчната активност, а не самата електрическа активност на невроните [6].

Хемодинамичният отговор, описван чрез функцията на хемодинамичния отговор (Hemodynamic Response Function, HRF), се характеризира със забавяне от няколко секунди спрямо настъпването на невронната активност. Поради тази причина фЯМР притежава значително по-ниска времева резолюция в сравнение с ЕЕГ, но осигурява значително по-добра пространствена локализация. Комбинирането на двата метода позволява едновременно изследване на бързата електрическа динамика и пространственото разпределение на мозъчната активност.



Фигура 2.3: Схематично сравнение между бързата невронна активност, регистрирана чрез ЕЕГ, и забавения хемодинамичен BOLD отговор при фЯМР. BOLD сигналът се характеризира с по-бавна времева динамика и достига максимална амплитуда няколко секунди след настъпването на невронната активност.

2.4 Интеграция на ЕЕГ и фЯМР

2.4.1 Причини за комбиниран анализ

Електроенцефалографията и функционалният магнитно-резонансен образ предоставят допълваща се информация за мозъчната активност. ЕЕГ регистрира директно електрическата активност на невронните популации с времева резолюция от порядъка на милисекунди, което позволява проследяване на бързите динамични процеси в мозъка. От друга страна, фЯМР измерва хемодинамичните промени, свързани с невронната активност, и осигурява значително по-висока пространствена резолюция, позволяваща локализиране на функционалната активност в конкретни мозъчни области. Поради тези взаимно допълващи се характеристики комбинираният ЕЕГ-фЯМР анализ позволява едновременно изследване на времевата динамика и пространствената организация на мозъчната активност, осигурявайки по-пълно описание на мозъчната функция в сравнение с използването на всеки от двата метода поотделно.

2.4.2 Предизвикателства при комбинирания анализ

Въпреки значителните предимства на комбинирания EEG-фЯМР подход, едновременното регистриране и анализ на двата типа данни е свързано с редица технически и методологични предизвикателства. Основна трудност представляват силните артефакти, които възникват в EEG сигнала по време на работа на магнитно-резонансния томограф. Бързите промени в магнитните градиентни полета индуцират напрежения в електродите и проводниците, което води до появата на градиентни артефакти с амплитуда, многократно превишаваща тази на физиологичния EEG сигнал. Освен това пулсацията на кръвта и свързаните с нея движения на главата и електродите в статичното магнитно поле пораждат балистокардиографски артефакти, които също трябва да бъдат отстранени преди последващ анализ [7, 8].

Допълнително предизвикателство произтича от различната природа на измерваните сигнали. EEG отразява директно електрическата активност на невроните и регистрира промени в рамките на милисекунди, докато фЯМР измерва хемодинамичния отговор, който настъпва със закъснение от няколко секунди след невронната активация [9]. Поради тази причина връзката между EEG и BOLD сигнала не е непосредствена и изисква използването на модели на хемодинамичния отговор (Hemodynamic Response Function, HRF), които описват как невронната активност се преобразува в измерим BOLD сигнал [10].

Независимо от тези трудности, развитието на методите за корекция на артефакти, синхронизация на измерванията и мултимодален анализ значително подобрява надеждността на EEG-фЯМР изследванията. Това позволява все по-точно изследване на връзката между електрофизиологичната активност и хемодинамичните процеси в човешкия мозък.

2.4.3 Съществуващи подходи за корелация

През последните години са разработени различни методи за изследване на връзката между EEG и BOLD сигнала, като всеки от тях използва определени характеристики на електрофизиологичната активност като входни данни за анализа. Общата им цел е да се установи кои промени в EEG сигнала са свързани с наблюдаваните изменения в BOLD сигнала и по този начин да се изследва връзката между невронната и хемодинамичната активност [11].

Един от най-разпространените подходи е използването на спектрални характеристики на EEG сигнала. При него се изчислява мощността в отделните честотни диапазони – делта, тета, алфа, бета и гама. Получените времеви редове се конволюират с функцията на хемодинамичния отговор и се използват като регресори в General Linear Model. По този начин могат да бъдат идентифицирани мозъчни области, чиято BOLD активност е свързана с промени в спектралната мощност на EEG сигнала [12].

Друг широко използван подход е анализът на EEG микросъстоянията. Вместо честотни характеристики при него се използват краткотрайните стабилни топографски конфигурации на електрическото поле върху скалпа. След извличането на микросъстоянията се формира времеви ред, описващ тяхната последователност във времето. Този времеви ред се преобразува в регресори, които след конволюция с функцията на хемодинамичния отговор се включват в GLM анализа. По този начин може да се оцени връзката между появата на отделните микросъстояния и измененията в BOLD сигнала [13].

Освен GLM-базираните методи се използват и подходи, основани на функционална свързаност, независим компонентен анализ и съвместен анализ на различни типове невроизобразителни данни. Те позволяват изследването на по-сложни зависимости между

електрофизиологичната и хемодинамичната активност, но се различават по отношение на изчислителната сложност и интерпретацията на получените резултати [14].

В настоящата дипломна работа е използван подход, основан на ЕЕГ микросъстоянията и General Linear Model. След извличането на микросъстоянията и синхронизирането им с времевата резолюция на фЯМР се конструира дизайн матрица, която след конволюция с функцията на хемодинамичния отговор се използва за моделиране на BOLD сигнала. Анализът се извършва върху предварително извлечени времеви редове от области на интерес (Regions of Interest, ROI), което позволява да се оцени статистическата връзка между динамиката на отделните ЕЕГ микросъстояния и хемодинамичната активност в различни мозъчни области.

Глава 3

Данни и предварителна обработка

3.1 Описание на използваните данни

Използваните в настоящата работа данни са събрани в рамките на проучване, проведено в NIHR/Wellcome Trust King's Clinical Research Facility към King's College Hospital. Проучването е одобрено от National Research Ethics Service (NRES) Committee London – Bromley (Ethics Approval Number 14/LO/0193), като от всички участници е получено писмено информирано съгласие преди провеждането на процедурите [15].

В първоначалното проучване са включени общо 86 участници, разпределени в три групи: 27 пациенти с мезиална темпорална лобна епилепсия (*Mesial Temporal Lobe Epilepsy*, MTLE), 26 клинично незасегнати първостепенни родственици на пациенти с MTLE и 33 здрави контролни участници. Включени са лица на възраст между 17 и 60 години, без противопоказания за магнитнорезонансно изследване и с оценен коефициент на интелигентност над 70 [15].

Пациентите са с диагностицирана темпорална лобна епилепсия, като при част от тях е установена мезиална темпорална склероза, включително структурни изменения на хипокампуса. При липса на данни за мезиална темпорална склероза са включвани пациенти с други образни или EEG находки, съответстващи на мезиален темпорален произход на епилептичната активност. В изследването са включени пациенти преди хирургично лечение, без скорошни инвазивни изследвания на мозъчната активност.

Групата на родствениците включва клинично незасегнати първостепенни родственици без анамнеза за епилептични пристъпи или диагностицирани неврологични и психиатрични заболявания. Здравите контролни участници са без лична или фамилна анамнеза за диагностицирани неврологични или психиатрични заболявания [15].

Не всички включени участници са завършили пълния експериментален протокол и не всички получени записи са били подходящи за последващ анализ. Причините включват непълно проведено изследване, противопоказания или непоносимост към MRI средата, технически проблеми при EEG регистрацията, недостатъчно качество на отделни записи и случайно установени образни находки. Един пациент например е изключен от последващите анализи поради необичайно изразена мозъчна атрофия, несъответстваща на типичната картина на MTLE. При отделни участници липсват синхронни EEG данни поради техническа неизправност на EEG оборудването, а при други част от MRI протокола е прекратена поради дискомфорт или клаустрофобия [15].

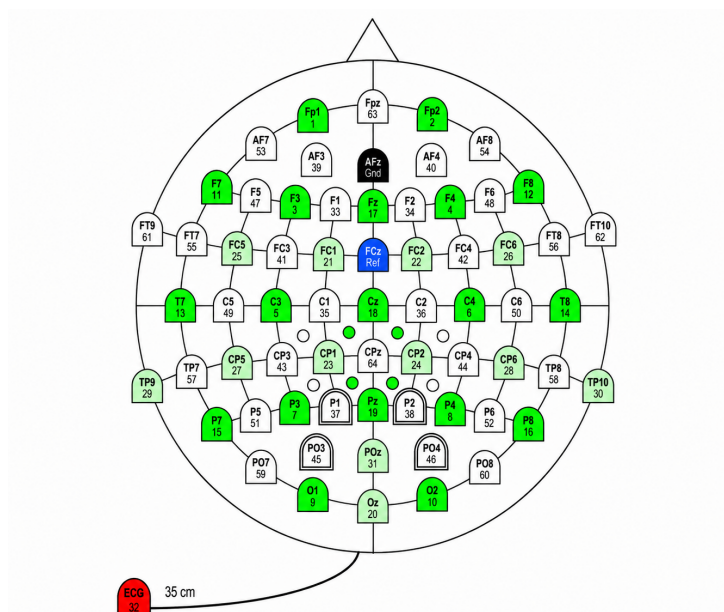
Поради тези причини броят на участниците се различава между отделните анализи. За анализа на синхронните EEG-fMRI данни в оригиналното изследване са използвани годни записи от 65 участници: 22 пациенти с MTLE, 18 клинично незасегнати първостепенни

родственици и 25 здрави контроли. За всеки участник е използвана една пълна синхронна EEG-fMRI серия, тъй като не при всички участници са налични две успешно завършени серии [15].

Експерименталните данни, използвани в настоящата дипломна работа, са предоставени от доц. д-р Георги Петков. Авторът на настоящата работа не е участвал пряко в набирането на участниците или провеждането на експерименталните измервания, а извършва обработката, анализа и интерпретацията на предоставените данни.

3.1.1 EEG данни

EEG данните са записани с 64-канална MRI-съвместима EEG система (Brain Products GmbH, Germany) с Ag/AgCl електроди, разположени съгласно разширената международна 10–20 система (Фиг. 3.1). Записите са извършени при честота на дискретизация 5 kHz с помощта на BrainVision Recorder software.



Фигура 3.1: Разположение на EEG електродите съгласно разширената международна 10–20 система, използвана при EEG записите. Заземяващият електрод е разположен на AFz (черно), референтният – на FCz (синьо), а ЕКГ електродът е обозначен в червено. [16].

Участниците са преминали resting-state EEG запис със затворени очи с продължителност поне 20 min извън MRI скенера, последван от синхронизирани EEG-fMRI записи. По време на fMRI измерването са проведени два resting-state EEG-fMRI серии с продължителност 10 min 48 s всеки. За синхронизация между EEG и MRI системите е използвано устройство SyncBox (Brain Products).

3.1.2 фЯМР данни

Функционалните магнитнорезонансни данни са придобити с 3.0 T магнитнорезонансен томограф GE Discovery MR750 (GE Healthcare, USA). За предаване на радиочестотния сигнал е използвана телесната бобина на системата, а приемането на сигнала е осъществено чрез 12-канална бобина за глава. По време на изследването участниците са били

в състояние на покой със затворени очи, като едновременно с фЯМР измерванията е регистриран и ЕЕГ сигнал.

За всеки участник са проведени две resting-state ЕЕГ-фЯМР серии с продължителност 10 min 48 s всяка. Използваният период на повторение е $TR = 2.16$ s, което осигурява 300 функционални обема за всяка серия. Получените данни са предназначени за анализ на спонтанните нискочестотни колебания на BOLD сигнала и функционалната свързаност между различни мозъчни области.

Използваният набор от данни съдържа предварително обработени ЕЕГ и фЯМР данни. Поради това в настоящата работа не се извършва първична обработка на суровите записи. За пълнота на изложението в следващите раздели са представени основните стъпки от протокола за предварителна обработка, приложен от авторите на набора от данни преди предоставянето на използваните ЕЕГ сигнали и ROI BOLD времеви редове [15].

3.2 Предварителна обработка на ЕЕГ

Предварителната обработка на ЕЕГ сигналите е извършена посредством софтуера BrainVision Analyzer 2.0 (Brain Products GmbH, Germany). Поради едновременната регистрация на ЕЕГ и фЯМР данни първоначално е извършена корекция на градиентния артефакт, индуциран от бързото превключване на магнитните градиенти по време на фЯМР измерването. За целта е използван метод с плъзгащ се усреднен шаблон (sliding average template), при който за всеки TR интервал се конструира шаблон на артефакта чрез усредняване на 21 съседни TR интервала. Полученият шаблон се изважда от съответния ЕЕГ сегмент, с което се потиска периодичният артефакт, породен от работата на магнитнорезонансния томограф.

След премахването на градиентния артефакт данните са подложени на понижаване на честотата на дискретизация до 250 Hz. Тази стъпка намалява обема на данните и улеснява последващата обработка, като същевременно се запазва необходимата информация за анализа на мозъчната активност.

Следващият етап включва корекция на балистокардиографския артефакт (Ballistocardiogram, BCG), породен от движението на кръвта и механичните пулсови колебания в условията на силно магнитно поле. За тази цел първо са идентифицирани R-пиковите на електрокардиографския сигнал чрез полуавтоматичен алгоритъм за шаблонно разпознаване. Получените резултати са проверени и при необходимост коригирани ръчно. Въз основа на определените R-пикове е конструиран усреднен шаблон на BCG артефакта, който впоследствие е изваден от ЕЕГ сигнала. [15]

3.3 Предварителна обработка на фЯМР

Предварителната обработка на фЯМР данните е извършена чрез пакета FEAT (FSL 6.0). Първоначално е приложена корекция на движенията на главата посредством алгоритъма MCFLIRT. След това данните са пространствено изгладени с гаусово ядро с пълна ширина на половин максимум (FWHM) 6 mm. Размерът на ядрото е избран така, че да бъде приблизително два пъти по-голям от размерите на воксела.

Времевият сигнал е обработен чрез лентов филтър, реализиран чрез high-pass филтър със $\sigma = 100$ s и low-pass филтър със $\sigma = 2.8$ s, което съответства на честотен диапазон приблизително от 0.01 Hz до 0.12 Hz.

След филтрацията функционалните изображения са регистрирани към анатомичното T1-изображение на съответния участник посредством линейна трансформация, а впоследствие са нормализирани към стандартното пространство на Montreal Neurological Institute (MNI) чрез нелинейна регистрация.

За потискане на физиологичните и двигателните шумове в модела са включени допълнителни регресори, описващи средния сигнал от бялото вещество (WM), цереброспиналната течност (CSF), шестте параметъра на движение, квадратите на тези параметри, техните времеви производни и квадратите на производните. Този разширен модел позволява компенсиране на остатъчните артефакти, свързани с движенията и ефектите от магнитизацията [15].

След извършване на предварителната обработка са извлечени BOLD времеви редове конкретни области на интерес (ROI). Именно тези времеви редове се използват като входни данни в последващия анализ, представен в настоящата работа.

Глава 4

Методология на анализа на ЕЕГ микросъстоянията и техните BOLD корелати

4.1 Извличане на ЕЕГ микросъстояния

Анализът на ЕЕГ микросъстоянията представлява последователност от методи, чрез които непрекъснатият електроенцефалографски сигнал се преобразува в дискретна последователност от краткотрайни функционални състояния на мозъчната активност. Основната идея на метода е, че за кратки интервали от време пространственото разпределение на електрическите потенциали върху скалпа остава относително стабилно, след което бързо преминава към друга устойчива конфигурация. Тези стабилни конфигурации се наричат микросъстояния и се разглеждат като елементарни градивни единици на функционалната организация на мозъка.

В настоящото изследване извличането на микросъстоянията се извършва чрез последователно изчисляване на глобалната мощност на електрическото поле (Global Field Power, GFP), избор на представителни топографски карти, клъстеризация на тези карти, канонично означаване на получените микросъстояния и обратно проектиране (backfitting) върху целия ЕЕГ запис.

4.1.1 Изчисляване на Global Field Power

Първата стъпка от анализа е изчисляването на показателя *Global Field Power* (GFP). Той представлява стандартното отклонение на електрическите потенциали, измерени от всички ЕЕГ електроди във всеки момент от времето, и характеризира моментната пространствена вариабилност на електрическото поле върху скалпа. GFP се определя по следния начин:

$$GFP(t) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (V_i(t) - \bar{V}(t))^2}, \quad (4.1)$$

където N е броят на ЕЕГ каналите, $V_i(t)$ е потенциалът, измерен от i -тия електрод в момент t , а $\bar{V}(t)$ е средната стойност на потенциалите от всички електроди за същия момент.

Високите стойности на GFP съответстват на моменти, в които пространственото разпределение на електрическите потенциали е най-добре изразено и съотношението сигнал/шум е най-високо. Поради това в анализа на микросъстоянията не се използват всички времеви проби от ЕЕГ сигнала, а единствено локалните максимуми на GFP. Този подход значително намалява броя на анализирани топографски карти, като същевременно запазва информацията за пространствената организация на мозъчната активност.

Локалните максимуми на GFP се определят при минимално разстояние между два последователни пика от 10 ms. Освен това се използва критерий за минимална изразеност (prominence), чрез който се елиминират локални максимуми с ниска амплитуда, породени основно от шумови компоненти. Получените топографски карти, съответстващи на пиковите на GFP, служат като входни данни за последващата клъстеризация.

4.1.2 Клъстеризация на представителните топографски карти

След определяне на представителните топографски карти се извършва тяхното групиране чрез алгоритъм за клъстеризация с цел откриване на ограничен брой пространствени конфигурации, които описват максимално добре наблюдаваните карти по време на целия запис.

В настоящото изследване се използва пространствен вариант на алгоритъма *k-means*, при който сходството между две топографски карти се оценява чрез абсолютната стойност на пространствената корелация. Нека x и y са два вектора, описващи пространственото разпределение на потенциалите върху всички ЕЕГ електроди. Пространствената корелация между тях се определя като

$$r = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}}, \quad (4.2)$$

където N е броят на ЕЕГ каналите, а $\bar{x}$ и $\bar{y}$ са средните стойности на двата вектора.

При анализа на микросъстоянията се използва абсолютната стойност на корелацията $|r|$, тъй като две топографски карти с противоположна полярност, но еднакво пространствено разпределение, се считат за еквивалентни. По този начин класификацията зависи единствено от пространствената конфигурация на електрическото поле, а не от неговата полярност.

За повишаване на стабилността на клъстеризацията началните центрове на клъстерите се определят чрез алгоритъма *k-means++*. Процедурата се изпълнява многократно с различни начални инициализации, като за крайно решение се избира това, което осигурява най-висока стойност на показателя *Global Explained Variance* (GEV).

GEV представлява количествена оценка на това доколко получените микросъстояния описват пространствената вариабилност на ЕЕГ сигнала. Той се определя по следния начин:

$$GEV = \frac{\sum_t (GFP_t \cdot r_t)^2}{\sum_t GFP_t^2}, \quad (4.3)$$

където GFP_t е стойността на глобалната мощност на електрическото поле в момент t , а r_t е абсолютната пространствена корелация между топографската карта в този момент и центроида на клъстера, към който тя е отнесена.

Стойността на GEV приема стойности в интервала от 0 до 1, като по-високите стойности показват по-добро описание на пространствената структура на ЕЕГ сигнала от получения набор микросъстояния.

За разлика от някои изследвания, при които броят на микросъстоянията се определя автоматично чрез различни критерии за оптималност, в настоящата работа броят на клъстерите е фиксиран предварително на $K = 4$. Това решение е съобразено с утвърдената практика в литературата, според която четирите канонични микросъстояния (А, В, С и D) осигуряват добра интерпретируемост и позволяват директно сравнение с резултатите от предходни изследвания.

След приключване на клъстеризацията всеки центроид представлява средната топографска карта на съответното микросъстояние. Получените шаблони се използват като референтни карти при означаването на всяка времева проба от ЕЕГ сигнала.

4.1.3 Получаване на топографски карти

След приключване на клъстеризацията центроидът на всеки клъстер се приема за представителна топографска карта на съответното микросъстояние. Всяка такава карта описва средното пространствено разпределение на електрическите потенциали върху скалпа за всички ЕЕГ карти, принадлежащи към дадения клъстер. По този начин се получават четири представителни топографски карти, съответстващи на четирите канонични микросъстояния. За улесняване на интерпретацията и сравняването между различните изследвани лица получените микросъстояния се означават с буквите А, В, С и D. Тъй като алгоритъмът за клъстеризация не задава предварително подреждане на клъстерите, след неговото приключване е необходимо те да бъдат съпоставени с каноничните микросъстояния, описани в литературата.

В настоящото изследване това се извършва чрез сравняване на получените центроиди с идеализирани пространствени шаблони, описващи четирите канонични микросъстояния. За оценка на сходството между тях се използва абсолютната стойност на пространствената корелация, а оптималното еднозначно съответствие се определя посредством алгоритъма на Hungarian. По този начин всяко микросъстояние получава еднозначно означение (А, В, С или D), което се запазва при анализа на всички участници.

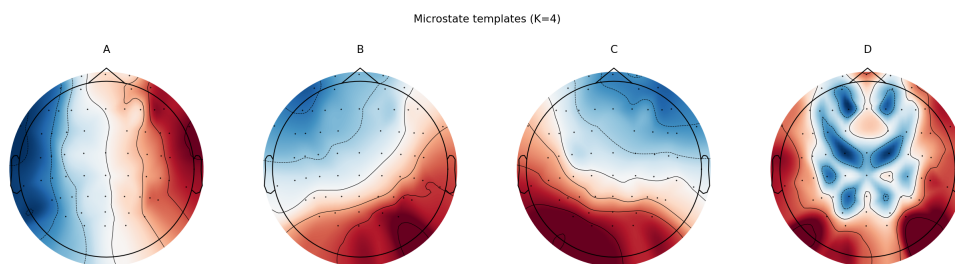
Получените топографски карти служат като референтни шаблони при означаването на всяка времева проба от ЕЕГ сигнала. За всяка проба се определя микросъстоянието, чиято топографска карта показва най-висока пространствена корелация с наблюдаваното моментно разпределение на потенциалите. Така се получава непрекъсната времева последователност от микросъстояния, която се използва в последващия количествен анализ и при комбинирания анализ с фЯМР.

На фигура 4.1 е показан пример за топографските карти, получени след прилагане на описаната процедура за клъстеризация и канонично означаване върху един представителен ЕЕГ запис. Фигурата има илюстративен характер и демонстрира начина, по който алгоритъмът генерира четирите микросъстояния.

4.2 Времеви редове на микросъстоянията

4.2.1 Формиране на времевия ред на микросъстоянията

След получаване на представителните топографски карти на четирите микросъстояния следва определянето на активното микросъстояние във всяка времева проба от ЕЕГ



Фигура 4.1: Топографски карти на четирите микросъстояния, получени след клъстеризация и канонично означаване на представителен ЕЕГ запис. Цветовата скала показва полярността на потенциала, като червените и сините области съответстват на противоположни полярности.

сигнала. Тази процедура, известна като *backfitting*, има за цел да съпостави всяка моментна пространствена конфигурация на електрическото поле с най-подходящата референтна топографска карта.

За всяка времева проба от ЕЕГ сигнала се изчислява пространствената корелация между наблюдаваното разпределение на потенциалите и всяка от четирите референтни топографски карти. Тъй като полярността на електрическото поле не носи информация за пространствената организация на мозъчната активност, при сравнението се използва абсолютната стойност на пространствената корелация. Всяка проба се отнася към микросъстоянието, за което тази стойност е максимална.

Математическото означаване на моментното микросъстояние може да бъде представено по следния начин:

$$l(t) = \arg \max_k |r_k(t)|, \quad (4.4)$$

където $l(t)$ е означението на микросъстоянието в момент t , а $r_k(t)$ е пространствената корелация между топографската карта на ЕЕГ сигнала в този момент и референтната карта на k -тото микросъстояние.

Прилагането на тази процедура върху всички времеви проби води до формиране на непрекъсната последователност от микросъстояния, описваща динамиката на мозъчната активност през целия период на регистрация. Вместо непрекъснат ЕЕГ сигнал се получава дискретен времеви ред, в който всяка проба е означена с едно от четирите микросъстояния A, B, C или D.

Полученият времеви ред представлява основата за последващия количествен анализ на микросъстоянията, както и за синхронизирането на ЕЕГ данните с функционалните изображения от фЯМР.

Това дискретно агрегиране представлява опростен подход за времево съгласуване на двете модалности и води до загуба на информация за относителното присъствие на останалите микросъстояния в рамките на съответния TR интервал. Като бъдещо развитие могат да бъдат използвани непрекъснати регресори, отразяващи относителното времево покритие на всяко микросъстояние.

4.2.2 Агрегиране към времевата резолюция на фЯМР

След означаването на всяка времева проба от ЕЕГ сигнала с едно от четирите микросъстояния се получава последователност с времева резолюция, съответстваща на честотата на дискретизация на ЕЕГ. За да бъде използвана тази последователност в комбинирания

анализ с фЯМР, е необходимо тя да бъде преобразувана към времевата резолюция на функционалните изображения.

В настоящото изследване времето на повторение на фЯМР е $TR = 2.16 \text{ s}$, а броят на фЯМР обемите е 300. При честота на дискретизация на ЕЕГ $f_s = 250 \text{ Hz}$ броят ЕЕГ проби, съответстващи на един фЯМР обем, се определя като:

$$N_{TR} = TR \cdot f_s. \quad (4.5)$$

След заместване на използваните параметри се получава:

$$N_{TR} = 2.16 \cdot 250 = 540. \quad (4.6)$$

Следователно всеки фЯМР обем съответства на времеви прозорец от 540 последователни ЕЕГ проби. За всеки такъв прозорец се определя най-често срещаното микросъстояние, т.е. модата на означенията в съответния интервал. Полученият етикет се приема за микросъстоянието, съответстващо на дадения фЯМР обем.

Математически тази процедура може да бъде представена по следния начин:

$$L_i = \text{mode}(l(t)), \quad t \in [(i-1)N_{TR}, iN_{TR}), \quad (4.7)$$

където L_i е микросъстоянието, съответстващо на i -тия фЯМР обем, $l(t)$ е микросъстоянието, определено за отделната ЕЕГ проба, а N_{TR} е броят ЕЕГ проби в един TR интервал.

По този начин първоначалният ЕЕГ времеви ред, представен с висока времева резолюция, се преобразува в последователност от 300 етикета, съответстващи на 300-те фЯМР обема. Тази последователност осигурява необходимото времево съгласуване между ЕЕГ микросъстоянията и BOLD сигнала и се използва като входна информация при последващото изграждане на GLM модела.

4.2.3 Изчисляване на количествените характеристики

След формирането на времевия ред на микросъстоянията се извършва изчисляване на количествени показатели, характеризиращи динамиката на мозъчната активност. Тези показатели описват времевото поведение на всяко микросъстояние и позволяват сравнение между отделните участници и изследвани групи.

За всяко от четирите микросъстояния се определят средната продължителност на отделните сегменти, честотата на поява, относителният дял от общата продължителност на записа и броят на сегментите.

Средната продължителност на дадено микросъстояние се определя като средната стойност на продължителностите на всички негови последователни сегменти:

$$\bar{d}_k = \frac{1}{N_k} \sum_{i=1}^{N_k} d_i, \quad (4.8)$$

където N_k е броят на сегментите на микросъстояние k , а d_i е продължителността на i -тия сегмент.

Честотата на поява се определя като броя на сегментите на съответното микросъстояние за единица време:

$$f_k = \frac{N_k}{T}, \quad (4.9)$$

където T е общата продължителност на ЕЕГ записа.

Относителният дял от общата продължителност на записа показва каква част от времето е заета от съответното микросъстояние и се изчислява като:

$$c_k = \frac{\sum_{i=1}^{N_k} d_i}{T}, \quad (4.10)$$

където $\sum_{i=1}^{N_k} d_i$ е общата продължителност на всички сегменти, принадлежащи към микросъстояние k .

Броят на сегментите N_k представлява общия брой отделни последователни прояви на микросъстояние k в рамките на записа.

Получените количествени характеристики се използват за описание на динамиката на ЕЕГ микросъстоянията и служат като основа за последващия статистически анализ и сравнението между изследваните групи.

4.3 Моделиране на BOLD сигнала

След преобразуването на ЕЕГ сигнала в последователност от микросъстояния с времева резолюция, съответстваща на функционалните изображения, следва изграждането на регресори, описващи динамиката на всяко микросъстояние. Целта на тази стъпка е получаване на времеви редове, които могат да бъдат използвани за моделиране на измененията в BOLD сигнала.

В настоящото изследване всяко от четирите канонични микросъстояния се разглежда независимо. За тази цел последователността от означения А, В, С и D се преобразува в четири отделни бинарни времеви реда чрез one-hot кодиране. Всеки регресор приема стойност 1, когато съответното микросъстояние е активно в дадения TR интервал, и стойност 0 през останалото време.

4.3.1 Конволюция на регресорите с функцията на хемодинамичния отговор

Тъй като BOLD сигналът не отразява непосредствено електрическата активност на мозъка, а нейния хемодинамичен отговор, получените бинарни регресори се конволюират с функцията на хемодинамичния отговор (Hemodynamic Response Function, HRF). По този начин се моделира очакваната времева динамика на BOLD сигнала, породена от съответното микросъстояние.

Конволюцията се описва чрез

$$x_{\text{HRF}}(t) = x(t) * h(t), \quad (4.11)$$

където $x(t)$ е бинарният регресор на съответното микросъстояние, $h(t)$ е функцията на хемодинамичния отговор, символът $*$ означава операцията конволюция, а $x_{\text{HRF}}(t)$ представлява получения регресор, използван при последващия статистически анализ.

В настоящото изследване е използвана каноничната SPM функция на хемодинамичния отговор, която представлява разлика между две гама функции и е широко използвана при анализа на функционални магнитнорезонансни данни. Използването на този модел позволява получаване на регресори, съответстващи на очакваната форма на BOLD сигнала.

4.4 Общ линеен модел

След конволюцията с функцията на хемодинамичния отговор полученият регресор се използва за моделиране на измененията в BOLD сигнала посредством общ линеен модел (General Linear Model, GLM). Анализът се извършва независимо за всяко от четирите микросъстояния, като за всяко от тях се изгражда отделен модел.

4.4.1 Формулировка на модела

За всеки регресор зависимостта между неговата динамика и BOLD сигнала се описва чрез

$$Y = X\beta + \varepsilon, \quad (4.12)$$

където Y представлява BOLD времевия ред на съответната област на интерес (ROI), X е дизайн матрицата, β е параметърът на модела, характеризиращ силата на връзката между микросъстоянието и BOLD сигнала, а ε описва остатъчната грешка.

Преди оценяването на параметрите всеки регресор се стандартизира чрез z-нормализация, така че да има нулева средна стойност и единично стандартно отклонение. Това позволява по-добра съпоставимост между отделните модели и стабилизира численото решение на задачата.

4.4.2 Оценка на параметрите

Параметрите на модела се оценяват чрез метода на най-малките квадрати (Ordinary Least Squares, OLS). За всяка област на интерес независимо се изчислява коефициентът β , който характеризира степента на връзка между съответното микросъстояние и BOLD сигнала.

Освен стойността на β за всеки модел се определя и t-статистика, която отчита отношението между оценения параметър и неговата стандартна грешка. По този начин се оценява относителната сила на установената зависимост между динамиката на микросъстоянието и хемодинамичния отговор.

4.5 ROI анализ

В настоящото изследване анализът се извършва върху предварително извлечени BOLD времеви редове от области на интерес (Regions of Interest, ROI), а не върху всички воксели на функционалните изображения. Всеки ROI се разглежда като самостоятелен времеви ред, върху който независимо се прилага общият линеен модел.

За всяко микросъстояние и за всяка област на интерес се изчисляват стойностите на коефициента β и съответната t-статистика. Получените резултати се използват за формиране на количествени показатели, включително средна стойност, стандартно отклонение, максимална абсолютна стойност на параметрите и броя на областите, при които абсолютната стойност на t-статистиката превишава предварително определени прагове.

Получените показатели служат за сравнение между отделните микросъстояния и между различните изследвани участници, като представляват основата за представения в следващата глава анализ на резултатите.

В резултат от приложението на описаната методология за всеки участник се получават количествени показатели, характеризиращи пространствено-времевата връзка между ЕЕГ микросъстоянията и BOLD сигнала. Те включват параметрите на общия линеен модел и производните от тях статистически характеристики, които служат като основа за сравнителния анализ между изследваните групи. Получените резултати са представени и анализирани в следващата глава.

Глава 5

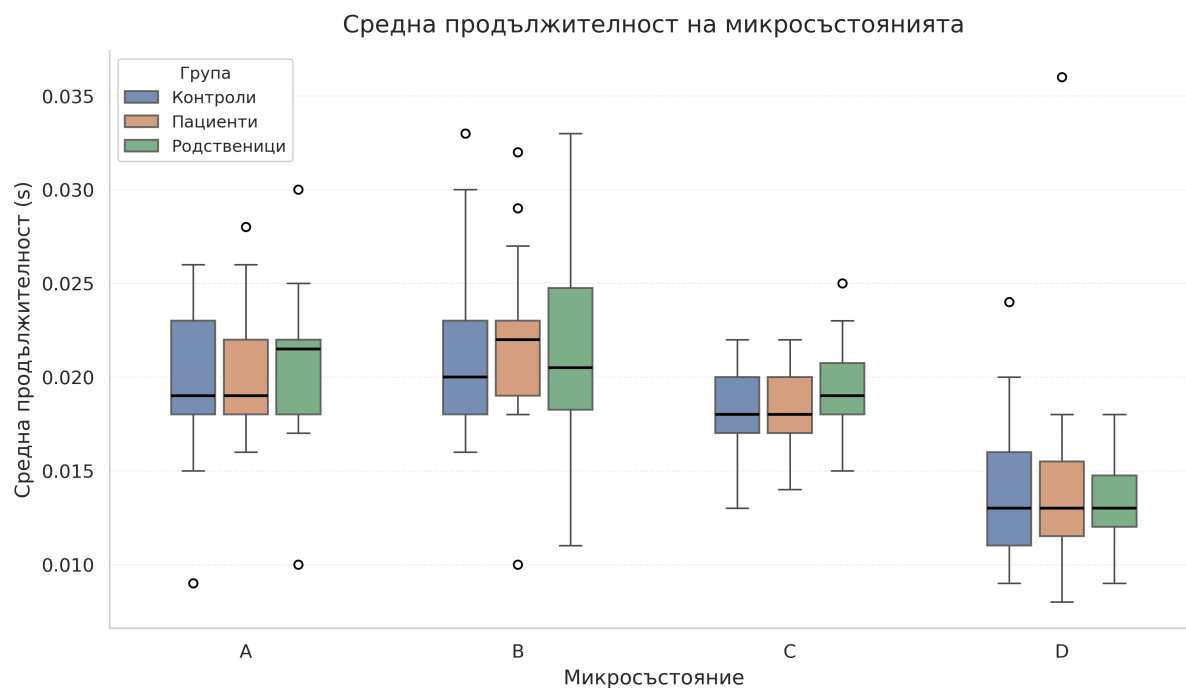
Резултати

Настоящата глава представя резултатите от извършените статистически анализи върху данните, получени при комбинираното изследване с ЕЕГ и фЯМР. Анализът е разделен на две основни части. В първата част са анализирани характеристиките на ЕЕГ микросъстоянията и тяхното разпределение между трите изследвани групи. Във втората част са представени резултатите от общия линеен модел (GLM), използван за оценка на връзката между микросъстоянията и BOLD сигнала в различните мозъчни области.

5.1 Статистически анализ на характеристиките на ЕЕГ микросъстоянията

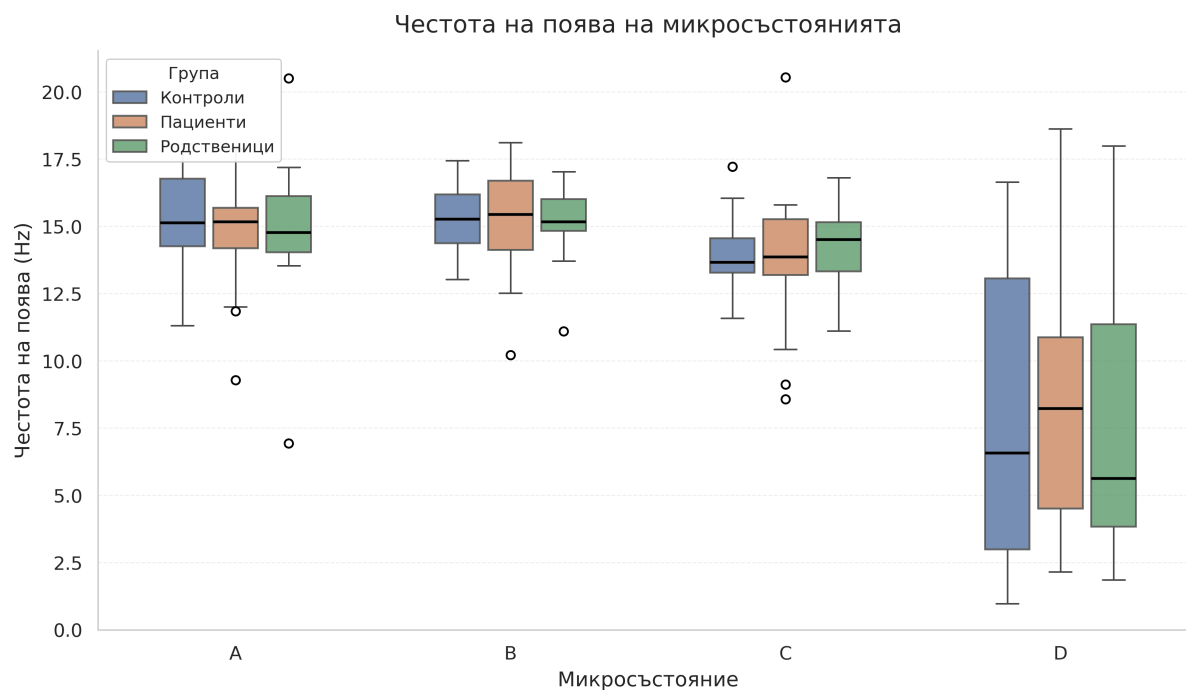
След определянето на последователността от ЕЕГ микросъстояния за всеки участник бяха изчислени три количествени характеристики, описващи тяхната времева динамика: средна продължителност (*mean duration*), честота на поява (*occurrence rate*) и относителен дял от общата продължителност на записа (*coverage*). Анализът беше извършен независимо за всяко от четирите канонични микросъстояния (A–D), като целта беше да се оцени наличието на различия между пациентите с епилепсия, техните първостепенни родственици и здравите контроли.

Средната продължителност характеризира средното време, през което дадено микросъстояние се запазва непрекъснато преди преминаването към друго състояние. Разпределението на този показател при трите изследвани групи е представено на Фигура 5.1. От фигурата се вижда, че медианите на средната продължителност остават близки, а разпределенията на стойностите се припокриват в значителна степен за всички четири микросъстояния.



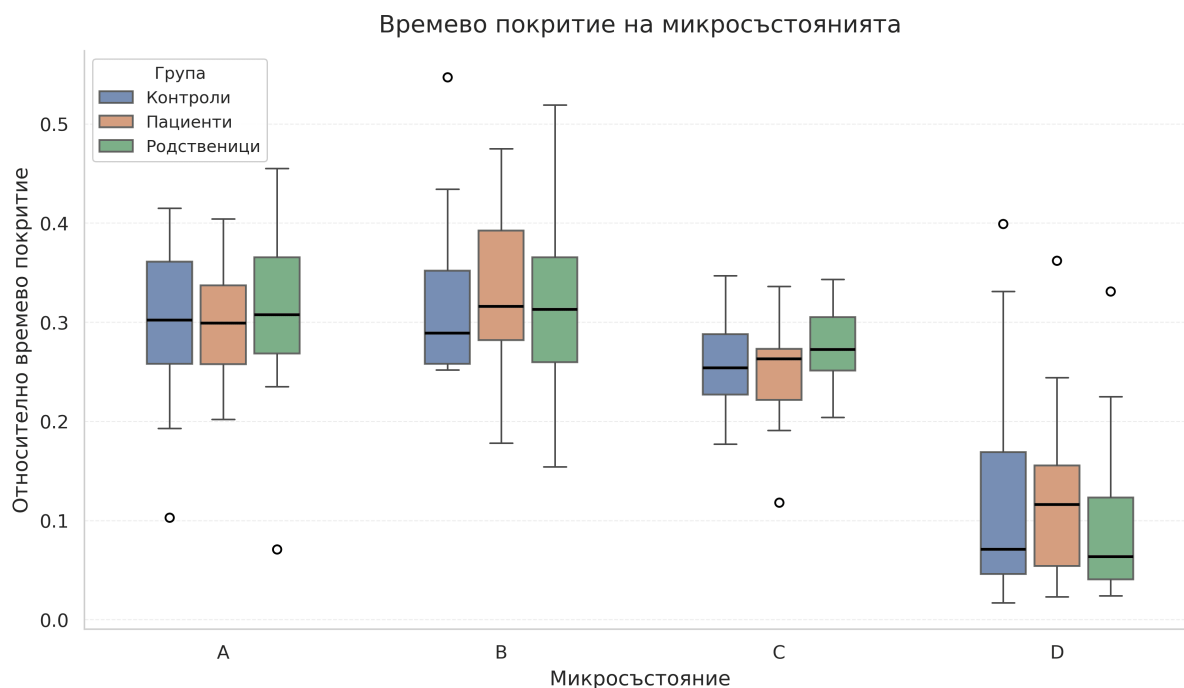
Фигура 5.1: Разпределение на средната продължителност на четирите микросъстояния в трите изследвани групи.

Честотата на поява показва броя на отделните прояви на дадено микросъстояние за единица време. Разпределението на този показател е представено на Фигура 5.2. Подобно на средната продължителност, при микросъстояния А, В и С се наблюдават близки медиани и значително припокриване между групите. Микросъстояние D се отличава с по-голяма междуиндивидуална вариабилност и по-широк общ диапазон на стойностите.



Фигура 5.2: Разпределение на честотата на поява на четирите микросъстояния в трите изследвани групи.

За по-пълно описание на времевата организация беше анализирано и относителното времево покритие, което показва каква част от общата продължителност на записа е заета от всяко микросъстояние. Получените разпределения са представени на Фигура 5.3. Микросъстоянията А и В заемат най-голям относителен дял от записа, докато при микросъстояние D се наблюдават по-ниски стойности на покритието. Тази особеност обаче е сходна при трите групи и не показва групово специфична тенденция.



Фигура 5.3: Разпределение на относителното времево покритие на EEG микросъстоянията А–D в трите изследвани групи.

Общият визуален анализ на трите количествени характеристики показва последователна картина. Независимо дали се разглеждат средната продължителност, честотата на поява или относителното времево покритие, разпределенията при пациентите с епилепсия, техните първостепенни родственици и здравите контроли се припокриват в значителна степен. Медианите на групите остават близки за всички микросъстояния и не се наблюдава ясно междугрупово разграничаване.

Най-изразена междувидовна вариабилност се наблюдава при микросъстояние D, особено по отношение на честотата на поява и относителното времево покритие. Тя се проявява чрез по-широки интерквартилни и общи диапазони, както и чрез наличие на единични отклоняващи се наблюдения. Тази вариабилност обаче се наблюдава във всички групи и не формира последователна тенденция към по-високи или по-ниски стойности при пациентите или техните първостепенни родственици.

За да се оцени дали наблюдаваните визуални различия между групите са статистически значими, беше извършен непараметричен статистически анализ. Използването на теста на Kruskal–Wallis беше обусловено от липсата на нормално разпределение при част от анализиранияте показатели. Тестът беше приложен за всички комбинации между трите количествени характеристики и четирите канонични микросъстояния, в резултат на което бяха извършени общо дванадесет сравнения.

При анализа на суровите p -стойности не бяха установени различия, достигащи предвабително избраното ниво на статистическа значимост. Най-ниската стойност беше отчетена

за средната продължителност на микросъстояние D ($p = 0.139$), която също не достига критерия за статистическа значимост.

За контрол на честотата на фалшивите открития беше приложена корекция за множествени сравнения чрез метода на Benjamini–Hochberg за контрол на False Discovery Rate (FDR). След извършването на корекцията не беше установена статистически значима разлика за нито една от анализираните характеристики на микросъстоянията.

Получените резултати показват, че в рамките на настоящата извадка класическите времеви характеристики на ЕЕГ микросъстоянията са сходни при пациентите с епилепсия, техните първостепенни родственици и здравите контроли. Ако съществуват реални междугрупови различия, те вероятно са с малък размер на ефекта или изискват по-голяма извадка за надеждното им установяване.

5.2 Резултати от статистическия анализ на GLM

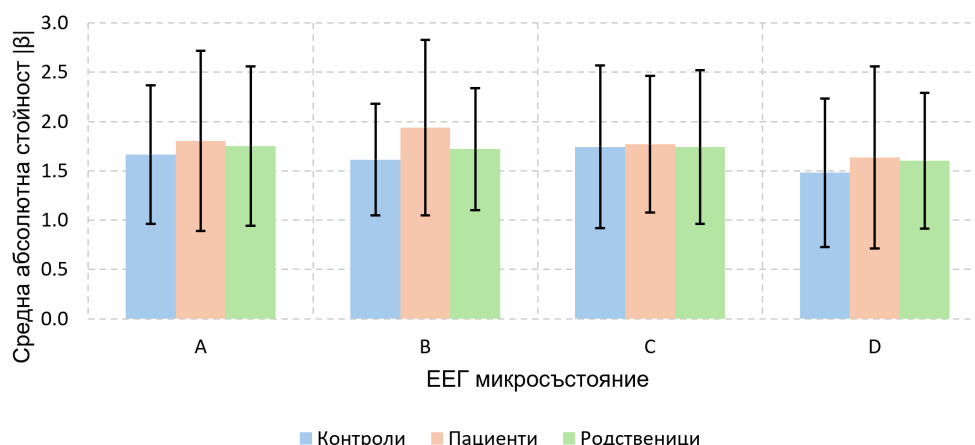
След изграждането на общия линеен модел за всяко от четирите канонични микросъстояния бяха получени оценки на коефициентите β за всички анализирани области на интерес (ROI). За допълнителна описателна оценка на получените GLM коефициенти бяха изчислени средните абсолютни стойности на β за всяко микросъстояние и изследвана група. Използването на абсолютни стойности позволява да се характеризира величината на оценените регионални ефекти, без положителните и отрицателните β -коефициенти да се компенсират при осредняването. За всеки участник първо беше изчислена средната абсолютна стойност на β върху всички анализирани области на интерес, след което индивидуалните стойности бяха осреднени в рамките на съответната група.

Таблица 5.1: Средни абсолютни стойности на β -коефициентите по групи и микросъстояния.

Микросъстояние	Контроли	Пациенти	Родственици
A	1.665	1.804	1.751
B	1.614	1.938	1.721
C	1.743	1.770	1.742
D	1.482	1.638	1.602

Получените средни абсолютни стойности на β са в сравнително тесен диапазон между 1.482 и 1.938. Най-висока стойност се наблюдава при пациентите за микросъстояние B ($|\beta| = 1.938$), а най-ниска – при контролната група за микросъстояние D ($|\beta| = 1.482$). Като цяло стойностите са от сходен порядък при трите групи и не показват ясно изразено разграничение на ниво групови средни.

За визуализиране както на груповите средни стойности, така и на междуиндивидуалната вариабилност, същите резултати са представени на Фигура 5.4 със стандартното отклонение като ленти на грешката.



Фигура 5.4: Средни абсолютни стойности на β -коефициентите за четирите микросъстояния в трите изследвани групи. Лентите на грешката представят стандартно отклонение.

Наблюдава се значително припокриване на вариабилността между групите, което допълва описателното наблюдение за липса на ясно изразено групово разграничение в общата величина на β -коефициентите. Тази визуализация има описателен характер и не позволява самостоятелно заключение за статистическа значимост.

За оценка на различията между трите изследвани групи беше приложен еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) независимо за всяка комбинация микросъстояние–ROI.

Получените сурови p -стойности показаха наличие на области, при които се наблюдават различия между групите. Най-ниските стойности бяха регистрирани при ограничен брой области за всяко микросъстояние, което предполага потенциални различия в хемодинамичния отговор, свързан с динамиката на ЕЕГ микросъстоянията.

Тъй като анализът включва голям брой едновременно проведени статистически тестове, върху получените p -стойности беше приложена корекция за множествени сравнения чрез метода на Benjamini–Hochberg за контрол на честотата на фалшивите открития (False Discovery Rate, FDR). След извършване на корекцията не бяха установени статистически значими различия между трите групи при ниво на значимост $\alpha = 0.05$.

Липсата на статистическа значимост след FDR корекция не означава отсъствие на различия между изследваните групи, а показва, че наблюдаваните ефекти не достигат необходимото ниво на статистическа убедителност след отчитане на големия брой извършени сравнения. Поради тази причина беше извършен и анализ на размера на ефекта, който позволява количествена оценка на големината на наблюдаваните междугрупови различия независимо от тяхната статистическа значимост.

5.2.1 Анализ на размера на ефекта

Освен статистическата значимост на междугруповите различия беше оценен и размерът на ефекта чрез коефициента eta squared (η^2). Този показател характеризира дела от общата вариабилност на зависимата променлива, който е свързан с груповия фактор, и по този начин допълва информацията, предоставена от p -стойността.

Размерът на ефекта се изчислява по формулата:

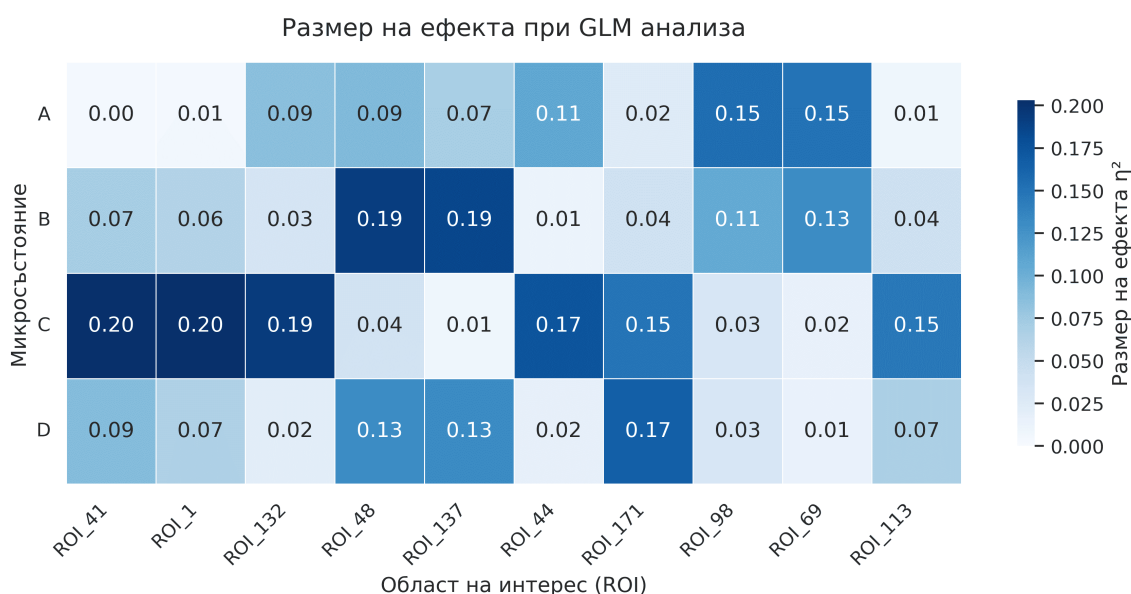
$$\eta^2 = \frac{SS_{\text{between}}}{SS_{\text{total}}}, \quad (5.1)$$

където SS_{between} представлява сумата от квадратите, обусловена от различията между групите, а SS_{total} е общата сума от квадратите. Стойностите на η^2 са в интервала от 0 до 1, като по-високите стойности показват по-голям относителен принос на груповата принадлежност към наблюдаваната вариабилност.

За ориентировъчна интерпретация на размера на ефекта бяха използвани следните прагове: малък ефект при $\eta^2 < 0.06$, среден ефект при $0.06 \leq \eta^2 < 0.14$ и голям ефект при $\eta^2 \geq 0.14$. Тези стойности следва да се разглеждат като ориентировъчни, а не като абсолютни граници.

Въпреки че след корекцията за множествени сравнения чрез метода на Benjamini–Hochberg не бяха установени статистически значими междугрупови различия, при част от комбинациите микросъстояние–ROI се наблюдават относително големи стойности на η^2 . Това показва, че в рамките на настоящата извадка груповата принадлежност е свързана със съществен дял от вариабилността на GLM коефициентите β в някои области на интерес.

На Фигура 5.5 е представен размерът на междугруповия ефект за избрани комбинации между ЕЕГ микросъстоянията и областите на интерес. Всеки ред съответства на едно микросъстояние (A–D), а всяка колона – на една област на интерес (ROI). По-тъмните нюанси означават по-висока стойност на η^2 и съответно по-голям наблюдаван междугрупов ефект върху GLM коефициентите β .



Фигура 5.5: Размер на междугруповия ефект (η^2) върху GLM коефициентите β за отделните комбинации микросъстояние–ROI. Всеки ред съответства на едно микросъстояние, а всяка колона – на една област на интерес. Представени са регионите с най-висок размер на ефекта.

Най-висок размер на ефекта се наблюдава при микросъстояние C в ROI_41 ($\eta^2 \approx 0.20$), следван от ROI_1 и ROI_132, които също показват голям ефект. При микросъстояние B по-високи стойности се наблюдават за ROI_48 и ROI_137, докато при микросъстояние A по-изразени ефекти се установяват за ROI_98 и ROI_69. За микросъстояние D най-голям размер на ефекта е отчетен за ROI_171, следван от ROI_137.

Както се очаква, част от комбинациите между микросъстояние и ROI, характеризирани се с най-ниски некоригирани p -стойности при ANOVA анализа, показват и едни от най-високите стойности на η^2 . Това съответствие е логично, тъй като двата показателя отразяват различни аспекти на едни и същи междугрупови различия. Докато p -стойността

характеризира статистическата убедителност на наблюдавания ефект, η^2 описва неговата големина в рамките на изследваната извадка.

Следователно наблюдаваните по-високи стойности на η^2 не могат сами по себе си да бъдат разглеждани като доказателство за статистически потвърдени междугрупови различия. Те обаче идентифицират комбинации микросъстояние–ROI, при които се наблюдават относително по-големи ефекти и които представляват интерес за последващо изследване в по-големи и независими извадки.

5.3 Обобщение на резултатите

Проведените статистически анализи показват, че общият линеен модел не установява статистически значими различия между пациентите с епилепсия, техните първостепенни родственици и здравите контроли след корекция за множествени сравнения. Независимо от това анализът на размера на ефекта показва, че при отделни комбинации микросъстояние–ROI се наблюдават относително големи междугрупови ефекти върху GLM коефициентите β . Тези резултати не представляват статистически потвърдени различия след FDR корекцията, но идентифицират области от интерес за последващо изследване при по-големи извадки.

От своя страна анализът на характеристиките на EEG микросъстоянията не установява статистически значими междугрупови различия нито чрез теста на Kruskal–Wallis. Получените резултати предполагат, че евентуалните междугрупови различия могат да се проявяват по-изразено в пространствения модел на връзката между EEG микросъстоянията и BOLD сигнала, отколкото в класическите времеви характеристики на микросъстоянията. Тази тенденция обаче не достига статистическа значимост след корекция за множествени сравнения и следва да бъде проверена при по-големи извадки.

Комбинираният анализ на EEG и фЯМР показва, че потенциалните различия между групите се проявяват по-ясно на нивото на пространственото разпределение на BOLD сигнала, отколкото чрез класическите времеви характеристики на EEG микросъстоянията. Това предполага, че мултимодалният подход предоставя по-пълна информация за функционалната организация на мозъчната активност и представлява перспективно направление за бъдещи изследвания с по-големи извадки.

Глава 6

Дискусия

6.1 Интерпретация на основните резултати

Основната цел на настоящото изследване беше да се анализира връзката между ЕЕГ микросъстоянията и BOLD сигнала при пациенти с епилепсия, техни първостепенни родственици и здрави контроли чрез комбиниран анализ на едновременно регистрирани ЕЕГ и фЯМР данни. За постигането на тази цел беше разработена цялостна методология, включваща предварителна обработка на двата вида сигнали, извличане на каноничните ЕЕГ микросъстояния, моделиране на BOLD сигнала чрез общ линеен модел и последващ статистически анализ на получените резултати.

Резултатите от GLM анализа показаха наличие на области на интерес, при които се наблюдават различия между трите изследвани групи. Въпреки това след прилагане на корекцията на Benjamini–Hochberg за множествени сравнения не бяха установени статистически значими разлики. Това показва, че при настоящия размер на извадката не може с достатъчна статистическа увереност да се приеме, че груповата принадлежност оказва влияние върху BOLD отговора във всички анализирани мозъчни области.

Анализът на размера на ефекта обаче допълва статистическите резултати. Независимо от липсата на статистическа значимост след FDR корекция, за няколко области бяха наблюдавани големи стойности на коефициента η^2 , което показва относително големи наблюдавани междугрупови ефекти върху GLM коефициентите β за част от анализираните области.

За разлика от пространствения анализ на BOLD сигнала, анализът на класическите характеристики на ЕЕГ микросъстоянията не установи статистически значими различия между трите групи. Средната продължителност, честотата на поява и относителното времево покритие показаха сходни стойности при пациентите, техните първостепенни родственици и здравите контроли. Получените резултати показват, че в рамките на настоящата извадка тези характеристики сами по себе си не предоставят достатъчно чувствителна информация за разграничаване на трите групи.

Комбинираният анализ на получените резултати позволява да се направи важно наблюдение. Докато класическите параметри на микросъстоянията не показват съществени междугрупови различия, анализът на връзката между микросъстоянията и BOLD сигнала разкрива наличие на локални области с практически значим ефект. Това предполага, че функционалните различия между групите могат да бъдат по-добре описани чрез пространствено-времевия анализ на мозъчната активност, отколкото чрез използването единствено на традиционните характеристики на микросъстоянията.

Настоящото изследване показва и практическата стойност на комбинирания ЕЕГ–фЯМР

подход. Високата времева разделителна способност на ЕЕГ позволява проследяване на бързата динамика на микросъстоянията, докато фЯМР предоставя информация за пространственото разпределение на функционалната мозъчна активност. Комбинирането на двете модалности дава възможност за по-пълно описание на невронните процеси в сравнение с използването само на една от тях.

6.2 Сравнение с литературни данни

Концепцията за мозъчните микросъстояния описва спонтанната ЕЕГ активност като последователност от краткотрайни, относително стабилни конфигурации на електрическото поле върху скалпа. Ранните изследвания на Lehmann свързват тези пространствено-времеви конфигурации с различни функционални състояния на мозъка [4]. Впоследствие подходът е развит като метод за характеризиране на времевата динамика на широкомащабни невронни мрежи, като микросъстоянията се разглеждат като глобални модели на координирана мозъчна активност [3].

При количествения анализ на ЕЕГ микросъстоянията най-често се използват характеристики като средна продължителност, честота на поява и времево покритие на отделните класове [5, 3], като в настоящото изследване бяха анализирани тези основни характеристики. Сравнението между изследваните групи не установи статистически значими различия след корекция за множествени сравнения.

В литературата са описани промени в характеристиките на ЕЕГ микросъстоянията при различни неврологични и психиатрични състояния [5, 3]. Липсата на статистически значими различия в настоящото изследване не противоречи непременно на тези наблюдения. Тя може да бъде свързана с характеристиките и размера на извадката, междуиндивидуалната вариабилност и прилагането на корекция за множествени сравнения. Последната намалява вероятността за фалшиво положителни резултати, но едновременно с това може да понижи статистическата мощност на анализа.

Особен интерес представляват резултатите от комбинирания анализ на ЕЕГ и фЯМР. Двата метода предоставят взаимно допълваща се информация за мозъчната активност: ЕЕГ характеризира електрическата активност с висока времева разделителна способност, докато BOLD сигналът, регистриран чрез фЯМР, позволява изследване на пространственото разпределение на свързаните хемодинамични промени [6, 11]. Поради това едновременният ЕЕГ–фЯМР анализ позволява динамичните електрофизиологични състояния да бъдат съпоставени с пространствено локализирани промени в BOLD сигнала.

Подобен подход е приложен от Britz и съавтори, които изследват BOLD корелатите на класически ЕЕГ микросъстояния и установяват връзка между отделни топографски състояния и компоненти на мрежите в състояние на покой [13]. Тези резултати подкрепят интерпретацията на ЕЕГ микросъстоянията като електрофизиологични прояви на динамиката на широкомащабни функционални мозъчни мрежи, концепция, развита допълнително и в последващи обзорни изследвания [3].

Използваната в настоящата работа методология стъпва върху предварителната обработка на едновременно регистрирани ЕЕГ и фЯМР данни, описана в дисертационния труд на Yaakub [15]. Настоящото изследване надгражда този подход чрез извличане на канонични ЕЕГ микросъстояния, количествен анализ на техните времеви характеристики и моделиране на връзката между динамиката на отделните микросъстояния и регионалните промени в BOLD сигнала.

В обобщение, получените резултати са в съответствие с концепцията, че комбинирането на ЕЕГ и фЯМР предоставя допълваща се времева и пространствена информация

за функционалната организация на мозъка [11, 13]. Макар настоящото изследване да не установява статистически значими междугрупови различия в основните характеристики на микросъстоянията след корекция за множествени сравнения, наблюдаваните пространствени модели на връзка между отделните микросъстояния и BOLD сигнала демонстрират потенциала на мултимодалния подход за изследване на електрофизиологичната динамика и нейните хемодинамични корелати, които заслужават допълнително изследване при по-големи извадки.

6.3 Насоки за бъдеща работа

Настоящото изследване представлява етап от по-широк научен проект, насочен към разработване на мултимодална методология за изследване на функционалната организация на мозъка чрез едновременно регистрирани ЕЕГ и фЯМР данни. Разработената в дипломната работа обработваща верига поставя основата за последващо разширяване както на използваните методи, така и на обхвата на анализите.

Използваната методология стъпва върху подхода, предложен в дисертационния труд на Siti Yaakub, в който едновременно регистрираните ЕЕГ и фЯМР данни се анализират чрез спектралните характеристики на ЕЕГ сигнала. Настоящата работа надгражда този подход, като заменя спектралния анализ с анализ на ЕЕГ микросъстояния и разработва цялостна процедура за извличане на микросъстояния, определяне на техните характеристики и оценка на връзката им с BOLD сигнала.

Следващата логична стъпка в развитието на проекта е преминаването от анализ на отделни мозъчни области към анализ на функционалните мозъчни мрежи (Resting-State Networks, RSN). Вместо микросъстоянията да бъдат корелирани с BOLD сигнала в отделни региони на интерес, ще бъде изследвана връзката им с пространствено разпределените функционални мрежи, идентифицирани чрез анализа на фЯМР данните. Подобен подход е в съответствие със съвременното разбиране, че микросъстоянията отразяват динамичната активност на големи функционални мозъчни мрежи, а не на изолирани анатомични структури.

Допълнително развитие на методологията може да включва анализ на вероятностите за преход между микросъстоянията, изследване на по-сложни показатели за тяхната динамика, както и използване на методи за машинно обучение при интегрирането на ЕЕГ и фЯМР информация. Прилагането на разработената методология върху по-големи извадки и при други неврологични и психиатрични заболявания ще позволи по-пълна оценка на потенциала на микросъстоянията като функционални биомаркери.

По този начин настоящата дипломна работа не представлява самостоятелно завършен анализ, а важен междинен етап в изграждането на по-цялостна мултимодална методология за изследване на мозъчната функционална организация. Разработените алгоритми и получените резултати създават основа за следващите етапи на проекта, насочени към интегриран анализ на ЕЕГ микросъстоянията и функционалните мозъчни мрежи.

Глава 7

Заклучение

Настоящата дипломна работа е посветена на разработването и прилагането на мултимодална методология за анализ на едновременно регистрирани ЕЕГ и функционално магнитнорезонансни данни с цел изследване на връзката между мозъчните микросъстояния и BOLD сигнала при пациенти с епилепсия, техни първостепенни родственици и здрави контроли. В рамките на изследването беше реализирана цялостна методология за обработка и анализ, включваща предварителна обработка на ЕЕГ и фЯМР данните, извличане на каноничните ЕЕГ микросъстояния, моделиране на връзката им с BOLD сигнала чрез общ линеен модел и статистически анализ на получените резултати.

Проведените анализи не установиха статистически значими различия между изследваните групи след прилагане на корекция за множествени сравнения нито при анализа на GLM коефициентите, нито при анализа на класическите характеристики на ЕЕГ микросъстоянията. В същото време при отделни комбинации микросъстояние–ROI бяха наблюдавани относително големи стойности на размера на ефекта. Тези резултати не представляват статистически потвърдени междугрупови различия, но очертават потенциални области от интерес, които следва да бъдат изследвани допълнително при по-голям брой участници.

Научният принос на настоящата дипломна работа се състои в разработването и прилагането на автоматизирана методология за интегриран анализ на едновременно регистрирани ЕЕГ и фЯМР данни, основана на мозъчните микросъстояния като електрофизиологичен маркер. В рамките на изследователската линия, върху която стъпва настоящата работа, предходният анализ е базиран основно на спектралните характеристики на ЕЕГ сигнала. Настоящото изследване надгражда този подход чрез включване на анализа на ЕЕГ микросъстояния и позволява количествено изследване на връзката между тяхната динамика и регионалния BOLD отговор.

Дипломната работа представлява важен етап от по-широк научен проект, насочен към разработването на комплексна методология за комбиниран анализ на ЕЕГ и фЯМР данни. Като следващ етап от проекта предстои изследване на връзката между микросъстоянията и функционалните мозъчни мрежи (Resting-State Networks), идентифицирани чрез фЯМР. Подобен подход е в съответствие със съвременното разбиране за микросъстоянията като отражение на динамиката на мащабните функционални мозъчни мрежи и има потенциал да предостави по-задълбочена информация за механизмите, лежащи в основата на епилепсията и други неврологични заболявания.

Библиография

- [1] Florin Anzica и Fernando H. Lopes da Silva. “Cellular Substrates of Brain Rhythms”. В: *Niedermeyer’s Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Под ред. на Donald L. Schomer и Fernando H. Lopes da Silva. 7-е изд. Oxford University Press, 2018. DOI: 10.1093/med/9780190228484.003.0002.
- [2] Christoph M. Michel и Micah M. Murray. “EEG source imaging”. В: *NeuroImage* 62 (2012), с. 869—882.
- [3] Christoph M. Michel и Thomas Koenig. “EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review”. В: *NeuroImage* 180 (2018), с. 577—593.
- [4] Dietrich Lehmann. “EEG microstates in brain electrical activity and cognition”. В: *International Journal of Psychophysiology* 29.1 (1998), с. 1—16.
- [5] Aditi Khanna и др. “Microstates in resting-state EEG: Current status and future directions”. В: *Neuroscience Biobehavioral Reviews* 49 (2015), с. 105—113.
- [6] Nikos K. Logothetis. “What we can do and what we cannot do with fMRI”. В: *Nature* 453.7197 (юни 2008), с. 869—878. DOI: 10.1038/nature06976. URL: https://ideas.repec.org/a/nat/nature/v453y2008i7197d10.1038_nature06976.html.
- [7] Madeleine Bullock, Graeme D. Jackson и David F. Abbott. “Artifact Reduction in Simultaneous EEG-fMRI: A Systematic Review of Methods and Contemporary Usage”. В: *Frontiers in Neurology* 12 (2021), с. 622719. DOI: 10.3389/fneur.2021.622719.
- [8] Rami K. Niazy и др. “Removal of fMRI Environment Artifacts from EEG Data Using Optimal Basis Sets”. В: *NeuroImage* 28.3 (2005), с. 720—737. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.06.067.
- [9] Nikos K. Logothetis. “The Underpinnings of the BOLD Functional Magnetic Resonance Imaging Signal”. В: *The Journal of Neuroscience* 23.10 (2003), с. 3963—3971. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-10-03963.2003.
- [10] Gary H. Glover. “Deconvolution of Impulse Response in Event-Related BOLD fMRI”. В: *NeuroImage* 9.4 (1999), с. 416—429. DOI: 10.1006/nimg.1998.0419.
- [11] Rodolfo Abreu, Alberto Leal и Patrícia Figueiredo. “EEG-Informed fMRI: A Review of Data Analysis Methods”. В: *Frontiers in Human Neuroscience* 12 (2018), с. 29. DOI: 10.3389/fnhum.2018.00029.
- [12] Helmut Laufs и др. “EEG-Correlated fMRI of Human Alpha Activity”. В: *NeuroImage* 19.4 (2003), с. 1463—1476. DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00186-6.
- [13] Juliane Britz, Dimitri Van De Ville и Christoph M. Michel. “BOLD Correlates of EEG Topography Reveal Rapid Resting-State Network Dynamics”. В: *NeuroImage* 52.4 (2010), с. 1162—1170. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.02.052.

- [14] Vince D. Calhoun, Jingyu Liu и Tülay Adalı. “A Review of Group ICA for fMRI Data and ICA for Joint Inference of Imaging, Genetic, and ERP Data”. B: *NeuroImage* 45.1 Supplement (2009), S163—S172. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.057.
- [15] Siti Nurbaya Yaakub. “Interictal epileptogenic networks and endophenotypes in mesial temporal lobe epilepsy”. PhD thesis. King’s College London, 2017. URL: <https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/studentTheses/interictal-epileptogenic-networks-and-endophenotypes-in-mesial-te/>.
- [16] Brain Products GmbH. *BrainCap MR*. Accessed: 2025-09-24. 2024. URL: <https://www.brainproducts.com/solutions/braincap-mr/>.