Univerzita Karlova

2. lékařská fakulta

Doktorský studijní program: Neurovědy

MUDr. Adam Kalina

Organizace funkčních oblastí mozku u epileptochirurgických pacientů

Functional mapping in epilepsy surgery patients

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Petr Marusič Ph.D.

Praha, 2024

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 12.9.2024

Adam Kalina

Poděkování:

Chtěl bych poděkovat svému školiteli prof. MUDr. Petru Marusičovi, Ph.D. za erudované vedení. Velké poděkování patří především Mgr. Jiřímu Hammerovi, Ph.D. za významnou pomoc s přípravou studií a digitálním zpracováním signálu. Poděkování patří i celé EEG laboratoři Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol, především MUDr. Haně Krijtové, MUDr. Davidovi Krýslovi, Ph.D., MUDr. Petru Fáberovi, Ph.D. a laborantkám.
V neposlední řadě bych rád poděkoval zejména své snoubence a kolegyni MUDr. Michaele Kajšové za její lásku, pomoc a podporu, bez kterých by tato práce nikdy nemohla vzniknout.

Organizace funkčních oblastí mozku u epileptochirurgických pacientů

ABSTRAKT

Intrakraniální elektroencefalografie (iEEG) je jednou z vyšetřovacích metod v rámci přípravy kandidátů chirurgické léčby epilepsie. Tato unikátní metoda měření mozkové aktivity představuje vzhledem ke své vysoké prostorové specificitě, kvalitnímu signálu a vysokému časovému rozlišení jedinečnou příležitost nejen pro analýzu epileptogenních sítí, ale i pro základní výzkum lidské kognice. Cílem práce bylo proto získání nových poznatků o funkční organizaci lidského mozku pomocí iEEG s využitím moderních metod digitálního zpracování signálu a neurozobrazování. Jako marker kognitivní aktivity jsme použili vysokofrekvenční gama aktivitu (HGB), která podle předchozích studií koreluje s aktivitou jednotlivých neuronů i se signálem funkční magnetické rezonance (fMRI). Ve své disertaci jsem se zaměřil na tři různá neurokognitivní paradigmata (zpracování komplexních vizuálních podnětů, sociální kognice a změna zaměření pozornosti), ale také na fundamentální metodologické aspekty, jako je lokalizace zdroje elektrické aktivity pomocí iEEG. Naše výsledky ukazují, že iEEG umožňuje detailní mapování aktivací a interakcí jednotlivých funkčních oblastí. Při znalosti výhod a omezení může iEEG doplnit ostatní metody funkčního zobrazování. Výsledky této práce a budoucí vývoj by mohl přinést rutinní využití HGB aktivity v rámci funkčního mapování před resekčním epileptochirurgickým výkonem za účelem minimalizace rizika poresekčního kognitivního deficitu.

Klíčová slova: intrakraniální EEG, SEEG, funkční mapování, epileptochirurgie, digitální zpracování signálu, somatosenzorické evokované potenciály, high-gamma band aktivita, electrical source imaging, rozpoznávání emocí, vizuální zpracování scén a objektů, pozornost

Functional mapping in epilepsy surgery patients

ABSTRACT

Intracranial electroencephalography (iEEG) is one of the methods used in presurgical evaluation for epilepsy surgery patients. Due to its high spatial specificity, signal quality, and temporal resolution, this technique offers a unique opportunity not only for analyzing epileptogenic networks but also for basic research into human cognition. The aim of this thesis was to gain new insights into the functional organization of the human brain using iEEG in combination with modern digital signal processing and neuroimaging techniques. As a marker of cognitive activity, we used high-frequency gamma-band (HGB) activity, which, according to previous studies, correlates with both single-neuron activity and functional magnetic resonance imaging (fMRI) signals.

In my research, I focused on three distinct neurocognitive paradigms: the processing of complex visual stimuli, social cognition, and attentional shifts, while also addressing fundamental methodological aspects such as localizing sources of electrical activity with iEEG. Our findings demonstrate that iEEG enables detailed mapping of activations and interactions between different functional brain areas. When its advantages and limitations are understood, iEEG can complement other functional imaging methods. The results of this study, along with future developments, could lead to the routine use of HGB activity in functional mapping prior to epilepsy surgery, helping to minimize the risk of post-resection cognitive deficits.

Keywords: intracranial EEG, SEEG, functional mapping, epilepsy surgery, digital signal processing, somatosensory evoked potentials, high-gamma band activity, electrical source imaging, emotion recognition, visual processing of scenes and objects, attention

SEZNAM ZKRATEK

BOLD – *blood oxygen level dependency*

DAN – *dorsal attention network*

DCS – *direct cortical stimulation*

DMN – *default mode network*

DTF – *directed transfer function*, směrová přenosová funkce

ECD – *equivalent current dipole*

EEG – elektroencefalografie

ERP – *event related potentials*, evokované potenciály

ESI – *electrical source imaging*, zobrazení zdroje

elektrické aktivity

EZ – epileptogenní zóna

FDG-PET – pozitronová emisní tomografie s využitím fluor-deoxyglukózy

FDR – *false discovery rate*

FFA – *fusiform face area*

fMRI – funční magnetická rezonance

GGC – Grangerova-Gewekeho kauzalita

HD-EEG – high-density EEG

HGB – *high-gamma band*

IED – *epileptiform interracial discharge,* interiktální epileptiformní výboje

iEEG – intrakraniální EEG

IFG – *inferior frontal gyrus*

LFP – *local field potentials*

LGB – *low-gamma band*

LO – *lateral occipital*

LOC – laterální okcipitální komplex

LTC – *lateral temporal cortex*

LVFA – low-voltage fast activity

MEG – magnetoencefalografie

MNI – Montreal Institute of Neurology, označuje obvykle systém koordinát

MPA – *medial place area*

MRI – magnetická rezonance

MVAR – *Multivariate autoregressive (model)*

OFA – *occipital face area*

OPA – *occipital place area*

pFs – *posterior fusiform sulcus*

PLV – *phase locking value*

PPA – *parahippocampal place area*

PSD – *power spectral density*, výkonová spektrální hustota

RBP – *relative band power*, relativní síla frekvenčního pásma

ROI – *region of interest*, oblasti zájmu

SD – subdurální

SEEG – stereoelektroencefalografie

SEP – (somato)senzorický evokovaný potenciál

sLORETA – *standardized LOw REsolution brain electromagnetic TomogrAphy*,

SNR – *signal to noise ratio*, poměr signál/šum

SOZ – *seizure onset zone*, zóna začátku záchvatů

SPECT – jednofotonová emisní výpočetní tomografie)

STFT – *short-time Fourier transform*, krátkodobá Fourierova transformace

STG – *superior temporal gyrus*

STS – *superior temporal sulcus*

STS-FA – *superior temporal sulcus face area*

Studie EmoReco – Rozpoznávání emocí z obličeje

Studie PPA – Zpracování scén

Studie SEI – Přepínání interně a externě zaměřené pozornosti

Studie SEPy – Lokalizace somatosenzorických evokovaných potenciálů pomocí electrical source imaging

SUA – *single unit activity*

OBSAH

1. Úvod 11
1.1. Epileptochirurgie 12
1.2. Intrakraniální EEG 13
1.2.1. Subdurální elektrody 13
1.2.2. SEEG elektrody 14
1.2.2.1. Historie 14
1.2.2.2. Implantační technika 15
1.2.2.3. Výhody a nevýhody SEEG 16
1.2.2.4. Využití SEEG v epileptochirurgii 17
1.2.2.4.1. Mapování epileptické aktivity 17
1.2.2.4.2. Přímá kortikální stimulace 18
1.2.2.4.3. Termoléze 19
1.2.2.5. Využití SEEG v základním výzkumu 20
1.2.2.5.1. Neurofyziologický podklad SEEG aktivity 20
1.2.2.5.2. Výhody a nevýhody oproti ostatním metodám 21
1.2.2.5.3. Praktické poznámky 25
1.2.2.5.4. Evokované potenciály 25
1.2.2.5.5. Časově frekvenční analýza a význam jednotlivých pásem 27
1.2.2.5.6. Konektivita 30
1.2.2.5.7. Zobrazení zdroje elektrického signálu 31
1.2.2.5.8. Přímá kortikální stimulace 33
1.3. Vybrané oblasti výzkumu lidské kognice 34
1.3.1. Zpracování scén 34
1.3.2. Přepínání intěrně a externě zaměřené pozornosti 36
1.3.3. Rozpoznávání emocí z obličeje 38
2. Cíle práce a hypotézy 42
2.1. Lokalizace somatosenzorických evokovaných potenciálů pomocí electrical source imaging 42
2.2. Zpracování scén 43
2.3. Přepínání interně a externě orientované pozornosti 43
2.4. Rozpoznávání emocí z obličeje 43
3. Metodika 45
3.1. Pacienti 45
3.2. Implantace SEEG elektrod 49
3.3. Lokalizace kontaktů 49
3.4. SEEG monitorace 50
3.5. HD-EEG monitorace 51

3.6. Stimuly ... 51
3.6.1. Stimulace somatosenzorických evokovaných potenciálů ... 51
3.6.2. Prezentace stimulů kognitivních testů ... 52
3.6.1.1. Zpracování scén ... 53
3.6.1.2. Přepínání interně a externě zaměřené pozornosti ... 54
3.6.1.3. Rozpoznávání emocí z obličeje ... 55
3.7. Analýza SEEG signálu ... 56
3.7.1. Výběr kanálů ... 56
3.7.2. Zpracování signálu (preprocessing) ... 57
3.7.3. Zobrazení zdroje elektrického signálu ... 57
3.7.3.1. Vytvoření modelu hlavy ... 58
3.7.3.2. Čas lokalizace zdroje ... 58
3.7.3.3. Srovnání zdrojů SEP ze SEEG a HD-EEG ... 59
3.7.3.4. Extrahované proměnné ze SEEG ... 60
3.7.4. Časově frekvenční analýza ... 61
3.7.4.1. Zpracování scén ... 61
3.7.4.1.1. Klastrování kanálů ... 62
3.7.4.2. Přepínání interně a externě zaměřené pozornosti ... 63
3.7.4.2.1. Relativní síla frekvenčního pásma ... 63
3.7.4.2.2. Velikost rozdílu v relativní síle frekvenčního pásma mezi externí a interní úlohou ... 64
3.7.4.2.3. Výpočet času překřížení relativní síly pásma mezi úlohami ... 64
3.7.4.2.4. Statistika a reprodukovatelnost ... 65
3.7.4.3. Rozpoznávání emocí z obličeje ... 66
3.7.4.3.1. Analýza latence ... 66
3.7.5. Funkční konektivita ... 66
3.7.5.1. Neorientovaná funkční konektivita ... 66
3.7.5.1.1. Phase-locking value ... 66
3.7.5.2. Orientovaná funkční konektivita ... 67
3.7.5.2.1. Směrová přenosová funkce ... 68
3.7.5.2.2. Parciálně orientovaná koherence ... 69
3.7.5.2.3. Grangerova-Gewekeho kauzalita ... 69
4. Výsledky ... 71
4.1. Lokalizace somatosenzorických evokovaných potenciálů pomocí electrical source imaging ... 71
4.1.1. Porovnání lokalizace zdrojů SEEG a HD-EEG ... 71
4.1.2. Determinanty přesnosti lokalizace na základě SEEG ... 73
4.1.3. Změny v ESI po vynechání SEEG elektrod ... 75
4.1.4. Vzdálenost mezi nejvíce aktivovaným kontaktem a zdrojem SEEG ... 77

4.2. Zpracování scén 79
4.2.1 Behaviorální výsledky 79
4.2.2. Aktivované kanály 79
4.2.3 Selektivita kanálů pro scény a objekty a její kortikální distribuce 85
4.2.3.1. Časová dynamika selektivních kanálů v anatomických oblastech 86
4.2.5. Klastrování selektivity kanálů na základě MNI koordinát 86
4.2.5.1. Časová dynamika v klastrech založených na MNI 88
4.3. Přepínání interně a externě zaměřené pozornosti 90
4.3.1. Behaviorální výsledky 90
4.3.2. Ukázky modulace iEEG signálu na jednotlivých kanálech 90
4.3.4. Změny spektrálního výkonu DMN a DAN 91
4.3.5. DMN během přepínání pozornosti 92
4.3.6. DAN během přepínání pozornosti 95
4.3.7. Velikost rozdílu relativní síly pásma během přepínání pozornosti 97
4.3.8. Čas překřížení neuronální aktivity 98
4.3.9. Funkční konektivita mezi DMN a DAN 99
4.3.10. Shrnutí hlavních výsledků 101
4.4. Rozpoznávání emocí z obličeje 102
4.4.1. Behaviorální výsledky 103
4.4.2. Spektrální změny v STG a IFG 103
4.4.3. Změny relativní síly frekvenčního pásma v STG a IFG 104
4.4.4. Latence aktivace IFG a STG 106
4.4.5. Funkční konektivita mezi STG a IFG 107
5. Diskuse 109
5.1. Lokalizace somatosenzorických evokovaných potenciálů pomocí electrical source imaging 110
5.1.1 Shrnutí hlavních výsledků 110
5.1.2. Determinanty lokalizace zdroje ze SEEG 111
5.1.2.1. Blízkost kontaktů SEEG k rekonstruovanému zdroji 111
5.1.2.2. Počet kontaktů/elektrod SEEG 112
5.1.2.3. Hodnota maximální amplitudy SEEG SEP a SNR 112
5.1.2.4. Poměr prostorové podmíněnosti 113
5.1.3. Omezení naší studie 113
5.1.3.1. Nesouběžné záznamy HD-EEG a SEEG 113
5.1.3.2. Nejistota v lokalizaci referenčního zdroje SEP 113
5.1.3.3. Řídké pokrytí elektrodami v blízkosti předpokládaného zdroje 114
5.1.3.4. SEP jako testovací metoda 114
5.2. Zpracování scén 115

5.2.1. Oblasti selektivní pro scény ... 115
5.2.2. Oblasti selektivní pro objekty ... 117
5.2.3. Časové schéma zpracování ... 117
5.2.4. Specifika našeho experimentálního designu ... 119
5.2.5. Omezení studie ... 120
5.3. Přepínání interně a externě zaměřené pozornosti ... 120
5.3.1.Omezení studie ... 124
5.4. Rozpoznávání emocí z obličeje ... 124
6. Závěr ... 128
7. Shrnutí ... 130
8. Summary ... 131
9. Literatura ... 132
10. Přehled publikační činnosti autora ... 182
10.1. Původní vědecké práce in extenso, které jsou podkladem disertace ... 182
10.2. Původní vědecké práce in extenso, se vztahem k tématu disertace, které nejsou podkladem disertace ... 182
10.3. Původní vědecké práce in extenso bez vztahu k tématu disertace ... 183

1. Úvod

Obecným cílem této disertační práce bylo získání nových poznatků o funkční organizaci lidského mozku pomocí intrakraniálního EEG. Tato unikátní metoda je, díky své invazivitě, u lidí dostupná – ze zřejmých etických důvodů – pouze v rámci epileptochirurgického programu a vázaná na centra poskytující vysoce specializovanou péči o pacienty s epilepsií. Intrakraniální EEG slouží v prvé řadě k vymezení epileptogenní sítě, která by mohla být chirurgicky odstraněna, dále ale také k identifikaci elokventních oblastí, které by naopak vzhledem k případným funkčním a kognitivním deficitům odstraněny být neměly. Funkční mapování mozkových oblastí je tedy klíčovou součástí epileptochirurgického programu. V současnosti se funkční mapování děje především pomocí kortikální stimulace, během které se testuje především hybnost, senzitivita, zrak a řeč. Vyšší kognitivní funkce jako jsou například sociální kognice, rozpoznávání komplexních vizuálních stimulů či orientovaná pozornosti, nejsou aktuálně rutinně testovány. Důvodem je mimo praktických omezení také nedostatek dostatečně robustního paradigma pro testování.

Kromě funkčního mapování vyšších kognitivních funkcí se ve své disertaci zaměřuji i na důležitou, související metodologickou otázku, kterou je lokalizace zdrojů elektrofyziologické aktivity pomocí SEEG.

Tato disertace je členěna následovně: V úvodu zmiňuji obecné zásady chirurgické léčby epilepsie a specifika této populace pacientů, možnosti a omezení využití intrakraniálního EEG s důrazem na SEEG v klinické epileptologii a základním výzkumu. Krátce shrnuji současné základní metody analýzy intrakraniálního EEG, od relativně jednoduchých jako jsou evokované potenciály, po pokročilé metody výpočtu funkční konektivity. V dalších kapitolách se zabývám jednotlivými vědeckými studiemi. “Lokalizace somatosenzorických evokovaných potenciálů pomocí electrical source imaging” se zabývá možností využití algoritmů zobrazení zdroje elektrického signálu SEEG i mimo bezprostřední blízkost elektrod a tím, jaké faktory tuto rekonstrukci ovlivňují. Dále se věnuji vybraným otázkám ve výzkumu funkčního mapování kognitivních funkcí, které nejsou aktuálně u kandidátů chirurgické léčby rutinně testovány. Ve výběru testovacího paradigma navazujeme často na předchozí výzkumné projekty na naší klinice. Studie “Zpracování scén” vychází z dlouhodobé spolupráce s Laboratoří prostorové kognice v rámci Kognitivního centra Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol. Obdobně studie “Rozpoznávání emocí z obličeje ” navazuje na předchozí práce ve výzkumu sociální kognice u pacientů s epilepsií temporálního laloku. V tomto kontextu představuje studie “Přepínání interně a externě orientované pozornosti” významný posun v tvorbě nových výzkumných otázek

a paradigmat. Všechny tyto výzkumné oblasti mají za cíl přispět k minimalizaci rizik spojených s resekcí části mozku v rámci epileptochirurgického programu a do budoucna tím zvýšit kvalitu života epileptických pacientů.

1.1. Epileptochirurgie

Mezinárodní liga proti epilepsii (ILAE) definuje epilepsii jako onemocnění charakterizované opakovaným výskytem neprovokovaných epileptických záchvatů. Ke stanovení diagnózy je potřeba výskyt alespoň dvou záchvatů, nebo jednoho záchvatů s vysokým rizikem opakování podle nálezu na EEG nebo neurozobrazení (Fisher et al., 2014). Epilepsie je jedno z nejčastějších neurologických onemocnění s celosvětovou prevalencí až 70 milionů lidí (Ngugi et al., 2010). V rozvinutých zemích se prevalence aktivní epilepsie pohybuje okolo 5/1 000 (Fiest et al., 2017). Kromě epileptických záchvatů se projevuje i zhoršením kognitivních funkcí (Novak et al., 2022) a poruchami nálady, nejčastěji depresivní poruchou (Hoppe & Elger, 2011). Vzhledem k nutnosti trvalé léčby, psychosociálním problémům a snížené schopnosti uplatnění na pracovním trhu představuje epilepsie závažný socio-ekonomický problém (Allers et al., 2015). U dětí může navíc vést ke zpomalení, zastavení či regresu psychomotorického vývoje s celoživotními následky. Farmakologická léčba je dostatečně účinná pouze u 66-70 % pacientů (Kalilani et al., 2018; Kwan & Brodie, 2000; Mohanraj & Brodie, 2006; Sultana et al., 2021). U tzv. farmakorezistentních pacientů by mělo být co nejdříve zváženo, jestli jsou vhodnými kandidáty chirurgické léčby s cílem odstranění tzv. epileptogenní zóny (EZ). Ideálním stavem je dosažení bezzáchvatovosti s možností vysazení protizáchvatové medikace, zároveň by neměl při resekčním výkonu vzniknout nový neurologický deficit. Resekční léčba je nejúčinnějším postupem k dosažení kompenzace záchvatů u pacientů s farmakorezistentní fokální epilepsií, jak bylo ověřeno i kontrolovanými randomizovanými studiemi (Engel et al., 2012; Wiebe et al., 2001). Ve velké evropské studii bylo pět let po resekčním výkonu bez záchvatu 66 % pacientů (Lamberink et al., 2020) s významnými rozdíly v závislosti na histopatologické diagnóze. Větší úspěšnost byla u pacientů s low-grade neuroepiteliálními tumory asociovanými s epilepsií, vaskulární malformací a hipokampální sklerózou. Nejhorší úspěšnost byla u pacientů s fokální kortikální dysplázií (FCD) typu I a u pacientů bez nálezu histologické abnormity v resekovaném materiálu.

Kandidáti epileptochirurgické léčby podstupují řadu komplementárních vyšetření, které mají jednak za cíl lokalizovat EZ, ale také zhodnotit kognitivní schopnosti a zmapovat funkční oblasti mozku a jejich vztah k EZ.

Základními předoperačními vyšetřeními jsou: magnetická rezonance (MRI) v definovaném epileptologickém protokolu (Bernasconi et al., 2019; Kynčl et al., 2023), neuropsychologické vyšetření a především video EEG monitorování se zachycením epileptického záchvatu k posouzení elektroklinické korelace (vzájemná shoda klinického průběhu záchvatu a EEG nálezu). Pokud tato vyšetření nevedou k dostatečně robustní lokalizaci EZ, doplňují se další specializovaná vyšetření, především pozitronová emisní tomografie (FDG-PET), iktální SPECT či HD-EEG. Důležitou součástí všech zobrazovacích vyšetření je jejich pokročilé počítačové zpracování a vzájemná koregistrace (Huppertz et al., 2005; Kikinis et al., 2014; Spitzer et al., 2022; Tadel et al., 2011). K pokročilým metodám hodnocení rizik resekčního výkonu pak patří traktografie pomocí DTI (*diffusion tension imaging*), funkční magnetická rezonance (fMRI) a Wadův test.

1.2. Intrakraniální EEG

U pacientů, u kterých výše popsaná neinvazivní vyšetření nevedla k dostatečně přesné lokalizaci EZ, je možné doplnit invazivní vyšetření pomocí intrakraniálních EEG elektrod (iEEG). Základním předpokladem je existence dostatečně robustní hypotézy o lokalizaci EZ, kterou je možné tímto vyšetřením otestovat. V kontextu iEEG označujeme oblast, ze které záchvaty vycházejí jako "zónu začátku záchvatů" (*seizure onset zone*, SOZ)[1]. Další možnou indikací iEEG je nejasný vztah EZ k funkčním oblastem, zejména k tzv. elokventnímu kortexu (řečové oblasti, primární motorická, senzorická a zraková oblast). V poslední době se iEEG – především SEEG – indikuje také za účelem termoléze, sloužící jak k diagnostickým, tak i terapeutickým účelům (vizte 1.2.2.4.3. Termoléze) (Isnard et al., 2018). Elektrody používané pro iEEG primárně rozdělujeme na subdurální a hloubkové, pro které v této práci používáme preferenčně termín SEEG elektrody.

1.2.1. Subdurální elektrody

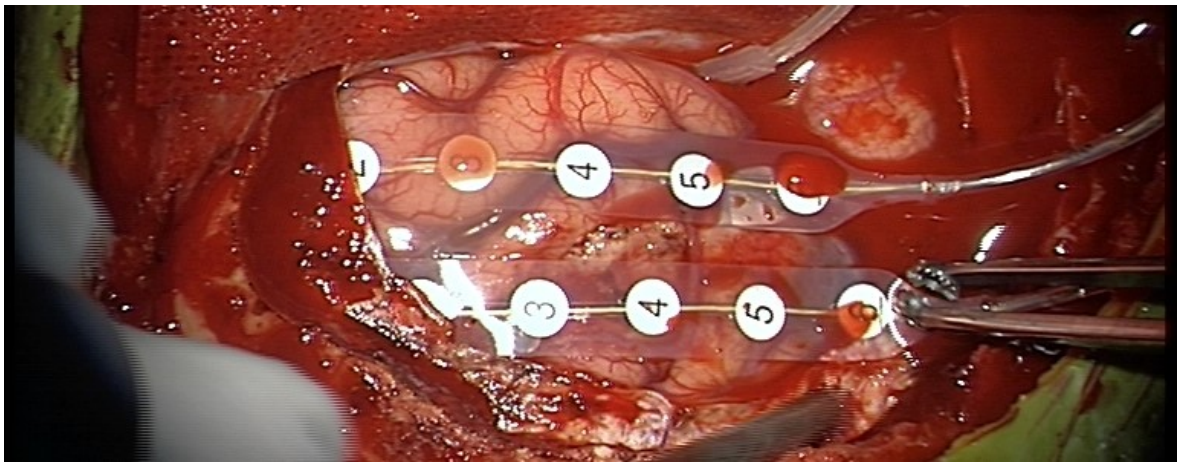
Subdurální (SD) elektrody ve formě pásků (stripů) a mřížek (gridů) se zavádějí z kraniotomie do subdurálního prostoru na povrch mozku (Van Gompel et al., 2008). Méně invazivní možnost je využití menšího návrtu, tzv. *burr hole*, přes který lze zavést i několik stripů v různých směrech. Výhodou je kontinuální pokrytí relativně větší plochy mozkové konvexity, zejména pro extraoperační funkční mapování pomocí přímé mozkové stimulace

[1] V této práci vycházíme z definice EZ podle Lüderse (Rosenow & Lüders, 2001), která se konceptuálně liší od francouzské SEEG školy (Talairach et al., 1974). Vzájemné sbližování terminologie je součástí probíhají diskuse (Thomas et al., 2024).

(Ojemann et al., 1989). Nevýhodou SD elektrod je větší množství chirurgických komplikací v podobě úniku mozkomíšního moku, krvácení nebo intrakraniální infekce (Arya et al., 2013). SD elektrody také nemohou zachytit aktivitu z mozkové kůry na dně sulků, z interhemisferálních oblastí, insuly a dalších hlubokých oblastí mozků. Obtížně proveditelná je také bilaterální implantace.

Vývoj SD elektrod je historicky spjatý s osobou Dr. Penfielda v Montreal Institute of Neurology (MNI). Původně metoda umožňovala pouze perioperační monitorování, po kterém následovala resekce. Z tohoto důvodu se rozsah resekce odvozoval především od interiktálních výbojů (*epileptiform interical discharge*, IED). Teprve později bylo možné SD elektrody použít k dlouhodobému monitorování se zachycením záchvatů.

V současné době je použití SD elektrod v rámci předoperačního monitorování na ústupu. V našem centru byly SD elektrody kontinuálně využívány v letech 2000-2011, poslední implantace proběhla v roce 2017. Podobný trend je možné vysledovat i v USA, ačkoliv tamní přístup k iEEG byl tradičně orientován na SD elektrody (Abou-Al-Shaar et al., 2018). Své nezastupitelné místo mají SD elektrody v perioperační elektrokortikografii pro určení rozsahu resekce (Lesko et al., 2020).



Obr. 1 – Subdurální elektrody. Perioperační snímek mozku epileptochirurgického pacienta. Po kraniotomii a durotomii probíhá monitorace interiktální epileptické aktivity pro upřesnění rozsahu resekce. Na snímku tři šestikontaktové subdurální stripy pokládané na mozek pomocí tzv. nádorové pinzery (kontakty horního stripu jsou mimo přehlednou oblast).

1.2.2. SEEG elektrody

1.2.2.1. Historie

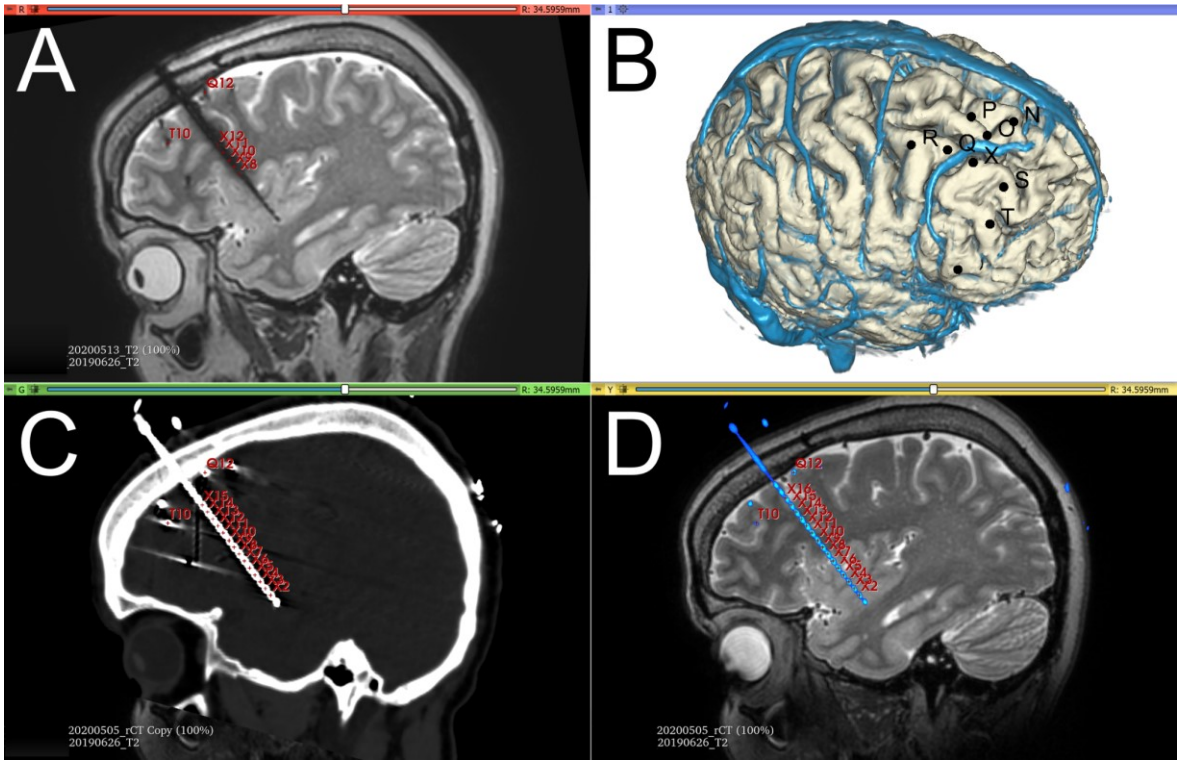
V současnosti více používanou variantu iEEG představují hloubkové elektrody zaváděné pomocí stereotaktického rámu. Stereoelektroencefalografie (SEEG) byla jako metoda

epileptochirurgie vyvinuta v 60. letech 20. století dvojicí J. Talairach a J. Bancaud v Paříži (Talairach et al., 1962). Původně byly elektrody zaváděné pomocí fixních rámů a to pouze v ortogonální trajektorii. K zacílení elektrod před rozvojem neurozobrazení sloužil Talaraichův anatomický atlas (Talairach, 1967). Z individuálních zobrazení byla dostupná pouze angiografie a pneumoencefalografie. K vzájemné koregistraci byly používány komisura anterior (AC) a komisura posterior (PC).

1.2.2.2. Implantační technika

V současné době se trajektorie SEEG elektrod plánují pomocí MRI snímků individuálních pacientů s možností koregistrace dalších metod (PET, SPECT, fMRI). Extrémně důležitá je koregistrace implantačního plánu s MRI angiografií, aby nedošlo ke konfliktu s intrakraniálními cévami. K zajištění správné trajektorie na operačním sále slouží stereotaktický rám, bezrámová navigace, nebo stereotaktický robot. Elektrody jsou zaváděny z drobných návrtů (*burr hole*), do kterých je fixován dutý šroub. V trajektorii elektrody se dutinou šroubu nejprve zavede kovový stilet, který perforuje tvrdou plenu mozkovou a připraví implantační kanál pro samotnou elektrodu, která je následně upevněna k fixačnímu šroubu. Délka elektrody a počet kanálů snímající iEEG signál je variabilní (8-18). Počet zavedených SEEG elektrod se může pohybovat od 5 do 20.

Obr. 2 – **SEEG elektroda. (A)** Fotografie použité SEEG elektrody a fixačního šroubu. **(B)** Schéma SEEG elektrody výrobce Dixi Medical. Li – délka izolace mezi kontakty = 1,5 mm, Lc – délka kontaktu = 2 mm, d – průměr elektrody = 0,8 mm.



Obr. 3 – Multimodální rekonstrukce SEEG implantace v programu Slicer 3D. (A) Snímek MRI (T2 obraz) s implantovanými elektrodami – pozice elektrod je definovaná artefakty z magnetického pole. Červené křížky označují polohu středu jednotlivých elektrod. **(B)** 3D model mozku konkrétního pacienta se zobrazením cév (modře) a výstupů jednotlivých elektrod (černé tečky). **(C)** Nativní CT (výpočetní tomografie) mozku s implantovanými elektrodami, SEEG elektrody jsou na CT hyperdenzní a lze je snadno identifikovat pomocí automatických algoritmů. **(D)** Koregistrace CT mozku s elektrodami s předimplantačními snímky MRI (T2 obraz). CT mozku je odprahované tak, aby byly viditelné pouze elektrody (modře), červené křížky označují středy kontaktů. Všimněte si, že na MRI i na CT jsou zobrazené elektrody větší, než ve skutečnosti – jedná se o artefakt způsobený kovovým materiálem.

1.2.2.3. Výhody a nevýhody SEEG

Velkou výhodou SEEG elektrod je méně invazivní postup implantace s výsledným menším počtem komplikací (Mullin et al., 2016), lepší tolerance dlouhodobé monitorace pacientem, a především možnost nahrávat aktivitu i z jinak nepřístupných oblastí, zejména cingulární kůry, insuly, mesiotemporální oblasti a dna sulku (Wu et al., 2024). Zároveň ale zachycuje i aktivitu na povrchu mozku, protože kontakty jsou v celém průběhu elektrody. Zavedení většího počtu elektrod z různých směrů umožňuje detailně mapovat epileptickou aktivitu mozku v prostoru i čase. Další výhodou je možnost při extraoperační stimulaci mapovat i vlákna v bílé hmotě (vizte 1.2.2.5.8 Přímá kortikální stimulace).

Méně podstatnou nevýhodou SEEG elektrod je nemožnost jejich zavedení u dětí mladších dvou let pro nedostatečnou tloušťku kosti pro uchycení stereotaktického rámu a fixačních šroubů (Abel et al., 2018).

Hlavní nevýhoda SEEG vyplývá z nerovnoměrného pokrytí mozku elektrodami a jejich omezeného dosahu co se týče nahrávání elektrické aktivity. Při plánování implantace se epileptolog zaměřuje na oblasti vyplývající z hypotézy o SOZ. Pomocí implantovaných elektrod už ale nezjistí, co se děje jinde v mozku. Pokud implantace mine SOZ, může být oblast šíření mylně považována za skutečný začátek záchvatů (Frauscher et al., 2024). Z tohoto důvodu francouzská SEEG škola neustále zdůrazňuje, že SEEG slouží především k testování hypotézy a ne ke screeningu (Isnard et al., 2018).

1.2.2.4. Využití SEEG v epileptochirurgii

1.2.2.4.1. Mapování epileptické aktivity

K vymezení EZ je důležitá analýza aktivity mozku mezi záchvaty (tzv. interiktálně). Ve srovnání se skalpovým EEG mají IED ve SEEG vyšší amplitudu, vyšší poměr signálu k šumu (*signal-to-noise ratio*, SNR), jsou četnější a mohou vytvářet více prostorových vzorců – klastrů. Pro kvantifikaci interiktální aktivity z dlouhodobých záznamů je výhodné využívat automatizované nástroje, jako např. IED detektor (Janca et al., 2015).

Interiktální aktivita se v SEEG kromě typických hrotů a komplexů hrot-vlna projevuje také vysokofrekvenční aktivitou. V některých případech lze na základě typických vzorců odhadnout, o jakou histologickou patologii se jedná. Především u fokálních kortikálních dysplázií (FCD) má možnost rozlišení FCD I a FCD II význam pro následnou resekční strategii (Janca, Jezdik, et al., 2023).

Hlavním cílem SEEG je ale zmapovat SOZ a tedy aktivitu během epileptických záchvatů. U některých histologických patologií se vyskytují typické iktální vzorce, např. periodické vysokovoltážní hroty u hipokampální sklerózy (Perucca et al., 2014). Díky vysokému SNR a časovému rozlišení nalézáme v SEEG často na začátku záchvatu nízkovoltážní vysokofrekvenční aktivitu (LVFA, low-voltage fast activity), doprovázenou DC shiftem (DC = *direct current*, jedná se o náhlou a přechodnou změnu v amplitudě kanálu (S. Lee et al., 2020). Tento vzorec nemusí být ve skalpovém EEG patrný, nebo se může projevovat pouze jako lokalizovaná atenuace záznamu. Typicky se LVFA vyskytuje u malformací kortikálního vývoje (FCD, nodulární heterotopie, polymikrogyrie) (Giacomo et al., 2019). Pokud v SEEG u těchto abnormit pozorujeme vysokovoltážní výboje bez LVFA, jedná se pravděpodobně o šíření záchvatu, nikoliv o jeho začátek.

Důležitá je také časová souslednost příznaků, první klinické známky by neměly předcházet začátku záchvatu v SEEG. Šíření záchvatu v SEEG by mělo odpovídat pořadí jednotlivých semiologických znaků v jeho průběhu (Frauscher et al., 2024).

Vzhledem k propojenosti a komplexitě vztahů mezi jednotlivými oblastmi mozku a jejich ovlivnění v rámci epileptických záchvatů používáme termín epileptogenní síť, který rozšiřuje koncept epileptogenní zóny jako ohraničené oblasti mozkové kůry (Bartolomei et al., 2017). V analýze epileptogenních sítí se používají pokročilé metody detekce patologických vysokofrekvenčních oscilací (*high frequency oscillations*, HFO) (Park & Hong, 2019) a funkční konektivity, které dále zlepšují přesnost a úspěšnost epileptochirurgických výkonů (Janca et al., 2021)

1.2.2.4.2. Přímá kortikální stimulace

Přímá kortikální stimulace je nedílnou součástí každé monitorace s implantací intrakraniálních elektrod (Frauscher et al., 2024). Běžně se používají dva hlavní protokoly v závislosti na frekvenci stimulace: nízkofrekvenční (1 Hz) a vysokofrekvenční (50 Hz). Oba protokoly se dále liší obvyklou délkou pulsu, amplitudou a celkovým trváním stimulace. U nízkofrekvenčního protokolu se většinou používá nastavení šířky pulsu 0,5-3 ms, amplituda 0,5-4 mA a celkové trvání 20-60 s. U vysokofrekvenčního protokolu je obvyklá šířka pulsu 0,5-1 ms, amplituda 0,5-5 mA a trvání 3-8 s (Isnard et al., 2018). Při respektování těchto limitů je stimulace bezpečená a neměla by vést k trvalému poškození mozkové tkáně (B. Gordon et al., 1990). Stimulace se provádí vždy na dvou sousedních kontaktech dané elektrody a za kontinuálního testování pacienta.

Stimulace má v rámci epileptologie dva hlavní účely. Prvním z nich je vyvolání habituálních epileptického záchvatu u daného pacienta. To má pozitivní prognostickou hodnotu pro úspěšnost epileptochirurgického resekčního výkon zahrnující SOZ a kontakty, na kterých byl záchvat vyvolán (Cuello Oderiz et al., 2019).

Druhou úlohou intrakraniální stimulace je funkční mapování. Slouží především k lokalizaci elokventních oblastí (řečová kůra, primární motorická a senzorická oblast, zraková oblast) a k určení jejich vztahu k SOZ tak, aby bylo možné naplánovat bezpečný resekční výkon (Isnard et al., 2018). V některých oblastech vyvolává stimulace pozitivní odpověď, např. tonické nebo klonické projevy v motorické kůře, senzorické halucinace v primární somatosenzorické, zrakové a sluchové oblasti (Trébuchon & Chauvel, 2016). Tyto projevy jsou na pacientovi buď viditelné, nebo je sám reportuje. Náročnější na testování jsou funkční oblasti, kde stimulace vyvolává negativní odpověď, tedy narušení probíhajícího procesu (Borchers et al., 2012). Typickým příkladem je funkční mapování řečových oblastí, kdy je

potřeba kontinuálně pacienta testovat, aby bylo možné zaznamenat záraz v řeči, zpoždění odpovědi, parafázie či fonematické chyby (Trébuchon & Chauvel, 2016). Samotný výběr testovaného paradigma s ohledem na anatomickou lokalizaci elektrod je zásadní pro lokalizaci funkčních oblastí, protože různé části řečové kůry odpovídají za výpadky v různých úlohách, např. čtení, počítání, opakování, verbální fluence (Wellmer et al., 2009). Podobných negativních odpovědí při stimulaci je v lidském mozku celá řada, především ve frontálním laloku, ale vzhledem k náročnosti testování nejsou obvykle cílem funkčního mapování z epileptologického hlediska (Grande et al., 2020). V tomto bodě by nám právě mohly pomoci výsledky základního výzkumu lidské kognice. Jednak určením konkrétního úkolu, který bychom při stimulaci testovali, ale i vytvořením specializovaného paradigma, které by vedlo k identifikaci kognitivní aktivity v dané funkční odpovědi.

Výhodou SEEG oproti SD elektrodám je možnost mapování bílé hmoty, např. stimulace v průběhu pyramidové dráhy také vyvolá motorickou odpověď (Sarubbo et al., 2020). Tradičně se SEEG považuje za méně vhodnou metodu k mapování řečových oblastí ve srovnání se SD elektrodami, kvůli méně denznímu pokrytí dané anatomické oblasti. Nicméně existují i studie dokazující, že obě metody jsou srovnatelné (Young et al., 2018).

1.2.2.4.3. Termoléze

Myšlenka využití stereotakticky zavedených elektrod pro cílenou destrukci patologické mozkové tkáně je v podstatě stejně stará jako samotná metoda SEEG. Iniciálně se ale používaly elektrody bez možnosti nahrávání a tato metoda sloužila především k léčbě poruch chování spojovaných s epilepsií temporálního laloku (Kiloh et al., 1974), a teprve později i k léčbě epilepsie jako takové (Parrent & Blume, 1999). Vzhledem k rozporuplným výsledkům byla tato metoda v podstatě opuštěna, až v roce 2004 došlo k jejímu oživení díky spojení se SEEG (Guénot et al., 2004). To umožňuje předchozí nahrávání epileptické aktivity z kandidátní oblasti a detailní funkční mapování, následované cílenou termolézi na základě předchozích výsledků s využitím stejných elektrod. Vzhledem k množství elektrod a jejich kontaktů je možné provést i extenzivnější termolézi, aniž by docházelo k neočekávanému neurologickému deficitu nebo jinému poškození (Bourdillon et al., 2018). Procedura není bolestivá (mozek nemá senzitivní inervaci, kontakty na rozhraní mozkových plen předem identifikujeme při stimulaci) a lze ji provádět tedy bez anestezie přímo na pokoji, kde předtím probíhala monitorace. Termoléze se provádí pomocí připojeného radiofrekvenčního generátoru vždy na dvojici sousedících kontaktů dané elektrody, jejímž výsledkem je ovoid destruované tkáně o rozměrech cca 6x4 mm (Cossu et al., 2017). Během procedury je pacient kontinuálně neurologicky testován.

U rozsáhlých epileptogenních lézí a sítí nelze očekávat trvalou bezzáchvatovost, a to ani u extenzivní termoléze. Předchozí studie ale ukazují, že vymizení záchvatů na určitou dobu má pozitivní prognostickou hodnotu pro úspěšnost resekčního epileptochirurgického výkonu ve stejné oblasti (Bourdillon et al., 2018). To se vysvětluje tím, že i limitované narušení epileptogenní sítě může dočasně vést ke snížení/vymizení záchvatů, pokud je postižen klíčový uzel sítě.

Dlouhodobých terapeutických výsledků je možné dosáhnout u některých malformací kortikálního vývoje, především u periventrikulární nodulární heterotopie, kde většinou není resekční epileptochirurgický výkon možný. Pomocí termoléze lze u ⅔ těchto pacientů dosáhnout bezzáchvatovosti (Mirandola et al., 2017). V našem centru také termolézi úspěšně používáme u pacientů s lézí v oblasti centrálního sulku, pokud pacient nechce riskovat motorické postižení, které by mohlo vzniknout při resekčním výkonu.

1.2.2.5. Využití SEEG v základním výzkumu

1.2.2.5.1. Neurofyziologický podklad SEEG aktivity

Na měřitelné elektrické aktivitě mozku se podílí mnoho různých dějů. Jedním z nich jsou jednotlivé akční potenciály neuronů, které trvají pouhé jednotky milisekund. Tuto aktivitu můžeme nahrávat pomocí intracelulárních i extracelulárních elektrod. V případě extracelulárního záznamu můžeme mluvit o tzv. *single unit recording* či *single unit activity.* Jako *multi unit activity* (MUA) označujeme nahrávání větší skupiny neuronů, ke kterým můžeme přiřadit specifickou aktivitu pomocí tzv. *spike sortingu*. Elektrody k takovým experimentům se většinou označují jako mikroelektrody, v kontrastu s tím se SEEG elektrody někdy označují jako makroelektrody. V humánním výzkumu většinou nejsou data z mikroelektrod dostupná, pochází především z tkáňových kultur a zvířecích modelů. V současné době existují kombinované mikro/makroelektrody pro klinické použití, zatím jsou ale dostupné jen ve vybraných epileptochirurgických centrech. Vzhledem ke krátkému trvání akčních potenciálů vyžaduje nahrávání z mikroelektrod značnou investici do nahrávacího zařízení s vyšší vzorkovací frekvencí (řádově desítky kHz). V neposlední řadě přináší takový výzkum některé etické problémy, protože v současně době nelze z klinického hlediska zcela obhájit implantaci elektrod, které (byť jen částečně) slouží pro základní výzkum.

Hlavním přispěvatelem do extracelulárního elektrického pole mozku je post-synaptická synchronizovaná aktivita pyramidových neuronů (Buzsáki et al., 2012). Ta je podstatně delší, než akční potenciály, řádově až stovky milisekund. Kromě toho ale do elektrického

pole přispívají i další jevy, jako výše zmíněné akční potenciály, proudění iontů ostatními částmi membrány neuronu a interakce s gliemi. Souhrn této aktivity se označuje jako *local field potentials* (LFP). Zatímco aktivita neuronů je v podstatě binární (0/1), LFP má oscilatorní charakter.

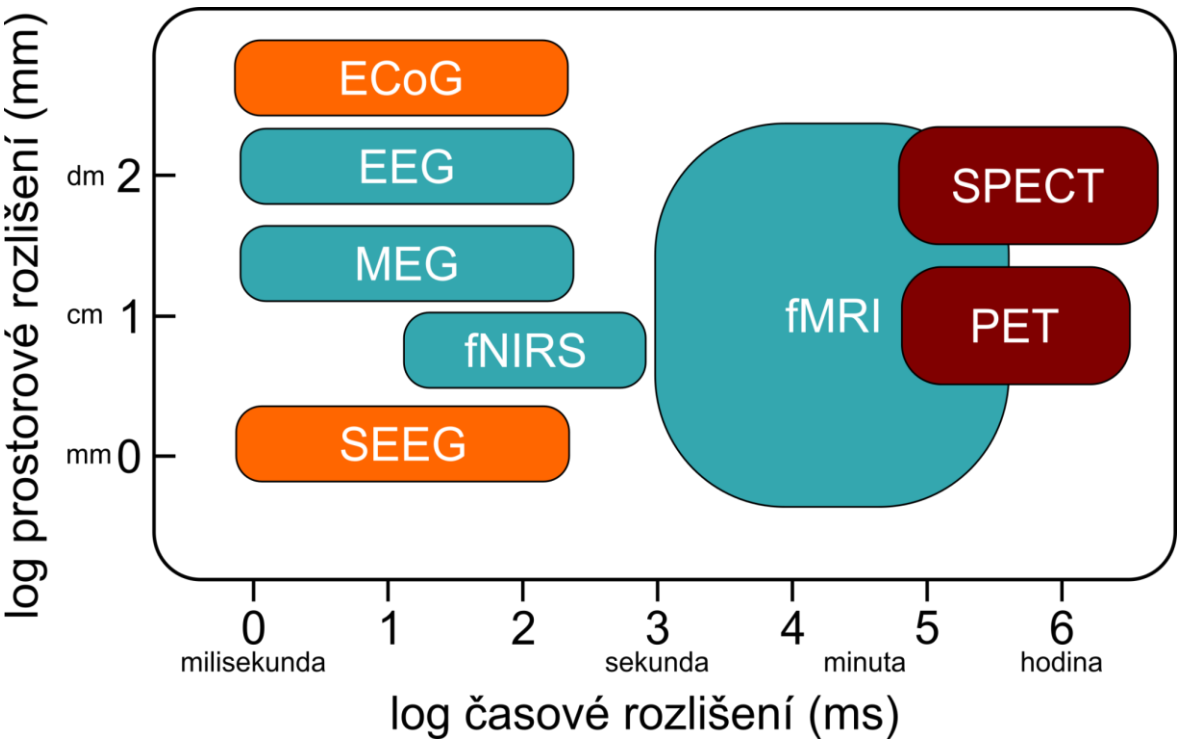
Ačkoliv je podkladem EEG (a tím pádem i SEEG) signálu především post-synaptická aktivita, nejedná se o LFP. Termín LFP se v literatuře používá pro aktivitu měřenou pomocí mikroelektrod (s povrchem menším než 1 mm^2) zavedených do mozkové kůry, které zaznamenávají aktivitu větší populace neuronů. SEEG elektrody sice kůrou procházejí, ale jejich nahrávací dosah je daleko vyšší, než se uvažuje u LFP. Objem tkáně, ze které SEEG elektrody nahrávají je otázkou diskuse. Studie vycházející z měření v thalamu dospěla k tomu, že se jedná o sféru s poloměrem 2,4 mm (Maling et al., 2018). Skutečné číslo ale může být i větší a bude záviset na mnoha faktorech, jako je umístění kontaktu v bílé hmotě, zájmové frekvenční pásmo, vzdálené zdroje signálu a zvolená montáž (referenční, bipolární aj.). Měřením korelace signálu mezi jednotlivými kontakty ukázali (McCarty et al., 2022) že v kůře mohou SEEG elektrody spolehlivě zaznamenávat aktivitu až ze vzdálenosti 12 mm (potvrzeno v pásmech theta/alfa při umístění v šedé hmotě). Kontakty v bílé hmotě nahrávaly z větší vzdálenosti, ale docházelo k výraznější atenuaci signálu, především ve vyšších frekvencích. To platí i pro kontakty v šedé hmotě, kde byl okruh nahrávání vysokofrekvenční gama aktivity pouhých 7 mm. To ukazuje, že vysokofrekvenční aktivita v EEG má lokální původ a nízkofrekvenční aktivita může být přenesena i ze vzdálenějších zdrojů.

1.2.2.5.2. Výhody a nevýhody oproti ostatním metodám

Dlouhodobá monitorace pomocí intrakraniálních elektrod u pacientů s farmakorezistentní epilepsií představuje unikátní příležitost nahrávat a analyzovat elektrickou aktivitu přímo z lidského mozku. Ve srovnání s funkční magnetickou rezonancí (fMRI) – což je zřejmě nejpoužívanější neurozobrazovací metoda v kognitivním výzkumu – má SEEG především výrazně vyšší časové rozlišení. U fMRI se běžně uvádí rozlišení 1-3 s, zatímco vzorkovací frekvence SEEG se pohybuje v jednotkách kHz (v našem centru rutinně používáme 2048 Hz). Stran prostorového rozlišení se obě metody pohybují v řádu milimetrů, ale fMRI poskytuje zároveň pokrytí celého mozku, zatímco SEEG pouze limitovaný vhled do implantovaných oblastí. Pokrytí mozku SEEG elektrodami se v literatuře označuje jako řídké (*sparse*), kvůli vzdálenosti mezi jednotlivými elektrodami i samotnými kontakty. Nevýhodou fMRI, stejně jako pozitronové emisní tomografie (PET) a funkční spektroskopie pomocí blízkého infračerveného záření (*functional near-infrared spectroscopy*, fNIRS), je

to, že měří neuronální aktivitu nepřímo, pomocí metabolických ukazatelů. V případě fMRI a fNIRS jde o oxygenaci mozkové tkáně, u PET o její spotřebu glukózy. Ačkoliv u fMRI je funkce *blood oxygen level dependency* (BOLD) odpovědi do jisté míry poplatná diskuzi, ukazuje se, že BOLD aktivita koreluje s vysokofrekvenční aktivitou měřenou pomocí iEEG (Logothetis et al., 2001)(vizte dále 1.2.2.5.5. Časově frekvenční analýzy a význam jednotlivých pásem).

Ve srovnání se skalpovým EEG či magnetoencefalografií (MEG) má SEEG srovnatelné časové rozlišení (záleží na konkrétním přístroji), ale výrazně vyšší SNR, řádově 20-100x (Ball et al., 2009). Díky tomu, že je SEEG je nahráváno přímo v mozku, je méně citlivé na artefakty (pohyby hlavy, svalová aktivita, mrkání) a je možné z něj lépe odlišit aktivitu při kognitivních úlohách od šumu pozadí. Další výhodou je možnost nahrávání vysokofrekvenční aktivity, která je velmi obtížně viditelná na skalpovém EEG (lebka působí jako efektivní vysokofrekvenční filtr), i v signálu MEG kvůli relativně nízkému SNR. Na druhou stranu skalpové EEG je neinvazivní a spolu s MEG poskytuje pokrytí celé hlavy.



Obr. 4 – Prostorové a časové rozlišení různých metod funkčního zobrazování. Jedná se pouze o ilustraci. ECoG – elektrokortikografie pomocí subdurálních elektrod, EEG – elektroencefalografie, MEG – magnetoencefalografie, fNIRS – spektroskopie pomocí blízkého infračerveného záření, SEEG – stereoencefalografie, fMRI – funkční magnetická rezonance, SPECT – jednofotonová emisní výpočetní tomografie, PET – pozitronová emisní tomografie. Na ose x je logaritmická časová škála, kde 0 odpovídá 1 ms, $3 = 10^3$ ms = 1000 ms = 1 s, atd. Na ose y je obdobně logaritmicky škála prostorového rozlišení v mm. Oranžově invazivní metody, hnědě metody využívající radionuklidy. V případě SEEG bychom spíše měli používat termín "prostorová specificita" vzhledem k nerovnoměrnému pokrytí mozku. Oproti tomu ECoG sice poskytuje denzní prostorové pokrytí, ale jen v dané oblasti, kde je elektroda umístěna. Převzato a upraveno z (Pedregosa-Izquierdo, 2015).

Kromě výše uvedených výhod má ale využití SEEG řadu specifických výzev a nevýhod. Jedním z nich je právě způsob pokrytí mozku. Z etických důvodů nesmí výzkumný záměr ovlivňovat počet elektrod ani oblast explorace. Trajektorie elektrod jsou plánovány zásadně s ohledem na předpokládanou SOZ a cílem epileptologa je analyzovat zdroje interiktální aktivity, zmapovat vznik a šíření záchvatů a určit hranice resekčního výkonu. Naopak pro základní výzkum jsou kanály s četnou epileptickou aktivitou nevhodné, protože signál může pocházet z patologické mozkové tkáně, o které předpokládáme, že neplní svou náležitou funkci. Zároveň může epileptická aktivita interferovat s kognitivními procesy (Kleen et al., 2013). V neposlední řadě jsou implantace plánovány individuálně pro daného pacienta, a tudíž kohorta pacientů je vzájemně značně heterogenní, co se implantovaných oblastí týče. Částečnou výjimku tvoří temporální implantace, kde se základní sestava výrazněji nemění.

Pokud bychom chtěli využít data z SEEG pro kognitivní výzkum, tak musíme přistupovat k interpretaci výsledků s jistou obezřetností. Pacienty s epilepsií nelze považovat za zdravé dobrovolníky, které se většinou účastní studií s využitím funkčního zobrazování. Naopak je u takových studií neurologické či psychiatrické onemocnění většinou vylučujícím kritériem. Častý je kognitivní deficit, jehož přesná povaha a tíže se může lišit v závislosti na tom, odkud záchvaty vycházejí. Značná část dospělých pacientů je postižena epilepsií temporálního laloku (Baud et al., 2018), která je asociována s poruchou paměti (Hoppe et al., 2007), pojmenování (Drane et al., 2008), prostorové orientace (Amlerova et al., 2013), ale i sociální kognice včetně poruchy rozpoznávání emocí z obličeje (Amlerova et al., 2014). Epilepsie frontálního laloku je typicky asociována s poruchami exekutivních funkcí a pozornosti (Patrikelis et al., 2009). Kromě vymizení funkce v okolí SOZ může dojít i k reorganizaci funkčních oblastí, například u pacientů s časným začátkem temporální epilepsie je častější atypická lateralizace i lokalizace Wernickeovy řečové oblasti (Pataraia et al., 2004).

Epileptogenní léze není jediný faktor ovlivňující kognitivní schopnosti pacientů s epilepsií. Nejčastější komorbiditou je depresivní porucha, která může přispívat ke zhoršeným výsledkům neuropsychologických testů (Forthoffer et al., 2020; Monteagudo-Gimeno et al., 2020). Další negativní faktor představuje protizáchvatová medikace (*anti-seizure medication*, ASM). Především starší generace ASM zvyšují únavu pacienta, zhoršují jeho pozornost a psychomotorické tempo. Naopak specifický účinek má například topiramát, který výrazně zhoršuje verbální fluenci (Witt et al., 2013). Negativní predikční faktory jsou polyterapie (současná léčba více ASM) a vysoké dávky medikace. Obojí se u pacientů podstupující SEEG často vyskytuje vzhledem k tomu, že se jedná především o farmakorezistentní pacienty. Navíc se v průběhu monitorace dávkování ASM dynamicky mění. Epileptolog většinou musí část medikace vysadit, aby zachytil dostatečné množství záchvatů a poté ji naopak rychle vrací, aby pacienta připravil na stimulační studii a explantaci elektrod.

Většinu výše uvedených výzev lze řešit otestováním a replikací výsledků na dostatečném počtu pacientů, kteří mají různé lokalizace epileptogenní sítě, SOZ, nebo různý typ epilepsie (Parvizi & Kastner, 2018). Jelikož jsou SEEG elektrody většinou cíleny na hluboké mozkové struktury, leží až 80% kontaktů téměř vždy i v normální mozkové tkáni (Parvizi & Kastner, 2018). Zároveň ne všechny elektrody zachytí časný rozvoj záchvatu a interiktálně snímají hlavně fyziologickou aktivitu. S využitím dat od více pacientů tak postupně zvyšujeme počet kontaktů v konkrétních oblastech (Axmacher, 2023), s určitým omezením

ve frontopolární a okcipitální oblasti, které jsou explorovány méně často. Oproti např. fMRI je výhodou také možnost delšího testování. Délka intrakraniální monitorace se může pohybovat od tří dnů do dvou týdnů – na našem pracovišti obvykle osm dnů (rozmezí 2-21 dnů). Protože funkční mapování pomocí intrakraniální stimulace je zpravidla prováděno až po zachycení spontánních záchvatů, je možné využít čas pro základní výzkum.

1.2.2.5.3. Praktické poznámky

Z etických důvodů nesmí být pacient do účasti na výzkumu nucen a je vždy zdůrazněno, že jeho účast neovlivní rozhodnutí o jeho zdravotním stavu. Také ne všichni pacienti mají dostatečné rozumové schopnosti k dostatečné spolupráci při testování. Řada pacientů ale bere účast na výzkumu jako příležitost ke zkrácení jinak dlouhého čekání na záchvaty. Obecně se doporučuje netestovat déle než hodinu v kuse a nedělat více než dva testovací bloky denně. Záleží ale samozřejmě na vůli a nadšení konkrétního pacienta.

Testování většinou musí probíhat ve stejné místnosti, kde se odehrává monitorace. Proto je potřeba mít mobilní testovací soupravu, která ale nebude narušovat klinický provoz. Vzhledem k neustálému riziku přerušení testování spontánním záchvatem se doporučuje používat krátké bloky úkolů, které obsahují všechny testované podmínky. Jejich opakováním lze poté navyšovat celkovou statistickou sílu výsledku.

I když je to možné, obecně se nedoporučuje testovat stejné paradigma v různých dnech vzhledem k měnícímu se vlivu medikace, epileptické aktivity i samotné impedance elektrod (Sillay et al., 2013). Když ale při předběžné analýze z jednoho dne zjistíme aktivaci v zájmové oblasti, můžeme druhý den použít cílené paradigma.

Nábor pacientů je závislý na počtu implantací, které je schopné centrum provést, proto je vhodné navazovat multicentrickou spolupráci. Díky tomu se může i v kratším čase otestovat dostatek pacientů s implantací zájmové oblasti, jejichž nábor by v jednom centru trval řadu let.

1.2.2.5.4. Evokované potenciály

Evokované potenciály, neboli *event related potentials* (ERP), představují klasickou neurofyziologickou metodu používanou k výzkumu lidského mozku. Jsou definovány jako fluktuace v rozdílu potenciálů, které jsou časově i fázově vázány k určité události (Congedo, 2018). Tou může být senzorický, kognitivní nebo motorický stimulus. Princip spočívá ve zprůměrování EEG signálu podle značek, které odpovídají například prezentaci stimulu. Nesouvisející a nepravidelná aktivita, která nekoreluje s evokovanou odpovědí, se tím

vyruší (její průměr je roven nule). Tím se může vizualizovat i relativně malá odpověď, která by v nezprůměrovaném signálu nebyla patrná.

Evokované potenciály slouží v klinické neurologii ke zhodnocení funkčního stavu příslušné nervové dráhy, například somatosenzorické evokované potenciály (SEP) u dráhy zadních míšních provazců a vizuální evokované potenciály (VEP) u zrakové dráhy.

Kromě modalit běžně používaných v klinické neurologii (např. SEP, VEP, BAEP) slouží ERP od 60. let 20. století i k výzkumu vyšších kognitivních funkcí. Průkopnické objevy v této oblasti jsou *contingent negative variation* (Walter et al., 1964), vlna P300 v *oddball paradigm* (Sutton et al., 1965) a *Bereitschaftspotential* (Kornhuber & Deecke, 1965).

S pomocí intrakraniálního EEG je možné blíže lokalizovat skalpové ERP a nacházet další odpovědi z oblastí, jejichž aktivita není na skalpu viditelná. Pro ilustraci můžeme použít výzkum toho, jak mozek rozpoznává obličeje a jejich emoční výrazy. Iniciálně byla popsána komponenta evokované odpovědi na prezentaci obličejů "N200" (negativní vlna po 200 ms od prezentace stimulu) pomocí SD elektrod (Allison et al., 1994) a teprve později "N170" pomocí skalpového EEG (Bentin et al., 1996). I přes rozdíl v časové distribuci se předpokládá, že obě komponenty generuje stejná oblast (Rossion et al., 2003). Pomocí SEEG elektrod byla detailně zmapována odpověď na obličeje ve ventrálním temporo-okcipitálním kortexu na souboru celkem 124 pacientů, ukazující rozsáhlejší oblasti aktivace ve srovnání s fMRI (Rossion et al., 2023).

Ve výzkumu vnímání emocí z obličejů ukázaly intrakraniální ERP specifickou reakci v amygdale na obličeje vyjadřující strach, a navíc, že je tato odpověď modulovaná pozorností (Krolak-Salmon et al., 2004). Podobná odpověď byla nalezena i v přední insule, tentokrát specificky pro obličeje vyjadřující znechucení (Krolak-Salmon et al., 2003).

Při prezentaci stimulů z knihovny IAPS (*International Affective Picture System*) ukázal (Brázdil et al., 2009) odpověď závisející na emoční valenci v rozsáhlé funkční síti zahrnující nejen limbický systém, ale i laterální temporální a prefrontální kortex.

Již zmiňovanou výhodou SEEG oproti skalpovému EEG je vyšší SNR, proto je možné použít k výpočtu ERP menší počet opakování úlohy, než by bylo nutné s použitím skalpového EEG. Některé ERP mohou být v SEEG viditelné i před zprůměrováním (Kalina et al., 2023). V SEEG dále ztrácí smysl nomenklatura jednotlivých fází ERP založená na jejich polaritě, protože elektroda může procházet danou kortikální oblastí a pak nahrává zároveň negativní i pozitivní složku každé vlny. Korelace jednotlivých fází mezi skalpovým a SEEG ERP je poté závislá na časové vazbě na stimulus (Pernet et al., 2020) a lokalizaci. Vzhledem k vysokému SNR i prostorovému rozlišení a relativně nenáročné analýze používá řada

center ERP pro funkční mapování, např. somatosenzorické a zrakové evokované potenicály (Isnard et al., 2018).

1.2.2.5.5. Časově frekvenční analýza a význam jednotlivých pásem

Rytmická aktivita v EEG odráží oscilace elektrického potenciálu na úrovni neuronální populace. Tyto oscilace rozdělujeme do několika frekvenčních pásem: delta (0-3 Hz), theta (4-7 Hz), alfa (8-12 Hz), beta (13-30 Hz), nízkofrekvenční (*low-gamma band*, LGB, 30-50 Hz) a vysokofrekvenční gama (*high-gamma band*, HGB, 50-120 Hz).

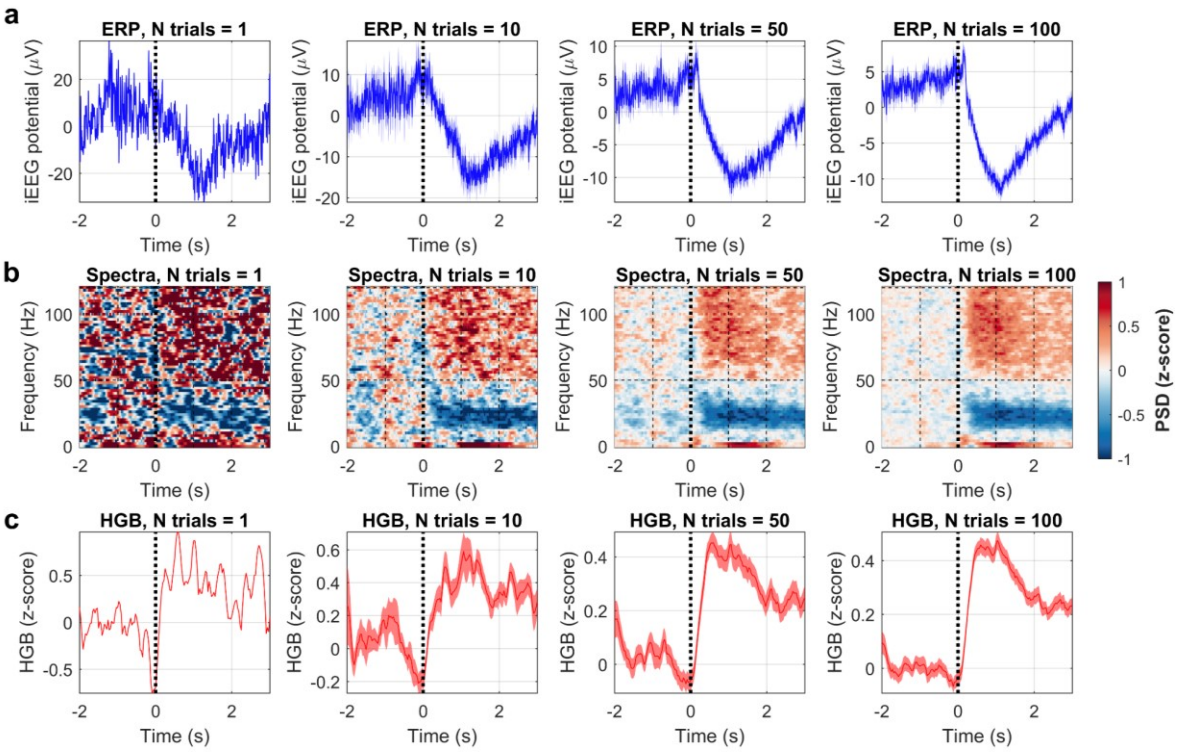
Pásma a jejich hranice odráží dynamiku neurobiologických oscilací v lidském mozku (Buzsáki et al., 2012). Existuje značné množství prací, které propojují jednotlivá pásma s určitými procesy a částmi mozku – např. theta v hipokampu s pamětí (Herweg et al., 2020) a navigací (Bohbot et al., 2017), beta s motorickou aktivitou (Miller et al., 2012) a gama se zpracováním informace primární zrakovou kůrou (Bartoli et al., 2019). Zásadní roli v kognitivních procesech ale přisuzujeme HGB aktivitě (Lachaux et al., 2012), která koreluje s četností akčních potenciálů neuronů poblíž iEEG kontaktu (Manning et al., 2009; Ray & Maunsell, 2011). Zároveň HGB koreluje s BOLD signálem (*blood oxygen level dependency*) ve fMRI (Hermes et al., 2012; Mukamel et al., 2005; Nir et al., 2007). To potvrzují i práce využívající simultánní SEEG a fMRI (Lachaux et al., 2012). Místo HGB se někdy používá termín *broadband gamma activity*, který odráží skutečnost, že se jedná o širokopásmovou aktivitu (v zásadě s daleko větším rozsahem, než všechna ostatní pásma dohromady).

Důležitou roli má i vzájemná interakce frekvenčních pásem, tzv. *coupling*. Například alfa rytmus je asociován s desynchronizací a inaktivitou dané funkční sítě (Klimesch et al., 2007). Atenuace alfa aktivity naopak zvýší excitabilitu sítě, a tím umožní zvýšení reprezentační kapacity, čímž se zvýší aktivita HGB.

Důležitým a zřejmě všudypřítomným mechanismem je coupling pásem theta a gama, tedy zvyšování gama aktivity na vrcholu fáze theta aktivity. Tento jev byl původně popsán v hipokampu při ukládání položek do pracovní paměti, a později i při dalších kognitivních úlohách (Ursino & Pirazzini, 2024). Předpokládá se, že v této interakci představují vrcholy fáze theta aktivity časové okno, kdy gama aktivita kóduje informaci. Zdroj theta aktivity může být ve stejné, blízké, nebo i vzdálené mozkové oblasti. Vzájemná synchronizace fází theta a gama aktivity reprezentuje pořadí stimulů (Brooks et al., 2020) a v důsledku umožňuje kognitivní kontrolu a řízení pozornosti (Daume et al., 2024).

Další práce naznačují možnou roli pásem beta a gama v komunikaci mezi mozkovými oblasti, tzv. *top-down* (ze shora dolů) a *bottom-up* (zdola nahoru). Komunikace mezi vyšší asociativní kůrou směrem k senzorické kůře (*top-down*, např. predikce dalšího stimulu)

probíhá na frekvenci beta, zatímco komunikace opačným směrem (*bottom-up*, např. chyba predikce, překvapivý stimulus) probíhá primárně na frekvenci gama (Axmacher, 2023). Abychom mohli analyzovat jednotlivá frekvenční pásma, musíme používat metody časově-frekvenční analýzy a rozdělit tak iEEG signál na jednotlivé frekvence. Prosté zprůměrování signálu jako u ERP by nepřineslo užitečný výsledek, protože rychlé oscilace HGB aktivity (> 50 Hz) většinou nejsou fázově vázány ke stimulu a ve výsledném průměrování (přes opakování úkolu) se grafoelementy navzájem vyruší (Tallon-Baudry et al., 1999). Zprůměrování magnitudy v časově-frekvenční doméně extrahované z jednotlivých opakování nám ale může ukázat indukovanou vysokofrekvenční aktivitu (Mercier et al., 2022).



Obr. 5 – Ukázka signálové analýzy a vlivu počtu opakování. Pro ilustraci byl vybrán jeden SEEG kanál v bipolární montáži. Aktivita byla nahrávána při prezentaci EmoReco paradigmatu. Řádky představují různé modality signálu. **(a)** Evokovaný potenciál (event related potential, ERP). **(b)** Spektrogram, časově-frekvenční rozklad síly signálu (power spectral density, PSD) pomocí krátkodobé Fourierovy transformace. **(c)** Vysokofrekvenční gama aktivita (high gamma band, HGB), průměr přes široké frekvenční pásmo v intervalu 50-120 Hz. Sloupce ukazují průměr přes různý počet opakování (N opakování), jak je naznačeno v nadpisu k jednotlivým grafům. Vertikální tečkovaná čára v čase nula značí prezentaci stimulu. Horizontální přerušované čáry ve spektrogramech označují interval HGB (50-120 Hz). Na výsledcích lze demonstrovat, jak se nekorelovaná aktivita před prezentací stimulu s počtem opakování snižuje. Zároveň je patrná vzájemná interakce frekvenčních pásem – ERP odpovídá vysokovoltážní aktivitě z pásma delta, nárůst této frekvence je vidět i v dolní části spektrogramu.

Základním nástrojem pro časově-frekvenční analýzu je Fourierova transformace. Předpokládá, že je původní signál možné rozložit do mnoha různých sinusoid s odlišnou frekvencí. Výsledkem Fourierovy transformace časové řady je komplexní frekvenční řada, ze které lze pro každou jednotlivou frekvenci spočítat sílu (power), a také fázi signálu (M. X. Cohen, 2014).

Kromě Fourierovy transformace lze použít i jiné, příbuzné metody, např. Hilbertovu transformaci, waveletovou (vlnkovou) transformaci a další. Nicméně díky vysokému SNR vede v analýze iEEG většina metod k podobným výsledkům (Bruns, 2004; Le Van Quyen et al., 2001).

V níže prezentovaných výsledcích je využita krátkodobá Fourierova transformace (*short-time Fourier transform*, STFT) a Hilbertova transformace.

Nevýhodou frekvenční analýzy může být právě předpoklad, že veškerá aktivita se dá rozložit do sinusových křivek. Ve skutečnosti se v iEEG objevuje i aperiodická aktivita, která má zřejmě také fyziologický význam a může být spojena s kognitivní aktivitou (Donoghue et al., 2022; Mercier et al., 2022). Další výzvy spočívají ve výběru a výpočtu *baseline* (tj. základní aktivity), se kterou porovnáváme změny magnitudy signálu při kognitivní úloze, volba referenční montáže a korekce pro 1/f pokles amplitudy (či síly,) signálu. Tento 1/f pokles, jedna z fundamentálních vlastností EEG signálů, odráží fakt, že nižší frekvence mají vyšší amplitudu. Korekce je potřeba, neboť jinak by nízké frekvence v daném frekvenčním pásmu mohly dominovat při průměrování přes širokospektrální pásma, jako např. v HGB.

1.2.2.5.6. Konektivita

Ačkoliv pokrytí mozku pomocí SEEG elektrod je neúplné a řídké, lze tato data úspěšně využít i ke zkoumání interakce mezi jednotlivými mozkovými oblastmi. Výhodou je opět vysoká prostorová specificita a časové rozlišení. Základní rozdělení analýz konektivity je na ty, které měří funkční konektivitu (korelaci) a efektivní konektivitu (kauzalitu).

Algoritmy pro výpočet funkční konektivity jsou založeny na přístupu teorie grafů, kde uzel v grafu představuje místo měření (nebo v našem případě kanál iEEG) a hrana představuje sílu spojení mezi dvěma uzly.

V rámci metod funkční konektivity můžeme například sledovat časovou návaznost fluktuací amplitudy v daném frekvenčním pásmu (např. nárůst HGB napříč spolupracujícími mozkovými oblastmi) (Buzsáki et al., 2012). Důležitou metodou je také *phase locking value* (PLV), díky níž sledujeme fázovou synchronizaci mezi dvěma kanály v určitém frekvenčním pásmu,která značí spolupráci obou oblastí. Kombinace metod měřící korelaci amplitudy a fáze se nazývá koherence.

Korelace ale nutně nemusí znamenat kauzalitu. Výše uvedené metody nerozliší, jestli opravdu jedna z oblastí ovlivňuje druhou, nebo jsou obě ovlivňovány třetí oblastí, která ale není pokryta elektrodami. Pro řešení otázky, jestli a jakým směrem se oblasti ovlivňují, se používají metody založené na modelech jako např. Grangerova kauzalita nebo *directed transfer function* (DTF, směrová přenosová funkce) a další metody založené na informační teorii.

Společnou nevýhodou metod pro výpočet konektivity je, že jsou značně abstraktní, s čímž je spojená komplikovaná interpretace výsledku. Doporučuje se nejdříve vyzkoušet si danou metodu na simulovaných datech a až poté na iEEG signálu (Mercier et al., 2022).

Unikátní metodou pro analýzu konektivity pomocí iEEG jsou kortiko-kortikální evokované odpovědi (*Cortico-Cortical Evoked Potentials*, CCEP). Vznikají při přímé kortikální stimulaci tam, kde existuje anatomické propojení s oblastí stimulace (Matsumoto et al., 2004). Analýza latence a amplitudy CCEP nám ukazuje konektivitu obou oblastí a narozdíl od DTI nám indikuje i směr, kterým spojení probíhá. V některých centrech se CCEP používají i v rámci klinické praxe. Shromážděním výsledků od dostatečného počtu pacientů bylo možné vytvořit atlas mapující propojení v celém lidském mozku (Trebaul et al., 2018).

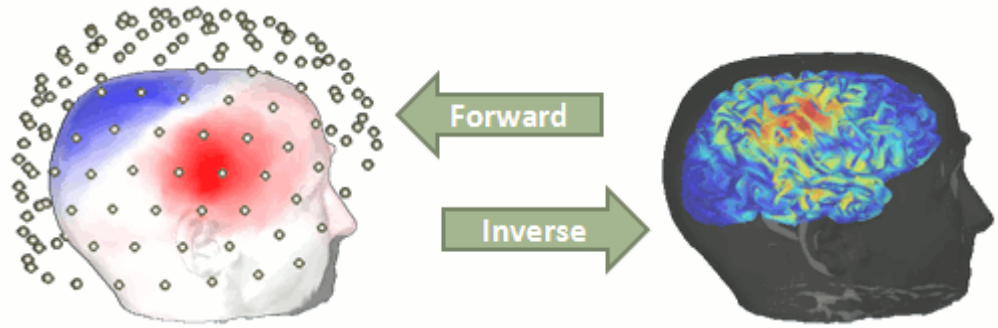
1.2.2.5.7. Zobrazení zdroje elektrického signálu

Navzdory vysokému časovému a spektrálnímu rozlišení, prostorové specificitě, SNR a odolnosti vůči artefaktům, zůstává hlavním omezením SEEG prostorové "podvzorkování" (*undersampling*) (Isnard et al., 2018). Elektrickou aktivitu mozku a její zdroj ve SEEG hodnotíme převážně vizuálně s ohledem na anatomickou lokalizaci kontaktů, a to jak v klinické praxi, tak v neurovědním výzkumu. Oblasti mozku implantované při SEEG vyšetření jsou pečlivě vybírány na základě elektroklinické hypotézy o SOZ u jednotlivých pacientů. Pokud hypotéza není dostatečně robustní, nemusí být elektrody umístěny optimálně, a v extrémním případě mohou zdroj minout. Proto by byla velmi žádoucí metoda, která by dokázala lokalizovat zdroje SEEG aktivity i mimo bezprostřední okolí elektrod, což by mohlo vést k zlepšení lokalizace SOZ (Ramantani et al., 2013) a funkčních sítí (Bastin et al., 2017; Völker et al., 2018). Takovou metodou by mohlo být zobrazení zdroje elektrického signálu (electrical source imaging, ESI).

Algoritmy ESI byly primárně vyvinuty pro potřeby skalpového EEG a MEG. Umožňují lokalizovat zdroj elektrického signálu v určité části lidského mozku na základě měření na povrchu hlavy (Michel et al., 2004; Michel & Brunet, 2019). Zejména u MEG mají nezastupitelné místo vzhledem k radiálnímu šíření magnetického pole, jelikož bez počítačové rekonstrukce není možné identifikovat, odkud signál vychází.

V rámci ESI je potřeba vyřešit dva problémy. Prvním je vytvoření co nejpřesnějšího modelu hlavy konkrétního pacienta (*forward problem)*, který bude odpovídat skutečným parametrům vodivosti různých typů tkání. Pomocí tohoto modelu a polohy elektrod (či senzorů obecně) můžeme předpovídat, jakou elektrickou aktivitu budou elektrody snímat na povrchu hlavy při aktivaci jednotlivých dipólů uvnitř hlavy, resp. v mozku. Druhým problémem je inverzní řešení (*inverse problem*), kdy se snažíme o odhad aktivity dipólů

uvnitř hlavy na základě povrchové aktivity změřené senzory. Tento problém se často označuje jako "nedostatečné určený" *(undetermined, ill-posed)*, protože nemáme dostatek vstupních informací, abychom se získali jedno unikátní řešení. Různé vzorce intrakraniální aktivace mohou totiž vést ke stejnému signálu měřenému na skalpu. Přesnost a výběr konkrétní metody ESI pak ovlivňují předpoklady, které můžeme učinit o zdrojích signálu, např. jejich počet, hloubka, orientace. Pokud předpokládáme pouze jediný silný zdroj elektrické aktivity, je na místě použít metodu modelování dipólů, která nám ukáže konkrétní bod, ze kterého zdroj vychází včetně jeho orientace. Pokud ale předpokládáme, že se do elektrické aktivity zapojuje více dipólů, nebo chceme popisovat aktivitu širších oblastí, použijeme spíše nějaké z distribuovaných řešení, např. jednu z variant *minimum norm imaging*.



Obr. 6 – Zobrazení zdroje elektrického signálu. Vlevo model hlavy s vyznačenou polohou senzorů a znázorněním hodnot povrchového elektrického pole pomocí Laplacianského algoritmu. Červeně jsou pozitivní hodnoty, modře negativní. Vpravo konkrétní výsledek inverzního řešení pomocí distribuovaného algoritmu, hodnota hustoty proudu znázorněná barevnou škálou – modře minimum, červeně maximum. Šipky znázorňují povahu problémů v rámci zobrazení zdroje elektrického signálu (ESI). Modelování (*forward problem*) vypočítává hodnoty elektrického pole na povrchu hlavy na základě aktivity zdroje. Inverzní řešení (*inverse problem*) odhaduje lokalizaci zdrojů na základě povrchového elektrického pole. Převzato z (Medani, 2016).

Většina studií ESI založených na iEEG se zaměřila na numericky simulované signály s použitím buď SD elektrod (Y. Zhang et al., 2008; Dümpelmann et al., 2009; Cho et al., 2011; Dümpelmann et al., 2012; Lie et al., 2015; Pascarella et al., 2016; Cosandier-Rimele et al., 2017; Todaro et al., 2019) nebo SEEG (N. Chang et al., 2005; Caune et al., 2014; Hosseini et al., 2018; Le Cam et al., 2014, 2017, 2019). Výhodou simulovaného signálu je jasně definovaná poloha zdroje, časový profil a možnost manipulace se SNR. Ačkoli jsou takové studie klíčovými prvními kroky pro validaci metody a získání dalších poznatků, otevřenou otázkou je, nakolik se simulované signály podobají fyziologické aktivitě ve skutečném mozku. Mozková aktivita je v simulačních studiích

obvykle modelována jako jediný bipolární zdroj s aditivním šumem. Šum na různých elektrodových kontaktech je často modelován jako Gaussovský, bílý a nekorelovaný – což jsou charakteristiky, které se za fyziologických podmínek nevyskytují.

Existuje sice studie, které využívají ESI založené na fyziologických iEEG datech (Yvert et al., 2005; Y. Zhang et al., 2008; Dümpelmann et al., 2012; Ramantani et al., 2013; Caune et al., 2014; Alhilani et al., 2020; Lin et al., 2021), jsou ale omezené na jednotlivé případy.

V některých případech byla metodika ESI využívající reálné iEEG signály použita k lokalizaci iritativní zóny (zdroje IED), SOZ, a dokonce i k predikci výsledku resekčního výkonu (Ramantani et al., 2013, 2014; Alhilani et al., 2020; Satzer et al., 2022). Jiné studie využívající různé evokované potenciály (například sluchové), dokázaly správně rekonstruovat jejich zdroj a dokonce i časový průběh jejich aktivity (Yvert et al., 2005; Sammler et al., 2013; Korzyukov et al., 2007).

V současné době chybí systematické zhodnocení přesnosti a faktorů, které ovlivňují ESI z SEEG v plně realistických experimentálních podmínkách a na větším vzorku pacientů.

1.2.2.5.8. Přímá kortikální stimulace

Přímá kortikální stimulace nám může poskytnout další údaje o organizaci funkcí lidského mozku nad rámec toho, co se běžně testuje z epileptologické indikace. Starší studie na toto téma poskytovaly většinou jen anekdotické důkazy o narušení určité funkce během stimulace. S nárůstem dostupnosti iEEG a zájmu o jeho využití v základním výzkumu se ale objevují studie využívající definovaná paradigmata prezentovaná pomocí počítače. To umožňuje zkoumat výkon v určité oblasti kognice opakovaně během stimulace i bez ní, a poté porovnat výsledky, např. přesnost odpovědí a jejich latenci. Důležitou součástí by měla být nezávislá lokalizace funkční oblasti pro danou úlohu u konkrétního pacienta, například pomocí fMRI nebo iEEG (např. výsledek testu z předchozího dne). To umožňuje cílený výběr iEEG kontaktů pro stimulaci (Axmacher, 2023).

Příkladem může být stimulace ve *fusiform face area* (FFA), během které dochází k distorzi obrazu specificky jen při pohledu pacienta na lidský obličej (Parvizi et al., 2012). V této studii šlo jen o pasivní sledování obrazu pacientem a jeho vlastní popis toho, co vidí. Při využití behaviorálního paradigma (rozpoznávání dvou rozdílných obličejů) chyboval pacient konzistentně během těch opakování, kdy probíhala stimulace, a to aniž by udával jakékoliv subjektivní pocity distorze obrazu obličeje (J. Jonas et al., 2014). Obě tyto studie využily pro výběr kontaktů k stimulaci předchozí výsledky fMRI a iEEG.

Mezi další zkoumanou funkci patří paměť, u které byl popsán jak negativní (Goyal et al., 2018), tak i pozitivní vliv stimulace (Alagapan et al., 2019; Suthana et al., 2012).

Provádění experimentů s přímou kortikální stimulací za využití testovacího paradigma je náročné na přípravu i provedení a většinou pro ni během monitorace pacienta existuje jen krátké časové okno. Jde ale o jedinečnou příležitost nejen pozorovat, ale i ovlivňovat mozkové funkce během kognitivních úloh. Proto lze předpokládat nárůst prací využívající tuto metodiku, zatím se většina prací omezuje na reportovaní jednotlivých případů (J. Jonas et al., 2014; Parvizi et al., 2012; Volfart et al., 2022) nebo malých sérií (Alagapan et al., 2019), výjimečně se objevují studie s vyšším počtem pacientů (Cecchi et al., 2024). I zde je proto výhodou spolupráce mezi centry, která umožňuje náběr dostatečného počtu dat z implantací v oblasti zájmu.

1.3. Vybrané oblasti výzkumu lidské kognice

V následujících kapitolách shrnujeme dosavadní poznatky ohledně vybraných oblastí lidského kognitivního výzkumu, které jsme dále zkoumali ve studiích tvořících podklad této disertační práce. Ve výběru testovacího paradigma navazujeme často na předchozí výzkumné projekty na naší klinice, které vznikly pro identifikaci biomarkerů různých neurologických onemocnění. Studie "Zpracování scén" vychází z dlouhodobé spolupráce oddělení Neurofyziologie paměti ve Fyziologickém ústavu AV ČR s Laboratoří prostorové kognice v rámci Kognitivního centra Neurologické kliniky 2. LF UK a FN v Motole (Amlerova et al., 2013; Gazova et al., 2012; Hort et al., 2007; Nedelska et al., 2012; Sheardova et al., 2014; Vlček & Laczó, 2014). Obdobně studie "Rozpoznávání emocí z obličeje" navazuje na předchozí práce ve výzkumu sociální kognice u pacientů s epilepsií temporálního laloku (Amlerova et al., 2012, 2014). V tomto kontextu představuje studie "Přepínání interně a externě orientované pozornosti" významný posun v tvorbě nových výzkumných otázek a paradigmat za využití moderních metod analýzy funkční konektivity a konceptu funkčních mozkových sítí.

1.3.1. Zpracování scén

Vizuální zpracování scén a objektů jsou základní dovednosti pro orientaci v okolním prostředí. Scény lze chápat jako zobrazení prostoru, v němž se můžeme pohybovat a jednat, zatímco objekty jsou jednotlivé části těchto scén, s nimiž můžeme manipulovat. První studie využívající funkční zobrazování odhalily specifické reakce na scény v oblasti mozku podél kolaterálního sulku, označované jako *parahippocampal place area* (PPA; (Aguirre et al., 1998; R. Epstein & Kanwisher, 1998; Ishai et al., 1999)). Další oblast reagující na scény byla popsána v mediální parietální kůře (O'Craven & Kanwisher, 2000), pojmenovaná retrosplenický komplex nebo *medial place area* (MPA), aby se předešlo záměně

s retrosplenickou kůrou (R. A. Epstein & Baker, 2019). Preferenční reakce na scény byly popsány také v okcipitální kůře, v blízkosti *sulcus occipitalis transversus* (Hasson et al., 2003; Nakamura et al., 2000), později označené jako *occipital place area* (OPA, (Dilks et al., 2013)).

Naproti tomu vizuální percepce každodenních předmětů vyvolává větší hemodynamickou odezvu než vnímání mozaik předmětů (tzn. obrazů s přeházenými pixely, kontrolní úloha) v laterální okcipitální kůře zasahující i do postero-laterální a bazální temporální oblasti. Tato oblast byla původně popsána jako laterální okcipitální komplex (LOC; (Malach et al., 1995)) a následně rozdělena na dvě funkční části (Grill-Spector et al., 1999): zadní (označená LO) a přední, lokalizovanou v zadní části fusiformního gyru (označená pFs). Vnímání scén a objektů je silně propojeno: vnímání objektů je závislé na kontextu scény a začleněné objekty ovlivňují rozpoznávání scény (Brandman & Peelen, 2017).

Zatímco některé oblasti reagující selektivně na scény a objekty jsou dobře zdokumentovány ve studiích využívajících fMRI, jsou jen částečně podpořeny iEEG experimenty. Selektivita pro scény, přibližně 250-300 ms po prezentaci stimulu, byla potvrzena v parahipokampálním gyru pomocí LFP i *single-unit* aktivity (SUA) (Mormann et al., 2017). Podél kolaterálního sulku (mezi parahipokampalním a linguálním gyrem) byla popsána specifická odpověď pro scény v HGB (Bastin, Committeri, et al., 2013; Bastin, Vidal, et al., 2013), což odpovídá PPA. Potvrzení selektivity pro scény v MPA a OPA pomocí iEEG zatím chybí. Selektivní aktivita, spojená s prezentací scény, byla popsána i v hipokampu pomocí LFP i SUA (Kraskov et al., 2007). Reakce na objekty v rámci fusiformní oblasti LOC (pFs) byly popsány v EEG studii s vyšší komponentou N200 v dolním lingválním, fusiformním a dolním okcipitálním gyru (Allison et al., 1999) a později v iEEG studii pro HGB (Vidal et al., 2010)). Ve studii s využitím mikroelektrod byla zaznamenána SUA v LO selektivně pro objekty přibližně 225 ms po prezentaci stimulu (Decramer et al., 2019).

Většina funkčních zobrazovacích studií zaměřených na percepci scén a objektů uváděla vlastnosti oblastí PPA, MPA, OPA a LOC. Pomocí dalších fMRI experimentů však byly identifikovány i další oblasti. Zdá se, že struktury přední části mediálního temporálního laloku (hipokampus a parahipokampální gyrus) jsou aktivnější spíše pro nové než známé scény (Köhler et al., 2002; Rombouts et al., 2001). Také přední část hipokampu vykazovala podobně jako PPA vyšší aktivaci pro scény než pro objekty (Köhler et al., 2002). Na druhou stranu se zdá, že pojmenování jedinečných orientačních bodů je spojeno s levým temporálním pólem (Tranel, 2006). Na vizuálním zpracování objektů se podílejí i další korové oblasti v závislosti na jejich typu. Pasivní prohlížení známých nástrojů je spojeno

s vyšší aktivitou v premotorické kůře a v dolním frontálním gyru (Grafton et al., 1997). Aktivita premotorické kůry spolu se středním temporálním gyrem a intraparietálním sulkem byla po tréninku zvýšena při prezentaci nových manipulovatelných předmětů (Weisberg et al., 2007). Naopak rozpoznávání známých předmětů bylo spojeno s vyšší aktivitou v dolním frontálním gyru, podél okcipitotemporálního sulku, předních částí fusiformního a parahipokampálního gyru (Bar et al., 2001), a perirhinální kůry (Clarke & Tyler, 2014).

1.3.2. Přepínání intěrně a externě zaměřené pozornosti

Ze studií fMRI při tzv. resting state (čili při klidu, bez zadání kognitivní úlohy) bylo zjištěno, že lidský mozek je možno rozdělit do několika málo vzájemně propojených oblastí neboli sítí. Počet a rozložení jednotlivých sítí se mírně liší napříč studiemi zejména dle použité metodiky (E. M. Gordon et al., 2017; Smith et al., 2009; Yeo et al., 2011), konsenzus ale platí zejména o následujících velkých sítích: okcipitální (vizuální), pericentrální (somatomotorická), dorzální-fronto-parietální ("attention", pozornostní), laterální fronto-parietální (kontrolní), cingulo-insulární ("salience") a mediální frontoparietální ("default mode") (Uddin et al., 2019). Jednotlivé sítě se mohou funkčně specializovat na řešení konkrétních problémů a studium jejich dynamické souhry během kognitivních procesů pomáhá k novému a globálnějšímu pohledu na neurální aktivace v mozku v porovnání s jednotlivými anatomickými oblastmi vymezenými mikroarchitekturou.

Řešení konkrétní úlohy může aktivovat jednu nebo více sítí v různém časovém sledu. Současná či navazující aktivace více sítí může pomoci problém vyřešit, sítě se ale můžou ovlivňovat i ve smyslu vzájemného potlačení svých protichůdných funkcí, což vede k balancování mezi aktuálními potřebami.

Antagonistické aktivace mezi *default mode network* (DMN) a dalšími oblasti/sítěmi mozku jsou považovány za základní fyziologický mechanismus toho, jak mozek organizuje a optimalizuje přidělování zdrojů a v konečném důsledku i svůj výkon.

(Anticevic et al., 2012; Demertzi et al., 2022). Antagonistické chování je charakterizováno stavem současné aktivace jedné sítě a deaktivace druhé, což vede k jejich antikorelované aktivitě. Antikorelace (tj. negativní korelace) mezi různými mozkovými sítěmi byly pozorovány jak spontánně během klidového stavu (Fransson, 2005; Raichle et al., 2001), tak v průběhu různých kognitivních úloh (Greicius et al., 2003; Mazoyer et al., 2001; Shulman et al., 1997). Narušené antagonistické vztahy na úrovni sítí byly pozorovány i u různých psychiatrických onemocnění (Anticevic et al., 2012).

Typický příklad antagonistické mozkové aktivity lze pozorovat při úkolech vyžadujících trvalou, externě nebo interně orientovanou, pozornost. V úlohách vyžadujících pozornost

zaměřenou na vnější prostředí je DMN deaktivována, zatímco jiná funkční neuronální síť, *dorsal attention network* (DAN), je aktivována. (Corbetta & Shulman, 2002; M. D. Fox et al., 2005). Potlačení aktivity DMN může být způsobeno efektivní alokací výpočetních zdrojů mozku a řízením toku informací mezi DAN a dalšími sítěmi nezbytnými pro řešení úkolu. (Demertzi et al., 2022). Zajímavé je, že nedostatečné potlačení aktivity DMN vede k suboptimálnímu výkonu, což subjekty obvykle pociťují jako vtírání myšlenek nesouvisejících s úkolem nebo chvilkovou ztrátu pozornosti (Zuberer et al., 2021; Weissman et al., 2006; Mason et al., 2007; Anticevic et al., 2010). Antagonismus DMN a DAN tedy může představovat funkční soupeření mezi systémy při dělení pozornosti, přičemž je upřednostňována buď interní, nebo externí informace na základě aktuálních potřeb a situace. (Anticevic et al., 2012).

DMN byla iniciálně popsána jako výchozí síť klidového stavu, aktivní při nicnedělání (bdělé relaxaci, bloudění mysli) (Raichle et al., 2001; Greicius et al., 2003; Shulman et al., 1997; M. D. Fox et al., 2005) (pro přehled vizte (Buckner et al., 2008; Andrews-Hanna et al., 2014; Buckner & DiNicola, 2019; Menon, 2023)). Jedná se o rozsáhlou neuronální síť zahrnující více asociačních oblastí ve frontálním (mediální a přední prefrontální kůra), temporálním (laterální temporální kůra a mediální temporální lalok) a parietálním (zadní cingulární kůra a dolní parietální lobulus) laloku. Později se ukázalo, že DMN není aktivní jen při "nicnedělání", ale také přímo podporuje vnitřně orientované kognitivní procesy. Konkrétně bylo zjištěno, že se aktivuje během percepčního odpojování (D. Cohen et al., 2022), kdy je zapotřebí vnitřně konstruovaných reprezentací nebo vnitřně orientované pozornosti mimo bezprostřední smyslové prostředí, například při autoreferenčních úlohách, vyhledávání v autobiografické epizodické paměti, představování si vlastní budoucnosti, vytváření sociálních závěrů nebo bloudění myslí (*mind wandering*) (Andrews-Hanna et al., 2014; Buckner & DiNicola, 2019; Menon, 2023). Zajímavá zastřešující hypotéza předpokládá, že DMN vytváří a vysílá do ostatních oblastí mozku průběžné kontinuum myšlenek – vnitřní řeč. Toto vnitřní vyprávění pomáhá definovat naši subjektivní kontinuitu a koherentní pocit sebe sama a může být dočasně pozastaveno během období vyžadujících zevně orientovanou pozornost (Menon, 2023).

DAN se aktivuje během úkolů vyžadujících volní (*top-down*), externě orientovanou pozornost, jako jsou úkoly zaměřené na vizuálně-prostorovou pozornost

(Corbetta & Shulman, 2002; M. D. Fox et al., 2006). Její funkční úlohou je výběr podnětů a příprava odpovědí způsobem *top-down*, na rozdíl od smyslově řízeného zpracování podnětů *bottom-up* v systému ventrální pozornosti (Corbetta & Shulman, 2002). DAN je

tvořena oblastmi v horním parietálním lobulu, intraparietálním sulku a frontálním okohybném poli.

Většina důkazů o antikorelované, antagonistické aktivitě rozsáhlých mozkových sítí, jako jsou DMN a DAN, původně pochází z neurozobrazovacích studií využívajících PET (Mazoyer et al., 2001; Shulman et al., 1997) nebo fMRI (Fransson, 2005; Greicius et al., 2003; M. D. Fox et al., 2005, 2006). Ačkoliv výsledky z fMRI čelí několika interpretačním výzvám (jako např. odečet globálního signálu (Dixon et al., 2017)), další studie využívající jiné modality,jako jsou například *single-unit* a *multi-unit* aktivita u opic (Hayden et al., 2009), simultánní EEG and fMRI (C. Chang et al., 2013) nebo iEEG u lidí, výsledky z fMRI potvrdily.

Studie využívající iEEG (Miller, Weaver, et al., 2009; Jerbi et al., 2010; Ossandón et al., 2011; Dastjerdi et al., 2011; Foster et al., 2012, 2013, 2015; Foster & Parvizi, 2012; Keller et al., 2013; Kucyi et al., 2018, 2020; Raccah et al., 2018; Tan et al., 2022; Veit et al., 2021) (pro přehled vizte (K. C. R. Fox et al., 2018)) potvrdily antagonistický vztah mezi DMN a DAN, a to jak v klidovém stavu (Foster & Parvizi, 2012), tak během kognitivních úloh. DMN byla deaktivována při úkolech vyžadujících externě orientovanou pozornost, například při vizuálním vyhledávání (Ossandón et al., 2011) a mentální počítaní (Raccah et al., 2018), naopak se DMN aktivovala při úkolech vyžadujících vnitřně orientovanou pozornost, jako je vybavování vlastní epizodické paměti (Dastjerdi et al., 2011; Foster et al., 2012) nebo úlohy spojené s teorií mysli (Tan et al., 2022).

1.3.3. Rozpoznávání emocí z obličeje

Rozpoznávání výrazu obličeje je jednou z klíčových funkcí lidského mozku, která je zásadní pro každodenní sociální interakce. Výraz obličeje zprostředkovává neverbální informace, které lidem pomáhají orientovat se ve složitých sociálních situacích spolu s dalšími schopnostmi sociální kognice, jako je empatie, teorie mysli a regulace emocí. Tyto schopnosti jsou základem klíčových aspektů každodenního života, od úspěšných mezilidských vztahů až po efektivní komunikaci a spolupráci v rámci komunit. Intaktní sociální kognice navíc úzce souvisí s duševním zdravím, protože deficity těchto schopností se podílejí na různých psychiatrických onemocněních, jako jsou poruchy autistického spektra, schizofrenie a poruchy nálady.

Navzdory četným neurozobrazovacím studiím využívajícím funkční magnetickou rezonanci (C. J. Fox et al., 2008; Kanwisher et al., 1997; Pitcher et al., 2011), pozitronovou emisní tomografii (Nakamura et al., 1999), magnetoencefalografii (Foley et al., 2018; Sato et al., 2015; Uono et al., 2017) a skalpové (P. Liu et al., 2019) i intrakraniální EEG (Rossion et al.,

2023) nejsou v současné době plně pochopeny základní neuronální mechanismy a zejména dynamika mezi jednotlivými funkčními oblastmi mozku zapojenými do vizuálního zpracování obličejů.

Systém pro vizuální percepci obličejů tvoří rozsáhlá a rozptýlená síť mozkových oblastí. Podle Haxbyho modelu (Haxby et al., 2000) existují dvě hlavní části této sítě: základní systém a rozšířený systém. Základ systému tvoří okcipitální oblast pro obličeje (*occipital face area*, OFA) v dolním okcipitálním gyru, fusiformní oblast pro obličeje (*fusiform face area*, FFA) a oblast pro obličeje v horním temporálním sulku (*superior temporal sulcus face area*, STS-FA). Podle tohoto modelu je OFA zodpovědná za ranou detekci rysů obličeje a předává tyto informace FFA i STS-FA. Zatímco FFA je zodpovědná za reprezentaci neměnných rysů obličeje, a tedy za vnímání jedinečné identity, STS-FA je zodpovědná za analýzu proměnlivých aspektů obličeje, tedy reprezentaci směru pohledu očí, emočního výrazu atd. Rozšířený systém se pak skládá z různých korových oblastí, které zprostředkovávají zpracování složitějších aspektů při rozpoznávání obličeje, např. amygdala a limbický systém zprostředkovávají rozpoznávání emocí z obličeje (Breiter et al., 1996; Krolak-Salmon et al., 2004a) a intraparietální sulkus zpracovává prvky související s prostorovou orientací (Hoffman & Haxby, 2000).

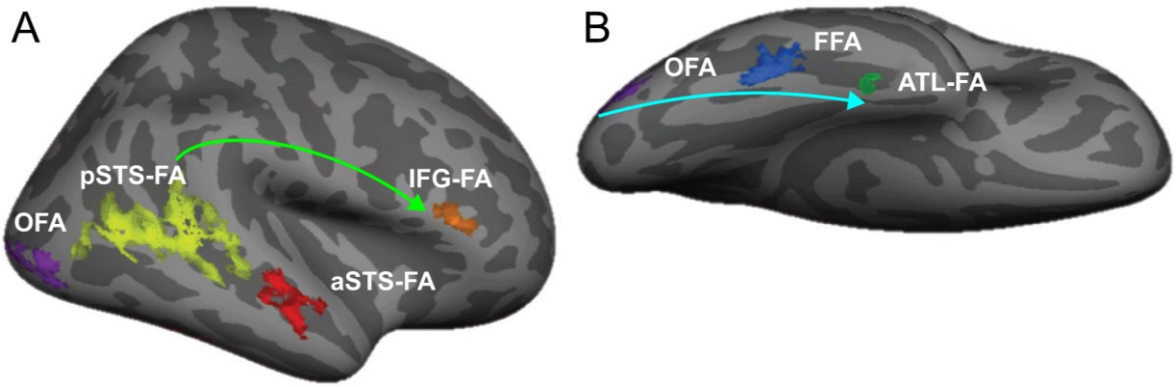
Na základě pozdějších studií vznikl aktualizovaný model zpracování obličejů navržený (Duchaine & Yovel, 2015), který předpokládá, že existují dva hlavní proudy, ventrální a dorzální, které spojují oblasti selektivní pro obličeje[2]. Toto rozdělení vychází z rozdílných reakcí vyvolaných statickými a dynamickými podněty (C. J. Fox et al., 2008; Pitcher et al., 2011) a z rozdílů v konektivitě (Pyles et al., 2013; Wang et al., 2020).

Ventrální proud se skládá z OFA, FFA a temporálního pólu. Je hierarchicky uspořádaný a reprezentuje statické informace z obličejů, jako jsou identita, pohlaví a věk. V tomto modelu se FFA podílí také na rozpoznávání výrazu obličeje.

Dorzální proud se skládá z oblastí v zadní a přední části STS a dolního frontálního gyru (IFG). Tyto oblasti analyzují dynamické rysy obličeje (výraz, ale také směru pohledu a otáčení hlavy). Po zavedení dynamických podnětů do fMRI paradigmat byly oblasti selektivní pro obličej v STS a IFG detekovány konzistentněji u všech subjektů (Bernstein et al., 2018; C. J. Fox et al., 2008; Pitcher et al., 2011). V těchto experimentech vykazovaly FFA a OFA stejnou odezvu na statické (fotky, kresby) i dynamické podněty (videa nebo fázované obrazy měnícího se výrazu obličeje), ale v STS a IFG byly rozsahy aktivací

[2] Jedná se o specifické rozdělení funkčních mozkových oblastí, které specificky reagují na obličeje. Nejedná se o klasický ventrální a dorzální proud v rámci zpracování zrakové informace, tak je chápeme např. ve studii zpracování scén.

při prezentaci dynamických stimulů větší ve srovnání se statickými stimuly. Aktivace v STS a IFG jsou ve funkčně zobrazovacích studiích častěji popisovány v pravé hemisféře, nebo s pravostrannou dominancí. Zatímco ventrální proud – zejména FFA – byl důkladně studován pomocí fMRI (Kanwisher & Yovel, 2006) a iEEG (Rossion et al., 2023), dorzální proud byl prozkoumán méně.



Obr. 7 – Schéma funkčních mozkových oblastí selektivních pro obličeje. Jedná se o sumaci výsledků z funkčních zobrazovacích studií na nafouknutém (*inflated*) mozku. **(A)** Laterální pohled na pravou hemisféru s oblastmi dorzálního zrakového proudu pro rozpoznávání obličejů (zelená šipka). **(B)** Pohled zespodu s oblastmi ventrálního proudu (modrá šipka). OFA – *occipital face area*, FFA – *fusiform face area*, ATL-FA – oblast rozpoznávající obličeje v přední části temporálního laloku. aSTS-FA – oblast rozpoznávající obličeje v přední části horního temporálního sulku, pSTS-FA – oblast rozpoznávající obličeje v zadní části horního temporálního sulku, IFG-FA – oblast rozpoznávající obličeje v dolním frontálním gyrus. Převzato a upraveno z (Duchaine & Yovel, 2015).

Co se týče konkrétních funkcí STS, tak z předchozích studií víme, že reaguje nejen na výraz obličeje, ale také na směr pohledu, pohyb hlavy a obecně na (pozorovaný) pohyb těla. Tato oblast je také zodpovědná za multisenzorickou integraci lidských emocí, jak ukázaly četné studie (pro přehled vizte (Gao et al., 2022)). Při použití unimodálních podnětů zjistili (Deen et al., 2015) nápadný překryv STS-FA s oblastí aktivovanou lidským hlasem. Při použití unimodálních a multimodálních podnětů zjistili (Davies-Thompson et al., 2019), že multisenzorická oblast v zadní části pravého STS přijímá informace jak z FFA, tak z hlasově selektivní temporální oblasti (temporal voice area, TVA, umístěné ve středním temporálním gyru). Rovněž byla zaznamenána významně větší odezva na bimodální podněty (současně obličeje a hlasy) ve srovnání s unimodálními podněty, ale pouze na obličeje vyjadřující strach, což naznačuje afektivní modulaci. Kombinace fMRI s DTI (Ethofer et al., 2013) ukázala propojení této multimodální oblasti STS s IFG, což naznačuje důležitou roli této oblasti při zpracování integrovaných signálů sociální kognice.

Dolní frontální gyrus (IFG) je zapojen do komplexních procesů jako je kognitivní kontrola (Aron et al., 2014), empatie (Lamm et al., 2011), teorie mysli (T. Liu et al., 2016) a samozřejmě řeč (především v levé hemisféře). Specifická funkce IFG v procesu rozpoznávání emocí je tedy pochopitelně hůře uchopitelná. Podobně jako STS vykazuje silnější odpověď na dynamické stimuly (C. J. Fox et al., 2008), ale výsledky dalších studií si často odporují. Existují studie, které ukazují, že IFG vykazuje vyšší aktivaci při percepci emociálních obličejů ve srovnání s neutrálními výrazy (Engell & Haxby, 2007), že kóduje intenzitu výrazu, ale ne jeho kategorii (Muukkonen & Salmela, 2022), že kóduje identitu osoby bez ohledu na otočení hlavy (Guntupalli et al., 2017), nebo že reprezentuje holistický model obličeje, narozdíl od kompozitní reprezentace v STS (tzn. jednotlivé části obličeje zvlášť – nos, ústa, oči, atd) (Flack et al., 2015). Na druhou stranu (Chan & Downing, 2011) tvrdí, že IFG vůbec nekóduje výraz obličeje, pouze zpracovává směr pohledu na prezentovaných obrázcích vzhledem k anatomické blízkosti s frontálním okohybným polem. A další studie nezjistila vůbec žádné specifické aktivace pro obličeje (Hampshire et al., 2009).

Klíčovou studii pro pochopení interakce selektivních oblastí pro obličeje a zejména STS a IFG představili (Sato et al., 2015).V této studii zkoumali reakci mozku na dynamické obličeje vyjadřující strach a radost (ve srovnání s dynamickými mozaikami) pomocí fMRI a MEG. Oblasti OFA, FFA a STS-FA byly aktivovány přibližně 170 ms po prezentaci stimulu, s vysokou selektivitou pro dynamické obličeje. Vrchol aktivity v IFG přišel ale až v čase přibližně 320 ms a jasně odlišil dynamické výrazy obličeje od mozaik. Pomocí dynamického kauzálního modelování se dále ukázalo, že v prvních 150 ms probíhá komunikace mezi oblastmi pouze jedním směrem, tedy informace se předávají z OFA a FFA do STS-FA. Po 200 ms nastupuje obousměrná komunikace, svědčící pro zpětnou vazbu mezi STS-FA a IFG. Autoři této studie postulují, že STS a IFG představují spojení zrakového a motorického kortexu. Dále navrhují, že aktivita IFG při rozpoznávání emocí z obličeje je ve skutečnosti aktivitou zrcadlových neuronů, protože nápadně připomíná aktivitu při napodobování výrazu obličeje. Skutečná funkce IFG v rámci rozpoznávání emocí bude patrně komplexnější, protože vykazuje podobnou aktivitou i při prezentaci emočních nahrávek hlasů (Frühholz & Grandjean, 2013). Lze tedy předpokládat, že IFG tvoří vrchol sítě zpracovávající multimodální afektivní informace z okolí.

2. Cíle práce a hypotézy

Obecným cílem této disertační práce bylo získání nových poznatků o funkční organizaci lidského mozku pomocí intrakraniálního EEG s využitím moderních metod digitálního zpracování signálu a neurozobrazování. Konkrétně jsme využívali záznamy z monitorace pomocí SEEG elektrod získaných v rámci předoperačního vyšetření epileptochirurgických pacientů. Zaměřili jsme se na kognitivní funkce, které aktuálně nejsou u těchto pacientů rutinně testovány. Jedna z předkládaných prací se mimo jiné zabývá základním metodologickým nedostatkem intrakraniálního EEG, kterým je omezené pokrytí lidského mozku pomocí intrakraniálních elektrod a tím, jaké faktory ovlivňují rekonstrukci signálu.

2.1. Lokalizace somatosenzorických evokovaných potenciálů pomocí electrical source imaging

V současné době chybí systematické zhodnocení přesnosti a faktorů, které ovlivňují zobrazení zdroje elektrického signálu (*electrical source imaging*, ESI) ze SEEG v plně realistických experimentálních podmínkách a na větším vzorku pacientů. Pro takový úkol je nutné vyřešit otázku neznámé lokalizace zdroje, který se pomocí ESI snažíme určit. Je tedy zapotřebí experiment se známým (nebo nezávisle odhadnutým) umístěním referenčního zdroje.

Za tímto účelem jsme ve studii (Kalina et al., 2023) porovnali výsledky lokalizace somatosenzorických evokovaných potenciálů (SEP) získané z HD-EEG ESI a SEEG ESI u 20 různých pacientů. Zaměřili jsme se na analýzu toho, které parametry SEEG záznamů nejvíce ovlivňují rekonstrukci zdroje, a tím potvrdili (nebo zamítli) některé předpovědi ze studií využívajících numerické simulace (Dümpelmann et al., 2009, 2012; Caune et al., 2014; Le Cam et al., 2014). Naší základní hypotézou bylo, že je možné zobrazit i zdroje ležící mimo samotné SEEG elektrody. Klíčovou otázkou pak bylo zjistit, jak vzdálené zdroje může SEEG detekovat v reálných, elektrofyziologických datech, a jaké jsou faktory, které ovlivňují úspěšnost rekonstrukce zdroje signálu.

Našimi hypotézami bylo, že přesnost rekonstrukce zdroje korelují s: (a) počtem vysoce aktivních kontaktů/elektrod (Caune et al., 2014), (b) prostorovým uspořádáním kolem předpokládaného zdroje (Le Cam et al., 2019), (c) vzdáleností od referenčního zdroje k nejbližším kontaktům elektrod SEEG (Le Cam et al., 2014).

2.2. Zpracování scén

V této studii (Vlcek et al., 2020) jsme se zaměřili na identifikaci funkčních oblastí, které se podílí na vizuálním zpracování scén. Na základě předchozích iEEG studiích jsme vyslovili hypotézu, že percepce scén bude aktivovat oblasti v parahipokampálním gyru a percepce objektů bude aktivovat laterální okcipitální kůru. Další oblasti v okcipitální a mediální parietální kůře jsou zatím známy pouze ze studií využívajících fMRI. Předpokládáme tedy existenci široké a distribuované sítě, jejíž temporální dynamiku lze pomocí SEEG popsat. Jako marker kognitivní aktivity jsme použili HGB aktivitu, která koreluje s lokální aktivitou neuronů a se signálem BOLD využívaným při fMRI.

2.3. Přepínání interně a externě orientované pozornosti

V této studii (Hammer et al., 2024) jsme se soustředili na antagonistický vztah mezi neuronálními sítěmi *default mode network* (DMN) a *dorsal attention network* (DAN) při úkolech vyžadujících pozornost zaměřenou na vnější (zpracování vizuálních podnětů, prostorová orientace) nebo vnitřní prostředí (vybavování vzpomínek, představivost). Ačkoliv je tento jev znám z předchozích studií, podstata neuronální aktivity, časová dynamika a směr interakcí mezi sítěmi během přechodů mezi aktivovanými stavy dosud nebyly objasněny. Cílem naší studie bylo identifikovat, která frekvenční pásma zprostředkovávají přechody mezi aktivními stavy DMN a DAN. Dále jestli existuje časové uspořádání těchto sítí při přepínání jejich aktivity při změně zaměření pozornosti a jaká je povaha, směr a dynamika jejich vzájemné interakce. Pro zodpovězení těchto nevyřešených otázek jsme navrhli paradigma vyvolávající přepínání mezi externě a interně orientovanou pozorností. Kromě HGB aktivity jsme analyzovali i další frekvenční pásma a funkční konektivitu obou sítí. Naší základní hypotézou bylo, že HGB bude korelovat s aktivací sítí, zatímco nižší frekvenční pásma (< 50 Hz) naopak s její deaktivací. U časového sledu přepínání mezi jednotlivými sítěmi jsme zformulovali hypotézu, že nejprve se bude přepínat síť DAN a až poté DMN, což by mělo platit pro všechna frekvenční pásma. Dále jsme předpokládali, že aktivní síť inhibuje (ať už aktivně, nebo zprostředkovaně) síť neaktivní, čímž přispívá k efektivní alokaci výpočetních schopností mozku.

2.4. Rozpoznávání emocí z obličeje

V rámci obecně uznávaného modelu (Duchaine & Yovel, 2015) se funkční oblasti selektivní pro obličeje dělí do tzv. ventrálního a dorzálního proudu. Zatímco ventrální proud zahrnující oblasti v dolním okcipitálním a fusiformním gyru byl extenzivně studovány pomocí fMRI

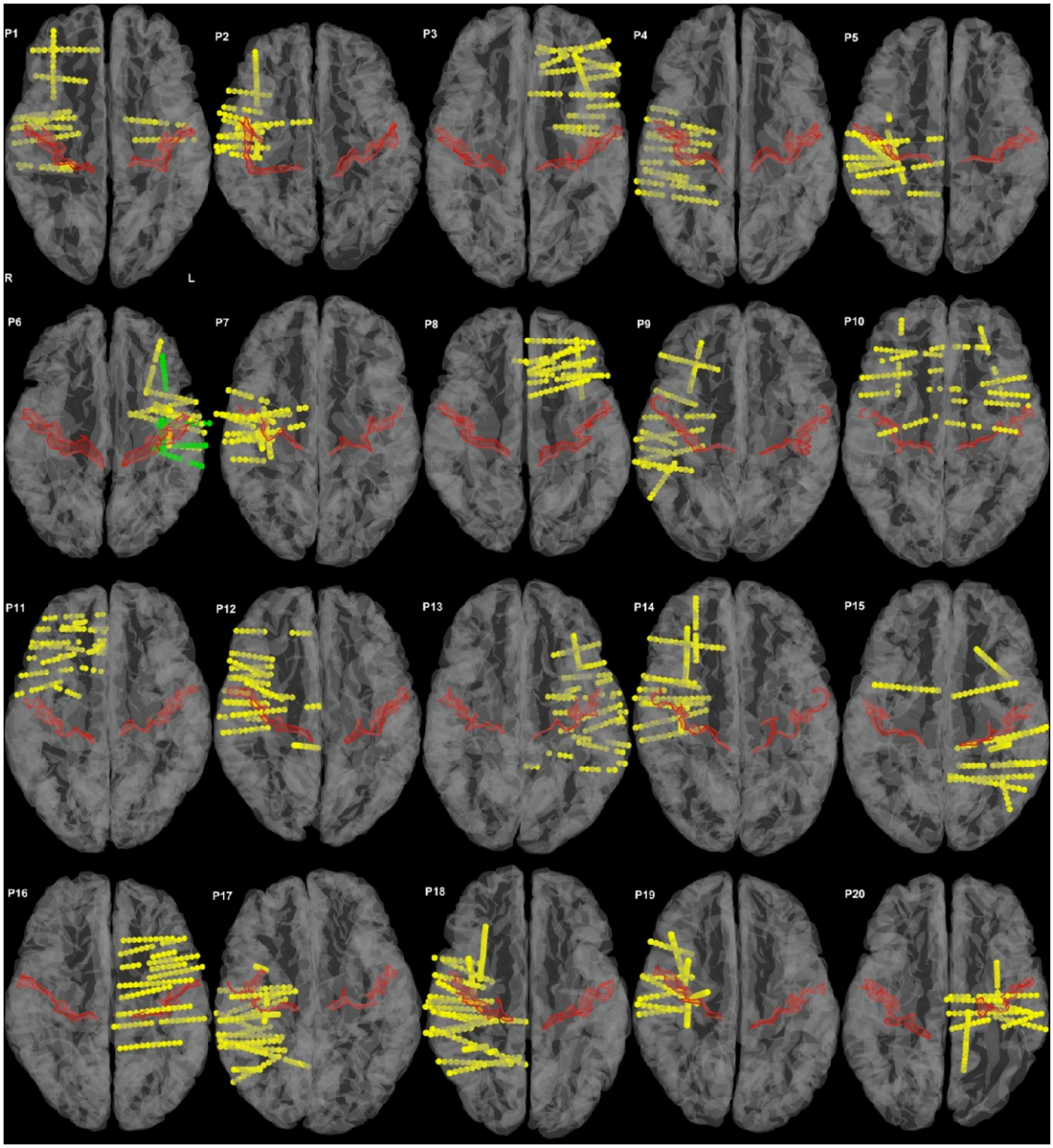
a iEEG, dorzální proud je méně prozkoumaný. Tato část systému je tvořena horním temporálním sulkem (STS) a dolním frontálním gyrem (IFG). Podle předchozích studií jsou tyto oblasti vysoce selektivní pro dynamické stimuly a navzájem propojené. Pomocí SEEG jsme chtěli zmapovat jejich vzájemnou interakci a posoudit jejich selektivitu pro statické stimuly. Nedostatek výsledků z fMRI v dorzálním proudu může být následkem omezeného časového rozlišení této metody. Ojedinělá data, která oblasti v dorzálním proudu pomocí fMRI zobrazila využívala dynamické (pohyblivé) stimuly, jejichž zpracování je kognitivně náročnější a mozkové oblasti musí na vyřešení úlohy spotřebovat více energie a jsou tudíž více prokrvené (vyšší signál BOLD). Výhodou SEEG oproti fMRI je především vysoké časové rozlišení a nízké SNR. Naší hypotézou je, že se dorzální proud bude aktivovat i za pomocí statických stimulů emocí, a dále, že aktivace v STS budou předcházet časovým aktivacím v IFG. Pro analýzu dynamiky oblastí dorzálního proudu pro zpracování obličejů jsme využili HGB aktivitu a metody funkční konektivity.

3. Metodika

Nejprve jsou uvedeny společné části metodiky pro všechny studie zařazené v této práci, jelikož se značně překrývá jak soubor pacientů, tak metodika analýzy iEEG signálu. V následujících podkapitolách jsou pak uvedeny postupy specifické pro jednotlivé projekty. Pro větší přehlednost se ve společné části používají zkrácené pracovní názvy pro jednotlivé studie, pokud se od sebe metodicky liší. Jsou to PPA – Zpracování scén, EmoReco – Rozpoznávání emocí z obličeje, SEP – Lokalizace somatosenzorických evokovaných potenciálů pomocí electrical source imaging, SEI – Přepínání interně a externě zaměřené pozornosti. Studie PPA, EmoReco a SEI jsou si navzájem velmi podobné, protože se všechny zaměřují na korelaci HGB aktivity s kognitivní aktivitou. Studie SEP se zaměřuje na analýzu evokovaných potenciálů pomocí algoritmů ESI. Přehled metodiky je shrnut v Tab. 3 na konci kapitoly.

3.1. Pacienti

Do studií zahrnutých v této práci jsou zařazeni pacienti, kteří podstoupili monitoraci pomocí SEEG elektrod v rámci epileptochirurgického programu v Centru pro Epilepsie Fakultní nemocnice v Motole mezi lety 2014 a 2023. Celkem se jedná o 65 pacientů (37 žen), z toho dvě pacientky podstoupily dvě implantace, celkově tedy 67 implantací. Průměrný věk pacientů byl 32 let, rozpětí 12-55. Sedm pacientů bylo z dětské části centra. Pacienti, nebo jejich zákonní zástupci, před testováním podepsali informovaný souhlas pro příslušný projekt schválený etickou komisí FN v Motole. Zařazení do projektu nemělo vliv na počet a polohu elektrod. Někteří pacienti se zúčastnili i více projektů. Údaje o jednotlivých pacientech jsou v Tab. 1. Neprobíhala žádná selekce pacientů pro jednotlivé úlohy na základě implantovaných oblastí. Pacienti, kteří byli v daném období implantováni, ale nejsou zde zahrnuti, nebyli testováni z důvodů nedostatku času během klinického vyšetření, nedostatečných rozumových schopností, nebo proto, že s testováním nesouhlasili.



Obr. 8 – Ukázka souboru pacientů ze studie Lokalizace somatosenzorických evokovaných potenciálů pomocí electrical source imaging (studie "SEPy"). Implantační schémata všech 20 pacientů na základě individuálních MRI snímků. Zobrazeny jsou pouze ty kontakty elektrod, které byly nahrávány a použity v analýze ESI (žluté tečky), což vysvětluje mezery mezi kontakty na některých elektrodách. Druhá implantace u pacienta P6 je znázorněna zeleně. Centrální sulkus, kde je lokalizován předpokládaný zdroj somatosenzorických evokovaných potenciálů, je zvýrazněn červeně, automaticky lokalizován pomocí Destrieuxova atlasu (Destrieux et al., 2010) implementovaného v CAT12. Převzato z (Kalina et al., 2023).

Tab. 1 – **Seznam všech pacientů zahrnutých do studií v této práci.** Sex – pohlaví, M – muž, F – žena, Věk – věk v době testování, Sloupečky EmoReco, SEPy, PPA a SEI označují počet individuálních implantací, během kterých byli pacienti testováni pomocí daného paradigma. PPA – "Zpracování scén", EmoReco – "Rozpoznávání emocí z obličeje", SEPy – studie "Lokalizace somatosenzorických evokovaných potenciálů pomocí electrical source imaging", SEI – "Přepínání interně a externě zaměřené pozornosti". Strana – strana implantace, R – vpravo, L – vlevo, B – bilaterálně. Oblasti – implantované laloky, T – temporální, F – frontální, P – parietální, O – okcipitální, I – insula. Ne – počet implantovaných SEEG elektrod, Ni – počet všech implantovaných kontaktů, Nr – počet všech nahrávaných kontaktů. Symboly * a # jsou označeni pacienti, kteří byli použiti v individuálních ukázkách v dalších výsledcích.

Sex	Věk	EmoReco	SEPy	PPA	SEI	Strana	Oblasti	Ne/Ni/Nr
M	45			1		R	T	9/106/102
F	33			1		R	FTI	13/166/126
F	32			1		B	FI	16/226/126
F	22			1		L	T	12/147/126
M	26	1		1		B	F	10/139/126
F	30	1		1		B	T	9/98/94
M	30	1		1		R	T	13/171/126
F	23	1	1	1		B	FT	12/137/126
M	19	1	1	1		R	I	12/143/118
F	33	1	1			L	FT	11/135/124
F	41	1		1		L	T	10/123/112
F	38			1		R	TPO	5/65/61
F	28	2	1	2		R	T	10/116/100
M	32	1		1		B	FT	12/174/126
M	28	1				L	TPI	12/179/126
M	54	1	1			L	F	9/133/119
F	29		1			R	P	11/149/126
F	22	1	2	1		L	I	10/137/109
F	25	1	1			R	I	12/139/118
M	24	1	1	1		L	T	9/128/114
M	34			1		R	FP	14/204/126
F	42	1	1	1		R	T	11/140/121
M	33	1	1#			B	FP	12/189/126
M	48			1		R	T	12/171/126
F	38			1		B	FTI	17/220/126
F	28		1			R	FT	14/173/126
M	23	1		1		R	F	14/212/117
F	18	1				R	PO	14/166/117

M	33	1	1	1		L	T	15/200/126
F	46	1	1	1		R	TI	12/160/151
F	18	1				L	FT	17/230/150
F	22	1	1	1		L	PI	16/196/181
M	25	1				R	F	11/157/144
M	22		1			L	F	11/141/126
F	24		1			R	TI	17/227/199
M	26	1		1		R	FT	11/147/124
M	17			1		L	P	10/114/96
F	25			1		R	TP	16/205/172
F	34	1				R	T	16/195/182
M	31				1	L	F	9/81/72
F	26				1	B	TPI	19/261/234
M	37		1			L	FP	9/117/109
F	38	1	1		1	R	I	10/131/118
F	41	1			1	R	FI	9/121/119
M	15				1	L	FTI	20/292/203
M	16				1	L	FTI	18/234/183
F	44		1		1	R	TP	18/224/209
F	48				1*	B	T	17/215/203
F	12				1	L	F	14/185/151
F	15				1	B	TP	16/196/145
M	43				1	R	TP	17/224/210
M	46				1	B	FTI	18/288/242
F	29				1	R	FT	15/193/186
F	35				1	L	FT	13/156/146
M	55				1	R	F	15/223/209
F	46				1	R	F	14/195/178
F	37	1			1	B	FT	19/214/200
M	44				1	L	F	6/75/66
M	36				1	R	TPI	16/194/126
F	38				1	B	FI	16/253/126
M	32	1			1	R	FI	11/178/126
F	28	1			1	R	FT	11/159/126
F	24				1	R	T	14/180/164
M	49				1	L	FT	11/160/126
F	30				1	B	T	14/208/186

3.2. Implantace SEEG elektrod

Při implantaci bylo u každého pacienta zavedeno 5-20 elektrod (medián 12) v závislosti na implantačním plánu sestaveném týmem epileptologů na základě hypotézy o lokalizaci SOZ. Všechny implantace byly provedeny pomocí semi-rigidních elektrod DIXI Medical Instruments, které mají průměr 0,8 mm a na každé z nich je 8-18 kontaktů. Délka kontaktu je 2 mm a mezi jednotlivými kontakty je vzdálenost 1,5 mm. Povrch každého kontaktu je cca 5 mm^2.

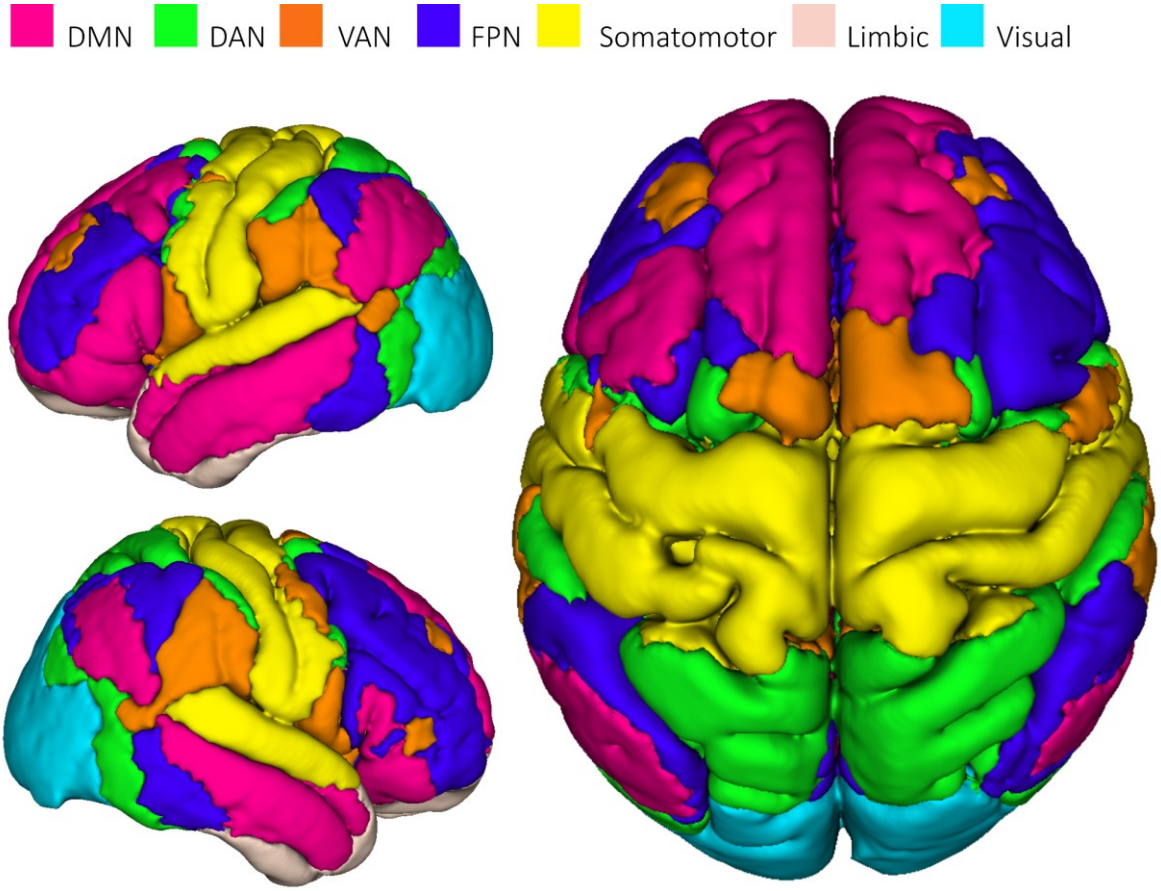
3.3. Lokalizace kontaktů

Po implantaci je nutné zkontrolovat anatomickou pozici zavedených elektrod a kontaktů. Pozice kontaktů byla identifikována pomocí předimplantačního MRI koregistrovaného s postimplantačním CT. U starších implantací probíhala detekce kontaktů asistovaně pomocí programu BioImage Suite 3.0 (Papademetris et al., 2006), později (a se zpětnou kontrolou u všech předchozích pacientů) pomocí algoritmu vyvinutém na našem pracovišti (Janca, Tomasek, et al., 2023). U pacientů implantovaných od roku 2017 bylo běžnou součástí i zobrazení MRI s implantovanými elektrodami pro vyloučení posunu mozkové tkáně oproti předimplantačnímu zobrazení, např. v důsledku edému či krvácení. Pouze u dvou pacientů bylo potřeba zohlednit takový posun.

Aby bylo možné průměrovat aktivace z jednotlivých anatomických oblastí napříč pacienty, byla všem kontaktům přiřazena informace o jejich anatomické lokalizaci. Kromě automatické lokalizace pomocí atlasu implementovaného v programu SPM12 (statistical parametric mapping, (Eickhoff et al., 2005)) byly všechny kontakty manuálně klasifikovány podle anatomický oblastí definovaných v (Mai et al., 2016) na základě vzorců gyrifikace a významných sulků. Tam, kde se nevyskytují jednoznačně anatomicky definované hranice oddělující jednotlivé oblasti (např. parcelace cingulární kůry, či hranice angulárního a supramarginálního gyru) bylo přihlédnuto k automatické segmentaci podle atlasu (Destrieux et al., 2010) implentovaného v balíku Freesurfer (Fischl et al., 2004). Pro účely prostorové koregistrace do společného prostoru byly snímky mozku včetně polohy elektrod normalizovány do prostoru MNI koordinát pomocí algoritmu implementovaného v SPM12 (Penny et al., 2006).

Ve studii "Přepínání interně a externě zaměřené pozornosti (SEI)" byl navíc použit atlas funkčních mozkových sítí odvozený z analýzy klidového stavu, tzv. *resting state* fMRI na velkém počtu zdravých dobrovolníků (Yeo et al., 2011, 2014). Tento atlas zobrazuje rozsáhlé neuronové sítě mozkové kůry, které vykazují podobnou aktivitu v klidovém stavu

a tvoří funkční sítě podílející se na různých mozkových procesech. V základní verzi atlasu (Yeo-7) se jedná o sedm funkčních sítí: *default mode network* (DMN, síť klidového stavu, defaultní), *ventral attention network* (VAN, ventrální systém pozornosti), *dorsal attention network* (DAN, dorzální systém pozornosti), *somatomotor network* (SMN, somatomotorická, která zahrnuje i sluchovou kůru), *visual network* (VIS, zraková), *limbic network* (LIM, limbická) a *control network* (FPN, frontoparietální síť).[3] Kontakty elektrod byly přiřazeny k jednotlivým sítím na základě koregistrace ve společném (tzn. MNI) prostoru.



Obr. 9 – Funkční mozkové sítě podle atlasu Yeo-7. Vlevo laterální pohled na levou (nahoře) a pravou (dole) hemisféru, vpravo pohled ze shora. Vytvořeno pomocí masky atlasu dle (Yeo et al., 2011) koregistrované na průměrný mozek v MNI prostoru (Colin27). DMN – *default mode network,* DAN – *dorsal attention network*, VAN – *ventral attention network*, FPN – *frontoparietal network*, Somatomor – *somatomotor network*, Visual – *visual network,* Limbic – *limbic network*.

3.4. SEEG monitorace

SEEG signál byl nahráván na dvou různých video-EEG monitorovacích systémech: v letech 2014–2018 na systému Natus NicoleteOne a od roku 2019 na systému Natus Quantum.

[3] české názvy byly převzaty z (Koukolík, 2022).

Srovnání obou systémů uvádí Tab. 2. Systém NicoleteOne mohl nahrávat pouze 128 kanálů, ačkoliv celkový počet implantovaných kontaktů byl často vyšší. Proto byla před začátkem nahrávání provedena redukce zapojených kontaktů, především těch nalézajících se v bílé hmotě. Nahrávací reference byla u každého pacienta zapojena na kontaktech v bílé hmotě.

Tab. 2 – Přehled monitorovacích systémů použitých pro nahrávání SEEG signálu a jejich vlastností.

Systém	Počet implantací	Počet kanálů	Vzorkovací frekvence	Využitelné pásmo
Natus NicoleteOne	29	128	512 Hz	0,16-134 Hz
Natus Quantum	38	256	2048 Hz	0,01-682 Hz

3.5. HD-EEG monitorace

U pacientů zařazených ve studii SEPy bylo kromě SEEG provedeno i vyšetření pomocí skalpového EEG s vysokým počtem elektrod, tzv. *High density EEG* (HD-EEG). Pacienti podstoupili toto vyšetření standardně v rámci předimplančního vyšetření za účelem lokalizace iritativní zóny, ze které vycházejí interiktální výboje (IED). Ve studii SEPy byly navíc vyšetřovány somatosenzorické evokované potenciály, kdy byl signál získán pomocí HD-EEG.

HD-EEG signál byl nahráván na systému ANT Neuro, použita byla čepice s 256 kontakty (Duke system). Individuální pozice elektrod byla zaznamenána pomocí optického navigačního systému (Xensor, ANT Neuro). Data byla nahrávána se vzorkovací frekvencí 2048 Hz s využitelným pásmem 0–409,6 Hz. Systém ANT Neuro nahrává signál s hardwarově definovanou referenci používající průměr potenciálu ze všech registrujících elektrod (*common average reference*, CAR). Po celou dobu monitorace byla udržovaná impedance elektrod pod 10 kOhm k zajištění kvalitního záznamu.

3.6. Stimuly

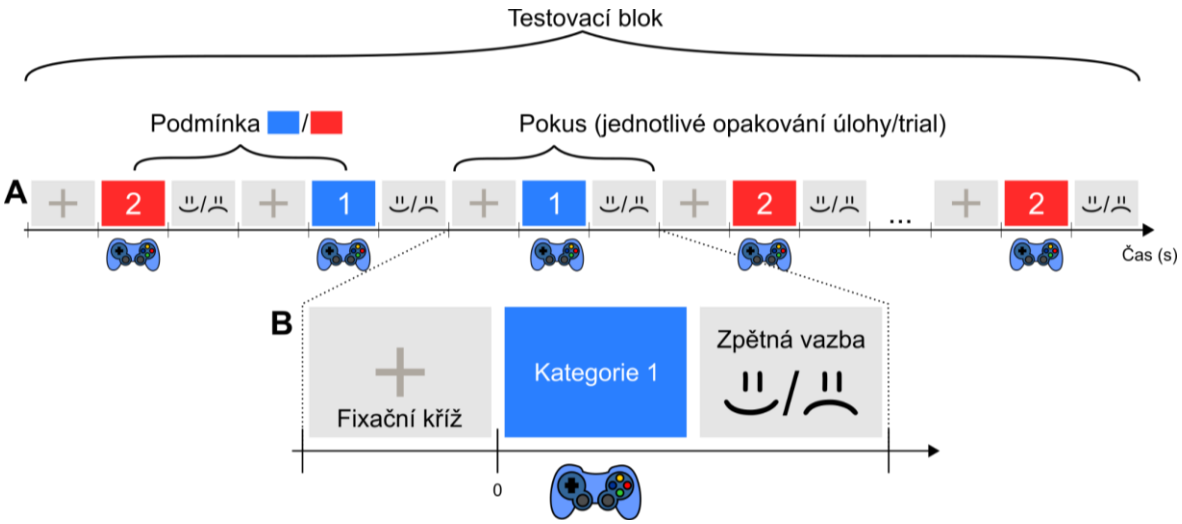
3.6.1. Stimulace somatosenzorických evokovaných potenciálů

U pacientů zařazených ve studii SEPy byla provedena stimulace *n. medianus* na zápěstí pomocí systému Synergy Nicolet EMG nejméně 512 impulsy na každé straně (rozsah 512–1024, medián 512), s frekvencí 2 Hz, šířkou pulsu 0,2 ms a amplitudou individuálně nastavenou tak, aby vyvolala motorickou odpověď (rozsah 2,7–7,9 mA, medián 4,5 mA). Pacienti leželi na zádech se zavřenýma očima a byli poučeni, aby zůstali v klidu a uvolnění.

S každým impulsem stimulátoru byla do příslušného EEG zesilovače (SEEG nebo HD-EEG) zaznamená značka pro následné zprůměrování dat.

3.6.2. Prezentace stimulů kognitivních testů

U všech tří kognitivních testů byla využita obdobná metodika prezentace kognitivních stimulů pomocí počítačem řízeného behaviorálního paradigmatu. V testech EmoReco a SEI byl k prezentaci použit program Psychtoolbox (Kleiner et al., 2007), u studie PPA to byl program PsychoPy (Peirce et al., 2019). Oba programy poskytují srovnatelně vysokou přesnost v prezentaci stimulů a zaznamenávání latence odpovědi pacienta (Bridges et al., 2020). U systému NicOne byly synchronizační značky přenášeny do SEEG signálu přes (dočasně odpojený) EKG kanál. Systém Quantum disponuje již vlastním dedikovaným kanálem pro zaznamenávání značek (tzv. *trigger channel*). Propojení prezentačního softwaru a nahrávacího systému probíhalo přes paralelní port. Pro prezentaci stimulů byl používán monitor notebooku a později PC tak, aby byla obrazovka vzdálena zhruba 60 cm od pacienta a zabírala 10° jeho zrakového pole. Prezentované obrázky byly černobílé. U pacientů s refrakční vadou zraku, kteří nemohli vzhledem k implantaci využívat vlastní brýle, jsme přizpůsobili polohu monitoru tak, aby byla zraková ostrost co nejlepší. Před zahájením samotného testování bylo pacientům detailně vysvětleno dané testovací paradigma. Pacienti měli možnost si před spuštěním testu vyzkoušet jeho průběh nanečisto, aby si byli dostatečně jistí správným ovládáním.

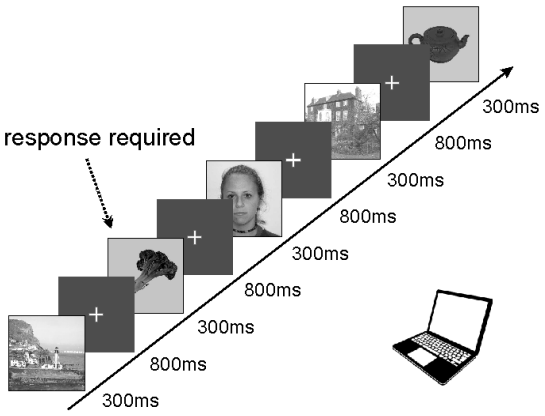


Obr. 10 – Schématické znázornění testovacího paradigma. (A) znázorňuje průběh celého testovacího bloku s definovaným počtem po sobě jdoucích opakování (*trials*). Jednotlivá opakování se liší prezentací stimulů z různých kategorií, které se střídají v (pseudo)náhodném pořadí. Porovnání různých kategorií tvoří podmínku (kontrast, condition). **(B)** Jednotlivé opakování úlohy (*trial*). Obvykle úloha začíná fixační periodou bez konkrétního zadání, která se v analýze použije k výpočtu klidové (bazální) aktivity. Prezentace stimulu (např. z kategorie 1) si může vyžádat odpověď pacienta – stisknutí příslušného tlačítka (ikona gamepadu). Poté může následovat zpětná vazba, jestli pacient úlohu vyřešil správně. Konkrétní implementace paradigma se může lišit, např. zpětná vazba může být souhrnně až na konci bloku, odpověď je vyžadována až s odstupem po prezentaci stimulu, nebo odpověď není vyžadována u každé úlohy.

3.6.1.1. Zpracování scén

Toto paradigma zkoumá zrakové rozpoznávání čtyř kategorií objektů, navržené podle dříve publikovaného lokalizačního programu PPA (Bastin, Committeri, et al., 2013; Vidal et al., 2010). Celé paradigma trvá přibližně 25 min a skládá se celkem z 650 obrázků, které byly jednotlivě prezentovány na monitoru. Použili jsme obrázky tří kategorií: scény (označované jako “Scény”), drobné předměty denního života (označované jako “Objekty”) a obličeje (Obr. 11). Tato studie se zaměřuje pouze na odpovědi na Scény a Objekty. Obrázky byly vybrány z databáze *Bank of Standardized Stimuli* (BOSS; (Brodeur et al., 2010)) a databáze SUN (Xiao et al., 2010). Za účelem udržení pozornosti měli pacienti za úkol stisknout tlačítko ovladače (gamepadu) pokaždé, když se na obrazovce objeví obrázek ovoce nebo zeleniny (čtvrtá kategorie, tzv. kontrolní úloha, či vizuální *oddball*, nebyla analyzována). Každá kategorie se skládala ze 100 různých obrázků (kromě ovoce/zeleniny s 25 různými obrázky), z nichž se každý opakoval dvakrát. Mezi opakováním stejného obrázku byl prezentován pseudonáhodný počet dalších obrázků. Podněty byly prezentovány po dobu 300 ms v blocích po pěti obrázcích, mezi každým obrázkem byla 800ms pauza s fixačním křížem. Po každé pětici obrázků následovala 3s pauza pro odpočinek. Pacienti označovali

detekci cíle (ovoce/zelenina) stisknutím tlačítka a na konci každého bloku jim program sdělil jejich úspěšnost a reakční čas.



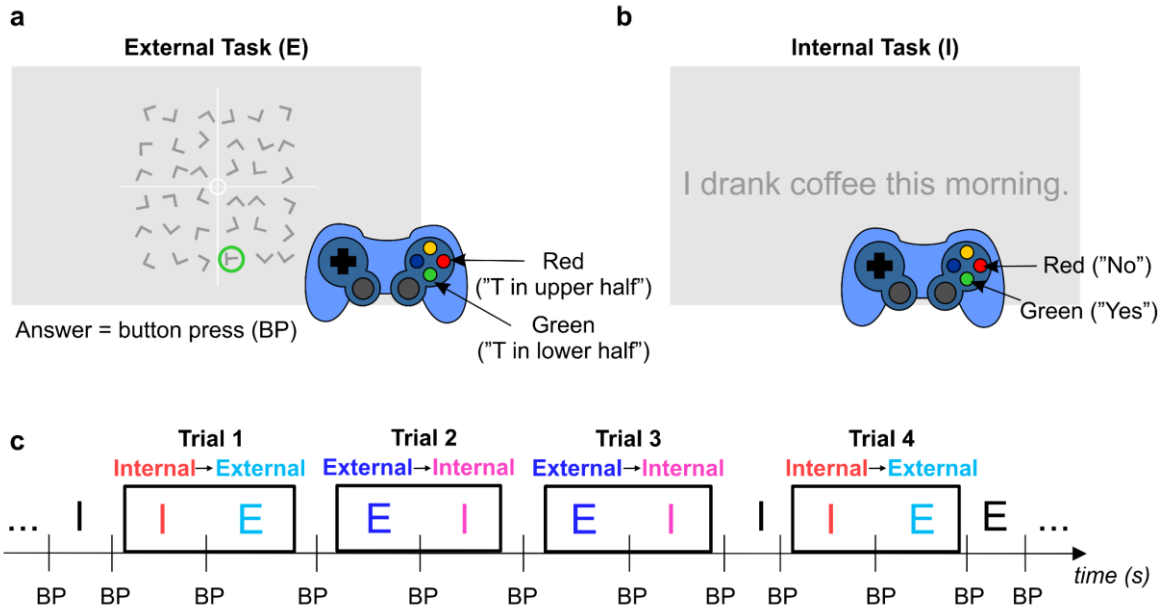
Obr. 11 – Paradigma zpracování scén (PPA). Stimuly jsou obrázky zobrazující objekty, obličeje a prostorové scény prezentované v pseudonáhodném pořadí. Podněty byly uspořádány do skupin po pěti, mezi nimiž byly třísekundové pauzy. Zřídka se vyskytující (8,3 %) obrázky ovoce nebo zeleniny (šipka) vyžadující aktivní reakci sloužily k tomu, aby se pacienti soustředili na prezentované podněty. Převzato z (Vlcek et al., 2020).

3.6.1.2. Přepínání interně a externě zaměřené pozornosti

Toto paradigma bylo navrženo tak, aby zkoumalo neuronální aktivitu během střídání mezi externě a interně orientovanou pozorností. Konkrétně jsme použili přepínání mezi dvěma úlohami: (1) úloha vizuálního vyhledávání vyžadující pozornost orientovanou na vnější prostředí (Ossandón et al., 2011) a (2) úloha vyhledávání v autobiografické paměti vyžadující pozornost orientovanou na vnitřní prostředí (Foster et al., 2012) (Obr. 12). Úlohy vyžadující externě/interně orientovanou pozornost budeme dále označovat jako "úloha E" a "úloha I".

Cílem úlohy E bylo najít písmeno T mezi 35 písmeny L uspořádanými na mřížce 6 x 6, která se mezi jednotlivými opakováními náhodně otáčela. Pacient měl označit, zda se T nachází v horní, nebo dolní polovině mřížky. stisknutím příslušného tlačítka na gamepadu (Logitech F310). Stisknutí červeného/zeleného tlačítka znamenalo, že T je v horní/dolní polovině čtverce. V úloze I měli pacienti odpovědět opět stisknutím tlačítka gamepadu na dané tvrzení "ano"/"ne" na základě vlastní zkušenosti (tj. zda s výrokem souhlasí, či nikoli: červená = "ne", zelená = "ano"). Po stisknutí tlačítka, nebo po vypršení časového limitu na odpověď byl prezentován další stimulus/úloha. Nebyla zde tedy žádná pauza (např. "doba vyčkávání" s fixačním křížem) mezi úlohou E a úlohou I. Pacienti byli instruováni, aby odpovědi poskytovaly co nejrychleji. Maximální doba pro jejich odpověď byla stanovena na 5 s. Správná odpověď úlohy I nebyla vzhledem k povaze úkolu vědeckému týmu známa,

kontrola správnosti odpovědí byla vypočítána pouze dle výsledků úlohy E. Paradigma bylo rozděleno do čtyř bloků. Mezi jednotlivými bloky byla pauza, jejíž délka závisela individuálně na únavě pacientů. Celé paradigma trvalo přibližně 30 min.



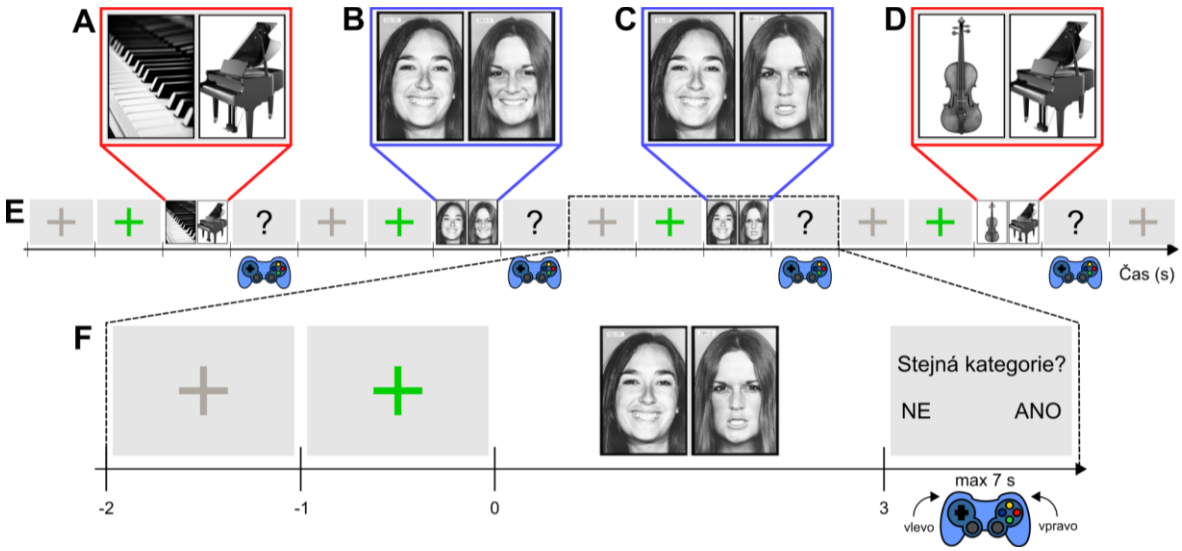
Obr. 12 – Paradigma přepínání externě a interně orientované pozornosti (SEI). Paradigma se skládalo ze dvou po sobě jdoucích úloh: **(a)** Úloha vizuálního vyhledávání vyžadující externě orientovanou pozornost. Pacienti měli za úkol najít písmeno "T" mezi mnoha "L" a odpovědět stiskem tlačítka na gamepadu (*button press*, BP), zda se T nachází v horní nebo dolní polovině čtverce. **(b)** Úkol vyhledávání v autobiografické paměti vyžadující vnitřně orientovanou pozornost, při kterém pacienti požádáni, aby pomocí gamepadu odpověděli ano/ne na základě toho, zda souhlasí (nebo nesouhlasí) s výrokem týkajícím se událostí z jejich nedávné minulosti. Ze sekvence stimulů **(c)** jsme vybrali k analýze pouze pokusy s přepínáním orientace pozornosti: buď z vnějšího na vnitřní prostředí (pozornost orientovaná nejprve zevně a pak vnitřně), nebo z vnitřního na vnější (označeno černými rámečky). Jednotlivé úlohy na sebe navazovaly bezprostředně, tj. ihned po stisknutí tlačítka (BP, čas pokusu t = 0 s). Převzato z (Hammer et al., 2024).

3.6.1.3. Rozpoznávání emocí z obličeje

Paradigma testu EmoReco bylo navrženo tak, aby evokovalo neuronální aktivitu při rozpoznávání emocí z obličeje a jejich porovnávání. Pro testování rozpoznávání emocí byly použity obrázky z datasetu *Pictures of facial affect* (POFA) (Ekman & Friesen, 1976). Jako kontrolní stimuly byly použity obrázky hudebních nástrojů. Důvodem byla možnost porovnání stimulů z různých modalit – obrázek obličeje s emocí vs hlas s emocí, nebo obrázek či zvuk hudebního nástroje. Zde jsou prezentovány pouze výsledky z vizuální části testu.

Při úloze byly současně prezentovány dva podobné obrázky, buď obličeje s emočním výrazem, nebo hudební nástroje. Úkolem pacienta bylo určit, jestli znázorňují stejný

typ emoce nebo hudebního nástroje. Cílem simultánní prezentace stimulů bylo vyloučení vlivu paměti. Po třech vteřinách nahradila obrázky otázka, jestli dané stimuly patřily do stejné kategorie (tj. jestli reprezentovaly tutéž emoci nebo tentýž hudební nástroj).



Obr. 13 – Paradigma diskriminace emočního výrazu z obličeje. (A-D) Typy podnětů. Podněty byly dvou kategorií: obličeje (modré rámečky; obličeje s následujícími emocemi: hněv, smutek, štěstí, odpor, strach a neutrální výraz obličeje) a hudební nástroje (červené rámečky; klavír a housle). Vždy byly současně zobrazeny dva obrázky ve stupních šedi ze stejné kategorie, které představovaly buď shodné (stejná emoce, stejný nástroj), nebo neshodné (různé emoce, různé nástroje) dvojice. Byly možné čtyři výsledky – **(A)** shodné nástroje, **(D)** neshodné nástroje, **(B)** shodné emoce a **(C)** neshodné emoce. **(E)** Průběh paradigmatu. **(F)** Ukázka průběhu jedné úlohy: na začátku byl šedý fixační kříž, který se po dvou až třech sekundách (náhodně) změnil na zelený, což signalizovalo začátek úlohy, po další sekundě byly prezentovány stimuly. Oba obrázky byly zobrazeny současně po dobu tří sekund a poté byli pacienti vyzváni, aby odpověděli, zda podněty patří do stejné kategorie. To učinili pomocí levého nebo pravého tlačítka na gamepadu podle pokynů na obrazovce, např. pokud souhlasili a "ANO" se nacházelo na obrazovce vpravo, měli stisknout pravé tlačítko. Na poskytnutí odpovědi bylo vyhrazeno maximálně sedm sekund a pozice "ANO" a "NE" v nabídce odpovědí na obrazovce se v průběhu pokusů náhodně měnila zleva doprava.

3.7. Analýza SEEG signálu

3.7.1. Výběr kanálů

Ve všech studiích byly na základě vizuálního hodnocení vyřazeny kanály s jednoznačnými artefakty (např. z poškozených kontaktů či kanálů na rozmezí kost/mozkomíšní mok). Kromě studie PPA byly vyřazeny i kanály s maximem iktální a interiktální aktivity na základě hodnocení epileptologa, a dále kanály v heterotopické mozkové kůře. Ve studii PPA a SEI probíhalo vyřazování epoch (časových úseků signálů obsahující jednotlivá opakování kognitivního úkolu) na základě četnosti interiktální aktivity. V ostatních studiích

žádné vyřazování epoch neproběhlo, ale obecně nebyly využity úseky signálu, kde se objevila iktální aktivita

3.7.2. Zpracování signálu (preprocessing)

U všech studií bylo využito programovací prostředí MATLAB (MATLAB, Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc.). U kognitivních studií sledující HGB aktivitu (PPA, EmoReco, SEI) byly signály převedeny na vzorkovací frekvenci 512 Hz (*downsampling*) pro urychlení a zjednodušení následných kroků časově frekvenční analýzy. Ze všech kanálů byly následně vypočítány bipolární svody, tj. v rámci jednotlivých elektrod došlo k vzájemnému odečtu hodnot dvou sousedících kontaktů. SEEG se primárně nahrává se společnou referencí, která ale může kontaminovat ostatní kanály vzdálenou aktivitou. V klinickém hodnocení se běžně používá bipolární zapojení, protože se tím odečte společná referenční aktivita a zvýrazní lokální aktivita či abnormita. Po aplikaci bipolární montáže se předpokládá, že aktivita vychází z bodu mezi oběma použitými kontakty. V dalším textu u studií PPA, EmoReco a SEI jsou bipolární svody referovány jako "kanály". U studií EmoReco a SEI byl dále využit nízkofrekvenční filtr (horní propust), který ze signálu odstraňuje aktivitu nízkofrekvenční nepravidelnou aktivitu (tzv. drift) v pásmu pod 0,1 Hz. Dále byl využit pásmový filtr 50 Hz aktivity (tzv. notch filter, pásmová zádrž) a jejích harmonických frekvencí (100 Hz, 150 Hz, atd.). V zemích Evropské unie je 50 Hz standardní frekvence pro střídavý proud, který je hlavním zdroje artefaktů v EEG z okolního prostředí. V USA a Kanadě by byl použit 60 Hz filtr. Oba dva filtry byly Butterworthovy filtry 6. řádu s nulovým posunem

3.7.3. Zobrazení zdroje elektrického signálu

Ve studii "Lokalizace somatosenzorických evokovaných potenciálů pomocí electrical source imaging" (SEPy) byly použity algoritmy, které se souhrnně označují jako electrical source imaging (ESI, zobrazení zdroje elektrického signálu). Tyto algoritmy byly primárně vyvinuty pro potřeby skalpového EEG a MEG. Umožňují lokalizovat zdroj elektrického signálu v určité části lidského mozku na základě měření na povrchu hlavy (Michel et al., 2004; Michel & Brunet, 2019). Pro inverzní řešení ze SEEG jsme vybrali dvě různé, široce používané metody: (1) sLORETA (*standardized LOw REsolution brain electromagnetic TomograAphy*, (Pascual-Marqui, 2002)) a (2) ekvivalentní proudový dipól (*equivalent current dipole*, ECD) (Hämäläinen et al., 1993). V případě fokálních zdrojů, jako je časná odezva SEP, kdy je aktivována pouze jedna nebo několik málo oblastí mozku (E.-K. Lee & Seyal, 1998; Towle et al., 2003) může technika ECD s jedním dipólem přinést spolehlivé

výsledky (Pellegrino et al., 2018; Scherg & Von Cramon, 1985). Model sLORETA je distribuovaný model, nezkreslený počtem apriori předpokládaných zdrojů. V zásadě tedy může poskytnout dobré vysvětlení zaznamenaných dat, i když je v činnosti zdrojů více. Důležité je, že obě metody inverzního řešení byly často používány v ESI založeném na iEEG: ECD (Alhilani et al., 2020; Caune et al., 2014; Tamilia et al., 2019) a sLORETA (Cho et al., 2011; Dümpelmann et al., 2012; Lie et al., 2015).

Analýzy lokalizace zdrojů byly provedeny v softwarovém balíku Brainstorm (verze květen 2021) (Tadel et al., 2011). U sLORETA jsme použili výchozí nastavené parametry: parametr regularizace (*regularization parameter*) rovný 3, hloubkové vážení (*depth weighting*) rovné 0,5, regulovaná kovariance šumu (*regularize noise covariance*) rovná 0,1 a neomezenou (*unconstrained*) orientaci dipólů. To znamená, že do výsledku byly zahrnuty i dipóly, které nejsou orientovány kolmo k povrchu mozku.

ECD je metoda lokalizace zdroje založená na skenování dipólů, která iterativně prohledává prostor mozku a snaží se vysvětlit změřený signál pomocí jediného dipólového zdroje s neomezenou orientací. I zde jsme použili výchozí implementaci v programu Brainstorm (tj. medián vlastních čísel pro regularizaci kovariance šumu).

3.7.3.1. Vytvoření modelu hlavy

Pro konstrukci vodivostního pole hlavy byla využita metoda boundary element (BEM) na základě realistických modelů hlavy odvozených z předimplantačních snímků MRI jednotlivých pacientů. Konkrétně byl pro segmentaci na masku hlavy, vnější lebku, vnitřní lebku a mozek použit softwarový balík CAT12 (Dahnke et al., 2013). Výsledné povrchy pak byly použity v programu OpenMEEG (Gramfort et al., 2010) k vytvoření modelů hlavy BEM se zdrojem založeným na objemu MRI s izotropní mřížkou o rozlišení 4 mm, která vzorkuje celý objem mozku, aby byly zohledněny i hluboké oblasti (Alhilani et al., 2020). Byly použity výchozí hodnoty vodivosti v Brainstormu pro skalp, lebku a mozek s jejich relativním poměrem 1:0,0125:1, s 1922 vrcholy v každé vrstvě (skalp, vnitřní lebka, vnější lebka) a 15 000 vrcholy v mozkové kůře.

3.7.3.2. Čas lokalizace zdroje

Lokalizace zdroje byla vypočtena z jednoho časového bodu, který obvykle odpovídá vrcholu *global field power* (GFP) SEP v SEEG nebo HD-EEG (Lascano et al., 2014). GFP představuje směrodatnou odchylku ze všech kontaktů pro každý časový bod a používá se pro detekci stabilní stavů v evokované odpovědi (Skrandies, 1990). Podrobněji byl použit vrchol

GFP odpovídající časné stabilní odpovědi (Houzé et al., 2011). V několika případech, kdy u SEEG nebyl jasný vrchol GFP, jsme použili čas z HD-EEG.

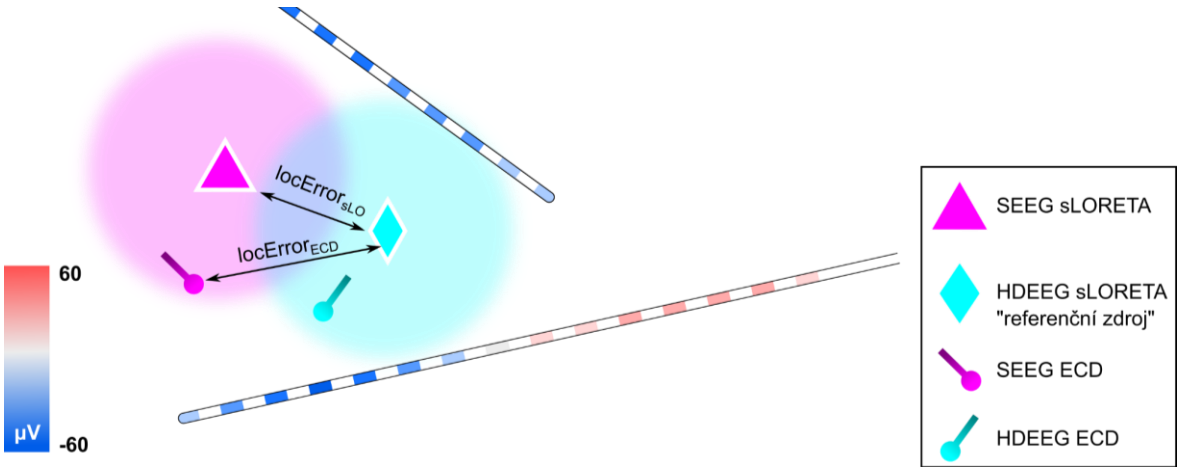
3.7.3.3. Srovnání zdrojů SEP ze SEEG a HD-EEG

K posouzení výsledků lokalizace ESI ze SEEG jsme použili dvě veličiny: (1) chybu lokalizace pro sLORETA i ECD a (2) prostorový překryv pro distribuovaná řešení sLORETA.

Polohu zdroje SEP jsme odhadli z HD-EEG záznamů pro každého pacienta zvlášť pomocí algoritmu sLORETA. Výsledky inverzních řešení HD-EEG byly pečlivě vizuálně zkontrolovány, abychom potvrdili jejich lokalizaci v centrálním sulku na základě anatomického atlasu (Mai et al., 2016). Všechny výsledky se shodovaly s předpokládanou lokalizací v zadní stěně centrálního sulku podle literatury (Hari & Forss, 1999) nebo se jí přiměřeně blížily. Předpokládaný zdroj z HD-EEG jsme definovali jako bod v mozkovém prostoru s maximální intenzitou sLORETA. Tento bod označujeme jednoduše jako „zdroj HD-EEG“ a vzdálenost od tohoto bodu jako „vzdálenost zdroje HD-EEG“. Lokalizace zdroje HD-EEG sLORETA byla stanovena za referenční zdroj, se kterým byla porovnávána řešení sLORETA i ECD ze SEEG.

Pro algoritmus sLORETA byla chyba lokalizace vypočtena jako euklidovská vzdálenost mezi zdrojem HD-EEG a maximem intenzity zdrojů získaných ze SEEG (podobně jako (Dümpelmann et al., 2012)). Pro ECD byla lokalizační chyba vypočtena jako vzdálenost mezi polohou nejlépe odpovídajícího dipólu ze SEEG a polohou zdroje HD-EEG.

Prostorový překryv mezi řešeními HD-EEG a SEEG byl vypočten pomocí Diceova koeficientu definovaného jako $2 * X \cap Y / (X + Y)$ (Zou et al., 2004), kde X a Y jsou objemy exportovaných řešení sLORETA (voxelové mapy) pro SEEG a HD-EEG. Voxelové mapy sLORETA byly prahovány nad 95 % percentilem intenzity voxelů pomocí funkce *robust range* používané v softwarové knihovně FMRIB (FSL) (Smith et al., 2004). Tento práh jsme nastavili, protože prostorový rozsah řešení sLORETA bývá nadhodnocen a fokální zdroje se zřetelně projeví až při vysokých prazích, např. nad 90 % (Cosandier-Rimélé et al., 2017).



Obr. 14 – Schéma porovnání lokalizace zdroje SEP pomocí ESI. Pro ESI jsme použili dva různé signály: SEEG a HD-EEG od stejného pacienta. Signály však nebyly měřeny současně. Lokalizaci zdroje jsme vypočítali pomocí dvou různých algoritmů: ECD a sLORETA. Jako referenční zdroj byla použita poloha SEP z výsledku sLORETA z HD-EEG (azurový diamant). Bylo vizuálně ověřeno, že se tento zdroj nachází v blízkosti zadní stěny centrálního sulku. Oblasti zkoumané pomocí SEEG nebyly optimalizovány pro detekci SEP, ale vycházely výhradně z potřeb klinické diagnostiky. Chyby lokalizace ESI na základě SEEG pro obě metody byly porovnány s tímto zdrojem. LocError$_{sLO}$ – lokalizační chyba sLORETA, locError$_{ECD}$ – lokalizační chyba ECD. Převzato z (Kalina et al., 2023).

3.7.3.4. Extrahované proměnné ze SEEG

Ze zaznamenaného signálu SEEG jsme extrahovali osm různých parametrů, abychom prozkoumali jejich korelaci s výsledky ESI. (A) počet „vysoce aktivovaných“ (> 10 µV) kontaktů SEEG; (B) počet různých elektrod s „vysoce aktivovanými“ kontakty; (C) maximální hodnota amplitudy SEEG SEP; (D) maximální hodnota SEEG SEP SNR; (E) poměr prostorové podmíněnosti poloh kontaktů SEEG kolem zdroje HD-EEG; (F) vzdálenost od zdroje HD-EEG k nejbližšímu kontaktu; (G) vzdálenost od zdroje HD-EEG k „nejvíce aktivovanému“ kontaktu SEEG; (H) vzdálenost od zdroje HD-EEG ke kontaktu s maximálním SNR. Všechny hodnoty odpovídají době výpočtu ESI. Zde rozlišujeme mezi „kontakty“ SEEG a „elektrodami“ SEEG (jedna elektroda se skládá z více kolineárních kontaktů; kanál je signál naměřený z jednoho kontaktu). „Vysoce aktivované“ kontakty SEEG jsme definovali jako ty, které měly průměrnou absolutní amplitudu vyšší než 10 µV (hodnota, nad níž bylo možné spolehlivě odlišit SEP od základního šumu). „Nejvíce aktivovaný“ kontakt SEEG byl definován jako kontakt s maximální absolutní hodnotou amplitudy signálu v době výpočtu ESI. Dalším parametrem byl SNR, definovaný pro každý kanál SEEG jako kvadrát průměru SEP v době výpočtu ESI dělený rozptylem základní aktivity v období před stimulací:

$$SNR = \frac{(mean_{trials}(S))^2}{var_{samples}(B)}$$

kde *trials* odpovídají filtrovaným epochám SEP, S je aktivita SEEG extrahovaná v době výpočtu ESI a B je předstimulační základní aktivita ze všech pokusů a vzorků v časovém intervalu [-0,25, -0,1] s vzhledem k začátku stimulace *n. medianus* (= 0 s). Poměr prostorové podmíněnosti kvantifikuje prostorové rozdělení kontaktních pozic SEEG kolem domnělého zdroje a byl vypočten jako poměr mezi nejdelší a nejkratší osou elipsoidu z analýzy hlavních komponent (*principal component analysis*, PCA) na základě vzorce v (Le Cam et al., 2019). PCA byla vypočtena na souřadnicích MNI kontaktů SEEG, koregistrace do MNI prostoru byla provedena v programu Brainstorm. Jednotlivé statistické testy jsou uvedeny v textu v části Výsledky. Abychom zohlednili vícenásobné testování, vypočítali jsme korekci false discovery rate (FDR) (Benjamini & Hochberg, 1995).

3.7.4. Časově frekvenční analýza

3.7.4.1. Zpracování scén

Časově frekvenční analýzy dat SEEG byly provedeny pomocí vlastního balíčku (volně dostupného na adrese https://github.com/kamilvlcek/iEEG_scripts/releases/tag/v1.1.0) v prostředí MATLAB 9.4 (Mathworks, Inc.).

Časově frekvenční analýza byla zaměřena na vysokofrekvenční gama aktivitu (HGB, 50-150 Hz). Okamžitá amplituda byla odhadnuta následujícím postupem (podobně jako (Bastin, Vidal, et al., 2013): celý soubor zaznamenaných dat byl filtrován (Butterworthův filtr třetího řádu, nulový fázový posun) v po sobě jdoucích nepřekrývajících se frekvenčních pásmech o frekvenci 5 Hz v celém pásmu gama (tzn. 50-55, 55-60,. . ., 145-150 Hz). Pro každé pásmo jsme extrahovali amplitudovou obálku pomocí Hilbertovy transformace. Získaná obálka byla převzorkována na 64 Hz. Pro každé frekvenční pásmo byla poté obálka vydělena svou průměrnou hodnotou za celou nahrávací relaci, a to po jednotlivých kanálech, aby se "vybělilo" výkonové spektrum EEG a kompenzoval se frekvenční 1/f pokles výkonu signálů EEG (Miller, Sorensen, et al., 2009). Tím bylo získáno 20 časových řad amplitud mezi 50 a 150 Hz (jedna pro každé frekvenční pásmo), které byly následně zprůměrovány dohromady a vynásobeny 100, aby se získala jediná časová řada výkonu HGB pro každý kanál vyjádřená v procentech střední hodnoty. Tento signál byl poté rozdělen do datových úseků mezi -200 a 800 ms vzhledem k prezentaci stimulu. Od každé epochy byl odečten průměr intervalu před prezentací (-50 až 0 ms), aby se odstranily změny signálu nezávislé na příslušném stimulu.

Odpovědi HGB byly použity k identifikaci kanálů selektivních pro každou kategorii podnětů pro další analýzu, a to následujícím způsobem. Pro všechny zaznamenané kanály EEG jsme vypočítali průměrnou hodnotu HGB během předstimulačního intervalu (-200 až 0 ms) pro všechny pokusy příslušné kategorie a porovnali ji se všemi časovými body mezi 0 a 800 ms po stimulaci pomocí oboustranného Wilcoxonova testu korigovaného pro vícenásobná porovnání napříč časovou dimenzí a všemi kanály s FDR korekcí (Genovese et al., 2002). Jako konzervativní odhad jsme použili klouzavé okno šesti vzorků (93,75 ms) s nejvyšší p-hodnotou. Pokud byl v jakémkoli časovém bodě zjištěn významný rozdíl oproti výchozí hodnotě pro vybranou kategorii podnětů, byl kanál považován za reagující na tuto kategorii. Kanály, které vykazovaly významnou odpověď na jakoukoliv ze dvou kategorií (Scény, Objekty), byly považovány za „aktivní kanály“. Po vyloučení kanálů lokalizovaných v bílé hmotě, heterotopické kůře, obsahující zjevné artefakty nebo objevující se příliš pozdě (stále rostoucí amplituda po 800 ms) byly tyto kanály podrobeny další analýze. Abychom vyhodnotili rozdíly v odpovědi mezi oběma kategoriemi, porovnali jsme odezvu každého kanálu v obou kategoriích pro všechny časové body stejným postupem jako výše. Kanál s významným rozdílem v odpovědi na obě kategorie byl považován za selektivní, a to buď pro Scény, nebo pro Objekty.

Latence těchto efektů byly porovnány pomocí časového průběhu odpovědi každého kanálu na obě kategorie podnětů zprůměrováním odezvy v časových intervalech 100 ms (Bastin, Vidal, et al., 2013). Tyto průměry byly následně analyzovány pomocí třífaktorové opakované analýzy ANOVA (kategorie podnětu vs. časové úseky vs. oblast mozku/klastr) s post hoc Tukeyho HSD testem a jsou uváděny s velikostí účinku (η^2).

Pro porovnání velikosti odpovědí jednotlivých kanálů jsme vypočítali maximální pozitivní změnu výkonu pro každý kanál pro obě kategorie podnětů. Tato hodnota je v dalším textu označována jako "velikost odpovědi". K porovnání této hodnoty mezi skupinami kanálů byla použita ANOVA s post hoc Tukeyho HSD testem a je uváděna s velikostí efektu (η^2). K testování nerovnoměrného rozložení selektivity kanálů mezi oblastmi mozku bylo použito χ^2. Ve všech statistických testech jsme použili hladinu významnosti $p < 0,05$.

3.7.4.1.1. Klastrování kanálů

Pro potřeby analyzování anatomicky blízkých skupin kanálů jsme použili metodu klastrování “k průměrů” s Manhattanskou vzdáleností, jak bylo implementováno pomocí funkce “kmeans” v MATLABu, podle dříve publikovaného postupu pro iEEG data (Engell & McCarthy, 2014). Pomocí vizuální analýzy jsme odhadli optimální počet klastrů. Pokud byly tyto klastry nestabilní během několika spuštění “kmeans”, snižovali jsme jejich počet,

dokud nebylo dosaženo stabilního řešení. Abychom zvýšili stabilitu klastrů, implementovali jsme metodu *seed initialization* (Luxburg, 2010). Vzhledem k poměrně nízkému počtu kanálů selektivních pro jednotlivé kategorie byly kanály pravé a levé hemisféry sloučeny dohromady pomocí absolutních hodnot souřadnic "x" MNI. Každý klastr proto může obsahovat kanály z levé i pravé hemisféry.

3.7.4.2. Přepínání interně a externě zaměřené pozornosti

Softwarový balíček pro prostředí MATLAB použitý k výpočtům v rámci této studie je dostupný online: https://github.com/JiriHammer/SEEG_dataAnalysis.

3.7.4.2.1. Relativní síla frekvenčního pásma

Abychom prozkoumali časovou dynamiku iEEG aktivací, použili jsme krátkodobou Fourierovu transformaci (STFT, *short-time Fourier transform*) k výpočtu časově rozlišené výkonové spektrální hustoty (PSD, *power spectral density*), podobně jako ve studii (Hammer et al., 2016). Konkrétně bylo nad iEEG daty v časových krocích po 31,25 ms (což odpovídá 16 vzorkům při vzorkovací frekvenci 512 Hz) posunuto časové okno vážené Hannovým oknem, aby se snížil spektrální únik. Velikost okna STFT byla upravena pro různá frekvenční pásma (delta: 2 s; theta:1 s; ostatní pásma: 0,5 s), aby bylo možné lépe odhadnout sílu pomalejších oscilací v pásmech delta a theta. V každém časovém kroku byla vypočtena PSD pro každý blok paradigmatu, čímž se získala PSD rozlišená podle času *t* a frekvence *f* pro každý kanál *ch*: *PSD(t,f,ch)*. Čas *t* odpovídal středu posuvného okna v daném časovém kroku.

Volba STFT pro časově-frekvenční spektrální odhad nemusí být jednoznačná (Scholl, 2021). Abychom ověřili platnost přístupu STFT, aplikovali jsme na extrahované jednotlivé úlohy (trials) také Morletovu vlnkovou transformaci, čímž jsme získali další odhad PSD ve stejném formátu: *PSD(t,f,ch)*.

PSD(t,f,ch) byla logaritmicky transformována do dB. Abychom kompenzovali 1/f pokles výkonu, který je vlastní datům iEEG (Miller, Sorensen, et al., 2009), normalizovali jsme spektra výpočtem z-skóre v čase pro každý frekvenční bin v každém bloku paradigmatu:

$$PSD_{norm}(t,f,ch) = \frac{PSD(t,f,ch) - \mu(f,ch)}{\sigma(f,ch)}$$

kde PSD_{norm} je normalizované *PSD,* $\mu(f,ch)$ a $\sigma(f,ch)$ jsou normalizační faktory z-skóre vypočtené v průběhu celého záznamu.

Pro extrakci relativní síly frekvenčního pásma (*relative band power,* RBP) jsme časově rozlišené výkonové spektrum rozdělili do šesti nepřekrývajících se frekvenčních pásem

(*frequency band – fb*): delta (0,1-3 Hz), theta (4-7 Hz), alfa (8-12 Hz), beta (13-30 Hz), *low-gamma band* (LGB, 31-48 Hz) a HGB (52-120 Hz). Do HGB nebyla zahrnuta frekvenční pásma blízká 50 Hz a 100 Hz (48-52 Hz a 98-102 Hz). Poté jsme v rámci těchto pásem zprůměrovali normalizovanou PSD. Nakonec jsme extrahovali jednotlivá opakování úlohy (*trials – tr*), čímž jsme získali čtyřrozměrný soubor dat *RBP(t,fb,ch,tr)*. Abychom získali odpovědi specifické pro jednotlivé podmínky a sítě, byla data zprůměrována napříč opakováními na základě podmínky přepínání pozornosti $tr \in$ {vnitřní-vnější, vnitřní-vnější} a napříč kanály na základě lokalizace kanálu buď do DMN, nebo do DAN, $ch \in$ {DMN, DAN}.

3.7.4.2.2. Velikost rozdílu v relativní síle frekvenčního pásma mezi externí a interní úlohou

Pro kvantifikaci a porovnání rozdílu mezi oběma úlohami pro každé frekvenční pásmo jsme vypočítali „velikost rozdílu v relativní síle pásma“, dále označován jako “velikost rozdílu RBP”. Tato veličina byla vypočtena podobně jako SNR: zde je „signál“ průměrem dané úlohy a „šum“ je rozptyl jednotlivých opakování (*trials*) každé podmínky. Koncepčně se jedná rozdíl průměrů RBP dané úlohy, který je vážený jeho rozptylem přes opakování, abychom zvýraznili ty rozdíly, které jsou konzistentní napříč opakováními úkolu (mají nízkou varianci). Pro každý kanál *ch*, frekvenční pásmo *fb* a časový bod *t* byla velikost rozdílu RBP definována jako rozptyl průměrů úloh dělený průměrnými rozptyly jednotlivých opakování každé podmínky:

$$SNR(t, fb, ch) = \frac{var_c[mean_{tr}(RBP(t, fb, ch,\ tr_c))]}{mean_c[var_{tr}(RBP(t, fb, ch, tr_c))]}$$

kde tr_c jsou pokusy s přepínáním pozornosti $c \in$ {vnější-vnitřní, vnitřní-vnější}. Velikost rozdílu RBP jsme vypočítali jako průměr v celém časovém rozmezí pokusů od -2,3 s do 2,3 s, čímž jsme získali *SNR(fb,ch)*.

3.7.4.2.3. Výpočet času překřížení relativní síly pásma mezi úlohami

Na základě pozorování křížení RBP aktivit neuronálních sítí mezi úlohami přepínání pozornosti (Obr. 29d a 30d) jsme zkoumali časovou dynamiku tohoto křížení během přepínání pozornosti zvlášť pro síť DMN a DAN. Čas křížení (pro každý kanál se signifikantně významným rozdílem mezi úlohami a pro každé frekvenční pásmo) byl definován jako časový bod, kdy se zprůměrované aktivity obou podmínek přepínání pozornosti navzájem překřížily. Pro oba typy úloh přepínání pozornosti jsme tedy

(1) odečetli aktivaci RBP společnou pro oba stavy (průměr ve všech opakováních) a (2) filtrovali dolní propust (1 Hz cutoff, Butterworthův filtr 6. řádu, nulový fázový posun) zprůměrovanou RBP jednotlivých opakování každého stavu, abychom vyhladili přechody v datech přítomné i po zprůměrování pokusů. Dále jsme požadovali, aby se bod křížení nacházel v časovém intervalu od -0,5 do 2,0 s po změně zaměření úlohy, abychom vyloučili potenciálně odlehlé hodnoty. V případech vícenásobného křížení (tam a zpět) jsme brali v úvahu pouze první výskyt.

3.7.4.2.4. Statistika a reprodukovatelnost

K testování významnosti rozdílu v distribuci dat mezi typy úloh přepínání pozornosti (externí/interní a interní/externí) jsme použili oboustranný Wilcoxonův test s korekcí FDR pro vícenásobné testování (Benjamini & Hochberg, 1995). Nejprve jsme hodnotili významnost rozdílu v distribuci mezi podmínkami přepínání pozornosti c na úrovni kanálů, tj. napříč pokusy: tr_c, kde $c \in$ {vnější-vnitřní, vnitřní-vnější}. Konkrétně jsme provedli statistické testy pro RBP každého subjektu, RBP(t,fb,ch,tr_c), pro každý časový krok t, frekvenční pásmo fb a kanál ch. Hladina významnosti byla P = 0,05, FDR korigovaná pro vícečetné porovnání (napříč všemi subjekty, časovými kroky, frekvenčními pásmy a kanály). Dále jsme požadovali, aby významnost rozdílu byla kontinuální po dobu delší než 100 ms, abychom vyloučili falešně pozitivní detekce, podobně jako (Tan et al., 2022). Kanál splňující tyto podmínky označujeme jednoduše jako „signifikantní kanál“ (v daném frekvenčním pásmu).

Dále jsme testovali významnost na úrovni neuronové sítě. Aktivita neuronové sítě v daném frekvenčním pásmu se skládala z kanálů, které splňovaly výše popsaná kritéria významnosti a byly lokalizovány buď v DMN, nebo v DAN. Významnost na úrovni neuronové sítě byla testována napříč kanály tvořícími aktivitu sítě. Konkrétně pro RBP síťové aktivity, RBP(*t*,*fb*,*ch*,*c)*, byla testována významnost rozdílu mezi podmínkami přepínání pozornosti *c* přes kanály *ch*. Hladina významnosti byla $P = 0{,}001$, FDR korigovaná pro vícenásobné testování (napříč sítěmi, frekvenčními pásmy a časovými kroky). Uvádíme nejen počet různých kanálů (N_C), které jsme testovali v každé síti, ale také počet subjektů (N_P).

Nakonec uvádíme významnost rozdílů v konektivitě sítí (vizte 3.7.5. Funkční konektivita). Hodnotili jsme významnost rozdílů mezi podmínkami přepínání pozornosti *c* pro DTF (nebo PDC, GGC, PLV) napříč subjekty. Konkrétně jsme testovali nad subjekty pro každý časový bod *t* v $PLV_{DMN\text{-}DAN}(t,f,c,s)$, $DTF_{DMN\rightarrow DAN}(t,f,c,s)$ nebo $DTF_{DAN\rightarrow DMN}(t,f,c,s)$, a podobně jako u DTF také u PDC a GGC. Hladina významnosti byla $P = 0{,}001$, FDR korigovaná na vícenásobné testování (napříč časovými kroky a frekvencemi).

3.7.4.3. Rozpoznávání emocí z obličeje

Metodika této studie se v zásadě neliší od studie "Přepínání interně a externě zaměřené pozornosti" (dále jako SEI). V časově frekvenční analýze jsme použili STFT s 500 ms oknem váženým Hannovým oknem a posunem po 31,25 ms. Výsledkem byla 4D matice $PSD_s(f,t,ch,tr_c)$, kde f znamená frekvenci, t čas, ch kanál a tr_c pokus podmínky c. Také normalizace a následná extrakce jednotlivých RBP proběhla stejným způsobem jako ve studii SEI. V porovnání aktivity oblastí byly využity anatomické lokalizace pro STG a IFG, namísto funkčně definovaných DMN a DAN. Pro statické vyhodnocení byly použity stejné testy jako u studie SEI.

3.7.4.3.1. Analýza latence

Vypočítali jsme latenci nástupu, vrcholu a sestupu pro střední aktivace HGB každého kanálu lokalizovaného buď v STG, nebo IFG. Průměrná hodnota HGB-RBP z opakování byla použita jako vstup pro "*latency toolbox*" (Liesefeld, 2018) s použitím výchozího nastavení. Podrobněji jsme vybrali kanály s významnými rozdíly mezi podmínkami úlohy. Nástupní (sestupní) latence byla určena jako časový bod, kdy HGB aktivita dosáhla (resp. klesla) na 50 % svého maximálního výkonu. Vyřadili jsme kanály, kde byl nástup zjištěn mimo časový interval $t \in [0, 3]$ s, tj. před nebo po prezentaci stimulu. Celkem jsme odmítli 34 % kanálů z STG a 20 % z ITG.

3.7.5. Funkční konektivita

Algoritmy pro výpočet funkční konektivity byly použity ve studiích SEI a EmoReco.

3.7.5.1. Neorientovaná funkční konektivita

3.7.5.1.1. Phase-locking value

K posouzení funkční konektivity mezi dvojicemi kanálů jsme použili metodu *phase-locking value* (PLV) (Lachaux et al., 1999), která je založena na předpokladu, že komunikace mezi sítěmi je zprostředkována časovou synchronizací okamžité fáze jejich oscilací. Za tímto účelem jsme signál iEEG rozložili na 2Hz (nepřekrývající se) frekvenční pásma $f \in$ (0-2-4 … -120 Hz) použitím pásmového filtru (Butterworth, 6. řád, nulový fázový posun). Pro každou dvojici kanálů m a n (DMN/DAN u SEI, STG/IFG u EmoReco), frekvenční pásmo a jednotlivý úkol byl časově rozlišený fázový rozdíl v těchto úzkých pásmech extrahován Hilbertovou transformací a PLV vypočtena jako:

$$PLV(m,n,t,f,c) = \frac{1}{N}\left|\sum_{tr=1}^{N} e^{i[\varphi(t,f,m,tr)-\varphi(t,f,n,tr)]}\right|$$

kde φ je okamžitá fáze m-tého a n-tého kanálu v čase t, f označuje úzké frekvenční pásmo, tr je jednotlivé opakování úlohy (*trial*) a N je počet opakování úlohy c. Frekvenčně rozlišená PLV byla poté zprůměrována do šesti frekvenčních pásem $fb \in$ {`delta`, `theta`, `alfa`, `beta`, LGB, HGB}.

Poté byla PLV normalizována na procenta základního rozdělení, přičemž základní rozdělení bylo definováno v časovém intervalu $t \in$ [-1,75, -0,25] s, a podle definice mělo nulový průměr a jednotkový SD. U každého subjektu jsme zprůměrovali PLV mezi všemi kanály z testovaných oblastí (DMN/DAN u SEI nebo STG/IFG u EmoReco). Výsledná hodnota PLV byla uvedena jako průměr (± SEM) u všech subjektů.

3.7.5.2. Orientovaná funkční konektivita

Interakce mezi sítěmi/oblastmi byla kvantifikována pomocí metod orientované funkční konektivity. Jedná se o přístup založený na teorii grafů, v němž jsou uzly určeny iEEG kanály a jejich polohou, a hrany spojeními mezi těmito uzly. Výhodou orientované funkční konektivity je to, že z ní lze odvodit i kauzalitu (směr) interakcí mezi dvěma kanály (nebo uzly sítě).

Odhad orientované konektivity byl založen na vícerozměrném autoregresním modelu (MVAR) (Schlögl & Supp, 2006):

$$X(t) = \sum_{l=1}^{p} A(l)X(t-l) + E(t)$$

kde $X_{(t)}$ představuje vektor k kanálů se signály iEEG v čase t, l označuje časové zpoždění, p je řád modelu (počet časových zpoždění v modelu MVAR), A_n je matice autoregresních koeficientů k na k a E_t je vektor reziduálního šumu.

Pro každý subjekt s se vstup do modelu MVAR skládal z pokusů extrahovaných z původních (nebo minimálně zpracovaných) dat s vybranými kanály lokalizovanými v jedné ze zkoumaných oblastí (DMN/DAN nebo STG/IFG): $D_s(t,ch,tr)$. Všechna opakování byla z-skórována v časové doméně (Blinowska, 2011).

Abychom zvýšili frekvenční specificitu modelů MVAR, rozdělili jsme výpočet do čtyř frekvenčních pásem: 0,1-30 Hz, 31-48 Hz, 52-98 Hz, 102-120 Hz (s vynecháním 50Hz šumu a jeho harmonických frekvencí), podobně jako v (Janca et al., 2021).

Pro každé frekvenční pásmo byly pokusy filtrovány pásmovou propustí (nebo dolní propustí) (Butterworthův filtr 6. řádu, nulový fázový posun). Řád p modelů MVAR, které byly

fitovány odděleně ve čtyřech různých frekvenčních pásmech, lze určit například pomocí Akaikeho informačního kritéria (AIC). Abychom usnadnili reprodukci výsledků, stanovili jsme řád modelu, který se rovnal šířce pásma (např. p = 17 pro druhé pásmo, protože 48 - 31 = 17). Všimněte si, že jsme výsledky orientované konektivity reprodukovali také nastavením řádu modelu na různé hodnoty (např. jsme použili p = 10 pro všechna pásma nebo jsme použili AIC, kde p = 9 ± 1, průměr ± SEM, u všech subjektů), takže pořadí modelu MVAR nebylo kritickým parametrem pro výsledek analýzy řízené funkční konektivity.

Abychom zachytili časový vývoj funkční konektivity, vypočítali jsme model MVAR v klouzavém časovém okně (velikost = 500 ms, časový krok = 125 ms). V každém časovém kroku *t* byl model MVAR vypočítán pro všechny vzorky v rámci daného okna a pro všechny pokusy dané úlohy. Iterací tohoto postupu ve všech čtyřech frekvenčních pásmech,ve všech časových krocích a podmínkách se získal odhad orientované konektivity (zde příklad pro DTF, ale podobné zápisy platí i pro PDC a GGC) mezi všemi dvojicemi kanálů, tj. 5-D matice pro každý subjekt *s*: $DTFs_{(m,n,t,f,c)}$, kde *n* je zdrojový kanál, *m* je cílový kanál, *t* je čas (odpovídající středu posuvného okna), *f* je frekvenční bin a *c* je podmínka (např. přepínání pozornosti z vnější do vnitřní). Matice DTF byla z-skórována podél časové dimenze. Abychom odhalili propojení mezi sítěmi, zprůměrovali jsme DTF pro všechny zdrojové a cílové kanály každé sítě/oblasti (tj. DMN/DAN nebo STG/IFG) zvlášť pro každý subjekt *s*. Frekvenčně rozlišená DTF byla poté zprůměrována do šesti frekvenčních pásem $fb \in \{\text{delta, theta, ..., HGB}\}$ – podobně jako u RBP. Opakováním tohoto postupu pro všechny subjekty s jsme získali $DTF_{oblast1 \rightarrow oblast2}(t,fb,c,s)$ a $DTF_{oblast2 \rightarrow oblast1}(t,fb,c,s)$.

Pro kvantifikaci orientované konektivity na základě modelu MVAR jsme vybrali tři různé metody: směrová přenosová funkce (DTF) (Blinowska, 2011), parciálně orientovaná koherence (PDC) (Baccalá & Sameshima, 2001) a Grangerova-Gewekeho kauzalita (GGC) (Bressler et al., 2007).

3.7.5.2.1. Směrová přenosová funkce

Výpočet směrové přenosové funkce (DTF) probíhá podle vzorce:

$$DTF_{m,n}(f) = \sqrt{\frac{|H_{m,n}(f)|^2}{\sum_{j=1}^{k} |H_{m,j}(f)|^2}}$$

kde $H_{m,n}(f)$ je modelovaná přenosová funkce mezi kanály *m* a *n* při frekvenci *f*, *k* je celkový počet kanálů iEEG. Síla propojení mezi uzly v intervalu [0,1] charakterizuje podíl přítoku informací z kanálu *n* do kanálu *m*, vztaženo k celkovému přítoku do kanálu *m*. DTF jsme vybrali z více dostupných metod orientovaného propojení například kvůli její nízké citlivosti

na šum (Fasoula et al., 2013). DTF byla také již úspěšně použita v některých našich předchozích studiích (Janca et al., 2021; Pidnebesna et al., 2022).

3.7.5.2.2. Parciálně orientovaná koherence

Výpočet parciálně orientované koherence (PDC) probíhá podle vzorce

$$PDC_{m,n}(f) = \frac{|A_{m,n}(f)|}{\sqrt{A_n^*(f)\, A_n(f)}}$$

kde *f* představuje frekvenci, $A_{m,n}(f)$ je *m*- a *n*-tý prvek Fourierovy transformované matice koeficientů modelu MVAR $A(l)$, $A_n(f)$ je *n*-tý sloupec matice $A(f)$ a * označuje operátor transpozice a komplexní konjugace. PDC rovněž nabývá hodnot z intervalu [0,1] a charakterizuje odtok z kanálu *n* do kanálu *m* vztažený k celkovému odtoku z kanálu *n* (Blinowska, 2011).

3.7.5.2.3. Grangerova-Gewekeho kauzalita

Grangerova-Gewekeho kauzalita (GGC) je často používaná verze Grangerovy kauzality rozlišující frekvenční pásma (Bressler et al., 2007). GGC z kanálu *n* do kanálu *m* se počítá podle následujícího vzorce:

$$GGC_{m.n}(f) = \frac{\left(Z_{n,n} - \frac{Z_{m,n}^2}{Z_{m,m}}\right)\left|H_{m,n}(f)\right|^2}{\left|S_{m,m}(f)\right|}$$

kde *f* představuje frekvenci, $Z_{m,n}$ jsou prvky kovarianční matice *Z* vektoru zbytkového šumu modelu MVAR pro kanály *m* a *n*, $S_{m,m}$ je výkonové spektrum kanálu *m* založené na modelu MVAR a $H_{m,n}$ je přenosová funkce mezi *m*-tým a *n*-tým kanálem.

Tab. 3 – **Přehled metodiky jednotlivých studií.** Studie EmoReco – Rozpoznávání emocí z obličeje, Studie PPA – Zpracování scén, Studie SEI – Přepínání interně a externě zaměřené pozornosti, Studie SEPy – Lokalizace somatosenzorických evokovaných potenciálů pomocí electrical source imaging, STFT – Krátkodobá Fourierova transformace, ESI – Electrical source imaging, PLV – phase-locking value, DTF – směrová přenosová funkce, GGC – Grangerova kauzalita, BIP – bipolární montáž, CAR – common average montáž, IED – interictal epileptiform discharge, SOZ – seizure onset zone.

Metoda/studie	**PPA**	**EmoReco**	**SEI**	**SEPy**
Počet implantací	27	31	25	20
Průměrný věk	30,6	30,3	34,3	30,9
Signál	SEEG	SEEG	SEEG	SEEG + HD-EEG
Převzorkování	512 Hz	512 Hz	512 Hz	/
Hlavní metoda	Hilbertova transformace	STFT	STFT	ESI
Funkční konektivita	/	PLV, GGC	PLV, DTF	/
Montáž	BIP	BIP	BIP	CAR
Vyřazení kanálů	Artefakty	Artefakty, IED, SOZ	Artefakty, IED, SOZ	Artefakty, IED, SOZ
Vyřazení epoch	IED	/	IED	/
Filtr	/	0,1 Hz; 50 Hz	0,1 Hz; 50 Hz	10-30 Hz
Prezentační software	PsychoPy	Psychtoolbox	Psychtoolbox	Synergy Nicolet EMG

4. Výsledky

4.1. Lokalizace somatosenzorických evokovaných potenciálů pomocí electrical source imaging

V této studii jsme se zaměřili na posouzení lokalizace zdroje somatosenzorických evokovaných potenciálů (SEP) ze signálů SEEG v reálných experimentálních podmínkách na větší kohortě pacientů. Výsledky SEEG ESI byly porovnány s referenčním zdrojem odhadnutým pomocí sLORETA z nezávislých měření HD-EEG u stejných subjektů. Lokalizaci zdroje jsme vypočítali pomocí dvou různých algoritmů ESI: (1) sLORETA a (2) ECD. Porovnání výsledků ESI SEEG a HD-EEG bylo vyhodnoceno pomocí vzdálenosti rekonstruovaných zdrojů (pro sLORETA i ECD) a prostorového překryvu pro distribuovaný model sLORETA.

4.1.1. Porovnání lokalizace zdrojů SEEG a HD-EEG

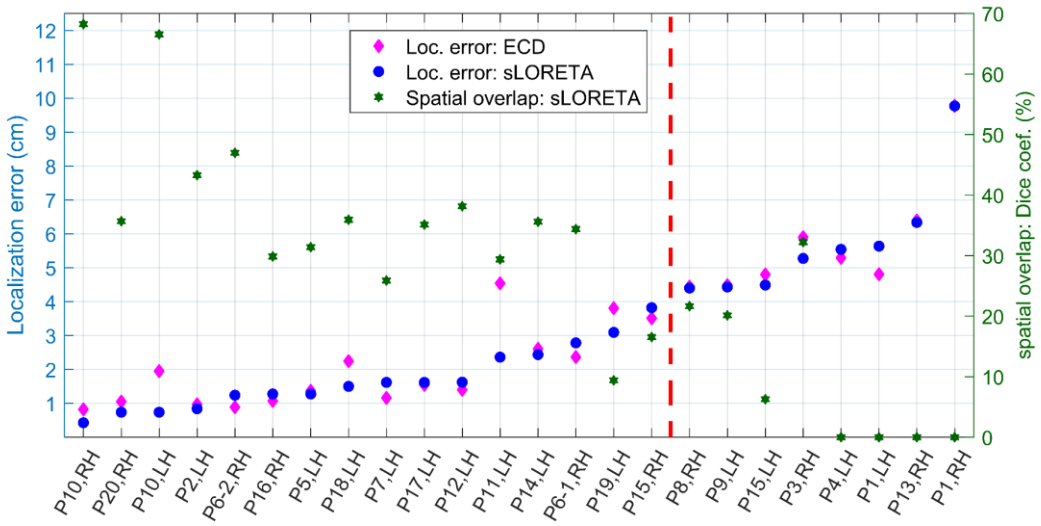
Nejprve jsme systematicky porovnali lokalizaci zdroje SEP získanou ze SEEG a HD-EEG u všech 20 pacientů s alespoň jednou elektrodou umístěnou v kontralaterální hemisféře vzhledem ke stimulované ruce. Celkem tedy uvádíme 24 případů SEP od 20 různých pacientů (například pacient P1 měl oboustrannou implantaci, takže jsme zkoumali stimulaci *nervus medianus* na levé i pravé ruce). Zaměřili jsme se na časné časové komponenty SEP. Průměrný časový bod (± SEM), ze kterého byl vypočten ESI, byl pro SEEG 36 ± 3 ms (medián = 33 ms) a pro HD-EEG 42 ± 4 ms (medián = 36 ms), kde nula odpovídá stimulaci *n. medianus*. Medián absolutních rozdílů mezi časovými body lokalizace pro SEEG a HD-EEG byl 5 ms.

Pro účely ostatních níže uvedených analýz jsme definovali jednu referenční polohu zdroje pro konkrétního pacienta, se kterou byly porovnávány výsledky SEEG ESI (sLORETA a ECD). Referenční zdroj byl definován jako poloha voxelu s maximální intenzitou sLORETA z HD-EEG (Obr. 14). Vzdálenost mezi zdroji HD-EEG odhadnutá pomocí sLORETA a ECD byla (průměr ± SEM) 1,7 ± 0,2 cm (medián = 1,7 cm).

Obě metody ESI konvergovaly k podobným řešením pro signál SEEG, protože mezi vzdálenostmi zdrojů sLORETA (Obr. 15, modré kruhy) a ECD (Obr. 15, fialové diamanty) byla velmi vysoká korelace (korelační koeficient $R = 0,96$, $P < 0,001$, Pearsonův korelační koeficient). Kromě toho byla zjištěna silná negativní korelace mezi chybou lokalizace sLORETA a prostorovým překrytím zdrojů HD-EEG a SEEG (Obr. 15, zelené hvězdičky): $R = -0,66$ ($P < 0,001$, Pearsonův korelační koeficient). Objem zdroje pro SEEG (průměr ± SD) byl 2,9 ± 1,8 %, pro HD-EEG 2,2 ± 0,4 % bez významného rozdílu mezi oběma

modalitami signálu (P = 0,23, Wilcoxonův test). Antikorelace mezi vzdáleností a překrytím podtrhuje platnost našich výsledků, neboť čím menší je vzdálenost mezi oběma zdroji (SEEG a HD-EEG), tím větší je překrytí.

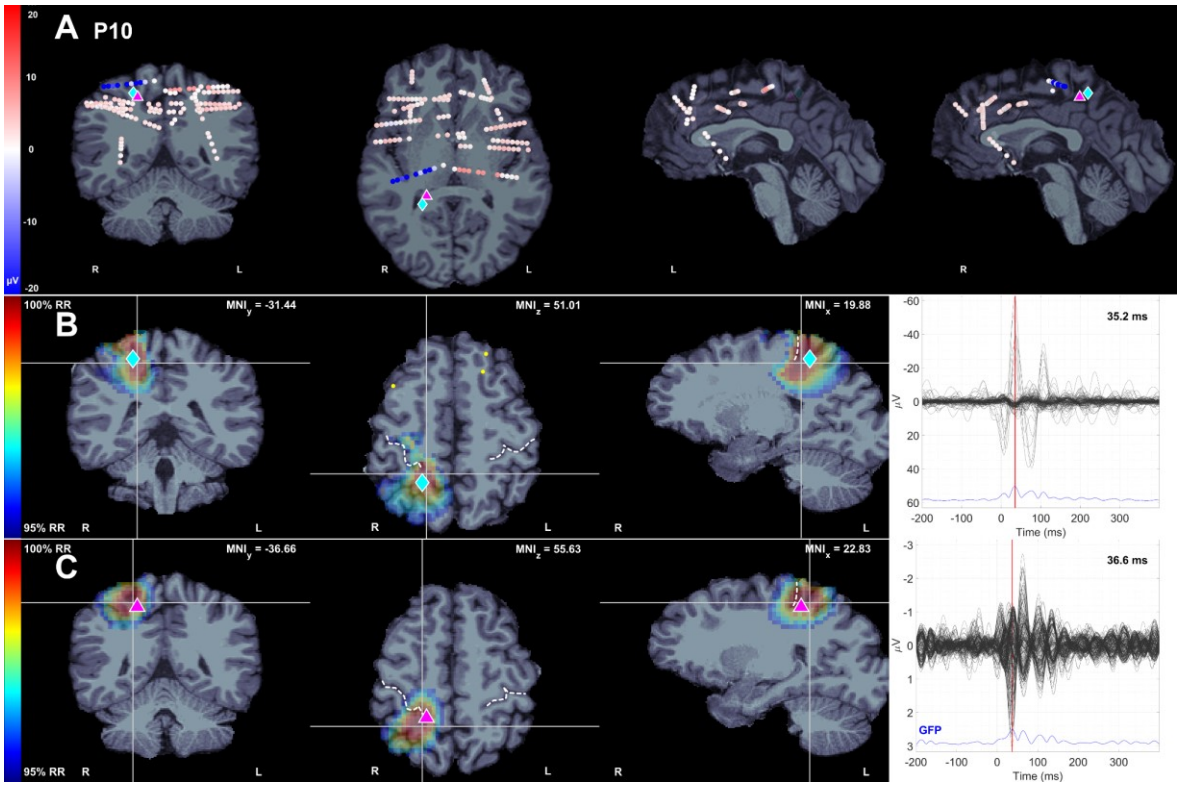
Mezi pacienty byla popsána značná variabilita v lokalizační vzdálenosti (Obr. 15), která se pohybovala od 0,4 do 10 cm. Variabilitu výsledků lokalizace lze vysvětlit především rozdíly ve schématech implantace vzhledem k referenčnímu zdroji na základě klinické hypotézy SOZ. Pozoruhodné je, že v téměř 50 % případů (11 z 24 zkoumaných stimulovaných stran) byla přesnost lokalizace nižší než 2 cm jak u metody sLORETA, tak u metody ECD.



Obr. 15 – Přesnost a prostorový překryv výsledku ESI na základě SEEG pro lokalizaci zdroje SEP. Osa x zobrazuje pacienty (P1-P20) a stranu stimulace *n. medianus* (LH – levá ruka, RH – pravá ruka). Zahrnuti byli pouze pacienti s kontralaterální stimulací ruky a implantací elektrod. Pacienti byli seřazeni na základě lokalizačních vzdáleností podle sLORETA. Chyba lokalizace (localization error) ESI (levá osa y) byla vypočtena jako euklidovská vzdálenost mezi HD-EEG zdrojem odhadnutým pomocí sLORETA (referenční zdroj) a rekonstruovanými zdroji ze SEEG, a to buď na základě algoritmu sLORETA (modré tečky), nebo metody ECD (fialové diamanty). V případě metody sLORETA byl zdroj definován jako voxel s maximální hustotou proudu. Prostorový překryv (*spatial overlap*, zelené hvězdičky, pravá osa y) mezi výsledky sLORETA z HD-EEG a SEEG byl vypočten pomocí Diceova koeficientu z voxelů, kde byla intenzita sLORETA větší než 95 % *robust range*. Přerušovaná červená čára pak ohraničuje 16 stimulovaných stran s vizuálně jasně rozlišitelným SEP v SEEG. Převzato z (Kalina et al., 2023).

Jako příklad (Obr. 16) uvádíme výsledek lokalizace sLORETA u 33letého muže (P10 na Obr. 15, v Tab. 1 označený #) s hypermotorickými záchvaty, který podstoupil frontální oboustrannou symetrickou implantaci se 6 elektrodami na každé straně. Na (Obr. 16) ukazujeme shodné výsledky sLORETA ESI ze SEEG i HD-EEG s chybou lokalizace 7 mm a prostorovým překrytím 69 % v pravé hemisféře, reagující na stimulaci *n.*

medianus na levém zápěstí. Zajímavé je, že pouze jedna elektroda s „vysoce aktivovanými“ kontakty (amplituda > 10 µV na 7 kontaktech) byla umístěna v blízkosti centrálního sulku, zatímco ostatní byly seskupeny více anteriorně.



Obr. 16 – Příklad výsledku lokalizace zdroje sLORETA. Podrobný přehled výsledků ESI na základě stimulace SEP na levé ruce pacienta P10. (A) Koronální, axiální, í a sagitální projekce (z obou stran střední sagitální roviny) analyzovaných kontaktů SEEG elektrod ukazující frontální, bilaterální symetrickou implantaci (6 elektrod v levé a 6 v pravé hemisféře). Amplitudová stupnice je odříznuta na 20 µV. Zdroje SEP v ortogonálních řezech odhadnuté pomocí sLORETA z **(B)** SEEG a **(C)** HD-EEG. Barevně označené hodnoty (vlevo v B a C) byly odříznuty na 95 % *robust range* (RR) intenzit sLORETA (F-pseudo-statistika). Kříže označují maximální hodnoty s uvedenými MNI souřadnicemi. Poloha centrálního sulku je vyznačena přerušovanou čarou. Modrý kosočtverec v B ukazuje projekce maxima zdroje z HD-EEG a purpurový trojúhelník v C ukazuje projekce maxima zdroje ze SEEG, pro snadnější porovnání chyby lokalizace. Odpovídající zprůměrované SEP všech kanálů (tzv. butterfly plot) filtrované mezi 10-30 Hz jsou zobrazeny vpravo v B a C s červenou čarou označující časový bod použitý pro lokalizaci zdroje. Chyba lokalizace byla 7 mm a prostorové překrytí 69 %. V Tab. 1 je tento pacient označen #. Převzato z (Kalina et al., 2023).

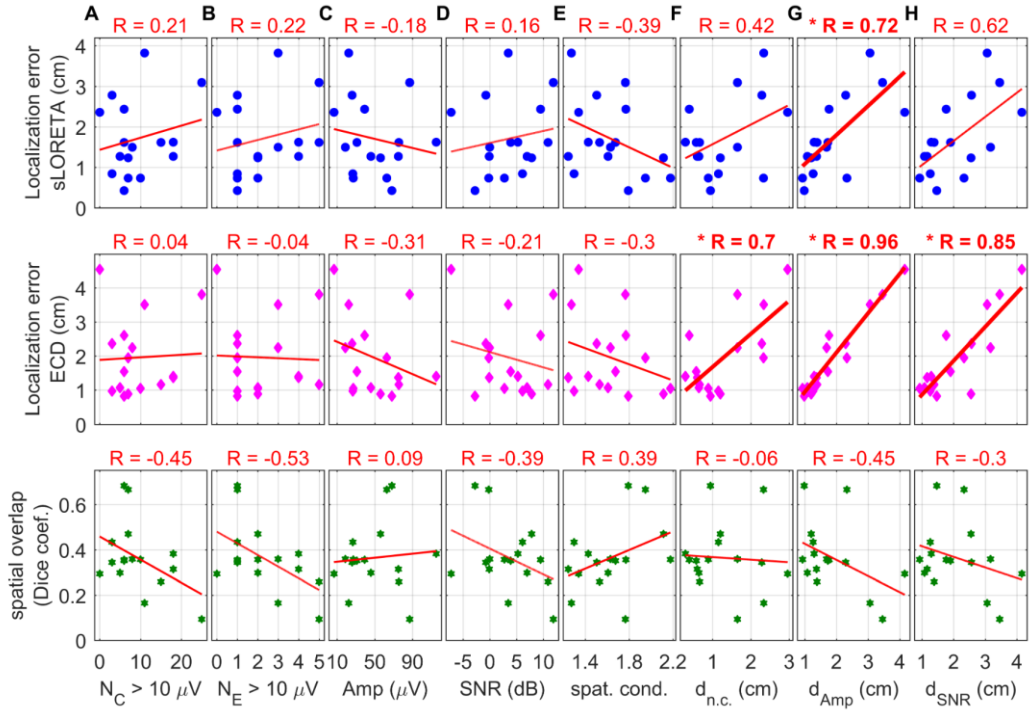
4.1.2. Determinanty přesnosti lokalizace na základě SEEG

V dalším kroku jsme zjišťovali, které parametry záznamu SEEG souvisejí s výsledky ESI (Obr. 17). Za tímto účelem jsme vybrali 8 různých parametrů (sloupce A-H na Obr. 17), které mohou hrát roli při lokalizaci zdroje SEEG (vizte 3.7.3.4 Extrahované proměnné ze SEEG): konkrétně jsme vybrali 16 souborů dat s vizuálně jasně rozlišitelným SEP v signálu SEEG (vlevo od přerušované červené čáry na Obr. 15), které současně mají nenulový

prostorový překryv řešení sLORETA mezi SEEG a HD-EEG. Prahová hodnota aktivace SEEG 10 μV (vybraná na základě vizuální aspekce) identifikovala „vysoce aktivované“ kanály a hodnota SEP 10 μV byla ve všech případech vysoce statisticky významná (testováno proti klidovým hodnotám před stimulaci SEEG SEP z intervalu [-0,25, -0,10] s, $P < 0,001$, Wilcoxonův test).

Parametrem, který nejvíce a významně koreloval (Pearsonův korelační koeficient, $P < 0,05$, korigováno pro FDR) s chybami lokalizace ESI, byla vzdálenost od zdroje HD-EEG k „nejvíce aktivovanému“ kontaktu SEEG (Obr. 17G). Z grafu lokalizační chyby ESD (Obr. 17G, prostřední řádek) lze usuzovat, že poloha dipólu je shodná s polohou kontaktu SEEG s maximální amplitudou. Proto jsme explicitně vypočítali vzdálenost mezi dipólem a kontaktem SEEG s maximální amplitudou: průměrná (± SD) vzdálenost byla 0,8 ± 0,5 cm (rozmezí: 0,1 – 1,8 cm, medián 0,7 cm).

Poněkud méně korelovala vzdálenost od zdroje HD-EEG ke kontaktu SEEG s maximálním SNR (Obr. 17H). Ještě méně korelovala vzdálenost od zdroje HD-EEG k nejbližšímu kontaktu SEEG. Je však třeba poznamenat, že vzdálenost HD-EEG zdroje od „nejvíce aktivovaného“ SEEG kontaktu byla vysoce korelovaná se vzdáleností od kontaktu s maximální SNR (korelační koeficient $R = 0,87$, $P < 0,001$), stejně jako se vzdáleností od nejbližšího SEEG kontaktu ($R = 0,81$, $P < 0,001$). Jinými slovy, kontakty SEEG, které byly nejaktivnější, měly také obvykle maximální SNR a byly často nejblíže zdroji. Ostatní parametry spolu významně nekorelovaly.

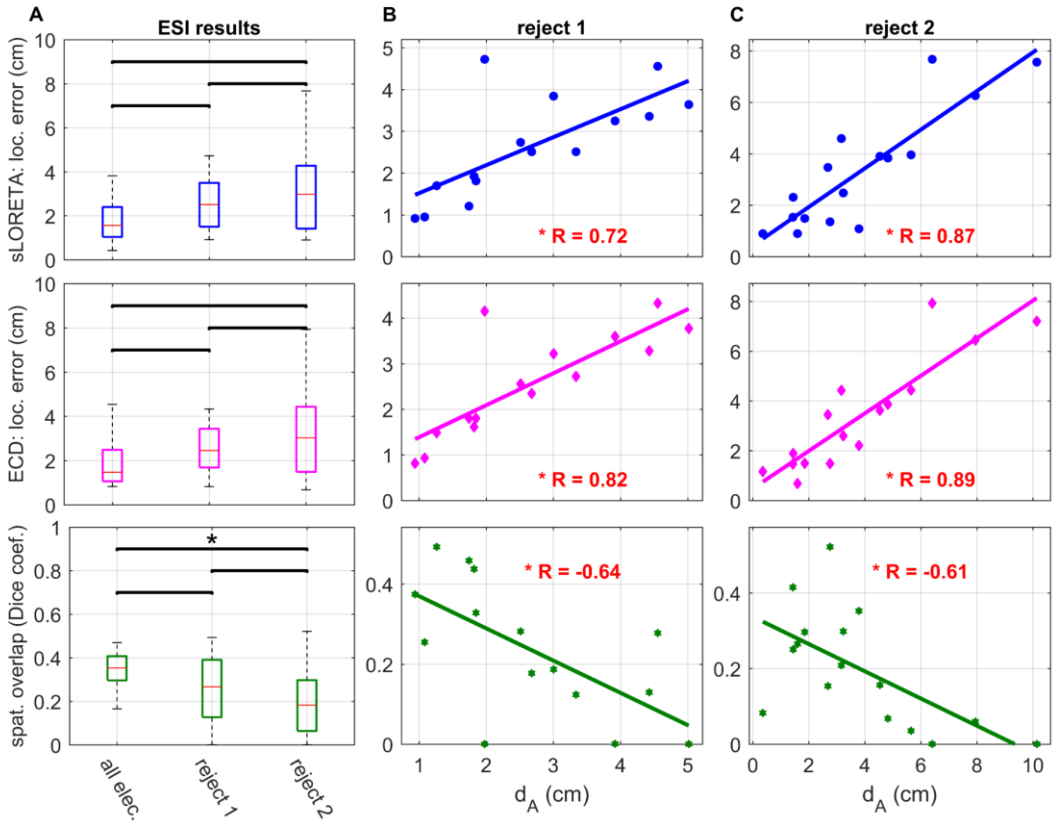


Obr. 17 – Korelace přesnosti a překryvu ESI s 8 různými parametry záznamů SEEG. Řádky představují výsledky ESI (osy y): první řádek – chyba lokalizace sLORETA (modré tečky), druhý řádek – chyba lokalizace ECD (fialové diamanty), třetí řádek – prostorový překryv sLORETA mezi HD-EEG a SEEG sLORETA lokalizacemi (zelené hvězdičky). Sloupce představují 8 různých parametrů záznamů SEEG (osy x): **(A)** počet kontaktů a **(B)** počet různých elektrod s aktivitou nad 10 µV v čase výpočtu ESI, **(C)** maximální amplituda (v absolutní hodnotě) a **(D)** SNR signálu SEEG v době výpočtu ESI, **(E)** poměr prostorové podmíněnosti kontaktů SEEG kolem zdroje HD-EEG a **(F)** vzdálenosti od zdroje HD-EEG k nejbližšímu kontaktu SEEG, **(G)** vzdálenost od zdroje HD-EEG k nejvíce aktivovanému kontaktu SEEG a **(H)** vzdálenost od zdroje HD-EEG ke kontaktu SEEG s maximálním SNR. Červené hvězdičky označují významné ($P < 0,05$, korigováno pro FDR) Pearsonovy korelační koeficienty R (červeně nad každým grafem). Pro statistické vyhodnocení zde bylo vybráno pouze 16 případů s vizuálně rozlišitelnými SEP (vlevo od přerušované červené čáry na Obr. 15). Všechny hodnoty odpovídají času výpočtu ESI. Chyba lokalizace nejvíce korelovala se vzdáleností od zdroje HD-EEG k nejvíce aktivovanému kontaktu SEEG. Převzato z (Kalina et al., 2023).

4.1.3. Změny v ESI po vynechání SEEG elektrod

Abychom dále prozkoumali roli vzdálenosti zdroje HD-EEG od nejvíce aktivovaného kontaktu SEEG, přepočítali jsme ESI po vynechání vybraných SEEG elektrod (Obr. 18). V prvním kole jsme vyloučili jednu elektrodu s nejvíce aktivovaným kontaktem SEEG. Ve druhém kole jsme vyloučili druhou elektrodu s dalším nejvíce aktivovaným kontaktem SEEG. Výsledky ESI pro jednotlivá odmítnutí byly statisticky vyhodnoceny pomocí znaménkového testu nad 16 stimulovanými stranami SEP (vlevo od přerušované čáry na Obr. 15) na hladině významnosti $P = 0,05$ (korigováno pro FDR).

Ačkoli se po každém kole vyřazení řešení ESI obecně zhoršilo (tj. celková chyba lokalizace se zvýšila jak pro sLORETA, tak pro ECD, prostorové překrytí se snížilo), rozdíly nebyly významné (s výjimkou prostorového překrytí, které se významně snížilo po vynechání dvou elektrod (Obr. 18A, spodní graf)). Tato poměrně překvapivá absence rozdílů v lokalizačních chybách po vyloučení elektrod ukazuje potenciál výsledků ESI z SEEG. Důležité je, že po každém kole vyřazování elektrod SEEG jsme zjistili silnou a významnou ($P < 0,05$, korigováno pro FDR) korelaci mezi výsledky ESI a vzdáleností od zdroje HD-EEG k nejvíce aktivovanému kontaktu SEEG (Obr. 18B, C). Vzdálenost od zdroje HD-EEG ke kontaktu SEEG se měnila v každém kole vyřazování elektrod s nejvíce aktivovaným kontaktem. Tyto výsledky opět zdůrazňují význam vzdálenosti k nejvíce aktivovanému kontaktu pro úspěšné inverzní řešení na základě SEEG signálu.



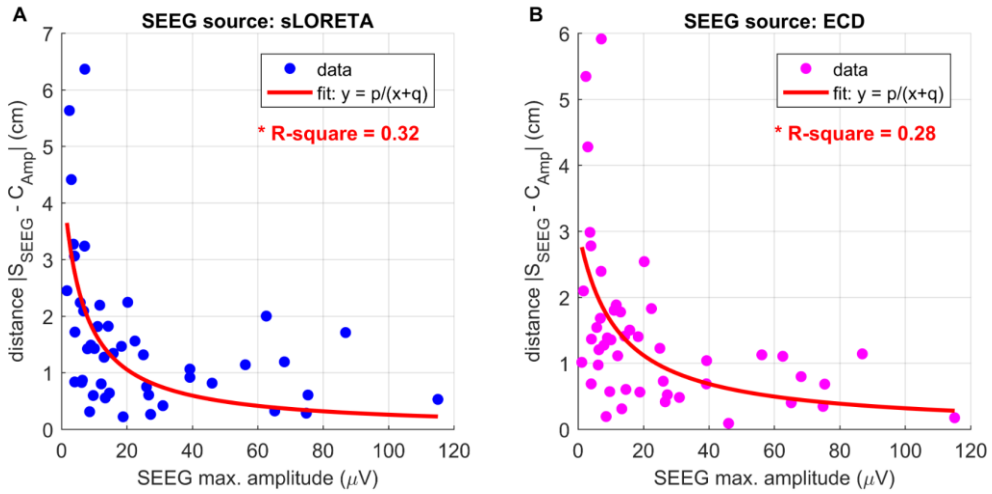
Obr. 18 – Lokalizace ESI po vynechání SEEG elektrod. Porovnávali jsme ESI pro různé sady SEEG elektrod: kompletní sada SEEG kontaktů (*"all elec."*), vynechání jedné elektrody s nejvíce aktivovaným kontaktem ("*reject 1*") a odmítnutí dvou elektrod s nejvíce aktivovanými kontakty ("*reject 2*"). **(A)** Výsledky ESI: lokalizační chyby pro sLORETA (nahoře), ECD (uprostřed) a prostorové překrytí (dole). V každém krabicovém grafu označuje rámeček mezikvartilové rozpětí (IQR) lokalizační chyby napříč 16 stimulovanými stranami, medián je označen červenou vodorovnou čárou uvnitř rámečku, vousy označují 1,5násobek IQR. Významné rozdíly (znaménkový test mezi 16 hodnotami, $P < 0,05$, korigováno pro FDR) jsou označeny hvězdičkami. Korelace mezi výsledky ESI (osy y) a vzdáleností od zdroje HD-EEG k nejvíce aktivovanému kontaktu SEEG (d_A) v různých sadách elektrod SEEG: **(B)** "*reject 1*", **(C)** "*reject 2*". Pro „*reject 1*" byla odmítnuta jedna odlehlá hodnota. Významné korelační koeficienty R ($P < 0,05$, FDR korekce) jsou označeny červenými hvězdičkami a tučným písmem. Převzato z (Kalina et al., 2023).

4.1.4. Vzdálenost mezi nejvíce aktivovaným kontaktem a zdrojem SEEG

Další důležitou otázkou je, jak daleko od elektrod je odhadovaný zdroj SEEG. V 11 nejlepších případech (Obr. 15), kdy ESI poskytla spolehlivé výsledky (tj. chyba lokalizace < 1,6 cm), byla průměrná vzdálenost od zdroje SEEG k nejbližšímu kontaktu SEEG 0,8 ± 0,2 cm (rozmezí 0,2-2,0 cm) pro sLORETA a 0,5 ± 0,1 cm (rozmezí 0,1-1,1 cm) pro ECD. To naznačuje, že za určitých podmínek může lokalizace zdroje na základě SEEG poskytnout spolehlivé výsledky mimo bezprostřední okolí kontaktů elektrod.

Abychom získali lepší vhled do vztahu mezi rekonstruovanou lokalizací zdroje SEEG a naměřeným potenciálem SEEG na kontaktech, zkoumali jsme rozložení potenciálu v závislosti na vzdálenosti od rekonstruovaného zdroje. Při podrobné kontrole výsledků lokalizace SEEG jsme si všimli inverzního vztahu mezi vzdáleností od zdroje SEEG k nejvíce aktivovanému kontaktu SEEG a amplitudou nejvíce aktivovaného kontaktu SEEG: silně aktivované kontakty SEEG měly kratší vzdálenost k rekonstruovanému zdroji SEEG než kontakty slabě aktivované. Například pokud byla amplituda SEEG SEP na nejvíce aktivovaném kontaktu vyšší než 50 μV (silně aktivovaný kontakt), pak byla poloha zdroje rekonstruovaného ze SEEG od tohoto kontaktu vzdálena jen několik milimetrů. Naopak, pokud byl SEEG SEP na nejvíce aktivovaném kontaktu nižší než 10 μV (slabě aktivovaný kontakt), byla poloha zdroje SEEG vzdálenější (několik centimetrů). Abychom toto pozorování ověřili, vynesli jsme do grafu vzdálenosti od zdrojů SEEG ke kontaktům SEEG s maximální amplitudou (tj. absolutní hodnotou SEP) jako funkci samotné maximální hodnoty amplitudy SEEG (Obr. 19). Do této analýzy jsme zahrnuli také údaje z odmítnutí elektrody (elektrod) SEEG, protože tam byla ESI přepočítána po vyloučení kontaktu s předchozí maximální amplitudou. Zjistili jsme nelineární vztah mezi amplitudou a vzdáleností, který lze dobře přizpůsobit racionální funkci nízkého řádu ve tvaru $y = p/(x+q)$, s R-kvadrátem = 0,32 a pro sLORETA (Obr. 19A) a 0,28 pro ESD (Obr. 19B). P-hodnoty shod byly statisticky vysoce významné ($P < 0,001$).

To znamená, že pro vyšší hodnoty amplitudy byla vzdálenost rekonstruovaného zdroje SEEG od tohoto kontaktu SEEG kratší a naopak. Pozoruhodné je, že tyto výsledky vycházejí pouze z měření SEEG a ESI, nezávisle na umístění zdroje HD-EEG (zde tzv. referenčního zdroje).



Obr. 19 – Vzdálenost zdrojů SEEG od kontaktů s vysokou amplitudou. Závislost vzdálenosti zdroje SEEG (S_{SEEG}) od kontaktu s maximální amplitudou (C_{Amp}) (osa y) na hodnotě této amplitudy (osa x). Amplituda SEEG zde byla definována jako absolutní hodnota SEP. Pro přizpůsobení dat jsme zvolili jednoduchou racionální funkci y = p/(x+q). Rekonstrukce zdroje podle **(A)** algoritmu sLORETA (p = 27, q = 6, N odlehlých hodnot = 2) a **(B)** algoritmu ECD (p = 36, q = 12, N odlehlých hodnot = 1). V obou případech přizpůsobené křivky vysvětlují velkou část rozptylu v datech (P < 0,001). Silně aktivované kontakty SEEG ovlivňovaly inverzní řešení ze SEEG ESI více než slabě aktivované kontakty. Převzato z (Kalina et al., 2023).

4.2. Zpracování scén

V této studii jsme zkoumali selektivní odpověď funkčních oblastí mozku na prezentaci obrázků scén (venkovních pohledů na krajinu a budovy, dále "Scény") a nástrojů (předmětů denního užívání, dále "Objekty", blíže vizte kapitolu 3.6.1.1.). Jako marker kognitivní aktivity jsme použili HGB aktivitu (vysokofrekvenční gama). Dále jsme analyzovali časovou dynamiku selektivity pro jednotlivé kategorie. Kromě rozdělení podle anatomických oblastí jsme aktivované kontakty rozdělili i do klastrů na základě vzájemné blízkosti a selektivity pro jednu z kategorií. Analýzu časové dynamiky jsme provedli i pro tyto klastry.

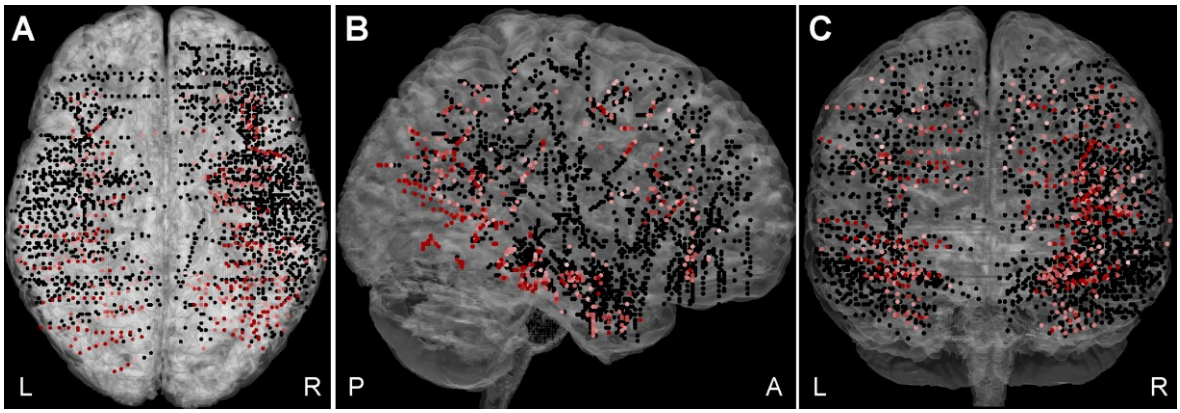
4.2.1 Behaviorální výsledky

Pacienti správně odpověděli na většinu druhů ovoce nebo zeleniny (chybovost 5,3 ± 1,9 %) a neodpověděli na ostatní kategorie (chybovost 0,78 ± 0,2 %). Průměrná doba odpovědi na ovoce nebo zeleninu byla 542 ± 13 ms.

4.2.2. Aktivované kanály

Celkem bylo od 27 pacientů získáno 2 707 bipolárních kanálů (Obr. 20), přičemž více kanálů bylo v pravé hemisféře (64 %). Významná odpověď na alespoň jednu kategorii (Scény nebo

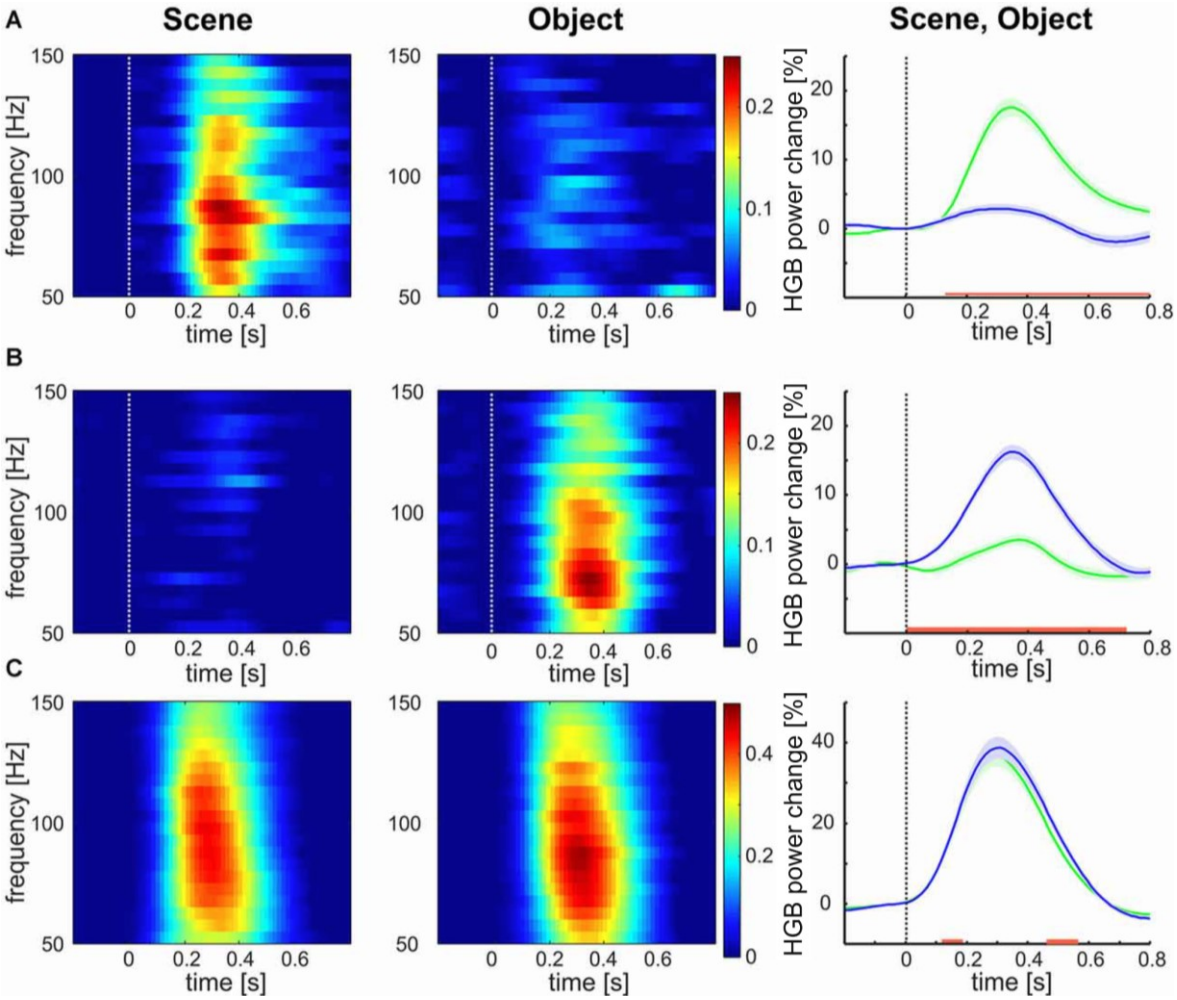
Objekty) vzhledem k základní aktivitě (-200 až 0 ms, vzhledem k prezentaci stimulu) byla identifikována u 448 (16,5 %) kanálů. Z nich bylo 73 vyloučeno z důvodu lokalizace v bílé hmotě nebo heterotopické kůře. Zbývajících 375 kanálů tvoří základní soubor pro další analýzy. Z nich 71 se nacházelo v zóně vzniku záchvatu (SOZ), nebo vykazovaly vysokou interiktální epileptiformní aktivitu. K porovnání epileptických a neepileptických kanálů jsme použili dvoufaktorovou ANOVA pro kanály, které reagovaly jak na Scény, tak na Objekty, s reakcí Scéna vs. Objekt jako faktorem opakovaných měření. Pro porovnání doby odpovědi jednotlivých kanálů jsme vypočítali čas v ms, kdy pozitivní změna výkonu pro obě kategorie podnětů poprvé dosáhla 90 % svého maxima. Nezjistili jsme žádný rozdíl ve velikosti odpovědi ($F_{(1,175)} \leq 0{,}001$, $p = 0{,}98$, $\eta^2 < 0{,}01$) ani v době odpovědi ($F_{(1,175)} = 1{,}060$, $p = 0{,}31$, $\eta^2 < 0{,}01$). Podobně dvoufaktorová ANOVA pro kanál reagující buď na Scény, nebo na Objekty, s faktorem Scéna vs. Objekt, neodhalila významný rozdíl ve velikosti odpovědi ($F_{(1,194)} = 0{,}368$, $p = 0{,}54$, $\eta^2 < 0{,}01$) ani v době reakce ($F_{(1,194)} = 1{,}66$, $p = 0{,}20$, $\eta^2 < 0{,}01$). Navzdory epileptické aktivitě se tyto kanály zdály být funkční a epileptická aktivita nekorelovala s naším vizuálním *oddball* paradigmatem. Epileptické kanály proto byly zahrnuty do analýzy.



Obr. 20 – Pokrytí mozku SEEG elektrodami. Graf všech 2707 zaznamenaných kanálů u 27 pacientů na standardním mozku MNI v **(A)** axiální, **(B)** sagitální a **(C)** koronální rovině. Kanály reagující na Scény nebo Objekty jsou vyznačeny v odstínech červené barvy (větší odpovědi jsou tmavší), nereagující v černé barvě. L – vlevo, R – vpravo; A – anteriorně, P – posteriorně. Tento obrázek názorně ukazuje, že oblasti frontálního a okcipitálního pólu jsou implantovány méně často, než např. temporální a frontální lalok. Převzato z (Vlcek et al., 2020).

Z 375 kanálů odpovědělo v porovnání se základní aktivitou nejvíce kanálů (177, 47 %) na obě kategorie, 123 kanálů (33 %) odpovědělo výhradně na kategorii Objekty a 75 (20 %) pouze na kategorii Scény. Průměrné odpovědi na jednotlivé kategorie podnětů jsou uvedeny na Obr. 21. Kanály reagující na Scény i Objekty (Obr. 21C) vykazovaly větší odpovědi

a rychlejší dobu diskriminace než kanály reagující pouze na Scény (Obr. 21A, velikost odpovědi, *t-test*: $t_{(250)} = 4.58$, $p < 0{,}001$; *tsig*, *t-test*: $t_{(250)} = 6{,}57$, $p < 0{,}001$), nebo pouze na Objekty (Obr. 21B, velikost odpovědi: *t-test*: $t_{(298)} = 6{,}68$, $p < 0{,}001$; *tsig*, *t-test*: $t_{(298)} = 8{,}57$, $p < 0{,}001$). Naopak velikost odpovědi a doba odpovědi byla podobná u kanálů reagujících pouze na Objekty (velikost odpovědi 43 %; doba 146 ms) a pouze na Scény (velikost odpovědi 42 %, *t-test*: $t_{(176)} = 0{,}47$, $p = 0{,}63$; *tsig* 152 ms, *t-test*: $t_{(176)} = 1{,}03$, $p = 0{,}30$). Také kanály reagující na Scény i Objekty reagovaly na obě kategorie podobně (velikost odpovědi: Scény 21 %, Objekty 20 %, *t-test*: $t_{(196)} = 0{,}58$, $p = 0{,}55$; *tsig*: Scény 245 ms, Objekty 244 ms, *t-test*: $t_{(196)} = 0{,}04$, $p = 0{,}97$). Čas diskriminace (tsig) je první časový bod, ve kterém byl rozdíl odpovědí na obě kategorie signifikantní, blíže vizte (Vlcek et al., 2020).



Obr. 21 – Spektrogramy velikosti odpovědi na stimuly. Dva levé sloupce ukazují spektrogramy zprůměrovaných aktivací jako výsledek časově-frekvenční analýzy. Na ose x je čas [s], na ose y jsou frekvence [Hz] HGB pásma (50-150 Hz), barevná škála kóduje velikost odpovědi. Průměrné velikosti odpovědi v HGB aktivity na obě kategorie pro všechny kanály reagující na **(A)** Scény, **(B)** Objekty a **(C)** obojí. Levé dva sloupce: průměr za všechny kanály. Pravý sloupec: průměr ± SEM v obou kanálech a frekvenčních pásmech 50-150 Hz, odpovědi na Scény jsou označeny zeleně, odpovědi na Objekty modře. Červená čára označuje oblast významného rozdílu podle Wilcoxonova testu korigovaného na FDR při $p < 0,05$. Všimněte si jiného měřítka pro (**A)** a (**B)** než pro (**C**). Převzato z (Vlcek et al., 2020).

Následně jsme zmapovali rozložení všech těchto kanálů do anatomických oblastí zájmu (ROI, r*egions of interest*) v kůře. Anatomické umístění aktivních 375 kanálů jsme seskupili do následujících 11 oblastí mozku (též Obr. 22):

1) OC – okcipitální (ale bez primární zrakové kůry) včetně OPA (36 kanálů)
2) PHLG – parahipokampální a dolní lingvální gyrus včetně kolaterálního sulku a PPA (57 kanálů)
3) FUG – fusiformní kůra bez laterální strany kolaterálního sulku (17 kanálů)
4) RSC – retrosplenická kůra, horní lingvální gyrus a precuneus včetně MPA (25 kanálů)
5) PC – parietální kůra, ostatní části horního a dolního parietálního lobulu (46 kanálů)

6) HIP – hipokampus (22 kanálů)

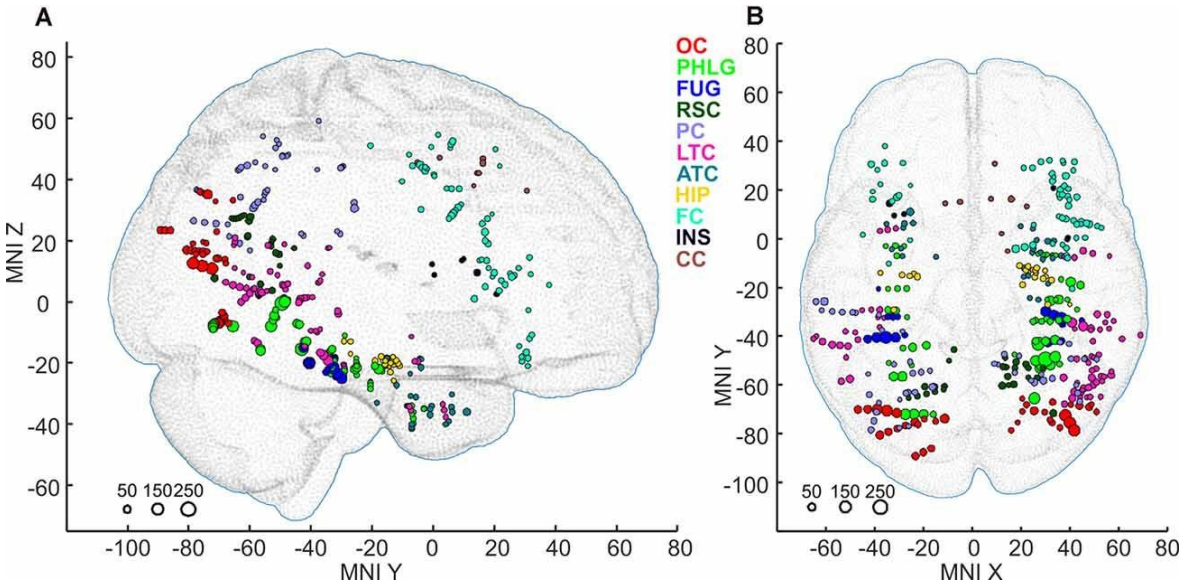
7) LTC – laterální temporální kůra – horní, střední a dolní temporální gyrus (69 kanálů)

8) ATC – přední temporální kůra – amygdala, entorhinální kůra, temporální pól (28 kanálů)

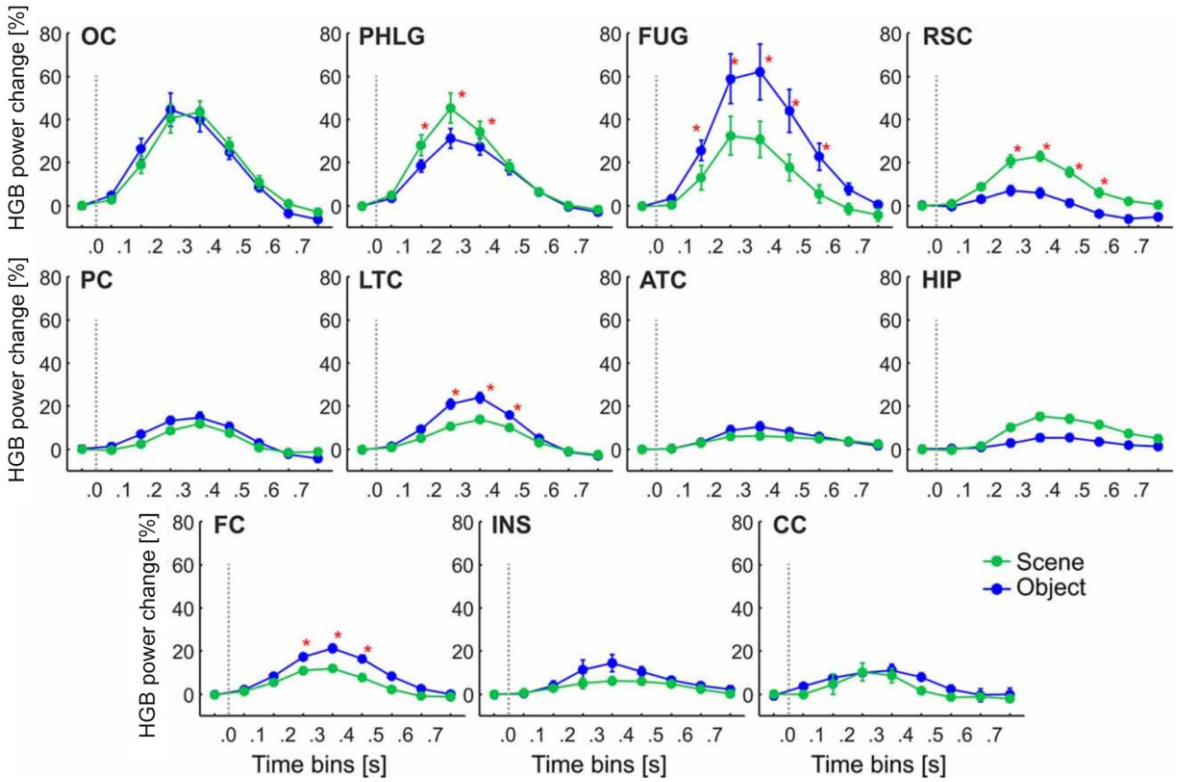
9) FC – frontální kůra (61 kanálů)

10) INS – insula (šest kanálů)

11) CC – cingulární a paracingulární kůra (osm kanálů).

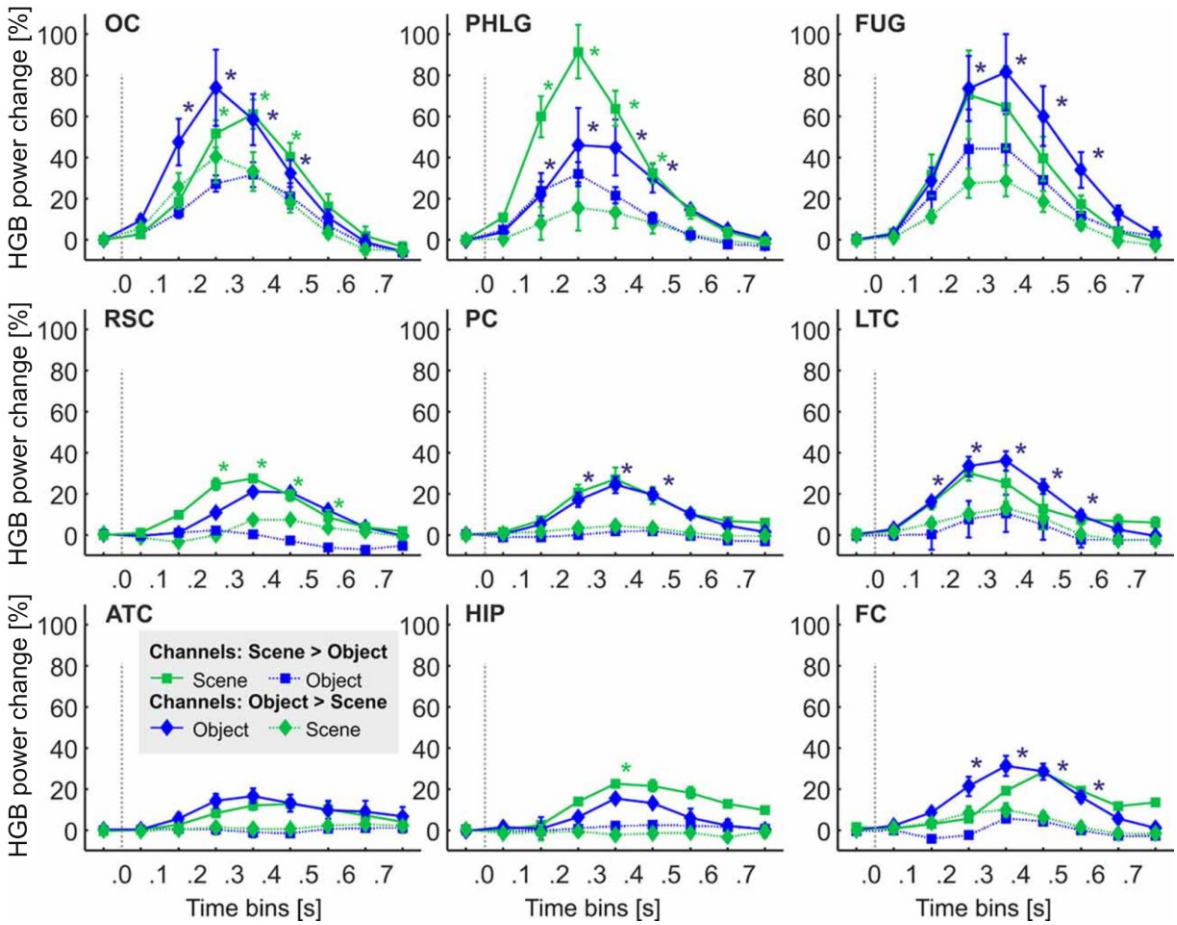


Obr. 22 – **Anatomické rozložení aktivovaných kanálů.** Polohy všech 375 aktivních kanálů reagujících na Scény a/nebo Objekty vynesené ve standardním MNI mozku v sagitálním **(A)** a axiálním **(B)** zobrazení. Velikost každého bodu odpovídá maximální odpovědi každého kanálu (na Scény nebo Objekty), přičemž měřítko vlevo dole je v procentech změny signálu. Kanály jsou označeny různými barvami podle 11 oblastí mozku. Jako podklad jsme použili model hlavy dospělého člověka MNI-ICBM152 ((Dempsey et al., 2015); http://www.ucl.ac.uk/dot-hub). OC – okcipitální, PHLG – parahipokampální a dolní lingvální gyrus, FUG – fusiformní kůra, RSC – retrosplenická kůra, horní lingvální gyrus a precuneus včetně MPA, PC – parietální kůra, HIP – hipokampus, LTC – laterální temporální kůra, ATC – přední temporální kůra, FC – frontální kůra, INS – insula, CC – cingulární a paracingulární kůra. Převzato z (Vlcek et al., 2020).



Obr. 23 – Časový průběh průměrné skupinové odpovědi HGB. Jednotlivé křivky (průměr ± SEM) pro všechny aktivní kanály v závislosti na anatomicky definovaných oblastech mozku a typu podnětu. Červené hvězdičky odrážejí statisticky významný rozdíl mezi odpovědí na Scény (zeleně) a Objekty (modře) v každém časovém úseku (binu) v délce 100 ms. Šedé přerušované svislé čáry označují prezentaci stimulu. Značky na ose x označují středy časových binů, zatímco hodnoty na ose x označují jejich hranice. OC – okcipitální, PHLG – parahipokampální a dolní lingvální gyrus, FUG – fusiformní kůra, RSC – retrosplenická kůra, horní lingvální gyrus a precuneus včetně MPA, PC parietální kůra, HIP – hipokampus, LTC – laterální temporální kůra, ATC – přední temporální kůra, FC – frontální kůra, INS – insula, CC – cingulární a paracingulární kůra. Převzato z (Vlcek et al., 2020).

Tyto oblasti se lišily průměrným časovým průběhem své reakce (Obr. 23). Třífaktorová ANOVA s opakovanými měřeními (kategorie podnětu vs. časový bin vs. oblast mozku) pro všechny kanály ukázala významný vliv všech faktorů a interakcí (třífaktorová interakce: $F_{(80,2912)} = 6{,}71$, $p < 0{,}001$, $\eta^2 = 0{,}16$), s výjimkou hlavního faktoru kategorie podnětu. Obr. 23 ukazuje rozdíly v reakci na obě kategorie pro všechny časové biny a anatomické oblasti s vyznačenou signifikancí. Kanály ve dvou oblastech reagovaly více na Scény než na Objekty; v PHLG od 100 do 400 ms a v RSC od 200 do 600 ms (post hoc test na třífaktorovou interakci). Kanály v ostatních třech oblastech reagovaly významně více na Objekty než na Scény (FUG, 100-600 ms; LTC, 200-500 ms; a FC, 200-500 ms).



Obr. 24 – Časový průběh průměrné skupinové odpovědi HGB v závislosti na selektivitě. Jednotlivé křivky (průměr ± SEM) pro kanály selektivní pro Scénu (čtverce) a selektivní pro Objekt (kosočtverce) v závislosti na anatomicky definovaných oblastech mozku a typu podnětu. Plné čáry označují odpovědi na preferovanou kategorii podnětů, zatímco tečkovaná čára odpovědi na nepreferovanou kategorii. Hvězdičky odrážejí významný rozdíl mezi odpovědí na Scény (zelená) a Objekty (modrá) v každém 100 ms časovém binu (barva hvězdičky ukazuje vyšší selektivitu pro danou kategorii). Stejná konvence jako na Obr. 23. OC – okcipitální, PHLG – parahipokampální a dolní lingvální gyrus, FUG – fusiformní kůra, RSC – retrosplenická kůra, horní lingvální gyrus a precuneus včetně MPA, PC parietální kůra, HIP – hipokampus, LTC – laterální temporální kůra, ATC – přední temporální kůra, FC – frontální kůra, INS – insula, CC – cingulární a paracingulární kůra. Převzato z (Vlcek et al., 2020).

4.2.3 Selektivita kanálů pro scény a objekty a její kortikální distribuce

Abychom vyhodnotili selektivitu odpovědi kanálů, porovnali jsme přímo odpovědi na Scény a Objekty, a to ve všech časových bodech po prezentaci stimulu a v rámci epochy. Většina kanálů (217, 58 %) nevykazovala významné rozdíly mezi oběma kategoriemi. Nicméně 92 (25 %) kanálů reagovalo na Objekty významně více než na Scény a 66 (18 %) kanálů reagovalo významně více na Scény než na Objekty. Toto rozdělení se liší od počtu kanálů prezentovaném v 4.2.2 Aktivované kanály tím, že zde porovnáváme aktivitu kanálů proti

sobě (Scény vs. Objekty), zatímco v předchozím oddílu šlo o porovnání proti základní aktivitě.

Selektivita Scén a Objektů nebyla v mozkových oblastech rozložena rovnoměrně ($\chi^2_{(9,N=158)} = 55.40$, $p < 0.001$). Kanály selektivní pro Scény byly lokalizovány převážně v oblastech PHLG (30 %), RSC (24 %), OC (11 %), ATC (11 %) a HIP (11 %), zatímco kanály selektivní pro Objekty byly hlavně v oblastech LTC (27 %), PC (20 %) a FC (12 %). Protože oblast INS obsahovala pouze jednu selektivní oblast pro Objekty a oblast CC neobsahovala žádné kategoriálně selektivní oblasti, byly obě vyloučeny z dalších analýz.

4.2.3.1. Časová dynamika selektivních kanálů v anatomických oblastech

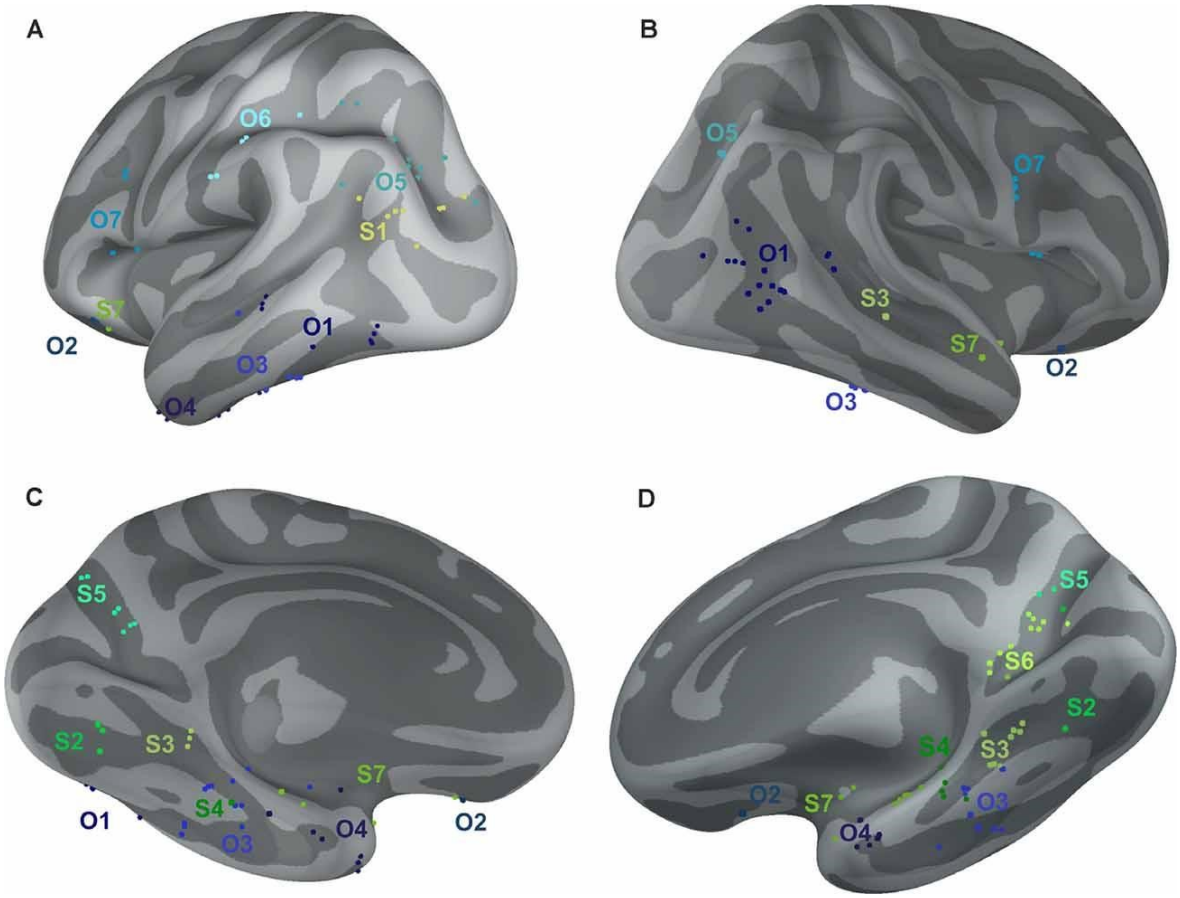
Jednou z výhod analýzy iEEG je možnost analyzovat přesnou časovou dynamiku selektivity pro Scény a Objekty. Počáteční informace o časovém průběhu odpovědi jsme odhalili pomocí analýzy rozdílů odpovědi ve 100ms časových binech. Dvě třífaktorové analýzy ANOVA s opakovanými měřeními (kategorie podnětu vs. časový bin vs. oblast mozku) pro kanály se selektivitou pro Scény a Objekty ukázaly významný vliv všech faktorů a interakcí (obě třífaktorové interakce: $F_{(56,456/656)} > 3,3$, $p < 0,001$, $\eta^2 > 0,2$). Obr. 24 ukazuje rozdíly v odpovědi na obě kategorie pro všechny časové biny a mozkové oblasti s vyznačenou signifikancí. U kanálů selektivních pro Scény (post hoc test na třífaktorovou interakci) byl první rozdíl v reakci na Scény a Objekty v PHLG (100-200 ms), následovaný OC a RSC (200-300 ms). V oblasti HIP se selektivita objevila později (300-400 ms). Pokud jde o délku trvání rozdílu ve významnosti, nejdelší rozdíl byl v oblasti PHLG a RSC (400 ms) a nejkratší v HIP (100 ms). U kanálů selektivních pro Objekty odhalil post hoc test první významné rozdíly v reakci na Objekty a Scény v oblastech OC, PHLG a LTC (100-200 ms), následované PC, FUG a FC (200-300 ms). Nejdelší rozdíl byl v oblasti LTC (500 ms), následovaly oblasti PHLG, OC, FUG a LTC (400 ms) a nejkratší v oblasti PC (300 ms).

4.2.5. Klastrování selektivity kanálů na základě MNI koordinát

Abychom lépe popsali umístění kanálů selektivních pro jednotlivé kategorie a vyhnuli se jakýmkoliv předchozím předpokladům o anatomické lokalizaci, použili jsme algoritmus klastrování "k průměrů" (Engell & McCarthy, 2014). Algoritmus "k průměrů", vysvětlující 70,9 % celkového prostorového rozptylu, rozčlenil 66 kanálů selektivních pro Scény podle jejich souřadnic MNI do sedmi klastrů označených jako S1-S7. Podobně rozdělili 92 kanálů selektivních pro Objekty do klastrů O1-O7, které vysvětlují 70,7 % celkového prostorového rozptylu. Podrobnosti v Tab. 4 a na Obr. 10.

Tab. 4 – Klastry kanálů se specifickou odpovědí na Scény a Objekty. N – počet kanálů v daném klastru, P – počet různých pacientů, od kterých kanály pocházely, Hlavní oblasti – anatomické oblasti poblíž centroidu klastru, tučně v závorkách vyznačená anatomická blízkost k definovaným funkčním oblastem.

Klastr	N	P	Hlavní oblasti
S1	8	2	zadní angulární a střední okcipitální gyrus **(OPA)**
S2	5	3	zadní kolaterální sulkus na spojnici s lingválním sulkem
S3	13	5	lingvální a fusiformní gyrus podél střední části kolaterálního sulku **(PPA)**
S4	6	5	parahipokampální a fusiformní gyrus podél přední části kolaterálního sulku
S5	9	3	precuneus
S6	10	4	horní lingvální gyrus a precuneus vedle retrosplenické oblasti **(MPA)**
S7	15	9	přední hipokampus
O1	25	5	okolí zadní části dolního temporálního sulku **(LOC-LO)**
O2	3	3	orbitofrontální kortex
O3	24	9	oblast kolem předního konce kolaterálního sulku **(LOC-pFS)**
O4	12	7	přední část fusiformního gyru
O5	14	3	zadní části angulárního gyru
O6	5	3	přední část intraparietálního sulku
O7	9	5	okolí dolního frontálního sulku

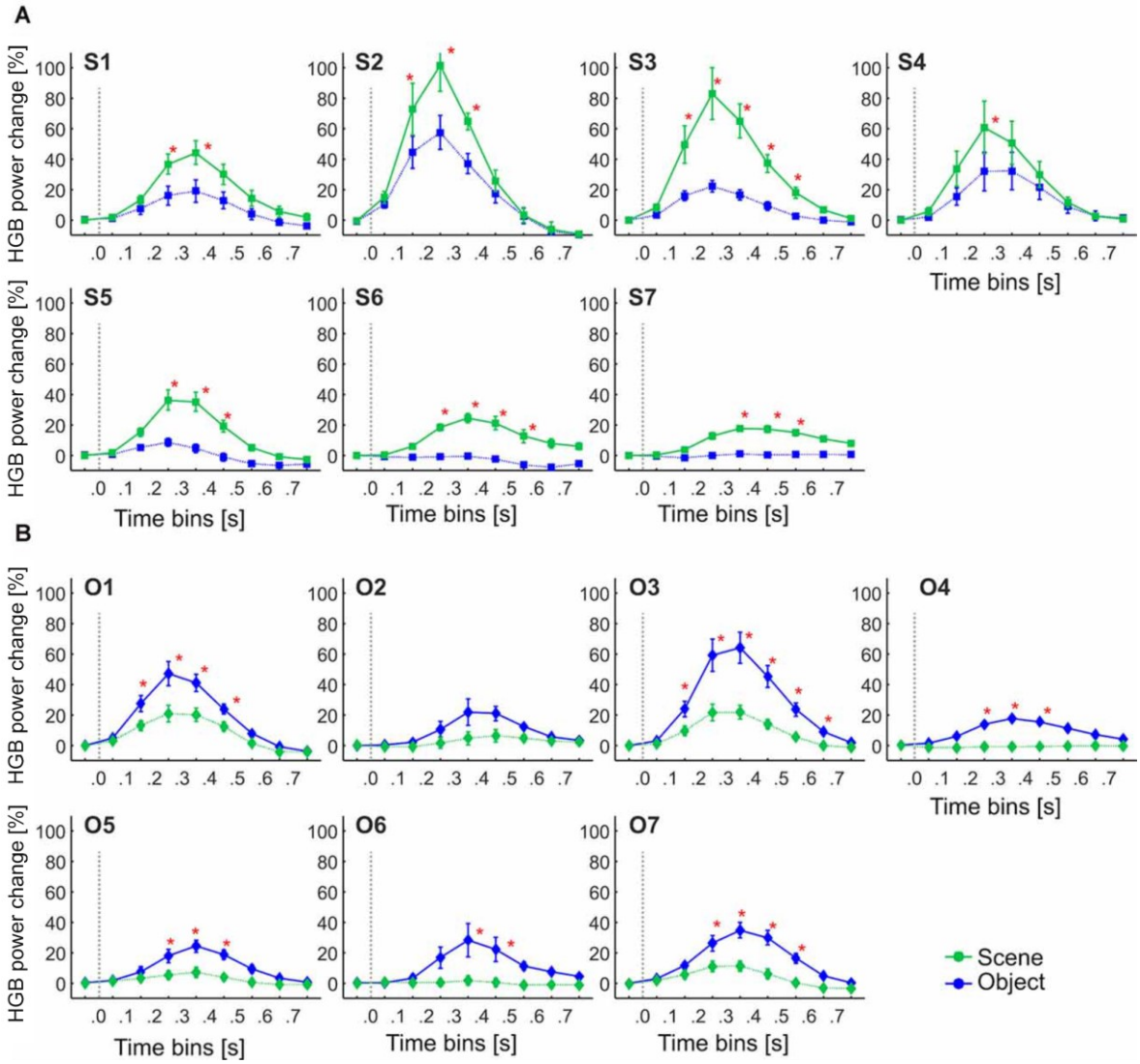


Obr. 25 – Pozice jednotlivých kanálů podle příslušnosti ke klastrům. Odstíny zelené jsou vykresleny pozice všech kanálů reagujících na Scény více než na Objekty (S1-S7). Odstíny modré pozice kanálů reagující na Objekty více než na Scény (O1-O7) vynesené na nafouknutém mozku subjektu FSAverage (vytvořeno pomocí Brainstormu; (Tadel et al., 2011)). Laterální **(A, B)** a mediální **(C, D)** pohled na levou **(A, C)** a pravou **(B, D)** hemisféru. Převzato z (Vlcek et al., 2020).

4.2.5.1. Časová dynamika v klastrech založených na MNI

Naším cílem bylo porovnat časové charakteristiky selektivity pro Scény a Objekty v klastrech s anatomicky definovanými oblastmi. Podobně jako u výše uvedených oblastí mozku jsme začali s analýzou rozdílů odpovědí ve 100ms časových binech. Dvě třífaktorové analýzy ANOVA s opakovanými měřeními (kategorie podnětu vs. časový bin vs. klastr) pro kanály se selekcí Scén a Objektů ukázaly významný vliv všech faktorů a interakcí (obě třícestné interakce: $F_{(48,472/680)} > 3,7$, $p < 0,001$, $\eta^2 > 0,2$). Rozdíly v odpovědi na obě kategorie pro všechny časové biny a oblasti mozku dle klastrů s vyznačenou signifikancí lze vidět na Obr. 26. U kanálů selektivních pro Scény odhalil post hoc test na třífaktorovou interakci první rozdíl v reakci na Scény a Objekty v klastrech S2 a S3 (100-200 ms), následovaly klastry S1, S4, S5 a S6 (200-300 ms), přičemž poslední klastr byl S7 (300-400 ms). Klastr s největším rozdílem mezi oběma kategoriemi byl S3 (500 ms), nejkratší byl v klastru S4 (100 ms). U objektově selektivních kanálů post hoc test odhalil první významné

rozdíly v reakci na Objekty a Scény v klastrech O1 a O3 (100-200 ms, následovaly O4, O5 a O7 (200-300 ms), přičemž poslední klastr byl O6 (300-400 ms). Klastr s největším rozdílem mezi kategoriemi byl O6 (600 ms), následovaný O1 a O7 (400 ms).



Obr 26 – Časový průběh průměrné skupinové odpovědi HGB podle klastrů. Jednotlivé křivky (průměr ± SEM) pro kanály selektivní pro Scény (zeleně) a Objekty (modře) v závislosti na klastrech založených na MNI a typu podnětu. Červené hvězdičky značí významný rozdíl mezi oběma podmínkami v každém 100ms časovém binu. Stejná konvence jako na Obr. 23. **(A)** Klastry kanálů selektivních pro Scény. **(B)** Klastry kanálů selektivních pro Objekty. Převzato z (Vlcek et al., 2020).

4.3. Přepínání interně a externě zaměřené pozornosti

V této studii jsme zkoumali změnu aktivace funkčních mozkových sítí v závislosti na změně zaměření pozornosti na vnější, nebo vnitřní prostředí. Pacienti měli za úkol plnit dva úkoly, z nichž každý soustředil pozornost jiným směrem. Úkoly se (pseudo)náhodně střídaly a pacienti se tedy museli střídavě soustředit na externí vnější stimuly, nebo na interní autobiografickou paměť. Dynamiku mozkových sítí *default mode network* (DMN) a *dorsal attention network* (DAN) jsme hodnotili pomocí změny v relativní síle jednotlivých frekvenčních pásem (*relative band power,* RBP) a dále pomocí metod funkční konektivity.

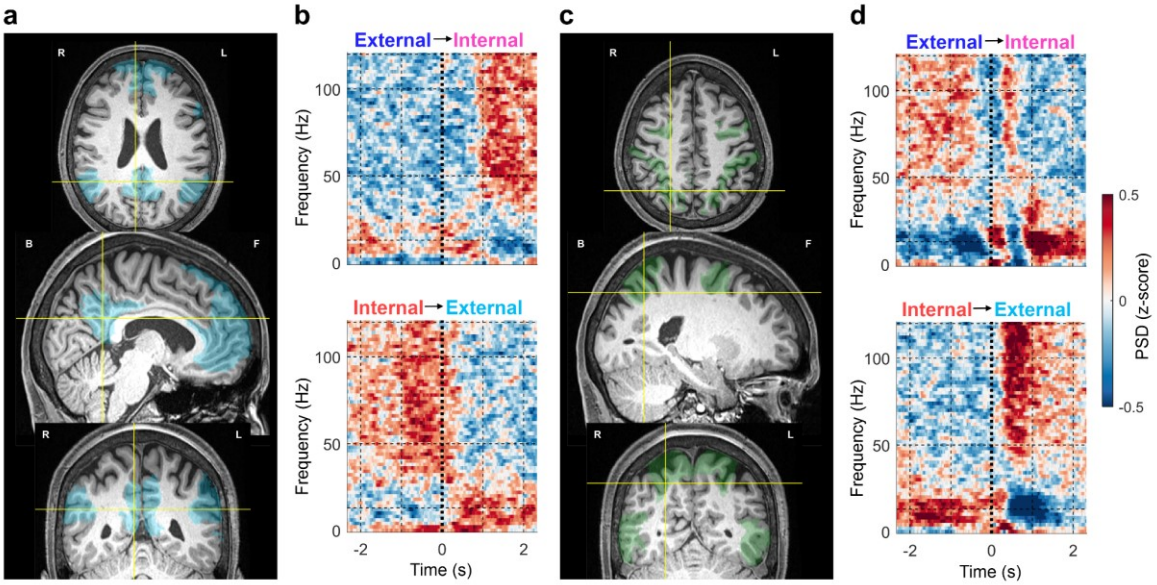
4.3.1. Behaviorální výsledky

Celkem bylo do této studie zahrnuto 25 subjektů s implantovanými elektrodami iEEG, kteří zvládli dokončit/podstoupili paradigma přepínání pozornosti sestávající ze sekvence dvou úkolů: první aktivoval externí (vnější) pozornost, druhý interní (vnitřní) (Obr. 12a, b; podrobněji vizte kapitolu 3.6.1.2.). Z pseudonáhodné posloupnosti obou úkolů jsme extrahovali právě ty dvojice pokusů, během kterých došlo k přepnutí pozornosti z vnitřní na vnější a z vnější na vnitřní (Obr. 12c). Chybovost u úlohy přepínání vnější pozornosti byla velmi nízká (3 ± 1 %, průměr ± SEM u 25 subjektů). Míra chybovosti byla měřena pouze u úlohy zaměřené na vnější pozornost (úloha vizuálního vyhledávání), u které jsme měli k dispozici správnou odpověď (na rozdíl od úlohy vnitřní pozornosti, která sestávala z otázky využívající epizodickou paměť na kterou znali správnou odpověď pouze pacienti). Průměrné reakční časy (RT, "reaction time", průměr ± SEM) v pokusech s přepínáním byly: RT z interního do externího úkolu = 2,8 ± 0,2 s a RT z externího do interního úkolu = 2,4 ± 0,3 s. V následujících analýzách jsme se zaměřili na časový úsek kolem přepínání úkolů v intervalu $t \in [-2{,}3,\ 2{,}3]$ s, kde t = 0 s znamená dokončení předchozího úkolu a současné zahájení nového úkolu.

4.3.2. Ukázky modulace iEEG signálu na jednotlivých kanálech

Nejprve ilustrujeme dynamiku výkonu iEEG signálu pro dva vybrané kanály z jádra DMN (Obr. 27a, b) a DAN (Obr. 27c, d) u jednoho subjektu (označen * v Tab. 1). Bipolárně vztaženou dvojici sousedních elektrodových kontaktů označujeme jednoduše jako „kanál". Spektrogramy aktivity iEEG mozku zprůměrované přes opakování úlohy během přepínání pozornosti umožnily tři zajímavá pozorování: (1) spektrální změny v časové doméně, tj. změnu aktivity iEEG po přepnutí úlohy (t = 0 s); (2) spektrální změny ve frekvenční doméně mezi nízkofrekvenčním výkonem (< 30 Hz) a širokopásmovým vysokofrekvenčním

výkonem (> 50 Hz); a (3) téměř opačný vzorec aktivace mezi DMN a DAN. Tyto změny bylo možné pozorovat i v neupraveném záznamu iEEG během jednotlivých opakování.

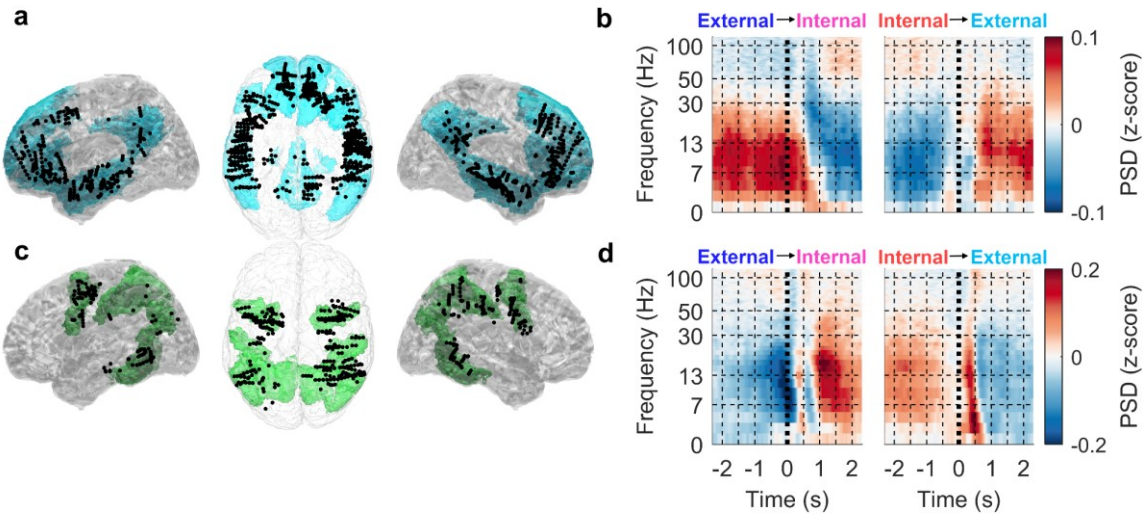


Obr. 27 – Spektrogramy kanálů lokalizovaných v DMN a DAN během přepínání pozornosti. Tyto dva ukázkové kanály iEEG byly současně zaznamenány u téhož subjektu (označen * v Tab. 1). **(a)** Vybraný iEEG kanál lokalizovaný v DMN síti (konkrétně v zadní cingulární kůře). Umístění iEEG kanálu (žlutý křížek) je názorněno v mozkových řezech specifických pro daný subjekt (v pořadí ze shora dolů axiální, sagitální, koronální). **(b)** Průměrné spektrogramy opakování úlohy (N opakování = 60) pro přepínání vnější-vnitřní pozornosti (horní graf) a přepínání vnitřní-vnější pozornosti (dolní graf). K přepnutí úlohy došlo v čase t = 0 s. **(c, d)** Stejný zápis jako v a a b pro vybraný kanál z DAN (konkrétně v intraparietálním sulku). Kanály DMN a DAN vykazují téměř opačné vzorce aktivace. Převzato z (Hammer et al., 2024).

4.3.4. Změny spektrálního výkonu DMN a DAN

Zde jsme zkoumali změny spektrálního výkonu DMN a DAN na úrovni sítě (Obr. 28). Síťové spektrogramy jsme vypočítali pomocí krátkodobé Fourierovy transformace (STFT; podrobněji viz Metody) jako průměr všech spektrogramů zprůměrovaných opakování úlohy z kanálů přiřazených buď k DMN (počet kanálů, "*number of channels*", NC = 741, počet pacientů, "number of patients", NP = 24), nebo k DAN (NC = 297, NP = 24). Obě sítě vykazovaly antagonistické aktivace popsané výše, zde však demonstrované na úrovni sítě. Všimněte si, že v této fázi jsme neprovedli žádný jiný výběr kanálů než ten, který vycházel z jejich lokalizace (Obr. 28a, c).

V následných analýzách jsme pro kvantifikaci změn relativního síly frekvenčního pásma (RBP) mezi podmínkami přepínání pozornosti rozdělili časově rozlišené výkonová spektra do šesti nepřekrývajících se frekvenčních pásem: delta (0,1-3 Hz), theta (4-7 Hz), alfa (8-12 Hz), beta (13-30 Hz), pásmo nízké gama (31-48 Hz) a HGB (52-120 Hz).



Obr. 28 – Spektrální změny DMN a DAN během přepínání pozornosti. DMN a DAN byly definovány na základě parcelace mozku Yeo-7. **(a)** Levý laterální, axiální a pravý laterální pohled. Kanály iEEG (černé tečky) lokalizované do DMN (zvýrazněné modře) zakreslené na šabloně MNI mozku (colin27, šedě). Všimněte si, že pozice kanálů byla v každém pohledu pro lepší vizualizaci promítnuta dopředu (ve skutečnosti byly lokalizovány hluboko v mozku). Levé/pravé laterální pohledy obsahují kanály pouze z levé/pravé hemisféry. **(b)** Průměrné spektrogramy všech kanálů iEEG přiřazených k DMN (741 kanálů, 24 subjektů). Každý spektrogram představuje časovou (osa x) a frekvenční (osa y) výkonovou spektrální hustotu (PSD; barevně odlišeno). Všimněte si nelineárního, logaritmického měřítka frekvenční osy. Vlevo: přepínání vnější pozornosti na vnitřní (svislá tečkovaná čára v bodě t = 0 s označuje čas přepnutí úlohy). Vpravo: přepínání pozornosti z vnitřní na vnější. **(c, d)** Stejný zápis jako v bodech a a b, ale pro DAN (zvýrazněno zeleně; 297 kanálů iEEG, 24 subjektů). U obou sítí lze nejvýraznější rozdíly mezi vnějším a vnitřním přepínáním pozornosti pozorovat u nízkofrekvenčního výkonu (< 30 Hz). Převzato z (Hammer et al., 2024).

4.3.5. DMN během přepínání pozornosti

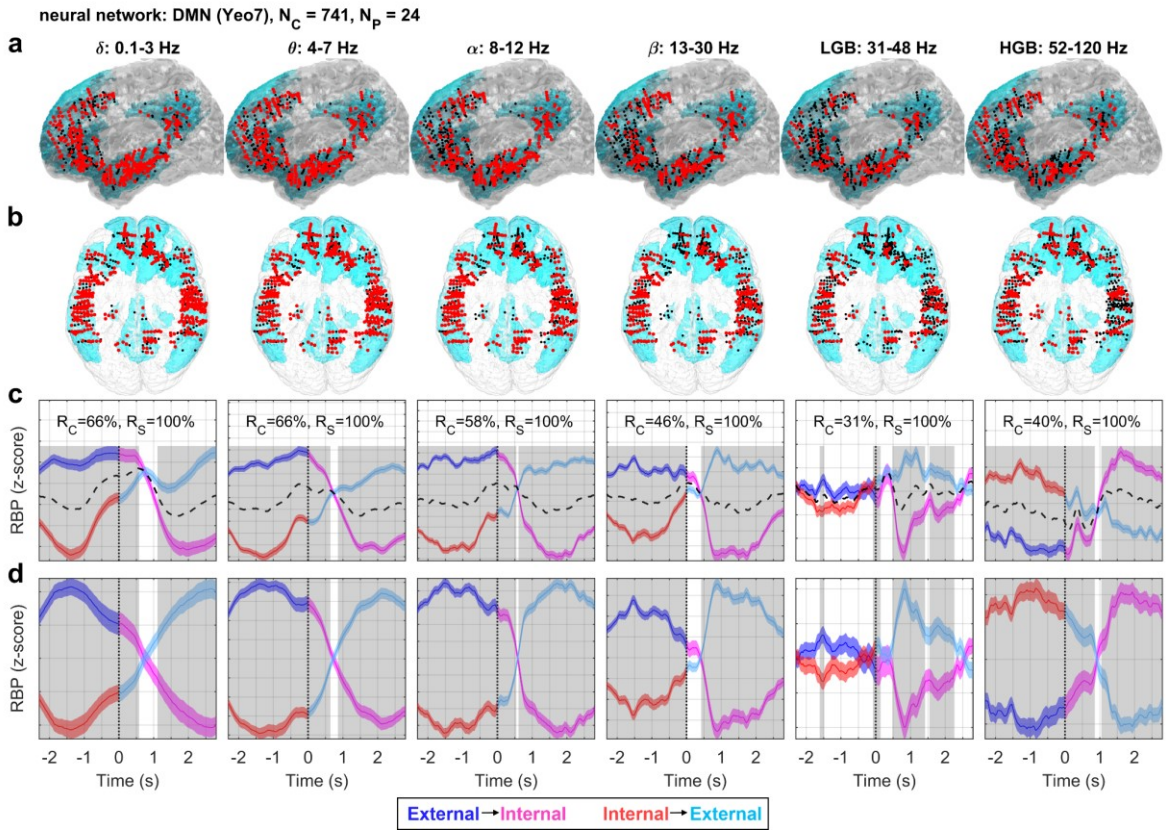
V DMN byl pozorován konzistentní a interpretovatelný vzorec aktivací (Obr. 29). Rozsáhlá DMN zahrnovala 741 kanálů (od 24 subjektů). Protože prostorové rozložení „významných kanálů“ (tj. kanálů, u nichž se RBP mezi podmínkami přepínání pozornosti významně lišila) mohlo být v zásadě zcela odlišné pro každé ze šesti výše uvedených frekvenčních pásem, uvedli jsme také jejich prostorovou topologii (Obr. 29a, b).

Nejvýraznější rozdíly mezi podmínkami přepínání pozornosti (Obr. 29c) byly zjištěny v pásmech delta, theta, alfa a beta. Tato pásma označujeme jako nízkofrekvenční pásma (< 30 Hz). Poměr významných kanálů byl v pásmech delta, theta a alfa více než 50%. Pozorovali jsme významné rozdíly mezi úkoly vnitřní a vnější pozornosti ($P < 0{,}001$, false discovery rate (FDR) korigovaná na vícenásobné testování napříč časem pokusů a různými frekvenčními pásmy). U úlohy vnitřní pozornosti jsme pozorovali zvýšení HGB a snížení nízkofrekvenčních pásem (a naopak během úlohy vnější pozornosti).

Relativní nárůst HGB a současný pokles v nízkofrekvenčních pásmech lze interpretovat jako známku kortikální aktivace. Naopak relativní pokles HGB a současný nárůst nízkofrekvenčních pásem lze interpretovat jako známku kortikální deaktivace.

Zajímavý aktivační vzorec, zejména v kontextu opačných změn spektrálního výkonu v nízkofrekvenčních pásmech a HGB, byl zjištěn v pásmu low-gamma. Zatímco v ostatních pásmech (nízkofrekvenčních pásmech a HGB) došlo po přepnutí úlohy k obrácení aktivity (kolem t = 0,6 s) u podmínek vnější-vnitřní a vnitřní-vnější, aktivita v pásmu low-gamma silně a významně poklesla, ale pouze u úlohy vnitřní pozornosti po přepnutí úlohy (nikoliv u úlohy vnitřní pozornosti před přepnutím pokusu). Aktivita pásma low-gamma byla tedy na rozdíl od aktivity ostatních pásem silně asymetrická vzhledem k bodu přechodu. Poměr významných kanálů v pásmu low-gamma byl také nejnižší ze všech pásem (32 %). Funkční význam a interpretace tohoto vzorce aktivity v pásmu low-gamma jsou méně jasné.

Odečetli jsme také nespecifickou odezvu (společnou pro oba stavy; Obr. 29c, černá čárkovaná křivka), abychom zvýraznili rozdíly a načasování obou stavů přepínání pozornosti (Obr. 29d). Výsledné křivky by tedy neměly být přímo interpretovány ve smyslu aktivace/deaktivace. Spíše poskytují lepší vizualizaci antagonistické aktivity a načasování zvratu aktivity během přepínání pozornosti v nepřítomnosti společné, nespecifické aktivity (která souvisela se současnou vizuální prezentací nového podnětu a stisknutím tlačítka v čase t = 0 s).



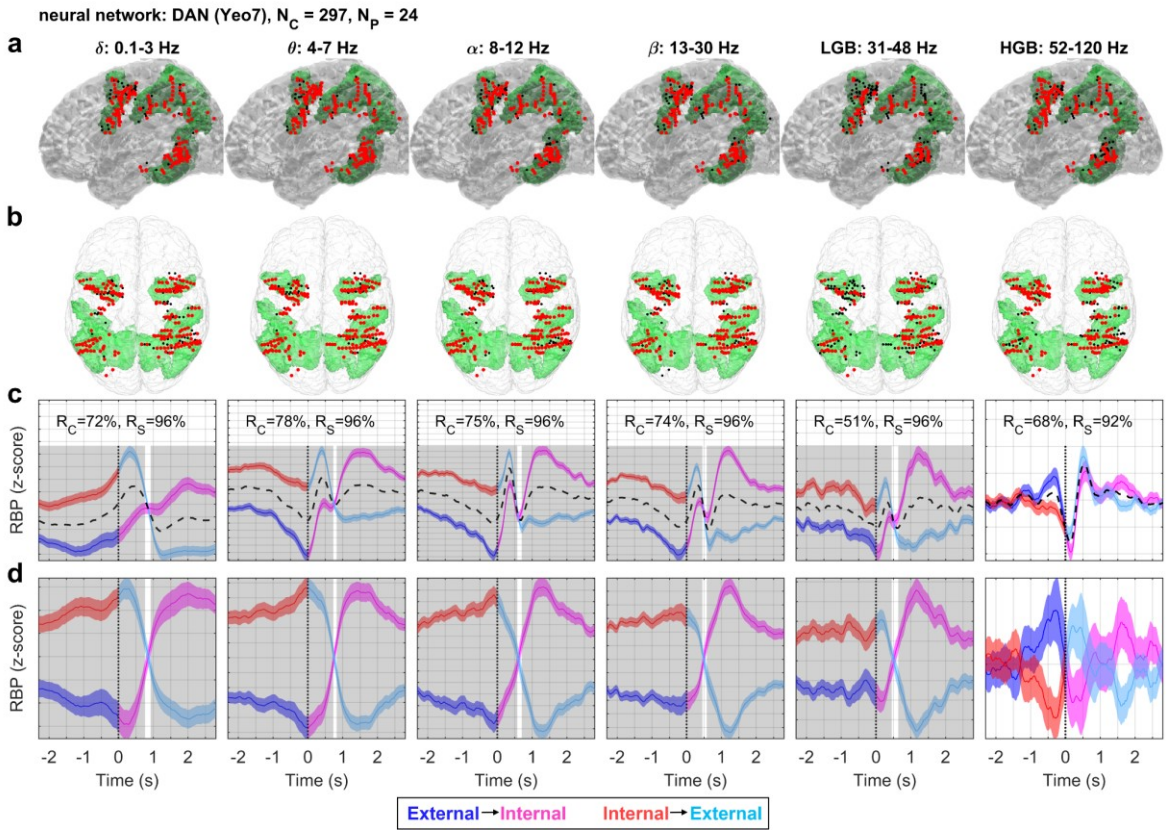
Obr. 29 – Aktivita DMN během přepínání pozornosti. Celkový počet kanálů iEEG přiřazených této síti byl NC = 741 od NP = 24 subjektů. Sloupce: RBP v různých frekvenčních pásmech označených názvem. Řádky: **(a)** Levý laterální a **(b)** axiální pohled na iEEG kanály promítnuté na šablonu MNI mozku se světle modře zvýrazněnou sítí DMN. U levého laterálního pohledu byly kanály z obou hemisfér promítnuty dopředu pro lepší vizualizaci. Každý kanál iEEG byl klasifikován buď jako významný (tj. s významně odlišnou aktivitou mezi pokusy obou podmínek přepínání pozornosti, $P < 0,05$, korigováno na FDR) (větší červené tečky), nebo nevýznamný (menší černé tečky). **(c)** Jednotlivé grafy: průměr modulace RBP (osa y) v čase (osa x) pro podmínky přepínání pozornosti z vnějšího na vnitřní (modro-purpurová křivka) nebo z vnitřního na vnější (červeno-azurová) vypočítaný pro všechny významné kanály (křivka grafu: průměr ± SEM). Logikou této změny barev bylo zdůraznit přepínání úkolů; purpurová a červená označují úkol vnitřní pozornosti, zatímco modrá a azurová úkol vnější pozornosti. Čas t = 0 s (svislá tečkovaná čára) představuje čas přepnutí úlohy. Nespecifická aktivita (černá tečkovaná křivka) byla vypočtena jako průměr za obě podmínky. Významnost rozdílu mezi podmínkami přepínání pozornosti na úrovni sítě (zvýrazněno šedě) byla hodnocena přes zprůměrované kanály zahrnující aktivace sítě ($P < 0,001$, FDR korekce). Měřítko y bylo upraveno pro každý dílčí graf (všimněte si rozteče mřížky y, kde se posun každé čáry mřížky rovná 0,025 z-skóre). RC = poměr významných kanálů iEEG v každé neuronové síti; RS = poměr různých subjektů/pacientů s alespoň jedním významným kanálem. **(d)** Jednotlivé grafy: Modulace RBP vzhledem k nespecifickým aktivacím. Nespecifické aktivace, společné pro oba stavy (čárkované černé křivky v C), byly odečteny jak od stavu vnější-vnitřní (modrá a purpurová křivka), tak od stavu vnitřní-vnější (červená a purpurová křivka), čímž se zvýraznilo načasování přepínacího vzorce v každém frekvenčním pásmu. U nízkofrekvenčního výkonu (< 30 Hz) byl zjištěn robustní vzorec přepínání s inverzní aktivací HGB. Převzato z (Hammer et al., 2024).

4.3.6. DAN během přepínání pozornosti

U DAN byl pozorován opačný vzorec aktivace než u DMN (Obr. 30). DAN byla vzorkována 297 kanály od 24 subjektů. Největší rozdíl mezi podmínkami přepínání pozornosti na úrovni skupiny byl opět zjištěn v nízkofrekvenčních pásmech. Výkon nízkofrekvenčního pásma v DAN během úkolu vnější pozornosti byl utlumen a naopak se zvýšil během úkolu vnitřní pozornosti. HGB vykazoval opačný vzorec aktivace, se zvýšením aktivity během úkolu vnější pozornosti a relativním snížením během úkolu vnitřní pozornosti, ačkoli rozdíly mezi podmínkami přepínání pozornosti nebyly významné ($P > 0{,}001$).

Po prezentaci nového podnětu došlo k silné přechodné aktivitě v HGB ($t = 100$-200 ms). Předpokládáme, že tyto rychlé změny v aktivitě HGB odpovídají stisknutí tlačítka v čase $t = 0$ s, kdy došlo ke krátké deaktivaci DAN a aktivaci motorické kůry. Současně se stisknutím tlačítka došlo k prezentaci nového podnětu, což vedlo k rychlému nárůstu HGB s vrcholem kolem $t = 500$ ms.

Vzhledem k přechodné, evokované aktivitě spojené s prezentací podnětů nebylo vždy zřejmé, kdy k přepnutí došlo. Pro lepší ilustraci (Obr. 30d) jsme odečetli společnou aktivaci (tj. společnou pro oba stavy přepínání pozornosti) – čárkovanou černou křivku na Obr. 30c.

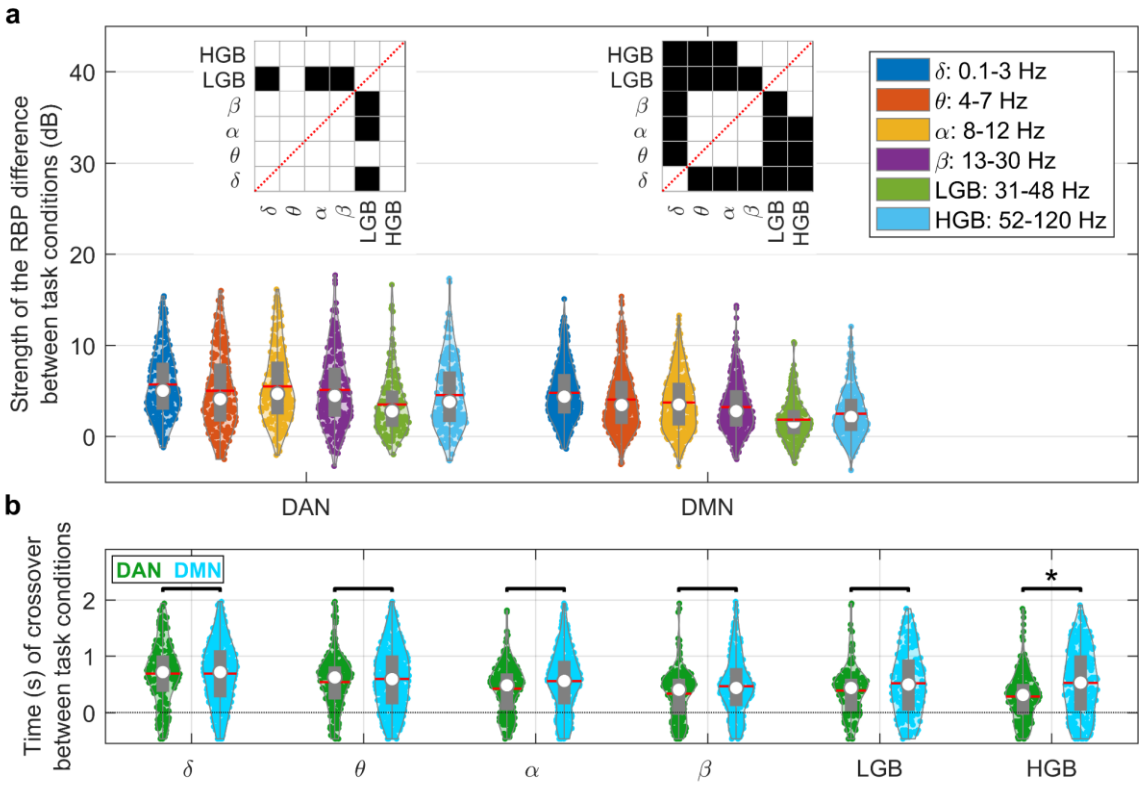


Obr. 30 – Aktivita DAN během přepínání pozornosti. Celkový počet iEEG kanálů (sousedních bipolárních kontaktních párů) přiřazených k této síti byl N_C = 297 od NP = 24 subjektů. Stejné konvence jako na Obr. 29. Sloupce: relativní síla pásma (RBP) v různých frekvenčních pásmech označených názvem. Řádky: **(a)** Levý laterální a **(b)** axiální pohled na iEEG kanály promítnuté na šablonu MNI mozku se zeleně zvýrazněnou sítí DAN. Každý kanál iEEG byl klasifikován buď jako významný (tj. s významně odlišnou aktivitou mezi pokusy obou podmínek přepínání pozornosti, P < 0,05, korigováno na FDR) (větší červené tečky), nebo nevýznamný (menší černé tečky). **(c)** Jednotlivé grafy: průměr modulace RBP (osa y) v čase (osa x) pro podmínky přepínání pozornosti z vnějšího na vnitřní (modro-purpurová křivka) nebo z vnitřního na vnější (červeno-azurová) vypočítaný pro všechny významné kanály (křivka grafu: průměr ± SEM). Čas t = 0 s (svislá tečkovaná čára) představuje čas přepnutí úlohy. Nespecifická aktivita (černá tečkovaná křivka) byla vypočtena jako průměr v obou podmínkách. Významnost rozdílu mezi podmínkami přepínání pozornosti na úrovni sítě (zvýrazněno šedě) byla hodnocena nad zprůměrovanými kanály zahrnujícími aktivace sítě (P < 0,001, FDR korekce). Měřítko y bylo upraveno pro každý dílčí graf (všimněte si rozteče mřížky y, kde se posun každé čáry mřížky rovná 0,025 z-skóre). RC = poměr významných kanálů iEEG v každé neuronové síti; RS = poměr různých subjektů s alespoň jedním významným kanálem. **(d)** Jednotlivé grafy: Modulace RBP po odečtení nespecifických aktivací, společných pro oba stavy (čárkované černé křivky v C). Byl zjištěn robustní reverzní vzorec, zejména pro nízkofrekvenční výkon (< 30 Hz), inverzní k aktivitě DMN. Převzato z (Hammer et al., 2024).

4.3.7. Velikost rozdílu relativní síly pásma během přepínání pozornosti

Celkově jsme zatím potvrdili antagonistické chování obou sítí, pokud jde o jejich aktivace/deaktivace během přepínání pozornosti. Novým pozorováním byla robustní a vysoce reprodukovatelná neuronální dynamika přepínání pozornosti v nízkofrekvenčních pásmech (< 30 Hz), kterým byla v literatuře věnována menší pozornost než HGB. Abychom ověřili vizuální pozorování, že největší rozdíly v přepínání pozornosti byly v nízkofrekvenčních pásmech, vypočítali jsme průměrnou „velikost rozdílu RBP“ mezi podmínkami (vizte 3.7.4.2.2 Velikost rozdílu v relativní síle frekvenčního pásma mezi externí a interní úlohou) jako průměr v čase pro každý kanál a frekvenční pásmo (Obr. 31a). U DMN byla velikost rozdílu RBP mezi oběma podmínkami vyšší v nízkofrekvenčních pásmech oproti HGB ($P < 0{,}001$, dvouvýběrový Wilcoxonův rank sum test). U DAN byly nejvýraznější rozdíly zjištěny rovněž v nízkofrekvenčních pásmech, i když nebyly významně větší než u HGB ($P > 0{,}001$).

Ve výše uvedených analýzách jsme neprováděli žádné vyřazení pokusů nebo epoch. Abychom zmírnili možné obavy ohledně role artefaktů v datech iEEG, zopakovali jsme analýzu RBP včetně odmítnutí dat. Aktivace RBP DMN a DAN byly téměř identické, což lze vysvětlit velkým počtem pokusů a kanálů zahrnujících aktivitu na úrovni sítě a poměrně nízkou náchylností iEEG k artefaktům obecně (Ball et al., 2009). Podobně, abychom se ujistili, že RBP byla správně (i když ne nutně optimálně) odhadnuta pomocí STFT s proměnlivou velikostí okna, zopakovali jsme analýzu RBP pomocí Morletovy waveletové transformace, což opět vedlo k velmi podobným výsledkům (korelační koeficient mezi RBP odhadnutou pomocí STFT a vlnkové transformace byl $0{,}90 \pm 0{,}05$ pro DMN a $0{,}93 \pm 0{,}03$ pro DAN; průměr ± SEM ve všech frekvenčních pásmech a podmínkách.



Obr. 31 – **Velikost rozdílu RBP a načasování přechodu mezi vnější a vnitřní orientací pozornosti. (a)** Síla neuronální reprezentace během přepínání pozornosti. Velikost rozdílu RBP (v dB) mezi přepínáním orientace pozornosti z vnější na vnitřní a z vnitřní na vnější byla vypočtena ve všech významných kanálech v daném frekvenčním pásmu jako logaritmicky transformovaný průměr v celém časovém intervalu od -2,3 s do 2,3 s. Šířka houslových grafů představuje rozložení dat v jednotlivých kanálech (barevné tečky), průměr je označen červenou čarou, medián bílým kroužkem a šedé boxy představují mezikvartilové rozpětí. V obou sítích byl největší rozdíl pozorován v nízkých frekvencích (< 30 Hz), ale také v HGB (52-120 Hz). Malý rozdíl RBP byl pozorován v pásmu nízkofrekvenční gama frekvence (LGB, 31-48 Hz). Šachovnice nad chybovými sloupci představují významnost rozdílu (černá: P < 0,001; bílá: P > 0,001, FDR korigováno) mezi jednotlivými pásmy hodnocenou Wilcoxonovým testem zprůměrovaných aktivit RBP kanálů. **(b)** Rozložení bodů křížení neuronální aktivity mezi přepínáním orientace pozornosti z vnější na vnitřní a z vnitřní na vnější pro DAN (zeleně) a DMN (azurově). Stejná notace pro houslové grafy jako v a, každá tečka představuje čas přechodu jednoho kanálu RBP mezi podmínkami úlohy. K přepínání docházelo významně rychleji (P < 0,001, FDR korekce) v DAN než v DMN, ale pouze v HGB. Převzato z (Hammer et al., 2024).

4.3.8. Čas překřížení neuronální aktivity

Pro každou síť a každý RBP jsme zkoumali, zda existuje nějaký rozdíl v načasování přechodu RBP během přepínání pozornosti (Obr. 31b). Naší hypotézou bylo, že rychlejší nábor sítě vede k rychlejšímu překřížení (nebo inverzi) její aktivity. Při porovnání DMN a DAN byly zjištěny významné rozdíly v rozložení bodů překřížení v HGB (P < 0,001, dvouvýběrový Wilcoxonův testem, FDR korigováno pro vícenásobné testování v různých

frekvenčních pásmech), ale (překvapivě) ne v nízkofrekvenčních pásmech. Průměrný rozdíl bodů křížení mezi DMN a DAN v HGB byl 220 ms, což dobře odpovídá výsledkům jiných studií o rozdílech v časování mezi DMN a DAN (podrobněji v diskuzi).

4.3.9. Funkční konektivita mezi DMN a DAN

Nakonec jsme zkoumali funkční konektivitu mezi DMN a DAN (Obr. 32). Zvolili jsme dva různé, daty podložené a běžně používané přístupy: *phase locking value* (PLV) jako míru neorientované konektivity a orientovanou konektivitu založenou na vícerozměrném autoregresním modelu (MVAR): směrovou přenosovou funkci (DTF), částečnou usměrněnou koherenci (PDC) a Grangerovu-Gewekeho kauzalitu (GGC). Vzhledem k velkému počtu odhadů konektivity spočíval jeden z důvodů pro výběr této konkrétní sady v jejich odlišných charakteristikách: PLV je založena výhradně na fázové synchronizaci signálů iEEG, zatímco míry orientované konektivity založené na modelu MVAR zohledňují jak fázi, tak amplitudu signálů.

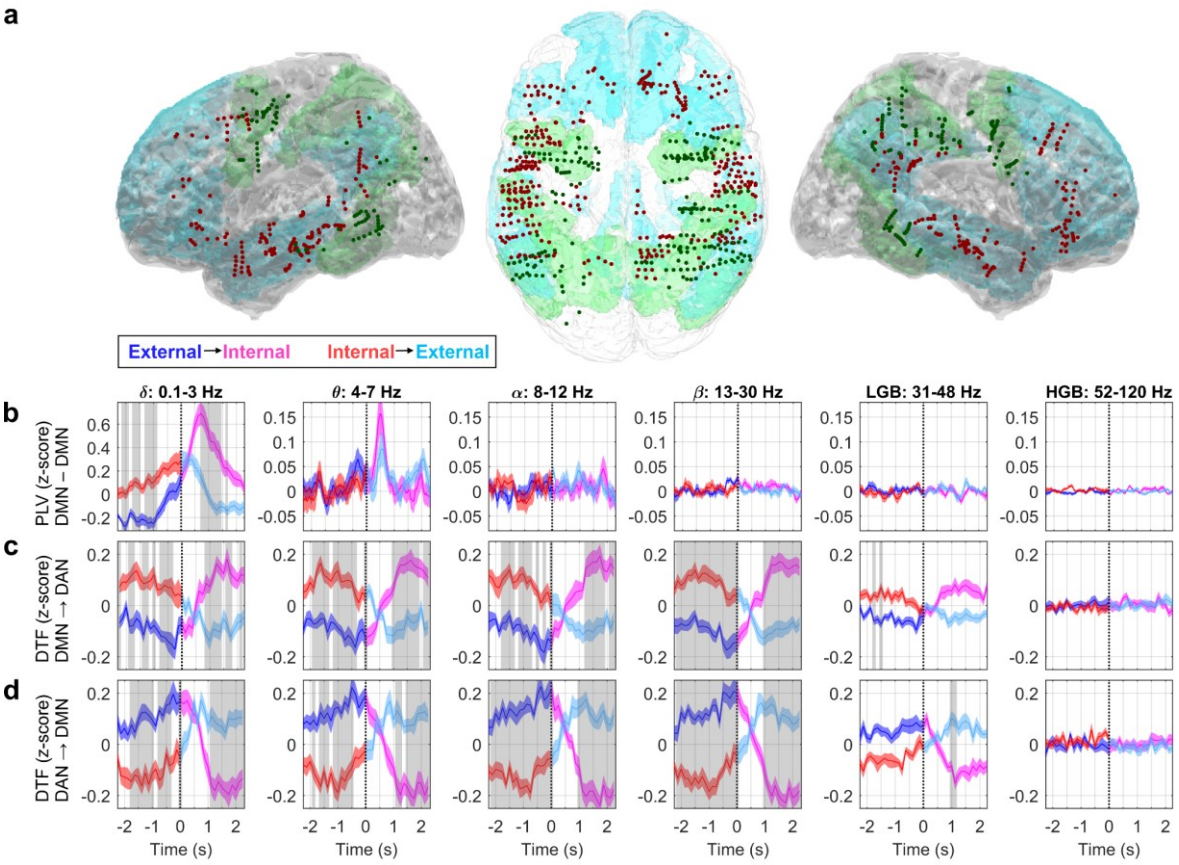
Funkční konektivita byla hodnocena v různých frekvenčních pásmech mezi všemi dvojicemi kanálů z DMN a DAN pro každý subjekt zvlášť (viz Metody). Vybrali jsme pouze ty subjekty, které měly alespoň pět významných kanálů v obou sítích (abychom vyloučili subjekty s velmi řídkým vzorkováním sítí). Kanály mohly být významné v kterémkoli ze šesti frekvenčních pásem. Tato kritéria splnilo 17 subjektů, což zahrnuje 465 kanálů v DMN (N kanálů/subjekt = 27 ± 3, průměr ± SEM) a 235 kanálů v DAN (N = 14 ± 2) (Obr. 32a). Významnost rozdílu mezi podmínkami přepínání pozornosti byla hodnocena napříč subjekty (porovnání 17 průměrných hodnot DMN každého subjektu mezi oběma podmínkami) v každém časovém kroku ($P < 0{,}001$, FDR korigováno pro vícenásobné testování napříč časovými kroky a frekvenčními pásmy).

Významné rozdíly v PLV mezi podmínkami přepínání pozornosti byly zjištěny pouze ve frekvenčním pásmu delta (Obr. 32b), kde byla PLV pro úkol interně orientované pozornosti významně vyšší než pro úkol externě orientované pozornosti. Další výrazná modulace PLV byla zjištěna v pásmu theta s jasným vrcholem v čase t = 0,5 s, který se shoduje s body přechodu DTF (Obr. 32c, d) a časově mírně předchází bodu přechodu RBP v tomto frekvenčním pásmu (srovnání pásma theta na Obr. 33b). Vyšší frekvenční pásma vykazovala desynchronizaci s mnohem menšími PLV. Vyšší PLV v nízkofrekvenčních pásmech (0-7 Hz) mohou naznačovat komunikaci mezi sítěmi v době přepínání pozornosti.

DTF (a PDC i GGC) byly počítány v klouzavých oknech, aby byla zachycena časová dynamika, a to fitováním vícerozměrného autoregresního modelu (MVAR) na úrovni jednoho subjektu. Nejprve jsme potvrdili, že model MVAR je schopen odpovídat změnám

RBP: korelační koeficient mezi RBP odhadnutým pomocí STFT a modelem MVAR byl 0,95 ± 0,01 (průměr ± SEM v šesti frekvenčních pásmech a obou sítích). Změny DTF související s úkolem byly širokopásmové a převážně v nízkofrekvenčních pásmech (Obr. 32c, d), u nichž se DTF z DMN do DAN ($DTF_{DMN \rightarrow DAN}$) významně zvýšila během úkolu zaměřeného na vnitřní pozornost a snížila během úkolu zaměřeného na vnější pozornost (Obr. 32c), přičemž křížení nastalo kolem t = 0,5 s. Opačný vzorec byl pozorován u $DTF_{DAN \rightarrow DMN}$, u níž byly zjištěny vyšší hodnoty během úkolu zaměřeného na vnější pozornost než během úkolu zaměřeného na vnitřní pozornost (Obr. 32d). V HGB byla modulace DTF malá nebo žádná. Podobné výsledky byly pozorovány u PDC a GGC.

Zajímavé je, že v pásmech alfa a theta časování přechodu DTF mezi podmínkami přepínání pozornosti předcházelo přibližně o 100 ms časování přechodu RBP odhadnutého stejným modelem MVAR (porovnání Obr. 32c, d). Výsledky naznačují silnější směr toku informací z aktivované sítě do deaktivované než naopak.

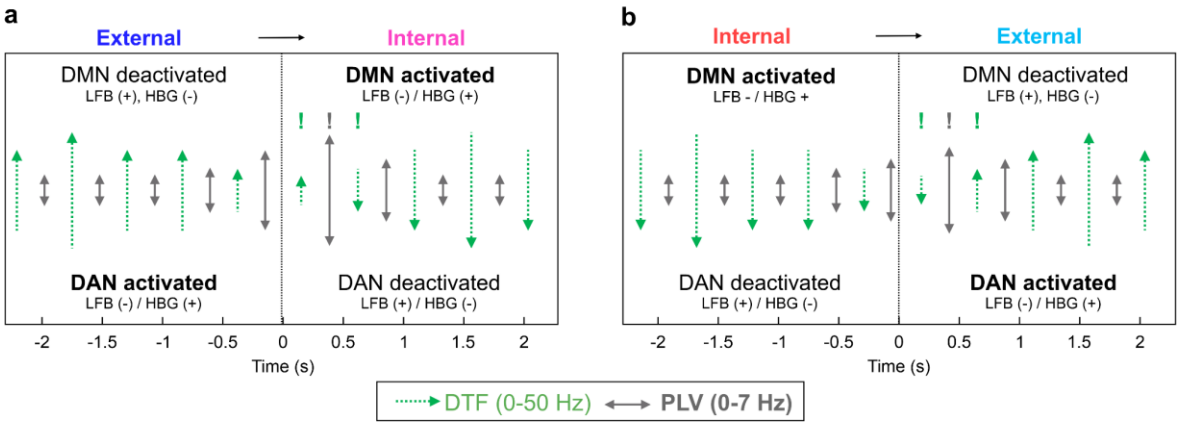


Obr. 32 – Funkční propojení mezi DMN a DAN během přepínání pozornosti. Funkční konektivita byla hodnocena pomocí PLV a DTF. Do analýzy bylo zahrnuto sedmnáct subjektů s alespoň pěti významnými kanály v každé síti. **(a)** Levá laterální, axiální a pravá laterální projekce kanálů iEEG na šablonu MNI mozku se zvýrazněnými neuronovými sítěmi (DMN – modrá, DAN – zelená) a významnými kanály (DMN – tmavě červené, DAN – tmavě zelené tečky). **(b)** PLV mezi DMN a DAN v šesti různých frekvenčních pásmech (označených jejich názvy). Významné rozdíly v distribucích mezi podmínkami přepínání pozornosti ($P < 0{,}001$, FDR korekce) vyznačeny šedými obdélníky. Každý dílčí graf: Velký průměr časově rozlišených (osa x) PLV (osa y) pro podmínky přepínání pozornosti z vnějšího na vnitřní (modro-purpurová křivka) nebo z vnitřního na vnější (červeno-azurová křivka) (pásmo grafu: průměr ± SEM). Čas $t = 0$ s (svislá tečkovaná čára) představuje čas přepnutí úlohy. **(c, d)** Směrovaná konektivita byla měřena pomocí DTF z DMN do DAN (c) a z DAN do DMN (d) pro oba stavy přepínání pozornosti. Stejné zápisy jako v bodě b. PLV i DTF vykazovaly nejsilnější účinky v nízkých frekvencích (< 30 Hz), což naznačuje jejich funkční význam v komunikaci mezi sítěmi. Převzato z (Hammer et al., 2024).

4.3.10. Shrnutí hlavních výsledků

Hlavní výsledky shrnujeme v jednoduchém diagramu (Obr. 33). Když byla síť deaktivovaná, v její aktivitě převládaly pomalejší frekvence, zatímco v aktivovaném stavu byly oscilace iEEG mnohem rychlejší. Ve schématu znázorňujeme směr toku informací určený orientovanou (DTF) konektivitou (Obr. 33, červené šipky) i neorientovanou, funkční konektivitu měřenou PLV (Obr. 33, šedé dvojité šipky). Směr toku informací

(ve frekvencích < 50 Hz) byl od aktivované sítě k deaktivované síti. V době zvratu aktivace sítě jsme pozorovali vyšší PLV pro nejnižší frekvence (0-7 Hz), což naznačuje možnou komunikaci mezi sítěmi.



Obr. 33 – Schéma aktivace a interakce DMN a DAN během přepínání pozornosti. (a) Souhrnné schéma hlavních výsledků pro přepínání vnější a vnitřní pozornosti. Aktivace/deaktivace sítě je vyznačena v textu schématu. Při aktivaci sítě (*activated* – tučným písmem) jsme pozorovali zvýšení výkonu (+) v HGB a snížení (-) v nízkofrekvenčních pásmech (a naopak u deaktivované sítě). Konektivita sítě je schematicky znázorněna šipkami (jejich délka přibližně odpovídá rozdílu mezi podmínkami přepínání pozornosti: čím delší je šipka, tím větší je hodnota konektivity). Přerušované zelené šipky označují výsledky směrované konektivity z DTF ve frekvenčním rozsahu 0-50 Hz (obrácení toku informací zvýrazněné výše vykřičníky). Šedé dvojité šipky označují funkční (nesměrovou) konektivitu měřenou pomocí PLV v rozsahu 0-7 Hz (vrchol zvýrazněný vykřičníkem). **(b)** Souhrnný diagram hlavních výsledků pro přepínání vnitřní a vnější pozornosti. Stejné poznámky jako v a. Změny v aktivacích sítí byly doprovázeny změnami ve směru toku informací mezi nimi (DTF) a vyšší hodnoty funkční konektivity (PLV) v době přepínání by pak mohly naznačovat vyšší komunikaci mezi sítěmi. Převzato z (Hammer et al., 2024).

4.4. Rozpoznávání emocí z obličeje

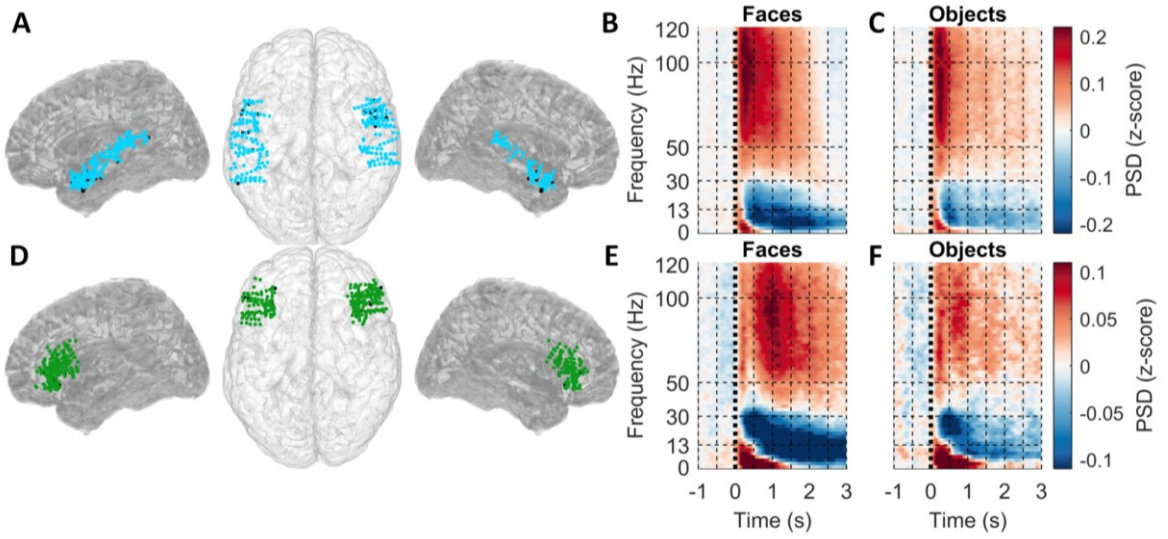
V této studii jsme zkoumali aktivitu horního temporálního gyru (STG) a dolního frontálního gyru (IFG) v reakci na prezentaci obrázků obličejů vyjadřující emoce (dále označované jako Obličeje). Jako kontrolní stimuly byly použity hudební nástroje (dále jako Objekty, blíže vizte 3.6.1.3.). V jednom opakování (trialu) úlohy byly prezentovány vždy dva obrázky ze stejné kategorie (např. dva obličeje) a pacienti měli za úkol určit, jestli patří do stejné emoční kategorie (např. strach/strach = stejná kategorie, strach/radost = různá kategorie). Vyhodnotili jsem aktivaci obou oblastí pomocí časově-frekvenční analýzy se zaměřením na HGB aktivitu (vysokofrekvenční gama). Časovou dynamiku interakcí mezi oblastmi jsme dále hodnotili pomocí analýzy latence a metod funkčních konektivity.

4.4.1. Behaviorální výsledky

Experimentu se zúčastnilo celkem 30 subjektů s implantovanými SEEG elektrodami, přičemž cílem bylo rozpoznat, zda dva obrázky patří do stejné kategorie: buď obličeje vyjadřující emoce (dále jen Obličeje – *Faces*), nebo objekty hudebních nástrojů (dále jen Objekty – *Objects*). Úloha rozpoznávání emocí z obličejů byla pro subjekty obtížnější (chybovost = 22 ± 2 %, průměr ± SEM u všech subjektů) než úloha rozpoznávání předmětů (chybovost = 5 ± 1 %). Reakční časy však byly poměrně podobné (RT_{Faces} = 1,14 ± 0,06 s; $RT_{Objects}$ = 1,11 ± 0,07 s) bez významného rozdílu (P = 0,51; Wilcoxonův test), což lze vysvětlit strukturou úlohy (Obr. 13), kdy pacienti vyzváni k odpovědi po uplynutí pevně stanovené doby 3 s od prezentace podnětu, takže měli dostatek času na rozhodnutí, a tudíž reagovali podobnou rychlostí.

4.4.2. Spektrální změny v STG a IFG

Nejprve ilustrujeme spektrální změny v STG a IFG pro různé podmínky (Obr. 34). Vybrali jsme všechny signifikantně aktivované kanály (P < 0,05 ve srovnání se základní aktivitou) v některém ze šesti frekvenčních pásem: delta (0-3 Hz), theta (4-7 Hz), alfa (8-12 Hz), beta (13-30 Hz), pásmo nízké gama (LGB, 30-48 Hz) a HGB (52-120 Hz). V obou sítích byla zjištěna aktivace většiny kanálů v porovnání s výchozím stavem (STG: 93 %, IFG: 97 %). Spektrogramy obou zájmových oblastí (ROI) byly vypočteny jako průměr všech jednokanálových spektrogramů pro jednotlivá opakování úkolu (N_{STG} = 250 kanálů od 21 subjektů; N_{IFG} = 248 kanálů od 23 subjektů). Obě ROI vykazovaly typické aktivační profily bezprostředně po prezentaci podnětu, se zvýšením výkonu ve vysokých frekvencích (> 30 Hz), současným snížením výkonu v nízkých frekvencích (< 30 Hz) a zvýšením ve velmi nízkých frekvencích. Pozoruhodný rozdíl lze pozorovat v latenci aktivačních profilů mezi STG a IFG. Podrobnější popis je uveden v následující části, kde je časově rozlišené výkonové spektrum rozloženo do šesti výše uvedených frekvenčních pásem.



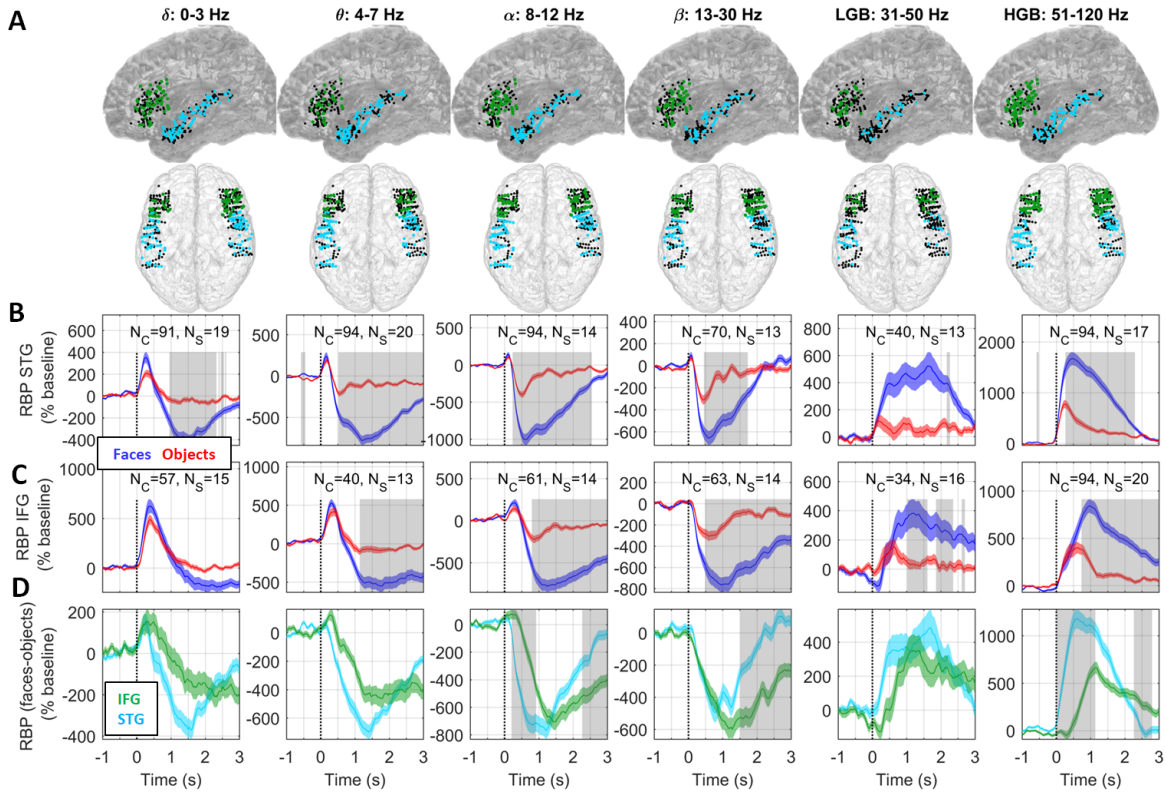
Obr. 34 - Spektrální změny iEEG signálů v STG a IFG. Byly vybrány pouze ty kanály, které byly významně aktivovány vzhledem k jejich klidovým hodnotám. **(A)** Levá laterální, horní a pravá laterální projekce iEEG kanálů lokalizovaných v STG. Významně aktivované kanály (modré tečky; 250/270 kanálů od 21 subjektů), ostatní kanály (černé tečky). **(B)** Spektrogramy PSD odpovědi na Obličeje (Faces), odhadnuté pomocí STFT. Časově (osa x) a frekvenčně (osa y) rozlišená PSD (barevně vyznačená) byla vypočtena jako průměr všech významně aktivovaných iEEG kanálů v STG. Prezentace stimulu (t = 0 s) vyznačena svislou tečkovanou čarou. **(C)** Spektrogramy odpovědi na objekty v STG (stejné konvence jako v části B). **(D, E, F)** Stejné jako v A, B, C, ale pro IFG (248/257 významně aktivovaných iEEG kanálů (zelené tečky) od 23 subjektů). Obě sítě vykazují jasný vzorec aktivace s nárůstem PSD ve vysokofrekvenčních pásmech (> 50 Hz), současným poklesem v nízkofrekvenčních pásmech (< 30 Hz) a krátkým nárůstem PSD nejnižších frekvencí (< 10 Hz) po nástupu podnětu. Aktivační vzorce v obou sítích byly delší a výraznější při zpracování Obličejů než Objektů.

4.4.3. Změny relativní síly frekvenčního pásma v STG a IFG

Zde popisujeme změny relativní síly frekvenčního pásma (*relative band power*, RBP) vyjádřené v procentech základní aktivity v obou sítích po rozdělení výkonového spektra do šesti nepřekrývajících se frekvenčních pásem (Obr. 34), což nám umožňuje posoudit významné rozdíly mezi Obličeji a Objekty v STG a IFG (Obr. 35B, C, šedé obdélníky; $P < 0{,}001$, FDR korigováno), jakož i aktivace specifické pro Obličeje mezi STG a IFG (Obr. 35D). Aktivace specifické pro Obličeje, související dominantně s rozpoznáváním emočních výrazů, byly získány odečtením RBP odpovídající Objektům od Obličejů v obou sítích. Všimněte si, že pro tuto analýzu jsme vybrali pouze ty kanály, u nichž jsou v každém RBP významné rozdíly mezi Obličeji a Objekty, a uvádíme také jejich počty a prostorovou topologii (Obr. 35A), protože v zásadě mohou zahrnovat různé skupiny kanálů.

V HGB (a v menší míře také v LGB) došlo k výrazně většímu nárůstu aktivity související s Obličeji než s Objekty v STG i IFG. Pozoruhodné je, že obě sítě měly v časovém profilu

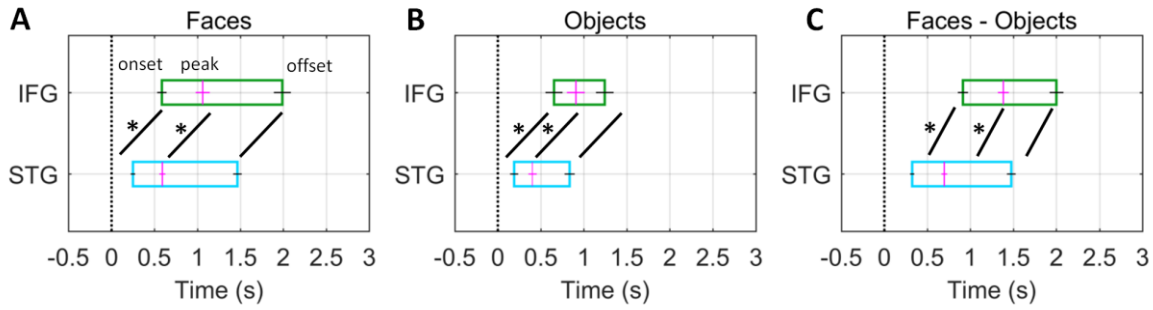
aktivace HGB odlišné latence (podrobněji zkoumané v následující části). Nízkofrekvenční výkon vykazuje opačný vzorec: současný pokles výkonu, výrazně větší pro Obličeje než pro Objekty a nejvýraznější v pásmu alfa (8-12 Hz). Pásma velmi nízkých frekvencí (delta a theta) vykazují zajímavý vzorec krátkého (t od [0, 0,5] s) nárůstu výkonu následovaného delším poklesem výkonu. Téměř ve všech frekvenčních pásmech se zdálo, že aktivita STG vede nad aktivitou IFG, což je podrobně popsáno níže u HGB. Silnější nárůst v HGB a pokles výkonu v nízkofrekvenčním pásmu silně naznačuje, že síť byla více aktivována pro Obličeje než pro Objekty.



Obr. 35 – Změny v relativné síle pásma v STG a IFG. Sloupce představují různá frekvenční pásma označená jejich názvem. **(A)** Kanály iEEG (černé tečky) promítnuté na šablonu mozku (horní řada: levý laterální pohled; dolní řada: axiální pohled), přičemž významné kanály jsou barevně zvýrazněny (STG modře; IFG zeleně). **(B, C)** Relativní síla frekvenčního pásma (RBP) **(B)** STG a **(C)** IFG mezi jednotlivými podmínkami úlohy (Obličeje modře; Objekty červeně). Každý dílčí graf: osa x představuje čas vzhledem k prezentaci stimulu (t = 0 s, svislá tečkovaná čára); osa y ukazuje aktivace v procentech základní aktivity. Aktivita RBP (průměr +/- SEM napříč kanály) v každém pásmu se skládala z různého počtu významných kanálů (NC) a subjektů (NS) uvedených v textu každého dílčího grafu. Signifikantní rozdíl v aktivitě RBP mezi podmínkami úlohy zvýrazněn šedě ($P < 0{,}001$, FDR korekce). **(D)** RBP rozdílu mezi Obličeji a Objekty pro STG (modrá) a IFG (zelená). Stejné konvence jako v B. Zpracování Obličejů v IFG začalo později a trvalo déle než v STG.

4.4.4. Latence aktivace IFG a STG

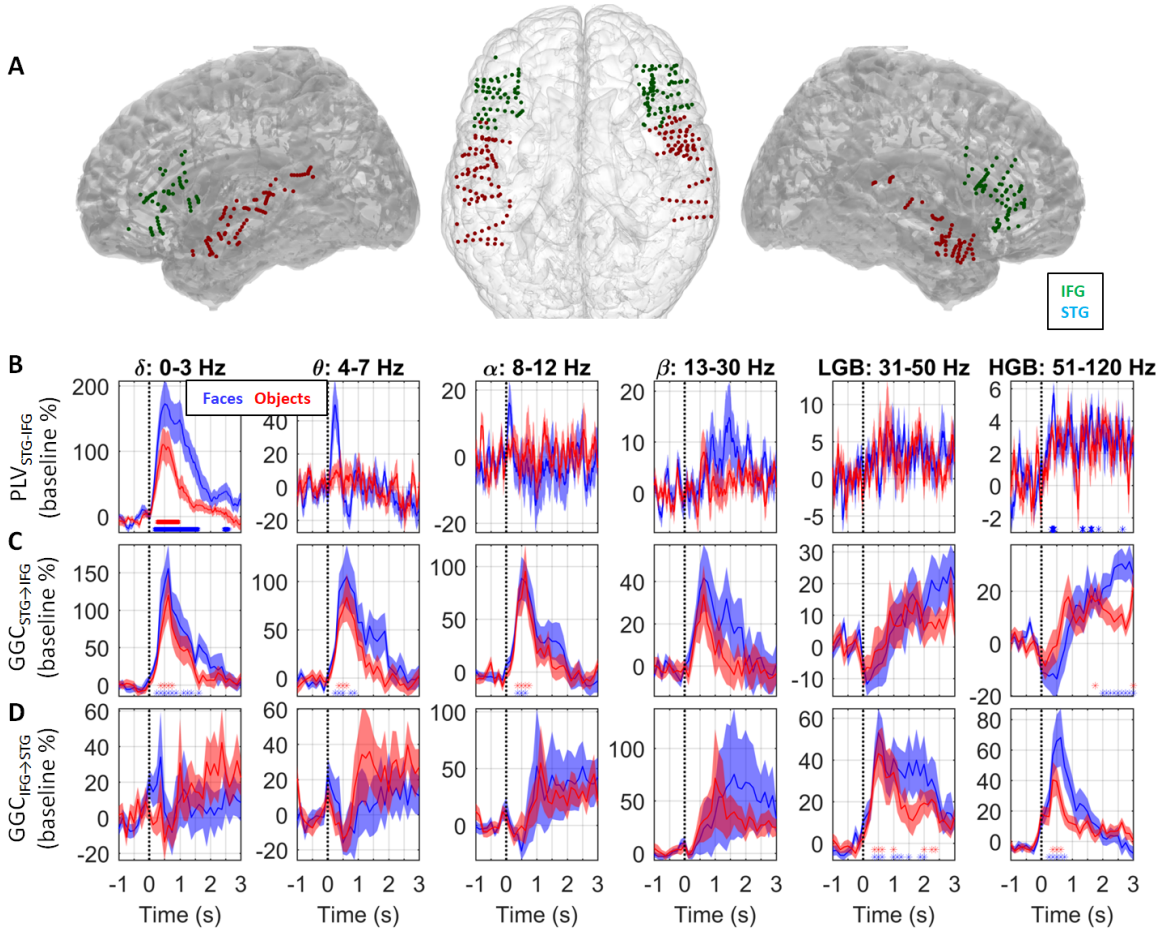
Aktivita na úrovni sítě naznačovala, že reakce v STG se objevily dříve než v IFG. Vzhledem k tomu, že načasování aktivace bylo jedním z hlavních cílů této studie, zkoumáme zde latenci nástupu, vrcholu a ukončení aktivace podrobněji na zprůměrovaném jednokanálovém výkonu HGB jednotlivých opakování. Zjistili jsme, že u všech tří zkoumaných podmínek (Obličeje, Objekty a Obličeje s odečtenými aktivacemi Objektů) se všechny tři míry latence (nástup, vrchol a ukončení) objevily dříve v STG než v IFG, s významností rozdílu ($P < 0{,}001$, FDR korigováno) pro latenci nástupu a vrcholu (Obr. 36). Mohli jsme tedy potvrdit a kvantifikovat naše předchozí pozorování z aktivace sítě, že v STG začala aktivace dříve, ve srovnání s IFG.



Obr. 36 - Latence nástupu, vrcholu a ukončení aktivace HGB v STG a IFG. Různé míry latence HGB odezvy (nástup "onset", vrchol "peak" a ukončení "offset") byly extrahovány ze zprůměrované aktivity HGB na iEEG kanálech ve dvou anatomických oblastech (IFG a STG; osa y) pro různé podmínky úlohy: **(A)** Obličeje, **(B)** Objekty a **(C)** Obličeje minus Objekty. Významnost rozdílů ($P < 0{,}001$, FDR korekce) mezi měřeními latence označená černou hvězdičkou. Konzistentně ve všech podmínkách předcházel v STG nástup odpovědi a její vrchol oproti IFG.

4.4.5. Funkční konektivita mezi STG a IFG

Nakonec nás zajímaly interakce mezi STG a IFG. Proto jsme zvolili dvě míry konektivity, které se jednak široce uplatňují v podobných studiích, ale navzájem se podstatně liší: phase locking value (PLV) a Grangerovu-Gewekeho kauzalitu (GGC). Zatímco PLV je založena pouze na fázové synchronizaci mezi dvěma signály, GGC je založena na vícerozměrném autoregresním modelu (MVAR), který využívá jak fázové, tak amplitudové složky signálů iEEG. Vybrali jsme pouze 15 subjektů s kanály současně v STG i IFG. Ačkoli mezi jednotlivými podmínkami (Obličeje a Objekty) nebyly zjištěny žádné významné rozdíly, zajímavé a významné ($P < 0{,}001$, FDR korigováno) rozdíly jsme zjistili při porovnání vzhledem k výchozím hodnotám (t od [-2, 0,3]). PLV byla významně zvýšená v pásmu delta a překvapivě, i když v menší míře také v HGB (Obr. 37B). U GGC se rovněž projevil zajímavý vzorec kauzality, kdy kauzální vliv od STG k IFG ($GGC_{STG->IFG}$) byl větší v nízkofrekvenčních pásmech, jako jsou delta, theta a alfa (Obr. 37C), opačný směr vlivu ($GGC_{IFG->STG}$) byl zjištěn ve vysokofrekvenčních pásmech (LGB, HGB). V samotném HGB se $GGC_{IFG->STG}$ objevilo dříve než $GGC_{STG->IFG}$ (Obr. 37D), což naznačuje obousměrný vliv, ale v různých fázích zpracování úkolu.



Obr. 37 – Funkční konektivita mezi STG a IFG. Funkční konektivita byla měřena pomocí PLV a efektivní konektivita pomocí GGC. Do analýzy byly vybrány pouze subjekty (N_S = 15) s kanály lokalizovanými jak v STG (N_C = 156), tak v IFG (N_C = 134). **(A)** Poloha kanálů v levém laterálním, axiálním a pravém laterálním pohledu (STG – modré tečky; IFG – zelené tečky). **(B)** PLV mezi IFG a STG (zprůměrováno pro všechny páry kanálů a subjekty). Sloupce představují různá frekvenční pásma, označená nadpisy. Časově rozlišené (osa x) PLV (průměr +/- SEM u 15 subjektů) byly normalizovány na procenta klidové aktivity (t = [-1,75, -0,25] s) fluktuací (osa y) každé dvojice kanálů STG-IFG a podmínky (Obličeje-modrá; Objekty-červená). Čas prezentace podnětu (t = 0 s) vyznačen svislou přerušovanou čarou. Významnost rozdílu proti výchozím hodnotám (P < 0,001, FDR korekce) vyznačena hvězdičkami níže zvlášť pro Obličeje (modré hvězdičky) a Objekty (červené hvězdičky). GGC (na základě modelu MVAR) z STG na IFG **(C)** a z IFG na STG **(D)**. Stejné konvence jako v B. Mezi podmínkami (Obličeje vs. Objekty) nebyly žádné významné rozdíly, ale pozorovali jsme významné zvýšení po prezentaci podnětů v PLV (konkrétně v pásmu delta) a v GGC, kde byl kauzální vliv od STG k IFG vyšší v nízkých frekvencích (delta, theta, alfa), zatímco vliv od IFG k STG byl ve vyšších, gama frekvencích.

5. Diskuse

Ve výše uvedených výsledcích jsme prezentovali čtyři studie využívající data z intrakraniálního EEG, konkrétně SEEG. Všechny tyto studie mají několik společných nevýhod, které jsou podobným pracem vlastní. Dostupnost SEEG pouze u epileptochirugických pacientů znamená, že se nejedná o zdravé jedince, na kterých je většinou funkční zobrazovací výzkum založen. Nelze tedy vyloučit, že nahrávaná SEEG aktivita je ovlivněná kognitivním deficitem pacienta, nebo současně probíhající interiktální epileptiformní aktivitou. Z tohoho důvodu jsme ve většině studií vyřazovali z analýzy patologické kanály s interiktální a iktální aktivitou, tak v některých případech i celé epochy, kde se interiktální aktivita objevila. Případný kognitivní deficit jsme s výsledky nekorelovali. V zásadě jsme používali taková paradigmata, která testují oblasti kognice zatím nezahrnuté do rutinního předoperačního neuropsychologického vyšetření. Vzhledem k heterogenní skupině pacientů a lokalizaci elektrod se zde nedá očekávat systémový efekt. V každé studii byl otestován relativně vysoký počet pacientů ve srovnání se studiemi podobného typu. Výsledky tedy nejsou založené na jednotlivých anekdotálních případech a jsou reprodukovatelné na větším množství pacientů. Předpokládáme tedy, že naše výsledky odrážejí fyziologickou aktivitu lidského mozku.

Další nevýhodou SEEG je heterogenní pokrytí mozku elektrodami závislé na hypotéze o SOZ. U každého pacienta je tedy lokalizace elektrod přísně individuální v závislosti na typu záchvatů, epileptogenní lézi, ostatních neurozobrazovacích nálezech, ale i cévním řečišti, které je potřeba při plánování trajektorie elektrod respektovat. Ve většině velkých publikovaných souborů pacientů se SEEG je určitá stranová preference ve prospěch pravostranných implantací, která se může pohybovat až okolo 60 %. V našem souboru 65 pacientů mělo pravostrannou implantaci elektrod 31, levostrannou 20 a bilaterální 14 pacientů. Důvod, proč je implantovaná více pravá strana není zcela zřejmý. Může to souviset s komplexní semiologií epileptických záchvatů vycházející z pravé hemisféry, takže si častěji vyžádají SEEG implantaci k identifikaci epileptogenní zóny. Nebo je naopak méně levostranných implantací v důsledku toho, že rozsáhlá explorace a případně resekce může být v dominantní hemisféře riziková. Vzhledem k tomu, že bilaterální implantace bývají málo kdy symetrické (v našem souboru je přesně jeden takový pacient), má SEEG omezenou vypovídací hodnotu stran lateralizace mozkových funkcí. Dále je zde zkreslení ohledně toho, jaké oblasti bývají implantovány často a které ne. Mezi typické cíle u dospělých pacientů patří mediotemporální struktury (hipokampus, amygdala), mediální

frontální a orbitofrontální kortex, insula a perisylvijská oblast. Naopak výrazně méně často jsou implantovány struktury frontálního a okcipitálního pólu. Mohlo by tomu být tak i pro jejich obtížnou dostupnost - při frontopolární implantaci mohou elektrody procházet i nevlasatou částí hlavy, v okcipitální oblasti jsou implantace hůře tolerovány pro dyskomfort, který při položení hlavy způsobují fixační šrouby. Nezbývá než doufat, že toto není skutečný důvod, ale že ve skutečnosti mají tyto oblasti menší epileptogenní potenciál.
Hlavní nevýhodou SEEG ale nadále zůstává prostorové "podvzorkování". SEEG elektroda (resp. kontakt) nahrává signál pouze z omezené oblasti mozkové tkáně, ale už nám nic neříká o tom, co leží za hranicí této oblasti. Ani denzní explorace určité oblasti zřejmě není schopna tento problém překonat. Proto bychom spíše o vysokém prostorovém rozlišení měli mluvit o vysoké prostorové specificitě. U nízkofrekvenční aktivity (IED, ERP) lze tento problém částečně (a jen do určité vzdálenosti) překonat pomocí algoritmů zobrazení zdroje elektrického signálu, ale vysokofrekvenční aktivita se ukazuje jako čistě lokální fenomén. To může vést k falešnému dojmu, že pokud jsme (epileptickou nebo fyziologickou) aktivitu pomocí elektrod v daném místě nezachytili, tak tam není.
Ve srovnání s fMRI má ale SEEG výhodu ve vysokém časovém rozlišení, díky kterému jsme mohli ve výše uvedených studiích detailně zkoumat i dynamiku aktivace mezi jednotlivými funkčními oblastmi. Zatímco HGB aktivita koreluje s BOLD signálem fMRI, vztah s nižšími frekvenčními pásmy není tak jednoznačný a může se lišit v podle oblasti kůry.

5.1. Lokalizace somatosenzorických evokovaných potenciálů pomocí electrical source imaging

V této studii jsme zkoumali možnost lokalizace zdroje fyziologické odpovědi SEP ze signálu SEEG. Lokalizace zdrojů ze SEEG u 20 epileptochirurgických pacientů získaná pomocí algoritmů sLORETA a ECD byla porovnána s výsledky sLORETA z HD-EEG.

5.1.1 Shrnutí hlavních výsledků

Ukázali jsme, že za určitých podmínek může ESI z SEEG spolehlivě identifikovat zdroj signálu. Naše hlavní výsledky lze shrnout následovně: (i) zdroje SEEG (výsledky inverzních řešení) lze lokalizovat mimo kontakty SEEG, (ii) SEEG ESI může vést k podobným výsledkům jako skalpové HD-EEG, pokud elektrody SEEG zaznamenaly dostatečně kvalitní odpověď (např. rozlišitelnou od aktivity pozadí), (iii) menší vzdálenost (pod 2 cm) nejvíce aktivovaných SEEG kontaktů od referenčního zdroje korelovala s nižší chybou lokalizace a (iv) nepřiměřeně aktivované kontakty SEEG ovlivnily lokalizaci zdroje SEEG směrem k tomuto kontaktu.

Slabinou většiny studií ESI založených na iEEG záznamech je malá velikost souboru pacientů. Několik studií se omezuje na zprávy o jednotlivých případech (Caune et al., 2014; Dümpelmann et al., 2012; Le Cam et al., 2017; Y. Zhang et al., 2008). Další studie uvádějí poměrně malé soubory: N = 3 (Yvert et al., 2005), N = 8 (Lin et al., 2021), avšak s významnými výjimkami: N = 14 (Ramantani et al., 2013, 2014), N = 25 (Alhilani et al., 2020). Zde jsme uvedli rekonstrukce zdrojů ze 42 stimulovaných stran (stimulace na obou zápěstích 20 pacientů, přičemž jeden pacient byl implantován dvakrát). Pro podrobnou analýzu (Obr. 17, 18 a 19) bylo vzato v úvahu 16 stimulovaných stran od 14 různých pacientů.

5.1.2. Determinanty lokalizace zdroje ze SEEG

Chyby lokalizace pod 16 mm, což je hodnota často uváděná jako spolehlivý výsledek rekonstrukce zdroje (Dümpelmann et al., 2012), jsme dosáhli přibližně v 50 % (11/24 stimulačních míst) pro sLORETA, 38 % (9/24) pro ECD a prostorového překryvu většího než 50 % ve více než polovině (14/24) vyšetřovaných případů (Obr. 15). Celkově jsme pozorovali široké rozmezí lokalizačních chyb, od 0,4 cm do 10 cm (Obr. 15), pravděpodobně kvůli značné prostorové heterogenitě implantací SEEG, které byly založeny výhradně na klinické indikaci, nikoli pro účely této studie. Ačkoli je taková heterogenita přirozeným omezením většiny studií SEEG bránícím srovnání mezi subjekty (Lin et al., 2021), může být také výhodou při korelační analýze pro ověření, které parametry záznamu SEEG přispívají k výsledkům ESI.

5.1.2.1. Blízkost kontaktů SEEG k rekonstruovanému zdroji

Je zajímavé, že téměř všechny studie o ESI založené na iEEG dospěly k podobnému závěru, že ESI založená na iEEG poskytuje dobré výsledky pouze tehdy, pokud jsou kontakty záznamových elektrod „dostatečně“ blízko zdroje – obvykle jen několik centimetrů (Dümpelmann et al., 2009, 2012; Caune et al., 2013; N. Chang et al., 2005; Le Cam et al., 2014; Hosseini et al., 2018). U ECoG bylo možné spolehlivě rekonstruovat (< 1,5 cm) pouze tehdy, pokud se zdroje nacházely v blízkosti kontaktů záznamových elektrod (Dümpelmann et al., 2012). Zdroje vzdálenější od elektrod a/nebo více rozptýlené byly poměrně špatně lokalizovatelné, pokud jde o jejich prostorový rozsah (Cosandier-Rimele et al., 2017). Todaro a jeho kolegové prokázali, že chyba lokalizace lineárně narůstá se vzdáleností od elektrod (Todaro et al., 2019). Podobně u SEEG Le Cam a spolupracovníci zaznamenali spolehlivou lokalizaci (< 1 cm), pokud byly blízké kontakty vzdáleny od zdroje méně než

2,5 cm (Le Cam et al., 2014). V nedávné studii Lin a kolegové ukázali, že SNR odhadovaných zdrojů silně závisí na vzdálenosti od kontaktu elektrody (Lin et al., 2021).
V souladu s těmito studiemi jsme také pozorovali silnou lineární závislost mezi chybou lokalizace SEEG ESI a (i) vzdáleností od zdroje HD-EEG k nejvíce aktivovanému kontaktu SEEG (Obr. 17G) nebo (ii) vzdáleností od zdroje HD-EEG ke kontaktu SEEG s maximálním SNR (Obr. 17H). Přidanou hodnotou je, že se jedná – pokud je nám známo – o první potvrzení takového vztahu na základě fyziologických reakcí u většího souboru pacientů, nikoliv na základě numerických simulací.
Kromě toho jsme ukázali, že nepřiměřeně aktivované kontakty SEEG (tj. silně aktivované vzhledem k ostatním kontaktům) byly blíže rekonstruovaným zdrojům ESI SEEG více než slabě aktivované kontakty (Obr. 19). Zajímavým scénářem, který by bylo vhodné prozkoumat v budoucích studiích, by tedy byla vyvážená aktivita na více elektrodách SEEG.

5.1.2.2. Počet kontaktů/elektrod SEEG

Dříve se počtem kontaktů, které je třeba použít pro úspěšnou ESI ze SEEG, zabývali Caune et al. a naznačili, že kvalitu lokalizace mohou ovlivnit dva faktory: (1) použití co největšího počtu elektrod a (2) použití co nejbližších elektrod (Caune et al., 2014). Ačkoli předpoklad, že čím vyšší počet kontaktů/elektrod, tím lepší rekonstrukce zdroje, se zdá být zřejmý, zde ani počet „vysoce aktivovaných“ kontaktů, ani počet různých elektrod s „vysoce aktivovanými“ kontakty nepřinesl významnou korelaci s našimi výsledky ESI (Obr. 17A, 17B). „Vysoce aktivované“ kontakty zde byly definovány jako kontakty s jasně rozlišitelným signálem (tj. > 10 μV) od předstimulační základní aktivity. Předpokládáme, že inverzní vztah mezi amplitudou SEEG a vzdáleností zdroje SEEG od elektrod (Obr. 19) by mohl vysvětlovat nedostatek korelace mezi počtem „vysoce aktivovaných“ kontaktů nebo elektrod a přesností ESI (Obr. 17A, B): pokud by bylo podstatně více aktivováno několik kontaktů jedné elektrody, pak by role ostatních kontaktů byla okrajová („stíněná“ vysoce aktivovanými kontakty).

5.1.2.3. Hodnota maximální amplitudy SEEG SEP a SNR

Zkoumali jsme také korelace mezi výsledky ESI a maximální amplitudou (tj. absolutní hodnotou potenciálu SEP) nebo maximální hodnotou SNR u kontaktů elektrod SEEG. Zejména SNR je parametr, se kterým se často manipuluje v simulačních studiích (H. Liu et al., 2005), kde je signál obvykle směsí dipólového signálu a šumu. Například Caune a kol. zvolili dvě různé amplitudy šumu a zjistili výrazně horší rekonstrukce zdroje pro nižší SNR (Caune et al., 2014). V naší studii maximální SNR ani maximální amplituda SEEG SEP

v jednotlivých souborech dat významně nekorelovaly s chybou lokalizace (Obr. 17C, D). Tento nedostatek korelace naznačuje, že samotné hodnoty SNR (nebo amplitudy) nepředpovídají přesnost ESI, ale že rozhodující roli hrají geometrické aspekty (vzdálenosti kontaktů elektrod SEEG od zdroje nebo uspořádání kontaktů elektrod SEEG kolem zdroje).

5.1.2.4. Poměr prostorové podmíněnosti

Dalším parametrem, který hraje roli při rekonstrukci zdroje na základě SEEG, je poměr prostorové podmíněnosti (Le Cam et al., 2019). Prostorová podmíněnost kvantifikuje prostorovou vyváženost implantovaných kontaktů elektrod SEEG. Například sféricky rozmístěné kontakty kolem domnělého zdroje mají hodnotu poměru prostorové podmíněnosti rovnou 1, zatímco téměř rovinné prostorové uspořádání elektrod nabývá vyšších hodnot. Logika této analýzy předpokládá, že dobře podmíněné prostorové uspořádání (např. když je zdroj obklopen oblakem senzorů) by mělo přinést lepší výsledky ESI než špatně podmíněné uspořádání. V našich výsledcích ESI jsme pozorovali klesající přesnost lokalizace s rostoucím poměrem prostorové podmíněnosti, i když ne významně (Obr. 17E). Zajímavé je, že ve výše zmíněné studii Le Cam et al. autoři ukázali, že v přítomnosti šumu byly výsledky ESI skutečně lepší pro poměr prostorové podmíněnosti v rozmezí 2-3 než v rozmezí 1-2. V případě, že se jedná o poměr prostorové podmíněnosti v rozmezí 1 až 2, jsou výsledky ESI lepší. V naší studii se poměr prostorové podmíněnosti pohyboval v rozmezí 1,3-2,2 (Obr. 17E).

5.1.3. Omezení naší studie

5.1.3.1. Nesouběžné záznamy HD-EEG a SEEG

Údaje HD-EEG a SEEG nebyly z technických důvodů získány současně, protože čepici HD-EEG nebylo možné nasadit po implantaci elektrod SEEG. Lokalizace neuronálního generátoru odpovědi SEP se však považuje za konzistentní a reprodukovatelnou v čase (Schaefer et al., 2002). Navíc, šrouby pro zavedení SEEG elektrod by představovaly další proměnnou, kterou aktuálně není jednoduché zohlednit ve vodivostních modelech lidské hlavy.

5.1.3.2. Nejistota v lokalizaci referenčního zdroje SEP

Dalším omezením naší studie je lokalizace referenčního zdroje odhadnutého pomocí sLORETA z HD-EEG, se kterou byly porovnávány výsledky z SEEG ESI. Odhady lokalizační chyby sLORETA se pohybují v rozmezí 10-20 mm (Bradley et al., 2016; H. Liu

et al., 2005). Takovou nejistotu je třeba brát v úvahu i při interpretaci našich výsledků. Abychom tento problém vyřešili, přidali jsme k lokalizační chybě (osy y) na Obr. 17 šum, který efektivně upravil vzdálenost zdroje HD-EEG. Šum byl vybrán z normálního rozdělení (šířka rovna 20 mm při 3 sigma). Toto náhodné přidání šumu k lokalizačním chybám jsme opakovali 100krát. Navzdory přidanému šumu se nám podařilo reprodukovat významné korelace mezi vzdáleností od zdroje HD-EEG ke zdroji SEEG a vzdáleností od zdroje HD-EEG k nejvíce aktivovanému kontaktu SEEG (srov. Obr. 17G) jak pro ECD ($R = 0,84 \pm 0,01$, průměr ± SEM za 100 opakování, $P < 0,05$ s korekcí FDR ve 100 % opakování), tak i pro sLORETA ($R = 0,63 \pm 0,01$, $P < 0,05$ s korekcí FDR v 50 % opakování).

Existují i další metody pro odhad domnělého zdroje, jako je lokalizace založená na vizuální lokalizaci typických anatomických markerků v postcentrálním sulku, fMRI, přímá kortikální stimulace nebo intraoperační záznam SEP. Některé z těchto metod však trpí podobnou nejistotou při lokalizaci zdroje, např. vizuální lokalizace (Branco et al., 2003; Towle et al., 2003) nebo lokalizace na základě fMRI (Hammeke et al., 1994; Lascano et al., 2014). DCS nebo intraoperační záznam SEP nebyly v naší studii využity, protože DCS nevyvolával senzorické reakce u všech pacientů (např. pokud elektrody neprocházejí centrální oblastí), nebo ne všichni pacienti podstoupili intraoperační záznam SEP.

5.1.3.3. Řídké pokrytí elektrodami v blízkosti předpokládaného zdroje

Další nevýhodou této studie, zejména při přenosu našich výsledků na klinickou lokalizaci epileptogenních sítí, je sporadické umístění kontaktů SEEG vzhledem k domnělému zdroji SEP, což kontrastuje s cíleným umístěním vzhledem k předpokládané SOZ u většiny implantací (Lie et al., 2015). Pro lepší zobecnění by tedy bylo zapotřebí většího počtu hustých implantací SEEG v okolí centrální oblasti.

5.1.3.4. SEP jako testovací metoda

Samotné využití SEP je do značné míry zjednodušení, které dobře nereprezentuje komplikované scénáře v reálných datech s více aktivními zdroji v mozku. Záměrně jsme vybrali časné odpovědi SEP po stimulaci *n. medianus*, protože časné odpovědi SEP mají dobře definované umístění zdroje v primární somatosenzorické kůře v postcentrálním gyru (Hari & Forss, 1999; Lascano et al., 2014). Dobře definované a *a priori* známé umístění zdroje nám umožnilo ověřit platnost našich výsledků, zejména při lokalizaci referenčního zdroje odhadnutého z HD-EEG. Na druhou stranu je přímá použitelnost našich výsledků omezena na případy, kdy je přítomen jediný silný zdroj.

5.2. Zpracování scén

V této studii jsme zkoumali selektivní HGB aktivitu v závislosti na prezentaci stimulu ze dvou kategorií - Scény a Objekty.

Naše výsledky odhalují mnohem širší mozkové sítě zapojené do zpracování scén a objektů, než bylo dříve známo z funkčních zobrazovacích studií s podobnými experimenty. Kromě oblastí pro vizuální percepci ve ventrálním proudu jsme zjistili významnou aktivitu v oblastech, u nichž bylo dříve popsáno, že jsou spojeny s konstrukcí scény, reakcí na nové scény, rozpoznáváním objektů a používáním nástrojů. S využitím vysokého časového rozlišení SEEG jsme analyzovali časový průběh rozlišování Objektů od Scén a naopak. Zatímco téměř polovina aktivních kanálů reagovala na obě kategorie zvýšenou HGB aktivitou, významný počet kanálů byl selektivní buď pro Scény, nebo pro Objekty.

Kanály reagující na Scény více než na Objekty tvořily 18 % všech aktivních kanálů. Většina studií funkčního zobrazování definovala PPA, MPA a OPA jako oblasti selektivní pro Scény a krajiny pomocí kontrastu jejich odpovědí vůči prezentaci Objektů (R. Epstein & Kanwisher, 1998; Nakamura et al., 2000; O'Craven & Kanwisher, 2000). Toto jsme potvrdili i v naší studii pomocí SEEG dat. Většina těchto kanálů byla lokalizována v oblasti PHLG, RSC a OC. Našli jsme však také četné kanály selektivní pro Scény v jiných, dříve nepopsaných oblastech mozku, zejména v dalších částech temporálního laloku (oblasti HIP a ATC), ale iv parietálním, frontálním a laterálním temporálním kortexu.

Kanály selektivní pro Objekty tvořily 25 % všech aktivních kanálů. Většina z nich se nacházela v oblastech LTC, PC a FC, ale kanály selektivní pro Objekty byly patrné také v oblastech FUG, PHLG a OC. Toto rozložení odpovídalo výsledkům jiné studie využívající SEEG (Vidal et al., 2010). Selektivita pro Objekty v oblastech LTC a FUG se překrývala s oblastí LOC, definovanou funkčními zobrazovacími studiemi.

5.2.1. Oblasti selektivní pro scény

Abychom lépe popsali prostorové rozložení selektivních kanálů, segmentovali jsme je do prostorově definovaných klastrů, sedm s kanály selektivními pro Scény či pro Objekty, a určili jsme umístění jejich centroidů (středů).

První popsanou oblastí selektivní pro scénu byla PPA (Aguirre et al., 1998; R. Epstein & Kanwisher, 1998), která obvykle zahrnuje zadná část parahipokampálního gyru, přední část lingválního a část fusiformního gyru (R. A. Epstein & Baker, 2019) podél kolaterálního sulku. Náš klastr S3 byl lokalizován do oblasti s podobnými souřadnicemi MNI jako dříve publikovaná lokalizace PPA (Spiridon et al., 2006) a zahrnoval téměř výhradně kanály

v oblasti PHGL. Další funkčně definovaná oblast selektivní pro scény, MPA, byla popsána v okolí posteriorní cingulární kůry (O'Craven & Kanwisher, 2000) a většinou zahrnuje retrosplenickou kůru a přední precuneus. Tyto údaje souhlasí s lokalizací našeho klastru S6 v oblasti RSC, konkrétně v precuneu a v horní části lingválního gyru v blízkosti retrosplenické kůry, podél okraje parieto-okcipitální fisury. Třetí nejčastěji uváděnou oblastí selektivní pro scény je OPA v okcipitálním laloku (Hasson et al., 2003; Nakamura et al., 2000), obvykle v blízkosti *sulcus occipitalis transversus*. Náš klastr S1 byl lokalizován v podobné oblasti, ve středním okcipitálním gyru, zahrnující také kanály v zadním angulárním gyru, oblast OC a PC.

Mnoho kanálů selektivních pro scény bylo v naší studii lokalizováno v oblasti HIP, která spolu s oblastí ATC tvořila přibližně polovinu klastru S7. To podporují i předchozí studie: Köhler ukázal aktivaci předního hipokampu na nové scény pomocí PET (Köhler et al., 2002). Dále bylo zjištěno, že presubikulum/parasubikulum (součást hipokampu), je rovněž aktivní během vybavování scén a představ (Zeidman et al., 2015). Selektivita pro prostorové uspořádání byla navíc popsána asi u 30 % hipokampálních neuronů (Kreiman et al., 2000). Hlavní funkcí hipokampu podle teorie konstrukce scény má být její facilitace (Hassabis & Maguire, 2009). Jelikož naše úloha zahrnovala sto unikátních scén, z nichž každá se opakovala dvakrát, mohla vyvolat hipokampální aktivitu v důsledku odhadu novosti scény, ačkoli to nebylo úkolem subjektů. Zdá se, že jednotlivé hipokampální funkční jednotky jsou ve svých odpovědích vysoce selektivní, a to i v rámci jedné kategorie (Mormann et al., 2008), což možná vysvětluje nedostatečnou aktivaci hipokampu, kterou odhalily mnohé studie vizuální percepce pomocí fMRI.

Další selektivní oblast pro Scény byla v našem experimentu lokalizována podél předního kolaterálního sulku, zahrnující přední parahipokampální, fusiformní a entorhinální kůru. Kanály v této oblasti tvořily klastr S4 a byly rozptýleny v oblastech PHLG, FUG, HIP a ATC. Dříve byla tato oblast spolu s předním hipokampem popsána jako selektivně aktivní reagování na nové/dosud neznámé scény (Rombouts et al., 2001). Její aktivace v našem experimentu by tedy mohla souviset s novostí poloviny prezentovaných scén a nedostatečnou známostí při jejich opakování.

Největší odpovědi HGB byly zjištěny v klastru S2 obsahujícím pět kanálů od tří pacientů v zadním lingválním gyru, na rozhraní kolaterálního a lingválního sulku. Oproti nejnovější probabilistické lokalizaci (Weiner et al., 2018) PPA byly v naší studii umístěny více posteriorně.

Poslední selektivní oblast pro Scény byla lokalizována v zadním precuneu (klastr S5). Aktivita precuneu při diskriminaci Objektů a Scén by mohla souviset s jeho úlohou v prostorové pozornosti a jejími přesuny (*attention shift*, změna zaměření pozornosti) (Cavanna & Trimble, 2006), které jsou (zejména při experimentu) pravděpodobnější u prostorových scén, než u jednotlivých objektů bez pozadí. Kromě toho se precuneus podílí na egocentrické navigaci a translaci mezi egocentrickým a alocentrickým referenčním rámcem (Byrne et al., 2007; Moraresku & Vlcek, 2020), což jsou také procesy, které s větší pravděpodobností vyskytují při sledování prostorových scén než jednotlivých objektů.

5.2.2. Oblasti selektivní pro objekty

Klastry O1 a O3 byly v naší analýze lokalizovány do oblasti odpovídající LOC, která podle dřívějších studií odpovídá více na fotografie každodenních předmětů, než na obrázky různých textur (Malach et al., 1995). Klastr O1 byl tvořen zejména oblastmi LTC (přední okcipitální sulkus, střední, horní i dolní temporální gyrus, střední okcipitální gyrus, temporookcipitální pomezí a zadní část angulárního gyru). Klastr O3 byl lokalizován více anteriorně a zahrnoval kanály převážně v zadní části fusiformního gyru, ale také v dolním temporálním gyru, což odpovídá oblasti pFs (podčásti LOC). Dřívější studie iEEG u lidí prokázala selektivní HGB aktivitu pro nástroje lokalizovanou v podobné oblasti (Vidal et al., 2010).

Velký počet kanálů selektivních pro Objekty v klastru O4 byl umístěn v ještě více anteriorní temporální oblasti, zahrnující přední části parahipokampálního gyru, entorhinální a perirhinální kůru, temporální pól a také dolní temporální gyrus (oblasti PHLG, LTC a ATC). Podobná oblast v temporálním pólu reagovala na známé obličeje a scény ve studii využívající PET (Nakamura et al., 2000), což naznačuje její souvislost s pamětí. Důležitým rozdílem mezi objekty a scénami v našem testu bylo, že všechny objekty byly známé z každodenního života, na rozdíl od scén, které byly vybrány jako obecně neznámé. Proto naše výsledky mohly odhalit spíše oblasti reagující specificky na známost/novost viděného než na konkrétní objekty

Klastr O3 (ve fusiformním gyru) a O5 (v zadní části angulárního gyru) by mohly reagovat na možnost manipulace s objekty (Weisberg et al., 2007).

5.2.3. Časové schéma zpracování

Na základě výsledků analýz časové dynamiky rozlišení Scén a Objektů můžeme diskutovat o celkovém procesu zpracování těchto dvou kategorií. První rozdíl mezi Scénami a Objekty jsme zaznamenali v aktivaci PPA (klastr S3 a oblast PHLG) v čase 100-200 ms

po prezentaci stimulu, s délkou diskriminace trvající 400-500 ms. Tyto výsledky se blíží latenci diskriminace mezi budovami a nestavebními objekty (170 ± 34 ms, délka 500 ms) pozorované v předchozí iEEG studii zaměřené na HGB aktivitu v PPA (Bastin, Vidal, et al., 2013).

Dále se diskriminace Scén od Objektů objevila v několika oblastech ventrálního i dorzálního zrakového proudu. Ve ventrálním proudu umístěny klastr S4 (v blízkosti předního kolaterálního sulku) vykazoval pouze krátkou dobu trvání rozdílu mezi Scénami a Objekty, a to 200 ms po prezentaci stimulu. V dorzálním proudu se rozlišení Scény a Objektu objevilo ve dvou oblastech, nejprve v blízkosti *sulcus occpitalis transverus* poblíž oblasti OPA (klastr S1) v intervalu 200-400 ms a podruhé v zadní části precuneu (klastr S5) v intervalu 200-400 ms. Latence nástupu v klastru S1 byla výrazně delší než ve studii využívající fMRI-MEG (60 ms; (Henriksson et al., 2019)). Podle této a další studie (Kamps et al., 2016) se OPA specializuje na diskriminaci prostorových hranic (vizte také (Julian et al., 2018)). Všechny naše scénické podněty byly převážně krajiny a budovy s nezřetelnými prostorovými hranicemi, což by mohlo vysvětlovat dlouhou latenci OPA při diskriminaci Scén a Objektů. Nástup diskriminace po 200 ms je v souladu se skalpovým EEG, kde byla komponenta P2 (s vrcholem po 250 ms) popsána jako marker ERP pro zpracování scény (Harel et al., 2016) a ukazuje nejčasnější rozlišení mezi Scénami, Objekty i Obličeji. V navazující studii využívající paralelně analýzu ERP a fMRI byla tato komponenta lokalizována do OPA a PPA (Kaiser et al., 2020). Klastr S3 v našich datech, lokalizovaný v PPA, však překvapivě vykazoval dřívější diskriminaci, již v intervalu 100-200 ms

V pozdější fázi zpracování scény se v klastru S6 (zahrnujícím oblast MPA), projevila po 200-300 ms diskriminace Scén od Objektů, která trvala dalších 300 ms. V klastru S7 (v blízkosti předního hipokampu) se diskriminace Scény a Objektu objevila s nástupem 300-400 ms. Byla asi o 100-200 ms pomalejší než v posteriornějších klastrech S2-4, což souhlasí s rozdíly v latenci odpovědi SUA v hipokampu (Mormann et al., 2008; Quiroga, 2012).

Klastr s nejrychlejší diskriminací Objektů od Scén byl O1 (100-200 ms), který se částečně překrývá s Objektově selektivní oblastí LO. To je významně později než latence LFP zaznamenaná v podobné oblasti u pacientů se subdurálními elektrodami (73 ms; (Yoshor et al., 2007)). Tato studie však uváděla latenci prostého nástupu odpovědi, nikoli analýzu rozdílu mezi jinými typy podnětů.

Rozlišení Objektů od Scén se objevila dále v jednom ventrálním a dvou dorzálních klastrech. Ve ventrálním proudu byl klastr O3 (posteriorní část fusiformního gyru odpovídající oblasti pFs), v němž došlo k rozlišení mezi Objekty a Scénami v intervalu 100-200 ms. Podobné

načasování bylo zaznamenáno u komponenty N200 ERP selektivního k objektům, který byl nalezen v lingválním, fusiformním a dolním okcipitálním gyru u pacientů se subdurálními elektrodami (Allison et al., 1999). Diskriminace v klastru O3 byla také nejdelší, trvala 500-600 ms. Dva klastry v dorzálním proudu s podobnou dobou diskriminace byly O5 (200-300 ms) v zadní části angulárního gyru a O6 (300-400 ms) v přední části supramarginálního gyru. Studie EEG a MEG zaměřená na koreláty zrakové a sluchové *oddball* úlohy lokalizovaly do této oblasti některé generátory složky P3 ERP s podobnou latencí (Brázdil et al., 2005; Halgren et al., 1998).

Souhrnem jsou tato schémata časového průběhu rozpoznávání Scén a Objektů v souladu s konceptem dorzálního a ventrálního zrakového proudu. Překryv aktivací v jednotlivých oblastech, zejména dlouhé zpracování v klastrech S3 (PPA) a O3 (pFs), je v souladu s názorem na zrakovou dráhu jako vysoce interaktivní a rekurentní síť (Kravitz et al., 2013). Pozdní a prodloužená diskriminace Scén v klastru S6 (MPA) je v souladu s jeho polohou v parieto-mediální temporální dráze (Kravitz et al., 2013).

5.2.4. Specifika našeho experimentálního designu

Náš experiment, který použil jednoduchý *oddball* design bez jakýchkoliv požadavků na paměť, odhalil více mozkových oblastí spojených s vnímáním scén a objektů než jakákoliv předchozí studie využívající podobné experimentální designy. Kanály reagující na scény se objevily nejen v očekávaných oblastech PPA, OPA a MPA (Spiridon et al., 2006), ale také v oblastech spojených s novostí scény, jako je hipokampus a přední parahipokampální gyrus. Kanály reagující na objekty byly nalezeny v oblastech, u nichž je doložena selektivita vůči předmětům (obě části LOC; (Grill-Spector et al., 1999), a také v oblastech spojených s používáním nástrojů (intraparietální sulkus, supramarginální gyrus, střední temporální gyrus) a rozpoznáváním předmětů (dolní frontální gyrus, orbitofrontální kůra, perirhinální kůra).

Tento rozdíl lze vysvětlit jedinečnými přístupy naší studie. Zaprvé jsme použili stimuly pouze z kategorie venkovních scén a uchopitelných objektů. Definovali jsme také selektivitu pro objekty vzhledem ke scénickým podnětům, což se liší od mnoha funkčních zobrazovacích studií. Za druhé jsme hodnotili rozdíl mezi kategoriemi ve všech časových bodech v rámci 800 ms dlouhých epoch a významnost zaznamenaná v kterémkoliv časovém bodě (korigovaná na FDR) vedla k tomu, že kanál byl identifikován jako selektivní. Tato časová přesnost není při využití fMRI možná a nebyla použita ve většině studií iEEG ((Bastin, Committeri, et al., 2013; Bastin, Vidal, et al., 2013); ale vizte (Mormann et al., 2017)).

5.2.5. Omezení studie

Platnost metody klastrování má několik výhrad. Za prvé, klastry byly vypočteny z omezeného počtu kanálů selektivních pro jednotlivé kategorie s velmi rozdílnou hustotou pokrytí mozku. Použití dat z jiné skupiny implantovaných pacientů může vést k jinému souboru klastrů, s pravděpodobně vyšším překryvem s našimi klastry v hustě implantovaných oblastech a nízkým překryvem v řidčeji implantovaných oblastech mozku. Při vyšší hustotě kanálů by se některé klastry mohly rozdělit, zatímco jiné by se mohly spojit. Za druhé, podobně jako v dřívější publikaci (Engell & McCarthy, 2014) jsme klastry vypočítali pomocí souřadnic MNI, které však nezohledňují anatomické hranice (sulky a fisury) ani gyrifikaci kůry. Použití vzdálenosti po povrchu kůry by mohlo změnit přiřazení některých kanálů ke klastrům. Za třetí, náš přístup využívající absolutní souřadnice MNI „x" by neodhalil lateralizaci v lokalizaci klastrů. Tento přístup nám umožnil klastrovat nízký počet kanálů selektivních pro jednotlivé kategorie a pomohl vyhnout se falešné lateralizaci klastrů v důsledku nerovnoměrného rozložení kanálů v obou hemisférách. Mohl však chybně sloučit klastry s mírně odlišnou lokalizací v levé a pravé hemisféře. Navzdory těmto omezením se domníváme, že námi použitá metoda klastrování odhalila cenné informace o rozložení selektivity scén a objektů v mozku.

Nelze také vyloučit, že rozdíly v selektivitě kanálů mohly být způsobeny některými vlastnostmi vizuálních stimulů. Ačkoliv jsme obrázky normalizovali stran jasu a konstrastu, byly zde určité rozdíly mezi kategoriemi, např. obrázky objektů měly obvykle jednotné pozadí.

5.3. Přepínání interně a externě zaměřené pozornosti

Tato studie popisuje pomocí iEEG signálů přechod mezi aktivovanými stavy DMN a DAN během přepínání mezi vnější a vnitřní pozorností. Nejrobustnější zastoupení přepínání pozornosti bylo zjištěno v nízkofrekvenčních pásmech (< 30 Hz), zejména v pásmech alfa (8-12 Hz) a theta (4-7 Hz) (Obr. 31a). Výkon nízkofrekvenčních pásem je ve studiích iEEG často přehlížen, mnohé z nich se zaměřují výhradně na HGB (Foster et al., 2012; Ossandón et al., 2011; Raccah et al., 2018; Tan et al., 2022). Pokles v nízkofrekvenčních pásmech byl obvykle doprovázen současným zvýšením výkonu HGB a byl nejvýraznější v DMN (Obr. 29). Takováto současná změna spektrálního výkonu mezi nízkými a vysokými frekvencemi se často interpretuje jako obecný marker kortikální aktivace (Miller et al., 2014; Burke et al., 2015). Zajímavé je, že v našem kontextu byl současný pokles

nízkofrekvenčních pásem a nárůst HGB spojen se zvýšením pozornosti nebo zapojením do úkolu na behaviorální úrovni (Herweg et al., 2020).

Možná funkční role oscilací alfa spočívá v tom, že útlum jejich rytmické amplitudy zvyšuje excitabilitu sítě (Klimesch et al., 2007), a tím podporuje její reprezentační a výpočetní kapacitu, což se může manifestovat současným zvýšením HGB (Herweg et al., 2020). Širokopásmová aktivita HGB se běžně interpretuje jako korelát aperiodické aktivity neuronální populace (*multi-unit activity*) (Manning et al., 2009; Ray & Maunsell, 2011). Jinak řečeno, zvýšení výkonu alfa synchronizuje aktivitu sítě a způsobí, že je neaktivní/nečinná (Pfurtscheller et al., 1996). Existuje teorie, že oscilace alfa slouží jako kontrolní mechanismus, kdy zvýšení síly alfa je spojeno s deaktivací oblastí nesouvisejících s úkolem, zatímco snížení odráží jejich uvolnění z inhibice (Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007). Zajímavé je, že v této souvislosti bylo zjištěno, že také signál BOLD fMRI je antikorelovaný s výkonem alfa EEG (Goldman et al., 2002; C. Chang et al., 2013).

Vzhledem k tomuto kontextu je naše interpretace aktivace sítě následující: relativní zvýšení HGB a/nebo současné snížení nízkofrekvenčních pásem znamená aktivaci sítě a zpracování informací, zatímco snížení HGB a zvýšení nízkofrekvenčních pásem způsobuje deaktivaci (inhibici nebo nečinnost) sítě. Zajímavý vzorec aktivace byl pozorován v pásmu low-gamma (LGB, 30-48 Hz) DMN, kde došlo k prudkému poklesu výkonu přesně v okamžiku přepnutí pozornosti (t = 0,5-1,0 s), ale pouze pro stav E-I (Obr. 29c). Interpretace aktivity pásma low-gamma zůstává nejasná. Pásmo low-gamma by mohlo hrát funkční roli při zprostředkování síťových aktivací (jako most mezi nízkofrekvenčními pásmy a HGB) a interakcí (např. hypotéza vazby po synchronii) (Uhlhaas et al., 2011).

Prezentované výsledky jsou v souladu s předchozími studiemi (de)aktivace DMN pomocí fMRI (Fransson, 2005; Greicius et al., 2003; M. D. Fox et al., 2005) a iEEG (Dastjerdi et al., 2011; Foster et al., 2012, 2013, 2015; Foster & Parvizi, 2012; Jerbi et al., 2010; Kucyi et al., 2018, 2020; Miller, Weaver, et al., 2009; Ossandón et al., 2011; Raccah et al., 2018; Tan et al., 2022; Veit et al., 2021).

Také jsme pozorovali výrazný pokles HGB DMN během úkolu vnější (ve srovnání s úkolem vnitřní) pozornosti (Obr. 29), a naopak nárůst během úkolu vnitřní pozornosti. Aktivace při úkolu vnitřní pozornosti byly nejvýraznější v „podsíti DMN-B“ (na základě parcelace mozku podle Yeo-17), která zahrnuje střední a horní temporální gyrus. Tyto oblasti DMN se podílejí na porozumění jazyku a sémantickém zpracování (Binder & Desai, 2011), což zde odráží povahu prezentace podnětů v rámci úkolu vnitřní pozornosti (zahrnujícího nejen

vyhledávání v autobiografické epizodické paměti, ale také sémantické porozumění psané větě).

Pomocí vysokého časového rozlišení iEEG bylo v několika studiích zkoumáno časové pořadí aktivací a deaktivací sítí. Například (Raccah et al., 2018) ukázal, že aktivace v horním parietálním lobulu (jádro DAN) předchází přibližně o 200 ms deaktivaci v posteromediální kůře (jádro DMN) během aritmetických úloh.

Obdobně (Kucyi et al., 2020) zjistili, že reakce vrcholí nejprve v DAN, a poté přibližně o 300 ms později v DMN během postupného nástupu řešení kognitivního úkolu. V nedávné studii věnované přemýšlení o sobě a druhých (tj. teorii mysli, schopnost správně přiřadit duševní stavy sobě i druhým) (Tan et al., 2022) prokázali, že aktivace začíná ve zrakové kůře, následují oblasti DMN v temporoparietální kůře (se zpožděním přibližně 200 ms) a ještě později (300-400 ms) mediální prefrontální oblasti.

Zatímco tyto studie zkoumaly nástupy (nebo vrcholy) aktivace, naše metodika byla odlišná, protože jsme se zaměřili na body křížení neuronální aktivity během přepínání pozornosti.

Zjistili jsme, že bod přechodu nastává v DAN přibližně o 200 ms dříve než v DMN – tato hodnota je v souladu s výše uvedenými poznatky. Zajímavé je, že časový rozdíl mezi DMN a DAN byl pozorován pouze v HGB a delta pásmu, nikoli však v pásmech theta, alfa nebo beta (Obr. 31b), což naznačuje, že mohou hrát v (de)aktivaci sítí odlišnou funkční roli. Celkově tyto údaje podporují myšlenku, že transmodální DMN integruje informace na pomalejší časové škále než ostatní sítě (Menon, 2023) a že je umístěna na vrcholu hierarchie zpracování informací v mozkových sítích (Margulies et al., 2016).

Mnohem méně iEEG studií se zabývalo kromě aktivací DMN také interakcemi mezi DMN a dalšími sítěmi. Interakce sítí jsou obvykle hodnoceny buď pomocí orientované (tj. včetně směru/kauzality interakcí), nebo neorientované funkční konektivity (vizte (Chiarion et al., 2023; Friston, 2011) pro podrobné review). Například (Foster et al., 2015) zjistili, že vzorce iEEG konektivity pozorované při pomalých fluktuacích (<1 Hz) HGB aktivity vybraných oblastí DMN vysoce korelovaly se vzorci získanými z klidového stavu fMRI u stejných subjektů.

V nedávné studii (Das et al., 2022) zkoumali funkční konektivitu pomocí PLV a entropie fázového přenosu jak v rámci DMN, tak mezi všemi ostatními sítěmi Yeo-7. Zjistili vyšší hodnoty entropie fázového přenosu pro konektivitu mezi DMN a ostatními sítěmi, než pro konektivitu uvnitř DMN během paměťové úlohy, což naznačuje, že DMN je kauzální odtoková (výstupní) síť.

V naší studii jsme k odhadu funkční konektivity během přepínání pozornosti použili PLV a DTF. Nejprve bychom chtěli zdůraznit, že interpretace výsledků konektivity je stále kontroverzní (Stokes & Purdon, 2017; Barnett et al., 2018; E. Jonas & Kording, 2017). Zde se držíme následujících předpokladu: zvýšení PLV svědčí o komunikaci mezi sítěmi, protože dva komunikující uzly sítě pravděpodobně vedou k přechodné, frekvenčně specifické fázové synchronizaci (Lachaux et al., 1999). Pro DTF platí, že pokud je $DTF_{m\to n}$ větší než $DTF_{n\to m}$, pak je dominantní směr toku informací z uzlu sítě *m* do uzlu sítě *n* (Blinowska, 2011); uzel *m* má tedy větší kauzální vliv na uzel *n*.

PLV mezi DMN a DAN vykazovaly věrohodný časový profil pouze v nejnižších frekvenčních pásmech (tj. v pásmech delta a theta; Obr. 32b), což podporuje jejich funkční roli v komunikaci mezi sítěmi. Předpokládá se, že oscilace theta a delta usnadňují fázové kódování v lidském hipokampu (Jacobs et al., 2007), a nedávno bylo zjištěno, že konektivitě v samotné DMN dominuje synchronizace pomalých vln (Das et al., 2022).

Naše data z časově rozlišeného DTF (Obr. 32c, d), PDC a GGC ukázala jasný zvrat v toku informací mezi aktivovaným a deaktivovaným stavem DMN a DAN během přepínání pozornosti. Když byla síť aktivovaná (tj. DMN během úkolu vnitřní pozornosti a DAN během úkolu vnější pozornosti), měla vyšší kauzální vliv na deaktivovanou síť (došlo k vyššímu přílivu informací z aktivované do deaktivované sítě, který se projevil významným zvýšením DTF). To lze interpretovat tak, že aktivovaná síť „inhibuje“ síť deaktivovanou.

Vysokou podobnost mezi mírami orientované konektivity (DTF, PDC a GGC) lze pravděpodobně přičíst zprůměrování různých kanálů obou sítí u každého subjektu a také skutečnosti, že byly vypočteny pomocí stejného modelu MVAR. Vzhledem k tomu, že jsme v naší analýze PLV (Obr. 32b) našli jen málo důkazů o fázové synchronizaci vyšších frekvencí mezi DMN a DAN, výsledky naznačují, že dominantním mechanismem interakce při přepínání pozornosti je amplitudově-amplitudové propojení. Budoucí studie by se mohly zabývat fázově-amplitudovou vazbou pro případné vnořené (*nested*) oscilace mezi různými frekvenčními pásmy, například objasnit, zda je komunikace mezi sítěmi navázána fázovou synchronizací oscilací na nižších frekvencích, které fungují jako časový referenční rámec pro informace přenášené vysokofrekvenční aktivitou (Bonnefond et al., 2017).

Naše výsledky nevylučují možnost, že interakce mezi DMN a DAN jsou zprostředkovány jinou sítí. Některé studie naznačují, že síť salience (salientní, cingulo-operkulární síť) by mohla fungovat jako přepínač mezi různými způsoby pozornosti (Menon & Uddin, 2010), zejména v úlohách zaměřených na pozornost zdola nahoru (*bottom-up*). Jiné studie

navrhují, že talamokortikální obvody by mohly hrát hlavní roli v regulaci aktivity rozsáhlých, distribuovaných sítí (Halassa & Kastner, 2017), jako jsou DMN a DAN.

5.3.1.Omezení studie

Dalším slabým místem je vymezení prostorového rozsahu DMN a DAN, zde definovaného pomocí atlasu Yeo-7 (Yeo et al., 2011). Přesnějšího vymezení sítí by bylo možné dosáhnout použitím fMRI dat z klidového stavu (Foster et al., 2015). Protože jsme neměli k dispozici fMRI v klidovém stavu naměřenou u všech pacientů v naší kohortě, uchýlili jsme se k atlasu Yeo-7 (Yeo et al., 2011), což může vést ke ztrátě některých jemných detailů v důsledku prostorového rozostření, které vzniká při zprůměrování ve větší populaci. Je tedy docela pravděpodobné, že některé kanály mohly být přiřazeny k DMN nebo DAN nesprávně nebo mohly být přehlédnuty, protože nebyly zohledněny hranice DMN a DAN specifické pro daný subjekt. Jsme však přesvědčeni, že počet takových chybně přiřazených kanálů je relativně nízký. Důležité je, že vzhledem k velkému množství dat (stovky kanálů až od 24 subjektů v každé síti) hrála tato nepřesnost v uváděné aktivitě sítě pouze okrajovou roli.
Také jsme DMN a DAN považovali za monolitické sítě, což bylo užitečné zjednodušení (Buckner & DiNicola, 2019). Budoucí studie by mohly například rozšířit portfolio úkolů na střídání interně a externě orientované pozornosti a zkoumat funkční stratifikaci DMN. Měření dynamiky orientované konektivity pomocí DTF je omezeno předpokladem uzavřeného systému. Orientovaná konektivita mezi uzly může být ovlivněna informacemi vstupujícími do systému zvenčí, což zvyšuje celkový přítok do uzlu, a tím snižuje poměr přítoku do uzlu a zdánlivě tak – snižuje DTF. Eliminace této komplikace je ve složitých systémech, jako je mozek, obtížná.

5.4. Rozpoznávání emocí z obličeje

V této studii jsme zkoumali aktivaci a vzájemnou interakci funkčních oblastí pro rozpoznávání obličejů. Konkrétně nás zajímaly dvě oblasti z tzv. dorzálního proudu pro rozpoznávání obličejů, horní temporální gyrus (STG) a dolní frontální gyrus (IFG). Ukázali jsme jejich specifickou aktivitu na obličeje vyjadřující emoce především v HGB. Ve srovnání s Objekty (kontrolní stimuly, hudební nástroje) docházelo naopak k poklesu nízkofrekvenční aktivity, obdobně jako ve studii “Přepínání interně a externě orientované pozornosti”. Tento antagonistický vztah (nárůst vysokofrekvenční a pokles nízkofrekvenční analýzy) je typický pro dynamiku aktivace funkčních oblastí měřenou pomocí iEEG. Výše uvedené ale neznamená, že Objekty neaktivovaly STG a IFG vůbec. Na Obr. 35. Je vidět, že aktivace na Objekty (červená linie) dokonce předbíhá aktivace na Obličeje. Ale ani

v jedné oblasti netrvá tato aktivace déle, než pro Obličeje. To můžeme vysvětlit tak, že ani z jedna oblastí není evolučně specifická pro rozpoznávání obličejů a jejich výrazů, ale jedná se o jakési funkční moduly, nezávislé na kategorii stimulu. V tomto kontextu by delší a výraznější aktivace mohla být způspobená vyšší kognitivní náročností úkolu zahrnující Obličeje. Taková dynamika by byla ve fMRI, vzhledem k pomalé časové rozlišovací schopnosti této metody, obtížně pozorovatelná a obě oblasti by se zřejmě chovaly jako specifické pro obličeje.

Na pořadí aktivace STG a IFG je nápadné, že HGB aktivita v IFG nastupuje později a trvá déle, což se zdá být v souladu s teorií o vzájemném propojení obou oblastí. Předpokládá se, že STG předává IFG multimodální informace z okolí s důrazem na obličeje, i pohyby celého těla a zvukové stimuly (např. emoční hlasy). V tomto systému by IFG představoval vrchol sítě, který by rozeznával konkrétní emoce a vyhodnocoval reakci na ně. Testovali jsme toto spojení pomocí funkční konektivity, kde ale nebyl signifikantní rozdíl mezi kategoriemi stimulů (Obličeje vs Objekty). Na druhou stranu jsme našli významný rozdíl ve srovnání s bazální aktivitou. Podle výsledků neorientované funkční konektivity (konkrétně PLV, *phase locking value*) se komunikace mezi oběma oblastmi odehrává v pásmu delta a HGB. Grangerova kauzalita (GGC, *Granger-Geweke causality*), která určuje i směr interakce ukazuje, že ve směru STG-IFG probíhá interakce pomocí pásem s nižší frekvencí (delta, theta, alfa), zatímco v opačném směru IFG-STG je ovlivnění v pásmu LGB a HGB. Interakce je tedy oboustranná a v čase se vyvíjí, což je v souladu s výsledky (Sato et al., 2015).

Oblasti ventrálního proudu (především selektivní oblast pro obličeje ve fusiformním gyru) byly již dříve extenzivně zkoumány pomocí iEEG (jak ECoG, tak SEEG). Aktivita dorsálního proudu a především IFG je ale známá v podstatě jen ze studií využívající fMRI. Pokud nepočítáme případovou studii (Marinkovic et al., 2000; Vignal et al., 2000) tak je naše studie první analýzou aktivity IFG v rozpoznávání emocí z obličeje pomocí iEEG. Navíc naše studie využívá především HGB aktivitu a funkční konektivitu, čili metody, které nebyly tehdy tak dostupné jak dnes. Je otázkou proč předchozí studie využívající iEEG neobjevily specifickou aktivitu IFG na obličeje vyjadřující emoce. Může to souviset s tím, že historicky byla hlavním zájmem dospělé epileptologie především epilepsie temporálního laloku (Baud et al., 2018), čemuž odpovídalo i zaměření implantací.

Zatímco studie zkoumající aktivace v laterální temporální kůře obvykle zmiňují pouze zadní část horního temporálního sulku (pSTS), naše studie ukazuje rozsáhlejší aktivaci v celém STS (*superior temporal sulcus*), ale také v laterálním kortexu a horní ploše horního

temporálního gyru. Naopak v dolní stěně STS ve středním temporálním gyru bylo aktivací minimum. Rozhodnutí zahrnout do analýzy všechny kontakty v STG vzniklo na základě vizuální analýzy podle jednotlivých anatomických oblastí. Tato diskrepance s předchozí literaturou může mít několik důvodů. V některých předchozích studiích byla selektivita pro obličeje zkoumána pouze v předem definovaných ROI (pomocí jiného fMRI testu) (Pitcher et al., 2011; Polosecki et al., 2013), nebo predefinovaných anatomických maskách pro STS (Deen et al., 2015; Schobert et al., 2018). Různé studie, které se neomezovaly na žádné předem definované hranice, ukázaly kontinuální aktivace STS (Li et al., 2023) nebo aktivace rozložené do více klastrů podél STS (H. Zhang et al., 2020). Na druhou stránu, několik dalších studií (Nikel et al., 2022; Sato et al., 2015; Skiba & Vuilleumier, 2020) ukázaly pouze aktivaci pSTS, přičemž v nich nebyla použita žádná omezení na konkrétní ROI. Je možné, že existuje určitý inherentní rozdíl mezi metodikou fMRI a SEEG. Zatímco my v SEEG ukazujeme klastrované aktivace na základě anatomické lokalizace jednotlivých kontaktů SEEG, fMRI studie obvykle používají skupinovou analýzu. Je možné, že pSTS je ROI, kde je reprodukce aktivace mezi subjekty stabilnější (například by se mohlo jednat o vstupní bod sítě), zatímco ostatní části STG jsou aktivovány méně pravidelně a proto se na fMRI nezobrazují konzistentně.

Naše studie má i jisté nevýhody. Jednou z nich je absence samostatných statických stimulů. Zaměřili jsme se na simultánní prezentaci dvou stimulu s úkolem zaměřeným na diskriminaci kongruentních (shodná kategorie stimulů) a inkongruentních (neshodné kategorie) párů. Prezentace jednotlivých stimulů (obličejů) by musela být doplněna jiným kognitivním úkolem, což by vneslo problém do možnosti porovnání obou úloh (páry stimulů vs jednotlivé stimuly). Pasivní sledování stimulů by v tomto ohledu také neplnilo svou roli, jak ukazuje (Krolak-Salmon et al., 2004), reakce na obličeje vyjadřující emoce je podmíněna cílenou pozorností. Pokud se pacienti soustředili na jinou kategorii, než emoci (např. pohlaví), nebyl již v aktivacích pro emoční kategorie signifikantní rozdíl.

Na rozdíl od předchozích fMRI studií jsme vyvolali specifickou odpověď v IFG pomocí statických stimulů. Důvodem může být jednak vyšší citlivost SEEG, ale také to, že úloha s porovnáváním párů stimulů může být podobná prezentaci dynamických změn obličejů v tom, že sleduje změny v emočních výrazech. Dále také můžeme spekulovat i o podobné kognitivní náročnosti obou úkolů, tj. sledování dynamických změn emočních výrazů/stimulů versus jejich porovnávání, oproti například pasivnímu sledování samostatných emočních výrazů. To, že se ve fMRI studiích objevuje častěji aktivace STG (resp. STS) může být způsobenou relativně vyšším zvýšením aktivity. Zatímco se v IFG zvýšila HGB aktivita při

prezentaci obličejů o téměř 1000 % ve srovnání se základní aktivitou, v STG to bylo dvakrát tolik.

V budoucí práci plánujeme se zaměřit na porovnání selektivity dorsálního proudu mezi statickými a dynamickými stimuli, a ověřit tak hypotézu, že dorzální proud je více, či snad selektivně aktivován pro dynamické stimuli.

6. Závěr

Obecným cílem této disertační práce bylo získání nových poznatků o funkční organizaci lidského mozku pomocí intrakraniálního EEG s využitím moderních metod digitálního zpracování signálu a neurozobrazování. V rámci studií zkoumajících kognitivní funkce jsme se zaměřili na HGB aktivitu jako marker kognitivní aktivity.

Cílem studie "Lokalizace somatosenzorických evokovaných potenciálů pomocí electrical source imaging" bylo prokázat, že rekonstrukce zdrojů elektrické aktivity ze SEEG je možná, porovnat její přesnost a zhodnotit jaké faktory ji ovlivňují. Prokázali jsme, že hlavním determinantem úspěšnosti zůstává krátká vzdálenost od zdroje signálu, čili nejdůležitějším faktorem pro úspěšnou lokalizaci zdroje elektrické aktivity (např. epileptických výbojů) pomocí SEEG elektrod je nadále plánovací strategie.

Ve studii "Zpracování scén" jsme potvrdili selektivní aktivitu pro scény (PPA) a objekty (LOC) v oblastech ventrálního zrakovou proudu. Rozšířili jsme výsledky předchozích iEEG studií o dvě oblasti selektivní pro scény: MPA a OPA. Naše výsledky navíc rozšiřují tuto síť na další oblasti mozku, které dosud nebyly popsány pomocí iEEG ani fMRI, především přední část temporálního laloku, laterální parietální kůru a dolní frontální gyrus. Podrobnou analýzou časového průběhu selektivity na rozdílné kategorie jsme zmapovali interakci oblastí ventrálního a dorzálního zrakového proudu.

Ve studii "Přepínání interně a externě zaměřené pozornosti" jsme popsali antagonistický vztah mezi sítěmi DNM a DN při přepínání vnější a vnitřní orientace pozornosti. Ukázali jsme, že neurofyziologickým podkladem této interakce je střídání HGB a nízkofrekvenční aktivity. Zdůraznili jsme úlohu nízkofrekvenční modulace výkonu, která byla často přehlížena, protože mnoho předchozích studií se zaměřovalo na HGB. Poskytujeme také důležitý vhled do směru interakcí mezi DMN a DAN a ukazujeme, že tok informací směřoval od aktivované sítě k deaktivované síti a po přepnutí pozornosti se obrátil. Analýza funkční konektivity naznačuje, že aktivovaná síť deaktivuje druhou navýšením amplitudy nízkofrekvenčních oscilací. Předpokládáme, že další poznatky o přesném vztahu mezi nízkofrekvenční a vysokofrekvenční aktivitou, stejně jako o mechanismech inhibice sítě, by mohly hrát klíčovou roli nejen v základním výzkumu, ale také při léčbě různých psychiatrických poruch, do nichž byla patologická aktivita DMN zapojena.

Ve studii "Rozpoznávání emocí z obličeje" jsme ukázali, že oblasti dorsálního proudu pro zpracování obličeje se aktivují i při prezentaci statických stimulů. Jedná se o první iEEG práci mapující specifickou aktivitu na emoční podněty v této oblasti, předchozí údaje vychází především z fMRI. Podle našich výsledků se aktivuje nejprve STG a teprve poté

IFG. Analýza funkční konektivity ukazuje interakci v nízkofrekvenčních i vysokofrekvenčních pásmech mezi oběma oblastmi, která se v čase vyvíjí.

Hlavním přínosem postgraduálního studenta pro výše uvedené výsledky bylo samostatné zpracování dat z HD-EEG i SEEG, lokalizace zdroje elektrického signálu ze všech modalit, anatomická lokalizace kontaktů SEEG, identifikace kanálů s epileptickou aktivitou, administrace testovacích paradigmat během intrakraniální monitorace, analýza dat iEEG, napsání a publikace několika odborných článků publikovaných v prestižních zahraničních vědeckých časopisech s vysokým impakt faktorem.

Další směřování výzkumu na naší klinice vidíme především v translaci poznatků do klinické praxe. Vzhledem k rozvinuté metodice analýzy iEEG signálu, která v posledních letech dostála také výraznému zrychlení a automatizaci, bychom rádi implementovali baterii testů sloužící pro identifikaci klíčových elokventních oblastí pomocí HGB v rámci plánování resekčního výkonu. Nabízí se také analýza předchozích dat s využitím jiných kontrastů, nebo např. porovnání specifické aktivace na obličeje mezi výše uvedenými studiemi, protože ve studii "Zpracování scén" byly tyto stimuly také přítomny, ale nebyly vzhledem k zaměření práce analyzovány. V neposlední řadě jsme součástí multicentrické spolupráce v projektech využívající přímou kortikální stimulaci v kognitivních úlohách.

7. Shrnutí

V této práci jsme ukázali, jak lze pomocí intrakraniálního EEG získat nové poznatky o funkční organizaci lidského mozku. Pro výběr témat jsme často vycházeli z předchozího výzkumu na naší klinice. Jako marker kognitivní aktivity jsme využili HGB aktivitu, o které z předchozích studií víme, že koreluje s aktivitou jednotlivých neuronů, stejně jako se signálem BOLD měřeným pomocí fMRI. Narozdíl od fMRI má iEEG ale vyšší časové rozlišení, což nám umožňuje detailní mapování časové dynamiky kognitivní procesů. Vysoká prostorová specificita iEEG signálu vyžaduje pečlivou anatomickou lokalizaci, aby bylo možné výsledky sdružit do anatomických oblastí a usnadnit tak jejich interpretaci. Dále lze pomocí iEEG analyzovat i nízkofrekvenční aktivitu, která s HGB aktivitou interaguje, jak jsme ukázali ve studii přepínání pozornosti. Vzhledem k dostupnosti iEEG pouze u epileptochirurgických pacientů má tato metoda své nedostatky, jako je omezený výběr pacientů, které nelze jednoznačně považovat za normální populaci, limitovaný čas pro testování a individuální systém plánování polohy elektrod, který znesnadňuje reprodukovatelnost výsledků. Další nevýhodou je různé pokrytí mozku elektrodami při jednotlivých implantacích. Toto omezení jsme se snažili překonat pomocí metod zobrazení zdroje elektrické aktivity, které doposud nebyly v rámci iEEG systematicky testovány v reálných, experimentálních datech.

Ve studiích zaměřených na kognitivní funkce jsme prokázali specifické odpovědi na scény a objekty v široké sítí zahrnující parahipokampální gyrus (scény) a laterální okcipitální kortex (objekty). Prokázali jsme antagonistický vztah funkčních mozkových sítí DMN a DAN při přepínání pozornosti mezi vnitřním a vnějším prostředím. A ukázali jsme specifickou aktivaci v horním temporálním a dolním frontálním gyru na emoční výrazy obličeje, která doposud nebyla pomocí iEEG popsána.

Závěrem lze říct, že práce splnila kladené cíle, většina výše uvedených výsledků byla publikována v impaktovaných časopisech, čímž etablovala kognitivní výzkum pomocí iEEG elektrod v epileptochirurgickém programu na naší klinice.

8. Summary

In this work, we demonstrated how intracranial EEG (iEEG) can be used to gain new insights into the functional organization of the human brain. Our choice of topics often drew upon previous research conducted at our department. We employed high-frequency gamma-band (HGB) activity as a marker of cognitive activity, which, based on prior studies, correlates with both single-neuron activity and the BOLD signal measured by fMRI. Unlike fMRI, however, iEEG offers higher temporal resolution, allowing us to map the temporal dynamics of cognitive processes in greater detail. The high spatial specificity of the iEEG signal requires precise anatomical localization to cluster the results into anatomical regions and facilitate their interpretation.

Moreover, iEEG enables the analysis of low-frequency activity that interacts with HGB activity, as we demonstrated in our study on attention switching. Due to the availability of iEEG being limited to epilepsy surgery patients, the method has certain drawbacks, such as a limited patient pool that cannot be considered fully representative of the normal population, restricted testing time, and individualized electrode placement, which challenges the reproducibility of results. Another limitation is the variable brain coverage by electrodes in each implantation. To mitigate these challenges, we explored methods for imaging the source of electrical activity, which had not yet been systematically tested on real experimental iEEG data.

In our cognitive function studies, we identified specific responses to scenes and objects within a broad network, involving the parahippocampal gyrus (scenes) and the lateral occipital cortex (objects). We also demonstrated an antagonistic relationship between the default mode network (DMN) and the dorsal attention network (DAN) during attention shifts between internal and external environments. Additionally, we found unique activation in the superior temporal and inferior frontal gyri in response to emotional facial expressions, a finding that had not been previously described using iEEG.

In conclusion, this work successfully met its objectives. Most of the findings mentioned above were published in peer-reviewed journals, thereby establishing cognitive research using iEEG electrodes as part of the epilepsy surgery program at our department.

9. Literatura

1. Abel, T. J., Varela Osorio, R., Amorim-Leite, R., Mathieu, F., Kahane, P., Minotti, L., Hoffmann, D., & Chabardes, S. (2018). Frameless robot-assisted stereoelectroencephalography in children: Technical aspects and comparison with Talairach frame technique. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, *22*(1), 37–46. https://doi.org/10.3171/2018.1.PEDS17435
2. Abou-Al-Shaar, H., Brock, A. A., Kundu, B., Englot, D. J., & Rolston, J. D. (2018). Increased nationwide use of stereoencephalography for intracranial epilepsy electroencephalography recordings. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, *53*, 132–134. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.04.064
3. Aguirre, G. K., Zarahn, E., & D'Esposito, M. (1998). An Area within Human Ventral Cortex Sensitive to "Building" Stimuli: Evidence and Implications. *Neuron*, *21*(2), 373–383. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80546-2
4. Alagapan, S., Lustenberger, C., Hadar, E., Shin, H. W., & Fröhlich, F. (2019). Low-frequency direct cortical stimulation of left superior frontal gyrus enhances working memory performance. *NeuroImage*, *184*, 697–706. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.09.064
5. Alhilani, M., Tamilia, E., Ricci, L., Ricci, L., Grant, P. E., Madsen, J. R., Pearl, P. L., & Papadelis, C. (2020). Ictal and interictal source imaging on intracranial EEG predicts epilepsy surgery outcome in children with focal cortical dysplasia. *Clinical Neurophysiology*, *131*(3), 734–743. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.12.408
6. Allers, K., Essue, B. M., Hackett, M. L., Muhunthan, J., Anderson, C. S., Pickles, K., Scheibe, F., & Jan, S. (2015). The economic impact of epilepsy: A systematic review. *BMC Neurology*, *15*(1), 245. https://doi.org/10.1186/s12883-015-0494-y

7. Allison, T., Ginter, H., McCarthy, G., Nobre, A. C., Puce, A., Luby, M., & Spencer, D. D. (1994). Face recognition in human extrastriate cortex. *Journal of Neurophysiology*, *71*(2), 821–825. https://doi.org/10.1152/jn.1994.71.2.821
8. Allison, T., Puce, A., Spencer, D. D., & McCarthy, G. (1999). Electrophysiological Studies of Human Face Perception. I: Potentials Generated in Occipitotemporal Cortex by Face and Non-face Stimuli. *Cerebral Cortex*, *9*(5), 415–430. https://doi.org/10.1093/cercor/9.5.415
9. Amlerova, J., Cavanna, A. E., Bradac, O., Javurkova, A., & Marusic, P. (2012). Hyperfamiliarity in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, *24*(3), 332–335. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.04.116
10. Amlerova, J., Cavanna, A. E., Bradac, O., Javurkova, A., Raudenska, J., & Marusic, P. (2014). Emotion recognition and social cognition in temporal lobe epilepsy and the effect of epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior*, *36*, 86–89. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.05.001
11. Amlerova, J., Laczo, J., Vlcek, K., Javurkova, A., Andel, R., & Marusic, P. (2013). Risk factors for spatial memory impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, *26*(1), 57–60. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.10.025
12. Andrews-Hanna, J. R., Smallwood, J., & Spreng, R. N. (2014). The default network and self-generated thought: Component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1316*(1), 29–52. https://doi.org/10.1111/nyas.12360
13. Anticevic, A., Cole, M. W., Murray, J. D., Corlett, P. R., Wang, X.-J., & Krystal, J. H. (2012). The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(12), 584–592. https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.008
14. Anticevic, A., Repovs, G., Shulman, G. L., & Barch, D. M. (2010). When less is more: TPJ and default network deactivation during encoding predicts working memory

performance. *NeuroImage*, *49*(3), 2638–2648. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.008

15. Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: One decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, *18*(4), 177–185. https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.003
16. Arya, R., Mangano, F. T., Horn, P. S., Holland, K. D., Rose, D. F., & Glauser, T. A. (2013). Adverse events related to extraoperative invasive EEG monitoring with subdural grid electrodes: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, *54*(5), 828–839. https://doi.org/10.1111/epi.12073
17. Axmacher, N. (2023). *Intracranial EEG: A Guide for Cognitive Neuroscientists*. Springer Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-20910-9
18. Baccalá, L. A., & Sameshima, K. (2001). Partial directed coherence: A new concept in neural structure determination. *Biological Cybernetics*, *84*(6), 463–474. https://doi.org/10.1007/PL00007990
19. Ball, T., Kern, M., Mutschler, I., Aertsen, A., & Schulze-Bonhage, A. (2009). Signal quality of simultaneously recorded invasive and non-invasive EEG. *NeuroImage*, *46*(3), 708–716. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.02.028
20. Bar, M., Tootell, R. B. H., Schacter, D. L., Greve, D. N., Fischl, B., Mendola, J. D., Rosen, B. R., & Dale, A. M. (2001). Cortical Mechanisms Specific to Explicit Visual Object Recognition. *Neuron*, *29*(2), 529–535. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00224-0
21. Barnett, L., Barrett, A. B., & Seth, A. K. (2018). Solved problems for Granger causality in neuroscience: A response to Stokes and Purdon. *NeuroImage*, *178*, 744–748. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.067
22. Bartoli, E., Bosking, W., Chen, Y., Li, Y., Sheth, S. A., Beauchamp, M. S., Yoshor, D., & Foster, B. L. (2019). Functionally Distinct Gamma Range Activity Revealed by

Stimulus Tuning in Human Visual Cortex. *Current Biology : CB*, *29*(20), 3345-3358.e7. https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.08.004

23. Bartolomei, F., Lagarde, S., Wendling, F., McGonigal, A., Jirsa, V., Guye, M., & Bénar, C. (2017). Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia*, *58*(7), 1131–1147. https://doi.org/10.1111/epi.13791
24. Bastin, J., Committeri, G., Kahane, P., Galati, G., Minotti, L., Lachaux, J., & Berthoz, A. (2013). Timing of posterior parahippocampal gyrus activity reveals multiple scene processing stages. *Human Brain Mapping*, *34*(6), 1357–1370. https://doi.org/10.1002/hbm.21515
25. Bastin, J., Deman, P., David, O., Gueguen, M., Benis, D., Minotti, L., Hoffman, D., Combrisson, E., Kujala, J., Perrone-Bertolotti, M., Kahane, P., Lachaux, J.-P., & Jerbi, K. (2017). Direct Recordings from Human Anterior Insula Reveal its Leading Role within the Error-Monitoring Network. *Cerebral Cortex*, *27*(2), 1545–1557. https://doi.org/10.1093/cercor/bhv352
26. Bastin, J., Vidal, J. R., Bouvier, S., Perrone-Bertolotti, M., Bénis, D., Kahane, P., David, O., Lachaux, J.-P., & Epstein, R. A. (2013). Temporal Components in the Parahippocampal Place Area Revealed by Human Intracerebral Recordings. *Journal of Neuroscience*, *33*(24), 10123–10131. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4646-12.2013
27. Baud, M. O., Perneger, T., Rácz, A., Pensel, M. C., Elger, C., Rydenhag, B., Malmgren, K., Cross, J. H., McKenna, G., Tisdall, M., Lamberink, H. J., Rheims, S., Ryvlin, P., Isnard, J., Mauguière, F., Arzimanoglou, A., Akkol, S., Deniz, K., Ozkara, C., … Seeck, M. (2018). European trends in epilepsy surgery. *Neurology*, *91*(2), e96–e106. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005776
28. Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal*

Statistical Society: Series B (Methodological), *57*(1), 289–300. https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x

29. Bentin, S., Allison, T., Puce, A., Perez, E., & McCarthy, G. (1996). Electrophysiological Studies of Face Perception in Humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *8*(6), 551–565. https://doi.org/10.1162/jocn.1996.8.6.551
30. Bernasconi, A., Cendes, F., Theodore, W. H., Gill, R. S., Koepp, M. J., Hogan, R. E., Jackson, G. D., Federico, P., Labate, A., Vaudano, A. E., Blümcke, I., Ryvlin, P., & Bernasconi, N. (2019). Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*, *60*(6), 1054–1068. https://doi.org/10.1111/epi.15612
31. Bernstein, M., Erez, Y., Blank, I., & Yovel, G. (2018). An Integrated Neural Framework for Dynamic and Static Face Processing. *Scientific Reports*, *8*(1), Article 1. https://doi.org/10.1038/s41598-018-25405-9
32. Binder, J. R., & Desai, R. H. (2011). The neurobiology of semantic memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *15*(11), 527–536. https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.10.001
33. Blinowska, K. J. (2011). Review of the methods of determination of directed connectivity from multichannel data. *Medical & Biological Engineering & Computing*, *49*(5), 521. https://doi.org/10.1007/s11517-011-0739-x
34. Bohbot, V. D., Copara, M. S., Gotman, J., & Ekstrom, A. D. (2017). Low-frequency theta oscillations in the human hippocampus during real-world and virtual navigation. *Nature Communications*, *8*(1), 14415. https://doi.org/10.1038/ncomms14415
35. Bonnefond, M., Kastner, S., & Jensen, O. (2017). Communication between Brain Areas Based on Nested Oscillations. *eNeuro*, *4*(2). https://doi.org/10.1523/ENEURO.0153-16.2017
36. Borchers, S., Himmelbach, M., Logothetis, N., & Karnath, H.-O. (2012). Direct

electrical stimulation of human cortex—The gold standard for mapping brain functions? *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(1), 63–70. https://doi.org/10.1038/nrn3140

37. Bourdillon, P., Cucherat, M., Isnard, J., Ostrowsky-Coste, K., Catenoix, H., Guénot, M., & Rheims, S. (2018). Stereo-electroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation in patients with focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, *59*(12), 2296–2304. https://doi.org/10.1111/epi.14584
38. Bradley, A., Yao, J., Dewald, J., & Richter, C.-P. (2016). Evaluation of Electroencephalography Source Localization Algorithms with Multiple Cortical Sources. *PLOS ONE*, *11*(1), e0147266. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147266
39. Branco, D. M., Coelho, T. M., Branco, B. M., Schmidt, L., Calcagnotto, M. E., Portuguez, M., Neto, E. P., Paglioli, E., Palmini, A., Lima, J. V., & Da Costa, J. C. (2003). Functional variability of the human cortical motor map: Electrical stimulation findings in perirolandic epilepsy surgery. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, *20*(1), 17–25. https://doi.org/10.1097/00004691-200302000-00002
40. Brandman, T., & Peelen, M. V. (2017). Interaction between Scene and Object Processing Revealed by Human fMRI and MEG Decoding. *Journal of Neuroscience*, *37*(32), 7700–7710. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0582-17.2017
41. Brázdil, M., Dobšík, M., Mikl, M., Hluštík, P., Daniel, P., Pažourková, M., Krupa, P., & Rektor, I. (2005). Combined event-related fMRI and intracerebral ERP study of an auditory oddball task. *NeuroImage*, *26*(1), 285–293. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.01.051
42. Brázdil, M., Roman, R., Urbánek, T., Chládek, J., Špok, D., Mareček, R., Mikl, M., Jurák, P., Halámek, J., Daniel, P., & Rektor, I. (2009). Neural correlates of affective picture processing—A depth ERP study. *NeuroImage*, *47*(1), 376–383.

https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.081

43. Breiter, H. C., Etcoff, N. L., Whalen, P. J., Kennedy, W. A., Rauch, S. L., Buckner, R. L., Strauss, M. M., Hyman, S. E., & Rosen, B. R. (1996). Response and Habituation of the Human Amygdala during Visual Processing of Facial Expression. *Neuron*, *17*(5), 875–887. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80219-6

44. Bressler, S. L., Richter, C. G., Chen, Y., & Ding, M. (2007). Cortical functional network organization from autoregressive modeling of local field potential oscillations. *Statistics in Medicine*, *26*(21), 3875–3885. https://doi.org/10.1002/sim.2935

45. Bridges, D., Pitiot, A., MacAskill, M. R., & Peirce, J. W. (2020). The timing mega-study: Comparing a range of experiment generators, both lab-based and online. *PeerJ*, *8*, e9414. https://doi.org/10.7717/peerj.9414

46. Brodeur, M. B., Dionne-Dostie, E., Montreuil, T., & Lepage, M. (2010). The Bank of Standardized Stimuli (BOSS), a New Set of 480 Normative Photos of Objects to Be Used as Visual Stimuli in Cognitive Research. *PLOS ONE*, *5*(5), e10773. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010773

47. Brooks, H., Goodman, M. S., Bowie, C. R., Zomorrodi, R., Blumberger, D. M., Butters, M. A., Daskalakis, Z. J., Fischer, C. E., Flint, A., Herrmann, N., Kumar, S., Mah, L., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., Voineskos, A. N., & Rajji, T. K. (2020). Theta–gamma coupling and ordering information: A stable brain–behavior relationship across cognitive tasks and clinical conditions. *Neuropsychopharmacology*, *45*(12), 2038–2047. https://doi.org/10.1038/s41386-020-0759-z

48. Bruns, A. (2004). Fourier-, Hilbert- and wavelet-based signal analysis: Are they really different approaches? *Journal of Neuroscience Methods*, *137*(2), 321–332. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2004.03.002

49. Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default

network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1124*, 1–38. https://doi.org/10.1196/annals.1440.011

50. Buckner, R. L., & DiNicola, L. M. (2019). The brain's default network: Updated anatomy, physiology and evolving insights. *Nature Reviews Neuroscience*, *20*(10), Article 10. https://doi.org/10.1038/s41583-019-0212-7
51. Burke, J. F., Ramayya, A. G., & Kahana, M. J. (2015). Human intracranial high-frequency activity during memory processing: Neural oscillations or stochastic volatility? *Current Opinion in Neurobiology*, *31*, 104–110. https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.09.003
52. Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., & Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(6), 407–420. https://doi.org/10.1038/nrn3241
53. Byrne, P., Becker, S., & Burgess, N. (2007). Remembering the past and imagining the future: A neural model of spatial memory and imagery. *Psychological Review*, *114*(2), 340–375. https://doi.org/10.1037/0033-295X.114.2.340
54. Caune, V., Le Cam, S., Ranta, R., Maillard, L., & Louis-Dorr, V. (2013). Dipolar source localization from intracerebral SEEG recordings. *2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 41–44. https://doi.org/10.1109/EMBC.2013.6609432
55. Caune, V., Ranta, R., Le Cam, S., Hofmanis, J., Maillard, L., Koessler, L., & Louis-Dorr, V. (2014). Evaluating dipolar source localization feasibility from intracerebral SEEG recordings. *NeuroImage*, *98*, 118–133. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.058
56. Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: A review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, *129*(3), 564–583. https://doi.org/10.1093/brain/awl004

57. Cecchi, R., Collomb-Clerc, A., Rachidi, I., Minotti, L., Kahane, P., Pessiglione, M., & Bastin, J. (2024). Direct stimulation of anterior insula and ventromedial prefrontal cortex disrupts economic choices. *Nature Communications*, *15*(1), 7508. https://doi.org/10.1038/s41467-024-51822-8

58. Chan, A. W.-, & Downing, P. (2011). Faces and Eyes in Human Lateral Prefrontal Cortex. *Frontiers in Human Neuroscience*, *5*. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2011.00051

59. Chang, C., Liu, Z., Chen, M. C., Liu, X., & Duyn, J. H. (2013). EEG correlates of time-varying BOLD functional connectivity. *NeuroImage*, *72*, 227–236. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.049

60. Chang, N., Gulrajani, R., & Gotman, J. (2005). Dipole localization using simulated intracerebral EEG. *Clinical Neurophysiology*, *116*(11), 2707–2716. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.07.002

61. Chiarion, G., Sparacino, L., Antonacci, Y., Faes, L., & Mesin, L. (2023). Connectivity Analysis in EEG Data: A Tutorial Review of the State of the Art and Emerging Trends. *Bioengineering*, *10*(3), Article 3. https://doi.org/10.3390/bioengineering10030372

62. Cho, J.-H., Hong, S. B., Jung, Y.-J., Kang, H.-C., Kim, H. D., Suh, M., Jung, K.-Y., & Im, C.-H. (2011). Evaluation of algorithms for intracranial EEG (iEEG) source imaging of extended sources: Feasibility of using iEEG source imaging for localizing epileptogenic zones in secondary generalized epilepsy. *Brain Topography*, *24*(2), 91–104. https://doi.org/10.1007/s10548-011-0173-2

63. Clarke, A., & Tyler, L. K. (2014). Object-Specific Semantic Coding in Human Perirhinal Cortex. *Journal of Neuroscience*, *34*(14), 4766–4775. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2828-13.2014

64. Cohen, D., Nakai, T., & Nishimoto, S. (2022). Brain networks are decoupled from

external stimuli during internal cognition. *NeuroImage*, *256*, 119230. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119230

65. Cohen, M. X. (2014). *Analyzing neural time series data: Theory and practice*. The MIT Press.
66. Congedo, M. (2018). The Analysis of Event-Related Potentials. In C.-H. Im (Ed.), *Computational EEG Analysis: Methods and Applications* (pp. 55–82). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-13-0908-3_4
67. Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(3), Article 3. https://doi.org/10.1038/nrn755
68. Cosandier-Rimele, D., Ramantani, G., Zentner, J., Schulze-Bonhage, A., & Duempelmann, M. (2017). A realistic multimodal modeling approach for the evaluation of distributed source analysis: Application to sLORETA. *Journal of Neural Engineering*, *14*(5), 056008. https://doi.org/10.1088/1741-2552/aa7db1
69. Cosandier-Rimélé, D., Ramantani, G., Zentner, J., Schulze-Bonhage, A., & Dümpelmann, M. (2017). A realistic multimodal modeling approach for the evaluation of distributed source analysis: Application to sLORETA. *Journal of Neural Engineering*, *14*(5), 056008. https://doi.org/10.1088/1741-2552/aa7db1
70. Cossu, M., Cardinale, F., Casaceli, G., Castana, L., Consales, A., D'Orio, P., & Lo Russo, G. (2017). Stereo-EEG–guided radiofrequency thermocoagulations. *Epilepsia*, *58*(S1), 66–72. https://doi.org/10.1111/epi.13687
71. Cuello Oderiz, C., von Ellenrieder, N., Dubeau, F., Eisenberg, A., Gotman, J., Hall, J., Hincapié, A.-S., Hoffmann, D., Job, A.-S., Khoo, H. M., Minotti, L., Olivier, A., Kahane, P., & Frauscher, B. (2019). Association of Cortical Stimulation–Induced Seizure With Surgical Outcome in Patients With Focal Drug-Resistant Epilepsy. *JAMA Neurology*, *76*(9), 1070–1078. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1464

72. Dahnke, R., Yotter, R. A., & Gaser, C. (2013). Cortical thickness and central surface estimation. *NeuroImage*, *65*, 336–348. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.050

73. Das, A., de los Angeles, C., & Menon, V. (2022). Electrophysiological foundations of the human default-mode network revealed by intracranial-EEG recordings during resting-state and cognition. *NeuroImage*, *250*, 118927. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.118927

74. Dastjerdi, M., Foster, B. L., Nasrullah, S., Rauschecker, A. M., Dougherty, R. F., Townsend, J. D., Chang, C., Greicius, M. D., Menon, V., Kennedy, D. P., & Parvizi, J. (2011). Differential electrophysiological response during rest, self-referential, and non–self-referential tasks in human posteromedial cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(7), 3023–3028. https://doi.org/10.1073/pnas.1017098108

75. Daume, J., Kamiński, J., Schjetnan, A. G. P., Salimpour, Y., Khan, U., Kyzar, M., Reed, C. M., Anderson, W. S., Valiante, T. A., Mamelak, A. N., & Rutishauser, U. (2024). Control of working memory by phase–amplitude coupling of human hippocampal neurons. *Nature*, *629*(8011), 393–401. https://doi.org/10.1038/s41586-024-07309-z

76. Davies-Thompson, J., Elli, G. V., Rezk, M., Benetti, S., van Ackeren, M., & Collignon, O. (2019). Hierarchical Brain Network for Face and Voice Integration of Emotion Expression. *Cerebral Cortex*, *29*(9), 3590–3605. https://doi.org/10.1093/cercor/bhy240

77. Decramer, T., Premereur, E., Uytterhoeven, M., Paesschen, W. V., Loon, J. van, Janssen, P., & Theys, T. (2019). Single-cell selectivity and functional architecture of human lateral occipital complex. *PLOS Biology*, *17*(9), e3000280. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000280

78. Deen, B., Koldewyn, K., Kanwisher, N., & Saxe, R. (2015). Functional Organization

of Social Perception and Cognition in the Superior Temporal Sulcus. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, *25*(11), 4596–4609. https://doi.org/10.1093/cercor/bhv111

79. Demertzi, A., Kucyi, A., Ponce-Alvarez, A., Keliris, G. A., Whitfield-Gabrieli, S., & Deco, G. (2022). Functional network antagonism and consciousness. *Network Neuroscience*, *6*(4), 998–1009. https://doi.org/10.1162/netn_a_00244
80. Dempsey, L. A., Cooper, R. J., Roque, T., Correia, T., Magee, E., Powell, S., Gibson, A. P., & Hebden, J. (2015). Data-driven approach to optimum wavelength selection for diffuse optical imaging. *Journal of Biomedical Optics*, *20*(1), 016003. https://doi.org/10.1117/1.JBO.20.1.016003
81. Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A., & Halgren, E. (2010). Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage*, *53*(1), 1–15. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.010
82. Dilks, D. D., Julian, J. B., Paunov, A. M., & Kanwisher, N. (2013). The Occipital Place Area Is Causally and Selectively Involved in Scene Perception. *Journal of Neuroscience*, *33*(4), 1331–1336. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4081-12.2013
83. Dixon, M. L., Andrews-Hanna, J. R., Spreng, R. N., Irving, Z. C., Mills, C., Girn, M., & Christoff, K. (2017). Interactions between the default network and dorsal attention network vary across default subsystems, time, and cognitive states. *NeuroImage*, *147*, 632–649. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.073
84. Donoghue, T., Schaworonkow, N., & Voytek, B. (2022). Methodological considerations for studying neural oscillations. *European Journal of Neuroscience*, *55*(11–12), 3502–3527. https://doi.org/10.1111/ejn.15361
85. Drane, D. L., Ojemann, G. A., Aylward, E., Ojemann, J. G., Johnson, L. C., Silbergeld, D. L., Miller, J. W., & Tranel, D. (2008). Category-specific naming and recognition deficits in temporal lobe epilepsy surgical patients. *Neuropsychologia*, *46*(5), 1242–1255. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.11.034

86. Duchaine, B., & Yovel, G. (2015). A Revised Neural Framework for Face Processing. *Annual Review of Vision Science*, *1*(1), 393–416. https://doi.org/10.1146/annurev-vision-082114-035518

87. Dümpelmann, M., Ball, T., & Schulze-Bonhage, A. (2012). sLORETA allows reliable distributed source reconstruction based on subdural strip and grid recordings. *Human Brain Mapping*, *33*(5), 1172–1188. https://doi.org/10.1002/hbm.21276

88. Dümpelmann, M., Fell, J., Wellmer, J., Urbach, H., & Elger, C. E. (2009). 3D source localization derived from subdural strip and grid electrodes: A simulation study. *Clinical Neurophysiology*, *120*(6), 1061–1069. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.03.014

89. Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K., & Zilles, K. (2005). A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage*, *25*(4), 1325–1335. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.034

90. Ekman, P., & Friesen, W. V. (1976). *Pictures of Facial Affect*. Consulting Psychologist Press. https://www.paulekman.com/product/pictures-of-facial-affect-pofa/

91. Engel, J., McDermott, M. P., Wiebe, S., Langfitt, J. T., Stern, J. M., Dewar, S., Sperling, M. R., Gardiner, I., Erba, G., Fried, I., Jacobs, M., Vinters, H. V., Mintzer, S., Kieburtz, K., & Early Randomized Surgical Epilepsy Trial (ERSET) Study Group. (2012). Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: A randomized trial. *JAMA*, *307*(9), 922–930. https://doi.org/10.1001/jama.2012.220

92. Engell, A. D., & Haxby, J. V. (2007). Facial expression and gaze-direction in human superior temporal sulcus. *Neuropsychologia*, *45*(14), 3234–3241. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.06.022

93. Engell, A. D., & McCarthy, G. (2014). Face, eye, and body selective responses in

fusiform gyrus and adjacent cortex: An intracranial EEG study. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00642

94. Epstein, R. A., & Baker, C. I. (2019). Scene Perception in the Human Brain. *Annual Review of Vision Science*, *5*(Volume 5, 2019), 373–397. https://doi.org/10.1146/annurev-vision-091718-014809

95. Epstein, R., & Kanwisher, N. (1998). A cortical representation of the local visual environment. *Nature*, *392*(6676), 598–601. https://doi.org/10.1038/33402

96. Ethofer, T., Bretscher, J., Wiethoff, S., Bisch, J., Schlipf, S., Wildgruber, D., & Kreifelts, B. (2013). Functional responses and structural connections of cortical areas for processing faces and voices in the superior temporal sulcus. *NeuroImage*, *76*, 45–56. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.02.064

97. Fasoula, A., Attal, Y., & Schwartz, D. (2013). Comparative performance evaluation of data-driven causality measures applied to brain networks. *Journal of Neuroscience Methods*, *215*(2), 170–189. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.02.021

98. Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C.-S., Dykeman, J., Pringsheim, T., Lorenzetti, D. L., & Jetté, N. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology*, *88*(3), 296–303. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509

99. Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D. H., Busa, E., Seidman, L. J., Goldstein, J., Kennedy, D., Caviness, V., Makris, N., Rosen, B., & Dale, A. M. (2004). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *14*(1), 11–22. https://doi.org/10.1093/cercor/bhg087

100. Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M.,

& Wiebe, S. (2014). ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, *55*(4), 475–482. https://doi.org/10.1111/epi.12550

101. Flack, T. R., Andrews, T. J., Hymers, M., Al-Mosaiwi, M., Marsden, S. P., Strachan, J. W. A., Trakulpipat, C., Wang, L., Wu, T., & Young, A. W. (2015). Responses in the right posterior superior temporal sulcus show a feature-based response to facial expression. *Cortex*, *69*, 14–23. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.03.002

102. Foley, E., Rippon, G., & Senior, C. (2018). Modulation of Neural Oscillatory Activity during Dynamic Face Processing. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *30*(3), 338–352. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01209

103. Forthoffer, N., Kleitz, C., Bilger, M., & Brissart, H. (2020). Depression could modulate neuropsychological status in epilepsy. *Revue Neurologique*, *176*(6), 456–467. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.03.015

104. Foster, B. L., Dastjerdi, M., & Parvizi, J. (2012). Neural populations in human posteromedial cortex display opposing responses during memory and numerical processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(38), 15514–15519. https://doi.org/10.1073/pnas.1206580109

105. Foster, B. L., Kaveh, A., Dastjerdi, M., Miller, K. J., & Parvizi, J. (2013). Human Retrosplenial Cortex Displays Transient Theta Phase Locking with Medial Temporal Cortex Prior to Activation during Autobiographical Memory Retrieval. *Journal of Neuroscience*, *33*(25), 10439–10446. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0513-13.2013

106. Foster, B. L., & Parvizi, J. (2012). Resting oscillations and cross-frequency coupling in the human posteromedial cortex. *NeuroImage*, *60*(1), 384–391. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.019

107. Foster, B. L., Rangarajan, V., Shirer, W. R., & Parvizi, J. (2015). Intrinsic and

Task-Dependent Coupling of Neuronal Population Activity in Human Parietal Cortex. *Neuron*, *86*(2), 578–590. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.018

108. Fox, C. J., Iaria, G., & Barton, J. J. S. (2008). Defining the face processing network: Optimization of the functional localizer in fMRI. *Human Brain Mapping*, *30*(5), 1637–1651. https://doi.org/10.1002/hbm.20630

109. Fox, K. C. R., Foster, B. L., Kucyi, A., Daitch, A. L., & Parvizi, J. (2018). Intracranial Electrophysiology of the Human Default Network. *Trends in Cognitive Sciences*, *22*(4), 307–324. https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.02.002

110. Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., & Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(26), 10046–10051. https://doi.org/10.1073/pnas.0604187103

111. Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(27), 9673–9678. https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102

112. Fransson, P. (2005). Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: An fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Human Brain Mapping*, *26*(1), 15–29. https://doi.org/10.1002/hbm.20113

113. Frauscher, B., Mansilla, D., Abdallah, C., Astner-Rohracher, A., Beniczky, S., Brazdil, M., Gnatkovsky, V., Jacobs, J., Kalamangalam, G., Perucca, P., Ryvlin, P., Schuele, S., Tao, J., Wang, Y., Zijlmans, M., & McGonigal, A. (2024). Learn how to interpret and use intracranial EEG findings. *Epileptic Disorders*, *26*(1), 1–59. https://doi.org/10.1002/epd2.20190

114. Friston, K. J. (2011). Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain*

Connectivity, *1*(1), 13–36. https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008

115. Frühholz, S., & Grandjean, D. (2013). Processing of emotional vocalizations in bilateral inferior frontal cortex. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(10 Pt 2), 2847–2855. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.10.007

116. Gao, C., Green, J. J., Yang, X., Oh, S., Kim, J., & Shinkareva, S. V. (2022). Audiovisual integration in the human brain: A coordinate-based meta-analysis. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, *33*(9), 5574–5584. https://doi.org/10.1093/cercor/bhac443

117. Gazova, I., Vlcek, K., Laczó, J., Nedelska, Z., Hyncicova, E., Mokrisova, I., Sheardova, K., & Hort, J. (2012). Spatial navigation—A unique window into physiological and pathological aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *4*, 16. https://doi.org/10.3389/fnagi.2012.00016

118. Genovese, C. R., Lazar, N. A., & Nichols, T. (2002). Thresholding of Statistical Maps in Functional Neuroimaging Using the False Discovery Rate. *NeuroImage*, *15*(4), 870–878. https://doi.org/10.1006/nimg.2001.1037

119. Giacomo, R. D., Uribe-San-Martin, R., Mai, R., Francione, S., Nobili, L., Sartori, I., Gozzo, F., Pelliccia, V., Onofrj, M., Russo, G. L., Curtis, M. de, & Tassi, L. (2019). Stereo-EEG ictal/interictal patterns and underlying pathologies. *Seizure - European Journal of Epilepsy*, *72*, 54–60. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.10.001

120. Goldman, R. I., Stern, J. M., Engel, J. J., & Cohen, M. S. (2002). Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *NeuroReport*, *13*(18), 2487.

121. Gordon, B., Lesser, R. P., Rance, N. E., Hart, J., Webber, R., Uematsu, S., & Fisher, R. S. (1990). Parameters for direct cortical electrical stimulation in the human: Histopathologic confirmation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *75*(5), 371–377. https://doi.org/10.1016/0013-4694(90)90082-U

122. Gordon, E. M., Laumann, T. O., Adeyemo, B., Gilmore, A. W., Nelson, S. M.,

Dosenbach, N. U. F., & Petersen, S. E. (2017). Individual-specific features of brain systems identified with resting state functional correlations. *NeuroImage*, *146*, 918–939. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.032

123. Goyal, A., Miller, J., Watrous, A. J., Lee, S. A., Coffey, T., Sperling, M. R., Sharan, A., Worrell, G., Berry, B., Lega, B., Jobst, B. C., Davis, K. A., Inman, C., Sheth, S. A., Wanda, P. A., Ezzyat, Y., Das, S. R., Stein, J., Gorniak, R., & Jacobs, J. (2018). Electrical Stimulation in Hippocampus and Entorhinal Cortex Impairs Spatial and Temporal Memory. *Journal of Neuroscience*, *38*(19), 4471–4481. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3049-17.2018

124. Grafton, S. T., Fadiga, L., Arbib, M. A., & Rizzolatti, G. (1997). Premotor cortex activation during observation and naming of familiar tools. *NeuroImage*, *6*(4), 231–236. https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0293

125. Gramfort, A., Papadopoulo, T., Olivi, E., & Clerc, M. (2010). OpenMEEG: Opensource software for quasistatic bioelectromagnetics. *BioMedical Engineering OnLine*, *9*(1), 45. https://doi.org/10.1186/1475-925X-9-45

126. Grande, K. M., Ihnen, S. K. Z., & Arya, R. (2020). Electrical Stimulation Mapping of Brain Function: A Comparison of Subdural Electrodes and Stereo-EEG. *Frontiers in Human Neuroscience*, *0*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.611291

127. Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*(1), 253–258. https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100

128. Grill-Spector, K., Kushnir, T., Edelman, S., Avidan, G., Itzchak, Y., & Malach, R. (1999). Differential Processing of Objects under Various Viewing Conditions in the Human Lateral Occipital Complex. *Neuron*, *24*(1), 187–203. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80832-6

129. Guénot, M., Isnard, J., Ryvlin, P., Fischer, C., Mauguière, F., & Sindou, M. (2004). SEEG-guided RF thermocoagulation of epileptic foci: Feasibility, safety, and preliminary results. *Epilepsia*, *45*(11), 1368–1374. https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.17704.x

130. Guntupalli, J. S., Wheeler, K. G., & Gobbini, M. I. (2017). Disentangling the Representation of Identity from Head View Along the Human Face Processing Pathway. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, *27*(1), 46–53. https://doi.org/10.1093/cercor/bhw344

131. Halassa, M. M., & Kastner, S. (2017). Thalamic functions in distributed cognitive control. *Nature Neuroscience*, *20*(12), Article 12. https://doi.org/10.1038/s41593-017-0020-1

132. Halgren, E., Marinkovic, K., & Chauvel, P. (1998). Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *106*(2), 156–164. https://doi.org/10.1016/S0013-4694(97)00119-3

133. Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., & Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography—Theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, *65*(2), 413–497. https://doi.org/10.1103/RevModPhys.65.413

134. Hammeke, T. A., Yetkin, F. Z., Mueller, W. M., Morris, G. L., Haughton, V. M., Rao, S. M., & Binder, J. R. (1994). Functional magnetic resonance imaging of somatosensory stimulation. *Neurosurgery*, *35*(4), 677–681. https://doi.org/10.1227/00006123-199410000-00014

135. Hammer, J., Kajsova, M., Kalina, A., Krysl, D., Fabera, P., Kudr, M., Jezdik, P., Janca, R., Krsek, P., & Marusic, P. (2024). Antagonistic behavior of brain networks mediated by low-frequency oscillations: Electrophysiological dynamics during internal–external attention switching. *Communications Biology*, *7*(1), 1–15.

https://doi.org/10.1038/s42003-024-06732-2

136. Hammer, J., Pistohl, T., Fischer, J., Kršek, P., Tomášek, M., Marusič, P., Schulze-Bonhage, A., Aertsen, A., & Ball, T. (2016). Predominance of Movement Speed Over Direction in Neuronal Population Signals of Motor Cortex: Intracranial EEG Data and A Simple Explanatory Model. *Cerebral Cortex*, *26*(6), 2863–2881. https://doi.org/10.1093/cercor/bhw033

137. Hampshire, A., Thompson, R., Duncan, J., & Owen, A. M. (2009). Selective tuning of the right inferior frontal gyrus during target detection. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *9*(1), 103–112. https://doi.org/10.3758/CABN.9.1.103

138. Harel, A., Groen, I. I. A., Kravitz, D. J., Deouell, L. Y., & Baker, C. I. (2016). The Temporal Dynamics of Scene Processing: A Multifaceted EEG Investigation. *eNeuro*, *3*(5). https://doi.org/10.1523/ENEURO.0139-16.2016

139. Hari, R., & Forss, N. (1999). Magnetoencephalography in the study of human somatosensory cortical processing. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *354*(1387), 1145–1154. https://doi.org/10.1098/rstb.1999.0470

140. Hassabis, D., & Maguire, E. A. (2009). The construction system of the brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *364*(1521), 1263–1271. https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0296

141. Hasson, U., Harel, M., Levy, I., & Malach, R. (2003). Large-Scale Mirror-Symmetry Organization of Human Occipito-Temporal Object Areas. *Neuron*, *37*(6), 1027–1041. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00144-2

142. Haxby, J. V., Hoffman, E. A., & Gobbini, M. I. (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(6), 223–233. https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01482-0

143. Hayden, B. Y., Smith, D. V., & Platt, M. L. (2009). Electrophysiological correlates

of default-mode processing in macaque posterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(14), 5948–5953. https://doi.org/10.1073/pnas.0812035106

144. Henriksson, L., Mur, M., & Kriegeskorte, N. (2019). Rapid Invariant Encoding of Scene Layout in Human OPA. *Neuron*, *103*(1), 161-171.e3. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.04.014

145. Hermes, D., Miller, K. J., Vansteensel, M. J., Aarnoutse, E. J., Leijten, F. S. S., & Ramsey, N. F. (2012). Neurophysiologic correlates of fMRI in human motor cortex. *Human Brain Mapping*, *33*(7), 1689–1699. https://doi.org/10.1002/hbm.21314

146. Herweg, N. A., Solomon, E. A., & Kahana, M. J. (2020). Theta Oscillations in Human Memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *24*(3), 208–227. https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.12.006

147. Hoffman, E. A., & Haxby, J. V. (2000). Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nature Neuroscience*, *3*(1), 80–84. https://doi.org/10.1038/71152

148. Hoppe, C., & Elger, C. E. (2011). Depression in epilepsy: A critical review from a clinical perspective. *Nature Reviews Neurology*, *7*(8), 462–472. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.104

149. Hoppe, C., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2007). Long-term memory impairment in patients with focal epilepsy. *Epilepsia*, *48*(s9), 26–29. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01397.x

150. Hort, J., Laczó, J., Vyhnálek, M., Bojar, M., Bureš, J., & Vlček, K. (2007). Spatial navigation deficit in amnestic mild cognitive impairment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(10), 4042–4047. https://doi.org/10.1073/pnas.0611314104

151. Hosseini, S. A. H., Sohrabpour, A., & He, B. (2018). Electromagnetic source

imaging using simultaneous scalp EEG and intracranial EEG: An emerging tool for interacting with pathological brain networks. *Clinical Neurophysiology*, *129*(1), 168–187. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.10.027

152. Houzé, B., Perchet, C., Magnin, M., & Garcia-Larrea, L. (2011). Cortical representation of the human hand assessed by two levels of high-resolution EEG recordings. *Human Brain Mapping*, *32*(11), 1894–1904. https://doi.org/10.1002/hbm.21155

153. Huppertz, H.-J., Grimm, C., Fauser, S., Kassubek, J., Mader, I., Hochmuth, A., Spreer, J., & Schulze-Bonhage, A. (2005). Enhanced visualization of blurred gray-white matter junctions in focal cortical dysplasia by voxel-based 3D MRI analysis. *Epilepsy Research*, *67*(1–2), 35–50. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.07.009

154. Ishai, A., Ungerleider, L. G., Martin, A., Schouten, J. L., & Haxby, J. V. (1999). Distributed representation of objects in the human ventral visual pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *96*(16), 9379–9384. https://doi.org/10.1073/pnas.96.16.9379

155. Isnard, J., Taussig, D., Bartolomei, F., Bourdillon, P., Catenoix, H., Chassoux, F., Chipaux, M., Clémenceau, S., Colnat-Coulbois, S., Denuelle, M., Derrey, S., Devaux, B., Dorfmüller, G., Gilard, V., Guenot, M., Job-Chapron, A.-S., Landré, E., Lebas, A., Maillard, L., … Sauleau, P. (2018). French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiologie Clinique*, *48*(1), 5–13. https://doi.org/10.1016/j.neucli.2017.11.005

156. Jacobs, J., Kahana, M. J., Ekstrom, A. D., & Fried, I. (2007). Brain Oscillations Control Timing of Single-Neuron Activity in Humans. *Journal of Neuroscience*, *27*(14), 3839–3844. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4636-06.2007

157. Janca, R., Jahodova, A., Hlinka, J., Jezdik, P., Svobodova, L., Kudr, M., Kalina, A., Marusic, P., Krsek, P., & Jiruska, P. (2021). Ictal gamma-band interactions localize

ictogenic nodes of the epileptic network in focal cortical dysplasia. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *132*(8), 1927–1936. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.04.016

158. Janca, R., Jezdik, P., Cmejla, R., Tomasek, M., Worrell, G. A., Stead, M., Wagenaar, J., Jefferys, J. G. R., Krsek, P., Komarek, V., Jiruska, P., & Marusic, P. (2015). Detection of Interictal Epileptiform Discharges Using Signal Envelope Distribution Modelling: Application to Epileptic and Non-Epileptic Intracranial Recordings. *Brain Topography*, *28*(1), 172–183. https://doi.org/10.1007/s10548-014-0379-1

159. Janca, R., Jezdik, P., Ebel, M., Kalina, A., Kudr, M., Jahodova, A., Krysl, D., Mackova, K., Straka, B., Marusic, P., & Krsek, P. (2023). Distinct patterns of interictal intracranial EEG in focal cortical dysplasia type I and II. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *151*, 10–17. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.03.360

160. Janca, R., Tomasek, M., Kalina, A., Marusic, P., Krsek, P., & Lesko, R. (2023). Automated Identification of Stereoelectroencephalography Contacts and Measurement of Factors Influencing Accuracy of Frame Stereotaxy. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, *27*(7), 3326–3336. https://doi.org/10.1109/JBHI.2023.3271857

161. Jensen, O., & Mazaheri, A. (2010). Shaping Functional Architecture by Oscillatory Alpha Activity: Gating by Inhibition. *Frontiers in Human Neuroscience*, *4*. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2010.00186

162. Jerbi, K., Vidal, J. R., Ossandon, T., Dalal, S. S., Jung, J., Hoffmann, D., Minotti, L., Bertrand, O., Kahane, P., & Lachaux, J.-P. (2010). Exploring the Electrophysiological Correlates of the Default-Mode Network with Intracerebral EEG. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *4*, 27. https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00027

163. Jonas, E., & Kording, K. P. (2017). Could a Neuroscientist Understand a Microprocessor? *PLOS Computational Biology*, *13*(1), e1005268. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005268

164. Jonas, J., Rossion, B., Krieg, J., Koessler, L., Colnat-Coulbois, S., Vespignani, H., Jacques, C., Vignal, J.-P., Brissart, H., & Maillard, L. (2014). Intracerebral electrical stimulation of a face-selective area in the right inferior occipital cortex impairs individual face discrimination. *NeuroImage*, *99*, 487–497. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.017

165. Julian, J. B., Keinath, A. T., Marchette, S. A., & Epstein, R. A. (2018). The Neurocognitive Basis of Spatial Reorientation. *Current Biology*, *28*(17), R1059–R1073. https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.04.057

166. Kaiser, D., Häberle, G., & Cichy, R. M. (2020). Cortical sensitivity to natural scene structure. *Human Brain Mapping*, *41*(5), 1286–1295. https://doi.org/10.1002/hbm.24875

167. Kalilani, L., Sun, X., Pelgrims, B., Noack-Rink, M., & Villanueva, V. (2018). The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, *59*(12), 2179–2193. https://doi.org/10.1111/epi.14596

168. Kalina, A., Jezdik, P., Fabera, P., Marusic, P., & Hammer, J. (2023). Electrical Source Imaging of Somatosensory Evoked Potentials from Intracranial EEG Signals. *Brain Topography*, *36*(6), 835–853. https://doi.org/10.1007/s10548-023-00994-5

169. Kamps, F. S., Julian, J. B., Kubilius, J., Kanwisher, N., & Dilks, D. D. (2016). The occipital place area represents the local elements of scenes. *NeuroImage*, *132*, 417–424. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.062

170. Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. M. (1997). The Fusiform Face Area: A Module in Human Extrastriate Cortex Specialized for Face Perception. *The Journal of Neuroscience*, *17*(11), 4302–4311. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-11-

04302.1997

171. Kanwisher, N., & Yovel, G. (2006). The fusiform face area: A cortical region specialized for the perception of faces. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *361*(1476), 2109–2128. https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1934

172. Keller, C. J., Bickel, S., Honey, C. J., Groppe, D. M., Entz, L., Craddock, R. C., Lado, F. A., Kelly, C., Milham, M., & Mehta, A. D. (2013). Neurophysiological Investigation of Spontaneous Correlated and Anticorrelated Fluctuations of the BOLD Signal. *Journal of Neuroscience*, *33*(15), 6333–6342. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4837-12.2013

173. Kikinis, R., Pieper, S. D., & Vosburgh, K. G. (2014). 3D Slicer: A Platform for Subject-Specific Image Analysis, Visualization, and Clinical Support. In F. A. Jolesz (Ed.), *Intraoperative Imaging and Image-Guided Therapy* (pp. 277–289). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7657-3_19

174. Kiloh, L. G., Gye, R. S., Rushworth, R. G., Bell, D. S., & White, R. T. (1974). Stereotactic amygdaloidotomy for aggressive behaviour. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *37*(4), 437–444. https://doi.org/10.1136/jnnp.37.4.437

175. Kleen, J. K., Scott, R. C., Holmes, G. L., Roberts, D. W., Rundle, M. M., Testorf, M., Lenck-Santini, P.-P., & Jobst, B. C. (2013). Hippocampal interictal epileptiform activity disrupts cognition in humans. *Neurology*, *81*(1), 18–24. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318297ee50

176. Kleiner, M., Brainard, D., & Pelli, D. (2007). What's new in psychtoolbox-3? *Perception*, *36*, 1–16.

177. Klimesch, W., Sauseng, P., & Hanslmayr, S. (2007). EEG alpha oscillations: The inhibition–timing hypothesis. *Brain Research Reviews*, *53*(1), 63–88. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.06.003

178. Köhler, S., Crane, J., & Milner, B. (2002). Differential contributions of the parahippocampal place area and the anterior hippocampus to human memory for scenes. *Hippocampus*, *12*(6), 718–723. https://doi.org/10.1002/hipo.10077

179. Kornhuber, H. H., & Deecke, L. (1965). Hirnpotentialänderungen bei Willkürbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen: Bereitschaftspotential und reafferente Potentiale. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, *284*(1), 1–17. https://doi.org/10.1007/BF00412364

180. Korzyukov, O., Pflieger, M. E., Wagner, M., Bowyer, S. M., Rosburg, T., Sundaresan, K., Elger, C. E., & Boutros, N. N. (2007). Generators of the intracranial P50 response in auditory sensory gating. *NeuroImage*, *35*(2), 814–826. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.12.011

181. Koukolík, F. (2022). *Lidský mozek* (Čtvrté, přepracované a rozšířené vydání). Galén.

182. Kraskov, A., Quiroga, R. Q., Reddy, L., Fried, I., & Koch, C. (2007). Local Field Potentials and Spikes in the Human Medial Temporal Lobe are Selective to Image Category. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*(3), 479–492. https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.3.479

183. Kravitz, D. J., Saleem, K. S., Baker, C. I., Ungerleider, L. G., & Mishkin, M. (2013). The ventral visual pathway: An expanded neural framework for the processing of object quality. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*(1), 26–49. https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.011

184. Kreiman, G., Koch, C., & Fried, I. (2000). Category-specific visual responses of single neurons in the human medial temporal lobe. *Nature Neuroscience*, *3*(9), 946–953. https://doi.org/10.1038/78868

185. Krolak-Salmon, P., Hénaff, M. A., Vighetto, A., Bertrand, O., & Mauguière, F. (2004). Early amygdala reaction to fear spreading in occipital, temporal, and frontal

cortex: A depth electrode ERP study in human. *Neuron*, *42*(4), 665–676. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(04)00264-8

186. Krolak-Salmon, P., Hénaff, M.-A., Isnard, J., Tallon-Baudry, C., Guénot, M., Vighetto, A., Bertrand, O., & Mauguière, F. (2003). An attention modulated response to disgust in human ventral anterior insula: Disgust in Ventral Insula. *Annals of Neurology*, *53*(4), 446–453. https://doi.org/10.1002/ana.10502

187. Kucyi, A., Daitch, A., Raccah, O., Zhao, B., Zhang, C., Esterman, M., Zeineh, M., Halpern, C. H., Zhang, K., Zhang, J., & Parvizi, J. (2020). Electrophysiological dynamics of antagonistic brain networks reflect attentional fluctuations. *Nature Communications*, *11*(1), Article 1. https://doi.org/10.1038/s41467-019-14166-2

188. Kucyi, A., Schrouff, J., Bickel, S., Foster, B. L., Shine, J. M., & Parvizi, J. (2018). Intracranial Electrophysiology Reveals Reproducible Intrinsic Functional Connectivity within Human Brain Networks. *Journal of Neuroscience*, *38*(17), 4230–4242. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0217-18.2018

189. Kwan, P., & Brodie, M. J. (2000). Early Identification of Refractory Epilepsy. *New England Journal of Medicine*, *342*(5), 314–319. https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503

190. Kynčl et al. (2023). Doporučení pro strukturální zobrazení MR mozku v diagnostic…. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, *86*(1), 18–24.

191. Lachaux, J., Axmacher, N., Mormann, F., Halgren, E., & Crone, N. E. (2012). High-frequency neural activity and human cognition: Past, present and possible future of intracranial EEG research. *Progress in Neurobiology*, *98*(3), 279–301. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.06.008

192. Lachaux, J., Rodriguez, E., Martinerie, J., & Varela, F. J. (1999). Measuring phase synchrony in brain signals. *Human Brain Mapping*, *8*(4), 194–208. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:4<194::AID-HBM4>3.0.CO;2-C

193. Lamberink, H. J., Otte, W. M., Blümcke, I., Braun, K. P. J., Aichholzer, M., Amorim, I., Aparicio, J., Aronica, E., Arzimanoglou, A., Barba, C., Beck, J., Becker, A., Beckervordersandforth, J. C., Bien, C. G., Blümcke, I., Bodi, I., Braun, K. P., Catenoix, H., Chassoux, F., … Anciones, C. (2020). Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: A retrospective multicentre cohort study. *The Lancet Neurology*, *19*(9), 748–757. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30220-9

194. Lamm, C., Decety, J., & Singer, T. (2011). Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *NeuroImage*, *54*(3), 2492–2502. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.014

195. Lascano, A. M., Grouiller, F., Genetti, M., Spinelli, L., Seeck, M., Schaller, K., & Michel, C. M. (2014). Surgically Relevant Localization of the Central Sulcus With High-Density Somatosensory-Evoked Potentials Compared With Functional Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurgery*, *74*(5), 517–526. https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000298

196. Le Cam, S., Caune, V., Ranta, R., & Louis-Dorr, V. (2019). Dealing with the SEEG sparse setup: A local dipole fitting strategy. *2019 9th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER)*, 1003–1006. https://doi.org/10.1109/NER.2019.8716898

197. Le Cam, S., Caune, V., Ranta, R., Maillard, L., Koessler, L., & Louis-Dorr, V. (2014). Influence of the stereo-EEG sensors setup and of the averaging on the dipole localization problem. *2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 1147–1150. https://doi.org/10.1109/EMBC.2014.6943798

198. Le Cam, S., Ranta, R., Caune, V., Korats, G., Koessler, L., Maillard, L., & Louis-

Dorr, V. (2017). SEEG dipole source localization based on an empirical Bayesian approach taking into account forward model uncertainties. *NeuroImage*, *153*, 1–15. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.03.030

199. Le Van Quyen, M., Foucher, J., Lachaux, J.-P., Rodriguez, E., Lutz, A., Martinerie, J., & Varela, F. J. (2001). Comparison of Hilbert transform and wavelet methods for the analysis of neuronal synchrony. *Journal of Neuroscience Methods*, *111*(2), 83–98. https://doi.org/10.1016/S0165-0270(01)00372-7

200. Lee, E.-K., & Seyal, M. (1998). Generators of Short Latency Human Somatosensory-Evoked Potentials Recorded Over the Spine and Scalp. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *15*(3), 227–234.

201. Lee, S., Issa, N. P., Rose, S., Tao, J. X., Warnke, P. C., Towle, V. L., van Drongelen, W., & Wu, S. (2020). DC shifts, High Frequency Oscillations, Ripples and Fast Ripples in Relation to the Seizure Onset Zone. *Seizure*, *77*, 52–58. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.05.001

202. Lesko, R., Benova, B., Jezdik, P., Liby, P., Jahodova, A., Kudr, M., Tichy, M., Zamecnik, J., & Krsek, P. (2020). The clinical utility of intraoperative electrocorticography in pediatric epilepsy surgical strategy and planning. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, *26*(5), 533–542. https://doi.org/10.3171/2020.4.PEDS20198

203. Li, B., Solanas, M. P., Marrazzo, G., Raman, R., Taubert, N., Giese, M., Vogels, R., & de Gelder, B. (2023). A large-scale brain network of species-specific dynamic human body perception. *Progress in Neurobiology*, *221*, 102398. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2022.102398

204. Lie, O. V., Papanastassiou, A. M., Cavazos, J. E., & Szabo, C. A. (2015). Influence of Intracranial Electrode Density and Spatial Configuration on Interictal Spike Localization: A Case Study. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *32*(5), E30–E40. https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000153

205. Liesefeld, H. R. (2018). Estimating the Timing of Cognitive Operations With MEG/EEG Latency Measures: A Primer, a Brief Tutorial, and an Implementation of Various Methods. *Frontiers in Neuroscience*, *12*. https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00765

206. Lin, F.-H., Lee, H.-J., Ahveninen, J., Jääskeläinen, I. P., Yu, H.-Y., Lee, C.-C., Chou, C.-C., & Kuo, W.-J. (2021). Distributed source modeling of intracranial stereoelectro-encephalographic measurements. *NeuroImage*, *230*, 117746. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117746

207. Liu, H., Schimpf, P. H., Dong, G., Gao, X., Yang, F., & Gao, S. (2005). Standardized shrinking LORETA-FOCUSS (SSLOFO): A new algorithm for spatio-temporal EEG source reconstruction. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *52*(10), 1681–1691. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. https://doi.org/10.1109/TBME.2005.855720

208. Liu, P., Bai, X., & Pérez-Edgar, K. E. (2019). Integrating high-density ERP and fMRI measures of face-elicited brain activity in 9-12-year-old children: An ERP source localization study. *NeuroImage*, *184*, 599–608. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.09.070

209. Liu, T., Saito, H., & Oi, M. (2016). Obstruction increases activation in the right inferior frontal gyrus. *Social Neuroscience*, *11*(4), 344–352. https://doi.org/10.1080/17470919.2015.1088469

210. Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, *412*(6843), 150–157. https://doi.org/10.1038/35084005

211. Luxburg, U. von. (2010). Clustering Stability: An Overview. *Foundations and Trends® in Machine Learning*, *2*(3), 235–274. https://doi.org/10.1561/2200000008

212. Mai, J. K., Majtanik, M., & Paxinos, G. (2016). *Atlas of the human brain* (4th

edition). Elsevier Ltd. https://www.thehumanbrain.info/book/

213. Malach, R., Reppas, J. B., Benson, R. R., Kwong, K. K., Jiang, H., Kennedy, W. A., Ledden, P. J., Brady, T. J., Rosen, B. R., & Tootell, R. B. (1995). Object-related activity revealed by functional magnetic resonance imaging in human occipital cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *92*(18), 8135–8139. https://doi.org/10.1073/pnas.92.18.8135

214. Maling, N., Lempka, S. F., Blumenfeld, Z., Bronte-Stewart, H., & McIntyre, C. C. (2018). Biophysical basis of subthalamic local field potentials recorded from deep brain stimulation electrodes. *Journal of Neurophysiology*, *120*(4), 1932–1944. https://doi.org/10.1152/jn.00067.2018

215. Manning, J. R., Jacobs, J., Fried, I., & Kahana, M. J. (2009). Broadband Shifts in Local Field Potential Power Spectra Are Correlated with Single-Neuron Spiking in Humans. *Journal of Neuroscience*, *29*(43), 13613–13620. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2041-09.2009

216. Margulies, D. S., Ghosh, S. S., Goulas, A., Falkiewicz, M., Huntenburg, J. M., Langs, G., Bezgin, G., Eickhoff, S. B., Castellanos, F. X., Petrides, M., Jefferies, E., & Smallwood, J. (2016). Situating the default-mode network along a principal gradient of macroscale cortical organization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *113*(44), 12574–12579. https://doi.org/10.1073/pnas.1608282113

217. Marinkovic, K., Trebon, P., Chauvel, P., & Halgren, E. (2000). LOCALISED FACE PROCESSING BY THE HUMAN PREFRONTAL CORTEX: FACE-SELECTIVE INTRACEREBRAL POTENTIALS AND POST-LESION DEFICITS. *Cognitive Neuropsychology*, *17*(1–3), 187–199. https://doi.org/10.1080/026432900380562

218. Mason, M. F., Norton, M. I., Van Horn, J. D., Wegner, D. M., Grafton, S. T., & Macrae, C. N. (2007). Wandering Minds: The Default Network and Stimulus-

Independent Thought. *Science*, *315*(5810), 393–395. https://doi.org/10.1126/science.1131295

219. Matsumoto, R., Nair, D. R., LaPresto, E., Najm, I., Bingaman, W., Shibasaki, H., & Lüders, H. O. (2004). Functional connectivity in the human language system: A cortico-cortical evoked potential study. *Brain*, *127*(10), 2316–2330. https://doi.org/10.1093/brain/awh246

220. Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., Houdé, O., Crivello, F., Joliot, M., Petit, L., & Tzourio-Mazoyer, N. (2001). Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Research Bulletin*, *54*(3), 287–298. https://doi.org/10.1016/S0361-9230(00)00437-8

221. McCarty, M. J., Woolnough, O., Mosher, J. C., Seymour, J., & Tandon, N. (2022). The Listening Zone of Human Electrocorticographic Field Potential Recordings. *eNeuro*, *9*(2), ENEURO.0492-21.2022. https://doi.org/10.1523/ENEURO.0492-21.2022

222. Medani, T. (2016). *Contribution à l'amélioration du modèle de source dans la méthode des éléments finis pour la résolution du problème direct en électroencéphalographie* [Phdthesis, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI]. https://theses.hal.science/tel-01400335

223. Menon, V. (2023). 20 years of the default mode network: A review and synthesis. *Neuron*, *111*(16), 2469–2487. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.04.023

224. Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: A network model of insula function. *Brain Structure and Function*, *214*(5), 655–667. https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0

225. Mercier, M. R., Dubarry, A.-S., Tadel, F., Avanzini, P., Axmacher, N., Cellier, D., Vecchio, M. D., Hamilton, L. S., Hermes, D., Kahana, M. J., Knight, R. T., Llorens, A., Megevand, P., Melloni, L., Miller, K. J., Piai, V., Puce, A., Ramsey, N. F.,

Schwiedrzik, C. M., … Oostenveld, R. (2022). Advances in human intracranial electroencephalography research, guidelines and good practices. *NeuroImage*, *260*, 119438. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119438

226. Michel, C. M., & Brunet, D. (2019). EEG Source Imaging: A Practical Review of the Analysis Steps. *Frontiers in Neurology*, *10*. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00325

227. Michel, C. M., Murray, M. M., Lantz, G., Gonzalez, S., Spinelli, L., & Grave de Peralta, R. (2004). EEG source imaging. *Clinical Neurophysiology*, *115*(10), 2195–2222. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.06.001

228. Miller, K. J., Hermes, D., Honey, C. J., Hebb, A. O., Ramsey, N. F., Knight, R. T., Ojemann, J. G., & Fetz, E. E. (2012). Human motor cortical activity is selectively phase-entrained on underlying rhythms. *PLoS Computational Biology*, *8*(9), e1002655. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002655

229. Miller, K. J., Honey, C. J., Hermes, D., Rao, R. P., denNijs, M., & Ojemann, J. G. (2014). Broadband changes in the cortical surface potential track activation of functionally diverse neuronal populations. *NeuroImage*, *85*, 711–720. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.070

230. Miller, K. J., Sorensen, L. B., Ojemann, J. G., & Nijs, M. den. (2009). Power-Law Scaling in the Brain Surface Electric Potential. *PLOS Computational Biology*, *5*(12), e1000609. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000609

231. Miller, K. J., Weaver, K. E., & Ojemann, J. G. (2009). Direct electrophysiological measurement of human default network areas. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(29), 12174–12177. https://doi.org/10.1073/pnas.0902071106

232. Mirandola, L., Mai, R. F., Francione, S., Pelliccia, V., Gozzo, F., Sartori, I., Nobili, L., Cardinale, F., Cossu, M., Meletti, S., & Tassi, L. (2017). Stereo-EEG: Diagnostic and therapeutic tool for periventricular nodular heterotopia epilepsies. *Epilepsia*,

58(11), 1962–1971. https://doi.org/10.1111/epi.13895

233. Mohanraj, R., & Brodie, M. J. (2006). Diagnosing refractory epilepsy: Response to sequential treatment schedules. *European Journal of Neurology*, *13*(3), 277–282. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01215.x

234. Monteagudo-Gimeno, E., Sánchez-González, R., Rodríguez-Urrutia, A., Fonseca-Casals, F., Pérez-Sola, V., Bulbena-Vilarrasa, A., & Pintor-Pérez, L. (2020). Relationship between cognition and psychopathology in drug-resistant epilepsy: A systematic review. *European Journal of Psychiatry*, *34*(3), 109–119. https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2020.03.002

235. Moraresku, S., & Vlcek, K. (2020). The use of egocentric and allocentric reference frames in static and dynamic conditions in humans. *Physiological Research*, *69*(5), 787–801. https://doi.org/10.33549/physiolres.934528

236. Mormann, F., Kornblith, S., Cerf, M., Ison, M. J., Kraskov, A., Tran, M., Knieling, S., Quian Quiroga, R., Koch, C., & Fried, I. (2017). Scene-selective coding by single neurons in the human parahippocampal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*(5), 1153–1158. https://doi.org/10.1073/pnas.1608159113

237. Mormann, F., Kornblith, S., Quiroga, R. Q., Kraskov, A., Cerf, M., Fried, I., & Koch, C. (2008). Latency and Selectivity of Single Neurons Indicate Hierarchical Processing in the Human Medial Temporal Lobe. *Journal of Neuroscience*, *28*(36), 8865–8872. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1640-08.2008

238. Mukamel, R., Gelbard, H., Arieli, A., Hasson, U., Fried, I., & Malach, R. (2005). Coupling between neuronal firing, field potentials, and FMRI in human auditory cortex. *Science (New York, N.Y.)*, *309*(5736), 951–954. https://doi.org/10.1126/science.1110913

239. Mullin, J. P., Shriver, M., Alomar, S., Najm, I., Bulacio, J., Chauvel, P., & Gonzalez-Martinez, J. (2016). Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis

of stereo-electroencephalography-related complications. *Epilepsia*, *57*(3), 386–401. https://doi.org/10.1111/epi.13298

240. Muukkonen, I., & Salmela, V. R. (2022). Representational structure of fMRI/EEG responses to dynamic facial expressions. *NeuroImage*, *263*, 119631. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119631

241. Nakamura, K., Kawashima, R., Ito, K., Sugiura, M., Kato, T., Nakamura, A., Hatano, K., Nagumo, S., Kubota, K., Fukuda, H., & Kojima, S. (1999). Activation of the Right Inferior Frontal Cortex During Assessment of Facial Emotion. *Journal of Neurophysiology*, *82*(3), 1610–1614. https://doi.org/10.1152/jn.1999.82.3.1610

242. Nakamura, K., Kawashima, R., Sato, N., Nakamura, A., Sugiura, M., Kato, T., Hatano, K., Ito, K., Fukuda, H., Schormann, T., & Zilles, K. (2000). Functional delineation of the human occipito-temporal areas related to face and scene processing: A PET study. *Brain*, *123*(9), 1903–1912. https://doi.org/10.1093/brain/123.9.1903

243. Nedelska, Z., Andel, R., Laczó, J., Vlcek, K., Horinek, D., Lisy, J., Sheardova, K., Bureš, J., & Hort, J. (2012). Spatial navigation impairment is proportional to right hippocampal volume. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(7), 2590–2594. https://doi.org/10.1073/pnas.1121588109

244. Ngugi, A. K., Bottomley, C., Kleinschmidt, I., Sander, J. W., & Newton, C. R. (2010). Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia*, *51*(5), 883–890. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x

245. Nikel, L., Sliwinska, M. W., Kucuk, E., Ungerleider, L. G., & Pitcher, D. (2022). Measuring the response to visually presented faces in the human lateral prefrontal cortex. *Cerebral Cortex Communications*, *3*(3), tgac036. https://doi.org/10.1093/texcom/tgac036

246. Nir, Y., Fisch, L., Mukamel, R., Gelbard-Sagiv, H., Arieli, A., Fried, I., & Malach,

R. (2007). Coupling between neuronal firing rate, gamma LFP, and BOLD fMRI is related to interneuronal correlations. *Current Biology: CB*, *17*(15), 1275–1285. https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.06.066

247. Novak, A., Vizjak, K., & Rakusa, M. (2022). Cognitive Impairment in People with Epilepsy. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(1), 267. https://doi.org/10.3390/jcm11010267

248. O'Craven, K. M., & Kanwisher, N. (2000). Mental Imagery of Faces and Places Activates Corresponding Stimulus-Specific Brain Regions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *12*(6), 1013–1023. https://doi.org/10.1162/08989290051137549

249. Ojemann, G., Ojemann, J., Lettich, E., & Berger, M. (1989). Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *Journal of Neurosurgery*, *71*(3), 316–326. https://doi.org/10.3171/jns.1989.71.3.0316

250. Ossandón, T., Jerbi, K., Vidal, J. R., Bayle, D. J., Henaff, M.-A., Jung, J., Minotti, L., Bertrand, O., Kahane, P., & Lachaux, J.-P. (2011). Transient Suppression of Broadband Gamma Power in the Default-Mode Network Is Correlated with Task Complexity and Subject Performance. *Journal of Neuroscience*, *31*(41), 14521–14530. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2483-11.2011

251. Papademetris, X., Jackowski, M. P., Rajeevan, N., DiStasio, M., Okuda, H., Constable, R. T., & Staib, L. H. (2006). BioImage Suite: An integrated medical image analysis suite: An update. *The Insight Journal*, *2006*, 209.

252. Park, C. J., & Hong, S. B. (2019). High Frequency Oscillations in Epilepsy: Detection Methods and Considerations in Clinical Application. *Journal of Epilepsy Research*, *9*(1), 1–13. https://doi.org/10.14581/jer.19001

253. Parrent, A. G., & Blume, W. T. (1999). Stereotactic amygdalohippocampotomy for the treatment of medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *40*(10), 1408–1416.

https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb02013.x

254. Parvizi, J., Jacques, C., Foster, B. L., Withoft, N., Rangarajan, V., Weiner, K. S., & Grill-Spector, K. (2012). Electrical Stimulation of Human Fusiform Face-Selective Regions Distorts Face Perception. *Journal of Neuroscience*, *32*(43), 14915–14920. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2609-12.2012

255. Parvizi, J., & Kastner, S. (2018). Promises and limitations of human intracranial electroencephalography. *Nature Neuroscience*, *21*(4), 474–483. https://doi.org/10.1038/s41593-018-0108-2

256. Pascarella, A., Todaro, C., Clerc, M., Serre, T., & Piana, M. (2016). Source modeling of ElectroCorticoGraphy (ECoG) data: Stability analysis and spatial filtering. *Journal of Neuroscience Methods*, *263*, 134–144. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.02.012

257. Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low resolution brain electromagnetic. *Clinical Pharmacology*, 16.

258. Pataraia, E., Simos, P. G., Castillo, E. M., Billingsley-Marshall, R. L., McGregor, A. L., Breier, J. I., Sarkari, S., & Papanicolaou, A. C. (2004). Reorganization of language-specific cortex in patients with lesions or mesial temporal epilepsy. *Neurology*, *63*(10), 1825–1832. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000144180.85779.9A

259. Patrikelis, P., Angelakis, E., & Gatzonis, S. (2009). Neurocognitive and behavioral functioning in frontal lobe epilepsy: A review. *Epilepsy & Behavior*, *14*(1), 19–26. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.09.013

260. Pedregosa-Izquierdo, F. (2015). *Feature extraction and supervised learning on fMRI: From practice to theory* [Phdthesis, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI]. https://theses.hal.science/tel-01100921

261. Peirce, J., Gray, J. R., Simpson, S., MacAskill, M., Höchenberger, R., Sogo, H.,

Kastman, E., & Lindeløv, J. K. (2019). PsychoPy2: Experiments in behavior made easy. *Behavior Research Methods*, *51*(1), 195–203. https://doi.org/10.3758/s13428-018-01193-y

262. Pellegrino, G., Hedrich, T., Chowdhury, R. A., Hall, J. A., Dubeau, F., Lina, J.-M., Kobayashi, E., & Grova, C. (2018). Clinical yield of magnetoencephalography distributed source imaging in epilepsy: A comparison with equivalent current dipole method. *Human Brain Mapping*, *39*(1), 218–231. https://doi.org/10.1002/hbm.23837

263. Penny, W. D., Friston, K. J., Ashburner, J. T., Kiebel, S. J., & Nichols, T. E. (2006). *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images* (1st ed.). Academic Press. https://shop.elsevier.com/books/statistical-parametric-mapping-the-analysis-of-functional-brain-images/penny/978-0-12-372560-8

264. Pernet, C., Garrido, M. I., Gramfort, A., Maurits, N., Michel, C. M., Pang, E., Salmelin, R., Schoffelen, J. M., Valdes-Sosa, P. A., & Puce, A. (2020). Issues and recommendations from the OHBM COBIDAS MEEG committee for reproducible EEG and MEG research. *Nature Neuroscience*, *23*(12), 1473–1483. https://doi.org/10.1038/s41593-020-00709-0

265. Perucca, P., Dubeau, F., & Gotman, J. (2014). Intracranial electroencephalographic seizure-onset patterns: Effect of underlying pathology. *Brain: A Journal of Neurology*, *137*(Pt 1), 183–196. https://doi.org/10.1093/brain/awt299

266. Pfurtscheller, G., Stancák, A., & Neuper, Ch. (1996). Event-related synchronization (ERS) in the alpha band — an electrophysiological correlate of cortical idling: A review. *International Journal of Psychophysiology*, *24*(1), 39–46. https://doi.org/10.1016/S0167-8760(96)00066-9

267. Pidnebesna, A., Sanda, P., Kalina, A., Hammer, J., Marusic, P., Vlcek, K., & Hlinka, J. (2022). Tackling the challenges of group network inference from intracranial EEG data. *Frontiers in Neuroscience*, *16*, 1061867.

https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1061867

268. Pitcher, D., Dilks, D. D., Saxe, R. R., Triantafyllou, C., & Kanwisher, N. (2011). Differential selectivity for dynamic versus static information in face-selective cortical regions. *NeuroImage*, *56*(4), 2356–2363. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.067

269. Polosecki, P., Moeller, S., Schweers, N., Romanski, L. M., Tsao, D. Y., & Freiwald, W. A. (2013). Faces in motion: Selectivity of macaque and human face processing areas for dynamic stimuli. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *33*(29), 11768–11773. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5402-11.2013

270. Pyles, J. A., Verstynen, T. D., Schneider, W., & Tarr, M. J. (2013). Explicating the Face Perception Network with White Matter Connectivity. *PLOS ONE*, *8*(4), e61611. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061611

271. Quiroga, R. Q. (2012). Concept cells: The building blocks of declarative memory functions. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(8), 587–597. https://doi.org/10.1038/nrn3251

272. Raccah, O., Daitch, A. L., Kucyi, A., & Parvizi, J. (2018). Direct Cortical Recordings Suggest Temporal Order of Task-Evoked Responses in Human Dorsal Attention and Default Networks. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *38*(48), 10305–10313. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0079-18.2018

273. Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *98*(2), 676–682. https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676

274. Ramantani, G., Cosandier-Rimélé, D., Schulze-Bonhage, A., Maillard, L., Zentner, J., & Dümpelmann, M. (2013). Source reconstruction based on subdural EEG

recordings adds to the presurgical evaluation in refractory frontal lobe epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, *124*(3), 481–491. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.09.001

275. Ramantani, G., Dümpelmann, M., Koessler, L., Brandt, A., Cosandier-Rimélé, D., Zentner, J., Schulze-Bonhage, A., & Maillard, L. G. (2014). Simultaneous subdural and scalp EEG correlates of frontal lobe epileptic sources. *Epilepsia*, *55*(2), 278–288. https://doi.org/10.1111/epi.12512

276. Ray, S., & Maunsell, J. H. R. (2011). Different Origins of Gamma Rhythm and High-Gamma Activity in Macaque Visual Cortex. *PLOS Biology*, *9*(4), e1000610. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000610

277. Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Witter, M. P., Machielsen, W. C. M., & Scheltens, Ph. (2001). Anterior Medial Temporal Lobe Activation during Attempted Retrieval of Encoded Visuospatial Scenes: An Event-Related fMRI Study. *NeuroImage*, *14*(1), 67–76. https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0799

278. Rosenow, F., & Lüders, H. (2001). Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain: A Journal of Neurology*, *124*(Pt 9), 1683–1700. https://doi.org/10.1093/brain/124.9.1683

279. Rossion, B., Jacques, C., & Jonas, J. (2023). Intracerebral Electrophysiological Recordings to Understand the Neural Basis of Human Face Recognition. *Brain Sciences*, *13*(2), Article 2. https://doi.org/10.3390/brainsci13020354

280. Rossion, B., Joyce, C. A., Cottrell, G. W., & Tarr, M. J. (2003). Early lateralization and orientation tuning for face, word, and object processing in the visual cortex. *NeuroImage*, *20*(3), 1609–1624. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.07.010

281. Sammler, D., Koelsch, S., Ball, T., Brandt, A., Grigutsch, M., Huppertz, H.-J., Knösche, T. R., Wellmer, J., Widman, G., Elger, C. E., Friederici, A. D., & Schulze-Bonhage, A. (2013). Co-localizing linguistic and musical syntax with intracranial

EEG. *NeuroImage*, *64*, 134–146. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.035

282. Sarubbo, S., Tate, M., De Benedictis, A., Merler, S., Moritz-Gasser, S., Herbet, G., & Duffau, H. (2020). Mapping critical cortical hubs and white matter pathways by direct electrical stimulation: An original functional atlas of the human brain. *NeuroImage*, *205*, 116237. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116237

283. Sato, W., Kochiyama, T., & Uono, S. (2015). Spatiotemporal neural network dynamics for the processing of dynamic facial expressions. *Scientific Reports*, *5*(1), 12432. https://doi.org/10.1038/srep12432

284. Satzer, D., Esengul, Y. T., Warnke, P. C., Issa, N. P., & Nordli, D. R. (2022). SEEG in 3D: Interictal Source Localization From Intracerebral Recordings. *Frontiers in Neurology*, *13*, 782880. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.782880

285. Schaefer, M., Mühlnickel, W., Grüsser, S. M., & Flor, H. (2002). Reproducibility and stability of neuroelectric source imaging in primary somatosensory cortex. *Brain Topography*, *14*(3), 179–189. https://doi.org/10.1023/a:1014598724094

286. Scherg, M., & Von Cramon, D. (1985). Two bilateral sources of the late AEP as identified by a spatio-temporal dipole model. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *62*(1), 32–44. https://doi.org/10.1016/0168-5597(85)90033-4

287. Schlögl, A., & Supp, G. (2006). Analyzing event-related EEG data with multivariate autoregressive parameters. In *Progress in Brain Research* (Vol. 159, pp. 135–147). Elsevier. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)59009-0

288. Schobert, A.-K., Corradi-Dell'Acqua, C., Frühholz, S., van der Zwaag, W., & Vuilleumier, P. (2018). Functional organization of face processing in the human superior temporal sulcus: A 7T high-resolution fMRI study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *13*(1), 102–113. https://doi.org/10.1093/scan/nsx119

289. Scholl, S. (2021). *Fourier, Gabor, Morlet or Wigner: Comparison of Time-Frequency Transforms* (No. arXiv:2101.06707). arXiv.

https://doi.org/10.48550/arXiv.2101.06707

290. Sheardova, K., Laczó, J., Vyhnalek, M., Andel, R., Mokrisova, I., Vlcek, K., Amlerova, J., & Hort, J. (2014). Famous Landmark Identification in Amnestic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *PLoS ONE*, *9*(8), e105623. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105623

291. Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E., & Petersen, S. E. (1997). Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *9*(5), 648–663. https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.5.648

292. Sillay, K. A., Rutecki, P., Cicora, K., Worrell, G., Drazkowski, J., Shih, J. J., Sharan, A. D., Morrell, M. J., Williams, J., & Wingeier, B. (2013). Long-Term Measurement of Impedance in Chronically Implanted Depth and Subdural Electrodes During Responsive Neurostimulation in Humans. *Brain Stimulation*, *6*(5), 718–726. https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.02.001

293. Skiba, R. M., & Vuilleumier, P. (2020). Brain Networks Processing Temporal Information in Dynamic Facial Expressions. *Cerebral Cortex*, *30*(11), 6021–6038. https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa176

294. Skrandies, W. (1990). Global field power and topographic similarity. *Brain Topography*, *3*(1), 137–141. https://doi.org/10.1007/BF01128870

295. Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., Filippini, N., Watkins, K. E., Toro, R., Laird, A. R., & Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(31), 13040–13045. https://doi.org/10.1073/pnas.0905267106

296. Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., Bannister, P. R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D. E., Niazy,

R. K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J. M., & Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, *23*, S208–S219. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051

297. Spiridon, M., Fischl, B., & Kanwisher, N. (2006). Location and spatial profile of category-specific regions in human extrastriate cortex. *Human Brain Mapping*, *27*(1), 77–89. https://doi.org/10.1002/hbm.20169

298. Spitzer, H., Ripart, M., Whitaker, K., D'Arco, F., Mankad, K., Chen, A. A., Napolitano, A., De Palma, L., De Benedictis, A., Foldes, S., Humphreys, Z., Zhang, K., Hu, W., Mo, J., Likeman, M., Davies, S., Güttler, C., Lenge, M., Cohen, N. T., … Wagstyl, K. (2022). Interpretable surface-based detection of focal cortical dysplasias: A Multi-centre Epilepsy Lesion Detection study. *Brain*, *145*(11), 3859–3871. https://doi.org/10.1093/brain/awac224

299. Stokes, P. A., & Purdon, P. L. (2017). A study of problems encountered in Granger causality analysis from a neuroscience perspective. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*(34), E7063–E7072. https://doi.org/10.1073/pnas.1704663114

300. Sultana, B., Panzini, M.-A., Veilleux Carpentier, A., Comtois, J., Rioux, B., Gore, G., Bauer, P. R., Kwon, C.-S., Jetté, N., Josephson, C. B., & Keezer, M. R. (2021). Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*, *96*(17), 805–817. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011839

301. Suthana, N., Haneef, Z., Stern, J., Mukamel, R., Behnke, E., Knowlton, B., & Fried, I. (2012). Memory Enhancement and Deep-Brain Stimulation of the Entorhinal Area. *New England Journal of Medicine*, *366*(6), 502–510. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107212

302. Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., & John, E. R. (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science (New York, N.Y.)*, *150*(3700), 1187–1188. https://doi.org/10.1126/science.150.3700.1187

303. Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2011). Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, *2011*, 1–13. https://doi.org/10.1155/2011/879716

304. Talairach, J. (1967). *Atlas d'anatomie stéréotaxique du télencéphale: Études anatomo-radiologiques*. Masson.

305. Talairach, J., Bancaud, J., Bonis, A., Szikla, G., & Tournoux, P. (1962). Functional stereotaxic exploration of epilepsy. *Confinia Neurologica*, *22*, 328–331. https://doi.org/10.1159/000104378

306. Talairach, J., Bancaud, J., Szikla, G., Bonis, A., Geier, S., & Vedrenne, C. (1974). [New approach to the neurosurgery of epilepsy. Stereotaxic methodology and therapeutic results. 1. Introduction and history]. *Neuro-Chirurgie*, *20 Suppl 1*, 1–240.

307. Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Tallon-Baudry, C., & Bertrand, O. (1999). Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends in Cognitive Sciences*, *3*(4), 151–162. https://doi.org/10.1016/S1364-6613(99)01299-1

308. Tamilia, E., AlHilani, M., Tanaka, N., Tsuboyama, M., Peters, J. M., Grant, P. E., Madsen, J. R., Stufflebeam., S. M., Pearl, P. L., & Papadelis, C. (2019). Assessing the localization accuracy and clinical utility of electric and magnetic source imaging in children with epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, *130*(4), 491–504. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.01.009

309. Tan, K. M., Daitch, A. L., Pinheiro-Chagas, P., Fox, K. C. R., Parvizi, J., & Lieberman, M. D. (2022). Electrocorticographic evidence of a common neurocognitive sequence for mentalizing about the self and others. *Nature Communications*, *13*(1),

Article 1. https://doi.org/10.1038/s41467-022-29510-2

310. Thomas, J., Abdallah, C., Cai, Z., Jaber, K., Gotman, J., Beniczky, S., & Frauscher, B. (2024). Investigating current clinical opinions in stereoelectroencephalography-informed epilepsy surgery. *Epilepsia*. https://doi.org/10.1111/epi.18076

311. Todaro, C., Marzetti, L., Valdes Sosa, P. A., Valdes-Hernandez, P. A., & Pizzella, V. (2019). Mapping Brain Activity with Electrocorticography: Resolution Properties and Robustness of Inverse Solutions. *Brain Topography*, *32*(4), 583–598. https://doi.org/10.1007/s10548-018-0623-1

312. Towle, V. L., Khorasani, L., Uftring, S., Pelizzari, C., Erickson, R. K., Spire, J.-P., Hoffmann, K., Chu, D., & Scherg, M. (2003). Noninvasive identification of human central sulcus: A comparison of gyral morphology, functional MRI, dipole localization, and direct cortical mapping. *NeuroImage*, *19*(3), 684–697. https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00147-2

313. Tranel, D. (2006). Impaired naming of unique landmarks is associated with left temporal polar damage. *Neuropsychology*, *20*(1), 1–10. https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.1.1

314. Trebaul, L., Deman, P., Tuyisenge, V., Jedynak, M., Hugues, E., Rudrauf, D., Bhattacharjee, M., Tadel, F., Chanteloup-Foret, B., Saubat, C., Reyes Mejia, G. C., Adam, C., Nica, A., Pail, M., Dubeau, F., Rheims, S., Trébuchon, A., Wang, H., Liu, S., … David, O. (2018). Probabilistic functional tractography of the human cortex revisited. *NeuroImage*, *181*, 414–429. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.07.039

315. Trébuchon, A., & Chauvel, P. (2016). Electrical Stimulation for Seizure Induction and Functional Mapping in Stereoelectroencephalography. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *33*(6), 511. https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000313

316. Uddin, L. Q., Yeo, B. T. T., & Spreng, R. N. (2019). Towards a Universal

Taxonomy of Macro-scale Functional Human Brain Networks. *Brain Topography*, *32*(6), 926–942. https://doi.org/10.1007/s10548-019-00744-6

317. Uhlhaas, P. J., Pipa, G., Neuenschwander, S., Wibral, M., & Singer, W. (2011). A new look at gamma? High- (>60 Hz) γ-band activity in cortical networks: Function, mechanisms and impairment. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, *105*(1), 14–28. https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2010.10.004

318. Uono, S., Sato, W., Kochiyama, T., Kubota, Y., Sawada, R., Yoshimura, S., & Toichi, M. (2017). Time course of gamma-band oscillation associated with face processing in the inferior occipital gyrus and fusiform gyrus: A combined fMRI and MEG study: Neural Basis of Face Processing. *Human Brain Mapping*, *38*(4), 2067–2079. https://doi.org/10.1002/hbm.23505

319. Ursino, M., & Pirazzini, G. (2024). Theta–gamma coupling as a ubiquitous brain mechanism: Implications for memory, attention, dreaming, imagination, and consciousness. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *59*, 101433. https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2024.101433

320. Van Gompel, J. J., Worrell, G. A., Bell, M. L., Patrick, T. A., Cascino, G. D., Raffel, C., Marsh, W. R., & Meyer, F. B. (2008). Intracranial electroencephalography with subdural grid electrodes: Techniques, complications, and outcomes. *Neurosurgery*, *63*(3), 498–505; discussion 505-506. https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000324996.37228.F8

321. Veit, M. J., Kucyi, A., Hu, W., Zhang, C., Zhao, B., Guo, Z., Yang, B., Sava-Segal, C., Perry, C., Zhang, J., Zhang, K., & Parvizi, J. (2021). Temporal order of signal propagation within and across intrinsic brain networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *118*(48), e2105031118. https://doi.org/10.1073/pnas.2105031118

322. Vidal, J. R., Ossandón, T., Jerbi, K., Dalal, S. S., Minotti, L., Ryvlin, P., Kahane,

P., & Lachaux, J.-P. (2010). Category-Specific Visual Responses: An Intracranial Study Comparing Gamma, Beta, Alpha, and ERP Response Selectivity. *Frontiers in Human Neuroscience*, *4*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00195

323. Vignal, J. P., Chauvel, P., & Halgren, E. (2000). LOCALISED FACE PROCESSING BY THE HUMAN PREFRONTAL CORTEX: STIMULATION-EVOKED HALLUCINATIONS OF FACES. *Cognitive Neuropsychology*, *17*(1–3), 281–291. https://doi.org/10.1080/026432900380616

324. Vlcek, K., Fajnerova, I., Nekovarova, T., Hejtmanek, L., Janca, R., Jezdik, P., Kalina, A., Tomasek, M., Krsek, P., Hammer, J., & Marusic, P. (2020). Mapping the Scene and Object Processing Networks by Intracranial EEG. *Frontiers in Human Neuroscience*, *14*, 561399. https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.561399

325. Vlček, K., & Laczó, J. (2014). Neural Correlates of Spatial Navigation Changes in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *8*, 89. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00089

326. Volfart, A., Yan, X., Maillard, L., Colnat-Coulbois, S., Hossu, G., Rossion, B., & Jonas, J. (2022). Intracerebral electrical stimulation of the right anterior fusiform gyrus impairs human face identity recognition. *NeuroImage*, *250*, 118932. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.118932

327. Völker, M., Fiederer, L. D. J., Berberich, S., Hammer, J., Behncke, J., Kršek, P., Tomášek, M., Marusič, P., Reinacher, P. C., Coenen, V. A., Helias, M., Schulze-Bonhage, A., Burgard, W., & Ball, T. (2018). The dynamics of error processing in the human brain as reflected by high-gamma activity in noninvasive and intracranial EEG. *NeuroImage*, *173*, 564–579. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.059

328. Walter, W. G., Cooper, R., Aldridge, V. J., McCALLUM, W. C., & Winter, A. L. (1964). Contingent Negative Variation: An Electric Sign of Sensori-Motor Association and Expectancy in the Human Brain. *Nature*, *203*(4943), 380–384.

https://doi.org/10.1038/203380a0

329. Wang, Y., Metoki, A., Smith, D. V., Medaglia, J. D., Zang, Y., Benear, S., Popal, H., Lin, Y., & Olson, I. R. (2020). Multimodal mapping of the face connectome. *Nature Human Behaviour*, *4*(4), Article 4. https://doi.org/10.1038/s41562-019-0811-3

330. Weiner, K. S., Barnett, M. A., Witthoft, N., Golarai, G., Stigliani, A., Kay, K. N., Gomez, J., Natu, V. S., Amunts, K., Zilles, K., & Grill-Spector, K. (2018). Defining the most probable location of the parahippocampal place area using cortex-based alignment and cross-validation. *NeuroImage*, *170*, 373–384. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.04.040

331. Weisberg, J., van Turennout, M., & Martin, A. (2007). A Neural System for Learning about Object Function. *Cerebral Cortex*, *17*(3), 513–521. https://doi.org/10.1093/cercor/bhj176

332. Weissman, D. H., Roberts, K. C., Visscher, K. M., & Woldorff, M. G. (2006). The neural bases of momentary lapses in attention. *Nature Neuroscience*, *9*(7), 971–978. https://doi.org/10.1038/nn1727

333. Wellmer, J., Weber, C., Mende, M., von der Groeben, F., Urbach, H., Clusmann, H., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2009). Multitask electrical stimulation for cortical language mapping: Hints for necessity and economic mode of application. *Epilepsia*, *50*(10), 2267–2275. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02192.x

334. Wiebe, S., Blume, W. T., Girvin, J. P., & Eliasziw, M. (2001). A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. *New England Journal of Medicine*, *345*(5), 311–318. https://doi.org/10.1056/NEJM200108023450501

335. Witt, J.-A., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2013). Impaired verbal fluency under topiramate – evidence for synergistic negative effects of epilepsy, topiramate, and polytherapy. *European Journal of Neurology*, *20*(1), 130–137. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03814.x

336. Wu, S., Issa, N. P., Rose, S. L., Haider, H. A., Nordli Jr, D. R., Towle, V. L., Warnke, P. C., & Tao, J. X. (2024). Depth versus surface: A critical review of subdural and depth electrodes in intracranial electroencephalographic studies. *Epilepsia*, *65*(7), 1868–1878. https://doi.org/10.1111/epi.18002

337. Xiao, J., Hays, J., Ehinger, K. A., Oliva, A., & Torralba, A. (2010). SUN database: Large-scale scene recognition from abbey to zoo. *2010 IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, 3485–3492. https://doi.org/10.1109/CVPR.2010.5539970

338. Yeo, B. T. T., Krienen, F. M., Chee, M. W. L., & Buckner, R. L. (2014). Estimates of segregation and overlap of functional connectivity networks in the human cerebral cortex. *NeuroImage*, *88*, 212–227. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.10.046

339. Yeo, B. T. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fischl, B., Liu, H., & Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, *106*(3), 1125–1165. https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011

340. Yoshor, D., Bosking, W. H., Ghose, G. M., & Maunsell, J. H. R. (2007). Receptive Fields in Human Visual Cortex Mapped with Surface Electrodes. *Cerebral Cortex*, *17*(10), 2293–2302. https://doi.org/10.1093/cercor/bhl138

341. Young, J. J., Coulehan, K., Fields, M. C., Yoo, J. Y., Marcuse, L. V., Jette, N., Panov, F., Ghatan, S., & Bender, H. A. (2018). Language mapping using electrocorticography versus stereoelectroencephalography: A case series. *Epilepsy & Behavior*, *84*, 148–151. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.04.032

342. Yvert, B., Fischer, C., Bertrand, O., & Pernier, J. (2005). Localization of human supratemporal auditory areas from intracerebral auditory evoked potentials using distributed source models. *NeuroImage*, *28*(1), 140–153.

https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.056

343. Zeidman, P., Mullally, S. L., & Maguire, E. A. (2015). Constructing, Perceiving, and Maintaining Scenes: Hippocampal Activity and Connectivity. *Cerebral Cortex*, *25*(10), 3836–3855. https://doi.org/10.1093/cercor/bhu266

344. Zhang, H., Japee, S., Stacy, A., Flessert, M., & Ungerleider, L. G. (2020). Anterior superior temporal sulcus is specialized for non-rigid facial motion in both monkeys and humans. *NeuroImage*, *218*, 116878. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116878

345. Zhang, Y., van Drongelen, W., Kohrman, M., & He, B. (2008). Three-dimensional brain current source reconstruction from intra-cranial ECoG recordings. *NeuroImage*, *42*(2), 683–695. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.263

346. Zou, K. H., Warfield, S. K., Bharatha, A., Tempany, C. M. C., Kaus, M. R., Haker, S. J., Wells, W. M., Jolesz, F. A., & Kikinis, R. (2004). Statistical Validation of Image Segmentation Quality Based on a Spatial Overlap Index. *Academic Radiology*, *11*(2), 178–189. https://doi.org/10.1016/S1076-6332(03)00671-8

347. Zuberer, A., Kucyi, A., Yamashita, A., Wu, C. M., Walter, M., Valera, E. M., & Esterman, M. (2021). Integration and segregation across large-scale intrinsic brain networks as a marker of sustained attention and task-unrelated thought. *NeuroImage*, *229*, 117610. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117610

10. Přehled publikační činnosti autora

Pokud není uvedeno jinak, jsou impakt faktory k roku, kdy byl daný článek publikován.

10.1. Původní vědecké práce in extenso, které jsou podkladem disertace

KALINA, Adam, Petr JEZDIK, Petr FABERA, Petr MARUSIC a Jiri HAMMER, 2023. Electrical Source Imaging of Somatosensory Evoked Potentials from Intracranial EEG Signals. *Brain Topography* [online]. **36**(6), 835–853. ISSN 0896-0267, 1573-6792. Dostupné z: doi:10.1007/s10548-023-00994-5, **IF 2,3**

VLCEK, Kamil, Iveta FAJNEROVA, Tereza NEKOVAROVA, Lukas HEJTMANEK, Radek JANCA, Petr JEZDIK, **Adam KALINA**, Martin TOMASEK, Pavel KRSEK, Jiri HAMMER a Petr MARUSIC, 2020. Mapping the Scene and Object Processing Networks by Intracranial EEG. *Frontiers in Human Neuroscience* [online]. **14**, 561399. ISSN 1662-5161. Dostupné z: doi:10.3389/fnhum.2020.561399, **IF 3,169**

HAMMER, Jiri, Michaela KAJSOVA, **Adam KALINA**, David KRYSL, Petr FABERA, Martin KUDR, Petr JEZDIK, Radek JANCA, Pavel KRSEK a Petr MARUSIC, 2024. Antagonistic behavior of brain networks mediated by low-frequency oscillations: electrophysiological dynamics during internal–external attention switching. *Communications Biology* [online]. **7**(1), 1–15. ISSN 2399-3642. Dostupné z: doi:10.1038/s42003-024-06732-2, **IF 5,2**

10.2. Původní vědecké práce in extenso, se vztahem k tématu disertace, které nejsou podkladem disertace

GUNIA, Anna, Sofiia MORARESKU, Radek JANČA, Petr JEŽDÍK, **Adam KALINA**, Jiří HAMMER, Petr MARUSIČ a Kamil VLČEK, 2024. The brain dynamics of visuospatial perspective-taking captured by intracranial EEG. *NeuroImage* [online]. **285**, 120487. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2023.120487, **IF 4,7**

MORARESKU, Sofiia, Jiri HAMMER, Radek JANCA, Petr JEZDIK, **Adam KALINA**, Petr MARUSIC a Kamil VLCEK, 2023. Timing of Allocentric and Egocentric Spatial Processing in Human Intracranial EEG. *Brain Topography* [online]. **36**(6), 870–889. ISSN 0896-0267, 1573-6792. Dostupné z: doi:10.1007/s10548-023-00989-2, **IF 2,3**

JANCA, Radek, Martin TOMASEK, **Adam KALINA**, Petr MARUSIC, Pavel KRSEK a Robert LESKO, 2023b. Automated Identification of Stereoelectroencephalography Contacts and Measurement of Factors Influencing Accuracy of Frame Stereotaxy. *IEEE*

Journal of Biomedical and Health Informatics [online]. **27**(7), 3326–3336. ISSN 2168-2194, 2168-2208. Dostupné z: doi:10.1109/JBHI.2023.3271857, **IF 3,7**

10.3. Původní vědecké práce in extenso bez vztahu k tématu disertace

HYNČICOVÁ, Eva, Martin VYHNÁLEK, **Adam KALINA**, Lukáš MARTINKOVIČ, Tomáš NIKOLAI, Jiří LISÝ, Jakub HORT, Eva MELUZÍNOVÁ a Jan LACZÓ, 2017. Cognitive impairment and structural brain changes in patients with clinically isolated syndrome at high risk for multiple sclerosis. *Journal of Neurology* [online]. **264**(3), 482–493. ISSN 0340-5354, 1432-1459. Dostupné z: doi:10.1007/s00415-016-8368-9, **IF 3,783**

BAUD, Maxime O., Thomas PERNEGER, Attila RÁCZ, Max C. PENSEL, Christian ELGER, Bertil RYDENHAG, Kristina MALMGREN, J. Helen CROSS, Grainne MCKENNA, Martin TISDALL, Herm J. LAMBERINK, Sylvain RHEIMS, Philippe RYVLIN, Jean ISNARD, François MAUGUIÈRE, Alexis ARZIMANOGLOU, Serdar AKKOL, Kaancan DENIZ, Cigdem OZKARA, Morten LOSSIUS, Ivan REKTOR, Reetta KÄLVIÄINEN, Lotta-Maria VANHATALO, Petia DIMOVA, Krassimir MINKIN, Anke Maren STAACK, Bernhard J. STEINHOFF, **Adam KALINA**, Pavel KRSEK, Petr MARUSIC, Zsofia JORDAN, Daniel FABO, Evelien CARRETTE, Paul BOON, Saulius ROCKA, Rūta MAMENIŠKIENĖ, Serge VULLIEMOZ, Francesca PITTAU, Kees P.J. BRAUN a Margitta SEECK, 2018. European trends in epilepsy surgery. *Neurology* [online]. **91**(2), e96–e106. ISSN 0028-3878, 1526-632X. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.0000000000005776, **IF 8,689**

HYNCICOVA, Eva, **Adam KALINA**, Martin VYHNALEK, Tomas NIKOLAI, Lukas MARTINKOVIC, Jiri LISY, Jakub HORT, Eva MELUZINOVA a Jan LACZÓ, 2018. Health-related quality of life, neuropsychiatric symptoms and structural brain changes in clinically isolated syndrome. *PLOS ONE* [online]. **13**(7), e0200254. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0200254, **IF 2,776**

NĚMÁ, Eva, **Adam KALINA**, Tomáš NIKOLAI, Martin VYHNÁLEK, Eva MELUZÍNOVÁ a Jan LACZÓ, 2020. Spatial navigation in early multiple sclerosis: a neglected cognitive marker of the disease? *Journal of Neurology* [online]. [vid. 2021-01-01]. ISSN 0340-5354, 1432-1459. Dostupné z: doi:10.1007/s00415-020-10079-z, **IF 4,849**

LAMBERINK, Herm J, Willem M OTTE, Ingmar BLÜMCKE, Kees P J BRAUN, Martin AICHHOLZER, Isabel AMORIM, Javier APARICIO, Eleonora ARONICA, Alexis ARZIMANOGLOU, Carmen BARBA, Jürgen BECK, Albert BECKER, Jan C BECKERVORDERSANDFORTH, Christian G BIEN, Ingmar BLÜMCKE, Istvan BODI, Kees PJ BRAUN, Helene CATENOIX, Francine CHASSOUX, Mathilde CHIPAUX, Thomas CLOPPENBORG, Roland CORAS, J Helen CROSS, Luca DE

PALMA, Jane DE TISI, Francesco DELEO, Bertrand DEVAUX, Giancarlo DI GENNARO, Georg DORFMÜLLER, John S DUNCAN, Christian ELGER, Katharina ERNST, Vincenzo ESPOSITO, Martha FEUCHT, Zeljka Petelin GADZE, Rita GARBELLI, Karin GELEIJNS, Antonio GIL-NAGEL, Alexander GROTE, Thomas GRUNWALD, Renzo GUERRINI, Hajo HAMER, Mrinalini HONAVAR, Thomas S JACQUES, Antonia JAKOVCEVIC, Leena JUTILA, **Adam KALINA**, Reetta KÄLVIÄINEN, Karl Martin KLEIN, Kristina KOENIG, Pavel KRSEK, Manfred KUDERNATSCH, Martin KUDR, Herm J LAMBERINK, Kristina MALMGREN, Petr MARUSIC, Armen MELIKYAN, Katja MENZLER, Soheyl NOACHTAR, Willem M OTTE, Çiğdem ÖZKARA, Tom PIEPER, Jose PIMENTEL, Savo RAICEVIC, Sylvain RHEIMS, Joana RIBEIRO, Felix ROSENOW, Karl RÖSSLER, Bertil RYDENHAG, Francisco SALES, Victoria San ANTONIO-ARCE, Karl Lothar SCHALLER, Olaf SCHIJNS, Theresa SCHOLL, Johannes SCHRAMM, Andreas SCHULZE-BONHAGE, Raf SCIOT, Margitta SEECK, Lyudmila SHISHKINA, Dragoslav SOKIC, Nicola SPECCHIO, Tom THEYS, Maria THOM, Rafael Toledano DELGADO, Joseph TOULOUSE, Mustafa UZAN, Johannes VAN LOON, Wim VAN PAESSCHEN, Tim J VON OERTZEN, Floor JANSEN, Frans LEIJTEN, Peter VAN RIJEN, Wim GM SPLIET, Angelika MÜHLEBNER, Burkhard S KASPER, Susanne FAUSER, Tilman POLSTER, Thilo KALBHENN, Daniel DELEV, Andrew MCEVOY, Anna MISEROCCHI, Elisabeth LANDRÉ, Bares TURAK, Pascale VARLET, Sarah FERRAND-SORBETS, Martine FOHLEN, Christine BULTEAU, Anna EDELVIK, Mukesch J SHAH, Christian SCHEIWE, Eva Gutierrez DELICADO, Martin TISDALL, Christin ELTZE, Serdar AKKOL, Kaancan DENIZ, Buge OZ, Hans HOLTHAUSEN, Till HARTLIEB, Martin STAUDT, Sara CASCIATO, Pier P QUARATO, Felice GIANGASPERO, Nathalie STREICHENBERGER, Marc GUENOT, Jean ISNARD, Antonio VALENTIJN, Amanda CHANG, Nandini MULLATTI, Josef ZAMECNIK, Jana ZARUBOVA, Martin TOMASEK, Arto IMMONEN, Anni SAARELA, Tuomas RAURAMAA, Johannes A LOBRINUS, Kristof EGERVARI, Shahan MOMJIAN, Elisabeth HARTI, Hannah LOHR, Judith KROELL, Lynn VERMEULEN, Evy CLEEREN, Pavel VLASOV, Antonia KOZLOVA, Alexey VOROBYEV, Gudrun GOEPPEL, Sharon SAMUELI, Thomas CZECH, Johannes HAINFELLNER, Gertraud PUTTINGER, Gabriele SCHWARZ, Harald STEFANITS, Serge WEIS, Roberto SPREAFICO, Flavio VILLANI, Laura ROSSINI, Anke HERMSEN, Susanne KNAKE, Christopher NIMSKY, Barbara CARL, Anezka BELOHLAVKOVA, Barbora BENOVA, Jeroen BISSCHOP, Albert COLON, Vivianne VAN KRANEN-MASTENBROEK, Rob PW ROUHL, Govert HOOGLAND, Jordi RUMIÁ, Alia RAMÍREZ-CAMACHO, Santiago CANDELA-CANTÓ, Karine OSTROWSKY-COSTE, Eleni PANAGIOTAKAKI, Alexandra MONTAVONT, Pascale Keo KOSAL, Zeynep GOKCE-SAMAR, Clara MILLERET, Anna M BUCCOLIERO, Flavio GIORDANO, Vlatko SULENTIC, Goran MRAK, Andrej

DESNICA, Giusy CARFÍPAVIA, Alessandro DE BENEDICTIS, Carlo E MARRAS, Vladimir BASCAREVIC, Nikola VOJVODIC, Aleksandar RISTIC, Olinda REBELO, Angel ALEDO-SERRANO, Irene GARCIA-MORALES a Carla ANCIONES, 2020. Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. *The Lancet Neurology* [online]. **19**(9), 748–757. ISSN 14744422. Dostupné z: doi:10.1016/S1474-4422(20)30220-9, **IF 44,182**

JANSKÝ, Petr, Tereza RŮŽIČKOVÁ, Anna OLŠEROVÁ, Jakob REICHL, Milan VOSKO, Lucie ŠŤOVÍČKOVÁ, Jaroslava PAUPASOVÁ-SCHWABOVÁ, Vlastimil ŠULC, **Adam KALINA**, Hana MAGEROVÁ, David KALA, Jakub OTÁHAL, Patr MARUSIČ, Milan VOSKO a Aleš TOMEK, 2020. Výskyt a rizikové faktory neprovokovaných epileptických záchvatů u pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* [online]. **83/116**(3), 278–284. ISSN 12107859, 18024041. Dostupné z: doi:10.14735/amcsnn2020278, **IF 0,35**

JANCA, Radek, Alena JAHODOVA, Jaroslav HLINKA, Petr JEZDIK, Lenka SVOBODOVA, Martin KUDR, **Adam KALINA**, Petr MARUSIC, Pavel KRSEK a Premysl JIRUSKA, 2021. Ictal gamma-band interactions localize ictogenic nodes of the epileptic network in focal cortical dysplasia. *Clinical Neurophysiology* [online]. **132**(8), 1927–1936. ISSN 1388-2457. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2021.04.016, **IF 4,861**

HEERS, Marcel, Sebastian BÖTTCHER, **Adam KALINA**, Stefan KATLETZ, Dirk-Matthias ALTENMÜLLER, Amir G. BAROUMAND, Gregor STROBBE, Pieter VAN MIERLO, Tim J. VON OERTZEN, Petr MARUSIC, Andreas SCHULZE-BONHAGE, Sándor BENICZKY a Matthias DÜMPELMANN, 2022. Detection of interictal epileptiform discharges in an extended scalp EEG array and high-density EEG—A prospective multicenter study. *Epilepsia* [online]. **63**(7), 1619–1629. ISSN 0013-9580, 1528-1167. Dostupné z: doi:10.1111/epi.17246, **IF 5,6**

PIDNEBESNA, Anna, Pavel SANDA, **Adam KALINA**, Jiri HAMMER, Petr MARUSIC, Kamil VLCEK a Jaroslav HLINKA, 2022. Tackling the challenges of group network inference from intracranial EEG data. *Frontiers in Neuroscience* [online]. **16** [vid. 2024-08-16]. ISSN 1662-453X. Dostupné z: doi:10.3389/fnins.2022.1061867, **IF 4,3**

JANCA, Radek, Petr JEZDIK, Matyas EBEL, **Adam KALINA**, Martin KUDR, Alena JAHODOVA, David KRYSL, Katerina MACKOVA, Barbora STRAKA, Petr MARUSIC a Pavel KRSEK, 2023a. Distinct patterns of interictal intracranial EEG in focal cortical dysplasia type I and II. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International*

Federation of Clinical Neurophysiology [online]. **151**, 10–17. ISSN 1872-8952. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2023.03.360, **IF 3,7**

KYNČL, Martin, Zuzana HOLUBOVÁ, Jiří TINTĚRA, Nora PROFANTOVÁ, Jan ŠANDA, David KALA, Martin KUDR, Yeva PRYSIAZHNIUK, Pavel KRŠEK, **Adam KALINA**, Jana ZÁRUBOVÁ, Jakub OTÁHAL a Petr MARUSIČ, 2023. Doporučení pro strukturální zobrazení MR mozku v diagnostice epilepsie. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* [online]. **86/119**(1), 18–24. ISSN 12107859, 18024041. Dostupné z: doi:10.48095/cccsnn202318, **IF 0,3**

POKOŠOVÁ, P., D. KALA, J. ŠANDA, P. JEŽDÍK, Y. PRYSIAZHNIUK, A. FARIDOVÁ, A. JAHODOVÁ, A. BĚLOHLÁVKOVÁ, **A. KALINA**, Z. HOLUBOVÁ, B. JURÁŠEK, M. KYNČL a J. OTÁHAL, 2023. Magnetic resonance imaging techniques for indirect assessment of myelin content in the brain using standard T1w and T2w MRI sequences and postprocessing analysis. *Physiological Research* [online]. **72**(S5), S573–S585. ISSN 1802-9973. Dostupné z: doi:10.33549/physiolres.935250, **IF 1.9**

SANDERS, Maurits W., Iskander VAN DER WOLF, Floor E. JANSEN, Eleonora ARONICA, Christoph HELMSTAEDTER, Attila RACZ, Rainer SURGES, Alexander GROTE, Albert J. BECKER, Sylvain RHEIMS, Hélène CATENOIX, John S. DUNCAN, Jane DE TISI, Thomas S. JACQUES, J. Helen CROSS, Reetta KALVIAINEN, Tuomas RAURAMAA, Francine CHASSOUX, Bertrand C. DEVAUX, Giancarlo DI GENNARO, Vincenzo ESPOSITO, Istvan BODI, Mrinalini HONAVAR, Christian G. BIEN, Thomas CLOPPENBORG, Roland CORAS, Hajo M. HAMER, Petr MARUSIC, **Adam KALINA**, Tom PIEPER, Manfred KUDERNATSCH, Till S. HARTLIEB, Tim J. VON OERTZEN, Martin AICHHOLZER, Georg DORFMULLER, Mathilde CHIPAUX, Soheyl NOACHTAR, Elisabeth KAUFMANN, Andreas SCHULZE-BONHAGE, Christian F. SCHEIWE, Cigdem ÖZKARA, Thomas GRUNWALD, Kristina KOENIG, Renzo GUERRINI, Carmen BARBA, Anna Maria BUCCOLIERO, Flavio GIORDANO, Felix ROSENOW, Katja MENZLER, Rita GARBELLI, Francesco DELEO, Pavel KRSEK, Barbora STRAKA, Alexis A. ARZIMANOGLOU, Joseph TOULOUSE, Wim VAN PAESSCHEN, Tom THEYS, José PIMENTEL, Isabel M. LOUÇÃO DE AMORIM, Nicola SPECCHIO, Luca DE PALMA, Martha FEUCHT, Theresa SCHOLL, Karl ROESSLER, Rafael TOLEDANO DELGADO, Antonio GIL-NAGEL, Savo RAICEVIC, Aleksandar J. RISTIC, Olaf SCHIJNS, Jan BECKERVORDERSANDFORTH, Victoria SAN ANTONIO-ARCE, Jordi RUMIA, Ingmar BLUMCKE, Kees P. BRAUN, a AS THE EUROPEAN EPILEPSY BRAIN BANK CONSORTIUM (EEBB), 2024. Outcome of Epilepsy Surgery in MRI-Negative Patients Without Histopathologic Abnormalities in the Resected Tissue.

Neurology [online]. **102**(4), e208007. ISSN 0028-3878, 1526-632X. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.0000000000208007, **IF 7,7 (2023)**

MOJŽIŠOVÁ, Hana, Martin ELIŠÁK, David KRÝSL, Jitka HANZALOVÁ, **Adam KALINA**, Marko PETRŽALKA, Irena DOLEŽALOVÁ, Matěj ČERVENKA, Barbora CVIČKOVÁ, Robert LEŠKO, Jan ŠROUBEK, Daniela SOCHŮRKOVÁ, Jan HEMZA, Eva BRICHTOVÁ, Justina DARGVAINIENE, Zdeněk VOJTĚCH, Milan BRÁZDIL, Klaus-Peter WANDINGER, Frank LEYPOLDT a Petr MARUSIČ, 2024. Low prevalence of neural autoantibodies in perioperative cerebrospinal fluid samples of epilepsy surgery patients: A multicenter prospective study. *Epilepsia* [online]. **65**(3), 687–697. ISSN 0013-9580, 1528-1167. Dostupné z: doi:10.1111/epi.17894, **IF 6,6 (2023)**