

České vysoké učení technické v Praze

Fakulta elektrotechnická

Katedra teorie obvodů



Bakalářská práce

Návrh klasifikátoru typů fokální kortikální dysplazie dle
parametrů epileptiformních výbojů

Design of classifier for focal cortical dysplasia stratification by
the interictal discharges

Autor: Tomáš Kasper

Vedoucí práce: Ing. Radek Janča, Ph.D.

Studijní program: Lékařská elektronika a bioinformatika

Praha 2022

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Kasper** Jméno: **Tomáš** Osobní číslo: **491253**
Fakulta/ústav: **Fakulta elektrotechnická**
Zadávající katedra/ústav: **Katedra teorie obvodů**
Studijní program: **Lékařská elektronika a bioinformatika**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Návrh klasifikátoru typů fokální kortikální dysplazie dle parametrů epileptiformních výbojů

Název bakalářské práce anglicky:

Design of classifier for focal cortical dysplasia stratification by the interictal discharges

Pokyny pro vypracování:

Epileptická síť je nehomogenní funkční celek, jež je primárně tvořen epileptogenní zónou skládající se z oblasti vzniku záchvatů a strukturální léze, např. fokální kortikální dysplazií (FCD) [1]. Ta je propojena s funkčními oblastmi mozku, které ovlivňuje a do kterých se šíří případná záchvatová aktivita. Komponenty sítě, které vykazují vyšší dráždivost a i mimo záchvat generují interiktální výboje (IED), nazýváme iritační zónou. Struktura iritační zóny vykazuje sub-regionální organizaci sestávající ze samostatných zdrojů IED [2], které lze od sebe matematicky separovat. Především bylo prokázáno, že výskyt IED u různých typů FCD vykazuje rozdílnou dynamiku a periodicitu [3], [4].

- 1) Parametrizujte stochastický/kvaziperiodický výskyt IED v jednotlivých populacích na souboru pacientů epileptochirurgického programu FN Motol.
- 2) Implementujte metody strojového učení s učitel k nalezení pravidla rozdělující typy FCD (např. samoshlukovací algoritmy, support vector machine)
- 3) Jednotlivé klasifikátory optimalizujte, porovnejte je pomocí křížové validace a minimalizujte možnost přeučení
- 4) Vyberte nejvhodnější způsob klasifikace a jeho úspěšnost pro klinické použití

Seznam doporučené literatury:

- [1] I. Blümcke, M. Thom, E. Aronica, D. D. Armstrong, H. V. Vinters, A. Palmi, T. S. Jacques, G. Avanzini, A. J. Barkovich, G. Battaglia, A. Becker, C. Cepeda, F. Cendes, N. Colombo, P. Crino, J. H. Cross, O. Delalande, F. Dubeau, J. Duncan, R. Guerrini, P. Kahane, G. Mathern, I. Najm, Ç. Özkara, C. Raybaud, A. Represa, S. N. Roper, N. Salamon, A. Schulze-Bonhage, L. Tassi, A. Vezzani, and R. Spreafico, "The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission," *Epilepsia*, vol. 52, no. 1, pp. 158–174, Jan. 2011.
- [2] R. Janca, P. Krsek, P. Jezdik, R. Cmejla, M. Tomasek, V. Komarek, P. Marusic, and P. Jiruska, "The sub-regional functional organization of neocortical irritative epileptic networks in pediatric epilepsy," *Front. Neurol.*, vol. 9, no. MAR, p. 184, Mar. 2018.
- [3] L. Shala, "Klasifikace typu fokální kortikální dysplazie dle interiktální aktivity v invazivním EEG," FEL-ČVUT v Praze, Praha, 2020.
- [4] I. Menezes Cordeiro, N. von Ellenrieder, N. Zazubovits, F. Dubeau, J. Gotman, and B. Frauscher, "Sleep influences the intracerebral EEG pattern of focal cortical dysplasia," *Epilepsy Res.*, vol. 113, pp. 132–139, Jul. 2015.

Jméno a pracoviště vedoucí(ho) bakalářské práce:

Ing. Radek Janča, Ph.D. katedra teorie obvodů FEL

Jméno a pracoviště druhé(ho) vedoucí(ho) nebo konzultanta(ky) bakalářské práce:

Datum zadání bakalářské práce: **02.02.2022**

Termín odevzdání bakalářské práce: **20.05.2022**

Platnost zadání bakalářské práce: **30.09.2023**

Ing. Radek Janča, Ph.D.
podpis vedoucí(ho) práce

doc. Ing. Radoslav Bortel, Ph.D.
podpis vedoucí(ho) ústavu/katedry

prof. Mgr. Petr Páta, Ph.D.
podpis děkana(ky)

III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

Student bere na vědomí, že je povinen vypracovat bakalářskou práci samostatně, bez cizí pomoci, s výjimkou poskytnutých konzultací.
Seznam použité literatury, jiných pramenů a jmen konzultantů je třeba uvést v bakalářské práci.

Datum převzetí zadání

Podpis studenta

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předloženou práci vypracoval samostatně a že jsem uvedl veškeré použité informační zdroje v souladu s Metodickým pokynem o dodržování etických principů při přípravě vysokoškolských závěrečných prací. Obrázky, u nichž není uveden zdroj, byly poskytnuty vedoucím práce, nebo byly vytvořeny autorem.

V Praze, 20. května 2022

.....
Tomáš Kasper

Poděkování

Rád bych poděkoval vedoucímu práce panu Ing. Radku Jančovi, Ph.D. za jeho ochotu a vstřícnost. Díky jeho odborným radám, a hlavně přátelskému přístupu, se mi podařilo bakalářskou práci dovést ke zdárnému konci. Rád bych také poděkoval Neurologické klinice a Klinice dětské neurologie FN Motol za poskytnutí záznamů pacientů. V neposlední řadě bych chtěl poděkovat všem mým přátelům a blízkým, kteří mě po celou dobu studia neúnavně podporovali.

Abstrakt

Onemocnění fokální kortikální dysplazie (FCD) je častým zapříčiněním farmakorezistentní fokální epilepsie. Pacienti trpící FCD mohou profitovat z chirurgického zákroku, který odstraní epileptogenní tkáň. Ovšem pro naplánování rozsahu chirurgického zákroku je výhodné znát typ FCD. Cílem práce bylo pomocí parametrizovaných výskytů interiktálních epileptiformních výbojů (IED) a dynamických vlastností iritační zóny stratifikovat typ FCD I a II.

Ke stratifikaci typů FCD se využily záznamy 40 pacientů trpících FCD I nebo II, kteří měli, dle dříve publikovaných metod, parametrizované výskytů IED a dynamické vazby klastrů iritační zóny. Statistickým testováním se hledaly parametry schopné stratifikovat pacienty trpící FCD typu I nebo II, jež byly použity k tvorbě klasifikátorů metodou podpurných vektorů (SVM) a k -nejbližších sousedů (KNN).

Byly nalezeny čtyři parametry schopné stratifikace FCD I a II. Vytvořený SVM klasifikátor měl nejlepší přesnost $70.32\% \pm 17.03\%$ v křížové validaci, zatímco KNN měl nejlepší přesnost $75.95\% \pm 16.03\%$ v křížové validaci.

Výsledky klasifikátorů nejsou uspokojivé a nasvědčují nevhodnosti neparametrických klasifikátorů pro stratifikaci FCD typu I a II. Bakalářská práce navrženou metodikou může v budoucnu pomoci k vytvoření prediktivního modelu onemocnění FCD.

Klíčová slova: Fokální kortikální dysplazie, stratifikace typu, intrakraniální elektroencefalografie, strojového učení, parametry IED

Abstract

Focal cortical dysplasia (FCD) is a common cause of drug-resistant focal epilepsy. Patients with FCD may benefit from surgery to remove epileptogenic tissue. However, to plan the scope of surgery, it is advantageous to know the type of FCD. The aim of the work was to stratify the type of FCD I and II using parameterized occurrences of interictal epileptiform discharges (IEDs) and dynamic properties of the irritation zone.

Records of 40 patients with FCD I or II who, according to previously published methods, had parameterized occurrences of IEDs and dynamic binding of irritation zone clusters were used to stratify FCD types. Statistical testing looked for parameters capable of stratifying patients with type I or II FCD, which were used to generate support vector machine (SVM) and k-nearest neighbour (KNN) classifiers.

Four parameters capable of stratifying FCD I and II were found. The generated SVM classifier had the best accuracy of $70.32\% \pm 17.03\%$ in cross-validation, while KNN had the best accuracy of $75.95\% \pm 16.03\%$ in cross-validation.

The results of the classifiers are unsatisfactory and indicate the unsuitability of non-parametric classifiers for the stratification of FCD type I and II. The bachelor's thesis proposed methodology may help to create a predictive model of FCD in the future.

Keywords: Focal cortical dysplasia, type stratification, intracranial electroencephalography, machine learning, IED parameters

Seznam použitých zkratek

FCD	fokální kortikální dysplazie
MCD	malformace kortikálního vývoje
SOZ	zóna počátku záchvatů
EZ	epileptogenní zóna
IZ	iritační zóna
EEG	elektroencefalografie
iEEG	intrakraniální elektroencefalografie
PET	pozitronová emisní tomografie
MRI	magnetická rezonance
SEEG	stereoencefalografie
ECoG	elektrokortikografie
IED	interiktální epileptiformní výboje
PD	periodické výboje
REDS	repetitivní epileptiformní výboje
NB	naivní Bayesova metoda
KNN	metoda k -nejbližších sousedů
SVM	metoda podpůrných vektorů
DT	rozhodovací strom
RBF	radiální bazická funkce

Seznam obrázků

Obrázek 1: Ilustrační znázornění korových vrstev mozku. Normální nález odpovídá zdravé korové vrstvě s vertikální orientací neuronů. Typ FCD I se projevuje abnormalitami v laminaci korových vrstev.

Podtyp FCD IIa obsahuje abnormality laminace korových vrstev a dysmorfní neurony. Podtyp FCD IIb je stejný jako FCD IIa, ale obsahuje navíc balónovité buňky. Převzato z [7].

16

Obrázek 2: Popis epileptických zón. Epileptogenní léze je makroskopicky změněná tkáň související se vznikem epileptických záchvatů. Seizure onset zone (SOZ) je oblast s iniciálním výskytem záchvatové aktivity. Iritační zóna (IZ) je oblast s největším výskytem interiktálních výbojů. Elokventní zóna je funkčně důležitá oblast mozku zodpovědná za kognitivní funkce.

Symptomatogenní zóna je oblast, kam se propagují záchvatové aktivity a je zodpovědná za vnější projevy epileptického záchvatu. Čárkovaně je vyznačena hypotetická epileptogenní zóna skládající se z léze a SOZ. Převzato z [15].

18

Obrázek 3: Intracerebrální stereotaktické elektrody implantovány chirurgem přes návrty v lebce. Převzato z [16].	19
Obrázek 4: Elektrokortikografické elektrody (ECoG) implantované pomocí kraniotomie. Převzato z [16].	20
Obrázek 5: Ilustrační zobrazení interiktálních výbojů (IED) odlišitelných od aktivity pozadí a jejich periodické opakování zvané periodické výboje (PD).	21
Obrázek 6: Příklad SVM pro dvě lineárně separabilní třídy. Minimální vzdálenost každé třídy od dělící nadroviny je maximální. Vektory nejbližší nadrovině se nazývají podpůrné vektory. Upraveno a převzato z [26].	23
Obrázek 7: Ilustrativní příklad lineárně neseperabilních dat dvou tříd (modrých trojúhelníků a červených koleček). (A) Lineárně neoddělitelná data v původním 2D prostoru. (B) Transformovaná data pomocí polynomicke kernel funkce do 3D prostoru. (C) Nadrovina lineárně oddělující jednotlivé třídy v novém prostoru. (D) Nadrovina lineárně oddělující data ve 3D prostoru transformovaná zpět do původního 2 D prostoru. Upraveno a převzato z [25].	24
Obrázek 8: Hierarchie rozhodovacího stromu (DT). V kořenu stromu jsou všechny data, která se následně dělí do jednotlivých větví, anebo může rovnou z kořenového uzlu vzniknout listový uzel podle předem specifikovaného dělícího faktoru. V každé větvi se předaná data z kořenu dále dělí tak dlouho, dokud už nemá smysl data dále dělit a vznikají další listy stromu.	25
Obrázek 9: Ilustrace postupu pro detekování IED. Nejprve se každý kanál multikanálového iEEG filtruje horní a dolní propustí v pásmu 10-60 Hz. Následně se vytvoří obálka signálu a ta se segmentuje okny o šířce pět sekund s 80% překryvem. Těmto segmentům se přiřadí logaritmicke-normální distribuce a spočítá se práh každého segmentu. Z prahových hodnot se interpolací a filtrací filtrem klouzavých průměrů určí adaptivní práh. Lokální maxima obálky, jež mají vyšší hodnoty než adaptivní práh, jsou detekovány jako IED. Upraveno a převzato z [31].	30
Obrázek 10: Ilustrace výpočtu matice přechodů T. (A) Rozřazení událostí do jednotlivých klastrů. (B) Výpočet matice přechodů T, dle rovnice (2) a ukázka stavového diagramu pro matici přechodů. Převzato z [33].	33
Obrázek 11: Přesnost všech čtyř zkoumaných vzdálenostních metrik a všech zkoumaných počtů nejbližších sousedů (k) pro skupinu ALL_RES. Nejlepší výsledek má Chebysheva vzdálenostní metrika pro 12 nejbližších sousedů ($84.17 \% \pm 15.74 \%$).	41
Obrázek 12: ROC křivka popisující největší přesnost klasifikace s průměrnou křivkou (černá čára) a směrodatnou odchylkou (šedá výplň) pro ALL_RES klasifikační skupinu.	42
Obrázek 13: Průměrné optimalizační výsledky klasifikátoru SVM s RBF kernel funkcí pro všechny klasifikační skupiny. Nejvyšší naměřená přesnost $78.33 \% \pm 14.58 \%$ je s $\gamma = 1$ pro klasifikační skupinu SLP_IZ.	43
Obrázek 14: ROC křivka vykreslující nejlepší průměrnou přesnost klasifikace (černá křivka) pro skupinu SLP_IZ se směrodatnou odchylkou (šedá výplň).	44

Obrázek 15: Výsledná přesnost klasifikátoru KNN a SVM s RBF funkcí pro všech devět klasifikačních skupin. KNN má celkově nejlepší výsledek pro klasifikační skupinu ALL_RES s přesností 75.95 % ± 16.03 %.

45

Seznam tabulek

- Tabulka 1: Přehled všech 40 pacientů. 25 pacientů je mužského pohlaví, 15 ženského a 22 pacientů je dospělých, 18 dětských. Průměrný věk, ve kterém proběhla epileptochirurgie, je 24.8 ± 13.3 let. 28
- Tabulka 2: Přehled optimalizačních argumentů pro jednotlivé klasifikátory. 38
- Tabulka 3: Hodnoty testovaných zavádějících faktorů a výsledné p hodnoty. Věk a trvání epilepsie je zapsán stylem průměrný věk ± směrodatná odchylka. Pro pohlaví byl použitý χ -kvadrát test a pro věk a trvání epilepsie se použil Wilcoxonův dvouvýběrový test. Všechny testy měly hladinu významnosti $p = 0.05$. 39
- Tabulka 4: Výsledky p -hodnot vybraných klasifikačních parametrů pro každou klasifikační skupinu. Výsledky splňující hladinu významnosti $p = 0.05$ jsou vyznačeny tučně. * označuje parametry splňující hladinu významnosti po Bonferonniho korekci $p' = 0.016$. 40

Obsah

1. Úvod.....	15
1.1. Malformace kortikálního vývoje.....	15
1.2. Zjednodušený koncept epileptických zón	17
1.3. Elektroencefalografie a intrakraniální EEG	19
1.4. Iritační zóna, sub-regionální organizace a interiktální výboje	20
1.5. Přehled metod strojového učení s učitelem	21
1.6. Motivace	25
2. Data a metody	27
2.1. Výběr klinických dat.....	27
2.2. Kvantitativní EEG.....	29
2.2.1. Detekce a parametrizace IED.....	29
2.2.2. Parametrizace dynamických vlastností IZ.....	31
2.3. Zavádějící faktory	34
2.4. Explorační analýza a korekce vícenásobného testování.....	34
2.4.1. Výběr parametrů.....	35
2.4.2. Korekce vícenásobného testování	35
2.5. Výběr klasifikátorů	35
2.6. Trénování klasifikátorů a křížová validace	36
2.7. Optimalizace nastavení	36
3. Výsledky	39
3.1. Výsledky zavádějících faktorů.....	39
3.2. Výsledky explorační analýzy	39
3.3. Výsledky klasifikace a optimalizace	40
3.3.1. Optimalizace a výsledek klasifikátoru KNN.....	41
3.3.2. Optimalizace a výsledek klasifikátoru KNN	42
3.3.3. Porovnání	44
4. Diskuze	47
4.1. Limitace (málo dat, interpretace presnosti jednotlivých klasifikátoru).....	47
4.2. Praktické využití	48

5. Závěr.....	49
Použitá literatura	51
Příloha A	55
Příloha B	57

1. Úvod

Epilepsie jsou skupiny chorob, které se vyznačují opakujícími se epileptickými záchvaty. Jedná se o jednu z nejčastěji se vyskytujících závažných neurologických onemocnění [1]. Aktivní epilepsii, tedy epilepsii s minimálně jedním záchvatem v posledních pěti letech, v České republice trpí přibližně 70 000 pacientů [2].

Standardně se epilepsie léčí farmakoterapií, kterou lékař zvolí v závislosti na typu epilepsie, věku, pohlaví aj. Předepsaná antiepileptika předchází vzniku epileptických záchvatů. Přestože se zvolí vhodný typ farmakoterapie, přibližně u 20–30 % pacientů se nepodaří dosáhnout bezzáchvatového stavu [2]. Tyto pacienty nazýváme farmakorezistentní. V případě fokální epilepsie pacienti mohou profitovat z chirurgické léčby. Epileptochirurgie se snaží odpojit nebo resekovat od mozku konkrétní část tkáně, která způsobuje záchvaty. K tomu je potřeba co nejpřesněji určit oblast k resekci či odpojení a zhodnotit rizika spojená se zásahem funkčně podstatných částí tkáně.

Jedna skupina farmakorezistentních epilepsií je způsobena fokální kortikální dysplazií (FCD). Tato vrozená porucha vývoje kortexu se dále dělí na další typy, přičemž typ I má výrazně nižší úspěšnost epileptochirurgické léčby oproti typu II [3]. U typu FCD I se hůře vymezuje i hranice epileptogenní tkáně, což může vést k neúplné resekci, selhání léčby a přetrvávání epileptických projevů. Proto je významné určit typ FCD ještě před epileptochirurgickým zákrokem. V současnosti se typ FCD potvrzuje až zpětně po operačním zákroku z histologického vzorku odebrané tkáně.

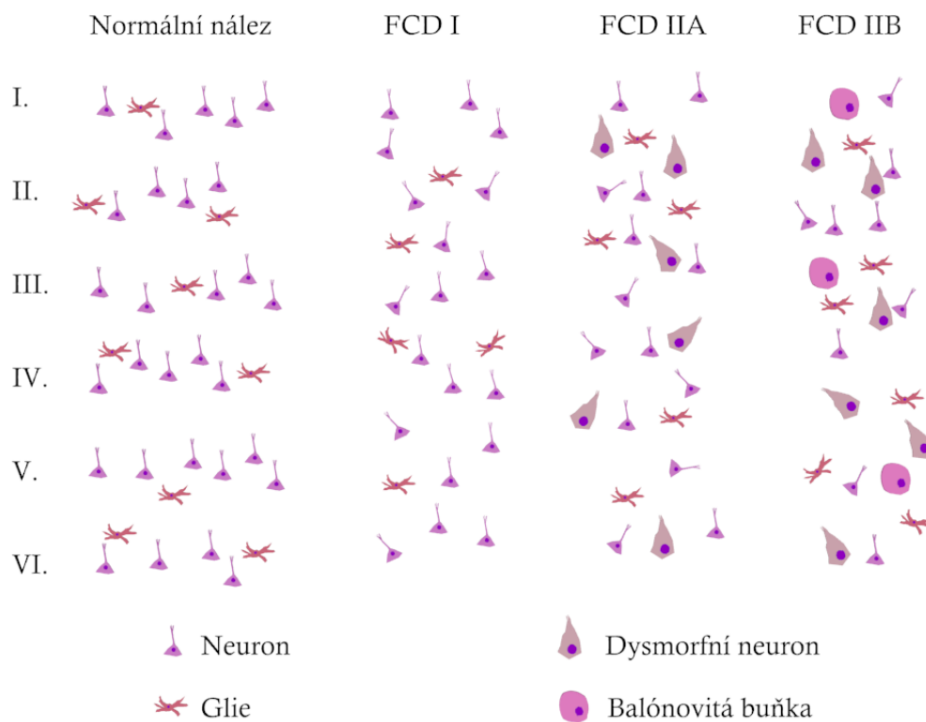
Smyslem této práce je klasifikovat typ FCD metodou strojového učení s učitelem pomocí parametrů popisujících interiktální výboje z předoperačních záznamů intrakraniálního EEG. Předoperační predikce typu FCD může napomoci ke zvolení optimálního rozsahu chirurgického výkonu a zpřesnit odhad typu FCD v případech, kde vzorky mozkové tkáně nelze histologicky hodnotit.

1.1. Malformace kortikálního vývoje

Během vývoje kortexu dochází k přesouvání skupiny buněk směrem k povrchu mozku, ze kterých se později stávají korové neurony. V případě jakéhokoliv narušení tohoto procesu může dojít ke vzniku malformací kortikálního vývoje (MCD) a s nimi spojené neuropatologické poruchy, jako například mikrocefalie, heterotopie, lissencephalie a nebo fokální kortikální dysplazie [4]. MCD jsou jednou z nejčastějších příčin vzniku lezionální fokální epilepsie [2]. Až 65 % takto vzniklých fokálních epilepsií jsou farmakorezistentní [2].

Fokální kortikální dysplazie je lokalizovaná forma MCD, která je považována za jeden z nejčastějších neuropatologických nálezů u farmakorezistentních epilepsií [5]. V omezené části kortexu lze pozorovat histologické změny jako například zadržené jednotlivé neurony v bílé hmotě, narušenou organizaci korových vrstev, abnormální shluky neuronů aj. [2]. Přestože se jedná o vrozenou poruchu, záchvaty se mohou objevit až v pozdějším věku [2].

Podle charakteru malformace dělíme FCD na tři hlavní typy [6]. V případě abnormalit kortikální laminace se jedná o typ FCD I. Pokud je abnormalita kortikální laminace horizontálního směru, nazýváme podtyp FCD Ia. Ve vertikálním směru jde o podtyp FCD Ib a pokud malformace obsahuje abnormality v obou směrech, jedná se o podtyp FCD Ic. Typ FCD II se vyznačuje abnormalitami kortikální laminace a přítomností specifických cytologických abnormalit neuronů. Dysmorfní neurony mají výrazně zvětšené tělo i jádro buňky, bývají špatně orientované a pokud tkáň neobsahuje balónovité buňky, je podtyp označen jako FCD IIa. Ve druhém případě, kdy naopak balónovité buňky obsahuje, jde o podtyp FCD IIb. Ilustrace rozdílu jednotlivých abnormalit oproti zdravé tkáni ilustruje Obrázek 1.



Obrázek 1: Ilustrační znázornění korových vrstev mozku. Normální nález odpovídá zdravé korové vrstvě s vertikální orientací neuronů. Typ FCD I se projevuje abnormalitami v laminaci korových vrstev. Podtyp FCD IIa obsahuje abnormality laminace korových vrstev a dysmorfní neurony. Podtyp FCD IIb je stejný jako FCD IIa, ale obsahuje navíc balónovité buňky. Převzato z [7].

Posledním typem je FCD III, kterým se označují abnormality kortikální laminace spojené s jinou lézí postihující stejnou část kortikální oblasti, nebo lézí této oblasti přilehlé [6]. Tento typ není předmětem bakalářské práce, přesto je zmíněn pro správné rozčlenění druhů fokální kortikální dysplazie. Dělí se na čtyři různé podtypy. FCD IIIa je spojená s hipokampální sklerózou. Pokud je ve stejné kortikální oblasti tumor, pak se fokální kortikální dysplazie označuje jako FCD IIIb. Spojení s cévní malformací má podtyp označení FCD IIIc. Posledním podtypem, FCD IIId, je označená fokální kortikální dysplazie spojená s nějakým jiným druhem léze.

Bylo ukázáno, že pacienti s typem FCD II mají mnohem lepší pooperační výsledky, než pacienti s typem FCD I [3, 8]. Charakter léze FCD typu I je často více disperzní, částečně funkční, proto vymezení okrajů léze a její kompletní resekce není vždy možná s přihlédnutím na rizika pooperačních funkčních deficitů. Naopak FCD typu II může mít malé rozměry, ale svojí více patologickou elektrofyziologickou aktivitou mohou narušovat činnost mozku ve větším objemu.

Jednotlivé typy a podtypy FCD lze nepřímo odvodit z anamnézy pacienta, genetického vyšetření a zobrazovacích metod. Nicméně přímé potvrzení je možné až zpětným zkoumáním histopatologického nálezu získaného při resekcčním zákroku.

Za úspěšný výsledek epileptochirurgické léčby je považováno nejen úplné vymizení záchvatů nebo významná redukce počtu záchvatů a jejich závažnosti, ale zároveň i nepoškození či nevratné ovlivnění motorických, sensorických nebo kognitivních funkcí [2]. Proto je třeba co nejpřesněji určit hranice epileptogenní tkáně (zóny) a korespondující resekcční oblasti.

1.2. Zjednodušený koncept epileptických zón

Pro popis organizace epileptické sítě a popisu klíčových částí, se využívá konceptu epileptických zón, respektive podsítí zohledňující propojení mozkových oblastí. Pro potřeby práce některé zóny nebudou uváděny a bude využito zjednodušeného konceptu.

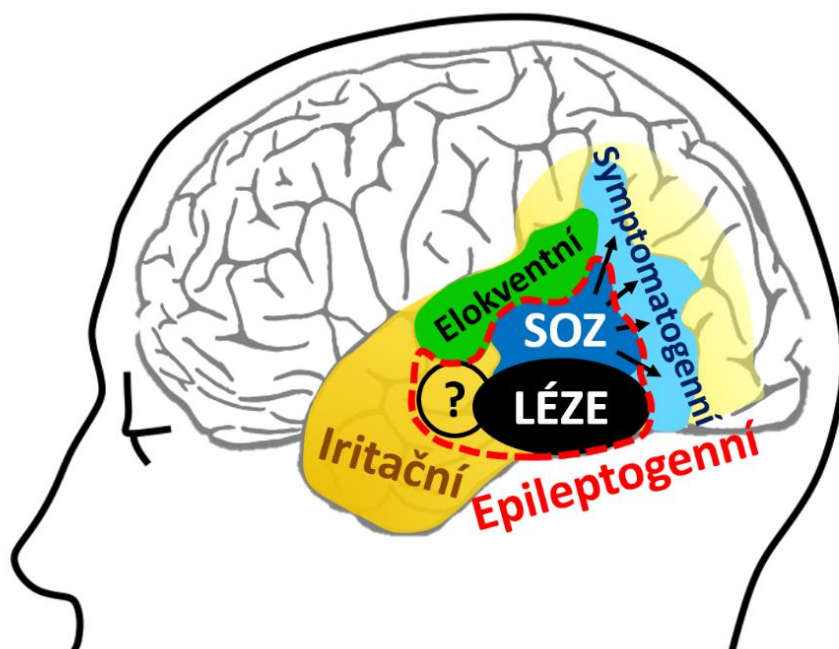
Epileptogenní léze je tkáň s makroskopicky viditelnými změnami, která souvisí se vznikem epileptických záchvatů a může být viditelná moderními zobrazovacími metodami, jakými jsou například MRI nebo PET. Její úplná resekce souvisí s dobrým pooperačním výsledkem [9].

Další důležitou oblastí je zóna počátku záchvatů (seizure onset zone, SOZ), kde vzniká záchvatová aktivita nejdříve [10, 11]. Přesné určení této oblasti je ovšem závislé na rozmístění elektrod iEEG. Přestože se dokáže precizně odhadnout zóna počátku záchvatů, její resekce nezaručuje bezzáchvatový stav pacienta, protože blízko SOZ se mohou nacházet tzv. potencionální zóny počátku záchvatů, které po resekcí nahradí původní SOZ [12].

Pro úspěšný pooperační výsledek je nejdůležitější správné vymezení tzv. epileptogenní zóny (epileptogenic zone, EZ), definované jako minimální oblast kortexu, kterou je za potřebí odstranit, či odpojit k zamezení epileptických projevů [12]. Jedná se o hypotetickou oblast tvořenou sjednocením epileptogenní léze a zónou vzniku záchvatů.

Další z důležitých zón je iritační zóna (irritation zone, IZ), ve které dochází k největšímu výskytu interiktálních výbojů, elektrofyziologické aktivity zaznamenané na povrchovém EEG nebo intrakraniálním EEG [12]. Iritační zóna může zasahovat do rozsáhlých mozkových oblastí a překrývat celou epileptogenní zónu. Ačkoli zahrnutí celé IZ vede obecně k lepším pooperačním výsledkům ze stran vymizení záchvatů [13, 14], větší rozsah resekcčního výkonu vede k poškození funkčně důležitých oblastí mozku, tzv. elokventních oblastí [2].

Přehledné zobrazení jednotlivých zón ilustruje Obrázek 2.

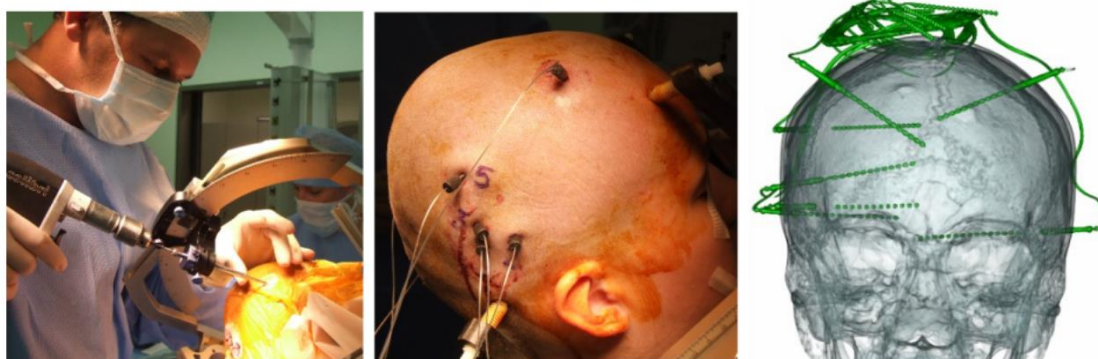


Obrázek 2: Popis epileptických zón. Epileptogenní léze je makroskopicky změněná tkáň související se vznikem epileptických záchvatů. Seizure onset zone (SOZ) je oblast s iniciálním výskytem záchvatové aktivity. Iritační zóna (IZ) je oblast s největším výskytem interiktálních výbojů. Eloquentní zóna je funkčně důležitá oblast mozku zodpovědná za kognitivní funkce. Symptomatogenní zóna je oblast, kam se propagují záchvatové aktivity a je zodpovědná za vnější projevy epileptického záchvatu. Čárkovaně je vyznačena hypotetická epileptogenní zóna skládající se z léze a SOZ. Převzato z [15].

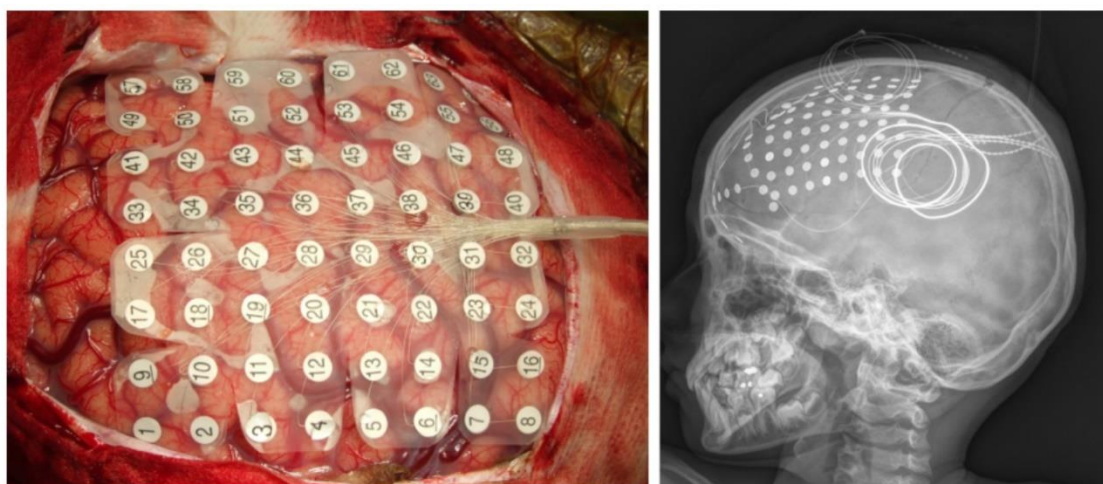
1.3. Elektroencefalografie a intrakraniální EEG

Elektroencefalografie neboli EEG je nedílnou součástí diagnostiky typu epilepsie. Povrchové EEG neinvazivně snímá elektrofyziologické projevy mozkové aktivity na skalpu hlavy. Na hlavu pacienta jsou umístěny kovové elektrody, které umožňují snímat signály velkých mozkových struktur a povrchové signály. Pro možnost snímání signálů hlubokých struktur mozku a lokálních oblastí se používá invazivní metoda zvaná intrakraniální elektroencefalografie (iEEG) [4].

Intrakraniální EEG se používá pro přesnější lokalizaci epileptogenní zóny. Na základě komplexní předoperační diagnostiky lze určit, kde se přibližně může EZ nacházet. Zavedením iEEG elektrod do podezřelých oblastí lze potvrdit lokalizaci EZ a vymezit její hranice. Z tohoto důvodu je iEEG nedílnou součástí epileptochirurgie. V praxi se používají dva základní přístupy k monitoraci iEEG. Šetrnější a méně invazivní metoda je pomocí intracerebrálních stereotaktických elektrod (SEEG). Tyto elektrody jsou přes nárty v lebce implantovány do mozku a umožňují zachycovat signály i z hlubokých struktur (Obrázek 3). Druhou variantou jsou elektrokortikografické elektrody (ECoG), které se pokládají na povrch kortexu, čímž lze zaznamenávat signály z velké plochy, avšak nikoli z hloubky (Obrázek 4). Od této metody se však celosvětově ustupuje pro dlouhodobé monitorace a zůstává zejména při intraoperačním monitoringu.



Obrázek 3: Intracerebrální stereotaktické elektrody implantovány chirurgem přes nárty v lebce. Převzato z [16].

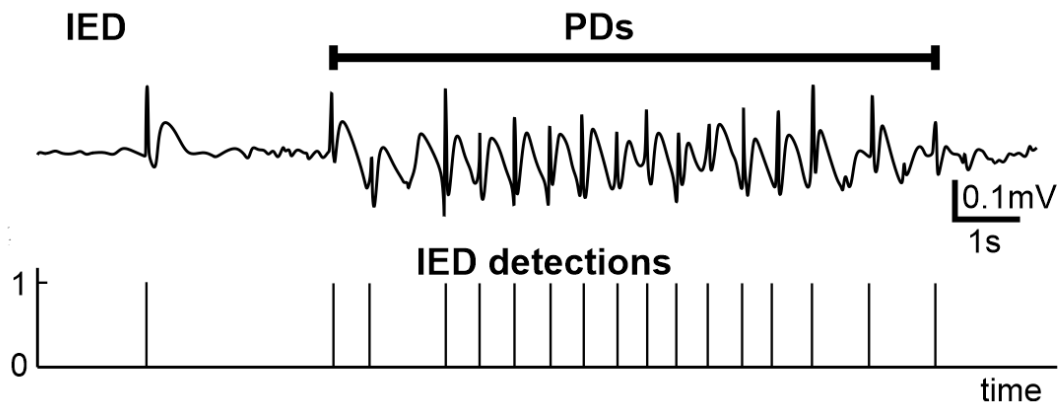


Obrázek 4: Elektrokortikografické elektrody (ECoG) implantované pomocí kraniotomie. Převzato z [16].

1.4. Iritační zóna, sub-regionální organizace a interiktální výboje

Iritační zóna se vyznačuje schopností generovat interiktální epileptiformní výboje (interictal epileptiform discharges, IED) a je nejrozsáhlejší oblastí epileptických zón. IZ je často výrazně větší než epileptogenní zóna a její kompletní resekce není nezbytná k vymizení záchvatů a většinou ani možná s ohledem na rizika vzniku kognitivních deficitů [2]. Iritační zóna však není homogenní oblastí, má sub-regionální charakter [17]. Ukázalo se, že sub-regiony, které generují největší počet IED, překrývají SOZ.

IED jsou definovány jako rychlé tranzienty (20–70 ms), které jsou zřetelně odlišitelné od aktivity pozadí iEEG [18] (Obrázek 5). Pokud se IED periodicky opakují po dobu kratší než 10 vteřin, mluvíme podle aktualizované terminologie o takzvaných periodických výbojích (periodic discharges, PD) [19] (Obrázek 5). Pokud délka trvání přesahuje 10 s, často se hovoří o repetitivních periodických vzorcích (RPR), případně o repetitivních epileptiformních výbojích (REDs). Pro účely této práce a zjednodušení terminologie bude používán výraz REDs pro oba případy, ačkoli označení není zcela přesné.



Obrázek 5: Ilustrační zobrazení interiktálních výbojů (IED) odlišitelných od aktivity pozadí a jejich periodické opakování zvané periodické výboje (PD).

1.5. Přehled metod strojového učení s učitelem

Strojové učení se snaží najít vzory v datech [20], podle kterých může předvídat obecná a dříve neviděná data. Učení s učitelem je metoda strojového učení, která k učení klasifikátoru využívá trénovací data se znalostí výstupu a tím upravuje rozhodovací funkci. Cílem klasifikátoru je naučit se rozdělení dat dostatečně obecně pro přesné určení i dříve neviděných dat.

Nejznámějšími klasifikátory této podskupiny strojového učení jsou například naivní Bayesův klasifikátor (naive Bayes, NB), metoda podpůrných vektorů (support vector machines, SVM), rozhodovací stromy (decision trees, DT), nebo k -nejbližších sousedů (k -nearest neighbours, KNN). Obsahem této práce jsou klasifikátory SVM a KNN, zbylé jsou uvedeny jen pro přehled. NB patří mezi tzv. parametrické klasifikátory. Ty využívají k odhadu pravděpodobnostního rozdělení malý počet důležitých parametrů a následně testovací data klasifikují díky nalezenému pravděpodobnostnímu rozdělení. Ostatní klasifikátory se řadí mezi neparametrické, protože je parametrů k určení pravděpodobnostního rozdělení příliš mnoho, anebo není možné najít přesné rozdělení.

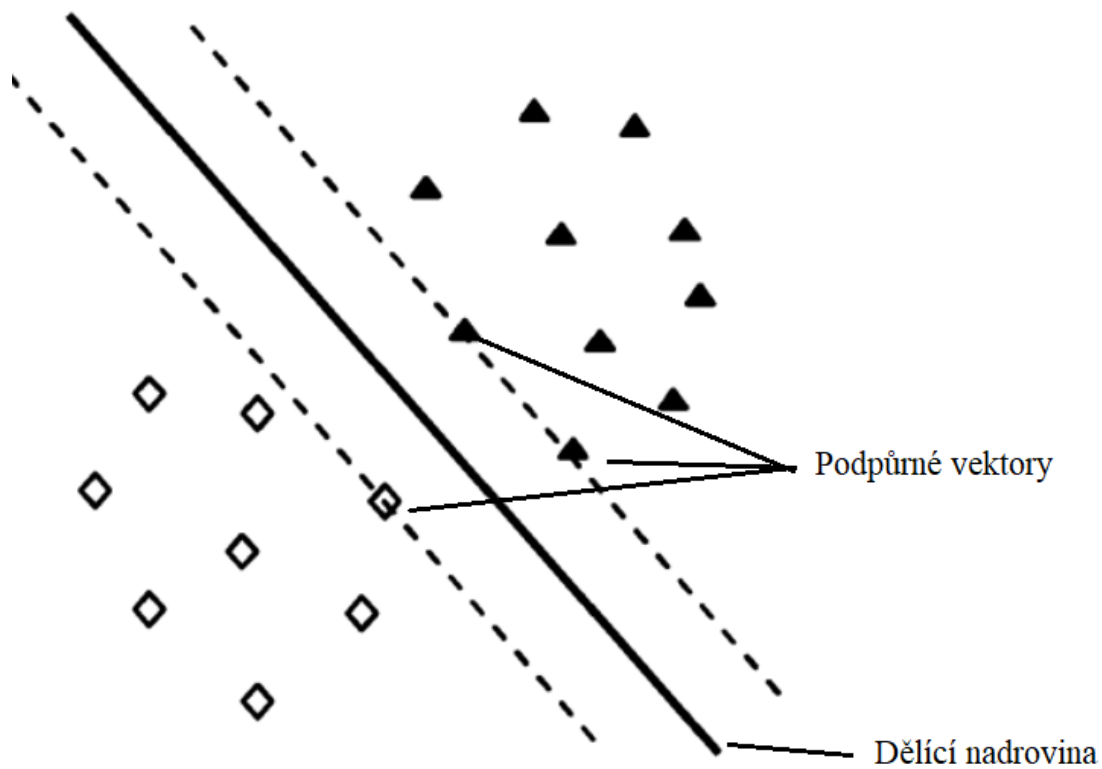
Naivní bayesův klasifikátor využívá Bayesovu větu pro spočítání podmíněné pravděpodobnosti za předpokladu, že jsou všechny vstupní vlastnosti nezávislé. Přestože je tento předpoklad v realitě prakticky nemožný, má tento druh klasifikátoru dobré výsledky i v reálných případech [21]. Více informací lze nalézt např. zde [21]. Výhodou tohoto klasifikátoru je jednoduchá implementace, možnost klasifikovat jak diskrétní, tak spojitá data anebo možnost použití pro klasifikaci mnoha tříd. Jeho hlavní nevýhodou je již zmíněný předpoklad nezávislosti vlastností a v případě malé trénovací skupiny se může stát, že odhadované pravděpodobnosti budou velice nepřesné, anebo dokonce nebudou existovat. Zjednodušeným příkladem takové

nepřesnosti je pozorování vozidel na ulici. Pokud v trénovací fázi klasifikátor uvidí pouze červené auto v určitém hodinu, tak nehledě na barvu auta v testovací fázi, vždy v tuto hodinu určí barvu jako červenou, protože pro ostatní barvy bude mít nulovou pravděpodobnost.

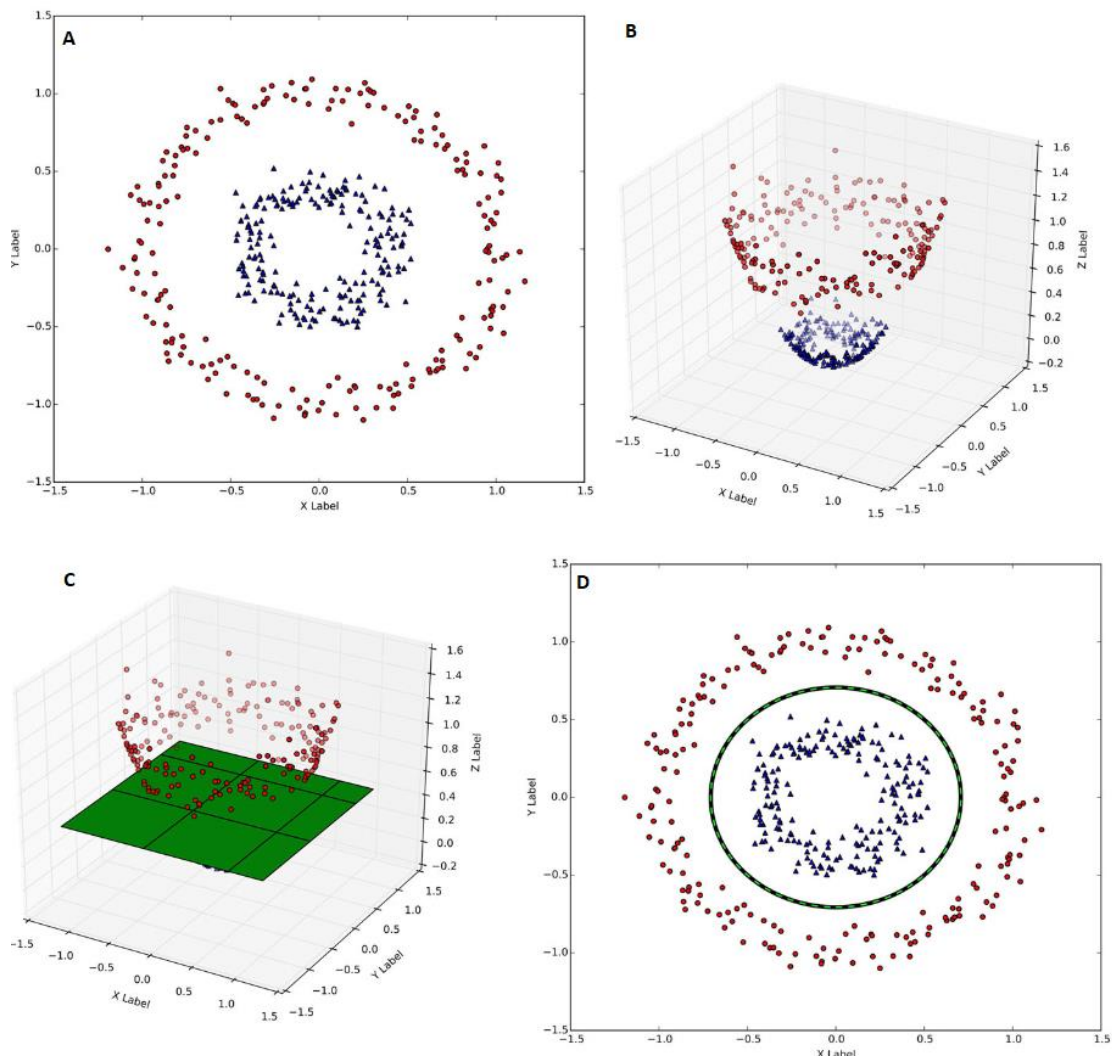
SVM je klasifikátor hledající nadroviny schopné lineárně oddělit jednotlivé třídy, přičemž maximalizuje minimální vzdálenost jednotlivých tříd od dělících nadrovin [22] (Obrázek 6). Tato vlastnost se snaží minimalizovat očekávanou ztrátu na dříve neviděných datech s předpokladem, že neviděná data budou mít stejné rozdělení jako data v trénovací fázi. Vektory ležící nejbliže dělícím nadrovinám se nazývají podpůrné vektory. Pro popis dělících nadrovin stačí klasifikátoru znát pouze podpůrné vektory.

V práci se využívá SVM pro binární klasifikaci a bude se dále hovořit o této variantě klasifikátoru. Informace o klasifikaci do více tříd lze nalézt zde [23]. Často reálná data nejsou lineárně oddělitelná v původním prostoru vstupních dat, ale jsou lineárně oddělitelná v nadprostoru s vyšší dimenzí (Obrázek 7). SVM klasifikátor tedy může obsahovat transformaci vstupních dat (kernel funkci), která má schopnost zvýšit jejich dimenzi.

K transformaci se využívá různých kernel funkcí, příkladem může být polynomická funkce o libovolném stupni vyšším než jedna anebo radiální bazická funkce (RBF), známá též jako Gaussovská. V případě dat, kterých obsahují šum je ovšem nežádoucí používat výraznou transformaci vstupních dat. Hledaná nadrovina by data dělila příliš precizně, což by vedlo k přeučení klasifikátoru. Proto je potřeba hledat optimální parametry transformací do nadprostoru. Tento jev se dá potlačit zavedením měkkého prahování (soft-margin), který zavádí toleranční pásmo kolem podpůrného vektoru, připouští špatnou klasifikaci některých dat a penalizuje ji na základě vzdálenosti od vektoru. Hlavní nevýhodou SVM s kernel bází tedy může být vysoká náchylnost k přeučení. Více o tomto klasifikátoru lze nalézt v [22, 24].



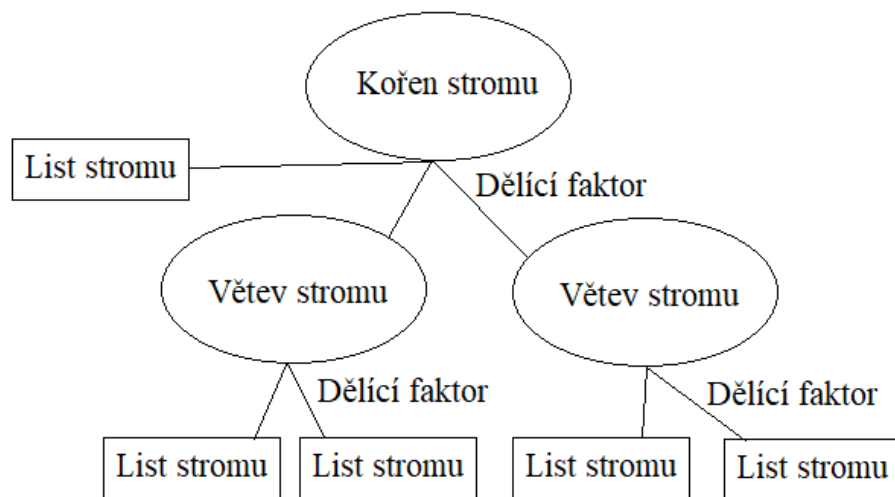
Obrázek 6: Příklad SVM pro dvě lineárně separabilní třídy. Minimální vzdálenost každé třídy od dělicí nadroviny je maximální. Vektory nejbliže nadrovině se nazývají podpůrné vektory. Upraveno a převzato z [25].



Obrázek 7: Ilustrativní příklad lineárně neseparabilních dat dvou tříd (modrých trojúhelníků a červených koleček). (A) Lineárně neoddělitelná data v původním 2D prostoru. (B) Transformovaná data pomocí polynomické kernel funkce do 3D prostoru. (C) Nadrovina lineárně oddělující jednotlivé třídy v novém prostoru. (D) Nadrovina lineárně oddělující data ve 3D prostoru transformovaná zpět do původního 2 D prostoru. Upraveno a převzato z [24].

Rozhodovací strom (DT) je metoda rozdělující data ve stylu růstu stromu (Obrázek 8). V tzv. kořenovém uzlu má algoritmus všechna dostupná data a podle daného dělicího faktoru je vhodně rozdělí do několika větví. Toto dělení pokračuje, dokud se data nedostanou do listových uzlů. Tyto uzly již reprezentují jednotlivé třídy a jejich další dělení už nijak nezlepší přesnost klasifikace [26]. Největší výhodou DT je jednoduchost a snadná interpretace pro člověka. Doslova každý se může podívat na hotový rozhodovací strom a rozumí, jak se tento klasifikátor rozhoduje. Další výhodou je dobrá přesnost algoritmu v případě chybějících nebo zašuměných dat [22]. Mezi nevýhody se řadí časová náročnost trénování klasifikátoru pro velké množství dat.

Zároveň pro velké množství dat může být naučený strom složitý a nepřehledný. Další nevýhodou je vysoká míra přeučení a nestabilita algoritmu. Trénovací metody tohoto klasifikátoru upřednostňují minimalizaci chyby na trénovací množině nebo maximalizaci získané informace při dělení do jednotlivých větví a listů, čímž dochází k přeučení klasifikátoru a příliš preciznímu rozdělení jednotlivých tříd trénovací množiny. Nestabilitou algoritmu je myšlena drastická změna ve stavbě stromu, která může nastat, pokud se i nepatrně změní některá z proměnných [26]. Bližší informace o rozhodovacích stromech lze nalézt zde [26, 27].



Obrázek 8: Hierarchie rozhodovacího stromu (DT). V kořenu stromu jsou všechna data, která se následně dělí do jednotlivých větví, anebo může rovnou z kořenového uzlu vzniknout listový uzel podle předem specifikovaného dělicího faktoru. V každé větvi se předaná data z kořenu dále dělí tak dlouho, dokud už nemá smysl data dále dělit a vznikají další listy stromu.

K -nejbližších sousedů pracuje velice prostě. Hledaná data se klasifikují konkrétní třídou, která převažuje ve výběru k -nejbližších dat [28]. Počet sousedů k je předmětem optimalizace a bude diskutován později v kapitole 2.7, stejně jako všechny ostatní optimalizační metody jiných klasifikátorů. Tento klasifikátor je snadný na implementaci i interpretaci výsledků. Další výhodou je možnost přidávání dat, aniž bychom museli znovu trénovat klasifikátor. Hlavní nevýhody jsou vysoká časová složitost pro velký dataset a velké dimenze dat, citlivost na vychýlené hodnoty. Bližší informace lze nalézt v [28].

1.6. Motivace

V případě fokální epilepsie může chirurgická léčba pomoci farmakorezistentním pacientům k utlumení epileptických projevů. Velká část farmakorezistentních fokálních epilepsií je

způsobena vrozenou poruchou kortikálního vývoje, takzvanou fokální kortikální dysplazií. Pomocí předoperačních vyšetření se vymezi epileptogenní tkáň, která má být chirurgickým zákrokem odpojena či resekována. Je dokázáno, že typ FCD II má vyšší úspěšnost epileptochirurgie než FCD I [3], zejména z důvodu obtížného určení celé epileptogenní tkáně u FCD I. Pro co nejpřesnější vymezení resekované tkáně je proto nutné určit i typ FCD. Jedním z předoperačních vyšetření jsou záznamy intrakraniálního EEG, na kterých lze pozorovat interiktální aktivitu. Lze předpokládat, že jednotlivé typy FCD budou vykazovat specifickou epileptiformní aktivitu kvůli strukturním rozdílům epileptogenní tkáně typů FCD. Tento předpoklad vedl k parametrizaci a analýze IED, pomocí kterých se práce snaží stratifikovat typ FCD I nebo FCD II.

Motivací práce je analyzovat jednotlivé parametry popisující IED a navrhnout metodu strojového učení s učitelem schopnou stratifikovat typy FCD I a FCD II. Taková predikce může napomoci odborníkům určit optimální rozsah epileptogenní tkáně, či zpřesnit odhad typu FCD pacientů, u nichž nelze histologicky hodnotit vzorky odebrané tkáně mozku.

2. Data a metody

2.1. Výběr klinických dat

K práci byly poskytnuty iEEG záznamy celkem 66 pacientů epileptochirurgického programu Fakultní nemocnice v Motole z let 2009 až 2020. Pro účel práce byla použita data pacientů, kteří trpěli farmakorezistentní epilepsií na podkladu FCD typu I nebo II. Byly použity iEEG záznamy z denních (3 h), tak i nočních období (3 h). Denním měřením byl označen úsek iEEG záznamu pořízeného mezi devátou až dvanáctou hodinou dopoledne, přičemž pacient nesměl mít čtyři hodiny před a jednu hodinu po tomto čase epileptický záchvat. Pokud taková situace nenastala, hledal se co nejbližší časový úsek, který takové podmínky splnil. Obdobně se označily noční úseky mezi první až čtvrtou hodinou ranní. Pacienti, jež tyto podmínky nespĺnili z důvodu častých záchvatů byli ze studie vyřazeni. Ze zbývajících 44 pacientů bylo použito pro stratifikaci typů FCD I a II pouze 40. U čtyř pacientů byl během klastrování nalezen pouze jeden klastr a síťové parametry (detailněji v kapitole 2.2.1) tím ztrácí výpovědní hodnotu. Byly proto v této práci vyřazeny, aby nezkreslily výsledky stratifikace FCD typu I a II. Typ FCD I je v datech zastoupen u 17 pacientů, z čehož 9 pacientů bylo dospělých a 8 dětských. FCD II se vyskytuje u 23 pacientů, 13 dospělých pacientů a 10 dětských.

Záznamy iEEG byly pořízeny nahrávacími systémy Natus NicoletOne a Stellate Harmonic se vzorkovacím kmitočtem 1000 Hz a 512 Hz respektive.

Tabulka 1 přehledně ukazuje důležité údaje o vybraných 40 pacientech s kódovým označením jednotlivých pacientů pro ochranu osobních údajů.

Kód pacienta	Pohlaví	Věk během operace	Podtyp FCD	Metoda iEEG	Trvání epilepsie	Pooperační výsledek
P005	mužské	17	FCD 2A	SEEG	11	Engel III
P012	ženské	37	FCD 2B	ECoG	23	Engel III
P017	mužské	22	FCD 2B	SEEG	17	Engel I
P030	ženské	17	FCD 2B	SEEG	14	Engel III
P033	ženské	16	FCD 1B	kombinace	6	Engel I
P036	ženské	44	FCD 2B	ECoG	26	Engel I
P038	mužské	32	FCD 2B	ECoG	2	Engel I
P046	mužské	7	FCD 2A	SEEG	7	Engel I
P060	mužské	54	FCD 1B	SEEG	28	Engel I
P063	ženské	41	FCD 1B	SEEG	23	Engel I
P066	ženské	35	FCD 2B	SEEG	22	Engel I
P068	mužské	33	FCD 1A	SEEG	18	Engel IV
P074	mužské	34	FCD 2A	SEEG	24	Engel II
P075	mužské	16	FCD 2B	kombinace	10	Engel IV
P078	mužské	34	FCD 1A	SEEG	24	Engel IV
P084	mužské	4	FCD 1B	SEEG	3	Engel I
P087	ženské	28	FCD 2B	kombinace	23	Engel III
P097	mužské	30	FCD 1B	SEEG	29	Engel I
P110	ženské	23	FCD 1B	SEEG	4	Engel I
P119	mužské	37	FCD 2B	kombinace	32	Engel I
P125	mužské	15	FCD 2B	SEEG	11	Engel IV
P127	mužské	8	FCD 1C	SEEG	2	Engel I
P133	ženské	10	FCD 1A	SEEG	5	Engel I
P143	mužské	14	FCD 1A	SEEG	3	Engel I
P144	mužské	54	FCD 2B	SEEG	44	Engel I
P147	ženské	29	FCD 2B	SEEG	29	Engel I
P150	ženské	12	FCD 2B	SEEG	2	Engel I
P155	mužské	24	FCD 1A	SEEG	9	Engel I
P160	mužské	35	FCD 2B	SEEG	28	Engel I
P163	mužské	2	FCD 2B	SEEG	2	Engel I
P165	mužské	34	FCD 2B	SEEG	33	Engel I
P170	mužské	48	FCD 1A	SEEG	28	Engel III
P176	ženské	18	FCD 2B	SEEG	11	Engel I
P177	mužské	18	FCD 1A	SEEG	16	Engel I
P179	ženské	18	FCD 1A	SEEG	2	Engel III
P183	mužské	17	FCD 1A	SEEG	3	Engel IV
P185	ženské	33	FCD 2B	SEEG	33	Engel I
P186	mužské	6	FCD 2B	SEEG	4	Engel I
P198	mužské	10	FCD 2B	SEEG	7	Engel I
P222	ženské	25	FCD 1A	SEEG	13	Engel I

Tabulka 1: Přehled všech 40 pacientů. 25 pacientů je mužského pohlaví, 15 ženského a 22 pacientů je dospělých, 18 dětských. Průměrný věk, ve kterém proběhla epileptochirurgie, je 24.8 ± 13.3 let.

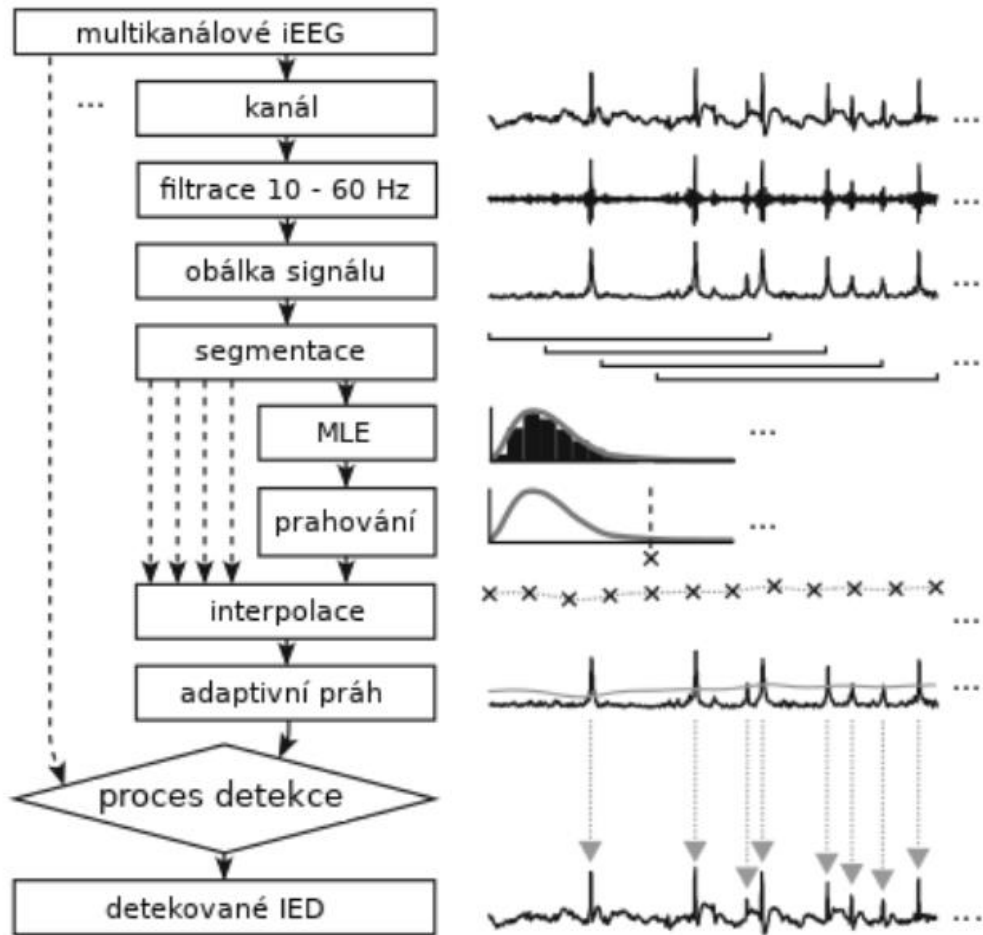
2.2. Kvantitativní EEG

Měření iEEG vybraných 40 pacientů probíhalo ve třech cirkadiálních periodách – denní (awake, AWK), noční (sleep, SLP) a kombinovaná (ALL). Kombinovaná cirkadiální perioda slučuje hodnoty záznamu denního i nočního úseku. Záznamy jsou analyzovány nezávisle pro iEEG kanály umístěné v epileptických zónách (SOZ, IZ) a oblast resekce (RES). Rozsah resekce byl určen zpětně za pomoci předoperačních a pooperačních MRI snímků. Kvůli posunu mozkových struktur bylo nutné pooperační MRI snímky patřičně upravit pro nalezení skutečného rozsahu resekce a této oblasti byly přiřazeny hodnoty jednotlivých iEEG kanálů implantovaných v určené oblasti resekce. Postup určení rozsahu resekce je detailněji popsán v [29].

Záznamy byly rozděleny do klasifikačních skupin v závislosti na zóně a cirkadiální periodě, např. SLP_IZ je označena klasifikační skupina pro oblast IZ v období spánku. Protože se u jednotlivých pacientů, respektive zón, liší počet kontaktů zaznamenávajících iEEG aktivitu. Výsledky parametrizace jednotlivých kanálů jsou sloučeny do jediné průměrné, maximální a mediánové hodnoty. Hodnoty všech použitých parametrů byly dodány vedoucím práce.

2.2.1. Detekce a parametrizace IED

Každý kanál iEEG byl digitálně filtrován horní a dolní propustí v pásmu 10–60 Hz. K filtraci byl použit Chebyshevův filtr druhého typu řádu osm. Dále se signály filtrovaly pro odstranění síťového rušení notch biquad filtrem. Filtrovanému signálu se spočítala jeho obálka a ta se segmentovala na pětisekundové úseky s 80% překryvem. Každému segmentu se spočítal histogram obálky a pomocí algoritmu maximální věrohodnosti se každému histogramu určila logaritmicko-normální distribuce. Následně se vytvořil adaptivní práh pro obálku signálu, který se vyhladil filtrem klouzavých průměrů. Díky adaptivnímu prahu se detekovaly i výboje s nižší amplitudou. Lokální maxima obálky signálu protínající adaptivní práh byly označeny jako detekce IED a pokud byly jednotlivé detekce od sebe vzdáleny méně než 120 ms, byly sloučeny. Schéma detekování IED lze vidět na Obrázku 9. Detailní postup lze najít v [30].



Obrázek 9: Ilustrace postupu pro detekování IED. Nejprve se každý kanál multikanálového iEEG filtruje horní a dolní propustí v pásmu 10-60 Hz. Následně se vytvoří obálka signálu a ta se segmentuje okny o šířce pět sekund s 80% překryvem. Těmto segmentům se přiřadí logaritmicko-normální distribuce a spočítá se práh každého segmentu. Z prahových hodnot se interpolací a filtrací filtrem klouzavých průměrů určí adaptivní práh. Lokální maxima obálky, jež mají vyšší hodnoty než adaptivní práh, jsou detekovány jako IED. Upraveno a převzato z [30].

Pro jednotlivé detekované výskyty IED probíhala parametrizace pro každý kanál multikanálového iEEG zvlášť. Cílem parametrizace je popis četnosti, periodicity výskytu a časové distribuce IED. Výsledky parametrizace jednotlivých kanálů jsou sloučeny pro všechny zóny a popisují maximální, průměrnou a mediánovou hodnotu oblasti. Zde je uvedeno deset odvozených parametrů, které se vyskytují v práci. Popis všech parametrů detekovaných IED lze nalézt v [15].

Frekvence výskytu IED popisuje výskyt IED za minutu. Celkový počet výskytu IED za čas se počítá pro všechny cirkadiální periody (AWK, SLP, ALL). Ke stratifikaci typu FCD I a II byla

vybrána maximální hodnota (*loc_ied_rate*) všech kanálů iEEG v každé oblasti (SOZ, IZ, RES) a dále i jejich průměrná hodnota (*avr_ied_rate*).

Repetitivní epileptiformní výboje (REDS) byly parametrizovány jako detekované IED, které se opakovaly alespoň dvě vteřiny. K detekci spojitých REDs úseků se využilo binárních operací dilatace a eroze [15]. Každé detekce IED, které od sebe byly vzdáleny méně než jednu vteřinu, byly sloučeny v rámci dilatace. Následně erozí zanikly všechny dilatované detekce IED, které trvaly méně než dvě vteřiny. Poté se detekce opět dilatovaly a výstupem tohoto procesu bylo označení epizod REDs každého kanálu iEEG, trvajících minimálně dvě vteřiny. Detailnější popis v [15]. Z označených REDs epizod se počítaly parametry průměrné a mediánové délky epizod, průměrné a mediánové délky úseků mezi epizodami a procentuální výskyt epizod všech cirkadiálních period. V práci se využívaly maximální a průměrné hodnoty mediánové délky epizod (*REDS_ii_time_med*) a délky úseků mezi epizodami v každé oblasti (*REDS_ic_time_med*).

Periodicita výskytu IED byla počítána jak uvnitř REDs úseků, tak mezi samotnými epizodami REDs. Pomocí metody maximální věrohodnosti se hledal model směsi Weibullových distribucí, který by byl schopný popsat periodicitu výskytu IED uvnitř REDs epizod. Kvůli krátkým výpadkům v rytmické aktivitě REDs epizod, které by způsobily odchylky v distribuci časů [15], se hledal model dvou distribucí. Tímto přístupem se mohla odhalit periodicitu výskytu IED, ale i periodický výskyt IED po výpadku rytmické aktivity. Z periodicity výskytu IED uvnitř REDs epizody byl odvozen parametr PII (periodicity of inter interval), který zvětšuje váhu výskytů IED v kratším intervalu a snižuje váhu náhodnějších výskytů IED. V práci byly použity parametry pro maximální hodnotu PII a průměrnou hodnotu PII v každé oblasti. Bližší informace o periodicitě výskytu IED v [15].

Pro spočítání periodicity IED mezi epizodami REDs se využilo podobného přístupu. Jelikož se periodicitu měří mezi posledním IED první REDs epizody a prvním IED následující epizody, může být časová škála Weibullové distribuce od jednotek sekund až po jednotky minut, či hodin [15]. Z periodicity mezi epizodami REDs se odvodil parametr PIC (periodicity of inter cluster). Tento parametr, obdobně jako PII, zvýhodňuje kratší intervaly, a naopak penalizuje ty pomalejší. K účelům práce byly opět použity parametry udávající maximální hodnotu PIC i průměrnou hodnotu PIC.

2.2.2. Parametrizace dynamických vlastností IZ

Kromě samotného detekování IED a z nich odvozených parametrů, využívá tato práce i sub-regionálního charakteru iritační zóny. Pomocí tzv. klastrování se přiřazují jednotlivé detekce IED, které proběhly ve stejnou dobu, nebo s časovým posunem maximálně 5 ms, ve více kanálech

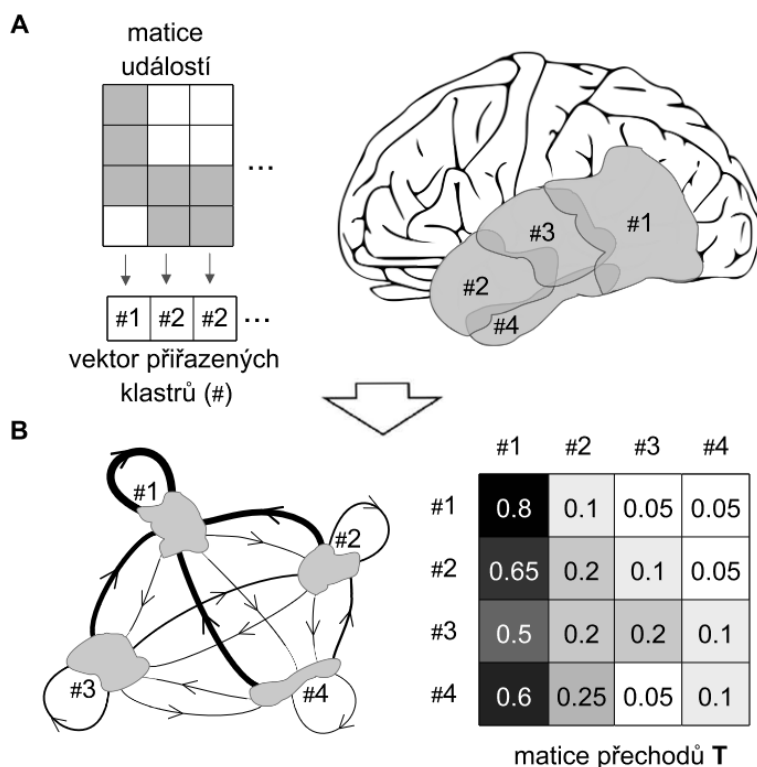
najednou do tzv. událostí [17]. Analýzou hlavních komponent (PCA) událostí se charakterizují skupiny IED, které jsou generované jednotlivými podoblastmi (klastry) IZ. Následně se klastry slučují do větších, více homogenních, klastrů. Sloučením klastrů se kompenzuje přílišné rozdělení podoblastí pro skupiny IED, které sice pochází ze stejné oblasti, ale šíří se různými cestami. Slučují se klastry, které mají těžiště vzdálené maximálně 12.8 mm od sebe [31] (měřené euklidovskou vzdáleností). Proces slučování klastrů probíhá algoritmem k -means [31]. Podrobnější vysvětlení procesu klastrování a jeho analýzu lze najít v [31].

Dále se analyzuje dynamika jednotlivých klastrů IZ a vztahu mezi nimi [32]. Pro popis dynamiky vazeb se využil Markovovův řetězec. Tento řetězec popisuje chování náhodných jevů v čase [33] a lze ho znázornit jako stavový diagram, který pro každý stav soustavy popisuje orientovanými hranami pravděpodobnost přechodu do všech stavů [33] (viz Obrázek 10). Jednotlivé stavy řetězce představují určené klastry IZ a pravděpodobnosti přechodů mezi stavy jsou zapsané v tzv. přechodové matici \mathbf{T} . Pravděpodobnost P_{ij} se odhaduje z pozorovaných časových řad.

$$\mathbf{T} = \begin{bmatrix} P_{11} & \cdots & P_{1N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ P_{N1} & \cdots & P_{NN} \end{bmatrix}, \quad (1)$$

$$P_{ij} = \frac{n_{ij}}{\sum_1^N n_{ij}}, \quad (2)$$

kde N je počet všech stavů a n_{ij} je počet přechodů ze stavu i do stavu j .



Obrázek 10: Ilustrace výpočtu matice přechodů **T**. (A) Rozřazení událostí do jednotlivých klastrů. (B) Výpočet matice přechodů **T**, dle rovnice (2) a ukázka stavového diagramu pro matici přechodů. Převzato z [32].

Díky takové analýze dynamiky sítě se odvodily a použily v práci čtyři síťové parametry. Síťové parametry detekují důležité rysy sítě a eventuálně i skryté vlastnosti nebo jemné změny v její struktuře [32]. Následující vysvětlení jednotlivých parametrů je převzato z diplomové práce [32] Bc. Julie Barnové, která bude diplomovou prací teprve obhajovat.

Modularita sítě (Q) měří sílu rozdělení sítě na jasně vymezené skupiny (moduly) [32]. Byla stanovena jako:

$$Q = \frac{1}{2m} \sum_{i,j \in N} \left[a_{ij} - \frac{k_i^{in} k_j^{out}}{m} \right] \delta_{x_i x_j}, \quad (3)$$

kde m je počet hran v grafu, N je množina všech uzlů v grafu, $\frac{k_i^{in} k_j^{out}}{m}$ je pravděpodobnost hrany z vrcholu j do vrcholu i , kde k_i^{in} , k_j^{out} značí vstupní a výstupní stupně uzlů a a_{ij} je prvkem matice sousednosti, tedy pokud vede hrana z vrcholu i do vrcholu j , pak je její hodnota váha hrany, jinak nula. Prvek $\delta_{x_i x_j}$ je Kroneckerova delta, která nabývá hodnoty jedna, pokud $i = j$, jinak nula a x_i , x_j je označení modulů, do kterého jsou přiřazeny vrcholy i , j .

Globální shlukovací koeficient (C) popisuje tendenci sítě vytvářet shluky (propojené skupiny s vysokou hustotou vazeb). Parametr byl stanoven jako:

$$C = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{t_i}{(k_i^{in} + k_i^{out})(k_i^{in} + k_i^{out} - 1) - 2 \sum_{j \in N} a_{ij} a_{ji}}, \quad (4)$$

kde t_i je počet orientovaných trojúhelníků s vrcholem v uzlu i , definovaný jako:

$$t_i = \frac{1}{2} \sum_{j, h \in N} (w_{ij} w_{ih} w_{jh})^{\frac{1}{3}}, \quad (5)$$

kde n je počet uzlů grafu, N je množina všech uzlů v grafu, w_{ij} , w_{ih} , w_{jh} jsou váhy hran a k_i^{in} , k_i^{out} značí vstupní a výstupní stupně uzlu i .

Globální efektivita (E) měří, jak účinně dochází k výměně informací v dané síti. Je stanovena jako:

$$E = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} (d_{ij})^{-1}}{n-1}, \quad (6)$$

kde d_{ij} je délka nejkratší orientované cesty z vrcholu i do vrcholu j , N je množina všech uzlů grafu a n je počet uzlů grafu.

Globální perzistence (R) je zavedený parametr popisující tendenci setrvat ve stejném stavu. Je stanovena jako:

$$R = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} P_{ii}, \quad (7)$$

kde n je počet uzlů grafu, N je množina všech uzlů v grafu a P_{ii} je pravděpodobnost přechodu z vrcholu i do vrcholu i .

2.3. Zavádějící faktory

Byla testována trojice možných zavádějících faktorů, které by mohly zkreslit výsledky stratifikace typů FCD. Prvním faktorem je rozdíl pohlaví pacientů FCD typu I a II. Dále věk, ve kterém proběhl epileptochirurgický zákrok, a doba trvání epilepsie. Rozdíl pohlaví pro jednotlivé skupiny pacientů typu FCD I nebo FCD II byl testován χ -kvadrátovým testem s hladinou významnosti $p = 0.05$. Zbylé faktory byly testovány Wilcoxonovým dvouvýběrovým testem s hladinou významnosti $p = 0.05$.

2.4. Explorační analýza a korekce vícenásobného testování

Explorační analýzou se práce snaží nalézt statisticky významný rozdíl v parametrech FCD, které jsou rozdílné mezi FCD typy I a II. Jednotlivé parametry se testovaly v rámci každé klasifikační skupiny. K testování statistického rozdílu byl zvolen Wilcoxonův dvouvýběrový test

s 5% hladinou významnosti ($p = 0.05$). Data mají charakter vychýlené distribuce, proto nebyl prováděn test normality a byl použit neparametrický test.

2.4.1. Výběr parametrů

V každé klasifikační skupině se Wilcoxonovým dvouvýběrovým testem zkoumalo, které parametry jsou statisticky rozdílné pro FCD typu I a II, a jsou tedy vhodné pro klasifikační účely na hladině významnosti $p = 0.05$.

2.4.2. Korekce vícenásobného testování

Vzhledem k velkému množství kombinací klasifikačních skupin ($n = 9$) a parametrů ($n = 14$), je vhodné hladinu významnosti dvouvýběrových testů pro klinickou interpretaci korigovat na vícenásobné testování. Problém vícenásobného testování spočívá v tom, že čím více testů provedeme, tím větší je šance na falešně pozitivní výsledek. Proto byla provedena analýza všech parametrů pro zjištění lineární závislosti mezi nimi.

Analýza hlavních komponent (PCA) extrahuje lineárně závislé informace z obecně korelovaných dat, a tyto informace zobrazuje jako nové ortogonální vektory [34]. PCA se také využívá pro snížení dimenze původních dat určením komponent, které nesou majoritu lineárně nezávislé informace. Komponenty jsou seřazeny dle vlastních čísel reprezentující množství informace obsažené v komponentě. V této práci jsme hledali počet nezávislých komponent (m), které jsou schopny popsat 95 % informace v datech. Počet nalezených komponent ukazuje počet lineárně nezávislých proměnných, tedy definuje i počet nezávislých testů, jejichž hladina významnosti musí být korigována. Více informací o PCA lze nalézt v [34]. Byla využita implementace funkce z balíku *Statistic and Machine Learning Toolbox* programu MATLAB – *pca*.

Zavádí se korekce vícenásobného testování, která je v práci řešena Bonferonniho korekcí. Tato korekce dělí původní hladinu významnosti počtem testů a určí nám opravenou hladinu významnosti $p' = 0.05 / m$, podle které se určí statistická významnost testovaných dat.

2.5. Výběr klasifikátorů

Hlavním kritériem výběru klasifikátoru v této práci bylo klasifikovat testovací data bez znalosti nebo odhadu pravděpodobnostního rozdělení. Toto kritérium splňují tzv. neparametrické klasifikátory, mezi něž patří například k -nearest neighbours (KNN), metoda podpůrných vektorů (SVM), rozhodovací stromy (DT), umělá neuronová síť (ANN) anebo tzv. boosting. Zároveň je potřeba, aby se dala vybranému klasifikátoru dobře kontrolovat míra přeučení. Z tohoto důvodu se vybral klasifikátor KNN, který reprezentoval lineární klasifikaci a klasifikátor SVM, který

představoval nelineární klasifikaci (pokud využíval nelineární kernel funkci). Výhodou vybraných klasifikátorů je jednoduchá implementace i interpretace klasifikace a snadná kontrola přeučení.

2.6. Trénování klasifikátorů a křížová validace

Trénovací množina se skládá z 85 % původních dat (tedy 37 pacientů). Natrénovanému klasifikátoru se vypočítá přesnost na testovacích datech (zbylých 7 pacientů) a tento proces se v rámci křížové validace tisíckrát opakuje pro získání průměrné přesnosti se směrodatnou odchylkou daného nastavení natrénovaného klasifikátoru. Takto se klasifikátor trénuje pro všechny klasifikační skupiny.

Křížová validace základně dělí data na dvě disjunktní skupiny. První skupinou jsou data, na kterých se klasifikátor trénuje a druhou skupinou testuje přesnost naučeného klasifikátoru [35]. Druhá křížová validace je hned několik [35]. V této práci je použita tzv. hold-out metoda. Tato metoda z dostupných dat náhodně vyčlení jednu testovací skupinu, jejíž velikost se určuje v závislosti na velikosti datasetu a snaží se v ní dodržet rovnoměrné zastoupení všech tříd. V této práci se bude na trénování vyčleňovat 85 % dat z důvodu malého počtu pacientů. Na zbytku dat proběhne testování a výpočet přesnosti klasifikace. Ovšem nevýhoda hold-out metody je, že přesnost klasifikátoru závisí na rozdělení trénovací a testovací podmnožiny. Může se stát, že pro testovací data je klasifikátor nepřesný anebo naopak velice přesný. Kdyby se ale vybrala jiná, stejně velká část dat na otestování, byly by výsledky zcela jiné. Tento problém je v práci řešen tisícinásobnou křížovou validací hold-out metodou. Validace se tisíckrát opakuje a výsledná přesnost klasifikace je průměrem přesností všech opakování křížové validace se směrodatnou odchylkou.

Vstupní data každého klasifikátoru jsou vybrané parametry klasifikačních skupin jednotlivých pacientů viz kapitola 2.4.1 a třídy odpovídající FCD typům. Dále se klasifikátorům přiřazují další argumenty, které ovlivňují jejich úspěšnost (např. počet sousedů KNN, kernel funkce u SVM atd.). Tyto argumenty většinou nelze určit odhadem a musí se během optimalizace nalézt jejich ideální hodnota. Klasifikátory jsou tvořeny pomocí funkcí balíku Statistic and Machine Learning Toolbox v programu MATLAB – *fitcknn* pro KNN a *fitcsvm* pro SVM.

2.7. Optimalizace nastavení

Pro určení argumentů jednotlivých klasifikátorů je potřeba porovnat jejich úspěšnosti podle jednotlivých nastavení. Pro KNN se pomocí optimalizace nastavoval počet nejbližších sousedů a vzdálenostní metrika. Vzdálenostní metrika je funkce počítající vzdálenost neviděných dat od nejbližších sousedů. V případě SVM se nastavovala nejlepší kernel funkce, stupeň polynomu pro

polynomickeou jádrouvou funkcí a pro radiální bazickou funkcí (RBF) se vybírala hodnota γ , jež určuje šířku RBF funkce. Kernel funkce má schopnost zvyšovat dimenzi vstupních dat pro lepší klasifikační výsledky viz 1.5.

Počet nejbližších sousedů KNN se hledal od jednoho souseda až po třicet sousedů. Tento interval byl vybrán arbitrárně. Zároveň bylo potřeba určit správnou vzdálenostní metriku. V práci se hledala nejlepší z celkem 4 vzdálenostních funkcí, kterými byly Manhattanská vzdálenost, Chebyshevova vzdálenost, kosinová vzdálenost a Euklidovská vzdálenost.

Manhattanská vzdálenost určuje vzdálenost jednotlivých bodů na základě jeho čtyř-okolí. Body horizontálně nebo vertikálně vedle sebe mají tedy vzdálenost rovnou jedné a body diagonální mají vzdálenost dva.

Chebyshevova vzdálenost měří vzdálenost dvou bodů ve vektorovém prostoru jako maximální rozdíl podle kterékoliv osy.

Kosinova vzdálenost počítá kosinus mezi dvěma vektory a tuto hodnotu odčítá od jedničky. Čím menší je hodnota této vzdálenosti, tím podobnější vektory jsou. Tato metrika ale ignoruje délky jednotlivých vektorů.

Euklidovská vzdálenost měří velikost úsečky mezi dvěma body v prostoru.

Pro každou vzdálenost a každého souseda se klasifikátor natrénoval a otestoval křížovou validací popsanou v kapitole 2.6, ovšem počet opakování křížové validace byl snížen na dvacet z původního tisíce kvůli výpočetní náročnosti. Poté se argumenty vybraly podle nejlepšího výsledku napříč všemi klasifikačními skupinami.

U SVM se vybíral typ použité jádrouvé funkce, pro polynomickeou funkcí se hledal nejlepší stupeň polynomu a pro funkcí RBF se hledala její šířka (γ). Mezi hledané kernel funkce je v práci zařazena lineární funkce, polynomickeá funkce daného stupně a radiální bazická funkce. V případě polynomickeé funkce se zkoušelo devět stupňů polynomu (2–10). U RBF funkce se vybíralo mezi deseti nastaveními šířky funkce. Výstupem optimalizace SVM byla jádrouvá funkce s nejlepším výsledkem napříč všemi devíti klasifikačními skupinami, stupeň polynomu a hodnota γ . Všechny optimalizované argumenty jsou přehledně sepsané viz Tabulka 2.

KNN	počet sousedů	1–30
	vzdálenostní metrika	Manhattanská, Chebyshevova, kosinova, Euklidovská
SVM	kernel funkce	lineární, polynomická, RBF
	stupeň polynomu	2–10
	γ	0.01, 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 5, 10, 20, 100

Tabulka 2: Přehled optimalizačních argumentů pro jednotlivé klasifikátory.

3. Výsledky

Na souboru 40 pacientů trpících onemocněním typu FCD I a II se za pomoci parametrizovaných výskytů IED a dynamických vlastností IZ učily metody strojového učení KNN a SVM. Cílem bylo nalezení pravidel v těchto parametrech, které pomůžou stratifikovat typ FCD I a II. Nejprve se ověří zavádějící faktory, které by mohly ovlivnit výsledky klasifikátorů. Následně se během explorační analýzy naleznou parametry schopné rozdělovat typy FCD I a II, a ty se použijí ke trénování a testování obou vybraných klasifikátorů. Klasifikátory jsou optimalizovány a pomocí křížové validace je určena jejich schopnost generalizace.

3.1. Výsledky zavádějících faktorů

Zavádějícími faktory byly testovány údaje pacientů jako pohlaví, věk, ve kterém došlo k chirurgickému zákroku, a doba trvání epilepsie. Tyto faktory byly testovány, zda mají statisticky významný rozdíl pro typ FCD I nebo FCD II. Statistické testy měly hladinu významnosti $p = 0.05$. Žádný z testovaných faktorů se neukázal jako statisticky signifikantní, detailněji viz Tabulka 3.

	FCD I	FCD II	p hodnota
Mužské pohlaví	11	14	0.8043 (χ -kvadrát test)
Ženské pohlaví	6	9	
Věk	24.53 \pm 13.96	24.96 \pm 13.42	0.8480 (U-test)
Trvání epilepsie	12.71 \pm 10.34	18.04 \pm 11.95	0.1748 (U-test)

Tabulka 3: Hodnoty testovaných zavádějících faktorů a výsledné p hodnoty. Věk a trvání epilepsie je zapsán stylem průměrný věk \pm směrodatná odchylka. Pro pohlaví byl použitý χ -kvadrát test a pro věk a trvání epilepsie se použil Wilcoxonův dvouvýběrový test. Všechny testy měly hladinu významnosti $p = 0.05$.

3.2. Výsledky explorační analýzy

Explorační analýza hledala Wilcoxonovým dvouvýběrovým testem jednotlivé parametry každé klasifikační skupiny, které byly schopné rozlišovat typ FCD I a II. Hladina významnosti byla $p = 0.05$ a tuto hladinu splnilo dohromady 50 parametrů napříč všemi skupinami. Jako klasifikační parametry se vybraly všechny parametry splňující hladinu významnosti a zároveň byla tato podmínka splněna u většiny klasifikačních skupin. Tyto dvě podmínky splňovaly celkem

čtyři parametry, které byly vybrány jako vstup klasifikátorů (viz Tabulka 4, tabulka se všemi výsledky je přiložena viz Tabulka přílohy A 1, Tabulka přílohy A 2, Tabulka přílohy A 3).

V rámci korekce vícenásobného testování byla použita Bonferonniho korekce. Pomocí analýzy hlavních komponent se prokázalo, že 95 % informace nesou tři hlavní komponenty (m). Nová hladina významnosti je tedy $p' = p / m = 0.05 / 3 \cong 0.016$. Pro klinickou interpretaci lze tedy považovat za signifikantní k odlišení typů FCD I a II parametry splňující hladinu významnosti $p' = 0.016$. Signifikantní hladinu po korekci splnilo celkem 19 parametrů napříč všemi klasifikačními skupinami. Detailnější výsledky lze vidět v Tabulce Tabulka 4 označené symbolem * (všechny výsledné hodnoty po korekci jsou v příložených viz Tabulka přílohy A 1, Tabulka přílohy A 2, Tabulka přílohy A 3).

	loc_PIC2	loc_ied_rate	loc_REDs_ii_time_med	Q
ALL_IZ	0,0093 * (U-test)	0,0249 (U-test)	0,0402 (U-test)	0,0018 * (U-test)
ALL_RES	0,0128 * (U-test)	0,0101 * (U-test)	0,0232 (U-test)	0,0018 * (U-test)
ALL_SOZ	0,0062 * (U-test)	0,0173 (U-test)	0,0458 (U-test)	0,0018 * (U-test)
AWK_IZ	0,0351 (U-test)	0,0351 (U-test)	0,071 (U-test)	0,0014 * (U-test)
AWK_RES	0,0473 (U-test)	0,0138 * (U-test)	0,0328 (U-test)	0,0014 * (U-test)
AWK_SOZ	0,1359 (U-test)	0,0591 (U-test)	0,1629 (U-test)	0,0014 * (U-test)
SLP_IZ	0,0898 (U-test)	0,0328 (U-test)	0,0429 (U-test)	0,0041 * (U-test)
SLP_RES	0,0489 (U-test)	0,0109 * (U-test)	0,0249 (U-test)	0,0041 * (U-test)
SLP_SOZ	0,0591 (U-test)	0,0062 * (U-test)	0,0138 (U-test)	0,0041 * (U-test)

Tabulka 4: Výsledky p -hodnot vybraných klasifikačních parametrů pro každou klasifikační skupinu.

Výsledky splňující hladinu významnosti $p = 0.05$ jsou vyznačeny tučně. * označuje parametry splňující hladinu významnosti po Bonferonniho korekci $p' = 0.016$.

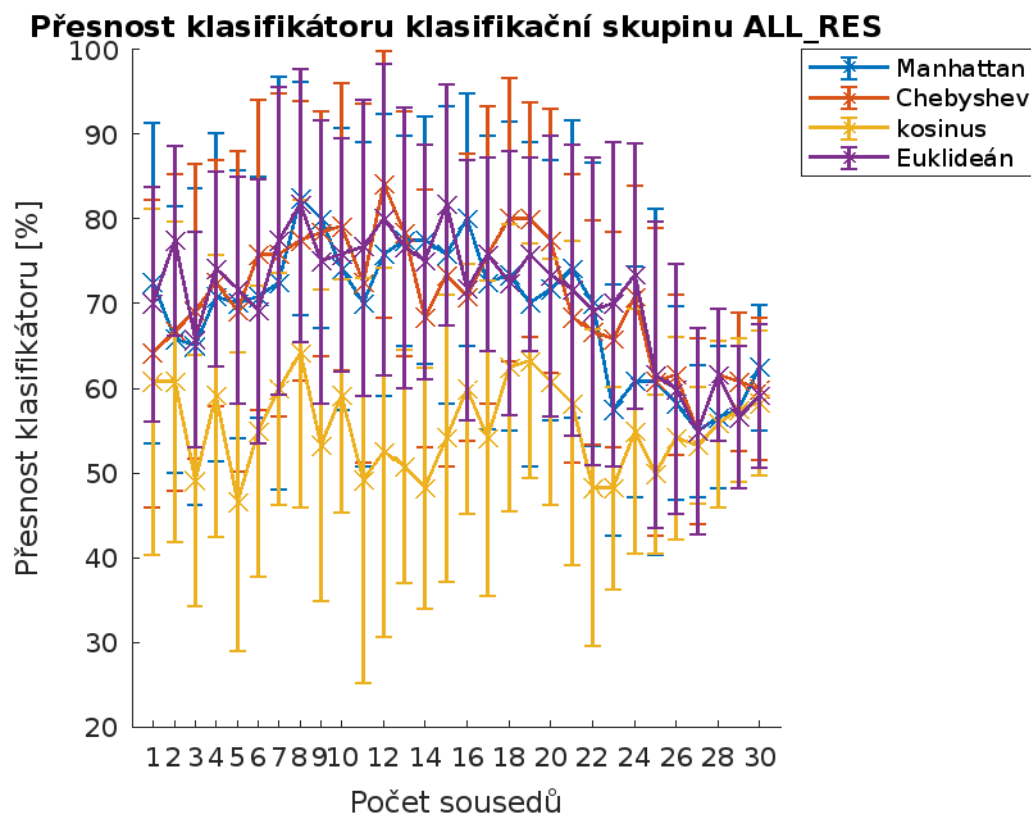
3.3. Výsledky klasifikace a optimalizace

Během optimalizace se hledalo nastavení, které zlepšuje přesnost klasifikátoru a musí se hledat experimentálně. Optimální nastavení klasifikátorů se hodnotilo pomocí hold-out křížové validace, která se 20x opakovala pro získání průměrného výsledku klasifikace se směrodatnou odchylkou. Pro KNN se hledal optimální počet sousedů (k) a vzdálenostní metrika. SVM klasifikátoru se hledala kernel funkce a případně stupeň polynomu, či šířka RBF funkce.

Výsledky optimalizace jsou zapsané ve tvaru průměrné hodnoty klasifikace \pm směrodatná odchylka a tyto hodnoty jsou zaneseny do grafu. Pro znázornění výsledků se v práci uvádí pouze nejlepší výsledek. Pro výslednou klasifikaci se kromě průměrného výsledku se směrodatnou odchylkou využívá křivky ROC s přesností klasifikace (AUC).

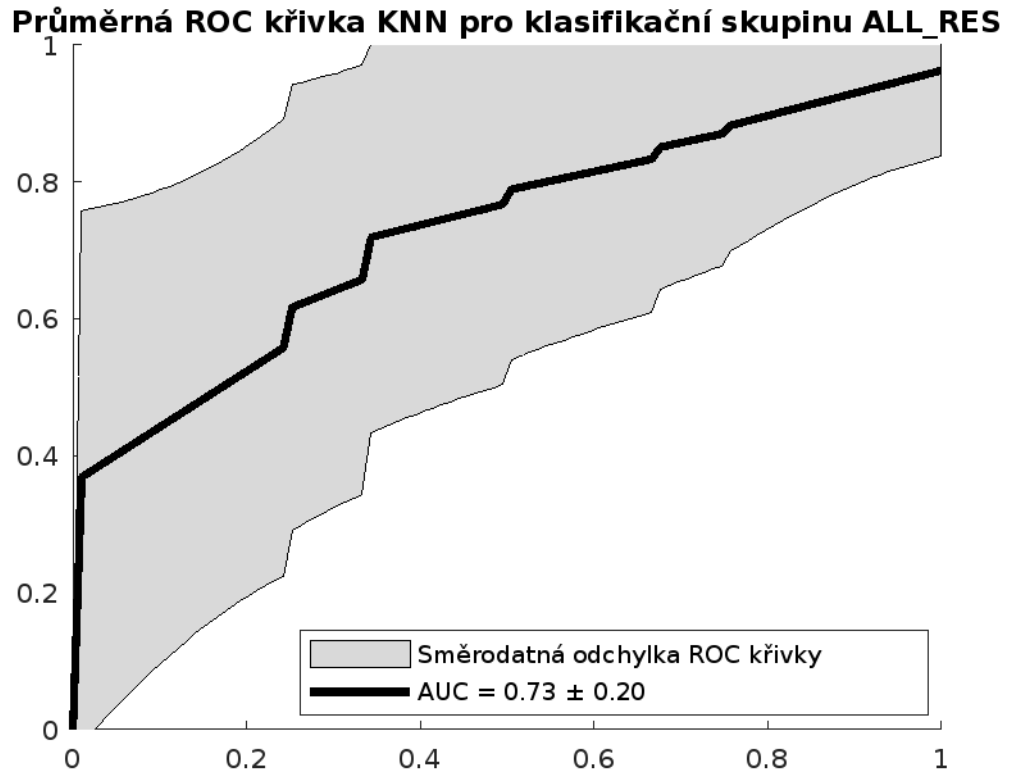
3.3.1. Optimalizace a výsledek klasifikátoru KNN

Nejlepší výsledek optimalizace dosáhl klasifikátor KNN v klasifikační skupině kombinovaného záznamu v resekované zóně (ALL_RES). Pro $k = 12$ sousedů a Chebyshevovu vzdálenostní metriku měl průměrnou úspěšnost klasifikace $84.17 \% \pm 15.74 \%$ (viz Obrázek 11). Oba tyto argumenty byly vybrány jako optimální.



Obrázek 11: Přesnost všech čtyř zkoumaných vzdálenostních metrik a všech zkoumaných počtů nejbližších sousedů (k) pro skupinu ALL_RES. Nejlepší výsledek má Chebyshevova vzdálenostní metrika pro 12 nejbližších sousedů ($84.17 \% \pm 15.74 \%$).

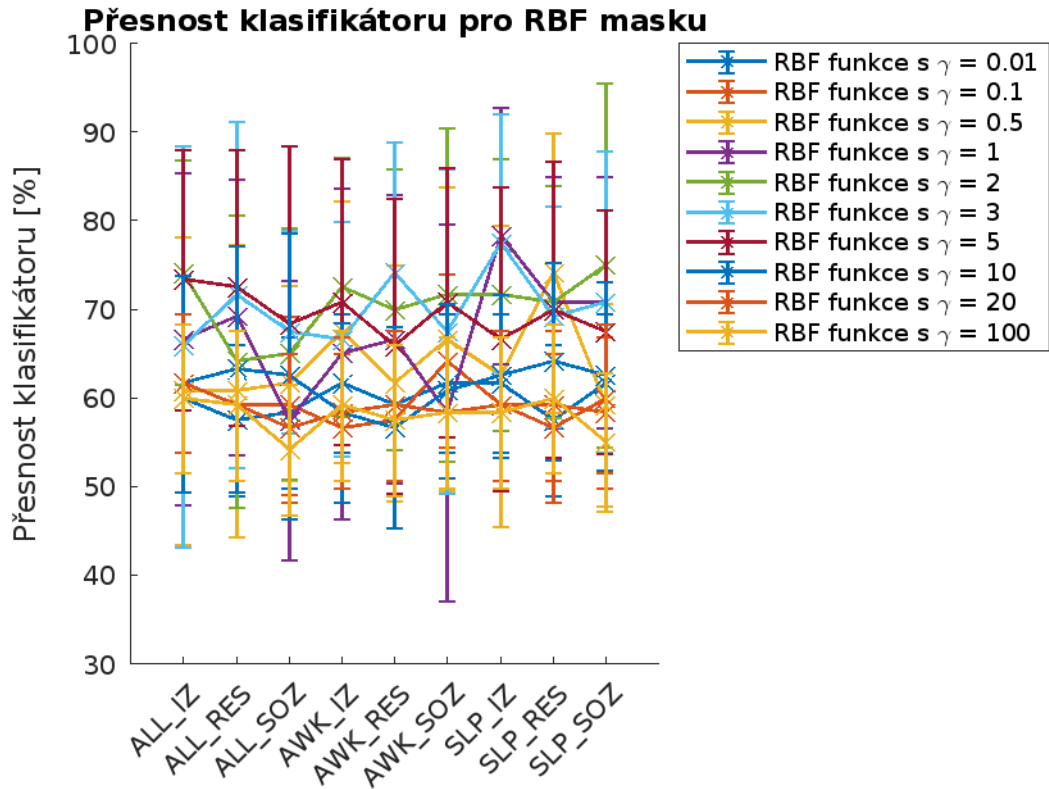
Výsledná přesnost optimalizovaného klasifikátoru byla provedena obdobně, ale počet opakování hold-out metody byl zvýšen na tisíc (pro větší výpovědní hodnotu). Největší přesnosti dosáhl klasifikátor opět u klasifikační skupiny ALL_RES s průměrnou přesností klasifikace $75.95 \% \pm 16.03 \%$. Robustnost klasifikátoru je ověřena ROC křivkou (Obrázek 12).



Obrázek 12: ROC křivka popisující největší přesnost klasifikace s průměrnou křivkou (černá čára) a směrodatnou odchylkou (šedá výplň) pro ALL_RES klasifikační skupinu.

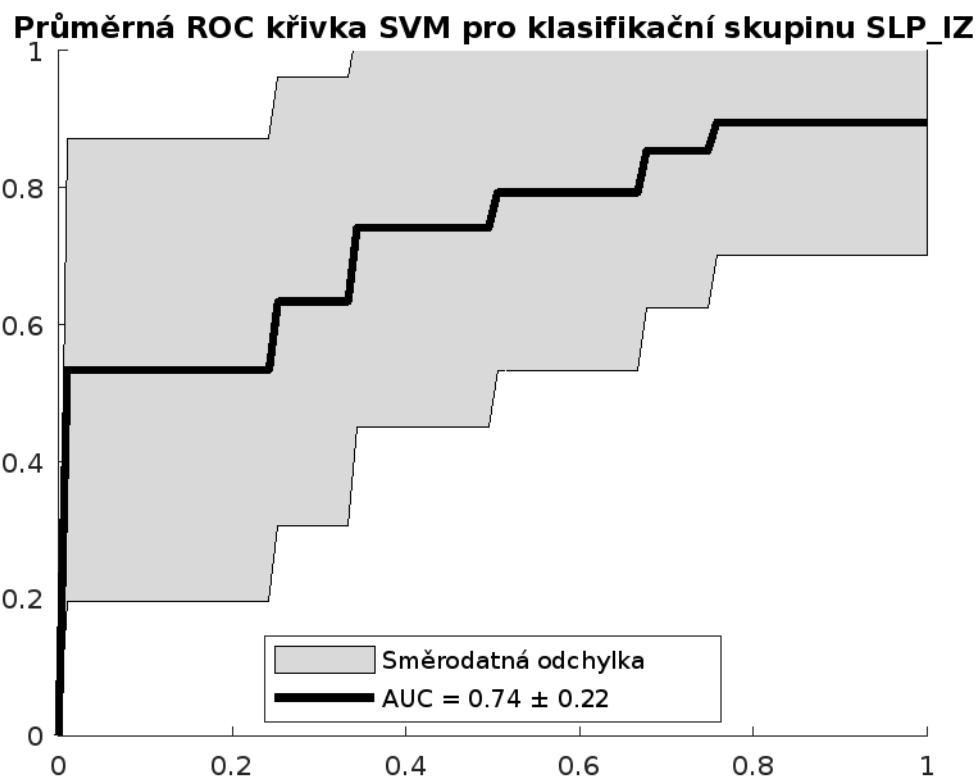
3.3.2. Optimalizace a výsledek klasifikátoru KNN

Klasifikátor SVM dosáhl nejlepšího výsledku optimalizace pro kernel funkci RBF, s nastavením šířky funkce $\gamma = 1$, pro klasifikační skupinu v iritační zóně měřené během nočního úseku (SLP_IZ). Největší přesnost optimalizace byla 78.33 % \pm 14.58 % (viz Obrázek 13).



Obrázek 13: Průměrné optimalizační výsledky klasifikátoru SVM s RBF kernel funkcí pro všechny klasifikační skupiny. Nejvyšší naměřená přesnost 78.33 % ± 14.58 % je s $\gamma = 1$ pro klasifikační skupinu SLP_IZ.

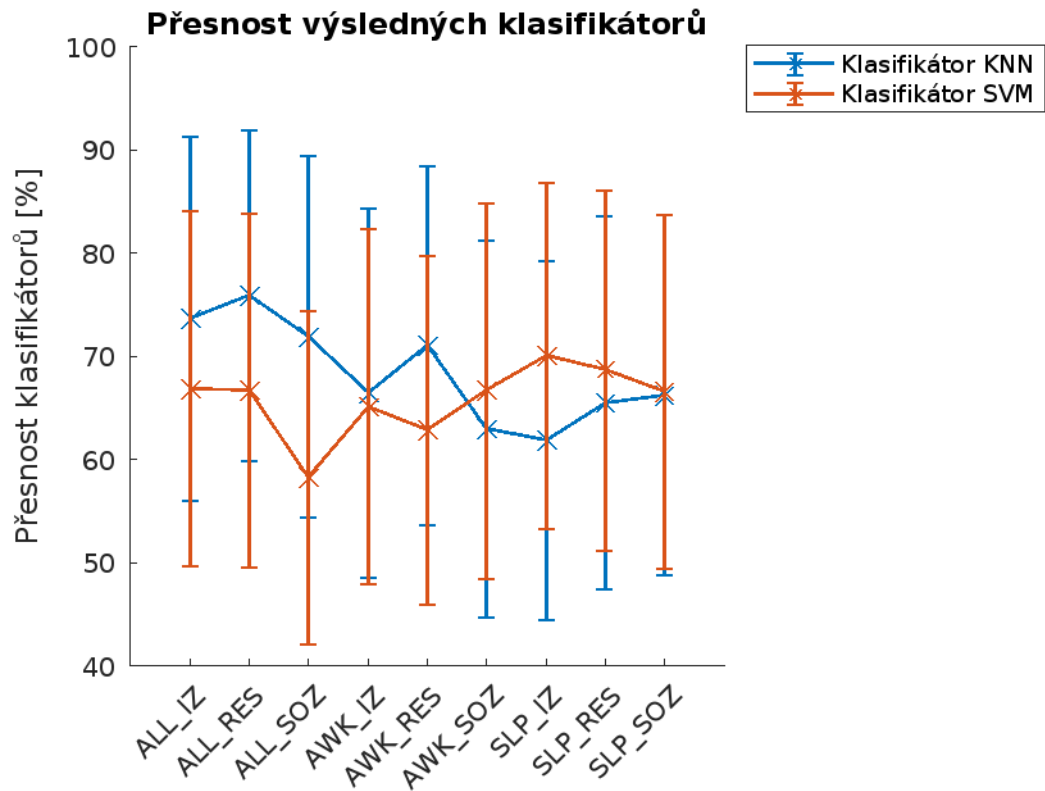
Výsledná přesnost, měřená na 1000 opakováních hold-out metody, vyšla nejlépe pro klasifikační skupinu SLP_IZ s výslednou přesností 70.32 % ± 17.03 %. Přesnost klasifikace je opět znázorněna pomocí ROC křivky (Obrázek 14).



Obrázek 14: ROC křivka vykreslující nejlepší průměrnou přesnost klasifikace (černá křivka) pro skupinu SLP_IZ se směrodatnou odchylkou (šedá výplň).

3.3.3. Porovnání

Jak během optimalizace, tak během měření výsledné přesnosti, má největší hodnotu průměrné přesnosti klasifikátor KNN ($75.95 \% \pm 16.03 \%$). Během výsledné klasifikace dominoval nad SVM s RBF funkcí pro pět klasifikačních skupin (ALL_IZ, ALL_RES, ALL_SOZ, AWK_IZ a AWK_RES). SVM mělo lepší hodnoty pro zbylé čtyři klasifikační skupiny. Grafické porovnání úspěšnosti obou klasifikátorů lze vidět na Obrázku 15.



Obrázek 15: Výsledná přesnost klasifikátoru KNN a SVM s RBF funkcí pro všech devět klasifikačních skupin. KNN má celkově nejlepší výsledek pro klasifikační skupinu ALL_RES s přesností 75.95 % ± 16.03 %.

4. Diskuze

Práce zkoumala schopnost vybraných metod strojového učení s učitelem stratifikovat typy fokální kortikální dysplazie (FCD). Pacienti trpící tímto onemocněním mohou profitovat z chirurgického zákroku, při kterém se odpojí, či resekuje, tzv. epileptogenní zóna (EZ). Nejdůležitějším předpokladem úspěšného chirurgického zákroku je co nejpřesnější vymezení této zóny. Ovšem pacienti trpící typem FCD I mají výrazně nižší úspěšnost epileptochirurgických zákroků než ti s typem FCD II [3]. Důvodem může být difuzní charakter epileptogenní léze a její rozsah u typu I, který může zasahovat do funkčně důležitých oblastí mozku, tzv. elokventních oblastí, čímž omezuje schopnost přesného určení rozsahu epileptogenní zóny, či její kompletní resekci. Z tohoto důvodu je žádoucí znát typ FCD před naplánováním chirurgického zákroku.

V práci se pomocí parametrizovaných výskytů IED [15] a dynamických vazeb mezi podoblastmi iritační zóny (IZ) [32] hledaly vhodné parametry ke stratifikaci typu FCD I a II. Výsledkem explorační analýzy bylo nalezení parametrů vykazujících signifikantní rozdíl pro typ FCD I nebo FCD II. Z těchto parametrů byly vybrány čtyři, které se jevily jako signifikantní pro většinu klasifikačních skupin a byly použity ke stratifikaci FCD metodami strojového učení s učitelem. Po korekci vícenásobného testování se ukázalo, že klinicky signifikantních parametrů je výrazně méně a jediný parametr popisující modularitu sítě je signifikantní pro všechny skupiny i po korekci. Pro klasifikaci však byly vybrány původní čtyři, které mohou obsahovat pro klasifikátor důležité informace pro rozdělování dat.

Klasifikátor k -nejbližších sousedů stratifikoval typ FCD I nebo II lépe než klasifikátor podpurných vektorů v pěti klasifikačních skupinách. Ovšem výsledky obou klasifikátorů po křížové validaci jsou neuspokojivé a lze je nahradit například zobecněným lineárním modelem, který využívá méně dat, má vyšší přesnost klasifikace po křížové validaci a byl již dříve popsán v [15].

4.1. Limitace (málo dat, interpretace presnosti jednotlivých klasifikátoru)

Počet pacientů s typem FCD I a II není v práci zastoupen ve stejné míře. Pacientů trpících onemocněním FCD typu I je v datasetu 17 (42.5 %) a onemocněním FCD typu II 23 (57.5 %). Jelikož nepoměr zastoupení jednotlivých typů FCD není příliš výrazný, není v práci kompenzován, nicméně může vést k častější špatné klasifikaci nemoci FCD typu I ve prospěch typu II.

Další limitací této práce je malý dataset z klasifikačního pohledu. Soubor 40 pacientů je z klinického hlediska dostatečný, ale strojové učení s učitelem vyžaduje velké množství dat, díky kterým si najde pravidla, podle kterých klasifikovat neviděná data. Možná varianta nápravy této limitace může být zašumění datasetu náhodně vygenerovanými daty, které by dodržovaly rozdělení jednotlivých parametrů a tím uměle zvětšily objem datasetu (augmentace dat). Ovšem augmentace dat je v klasifikaci pro lékařské účely nežádoucí. Klasifikátor může mít skvělé výsledky v rámci augmentovaného datasetu, ale v reálných případech může být nepoužitelný. Z tohoto důvodu nelze použít například umělou neuronovou síť, která je náchylná na přeučení a potřebuje velké množství dat pro správnou funkci. Vybrané klasifikátory KNN a SVM se jednoduše hlídají a kompenzují v případě vysoké míry přeučení a tím zajišťují dobré klasifikační výsledky i pro malý dataset.

Během optimalizace se kvůli časové náročnosti hledají optimální argumenty klasifikátorů křížovou validací pouze ve dvaceti opakováních. Přestože tento přístup šetří výpočetní čas, může dojít k nalezení neoptimálních hodnot a tato chyba se následně propaguje do finálních výsledků klasifikátorů. Argumenty klasifikátorů vybrané pomocí optimalizace z nejlepšího průměrného výsledku jediné klasifikační skupiny jsou následně použity jako optimální hodnoty pro všechny klasifikační skupiny. To nemusí odpovídat skutečnosti, jelikož optimální parametry mohou být rozdílné pro každou z nich.

SVM klasifikátor s RBF kernel funkcí si vedl hůře než KNN ve většině klasifikačních skupin. To mohlo být způsobeno nedostatečnou optimalizací argumentů klasifikátoru SVM, což mohlo vést k přeučení, či naopak nedostatečnému naučení a získání špatných testovacích výsledků.

4.2. Praktické využití

Pomocí nalezených pravidel se klasifikátory snažily co nejpřesněji předpovídat typ FCD a tím pomoci k určení optimálního rozsahu epileptogenní tkáně. Klasifikátor může posloužit i u pacientů, u nichž nelze zpětně určit typ FCD z histologického vyšetření odebrané tkáně a typ onemocnění se musí odhadnout na základě jiných metod, jakými jsou například i parametry využívané touto prací.

Práce ukázala, že parametry popisující výskyt IED a dynamiku klastrů IZ nebyly schopné s vysokou přesností stratifikovat typ FCD I nebo II použitím vybraných neparametrických metod strojového učení. Metodika této práce může posloužit k budoucímu zlepšení navrženého algoritmu a napomoci k tvorbě prediktivního systému schopného úspěšné stratifikace onemocnění FCD.

5. Závěr

Bakalářská práce využila parametrizované výskyty IED v iEEG a parametry popisující dynamické vlastnosti iritační zóny ke stratifikaci typu FCD I a II. Tyto parametry pomocí metody strojového učení KNN a SVM byly schopné predikovat typ FCD I nebo II s poměrně nízkou přesností. Nejlepší přesnost po křížové validaci měl klasifikátor KNN s přesností $75.95 \% \pm 16.03 \%$.

Výsledky poukazují na špatné schopnosti vybraných parametrů stratifikovat typy FCD I a II pomocí neparametrických klasifikátorů. Tedy pro tvorbu prediktivního systému odhadujícího typ FCD, je stále výhodnější použití parametrických klasifikátorů (například zobecněného lineárního modelu [15]).

Použitá literatura

- [1] Atlas: Epilepsy Care in the World - World Health Organization, Programme for Neurological Diseases and Neuroscience (World Health Organization), International Bureau for Epilepsy, International League against Epilepsy - Knihy Google [online]. [vid. 2022-04-15]. Dostupné z: https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=ZJfku__6BKMC&oi=fnd&pg=PA6&dq=epilepsy&ots=TqyxJyGbv_&sig=Pw2LZPDiSssSOIG8jfXlzyyU2vY&redir_esc=y#v=onepage&q=epilepsy&f=false
- [2] BRÁZDIL, Milan, Jan HADAC a Petr MARUSIC. Farmakorezistentní epilepsie. V Praze: Triton, 2011. ISBN 978-80-7387-495-7.
- [3] KRSEK, P., B. MATON, P. JAYAKAR, P. DEAN, B. KORMAN, G. REY, C. DUNOYER, E. PACHECO-JACOME, G. MORRISON, J. RAGHEB, H. V. VINTERS, T. RESNICK a M. DUCHOWNY. Incomplete resection of focal cortical dysplasia is the main predictor of poor postsurgical outcome. *Neurology* [online]. 2009, **72**(3), 217–223. ISSN 0028-3878, 1526-632X. Dostupné z: doi:10.1212/01.wnl.0000334365.22854.d3
- [4] SEVERINO, Mariasavina, Ana Filipa GERALDO, Norbert UTZ, Domenico TORTORA, Ivana POGLEDIC, Włodzimierz KLONOWSKI, Fabio TRIULZI, Filippo ARRIGONI, Kshitij MANKAD, Richard J LEVENTER, Grazia M S MANCINI, James A BARKOVICH, Maarten H LEQUIN, Andrea ROSSI, a ON BEHALF OF THE EUROPEAN NETWORK ON BRAIN MALFORMATIONS (NEURO-MIG). Definitions and classification of malformations of cortical development: practical guidelines. *Brain* [online]. 2020, **143**(10), 2874–2894. ISSN 0006-8950. Dostupné z: doi:10.1093/brain/awaa174
- [5] BAE, Yoon-Sung, Hoon-Chul KANG, Heung Dong KIM a Se Hoon KIM. New Classification of Focal Cortical Dysplasia: Application to Practical Diagnosis. *Journal of Epilepsy Research* [online]. 2012, **2**(2), 38–42. ISSN 2233-6249. Dostupné z: doi:10.14581/jer.12010
- [6] BLÜMCKE, Ingmar, Maria THOM, Eleonora ARONICA, Dawna D. ARMSTRONG, Harry V. VINTERS, Andre PALMINI, Thomas S. JACQUES, Giuliano AVANZINI, A. James BARKOVICH, Giorgio BATTAGLIA, Albert BECKER, Carlos CEPEDA, Fernando CENDES, Nadia COLOMBO, Peter CRINO, J. Helen CROSS, Olivier DELALANDE, François DUBEAU, John DUNCAN, Renzo GUERRINI, Philippe KAHANE, Gary MATHERN, Imad NAJM, Çiğdem ÖZKARA, Charles RAYBAUD, Alfonso REPRESA, Steven N. ROPER, Noriko SALAMON, Andreas SCHULZE-BONHAGE, Laura TASSI, Annamaria VEZZANI a Roberto SPREAFICO. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission1. *Epilepsia* [online]. 2011, **52**(1), 158–174. ISSN 1528-1167. Dostupné z: doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x
- [7] VOGEL, Hannes a Shawn COREY. Nervous system: Cambridge illustrated surgical pathology. 1st publ. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 2009. Cambridge illustrated surgical pathology. ISBN 978-0-521-88161-6.
- [8] XUE, Hai, Lixin CAI, Sheng DONG a Yongjie LI. Clinical characteristics and post-surgical outcomes of focal cortical dysplasia subtypes. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia* [online]. 2016, **23**, 68–72. ISSN 1532-2653. Dostupné z: doi:10.1016/j.jocn.2015.04.022
- [9] KRŠEK, MUDr Pavel, MUDr Hana KŘÍŽOVÁ a MUDr Josef ZÁMEČNÍK. POKROKY V DIAGNOSTICE DĚTSKÝCH EPILEPTOCHIRURGICKÝCH KANDIDÁTŮ. 2003, 5.
- [10] LITT, Brian, Rosana ESTELLER, Javier ECHAUZ, Maryann D’ALESSANDRO, Rachel SHOR, Thomas HENRY, Page PENNELL, Charles EPSTEIN, Roy BAKAY, Marc DICHTER a George VACHTSEVANOS.

- Epileptic Seizures May Begin Hours in Advance of Clinical Onset: A Report of Five Patients. *Neuron* [online]. 2001, **30**(1), 51–64. ISSN 0896-6273. Dostupné z: doi:10.1016/S0896-6273(01)00262-8
- [11] MARSH, Eric D., Bradley PELTZER, Merritt W. BROWN III, Courtney WUSTHOFF, Phillip B. STORM JR, Brian LITT a Brenda E. PORTER. Interictal EEG spikes identify the region of electrographic seizure onset in some, but not all, pediatric epilepsy patients. *Epilepsia* [online]. 2010, **51**(4), 592–601. ISSN 1528-1167. Dostupné z: doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02306.x
- [12] LÜDERS, Hans O., Imad NAJM, Dileep NAIR, Peter WIDDESS-WALSH a William BINGMAN. The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*. 2006, **8 Suppl 2**, S1-9. ISSN 1294-9361.
- [13] BAUTISTA, Ramon Edmundo D., Mark A. COBBS, Dennis D. SPENCER a Susan S. SPENCER. Prediction of Surgical Outcome by Interictal Epileptiform Abnormalities During Intracranial EEG Monitoring in Patients with Extrahippocampal Seizures. *Epilepsia* [online]. 1999, **40**(7), 880–890. ISSN 1528-1167. Dostupné z: doi:10.1111/j.1528-1157.1999.tb00794.x
- [14] KRSEK, Pavel, Bruno MATON, Brandon KORMAN, Esperanza PACHECO-JACOME, Prasanna JAYAKAR, Catalina DUNOYER, Gustavo REY, Glenn MORRISON, John RAGHEB, Harry V. VINTERS, Trevor RESNICK a Michael DUCHOWNY. Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. *Annals of Neurology* [online]. 2008, **63**(6), 758–769. ISSN 1531-8249. Dostupné z: doi:10.1002/ana.21398
- [15] SHALA, Laura. Klasifikace typu fokální kortikální dysplázie dle interiktální aktivity v invazivním EEG [online]. 2020 [vid. 2022-05-13]. Dostupné z: <https://dspace.cvut.cz/handle/10467/88074>
- [16] JANČA, Ing Radek. Analýza invazivních EEG signálů v epileptologii. nedatováno, 110.
- [17] JANCA, Radek, Pavel KRSEK, Petr JEZDIK, Roman CMEJLA, Martin TOMASEK, Vladimír KOMAREK, Petr MARUSIC a Premysl JIRUSKA. The Sub-Regional Functional Organization of Neocortical Irritative Epileptic Networks in Pediatric Epilepsy. *Frontiers in Neurology* [online]. 2018, **9**, 184. ISSN 1664-2295. Dostupné z: doi:10.3389/fneur.2018.00184
- [18] DE CURTIS, Marco a Giuliano AVANZINI. Interictal spikes in focal epileptogenesis. *Progress in Neurobiology* [online]. 2001, **63**(5), 541–567. ISSN 0301-0082. Dostupné z: doi:10.1016/S0301-0082(00)00026-5
- [19] HIRSCH, Lawrence J., Michael W.K. FONG, Markus LEITINGER, Suzette M. LAROCHE, Sandor BENICZKY, Nicholas S. ABEND, Jong Woo LEE, Courtney J. WUSTHOFF, Cecil D. HAHN, M. Brandon WESTOVER, Elizabeth E. GERARD, Susan T. HERMAN, Hiba Arif HAIDER, Gamaleldin OSMAN, Andres RODRIGUEZ-RUIZ, Carolina B. MACIEL, Emily J. GILMORE, Andres FERNANDEZ, Eric S. ROSENTHAL, Jan CLAASSEN, Aatif M. HUSAIN, Ji Yeoun YOO, Elson L. SO, Peter W. KAPLAN, Marc R. NUWER, Michel VAN PUTTEN, Raoul SUTTER, Frank W. DRISLANE, Eugen TRINKA a Nicolas GASPARD. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society* [online]. 2021, **38**(1), 1–29. ISSN 0736-0258. Dostupné z: doi:10.1097/WNP.0000000000000806
- [20] CARLEO, Giuseppe, Ignacio CIRAC, Kyle CRANMER, Laurent DAUDET, Maria SCHULD, Naftali TISHBY, Leslie VOGT-MARANTO a Lenka ZDEBOROVÁ. Machine learning and the physical sciences. *Reviews of Modern Physics* [online]. 2019, **91**(4), 045002. ISSN 0034-6861, 1539-0756. Dostupné z: doi:10.1103/RevModPhys.91.045002
- [21] GARG, Ashutosh a Dan ROTH. Understanding Probabilistic Classifiers. In: Luc DE RAEDT a Peter FLACH, ed. *Machine Learning: ECML 2001* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg,

- 2001 [vid. 2022-05-03], Lecture Notes in Computer Science, s. 179–191. ISBN 978-3-540-42536-6. Dostupné z: doi:10.1007/3-540-44795-4_16
- [22] SOMVANSHI, Madan, Pranjali CHAVAN, Shital TAMBADE a S. V. SHINDE. A review of machine learning techniques using decision tree and support vector machine. In: 2016 International Conference on Computing, Communication, Control and Automation (ICCUBEA): 2016 International Conference on Computing Communication Control and automation (ICCUBEA) [online]. Pune: IEEE, 2016, s. 1–7 [vid. 2022-05-03]. ISBN 978-1-5090-3291-4. Dostupné z: doi:10.1109/ICCUBEA.2016.7860040
- [23] MATHUR, A. a G. M. FOODY. Multiclass and Binary SVM Classification: Implications for Training and Classification Users. IEEE Geoscience and Remote Sensing Letters [online]. 2008, **5**(2), 241–245. ISSN 1558-0571. Dostupné z: doi:10.1109/LGRS.2008.915597
- [24] THARWAT, Alaa. Parameter investigation of support vector machine classifier with kernel functions. Knowledge and Information Systems [online]. 2019, **61**(3), 1269–1302. ISSN 0219-1377, 0219-3116. Dostupné z: doi:10.1007/s10115-019-01335-4
- [25] MAVROFORAKIS, M.E. a S. THEODORIDIS. A geometric approach to Support Vector Machine (SVM) classification. IEEE Transactions on Neural Networks [online]. 2006, **17**(3), 671–682. ISSN 1941-0093. Dostupné z: doi:10.1109/TNN.2006.873281
- [26] PRIYANKA, N.A. a Dharmender KUMAR. Decision tree classifier: a detailed survey. International Journal of Information and Decision Sciences [online]. 2020, **12**(3), 246. ISSN 1756-7017, 1756-7025. Dostupné z: doi:10.1504/IJIDS.2020.108141
- [27] ALSAGHEER, Radhwan H A, Abbas F H ALHARAN a Ali S A AL-HABOOBI. Popular Decision Tree Algorithms of Data Mining Techniques: A Review. 2017, 11.
- [28] CUNNINGHAM, Pádraig a Sarah Jane DELANY. k-Nearest Neighbour Classifiers - A Tutorial. ACM Computing Surveys [online]. 2022, **54**(6), 1–25. ISSN 0360-0300, 1557-7341. Dostupné z: doi:10.1145/3459665
- [29] MACKOVÁ, Kateřina. Hodnocení hypometabolismu v obrazech pozitronové emisní tomografie [online]. 2021 [vid. 2022-05-17]. Dostupné z: <https://dspace.cvut.cz/handle/10467/94432>
- [30] JANCA, Radek, Petr JEZDIK, Roman CMEJLA, Martin TOMASEK, Gregory A. WORRELL, Matt STEAD, Joost WAGENAAR, John G. R. JEFFERYS, Pavel KRSEK, Vladimír KOMAREK, Premysl JIRUSKA a Petr MARUSIC. Detection of Interictal Epileptiform Discharges Using Signal Envelope Distribution Modelling: Application to Epileptic and Non-Epileptic Intracranial Recordings. Brain Topography [online]. 2015, **28**(1), 172–183. ISSN 1573-6792. Dostupné z: doi:10.1007/s10548-014-0379-1
- [31] BARNOVÁ, Julie. Popis epileptické sítě pomocí distribuce interiktálních výbojů [online]. 2020 [vid. 2022-05-13]. Dostupné z: <https://dspace.cvut.cz/handle/10467/87651>
- [32] BARNOVÁ, Julie. Dynamika interiktálních výbojů dle Markovových modelů u fokální kortikální dysplazie (práce k 20.5.2022 neobhájena). 2022.
- [33] ANDERSON, T. W. a Leo A. GOODMAN. Statistical Inference about Markov Chains. The Annals of Mathematical Statistics [online]. 1957, **28**(1), 89–110. ISSN 0003-4851, 2168-8990. Dostupné z: doi:10.1214/aoms/1177707039
- [34] ABDI, Hervé a Lynne J. WILLIAMS. Principal component analysis. WIREs Computational Statistics [online]. 2010, **2**(4), 433–459. ISSN 1939-0068. Dostupné z: doi:10.1002/wics.101

- [35] REFAEILZADEH, Payam, Lei TANG a Huan LIU. Cross-Validation. In: Ling LIU a M. Tamer ÖZSU, ed. Encyclopedia of Database Systems [online]. New York, NY: Springer New York, 2016 [vid. 2022-05-12], s. 1–7. ISBN 978-1-4899-7993-3. Dostupné z: [doi:10.1007/978-1-4899-7993-3_565-2](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7993-3_565-2)

Příloha A

Výsledné p -hodnoty všech parametrů ve všech klasifikačních skupinách, popisující statistickou významnost jednotlivých parametrů ke stratifikaci typu FCD I a II. Tučně jsou vyznačeny parametry splňující hladinu významnosti $p = 0.05$ stanovenou pro Wilcoxonův dvouvýběrový test. Symbol * poté značí parametry splňující korigovanou hladinu významnosti $p' = 0.016$ stanovenou Bonferonniho korekcí.

Výsledky parametrů klasifikačních skupin denních záznamů.

	AWK_IZ	AWK_RES	AWK_SOZ
avr_PIC2	0,0823	0,1359	0,2798
loc_PIC2	0,0351	0,0473	0,1359
avr_PII2	0,1548	0,2860	0,3523
loc_PII2	0,4275	0,1396	0,0848
avr_ied_rate	0,1713	0,1396	0,2183
loc_ied_rate	0,0351	0,0138 *	0,0591
avr_REDs_ii_time_med	0,1713	0,1125	0,3813
loc_REDs_ii_time_med	0,0710	0,0328	0,1629
avr_REDs_ic_time_med	0,4275	0,6418	0,8696
loc_REDs_ic_time_med	0,0776	0,0473	0,0590
Q	0,0014 *	0,0014 *	0,0014 *
C	0,9564	0,9564	0,9564
E	0,6815	0,6815	0,6815
M	0,5114	0,5114	0,5114

Tabulka přílohy A 1

Výsledky parametrů klasifikačních skupin nočních záznamů.

	SLP_IZ	SLP_RES	SLP_SOZ
avr_PIC2	0,0898	0,0489	0,0591
loc_PIC2	0,9782	0,9129	0,7017
avr_PII2	0,2287	0,2860	0,1629
loc_PII2	0,1125	0,0328	0,0286
avr_ied_rate	0,0328	0,0109 *	0,0062 *
loc_ied_rate	0,0521	0,0376	0,0149 *
avr_REDs_ii_time_med	0,0429	0,0249	0,0138 *
loc_REDs_ii_time_med	0,7221	0,9129	0,2394
avr_REDs_ic_time_med	0,0402	0,0173	0,0118 *
loc_REDs_ic_time_med	0,0041 *	0,0041 *	0,0041 *
Q	0,4275	0,4275	0,4275
C	0,1065	0,1065	0,1065
E	0,4940	0,4940	0,4940
M			

Tabulka přílohy A 2

Výsledky parametrů klasifikačních skupin kombinovaných záznamů.

	ALL_IZ	ALL_RES	ALL_SOZ
avr_PIC2	0,0200	0,0200	0,0591
loc_PIC2	0,0093 *	0,0128 *	0,0062 *
avr_PII2	0,0232	0,0848	0,0200
loc_PII2	0,0521	0,0668	0,0200
avr_ied_rate	0,0799	0,0286	0,0458
loc_ied_rate	0,0249	0,0101 *	0,0173
avr_REDs_ii_time_med	0,0458	0,0376	0,0402
loc_REDs_ii_time_med	0,0402	0,0232	0,0458
avr_REDs_ic_time_med	0,5292	0,8267	0,3813
loc_REDs_ic_time_med	0,0555	0,0328	0,0521
Q	0,0018 *	0,0018 *	0,0018 *
C	0,5472	0,5472	0,5472
E	0,147	0,1470	0,1470
M	0,2394	0,2394	0,2394

Tabulka přílohy A 3

Příloha B

Příložené CD obsahuje: vypracovanou bakalářskou práci, složku s patientskými daty *fcd_reds_data*, MATLAB soubory *main.m*, *optimize_knn.m*, *optimize_svm.m* a soubor dynamických vlastností iritační zóny *output_T.mat*.