

Diplomová práce



České
vysoké
učení technické
v Praze

F3

Fakulta elektrotechnická
Katedra teorie obvodů

Dynamika interiktálních výbojů dle Markovových modelů u fokální kortikální dysplazie

Dynamics of Interictal Discharges by Markov's Models in Focal Cortical Dysplasia

Bc. Julie Barnová

Vedoucí: Ing. Radek Janča, Ph.D.

Školitel–specialista: Ing. Mgr. Jaroslav Hlinka, Ph.D.

Studijní program: Lékařská elektronika a bioinformatika

Květen 2022

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Barnová** Jméno: **Julie** Osobní číslo: **474377**
Fakulta/ústav: **Fakulta elektrotechnická**
Zadávající katedra/ústav: **Katedra teorie obvodů**
Studijní program: **Lékařská elektronika a bioinformatika**
Specializace: **Zpracování signálů**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Dynamika interiktálních výbojů dle Markovových modelů u fokální kortikální dysplazie

Název diplomové práce anglicky:

Dynamics of Interictal Discharges by Markov's Models in Focal Cortical Dysplasia

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 dysplazii (FCD). 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 (Janca et al., 2018), které lze od sebe matematicky separovat. Strukturální vlastnosti mozkové tkáně FCD naznačují, že jednotlivé sub-regiony mohou být funkčně propojeny a vzájemně ovlivňovány, avšak rozdílně u jednotlivých typů FCD I a II (Blümcke et al., 2011). Dynamiku a kauzalitu výskytu IED mezi sub-regiony lze popsat pomocí skrytých Markovových modelů, které umožňují popsat přechodové stavy mezi jednotlivými sub-regiony (Dash et al., 2020; Zhang et al., 2021).

- 1) Na skupině pacientů detekujte a parametrizujte IED v intrakraniálním EEG.
- 2) Přiřadte jednotlivé IED události k mozkovým sub-regionům.
- 3) Využijte Markovových modelů k popisu vazeb mezi sub-regiony.
- 4) Přechodové matice parametrizujte a statisticky porovnejte mezi skupinami s FCD I a II.
- 5) Pokuste se výsledky použít pro stratifikaci typů FCD, případně i k lokalizaci epileptogenní zóny.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D. D., Vinters, H. V., Palmieri, A., Jacques, T. S., Avanzini, G., Barkovich, A. J., Battaglia, G., Becker, A., Cepeda, C., Cendes, F., Colombo, N., Crino, P., Cross, J. H., Delalande, O., Dubeau, F., Duncan, J., ... Spreafico, R. (2011). The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*, 52(1), 158–174. <https://doi.org/10.1111/J.1528-1167.2010.02777.X>
- [2] Dash, D. P., Kolekar, M. H., & Jha, K. (2020). Multi-channel EEG based automatic epileptic seizure detection using iterative filtering decomposition and Hidden Markov Model. *Computers in Biology and Medicine*, 116, 103571. <https://doi.org/10.1016/J.COMPBIOMED.2019.103571>
- [3] Janca, R., Křsek, P., Jezdik, P., Cmejla, R., Tomasek, M., Komarek, V., Marusic, P., & Jiruska, P. (2018). The sub-regional functional organization of neocortical irritative epileptic networks in pediatric epilepsy. *Frontiers in Neurology*, 9(MAR), 184. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00184>
- [4] Zhang, S., Cao, C., Quinn, A., Vivekananda, U., Zhan, S., Liu, W., Sun, B., Woolrich, M., Lu, Q., & Litvak, V. (2021). Dynamic analysis on simultaneous iEEG-MEG data via hidden Markov model. *NeuroImage*, 233, 117923. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2021.117923>

Jméno a pracoviště vedoucí(ho) diplomové práce:

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

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

Ing. Mgr. Jaroslav Hlinka, Ph.D. Ústav informatiky AV ČR, v.v.i., Oddělení složitých systémů

Datum zadání diplomové práce: **26.01.2022**

Termín odevzdání diplomové práce: **20.05.2022**

Platnost zadání diplomové 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

Diplomantka bere na vědomí, že je povinna vypracovat diplomovou práci samostatně, bez cizí pomoci, s výjimkou poskytnutých konzultací. Seznam použité literatury, jiných pramenů a jmen konzultantů je třeba uvést v diplomové práci.

Datum převzetí zadání

Podpis studentky

Poděkování

Ráda bych tímto poděkovala vedoucímu práce Ing. Radku Jančovi, Ph.D. za odborné konzultace a rady v průběhu zpracování této diplomové práce, a také za jeho přátelský a vstřícný přístup. Dále děkuji Ing. Mgr. Jaroslavu Hlinkovi, Ph.D. a Ing. Petru Ježdíkovi, Ph.D. za podnětné diskuze a užitečné rady. V neposlední řadě děkuji Neurologické klinice a Klinice dětské neurologie FN Motol za poskytnutí záznamů.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předloženou práci vypracovala samostatně a že jsem uvedla veškeré použité informační zdroje v souladu s Metodickým pokynem o dodržování etických principů při přípravě vysokoškolských závěrečných prací.

Dále prohlašuji, že veškeré záznamy, které byly pořizovány na Neurologické klinice a Klinice dětské neurologie FN Motol, byly pořizovány se souhlasem etické komise a souhlasem pacientů nebo jejich zákonných zástupců.

V Praze, 4. května 2022

Abstrakt

Iritační zóna je rozsáhlou součástí epileptické sítě skládající se z podsítí – klastrů, jež jsou schopné generování interiktálních epileptiformních výbojů (IED). Předpokládá se, že geneze specifické elektrografické aktivity, interiktálních epileptiformních výbojů, může mít rozdílný charakter v závislosti na typu fokální kortikální dysplazie (FCD), která je příčinou fokální epilepsie. Cílem práce bylo na základě popisu výskytu a dynamiky IED v předoperačním iEEG odlišit typy FCD (I a II).

V záznamech iEEG 44 pacientů trpících farmakorezistentní epilepsií na podkladě FCD byly dle dříve publikovaných metod detekovány IED a identifikovány klastry iritační zóny. Dynamické vazby mezi klastry byly popsány Markovovým řetězcem a parametrizovány pomocí síťových metrik. Odlišnosti mezi FCD typem I a II byly využity k tvorbě prediktivního modelu.

Výsledky prokázaly rozdílnost v charakteru sítí mezi FCD typu I a II ($p = 0.0091$). Parametrizace iEEG umožnila sestavení prediktivního modelu schopného odlišení typů FCD se 71% úspěšností v křížové validaci.

Navržená metodika může napomoci k předoperační predikci histologického typu FCD, což může přispět ke zlepšení diagnostiky a přesnějšímu plánování epileptochirurgického výkonu.

Klíčová slova: fokální kortikální dysplazie, intrakraniální elektroencefalografie (iEEG), iritační zóna, Markovův model, síťové metriky, stratifikace

Abstract

The irritative zone is a large component of epileptic networks which consist of subregions – clusters that can produce interictal epileptiform discharges (IEDs). Depending on the type of focal cortical dysplasia (FCD) that causes focal epilepsy, it is assumed that the origin of particular electrophysical activity may be of a different character. The goal of the study was to distinguish between the FCD categories (type I and II) based on the incidence and the dynamics of IEDs in iEEG.

In the iEEG recordings of 44 patients who suffer from FCD-based drug-resistant epilepsy, IEDs were detected and irritative zone clusters were identified by applying previously published methods. Dynamic linkages between clusters were characterized using a Markov chain, and network metrics were employed to parametrize them. A predictive model was built based on the differences between FCD types I and II.

The results demonstrated a difference in the nature of the networks between FCD type I and II ($p = 0.0091$). The parametrization of iEEG allowed the development of a predictive model capable of distinguishing FCD types with a cross-validation success rate of 71 %.

The proposed methodology can contribute to the preoperative prediction of FCD histological type, resulting in improved diagnoses and more precise epileptosurgery planning.

Keywords: focal cortical dysplasia, intracranial electroencephalography (iEEG), irritative zone, Markov model, network metrics, stratification

Obsah

Seznam použitých zkratk	1	3 Výsledky	23
1 Úvod	3	3.1 Zavádějící faktory	24
1.1 Fokální kortikální dysplazie	4	3.2 Explorační analýza	24
1.2 Koncept epileptických zón	5	3.3 Prediktivní model FCD	26
1.2.1 Iritační zóna	6	3.3.1 Zjednodušený prediktivní model FCD	30
1.3 Intrakraniální EEG	7	4 Diskuze	35
1.4 Motivace	8	4.1 Limitace	37
1.4.1 Hypotézy	9	5 Závěr	39
2 Metodika	11	Literatura	41
2.1 Výběr dat	11	A Podrobné výsledky	47
2.2 Analýza IED	13	B Obsah přiloženého CD	49
2.3 Dynamika klastrů	14		
2.3.1 Markovův řetězec	14		
2.3.2 Síťové parametry	15		
2.4 Stratifikace typů FCD	17		
2.4.1 Zavádějící faktory	17		
2.4.2 Explorační analýza	18		
2.4.3 Logistická regrese	18		
2.4.4 Ověření kvality modelu	19		
2.4.5 Křížová validace	21		

Obrázky

1.1 Znázornění cytoarchitekturálních prvků normální kůry a kůry pacientů s fokální kortikální dysplazií (FCD). Převzato a upraveno z [34].	4
1.2 Schematické zobrazení neuronů u normální kůry a u typů FCD I a FCD II. Upraveno z [34].	4
1.3 Koncept epileptických zón. Převzato z [2].	6
1.4 Interiktální epileptiformní výboje (IED). Upraveno z [27].	7
1.5 Způsob snímání intrakraniálního EEG (iEEG) prostřednictvím elektrod. Upraveno z [15].	8
2.1 Schéma analýzy IED. Upraveno z [17].	13
2.2 Schéma získání matice přechodů.	15
2.3 Příklady ROC křivek prediktivních modelů.	21
3.1 Grafické znázornění testování rozdílu mezi skupinou pacientů s FCD typu I a skupinou pacientů s FCD typu II na základě stanovení jednotlivých síťových parametrů. .	25
3.2 Výsledné ROC křivky stanovených základních prediktivních modelů. .	29
3.3 Průměrné ROC křivky stanovených základních prediktivních modelů v rámci 20% křížové validace.	31
3.4 Srovnání ROC křivky zjednodušeného prediktivního modelu a základního prediktivního modelu.	32
3.5 Průměrné ROC křivky zjednodušeného prediktivního modelu v rámci 20% křížové validace.	33

Tabulky

1.1 Přehled typů fokální kortikální dysplazie (FCD). Převzato z [4].	5
2.1 Přehled vybraných dat pacientů.	12
2.2 Klasifikační tabulka.	20
3.1 Přehled hodnot testovaných zavádějících faktorů a p -hodnoty pro jednotlivá testování rozdílu mezi skupinami pacientů s FCD typu I a s FCD typu II.	24
3.2 Přehled hodnot vypočtených síťových parametrů, p -hodnoty a velikosti účinku (δ_{MAD}) pro jednotlivá testování rozdílu mezi skupinami pacientů s FCD typu I a s FCD typu II.	26
3.3 Výsledné základní prediktivní modely typu FCD (I a II).	27
3.4 Výsledné klasifikační tabulky stanovených základních prediktivních modelů.	28
3.5 Přehled hodnot stanovené klasifikační přesnosti (ACC) základních prediktivních modelů v rámci křížové validace.	30
3.6 Výsledný zjednodušený prediktivní model typu FCD (I a II).	30
3.7 Výsledná klasifikační tabulka stanoveného zjednodušeného prediktivního modelu.	32
3.8 Přehled hodnot stanovené klasifikační přesnosti (ACC) zjednodušeného prediktivního modelu v rámci křížové validace.	33



Seznam použitých zkratk

ECoG	electrocorticography	elektrokortikografie
EZ	epileptogenic zone	epileptogenní zóna
FCD	focal cortical dysplasia	fokální kortikální dysplazie
FN	false negative	falešně negativní
FP	false positive	falešně pozitivní
FPR	false positive rate	falešně pozitivní predikce
IED	interictal epileptiform discharges	interiktální epileptoformní výboje
iEEG	intracranial electroencephalography	intrakraniální elektroencefalografie
IZ	irritative zone	iritační zóna
PCA	principal component analysis	analýza hlavních komponent
SEEG	stereo-encephalography	stereoencefalografie
SOZ	seizure onset zone	zóna začátku záchvatů
TN	true negative	pravdivě negativní
TP	true positive	pravdivě pozitivní
TPR	true positive rate	pravdivě pozitivní predikce

Kapitola 1

Úvod

Epilepsie je závažné neurologické onemocnění, jež je charakteristické patologickou a trvalou tendencí k opakujícím se záchvatům. Ty jsou podmíněny multifaktoriálně – genetickou predispozicí, malformacemi korového vývoje, různými poraněními či jinými abnormalitami mozku, jako jsou nádorová onemocnění nebo vaskulární poruchy. [11, 33]

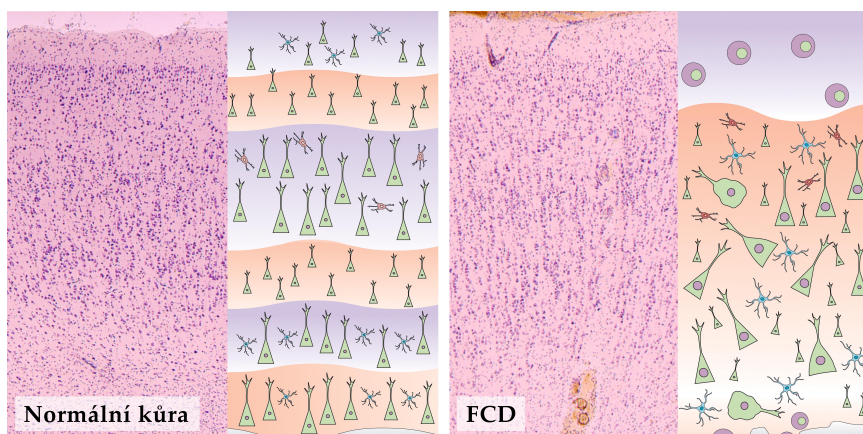
Standardním způsobem léčby, a u dvou třetin epileptiků dostačující, je farmakoterapie. U zbylé třetiny pacientů je nutné zvážit jiné léčebné postupy. Velmi běžným příkladem farmakorezistentní epilepsie je lezionální epilepsie. U té jsou epileptické záchvaty způsobovány ohraničenou oblastí mozku, tzv. epileptogenní zónou, jejíž odstranění je zvažováno v rámci resekcčního epileptochirurgického výkonu. [32]

Jednou z nejčastějších příčin lezionální epilepsie je fokální kortikální dysplazie (FCD). Histopatologicky můžeme tuto malformaci rozlišit na tři typy. Retrospektivní výzkumy naznačují, že různé typy FCD mají odlišné klinické a zobrazovací charakteristiky. Pro FCD pacienty je tedy k určení epileptogenní zóny nutné posoudit nejen běžné ukazatele resekcční léčby, ale také zahrnout další aspekty, jako je znalost typu FCD. [20, 35]

Motivací této práce bylo nalezení vhodných parametrů využitelných k předoperačnímu rozlišení jednotlivých typů FCD. Cílem zkoumání byla rozsáhlá součást epileptické sítě, tzv. iritační zóna. Jedná se o část epileptické sítě vykazující vyšší dráždivost a schopnost generování tzv. interiktálních epileptoformních výbojů (IED). Modulární struktura iritační zóny naznačuje, že jednotlivé podoblasti, tzv. klastry, mohou být navzájem funkčně propojeny a ovlivňovány. Nasnadě tedy bylo blíže prozkoumat dynamické vazby mezi jednotlivými klastry, kvantitativně je popsat a tento popis využít ke stratifikaci typů FCD.

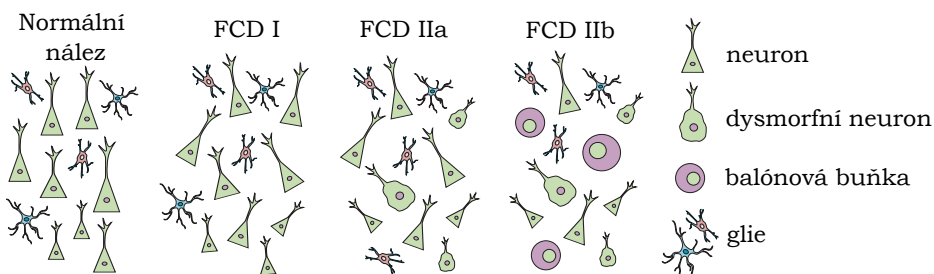
1.1 Fokální kortikální dysplazie

Fokální kortikální dysplazie (FCD) jsou podstatnou skupinou malformací korového vývoje. K jejich vzniku dochází již v prenatálním období, kdy namísto formování nervových buněk do organizovaných vrstev mozkové kůry dochází k jejich dezorganizaci (Obrázek 1.1). To vede k narušení laminace kůry, tedy i k možnému narušení mozkových funkcí, a také k mnohem vyššímu riziku vzniku epileptických záchvatů. [4]



Obrázek 1.1: Znázornění cytoarchitekturálních prvků normální kůry a kůry pacientů s fokální kortikální dysplazií (FCD). Převzato a upraveno z [34].

Obecně lze charakter FCD rozlišit do tří základních skupin (Tabulka 1.1). FCD typu I je malformace charakterizovaná abnormálním kortikálním vrstvením neuronů – s radiálním narušením (FCD typ Ia), s tangenciálním narušením (FCD typ Ib) nebo s kombinací obou (FCD typ Ic). Charakteristickým znakem skupiny FCD typu II je přítomnost kortikální dyslaminace a dysmorfních neuronů (FCD typ IIa) nebo ještě i balónových buněk (FCD typ IIb). Charakter FCD typu III lze jednoduše definovat jako FCD typu I vyskytující se společně s dalšími patologiemi. [18]



Obrázek 1.2: Schematické znázornění neuronů u normální kůry a u typů FCD I a FCD II. Upraveno z [34].

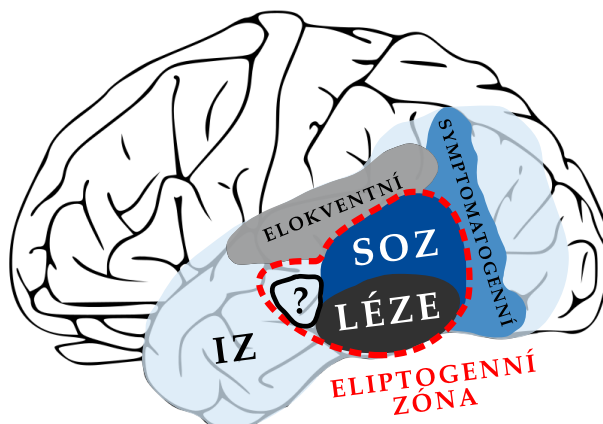
FCD typu I	
změna kortikální laminace, bez dysmorfních neuronů	
Ia	FCD s abnormální radiální laminací
Ib	FCD s abnormální tangenciální laminací
Ic	FCD s abnormální radiální a tangenciální laminací
FCD typu II	
morfologické atypie neuronů a gliových buněk	
IIa	FCD s dysmorfními neurony
IIb	FCD s dysmorfními neurony a balónovými buňkami
FCD typu III	
abnormální laminace spojená s jinou mozkovou lézí	
IIIa	spojeno s hypokampální sklerózou
IIIb	spojeno s gliovým nebo glioneuronálním tumorem
IIIc	spojeno s cévní malformací
IIId	spojeno s jinou mozkovou lézí získanou v raném věku (trauma, ischemie, encefalitida)

Tabulka 1.1: Přehled typů fokální kortikální dysplazie (FCD). Převzato z [4].

Informace o strukturálních mozkových lézích jsou cenné pro pochopení mechanismů vzniku farmakorezistentní fokální epilepsie. Ačkoli sémiologie záchvatů závisí na umístění léze, pacienti s FCD obecně vykazují funkčně významnou iktální a interiktální aktivitu. Přesná lokalizace a kompletní resekce dysplastické tkáně je důležitým určujícím faktorem příznivého výsledku epileptochirurgické operace. Publikovaná data naznačují horší pooperační výsledky u pacientů s FCD typu I ve srovnání s pacienty s FCD typu II. Důvodem je pravděpodobně obtížnější lokalizace epileptogenní tkáně dostupnými diagnostickými postupy. [14, 19]

1.2 Koncept epileptických zón

Epileptickou síť lze považovat za komplexní systém více oblastí mozku, které spolu dynamicky interagují a vytvářejí epileptiformní aktivitu. K lepšímu popisu složitosti této dynamiky a k reálnějšímu popisu distribuce epileptogenních anomálií byl zaveden tzv. koncept epileptických zón (Obrázek 1.3). Přibližná definice zón je získávána pomocí různých diagnostických technik, jako jsou video-EEG monitorování a strukturální i funkční zobrazování. Kombinací informací z těchto předoperačních vyšetření lze poté stanovit předpokládanou oblast kůry, jejíž odstranění či odpojení je nevyhnutelně nezbytné k vymizení záchvatů, tzv. epileptogenní zónu (EZ). [28, 42]

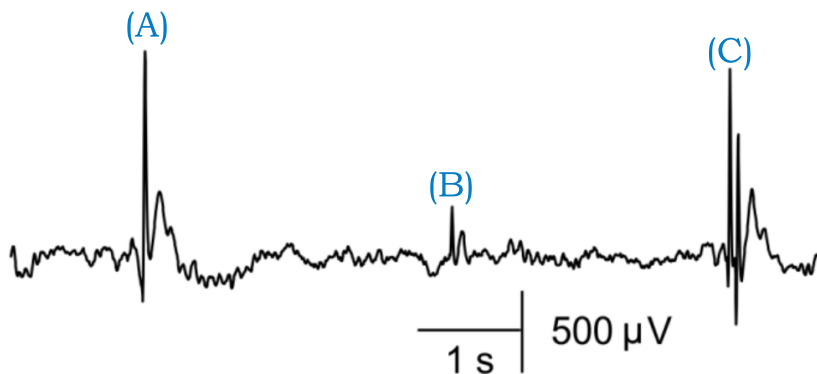


Obrázek 1.3: Koncept epileptických zón. Převzato z [2].

- **Symptomatogenní zóna** – oblast, jejíž aktivace zapříčiňuje vnější projevy záchvatu.
- **Iritační zóna (IZ)** – oblast schopná generovat interiktální epileptiformní výboje (IED).
- **Zóna začátku záchvatů (SOZ)** – oblast, kde se objevují první projevy záchvatu.
- **Epileptogenní léze** – strukturálně abnormální oblast, která je patrně zodpovědná za vznik záchvatů.
- **Zóna funkčního deficitu** – oblast zodpovědná za neepileptickou interiktální dysfunkci.
- **Elokventní kůra** – oblast přímo zodpovědná za specifickou význačnou funkci jako je motorika, řeč, zrak atd.
- **Epileptogenní zóna (EZ)** – oblast mozku, jejíž odstranění nebo funkční odpojení je nezbytné k vymizení záchvatů.

■ 1.2.1 Iritační zóna

Tato práce se zaměřuje na studium zejména iritační zóny (IZ), rozsáhlé součásti epileptické sítě, jež má schopnost generovat tzv. interiktální epileptiformní výboje (IED). Typicky jde o rychlé tranzienty (20-70 ms) vystupující nad aktivitu pozadí (Obrázek 1.4).



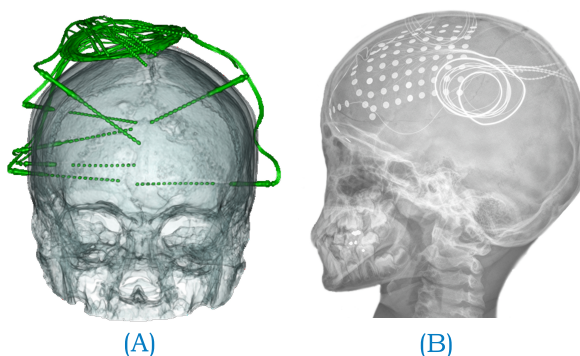
Obrázek 1.4: Interiktální epileptoformní výboje (IED) – rychlé tranzienty vystupující nad aktivitu pozadí; (A) výboj s vysokou amplitudou, (B) výboj s nízkou amplitudou, (C) mnohočetný výboj. Upraveno z [2].

Role IED zatím nebyla zcela objasněna. Předpokládá se, že charakter IED je mnohostranný – výboje mohou záchvatům předcházet, nebo je naopak iniciovat. Navíc může charakter být také proměnlivý, a to v závislosti na cirkadiálních rytmech. Lze nicméně očekávat, že zdroje IED budou dobrými indikátory oblastí, kde dochází ke vzniku či rychlému šíření záchvatů. [7, 13]

Samotný výskyt IED však není pro indikaci dostatečně specifický, jelikož výboje se nemusí objevovat pouze fokálně, ale mohou se vyskytovat také napříč mozkovými strukturami. V předchozích pracích bylo nicméně prokázáno, že distribuce IED uvnitř IZ, i přes jejich vysokou prostorovou a časovou variabilitu, není náhodná. Ukázalo se, že na základě výskytu a šíření IED je možné identifikovat nezávislé podoblasti schopné generování vlastních populací IED, tzv. klastry. Ty se mohou podstatně lišit v základních funkčních parametrech a v zapojení do vzniku záchvatů a epileptogeneze. Analýza klastrů tudíž může přinést cenný vhled do dynamiky IZ a napomoci k pochopení epileptické sítě. [17, 36]

1.3 Intrakraniální EEG

Intrakraniální EEG (iEEG) je invazivní metoda snímání, ke které se přistupuje zejména v případě, kdy z dříve provedených neinvazivních vyšetření není jasná lokalizace epileptogenní tkáně. Snímání (Obrázek 1.5) je prováděno buď prostřednictvím intracerebrálních elektrod – stereoencefalografie (SEEG), nebo pomocí subdurálních elektrod – elektrokortikografie (ECoG). [5, 27]



Obrázek 1.5: Způsob snímání intrakraniálního EEG (iEEG) prostřednictvím elektrod. (A) Hlubokové stereotakticky zaváděné elektrody (SEEG). (B) Elektrokortikografie (ECoG) s gridovými subdurálními elektrodami. Upraveno z [15].

V současnosti nejběžnějším způsobem monitorace iEEG je implantací SEEG elektrod. Důvodem není pouze možnost záznamu hlubokých mozkových struktur, ale také možnost trojrozměrné analýzy distribuce epileptiformních vzorců a jejich korelace s klinickými příznaky. Standardně je ke snímání využito 5-15 elektrod s 8-18 kontakty. Snímání je tedy možné provádět až z 256 kontaktů, což umožňuje simultánní záznam v rámci různých mozkových struktur a napříč nimi. [6, 27]

1.4 Motivace

Fokální kortikální dysplazie (FCD) jsou vrozené poruchy kortikálního vývoje, jejichž velmi častým projevem bývají epileptické záchvaty. Ty však v případě těchto poruch mnohdy nereagují na farmakologickou léčbu a je tak nutné zvážit jiné léčebné postupy. Přesněji se přistupuje k epileptochirurgickému výkonu, v rámci kterého dochází k resekci kritické oblasti, tzv. epileptogenní zóny (EZ), jejíž odstranění či funkční odpojení je nevyhnutelně nutné k vymizení záchvatů.

Přesné vymezení EZ je důležitým faktorem příznivého pooperačního výsledku. Optimální rozsah resekcčního výkonu je stanoven kombinací informací z předoperačních vyšetření, jejichž charakteristika však může být rozdílná pro jednotlivé typy FCD. K jasnému vymezení EZ je tedy mimo běžné ukazatele resekcční léčby nutné zahrnout i znalost typu FCD.

Pacienti s FCD obecně vykazují funkčně významnou iktální a interiktální aktivitu. Lze navíc předpokládat, že rozdílné typy FCD budou vytvářet specifickou epileptiformní aktivitu. Cílem zkoumání proto byla rozsáhlá součást epileptické sítě, iritační zóna (IZ), přesněji její nezávislé, překrývající se podoblasti, tzv. klastry. Snahou bylo prozkoumat jejich dynamické vazby, kvantitativně je popsat a tento popis využít k předoperační stratifikaci typů FCD.

■ 1.4.1 Hypotézy

- Dynamiku klastrů lze popsat pomocí stochastického modelu – Markova řetězce a síťových metrik.
- Pro vybrané síťové parametry existuje rozdíl v chování sítě mezi pacienty s FCD typu I a s FCD typu II.
- Popis dynamiky klastrů pomocí Markovových modelů a z nich odvozených síťových parametrů by mohl napomoci k predikci typu FCD.

Kapitola 2

Metodika

2.1 Výběr dat

Pro práci bylo poskytnuto dohromady 66 iEEG záznamů pacientů, jež podstoupili invazivní monitoraci v rámci epileptochirurgické léčby farmakorezistentní epilepsie ve Fakultní nemocnici v Motole, a to mezi roky 2009-2020. Záznamy byly pořízeny v referenčním zapojení na snímacích systémech Stellate Harmonie ($f_s = 512$ Hz) nebo Natus NicoletOne ($f_s = 1$ kHz) a následně přepočteny do bipolární montáže.

Z kontinuálních záznamů byly vybrány tříhodinové úseky, a to jak ze stavu bdění, tak ze stavu spánku. Úsek bdění byl vymezen na druhý den monitorace mezi devátou až dvanáctou hodinou dopoledne. Úsek spánku následně mezi první a čtvrtou hodinou ranní. Důležitou podmínkou výběru úseku bylo, aby alespoň čtyři hodiny před jeho začátkem a hodinu po jeho konci nedošlo k epileptickému záchvatu. V případě, že takovýto výběr nebyl možný, byl vybrán úsek jemu nejbližší vhodný. Nicméně pro některé pacienty, z důvodu častého výskytu epileptických záchvatů, nebylo možné ani tak najít vhodný bdělý či spánkový úsek a pacienti byli ze studie vyřazeni.

K analýze bylo nakonec použito 44 iEEG záznamů pacientů s fokální kortikální dysplazií – 19 pacientů s FCD typu I a 25 pacientů s FCD typu II. Jednalo se o 18 dětských a 26 dospělých pacientů, z čehož 26 bylo mužského pohlaví a 18 ženského pohlaví.

Vybrané údaje o pacientech jsou uvedeny v tabulce 2.1, ve které je v rámci anonymizace každému pacientovi přiřazen kód ve formátu Pxxx, kde x je číslice od 0-9.

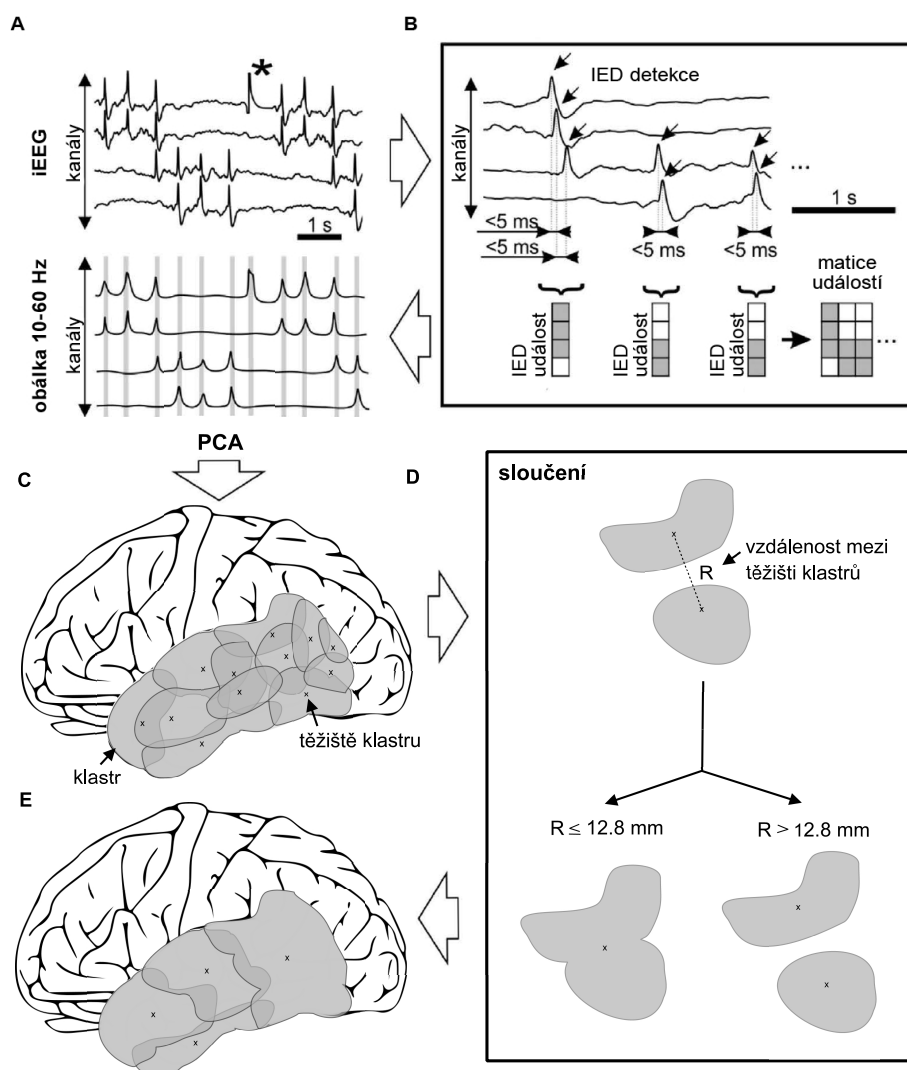
ID	Typ FCD	Pohlaví	Věk	Trvání epilepsie	Metoda snímání	Pooperační výsledek (Engel)
P005	IIa	m	17	11	SEEG	III
P012	IIb	f	37	23	ECoG	III
P017	IIb	m	22	17	SEEG	I
P030	IIb	f	17	14	SEEG	III
P033	Ib	f	16	6	kombinace	I
P036	IIb	f	44	27	ECoG	I
P038	IIb	m	32	26	ECoG	I
P046	IIa	m	7	7	SEEG	I
P060	Ib	m	54	28	SEEG	I
P063	Ib	f	41	23	SEEG	I
P066	IIb	f	35	22	SEEG	I
P068	Ia	m	33	18	SEEG	IV
P074	IIa	m	34	24	SEEG	II
P075	IIb	m	16	10	kombinace	IV
P078	Ia	m	34	24	SEEG	IV
P079	Ia	f	33	18	SEEG	I
P084	Ib	m	4	3	SEEG	I
P087	IIb	f	28	23	kombinace	III
P097	Ib	m	30	29	SEEG	I
P110	Ib	f	23	4	SEEG	I
P119	IIb	m	37	32	kombinace	I
P125	IIb	m	15	11	SEEG	IV
P127	Ic	m	8	2	SEEG	I
P133	Ia	f	10	5	SEEG	I
P143	Ia	m	14	3	SEEG	I
P144	IIb	m	54	44	SEEG	I
P147	IIb	f	29	29	SEEG	I
P150	IIb	f	12	2	SEEG	I
P155	Ia	m	24	9	SEEG	I
P160	IIb	m	35	28	SEEG	I
P162	IIb	f	43	28	SEEG	I
P163	IIb	m	2	2	SEEG	I
P165	IIb	m	34	33	SEEG	I
P170	Ia	m	48	28	SEEG	III
P176	IIb	f	18	11	SEEG	I
P177	Ia	m	18	16	SEEG	I
P179	Ia	f	18	2	SEEG	III
P183	Ia	m	17	3	SEEG	IV
P185	IIb	f	33	33	SEEG	I
P186	IIb	m	6	4	SEEG	I
P193	Ic	f	46	18	SEEG	III
P198	IIb	m	10	7	SEEG	I
P209	IIb	m	26	20	SEEG	I
P222	Ia	f	25	13	SEEG	I

Tabulka 2.1: Přehled vybraných dat 44 pacientů – 26 mužů, 18 žen; 18 dětských, 26 dospělých; průměrný věk 21.4 ± 13.5 (25.5) let. Pozn. Pro zápis je použit formát: průměr \pm směrodatná odchylka (medián).

2.2 Analýza IED

K analýze interiktálních epileptiformních výbojů (IED) bylo využito již dříve publikovaných a validovaných metod – [2, 16, 17].

Algoritmus detekce a separace nezávislých populací IED je možný rozdělit do čtyř hlavních částí: detekce IED, rozpoznání a extrakce vzorců prostorové propagace, klastrování IED událostí a kvantitativní analýza.



Obrázek 2.1: Schéma analýzy IED. (A, B) Detekované IED a jim odpovídající špičky v amplitudové obálce. (C) Aplikace analýzy hlavních komponent (PCA) a získání nezávislých populací IED generovaných podoblastmi (klastry) iritační zóny. (D) Přerozdělení klastrů do homogennějších oblastí dle euklidovské vzdálenosti mezi jejich těžišti: $R \leq 12.8\text{ mm}$ – dojde ke sloučení, $R > 12.8$ – nedojde ke sloučení. (E) Iritační zóna a její přerozdělení do finálních klastrů. Upraveno z [17].

V rámci detekce dochází k rozlišení grafoelementů IED v iEEG signálech od jeho aktivity pozadí, a to za pomoci robustního detekčního algoritmu – [16]. Ten detekuje IED v případě, kdy jeho amplituda překročí adaptivní detekční práh stanovený ze statistické distribuce amplitudy obálky signálu. Přítomnost IED je takto detekována v každém kanálu. Souběžně vyskytující se IED pak definují vícekanálovou událost s charakteristickými prostorovými vlastnostmi (Obrázek 2.1 - A, B). Následnou aplikací analýzy hlavních komponent (PCA) dojde k extrakci opakujících se vzorců, jež charakterizují nezávislé populace IED generované podoblastmi (klastry) iritační zóny (Obrázek 2.1 - C). Při tomto kroku však může dojít k přílišnému rozdělení některých získaných populací IED, například těch, které pocházejí ze stejné oblasti mozku, ale mají různé cesty šíření. Proto ještě dochází k přerozdělení klastrů do nových homogennějších oblastí, a to na základě lokalizace zdroje IED. Ke sloučení dochází, pokud těžiště klastrů leží v euklidovské vzdálenosti 12.8 mm (Obrázek 2.1 - D, E). Tato vzdálenost byla stanovena experimentálně jako kompromis mezi maximálním snížením počtu klastrů a dosažením klinického rozdílu mezi pacienty s příznivým a nepříznivým pooperačním výsledkem. [2, 17]

2.3 Dynamika klastrů

Mozek je komplexní systém, proto lze očekávat, že ani chování vnitřní organizace IZ nebude stacionární, ale že se bude měnit vlivem kognitivních úkolů a biorytmů. V návaznosti na předchozí kapitolu jsme se zaměřili na studium dynamiky jednotlivých klastrů IZ a vztahu mezi nimi. K popisu dynamických vazeb jsme využili nejjednoduššího Markovova modelu – Markovova řetězce. [37]

2.3.1 Markovův řetězec

Markovův řetězec je model využívaný k popisu chování náhodných jevů probíhajících v čase. Názorně lze Markovův řetězec vyjádřit jako orientovaný graf, jehož uzly představují tzv. stavy soustavy a orientované hrany udávají pravděpodobnostní přechody mezi těmito stavy. Klíčovou vlastností Markovova řetězce je, že pravděpodobnost přechodu z minulého stavu do budoucího stavu nezávisí na tom, jak se systém do minulého stavu dostal; jedná se tedy o proces bez paměti. [9]

K zápisu pravděpodobnostních přechodů je využívána tzv. matice přechodů \mathbf{T} ,

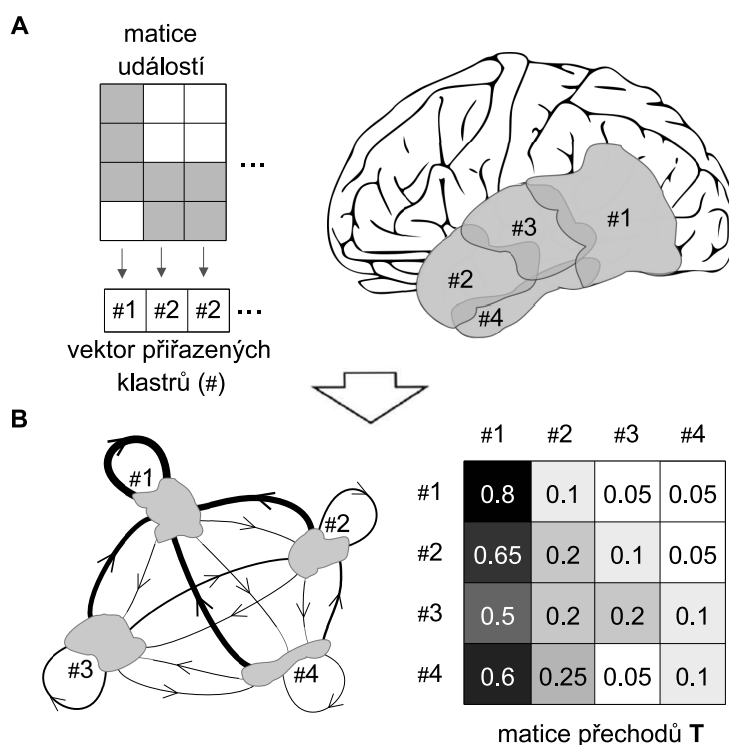
$$\mathbf{T} = \begin{bmatrix} P_{11} & P_{12} & \cdots & P_{1N} \\ P_{21} & P_{22} & \cdots & P_{2N} \\ P_{31} & P_{32} & \cdots & P_{3N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ P_{N1} & P_{N2} & \cdots & P_{NN} \end{bmatrix} \quad (2.1)$$

přičemž jednotlivé prvky matice \mathbf{T} , tedy jednotlivé pravděpodobnostní přechody P_{ij} mezi určitými stavy, lze odhadnout z pozorovaných časových řad jako

$$P_{ij} = \frac{n_{ij}}{\sum_j^N n_{ij}}, \quad (2.2)$$

kde N je počet všech stavů a n_{ij} je počet přechodů ze stavu i do stavu j . [1]

Markovův řetězec byl využit k modelování sekvence detekovaných IED událostí, přičemž stavy soustavy představovaly jednotlivé klastry, do kterých byly IED události zařazeny. Výpočtem matic přechodů byl pro každého pacienta získán model, který umožňuje cenný pohled na vnitřní organizaci sítě. Příklad možného získaného výstupu je demonstrován na obrázku 2.2.



Obrázek 2.2: Schéma získání matice přechodů. (A) Přiřazení detekovaných IED událostí do jednotlivých klastrů. (B) Stanovení tzv. matice přechodů \mathbf{T} aplikací rovnice (2.2), a její grafické znázornění jakožto váženého orientovaného grafu.

2.3.2 Síťové parametry

K detekci důležitých rysů sítě, eventuálně i odhalení skrytých vlastností a jemných změn v struktuře, bylo použito tzv. síťových parametrů. Konkrétněji byly vybrány, případně definovány, parametry jako je modularita, globální shlukovací koeficient, efektivita a perzistence.

Modularita

Modularitu sítě lze charakterizovat jako parametr, která měří sílu rozdělení sítě na jasně vymezené skupiny, tzv. moduly. Pro vážené orientované grafy je možné ji stanovit jako

$$Q = \frac{1}{2m} \sum_{i,j \in N} \left[a_{ij} - \frac{k_i^{in} k_j^{out}}{m} \right] \delta_{x_i, x_j}, \quad (2.3)$$

kde m je celkový počet hran v grafu, N je množina všech uzlů v grafu, $k_i^{in} k_j^{out} / m$ značí pravděpodobnost hrany z vrcholu j do vrcholu i , přičemž k_i^{in} a k_j^{out} značí vstupní a výstupní stupně uzlů, a_{ij} je prvkem matice sousednosti, tedy

$$a_{ij} = \begin{cases} w_{ij} & \text{jestliže existuje hrana z vrcholu } i \text{ do vrcholu } j \\ 0 & \text{jinak,} \end{cases} \quad (2.4)$$

w_{ij} značí váhu hrany, δ_{ij} je Kroneckerovo delta

$$\delta_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{jestliže } i = j \\ 0 & \text{jestliže } i \neq j \end{cases} \quad (2.5)$$

a x_i, x_j je označení modulu, do kterého jsou vrcholy i, j přiřazeny. [23]

Globální shlukovací koeficient

Globální shlukovací koeficient vystihuje tendenci sítě vytvářet shluky – těsně propojené skupiny vyznačující se relativně vysokou hustotou vazeb. Pro vážené orientované grafy je možné jej stanovit jako

$$C = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{t_i}{(k_i^{in} + k_i^{out})(k_i^{in} + k_i^{out} - 1) - 2 \sum_{j \in N} a_{ij} a_{ji}}, \quad (2.6)$$

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

$$t_i = \frac{1}{2} \sum_{j,h \in N} (w_{ij} w_{ih} w_{jh})^{1/3}, \quad (2.7)$$

n je počet uzlů grafu, N je množina všech uzlů v grafu, w_{ij} apod. jsou váhy hran a k_i^{in} a k_i^{out} značí vstupní a výstupní stupeň uzlu i . [30]

Globální efektivita

Globální efektivita představuje měřítko toho, jak účinně dochází k výměně informací v dané síti. Pro vážené orientované grafy je možné ji stanovit jako

$$E = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} (d_{ij})^{-1}}{n-1}, \quad (2.8)$$

kde d_{ij} je délka nejkratší orientované cesty z vrcholu i do vrcholu j , definovaná jako

$$d_{ij} = \sum_{a_{ij} \in g_{i \rightarrow j}} a_{ij}, \quad (2.9)$$

přičemž $g_{i \rightarrow j}$ značí nejkratší orientovanou cestu z vrcholu i do vrcholu j , a_{ij} je prvkem matice sousednosti (2.4), n je počet uzlů grafu a N je množina všech uzlů v grafu. [30]

Globální perzistence

Globální perzistence je námi zavedený parametr, který vystihuje tendenci sítě setrvávat ve stejném stavu. Pro vážené orientované grafy je možné ji stanovit jako

$$R = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} P_{ii}, \quad (2.10)$$

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

K výpočtu parametrů bylo převážně využito funkcí balíku Brain Connectivity Toolbox [29] – *modularity_dir*, *clustering_coef_wd* a *efficiency_wd*.

2.4 Stratifikace typů FCD

Charakteristika vlastností přechodových matic může poskytnout bližší pohled na dynamiku systému. Využití znalosti síťových parametrů by mohlo napomoci k odhalení markerů pro rozpoznání a klasifikaci typu FCD. Cílem této kapitoly tedy bylo na základě získaných síťových parametrů a za pomoci logistické regrese sestavit prediktivní model, který by sloužil ke stratifikaci typů FCD. Než však došlo k sestavení daného modelu, byla nejprve provedena explorační analýza samotných síťových parametrů. Navíc také byly ověřeny zavádějící faktory, které by mohly mít na predikci typu FCD vliv.

2.4.1 Zavádějící faktory

V analýze zavádějících faktorů byl testován:

- rozdíl v četnosti pohlaví u skupiny pacientů s FCD typu I a skupiny pacientů s FCD typu II,
- rozdíl ve věku podstoupení epileptochirurgické operace u skupiny pacientů s FCD typu I a skupiny pacientů s FCD typu II,
- rozdíl v době trvání epilepsie u skupiny pacientů s FCD typu I a skupiny pacientů s FCD typu II,
- rozdíl v počtu klastrů u skupiny pacientů s FCD typu I a skupiny pacientů s FCD typu II,

příčemž v případě testování rozdílu v četnosti daného pohlaví byl využit Chí-kvadrát test a pro zbylé faktory pak Wilcoxonův dvouvýběrový test. Zvolena byla standardní hladina významnosti $p = 0.05$.

■ 2.4.2 Explorační analýza

V rámci explorační analýzy byly zkoumány jednotlivé rozdíly v hodnotách daných síťových parametrů, vždy mezi skupinou pacientů s FCD typu I a s FCD typu II. K testování byl využit Wilcoxonův dvouvýběrový test se standardní hladinou významnosti $p = 0.05$. Navíc pro každý síťový parametr byla k posouzení separability distribucí analyzovaných skupin (FCD I a FCD II) ještě vypočtena velikost účinku. K výpočtu byl využit vzorec

$$\delta_{MAD} = \frac{|\text{med}(\mathbf{X}) - \text{med}(\mathbf{Y})|}{PMAD_{XY}}, \quad (2.11)$$

kde $\text{med}(\mathbf{X})$, $\text{med}(\mathbf{Y})$ jsou mediány analyzovaných skupin, $PMAD_{XY}$ je sdružená střední absolutní odchylka stanovena jako

$$PMAD_{XY} = \sqrt{\frac{(n_X - 1)MAD_X^2 + (n_Y - 1)MAD_Y^2}{n_X + n_Y - 2}}, \quad (2.12)$$

MAD_X , MAD_Y jsou střední absolutní odchylky analyzovaných skupin dány vztahem

$$\begin{aligned} MAD_X &= 1.4826 \cdot \text{med}(|X_i - \text{med}(\mathbf{X})|) \\ MAD_Y &= 1.4826 \cdot \text{med}(|Y_i - \text{med}(\mathbf{Y})|), \end{aligned} \quad (2.13)$$

a n_X , n_Y jsou počty prvků v analyzovaných skupinách. [26]

Schopnost separability analyzovaných skupin dle koeficientu δ_{MAD} je následující:

- velmi malá: $\delta_{MAD} \in \langle 0.2 - 0.5 \rangle$
- malá: $\delta_{MAD} \in \langle 0.5 - 0.8 \rangle$
- střední: $\delta_{MAD} \in \langle 0.8 - 1.2 \rangle$
- velká: $\delta_{MAD} \in \langle 1.2 - 2 \rangle$
- velmi velká: $\delta_{MAD} \geq 2$

■ 2.4.3 Logistická regrese

K samotnému sestavení prediktivního modelu bylo využito logistické regrese, jakožto metody analýzy souboru dat, jež se velmi často využívá k prediktivní analýze a modelování a která napomáhá pochopení vztahu mezi predikovanou proměnnou a jednou nebo více vysvětlujícími proměnnými.

Model logistické regrese lze obecně zapsat jako

$$\text{logit}(p(\mathbf{x})) = \ln\left(\frac{p(\mathbf{x})}{1-p(\mathbf{x})}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p, \quad (2.14)$$

kde parametry β_0, \dots, β_p představují odhadnuté koeficienty logistické regrese a $p(\mathbf{x}) = P(y = 1|\mathbf{x})$ je pravděpodobnost, že predikovaná proměnná y nabývá hodnoty 1 pro dané hodnoty vysvětlujících proměnných $\mathbf{x} = [x_1, \dots, x_p]^T$.

Ke stanovení základního modelu logistické regrese bylo využito funkce balíku Statistic and Machine Learning Toolbox [25] – *fitglm*, přičemž za predikovanou proměnnou byl označen typ FCD, kdy

$$y = \begin{cases} 0 & \text{jestliže se jedná o pacienta s FCD typu I} \\ 1 & \text{jestliže se jedná o pacienta s FCD typu II} \end{cases} \quad (2.15)$$

a za vysvětlující proměnné pak všechny vypočtené síťové parametry z kapitoly 2.3.2. Celkově byly takto sestaveny tři modely, a to v závislosti na cirkadiánním charakteru záznamu – pro denní záznam, noční záznam a jejich kombinaci (denní + noční záznam).

Následně byl vybrán ten nejlepší model (dle kapitoly 2.4.4 a kapitoly 2.4.5), pro jehož cirkadiánní charakter záznamu byl stanoven zjednodušený model, a to opět pomocí balíku Statistic and Machine Learning Toolbox [25] – funkce *stepwiseglm*. Ta sestavuje prediktivní model pomocí postupné logistické regrese, tedy začne konstantním modelem a postupně přidává vysvětlující proměnné, přičemž se snaží identifikovat a zachovat ty statisticky významné a vyřadit ty, které do modelu nijak významně nepřispívají.

■ 2.4.4 Ověření kvality modelu

K ověření kvality stanovených modelů bylo využito standardního hodnocení, kterým je klasifikační tabulka či ROC křivka.

Klasifikační tabulka

Klasifikační tabulka poskytuje porovnání modelem predikovaných hodnot (\hat{y}) se skutečnými hodnotami pozorování (y). Nejprve je však nutné přiřadit odhadnuté pravděpodobnosti úspěchu modelu logistické regrese k predikovaným hodnotám. To bylo provedeno stanovením tzv. prahového bodu $D = 0.5$, kdy

$$\hat{y} = \begin{cases} 1 & \text{pro hodnoty } p(\mathbf{x}) \geq 0.5 \\ 0 & \text{jinak.} \end{cases} \quad (2.16)$$

Na základě tohoto přiřazení pak bylo možné sestavit klasifikační tabulku (Tabulka 2.2), pomocí které byl zaznamenán počet správných a nesprávných predikcí.

V případě, že se pozorované i predikované hodnoty shodovaly, výsledek byl označen za pravdivě klasifikovaný.

- *TN* (pravdivě negativní) - pacienti s FCD I, kteří jsou takto klasifikováni i pomocí prediktivního modelu
- *TP* (pravdivě pozitivní) - pacienti s FCD II, kteří jsou takto klasifikováni i pomocí prediktivního modelu

V případě, že se pozorované hodnoty s predikovanými neshodovaly, výsledek byl klasifikován jako falešný.

- *FN* (falešně negativní) - pacienti s FCD II, kteří však byli chybně klasifikováni jako pacienti s FCD I
- *FP* (falešně pozitivní) - pacienti s FCD I, kteří však byli chybně klasifikováni jako pacienti s FCD II

Klasifikační tabulka		predikované hodnoty	
		$\hat{y} = 0$ (FCD I)	$\hat{y} = 1$ (FCD II)
pozorované hodnoty	$y = 0$ (FCD I)	<i>TN</i>	<i>FP</i>
	$y = 1$ (FCD II)	<i>FN</i>	<i>TP</i>

Tabulka 2.2: Klasifikační tabulka poskytující porovnání modelem predikovaných hodnot (\hat{y}) se skutečnými hodnotami pozorování (y).

Z klasifikační tabulky byla dále určena klasifikační přesnost modelu

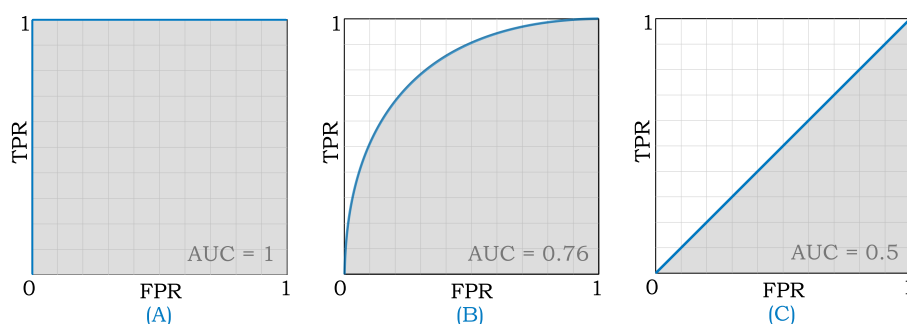
$$ACC = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}. \quad (2.17)$$

ROC křivka

ROC křivka představuje grafické znázornění pravděpodobnosti skutečně pozitivních predikcí (*TPR*) vůči falešně pozitivním predikcím (*FPR*).

$$TPR = \frac{TP}{TP + FN} \quad FPR = \frac{FP}{TN + FP} \quad (2.18)$$

V ideálním případě prediktivní model klasifikuje vše správně a ROC křivka se tedy bude dotýkat levého horního rohu grafu (Obrázek 2.3 - A). V případě náhodného prediktivního modelu bude ROC křivka tvořit úhlopříčku grafu (Obrázek 2.3 - C). ROC křivky reálných modelů se pohybují někde mezi popsány křivkami (Obrázek 2.3 - B).



Obrázek 2.3: ROC křivky prediktivních modelů. (A) ideální model – $AUC = 1$, (B) reálný model – $AUC \in (0.5, 1)$, (C) náhodný model – $AUC = 0.5$.

Schopnost rozlišení prediktivního modelu mezi třídami je možné kvantitativně hodnotit pomocí AUC hodnoty. Ta definuje velikost plochy pod ROC křivkou. Čím větší je plocha pod křivkou, tedy hodnota AUC je vyšší, tím lepší je prediktivní schopnost modelu. Pro ideální model je tak $AUC = 1$, v případě náhodného prediktivního modelu AUC nabývá hodnoty přibližně 0.5 a pro reálný model obvykle $AUC \in (0.5, 1)$.

2.4.5 Křížová validace

K ověření nejen robustnosti zavedené metody, ale také její citlivosti na vstupní data byla využita křížová validace. Jednalo se o metodu tzv. Leave-one-out validace a validace využívající k trénování pouze 80 % výchozího datasetu z obou analyzovaných skupin, tzv. 20% validace.

Leave-one-out validace

Z výchozího datasetu byl vždy odebrán jeden pacient a ze zbylých vstupních dat byl sestaven prediktivní model typu FCD. Pomocí nově získaného modelu byla provedena klasifikace typu FCD u odebraného pacienta, přičemž byla stanovena klasifikační přesnost modelu (ACC). Tento proces byl opakován n -krát, kde n je velikost výchozího setu dat, tj. počet pacientů.

20% validace

Při této validaci došlo k rozdělení výchozího datasetu na skupinu pacientů s FCD typu I a skupinu pacientů s FCD typu II. Z obou skupin bylo odstraněno 20 % náhodně vybraných pacientů a ze zbylých 80 % vstupních dat byl sestaven prediktivní model. Pomocí něj byla provedena klasifikace typu FCD u odebraných pacientů a následně stanovena klasifikační přesnost modelu (ACC) a zaznamenána ROC křivka. Tento proces byl opakován desettisíckrát.

Z výsledků jednotlivých iterací obou validací byly stanoveny průměrné hodnoty přesnosti modelů a v případě 20% validace navíc i vyneseny průměrné ROC křivky společně s jejich směrodatnými odchylkami.

Kapitola 3

Výsledky

Cílem práce bylo prozkoumat dynamické vazby mezi klastry IZ a nalézt vhodné parametry využitelné k předoperačnímu rozlišení jednotlivých typů FCD.

K analýze byly použity iEEG záznamy 44 farmakorezistentních pacientů s fokální kortikální dysplazií. Tito pacienti byli rozděleni do dvou skupin. První skupinu tvořili pacienti s FCD typu I – celkem 19 pacientů. Druhou skupinu tvořili pacienti s FCD typu II – celkem 25 pacientů.

V první řadě byly ověřeny zavádějící faktory, které by mohly mít vliv na predikci typu FCD. K jejich ověření bylo provedeno statistické testování, které spočívalo v porovnání hodnot daného faktoru mezi analyzovanými skupinami pacientů (pacienti s FCD typu I a s FCD typu II).

Dále byly v signálech iEEG detekovány IED a identifikovány klastry IZ. Nato byly pomocí Markovova řetězce získány přechodové matice popisující dynamické vazby, a z nich odvozeny síťové parametry. Ty byly nejprve prozkoumány v rámci explorační analýzy, kde bylo vzhledem k těmto parametrům provedeno statistické testování, které opět spočívalo v porovnání jejich hodnot mezi analyzovanými skupinami pacientů (pacienti s FCD typu I a s FCD typu II). Porovnávány byly jak hodnoty pro denní záznam, tak noční záznam, tak i kombinaci obou (denní + noční záznam).

Následně byly za pomoci logistické regrese navrženy základní prediktivní modely typu FCD (FCD I a FCD II), a to opět vzhledem k cirkadiánnímu charakteru záznamu. Kvalita stanovených modelů byla pak ověřena za pomoci standardních hodnocení, kterými jsou klasifikační tabulka a ROC křivka. Navíc byla také provedena křížová validace, která ověřila robustnost dané metody a její citlivost na vstupní patientská data.

V závislosti na výsledcích ověření kvality a křížové validace byl vybrán nejlepší prediktivní model, pro jehož cirkadiánní charakter záznamu byl stanoven zjednodušený model s menším počtem vysvětlujících proměnných. Tím mělo dojít ke snížení rizika přeučení.

3.1 Zavádějící faktory

Testovány byly hypotézy, zda existuje signifikantní rozdíl mezi skupinami pacientů s rozdílným typem FCD (FCD typu I a FCD typu II) a faktory jako je pohlaví pacienta, věk ve kterém podstoupil operaci, délka trvání epilepsie nebo počet klastrů. K vyhodnocení vztahů bylo využito v případě testování četnosti pohlaví Chí-kvadrát testu, pro zbylé faktory potom Wilcoxonova dvouvýběrového testu, a to na standardní hladině významnosti $p = 0.05$.

Zavádějící faktory	pohlaví		věk	délka trvání epilepsie	počet klastrů
	žena	muž			
FCD I	8	11	26.11 ± 14.15 (24)	13.26 ± 9.89 (13)	5.68 ± 2.50 (6)
FCD II	10	15	25.72 ± 13.35 (28)	19.52 ± 11.21 (22)	5.04 ± 2.44 (5)
p-hodnota	0.8881		0.9716	0.0732	0.3898

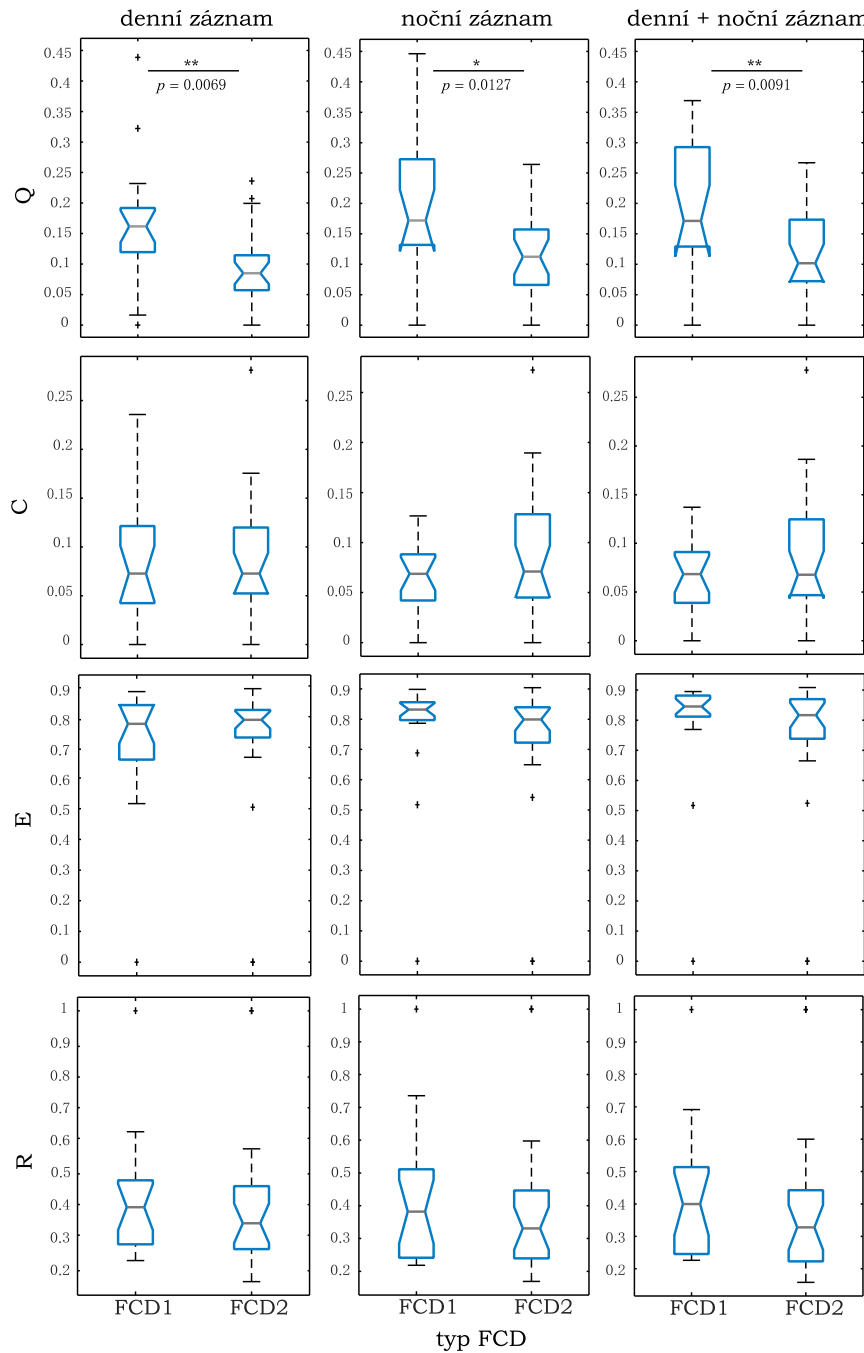
Tabulka 3.1: Přehled hodnot testovaných zavádějících faktorů a p -hodnoty (pohlaví – Chí-kvadrát test, zbylé faktory – Wilcoxonův dvouvýběrový test) pro jednotlivá testování rozdílů mezi skupinami pacientů s FCD typu I a s FCD typu II. Pozn. Pro zápis je použit formát: průměr ± směrodatná odchylka (medián).

Jak ukazuje tabulka 3.1, rozdílnost skupin pacientů s FCD typu I a s FCD typu II v závislosti na pohlaví pacienta, věku ve kterém podstoupil operaci, délce trvání epilepsie ani počtu klastrů není zaznamenána ($p > 0.05$).

3.2 Explorační analýza

V rámci explorační analýzy bylo provedeno statistické testování, které spočívalo v porovnání hodnot jednotlivých síťových parametrů mezi skupinou pacientů s FCD typu I a s FCD typu II. Vyhodnocení bylo provedeno na základě Wilcoxonova dvouvýběrového testu a výpočtu velikosti účinku (δ_{MAD}). Zvolena byla standardní hladina významnosti $p = 0.05$.

Uváděny jsou jak hodnoty pro denní záznam, tak noční záznam, tak i kombinaci obou (denní + noční záznam). Nicméně hodnoty síťových metrik (Q , C , E , R) odpovídajících denních a nočních záznamů jsou vysoce korelovány napříč subjekty (Spearmanův korelační koeficient $r_{Sp} = 0.83, 0.89, 0.51$, respektive 0.91 , vše signifikantní na $p < 0.001$). Denní a noční záznamy z tohoto hlediska tedy nesou redundantní informaci, a proto bylo pro základní testování rozdílnosti síťových parametrů mezi typy FCD využito především souhrnného záznamu kombinujícího den a noc.



Obrázek 3.1: Grafické znázornění testování rozdílů mezi skupinou pacientů s FCD typu I a skupinou pacientů s FCD typu II na základě stanovení jednotlivých síťových parametrů (Q – modularita, C – globální shlukovací koeficient, E – globální efektivita, R – globální perzistence) provedeného pro tři cirkadiální charaktery záznamu – denní záznam, noční záznam, denní + noční záznam. Pozn. Hvězdičky v horní části grafů značí signifikanci (nekorigováno), * : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$.

Explorační analýza	Q		C	
	FCD I	FCD II	FCD I	FCD II
denní záznam	0.17 ± 0.10 (0.16)	0.09 ± 0.07 (0.08)	0.08 ± 0.06 (0.07)	0.09 ± 0.06 (0.07)
<i>p</i> -hodnota	0.0069		0.8682	
δ_{MAD}	1.8279		0.0031	
noční záznam	0.20 ± 0.13 (0.17)	0.11 ± 0.07 (0.11)	0.07 ± 0.04 (0.07)	0.09 ± 0.07 (0.07)
<i>p</i> -hodnota	0.0167		0.4201	
δ_{MAD}	0.6783		0.0566	
denní + noční záznam	0.19 ± 0.11 (0.17)	0.11 ± 0.07 (0.10)	0.07 ± 0.04 (0.07)	0.09 ± 0.07 (0.07)
<i>p</i> -hodnota	0.0091		0.5221	
δ_{MAD}	1.096		0.0136	

	E		R	
	FCD I	FCD II	FCD I	FCD II
denní záznam	0.72 ± 0.20 (0.78)	0.72 ± 0.23 (0.79)	0.38 ± 0.19 (0.36)	0.36 ± 0.23 (0.31)
<i>p</i> -hodnota	0.6525		0.5223	
δ_{MAD}	0.1565		0.3200	
noční záznam	0.77 ± 0.21 (0.83)	0.72 ± 0.23 (0.80)	0.42 ± 0.21 (0.38)	0.39 ± 0.22 (0.33)
<i>p</i> -hodnota	0.2007		0.5070	
δ_{MAD}	0.4742		0.2785	
denní + noční záznam	0.79 ± 0.21 (0.85)	0.74 ± 0.24 (0.82)	0.42 ± 0.20 (0.40)	0.38 ± 0.22 (0.33)
<i>p</i> -hodnota	0.2553		0.2757	
δ_{MAD}	0.3994		0.3829	

Tabulka 3.2: Přehled hodnot vypočtených síťových parametrů (Q – modularita, C – globální shlukovací koeficient, E – globální efektivita, R – globální perzistence), p -hodnoty a velikosti účinku (δ_{MAD}) pro jednotlivá testování rozdílů mezi skupinami pacientů s FCD typu I a s FCD typu II, provedeného pro tři cirkadiální charaktery záznamu – denní, noční a denní + noční záznam. Pozn. Pro zápis je použit formát: průměr ± směrodatná odchylka (medián).

Jak ukazuje tabulka 3.2, v případě síťové metriky Q (modularita) je pro kombinaci záznamů (denní + noční záznam) viditelný signifikantní efekt ($p = 0.0091$, $\delta_{MAD} = 1.0960$), ostatní síťové metriky již významný rozdíl mezi typy FCD nevykazují. Obdobné výsledky pak vychází i při analýze z čistě denních nebo nočních záznamů. Přestože vzhledem k exploratornímu charakteru dat zde neprovádíme striktní korekci na mnohočetné porovnání, je zřejmé, že při korekci čtyř testovaných metrik Bonferonniho korekcí je rozdíl v modularitě mezi analyzovanými skupinami signifikantní na hladině $p < 0.05$.

3.3 Prediktivní model FCD

Hlavním cílem této práce bylo prozkoumání dynamických vazeb mezi klastry IZ a nalezení vhodných parametrů využitelných k předoperačnímu rozlišení jednotlivých typů FCD. V předchozí kapitole (Kapitola 3.2) byl získán základní přehled o síťových parametrech definovaných z přechodových matic

Markovova řetězce. Zde bylo snahou pomocí těchto parametrů a za pomoci logistické regrese sestavit model, který by sloužil ke stratifikaci typů FCD. Modely byly stanoveny celkem tři, a to opět v závislosti na cirkadiálním charakteru záznamu (Tabulka 3.3).

denní záznam				
$\text{logit}(P(y = 1)) = \beta_0 + \beta_1 Q + \beta_2 C + \beta_3 E + \beta_4 R$				
	odhadnuté koeficienty	směrodatná chyba	t-statistika	p-hodnota
(β_0)	-6.7068	5.6916	-1.1784	0.2387
Q	-24.4560	9.4947	-2.5757	0.0100
C	1.0833	7.8248	0.1384	0.8898
E	9.9236	6.4652	1.5349	0.1248
R	7.1499	5.6342	1.2690	0.2044
χ^2 - statistika srovnání s konstatním modelem: 13.1 (p -hodnota = 0.0106)				

noční záznam				
$\text{logit}(P(y = 1)) = \beta_0 + \beta_1 Q + \beta_2 C + \beta_3 E + \beta_4 R$				
	odhadnuté koeficienty	směrodatná chyba	t-statistika	p-hodnota
(β_0)	-4.9082	5.9483	-0.8251	0.4093
Q	-19.4420	9.6843	-2.0076	0.0447
C	8.8514	9.6248	0.9197	0.3578
E	7.1611	7.0852	1.0107	0.3122
R	5.3563	5.8407	0.9171	0.3591
χ^2 - statistika srovnání s konstatním modelem: 12 (p -hodnota = 0.0170)				

denní + noční záznam				
$\text{logit}(P(y = 1)) = \beta_0 + \beta_1 Q + \beta_2 C + \beta_3 E + \beta_4 R$				
	odhadnuté koeficienty	směrodatná chyba	t-statistika	p-hodnota
(β_0)	-13.1620	10.5340	1.2495	0.2115
Q	-34.1870	15.4020	-2.2196	0.0264
C	10.0610	11.6300	0.8651	0.3870
E	16.1440	11.7370	1.3755	0.1689
R	13.4530	10.3840	1.2955	0.1951
χ^2 - statistika srovnání s konstatním modelem: 15.8 (p -hodnota = 0.0033)				

Tabulka 3.3: Výsledné základní prediktivní modely typu FCD získané pomocí logistické regrese, a to vzhledem k cirkadiálnímu charakteru záznamu – denní záznam, noční záznam, denní + noční záznam. Parametry: Q – modularita, C – globální shlukovací koeficient, E – globální efektivita, R – globální perzistence.

K ověření kvality výsledných základních modelů (Tabulka 3.3) byly stanoveny klasifikační tabulky (Tabulka 3.4) a vyneseny ROC křivky (Obrázek 3.2).

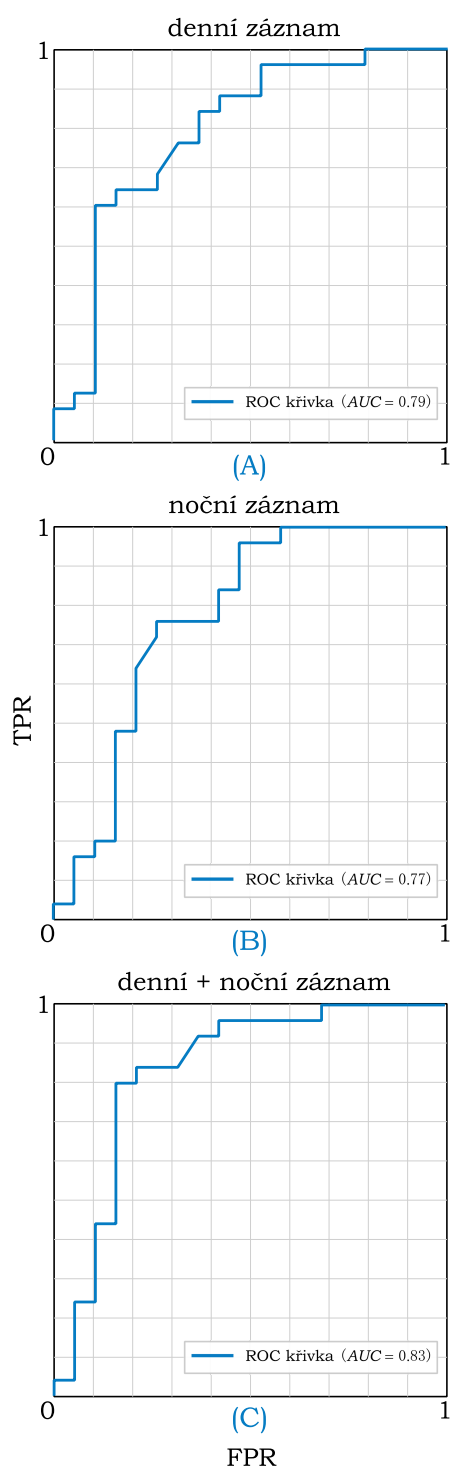
denní záznam $ACC = 0.73$		predikované hodnoty	
		FCD I	FCD II
pozorované hodnoty	FCD I	11	8
	FCD II	4	21

noční záznam $ACC = 0.75$		predikované hodnoty	
		FCD I	FCD II
pozorované hodnoty	FCD I	10	9
	FCD II	2	23

denní + noční záznam $ACC = 0.80$		predikované hodnoty	
		FCD I	FCD II
pozorované hodnoty	FCD I	12	7
	FCD II	2	23

Tabulka 3.4: Klasifikační tabulky udávající četnosti úspěšných a neúspěšných predikcí výsledných základních modelů (Tabulka 3.3), včetně stanovené klasifikační přesnosti (ACC), a to vzhledem k cirkadiánnímu charakteru záznamu – denní záznam, noční záznam, denní + noční záznam.

Pro denní záznam byla stanovena klasifikační přesnost modelu na $ACC = 0.73$. Model tedy správně klasifikoval 32 pacientů z celkových 44. Klasifikační přesnost modelu pro noční záznam byla stanovena na $ACC = 0.75$, prediktivní model správně klasifikoval 33 pacientů z celkových 44. Nejlépe byl vyhodnocen model spočtený pro kombinaci záznamů – denní + noční záznam, jehož klasifikační přesnost byla stanovena na $ACC = 0.80$, kdy model určil správně 35 pacientů z celkových 44. Výsledkům odpovídají také vypočtené ROC křivky (Obrázek 3.2) a jejich AUC hodnoty (denní záznam – $AUC = 0.79$, noční záznam – $AUC = 0.77$, denní + noční záznam – $AUC = 0.83$).



Obrázek 3.2: ROC křivky výsledných základních modelů získaných logistickou regresí. (A) ROC křivka pro denní záznam – $AUC = 0.79$. (B) ROC křivka pro noční záznam – $AUC = 0.77$. (C) ROC křivka pro kombinaci záznamů (denní + noční záznam) – $AUC = 0.83$.

K ověření robustnosti dané metody a také její citlivosti na vstupní patientská data, bylo využito metod křížové validace. Jak v případě vynechání jednoho vzorku (Leave-one-out validace), tak v případě vynechání pětiny vstupních dat (20% validace) dochází k ovlivnění klasifikační přesnosti modelů, a to u všech tří cirkadiálních charakterů záznamů (Tabulka 3.5). Nadměrné přizpůsobení regresních modelů poskytnutému vzorku dat naznačují i vykreslené ROC křivky 20% validace - pokles AUC o zhruba 10 % (Obrázek 3.3).

Klasifikační přesnost	Leave-one-out validace	20% validace
	ACC	ACC
denní záznam	0.66	0.67 ± 0.13 (0.67)
noční záznam	0.59	0.65 ± 0.14 (0.67)
denní + noční záznam	0.75	0.73 ± 0.13 (0.78)

Tabulka 3.5: Přehled hodnot stanovené klasifikační přesnosti (ACC) základních prediktivních modelů v rámci křížové validace - Leave-one-out validace a 20% validace všech tří cirkadiálních charakterů záznamů - denní záznam, noční záznam, denní + noční záznam. Pozn. Pro zápis je použit formát: průměr ± směrodatná odchylka (medián).

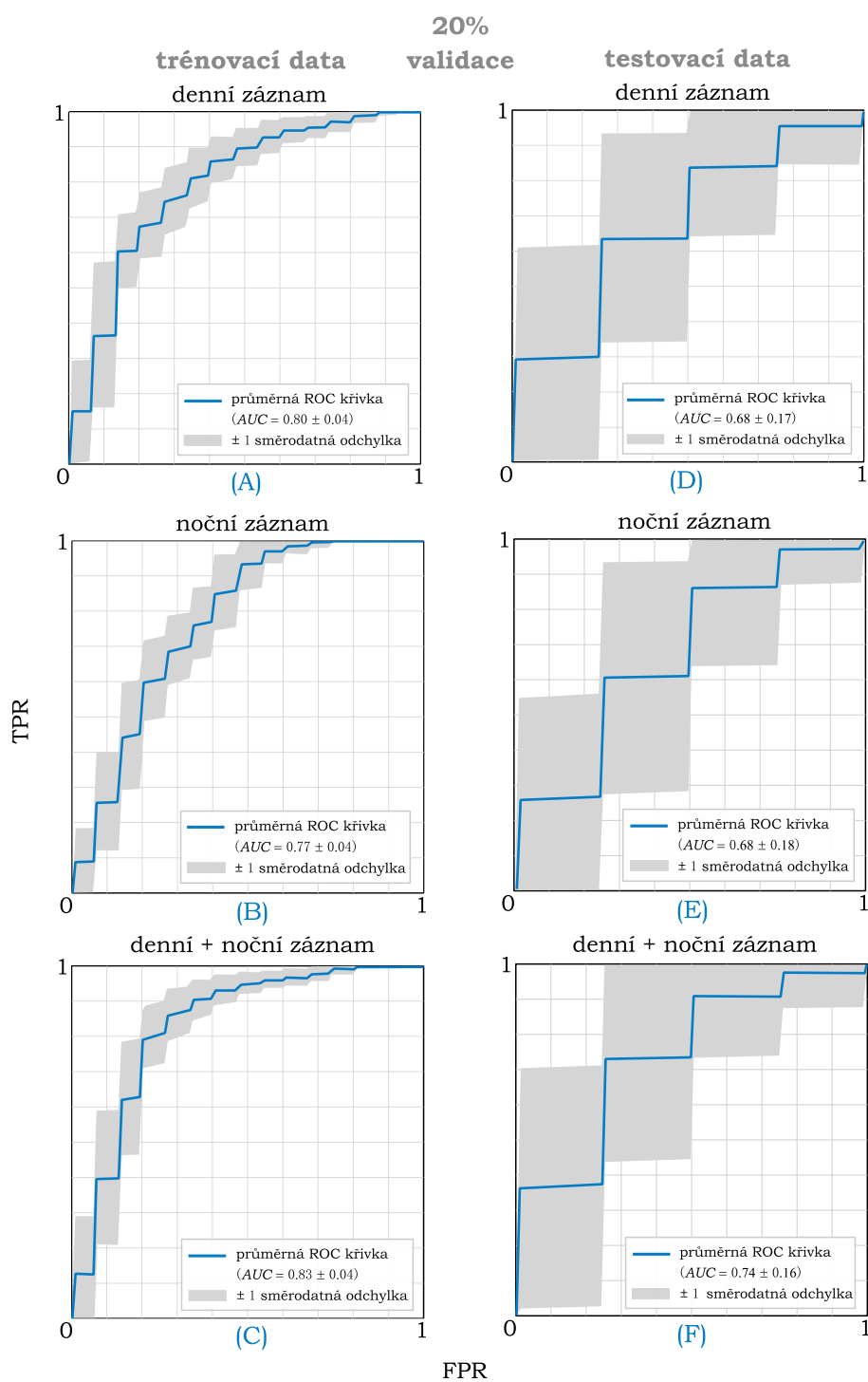
3.3.1 Zjednodušený prediktivní model FCD

V závislosti na výsledcích ověření kvality a křížové validace základních prediktivních modelů v předchozí kapitole, byl vybrán nejlepší model, pro jehož cirkadiální charakter záznamu byl za pomoci postupné logistické regrese stanoven zjednodušený model s menším počtem vysvětlujících proměnných. Jednalo se o model pro denní + noční záznam, jehož kvalitě odpovídaly parametry: Leave-one-out validace $ACC = 0.75$ a 20% validace $ACC = 0.73 \pm 0.13 (0.78)$, $AUC = 0.74 \pm 0.17$. Sestavení zjednodušeného modelu (Tabulka 3.6) by mělo zajistit snadnější interpretaci a vyšší odolnost vůči přeučování.

denní + noční záznam	$\text{logit}(P(y = 1)) = \beta_0 + \beta_1 Q + \beta_2 C$			
	odhadnuté koeficienty	směrodatná chyba	t -statistika	p -hodnota
(β_0)	1.0126	0.7401	1.3680	0.1713
Q	-15.1975	5.5836	-2.7218	0.0065
C	19.8265	10.1894	1.9458	0.0517

χ^2 - statistika srovnání s konstatním modelem: 13.5 (p -hodnota = 0.0011)

Tabulka 3.6: Zjednodušený prediktivní model typu FCD získaný postupnou logistickou regresí. Parametry: Q – modularita, C – globální shlukovací koeficient.



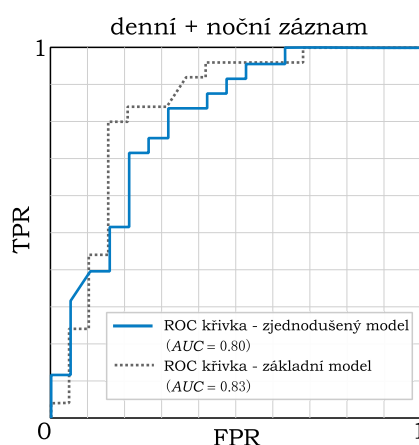
Obrázek 3.3: Průměrné ROC křivky výsledných základních modelů získaných logistickou regresí v rámci 20% křížové validace – pro trénovací a testovací data: (A, D) denní záznam, (B, E) noční záznam, (C, F) denní + noční záznam.

Kvalita zjednodušeného modelu (Tabulka 3.6) byla opět ověřena pomocí klasifikační přesnosti vypočtené z klasifikační tabulky (Tabulka 3.7) a stanovením ROC křivky (Obrázek 3.4).

denní + noční záznam $ACC = 0.73$		predikované hodnoty	
		FCD I	FCD II
pozorované hodnoty	FCD I	11	8
	FCD II	4	21

Tabulka 3.7: Klasifikační tabulka udávající četnosti úspěšných a neúspěšných predikcí výsledného zjednodušeného prediktivního modelu (Tabulka 3.6), včetně stanovené klasifikační přesnosti (ACC).

Pro zjednodušený prediktivní model byla stanovena klasifikační přesnost modelu na $ACC = 0.73$. Model tedy správně klasifikoval 32 pacientů z celkových 44. Klasifikační přesnost zjednodušeného prediktivního modelu oproti základnímu prediktivnímu modelu klesla o 7 % (o tři více špatně predikované pacienty – jednoho s FCD typu I a dva s FCD typu II). Tomuto výsledku také odpovídá stanovená ROC křivka zjednodušeného modelu (Obrázek 3.4) a její nižší AUC hodnota (zjednodušený prediktivní model – $AUC = 0.80$, základní prediktivní model – $AUC = 0.83$).



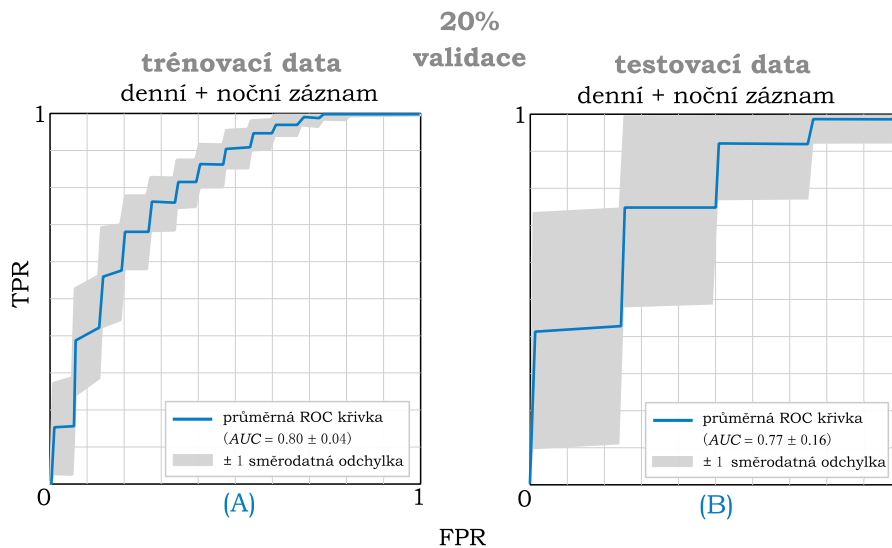
Obrázek 3.4: Srovnání ROC křivky zjednodušeného prediktivního modelu a základního prediktivního modelu: zjednodušený model – $AUC = 0.80$, základní model – $AUC = 0.83$.

Zjednodušený prediktivní model byl stejně jako základní model ověřen v rámci křížové validace. Opět bylo použito metody vynechání jednoho vzorku (Leave-one-out validace) a metody vynechávající pětinu vstupních dat (20% validace).

Klasifikační přesnost	Leave-one-out validace	20% validace
	ACC	ACC
denní + noční záznam	0.73	0.71 ± 0.13 (0.67)

Tabulka 3.8: Přehled hodnot stanovené klasifikační přesnosti (ACC) zjednodušeného modelu v rámci křížové validace - Leave-one-out validace a 20% validace. Pozn. Pro zápis je použit formát: průměr \pm směrodatná odchylka (medián).

Oproti základnímu modelu (Tabulka 3.5, Obrázek 3.3) nedochází u zjednodušeného modelu (Tabulka 3.8, Obrázek 3.5) k tak přílišnému ovlivnění kvality modelu. I přes mírné přizpůsobení regresního modelu poskytnutému vzorku dat (celkový zjednodušený model – $ACC = 0.73$, $AUC = 0.80$, zjednodušený model v rámci: Leave-one-out křížové validace – $ACC = 0.73$, 20% křížové validace – $ACC = 0.71 \pm 0.13$ (0.67), $AUC = 0.77 \pm 0.16$) se v konečném důsledku zjednodušený model jeví vhodný k možné replikaci na budoucím vzorku dat.



Obrázek 3.5: Průměrné ROC křivky zjednodušeného prediktivního modelu v rámci 20% křížové validace pro (A) trénovací data, (B) testovací data.

Kapitola 4

Diskuze

V rámci této práce byla vyšetřována možnost využití stochastického modelu – Markovova řetězce a síťových metrik k predikci typu fokální kortikální dysplazie (FCD) u pacientů trpících farmakorezistentní lezionální epilepsií. V případě těchto pacientů je jakožto léčebný postup zvažován epileptochirurgický zákrok. Při něm dochází k odstranění či funkčnímu odpojení kritické oblasti epileptické sítě (epileptogenní zóny – EZ), jenž se primárně skládá z oblasti vzniku záchvatů a dané strukturální léze. Přesné vymezení EZ, jakožto důležitého faktoru příznivého pooperačního výsledku, je však stále předmětem intenzivního zkoumání [42]. U pacientů s FCD typu I je očekávaná horší prognóza oproti pacientům s FCD typu II [19, 22]. Důvodem je nejspíše difuzní charakter a větší rozsah strukturální léze s možným průnikem do funkčních oblastí mozku, jež tak limituje kompletnost resekce a úspěšnost chirurgické léčby [24, 38]. Předoperační znalost typu FCD by v kombinaci s běžnými ukazateli resekční léčby mohla pomoci k přesnějšímu vymezení EZ, k volbě vhodnější operační strategie a k predikci dlouhodobého pooperačního výsledku.

Cílem zkoumání byla iritační zóna (IZ), nebo přesněji dynamické vazby mezi jejími nezávislými podoblastmi, klastry. Vyšlo se z předpokladu, že klastry IZ u pacientů s FCD vykazují významný překryv s EZ, tedy i užší vztah k chirurgické léčbě [3, 17]. Klastry IZ byly v signálech iEEG identifikovány na základě dříve publikovaných a validovaných metod [2, 16, 17], přičemž popis jejich dynamiky byl uskutečněn pomocí Markovova modelu. To umožnilo cenný pohled na vnitřní organizaci sítě a možnost dalšího zkoumání důležitých rysů a skrytých vlastností. Využití tohoto stochastického modelu v rámci výzkumu epilepsie není ojedinělé, vyskytuje se i v jiných publikovaných pracích [8, 40].

V návaznosti na získaný model popisující dynamické vazby mezi klastry IZ byly odvozeny síťové parametry. Ty kvantifikují propojení mezi jednotlivými klastry IZ a charakterizují tak různé vlastnosti dané sítě. Analýza jednotlivých síťových parametrů v rámci explorační odhalila, že velmi pravděpodobně existuje rozdíl v chování sítě v závislosti na typu strukturální léze. Nejvýznamnějším parametrem se ukázala především modularita sítě, která měří sílu rozdělení sítě na jasně vymezené skupiny. Vyšší modularita sítě u pacientů s FCD typu I by mohla nejspíše vycházet z její korelace s větší průměrnou vzdáleností mezi vrcholy sítě (klastry) [41], a tedy předpokládaného difuzního charakteru léze [24].

I přesto, že ne u všech zkoumaných vlastností sítě byla v rámci explorační analýzy zaznamenána schopnost odlišit typy FCD, bylo jich i nadále využito k návrhu prediktivního systému. Jejich kombinací v regresním klasifikátoru bylo dosaženo úspěšné predikce typu FCD téměř u 3/4 pacientů (73 % v křížové validaci). Této úspěšnosti bylo ovšem dosaženo jen v případě kombinace cirkadiálního charakteru záznamu, což však odpovídá skutečnosti, že se aktivity klastrů může v závislosti na cirkadiálních rytmech měnit [17]. V závislosti na tomto výsledku byl v rámci dalšího zkoumání uváděn a diskutován pouze model kombinující cirkadiální charakter záznamu.

Z důvodu zamezení nadměrného přizpůsobení regresního modelu poskytnutému vzorku dat, a tedy možné replikaci výsledků na budoucích vzorcích, se jevílo vhodné zavést zjednodušený klasifikátor. Zjednodušením sice došlo ke snížení úspěšnosti predikce typu FCD (71 % v křížové validaci), nicméně výběrem menšího počtu prediktorů typu FCD byla v konečném důsledku zajištěna rovnováha mezi jednoduchostí (vynechání komplikovaných interakcí, nelineárních efektů a těžce interpretovatelných vztahů), přesností a případně i využitelností modelu v budoucnosti [12, 21].

Na pozadí práce byla navíc zkoumána ještě spojitost mezi nesprávnou klasifikací typu FCD a základní patientskou charakteristikou. Výsledky běžné analýzy nicméně žádnou spojitost neodhalily, a proto v této práci nejsou uváděny a více diskutovány.

Navrženou metodiku lze v budoucnu využít k tvorbě prediktivního systému schopného odlišení jednotlivých typů FCD. Přičemž výhledově by mohlo být vhodné mimo parametrizace dynamiky klastrů IZ využít také jiných parametrů diskutovaných v dříve publikovaných pracích – [31, 39]. V konečném důsledku by pak stratifikace FCD mohla významně přispět k přesnějšímu vymezení EZ, volbě vhodnější operační strategie, predikci dlouhodobého pooperačního výsledku a zvýšení výtěžnosti iEEG monitorace.

4.1 Limitace

Databáze pacientů využitá pro tuto práci je považována za reprezentativní i přesto, že z pohledu zastoupení jednotlivých typů FCD není rovnoměrná, typ FCD II převažuje nad typem FCD I (25:19). V důsledku nepřihlednutí k tomuto faktu je možné, že minoritní skupina (FCD typ I) je oproti majoritní skupině (FCD typ II) častěji špatně klasifikována. Problém nerovnoměrné databáze pacientů v neurologických výzkumech je běžný a velmi často nesnadno řešitelný [10], nicméně i tak by v budoucnu mělo být snahou využít pokročilých metod k jeho vyvážení.

Síťové parametry popisující dynamiku klastrů IZ, a z nich odvozené prediktivní modely, jsou zkoumány v ohledu na cirkadiánní rytmus. Rozdělení interiktálních úseků na bdělý stav a stav spánku však nemusí zcela odpovídat skutečným polysomnografickým fázím. Ke spolehlivému rozpoznání reprezentativních úseků iEEG by bylo zapotřebí vyšetření hodnotících kvalitu a hloubku spánku, což je souběžně s iEEG monitorací obtížně realizovatelné. Nicméně nejoptimálnější prediktivní model vychází z kombinace záznamu bdění i spánku, proto se striktní definice úseků spánku a bdění nejeví nutnou.

Použitý detektor IED vykazuje minimální chybovost 2.4 ± 2.4 (1.5) $\text{IED} \cdot \text{min}^{-1}$ [16], přičemž však velká část falešně pozitivních detekcí byla následně vyřazena během klastrování a vizuální kontroly. Nicméně ne vždy lze fyziologickou a patologickou aktivitu spolehlivě odlišit [17], čímž mohou být do hodnocení dynamiky klastrů zavedeny náhodné prvky – náhodně se chovající klastry. Tím může dojít ke zkreslení, kdy pacienti s FCD typem II s nízkou frekvencí výskytu IED mohou vykazovat vyšší modularitu, čímž se přiblíží klasifikaci k FCD typu I a naopak u FCD typu I s vysokou frekvencí výskytu IED.

Ačkoliv soubor 44 pacientů z jednoho centra je poměrně velký, bylo by vhodné výsledky práce zreplikovat v rámci multicentrické studie, čímž by došlo k eliminaci možných efektů nahrávacího systému nebo například kontaminace referencí.



Kapitola 5

Závěr

Práce se zabývala popisem organizace iritační zóny dle nezávislého výskytu populací IED (klastřů). Pomocí Markovova modelu byly popsány dynamické vazby mezi klastry IZ a byla potvrzena rozdílnost v charakteru sítě mezi FCD typu I a FCD typu II. Na základě parametrizace sítí byl sestaven prediktivní model schopný odlišení jednotlivých typů FCD se 71 % úspěšností v křížové validaci. Výsledky práce mohou pomoci k předoperační predikci histologického nálezu epileptogenní léze a přispět tak ke zlepšení plánování epileptochirurgického výkonu.



Literatura

- [1] ANDERSON, T. W. and GOODMAN, L. A. *Statistical Inference about Markov Chains*, In: *The Annals of Mathematical Statistics* [online]. March 1957, 28(1), s.89-110. [cit. 20.3.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1214/aoms/1177707039>
- [2] BARNOVÁ, J. *Popis epileptické sítě pomocí distribuce interiktálních výbojů* [online]. Praha, 2020. Bakalářská práce. ČVUT v Praze, Fakulta elektrotechnická, Katedra řídicí techniky. [cit. 10.3.2022]. Dostupné z: <https://dspace.cvut.cz/handle/10467/87651>
- [3] BARTOLOMEI, F., TRÉBUCHON, A., BONINI, F. et al. *What is the concordance between the seizure onset zone and the irritative zone? A SEEG quantified study*. In: *Clinical Neurophysiology* [online]. February 2016, 127(2), s.1157-1162. [cit. 10.4.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.10.029>
- [4] BLÜMCKE, I., THOM, M., ARONICA, E. et al. *The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission*. In: *Epilepsia* [online]. November 2010, 52(1), s. 158-174. [cit. 6.3.2022]. Dostupné z <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x>
- [5] BRÁZDIL M., HADAČ J. a MARUSIČ P. *Farmakorezistentní epilepsie*. 2., dopl. a aktualiz. vyd. v Praze: Triton, 2011. ISBN 978-80-7387-495-7.
- [6] CARDINALE, F., CASACELI, G., RANERI, F. et al. *Implantation of Stereoelectroencephalography Electrodes: A Systematic Review*. In: *Journal of Clinical Neurophysiology* [online]. December 2016, 33(6), s.490-502. [cit. 1.4.2022]. Dostupné z <https://doi.org/10.1097/WNP.000000000000249>

- [7] CORDEIRO, I. M., ELLENRIEDER, N., ZAZUBOVITS, N. et al. *Sleep influences the intracerebral EEG pattern of focal cortical dysplasia*. In: *Epilepsy Research*. July 2018, 113, s. 132-139. [cit. 30.3.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.03.014>
- [8] DASH, D. P., KOLEKAR, M. H. and JHA, K. *Multi-channel EEG based automatic epileptic seizure detection using iterative filtering decomposition and Hidden Markov Model*. In: *Computers in Biology and Medicine* [online]. January 2020, 116. [cit. 11.4.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2019.103571>
- [9] DURBIN, R., EDDY, S. R., KROGH, A. et al. *Biological Sequence Analysis: Probabilistic Models of Proteins and Nucleic Acids* [online]. Cambridge University Press, 1998. [cit. 18.3.2022]. ISBN 9780521620413. Dostupné z: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=e000xww&an=304530&scope=site>
- [10] FERNÁNDEZ, A., GARCÍA, S., GALAR, M. et al. *Learning from Imbalanced Data Sets* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2018. [cit. 12.4.2022]. ISBN 978-3-319-98073-7. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-98074-4>
- [11] FISHER, R.S., ACEVEDO, C., ARZIMANOGLU, A. et al. *ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy*. In: *Epilepsia* [online]. April 2014, 55(4), s.475-482. [cit. 2.3.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- [12] HOSMER, D., LEMESHOW, S. and STURDIVANT, R. X. *Applied Logistic Regression* [online]. 3. vyd. New Jersey: Wiley, 2013. [cit. 12.4.2022]. ISBN 9780470582473. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/9781118548387>
- [13] CHANG, W-C., KUDLÁČEK, J., HLINKA, J. et al. *Loss of neuronal network resilience precedes seizures and determines the ictogenic nature of interictal synaptic perturbations*, In: *Nature Neuroscience* [online]. November 2018, 21(12), s.1742-1752. [cit. 13.3.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0278-y>
- [14] CHASSOUX, F., DEVAUX, B., LANDRÉ, E. et al. *Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia: A 3D approach to delineating the dysplastic cortex*. In: *Brain* [online]. August 2000, 123(8), s.1733-1751. [cit. 7.3.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/brain/123.8.1733>
- [15] JANČA, R. *Analýzy intrakraniálního EEG signálu* [přednáška]. In: *SAMI - Signal Analysis, Modelling and Interpretation* [online]. Praha: ČVUT v Praze, 2018. [cit. 14.3.2022]. Dostupné z: http://sami.fel.cvut.cz/bsg/cv_iEEG/BSG_2018_web.pdf

- [16] JANČA, R., JĚŽDÍK, P., ČMEJLA, R. et al. *Detection of Interictal Epileptiform Discharges Using Signal Envelope Distribution Modeling: Application to Epileptic and Non-Epileptic Intracranial Recordings*. In: *Brain Topography* [online]. June 2014, 28(1), s. 172-183. [cit. 23.3.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10548-014-0379-1>
- [17] JANČA, R., KRŠEK, P., JĚŽDÍK, P. et al. *The Sub-Regional Functional Organization of Neocortical Irritative Epileptic Networks in Pediatric Epilepsy*. In: *Frontiers in Neurology* [online]. March 2018, 9. [cit. 13.3.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00184>
- [18] KIM, S. H. and CHOI, J. *Pathological Classification of Focal Cortical Dysplasia (FCD): Personal Comments for Well Understanding FCD Classification*. In: *Journal of Korean Neurosurgical Society* [online]. May 2019, 62(3), s.288-295. [cit. 7.3.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3340/jkns.2019.0025>
- [19] KRŠEK, P., MATON, B., JAYAKAR, P. et al. *Incomplete resection of focal cortical dysplasia is the main predictor of poor postsurgical outcome*. In: *Neurology* [online]. January 2009, 72(3), s.217-223. [cit. 7.3.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000334365.22854.d3>
- [20] KRŠEK, P. MATON, B., KORMAN, B. et al. *Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia*. In: *Annals of Neurology* [online]. June 2008, 63(6), s.758-769. [cit. 3.3.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/ana.21398>
- [21] KUHN, M. and JOHNSON, K. *Applied Predictive Modeling* [online]. New York: Springer-Verlag New York, 2013. [cit. 12.4.2022]. ISBN 978-1-4614-6848-6. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6849-3>
- [22] LAMBERINK, H. J., OTTE, W. M., BLÜMCKE, I. et al. *Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study*. In: *The Lancet Neurology* [online]. September 2020, 19(9), s.748-757. [cit. 10.4.2022]. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30220-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30220-9)
- [23] LEICHT, E. A. and NEWMAN, M. E. J. *Community Structure in Directed Networks*, In: *Physical Review Letters* [online]. March 2008, 100(11). [cit. 17.3.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.100.118703>
- [24] MARUSIČ, P., NAJM, I. M., YING, Z. et al. *Focal Cortical Dysplasias in Eloquent Cortex: Functional Characteristics and Correlation with MRI and Histopathologic Changes*. In: *Epilepsia* [online]. January 2002, 43(1), s.27-32. [cit. 12.4.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.00801.x>

- [25] MATHWORKS. *Statistics and Machine Learning Toolbox, MATLAB 2019b* [software]. September 2019. [access 24. 2. 2020]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/products/statistics.html>
- [26] *Nonparametric Cohen's d-consistent effect size* [online]. Andrey Akinshin. [cit. 26.3.2022]. Dostupné z: <https://aakinshin.net/posts/nonparametric-effect-size/>
- [27] REIF, P. S., STRZELCZYK, A. and ROSENOW, F. *The history of invasive EEG evaluation in epilepsy patients*. In: *Seizure* [online]. April 2016, 41, s.191-195. [cit. 15.3.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.04.006>
- [28] ROSENOW, F. and LUDERS, H. *Presurgical evaluation of epilepsy*. In: *Brain* [online]. October 2001, 124(9), s.1683-1700. [cit. 8.3.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/brain/124.9.1683>
- [29] RUBINOV, M. and SPORNS, O., MATHWORKS *Brain Connectivity Toolbox* [software]. March 2019. [access 20.10.2021]. Dostupné z: <https://sites.google.com/site/bctnet/>
- [30] RUBINOV, M. and SPORNS, O. *Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations*, In: *NeuroImage* [online]. September 2010, 52(3), s.1059-1069. [cit. 19.3.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- [31] SHALA, L. *Klasifikace typu fokální kortikální dysplázie dle interiktální aktivity v invazivním EEG* [online]. Praha, 2020. Diplomová práce. ČVUT v Praze, Fakulta elektrotechnická, Katedra kybernetiky. [cit. 13.4.2022]. Dostupné z: <https://dspace.cvut.cz/handle/10467/88074>
- [32] SHETH, R. D., STAFSTROM, C. E. and HSU, D. *Nonpharmacological Treatment Options for Epilepsy*. In: *Seminars in Pediatric Neurology* [online]. June 2005, 12(2), s.106-113. [cit. 2.3.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.spen.2005.03.005>
- [33] SIRVEN, J. I. *Epilepsy: A spectrum disorder*. In: *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [online]. September 2015, 5(9). [cit. 2.3.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022848>
- [34] SISODIYA, S. M., FAUSER, S., CROSS, J. H. et al. *Focal cortical dysplasia type II: biological features and clinical perspectives*. In: *The Lancet Neurology* [online]. September 2009, 8(9), s.830-843. [cit. 6.3.2022]. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70201-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70201-7)
- [35] TASSI, L., GARBELLI, R., COLOMBO, N. et al. *Type I focal cortical dysplasia: surgical outcome is related to histopathology*. In: *Epileptic Disorders* [online]. September 2010, 12(3), s.181-191. [cit. 3.3.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1684/epd.2010.0327>

- [36] THORNTON, R., VULLIEMOZ S., RODIONOV, R. et al. *Epileptic networks in focal cortical dysplasia revealed using electroencephalography-functional magnetic resonance imaging*. In: *Annals of Neurology* [online]. November 2011, 70(5), s.822-837. [cit. 13.3.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/ana.22535>
- [37] UNG, H., CAZARES, Ch., NANIVADEKAR, A. et al. *Interictal epileptiform activity outside the seizure onset zone impacts cognition*. In: *Brain* [online]. August 2017, 140(8), s.2157-2168. [cit. 18.4.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/brain/awx143>
- [38] VAROTTO, G., TASSI, L., FRANCESCHETTI, s. et al. *Epileptogenic networks of type II focal cortical dysplasia: A stereo-EEG study*. In: *NeuroImage* [online]. July 2012, 61(3), s.591-598. [cit. 10.4.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.090>
- [39] VYBULKA, J. *Klasifikace fokální kortikální dysplazie z invazivního EEG* [online]. Praha, 2019. Bakalářská práce. ČVUT v Praze, Fakulta elektrotechnická, Katedra teorie obvodů. [cit. 13.4.2022]. Dostupné z: <https://dspace.cvut.cz/handle/10467/82768>
- [40] ZHANG, S., CAO, C., QUINN, A. et al. *Dynamic analysis on simultaneous iEEG-MEG data via hidden Markov model*. In: *NeuroImage* [online]. June 2021, 233. [cit. 11.4.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117923>
- [41] ZHANG, Z., ZHANG, J. and JORDAN, I. K. *A Big World Inside Small-World Networks*. In: *PLoS ONE* [online]. May 2009, 4(5). [cit. 11.4.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005686>
- [42] ZIJLMANS, M., ZWEIPHENNING, W. and KLINK, N. *Changing concepts in presurgical assessment for epilepsy surgery*. In: *Nature Reviews Neurology* [online]. July 2019, 15(10), s.594-606. [cit. 10.3.2022]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0224-y>



Příloha A

Podrobné výsledky

Dále jsou pro každého pacienta uvedeny počty klastrů IZ (zavádějící faktor) a výsledky výpočtu síťových parametrů definovaných z přechodových matic Markovova řetězce vzhledem k cirkadiánnímu charakteru záznamu.

ID	Typ FCD	Počet klastrů	denní záznam				noční záznam				denní + noční záznam			
			Q	C	E	R	Q	C	E	R	Q	C	E	R
P005	IIa	8	0.1241	0.0680	0.8914	0.2397	0.2152	0.0710	0.9044	0.3309	0.2008	0.0709	0.9022	0.3152
P012	IIb	3	0.0710	0.1467	0.7141	0.4043	0.1328	0.1896	0.7222	0.4443	0.1259	0.1863	0.7203	0.4406
P017	IIb	4	0.1113	0.1016	0.7871	0.3613	0.2102	0.0800	0.8241	0.4470	0.1857	0.0899	0.8164	0.4336
P030	IIb	3	0.2360	0.1756	0.7750	0.5499	0.2641	0.1872	0.7987	0.5975	0.2668	0.1856	0.8001	0.6001
P033	Ib	11	0.1474	0.0385	0.8803	0.2152	0.1720	0.0414	0.7937	0.2294	0.1561	0.0349	0.8952	0.2260
P036	IIb	8	0.0933	0.0651	0.8862	0.2037	0.0808	0.0576	0.8654	0.1846	0.0857	0.0619	0.8857	0.1996
P038	IIb	9	0.0850	0.0586	0.8539	0.1698	0.0905	0.0605	0.7682	0.1692	0.0796	0.0543	0.8687	0.1735
P046	IIa	4	0.1775	0.1404	0.8092	0.4275	0.2000	0.1317	0.8155	0.4466	0.1968	0.1355	0.8156	0.4468
P060	Ib	4	0.1789	0.1498	0.8026	0.4046	0.4462	0.0705	0.8987	0.6962	0.3526	0.0967	0.8675	0.6026
P063	Ib	3	0.1615	0.2358	0.7428	0.4857	0.4022	0.1163	0.8677	0.7355	0.3578	0.1371	0.8456	0.6911
P066	IIb	7	0.1067	0.0728	0.8127	0.2286	0.1193	0.0720	0.8114	0.2344	0.1077	0.0678	0.8367	0.2393
P068	Ia	9	0.1921	0.0441	0.8435	0.2367	0.2159	0.0445	0.8509	0.2183	0.2007	0.0412	0.8791	0.2279
P074	IIa	8	0.0457	0.0562	0.8148	0.1462	0.0556	0.0440	0.8195	0.1695	0.0514	0.0480	0.8533	0.1583
P075	IIb	5	0.0849	0.1252	0.8193	0.2773	0.0941	0.0792	0.7962	0.2811	0.1015	0.1042	0.8244	0.2974
P078	Ia	9	0.1115	0.0419	0.8815	0.2135	0.1385	0.0339	0.8568	0.2321	0.1244	0.0381	0.8899	0.2262
P079	Ia	2	0.0162	0.0000	0.5162	0.5162	0.0171	0.0000	0.5171	0.5171	0.0168	0.0000	0.5168	0.5168
P084	Ib	5	0.0763	0.1220	0.8191	0.2763	0.0515	0.1256	0.8122	0.2489	0.0589	0.1249	0.8142	0.2570
P087	IIb	5	0.0774	0.1181	0.8158	0.2633	0.0730	0.1429	0.8175	0.2699	0.0864	0.1321	0.8213	0.2852
P097	Ib	6	0.1437	0.0709	0.7766	0.2202	0.1301	0.0796	0.8139	0.2390	0.1449	0.0709	0.8329	0.2455
P110	Ib	5	0.1670	0.0769	0.7117	0.3595	0.1905	0.0910	0.6880	0.3818	0.1713	0.0634	0.7690	0.3695
P119	IIb	3	0.0096	0.2812	0.6676	0.3351	0.0011	0.2725	0.6592	0.3183	0.0049	0.2780	0.6648	0.3295
P125	IIb	5	0.0609	0.0769	0.7635	0.2451	0.0528	0.0482	0.6493	0.2528	0.0648	0.0631	0.7936	0.2545
P127	Ic	4	0.1475	0.1263	0.7992	0.3975	0.0959	0.0938	0.7866	0.3448	0.1496	0.1138	0.7999	0.3996
P133	Ia	6	0.1076	0.0721	0.8488	0.2439	0.1451	0.0770	0.8522	0.2496	0.1267	0.0743	0.8508	0.2468
P143	Ia	7	0.3223	0.0608	0.6025	0.4154	0.2782	0.0516	0.8787	0.4170	0.3161	0.0507	0.8857	0.4590
P144	IIb	4	0.0715	0.0785	0.7377	0.3193	0.1021	0.0850	0.7545	0.3403	0.0832	0.0810	0.7446	0.3277
P147	IIb	4	0.1993	0.1176	0.8045	0.4135	0.1450	0.1270	0.7983	0.3950	0.1728	0.1222	0.8025	0.4074
P150	IIb	5	0.1089	0.0532	0.8285	0.3071	0.1547	0.0456	0.8389	0.3547	0.1412	0.0479	0.8353	0.3412
P155	Ia	8	0.1911	0.0822	0.6232	0.1852	0.1366	0.0646	0.8540	0.2350	0.1364	0.0648	0.8537	0.2341
P160	IIb	7	0.0218	0.0547	0.7844	0.1166	0.1653	0.0599	0.8566	0.2835	0.1057	0.0553	0.8729	0.2082
P162	IIb	1	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
P163	IIb	2	0.0049	0.0000	0.5049	0.5049	0.0416	0.0000	0.5416	0.5416	0.0242	0.0000	0.5242	0.5242
P165	IIb	8	0.0837	0.0498	0.7895	0.1810	0.0694	0.0494	0.8763	0.1877	0.0746	0.0439	0.8892	0.1930
P170	Ia	4	0.2125	0.1200	0.8191	0.4574	0.1680	0.1267	0.8060	0.4180	0.2002	0.1236	0.8167	0.4502
P176	IIb	8	0.0688	0.0366	0.8426	0.1825	0.1355	0.0405	0.8401	0.2410	0.0936	0.0363	0.8817	0.2086
P177	Ia	6	0.4388	0.0214	0.6577	0.6055	0.3275	0.0310	0.8317	0.4942	0.3692	0.0232	0.8905	0.5359
P179	Ia	5	0.1599	0.1366	0.6654	0.2996	0.4255	0.0491	0.8548	0.6255	0.3087	0.0708	0.8239	0.5041
P183	Ia	7	0.1633	0.0726	0.7645	0.3025	0.2230	0.0688	0.8142	0.3527	0.2071	0.0684	0.8106	0.3371
P185	IIb	8	0.1954	0.0468	0.8468	0.2306	0.2092	0.0439	0.9007	0.2288	0.2010	0.0428	0.9085	0.2275
P186	IIb	3	0.0985	0.1669	0.7148	0.4295	0.1122	0.1728	0.7228	0.4456	0.1076	0.1711	0.7205	0.4409
P193	Ic	1	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
P198	IIb	3	0.2072	0.0911	0.7834	0.5405	0.1473	0.1121	0.7403	0.4807	0.1754	0.1008	0.7588	0.5087
P209	IIb	1	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
P222	Ia	6	0.2321	0.0732	0.8795	0.3973	0.2570	0.0733	0.8677	0.4236	0.2439	0.0722	0.8821	0.4105

Příloha B

Obsah přiloženého CD

