

České vysoké učení technické v Praze
Fakulta elektrotechnická

Katedra teorie obvodů



Morfologie interiktálních výbojů u fokální kortikální dysplazie

Morphology of interictal discharges in focal cortical dysplasia

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Vypracoval: Anna Kučerová
Studijní program: Lékařská elektronika a bioinformatika
Vedoucí práce: Ing. Radek Janča, Ph.D.
Rok: 2024

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Kučerová** Jméno: **Anna** Osobní číslo: **511171**
Fakulta/ústav: **Fakulta elektrotechnická**
Zadávací katedra/ústav: **Katedra teorie obvodů**
Studijní program: **Lékařská elektronika a bioinformatika**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Morfologie interiktálních výbojů u fokální kortikální dysplazie

Název bakalářské práce anglicky:

Morphology of interictal discharges in focal cortical dysplasia

Pokyny pro vypracování:

Nejčastější příčinou fokální farmakorezistentní epilepsie jsou malformace kortikálního vývoje. Typ malformace ovlivňuje velikost a charakter epileptogenní léze, jež je cílem epileptochirurgické léčby. Elektrografická aktivity této tkáně může odrážet i její histologický charakter, jehož znalost přispívá k optimální volbě a plánování neurochirurgického výkonu. Analýzou intrakraniálního EEG (iEEG) se pokuste nalézt elektrografické biomarkery popisující typy fokální kortikální dysplazie.

- 1) Ze záznamů iEEG extrahujte interiktální epileptiformní výboje (IED)
- 2) Parametrizujete jednotlivé IED v časové i frekvenční oblasti
- 3) Statisticky porovnejte parametry IED v jednotlivých kanálech iEEG s epileptogenní lézí a jejím histologickým charakterem
- 4) Navrhněte klasifikátor typů FCD, proveďte křížovou validaci

Seznam doporučené literatury:

- [1] Guth, Tim A., et al. "Interictal spikes with and without high-frequency oscillation have different single-neuron correlates." *Brain* 144.10 (2021): 3078-3088.
- [2] Janca, Radek, et al. "Distinct patterns of interictal intracranial EEG in focal cortical dysplasia type I and II." *Clinical Neurophysiology* 151 (2023): 10-17.
- [3] Janca, Radek, et al. "The sub-regional functional organization of neocortical irritative epileptic networks in pediatric epilepsy." *Frontiers in neurology* 9 (2018): 184.
- [4] Najm, Imad, et al. "The ILAE consensus classification of focal cortical dysplasia: an update proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission." *Epilepsia* 63.8 (2022): 1899-1919.

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: **06.02.2024**

Termín odevzdání bakalářské práce: **24.05.2024**

Platnost zadání bakalářské práce: **21.09.2025**

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

Studentka bere na vědomí, že je povinna 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 studentky

Prohlášení

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

V Praze dne 24. května 2024

.....
Anna Kučerová

Poděkování

Děkuji Neurologické klinice a Klinice dětské neurologie v Centru pro epilepsie FN Motol, za poskytnutá data. Děkuji vedoucímu práce Ing. Radku Jančovi, Ph.D. za odborné vedení bakalářské práce a za cenné rady v průběhu jejího vypracování.

Anna Kučerová

Název práce:

Morfologie interiktálních výbojů u fokální kortikální dysplazie

Autor: Anna Kučerová

Studijní program: Lékařská elektronika a bioinformatika

Druh práce: Bakalářská práce

Vedoucí práce: Ing. Radek Janča, Ph.D.
katedra teorie obvodů FEL

Abstrakt:

Nejčastější příčinou fokální farmakorezistentní epilepsie jsou malformace kortikálního vývoje, konkrétně fokální kortikální dysplazie (FCD). Typ malformace ovlivňuje velikost a charakter epileptogenní léze, jež je cílem epileptochirurgické léčby. Elektrografická aktivita epileptogenní léze může odrážet i její histologický charakter, jehož znalost přispívá k optimální volbě a plánování neurochirurgického výkonu. Cílem práce bylo na základě parametrizace mimozáchvatových epileptiformních výbojů (IED) v předoperačním iEEG pacientů trpících farmakorezistentní epilepsií s FCD lézí rozlišit FCD podtypy a vytvořit klasifikátor, který by umožnil předoperační rozlišení FCD podtypů. Z iEEG záznamů 45 pacientů byly dle dříve publikovaných metod extrahovány IED. IED byly parametrizovány v časové a frekvenční oblasti. Sledované parametry byly statisticky porovnány mezi skupinami pacientů s FCD I a II. Práce prokázala statisticky signifikantní rozdíl mezi délkou trvání IED u FCD I a II během spánku ($p = 0,0123$). Parametrizace IED umožnila sestavení klasifikátoru schopného rozlišit FCD I a II s až 72% úspěšností v křížové validaci.

Klíčová slova: fokální kortikální dysplazie, iEEG, IED, HFO

Title:

Morphology of interictal discharges in focal cortical dysplasia

Abstract: The most common cause of focal pharmacoresistant epilepsy are malformations of cortical development, specifically focal cortical dysplasia (FCD). The type of malformation affects the size and character of the epileptogenic lesion, which is the goal of epilepsy surgical treatment. The electrographic activity of epileptogenic lesion can also reflect its histological character, the knowledge of which contributes to the optimal selection and planning of neurosurgical procedures. The aim of the study was to differentiate FCD subtypes based on the parameterization of interictal epileptiform discharges (IEDs) in preoperative iEEG of patients suffering from pharmacoresistant epilepsy with FCD lesions and to create a classifier that would allow preoperative differentiation of FCD subtypes. IEDs were extracted from the iEEG records of 45 patients according to previously published methods. IEDs were parameterized in the time and frequency domains. The monitored parameters were statistically compared between groups of patients with FCD I and II. The study showed a statistically significant difference between the duration of IEDs in FCD I and II during sleep ($p = 0.0123$). The parameterization of IEDs enabled the construction of a classifier capable of distinguishing between FCDs I and II with up to 72% success in cross-validation.

Key words: focal cortical dysplasia, iEEG, IED, HFO

Obsah

Seznam použitých zkratk	xi
Seznam obrázků	xii
1 Úvod	1
1.1 Epilepsie	1
1.1.1 Fokální kortikální dysplazie	2
1.1.2 Koncept epileptických zón	3
1.2 Elektroencefalografie	4
1.2.1 Invazivní elektroencefalografie	4
1.3 Charakteristické vzorce EEG u pacientů trpících fokální kortikální dysplazií . . .	6
1.3.1 Interiktální epileptiformní výboje	6
1.3.2 Vysokofrekvenční oscilace	7
1.4 Motivace	9
1.4.1 Testované hypotézy	9
2 Data a metody	11
2.1 Data pacientů	11
2.2 Zpracování iEEG	13
2.2.1 Předzpracování iEEG	14
2.2.2 Detekce a parametrizace IED	14
2.3 Statistická analýza	17
2.3.1 Mannův-Whitneyho dvouvýběrový test	17
2.3.2 Velikost účinku - Cohenovo d	18
2.3.3 Boxplot	18
2.3.4 Metoda podpurných vektorů	20
2.3.5 Křížová validace	21
3 Výsledky	23
3.1 Parametrizace IED	23
3.1.1 Doba trvání průměrných interiktálních výbojů	27
3.1.2 Maximální hodnota magnitudového spektra ve vysokofrekvenčním pásmu	29
3.1.3 Bdění	29
3.1.4 Spánek	29
3.1.5 Bdění a spánek	30
3.1.6 Podíl maximálních hodnot magnitudového spektra	31
3.2 Klasifikátor typů FCD	33
4 Diskuze	35
5 Závěr	37

Seznam použitých zkratek

CT	počítačová tomografie	computed tomography
ECoG	elektrokortikografie	electrocorticography
EEG	encefalografie	encephalography
EK	elokventní kůra	eloquent cortex
EZ	epileptogenní zóna	epileptogenic zone
FCD	fokální kortikální dysplazie	focal cortical dysplasia
FDG-PET	PET s fluorodeoxyglukózou	fluorodeoxyglucose PET
HFO	vysoko frekvenční oscilace	high frequency oscillation
IED	interiktální epileptiformní výboj	interictal epileptiform discharge
iEEG	invazivní encefalografie	invasive encephalography
ILAE	Mezinárodní liga proti epilepsii	International League Against Epilepsy
IZ	iritační zóna	iritative zone
MA	filtr klouzavých průměrů	moving average
MLE	metoda maximální věrohodnosti	maximum likelihood estimation
MRI	magnetická rezonance	magnetic resonance imaging
PET	pozitronová emisní tomografie	positron emission tomography
SEEG	stereoencefalografie	stereoencephalography
SISCOM	subtrakce iktálního a interiktálního SPECT koregistrovaná s MRI snímky	subtraction ictal SPECT co-registered to MRI
SOZ	zóna počátku záchvatu	seizure onset zone
SPECT	výpočetní tomografie	single-photon emission computed tomography
SVM	metoda podpůrných vektorů	support vector machines

Seznam obrázků

1.1	Přehled jednotlivých typů a podtypů fokální kortikální dysplazie [7].	2
1.2	Porovnání normálně vyvinuté mozkové struktury a struktury typické pro fokální kortikální dysplazii. Převzato z [8].	2
1.3	Koncept epileptických zón, převzato od vedoucího práce.	3
1.4	Zavedení ECoG elektrod, převzato od vedoucího práce.	5
1.5	Ukázka zavedení SEEG elektrod do hloubky mozku, převzato od vedoucího práce.	5
1.6	Typické průběhy interiktálních epileptiformních výbojů. V čase nula nastává maximum výboje.	6
1.7	Rozdíl ve vysokofrekvenční komponentě potencionálních patologických a nepatologických IED. Převzato a upraveno z [16].	7
1.8	A: předpokládaný vzorec fyziologických a B: patologických HFO. Převzato a upraveno z [19].	8
2.1	Schéma provedené analýzy mimozáchvatových iEEG záznamů.	13
2.2	Algoritmus detektoru hrotů. Převzato a upraveno z [22].	15
2.3	Blokové schéma algoritmu na určení délky trvání IED.	16
2.4	Škálogram. Převzato a upraveno z [23].	17
2.5	Grafická vizualizace dat pomocí boxplotu.	19
2.6	Ilustrační příklad základní verze algoritmu SVM při klasifikaci do dvou tříd.	20
3.1	Doba trvání průměrných interiktálních výbojů u FCD I a II během bdění.	27
3.2	Doba trvání průměrných interiktálních výbojů u FCD I a II během spánku.	27
3.3	Doba trvání průměrných interiktálních výbojů u FCD I a II vyhodnocena na záznamech z bdění a spánku dohromady.	28
3.4	Maximální hodnota magnitudového spektra v HFO frekvenční oblasti průměrných interiktálních výbojů u FCD I a II během bdění.	29
3.5	Maximální hodnota magnitudového spektra v HFO frekvenční oblasti průměrných interiktálních výbojů u FCD I a II během spánku.	30
3.6	Maximální hodnota magnitudového spektra v HFO frekvenční oblasti průměrných interiktálních výbojů u FCD I a II během bdění a spánku.	30
3.7	Podíl maximálních hodnot magnitudového spektra v HFO a IED frekvenčních oblastech průměrných interiktálních výbojů u FCD I a II během bdění.	31
3.8	Podíl maximálních hodnot magnitudového spektra v HFO a IED frekvenčních oblastech průměrných interiktálních výbojů u FCD I a II během spánku.	32

3.9	Podíl maximálních hodnot magnitudového spektra v HFO a IED frekvenčních oblastech průměrných interiktálních výbojů u FCD I a II vyhodnocen na záznamech z bdění a spánku dohromady.	32
-----	---	----

Kapitola 1

Úvod

1.1 Epilepsie

Epilepsie je komplexní neurologické onemocnění projevující se spontánními a opakovanými epileptickými záchvaty. Epileptické záchvaty jsou vysoce variabilní ve svých projevech a intenzitě. Záchvaty mohou ovlivnit jakýkoli mozkový proces. Může dojít ke ztrátě vědomí, ztrátě pozornosti, zmatenosti, neovladatelným svalovým záškubům, křečím a také k psychologickým symptomům jako je strach či úzkost. Mohou trvat pár sekund až několik minut. Záchvaty mohou přetrvat celý život nebo s postupem času zcela vymizet. Příčiny záchvatů jsou různorodé, mohou být vrozené i získané. U více než poloviny případů příčinu původu epilepsie nedokážeme zjistit [1]. Epilepsie je jednou z nejčastějších neurologických poruch, ve vyspělých zemích postihuje přibližně 0,5 - 1 % populace [2]. V České republice jí trpí přibližně 80 000 obyvatel. Ovlivňuje lidi všech pohlaví, ras a stáří.

Při léčbě epilepsie se postupuje následovně. Nejprve se pacientovi doporučuje upravit svůj životní styl – zavedení diety, dostatečné množství spánku, omezení stresových situací a provokací. Pacientům se nasazuje antiepileptická medikace, která buď tlumí mozkovou aktivitu nebo reguluje a moduluje synaptické přenosy tak, aby mozek správně fungoval, čímž dojde k částečnému potlačení až vymizení epileptických záchvatů.

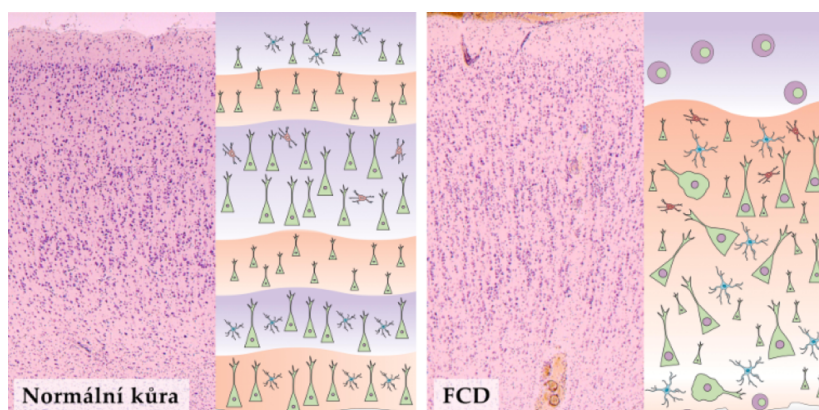
Farmakoterapie však zabírá jen u přibližně 2/3 pacientů [2]. Zbylou 1/3 pacientů označujeme jako farmakorezistentní. Malá skupina farmakorezistentních pacientů trpí tzv. lesionální epilepsií, což je případ, kdy epilepsii způsobuje prostorově ohraničená oblast mozku, při jejímž úspěšném odstranění dojde k vymizení záchvatů. U farmakorezistentních jedinců s lesionální epilepsií se přistupuje k chirurgickému odstranění nebo funkčnímu odpojení oblasti zodpovědné za záchvaty, což může mít za následek snížení četnosti záchvatů a zlepšení kvality života. Úspěšnost resekčních výkonů se pohybuje kolem 50-70 % [3]. Úspěšnost závisí na typu epilepsie a na tom, zda byla oblast kompletně odstraněna. Resekci lze provést pouze u pacientů, u kterých léze nezasahuje do částí mozku obstarávající některou z životně důležitých funkcí. Existuje několik různých typů epilepsie, jednou z nich je fokální kortikální dysplazie (FCD).

1.1.1 Fokální kortikální dysplazie

Fokální kortikální dysplazie (FCD) představuje skupinu mozkových poruch, které se vyznačují abnormálními formacemi mozkové kůry. Některé neurony jsou špatně zapojené a generují abnormální aktivitu, která narušuje činnost přilehlých a propojených mozkových struktur. Je jedním z nejběžnějších příčin farmakorezistentní epilepsie [4]. V současné době rozlišujeme tři základní podtypy FCD [5]. Podtypy FCD se liší na mikroskopické úrovni, přesnou diagnózu lze potvrdit až po histologickém prozkoumání odoperovaného vzorku mozkové tkáně. Jejich společným znakem je porucha laminace mozkové kůry. Při normálním vývoji jsou jednotlivé vrstvy kůry orientovány horizontálně, ale u FCD jsou orientovány vertikálně. U FCD typu II jsou navíc přítomny také dysmorfnní neurony a balónovité buňky. MRI snímek pacienta s FCD typem II může vykazovat některé typické rysy jako zvýšenou kortikální tloušťku, abnormální gyrifikaci, rozmazání přechodu mezi bílou a šedou hmotou mozkovou a tzv. transmante sign [6]. S typem III jsou spojovány další neurologické abnormality jako například nádory, mrtvice nebo trauma.

FCD typ Ia	abnormální radiální laminace kůry
FCD typ Ib	abnormální tangenciální laminace kůry
FCD typ Ic	abnormální radiální a tangenciální laminace kůry
FCD typ IIa	abnormální laminace kůry s dysmorfnními neurony
FCD typ IIb	abnormální laminace kůry s dysmorfnními neurony a balónovými buňkami
FCD typ IIIa	abnormální laminace kůry ve spánkovém laloku spojená s hipokampální sklerózou
FCD typ IIIb	abnormální laminace kůry spojená s gliovým nebo glioneuronálním nádorem
FCD typ IIIc	abnormální laminace kůry spojená s cévními malformacemi
FCD typ IIId	abnormální laminace kůry spojená s jinou lézí získanou během života (trauma, encefalitida, ischemie)

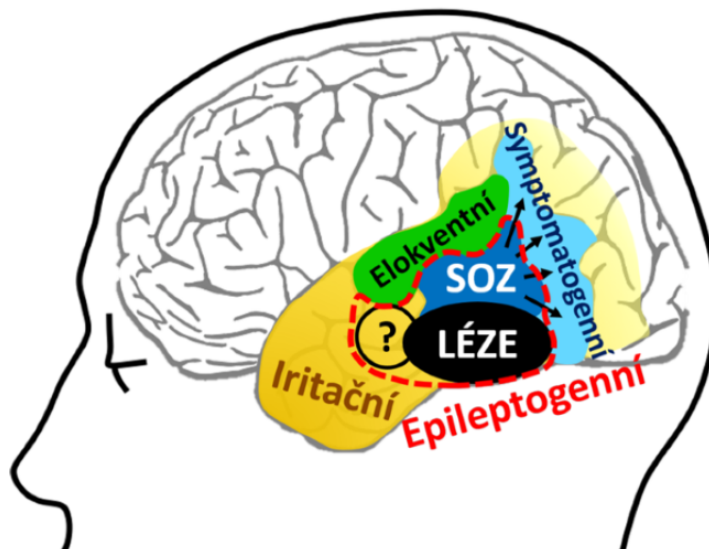
Obrázek 1.1: Přehled jednotlivých typů a podtypů fokální kortikální dysplazie [7].



Obrázek 1.2: Porovnání normálně vyvinuté mozkové struktury a struktury typické pro fokální kortikální dysplazii. Převzato z [8].

1.1.2 Koncept epileptických zón

Pro reprezentaci složité epileptické sítě se využívá koncept epileptických zón [9]. Slouží k vytvoření základní představy a pochopení souvislostí.



Obrázek 1.3: Koncept epileptických zón, převzato od vedoucího práce.

- **Epileptogenní léze** - abnormálně vyvinutá tkáň zodpovědná za primární vznik záchvatů [10].
- **Zóna počátku záchvatu (SOZ)** – tkáň překrývající nebo v těsné blízkosti léze schopná generovat epileptickou aktivitu, která se dále šíří do okolních funkčně propojených oblastí.
- **Symptomatogenní oblast** – oblast, která je při záchvatu zodpovědná za vnější projevy.
- **Elokventní kůra (EK)** – vysoce funkční mozková oblast, která je zodpovědná za kognitivní funkce. Při jejím poškození může dojít k nevratným funkčním deficitům.
- **Iritační zóna (IZ)** – oblast mozku, která se vyznačuje abnormální mozkovou aktivitou i mimo záchvaty, generuje interiktální epileptiformní výboje.
- **Epileptogenní zóna (EZ)** – hypotetická oblast, jejíž resekci či funkčním odpojením dojde k vymizení záchvatů. Je tvořena lézí, SOZ a vysoce iritabilní tkání, která se spoluúčastní záchvatu a za určitých okolností je také dokáže generovat.

Lokalizace epileptogenní zóny je složitý diagnostický proces, pacient musí podstoupit mnoho vyšetření k vytyčení jednotlivých zón [11]. Je důležité přesně ohraničit elokventní kůru, aby nebyly pacientovi způsobeny chirurgickým výkonem funkční deficity. Mezi základní vyšetření patří pacientova celková anamnéza - prodělané choroby, dědičné predispozice. Zkoumají se okolnosti prvního záchvatu. Vyloučí se psychogenní příčiny. Následně se přistupuje k vyšetření pomocí zobrazovacích metod. Strukturální MRI odhalí strukturu mozku a případné novotvary. Funkční vyšetření jako FDG-PET a SPECT upřesní, které mozkové oblasti mají narušený metabolismus. Při SISCO vyšetření se koregistrují SPECT snímky s MRI snímky. Při neuropsychologickém vyšetření může testování kognitivního výkonu a paměti nastínit, kde přibližně nastávají funkční deficity, a tedy i kde se nachází epileptogenní zóna. Pokud je EZ blízko center zodpovědných za kognitivní funkce, EZ snižuje jejich výkonost. Nejzásadnější vyšetření při plánování epileptochirurgického zákroku zejména u pacientů bez viditelné léze na MRI je elektrofyziologické vyšetření.

1.2 Elektroencefalografie

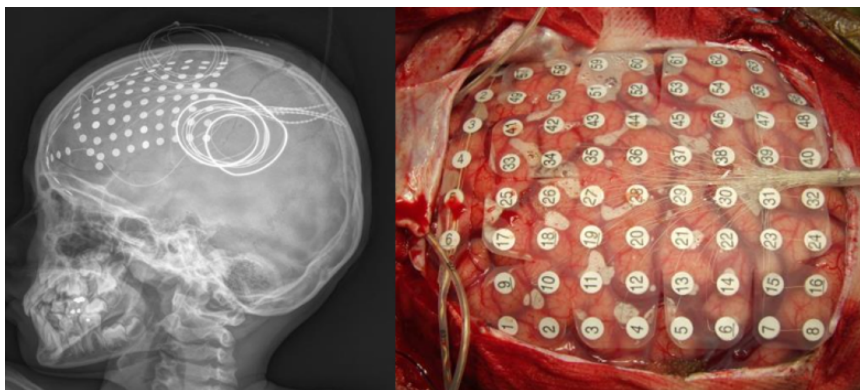
Elektroencefalografie (EEG) je neurologická diagnostická metoda zabývající se záznamem elektrické aktivity generované mozkiem. Při EEG je prostřednictvím elektrod snímána postsynaptická aktivita vyvolaná činností neuronů. Zaznamenané hodnoty jsou následně porovnávány s danou referencí a zaneseny do grafu.

1.2.1 Invazivní elektroencefalografie

Jednou z EEG metod je invazivní nitrolební (intrakraniální) elektroencefalografie (iEEG). Spočívá v zavedení snímacích elektrod přímo do kontaktu s mozkiem [12]. Rozlišujeme dva přístupy, a to elektrokortikografii (ECoG) a stereoencefalografii (SEEG). Počet měřících elektrod se liší v závislosti na nutnosti monitorace suspektních oblastí hypotetické EZ a elokventní kůry, typicky vyšší desítky až stovky. Během záznamu iEEG jsou zároveň pacienti nahráváni na video kvůli zachycení semiologie záchvatu. U farmakorezistentní fokální epilepsie je analýza iEEG zásadní k vymezení hranic EZ a elokventní kůry.

Subdurální kortikografie

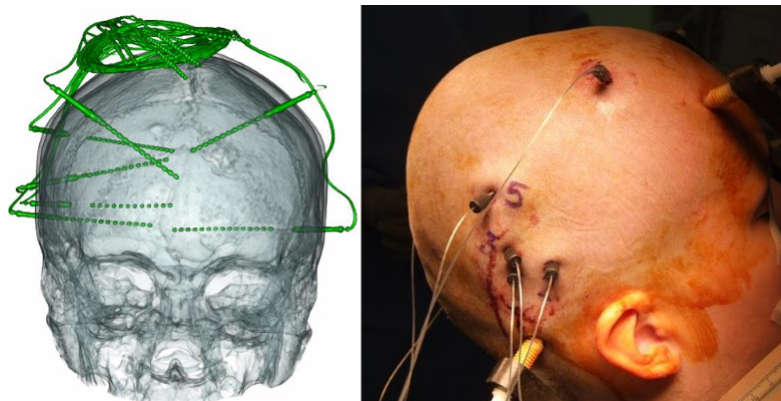
Při ECoG měření se využívají kortikografické pásky/pole s elektrodami, které se pokládají přímo na povrch mozku pod tvrdou plenu mozkovou [13]. Pro vyšetření je tedy nutné provést kraniotomii. Vyšetření shrnuje celkový povrchový potenciál. Subdurální kortikografie byla hojně využívána dříve, v dnešní době se od ní ustupuje u dlouhodobých monitorací a přechází se k stereoencefalografii.



Obrázek 1.4: Zavedení ECoG elektrod, převzato od vedoucího práce.

Stereoencefalografie

Stereoencefalografie spočívá v zavedení intracerebrálních elektrod přes návrť v lebce do hlubokých mozkových struktur [14]. Tyto elektrody jsou typicky přibližně 0,8 mm široké. SEEG elektrody jsou implantovány do předem vytipovaných oblastí na základě důkladné předoperační diagnostiky. Intracerebrální elektrody snímají především lokální potenciál.

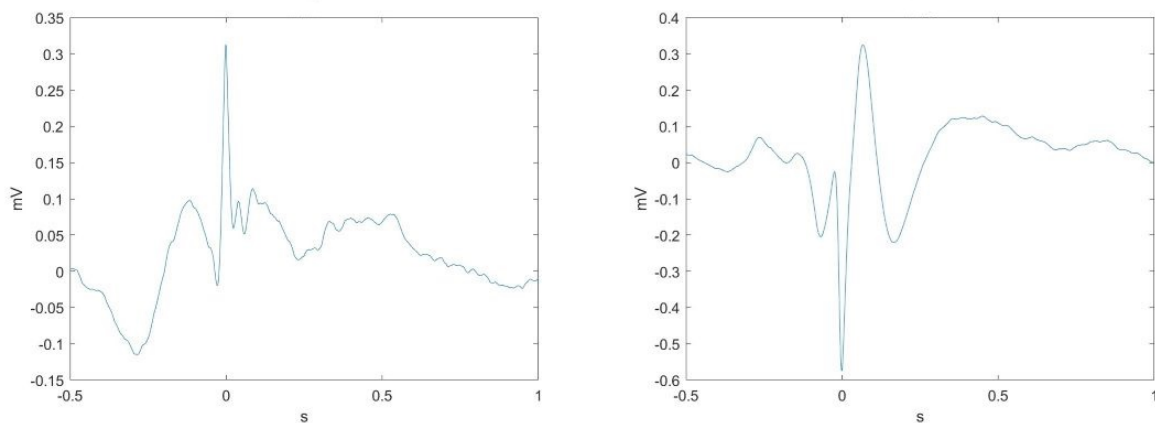


Obrázek 1.5: Ukázka zavedení SEEG elektrod do hloubky mozku, převzato od vedoucího práce.

1.3 Charakteristické vzorce EEG u pacientů trpících fokální kortikální dysplazií

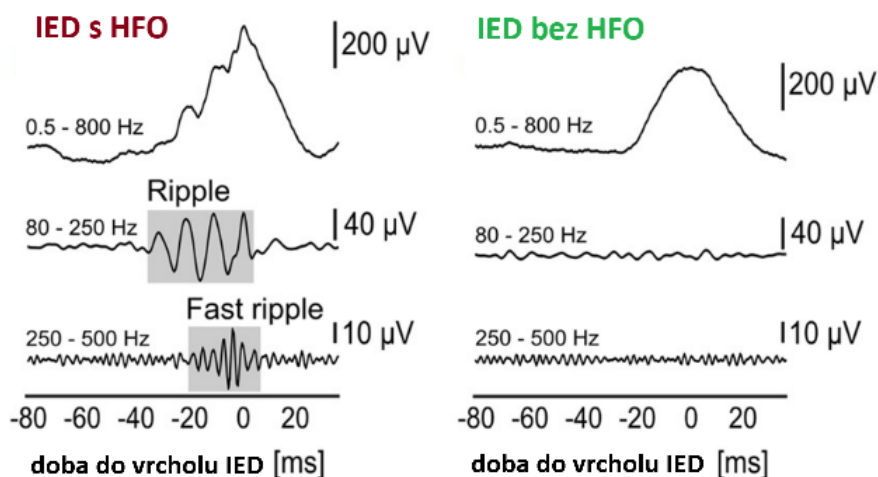
1.3.1 Interiktální epileptiformní výboje

Interiktální epileptiformní výboje, IED, označují elektrofyziologickou aktivitu doprovázející epilepsii. Jedná se o ostrý hrot vyskytující se v mezizáchvatovém EEG záznamu generovaný iritační zónou. Jsou nejvýraznější ve frekvenčním pásmu 10-60 Hz [15]. Jejich doba trvání se pohybuje typicky mezi 20-70 ms u ostrých hrotů a 70-200 ms u ostrých vln.



Obrázek 1.6: Typické průběhy interiktálních epileptiformních výbojů. V čase nula nastává maximum výboje.

Interiktální epileptiformní výboje jsou známé indikátory epileptogenicity, ale postrádají specifčnost k lokalizaci EZ. Není doposud zcela jasné, jakou roli hrají při vzniku záchvatů [16]. Před záchvaty mají někteří pacienti zvýšenou četnost výskytu IED, zatímco jiní ji mají stabilní nebo dokonce sniženou. V současné době se hypotetizuje, že existují dva různé podtypy IEDs, které se liší jak jejich mechanismy vzniku, tak i jejich rolí v generaci a propagaci epileptických záchvatů. Jedná se o IED, které jsou skutečně patologické a pak o ty, které by mohly být méně patologické až dokonce ochranné, tedy zabraňovat záchvatům. Bylo totiž zjištěno, že po IED může nastat období snížené excitability. Jiné práce naopak ukazují, že role výbojů může být dvojitá, mít pro epileptickou síť stabilizační charakter, ale za určitých okolností mohou záchvaty spouštět [17]. Nedávné studie nasvědčují, že vysoce patologické IED (nebo tkáň je generující) jsou charakterizovány vysokofrekvenční oscilací (HFO), které by mohly být zapojeny do samotné geneze záchvatů.



Obrázek 1.7: Rozdíl ve vysokofrekvenční komponentě potencionálních patologických a nepatologických IED. Převzato a upraveno z [16].

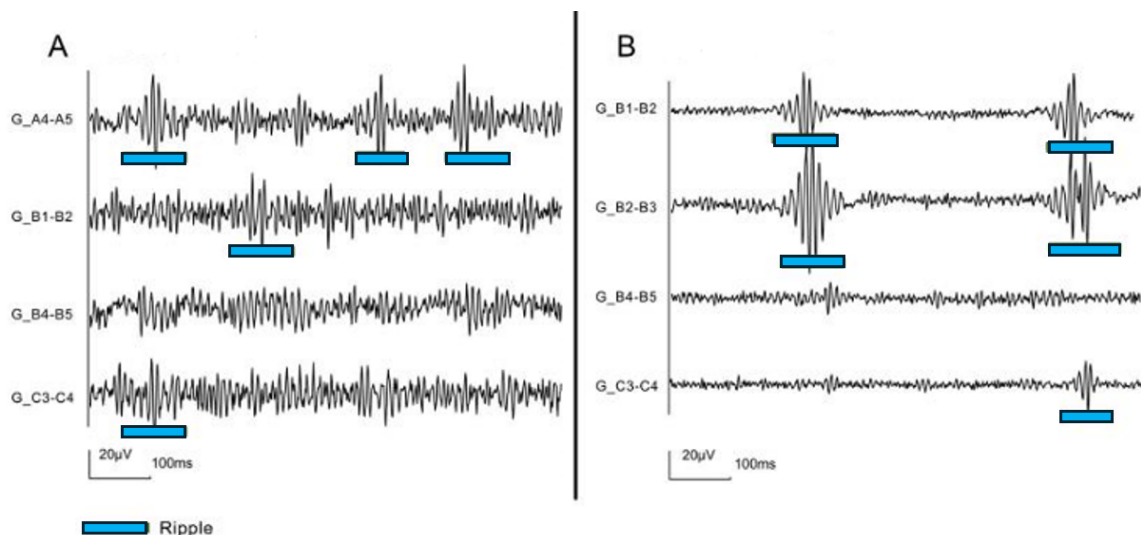
1.3.2 Vysokofrekvenční oscilace

HFO (High Frequency Oscillation) označuje vysokofrekvenční oscilace. Jedná se o EEG aktivitu zasahující do frekvenčních pásem nad 80 Hz [3]. Neexistuje ustálená definice HFO, ale obecný konsensus říká, že se jedná o signál podobný sinusoidě s nejméně čtyřmi nepřetržitými oscilacemi, které zřetelně vyčnívají od pozadí signálu.

Vysokofrekvenční oscilace dělíme do dvou základních skupin do tzv. ripples a fast ripples:

- **Ripples** - vyskytují se ve frekvenčním pásmu 80-250 Hz.
- **Fast ripples** – vyskytují se ve frekvenčním pásmu 250-500 Hz.

Ne každý HFO vzorec je nutně patologický. V některých částech mozku se vyskytují fyziologicky a mohou být generovány přirozeně nepatologickou tkání, např. v hipokampu. Při záznamu pomocí mikroelektrod je možné rozlišit patologické a fyziologické HFO na základě jejich morfologických charakteristik, oblasti výskytu a délky trvání [18]. V klinické praxi, kde se běžně využívají makroelektrody, může být ovšem jejich spolehlivé rozlišení problematické.



Obrázek 1.8: A: předpokládaný vzorec fyziologických a B: patologických HFO. Převzato a upraveno z [19].

Vztah FCD a HFO

HFO se obecně vyskytují u pacientů s FCD. Míra HFO je vyšší u pacientů s lézemi FCD typu II ve srovnání s pacienty s lézemi typu I, pravděpodobně vlivem vyšší aktivity dysmorfních neuronů [20]. To naznačuje, že HFO by mohly odrážet také histologický typ FCD. Obecně se také zdá, že u většiny pacientů s FCD je SOZ aktivnější z hlediska HFO než ostatní oblasti [21].

HFO/min	FCD I	FCD II
SOZ kanály	31.1 ± 3.6	46.5 ± 2.3
ostatní kanály	16.7 ± 1.5	28.7 ± 1.4

Tabulka 1.1: Výskyt HFO u FCD typů I a II [21].

1.4 Motivace

Přestože existují desítky typů protizáchvatové medikace, přes 1/3 pacientů trpících epilepsií stále žije s neustupujícími záchvaty [6]. Resektivní operace EZ je zavedenou a účinnou terapeutickou metodou u vybraných pacientů trpících farmakorezistentní fokální epilepsií. Předoperační lokalizace léze s využitím standardních metod je obtížná především u FCD typu I, jelikož jejich MRI snímky jsou různorodější a neobsahují typické rysy jako je tomu u typu II. Ne vždy uspokojivé výsledky resekce odráží tento problém. Schopnost rozlišovat mezi pacienty s FCD typu I a II před chirurgickým zákrokem by mohla vést k přesnějšímu plánování chirurgických zákroků a potencionálně přispět k lepším pooperačním výsledkům, především u MRI-negativních případů. Rozlišení by mohlo pomoci stanovení charakteristik IED v časové i frekvenční oblasti odrážející histologický podtyp FCD.

1.4.1 Testované hypotézy

Cílem práce je nalezení biomarkerů odlišujících FCD typy I a II na základě analýzy interiktálního iEEG záznamu. Testované hypotézy jsou následující:

- Hroty IED jsou ostřejší u FCD typu II oproti typu I.
- Existuje rozdíl v hodnotách magnitudového spektra u FCD typu I a II odrážející HFO aktivitu.
- Lze navrhnout klasifikátor FCD typu I a II.

Kapitola 2

Data a metody

2.1 Data pacientů

Záznamy iEEG, které byly použity v této práci, byly pořízeny ve Fakultní nemocnici Motol v rámci vyšetření předcházejících chirurgickým resekcím. Tyto záznamy byly nahrávány pomocí makroelektrod (Integra LifeSciences, Dixi Medical) v referenčním zapojení na nahrávacích systémech Stellate Hormony (fs = 1 kHz) a Natus NicOne (fs = 512 Hz a 2048 Hz).

V práci je zahrnuto 45 pacientů, u kterých je známa jejich histologicky potvrzená diagnóza typu FCD. FCD I mělo 18 pacientů a FCD II 27 pacientů. Jednalo se o 18 žen a 27 mužů. Pacienti s podezřením na daný FCD typ na základě projevů, neurozobrazovacích a elektrofyziologických nálezů ale bez histopatologického potvrzení byli z analýzy vyloučeni. U většiny pacientů byl iEEG záznam pořízen elektrodami typu SEEG (37), u některých ECoG elektrodami (3) a u zbylých (5) šlo o kombinaci obou zmíněných.

Ze záznamů iEEG byly vybrány interiktální (mimozáchvatové) úseky. K dispozici byly u většiny pacientů záznamy z bdění i ze spánku. Úsek bdění byl u většiny pacientů nahráván během deváté a dvanácté hodiny během druhého dne monitorace (třetí den od implantace). Úsek spánku mezi jednou a čtvrtou hodinou ranní. Analýza byla prováděna odděleně pro denní záznam, noční záznam a oba záznamy dohromady. Analýza byla prováděna a všechny algoritmy byly implementovány v programu MATLAB (verze 2022b).

Přehled základních informací o vybraných pacientech a jejich iEEG záznamech je uveden v tabulce 2.1.

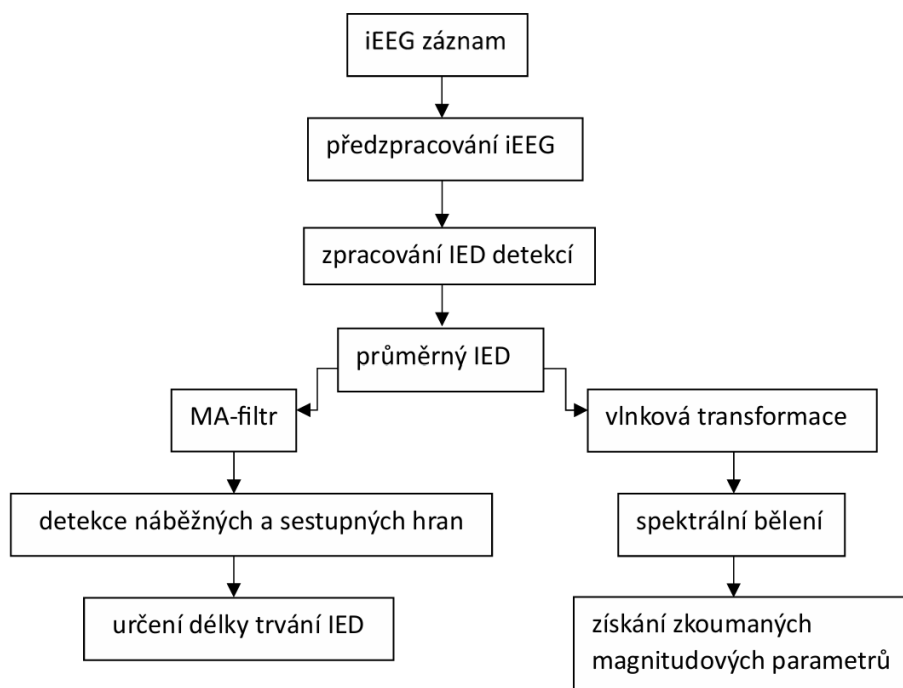
ID	věk při resekci	typ iEEG	fs [Hz]	počet kanálů	diagnóza
P005	17	SEEG	1000	65	FCD IIa
P012	37	ECoG	1000	64	FCD IIb
P017	22	SEEG	2048	132	FCD IIb
P030	17	SEEG	1000	59	FCD IIb
P033	16	kombinace	1000	94	FCD Ib
P035	65	kombinace	1000	65	FCD IIb
P036	44	ECoG	1000	65	FCD IIb
P038	32	ECoG	1000	55	FCD IIb
P046	7	SEEG	1000	50	FCD IIa
P060	54	SEEG	1000	40	FCD Ib
P063	41	SEEG	1000	45	FCD Ib
P066	35	SEEG	512	106	FCD IIb
P067	12	SEEG	1000	89	FCD IIb
P068	33	SEEG	512	128	FCD Ia
P074	34	SEEG	512	128	FCD IIa
P075	16	kombinace	1000	109	FCD IIb
P078	34	SEEG	512	128	FCD Ia
P079	33	SEEG	512	128	FCD Ia
P082	33	SEEG	512	128	FCD IIb
P084	4	SEEG	1000	122	FCD Ib
P087	28	kombinace	1000	40	FCD IIb
P097	30	SEEG	512	128	FCD Ib
P110	23	SEEG	512	128	FCD Ib
P119	37	kombinace	512	120	FCD IIb
P125	15	SEEG	1000	128	FCD IIb
P126	19	SEEG	512	120	FCD IIb
P127	8	SEEG	1000	128	FCD Ic
P143	14	SEEG	1000	119	FCD Ia
P144	54	SEEG	512	121	FCD IIb
P147	29	SEEG	512	128	FCD IIb
P150	12	SEEG	1000	126	FCD IIb
P155	24	SEEG	512	116	FCD Ia
P160	35	SEEG	512	128	FCD IIb
P162	43	SEEG	512	123	FCD IIb
P163	2	SEEG	1000	126	FCD IIb
P165	34	SEEG	512	128	FCD IIb
P170	48	SEEG	512	128	FCD Ia
P176	18	SEEG	2048	121	FCD IIb
P177	18	SEEG	2048	155	FCD Ia
P179	18	SEEG	2048	152	FCD Ia
P183	17	SEEG	2048	156	FCD Ia
P185	33	SEEG	512	128	FCD IIb
P186	6	SEEG	2048	132	FCD IIb

ID	věk při resekci	typ iEEG	fs [Hz]	počet kanálů	diagnóza
P188	4	SEEG	2048	132	FCD Ia
P222	25	SEEG	2048	178	FCD Ia

Tabulka 2.1: Přehled vybraných 45-ti pacientů. Fs označuje vzorkovací kmitočet.

2.2 Zpracování iEEG

Při analýze mimozáchvatových iEEG záznamů bylo postupováno dle blokového schématu 2.1.



Obrázek 2.1: Schéma provedené analýzy mimozáchvatových iEEG záznamů.

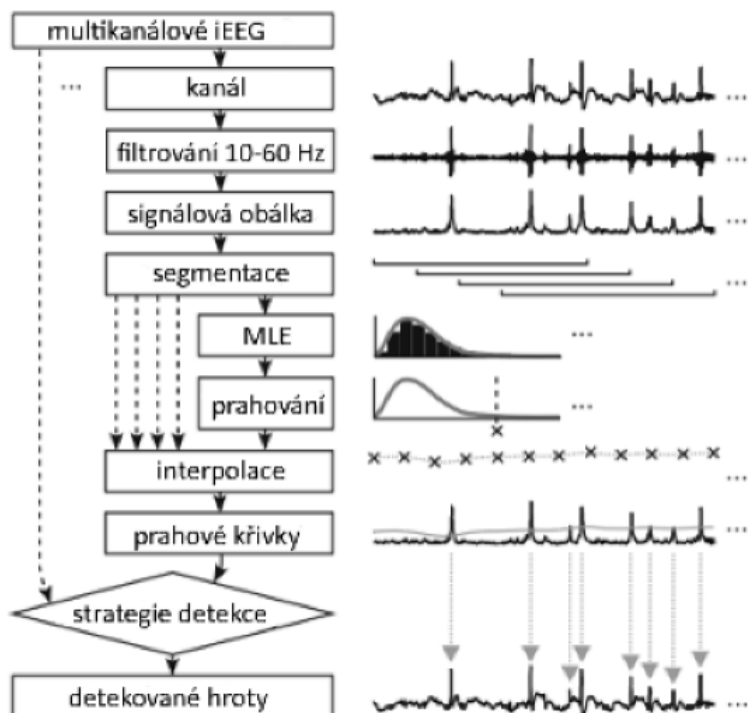
2.2.1 Předzpracování iEEG

Předzpracování iEEG zahrnovalo přepočítání z referenčního do bipolárního zapojení a nahrazení nebo vyřazení případných zarušených elektrod. Záznamy iEEG byly nahrávány v referenčním zapojení, tedy každá elektroda je porovnávána s daným referenčním bodem. Jako reference byly u SEEG elektrod voleny kontakty v bílé hmotě a u ECoG některé z elektrod na kortikografické pásce. Referenční montáže jsou náchylnější k artefaktům. Tyto artefakty mohou pocházet z různých zdrojů, jako jsou změna impedance elektrod, pulčlankový potenciál nebo elektrické rušení. Pokud je zarušena referenční elektroda, budou kontaminovány i zbylé elektrody. Pro potlačení souhlasné složky a možných artefaktů se signály přepočítávají do tzv. bipolární montáže. V bipolární montáži je kanál spočten rozdílem mezi sousední dvojicí elektrod.

2.2.2 Detekce a parametrizace IED

Detekce interiktálních výbojů

Předpočítané a vyříděné detekce interiktálních výbojů byly obdrženy od vedoucího práce. K detekci byl použit dříve publikovaný detektor hrotů [22]. Princip jeho činnosti spočívá ve filtraci iEEG signálu ve frekvenčním pásmu 10-60 Hz a následném určení jeho energetické obálky pomocí Hilbertovy transformace. Průběžně je počítána distribuce amplitudy obálky, čímž se určí práh odchýlených hodnot a při překročení daného prahu je označen výboj. Algoritmus je podrobněji popsán v práci [22]. Detekce byly vyříděny dle algoritmu v [10]. V algoritmu jsou IED, u kterých došlo k současné detekci nebo k detekci s maximálním rozestupem menším než 5ms ve více kanálech, zařazeny do tzv. událostí (multikanálová detekce IED). V této práci byly analyzovány pouze multikanálové detekce IED. V [10] byla také prováděna vizuální validace, při které došlo k odhalení případných artefaktů a jiné elektrofyziologické aktivity, které mohly být falešně detekovány jako IED.



Obrázek 2.2: Algoritmus detektoru hrotů. Převzato a upraveno z [22].

Výběr kanálů pro analýzu

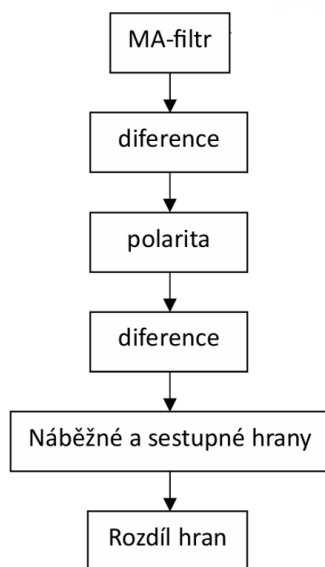
Pro každý kanál byla určena četnost IED za minutu. Pomocí algoritmu k-means byly kanály rozříděny do dvou shluků podle počtu detekcí - aktivita pozadí a iritační zóna. Ty kanály, co obsahovaly více detekcí a překročily tedy určený práh, byly zahrnuty do analýzy.

Průměrný interiktální výboj

Průměrný interiktální výboj pro každý kanál záznamu byl vypočítán zprůměrováním všech detekcí v příslušném kanálu. Kolem bodu detekce bylo vybráno okno délky tři a půl sekundy. Jedna a půl sekundy před detekovaným hrotem výboje a dvě sekundy po něm. Takto vybrané úseky byly nasčítávány dohromady a nakonci průměrovány celkovým počtem detekcí v daném kanále.

Délka trvání interiktálního výboje

K určení délky trvání jednotlivých výbojů byla implementována vlastní funkce. Algoritmus funguje na principu detekce náběžných a sestupných hran. Blokové schéma algoritmu je vyobrazeno na obrázku 2.3.



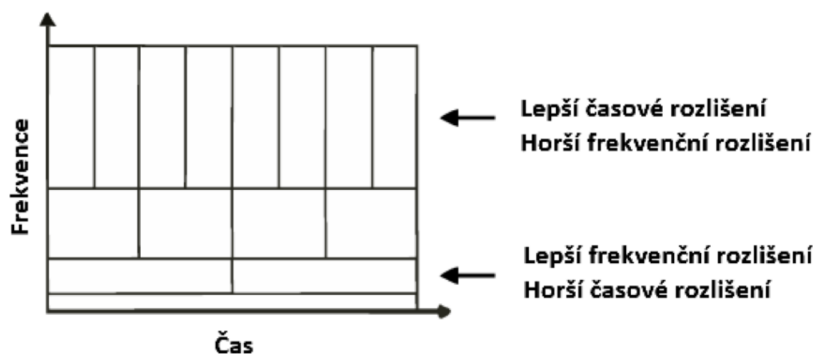
Obrázek 2.3: Blokové schéma algoritmu na určení délky trvání IED.

V průměrných výbojích se v některých případech objevovaly nepravidelnosti (lokální minima a maxima), které detekci náběžných a sestupných hran komplikovaly. Proto byly průměrné IED nejprve vyhlazeny MA-filtrem (filtr klouzavých průměrů). MA-filtr patří mezi základní FIR filtry a používá se k odstraňování rychlých komponent, tedy k vyhlazování křivek. Masky filtru klouže po signálu a na výstupu vrací průměrnou hodnotu z vybraných vzorků. Bylo použito okno s malou délkou 0,015 s, které stačilo na odstranění problematických bodů a zároveň téměř neovlivnilo šířku výbojů.

Pro určení samotné délky výboje byla nejprve určena první diference signálu. Z první diference byla určena polarita. U výboje s hrotem orientovaným nahoru určuje začátek IED změna polarit z (-1) na (+1), tedy náběžná hrana. U výboje s hrotem orientovaným dolů je to naopak a jedná se o sestupnou hranu. Orientace hrotu byla určena z polarit v bodě odpovídajícímu maximu hrotu IED. Podle orientace hrotu bylo rozhodnuto, zda hledat nejbližší náběžné nebo sestupné hrany. Pro IED orientovaný nahoru byl brán rozdíl dvou nejbližších náběžných hran (z každé strany hrotu) a pro IED orientovaný dolů byl brán rozdíl dvou nejbližších sestupných hran. Náběžné a sestupné hrany (změny polarit) byly získány z druhé diference signálu. Byly určeny body, které odpovídaly 50% amplitudy mezi maximem hrotu a detekovanými hranami. Ty vymezovaly interval délky trvání IED.

Vlnková transformace

Jedná se o matematickou transformaci, která umožňuje časově frekvenční popis signálu. Spočívá v konvoluci signálu s vlnkou, která se mění v čase a frekvenci. Existuje několik typů používaných vlnek, které se lépe hodí na různé úlohy. Pro zpracování a analýzu EEG signálu se nejběžněji používá vlnka typu Morlet. Byla použita i v rámci této práce. Škálogram je výstupem vlnkové transformace. Jedná se o graf, ve kterém je vyobrazena hustota energie na daném měřítku a pozici vlny. Frekvence je nepřímo úměrná časovému měřítku. Pro výpočet byla použita implementace spojitě vlnkové transformace *cwt()* v MATLAB.



Obrázek 2.4: Škálogram. Převzato a upraveno z [23].

Spektrální bělení

Následně bylo na škálogramy získané vlnkovou transformací aplikováno tzv. spektrální bělení. Slouží k vytvoření uniformnějšího spektra, potlačení šumu a zvýraznění událostí. Byl vybrán úsek škálogramu v okolí IED a v jeho pozadí. Úsek IED byl vybrán 0,5 s před hrotem IED a 0,5 s za hrotem IED. Sekundový úsek pozadí byl sestaven z části škálogramu, která nebyla označena jako úsek IED. Z úseku pozadí byly určeny průměrné hodnoty pro každý řádek, kterými byl následně podělen úsek odpovídající IED. Z takto upraveného škálogramu byly určeny sledované parametry.

Získání zkoumaných parametrů

Parametr maximální hodnota amplitudy v HFO oblasti byl určen z části škálogramu odpovídající frekvenční oblasti výskytu HFO přepočítané do decibelové míry. Výše zmíněný parametr podělený maximální hodnotou z části odpovídající frekvenční oblasti IED určil třetí pozorovaný parametr.

2.3 Statistická analýza

2.3.1 Mannův-Whitneyho dvouvýběrový test

Jelikož nebyla testována normalita dat, byl pro statické zpracování výsledků použit neparametrický dvouvýběrový Mannův-Whitneyův test, u kterého nemusí sledované veličiny odpovídat normálnímu rozdělení. Testuje hypotézu, zda jsou si distribuční funkce obou pozorovaných skupin rovné ověřením symetričnosti rozložení sledovaného parametru [24].

$$H_0 : F(x) = F(y) \quad (2.1)$$

$$H_1 : F(x) \neq F(y) \quad (2.2)$$

Test funguje na principu seřazení všech pozorování z obou skupin od nejmenšího po největší a přiřazení jednotlivým hodnotám jejich pořadí.

$$U = n_1 n_2 + \frac{n_1 (n_1 + 1)}{2} - T_1 \quad (2.3)$$

$$U' = n_1 n_2 - U \quad (2.4)$$

T_1 odpovídá součtu pořadí hodnot příslušných první skupině, n_1 a n_2 značí počty prvků jednotlivých skupin. Je-li daná hladina významnosti menší než $\max(U, U')$, je nulová hypotéza H_0 zamítnuta.

V této práci jsou výše zmíněné skupiny pro testování hypotéz a určení statistické významnosti:

- Pacienti s FCD I
- Pacienti s FCD II

Zkoumané parametry jsou délka trvání IED, maximální hodnota magnitudy v HFO oblasti a poměr maximálních magnitud ve frekvenčních oblastech HFO a IED. Hladina významnosti byla stanovena 0,035. Dle [6] byla použita Bonferroniho korekce vícenásobného testování faktorem 3 odhadnutého dle "family wise error".

2.3.2 Velikost účinku - Cohenovo d

Velikost účinku je míra, která umožňuje posouzení separability dvou překrývajících se distribucí. Hodnoty Cohenova d, lze interpretovat následovně [25]:

- $d \in [0.2, 0.5)$ - malý efekt
- $d \in [0.5, 0.8)$ - střední efekt
- $d \geq 0.8$ - velký efekt

2.3.3 Boxplot

Boxplot je grafická metoda vizualizace distribuce dat pro získání celkového přehledu o rozložení dat [26]. Boxplot je typ grafu, který zobrazuje skupinu číselných dat prostřednictvím jejich kvartilů. Schéma boxplotu je znázorněno na obrázku 2.5. Mezi prvky boxplotu patří:

- **Minimum** - Jedná se o minimální hodnotu v datové sadě s výjimkou vychýlených hodnot.

- **První kvartil (Q1)** - 25 % dat se nachází pod prvním (spodním) kvartilem.
- **Medián (Q2)** - Střed datové sady. Polovina hodnot leží pod mediánem a polovina nad mediánem.
- **Třetí kvartil (Q3)** - 75 % dat se nachází pod třetím (horním) kvartilem.
- **Maximum** - maximální hodnota v datové sadě s výjimkou vychýlených hodnot.
- **Mezikvartilový rozsah (IQR)** - oblast uvnitř boxu, zahrnuje 50% datové sady. IQR se počítá podle vzorce 2.5.

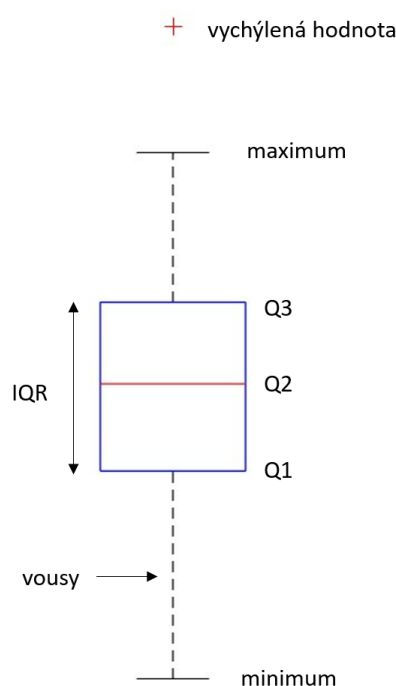
$$IQR = Q3 - Q1 \quad (2.5)$$

- **Vousy** - vyjadřují variabilitu dat pod prvním a nad třetím kvartilem.
- **Vychýlené hodnoty** - jakékoli body vyobrazené mimo vousy se považují za vychýlené hodnoty. Rozsah hodnot, které spadají mezi vousy je určen vzorci 2.6 a 2.7:

$$\text{Spodní hranice} = Q1 - 1,5 \cdot IQR \quad (2.6)$$

$$\text{Horní hranice} = Q3 + 1,5 \cdot IQR \quad (2.7)$$

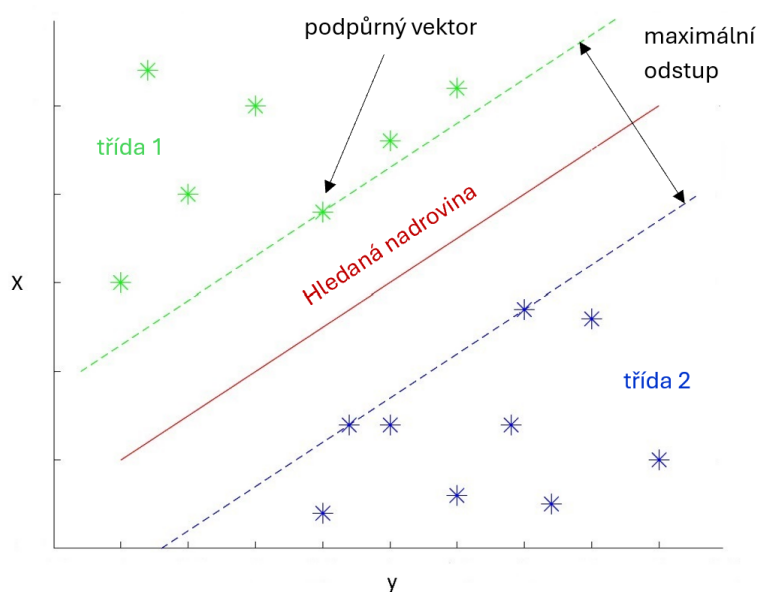
Hodnoty, které nespádají do vytyčeného rozmezí jsou označeny jako vychýlené a jsou zobrazovány jednotlivě.



Obrázek 2.5: Grafická vizualizace dat pomocí box-plotu.

2.3.4 Metoda podpůrných vektorů

K vytvoření klasifikátorů typů FCD byl využit algoritmus SVM (metoda podpůrných vektorů). SVM je algoritmus strojového učení s učitelem používaný k lineární i nelineární klasifikaci. SVM algoritmus hledá takovou nadrovinu, která co nejlépe oddělí body příslušející jedné třídě od bodů druhé třídy. "Nejlepší" nadrovina je taková, která způsobí, co největší "maximální odstup" mezi body odlišných tříd. Jinými slovy, okolo nadroviny je na obě strany co nejširší pruh bez bodů. Taková nadrovina existuje pouze pro lineárně separabilní úlohy. Ve většině praktických problémů se využívá úprava algoritmu povolující malý počet chybných klasifikací. Podpůrné vektory jsou ty body, které určují oddělovací nadrovinu a tím šířku pruhu mezi body odlišných tříd.



Obrázek 2.6: Ilustrační příklad základní verze algoritmu SVM při klasifikaci do dvou tříd.

Jednotlivé body mohou být mapovány do vyšších dimenzí pomocí tzv. jádrové funkce. Mapování do vyšších dimenzí může přispět k lineární separabilitě dat.

Při klasifikaci FCD podtypů I a II na základě sledovaných parametrů byla použita MATLAB funkce `fitcsvm()`. Bylo použito lineární jádro, které je vhodné při klasifikaci do dvou tříd 2.8.

$$K(x_1, x_2) = x_1^T x_2 \quad (2.8)$$

2.3.5 Křížová validace

Pro ověření robustnosti klasifikátoru byla použita křížová validace, konkrétně tzv. Leave-One-Out křížová validace a 30% křížová validace.

Leave-one-out křížová validace

Křížová validace Leave-one-out spočívá ve vynechání vždy jednoho pacienta z datasetu a natrénování klasifikátoru na zbylých pacientech datasetu. Následně je testována úspěšnost klasifikátoru při klasifikaci vynechaného pacienta. Tento proces byl opakován n -krát, kde n je velikost celého datasetu.

30% křížová validace

Při 30% křížové validaci bylo vždy z celého datasetu náhodně vynecháno 30% pacientů. Klasifikátor byl natrénován na zbylých pacientech a následně otestován na vynechaných pacientech. Tento proces byl opakován tisíckrát.

Kapitola 3

Výsledky

3.1 Parametrizace IED

Byly vyhodnoceny jednotlivé průměrné výboje z hlediska délky doby trvání, maximální hodnoty magnitudového spektra v HFO frekvenčním pásmu a podílu maximální hodnoty magnitudového spektra v HFO frekvenčním pásmu a IED frekvenčním pásmu. Pro každého pacienta byl ke statistickému zpracování zvolen medián hodnot ze všech analyzovaných kanálů (IZ). Získané hodnoty z bdění jsou uvedeny v tabulce 3.1, ze spánku 3.2, z bdění a spánku dohromady 3.3. Hodnoty magnitud jsou dále uvedeny v dB, hodnoty ale neodpovídají wattům, jelikož magnitudové spektrum bylo počítáno z iEEG signálu v μV místo v základních jednotkách.

ID	diagnóza	doba trvání IED [ms]	magnituda [dB]	podíl
P005	FCD II	25,0000	92,0064	0,9857
P012	FCD II	16,5000	93,3050	1,0333
P017	FCD II	32,9600	106,1711	1,0323
P030	FCD II	39,0000	86,6645	1,1017
P033	FCD I	34,0000	90,4470	0,9938
P036	FCD II	27,0000	97,5343	0,9843
P038	FCD II	26,5000	97,7345	0,9351
P046	FCD II	14,0000	90,1702	1,0751
P060	FCD I	19,0000	84,4132	0,9454
P063	FCD I	29,5000	89,1764	1,1501
P066	FCD II	25,3900	94,8644	1,0256
P067	FCD II	30,0000	75,3199	0,9837
P068	FCD I	32,2300	102,4864	1,0681
P074	FCD II	25,3900	82,9515	0,9240
P075	FCD II	21,0000	89,9541	0,9633
P078	FCD I	33,2000	94,0019	1,0131
P079	FCD I	27,3400	89,9029	1,0044
P082	FCD II	21,4800	77,6616	0,8798
P084	FCD I	27,0000	93,9983	1,0108
P087	FCD II	20,0000	102,1366	1,0512
P097	FCD I	21,4800	106,7495	1,0161
P110	FCD I	30,2700	95,8372	0,9897

P119	FCD II	17,5800	104,3721	0,9824
P125	FCD II	27,0000	99,0978	1,0381
P126	FCD II	29,3000	94,2064	0,9607
P127	FCD I	45,0000	98,4714	1,0103
P143	FCD I	25,0000	88,1582	1,1375
P144	FCD II	23,4400	96,8543	0,9469
P147	FCD II	33,2000	94,6826	0,9683
P150	FCD II	40,5000	84,9590	0,9466
P155	FCD I	29,3000	77,6865	1,0654
P160	FCD II	68,3600	94,5988	0,9634
P162	FCD II	23,4400	104,8048	1,0057
P163	FCD II	26,5000	101,7223	1,0338
P165	FCD II	25,3900	103,0757	1,0291
P170	FCD I	29,3000	99,4496	1,0281
P176	FCD II	36,8700	107,7367	1,0327
P177	FCD I	36,1300	86,4843	1,083
P179	FCD I	41,2600	113,7459	1,4139
P183	FCD I	54,6900	95,8589	1,1256
P185	FCD II	27,3400	93,0888	0,9692
P186	FCD II	25,8800	98,1527	1,0214
P188	FCD I	34,1800	93,7394	1,0254
P222	FCD I	25,3900	95,9816	1,0359

Tabulka 3.1: Souhrnné výsledky sledovaných parametrů pro iEEG záznam z bdění.

ID	diagnóza	doba trvání IED [ms]	magnituda [dB]	podíl
P005	FCD II	28,0000	97,1616	0,9794
P012	FCD II	16,0000	100,5159	0,9628
P017	FCD II	26,1230	102,2536	1,0499
P030	FCD II	36,0000	85,9427	0,9792
P033	FCD I	29,0000	90,8205	0,9676
P035	FCD II	27,0000	98,5148	0,9948
P036	FCD II	36,5000	94,0255	1,0038
P038	FCD II	26,5000	100,0096	1,0044
P046	FCD II	20,5000	93,1361	1,0019
P060	FCD I	38,0000	96,2374	1,0284
P063	FCD I	32,0000	88,0248	1,1799
P066	FCD II	31,2500	95,2537	0,9709
P068	FCD I	33,2031	93,7477	0,9876
P074	FCD II	25,3906	87,9933	0,9157
P075	FCD II	21,0000	94,4251	0,9904
P078	FCD I	41,0156	95,8339	1,0622
P079	FCD I	31,2500	86,0138	0,9747
P084	FCD I	26,0000	95,9994	0,9735
P087	FCD II	21,5000	96,6562	1,0206
P097	FCD I	18,5547	106,5229	1,0387
P110	FCD I	31,2500	100,1046	0,9378
P119	FCD II	17,5781	105,8058	1,0276
P125	FCD II	28,0000	90,6687	0,8981
P126	FCD II	23,4375	96,1204	1,0061
P127	FCD I	71,0000	87,4151	0,9660
P143	FCD I	30,0000	90,4015	0,9858
P144	FCD II	25,3906	97,1377	1,0031
P147	FCD II	27,3438	100,5639	1,0064
P150	FCD II	45,0000	83,6427	0,9206
P155	FCD I	33,2031	89,5166	0,9779
P160	FCD II	64,4531	95,7134	1,0230
P162	FCD II	24,4141	105,1128	1,0248
P163	FCD II	29,0000	90,6389	0,9676
P165	FCD II	27,3438	96,2666	0,9559
P170	FCD I	27,3438	96,6726	1,0219
P176	FCD II	15,8691	96,1193	1,1754
P177	FCD I	53,7109	85,2694	1,1421
P179	FCD I	46,3867	90,7733	1,1391
P183	FCD I	47,6074	99,6631	1,1435
P185	FCD II	27,3438	97,0729	0,9633
P186	FCD II	12,2070	99,9328	0,9860
P188	FCD I	30,7617	88,9801	1,0641
P222	FCD I	20,9961	94,2436	1,0786

Tabulka 3.2: Souhrnné výsledky sledovaných parametrů pro iEEG záznam ze spánku.

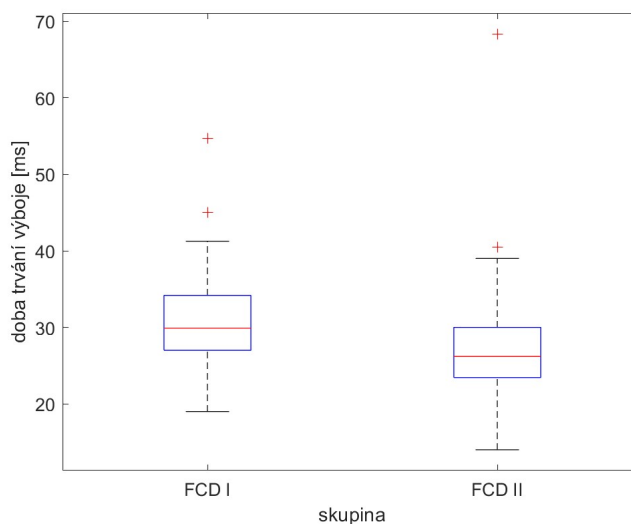
ID	diagnóza	doba trvání IED [ms]	magnituda [dB]	podíl
P005	FCD II	27,0000	96,7091	0,9890
P012	FCD II	16,0000	93,6085	0,9655
P017	FCD II	30,0293	101,9357	1,0120
P030	FCD II	35,0000	86,4415	0,9691
P033	FCD I	33,0000	87,9022	0,9550
P036	FCD II	32,5000	98,3992	1,0173
P038	FCD II	26,0000	102,6986	0,9610
P046	FCD II	22,5000	97,5436	1,0302
P060	FCD I	30,0000	86,5028	0,9540
P063	FCD I	28,0000	84,5797	1,1436
P066	FCD II	31,2500	94,1421	0,9326
P068	FCD I	33,2031	100,3335	1,0269
P074	FCD II	25,3906	87,6379	0,9091
P075	FCD II	21,0000	94,8324	0,9957
P078	FCD I	33,2031	94,0019	1,1031
P079	FCD I	27,3438	91,7420	1,0178
P084	FCD I	26,0000	99,2460	0,9599
P087	FCD II	19,5000	102,1387	1,0111
P097	FCD I	20,4544	109,1222	1,0134
P110	FCD I	30,1534	95,7372	0,9797
P119	FCD II	17,4681	106,1698	0,9974
P125	FCD II	27,5000	102,5018	0,9797
P126	FCD II	24,4141	97,5666	1,0563
P127	FCD I	72,0000	89,7823	0,9306
P143	FCD I	31,0000	90,8389	0,9831
P144	FCD II	23,4375	100,5633	0,9774
P147	FCD II	31,2500	99,3176	0,9345
P150	FCD II	41,5000	90,5906	0,9299
P155	FCD I	33,2031	89,2808	0,9770
P160	FCD II	58,5938	94,8106	0,9702
P162	FCD II	23,4375	107,0433	1,0063
P163	FCD II	26,0000	105,0825	0,9721
P165	FCD II	25,3906	99,0339	1,001
P170	FCD I	27,3438	99,7258	1,0248
P176	FCD II	36,3770	105,7141	1,0484
P177	FCD I	36,1328	89,0232	1,0987
P179	FCD I	42,7246	107,6332	1,2737
P183	FCD I	47,8516	98,3502	1,0958
P185	FCD II	27,3438	96,5283	0,9564
P186	FCD II	18,0664	101,0023	1,0115
P188	FCD I	42,9688	96,3831	1,0529
P222	FCD I	24,9023	96,6149	1,0532

Tabulka 3.3: Souhrnné výsledky sledovaných parametrů pro iEEG záznam z bdění a spánku.

3.1.1 Doba trvání průměrných interiktálních výbojů

Bdění

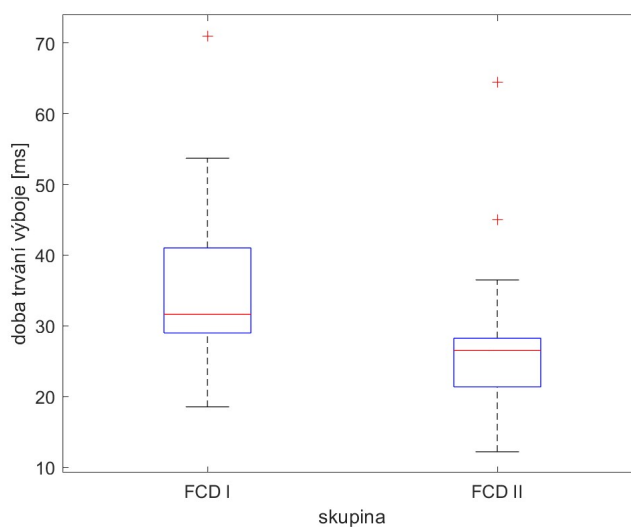
U FCD I byl medián doby trvání výboje 29,89 ms a u FCD II 26,19 ms. Rozložení výsledků je patrné z boxplotu 3.1. V době délky trvání průměrných výbojů není statisticky signifikantní rozdíl ($p = 0,1269$). Cohenovo d je 0,66.



Obrázek 3.1: Doba trvání průměrných interiktálních výbojů u FCD I a II během bdění.

Spánek

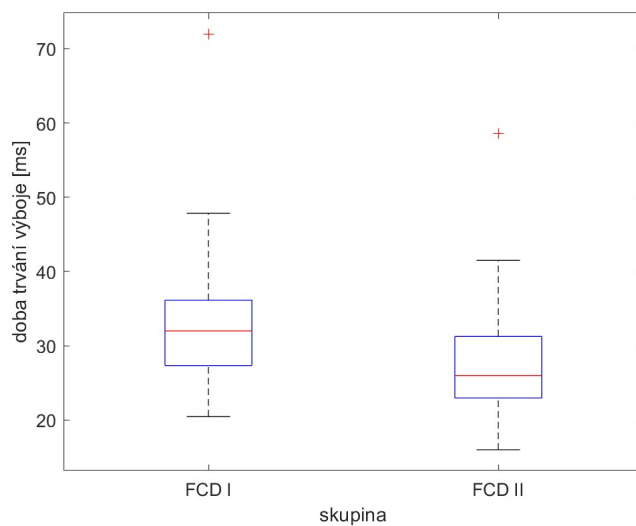
U FCD I byl medián doby trvání výboje 31,63 ms a u FCD II 26,5 ms. Rozložení výsledků je patrné z boxplotu 3.2. V době délky trvání průměrných výbojů je statisticky signifikantní rozdíl. Získané hodnoty umožňují rozdělení FCD I a II na hladině významnosti $p = 0,0123$. Cohenovo d je 0,87.



Obrázek 3.2: Doba trvání průměrných interiktálních výbojů u FCD I a II během spánku.

Bdění a spánek

U FCD I byl medián doby trvání výboje 32 ms a u FCD II 26 ms. Rozložení výsledků je patrné z boxplotu 3.3. V době délky trvání průměrných výbojů není po korekci statisticky signifikantní rozdíl ($p = 0,0396$). Cohenovo d je 0,91.

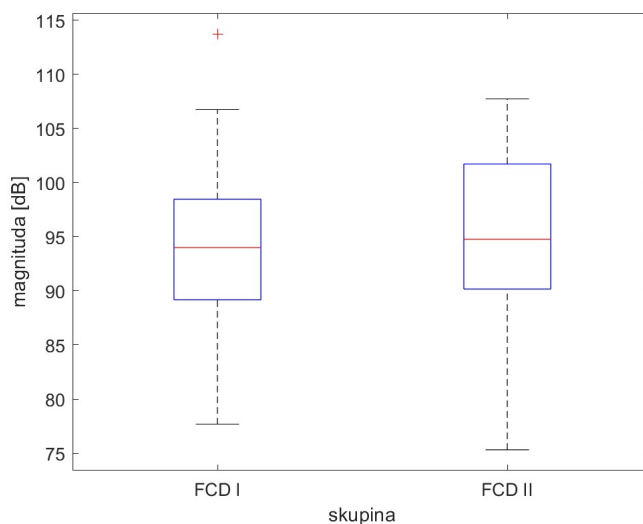


Obrázek 3.3: Doba trvání průměrných interiktálních výbojů u FCD I a II vyhodnocena na záznamech z bdění a spánku dohromady.

3.1.2 Maximální hodnota magnitudového spektra ve vysokofrekvenčním pásmu

3.1.3 Bdění

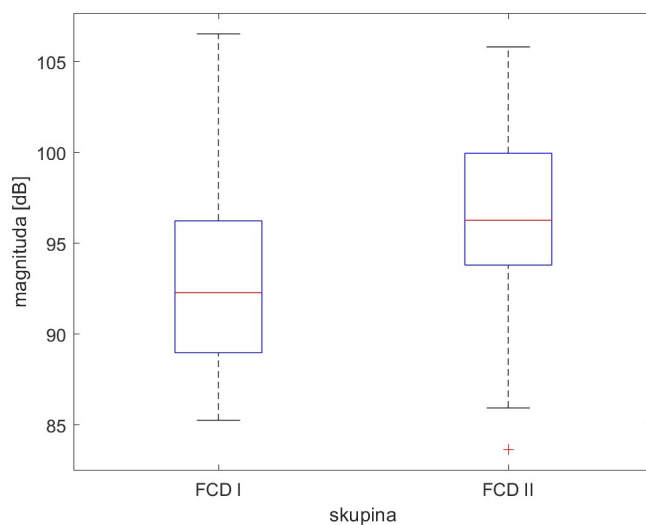
U FCD I byl medián maximální hodnoty magnitudového spektra v HFO frekvenční oblasti 94,0001 dB a u FCD II 94,7735 dB. Rozložení výsledků je patrné z boxplotu 3.4. Ve sledovaném parametru není statisticky signifikantní rozdíl ($p = 1$). Cohenovo d je 0,11.



Obrázek 3.4: Maximální hodnota magnitudového spektra v HFO frekvenční oblasti průměrných interiktálních výbojů u FCD I a II během bdění.

3.1.4 Spánek

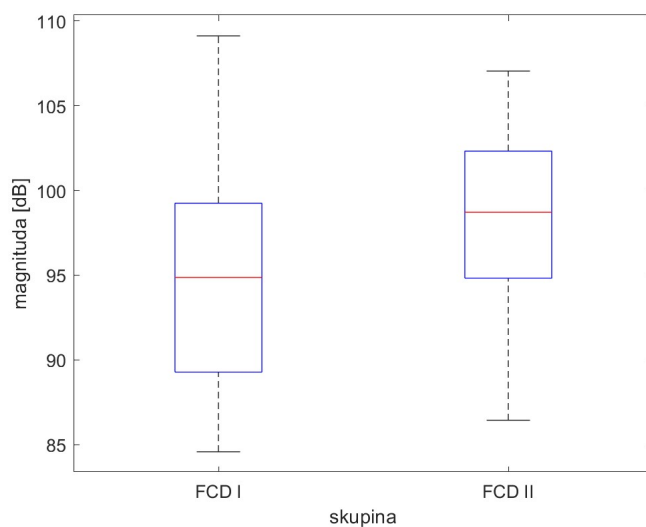
U FCD I byl medián maximální hodnoty magnitudového spektra v HFO frekvenční oblasti 92,2841 dB a u FCD II 96,2666 dB. Rozložení výsledků je patrné z boxplotu 3.5. Ve sledovaném parametru není statisticky signifikantní rozdíl ($p = 0,1893$). Cohenovo d je 0,78.



Obrázek 3.5: Maximální hodnota magnitudového spektra v HFO frekvenční oblasti průměrných interiktálních výbojů u FCD I a II během spánku.

3.1.5 Bdění a spánek

U FCD I byl medián maximální hodnoty magnitudového spektra v HFO frekvenční oblasti 94,8696 dB a u FCD II 98,7165 dB. Rozložení výsledků je patrné z boxplotu 3.6. Ve sledovaném parametru není statisticky signifikantní rozdíl ($p = 0,1749$). Cohenovo d je 0,6.

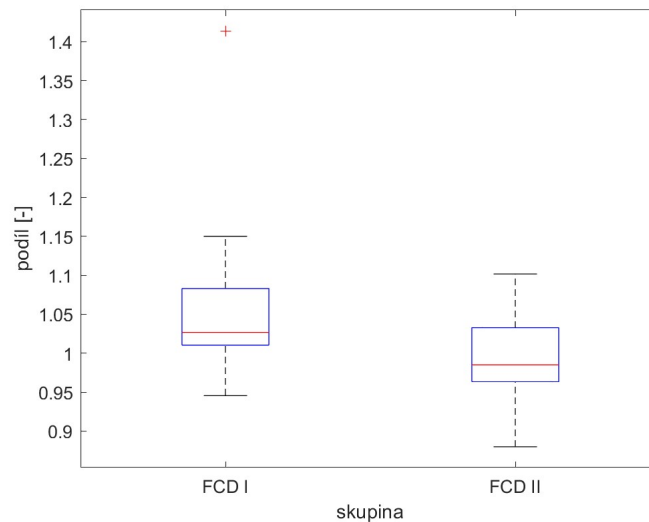


Obrázek 3.6: Maximální hodnota magnitudového spektra v HFO frekvenční oblasti průměrných interiktálních výbojů u FCD I a II během bdění a spánku.

3.1.6 Podíl maximálních hodnot magnitudového spektra

Bdění

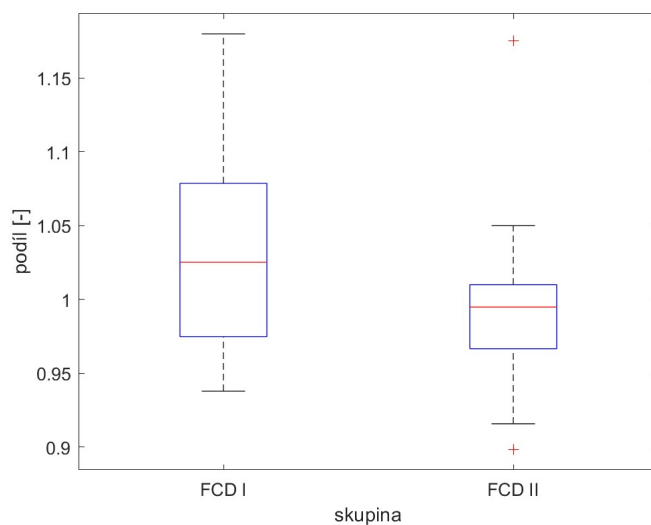
U FCD I byl medián podílu maximálních hodnot magnitudového spektra v HFO a IED frekvenčních oblastech 1,0268 a u FCD II 0,985. Rozložení výsledků je patrné z boxplotu 3.7. Ve sledovaném parametru není po korekci statisticky signifikantní rozdíl ($p = 0,0432$). Cohenovo d je 0,75.



Obrázek 3.7: Podíl maximálních hodnot magnitudového spektra v HFO a IED frekvenčních oblastech průměrných interiktálních výbojů u FCD I a II během bdění.

Spánek

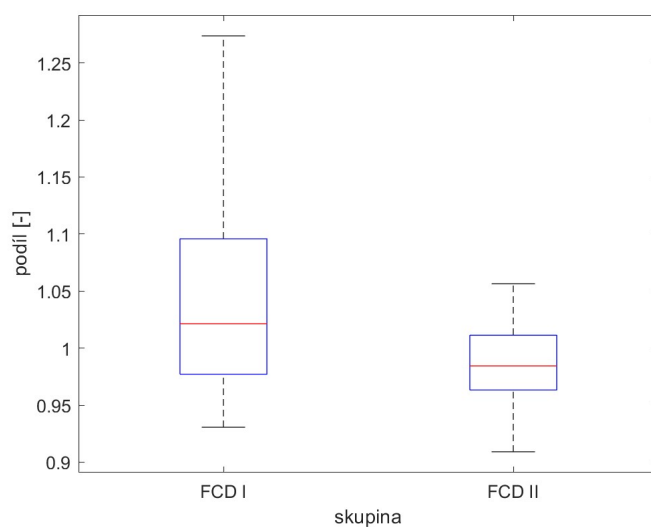
U FCD I byl medián podílu maximálních hodnot magnitudového spektra v HFO a IED frekvenčních oblastech 1,0252 a u FCD II 0,9948. Rozložení výsledků je patrné z boxplotu 3.8. Ve sledovaném parametru není statisticky signifikantní rozdíl ($p = 0,25$). Cohenovo d je 0,53.



Obrázek 3.8: Podíl maximálních hodnot magnitudového spektra v HFO a IED frekvenčních oblastech průměrných interiktálních výbojů u FCD I a II během spánku.

Bdění a spánek

U FCD I byl medián podílu maximálních hodnot magnitudového spektra v HFO a IED frekvenčních oblastech 1,0213 a u FCD II 0,9844. Rozložení výsledků je patrné z boxplotu 3.9. Ve sledovaném parametru není statisticky signifikantní rozdíl ($p = 0,12$). Cohenovo d je 0,63.



Obrázek 3.9: Podíl maximálních hodnot magnitudového spektra v HFO a IED frekvenčních oblastech průměrných interiktálních výbojů u FCD I a II vyhodnocen na záznamech z bdění a spánku dohromady.

3.2 Klasifikátor typů FCD

Byl vytvořen klasifikátor fungující na principu algoritmu SVM pro klasifikaci do dvou tříd, FCD I a II. Byla použita lineární jádrová funkce. Klasifikátor byl vytvořen pro jednotlivé sledované parametry a všechny jejich možné kombinace. Úspěšnosti klasifikátoru při křížové validaci Leave-one-out jsou uvedeny v tabulce 3.4.

Leave-one out	úspěšnost při klasifikaci		
	bdění	spánek	bdění + spánek
kombinace parametrů			
délka trvání IED	0,545	0,628	0,524
maximální magnituda	0,591	0,581	0,595
podíl magnitud	0,705	0,721	0,690
délka trvání IED + maximální magnituda	0,523	0,581	0,714
délka trvání IED + podíl magnitud	0,568	0,651	0,619
maximální magnituda + podíl magnitud	0,591	0,605	0,690
všechny	0,523	0,581	0,714

Tabulka 3.4: Úspěšnost SVM klasifikátoru při křížové validaci Leave-one-out.

Při 30% křížové validaci bylo náhodně vybráno 30 pacientů, na kterých byl natrénován SVM klasifikátor. Na zbylých pacientech (14 u záznamů z bdění, 13 u záznamů ze spánku, 12 u záznamů z bdění a spánku) byla testována úspěšnost klasifikace. Tento proces byl opakován tisíckrát. Průměrné úspěšnosti klasifikátoru a směrodatné odchylky pro jednotlivé kombinace parametrů jsou uvedeny v tabulce 3.5.

30% validace	úspěšnost při klasifikaci \pm směrodatná odchylka		
	bdění	spánek	bdění + spánek
kombinace parametrů			
délka trvání IED	0,580 \pm 0,110	0,611 \pm 0,128	0,549 \pm 0,135
max. magnituda	0,575 \pm 0,112	0,587 \pm 0,126	0,588 \pm 0,131
podíl magnitud	0,645 \pm 0,137	0,664 \pm 0,135	0,652 \pm 0,125
délka trvání IED + max. magn.	0,555 \pm 0,104	0,603 \pm 0,119	0,652 \pm 0,137
délka trvání IED + podíl magn.	0,580 \pm 0,112	0,629 \pm 0,121	0,567 \pm 0,138
max. magnituda + podíl magn.	0,586 \pm 0,116	0,596 \pm 0,123	0,602 \pm 0,134
všechny	0,551 \pm 0,112	0,596 \pm 0,119	0,637 \pm 0,146

Tabulka 3.5: Úspěšnost SVM klasifikátoru při 30% křížové validaci. Max. magn. značí maximální magnitudu.

Kapitola 4

Diskuze

První hypotéza tvrdila, že hroty IED u FCD II jsou ostřejší než hroty IED u FCD I. Doba trvání mezi FCD I a II se podle výsledků p-hodnot a Cohenova d liší. Délka trvání IED vycházela kratší u FCD II než u FCD I. U analýzy úseků iEEG ze spánku vychází tento rozdíl statisticky signifikantní i po korekci vícenásobného testování, u úseků z bdění a spánku vycházel rozdíl statisticky signifikantní před korekcí, ale po korekci statistickou signifikantnost ztratil. Klasifikátor fungující na principu SVM nebyl u klasifikace založené na tomto parametru moc úspěšný, stálo by za zvážení použití jiného přístupu. U algoritmu výpočtu délky IED by byla třeba pečlivější validace a individuálnější přístup u jednotlivých pacientů. Některé průměrné IED u některých pacientů obsahovaly mnoho výrazných vysokých frekvencí, které nemusely být MA-filtrem kompletně vyhlazeny a mohlo tedy dojít k chybným detekcím náběžných a sestupných hran. Zde byla zvolena střední cesta mezi vyhlazením MA-filtrem a zachováním ostroty výbojů, pro všechny pacienty jednotná.

Bylo zjištěno, že maximální hodnota magnitudového spektra není dobrým prediktorem FCD podtypu. Mezi maximálními hodnotami magnitudového spektra v HFO frekvenčním pásmu nebyla zjištěna statistická významnost. U záznamu z bdění vyšlo velmi nízké Cohenovo d , což nasvědčuje tomu, že si jsou distribuce maximálních hodnot magnitudového spektra velmi podobné.

Úspěšnost klasifikátoru se pohybovala okolo 60 %, což není dostatečně dobré na další použití. Největší úspěšnosti dosahoval klasifikátor natrénovaný pouze na parametru podíl maximálních magnitud v HFO a IED frekvenčních oblastech. To nasvědčuje tomu, že nejlepším prediktorem typu FCD, ze sledovaných parametrů, je podíl maximální hodnoty magnitud v HFO a IED frekvenčních oblastech. Tento podíl vycházel ve všech třech případech větší u FCD typu I. Ač je v literatuře uvedeno, že vysokofrekvenční oscilace se více vyskytují a jsou výraznější u FCD typu II, na zkoumané skupině vyšlo, že jsou výraznější u FCD typu I. HFO vzorce nemusely být zaznamenány, jelikož použité iEEG záznamy byly nahrány makroelektrodami, které je nemusí zachytit. Pro analýzu HFO by bylo vhodnější iEEG zaznamenáno mikroelektrodami.

Kapitola 5

Závěr

Byla shrnuta literatura zabývající se fokální kortikální dysplazií a jejími charakteristickými vzorci v EEG záznamech. Na základě těchto informací byla provedena analýza iEEG záznamů 45 pacientů trpících farmakorezistentní epilepsií s histologicky potvrzeným typem léze FCD I a II. Ze záznamů byly extrahovány IED, které byly následně parametrizovány v časové a frekvenční oblasti. Sledované parametry byly staticky porovnány pro obě výše zmíněné skupiny. Kombinací parametrů byl sestaven a křížově validován klasifikátor založený na algoritmu SVM.

Bibliografie

1. BEGHI, Ettore; GIUSSANI, Giorgia; ABD-ALLAH, Foad; EBRO, Jemal; ABDELALIM, Ahmed; ABRAHA, Haftom; ADIB, Mina; AGRAWAL, Sutapa; ALAHDAB, Fares; AWASTHI, Ashish; AYELE, Yohanes; BARBOZA, Miguel; BELACHEW, Abate; MESFINE, Belete Biadgo; BIJANI, Ali; BITEW, Helen; CARVALHO, Félix; CHAIAH, Yazan; DARYANI, Ahmad; MURRAY, Christopher. Global, Regional, and National Burden of Epilepsy, 1990–2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019, roč. 18, s. 357–375. Dostupné z DOI: [10.1016/S1474-4422\(18\)30454-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30454-X).
2. FATTORUSSO, Antonella; MATRICARDI, Sara; MENCARONI, Elisabetta; DELL'ISOLA, Giovanni; CARA, Giuseppe; STRIANO, Pasquale; VERROTTI, Alberto. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. *Frontiers in Neurology*. 2021, roč. 12. Dostupné z DOI: [10.3389/fneur.2021.674483](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.674483).
3. THOMSCHEWSKI, Aljoscha; HINCAPIÉ, Ana-Sofía; FRAUSCHER, Birgit. Localization of the Epileptogenic Zone Using High Frequency Oscillations. *Frontiers in Neurology*. 2019, roč. 10. ISSN 1664-2295. Dostupné z DOI: [10.3389/fneur.2019.00094](https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00094).
4. LEE, Sang Kun; KIM, Dong-Wook. Focal Cortical Dysplasia and Epilepsy Surgery. *J Epilepsy Res*. 2013, roč. 3, č. 2, s. 43–47. Dostupné z DOI: [10.14581/jer.13009](https://doi.org/10.14581/jer.13009).
5. I, Najm; D, Lal; M, Alonso Vanegas; F, Cendes; I, Lopes-Cendes; A, Palmini. The ILAE consensus classification of focal cortical dysplasia: An update proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia*. 2022. ISSN 1899-1919. Dostupné z DOI: [10.1111/epi.17301](https://doi.org/10.1111/epi.17301).
6. JANCA, Radek; JEZDIK, Petr; EBEL, Matyas; KALINA, Adam; KUDR, Martin; JAHODOVA, Alena; KRYSL, David; MACKOVA, Katerina; STRAKA, Barbora; MARUSIC, Petr; KRSEK, Pavel. Distinct patterns of interictal intracranial EEG in focal cortical dysplasia type I and II. *Clinical Neurophysiology*. 2023, roč. 151, s. 10–17. ISSN 1388-2457. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.03.360>.
7. CHOI, Sun; KIM, Ki. Focal Cortical Dysplasia in Pediatric Epilepsy. *Annals of Child Neurology*. 2019, roč. 27. Dostupné z DOI: [10.26815/acn.2019.00220](https://doi.org/10.26815/acn.2019.00220).
8. BARNOVÁ, Julie. *Popis epileptické sítě pomocí distribuce interiktálních výbojů*. 2020. Dostupné také z: <https://dspace.cvut.cz/handle/10467/87651>. Bakalářská práce. ČVUT v Praze, Fakulta elektrotechnická, Katedra řídicí techniky.

9. JEHI, Lara E. The Epileptogenic Zone: Concept and Definition. *Epilepsy Currents*. 2018, roč. 18, s. 12–16. Dostupné z DOI: 10.5698/1535-7597.18.1.12.
10. JANCA, Radek; KRSEK, Pavel; JEZDIK, Petr; CMEJLA, Roman; TOMASEK, Martin; KOMAREK, Vladimir; MARUSIC, Petr; JIRUSKA, Premysl. The Sub-Regional Functional Organization of Neocortical Irritative Epileptic Networks in Pediatric Epilepsy. *Frontiers in Neurology*. 2018, roč. 9. ISSN 1664-2295. Dostupné z DOI: 10.3389/fneur.2018.00184.
11. ZIJLMANS, Maeike; ZWEIPHENNING, Willemiek; KLINK, Nicole van. Changing concepts in presurgical assessment for epilepsy surgery. *Nature Reviews Neurology*. 2019, roč. 15. Dostupné z DOI: 10.1038/s41582-019-0224-y.
12. WANG, Yinghua; YAN, Jiaqing; WEN, Jianbin; YU, Tao; LI, Xiaoli. An Intracranial Electroencephalography (iEEG) Brain Function Mapping Tool with an Application to Epilepsy Surgery Evaluation. *Frontiers in Neuroinformatics*. 2016, roč. 10. ISSN 1662-5196. Dostupné z DOI: 10.3389/fninf.2016.00015.
13. TODARO, Chiara; MARZETTI, Laura; VALDÉS SOSA, Pedro A; VALDÉS-HERNANDEZ, Pedro A; PIZZELLA, Vittorio. Mapping Brain Activity with Electrocorticography: Resolution Properties and Robustness of Inverse Solutions. *Brain topography*. 2019, roč. 32, č. 4, s. 583–598. ISSN 0896-0267. Dostupné z DOI: 10.1007/s10548-018-0623-1.
14. JANCA, Radek; TOMASEK, Martin; KALINA, Adam; MARUSIC, Petr; KRSEK, Pavel; LESKO, Robert. Automated Identification of Stereoelectroencephalography Contacts and Measurement of Factors Influencing Accuracy of Frame Stereotaxy. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*. 2023, roč. 27, č. 7, s. 3326–3336. Dostupné z DOI: 10.1109/JBHI.2023.3271857.
15. FISHER, Robert S.; SCHARFMAN, Helen E.; DECURTIS, M. How can we identify ictal and interictal abnormal activity? *Advances in experimental medicine and biology*. 2014, roč. 813, s. 3–23. Dostupné z DOI: 10.1007/978-94-017-8914-1_1.
16. AL., T. A. Guth et. Interictal spikes with and without high-frequency oscillation have different single-neuron correlates. *Brain*. 2021, roč. 21, č. 6, s. 325–336. ISSN 3078-3088. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awab288>.
17. CHANG, Wei-Chih; KUDLÁČEK, Jan; HLINKA, Jaroslav; CHVOJKA, Jan; HADRAVA, Michal; KUMPOST, Vojtech; POWELL, Andrew; JANCA, Radek; MATURANA, Matias; KAROLY, Pip; FREESTONE, Dean; COOK, Mark; PALUS, Milan; PTAHAL, Jakub; JEFFERYS, John; JIRUSKA, Premysl. Loss of neuronal network resilience precedes seizures and determines the ictogenic nature of interictal synaptic perturbations. *Nature Neuroscience*. 2018. Dostupné z DOI: 10.1038/s41593-018-0278-y.
18. ZIJLMANS, Maeike; JIRUSKA, Premysl; ZELMANN, Rina; LEIJTEN, Frans S.S.; JEFFERYS, John G.R.; GOTMAN, Jean. High-frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy. *Annals of Neurology*. 2011, roč. 71, č. 2, s. 169–178. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.22548>.

19. KERBER, Karolin; DÜMPELMANN, Matthias; SCHELTER, Björn; LE VAN, Pierre; KORINTHENBERG, Rudolf; SCHULZE-BONHAGE, Andreas; JACOBS, Julia. Differentiation of specific ripple patterns helps to identify epileptogenic areas for surgical procedures. *Clinical Neurophysiology*. 2014, roč. 125, č. 7, s. 1339–1345. ISSN 1388-2457. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.11.030>.
20. SHAO, Yijie; GE, Qianqian; YANG, Jiachao; WANG, Mi; ZHOU, Yu; GUO, Jin-Xin; ZHU, Mengyue; SHI, Jiachen; HU, Yiqi; SHEN, Li; CHEN, Zhong; LI, Xiao-Ming; ZHU, Jun-Ming; ZHANG, Jianmin; DUAN, Shumin; CHEN, Jiadong. Pathological Networks Involving Dysmorphic Neurons in Type II Focal Cortical Dysplasia. *Neuroscience Bulletin*. 2022, roč. 38, s. 1007–1024. Dostupné z DOI: [10.1007/s12264-022-00828-7](https://doi.org/10.1007/s12264-022-00828-7).
21. KERBER, Karolin; LEVAN, Pierre; DÜMPELMANN, Matthias; FAUSER, Susanne; KORINTHENBERG, Rudolf; SCHULZE-BONHAGE, Andreas; JACOBS, Julia. High frequency oscillations mirror disease activity in patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2013, roč. 54, č. 8, s. 1428–1436. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.12262>.
22. JANCA, Radek; JEZDIK, Petr; CMEJLA, Roman; TOMÁŠEK, Martin; WORRELL, Gregory; STEAD, Matt; WAGENAAR, Joost; JEFFERYS, John; KRSEK, Pavel; KOMAREK, Vladimir; JIRUSKA, Premysl; MARUSIC, Petr. Detection of Interictal Epileptiform Discharges Using Signal Envelope Distribution Modeling: Application to Epileptic and Non-Epileptic Intracranial Recordings. *Brain topography*. 2014, roč. 28. Dostupné z DOI: [10.1007/s10548-014-0379-1](https://doi.org/10.1007/s10548-014-0379-1).
23. DOSTÁL, Martin. *High Frequency Oscillation Analysis in Malformation Cortical Development Patients*. 2018. Dostupné také z: <https://dspace.cvut.cz/handle/10467/82889>. Master's thesis. Czech Technical University in Prague.
24. HOLČÍK, Jiří; KOMENDA, Martin et al. Neparametrický test pro dva výběry (Mannův-Whitneyho test). In: *Matematická biologie: e-learningová učebnice* [online], 1. vydání. Brno: Masarykova univerzita, 2015. ISBN 978-80-210-8095-9. Dostupné také z: <https://portal.matematickabiologie.cz/>.
25. LEPPINK, Jimmie; O'SULLIVAN, Patricia; WINSTON, Kal. Effect size – large, medium, and small. *Perspectives on Medical Education*. 2016. Dostupné z DOI: [10.1007/S40037-016-0308-Y](https://doi.org/10.1007/S40037-016-0308-Y).
26. KRZYWINSKI, Martin; ALTMAN, Naomi. Visualizing samples with box plots. *Nat Methods*. 2014, roč. 11, s. 119–20. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1038/nmeth.2813>.