

České vysoké učení technické v Praze

Fakulta elektrotechnická
Katedra teorie obvodů



Analýza invazivních EEG signálů v epileptologii

Disertační práce

Autor: Ing. Radek Janča

Školitel: Doc. Ing. Roman Čmejla, CSc.

Školitel specialista: Doc. MUDr. Přemysl Jiruška, PhD.

Doktorský studijní program: Elektronika a informatika

Studijní obor: Teoretická elektrotechnika

září, 2014

Praha

Abstrakt

Chirurgické odstranění nebo odpojení epileptogenní zóny, tj. oblasti zodpovědné za vznik spontánních záchvatů, je jedním z možných způsobů léčby epilepsie. Přesná lokalizace epileptogenní zóny je prováděna invazivním snímáním EEG a hodnocením výskytu abnormální aktivity v mnohakanálových až týdenních kontinuálních záznamech. Vizuální popis signálů klinikem je subjektivní, časově náročný a v kvantitativním hodnocení nepřesný.

Využití číslicového zpracování intrakraniálních EEG signálů umožňuje: 1) analýzu dlouhodobých záznamů, 2) objektivizaci hodnocení, 3) statistickou kvantifikaci specifické epileptiformní aktivity a 4) nalezení složitějších kauzálních vazeb mezi signály. Předkládaná práce má za cíl vyvinout a implementovat spolehlivé automatické analytické metody, jejichž použití by zvýšilo výtěžnost invazivního EEG vyšetření, zkvalitnilo předoperační diagnostiku a pomohlo tak lépe cílit chirurgický zákrok.

V první fázi řešení práce byl vyvinut detektor specifického typu epileptické aktivity, tzv. interiktálních epileptiformních výbojů. Vytvořený detektor splňuje parametry kladené na automatické hodnocení EEG a poskytuje spolehlivou informaci o distribuci výbojů v tzv. iritační zóně. Detektor má trojnásobně lepší citlivost než zrakové hodnocení a vykazuje výrazně lepší parametry než konkurenční typy detektorů. Extrakce potenciálové distribuce opakujících se interiktálních epileptiformních výbojů pomocí analýzy vlastních komponent (PCA) umožňuje v navrženém klasifikátoru třídít jednotlivé výboje do tzv. shluků, které reprezentují oblasti mozku nezávisle na sobě generující interiktální epileptiformní výboje. Popis organizace iritační zóny pomocí shluků definuje oblasti, které částečně ohraničují epileptogenní zónu, a které by potencionálně měly být zahrnuty do resekce pro dosažení dobrého pooperačního výsledku.

V další fázi byl zásadně vylepšen dříve publikovaný nástroj, jehož cílem byla lokalizace zóny vzniku záchvatů. Zdokonalený algoritmus umožňuje ve vybraných případech odlišit zdrojovou a propagovanou záchvatovou aktivitu popisem konektivity a kauzálních vazeb s využitím směrové přenosové funkce. V konkrétních případech byl pozorován pokles přenosu mezi kanály v zóně počátku záchvatu, čehož by se mohlo využít pro lokalizaci významné části epileptogenní zóny.

V závěrečné fázi projektu byla navržena a implementována koregistrace výsledků kvantitativního hodnocení EEG s daty ze zobrazovacích vyšetření (MRI, CT). Koregistrace multimodálních dat představuje významný krok pro klinické využití vyvinutých algoritmů, neboť umožňuje detailně zobrazit výstupy analýz ve vztahu k anatomickým strukturám mozku. Všechny části práce tak tvoří ucelenou metodiku, která pomáhá identifikovat klíčové epileptické oblasti a poskytuje objektivní a kvantitativní diagnostické nástroje pro potřeby chirurgické léčby epilepsie. Kromě diagnostického potenciálu, výstupy těchto metod napomáhají k pochopení funkční organizace epileptických oblastí mozku a patofyziologických mechanismů epileptické aktivity.

Abstract

The possible epilepsy treatment is based on the surgical removal of the epileptogenic zone which causes spontaneous seizures. Precise localization of the epileptogenic zone is performed by invasive EEG monitoring and assessment of abnormal activity in multi-channel long-term continuous recordings. Clinical visual evaluation of signals is still subjective, time consuming and imprecise in quantitative description.

The digital signal processing of invasive EEG allows: 1) long-term recordings analysis, 2) objective assessment, 3) statistical quantitative evaluation of specific epileptiform activity and 4) complex causal connection identification between signals. The thesis aims are focused on the development and implementation of reliable automatic analytic methods that can increase the yield of invasive EEG examinations, and improve pre-surgical diagnostic and surgical precision.

In the first step, the detector of a specific type of epileptic activity, i.e. interictal epileptiform discharges, was developed. The novel detector fulfils parameters that are required for automatic evaluation of the invasive EEG and for reliable description of the discharges distributions in the zone regarded as irritative. The detector performance is three times better than visual evaluation and more sensitive than other published detectors. Extraction of repetitive patterns of discharge potentials by Principal Component Analysis (PCA) allows for a new method of sorting the discharges into clusters. These clusters represent the separated parts of brain that generate the independent epileptiform discharges. Localization of the clusters partly extends the boundaries of the epileptogenic zone, which should be also surgically removed for a good surgery outcome.

A crucial improvement of the algorithm, which was created for seizure onset zone localization, was performed in the next step. The upgraded algorithm allows separation of the source and the propagated activity by causal connections of directed transfer function. A decrease of the transfer between channels in the seizure onset zone was observed in several cases. This phenomenon can be useful for localization of important parts of the epileptogenic zone.

Finally, the results of quantitative EEG evaluation were co-registered with magnetic resonance and computer tomography imaging by the designed and implemented technique. Multimodal data co-registration represents an important step for the clinical use of the developed signal processing algorithms, because it allows for detailed imaging of analysis results together with the anatomical brain structures. All of the thesis chapters together provide a methodology that helps to identify the crucial components of the epileptogenic zone, and provides objective and quantitative tools for surgical epilepsy treatment. Furthermore, the diagnosis potential, and the results of the methods help us to understand the functional organisation of epileptic brain areas and the pathophysiological mechanisms of epileptic activity.

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem svou disertační práci vypracoval samostatně a v předložené práci důsledně citoval použitou literaturu. Práce vznikla v mezioborové spolupráci zejména s 2. lékařskou fakultou University Karlovy, Fakultní nemocnicí Motol a s Fyziologickým ústavem Akademie věd České republiky. Dílčí výsledky, zejména klinické, vznikly s přispěním školitele specialisty Doc. MUDr. Přemysla Jirušky, Ph.D., dále s lékaři neurologických oddělení FN Motol Doc. MUDr. Petrem Marusičem, Ph.D.; Doc. MUDr. Pavlem Krškem, Ph.D.; MUDr. Martinem Tomáškem a s dalšími členy výzkumného týmu ISARG jmenovitě Ing. Petrem Ježdíkem, Ph.D. a MUDr. Alenou Jahodovou. Část výsledků vznikla v mezinárodní spolupráci a její podíl byl vymezen ve spoluautorství publikovaných výstupů.

Souhlasím s okamžitým a časově neomezeným zveřejněním disertační práce v elektronické formě.

Praha dne 3. 9. 2014



.....
podpis

Poděkování

Rád bych poděkoval svým školitelům Doc. Ing. Romanu Čmejlovi, Ph.D. a Doc. MUDr. Přemyslu Jiruškovi, Ph.D. za odborné vedení při studiu a řešení tématu disertační práce, za vstřícný a přátelský přístup. Dále bych rád poděkoval všem kolegům a spolupracovníkům podílejících se na spoluřešení problematiky jmenovitě Doc. MUDr. Petru Marusičovi, Ph.D., Doc. MUDr. Pavlu Krškovi, Ph.D., Ing. Petru Ježdíkovi, Ph.D., MUDr. Martinovi Tomáškoví a všem členům výzkumné skupiny ISARG.

Dále bych rád poděkoval institucím, které poskytly finanční prostředky pro řešení grantů, jejichž výstupy jsou součástí této disertační práce: grantu Ministerstva zdravotnictví ČR IGA NT11460, NT13357, NT14489; grantu Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy MSM6840770012; Studentské grantové soutěži ČVUT v Praze SGS10/272/OHK4/3T/13 a Grantové agentuře České republiky 14-02634S.

OBSAH

OBSAH	7
SEZNAM NEJPOUŽÍVANĚJŠÍCH ZKRATEK	9
1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY	11
1.1 ELEKTROENCEFALOGRAFIE (EEG).....	12
1.1.1 Snímání.....	13
1.1.2 Parametry iEEG	15
1.1.3 Specifická epileptická aktivita	17
1.2 ZÓNY V EPILEPTOLOGII.....	21
1.2.1 Koncept epileptogenní zóny	21
1.2.2 Rozsah resekcce	24
1.3 HODNOCENÍ ÚSPĚŠNOSTI ZÁKROKU	25
1.4 CÍLE PRÁCE	25
2 DETEKCE INTERIKTÁLNÍCH EPILEPTIFORMNÍCH VÝBOJŮ	26
2.1 METODIKA	27
2.1.1 Výběr pacientů a snímání signálů	27
2.1.2 Ruční hodnocení výbojů.....	28
2.1.3 Detekční algoritmus	29
2.1.4 Metodika evaluace výsledků	32
2.1.5 Potencionální zdroje falešných detekcí	34
2.1.6 Výsledky	35
2.1.7 Charakter expertního hodnocení.....	35
2.1.8 Optimalizace detektoru	37
2.1.9 Zdroje falešných detekcí.....	39
2.2 DISKUZE.....	41
3 ORGANIZACE IRITAČNÍ ZÓNY	44
3.1 METODIKA	44
3.1.1 Výběr pacientů a snímání signálů	44
3.1.2 Klastrování IED dle prostorové propagace	45
3.1.3 Vizualizace výsledků	49
3.1.4 Testování algoritmu, simulace	50
3.1.5 Dynamika dlouhodobých záznamů	53
3.2 VÝSLEDKY	55
3.2.1 Organizace iritační zóny.....	55
3.2.2 Vztah resekcce, klastrů a pooperačního výsledku	57
3.2.3 Dynamika klastrů	60
3.3 DISKUZE.....	62
3.3.1 Funkční organizace iritační zóny	62
3.3.2 Souvislost resekcce klastrů a pooperačního výsledku	64
3.3.3 Epileptogenní potenciál IED	65
3.3.4 Metodologické aspekty	65
3.4 SHRNUTÍ	66
4 DETEKCE POČÁTKU ZÁCHVATŮ	67
4.1 METODIKA	69

4.1.1	<i>Data pacientů</i>	69
4.1.2	<i>Lokalizace SOZ na základě ADTF</i>	69
4.2	VYBRANÉ KAZUISTIKY	75
4.2.1	<i>Kazuistika 1</i>	75
4.2.2	<i>Kazuistika 2</i>	77
4.2.3	<i>Kazuistika 3</i>	79
4.3	DISKUZE	82
5	VIZUALIZACE VÝSLEDKŮ	85
5.1	SCHMATICKÉ MAPY	85
5.2	MULTIMODÁLNÍ ZOBRAZENÍ	87
5.2.1	<i>Orientace v 3D prostoru</i>	87
5.2.2	<i>Rigidní koregistrace</i>	89
5.2.3	<i>Souřadnice elektrod</i>	91
5.2.4	<i>Fúze obrazů</i>	92
5.2.5	<i>Segmentace mozkové tkáně, textura povrchu</i>	93
5.3	VIDEOSEKVENCE	97
6	ZÁVĚREČNÉ SHRNU TÍ	99
6.1	BUDOUCÍ CÍLE	101
	REFERENCE	103
	PUBLIKACE SOUVISEJÍCÍ S ŘEŠENÍM PRÁCE	109

SEZNAM NEJPOUŽÍVANĚJŠÍCH ZKRATEK

CDF	Kumulativní distribuční funkce
ECoG	Elektrokortikografie
EEG	Elektroencefalografie
EZ	Epileptogenní zóna
GS	Referenční zlatý standard (Gold Standard)
HFO	Vysokofrekvenční oscilace (High-Frequency Oscillations)
IED	Interiktální epileptiformní výboj
iEEG	Invazivní elektroencefalografie
IZ	Iritační zóna
LPS	Orientace v prostoru: zprava doleva, posteriorně, superiorně
PCA	Analýza vlastních komponent (Principal Component Analysis)
PPV	Prediktivní hodnota pozitivního testu
RAS	Orientace v prostoru: zleva doprava, anteriorně, superiorně
REDs	Opakující se epileptiformní výboje (Repetitive Epileptiform Discharges)
REM	Spánková fáze doprovázená rychlými pohyby očí
SEEG	Intracerebrální elektroencefalografie, stereotakticky zaváděné elektrody
SNR	Odstup signálu od šumu
SOZ	Zóna počátku záchvatu (Seizure Onset Zone)
SPM	Statistical Parametric Mapping

1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY

Epilepsie je souhrnný název záchvatovitých neurologických syndromů, jež postihuje mezi půl a jedním procentem populace ve vyspělých zemích (Rosenow a Luders, 2001). Nemoc je po cévních příhodách nejčastějším onemocněním mozku. V naší republice je registrováno přibližně 80 000 epileptiků (Brázdil a kol., 2011). Přibližně dvě třetiny pacientů jsou úplně nebo dostatečně kompenzovány léky a jejich kvalita života je vysoká s přihlédnutím k onemocnění. Nicméně zbylá jedna třetina pacientů (v ČR cca 20 000) nereaguje dostatečně či vůbec na medikamentózní léčbu a spadá do skupiny farmakorezistentní epilepsie (intractabilní, refrakterní apod.).

Okolo 10 % farmakorezistentních pacientů může profitovat z epileptochirurgické léčby, která spočívá v odstranění oblasti mozku zodpovědné za vznik záchvatů (Engel a kol., 1993). Vhodnost chirurgické léčby závisí na mnoha aspektech (např. lokalizaci epileptogenní zóny, věku pacienta, etiologii, mentální úrovni, pooperačních rizicích, funkčních deficitech aj.), vždy s přihlédnutím k poměru možného rizika a profitu z léčby. Neléčená epilepsie často vede ke zhoršování kognitivních funkcí, paměti, duševního zdraví, celkového intelektu, sociální situace a přináší i například riziko syndromu náhlého úmrtí.

Úspěšnost chirurgické léčby stojí na přesné a kompletní lokalizaci tzv. epileptogenní zóny (EZ), která je zodpovědná za vznik záchvatů a jejímž odstraněním nebo odpojením dojde k vymizení záchvatů (Rosenow a Luders, 2001). Ponechání části epileptogenní sítě může a často vede k přetrvání záchvatů či recidivě po několikaletém bezzáchvatovém období. Rozsáhlejší resekce naopak působí vyšší funkční deficity, které mohou zastínit benefity léčby, a její provedení tak ztrácí smysl. Proto je každý zákrok pečlivě plánován jako kompromis mezi možnými riziky a prospěchem.

S nástupem zobrazovacích tomografických metod (magnetická rezonance – MRI, počítačová tomografie – CT) a jejich kombinacemi s funkčními vyšetřeními (pozitronová emisní tomografie – PET, funkční magnetická rezonance – fMRI) došlo k výraznému zpřesnění lokalizace EZ. Bohužel ne všechny typy epilepsií lze diagnostikovat pomocí zobrazovacích metod. Svou nezastupitelnou roli v diagnostice i nyní sehrávají elektrofyziologické projevy mozkové aktivity: elektro-encefalografie (EEG). Standardní EEG vyšetření spočívá ve snímání mozkové aktivity na skalpu a vyhodnocení přítomnosti abnormální aktivity. Neinvazivní monitorace umožňuje běžně snímání pouze velkých neuronových celků a v povrchových strukturách. Hlubší mozkové struktury lze ze skalpu snímat jen velmi obtížně. Jistému zlepšení mohou pomoci prostorové transformace měřených signálů (pomocí inverzní úlohy, beamforming – Brookes a kol., 2008), nicméně jejich uplatnění v klinické praxi je pořád sporné a málo rozšířené. Z tohoto důvodu je snaha o zlepšení diagnostiky pomocí invazivního EEG, čímž se stává jednou z priorit výzkumu v epileptologii.

Z výše popsaných důvodů se přistupuje k invazivnímu snímání EEG (iEEG) za použití nitrolebních (intrakraniálních) elektrod. Tyto techniky s sebou nesou rizika operačního zákroku mozku (otok, nitrolební krvácení, zavlečení infekce apod.), ale naopak umožňují výrazně větší

a detailnější explorační i hlubokých mozkových struktur s nepoměrně větší přesností snímání (prostorovou, časovou i frekvenční <1 kHz). Pacient implantaci elektrod podstupuje v případech, kdy není jasná přesná lokalizace EZ z neinvazivních vyšetření. Vyšetření iEEG tvoří základ přibližně týdennímu kontinuálnímu monitoringu při plném vědomí. Cílem neurologů je zachycení záchvatu (iktální iEEG) a zjištění místa jeho počátku (Seizure Onset Zone – SOZ) a oblastí propagace. Mezizáchvatové (interiktální) úseky signálů přinášejí dodatečné informace o možné lokalizaci EZ, která je charakteristická výskytem specifických grafoelementů (výboje, oscilace, rytmická aktivita aj.).

V klinické praxi probíhá hodnocení iEEG pouze vizuálně s užitím bank filtrů, což vnáší do hodnocení vysokou míru subjektivity. S přihlédnutím k týdenní kontinuální monitoraci až stovky implantovaných a snímaných kanálů je nemožné ze stran neurologů nepřehlédnout potenciálně důležité epizody či statisticky a objektivně vyčíslit míru výskytu specifické patologické aktivity. Digitální zpracování signálů umožňuje rychlou analýzu velkého množství dat a vyčíslení fyzikálních veličin, které přidávají další informaci k EEG vyšetření. Algoritmické zpracování EEG je historicky dokumentováno od příchodu prvních počítačů a je s výhodou využíváno při výpočtu např. evokovaných potenciálů (Duffy a kol., 1979), digitální filtraci EEG, hodnocení energetických aktivací mozku (Cook a kol., 1998) nebo jako automatické detektory specifické epileptické aktivity (Wilson a kol., 2002), alarmů záchvatů (Shoeb a kol., 2004) atd. Komplexnější analýza umožňuje extrakci statisticky významných parametrů a kauzálních vztahů k funkčnímu popisu a mapování mozku (Darvas a kol., 2004). Obsahem této práce je zejména vytvoření nástrojů, které napomohou objektivizovat neurologické hodnocení, zvýší výtěžnost kontinuální monitorace, umožní odhalení kauzalit v rámci epileptické sítě a celkově tak vylepší elektrofyziologické vyšetření. Účel práce není čistě zaměřen na vývoj diagnostických metod, ale také na základní výzkum v oblasti fyziologických procesů spojených s epileptickými onemocněními a na objasnění podstaty této rozšířené choroby.

Řešení disertační práce bylo zcela závislé na poskytnutých datech, které pocházejí ze spolupracujících pracovišť. Klinická data pacientů (lidských subjektů) byla získána během standardních plánovaných vyšetření zejména v Centru pro epilepsii ve Fakultní nemocnici Motol; data zvířecích modelů (potkanů) byla poskytnuta Fyziologickým ústavem AVČR. Získávání a zpracování dat splňovalo všechna etická i zákonná kritéria.

1.1 ELEKTROENCEFALOGRAFIE (EEG)

Základní vyšetřovací metodou v neurologii je snímání elektrických projevů mozkové aktivity elektroencefalografem. Nervová buňka (neuron) je schopna měnit svůj akční potenciál jako důsledek reakce na podráždění (elektrické, chemické, aj.). Vzájemné propojení neuronů tvoří rozsáhlé funkční sítě a ostatně i celou centrální nervovou soustavu, ve které probíhají aktivace od jednotlivých neuronů po celé neuronální struktury. Sumace zejména postsynaptických excitačních potenciálů velké populace neuronů lze měřit pomocí makroskopických elektrod (Buzsáki a kol., 2012). Tyto elektrické projevy se obecně nazývají elektroencefalogramem (EEG),

i když existuje množství upřesňujících názvů ve vztahu k použité metodice snímání, snímacím elektrodám či invazivnosti přístupu.

1.1.1 SNÍMÁNÍ

Povrchové snímání

Běžně je EEG měřeno na skalpu pomocí kovových elektrod (Zn, Ag/AgCl) s vodivým gelem přiložených na kůži hlavy. Standardně je využíváno rozložení elektrod systému 10–20 (procentuální vzdálenost mezi elektrodami), což odpovídá 19 registračním elektrodám a dvěma zemnicím, které jsou nejčastěji umístěny v oblasti uší. V případě nutnosti hustšího pokrytí je využíváno systému 10–10 nebo dokonce 10–5 až s 300 kontakty (tzv. High-Density EEG). Vizualní hodnocení záznamů s vysokým počtem elektrod je komplikované, proto je častěji využíváno experimentálně pro další počítačové zpracování signálů. Skalповé snímání umožňuje měření zejména velkých neurálních celků v blízkosti lebky.

Amplituda signálů se pohybuje řádově v desítkách, maximálně ve stovkách mikrovoltů. Frekvenční rozsah je neostře omezen do 50 Hz. Útlum vyšších frekvencí je často přisuzován přenosu lebky, některé práce ale popisují lebku naopak jako horní propust (Oostendorp, 2000). Vysvětlením může být fakt, že kontakty na skalpu snímají velký objem tkáně synchronizované pomalou aktivitou. Rychlá aktivita menších struktur je v objemu vyrušena nebo přítomná jako šumové pozadí. Existují ale i práce, které našly vysokofrekvenční aktivitu i ve skalповém EEG (von Ellenrieder a kol., 2012). Dalším omezením povrchového snímání může být nízká amplituda specifické aktivity epileptiformního zdroje, jehož změna potenciálu (dipólu) je v rovině kolmé na průsečík dvou elektrod. V tomto případě nelze změnu potenciálu snímat.

High-Density EEG (HD-EEG) umožňuje studovat aktivitu struktur uložených v hloubce mozku pomocí inverzní úlohy a fokusací polem senzorů (tzv. beamforming), obdobně jako u magnetoencefalografu MEG (Brookes a kol., 2008). Pořizovací cena HD-EEG systémů je stále vysoká a vyžaduje vyšší nároky na obsluhu, proto jsou jimi vybaveny pouze úzce specializovaná pracoviště. Vzhledem k fyzikálním omezením, ale také nehomogennímu a nelineárnímu mozkovému systému je invazivní explorace v současnosti mnohonásobně přesnější.

Semiinvazivní snímání

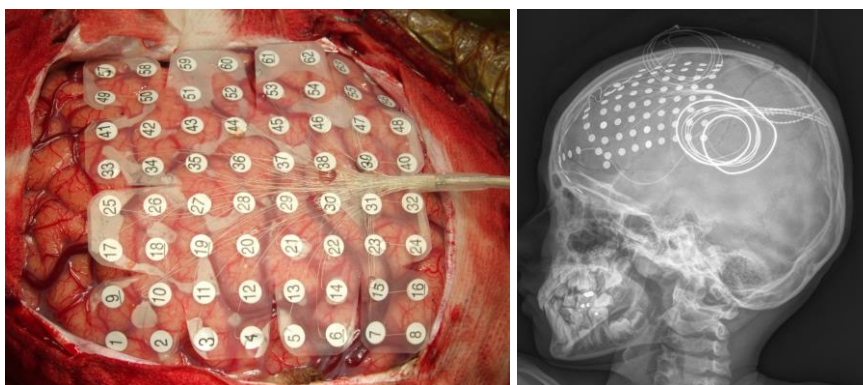
Při běžném vyšetření EEG mohou být povrchové elektrody doplněny o semiinvazivní/invazivní snímání aktivity v oblasti temporálních laloků zavedením elektrod pomocí zavaděče skrz *foramen ovale* (Brázdil a kol., 2011). Existuje sice malé riziko zavlečení infekce a krvácení, lze však snímat signály s vyšší amplitudou v blízkosti kortexu, větším frekvenčním rozsahem a méně rušené svalovými a pohybovými artefakty.

Invazivní snímání

V oblasti epileptochirurgie, intra nebo extra-operačního vyšetření hraje invazivní EEG (iEEG) hlavní úlohu v lokalizaci epileptogenní zóny (EZ). Umístění elektrod je určeno na základě předoperačního vyšetření. Invazivní kontakty snímají aktivitu pouze z blízkého okolí (řádově milimetry až centimetry), což vyžaduje hypotézu o přibližné lokalizaci EZ. V případech, kdy je hypotéza lokalizace EZ chybná, výrazně klesá výtěžnost iEEG vyšetření. Amplituda intrakraniálních signálů je oproti povrchovému snímání řádově vyšší v desítkách až stovkách mikrovoltů, v některých případech až v jednotkách milivoltů. V signálech iEEG lze očekávat frekvenční složky až do 1 kHz (Jiruska a kol., 2010).

Invazivní monitorace je prováděna i intraoperačně, tj. během neurochirurgického zákroku. Napomáhá lokalizaci funkčně změněné tkáně EZ makroskopickou lézí (nádoru, malformace aj.) a dále v průběhu operace kontroluje kompletnost resekce. V případech farmakorezistentních epilepsií (často nelezionálních) je prováděna extraoperační dlouhodobá monitorace po dobu řádově dnů až dvou týdnů.

Pacient podstupuje chirurgickou implantaci elektrod, posléze je kontinuálně monitorován (iEEG, video EEG aj.) se snahou o záznam iktálních vzorců, patologických interiktálních grafoelementů a jiné specifické epileptiformní aktivity. V druhé fázi jsou elektrody vyjmuty v průběhu resekčního zákroku. V některých případech jsou elektrody pouze explantovány a složitější resekční zákrok je dle proveditelnosti úplně nebo dočasně odložen. Nejvíce invazivním zákrokem, je považována kraniotomie, při které jsou na povrch kortexu položeny elektrokortikografické (ECoG) elektrody v podobě silikonových pásek nebo polí elektrod, viz Obr. 1.1. ECoG dovoluje pokrytí velkých ploch kortexu, hluboké struktury ale nejsou z principu snímány. Kraniotomii podstupují především pacienti, u kterých s jistotou bude proveden navazující resekční zákrok.

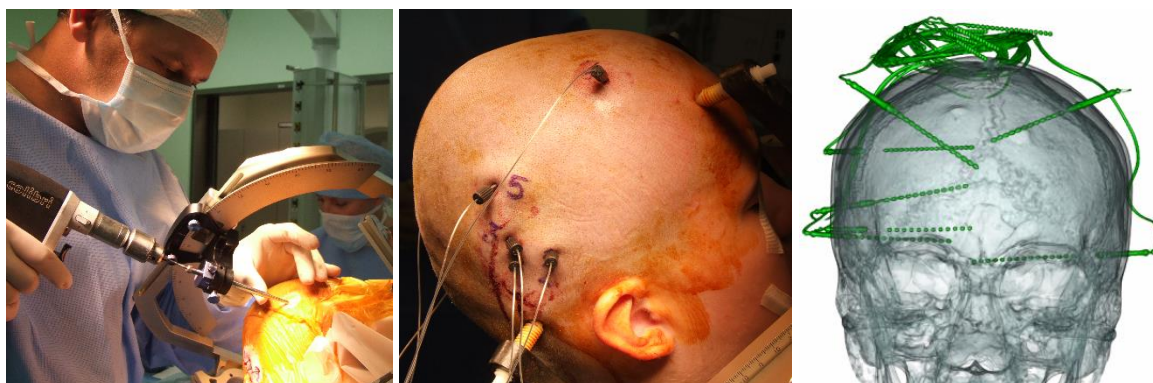


Obr. 1.1: Elektrokortikografie (ECoG). Kontakty jsou umístěny na silikonovém podkladu, čímž tvoří pásky (strip) nebo pole (grid). Implantace je prováděna pomocí kraniotomie.

Mnohem šetrnější a pacienty lépe snášený je zákrok zavádějící hlubkové elektrody stereotaktickým naváděním skrz návrť v lebce, Obr. 1.2. Je možné snímat v podstatě libovolné mozkové struktury. Snímací plochy (kontakty) hlubokých elektrod jsou oproti ECoG menší

a mohou procházet i bílou hmotou, která vykazuje nižší amplitudu EEG. Frekvenční rozsah hlubokých elektrod je očekáván větší než u ECoG.

Implantaci stereotaktických elektrod (SEEG) předchází detailní angiografické vyšetření k minimalizaci poškození krevního zásobení mozku a vzniku krvácení. Experimentálně, zejména pak na zvířecích modelech, je používáno mikroelektrod schopných snímání potenciálů z populací jednotek neuronů (Franke a kol., 2010). Charakter signálů je však zcela odlišný a v práci bude zmíněn jen velmi okrajově. Doba monitorace zvířat může být v řádech měsíců.



Obr. 1.2: Hlubkové stereotakticky zaváděné elektrody. Elektrody jsou chirurgem zaváděny přes návrť v lebce.

Implantace elektrod je prováděna nejčastěji kombinací obou přístupů (SEEG+ECoG). Často je používán větší návrťový otvor, přes který je zavedena hlubková elektroda a zároveň subdurální ECoG pásky. Standardně je snímáno iEEG z 64–128 kontaktů, v závislosti na nutnosti pokrytí a limitaci měřicího zařízení. Pomocí implantovaných elektrod je prováděna také lokalizace funkčních oblastí pomocí přímé elektrické stimulace kortexu.

1.1.2 PARAMETRY IEEG

Invazivně snímané signály jsou svým charakterem odlišné od skalpových, a to jak ve tvaru vln grafoelementů, amplitudy a spektrálních vlastností, tak i v přítomnosti rušení a artefaktů. Signály iEEG jsou snímány z více funkčně odlišných struktur, tudíž multikanálový signál se jeví méně synchronní. Hlubkové elektrody mohou procházet přes bílou hmotu, jejíž iEEG je oploštěné (výrazně atenuované). Kontakty elektrod nasedající na tepny mohou obsahovat změny potenciálů kopírující pulzní vlny. Naopak přítomnost svalových artefaktů v intrakraniální oblasti je minimální a v signálu je patrný pouze v blízkosti žvýkacích svalů a očí, případně silných mimických a krčních svalů. Potenciály okulogramu a okohybných svalů lze pozorovat v signálech jen výjimečně, a to při implantaci frontálních laloků. Síťové rušení a vyšší harmonické složky jsou indukovány na přípojných kabelech a většinou je lze jednoduše odstranit bankami filtrů (notch, hřebenové filtry). V praxi se bohužel setkáváme i s rušením výkonových prvků např. spínaných zdrojů motorů. Odstranění tohoto typu rušení je obtížné a lze většinou řešit přepočtem signálů do alternativních zapojení (bipolární, průměrná reference).

Pohybové artefakty ve smyslu změny půlčlankového potenciálu nejsou časté. Běžný pohyb pacienta či hypermotorické pohyby během epileptického záchvatu způsobí přesun přípojných kabeláže a konektorů, což vede k nenadálým výpadkům signálu, přechodovým jevům na vstupních kapacitách převodníků a indukci změn elektrických a magnetických polí. Konstrukce platinových nebo titanových elektrod může být během implantace mechanicky poškozena. V místech poruchy dochází ke zkratům či přeslechům, což působí nespecifické technické artefakty, nejčastěji však amplitudově nevýrazné tranzienty připomínající ostré vlny. Vizualní identifikace zarušených či poškozených kanálů iEEG je snadná zejména v dlouhodobých záznamech. Výrazný artefakt napovídá, že celý kanál může být poškozen, takže úseky vizuálně zdánlivě normálního záznamu mohou obsahovat rušení, které se projeví až při automatických analýzách. Z tohoto důvodu je nutná vždy vizuální kontrola signálů a zpětná evaluace výsledků. Automatické hodnocení kvality signálů je komplikované, protože charakter rušení se mění napříč implantacemi pacientů stejně jako charakter měřených iEEG. Např. hipokampální struktury podílející se na paměti generují rychlou aktivitu >40 Hz, což by například v neokortexu mohlo indikovat na kontaminaci myografickou aktivitou či rozmítané síťové rušení.

Odrušování EEG je samostatným vědním oborem, kde jsou využívány různé komplexní metody adaptivní filtrace, rozkladu signálů na komponenty apod. (Jung a kol., 1998). Sofistikovaná filtrace ovšem není vhodná pro patologické EEG, protože specifická epileptická aktivita nese rysy některých technických artefaktů. Z tohoto důvodu nebyla adaptivní filtrace využívána, aby nedošlo ke zkreslování či odstranění důležitých složek záznamů. Výraznému zlepšení kvality signálů pomáhá přepočítání z referenčního snímání do bipolárního zapojení blízkých kanálů, což odstraňuje souhlasné rušení, kontaminaci reference a lokální změny potenciálů. V případě nemožnosti či nevhodnosti použití bipolární montáže, je doporučován výpočet alespoň průměrné referenční elektrody (průměrný signál všech kanálů ze stejné snímací hlavy) a její odečtení od všech kanálů (Ludwig a kol., 2009). Tento postup eliminuje také souhlasné rušení, indukci na přívodních kabelech a kontaminaci společné elektrody, ale pouze za předpokladu homogenního rozložení na všech elektrodách. V případě iktálních záznamů může nastat výrazné zvýšení amplitudy signálu v části kontaktů, čím dojde k vychýlení těžiště průměrné reference. To způsobí naopak kontaminaci kontaktů neúčastnících se záchvatu. Proto je vždy nutné volit vhodný přepočítání elektrod pro konkrétní úlohu.

Z klinického pohledu je rozdělení mozkové aktivity do frekvenčních pásem ponecháno: *delta* (2–4 Hz), *théta* (4–8 Hz), *alfa* (8–12 Hz), *beta* (12–30) a *gamma* (>30 Hz). Speciálně jsou uváděny další pásma např. pro aktivitu motorického kortexu *mí* (12 Hz). Nicméně z technického pohledu jsou jednotlivé typy aktivity spektrálně mnohem bohatší a ne zcela frekvenčně omezeny do pásem. Dělení zůstává dle historických zvyklostí a vizuálně viditelnému počtu opakujících se vln v sekundovém okně. Např. pomalá *delta* aktivita může obsahovat ostré zářezy, které zejména v invazivním EEG zasahují do vyšších pásem než 2–4 Hz, *mí* aktivita (detailněji později) je charakterizována spíše oscilacemi v pásmu 15–40 Hz. Tvar, frekvence a amplituda je variabilní napříč pacienty, jejich věkem (vyzrálость EEG), diagnózou a explorovanými oblastmi mozku. Proto

dělení EEG do pásem je pouze orientační a pro klinika má spíše popisný nežli parametrický charakter.

1.1.3 SPECIFICKÁ EPILEPTICKÁ AKTIVITA

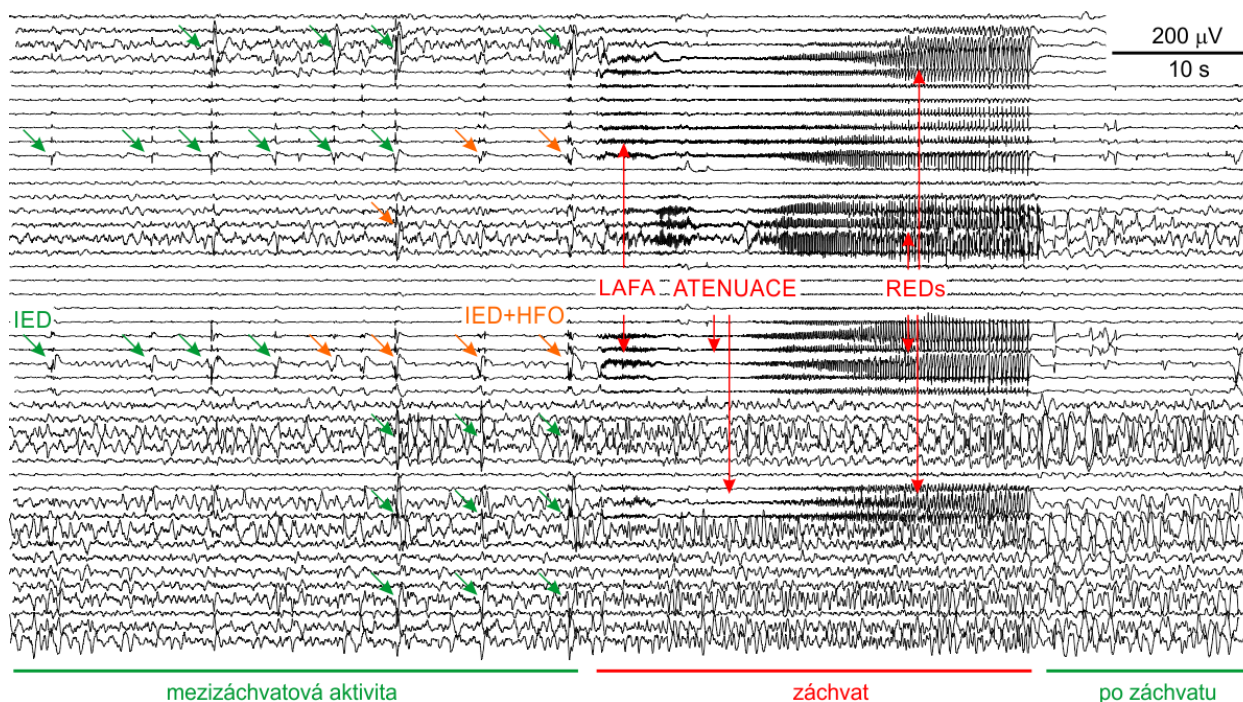
V epileptologii je popsáno mnoho druhů patologické EEG aktivity, která pokrývá širokou tvarovou, výkonovou a frekvenční škálu parametrů a může souviset s konkrétními oblastmi mozku. To znamená, že u některých vzorců může být jinak normální aktivita části mozku považována za patologickou, pokud se vyskytuje v jiné části. Z tohoto důvodu je velmi obtížné definovat úlohu pro technika bez potřebných fyziologických znalostí. Tato práce se zaměřila na patologické vzorce, které jsou svým charakterem identifikovány vždy jako abnormální. Mezi ně patří obecně rychlá aktivita, kterou reprezentují výboje, ostré vlny, oscilace či rytmická aktivita ve vyšších *gamma* pásmech (Engel a kol., 2009, Niedermeyer a Lopes da Silva, 2004; Sabolek a kol., 2012).

Klinicky se rozlišují specifické vzorce přítomné v úsecích mimo záchvaty (interiktální) a dále vzorce související se záchvaty (iktální). Výskyt může kolísat v čase, korespondovat s cirkadiálními rytmy a nést společné znaky jak pro iktální, tak interiktální stavy. V současnosti hraje klíčovou úlohu v klinické praxi hodnocení zejména iktálních záznamů, které umožňují lokalizaci zóny počátku záchvatu (SOZ). SOZ tvoří významnou složku epileptogenní zóny – EZ (Rosenow a Luders, 2001). Interiktální záznamy napomáhají lokalizaci EZ zejména z hodnocení výskytu interiktálních výbojů a vysokofrekvenčních oscilací (Jiruska a kol., 2011) a hrají důležitou roli v diagnostice epilepsie ze skalpového EEG. Tento stav lze přisuzovat obtížnosti hodnocení dlouhodobých interiktálních záznamů, u nichž vizuální hodnocení je zdlouhavé a z pohledu efektivity málo přínosné. Během extraoperační monitorace jsou zachyceny jednotky, maximálně desítky záchvatů. Oproti tomu kontinuálních interiktálních záznamů jsou desítky až stovky hodin a v jistém slova smyslu zůstávají nevyužity bez dalšího detailního zpracování. Pokud by se podařilo nalézt z interiktálních záznamů ukazatel SOZ a EZ, nebyl by záchyt záchvatu nezbytný.

Iktální iEEG

Hodnocení iEEG přísluší pouze zkušenému neurologovi. U různých epileptických syndromů vypadá průběh záchvatu odlišně, stejně jako preiktální, iktální a postiktální záznam. V některých případech předcházejí záchvatu změny v aktivitě iEEG: nárůst rychlých oscilací a výbojů, oploštění či naopak zvýšení amplitudy. Jindy přichází iktální aktivita náhle na velkém počtu kontaktů současně nebo jen s minimálním zpožděním. Určení přesného času a místa začátku záchvatu je z pohledu neurologa čistě subjektivní. Zjednodušeně lze začátek záchvatu definovat jako patrnou změnu charakteru iEEG ve vztahu k předchozímu průběhu spojenou s klinickými projevy záchvatu (Thornton a kol., 2011). Může se jednat o atenuaci nebo zesílení, zpomalení nebo nástupu vysokofrekvenční aktivity, přítomnosti epileptiformních výbojů či jiným iktálním vzorcem (výboj, pomalá synchronizovaná vlna apod.; Lehnertz a kol., 2001); Obr. 1.3.

Variabilita mezi pacienty, ale i jednotlivými záchvaty pacienta, zásadně komplikuje vytvoření automatických algoritmů pro identifikaci času začátku záchvatu a lokalizaci SOZ.



Obr. 1.3: Příklad záchvatové aktivity pacienta s inzulární epilepsií. Mezizáchvatová (interiktální) aktivita je charakteristická výskytem interiktálních epileptiformních výbojů (IED). Preiktálně se s výboji objevují i vysokofrekvenční oscilace (HFO). Klinické projevy začátku záchvatu jsou spojeny s nástupem nízkoamplitudové rychlé aktivity (LAFAs), posléze dochází k atenuaci EEG a nástupu repetitivních epileptiformních výbojů (REDs).

Záchvatu podobné vzorce (ictal-like patterns)

Jedná se o aktivitu EEG v interiktálním záznamu, která nese všechny rysy iktální aktivity, nicméně dále nepřechází do klinických projevů (Niedermeyer a Lopes da Silva, 2004; Palmieri a kol., 1995). V závislosti na pacientovi se mohou lišit stejně jako samotné záchvatové iEEG. Často jsou vzorce charakterizovány nakupením výbojů, komplexů hrot vlna, vysokofrekvenčních oscilací či typické nízkoamplitudové rychlé aktivity LAFAs (low-amplitude fast activity). V záznamu lze pozorovat LAFAs aktivitu jako několik sekund trvající oscilaci superponovanou na aktivitě pozadí, která může být i atenuovaná. Frekvenčně leží LAFAs v pásmu gama aktivity orientačně mezi 60–120 Hz. Její přítomnost ovšem není vázána na záchvatové vzorce a může se vyskytovat i samostatně interiktálně.

Dalším typickým vzorcem je komplex hrot-vlna (spike-wave complex, SWC). Jedná se o rychlý výboj (20–70 ms) následovaný pomalou vlnou (200–400 ms), který je výrazně synchronizovaný s ostatními kanály. Jeho přítomnost je často v iktálním záznamu nebo v iktálních vzorcích. Svým tvarem je shodný s interiktálními epileptiformními výboji, nicméně nese výrazně větší energii, vystupuje nad aktivitu pozadí a má sklony k repetitivnímu synchronizovanému výskytu.

Interiktální vzorce

Interiktálním záznamem se myslí úseky signálu mezi záchvaty, které vykazují sice abnormní EEG aktivitu, ale bez klinického korelátu (Palmini a kol., 1995). Běžně se předpokládá několikahodinový úsek před záchvatem jako potenciálně preiktální a hodinu po záchvatu lze ještě pozorovat postiktální změny (nárůst incidence výbojů aj.); (Mormann a kol., 2002). Zásadní změny v signálu v preiktálních fázích nebyly v rámci disertační práce pozorovány, proto preiktální úseky byly považovány za součást interiktálních.

Klinické hodnocení interiktálních úseků se zaměřuje pouze na výrazné (vysokovoltážní) grafoelementy. Kvantitativní hodnocení není vizuálně prováděno a klinik se omezuje na hodnocení hrubou stupnicí jednotlivých kanálů iEEG: vysoká četnost výskytu (případně velká amplituda) a občasný výskyt. V některých případech lze sledovat šíření/propagaci mezi elektrodami k identifikaci potenciálních zdrojů či laterality (Alarcon a kol., 1997). Nejen z tohoto důvodu je interiktální hodnocení spíše doplňkové a mnohdy pouze poukazuje na možnou lokalizaci epileptogenní zóny. Robustní automatická detekce specifických grafoelementů v dlouhodobých záznamech může poskytnout objektivní kvantitativní hodnocení a výrazně tak napomáhat určení „epileptogenicity“ tkáně.

Incidence a charakter specifické aktivity se mění v závislosti na medikaci, ve fázích bdění a spánku, během spánkové deprivace apod. Spánkové non-REM EEG je více synchronizované a i šíření epileptiformních grafoelementů proniká do větších oblastí (Malow a kol., 1998). U velké skupiny pacientů přicházejí záchvaty ze spánku, kdy je patrná i vyšší incidence např. výbojů. Existují i případy, kdy se EEG bdělého stavu jeví jako zcela normální a výskyt abnormit začíná až po usnutí.

Velká část disertační práce je zaměřena na detekci a parametrizaci epileptiformních interiktálních výbojů (interictal epileptiform discharges, IED), proto detailnější popis další specifické aktivity jako jsou např. vysokofrekvenční oscilace HFO nebude uváděn. Interiktální výboje tvoří grafoelementy, které lze dále dělit do podskupin. Klinické definice podtypů výbojů jsou vágní ve vztahu k počítačovému zpracování a navzájem se svými parametry překrývají.

Ostrá vlna

Ostré vlny (sharp waves) jsou klinicky popisovány jako zašpičatělá vlna s trváním základny mezi 50–200 ms (Osorio a kol., 2011). Velmi zjednodušeně připomínají trojúhelníkový signál. Velikost amplitudy je významná ve vztahu k aktivitě pozadí a frekvenčně mohou ostré vlny zasahovat i do pásma výbojů. V některých případech se tedy může jednat o výboje generované ve vzdálené nebo méně synchronizované tkáni.

Interiktální epileptiformní výboj (IED)

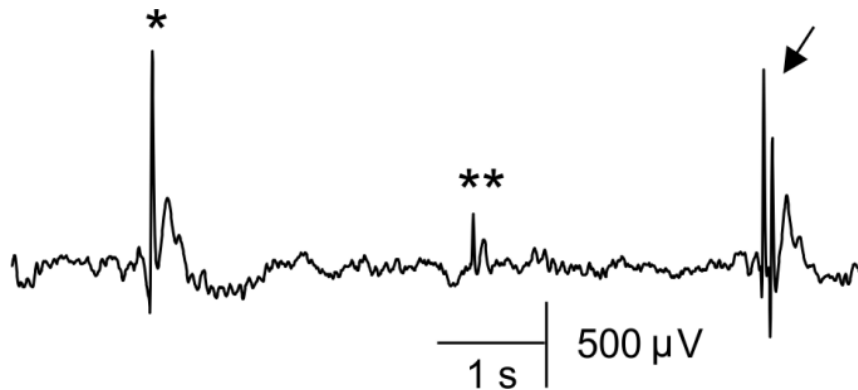
IED grafoelementy jsou souhrnný název pro ostré vlny, hroty, skupinu rychlých hrotů a v některých případech i oscilací. Nejčastěji se v iEEG vyskytují hroty, které jsou popisovány jako rychlé negativní tranzienty (20–70 ms) a *jasně vystupují* nad aktivitu pozadí (de Curtis and Avanzini, 2001), viz Obr. 1.4. Negativní polaritě se v neurologické praxi rozumí kladná výchylka po invertování celého signálu. Většina EEG-prohlížečů automaticky signál invertuje, nicméně původní data mají polaritu zachovánu. Často jsou výboje následovány pomalejší „3–5 Hz vlnou“ (200–400 ms) a tvoří tak tzv. komplexy hrot-vlna (spike-wave complex, SWC). Jak již bylo popsáno výše, pojmu SWC se používá spíše při popisu iktálních vzorců pacientů epilepsie s absencemi (Callenbach a kol., 2009), nicméně následná vlna je obecně přítomná u všech výbojů, avšak pod úrovní aktivity pozadí. Přítomnost IED v EEG je základním a specifickým elektrografickým ukazatelem abnormní epileptické aktivity, tudíž je využívána v diagnostice epilepsie. Výskyt IED může být ohraničen, ale v řadě případů se mohou výboje vyskytovat v rozsáhlých oblastech mozkové kůry obou hemisfér (tzv. iritační zóně – IZ). Předpokládá se, že zdrojem výbojů může být síť vzájemně propojených skupin funkčně pozměněných neuronů generujících epileptickou aktivitu. Doposud není objasněno, zdali IED není pouhou makroskopickou sumací vysokofrekvenčních oscilací (HFO) větší epileptické sítě, její synchronní odezvou nebo regulačními mechanizmy bránícími šíření abnormální aktivity (Jacobs a kol., 2008). Interiktální výboje mohou hrát roli v iniciaci (spouštění) záchvatu (Avoli a kol. 2013).

Epileptiformní tkáň často generuje výboje s vyšší amplitudou, incidencí a ostřejším průběhem (Rakhade a kol., 2007). Neexistuje ovšem kritérium, které by definovalo okraje tkáně, která musí být ještě zahrnuta do resekcce. Vzhledem k velikosti iritační zóny (oblast výskytu IED) a jejímu překryvu s často menší EZ, je tento krok klíčový k určení přesných hranic. U pacientů, u nichž do resekcce byla zahrnuta celá iritační oblast, byla pozorována menší recidiva záchvatů (Bautista a kol., 1999). Jedním z cílů práce je robustně a automaticky identifikovat IED uvnitř iritační zóny a pokusit se najít kvantitativní kritéria resekcce tak, aby bylo docíleno co nejlepšího epileptochirurgického výsledku.

Z pohledu technického je definice IED velmi nejasná, zejména pak v parametru amplitudy „jasně vystupující“ nad pozadí. V technice se běžně používá parametrů odstup signál šum (SNR), nicméně pro definici specifických grafoelementů nebyla SNR hodnota stanovena. Pro účely neurologů je původní definice postačující, protože hodnotí signály zejména v časové oblasti s použitím jen základních bank filtrů. Pokud je tedy i výrazný hrot zkreslen nebo pod úrovní základní mozkové aktivity, neurolog grafoelement z opatrnosti neoznačí (vysoká selektivita). Důvodem je jednoduše fakt, že vizuálně nesplňuje definici. Nicméně v signálovém zpracování lze jednotlivé složky signálu snadněji separovat a hledat i výboje jinak skryté v původním záznamu. Proto budou v práci diskutovány a detekovány i výboje, které by neurolog pouze z vizuálního hlediska za IED neoznačil.

Různé mozkové struktury generují iEEG s jinou amplitudou a s jinou frekvenčně spektrální charakteristikou (Klimesch, 1996). Pásmo výbojů překrývá pásma *beta* (12–30 Hz) a *gamma*

(>30 Hz) aktivity. U struktur, kde tyto aktivity dominují (motorický kortex, hipokampus), je mnohem obtížnější detekovat výboje a určit objektivní pravidla může pomoci.



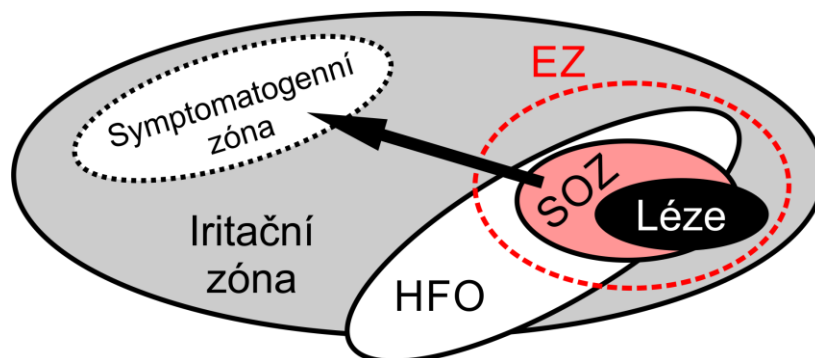
Obr. 1.4: Interiktální epileptiformní výboje. Výboj s vysokou amplitudou (*); výboj s nízkou amplitudou kliniky označen za sporný (**); mnohočetný výboj (↓).

1.2 ZÓNY V EPILEPTOLOGII

Úspěšnost chirurgické léčby závisí na odstranění částí epileptické sítě, zejména pak epileptogenní zóny (Luders a kol., 2006). Klíčové oblasti této sítě jsou již dnes dobře popsány. Bohužel není zcela zřejmé, proč až v 50 % případů do 5 let od zákroku nastává recidiva záchvatů (Yu a kol., 2014). Recidiva je přisuzována manifestaci reziduí sítě, které byly při zákroku ponechány nebo nebyly vůbec identifikovány. Motivací této práce je také nalezení funkční organizace epileptických zón a odhalení částí kortexu, které v budoucnu mohou způsobit návrat záchvatů.

1.2.1 KONCEPT EPILEPTOGENNÍ ZÓNY

Základním předpokladem úspěšného pooperačního výsledku léčby epilepsie je přesná lokalizace a následné odstranění epileptogenní zóny (EZ), tj. části mozkové kůry, ve které dochází k primárnímu rozvoji záchvatů. Její resekce nebo odpojení je nezbytné k vymizení záchvatů (Kahane a kol., 2006), nicméně striktní hranici zóny nelze určit. Přesná lokalizace EZ je zásadním bodem předoperační diagnostiky, která je prováděna pomocí zobrazovacích metod a jiných funkčních vyšetření. Nejkomplikovanější skupinou farmakorezistentních pacientů jsou subjekty s normálním MRI nálezem bez zřejmé makroskopické léze (Télliez-Zenteno a kol., 2010). U těchto kandidátů epileptochirurgického zákroku neexistuje spolehlivá diagnostická metoda určující přesnou polohu a rozsah EZ. Její lokalizace je tedy hypotetickým průnikem mnoha informací anamnézy, semiologie záchvatů, výsledků neurozobrazovacích metod a elektrofyziologických neinvazivních a případně i invazivních vyšetření (Rosenow a Luders, 2001). Schematicky je znázorněn vztah mezi zónami na Obr. 1.5.



Obr. 1.5: Koncept epileptogenních zón. Na základě prostorového uspořádání je určována hranice epileptogenní zóny (EZ), tj. oblasti mozku, kterou je nutno resekovat k vymizení záchvatů. Schematicky je zobrazena epileptogenní léze, zóna počátku záchvatu (SOZ), oblast výskytu vysokofrekvenčních oscilací (HFO) a iritační zóna, která je charakteristická výskytem interiktálních epileptiformních výbojů (IED). Symptomato­gen­ní zóna je zodpovědná za klinické iktální projevy, nicméně nemusí být primárním zdrojem záchvatů, pouze reflektuje propagující se aktivitu z EZ. Jednotlivé zóny mohou nabývat různých velikostí a vzájemného překryvu.

Epileptogenní strukturální léze

Jedná se o strukturální abnormality mozkové tkáně pozorovatelné nejčastěji na MRI, které jsou v přímém vztahu s epileptickým onemocněním. Identifikace léze je klíčem k úspěšné léčbě, protože u 95 % případů úzce koresponduje s EZ. Nelze však položit rovnítko mezi lézí a EZ, proto je nutné provést vyšetření blízkých struktur nejčastěji elektrofyziologickým EEG vyšetřením a chirurgický zákrok cílit i mimo strukturální lézi. V některých případech může jít o sdružené patologie, u kterých za primárním vznikem záchvatů mohou být zodpovědné MRI negativní oblasti.

Zóna počátku záchvatu (SOZ)

Z anglické literatury známá jako seizure onset zone (SOZ) je oblast kortexu, která tvoří klíčovou část EZ. Lokalizace je primárně určena ze záznamu EEG, mnohem přesněji pak z invazivní explorační. SOZ je fokální nebo regionální oblast, ve které se objevuje nejdříve iktální aktivita (Litt a kol., 2001; Marsh a kol., 2010; Thornton a kol., 2011). Záchyt prvních změn iEEG je ovšem silně závislý na rozmístění elektrod, ale také na subjektivním hodnocení a zkušenostech neurologa. U komplikovaných případů nebo pro potřeby klinických studií je SOZ definována jako průnik hodnocení několika neurologů. Nelze tedy přesně lokalizovat SOZ v místech, které nejsou explorovány a tedy i monitorovány. Při nesprávné hypotéze a plánování invazivní monitorace mohou být elektrody umístěny do kortexu, kde je možný pouze záchyt propagované aktivity. Resekce omezená pouze na SOZ je v řadě případů nedostačující, neboť představuje pouze část EZ. Její zbytky mohou časem manifestovat v novou sekundární SOZ.

Zóna výskytu vysokofrekvenčních oscilací (HFO)

Vysokofrekvenční oscilace (80–600 Hz) je vysoce specifická aktivita objevená a zkoumaná v posledních dvou dekadách. První výskyt byl pozorován na zvířecích modelech a byl prokázán vztah výskytu HFO se vznikem spontánních záchvatů (Bragin a kol., 2004). HFO se dělí na podskupiny dle frekvenčního charakteru. V současnosti je klinicky využívanou vlastností HFO jejich vztah k oblastem vzniku záchvatů (SOZ), se kterými se vzájemně překrývají. Nutnost resekce HFO zóny však závisí na konkrétním typu epilepsie (Jacobs a kol., 2012; Zijlmans a kol., 2012). Vzhledem k frekvenčnímu rozsahu HFO je nutné špičkové vybavení pracovišť iEEG technikou s vyššími vzorkovacími kmitočty (>2 kHz)¹.

Iritační zóna (IZ)

Iritační zóna je oblastí mozku, která generuje epileptiformní interiktální výboje IED (Rosenow a Luders, 2001; Thornton a kol., 2011). Její vztah k EZ může být velmi úzký, často však zasahuje do výrazně rozsáhlejších oblastí mozku, celé hemisféry, případně i kontralaterálních struktur. Předpokládá se, že část IZ s maximem výbojů má vztah k EZ (Rakhade a kol., 2007). Kompletní resekce IZ není nezbytně nutná k vymizení záchvatů, nicméně existují práce ukazující pozitivní dopad kompletní resekce na udržení bezzáchvatového stavu (Bautista a kol., 1999; Krsek a kol., 2008). Oblasti s četnými výboji totiž často zasahují daleko za hranice EZ a podle některých prací mohou vytvářet i nezávislá vícečetná ložiska (Marsch a kol. 2010). Zde je ale nutno řešit kompromis mezi rozsahem resekce, funkčním pooperačním deficitem pacienta a rizikem recidivy záchvatů. Proto role epileptiformních výbojů a celé IZ doposud zůstává otevřenou a stále diskutovanou kapitolou. Funkční organizace IZ a význam výbojů ve vztahu k EZ je významnou částí této disertační práce a bude hlouběji rozebrána v dalších kapitolách.

Symptomatogenní zóna

Jedná se o část kortexu, který pokud je aktivován, produkuje počáteční iktální symptomy. Zóna je stanovena pomocí semiologického hodnocení např. z videoEEG a celkové symptomatologie (Luders a kol., 2006). Pečlivé sledování semiologie záchvatů je velmi důležité, protože odhalí elokventní oblasti kortexu, které se podílejí na počátečních částech záchvatu. Symptomatogenní zóna se jen zřídka překrývá s SOZ, kde iktální aktivita vzniká, a ze které se dále šíří. Tato propagovaná aktivita musí být dostatečně silná, aby aktivovala elokventní části kortexu. Symptomatologie počátku záchvatu pouze indikuje, že SOZ leží v blízkosti elokventních oblastí nebo je s ní přímo propojena. Nelze však určit přesnou polohu a ani velikost SOZ.

¹ Spolupracující pracoviště Fyziologického ústavu AVČR se zabývají analýzou HFO u zvířecích modelů a od poloviny roku 2013 je vybaveno vhodným měřicím systémem i Neurologické oddělení FN Motol pro snímání lidí. Problematika HFO je velmi rozsáhlá a vhodné vybavení bylo přístupné až v pozdních fázích řešení disertační práce.

Zóna funkčního deficitu

V porovnání s ostatními oblastmi vykazuje zóna funkčního deficitu snížený nebo úplný výpadek fyziologických funkcí. Vyšetření se provádí sadou neurologických, neuropsychologických vyšetření, v některých specifických případech např. pomocí evokovaných potenciálů v kombinaci výsledků fMRI. U většiny pacientů se předpokládá lokalizace EZ v oblasti funkčního deficitu (Brázdil a kol., 2011).

Elokventní oblast

Z pohledu epileptochirurgie se jedná o oblasti kortexu omezující resekční zákrok. Jedná se o strukturu zodpovědné za významné funkce (zrak, řeč, motorika, paměť apod.), jejichž poškození by vedlo k výraznému snížení kvality života pacienta. Filozofií epileptochirurgie je pacientův stav nezhoršit. Proto je vždy zákrok velmi pečlivě zvažován! Vyšetření a lokalizace elokventních oblastí probíhá funkčními metodami (fMRI, elektrostimulací kortexu aj.).

1.2.2 ROZSAH RESEKCE

Rozsah resekce se vymezuje na základě výše popsaných oblastí, proveditelností zákroku a předpokládanými funkčními a fyziologickými deficity (Bautista, 2013; Luders a kol., 2006). Vzhledem k nespecifické lokalizaci EZ a použitím mikrochirurgických nástrojů (ultrazvuková odsávačka) nelze před a ani po resekčním zákroku histopatologicky zcela vymezit přesné hranice EZ. Proto se resekční zákrok nachází mezi rozporuplnými přístupy: kompletním odstranění EZ proti co nejšetrnějšímu zákroku. Nekompletní resekce EZ vede k přetrvání záchvatů nebo pozdější recidivě, proto je spíše snaha resekovat větší oblasti nežli je odhadovaná EZ. Proti tomu však působí snaha minimalizace resekce a tím i omezení vzniku funkčních deficitů a pooperačních komplikací.

Resekční výkony nejsou omezeny pouze na odstranění patologické tkáně (lezionektomie), ale také na funkční odpojení epileptogenních celků (např. hemisferektomie) a narušení synchronizace (např. kalosotomie). Zákroky jsou nejčastěji prováděny kraniotomií, v některých případech lze využít stereotakticky naváděných nástrojů, elektrokoagulací patologické tkáně pomocí intracerebrálních elektrod či ve výjimečných případech např. gama nožem.

Jednou z klíčových úloh práce je identifikace specifických ukazatelů, které by umožnily nejenom zpřesnění lokalizace EZ, ale také nalezení potenciálně epileptogenních struktur. Jejich zahrnutí do resekce by zvýšilo šanci na úspěch zákroku při co nejšetrnějším resekčním výkonu. Vyvíjené metody tedy zvyšují specifitu léčby a výtěžnost invazivních vyšetření.

1.3 HODNOCENÍ ÚSPĚŠNOSTI ZÁKROKU

Hodnocení úspěšnosti resekčních zákroků je složitou a ve vztahu k ošetřujícímu lékaři opět subjektivní disciplínou. Stav pacienta se časem mění a prochází fázemi rekonvalescence, u které může docházet k vymezení nebo naopak nástupu záchvatů. Pro potřeby studií lze rozhodnout o hodnocení pacienta až po jednom roku od chirurgického zákroku. V případech, kdy se předpokládá kompletní resekce epileptogenní zóny jsou pozvolně vysazována antiepileptika. Velká skupina pacientů (až 50 %) recidivuje do 5 let od zákroku (Yu a kol., 2014), proto se hodnocení úspěšnosti může průběžně měnit.

Pro potřeby třídění pacientů bylo navrženo několik stupnic zohledňující nejenom četnost a průběh záchvatů s doporučením přehodnocovat každého pacienta s ročními odstupy. Rozšířenou a v práci používanou je *Engelova stupnice* (Engel, 1993):

- **Engel I:** Pacienti bez záchvatů, s výjimkou záchvatů brzy po operaci případně po vysazení léků
- **Engel II:** Ojediné záchvaty během dvouletého období po operaci; častější výskyt v pooperačním období
- **Engel III:** Částečné zlepšení stavu, redukce počtu záchvatů v období kratší než dva roky
- **Engel IV:** Bez zásadní změny nebo zhoršení stavu

1.4 CÍLE PRÁCE

Hlavní motivací celé práce je nalézt takové metody, které by usnadnily lékařům určení diagnózy, pomohly s rutinním hodnocením signálů, objektivně potvrdily hypotézu o lokalizaci epileptogenní zóny a napomohly tak lépe cílit epileptochirurgický zákrok. Nalezení prekurzorů pooperační recidivy záchvatů napomáhá zvýšit úspěšnost léčby, ze které profitují zejména pacienti, ale v budoucnu také zdravotní pojišťovny. Jednotlivé cíle lze zjednodušeně shrnout:

- **Objektivizace neurologického hodnocení specifické aktivity:** detekce, parametrizace a kvantifikace patologických grafoelementů – zejména IED
- **Odhalení funkční organizace epileptických zón:** nalezení vztahu mezi zónami, epileptickou aktivitou a stanovení epileptogenicity struktur
- **Detekce počátků záchvatu:** vytvoření robustní metodiky a algoritmů detekce různých iktálních změn iEEG pro lokalizaci SOZ a drah propagace.
- **Stanovení resekčních kritérií:** na základě parametrů epileptogenicity tkáně rozhodnout o jejím zahrnutí do resekce – zpřesnění epileptogenní zóny
- **Vizualizace a interpretace výsledků:** zobrazení výstupů algoritmů ve formě pro lékaře snadno srozumitelné formě (např. fúze s MRI).

2 DETEKCE INTERIKTÁLNÍCH EPILEPTIFORMNÍCH VÝBOJŮ

Jak již bylo nastíněno v kapitole 1.1.3, interiktální epileptiformní výboje (IED) jsou elektroencefalografickým ukazatelem epileptické tkáně (de Curtis and Avanzini, 2001). Záznam mnohakanálového iEEG pokrývající rozsáhlé oblasti kortexu vede k velkému množství dat, které jsou jen obtížně vizuálně hodnotitelné (Brinkmann a kol., 2009). Porovnání hodnocení mezi více experty vykazuje značnou variabilitu a shoda mezi dvěma neurology v hodnocení konkrétních výbojů nepřesahuje 60 % (Barkmeier a kol. 2012, Janca a kol. 2014, Webber a kol. 1993, Wilson a kol. 1996).

Automatická detekce IED je stále velkou výzvou, protože doposud neexistuje technicky přesná definice IED a tedy i tzv. zlatého standardu (GS). Představy a vnitřní pravidla hodnotitele pro označení grafoelementu jako IED se liší mezi pracovišti, ale dokonce mezi jednotlivými lékaři stejného neurologického oddělení. V průběhu času je pozorována i nezanedbatelná variabilita mezi hodnocením téhož lékaře. Z tohoto důvodu vzniklo mnoho detekčních přístupů, které vždy byly přizpůsobeny pro konkrétní vybraná data, citlivost detektoru byla laděna k referenčnímu hodnocení spolupracujících neurologů. Vzájemné porovnání detektorů na jednom souboru dat je prováděno výjimečně. Pokud je výkonost detektoru $B > A$ a detektoru $C > B$, nemusí platit i $C > A$. Nelze tedy nalézt jediný a univerzální detektor.

Hodnocení IED v signálech lze rozdělit dle tří základních přístupů: manuální hodnocení; poloautomatické (s kontrolou odborníka) a automatické (Wilson a Emerson, 2002; Worrell a kol. 2012). Automatická detekce reprezentuje důležitý krok k možnosti zpracování dlouhodobých a/nebo mnohakanálových záznamů. Metody by měly také poskytovat mechanismus pro zpětnou validaci výsledků klinikem a proto obsahovat i prvky poloautomatické detekce. Přehledem algoritmů a detekčních přístupů se zabývali v rozsáhlých rešerších Frost (1985), Gotman (1986), Wilson a Emerson (2002) a Halford (2009). Tyto práce byly zaměřeny zejména na porovnání metriky a výkonosti algoritmů uváděných původními autory, skutečné objektivní porovnání na jednom referenčním souboru dat nebylo nalezeno.

Čistě poloautomatický přístup k hodnocení signálů spočívá v označení jednotlivých grafoelementů detektorem, které jsou následně vizuálně validovány expertem. Časově je přístup méně náročný, nicméně u dlouhodobých multikanálových záznamů představuje pouze minimální časovou úsporu. Technicky pokročilejším způsobem je roztřídění jednotlivých detekcí do skupin (klastřů) podobných grafoelementů, jejichž až např. průměrný tvar je validován expertem (Jung a kol. 1998; Yuan a kol., 2012). Odborník tak může vyřadit falešné detekce fyziologických grafoelementů, které mají z detekčního pohledu obdobný charakter jako IED nebo naopak jasné technické artefakty (výpadky, přechodové jevy apod.). Ve srovnání se skalpovým je invazivní EEG méně rušené pohybovými, svalovými a očními artefakty, ale bohužel není zcela imunní vůči chybným detekcím IED, což demonstroval např. Dumpelmann a kol. (1999), Lodder a kol. (2013).

Implementace či použití některých dříve publikovaných algoritmů nesplňovalo požadavky kladené spolupracujícími lékaři. Vysoké detekční citlivosti (sensitivity) a nízké chybovosti

(selektivity) detekce lze dosáhnout na relativně stacionárních signálech obsahující IED s vysokou amplitudou (typicky mikroelektrodové iEEG zvířecích modelů); Franke a kol. (2010). U lidských iEEG signálů snímaných makroelektrodami je aktivita pozadí více variabilní a ovlivňována např. stavem kognice (Malow a kol., 1998). Naopak amplituda IED vzhledem k aktivitě pozadí je mnohdy menší (nižší SNR), což zhoršuje poměr sensitivity a selektivity. Byl tedy navržen nový automatický detekční přístup, který adaptivně přizpůsobuje nastavení detekčního prahu tak, aby citlivost detektoru byla maximální a zároveň byl práh nastaven s dostatečným odstupem od aktivity pozadí. Algoritmus využívá modelování statistických parametrů aktivity pozadí v krátkých časových úsecích a definuje hladiny statisticky odchýlených hodnoty, tj. IED.

Součástí vývoje detektoru bylo rozsáhlé vizuální hodnocení signálů třemi experty a vyhodnocení jejich vzájemné shody. Vytvořená referenční databáze GS sloužila k ověření funkčnosti algoritmu, jeho výkonu a optimalizaci. Falešné detekce IED byly podrobně analyzovány s cílem odhalit potenciální zdroje chyb na fyziologických grafoelementech, což poskytne důležitou informaci pro interpretaci výsledků a vývoj nových algoritmů.

2.1 METODIKA

2.1.1 VÝBĚR PACIENTŮ A SNÍMÁNÍ SIGNÁLŮ

Data pro tuto část práce byla získána od pacientů s refrakterní epilepsií, kteří podstoupili invazivní exploraci jako část předoperačního vyšetření. V první fázi bylo vybráno 15 dětských a 15 dospělých pacientů, kteří byli nahráváni pomocí ECoG nebo hloubkových elektrod (Ad-Tech Medical Instrument Corporation, Racine, USA). Signály byly zesíleny pomocí hlavice (Schwarzer GmbH, Heilbronn, Německo), filtrovány pomocí anti-aliasing filtru s mezním kmitočtem $1/3$ vzorkovacího kmitočtu a vzorkovány 200, 250 nebo 1000 Hz (Stellate Inc., Montreal, Kanada). Originální signály byly zaznamenávány v referenčním módu, přičemž výběr referenční elektrody byl volen klinikem v oblastech mozku bez nebo s minimem patologických grafoelementů.

Objektivní hodnocení výkonosti detektorů je obtížné, protože je prováděno na mnohdy subjektivně vybraných datech. Selektce je ve většině případů prováděna ručně a třeba i neúmyslně jsou voleny pouze kvalitní signály s výraznými IED (Gotman, 1999). Proto byla snaha minimalizovat vliv subjektivní selektce a určit IED zlatý standard (GS) ze širokého spektra signálů. K tomuto účelu byl vytvořen automatický proces, jehož výstupem byl slepý výběr vhodných signálů od sedmi pacientů. V prvním kroku byly dostupné záznamy všech třiceti pacientů testovány jednoduchým detektorem výbojů, který pomocí energetického prahu lokalizoval IED s vysokou amplitudou. Pro každého pacienta byl nalezen kanál s největším průměrným výskytem IED za minutu. Pacienti, jejichž frekvence výskytu IED byla odchýlena od průměru o více než dvě směrodatné odchylky, byli vyřazeni. Tento postup eliminoval komplikace, které by vznikly během ručního hodnocení signálů: 1) nízká četnost IED by neposkytla reprezentativní počet IED pro vytvoření zlatého standardu (GS) a výtěžnost expertního hodnocení by byla malá; 2) extrémně

vysoký počet IED by byl náročný na expertní hodnocení. Ze zbývajících databáze byly náhodně vybrány záznamy od sedmi pacientů a jejich 15 IED-nejaktivnějších kanálů z původního počtu $66,9 \pm 28,7$ (medián 65) kanálů. Vybrané kanály nemusely snímat blízké struktury a obsahovat tak pouze propagované IED. Nakonec byl náhodně vybrán vždy pětiminutový úsek signálů bez artefaktů a výrazného rušení (vizuálně ověřeno). Takto vytvořený soubor dat obsahoval celkově 105 kanálů iEEG, které byly předloženy trojici zkušených neurologů k ohodnocení. Charakteristiku vybraných pacientů shrnuje Tab. 2.1.

Tab. 2.1: Charakteristika vybraných pacientů. FCD – fokální kortikální dysplazie, HS – hipokampální skleróza

Pacient	Pohlaví	Věk	Epilepsie	Trvání (roky)	Histopatologie
1	M	24	Pravá frontální	6	Bez abnormalit
2	M	37	Levá frontální	28	Bez abnormalit
3	M	17	Levá temporální	2	FCD Ib
4	M	8	Pravá frontální	3	FCD IIb
5	M	14	Pravá multilobární	8	HS, FCD Ia
6	Ž	31	Pravá frontální	27	FCD IIb
7	Ž	10	Levá multilobární	3	FCD IIa

Jako kontrolní data byly získány unikátní invazivní záznamy od trojice neepileptických pacientů s chronickou bolestí, kteří podstoupili experimentální léčbu pomocí implantace elektrod a následné přímé mozkové elektrické stimulace v Mayo Clinic, USA (Lima and Fregni 2008; Stead a kol., 2010). Elektrody (<25) byly umístěny v primárním motorickém a premotorickém kortexu. Data byla zaznamenávána na 320 kanálovém zařízení schopném snímat stejnosměrnou složku, vzorkovat 32 kHz s dynamickým rozsahem ± 132 mV s 1 μ V rozlišením (Neuralynx, Inc.). Vzhledem k plovoucí referenci byl použit přepočten na střední referenci odečtením průměru všech kanálů.

2.1.2 RUČNÍ HODNOCENÍ VÝBOJŮ

Pro potřeby expertního hodnocení byl kolegy (Šenfeld a Tůma, 2012) vyvinut program *Alenka 2.4*, jež sdílel srovnatelné funkce a vzhled s klinicky používaným software *Harmony*. To každému hodnotiteli umožnilo individuální nastavení časového a amplitudového měřítka (tzv. velikost stránky). Trojice zkušených neurologů s 11 ± 2 letou praxí s hodnocením lidského a zvířecího iEEG (doc. MUDr. Přemysl Jiruška, Ph.D.; MUDr. Martin Tomášek a doc. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.) nezávisle na sobě popisovala vybrané signály bez použití filtrace. Anonymizované signály byly hodnoceny pouze v referenční montáži bez znalosti umístění elektrod a diagnózy pacienta.

Experti měli za úkol označit jasné IED a grafoelementy, u nichž pochybují a z opatrnosti by je v klinické praxi raději za IED nepovažovali. Každý grafoelement byl popsán samostatně na přibližné pozici hrotu a ohodnocen třídou s možností komentáře: 1) jasný IED, 2) sporný IED, 3) ostatní + komentář. V případě mnohonásobných výbojů (poly-spikes) byl každý hrot značen samostatně.

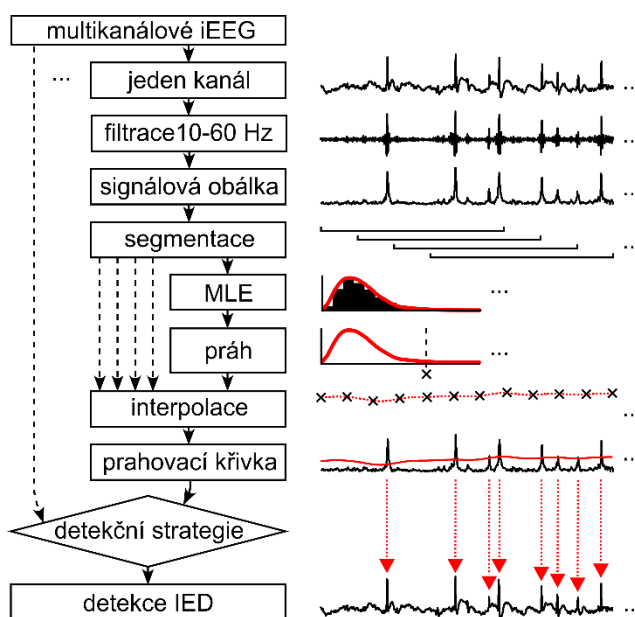
Přesné časové značky výbojů byly posléze korigovány a sjednoceny na nejbližší maximum signálové obálky ve sto milisekundovém okolí (detailněji v kapitole 2.1.3). To umožnilo přímé porovnání označených výbojů mezi neurology a detektorem. Vzájemné porovnání expertů a vytvoření GS bylo posléze prováděno dle standardní a doporučené metodiky testování (Barkmeier a kol. 2012; Webber a kol., 1993). Pokud alespoň dva neurologové označili stejný výboj, byl zařazen do GS dle tohoto klíče:

- GS jasný IED = jasný IED + jasný IED
- GS jasný IED = jasný IED + sporný IED
- GS sporný IED = sporný IED + sporný IED

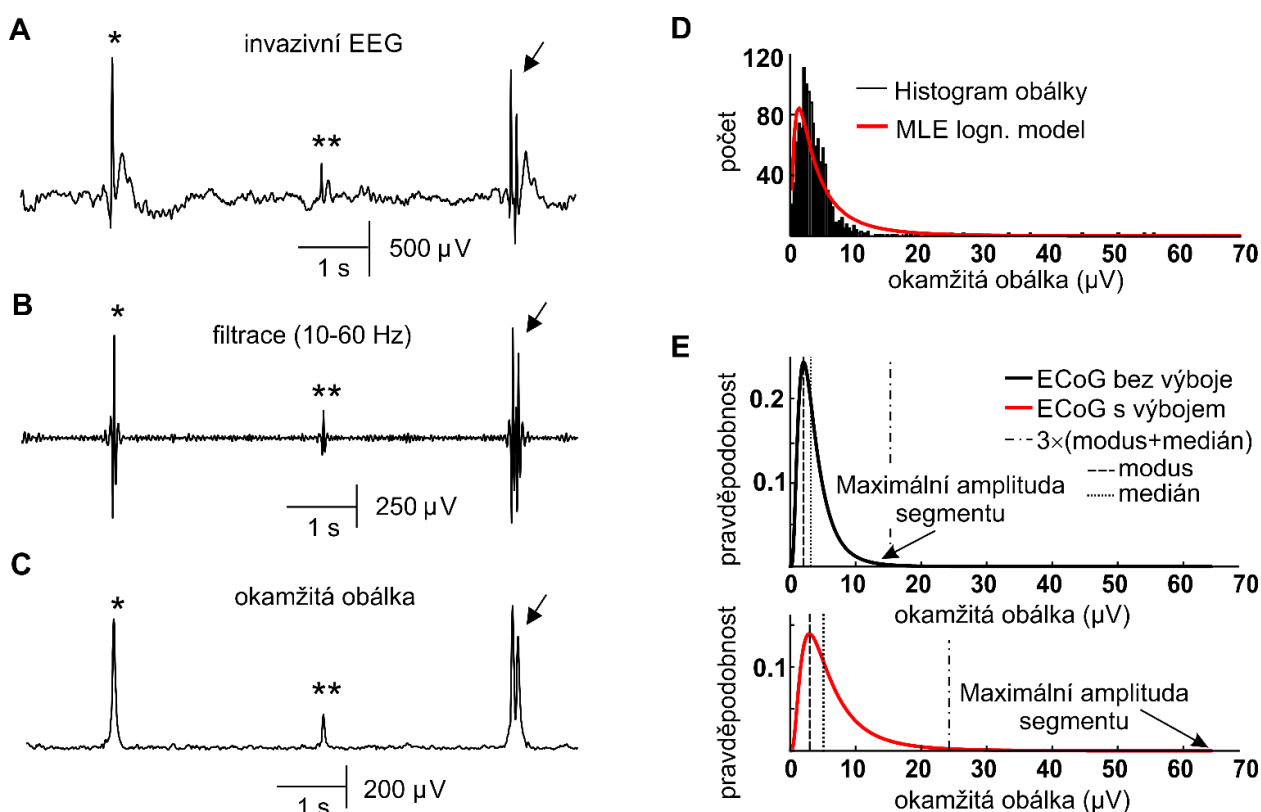
2.1.3 DETEKČNÍ ALGORITMUS

Vlastní detekční algoritmus je založen na rozdílu frekvenčních a statistických parametrů IED a aktivity iEEG pozadí. Schéma detektoru je uvedeno na Obr. 2.2. Tradičně je IED charakterizován jako 20–70 milisekundový tranzient jasně vystupující nad pozadí. Ve frekvenční rovině lze očekávat nejvíce energie zejména v pásmu 14,3–50 Hz ($f=T^{-1}$).

Nejprve jsou signály s vyšším vzorkovacím kmitočtem decimovány na 200 Hz tak, aby byly zachovány charakteristiky používaných filtrů pro všechny analyzované signály. Každý kanál iEEG je filtrován bez posuvu fáze v pásmu 10–60 Hz kombinací filtrů horní a dolní Chebyshevovy propusti osmého řádu (typ II, zvlnění v nepropustném pásmu). K filtraci 50/60 Hz a vyšších harmonických složek jsou použity dvojpól (biquad notch) filtry s póly na 0,985 kružnici z-roviny. Okamžitá obálka signálu je spočtena pomocí absolutní hodnoty Hilbertovy transformace filtrovaného signálu (Cieslak-Blinowska a kol. 2011; Durka, 2004). Přítomnost IED v signálu způsobí



Obr. 2.2: Schéma detekčního algoritmu. MLE – odhad maximální věrohodnosti.



Obr. 2.3: Modelování distribuce obálky. (A) Surové iEEG (negativní polarita) obsahující jasné IED (*), sporné IED (**) a mnohočetný výboj (šipka). (B) Filtrovaný signál v pásmu 10-60 Hz. (C) Obálka filtrovaného signálu. (D) Histogram amplitudy obálky segmentu obsahujícího IED s aproximací logaritmicke-normální distribucí pomocí maximální věrohodnosti (MLE). (E) Příklad logaritmicke-normální aproximace distribuce segmentu aktivity pozadí a IED. Přítomnost IED v signálu způsobí vychýlení logaritmicke-normální distribuce (pozitivní sklon), což je charakteristické vysokou variancí a dlouhým pravým okrajem. Prahová hodnota detekce je znázorněna čerchovaně pro $k_1=3$.

nárůst energie v pásmu 10-60 Hz, což se projeví jako výrazná špička v obálce signálu, viz Obr. 2.3 A–C. Algoritmus odhaduje statistickou distribuci amplitudy obálky a definuje hodnotu prahu tak, aby bylo možno spolehlivě oddělit IED od aktivity pozadí. Kvůli nízké stacionaritě iEEG je obálka analyzována postupně v klouzavých pětisekundových oknech s 80% překryvem. Pro každý segment je odhadnuta statistická distribuce amplitudy obálky a aproximována nejvhodnějším modelem pomocí maximální věrohodnosti – MLE (Myung, 2003). Ideální model by měl dobře popisovat distribuci obou typů segmentů, tj. IED i pozadí, a zároveň by měl být co možná výpočetně nejjednodušší. Z výsledků optimalizace kapitoly 2.1.8, byl jako nejvhodnější vybrán model logaritmicke-normální distribuce, který splňoval kompromis mezi výpočetní náročností a přesností aproximace. Logaritmicke-normální model je popsán rovnicí (2.1), kde y značí hustotu pravděpodobnosti a x amplitudu obálky. Proměnné μ a σ (střední hodnota, směrodatná odchylka) jsou odvozenými parametry Gaussovské distribuce, rovnice (2.2) a (2.3), kde N značí počet vzorků segmentu.

$$y = f(x|\mu, \sigma) = \frac{1}{x\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\ln x - \mu)^2}{2\sigma^2}}; x > 0 \quad (2.1)$$

$$\mu = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \ln x_i \quad (2.2)$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (\ln x_i - \mu)^2} \quad (2.3)$$

Přítomnost IED v signálu je spojena s vychýlením logaritmicko-normální distribuce (pozitivní sklon) s charakteristicky vyšší variancí a dlouhým pravým okrajem oproti signálu pouze s aktivitou pozadí, viz obrázek Obr. 2.3 D–E. Zřetelné rozdíly mezi vlastnostmi distribuce umožňují oddělení IED od pozadí. Byly tedy hledány parametry, které by umožňovaly nalézt signifikantně odchýlené hodnoty obálky. Ukázalo se, že standardně používaná kritéria jsou příliš přísná (např. Tukeyho) a prostá hladina významnosti (např. kumulativní distribuční funkce) vždy označí krajní hodnoty aktivity pozadí. Empiricky byla nalezena kombinace parametrů modu (Mo) a mediánu (Me), jejichž součet dobře reprezentuje vychýlení distribuce. Násobek takto získaného parametru rozděluje amplitudy segmentu obálky na aktivitu pozadí a IED, a slouží tedy jako prahovací hodnota th . Pro každý segment obálky je spočtena hodnota th dle rovnice (2.4), (2.5) a (2.6).

$$th = k_1(Mo + Me) \quad (2.4)$$

$$Mo = e^{\mu - \sigma^2} \quad (2.5)$$

$$Me = e^{\mu} \quad (2.6)$$

Koeficient k_1 stejně jako volba modelu byla optimalizována dle zlatého referenčního standardu (GS) expertního hodnocení. Parametry μ a σ byly získány z rovnice (2.2) a (2.3) přímým výpočtem a ve finále tak nahradily MLE (výsledky jsou ekvivalentní). V případě použití jiného modelu distribuce je výpočet modu a mediánu rozdílný a parametry musejí být určeny pomocí MLE.

Všechny prahové hodnoty segmentů jsou kubicky interpolovány na křivku $th'(n)$, která odpovídá délce signálu, Obr. 2.2. Protože IED s extrémně vysokou amplitudou působí velké vychýlení prahovací křivky, dochází při interpolaci k nežádoucím chybám. Tento jev je kompenzován vyhlazením křivky filtrem klouzavých průměrů délky segmentu, tj. 5 sekund. Tímto způsobem je pro každý kanál spočtena vlastní signálová obálka a odpovídající prahovací křivka. Po překročení křivky obálkou je detekován IED v místě lokálního maxima. Detekované události ve vzdálenosti kratší než 120 ms (typicky filtrační artefakty v okolí IED) jsou sjednoceny do místa lokálního maxima obálky.

Stejným interpolačním postupem jsou spočteny řady parametrů $\mu'(n)$ a $\sigma'(n)$, což umožňuje definovat kumulativní distribuční funkci $CDF(n)$ a určit hladinu významnosti každé hodnoty obálky $x(n)$, rovnice (3.1). Toho je posléze využíváno k váhování detekovaných IED. U jasných IED je $CDF > 0,95$, u sporných či nízkoamplitudových je $CDF > 0,6$. Při výpočtu celkového kvantitativního hodnocení (qEEG) jsou pro každý kanál sečteny detekce vážené svou hodnotou CDF .

2.1.4 METODIKA EVALUACE VÝSLEDKŮ

K evaluaci výkonosti detekčního algoritmu byla použita metrika dle doporučení Casson a kol. (2009), která definuje následující parametry: správně pozitivní (TP) – korektní detekce IED označená experty; falešně pozitivní (FP) – nesprávná detekce grafoelementu, která nebyla označena experty; falešně negativní (FN) – přehlédnutý IED, který byl označen experty; správně negativní (TN) – IED označený pouze jedním expertem. Sensitivita detekce (SEN) vyjadřuje procento detekovaných IED a selektivita (prediktivní hodnota pozitivního testu – PPV) procento korektních detekcí z celkového počtu detekcí, viz rovnice (2.7) a (2.8).

$$SEN = \frac{TP}{TP + FN} \quad (2.7)$$

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP} \quad (2.8)$$

I přes předvýběr pacientů obsahují jednotlivé signály různý počet výbojů, proto je nutné zohlednit výpočet parametrů celkové senzitivity ($tSEN$) průměrováním přes počet datových souborů M (Casson a kol., 2009); rovnice (2.9).

$$tSEN = \frac{\sum_{i=1}^M TP_i}{\sum_{i=1}^M (TP_i + FN_i)} \quad (2.9)$$

Optimalizace výkonosti detekce v závislosti na parametrech byla prováděna pomocí tzv. ROC křivky (receiver-operating characteristic), (Casson a kol., 2009). Testované parametry (model distribuce, velikost a překryv segmentace, filtrační pásmo, prahovací koeficient k_1) byly měněny k nalezení zlomu ROC tak, aby byl dosažen nejlepší poměr senzitivity a selektivity, respektive senzitivity a chybovosti. Bod zlomu byl určen v místě, kde aproximace ROC dvěma polynomy druhého stupně dosáhla nejmenší chyby. Výsledky detektoru byly porovnány s konkurenčním publikovaným detektorem (Barkmeier a kol., 2012), u něhož byla taktéž prováděna optimalizace vytvořeným GS.

Bylo testováno devatenáct nejznámějších distribucí k identifikaci průměrných reziduí aproximace, výpočetní náročnosti a věrohodnosti Kolmogorovův-Smirnovým (KS-) testem. Pro každý segment byl hledán model a byly vypočteny zmíněné parametry. Průměrná hodnota

reziduí R ze všech segmentů ukazuje bilanci jednotlivých modelů, podrobně v Tab. 2.4. Modely, u kterých aproximace nemohla být provedena na všech segmentech, byly nevhodné pro reálné použití a hodnota reziduí je proto nahrazena NaN hodnotami. Nejnižší průměrné reziduuum vykazovalo *generalized extreme value*, ale tři stupně volnosti aproximace způsobují vysokou výpočetní náročnost.

S přihlédnutím zejména k výpočetní náročnosti a statistickým vlastnostem byla jako vhodný model vybrána logaritmicko-normální distribuce. Logaritmicko-normálního model byl porovnán při celkové optimalizaci s prvními dvěma lépe vycházejícími modely (*generalized extreme value* a *alpha-stable*) a vykázal o méně než 3 % nižší celkovou senzitivitu detekce. Tento horší výsledek je akceptovatelný ve vztahu k řádově nižší výpočetní náročnosti.

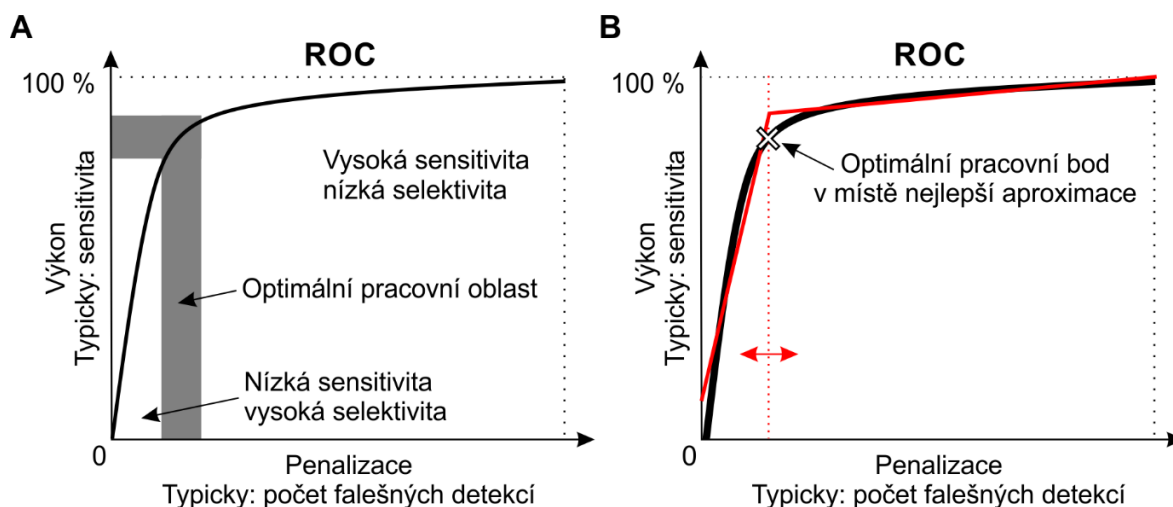
Tab. 2.4: Průměrná rezidua a čas výpočtu modelu distribucí. Modely korespondují s funkcí *mle* programu MATLAB 2011b (*využití externí funkce). KS-test značí průměrný výsledek hypotézy (0-distribuce odpovídá, 1-neodpovídá).

Pořadí	Model:	$R (\times 10^{-4})$	Chyba od 1. [%]	čas [ms]	KS-test
1	generalized extreme value	5,63		62,4	0,87
2	alpha-stable*	6,80	20,77	3,9	0,99
3	loglogistic	7,01	24,57	15,6	1,00
4	tlocationscale	7,82	38,88	59,6	0,94
5	lognormal	8,09	43,68	0,4	1,00
6	logistic	8,97	59,39	16,8	0,91
7	rayleigh	9,86	75,19	0,2	0,83
8	birnbaumsaunders	9,97	77,03	29,2	1,00
9	inversegaussian	10,4	85,40	1,8	1,00
10	normal	11,4	103,26	0,2	0,97
11	generalized pareto	14,3	153,31	21,6	1,00
12	exponential	17,4	208,29	0,2	1,00
13	extreme value	18,0	218,87	2,1	1,00
14	geometric	58,1	931,90	0,2	1,00
15	poisson	58,1	931,90	0,2	1,00
16	gamma	NaN		1,6	0,96
17	weibull	NaN		2,2	0,80
18	nakagami	NaN		3,1	0,77
19	rician	NaN		156,0	0,80

Křivka ROC charakterizuje závislost mezi výkonem a chybovostí či penalizací a u detektorů typicky porovnává senzitivitu a počet falešných detekcí. Jako optimální pracovní bod je voleno místo, kde dochází ke zlomu charakteristiky a s mírným zlepšováním senzitivity (výkonosti) již začne prudce stoupat počet falešných detekcí (oploštění křivky), Obr. 2.5a. Umístění pracovního bodu je často voleno subjektivně, což v případech s pozvolným zlomem ROC může být zavádějící. Z tohoto důvodu byl navrhnut postup, který hledá nejlepší aproximaci ROC pomocí dvou spřažených přímek.

ROC je postupně rozdělována na dva úseky, které jsou prokládány spřaženými přímkami. Místo rozdělovací ROC s nejmenší chybou aproximace je určeno za pracovní bod, který odpovídá

optimálnímu nastavení detektoru, Obr. 2.5b. Všechny parametry algoritmu a jejich kombinace (koeficient k_1 , pásmo filtrace, parametry segmentace, model pozadí) byly postupně optimalizovány během křížové validace (cross-validation).



Obr. 2.5: ROC (Receiver Operating Characteristic) křivka definující výkonnost detektoru v závislosti na nastavených parametrech. (A) U detekčních algoritmů je hledán pracovní bod jako kompromis mezi sensitivitou a počtem falešných detekcí. (B) Optimální pracovní bod je určen v místě zlomu charakteristiky. Zlom charakteristiky je určen nejlepší aproximací ROC dvěma spřaženými přímkami.

Křížová validace byla prováděna ve sto cyklech s náhodným rozdělením trénovacích a testovacích dat. Jako trénovací množina byl použit výběr 2/3 kanálů (70) iEEG a zbylá třetina (35) jako testovací pro ověření výkonnosti. Pro každý cyklus byla vytvořena ROC křivka a hledáno optimální nastavení detektoru. Optimum bylo stanoveno z mediánu reziduí a výkonnost detektoru byla určena pro medián ROC křivek testovací množiny.

Rozdělení dat pomocí kanálů umožňuje vytvoření $\binom{105}{35} = 8,7 \cdot 10^{27}$ kombinací pro vytvoření trénovacích a testovacích sad. V případě rozdělení dat dle příslušnosti k pacientovi (3:4) by bylo možno vytvořit maximálně $\binom{7}{3} = 35$ kombinací sad. Z klinického pohledu se druhá varianta jeví vhodnější, nicméně možný počet kombinací je považován za nedostatečný pro křížovou validaci. Obě varianty byly ve finále porovnávány a přinášely obdobné výsledky.

2.1.5 POTENCIONÁLNÍ ZDROJE FALEŠNÝCH DETEKČÍ

Předpokládanými zdroji falešných detekcí jsou grafoelementy se spektrálními vlastnostmi společnými s epileptiformními výboji. Cíle této části práce nejsou primárně určeny pro identifikaci technických artefaktů, nýbrž pouze fenoménů přirozeně se vyskytujících v iEEG. Falešné detekce lze rozdělit na skutečné (tj. chyby detektoru) nebo zdánlivé (přehlédnutí IED neurology). Nalezení objektivních příčin chybné detekce ale i důvodu, proč experti výboje neoznámili, je nezbytné k zlepšení hodnocení iEEG z pohledu expertů i automatické detekce.

Možnými příčinami je zkreslení IED aktivitou pozadí, kde samotný hrot nasedá např. na inflexní bod pomalejších vln.

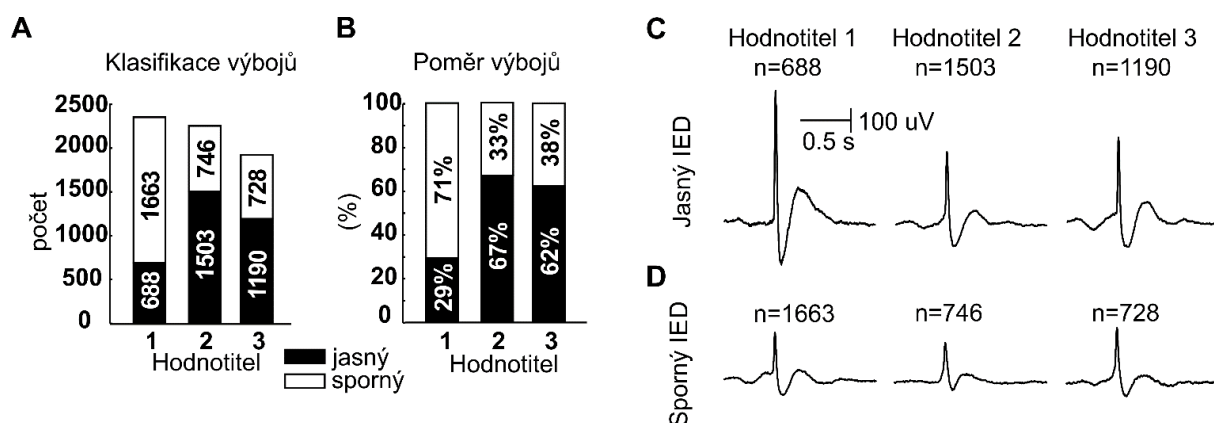
Pro extrakci společných složek úseků signálů falešných detekcí byly využity nástroje umožňující dekompozici nekorelovaných složek, analýzy vlastních komponent – PCA (Jung a kol., 1998). Segmenty v okolí detekovaných událostí (30 ms před a 330 ms za časovou značkou) byly dekomponovány pomocí PCA. Získaná transformační matice byla aplikována na segmenty s větším okolím (0,5 s před a 1 s za časovou značkou), což umožňuje vykreslení komponent IED i s odpovídající aktivitou pozadí. Prvních pět komponent (>80 % informace dle vlastních čísel) bylo předloženo expertům k posouzení tvarové shody s IED.

V druhé fázi byl detektor použit na kontrolní data dvojice neepileptických pacientů s chronickou bolestí, kteří podstoupily implantaci ECoG elektrod v oblastech senzomotorického kortexu jako součást experimentální stimulační léčby (Stead a kol., 2010). Každý záznam obsahoval hodinu spontánní iEEG aktivity vztažené k průměrné referenci. Kanály, které obsahovaly neúměrné množství artefaktů, byly ručně odstraněny. Celkově bylo analyzováno 25 z 33 kanálů. Nalezené detekce byly dekomponovány dle PCA a taktéž předloženy neurologům pro vizuální ohodnocení.

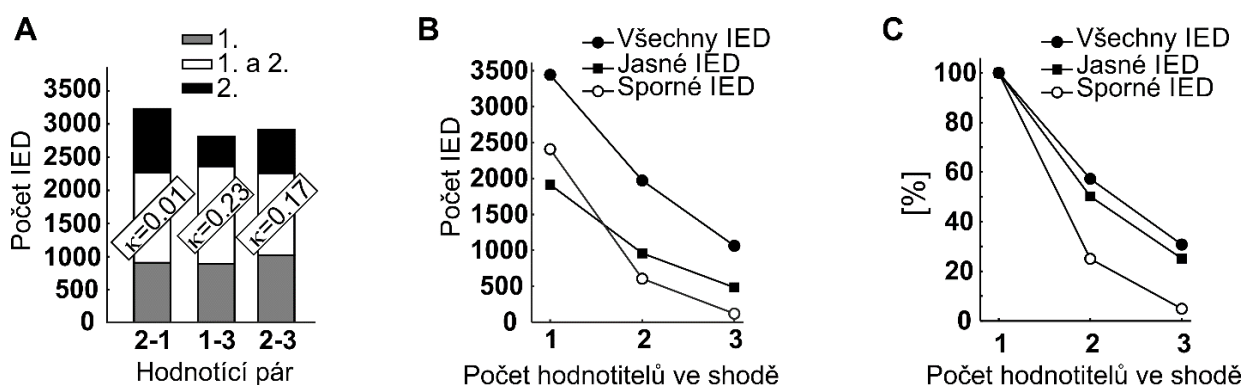
2.1.6 VÝSLEDKY

2.1.7 CHARAKTER EXPERTNÍHO HODNOCENÍ

Hodnotitelé z řad neurologů dohromady v signálech označili 6 518 událostí, přičemž 53 ± 21 % z nich bylo označeno za jasný IED a 47 ± 21 % za sporný IED. Počet událostí a poměr typů výbojů označených jednotlivými hodnotiteli je uveden na Obr. 2.6 A-B. Shoda v hodnocení jasných IED mezi dvojicemi neurologů nepřesahovala 50 %, všichni tři hodnotitelé se shodli pouze v 25 % případů jasných IED. Výrazně nižší 25% shoda dvou hodnotitelů byla pozorována u sporných IED, a dokonce pouze 5% u tří hodnotitelů, Obr. 2.6 B-C. Míra shody byla stanovena pomocí Cohenovy kapy – κ (Zijlmans a kol., 2002) pro tři třídy: *není IED (TN)* je definováno u grafoelementů, které nejsou označené hodnoceným párem ale zbývajícím hodnotitelem ano; další dvě třídy odpovídají shodě mezi *sporným (SI)* a *jasným IED (JI)*, Obr. 2.6 A. Kompletní kontingenční tabulky jsou uvedeny v Tab. 2.8. Hodnoty κ byly pro tři páry hodnotitelů stanoveny na 0,01; 0,23 a 0,17, což naznačuje velmi špatnou shodu. Pokud jsou porovnávány pouze jasné výboje ($SI+JI=JI$), shoda je vyšší $\kappa=0,29$; 0,81 a 0,26. Z expertního hodnocení byl vytvořen zlatý standard (gold standard) definující IED, které alespoň dva experti označili za výboj ($n=1\,956$). Tento standard byl použit jako reference pro hodnocení výkonnosti a optimalizaci detektoru.



Obr. 2.6: Výsledek expertního hodnocení. (A) Počet označených typů IED. (B) Poměrné zastoupení hodnocených typů IED. Průměrný tvar výbojů hodnocených jako jasné IED (C) a sporné IED (D) jednotlivými lékaři.



Obr. 2.7: Shoda expertního hodnocení. (A) Shoda mezi jednotlivými hodnotícími páry. (B) Počet IED označených jedním až třemi neurology. (C) Poměrné vyjádření počtu IED označených jedním až třemi neurology.

Tab. 2.8: Kontingenční tabulka pro výpočet Cohenovy kapy. TN – není IED, SI – sporný IED, JI – jasný IED.

		$K=0,01$			$K=0,23$			$K=0,17$		
		Hodnotitel 1			Hodnotitel 1			Hodnotitel 2		
		TN	SI	JI	TN	SI	JI	TN	SI	JI
Hodnotitel 2	TN	220	871	92	646	750	59	543	461	451
	SI	429	266	16	312	367	44	310	200	213
	JI	426	489	549	117	509	554	330	50	800
Hodnotitel 3	TN				646	750	59	543	461	451
	SI				312	367	44	310	200	213
	JI				117	509	554	330	50	800

Pro IED zařazených do zlatého standardu byly definovány průměrné parametry. Jasný hrot IED je charakterizován amplitudou $378 \pm 389 \mu\text{V}$ (medián $276 \mu\text{V}$) s dobou trvání $44 \pm 22 \text{ ms}$ (medián 37 ms) měřenou na 20 % amplitudy. Sporný výboj je popsán amplitudou $196 \pm 207 \mu\text{V}$ (medián $190 \mu\text{V}$) s dobou trvání hrotu $52 \pm 23 \text{ ms}$ (medián 47 ms). Viditelnost IED v záznamu EEG demonstruje poměr odstupů signál-šum (SNR), který byl spočten jako poměr výkonů výboje a aktivity pozadí. Výkon hrotu je definován jako kvadrát mediánu maximálních amplitud hrotů,

výkon pozadí byl spočten z 0,3 sekundového úseku signálu před začátkem hrotu. Hodnota SNR byla určena pro nefiltrovaný signál i signál v pásmu 10–60 Hz. Jasně IED měly SNR $22,4 \pm 29,5$ (medián 15,3) dB v nefiltrovaném signálu a $32,5 \pm 38,3$ (medián 22,9) dB ve filtrovaném. Pro sporné výboje byly hodnoty $18,4 \pm 21,5$ (medián 13,5) dB nefiltrovaně a $24,8 \pm 26,6$ (medián 22,7) dB filtrovaně. Všechny parametry jsou přehledně shrnuty v Tab. 2.9.

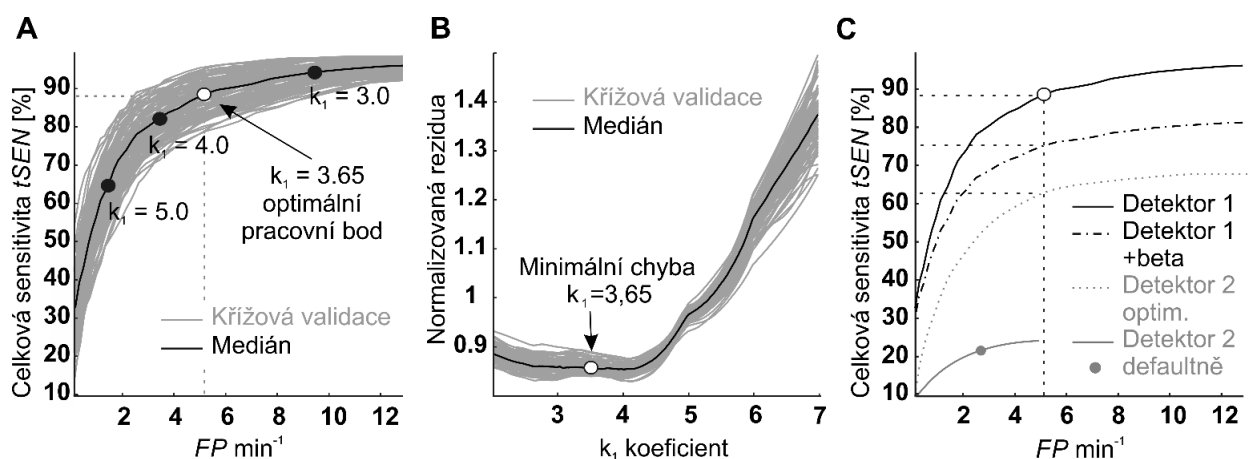
Tab. 2.9: Parametry výbojů. GS – zlatá standard, TP – korektní detekce, FP – falešná detekce, FN – přehlédnutí. V závorkách jsou uvedeny hodnoty mediánu.

	GS				
	Jasně	Sporné	TP+FP+FN	FP	FN
n	1496	460	4314	2600	242
Amplituda (μV)	378 ± 389 (276)	196 ± 207 (190)	217 ± 3012 (164)	118 ± 212 (107)	154 ± 178 (141)
Trvání $t_{20\%}$ (ms)	44 ± 22 (37)	52 ± 23 (47)	35*	38*	84 ± 81 (77)
SNR (dB)	$22,4 \pm 29,5$ (15,3)	$18,4 \pm 21,5$ (13,5)	$19,9 \pm 27,7$ (13,1)	$16,0 \pm 21,5$ (11,2)	$15,5 \pm 21,0$ (11,1)
SNR_{10-60 Hz} (dB)	$32,5 \pm 38,3$ (22,9)	$24,8 \pm 26,6$ (22,7)	$29,2 \pm 36,3$ (21,4)	$24,7 \pm 32,0$ (20,3)	$17,8 \pm 17,7$ (16,6)
Korelace s GS	NA	NA	0,98 $p < 0,001$	0,93 $p < 0,001$	0,83 $p < 0,001$

2.1.8 OPTIMALIZACE DETEKTORU

Výkonost detektoru byla ovlivňována nastavitelnými parametry: prahovacím koeficientem k_1 , pásmem filtrace a velikostí segmentace. Hranice pásmové propusti byly testovány v rozsahu 8–20 Hz pro dolní kmitočet a 30–80 Hz pro horní. Nejlepší výkon detektoru byl dosažen v pásmu 10–60 Hz. Optimální nastavení segmentace bylo nalezeno při 5 sekundovém okně s 80% překryvem. Zmíněné parametry měly menší dopad na výkonost detektoru v porovnání s prahovacím koeficientem k_1 . Nalezení optimální hodnoty vyplývalo z křížové validace (Golub a kol., 1979), která probíhala pro hodnoty k_1 v rozsahu 1,8–10 s krokem 0,1. Výsledky validace zobrazuje Obr. 2.10. Pro trénovací množinu (70 kanálů) byla z ROC křivky spočtena chyba aproximace (Obr. 2.10 B) a výkonost ověřena na testovacím souboru (35 kanálů, Obr. 2.10 A). Optimální nastavení k_1 bylo nalezeno jako medián výsledků křížové validace, a posléze bylo použito na kompletní sadu dat (Obr. 2.10 C). Výsledky na jednotlivých souborech pacientů ukázaly průměrný výkon SEN 91 ± 12 (medián 95) % při $8,2 \pm 7,4$ (medián 7,5) falešných detekcích za minutu; Tab. 2.11. Falešně detekované grafoelementy při optimálním nastavení algoritmu vykazují tvarovou shodu s IED zlatého standardu (Pearsonova korelace 98 %, $p < 0,001$). Amplituda falešně detekovaných hrotů byla 217 ± 312 (medián 164) μV , doba trvání hrotu 35 ms a SNR $19,9 \pm 27,7$ (medián 13,1) dB pro nefiltrovaný signál a $29,2 \pm 36,3$ (medián 21,4) dB pro filtrovaný (Tab. 2.9).

Vytvořený detektor byl porovnán s konkurenčním detektorem od autorů Barkmeier a kol. (2012), Obr. 2.10 C. V první fázi byl konkurenční detektor testován s doporučeným nastavením, bohužel sensitivita detekce byla extrémně nízká a původně implicitní nastavení bylo určeno pravděpodobně pro detekci IED s vysokou amplitudou (respektive vysokým SNR). Z tohoto důvodu bylo nastavení detektoru také optimalizováno k nalezení nejlepších výsledků. Hlavními parametry detekce byly: násobek směrodatné odchylky definující šum pozadí (1–4 ×), minimální rozdíl „půlvlny“ hrotu (1–800 μV), doba trvání a strmost půlvlny. Při implicitním nastavení konkurenční detektor vykazoval $tSEN$ 21,3 % při 2,9 FP min^{-1} . Při stejné chybovosti vytvořený detektor vykazoval signifikantně lepší výkonost $tSEN$ 80 %. Po optimalizaci konkurenčního detektoru bylo dosaženo jeho výkonosti $tSEN$ 62,1 % s 5,3 FP min^{-1} , což je ale stále nižší výkonost oproti vytvořenému detektoru (88,9 %) při stejné chybovosti. V obou případech vytvořený detektor využívající modelování aktivity pozadí pomocí logaritmicke-normální distribuce (detektor 1) vykazuje 3,8× respektive 1,4× lepší výkonost než konkurenční (detektor 2).



Obr. 2.10: Optimalizace výkonnosti detektoru. (A) Aplikace detektoru na testovací výběr křížové validace ve sto cyklech. (B) Chyba aproximace ROC na trénovacím výběru dat. Optimální nastavené detektoru bylo určeno pro $k_1=3,65$. (C) Porovnání vlastního detektoru (1) a konkurenčního detektoru (2). Použití filtrace beta aktivity snižuje výkonost, ale stále vykazuje lepší parametry nežli optimalizovaný konkurenční detektor.

Tab. 2.11: Výsledky optimalizovaného detektoru na jednotlivé soubory pacientů.

Soubor	Počet GS	Sensitivita	Selektivita	FP min^{-1}	Počet FP	Počet FN
Pacient 1	909	94,8	63,2	7,5	339	32
Pacient 2	529	65,6	59,8	4,4	200	156
Pacient 3	210	100,0	5,5	8,0	361	0
Pacient 4	5	100,0	13,6	0,4	19	0
Pacient 5	494	98,8	22,5	24,1	1085	4
Pacient 6	503	92,8	47,9	7,5	338	24
Pacient 7	361	87,7	41,9	5,7	258	26
Průměr±SD	430±284	91,4±12,2	36,3±22,7	8,2±7,4	371±336	35±55
Medián	494	94,8	41,9	7,5	338	24

2.1.9 ZDROJE FALEŠNÝCH DETEKČÍ

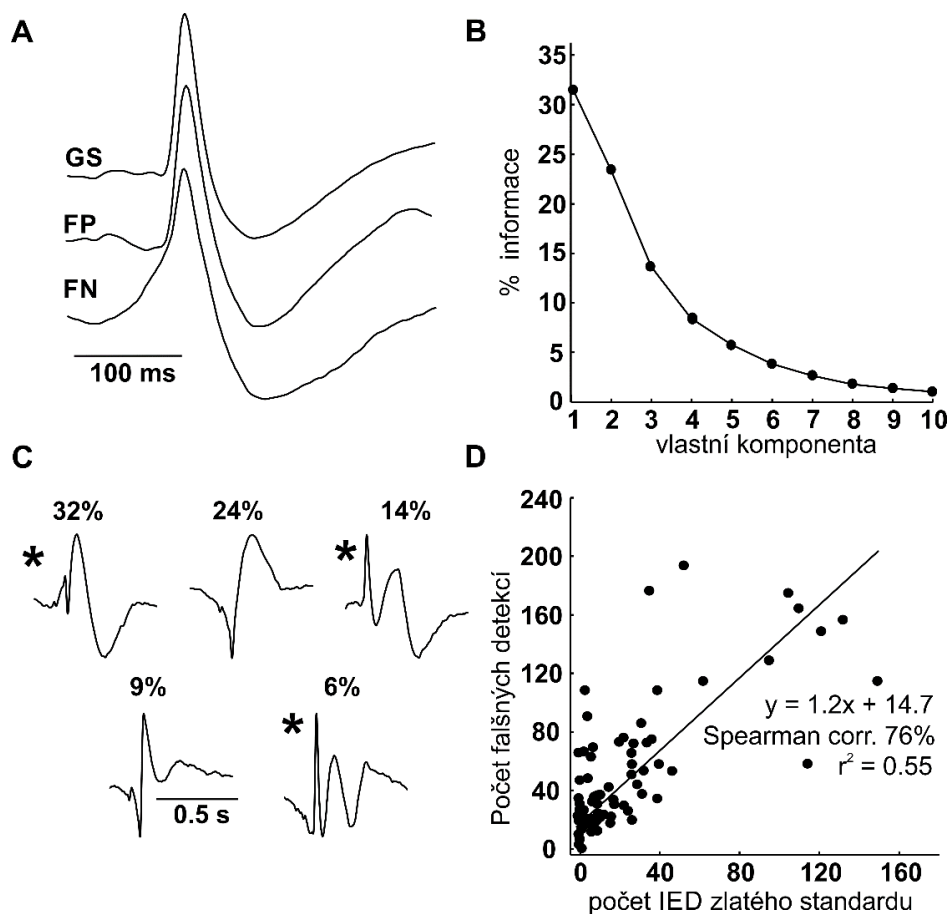
Zdroje falešných detekcí byly podrobně zkoumány na souboru dat epileptiků i kontrolních záznamech iEEG neepileptických pacientů.

Celkový počet falešných detekcí (FP) u epileptických pacientů byl 2 600 s průměrnou incidencí 371 ± 336 (medián 338) FP na záznam pacienta (Tab. 2.11). Průběhy signálů náhodně vybraných 300 falešně pozitivních detekcí byly znovu předloženy čtveřici neurologů (původní trojici + doc. MUDr. Pavlu Krškovi, Ph.D.). Z tohoto výběru označili 18 ± 8 % FP za IED, které byly v prvním kole hodnocení přehlédnuty.

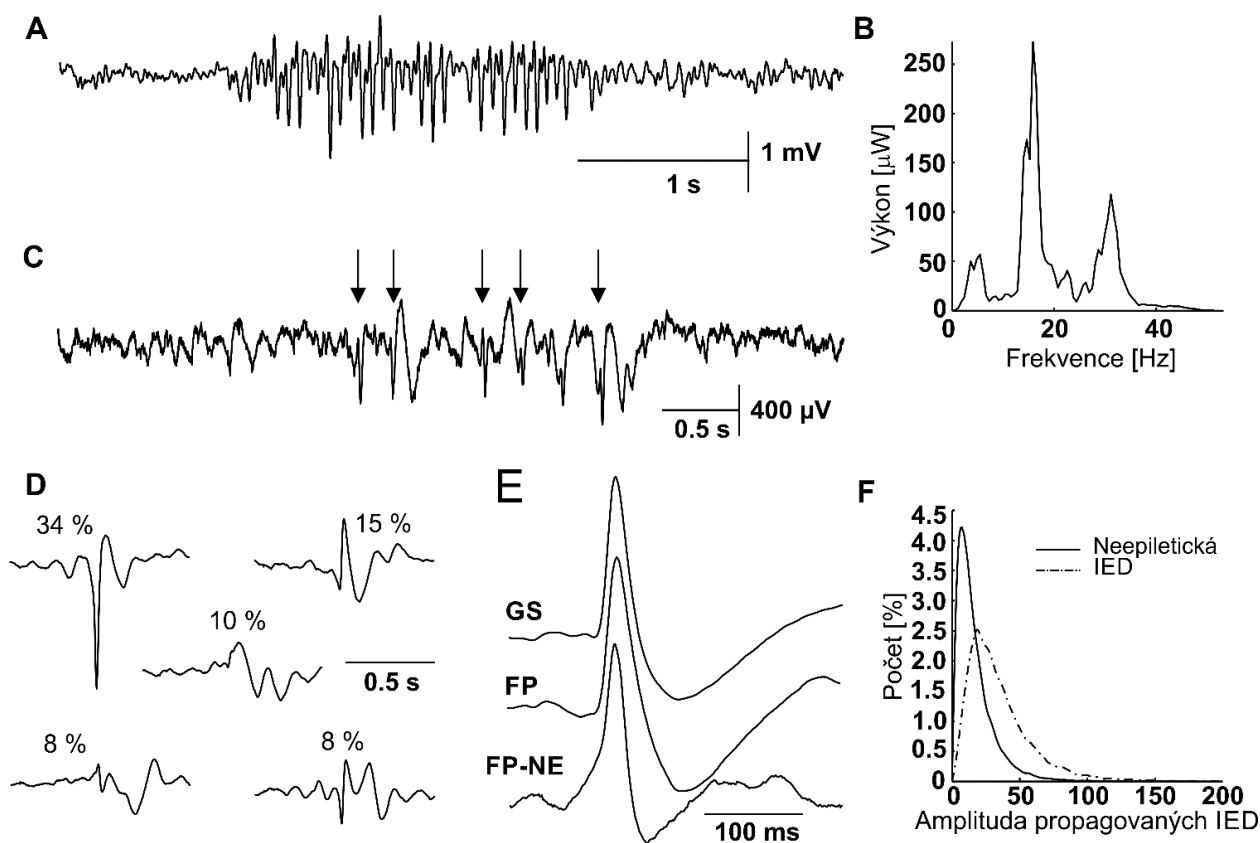
Všechny falešné detekce byly podrobeny PCA dekompozici a prvních pět komponent bylo také předloženo k posouzení tvarové morfologie (Kirsch a kol., 2006), Obr. 2.12 B–C. U tří komponent neurologové potvrdili, že nesou všechny rysy IED. Tyto komponenty popisovaly 52 % falešně pozitivních detekcí a lze tedy usuzovat, že nejméně v polovině případů se mohlo jednat o IED zkeslené aktivitou pozadí. Pokud porovnáme počet detekcí v jednotlivých kanálech a počet výbojů zlatého standardu, nalezneme pomocí regrese trend lineární závislosti poměru událostí ($r^2=0,55$, Obr. 2.12d). Spearmanova korelace mezi počtem zlatých standardů a detekcí je 76 %, $p < 0,001$. Průměrný poměr počtu událostí v jednotlivých kanálech je $6,6 \pm 10,3$ (medián 2,6), přičemž nulové nebo nekonečné poměry byly vyřazeny z hodnocení. Medián poměru naznačuje, že neurologové jsou schopni identifikovat v EEG pouze asi 40 % vyskytujících se výbojů.

Naopak nedetekované výboje ze zlatého standardu (FN) byly charakterizovány sice dostatečně velkou amplitudou 154 ± 178 μV (medián 141 μV), ale doba trvání 84 ± 81 ms (medián 77 ms) nespĺňuje definici IED nýbrž ostré vlny; SNR bylo zjištěno $15,5 \pm 21,0$ (medián 11,1) dB. Průměrný tvar FN měl nižší korelaci se zlatým standardem, nežli detekované FP, viz Obr. 2.12 A.

Aplikace detektoru na kontrolní neepileptická data zachytila průměrně $2,4 \pm 2,4$ (medián 1,5) událostí min^{-1} . Největší počet detekcí byl přítomen v kanálech, ve kterých se přirozeně vyskytovala dynamicky se měnící aktivita se spektrálními vlastnostmi překrývající pásmo IED, tj. β a mí-rytmu (Obr. 2.13 A–B). V dalším zpracování byly tyto úseky vyřazeny z detekce pomocí autoregresního modelování zmíněných rytmů. Použití dodatečného zpracování snižuje celkovou sensitivitu detektoru $tSEN$ o 12 %, ale celkový počet falešných detekcí redukuje o 27 %. Po odstranění rytmické aktivity způsobovaly falešné detekce izolované ostré neepileptické tranzienty (Obr. 2.13 C–D). U zmíněných grafoelementů byly zkoumány morfologické vlastnosti (průměrování a PCA) a jejich sklon k propagaci do okolí. Tvarově neepileptické tranzienty připomínají IED, pouze následná vlna je rychlejší a s menší amplitudou (Obr. 2.13 E). Neepileptické výboje vykazují lokální charakter a jejich přítomnost je současně pouze v malém počtu elektrod. Naopak IED je charakteristické propagací do okolních kanálů. Normalizovaný histogram demonstruje počet výbojů a jejich sklon k propagaci do okolí (Wilcoxonův test, $p < 0,001$), Obr. 2.13 F.



Obr. 2.12: Vlastnosti falešných detekcí. (A) průměrný tvar IED zlatého standardu (GS), falešných detekcí (FP) a přehlédnutých detekcí (FN). (B) Velikost vlastních čísel jednotlivých komponent. (C) Jednotlivé komponenty FP. Hvězdička (*) označuje komponenty ohodnocené neurology jako IED. (D) Poměr mezi počtem detekovaných událostí a počtem GS v jednotlivých kanálech.



Obr. 2.13: Vlastnosti neepileptických tranzientů způsobujících falešné detekce v kontrolním souboru dat. (A) β/μ oscilace v senzomotorickém kortexu, (B) jejich spektrum. (C) Izolované neepileptické tranzienty senzomotorického kortexu. (D) Komponenty neepileptických výbojů dle PCA. (E) Porovnání průměrných IED zlatého standardu (GS), falešných detekcí IED (FP) a falešných detekcí na neepileptických datech (FP-NE). Průměr FP-NE je charakterizován rychlejší následnou vlnou s nižší amplitudou oproti IED. (F) Normalizovaný histogram zobrazující charakter propagace IED a neepileptických tranzientů.

2.2 DISKUZE

Vyvinutý a výše popsaný detektor spadá do skupiny algoritmů využívající rozdíl mezi signálovou obálkou samotných IED a modelovanou aktivitou pozadí. Hlavní výhodou tohoto přístupu je nižší požadovaný SNR, nežli u algoritmů porovnávající tvarovou morfologii jednotlivých detekovaných událostí. Adaptivní modelování aktivity pozadí dokáže robustně odhalit výchytky způsobené přítomností IED. Zaměření se i na časovou oblast signálu umožňuje přesnější identifikaci časových značek výbojů, což jak se v dalších kapitolách ukáže, bude hrát důležitou roli pro identifikaci zdrojů IED. Modelování aktivity pozadí je nezávislé na charakteru iEEG a zejména na zesílení či průměrné intenzitě signálů, což způsobuje mnohým detektorům problémy např. při použití různých typů snímacích elektrod nebo jejich umístění. Předkládaný algoritmus je odolný proti nestacionaritám mozkové aktivity (Wong a kol., 2006) a adaptivně kompenzuje přítomnost dlouhotrvajícího rušení (změna zisku iEEG vlivem změny impedance, šumu apod.).

Konkurenční přístupy v odhadu parametrů aktivity pozadí již byly dříve publikovány. Využívání predikce pomocí např. Kalmanova filtru (Oikonomou a kol., 2007) nebo autoregresním filtrem klouzavých průměrů (ARMA; Schack and Grieszbach, 1994) bylo úspěšně použito pro filtraci iEEG. Nicméně metody vyžadují znalosti o zkoumaném systému a jeho parametrech (Kalmanův zisk, kovarianční matice, řád modelu apod.), což ve výsledku snižuje robustnost a univerzálnost metody.

Většina autorů detekčních IED algoritmů popisuje nízkou selektivitu (PPV) s vysokým počtem falešných detekcí (Wilson a Emerson, 2002), které nejsou primárně způsobené technickými artefakty. Identifikace přirozených zdrojů těchto grafoelementů až doposud nebyla detailně provedena. V této práci se podařilo prokázat, že signály obsahující velké množství falešných detekcí poměrně odpovídají i výskytu IED označovaných experty. Přehlížení velkého množství IED neurologie je pravděpodobně způsobeno nízkou amplitudou výbojů (nebo SNR) ve vztahu k aktivitě pozadí. Tyto nízkovoltážní výboje však mohou nést důležitou informaci k lokalizaci neaktivnější oblasti iritační zóny zejména z pohledu dlouhodobého předoperačního monitorování. Pokud na podkladě zjištěných výsledků připustíme, že neurologové jsou schopni identifikovat vizuálně přibližně pouze 40 % IED, existuje velký prostor ke zlepšení kvantitativního hodnocení iEEG. Lepší senzitivita detekce umožní lépe hledat vztahy mezi jednotlivými výboji a určit tak jejich potenciální zdroje (Janca a kol., 2013).

Identifikace biologických zdrojů falešných detekcí vyžaduje signály bez technických artefaktů. Navrhovaný detektor z principu činnosti není navržen k rozlišení jednotlivých typů detekcí, ale může být kdykoliv doplněn o další rozpoznávač. Například Yadav a kol. (2011) vytvořil nástroj, jehož pomocí lze jednotlivé grafoelementy rozdělit do tříd (klastřů) dle morfologie. Expert pak může dle průměrné morfologie detekcí rozhodnout, které klastry bude eliminovat jako technické artefakty. Vlastní implementaci a návrh morfologického klastrování realizoval ve své diplomové práci Vlček (2013). Z pohledu nejenom klinického se lépe osvědčil jiný vlastní klastrovací algoritmus založený na prostorové propagaci IED (Janca a kol., 2013). Tomuto algoritmu bude věnována celá následující kapitola.

Další potenciální zdroje falešných detekcí reprezentují zejména neepileptické ostré tranzienty a přirozené mozkové rytmy s podobnou spektrální a morfologickou charakteristikou nízkovoltážních IED (Gotman a Gloor, 1976; Rakhade a kol., 2007). Mozek generuje fyziologické oscilace s frekvencemi překrývající pásmo totožné s IED ve specifických funkčních oblastech (např. α - β -aktivita). Výskyt zvýšeného počtu detekcí v těchto regionech může souviset i s výskytem falešných detekcí. Tento jev lze částečně eliminovat dalším zpracováním signálu. Izolované ostré neepileptické tranzienty reprezentují obtížnější problém, protože jejich biologická a ani klinická významnost zatím není známá stejně jako buněčný mechanismus jejich geneze. Ve skalpovém EEG bylo popsáno množství podobných tranzientů, jako např. benigní epileptiformní spánkové tranzienty (White a kol., 1977), „wicked spikes“ (Reiher a Lebel 1977), „14-“ a „6-“ Hz kladný výboj (Santoshkumar a kol., 2009). Tyto grafoelementy nejsou klasifikovány jako patologické a často se vyskytují během usínání nebo ve spánku. Některé studie

poukazují na vysoký výskyt těchto grafoelementů ve zdravé populaci, nicméně existuje stejné množství prací tvrdící opak. Naneštěstí v případě invazivních záznamů EEG je výskyt málo častý (Niedermeyer a Lopes da Silva, 2004). Experimentálně nejlépe popsány neepileptickými tranzienty jsou hipokampální ostré vlny často doprovázené rychlou aktivitou (ripples) spojenou s procesy paměti. Problém s falešnými detekcemi není unikátní jen pro detekci IED, ale komplikuje také automatické detekce patologických vysokofrekvenčních oscilací HFO (Jacobs a kol., 2012). Pro odlišení fyziologických a patologických výbojů je tedy potřeba nejprve definovat klinickou významnost, oblast výskytu, specifické parametry a nalézt mechanismy jejich geneze. Výsledky naznačují, že jeden z typů výbojů generovaný senzomotorickým kortexem lze odlišit od IED dle prostorové propagace a rychlejší vlnou, která následuje samotný výboj.

Tato pozorování a analýzy poskytují důležitou informaci pro další studie zaměřující se na vývoj detekčních algoritmů v oblasti iEEG. Dalšími doporučeními pro budoucí autory je zejména minimalizace technických artefaktů, které lze eliminovat například upřednostněním iEEG v bipolárním zapojení, respektive přepočtem signálů k průměrné referenci. Vhodná volba filtrů může hrát zásadní roli k eliminaci impulzní odezvy zvoleného filtru. Preferované IIR filtry sice způsobují nekonečnou odezvu, ale oproti FIR stejné strmosti rychle konvergují k nule. Odezva FIR je mnohdy delší a vykazuje nepravidelné výchylky, které zejména při detekci IED způsobují falešnou detekci jako mnohočetných IED. Nelineární fázové zpoždění IIR lze kompenzovat dopřednou a zpětnou filtrací (zero-phase filtering), čímž se eliminuje největší nevýhoda těchto filtrů. V klinické praxi je upřednostněn poloautomatický přístup, který umožňuje klastrování podobných grafoelementů a vizuální zhodnocení neurologem. Až poté jsou výsledky kvantifikovány, čímž se minimalizuje vliv fyziologických i technických artefaktů (Yuan a kol., 2012).

Výše popsané výsledky byly shrnuty a publikovány v *Journal of Brain Topography* (Janča a kol., 2014).

3 ORGANIZACE IRITAČNÍ ZÓNY

Výskyt interiktálních epileptiformních výbojů (IED) charakterizuje oblasti mozku, které jsou označovány jako iritační zóna (IZ). Přítomnost IED v EEG je významným diagnostickým ukazatelem epilepsie, bohužel lokalizovatelnost epileptogenní zóny (EZ) dle IED je nejednoznačná. Je prokázáno, že úspěšná chirurgická léčba epilepsie závisí na kompletním odstranění či odpojení zóny počátku záchvatů (SOZ), ale často i na částech IZ (Rosenow a Luders, 2001). Parametry iritační zóny, respektive výskytu IED, vykazují vysokou variabilitu napříč pacienty a to hned v několika aspektech. Četnost výskytu IED je různorodá (0,01–1 Hz) a může rapidně fluktuovat v čase a v závislosti na cirkadiálních rytmech (Malow a kol., 1998). V některých případech lze pozorovat kontinuální IED aktivita, častěji jsou pozorovány IED v nakupeních během několikaminutových epizod. Distribuce IED nemusí úzce souviset s EZ a výboje lze snímat i ve vzdálených strukturách mozku např. opačné hemisféry (Thornton a kol., 2011).

Model organizace epileptických zón (kapitola 1.2.1) předpokládá překryv IZ a SOZ, ten však může být neúplný a velikost IZ může mnohonásobně převýšit velikost SOZ (Asano a kol., 2003; Goncharova a kol., 2013). Bautista a kol. (1999) ukázal, že odstranění celé iritační zóny je spojeno s dobrým pooperačním výsledkem, ale existují i pacienti s dobrým výsledkem, kteří podstoupili pouze částečnou resekci IZ (Hufnagel a kol., 2000). Je tedy zřejmé, že ne všechny části IZ jsou nutně vysoce epileptogenní, proto i význam IED při plánování resekčního zákroku je hodnocen rozporuplně (Bautista, 2013). Bohužel při klinickém hodnocení je IZ prozatím považována za homogenní oblast a nereflektuje možnost její složitější organizace, jak bylo naznačeno např. v (Avoli a kol., 2013; Van't Ent a kol., 2003).

Následující část práce se pokusí rozdělit iritační zónu na funkční části a definovat právě ty oblasti, které mohou být klíčové pro dobrý pooperační výsledek (Bautista, 2013).

3.1 METODIKA

3.1.1 VÝBĚR PACIENTŮ A SNÍMÁNÍ SIGNÁLŮ

Bylo vybráno 14 dětských pacientů² (10 dívek, 4 chlapci) s diagnózou parciální refrakterní epilepsie ve věku $9,8 \pm 3,9$ (medián 9,5) let, kteří podstoupili dlouhodobou předoperační monitoraci pomocí iEEG. V době operace trpěli pacienti epilepsií již $6,0 \pm 3,7$ (medián 4,5) roků. Pooperační výsledek byl stanoven s $5,8 \pm 3,2$ (medián 6,5) ročním odstupem (minimálně však jednoletým) dle Engelovy stupnice (Engel a kol., 1993), kapitola 1.3. Klinická data pacientů jsou

² Výběr pacientů byl limitován alespoň jednoletým pooperačním odstupem a počtem provedených zákroků na spolupracujícím pracovišti Kliniky dětské neurologie FN Motol. Databáze pacientů neobsahovala kompletní kontinuální monitoraci, ale pouze archivované klinicky významné úseky.

uvedena v Tab. 3.1. Sběr dat probíhal během standardního vyšetření, byl schválen etickou komisí a za souhlasu zákonných zástupců.

Signály iEEG z ECoG a/nebo stereotaktických elektrod (Integra, Plainsboro, New Jersey, USA; Dixi Medical, BESANCON Cedex, Francie) byly zesíleny zesilovačem (Schwarzer GmbH, Heilbronn, Německo) a vzorkovány převodníkem (Stellate Inc., Montreal, Kanada) s anti-aliasing filtrem na 1/3 vzorkovacího kmitočtu ($f_s = 200$ nebo 1000 Hz). Signály s vyšší vzorkovací frekvencí byly decimovány na společných 200 Hz (anti-aliasing $0,45f_s$). Dvojice kanálů mimo předpokládanou EZ byla lékaři vybrána jako společná elektroda referenčního snímání. Kanály iEEG obsahující velké množství technických artefaktů byly manuálně vypnuty a vyřazeny z dalších analýz.

Soubor signálů každého pacienta byl sestaven z několika úseků interiktálního iEEG z různých období monitorace včetně bdělých a spánkových fází. Interiktální úseky předcházely záchvat nejméně o 10 minut. Klinické hodnocení iEEG bylo prováděno alespoň dvojicí neurologů a jeho výsledek byl dostupný v příložené dokumentaci. Součástí většiny souborů dat byla i předoperační MRI a post-implantační CT.

Tab. 3.1: Klinická charakteristika pacientů.

Pacient	Pohlaví	Věk při zákroku	Syndrom	Trvání (roky)	MRI	Histopatologie	Pooperační výsledek (Engelova stupnice)	Pooperační období (roky)
P1	Ž	9	Pravá FCP	7	-	FCD	I	3
P2	Ž	11	Levá T	9	+	Gangliogliom+FCD	I	3
P3	Ž	11	Levá F	8	+	Encefalitida	I	8
P4	M	5	Pravá F	5	+	TSC	I	2
P5	Ž	9	Levá FC	3	-	FCD	I	9
P6	M	7	Pravá FC	4	+	FCD	I	1
P7	Ž	7	Pravá F	2	-	FCD	I	8
P8	Ž	18	Pravá F	16	-	FCD	II	1
P9	M	10	Levá FCT	4	-	FCD	III	9
P10	Ž	8	Pravá TPO	8	+	FCD	IV	3
P11	M	12	Pravá FT	3	+	Encefalitida	IV	2
P12	Ž	17	Levá T	3	-	FCD	IV	9
P13	Ž	10	Levá CTPO	9	-	FCD	IV	10
P14	Ž	3	Levá FCP	3	+	TSC	IV	5

Vysvětlivky: (FCD) fokální kortikální dysplazie, (TSC) tuberózní skleróza, (F) frontální, (T) temporální, (P) parietální, (O) okcipitální, (C) centrální.

3.1.2 KLASTROVÁNÍ IED DLE PROSTOROVÉ PROPAGACE

Algoritmus byl navržen pro identifikaci skupin výbojů (tzv. klastrů), které reprezentují interiktální výboje se společnou potenciálovou distribucí a charakterem propagace. Schéma klastrovacího algoritmu je na Obr. 3.2 a skládá se ze čtyř hlavních částí: detekce IED, extrakce

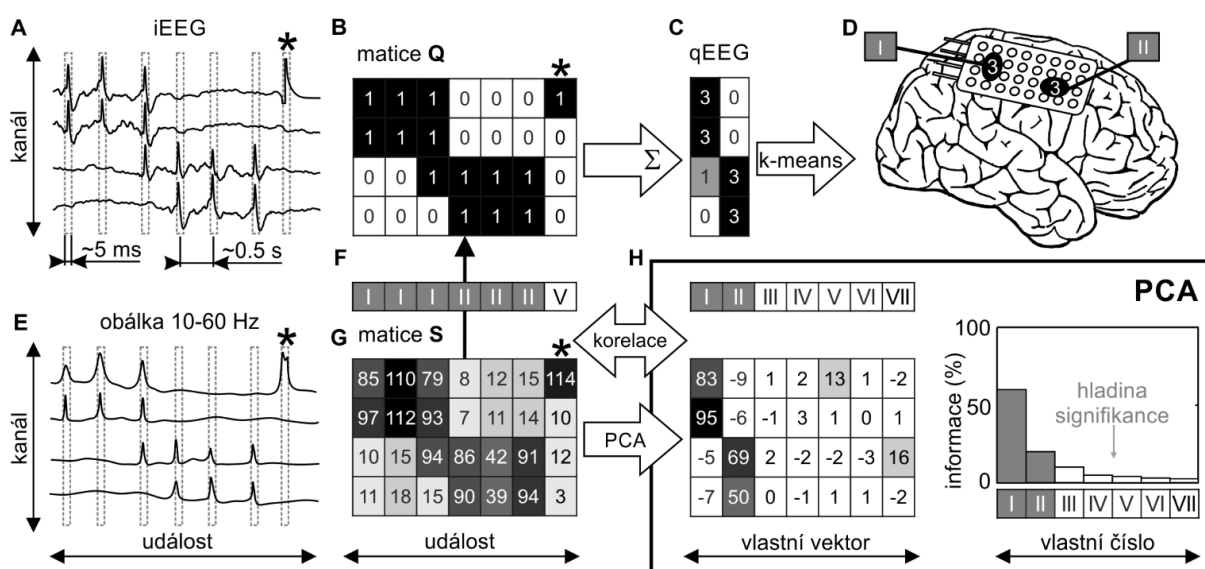
a parametrizace vzorců prostorové propagace, dále ze samoshlukovací analýzy (klastrování) IED událostí a následné kvantitativní analýzy jednotlivých klastrů.

Detekce a parametrizace IED

K detekci jednotlivých IED byl použit vlastní detektor popsáný v kapitole 2.1.3, který dovoluje jednotlivé výboje dále parametrizovat. Každý výboj je popsán amplitudou obálky přesahující odhadovanou obálkou pozadí. Obálku pozadí reprezentuje prahovací křivka s multiplikativním koeficientem $k_1=1$, viz rovnice (2.4). Odhadnuté parametry logaritmicke-normálního modelu jednotlivých segmentů jsou interpolovány obdobným způsobem jako prahovací křivka na $\mu'(n)$ a $\sigma'(n)$, čímž je možno pro každý vzorek obálky $x(n)$ odhadnout hodnotu kumulativní distribuční funkce (CDF):

$$CDF(n) = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \operatorname{erf} \left[\frac{\ln x(n) - \mu'(n)}{\sqrt{2\sigma'(n)}} \right], \quad (3.1)$$

kde $\operatorname{erf}()$ je chybová Gaussova funkce. CDF nabývá hodnot v intervalu $\langle 0; 1 \rangle$ a vyjadřuje statistickou významnost detekce ve vztahu k aktivitě pozadí, tj. váhu IED v čase detekce. Jasně IED budou nabývat hodnot blízkým jedné, naopak sporné IED budou nabývat hodnot nižších



Obr. 3.2: Blokové schéma klastrovacího algoritmu. (A) Detekované IED v návaznosti ≤ 5 ms tvoří *události*. (E) Špičky v amplitudové obálce signálu způsobené výskytem IED. (B) Přepis *událostí* do matice **Q**: 0–není detekce; >0 –jasný výboj ($1 \approx$ maximální CDF). (G) Maximální amplituda obálky nad pozadím během *události* je zapsána do matice **S**. (H) Matice **S** je rozložena na komponenty (vlastní vektory) pomocí PCA. Sloupce matice **S** jsou přiřazeny ke komponentám dle největší korelace. Sloupce, jež byly přiřazeny k nesignifikantním vlastním vektorům, jsou znovu rekurzivně dekomponovány pomocí PCA a korelovány. (F) Matice **Q** má stejnou hodnotu jako **S**, tedy i přiřazení jednotlivých sloupců do tříd (klastrů) odpovídá. (C) Součet sloupců **Q** stejné třídy definuje vážené kvantitativní hodnocení (qEEG) IED v rámci klastru. (d) Pomocí k-means algoritmu jsou definovány kanály s vysokou četností IED, tzv. aktivní oblast klastru.

(typicky 0,7). Celkové kvantitativní hodnocení tedy reprezentuje váhovaný součet detekovaných IED. Posledním extrahovaným parametrem je časový index detekce IED, korespondující s maximem obálky.

Pro minimalizaci souhlasného rušení, odstranění kontaminace referenčních elektrod patologickou aktivitou nebo artefakty je využíván přepočítání signálů z referenčního do bipolárního zapojení. Bipolární páry kontaktů jsou počítány vždy v rámci jednotlivých multikanálových elektrod. V následujícím textu bude pojem *kanál* reprezentovat jeden bipolární pár a pojem *kontakt* fyzickou elektrodu v referenčním zapojení.

U detekcí IED s mezikanálovým zpožděním menším než 5 ms je předpokládáno, že se jedná o jediný propagující se výboj, Obr. 3.2 A. Tato sekvence detekcí je označena jako *událost*, která se projeví jako charakteristický vzorec také v amplitudové obálce, Obr. 3.2 E. Události jsou zapsány v maticové formě, kde sloupce reprezentují jednotlivé události, řádky odpovídají kanálům iEEG. Prvky matice **Q** odpovídají hodnotám *CDF* detekovaným výbojům (≈ 1) nebo úsekům bez detekce (0), viz Obr. 3.2 B. Matice **S** je sestavena obdobným způsobem, prvky matice **S** odpovídají hodnotám maximální obálky nad pozadím v rámci události. Výhodou parametrizace za pomoci amplitudové obálky je popis také nedetekovatelných propagací IED, které nicméně způsobí slabé navýšení obálky a poskytují tak cennou informaci o prostorovém rozložení potenciálů.

Detekce s extrémní amplitudou, typicky artefakty, mohou negativně ovlivnit výpočet vlastních komponent. Amplitudy obálky matice **S** jsou proto omezeny na maximální hodnotu (saturaci) odpovídající Tukeyho kritériu odchýlených hodnot: $K_3 + 1,5(K_3 - K_1)$, kde K odpovídá kvartilům *CDF*.

Extrakce vzorců prostorové distribuce

Pro snížení výpočetní náročnosti a stabilnějším výsledkům analýzy hlavních komponent (PCA) jsou kanály (řádky matic) obsahující nevýznamný počet IED vyjmuty. Významné kanály jsou definovány z kvantitativního hodnocení výskytu výbojů, tj. součtu sloupců matice **Q**. Aplikací samoshlukovacího algoritmu k-means jsou kanály rozděleny do skupiny s významným (IED) a s nevýznamným počtem (artefakty, fyziologické výboje aj.). Pro další zpracování jsou tedy vybrány pouze řádky matice **Q** a **S** odpovídající významným kanálům, které jsou dále doplněny o stejný počet kanálů z nevýznamné třídy. Doplnění i o řádky nevýznamných kanálů, které nicméně mohou obsahovat informaci o nedetekovatelných propagacích IED, přispívají ke stabilitě extrakce PCA komponent (experimentálně zjištěno).

Redukovaná matice **S** je následně dekomponována pomocí PCA na vlastní vektory, které odpovídají opakujícím se prostorovým vzorcům propagace, Obr. 3.2 H. Sloupce matice **S** jsou korelovány s vlastními vektory a dle největší podobnosti jsou přiřazeny do tříd, Obr. 3.2 F. Bohužel ne všechny komponenty lze považovat za signifikantní a mohou být způsobeny např. náhodnými složkami signálů. Signifikanci vlastních vektorů definuje hodnota vlastních čísel, která

musí překračovat hladinu signifikance. Tato hladina je spočtena náhodnou permutací prvků matice \mathbf{S} a výpočtem nejvyšších vlastních čísel „šumových“ dat. Tento proces je opakován 100×, průměr nejvyšších permutovaných vlastních čísel definuje hladinu signifikance (Peres-Neto a kol., 2005).

Dekompozice vlastních vektorů pomocí PCA nezachovává znamínkový charakter dat, tedy vlastní vektory mohou být inverzní (záporně korelovány) ke skutečným datům. Proto je proces přiřazení událostí matice \mathbf{S} k vlastním vektorům prováděna pro obě polarity a vyšší průměrná korelace rozhoduje o násobení vlastních vektorů hodnotou -1 .

Sloupce matice \mathbf{S} , které byly přiřazeny dle korelace k nesignifikantním vlastním vektorům, jsou znovu vybrány a celý proces je rekurzivně opakován do doby, než jsou všechny sloupce matice \mathbf{S} přiřazeny do tříd. V případě, že nelze najít další signifikantní vlastní vektory, je proces ukončen a nezařazené sloupce spadnou do samostatné třídy. Přiřazení sloupců matice \mathbf{S} do tříd je vzhledem ke stejnému počtu sloupců odpovídající i pro matici \mathbf{Q} , Obr. 3.2 F, čímž tvoří tzv. *klastr*.

Pozn.: Normalizace matice \mathbf{S} pomocí z-skóre (po řádcích) není defaultně používána, i když umožňuje roztřídění událostí do více menších tříd. To ovšem komplikuje vizuální evaluaci výsledků a v navržené metodice hodnocení je s tímto fenoménem počítáno.

Kvantitativní analýza získaných klastrů

Identifikace událostí nesoucích podobný charakter a jejich zařazení do klastrů dovoluje definovat následující vlastnosti:

- 1) **Aktivita klastru:** Procentuální poměr lokálně generovaných IED událostí k celkovému počtu událostí.
- 2) **Aktivní oblast klastru:** kanály obsahující významný počet IED
- 3) **Zdroj klastru:** oblasti (kanály) schopné generovat i jednokanálové IED

Celkový váhovaný výskyt IED je spočten sumací sloupců matice \mathbf{Q} , čímž se definuje celkové kvantitativní hodnocení jednotlivých kanálů $A(m)$. Obdobným postupem je spočteno kvantitativní hodnocení klastrů $A_c(m)$ součtem událostí (sloupců n) matice \mathbf{Q} , které spadají do stejné třídy c ; rovnice (3.2) a Obr. 3.2 C. *Aktivita klastru* je definována rovnicí (3.3), kde N reprezentuje celkový počet událostí.

$$A_c(m) = \sum_{n \in c} Q(m, n) \quad (3.2)$$

$$Act_c = 100 \frac{N_c}{N} \quad (3.3)$$

Rozdělením hodnot vektoru \mathbf{A}_c do dvou skupin pomocí k-means algoritmu řadí kanály do skupiny s významným výskytem IED (*aktivní oblast* klastru) a s nevýznamným (kanály bez detekce, s artefakty, s fyziologickými falešnými detekcemi). Aktivní oblast lze tedy chápat jako počítačem definovaná iritační zóna.

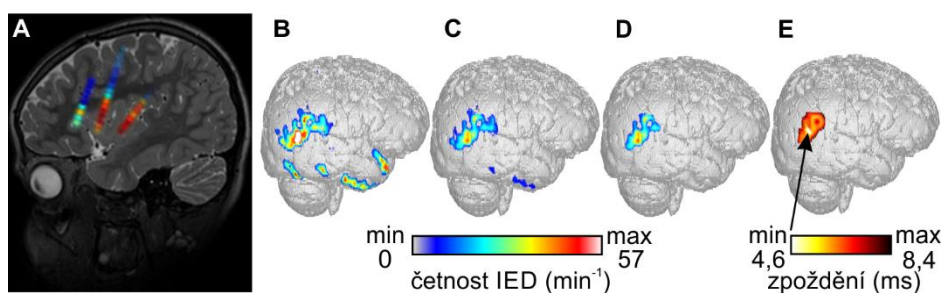
V rámci událostí lze dle časového indexu jednotlivých IED stanovit první výskyt a čas zpoždění propagujících se výbojů v rámci aktivní oblasti, tj. stanovit časový profil šíření. Průměrná nejnižší hodnota zpoždění ukazuje na kanál, v němž jsou IED nejčastěji iniciovány jako první, a tedy jej lze považovat za lokální zdroj. Nicméně se ukazuje, že výboje v klastru jsou iniciovány z více než jednoho místa, tedy odhad šíření je zatížen velkou výpočetní chybou. Získaný gradient časové propagace alespoň pomáhá rozpoznat dráhy šíření. Klastry, které jsou iniciovány ze stejného kanálu nebo mají vzájemnou korelaci profilu >90%, jsou sloučeny.

Funkčnost a limitace výše popsaného algoritmu byly ověřeny v simulacích a detailněji budou popsány později.

3.1.3 VIZUALIZACE VÝSLEDKŮ

Parametrizovaný výskyt IED a odvozené vlastnosti klastrů je obtížné interpretovat bez znalosti vztahu k anatomickému uspořádání mozku daného pacienta (Lee a kol., 2013). Z těchto důvodů bylo zvoleno pro interpretaci výsledků zobrazení v multimodálních obrazech, které obsahují fúzi tomografických snímků preimplantačního MRI, postimplantačního CT a výsledků reprezentujících aktivitu, aktivní oblast a zdroje klastru. V kombinaci s průměrnými grafoelementy iEEG událostí klastru lze získat komplexní a anatomicky přesně lokalizovanou oblast, kterou lze klinikem validovat či v opačném případě vyřadit jako artefaktovou. Příklad multimodálního zobrazení demonstruje Obr. 3.3. Detailnímu popisu koregistrace výsledků s MRI se bude věnovat kapitola 5.2.

Výpočet průměrných grafoelementů událostí, stejně tak odhad zpoždění mezi výboji, je limitován detekcí propagujících se výbojů a určením referenčního bodu, ke kterému budou jednotlivé události vztaženy. Jak bude ve výsledcích ukázáno, aktivní oblast klastru může být iniciována v průměru ze tří nezávislých oblastí. Jinými slovy, pouze asi u třetiny událostí lze stanovit časový průběh propagace, vztáhnout ho k jednomu konkrétnímu zdroji a spočítat průměr. Průměrné grafoelementy jsou počítány pouze pro události, kde byl detekován výboj v kanále s největší incidencí IED. Postup je aplikován v rámci každého klastru a umožňuje vizuální validaci expertem.



Obr. 3.3: Příklad multimodální vizualizace výsledků klastrování. (A, B) Celkový výskyt IED. (C) Výskyt IED v rámci nejaktivnějšího klastru. (D) Aktivní oblast. (E) Průměrný profil časové propagace, šipka označuje potenciální zdroj klastru.

3.1.4 TESTOVÁNÍ ALGORITMU, SIMULACE

Chybějící existence referenčních klinických výsledků klastrování komplikuje ověření validnosti získaných výsledků a neumožňuje definovat limitaci algoritmu. Tyto důvody vedly k simulaci chování algoritmu na uměle generovaných záznamech iEEG s vloženými IED dříve získaného zlatého standardu (kapitola 2.1.2).

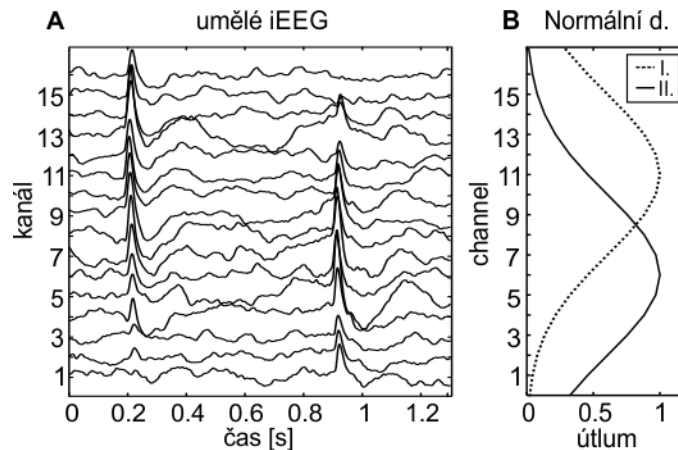
Umělý záznam aktivity pozadí 80-kanálového iEEG byl vytvořen ze záznamů čtyř epileptických pacientů metodou „fázového míchání“ (phase shuffling), která odstraňuje kauzality mezi signály, odstraňuje tranzienty a specifickou patologickou aktivitu, ale zachovává frekvenční charakter signálu (Ding a kol., 2007). Metoda je založena na použití Fourierovy transformace (FFT) k výpočtu komplexního spektra, jehož fázové složky jsou randomizovány (permutovány). Posléze je fázově míchaný signál získán z reálné složky výsledku inverzní transformace (IFFT). Užití pouze reálné složky sice nespĺňuje Parsevalovu rovnost, pro testování algoritmu ovšem tato chyba nehraje roli a není tedy potřeba ji kompenzovat. Celý proces je 100× opakován pro každý kanál záznamů a každého pacienta.

Výsledné kanály umělého signálu byly vytvořeny z průměrného spektra kanálů všech čtyř pacientů. Tím bylo docíleno vytvoření dat, které reprezentují průměrnou aktivitu pozadí epileptického pacienta.

V dalším kroku byly do umělého signálu vkládány IED. Z předchozího expertního hodnocení 7 pacientů byly získány průměrné vzory IED zlatého standardu (GS) a normalizovány na jednotkovou amplitudu. Vkládání IED do signálu se řídilo několika pravidly tak, aby byly dodrženy vlastnosti simulovaných klastrů: zdrojový kanál IED, tvar výboje, odstup signál-šum (SNR), vzor propagace, časové zpoždění, útlum během propagace a překryv oblastí propagace jednotlivých klastrů.

Do signálu bylo vkládáno dva až sedm IED vzorů různého tvaru GS, začátku a prostorové distribuce, které modelovaly IED události. Každý vložený vzor měl počátek v jednom kanále iEEG a jeho amplituda byla nastavena ve vztahu k pozadí (SNR) náhodně v rozsahu 4–20 dB. Propagace

výbojů do okolí byla definována dle Astolfi a kol. (2007) jako výboj s časovým zpožděním lineárně rostoucím se vzdáleností od zdroje; zpoždění mezi kanály bylo 1 ms. Útlum propagovaných výbojů sledoval průběh normální distribuce. Centrum distribuce (μ) leží v místě zdroje výboje a směrodatná odchylka (σ) nastavuje intenzity propagace do okolí. Vzory výbojů byly vkládány do signálu náhodně pro každý vzor s incidencí 10 min^{-1} . Ukázka modelovaného signálu je znázorněna na Obr. 3.4.



Obr. 3.4: Ukázka umělého iEEG signálu s vloženými propagovanými výboji (A) vycházejícími ze dvou zdrojů. (B) Profil amplitudového útlumu IED je modelován normální distribucí.

Parametry modelovaného signálu byly systematicky měněny s cílem otestovat schopnosti navrženého algoritmu a jeho výkonost ve vztahu k počtu a vlastnostem klastrů. Hlavním bodem testování byl vliv velikosti překryvu mezi klastry a dopadu přítomnosti falešných detekcí (artefaktů) na schopnost separovat nezávislé populace IED. Jako měřítko úspěšnosti klastrování byla zvolena korelace mezi modelovaným výskytem IED a výsledkem klastrování.

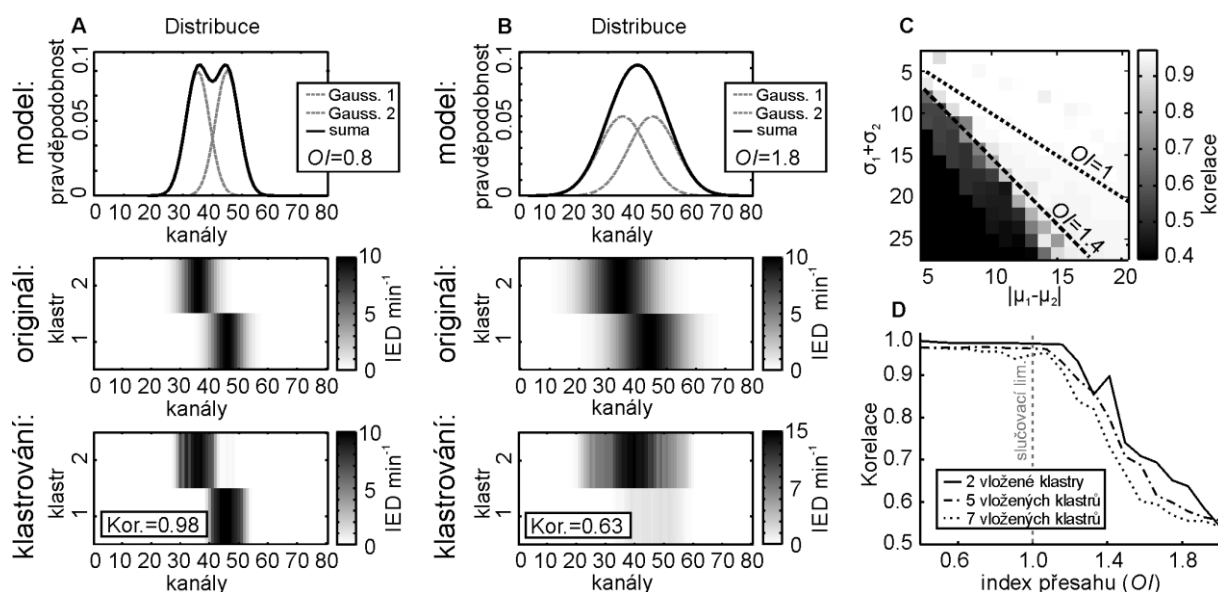
Vliv překryvu klastrů na schopnost separace

Postupně byla měněna vzdálenost mezi zdroji klastrů $|\mu_1 - \mu_2|$ a šířka Gaussovské distribuce propagace do okolí (σ_1, σ_2). Malá vzdálenost mezi zdroji klastrů nebo široká propagace způsobuje vzájemný překryv, který lze popsat *indexem přesahu (OI)*:

$$OI = \frac{\sigma_1 + \sigma_2}{|\mu_1 - \mu_2|}; \sigma_1 = \sigma_2 \quad (3.4)$$

U klastrů, jejichž překryv je pouze částečný, lze očekávat dobrou separaci pomocí PCA, stejně jako je znázorněno na Obr. 3.5 A. Celkový výskyt IED v kanálech, kde se klastry překrývají, nepřesahuje počet IED vložených v místech zdrojů. PCA tedy dokáže tyto dvě dominantní oblasti separovat a přiřazení IED do klastrů odpovídá modelu. Pokud je přesah klastrů natolik velký, že v celkovém výskytu IED je největší počet mezi zdroji výbojů, PCA logicky určí nejčastěji se opakující vzorec výbojů právě v těchto místech a oba klastry jsou označeny jako jediný, Obr. 3.5 B. Úspěšnost klastrování tedy závisí na charakteru součtových distribucí. Pokud jsou v součtové distribuci

patrná lokální maxima, která korespondují se zdrojem výbojů, algoritmus dokáže tyto nezávislé populace odlišit. V opačném případě obě populace sloučí do jediného klastru. Vymizení lokálních maxim (teoreticky spočteno) nastává, když index přesahu $OI > 1$. Nicméně úspěšnost klastrování dramatičtě padá na umělých datech až pokud $OI > 1,4$; viz Obr. 3.5 C. Tento rozdíl je způsoben omezenou schopností detekčního algoritmu detekovat velmi utlumené IED. Oblast propagace je tedy o něco menší, než bylo definováno pomocí σ_1 , σ_2 . Zvýšení počtu modelovaných klastrů zásadně neovlivňuje úspěšnost separace a výsledek opět závisí pouze na přesahu mezi klastry, Obr. 3.5 D. Velký překryv klastrů tedy tvoří hlavní limitaci tohoto algoritmu, kterou je třeba mít na paměti při interpretaci reálných výsledků.

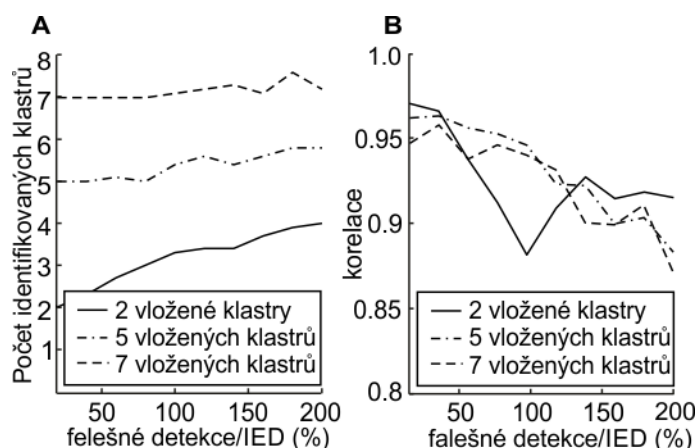


Obr. 3.5: Vliv překryvu klastrů na schopnost jejich separace. (A) Dva klastry s částečně se překrývající distribucí IED ($OI=0,8$) v součtu vytvářejí distribuci s jasně viditelnými maximy. Modelované klastry (originál) byly porovnány s výsledkem klastrování pomocí Pearsonovy korelace. Klastrovací algoritmus v tomto případě s 98% korelací nalezl nezávislé populace výbojů. (B) V případě, že překryv klastrů vytvoří v součtu distribuci s jediným maximem ($OI=1,8$), klastrovací algoritmus již nedokáže nezávislé populace oddělit a vytvoří jediný velký klastr. (C) Schopnost separace dramatičtě klesá, pokud $OI > 1,4$, ale nezávisí na počtu modelovaných klastrů (D).

Vliv přítomnosti artefaktů a neepileptických tranzientů

Přítomnost technických artefaktů, případně rychlé fyziologické aktivity, způsobuje falešnou detekci IED, a je tedy hlavní složkou chyb. Opakující se artefakty na větším počtu elektrod vytvoří vlastní klastr, který lze snadno odhalit při vizuální analýze průměrných grafoelementů. Nahodile se vyskytující artefakty nicméně netvoří opakující se vzorec propagované aktivity a jejich vliv na klastrovací algoritmus nelze předpovídat. Do umělého iEEG signálu bylo k simulovaným klastrům přidány taktéž náhodné výboje zastupující artefakty. Jejich SNR se pohybovalo od 4–20 dB a jejich počet byl testován v rozsahu 10–200 % maximálního IED výskytu klastrů (tj. 1–20 IED min^{-1}).

Simulované falešné detekce mají charakter jedнокanálových událostí, které se mohou překrývat s profilem klastrů. Tyto detekce jsou sloučeny s klastrem a narušují celkové kvantitativní hodnocení. Vysoká četnost ve stejném kanále naopak způsobí vytvoření vlastního artefaktového klastru. Tento jev demonstruje závislost na Obr. 3.6, kde je patrné zvyšování počtu klastrů s růstem počtu falešných detekcí na artefaktech. Anihilace některých falešných detekcí naopak snižuje korelaci mezi modelovanými a zjištěnými klastry. Podstatnou informací nicméně zůstává fakt, že přítomnost falešných detekcí nesnižuje schopnost klastrovacího algoritmu separovat nezávislé populace IED. V reálných signálech počet falešných detekcí nepřevyšuje u většiny pacientů 10 % všech detekovaných IED.



Obr. 3.6: Vliv falešných detekcí na schopnost klastrování. (A) Náhodný výskyt falešných detekcí způsobí vytvoření dalších klastrů, které mohou být odstraněny při vizuálním hodnocení průměrných grafoelemntů. Část falešných detekcí je anihilována vloženými klastry, čímž narušují jejich celkové kvantitativní hodnocení (B).

3.1.5 DYNAMIKA DLOUHODOBÝCH ZÁZNAMŮ

Variabilita výskytu IED je dlouho známá a počet výbojů roste zejména v non-REM spánku (Mallow a kol., 1998). Ve spánkovém EEG lze pozorovat výrazné zpomalení základní aktivity do théta (4–8 Hz) až delta pásma (<4 Hz) a růst amplitudy. V těchto fázích je EEG z vizuálního hodnocení více synchronizované a specifická epileptiformní aktivita má sklony k šíření až generalizaci (Shouse a kol., 1996). Metody hodnotící kvalitu a hloubku spánku (polysomnografie³) nejsou předmětem práce, nicméně základní informaci o bdělosti a non-REM fázích lze úspěšně a snadno extrahovat z iEEG.

Za účelem popisu stavu bdělosti pacienta byl vytvořen jednoduchý postup extrakce parametrů. Frekvenční charakteristika ($F=zrc/2$) iEEG je reprezentována pomocí poloviny *počtu průchodů nulou* tzv. zero-crossing (*zrc*), rovnice (3.5) a (3.6). Růst amplitudy dobře reflektuje výkon signálu *P*, rovnice (3.7).

³ společný záznam několika funkcí organismu: mozková aktivita (EEG), srdeční aktivita (EKG), pohyb očí (EOG), svalový tonus (EMG), dechový rytmus, okysličení krve aj.

$$sg(n) = \text{sgn } x(n) = \begin{cases} +1: x(n) \geq 0 \\ -1: x(n) < 0 \end{cases} \quad (3.5)$$

$$zrc = \frac{1}{2} \sum_{n=1}^{N-1} |sg(n) - sg(n+1)| \quad (3.6)$$

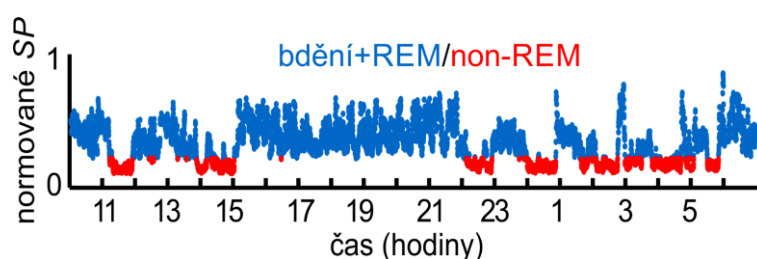
$$P = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N x(n)^2 \quad (3.7)$$

Originální signál je decimován na vzorkovací kmitočet 100 Hz a filtrován bez posunu fáze pásmovu propustí 2–30 Hz pomocí Butterworth filtru 5. řádu a dále segmentován minutovým oknem s 50-sekundovým překryvem. Pro každý segment s signálu z kanálu ch , $\mathbf{x}(ch)$, je spočtena hodnota $zrc(s, ch)$ a $P(s, ch)$. Odvozený parametr **SP**, který popisuje spánkový profil, je definován jako poměr normované průměrné⁴ frekvence $\bar{F}(s) = \frac{1}{2CH} \sum_{ch=1}^{CH} zrc(s, ch)$ a výkonu $\bar{P}(s) = \frac{1}{CH} \sum_{ch=1}^{CH} P(s, ch)$, kde CH je celkový počet kanálů v signálu:

$$SP(s) = \frac{\bar{F}(s) / \max[\bar{F}(s)]}{\bar{P}(s) / \max[\bar{P}(s)]} \quad (3.8)$$

Pomocí segmentačního GMM (Gaussian mixture model) algoritmu jsou hodnoty vektoru **SP** rozděleny do dvou skupin: bdění+REM nebo non-REM. Nižší hodnoty reprezentují non-REM spánek, viz Obr. 3.7. V případě potřeby lze úseky definovat ručním zadáváním.

Průběh spánkového profilu je porovnáván s parametry klastrů: s průměrným výskytem IED, maximálním výskytem IED v rámci klastrů a velikostí aktivních oblastí. Změna polohy potenciačních zdrojů klastrů je spočtena z prostorových souřadnic implantovaných kontaktů.



Obr. 3.7: Příklad spánkového profilu a automatické segmentace na úseky bdění+REM a fáze non-REM spánku.

⁴ Pro výpočet průměrné hodnoty parametrů je využíváno MATLAB funkcí *trimmean*, která umožňuje vyloučit 25 % nejvíce odchýlených hodnot.

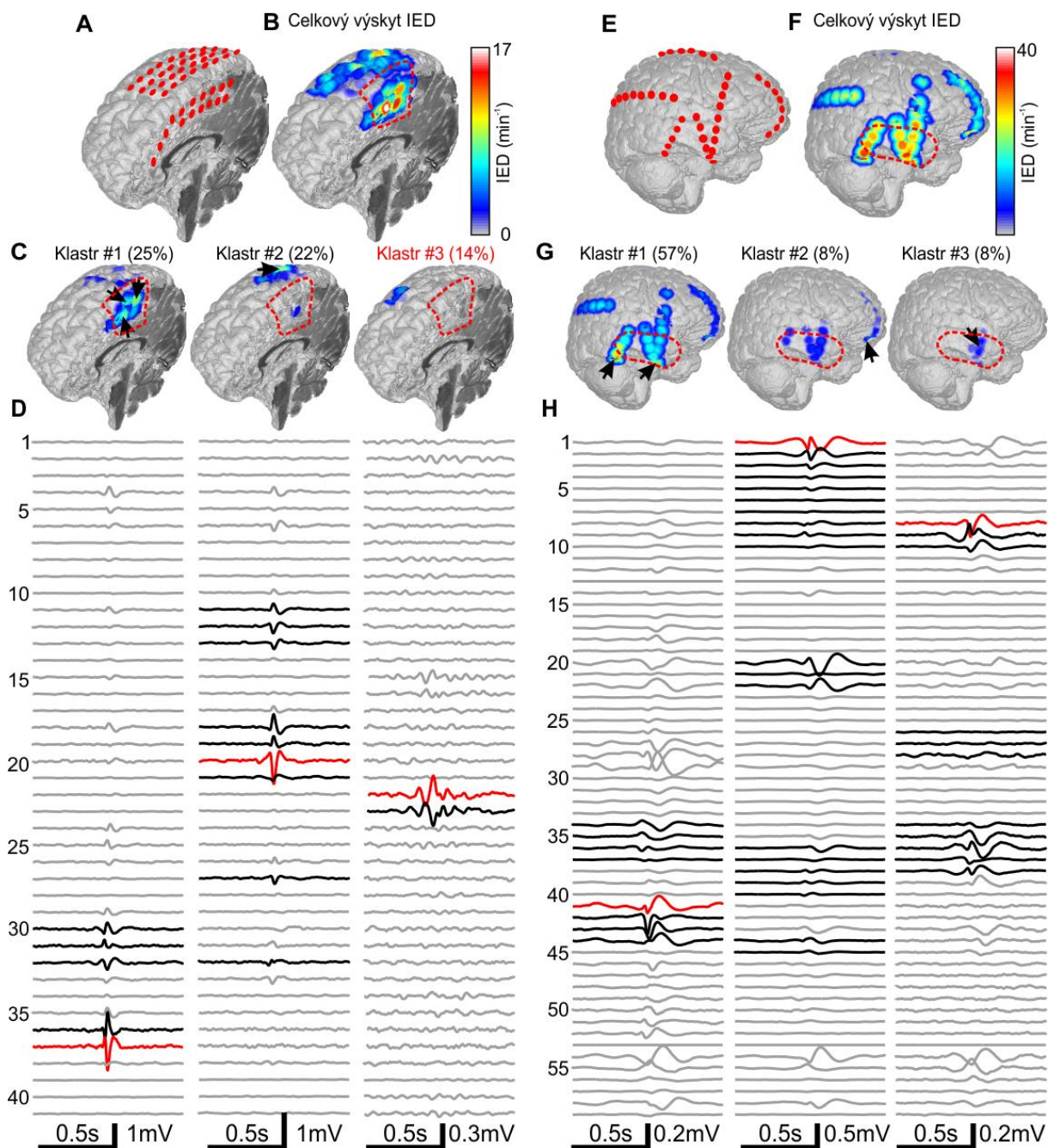
3.2 VÝSLEDKY

3.2.1 ORGANIZACE IRITAČNÍ ZÓNY

Interiktální záznamy 14 pacientů s průměrnou délkou záznamů $91,5 \pm 54,6$ (medián 89) minut a s $72,5 \pm 21,5$ (medián 65,5) kanály byly analyzovány výše popsanými algoritmy. Iritační zóny hodnocené klinikem pokrývaly v průměru $29,6 \pm 15,2$ (medián 27) kontaktů. V každé skupině dat bylo identifikováno v průměru $16\,868 \pm 16\,813$ (medián 10\,071) IED událostí, které byly po klastrování a průměrování označeny kliniky za IED. Algoritmus byl schopen rozřadit $99,2 \pm 0,8$ (medián 99,4) % IED událostí, zbytek byl označen jako nesespecifické IED a pro korektnost evaluace je předpokládána jejich fyziologická příčina výskytu. Klastry označené klinikem jako artefaktové byly z hodnocení vyřazeny a parametr *aktivita klastru* byla přepočítána.

Průměrná frekvence výskytu IED událostí byla $155,8 \pm 99,9$ (medián 131,9) min^{-1} , přičemž maximální incidence výbojů v rámci jednoho kanálu byla $30,3 \pm 16,8$ (medián 27,4) min^{-1} . U každého pacienta byla použitím algoritmu odhalena organizace iritační zóny sestávající se z několika klastrů. Každý klastr byl popsán pomocí definovaných parametrů: aktivity klastru (procento generovaných IED událostí), aktivní oblasti (oblast časté propagace) a zdrojů (pravděpodobná místa vzniku IED); př. Obr. 3.8 a Tab. 3.9.

Iritační zóna byla složena v průměru z $12,5 \pm 4,7$ (medián 13,5) klastrů (celkově ze 175), přičemž více než 90 % událostí bylo generováno v rámci pouze $6,9 \pm 4,8$ (medián 7,5) klastrů. Nejsilnější klastr generoval $43,5 \pm 18,9$ (medián 37,1) % všech IED. Průměrná aktivní oblast klastrů pokrývala $4,5 \pm 4,5$ (medián 3) kontaktů a obsahovala $2,2 \pm 1,7$ (medián 2) zdrojů. Sjednocení klastrů (celková aktivní oblast) pokrývá $31,2 \pm 12,0$ (medián 31,5) kontaktů, což je srovnatelné s označením iritační zóny kliniky.



Obr. 3.8: Příklad klastrování IED u dvou pacientů s příznivým (Engel I - vlevo) a nepříznivým (Engel IV – vpravo) pooperačním výsledkem. (A, E) Umístění ECoG elektrod MRI/CT fúze, stereotaktické elektrody nejsou zobrazeny. (B, F) Celkový výskyt IED, (C, G) příklad tří nejsilnějších klastrů, (D, H) průměrné grafoelementy událostí klastrů. Potencionální lokální zdroje výbojů jsou označeny šipkou, oblast resekce ohraničuje červená přerušovaná čára. U prvního pacienta (A-D) lze pozorovat dominantní zdroje výbojů a aktivní oblast v meziální oblasti. Aktivní oblasti spolu se zdroji byly zahrnuty do resekce a překrývaly i oblast počátku záchvatů. Třetí klastř byl vyřazen po vizuálním hodnocení a byl tvořen beta-oscilacemi. Druhý pacient (E-H) podstoupil resekci v oblasti temporálního laloku a části inzuly ve frontálního laloku. Oblast generující 57 % výbojů nebyla zcela resekována a koresponduje s nekompletním odstraněním oblasti počátku záchvatů a s MRI viditelnými rezidui.

Tab. 3.9: Detailní výsledky klastrování IED

Pacient	Pooperační výsledek	Počet kontaktů	Čas záznamu (min.)	Počet klastřů	Počet klastřů Σ90%	Aktivita klastřů (% událostí)	RI (%)	Resekce iritační zóny (%)	Kontaktů v resekci
P1*	A	48	27	6	4	<u>36</u> , 32, <u>10</u> , <u>7</u> , 1	66,8	56,3	16
P2	A	66	104	15	11	<u>21</u> , <u>16</u> , <u>11</u> , <u>11</u> , 9, 5, 4, 4, 4, 3, 3, 3, 2, 1	84,3	85,7	31
P3	A	65	132	16	8	<u>39</u> , <u>14</u> , 13, <u>7</u> , <u>7</u> , <u>5</u> , 4, 4, 2, <u>1</u> , <u>1</u> , <u>1</u> , ...	76,9	63,6	33
P4*	A	73	167	11	3	<u>62</u> , 25, 7, <u>2</u> , 1, ...	65,7	55,6	31
P5	A	64	49	9	4	38, 31, 14, 9, 4, 2, 1, ...	23,3	25	11
P6	A	50	50	7	3	<u>75</u> , 10, <u>9</u> , <u>2</u> , <u>2</u> , ...	83,7	54,8	17
P7	A	98	90	13	8	<u>36</u> , <u>19</u> , <u>11</u> , 9, <u>6</u> , 3, <u>3</u> , <u>3</u> , <u>3</u> , <u>2</u> , 1, <u>1</u>	76,9	70	39
P8*	B	59	20	3	2	76, <u>22</u> , 3	21,7	14,3	6
P9	B	64	99	13	9	27, <u>20</u> , 15, 7, 7, 6, 4, 3, <u>3</u> , <u>3</u> , <u>2</u>	50,1	44,4	21
P10	B	122	60	19	13	<u>25</u> , <u>17</u> , 9, 9, <u>6</u> , <u>6</u> , 4, <u>3</u> , <u>3</u> , <u>3</u> , <u>3</u> , <u>2</u> , <u>2</u> , <u>2</u> , <u>1</u> , <u>1</u> , 1	88,2	86,1	56
P11*	B	67	216	16	7	<u>57</u> , 8, 8, 5, 5, 4, 4, 2, <u>2</u> , <u>1</u> , ...	53,8	33,3	20
P12	B	68	88	14	8	27, 24, 20, 8, 3, 3, 3, 2, 2, 1, 1, ...	38,9	40,8	21
P13	B	64	59	18	9	<u>28</u> , 17, <u>11</u> , 9, 9, 8, <u>4</u> , <u>2</u> , <u>2</u> , <u>2</u> , 1, ...	46,3	28,1	12
P14	B	108	120	19	7	62, 14, <u>5</u> , <u>4</u> , 3, 2, <u>2</u> , <u>1</u> , <u>1</u> , ...	15,6	53,3	32

Hvězdička (*) značí pacienty, kteří byli nahráváni vzorkovacím kmitočtem 1 kHz, ostatní 200 Hz. Skupina A obsahuje pacienty s uspokojivým pooperačním výsledkem (Engel I). Skupina B obsahuje pacienty s neuspokojivým výsledkem (Engel II-IV). Aktivita jednotlivých klastřů je podtržena, pokud byl klastř více než z 50% zahrnut do resekce.

3.2.2 VZTAH RESEKCE, KLASTRŮ A POOPERAČNÍHO VÝSLEDKU

Vztah identifikovaných částí iritační zóny s jejich resekci a s pooperačním výsledkem epileptochirurgické léčby bude detailně popsán v následující kapitole. Pro tyto účely byli pacienti rozděleni do dvou skupin: A) pacienti s příznivým výsledkem (Engel I, $n=7$) a B) s nepříznivým výsledkem (Engel II-IV, $n=7$). Pro každého pacienta byl stanoven *resekční index RI*, který zohledňuje: IED aktivitu A_c klastřů c , kanály m v aktivní oblasti AR_c a jejímu proporcionálnímu zahrnutí R_c do resekce RES , rovnice (3.2), (3.3), (3.9) a (3.10). Jinými slovy RI definuje, kolik procent generovaných IED bylo resekci odstraněno. Statistický rozdíl skupin byl vyjádřen Wilcoxonovým testem.

$$R_c = \frac{\sum_{m \in (AR_c \cap RES)} A_c(m)}{\sum_{m \in AR_c} A_c(m)} \quad (3.9)$$

$$RI = \sum_c R_c \times Act_c \quad (3.10)$$

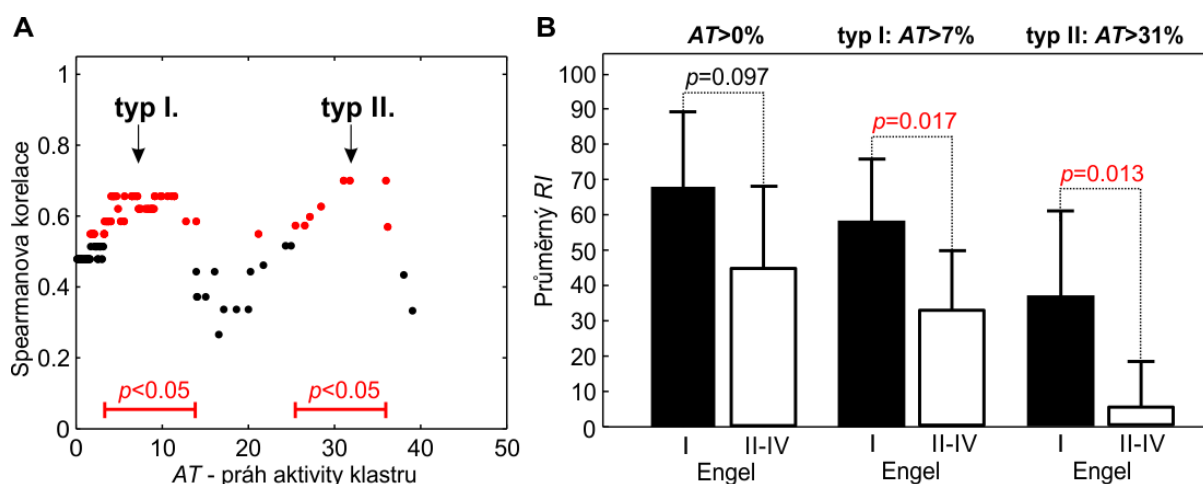
Pro skupinu A byla spočtena průměrná hodnota resekčního indexu $52,4 \pm 17,1$ (medián 58,6) % a pro skupinu B $29,7 \pm 14,6$ (medián 34,6) %. Rozdíl mezi skupinami není

signifikantní, nicméně vykazuje trend lineární závislosti vyššího resekčního indexu s lepším pooperačním výsledkem ($p=0,09$); Obr. 3.10 B.

Jak již bylo uvedeno v předchozí podkapitole, aktivita nejsilnějšího klastru byla v průměru $43,5 \pm 18,9$ (medián 37,1) %, což ukazuje na vysoký podíl geneze IED nejsilnějším klastrem. Do resekce R_c bylo zahrnuto $88,2 \pm 20,4$ (medián 100) % aktivní oblasti nejsilnějšího klastru u skupiny A, u skupiny B pouze $50,4 \pm 41,2$ (medián 48,3) %; ($p=0,11$). Významnou pro klinické hodnocení se taktéž ukazuje poloha nejsilnějšího klastru, který v průměru překrývá $48,1 \pm 36,2$ (medián 42,9) % SOZ, přičemž překrývající část tvoří $41,2 \pm 32,1$ (medián 35,8) % aktivní oblasti IZ; u skupiny A byl překryv asi o 15 % větší. Identifikace aktivní oblasti nejsilnějšího klastru tedy může s vysokou pravděpodobností napovědět lokalizaci SOZ již z interiktálních záznamů.

Otázkou ovšem zůstává, zdali je postačující resekce dominantního klastru k zvýšení šance na dobrý pooperační výsledek, nebo naopak je potřeba odstranit všechny IED klastry. Byla tedy navržena a testována hypotéza předpokládající přímý vztah pooperačního výsledku s velikostí resekčního indexu. V ideálním případě by pacienti s příznivým výsledkem měli resekční index 100%, naopak pacienti s nepříznivým nulový. Reálný resekční index byl korelován s indexem ideálním (Spearmanova korelace). Autoři Hufnagel a kol. (2000) popsali, že není nezbytné resekovat celou iritační zónu. Byl tedy testován postup hledající klastry, které je nutno zahrnout ještě do resekce a zároveň tím minimalizovat její rozsah.

Výpočet resekčního indexu byl modifikován vyřazením klastrů s hodnotou aktivity pod stanovenou hranicí AT : $RI(c|Act_c > AT)$. Hodnota hranice byla postupně zvyšována a byl sledován efekt na korelaci mezi **RI** a ideálním pooperačním výsledkem, obrázek Obr. 3.10 A. Z průběhu jsou patrné dva úseky vykazující statistickou významnost korelace ($p < 0,05$) a statistickým rozdílem mezi skupinami A (Engel I) a B (Engel II–IV) Wilcoxonovým testem. První interval signifikance leží na AT mezi 3,3–14 %, druhý interval pak mezi 25,5–36 %. Existence dvou intervalů lze vysvětlit fokálností iritační zóny. Fokální pacienti (typ II) mají sestavenou iritační zónu zejména z velkého klastru generujícího $>25,5$ % výbojů a jeho odstranění má pozitivní vztah s pooperačním výsledkem. Naopak méně fokální pacienti (typ I) mají iritační zónu sestavenou z menších klastrů a k dosažení dostatečně vysoké hodnoty RI je nutno resekovat i klastry s nižší hodnotou ($>3,3$ %). Optimální hranice s nejvyššími korelacemi leží přibližně ve středu intervalů signifikance a byla stanovena na 7% pro typ I a 31 % pro typ II. Velikost průměrného resekčního indexu RI v závislosti na prahu AT je na Obr. 3.10b.



Obř. 3.10: Vztah resekčního indexu k pooperačnímu výsledku. (A) Spearmanova korelace ideálního *RI* a modifikovaného *RI* bez klastrů s aktivitou menší než *AT*. Červeně jsou značeny hodnoty korelací pod hladinou významnosti $p < 0,05$. V červeně vyznačených intervalech je nalezen signifikantní rozdíl *RI* mezi skupiny pacientů s příznivým (Engel I) a nepříznivým (II-IV) pooperačním výsledkem. Šipky označují nejvyšší dosaženou korelaci v intervalech signifikance a indikují dva typy pacientů: I-méně fokální, II-fokální. (B) Rozdíl *RI* mezi skupinou pacientů (Engel I) a (II-IV): pro všechny klastry, nad prahem pro typ I (>7%) a typ II (>31%).

Výše popsaným způsobem byly testovány i varianty stanovující resekční index: z resekce pouze zdrojů výbojů, dále pak z místa s nejvyšší aktivitou. Výsledky měly obdobný charakter, nicméně s nižší korelací s pooperačním výsledkem a omezenou signifikací rozdílnosti mezi skupinami pacientů (pouze trend). Resekce celé aktivní oblasti klastru má tedy pozitivnější dopad oproti omezené resekci pouze zdrojů výbojů či pouze místa, které je nejvíce aktivní z pohledu výskytu IED.

K vyloučení jiného efektu na pooperační výsledek byla porovnávána kompletnost resekce SOZ u jednotlivých skupin; rozdíl nebyl nalezen. Z kliniky stanovené oblasti SOZ bylo resekováno v průměru $84,9 \pm 23,74$ (medián 100) % SOZ u skupiny A a $85,8 \pm 16,5$ (medián 85,2) % u skupiny B. Wilcoxonovým testem nebyl potvrzen rozdíl mezi skupinami ($p = 0,796$). Statisticky nesignifikantní, nicméně s možným trendem ($p = 0,133$), byl rozdíl ve velikosti iritační zóny. Průměrná iritační zóna pokrývala u skupiny A $24,6 \pm 9$ (medián 22) kontaktů a u skupiny B $34,7 \pm 18,8$ (medián 33) kontaktů. Použitá metrika bohužel nezohledňuje skutečný objem tkáně iritační zóny, což z principu zavádí velkou chybu. U starších pacientů nebyly archivovány digitalizované předoperační CT/MRI snímky a nelze tedy provést volumetrický výpočet. V budoucnu a na větším souboru pacientů bude nutno ověřit, zdali pacienti s rozsáhlejší iritační zónou z principu nemají sklon k horšímu pooperačnímu výsledku. Např. pacienti některých typů epilepsií s vyšší incidencí vysokovoltážních IED mají horší pooperační prognózu (Krendl a kol., 2008). Pokud jsou ovšem porovnány velikosti SOZ mezi skupinami, nejsou nalezeny rozdíly; u skupiny A pokrývala SOZ oblast $9,4 \pm 4$ (medián 9) kontaktů, u skupiny B $11,6 \pm 9,9$ (medián 9) kontaktů ($p = 0,929$).

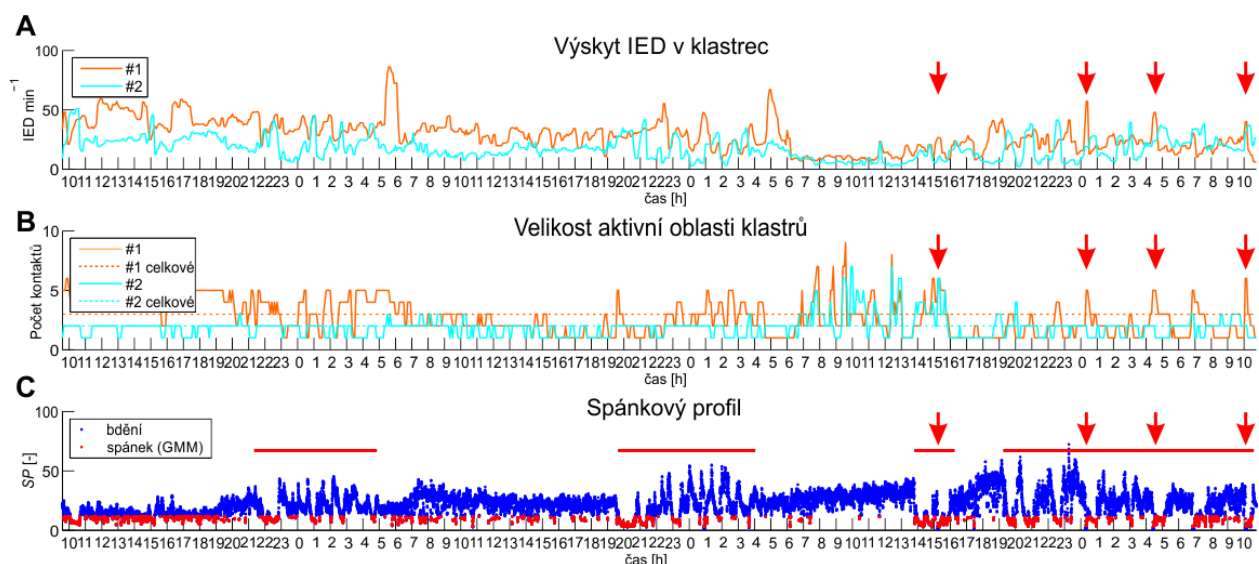
3.2.3 DYNAMIKA KLASTRŮ

Variabilita EEG se mění v závislosti na kognici pacienta, jeho medikaci a dalších fyziologických změnách. To se projevilo i u dvojice vybraných pacientů, u nichž byl v dlouhodobých záznamech stanoven profil dynamiky výskytu IED, maximálního výskytu IED jednotlivých klastrů a velikosti aktivní oblasti klastrů. U pacientů uvedených v metodické části nebyly archivovány celodenní záznamy s výjimkou pacienta P4 a P6. Pro potřeby demonstrace chování klastrů byl analyzován také pacient s meziotemporální epilepsií implantovaný v roce 2014, u něž byl očekáván výrazný nárůst epileptiformní aktivity ve spánku zejména v oblastech libického systému.

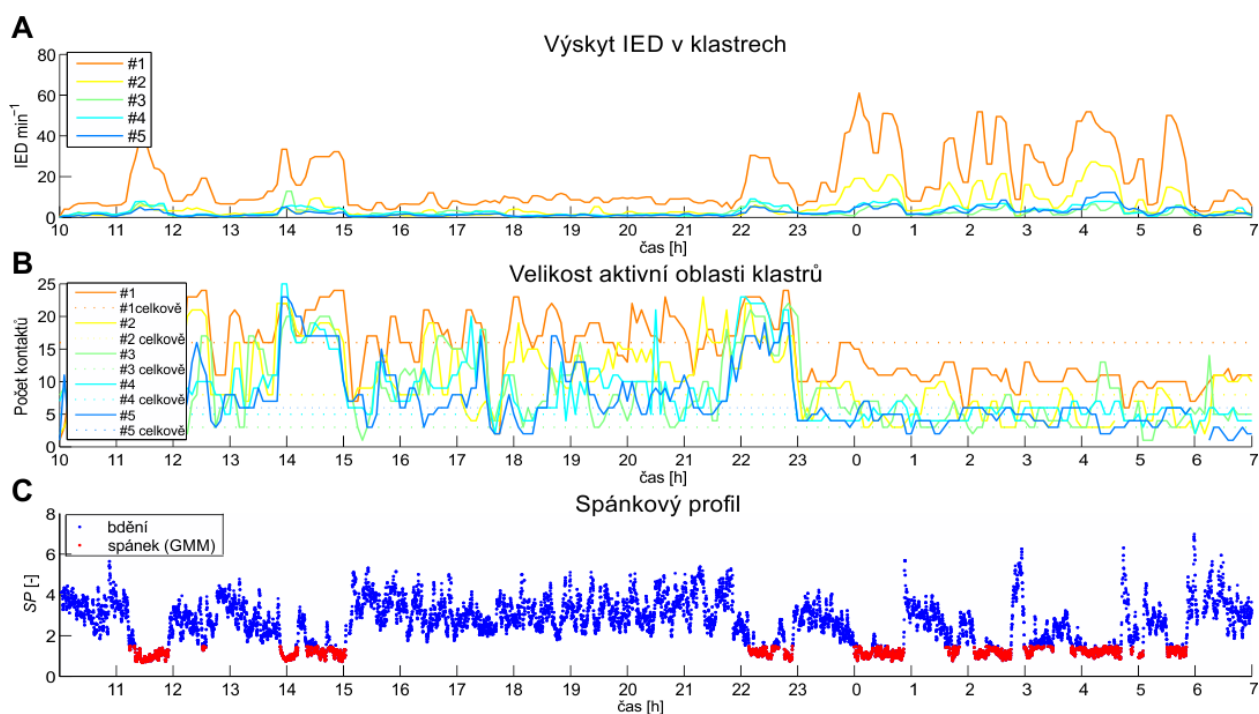
Kontinuální záznam pacienta P4 obsahoval 72 hodin iEEG záznamu. Analýza spánkové aktivity v tomto případě vykazovala značnou nepřesnost vlivem zvýšené spavosti pacienta během prvního dne monitorace, nicméně lze jasně odlišit střídající se epizody non-REM a REM fáze. Pacientovy byla postupně vysazována antiepileptika, čemuž odpovídá i změna četnosti výbojů a celkového profilu iEEG. První den monitorace byl vysazen lék Carbamazepin (CBZ), druhý den Lamotrigin (LTG) a třetí den i Vigabatrin (VGB). Monitorace iEEG z neokortikálních struktur tohoto pacienta vykazuje stabilní výskyt IED, a to i ve vztahu ke spánku. Lokalizace klastru #1 byla ve frontálním laloku, lokalizace klastru #2 v temporálním laloku. Výrazná abnormalita se ovšem objevuje třetí den monitorace od 5:00 do 15:00, kde je patrný pokles IED aktivity s mírným zvětšením aktivní oblasti klastrů. Tento úsek je zakončen záchvatem následovaný spánkovými periodami a dalšími záchvaty, Obr. 3.11. Tato preiktální změna lze vysvětlit zejména vysazením antiepileptik. Velikost aktivní oblasti stanovené z celého záznamu je značeno přerušovanou čarou. Výrazné chvilkové výkyvy jsou způsobeny nespecifickými artefakty v iEEG (vizuálně validováno).

Druhý analyzovaný pacient (21 hodin záznamu) s elektrodami v temporálním laloku, amygdale a hipokampu vykazoval velkou variabilitu iEEG v korelaci s fázemi spánku. V hlubokém non-REM spánku je patrné několikanásobné zvýšení incidence IED, zejména pak klastru #1 v amygdalo-hipokampálním komplexu. Velikost aktivní oblasti klastrů roste v prvních úsecích non-REM spánku, naopak po delším spánku jsou klastry výrazně fokálnější, viz Obr. 3.12.

Ze stereotaktických souřadnic kontaktů byla stanovena fluktuace maxim IED četností uvnitř aktivních oblastí. Mezi hodinovými úseky záznamů dochází jen k minimálnímu vychýlení fokusu IED, a to v okruhu $1,0 \pm 8,1$ (medián 0; $IQR=0$) mm u pacienta P4 a $2,0 \pm 5,7$ (medián 0; $IQR=3,4$) mm u doplněného pacienta s meziotemporální epilepsií. Incidence IED a velikost aktivní oblasti může silně kolísat během dne, nicméně těžiště aktivní oblasti vykazuje minimální výchylku.



Obr. 3.11: Dynamika IED klastrů pacienta P4. (A) Maximální výskyt IED v 5 minutovém okně pro jednotlivé klastry je v prvních dnech monitorace stabilní a patrné změny lze spojit s postupným vysazováním antiepileptik. Třetí den po probuzení je viditelný pokles IED aktivity až do období po prvním záchvatu. Jednotlivé záchvaty jsou značeny červenou šipkou. V čase před záchvatem se zvětšuje aktivní oblast klastrů (B), což může indikovat menší fokality klastrů. (C) Automatická segmentace spánkového profilu pomocí (GMM) selhává vlivem změny medikace a zvýšené spavosti během prvních dnů monitorace. Ručně vymezené úseky spánku jsou vyznačeny červenou vodorovnou linkou podle střídajících se non-REM a REM fází. Lokalizace klastrů byla: #1 frontálně, #2 temporálně.



Obr. 3.12: Dynamika IED klastrů pacienta s meziotemporální epilepsií. (A) Maximální výskyt IED jasně koresponduje s hlubokým non-REM spánkem (C). Velikost aktivní oblasti (B) kolísá, výrazný nárůst je pozorován během „zdrímnutí“ a v první non-REM epizodě „nočního spánku“. Velikost aktivní oblasti stanovené z celého záznamu je vyznačena přerušovanou čarou (B).

3.3 DISKUZE

3.3.1 FUNKČNÍ ORGANIZACE IRITAČNÍ ZÓNY

Epilepsie je popisována jako onemocnění neuronální sítě, přičemž interiktální i záchvatová aktivita je produktem složité interakce mezi jejími komponentami (Stefan a Lopes da Silva, 2013). V této části práce byly sledovány parametry neokortikálních sítí generujících interiktální epileptiformní výboje (IED) – iritační zóny. Výsledky demonstrují dva nové zásadní fakty o organizaci iritační zóny: existence mnoha klastrů tvořených nezávislými populacemi IED a jejich různá významnost ve vztahu k epileptogenní zóně, a tedy i k chirurgické léčbě.

Existence mnoha oblastí generujících IED byla dobře dokumentována již ve studiích zaměřených na epilepsie temporálního laloku (Alarcon a kol. 1997; Bourien a kol., 2005). U tohoto typu epilepsie byla pozorována geneze IED z mnoha oblastí limbického systému s propagací různými funkčními drahami. Nicméně u neokortikálních epilepsií tento jev není dobře popsán a výsledky této práce ukazují na významnost konceptu iritační zóny jako nehomogenní a vysoce organizované struktury s mnoha zdroji IED. Tato hypotéza je podporována dipólovým modelováním zejména v magnetoencefalografii (MEG), kde již byly identifikovány vícečetné zdroje interiktální aktivity u pacientů s neokortikální epilepsií (Oishi a kol., 2006). Studie kombinující EEG-fMRI vyšetření poukázaly na změnu signálu v nezávislých vícečetných oblastech neokortexu, která indikuje aktivaci konkrétních neuronálních populací (Thornton a kol., 2011; Zijlmans a kol., 2007). Komplexní organizace a přítomnost mnoha klastrů může napomoci popsat a pochopit celkovou patologii (Tyvaert a kol., 2008).

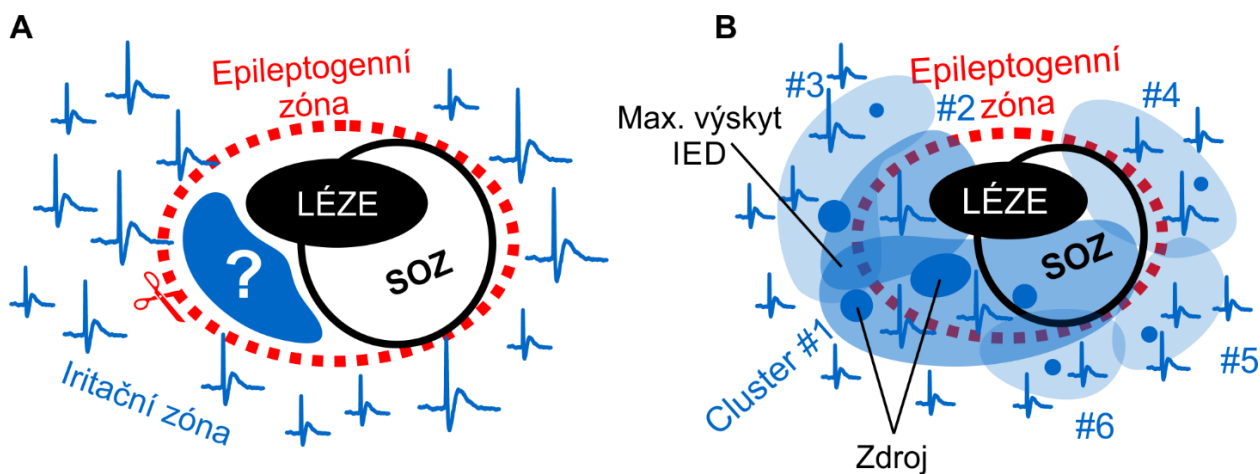
Vývojová epilepsie (nejčastější příčina u testované skupiny) je charakteristická rozsáhlou a složitou epileptickou sítí (Thornton a kol., 2011; Whiting a Duchowny, 1999). Pacienti s touto diagnózou jsou vhodným vzorkem pro demonstraci a studii organizace iritační zóny, protože IED v těchto případech mohou být pozorovány ve velmi rozsáhlých oblastech mozku. Lokalizace epileptogenní zóny je tedy u těchto pacientů velkou výzvou a pochopení organizace iritační zóny spolu s odhalením klíčových epileptogenních komponent zásadně zlepší plánování epileptochirurgického zákroku s vyšší šancí na dobrý výsledek (Kahane a kol., 2006, Chassoux a kol., 2009).

Tato část disertační práce dále prokazuje z funkčního hlediska heterogenitu iritační zóny s množstvím částí, které hrají různě významnou roli v genezi IED, a tedy mají i různý klinický význam. Struktura iritační zóny je podpořena i experimentálními studiemi, které demonstrují různé chování neuronů uvnitř oblastí generujících IED. V epileptickém ohnisku (v práci nazývaný jako zdroj) neurony generují výboje s tzv. paroxysmálním depolarizačním posunem (PDS) (Johnston a Brown, 1981; Matsumoto a Marsan, 1964; Traub a Wong, 1982), který je charakterizován depolarizací obalu a následnou intenzivní palbou vysokofrekvenčních akčních potenciálů. Naopak chování neuronů v širším okolí ohniska je charakteristické sekvencí excitačních a inhibičních postsynaptických potenciálů (Prince a kol., 1967; Schwartzkroin a kol.,

1975) a vysokofrekvenční salva potenciálů je pozorována jen u minority vlastních buněk (Crowell, 1970; Ishijima, 1972).

Mnoho klinicky zaměřených prací mělo za cíl rozdělit iritační zónu na základě množství IED parametrů (typicky četnosti, amplitudy nebo zdroji IED) a určit vztah k lokalizaci SOZ k zpřesnění resekcční hranice (Alarcon a kol., 1997; Asano a kol., 2003; Hufnagel a kol., 2000). Nicméně tyto studie nezhledňovaly existenci klastrů či komplexnější organizace iritační zóny. Metody navržené v této práci rozdělují iritační zónu na více částí schopné generovat IED. Samostatná analýza klastrů pak ukazuje rozdílnou IED aktivitu v omezené aktivní oblasti, která je aktivována z několika omezených zdrojů ležících i mimo epileptogenní zónu. Iritační zónu lze tedy popsat jako neuronální síť charakterizovatelnou pomocí měřitelných funkčních parametrů.

Schematicky je porovnáván koncept epileptických zón s homogenní a nehomogenní iritační zónou na Obr. 3.13. Existují práce, které demonstrují iritační zónu jako homogenní oblast s vyšší incidencí výbojů a jejich větší amplitudou v omezené oblasti epileptogenní zóny (Hufnagel a kol., 2000; Rakhade a kol., 2007). Koncept sestávající z překrývajících se klastrů umožňuje vysvětlit, proč oblast s nejvyšší incidencí výskytu IED vždy nemusí korelovat s epileptogenní zónou, i když v rámci jednotlivých klastrů lze tento fenomén potvrdit a bude níže diskutován. Překryv aktivních oblastí klastrů může v celkovém kvantitativním hodnocení způsobit zdánlivé maximum výskytu IED a zkreslit tak klinické vizuální hodnocení, Obr. 3.13.



Obr. 3.13: Koncept epileptických zón. (A) standardní model předpokládá homogenní iritační zónu generující náhodně IED. Modrá oblast (?) značí neznámou část iritační zóny, kterou je nutno zahrnout do resekcce pro dobrý pooperační výsledek. (B) Koncept sestavený z částečně se překrývajících klastrů. Každý klastr IED může být vybuzen z několika zdrojů. Neznámá oblast epileptogenní zóny je tvořena aktivní oblastí zejména nejsilnějšího klastru (#1), případně dalšími významně aktivními (#2). Překryv klastrů může způsobit v kvantitativním hodnocení zdánlivý maximální výskyt IED, který nicméně nemusí souviset s epileptogenní zónou.

3.3.2 Souvislost resekce klastrů a pooperačního výsledku

Význam IED pro lokalizaci epileptogenní tkáně není plně jasný a jejich využití jako dodatečného ukazatele pro plánování resekce je stále diskutabilní (Bautista, 2013). U extratemporálních epilepsií byl prokázán vztah mezi kompletním odstraněním iritační zóny a dobrým pooperačním výsledkem (Bautista a kol., 1999). Resekce právě aktivních oblastí hlavního klastru, případně dalších významných, reprezentuje zpřesnění chirurgického zákroku. Analýza klastrů dále zlepšuje celkovou chirurgickou léčbu, protože identifikuje další klíčové prvky epileptogenní zóny (spolu s SOZ), jejichž odstraněním se snižuje riziko pooperační recidivy.

Dilema, kterému musí čelit klinici, spočívá v rozhodnutí, zdali zahrnout aktivní oblasti do resekce, protože epileptogenní potenciál těchto oblastí nebyl až dosud jasně stanoven. Jádro aktivní oblasti (oblast s vysokou četností IED) reprezentuje část kortexu, která je funkčně změněna, ale během vyšetření nemusí nutně manifestovat její epileptogenní potenciál. Aktivní oblasti jsou nejspíš mezi sebou propojeny a umožňují tak šíření epileptiformní aktivity skrz celou epileptickou síť (van Dienen a kol., 2013). Několik různých studií také ukázalo, že oblasti generující vysoký počet IED překrývají oblast SOZ (Asano a kol., 2003; Goncharova a kol., 2013; Hufnagel a kol., 2000; Marsh a kol., 2010), ale tyto práce nepotvrdily kauzální vztah mezi genezí záchvatů a vysokým výskytem IED. Tato práce není zaměřena na stanovení hodnoty iktogeneze, ale ukazuje signifikantní souvislost s odstraněním aktivních oblastí s vysokou IED četností (velkou aktivitou) a dobrým pooperačním výsledkem.

Uvnitř každého klastru leží jeden nebo i více lokálních zdrojů IED (schopnost geneze IED bez propagace), které vyvolávají IED-odpověď v aktivní oblasti. Aktivní oblast je tedy charakteristická vysokým výskytem IED, které jsou ovšem iniciovány mnohdy z několika nezávislých a případně i relativně vzdálených zdrojů. To může indikovat vyšší excitabilitu aktivní oblasti a její potenciální sklon k přejímání iktální aktivity a v budoucnu i možné iktogenezi. Resekce SOZ a aktivních oblastí s vysokou četností IED signifikantně snižuje míru recidivy záchvatů vlivem odstranění rizikové tkáně s možným sekundárním ložiskem SOZ.

Aktivní oblasti klastrů bohužel nelze vnímat jako ohraničenou oblast a IED se mohou šířit i do širšího okolí. Rozdělení na aktivní oblast a oblast propagace je určena segmentačním k-means algoritmem čistě dle časté nebo sporadické incidence IED. U všech pacientů ve studii bylo zásadní otázkou určení velikosti aktivní oblasti klastrů a případně do budoucna bude stěžejní pro plánování optimální resekce. Aktivní oblast ovšem vykazuje značnou variabilitu během dlouhodobé monitorace a byla demonstrována na extratemporální a mezeitemporální dvojici pacientů. Zde se ukázala vyšší fokalizace klastrů během spánku, nicméně tento pozorovaný jev může být způsoben metrikou za použití k-means algoritmu. V práci vzhledem k omezenému počtu 14 pacientů a limitované délce archivovaných záznamů nelze rozhodnout, která fáze bdění nebo spánku je vhodnější pro určení hranice aktivní oblasti. V práci byla určována jako kompromis z kombinace úseků signálu jak během bdělosti, tak i spánku.

3.3.3 EPILEPTOGENNÍ POTENCIÁL IED

Nalezená spojitost mezi zachováním aktivních oblastí s vysokým IED výskytem a pooperačním přetrváváním (nebo relapsu) záchvatů naznačuje, že oblasti schopné generovat IED mají epileptogenní nebo iktogenní potenciál. IED reprezentují elektrografický znak epileptického mozku a jsou přítomny v brzkých stádiích epileptogeneze (např. po zranění) a později přechází do výskytu spontánních záchvatů (Dudek a Staley, 2011a; Dudek a Staley, 2011b; Williams a kol., 2007; Williams a kol., 2009). Neuronální procesy podílející se na genuzi IED mají také epileptogenní a iktogenní potenciál. Byl prokázán jejich podíl na kolaterálním růstu axonů a způsobují také molekulární reorganizaci a změny v expresy ligand a v napěťově řízených iontových kanálech (Dudek and Staley, 2011a; Dudek and Staley, 2011b). Tyto změny zlepšují synaptickou účinnost a zvyšují excitabilitu tkáně, která ale vede k nárůstu endogenní náchylnosti k tvorbě záchvatů. IED tedy mohou narušovat průběh a výskyt záchvatů.

Specifický typ IED má proiktální efekt a spouští záchvaty, například zvýšením extracelulární koncentrace draslíku nebo posílením glutamátergní transmise (Avoli a kol., 2013; Huberfeld a kol., 2011). Konkrétně IED se superponovanými vysokofrekvenčními oscilacemi (HFO) jsou považovány za epileptogenní, protože prostorově korelují s epileptogenní zónou mozku (Engel a kol., 2009; Jacobs a kol., 2011; Jiruska a kol., 2010). Byl ukázán mechanismus zapojení HFO do záchvatu a může být i příčinou epileptogeneze nebo její primární příčinou (Bragin a kol., 2000; Jiruska a Bragin, 2011). Neúspěšné odstranění hlavních zdrojů této epileptogenní či iktogenní aktivity může být reprezentováno aktivní oblastí klastrů, a tedy i vysvětlovat přetrvání záchvatů po excisi SOZ. To ostatně koresponduje i s teorií „potencionální SOZ“, která byla formulována k vysvětlení selhání chirurgické léčby po kompletní resekci SOZ (Luders a kol., 2006).

3.3.4 METODOLOGICKÉ ASPEKTY

V práci popsaná metoda, která byla aplikovaná na lidské invazivní EEG záznamy, zvyšuje množství informace získatelné z interiktální IED aktivity. Metoda extrahuje parametry, které kvantifikují vlastnosti iritační zóny a přináší komplexnější informaci, než lze získat z pouhého vizuálního hodnocení. Použití algoritmu na dlouhodobé záznamy dále zvyšuje statistickou relevantnost výsledků a objektivizuje tak celkové hodnocení. Mnoho skupin se pokoušelo identifikovat IED populace z jejich tvarové morfologie s velmi slibnými výsledky (Alarcon a kol., 1997; Hufnagel a kol., 2000). Tyto práce nicméně neuvažovaly rozdělení iritační zóny na nezávislé funkční části, přirozený multifokální charakter a přítomnost různých opakujících se vzorů prostorové distribuce propagujících se IED. Morfologická odlišnost nízkovoltážních IED je natolik malá, že ji nelze zcela použít pro identifikaci nezávislých oblastí (Vlk, 2013). U temporálních epilepsií Bourien a kol. (2005) vyvinul metodu, která hodnotila různé limbické oblasti a různé cesty propagace IED. Ukázal, že temporální epilepsie může být generována podskupinou limbických struktur, a tedy jejich identifikace může poskytnout informaci pro rozdělování meziálních a extratemporálních pacientů.

Vzory propagovaných IED reprezentují základní parametr prezentované klastrovací metody. Největší výhodou metody je extrakce parametrů nejenom z IED s vysokou amplitudou, ale i z nízkovoltážních IED, které jsou často přehlíženy a ignorovány ve vizuálním hodnocení (Acir a kol., 2005; Franke a kol., 2009; Pan a kol., 2007; Van't Ent a kol., 2003). Schopnost rozdělení IED do klastrů pomocí jejich prostorové distribuce ukazuje přítomnost a opakované šíření IED konkrétními částmi epileptické sítě neokortikální epilepsie. Sabolek a kol. (2012) ukázala, že vzor prostorové propagace IED může sledovat různé dráhy a je ovlivněn mnoha faktory, např. stupněm inhibice ve sledované oblasti, stavu mozku, hladině antiepileptik apod. Dle této studie lze zpětně vystopovat zdroj šíření pouze v rámci několika milisekund od iniciace IED. Nelze tedy vyloučit efekt různé propagace IED i na výsledky prezentované v této práci. Výskyt IED v aktivní oblasti není konstantní, ale nese společný rys, který je algoritmem extrahován a umožňuje definovat průměrnou oblast s nejčastější propagací. Součástí algoritmu je také sloučení velmi podobných klastrů do jediného (Spearmanova korelace >90 %), což minimalizuje potenciální chybu způsobenou různou propagací. Použití odhadu zpoždění šíření IED uvnitř klastrů odhaluje časový gradient, který napomáhá při vizuální kontrole artefaktových klastrů.

3.4 SHRNUÍ

V této kapitole byla demonstrována složitá organizace iritační zóny, byla představena nová metoda k jejímu popisu a byly definovány parametry, které charakterizují její funkční rozdělení. Identifikace klíčových komponentů iritační zóny, zejména aktivních oblastí, určuje klíčové části resekcce nutné pro dosažení bezzáchvatového stavu. Detailní funkční rozdělení iritační zóny má potenciál k vývoji více selektivních a lépe cílených chirurgických postupů.

4 DETEKCE POČÁTKU ZÁCHVATŮ

Hlavním cílem chirurgické léčby je zbavení pacienta záchvatů a v některých případech i omezení interiktální aktivity ovlivňující kognitivní funkce. Oproti léčbě antiepileptiky, která sice omezuje vznik záchvatů, chirurgická léčba má za cíl odstranit primární příčinu choroby. Kompletní resekce/odpojení epileptogenní zóny (Rosenow and Luders, 2001) je nezbytné k vymizení záchvatů, detailněji byl postup popsán v kapitole 1.2. Epileptogenní zóna (EZ) zahrnuje iktogenní tkáň, která je schopná samovolně vyvolávat záchvaty. Nejdůležitější komponentou EZ je oblast počátku záchvatu (SOZ). Bohužel stejně jako u všech epileptických zón je i SOZ neohraničenou oblastí, a tedy její přesná lokalizace je mnohdy subjektivně závislá na hodnotícím lékaři. Neresekovaná rezidua SOZ často vedou k přetrvávání záchvatů.

SOZ je definována jako oblast s prvním výskytem iktálních výbojů (Litt a kol., 2001; Marsh a kol., 2010; Thornton a kol., 2011). Oblastí prvního výskytu není míněn jediný kanál EEG, klinicky je hodnocena větší skupina kanálů s charakteristickou iktální aktivitou. Iktální aktivita je ovšem velmi různorodá napříč pacienty a jejich syndromy. V rámci fokálních záchvatů stejného pacienta nesou záchvaty podobný elektrografický i semiologický charakter, avšak rozdíly mezi jednotlivými záchvaty jsou běžné. Určení SOZ je tedy průnikem „oblastí počátku mnoha záchvatů“.

K objektivizaci hodnocení a pro potřeby včasné výstrahy existuje nepřehledné množství algoritmů, které jsou schopné detekovat první změny v EEG/iEEG a stanovit tak oblast prvních změn; detailněji níže. Variabilita iktálního EEG brání vytvoření univerzálních detekčních přístupů, proto výborná citlivost detekce u jednoho pacienta může selhat u jiného pacienta. Alarmy včasné výstrahy nerozlišují, zdali se jedná o primární iktální aktivitu nebo o sekundárně propagovanou. I pro klinika je komplikované odlišit oblasti, kde je iktální aktivita generována, a kde je pouze propagována např. funkčními drahami. Jako vždy je nutno řešit kompromis mezi senzitivitou a selektivitou detekce. Obecně detektory výstrahy mají výbornou selektivitu, nicméně jejich detekční schopnosti jsou omezeny na detekci záchvatu jako celku a nelze je využít k přesnější lokalizaci počátku či hodnocení dynamiky záchvatu. Oproti tomu citlivé detektory jsou vhodné pro analýzu krátkých úseků na pomezí preiktálních a iktálních změn.

Jako příklad vybraných metod budou uvedeny různé přístupy k parametrizaci a klasifikaci EEG. Principiálně jednodušší metody využívají výpočet spektrálních parametrů pomocí Fourierovy transformace či vlnkové transformace. Tzallase a kol. (2009) parametrizuje signál bankou filtrů a odpovídající spektrální výkonovou hustotou. Vzniklé příznakové vektory jsou klasifikovány pomocí umělé neuronové sítě. Autor diskutuje možné použití i dalších Bayesovských klasifikátorů (k -NN, k -nejbližších sousedů; rozhodovací strom apod.). Příznakovými vektory je klasifikátor učen k rozpoznání interiktálních a iktálních stavů. Klasifikátoru ovšem musí být předkládán již identifikovaný záchvat popsáný klinikem – učení s učitelem. Obdobný postup byl využit i v práci (Chan a kol., 2008) s rozdílem použití klasifikátoru SVM (Support Vector Machine). Obě práce jsou primárně zaměřeny na určení času počátku záchvatů a možnost lokalizace SOZ je pouze diskutována.

Robustnější přístup s využitím vlnkové transformace byl zaměřen na popis interiktálního signálu (pozadí) a hledání odchýlených úseků (záchvat), které spouští signalizační poplach (Osorio a kol., 1998). Motivací pro včasnou detekci záchvatu byla signalizace pro podání radiofarmaka během jednofotonové pozitronové emisní tomografie (SPECT) v práci (Shoeb a kol., 2004). Autor také používá vlnkovou transformaci a výpočet příznakových vektorů dle banky filtrů. Maximální používaný kmitočet však nepřesahuje 45 Hz. Obdobný přístup k parametrizaci pouze s využitím jiných klasifikátorů je pro svoji jednoduchost populární, bohužel použití je velmi omezené (Qu a Gotman, 1997). Výše popsané metody byly modifikovány a testovány na skalpovém EEG v diplomových pracích Havla (2012) a Balacha (2012a), ale jejich citlivost nebyla dostatečná pro lokalizaci SOZ vybraných pacientů z databáze FN Motol.

Další velkou skupinou přístupů je popis kauzálních vztahů mezi mozkovými strukturami (Boril a kol., 2013). Stanovení tzv. konektivity v rámci multikanálového signálu je samostatným vědním oborem a technika jako taková je používána v mnoha vědních odvětvích. Výpočet je prováděn na základě multivarietních autoregresních modelů (MVAR) a tvoří jádro metod Grangerovy kauzality, směrové přenosové funkce (DTF), parciální směrové koherence (PDC) apod. (Hitty a kol., 2004). Tyto metody umožňují identifikovat sílu vazby mezi elektrodami, určit směr toku informace (přenos) a identifikovat tak zdroje signálu, oblast a dráhy šíření. Vysoká výpočetní náročnost ovšem umožnila větší rozšíření až v poslední dekádě a nyní se jedná o hlavní trend ve zkoumání mozku. Využití teorie grafů popisuje mozkové okruhy a komplexní sítě propojující jednotlivá mozková centra (Bullmore a Sporns, 2009). Nabízí se tedy i využití v epileptologii, kde lze epileptické oblasti popsat jako komplexní epileptické sítě (Varotto a kol., 2012).

Vlastním cílem disertační práce bylo vyvinutí metody, která by svojí citlivostí byla schopna lokalizovat SOZ a umožnila určit časovou progresi záchvatů. Neméně důležitou výzvou bylo nalézt postup, který by umožnil identifikovat kauzální vztahy mezi kanály iEEG, a tím oddělit oblasti geneze iktální aktivity od oblastí propagace. Metoda by ovšem měla umožnit hodnocení dynamiky vývoje záchvatu a případně odhalit oblasti sekundární iktální aktivity.

Práce zaměřené na určení vztahů mezi epileptickými zónami popisují epileptickou síť s různým stupněm propojení, které se mění během záchvatu. Dle Varotto a kol. (2012) konektivita v centru léze (lze chápat jako SOZ) se výrazně zvětšuje, roste i jednosměrné propojení směrem k širším oblastem a také do oblastí bez interiktální aktivity. Tohoto jevu lze využít pro identifikaci klíčových částí EZ, bohužel statistická rozdílnost na větším celku pacientů je těsně na hraně významnosti a nelze tedy výsledky aplikovat na jednotlivé pacienty.

Následující část práce se bude zabývat vlastní implementací algoritmu využívajícího MVAR pro detekci začátku záchvatu a lokalizaci SOZ. Oproti předchozím kapitolám bude tato výrazně metodicky zaměřená a výsledky budou demonstrovány na vybraných kazuistikách. Během řešení disertační práce bylo analyzováno více než 30 pacientů, nicméně metodika evaluace je z klinického pohledu velmi komplikovaná a systematicky nebyla zatím zpracována. Expertní hodnocení SOZ v klinické praxi zohledňuje i další aspekty a nelze je tedy porovnávat pouze

s možnostmi analýzy iEEG. Opačný přístup vytvoření zlatého standardu SOZ jednotlivých pacientů pouze z iEEG několika neurology je připravováno, ale kvůli extrémní časové náročnosti doposud nebylo realizováno. Vyvinutá metoda ovšem dle slov spolupracujících lékařů v jednotlivých kazuistikách podávala výsledky, které se shodovaly s jejich vizuálním hodnocení. Metoda je tedy potencionálně využitelná k ověřování klinických hypotéz, zpřesnění hranic SOZ, sledování průběhu záchvatu a identifikace oblastí sekundárního šíření záchvatu a propagace.

4.1 METODIKA

4.1.1 DATA PACIENTŮ

Záznamy iEEG pocházely z dlouhodobých monitorací cca 30 pacientů, kteří podstoupili invazivní monitoraci jako součást vyšetření epileptochirurgické léčby na klinikách Neurologie a Dětské neurologie Fakultní nemocnice Motol. Zákrok splňoval všechny etické a zákonem stanové podmínky. Pacienti byli monitorováni 5–10 dní po implantaci nitrolebních elektrod, záznamy iktálních úseků byly předávány pro analýzu před samotným resekcčním zákrokem. Signály iEEG dětských pacientů z ECoG a/nebo hloubkových stereotaktických elektrod (Integra, Plainsboro, New Jersey, USA; Dixi Medical, BESANCON Cedex, Francie) byly zesíleny zesilovačem (Schwarzer GmbH, Heilbronn, Německo) a vzorkovány převodníkem (Stellate Inc., Montreal, Kanada) s anti-aliasing filtrem na 1/3 vzorkovacího kmitočtu ($f_s = 200$ nebo 1000 Hz). Dospělí pacienti byli snímáni systémem (Nicolet One, USA) se vzorovacím kmitočtem typicky 512 Hz (8 kHz na 64 elektrodách pro analýzu HFO). Všechny záznamy byly pořízovány a později analyzovány v referenčním zapojení.

Ve vybraných případech byly analyzovány iktální úseky skalpového EEG z předoperačního vyšetření jako prostředek pro testování možnosti zlepšení implantačního plánování rozložení elektrod. Záznamy byly pořízovány různými systémy se vzorkovacím kmitočtem nepřesahující 200 Hz.

Lokalizace SOZ je postavena na myšlence nalezení odchylek konektivity/kauzality mezi iktálním a interiktálním stavem. Proto byl metodicky volen kompletní iktální úsek signálu s minimálně 10 minutami preiktálního a 10 minutami postiktálního záznamu. Ve výjimečných případech (z technických nebo klinických důvodů) byla délka preiktálního úseku omezená.

4.1.2 LOKALIZACE SOZ NA ZÁKLADĚ ADTF

Průměrná směrová přenosová funkce (average of directed transfer function – ADTF⁵) byla úspěšně využita pro detekci SOZ ze skalpového EEG v práci (Swiderski a kol., 2009) a posléze

⁵ nikoliv Adaptive Directed Transfer Function, která využívá adaptivního MVAR odhadu pomocí Kalmánova filtru (Wilke a kol., 2009; Wilke a kol., 2010).

implementována pro invazivní EEG (Janca a kol., 2011). Původní verze algoritmu byla postupně modifikována pro zlepšení časového, prostorového a frekvenčního rozlišení; algoritmus byl optimalizován pro rychlejší výpočet a robustnost v závislosti na variabilitě pacientů. Prvotní implementace ADTF výpočtu z diplomové práce Glajcar (2011) byla zrychlena cca 30×, paralelizována a paměťově přizpůsobena. Optimalizace umožnila výpočty na běžném osobním počítači a nahradila nutnost využívání výpočetního klastru. V této práci bude uveden popis aktuálních algoritmů a slepé vývojové větve vylepšení budou uváděny jen okrajově.

Analýza záznamů probíhá algoritmem v několika krocích, které budou detailněji rozebírány: výběr referenčních interiktálních dat, detekce artefaktů, odhad řádů MVAR modelu, segmentace signálu a výpočet ADTF, stanovení apriorní pravděpodobnosti záchvatů a lokalizace SOZ. Ač byla snaha minimalizovat vliv subjektivních zásahů do parametrů výběru dat apod., v některých klíčových krocích byla ponechána možnost vizuální validace a manuální korekce.

Předzpracování dat

Předzpracování signálů zajišťuje ověření kvality signálů, identifikaci artefaktových či jinak poškozených elektrod a odhalení časových úseků signálů nevhodných pro stanovení referenční konektivity interiktální epileptické sítě pacienta. Záznam iEEG jednotlivých kanálů je nejprve filtrován biquad filtry 50 Hz a vyšších harmonických (kapitole 2.1.3), posléze segmentován jednosekundovým oknem s 90% překryvem. Pro každý segment jsou stanoveny experimentálně zjištěné parametry popisující nejčastěji se vyskytující artefakty⁶ v signálu:

Polynomiální test počítá chybu aproximace polynomem 3. stupně a odhaluje úseky přechodových RLC jevů způsobených výpadkem nebo zkratem elektrody. Trend hodnot chyby aproximace na iEEG záznamu je stanoven mediánovou filtrací s jednosekundovou délkou okna, čímž je stanoven dynamický práh detekce. Segmenty, jejichž aproximace polynomem má chybu menší než 2 % prahové hodnoty, jsou označeny jako přechodový jev.

Frekvenční profil stanovuje dominantní frekvenci signálu. Hodnota pro každý segment je spočtena pomocí ZRC (viz kapitola 3.2.3), pokud je dominantní kmitočet >75 Hz, jedná se o úsek pravděpodobně obsahující rozmítané rušení typicky ze spínaných výkonových prvků.

Odpojení elektrody je charakteristické plochou aktivitou s vysoko-amplitudovými tranzienty a změnami. Detekce je založena na diferenciaci signálů a odhalení a stanovení poměru maximálního rozkmitu signálu a směrodatné odchylky. Pokud tento poměr překračuje 20 dB, je segment označen za poškozený.

Sjednocením vadných segmentů přes všechny elektrody jsou označeny časové úseky poškozeného záznamu, které jsou posléze vyřazeny z výpočtu referenční preiktální aktivity. Průměrné hodnoty výše popsaných parametrů v rámci jednotlivých kanálů pomáhají signalizovat

⁶ Pozorované artefakty mohou souviset s konkrétními měřicími systémy využívanými v FN Motol a nemusí se tedy jednat o globální problém při snímání iEEG (Balach a Jezdik, 2012b).

odchylky, a tím indikovat poškozené elektrody. Tyto kanály je nutno vizuálně zkontrolovat a případně manuálně vyřadit z dalších analýz a hodnocení. Epileptické EEG může mít různý charakter, proto je třeba provádět vždy vizuální kontrolu, aby nedošlo k vyřazení důležitých kanálů např. z EZ.

Průměrná směrová přenosová funkce (ADTF)

Hodnoty ADTF vycházejí z modelu směrového přenosu mezi páry elektrod, který je počítán odhadem multivarietní autoregresní (MVAR) funkce, rovnice (4.1). Prvky matice koeficientů \mathbf{A}_i jsou hledány tak, aby násobením signálem \mathbf{X}_n v čase n vznikl nulový signál multikanálového nekorelovaného bílého šumu \mathbf{e}_n . Pro dosažení nulové energie \mathbf{e} , a tedy nalezení přesného modelu, by musely být splněny dvě podmínky: 1) přenos musí být stacionární, 2) musel by být použit řád modelu délky signálu R . Autoregresní modely si lze představit jako IIR filtr s koeficienty \mathbf{A} v čitateli přenosové funkce, řád modelu tedy definuje počet frekvenčních pásem s trojúhelníkovým přenosem, které popisují celé spektrum. U reálného signálu EEG lze ovšem předpokládat stacionaritu signálu v řádech jednotek sekund (Blanco a kol., 1995; Wong a kol., 2006). V EEG jsou očekávány charakteristické frekvence, jejichž počet v ideálním případě odpovídá polovině řádu modelu R , který musí být vhodně odhadnut.

$$\sum_{r=0}^R \mathbf{A}_r \mathbf{X}_{n-r} = \mathbf{e}_n \quad (4.1)$$

Odhad matice \mathbf{A} byl prováděn pomocí upravené funkce *BioSig* MATLAB toolbox s GNU licenci. Z definice rovnice (4.1) vyplývá, že délka signálu musí být delší než řád modelu, nicméně pro správnou konvergenci výpočtu je vyžadována delší časová řada. Dle Hytti a kol. (2006) je doporučeno splnit podmínku $M^2 R \ll ML$, kde M značí počet kanálů v signálu a L je délka segmentu. Z nerovnice vyplývá, že délka segmentu $L \gg MR$, což při analýze 100 kanálů a řádu modelu 20 (5 Hz rozlišení při 1 kHz vzorkování) vede k mnohonásobně více než 2000 vzorkům segmentu, dle doporučení tedy až k desítkám sekund záznamu. Tento problém většina autorů nerespektuje, čímž se dopouští nezanedbatelné chyby na straně odhadu modelu. Dlouhý segment naopak brání splnění podmínky stacionarity. Řeším problému je tedy odhad modelu na frekvenčně omezeném signálu s minimem dominantních frekvencí, což umožňuje snížit řád modelu, a tedy i zkrátit segmenty.

Celý signál je postupně filtrován v pásmech bankou filtrů, která je realizována kombinací horních a dolních propustí Butterworth filtrů 5. řádu. Další varianty filtrů a metody filtrace byly testovány k dosažení vysoké strmosti, nicméně efekt na odhad modelu byl minimální, bohužel s vysokým růstem výpočetní náročnosti a rizikem nestability filtrů vyšších řádů. Signál byl rozdělen do frekvenčních pásem s indexem F : $\mathbf{F}=\{2-4; 4-8; 8-12; 12-25; 25-48; 52-75; 75-98; 102-125; \dots f_s/3\}$.

Pro každé frekvenční pásmo F byl odhadnut řád modelu pomocí Akaikeiho informačního kritéria: $AIC(R) = L \ln(\sum_n |\mathbf{e}_n(R)|) + \ln(L)$, (Hytti a kol., 2006). Byl testován řád modelu R v rozsahu 2-30, optimální hodnota byla zvolena v minimu $AIC(R)$ křivky. V případech, kdy průběh pouze konverguje, je využito trojúhelníkové metody pro nalezení zlomu křivky. Dva vrcholy trojúhelníku jsou umístěny na počátku a konci průběhu, třetí vrchol je umístěn na průběhu funkce tak, aby bylo dosaženo maximální plochy trojúhelníku. Poloha takového vrcholu pak odpovídá hledanému řádu modelu. Pro odhad řádu je použit výhradně úsek signálu z preiktálního záznamu bez detekovaných artefaktů. V případě více záchvatů je řád odhadnut z průměru chybové funkce všech preiktálních záznamů o délce $L=100 \times M \times R_{\max}$; $R_{\max}=30$. Hodnoty řádu modelů se pohybují okolo 10, což umožňuje částečně splnit podmínky konvergence modelu při použití sekundového segmentačního okna. Vědomá nepřesnost je kompenzována velkým 90% překryvem a výpočtem apriorní pravděpodobnosti záchvatu v pozdějších krocích algoritmu.

Aplikací Fourierovy transformace na matici \mathbf{A}_r vznikne matice přenosu $\mathbf{H}(f)$, kde f značí frekvenci v pásmu $f \in \mathbf{F}(F)$:

$$\mathbf{H}(f) = \left[\sum_{r=0}^R \mathbf{A}_r \exp\left(-j2\pi r \frac{f}{f_s}\right) \right]^{-1}. \quad (4.2)$$

Normalizací absolutního přenosu je získána směrová přenosová funkce (DTF) $\gamma_{ij}(f)$, která definuje přenos signálu z elektrody j do elektrody i , rovnice (4.3). Opačný směr šíření informace je z pohledu šíření záchvatu irelevantní, i když hraje svoji roli při normalizaci.

$$\gamma_{ij}^2(f) = \frac{|H_{ij}(f)|^2}{\sum_{m=1}^M |H_{im}(f)|^2} \quad (4.3)$$

DTF hodnota pro omezené frekvenční pásmo F je spočtena průměrem $\gamma'_j(F) = B^{-1} \sum_f \gamma_{ij}(f)$, kde B značí šířku pásma. Počet prvků matice γ' pro jeden segment signálu je úměrný kvadrátu počtu elektrod násobeným počtem frekvenčních pásem $M^2 B$, z čehož je zřejmá extrémně vysoká dimenzionalita pro přímé klasifikování jednotlivých segmentů. Z tohoto důvodu je definována průměrná směrová přenosová funkce (ADTF), která popisuje přenos mezi kanálem j a všemi ostatními, rovnice (4.4). Jinými slovy ADTF popisuje tok informace z kanálu j do okolí, což lze s výhodou využít pro identifikaci SOZ.

$$\bar{\gamma}_j(F) = \frac{1}{n-1} \sum_{\substack{i=1 \\ j \neq i}}^n \gamma'_{ij}(F) \quad (4.4)$$

První iktální změny v EEG se objevují lokálně, tedy z pohledu normalizovaného přenosu dojde na elektrodě v SOZ k jejímu poklesu. Naopak propagovaná aktivita je korelovaná s ostatními kanály, což se projeví nárůstem přenosu do okolí. Tohoto jevu je využíváno pro odlišení primárně generované a propagované aktivity.

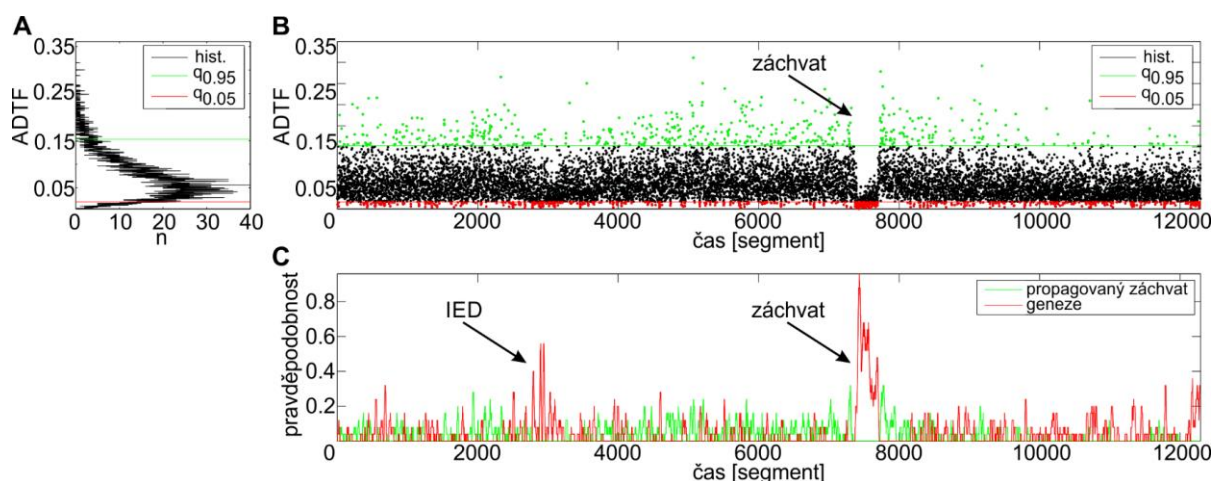
V rámci segmentu je tedy každý kanál iEEG popsán vektorem \bar{y}_j délky odpovídající počtu frekvenčních pásem. Tento příznakový vektor byl autory Swiderski a kol. (2009) použit pro trénování OC-SVM (One Class – Support Vector Machine). Klasifikátor s radiální bazickou funkcí (RBF) umožňuje nalézt rovinu separace na interiktální trénovacích datech (segmentech) tak, aby interiktální skupinu segmentů (např. 90 %) zařadil do první třídy a zbylých (10 %) nejvíce odchýlených segmentů označil jako iktální. Tento algoritmus tedy nevyžaduje plné učení s učitelem, ale dokáže se přizpůsobit individuálním interiktálním iEEG záznamům různých pacientů. Pouhá identifikace odchylek dokáže lokalizovat čas prvních záchvatových změn, ale nikoliv odlišit propagovanou aktivitu od SOZ zdroje. Dále se ztrácí informace o změně konektivity v konkrétním frekvenčním pásmu. Velkou objevenou nevýhodou užití transformace dat do Hilbertovského nadprostoru je neznalost optimálních parametrů RBF. To může způsobovat přeučení algoritmu nebo naopak špatné natrénování, což se projevuje nižší senzitivitou detekce. Metody pro stanovení optimálních parametrů RBF typicky vyžadují učení s učitelem během křížové validace, což nelze se záchvatovým iEEG provést. Byla tedy navržena modifikace kompenzující více popsané nedostatky.

Apriorní pravděpodobnost záchvatu

Detekce záchvatu a lokalizace SOZ je založena na nalezení odchylky mezi známým interiktálním (respektive preiktálním) úsekem a neznámým iktálním. V první fázi jsou na základě lékařského popisu (pokud je dostupný), celkové energie, nejvyššího spektrálního momentu a laického vizuálního hodnocení vybrány segmenty, které s jistotou reprezentují interiktální trénovací úsek. V trénovacích časových segmentech t parametrizovaných ADTF algoritmem jsou spočteny statisticky významné prahy definující odchýlené hodnoty, a to pro každý kanál j a frekvenční pásmo F odděleně $\bar{y}_j(F, t)$. Prahly jsou stanoveny jako percentily $p_{0,05}$ a $p_{0,95}$ z kumulativní distribuční funkce, z čehož vyplývá, že i na trénovací množině je 10 % segmentů identifikováno jako iktální úsek. Tyto zdánlivě chybně označené segmenty nejčastěji popisují interiktální výboje či iktální vzorce, nebo tvoří nevýznamný konstantní ofset apriorní pravděpodobnosti.

Výpočet apriorní pravděpodobnosti záchvatu je prováděn na všech parametrizovaných segmentech (preiktální + iktální). Segmenty jsou popsány příznakovým vektorem $P_j(F, t)$, kde $\bar{y}_j(F, t) > p_{0,95}$ reprezentují zdroje propagované iktální aktivity a jsou označeny příznakem „+1“, naopak segmenty $\bar{y}_j(F, t) < p_{0,05}$ značí pokles přenosové funkce a indikují tak primární zdroj iktální nekorelované aktivity; příznak je nastaven na „-1“. Segmenty v intervalu $\langle p_{0,05}; p_{0,95} \rangle$ odpovídají interiktální aktivitě s příznakem „0“. Vzhledem k velkým fluktuacím jednotlivých segmentů je spočtena apriorní pravděpodobnost výskytu stavů ± 1 na několika za sebou jdoucích segmentech. Typicky je velikost okna volena mezi 25–50 segmenty jako kompromis mezi senzitivitou a selektivitou. Vyšší hodnota omezuje šum (fluktuace apriorní pravděpodobnosti), ale snižuje časové rozlišení, což v některých případech limituje lokalizaci SOZ. Výpočet apriorní pravděpodobnosti je proveden FIR filtrem klouzavých průměrů (moving average) příznakového vektoru $P_j(F, t)$, čímž je získán spojitý časový průběh pravděpodobnosti záchvatu v daném kanále

a frekvenčním pásmu. Výsledkem filtrace jsou sice hodnoty v intervalu $\langle -1; 1 \rangle$, nicméně polarita indikuje apriorní pravděpodobnost zdrojové aktivity ($-$) nebo propagace ($+$) v klouzavém okně. Příklad ADFT hodnot jednoho kanálu v SOZ ve frekvenčním pásmu 175–198 Hz je na Obr. 4.1. Segmentace sekundovým oknem s 90% překryvem, dále klouzavý průměr 50 segmentů umožňuje popsat apriorní pravděpodobnosti úsek signálu o délce 5,9 sekundy $[(50-1) \times 0,1 + 1]$ sekund]. Začátek růstu apriorní pravděpodobnosti je označen za počátek záchvatu.

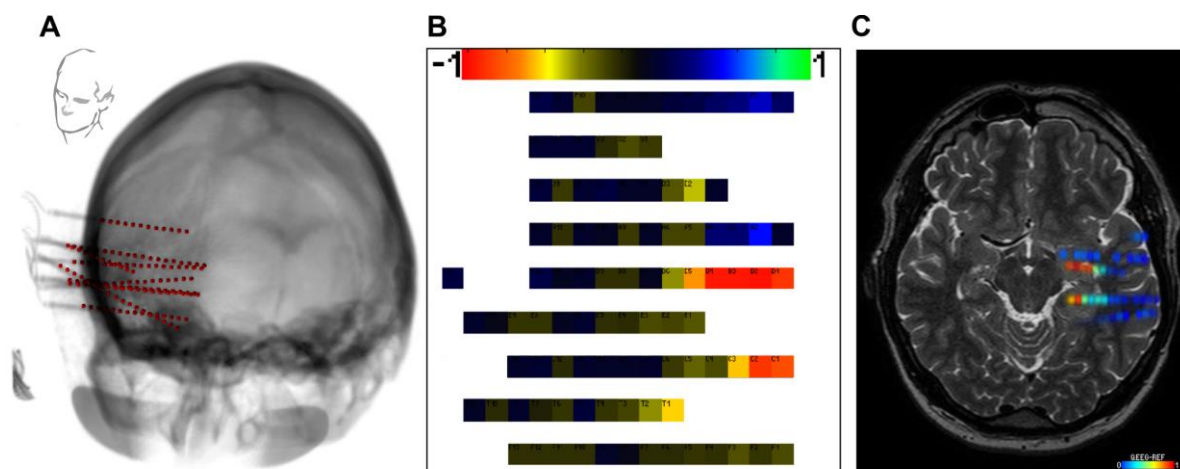


Obr. 4.1: Příklad parametrizace ADFT jednoho kanálu v pásmu 175-198 Hz. (A) Histogram ADFT hodnot ze segmentů $t \leq \langle 1; 6000 \rangle$, okraje stanovené jako percentily kumulativní distribuční funkce na hladině 0,05 a 0,95 označují odchylené hodnoty. (B) Segmenty s hodnotou $ADTF > p_{0,95}$ (zeleně) signalizují zvýšení přenosu, tj. propagovanou aktivitu. Segmenty $ADTF < p_{0,05}$ (červeně) mají nižší přenos do okolí a lze je považovat za iktální nekorelovanou aktivitu. (C) Klouzavou filtrací příznaků $(-1, 0, +1)$ je spočtena apriorní pravděpodobnost v okně 25 segmentů. Prudký nárůst aktivity označuje záchvat. Lokální špičky korespondují s výskytem interiktálních výbojů (IED), vysokofrekvenčních oscilací (HFO/LAFA), nebo technický aj. artefaktů.

Lokalizace oblasti počátku záchvatu SOZ

Lokalizace SOZ je prováděna vizuální evaluací ve vlastním grafickém nástroji (GUI), který umožňuje pro každý úsek signálu vykreslit maximální pravděpodobnost záchvatu napříč frekvenčními pásmy, a to jednotlivě pro každý kanál. Hodnota pravděpodobnosti je vyjádřena barevnou škálou v tzv. mapě elektrod – v obraze se schématickým rozložením kontaktů. Tento přístup umožňuje rychlé procházení parametrizovaných záznamů, nalezení času záchvatu dle maximální apriorní pravděpodobnosti napříč kanály a skupiny elektrod definujících SOZ. Grafický výstup je synchronizován s iEEG záznamem pro vizuální evaluaci a identifikaci artefaktů. Nástroj taktéž umožňuje ve vybraných kanálech popsat frekvenční pásma, ve kterých je změna nejvýznamnější. Příklad pozice elektrod v 3D rekonstrukci CT, schématické zobrazení v mapě s vyjádřením apriorní pravděpodobnosti barvou a finální koregistrace s MRI snímkem je na Obr. 4.2. Postupu koregistrace a vizualizace bude věnována kapitola 5. Detailní popis GUI není uváděn, protože se jedná pouze o doplňkový nástroj, který umožňuje manuální procházení záznamů s vizuální evaluací, nikoliv o zásadní analytickou část disertační práce.

V případě, že pacient prodělal několik záchvatů během monitorace, je SOZ stanovena průměrem výsledků apriorních pravděpodobností všech počátečních fází záchvatů.



Obr. 4.2: Vizualizace pravděpodobnosti záchvatu v jednotlivých elektrodách v rané fázi záchvatu. (A) Pozice elektrod v 3D-CT rekonstrukci lebky pacienta. (B) Elektrody jsou schematicky překresleny do mapy, hodnoty pravděpodobnosti jsou vyjádřeny barvou. Časová sekvence map umožňuje identifikovat počátek a trasovat průběh záchvatu. Lokalizovaná SOZ je posléze přesně zakreslena do MRI snímku, pouze interval $\langle -1; 0 \rangle$ (C).

4.2 VYBRANÉ KAZUISTIKY

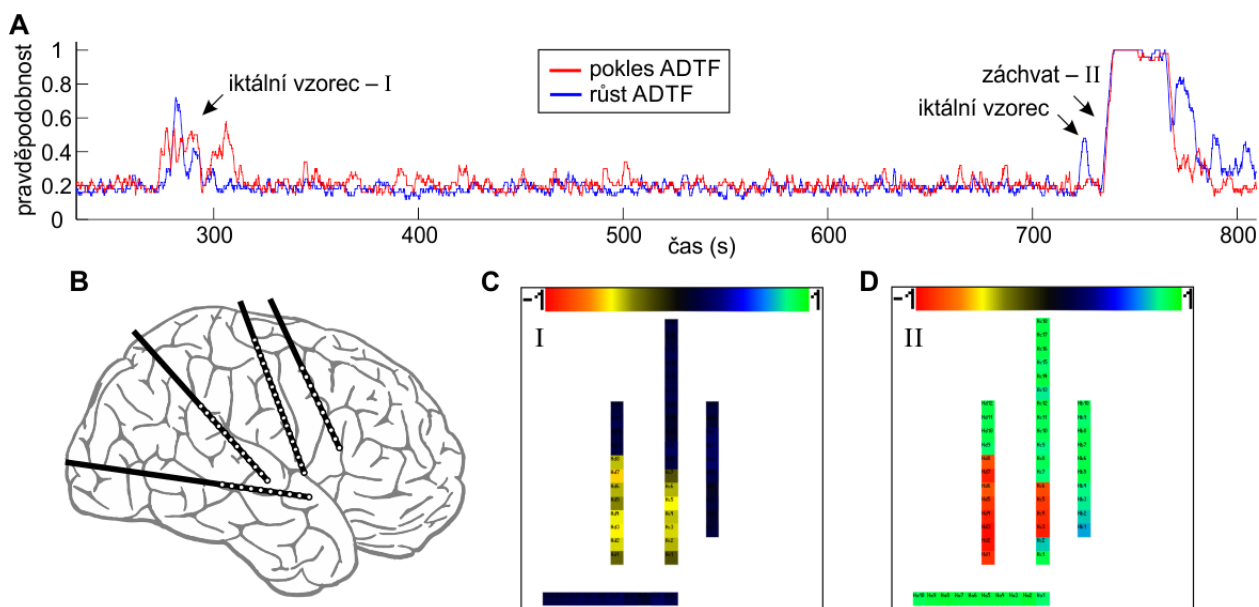
Pro demonstrační účely byly vybrány kazuistiky pacientů, u kterých analýza ADTF korespondovala s klinickým expertním hodnocením a umožnila zpřesnit hranice SOZ v případech resekce v blízkosti např. elokventních oblastí. Pacienti, u nichž algoritmus neposkytl signifikantní výsledky, nejsou záměrně uváděni a budou diskutováni později. Současná úspěšnost lokalizace SOZ se pohybuje u 50–75 % z 30 analyzovaných pacientů. Mnoho pacientů také epileptochirurgický zákrok nepodstoupilo pro multifokální charakter epileptické sítě, a tedy i pro malou šanci na úspěch léčby s vysokým rizikem komorbidit.

4.2.1 KAZUISTIKA 1.

U dětského pacienta, interně označeného jako P46, se projevil první záchvat ve třech letech věku. Soubor vyšetření spolu s EEG, SISCO, MRI, PET prokázaly změny v pravé inzulární oblasti.

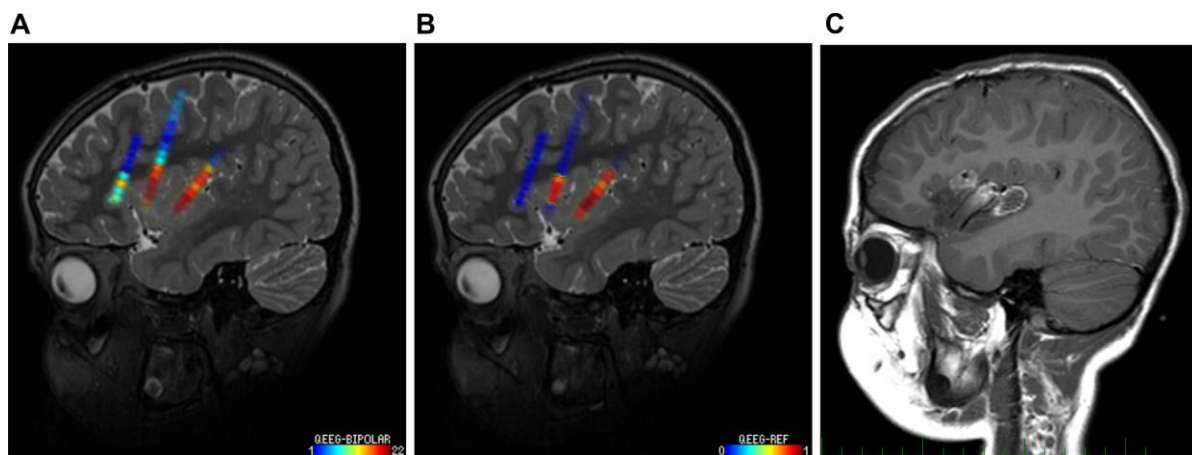
Umístění předpokládané epileptogenní zóny v blízkosti bohatého krevního zásobení, elokventních kortikálních oblastí a funkčních drah bylo nutno přesně lokalizovat pomocí iEEG monitorace. Pacient ve věku šesti let podstoupil implantaci čtyř stereotaktických elektrod tak, aby během resekčního zákroku mohly sloužit i jako referenční navigační bod neurochirurgovi. Tři elektrody byly implantovány inzulárně přes centro-frontální oblast, čtvrtá elektroda monitorovala zejména pól temporálního laloku.

Parametrizace iEEG pomocí ADF odhalila 7 minut před záchvatem významnou interiktální událost, která svým charakterem odpovídala iktálnímu vzorci. Pokles ADF v inzulární oblasti byl iniciován synchronním výbojem následovaný vysokofrekvenční aktivitou 200–300 Hz, který byl propagován do širokého okolí. Začátek záchvatu probíhal obdobně, synchronní výboj byl následován růstem vysokofrekvenční aktivity s klinickými projevy záchvatu. Pozdější fáze záchvatu byla charakteristická výskytem repetitivních epileptiformních výbojů. Z apriorní pravděpodobnosti poklesu/růstu ADF lze jasně odlišit oblast SOZ (pokles ADF) a oblast propagované aktivity (růst ADF), Obr. 4.3.



Obr. 4.3: Průběh apriorní pravděpodobnosti ADF pacienta P46. (A) Fluktuace maximální apriorní pravděpodobnosti napříč kanály koresponduje s iktální aktivitou. (B) Schématické rozložení elektrod překreslená do elektrodové mapy (C, D). (C) Apriorní pravděpodobnost poklesu ADF $\langle -1; 0 \rangle$ vymezuje SOZ již během iktálního vzorce (I), propagovaná aktivita je přítomna pouze jako synchronní výboj. (D) Ostrě definovaný začátek záchvatu (II) je indikován prudkou změnu apriorní pravděpodobnosti. Pokles ADF je patrný v SOZ, nárůst ADF v okolních elektrodách $\langle 0, 1 \rangle$.

Hodnocení interiktální i iktální aktivity bylo v shodě s klinickým pozorováním. Otázkou ovšem bylo, zdali do resekce zahrnout celou inzulární oblast pokrytou elektrodami, nebo je možnost některé části zachovat. V tomto konkrétním případě maximum výskytu IED v interiktálních záznamech korespondovalo s SOZ a i dominantní klastr IED pokrýval SOZ. Elektrody v SOZ vykazovaly statisticky významnou apriorní pravděpodobnost poklesu ADF během celého záchvatu v pásmu vyšší gama aktivity 50–200 Hz. Tento pokles jasně vymezil hranice SOZ. Temporální elektroda z pohledu kliniky i automatické analýzy nevykazovala primární patologickou aktivitu. Resekční zákrok byl cílen do oblasti spíše střední a dorzální části inzuly, viz Obr. 4.4.



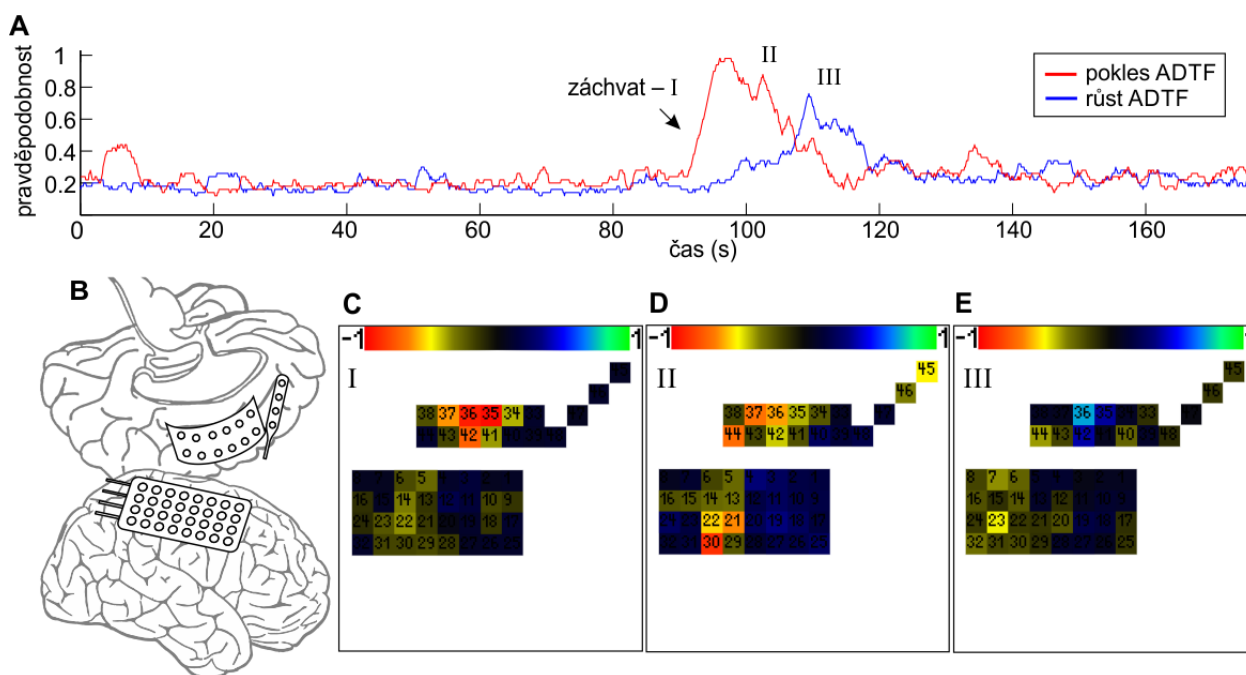
Obr. 4.4: Analýza iEEG pacienta P46. (A) Výskyt IED (min^{-1}) je maximální v oblasti prostřední a více dorzální elektrody v inzulární oblasti. (B) Oblast SOZ definovaný pomocí ADF algoritmu jasně ohraničuje kritickou část epileptogenní zóny. (C) Poresekční MRI demonstruje zachování předních částí inzuly.

V současnosti rok po zákroku je pacient zcela bez záchvatu (Engel I), bez neurologických a kognitivních deficitů. Vzhledem k charakteru a množství záchvatů se dramaticky zlepšila jeho kvalita života.

4.2.2 KAZUISTIKA 2.

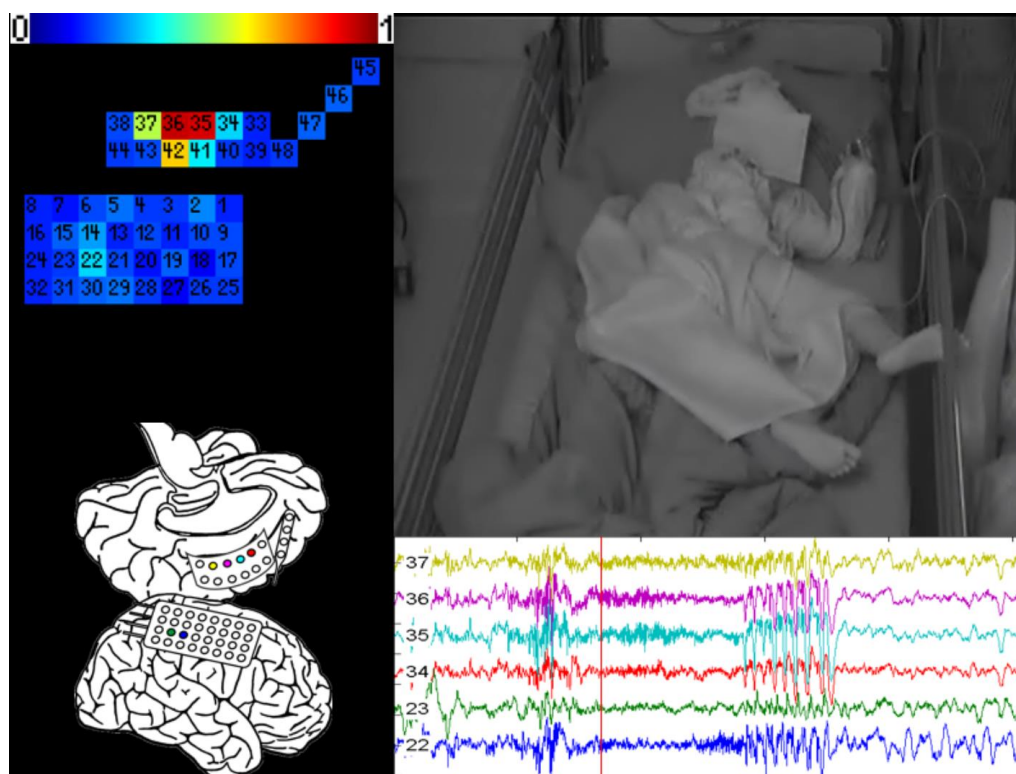
Pacientka (LB11) s diagnózou epilepsie pravého frontálního laloku podstoupila ve svých devíti letech invazivní exploraci pomocí elektrokortikografických elektrod ECoG ve fronto-centrální meziální i laterální oblasti. Z ostatních vyšetření byla epileptogenní zóna lokalizována v blízkosti motorického kortexu, nicméně nebylo zřejmé, zdali leží v meziální či laterální části, případně rozsahem překrývá celý konvexit. Během monitorace bylo zaznamenáno pět záchvatů převážně s vazbou na spánek. Semiologie záchvatů byla uniformní: protažení levé horní končetiny, křeč prstů, nahrbení, lehké stočení hlavy k pravému rameni. Později nastávala flexe pravé ruky s mávavými automatismy. Záchvaty byly krátké 10–15 sekund, pacientka poté usínala. Interiktální i iktální aktivita se vyskytovala v meziální a laterální části konvexitu frontálního laloku, s mírnou převahou meziálně. Šíření iktální aktivity bylo vizuálně velmi rychlé, klinik se spíše přikláněl ke zdroji v meziální části.

Analýza signálů dle ADF byla téměř totožná u většiny z pěti záchvatů. Výrazný růst apriorní pravděpodobnosti poklesu ADF byl pozorován v přímé vazbě na záchvat na meziálním poli elektrod v pásmu 40–300 Hz, kde byla označena i SOZ klinikem. Asi 10 sekund po začátku záchvatu se iktální aktivita přesunula i do laterální oblasti konvexitu frontálního laloku. Ke konci záchvatu se iEEG aktivita synchronizovala dle elektrody v SOZ taktéž v pásmu 40–300 Hz a záchvat poté skončil. Dynamika záchvatu dle ADF je znázorněna na Obr. 4.5.



Obr. 4.5: Průběh apriorní pravděpodobnosti ADTF pacientky LB11. (A) Fluktuace maximální apriorní pravděpodobnosti napříč kanály koresponduje s iktální aktivitou. (B) Schématické rozložení elektrod překreslené do elektrodové mapy (C–E). (C) Apriorní pravděpodobnost poklesu ADTF $<-1; 0>$ vymezuje SOZ v meziální oblasti (I). (D) Asi deset sekund od začátku záchvatu se záchvat rozšiřuje do oblasti laterálního pole elektrod (II). (E) Záchvat končí synchronní aktivitou $<0, 1>$ v meziální oblasti (III).

Provedená analýza interiktálních IED (v daném případě retrospektivně, také Obr. 3.8a-e) a iktální aktivity pomocí ADTF prokázala přítomnost SOZ v meziální části frontálního laloku. SOZ byla definována pomocí apriorní pravděpodobnosti poklesu ADTF v pásmu 75–250 Hz během prvních 10 sekund záchvatu, posléze došlo k rozšíření i do laterálních oblastí. Lokalizace dominantního klastru IED byla taktéž meziálně a překrývala oblast SOZ stanovenou pomocí ADTF. Na Obr. 4.6 je zobrazena synchronizovaná vizualizace pravděpodobnosti záchvatu dle ADTF s videoEEG. Vybrané kanály iEEG laterální a meziální části demonstrují rychlou propagaci iktální aktivity, která komplikovala vizuální hodnocení. ADTF separuje zdrojovou a propagovanou aktivitu, čímž jasně definovala SOZ.



Obr. 4.6: Příklad vizualizace pravděpodobnosti záchvatu dle ADTF v mapě elektrod. Výsledky jsou synchronizovány s videoEEG. Na mapě je záchvatová aktivita s vysokou pravděpodobností (červená oblast) generována z meziálních elektrod 35, 36 a šířena do laterální oblasti kolem elektrody 22. Dolní panel znázorňuje iEEG z vybraných elektrod laterální a meziální oblasti. ADTF umožňuje oddělení propagované a zdrojové iktální aktivity.

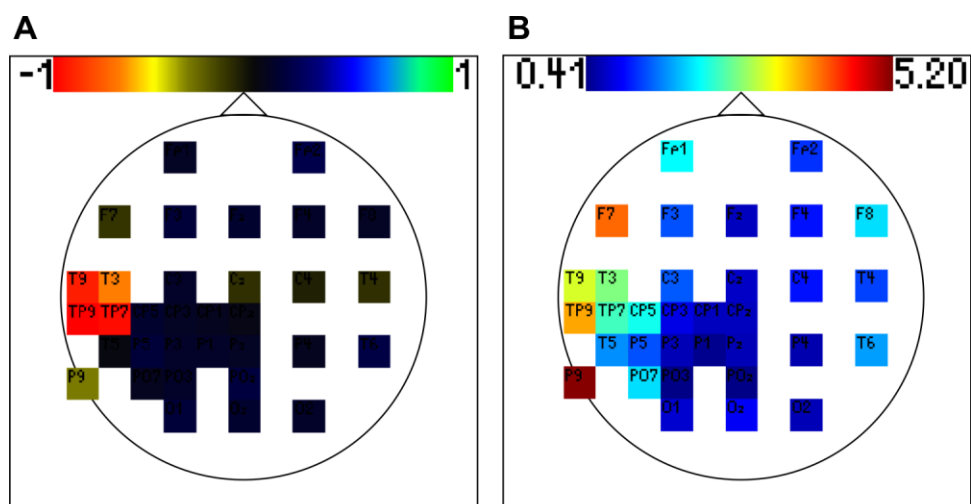
4.2.3 KAZUISTIKA 3.

U poslední z uváděných kazuistik bude prezentován výsledek ADTF analýzy také na skalpových datech. U pacientů, u nichž leží epileptogenní zóna v hlubokých mozkových strukturách, nelze očekávat odhalení SOZ z povrchového snímání. Skalповé EEG umožňuje snímání EEG pouze z periferních částí kortexu (inverzní úloha a „beamforming“ nejsou uvažovány), tedy u většiny pacientů lze na povrchu pozorovat pouze propagovaná aktivita. U popisované pacientky ovšem část epileptogenní zóny ležela v periferní části levého temporálního laloku, čímž bylo možno testovat algoritmy i na skalповém EEG.

Pacientka (interně P02) měla v době implantace nitrolebních elektrod a resekčního zákroku necelých 11 let. Byla jí diagnostikována epilepsie temporálního laloku na podkladě benigního tumoru. Zachycené semiologicky chudé záchvaty se objevovaly výhradně ze spánku probuzením, zahleděním se a areaktivitou. Záchvaty trvaly do jedné minuty.

Pacientka byla hospitalizována v době před začátkem řešení disertační práce, tedy veškeré analýzy byly prováděny retrospektivně. Ačkoliv předmětem této kapitoly je zejména demonstrace schopností ADTF algoritmu, byly provedeny i analýzy interiktálních záznamů k vytvoření si celkové představy o validnosti jednotlivých analýz. V první fázi byly testovány

skalповé EEG záznamy, které ovšem z principu snímání obsahovaly velké množství artefaktů a bylo nutno provádět důslednou vizuální validaci výsledků. Lokalizace SOZ pomocí poklesu ADTF algoritmu jasně ukázalo umístění zdroje záchvatu v levé temporální oblasti na elektrodách T9, T3, TP9, TP7 (levostranně zahuštěné 10–20, 33 elektrod) v dobré korelaci s pozicí tumoru. Vysoká apriorní pravděpodobnost poklesu ADTF byla pozorována v pásmu 40–100 Hz ($f_s=200$ Hz) v prvních sekundách záchvatu, než nastalo rušení signálů pohybovými a svalovými artefakty. V téže oblasti ležely nejvýznamnější zdroje IED, jejichž lokalizační schopnost byla snížena množstvím detekovaných artefaktů, nicméně klastrovací algoritmus umožnil odstranění mnoha falešných detekcí. Výsledek ADTF a IED detekce je porovnán na Obr. 4.7.

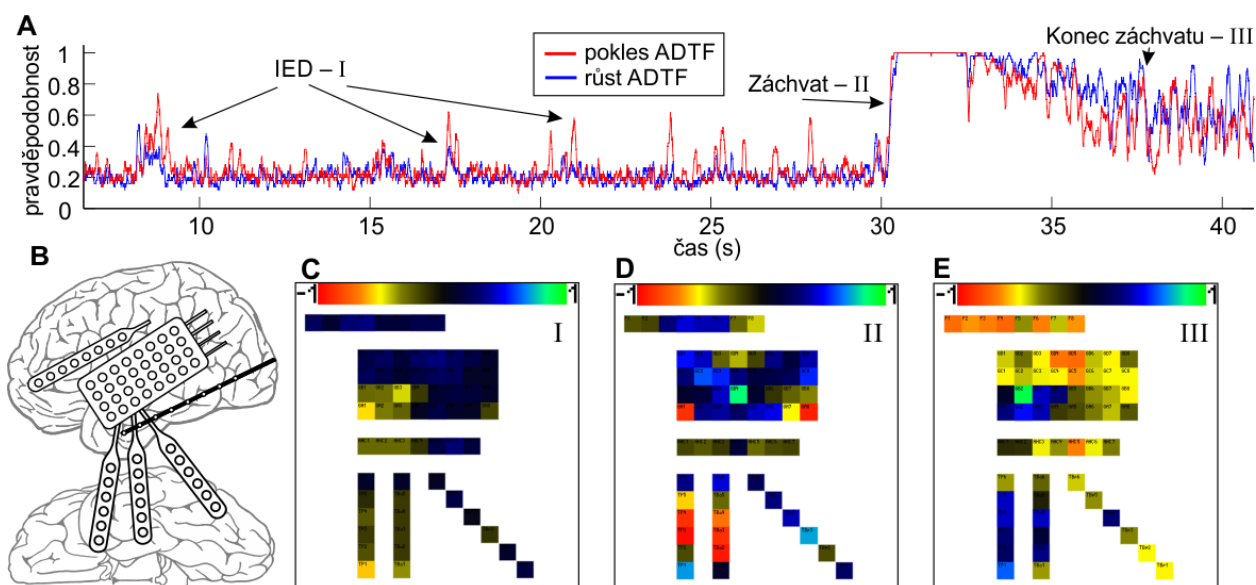


Obr. 4.7: Analýza skalповého EEG a vizualizace do mapy s rozložením 10-10. (A) Pravděpodobnost SOZ v raných fázích záchvatu dle ADTF je jasně lokalizovaná levém temporálním laloku. (B) Frekvence IED min^{-1} taktéž ukazuje velký počet výbojů v temporální oblasti s maximem fronto-temporálně a temporo-okcipitálně. Menší lokalizační schopnost je ovlivněna množstvím artefaktů.

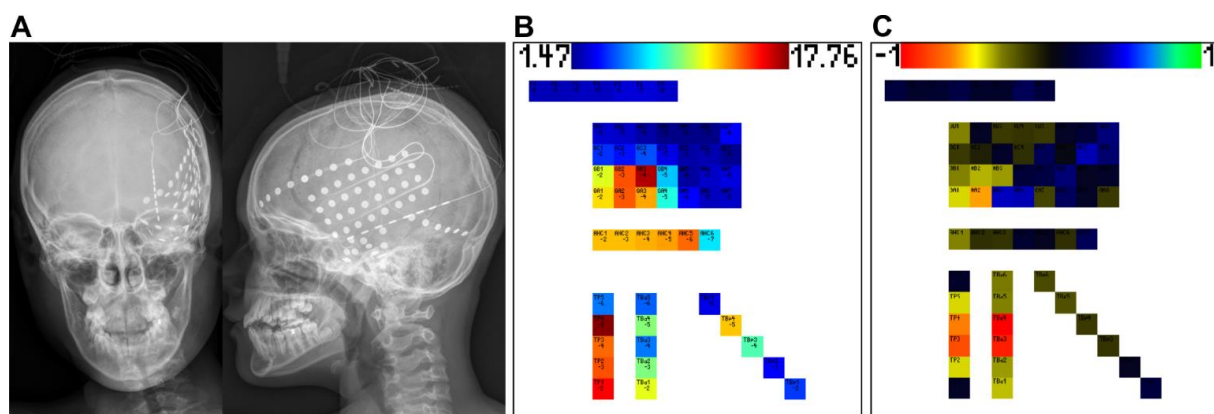
Detailnější výsledky poskytla až zmíněná invazivní explorace levé hemisféry. Hloubková elektroda byla umístěna v amygdalo-hipokampálním komplexu skrz okcipitální přístup, pole elektrod monitorovalo laterální části temporálního laloku a okrajem i fronto-parietální oblasti. Jeden pásek elektrod pokrýval kaudálně konvexit frontálního laloku. Trojice dalších páskových elektrod byla zasunuta pod bazi temporálního laloku. Analýza iktálních i interiktálních úseků odpovídala klinickému hodnocení a totožně lokalizovala oblasti SOZ. Výskyt interiktálních výbojů a rozložení klastrů bylo v temporální oblasti.

Zvýšení apriorní pravděpodobnosti poklesu ADTF indikovalo v preiktálním záznamu IED vycházející z oblasti definované klinikem jako SOZ. Začátek záchvatu je ostře definován změnou apriorní pravděpodobnosti, která signalizuje pokles ADTF v SOZ oblasti na bazi pólu temporálního laloku a růstem ADTF v okolních oblastech. Necelých deset sekund po začátku záchvatu dochází ke korelaci aktivity v SOZ a naopak k dekorelaci v širším okolí. Konec záchvatu nelze dle ADTF stanovit, což je způsobeno postiktální aktivitou. Dynamika šesti zachycených záchvatů byla jen s drobnými odchylkami. Z prvních 5 sekund záchvatu lze stanovit SOZ, která vykazuje změnu

zejména v pásmu nad 40 Hz. Dynamika jednoho záchvatu je znázorněna na Obr. 4.8. Porovnání incidence IED a SOZ stanovené dle ADF je na Obr. 4.9.



Obr. 4.8: Dynamika záchvatu pacientky P02 stanovaná dle ADF. (A) Vysoká maximální apriorní pravděpodobnost poklesu ADF napříč kanály $<-1; 0>$ způsobená IED je lokalizována v SOZ, např. (C). (B) Schématické rozložení elektrod je překresleno do map (C–E). (D) Začátek záchvatu (II) je charakteristický poklesem ADF v SOZ na bazi temporálního pólu, naopak růst ADF $<0; 1>$ je patrný v širším okolí. V konečných fázích záchvatu (III) dochází ke korelaci aktivity v SOZ, růstu ADF, a dekorelaci okolí.



Obr. 4.9: Analýza invazivního EEG a vizualizace do schématických map. (A) Rentgenový snímek pozice elektrod. (B) Schématické vyjádření výskytu IED min^{-1} ve schématické mapě. Maximum výbojů koresponduje s pólem temporálního laloku. (C) Analýza ADF potvrdila lokalizaci SOZ v pólu temporálního laloku.

Rozsáhlá resekce temporální oblasti pokrývala všechny potencionální části epileptogenní zóny. Pacientka je nyní čtvrtým rokem bez záchvatu (Engel I). V době implantace pacientky ještě prezentované analytické nástroje neexistovaly, a tedy nemohli zpřesnit klinické hodnocení. Retrospektivní studie na jasně definované epileptogenní zóně ovšem potvrzuje schopnosti detekčních algoritmů a jejich potencionální využití i na skalpovém EEG.

4.3 DISKUZE

Implementovaný a upravený přístup detekce oblasti počátku záchvatu (SOZ) je založen na multivarietním autoregresním modelování multikanálového iEEG signálu, který je částečně modifikován oproti původní práci (Swiderski a kol. 2009). Detekce SOZ používá parametrizaci interiktálních (respektive preiktálních) segmentů iEEG pomocí průměrné směrové přenosové funkce (ADTF) a jejich porovnání se segmenty zahrnující i iktální úseky. Změna v přenosu (v kauzalitě) signalizuje iktální aktivitu, která má odlišný charakter ve smyslu geneze v SOZ a propagace záchvatu do okolí. Oproti původní práci je nahrazen OC-SVM klasifikátor pomocí statistické definice odchýlených hodnot dle CDF, což výrazně zvyšuje citlivost algoritmu na odchylky ADTF hodnot. Samostatnou analýzou frekvenčních pásem je umožněno lépe specifikovat patologickou aktivitu a odhalit frekvenční pásma, která nejlépe popisují SOZ.

Lokalizace SOZ pomocí DTF již byla publikována v několika pracích, nicméně metodika klasifikace byla zcela odlišná. Wilke a kol. (2010) použil hodnoty DTF k popisu konektivity v prvních 5–7 sekundách záchvatu v energeticky nejvýznamnějších frekvenčních pásmech. Z vlastních pozorování se většinou jedná o synchronní propagovanou (případně generalizovanou) aktivitu; aktivita z SOZ má spíše charakter nízkoamplitudové rychlé rytmické aktivity (LAFA) a do synchronní vysokoamplitudové (např. repetitivní epileptiformní výboje RETs) záchvat přechází až v dalších fázích. Signifikantní konektivita kanálů SOZ byla stanovena dle DTF s odečtenou randomizovanou složkou (Ding a kol., 2007), jako hodnota překračující 50 a 80 % maximální hodnoty. Autoři demonstrovali vyšší hodnotu DTF v oblastech kortexu korespondujících s klinickým hodnocením SOZ, což je nicméně v přímém rozporu s pozorováními poklesu ADTF. Ve zmíněné práci ovšem lze nalézt některé kroky, které mohly zkreslit a desinterpretovat výsledky. Základní uvažovaný předpoklad synchronicity iEEG během záchvatu je již překonán a byla naopak pozorována desynchronizace a dekorelace aktivity před záchvatem a v časných stádiích záchvatu (Jiruska a kol. 2013; Wendling a kol., 2003). Autoři se také zaměřili na energeticky více významné frekvenční pásma <30 Hz. Vysvětlením rozdílných výsledků může být i použití nevhodné normalizace ADTF a hodnocení propagované aktivity, která u testovaných pacientů v předchozí podkapitole taktéž překrývala klinicky hodnocenou SOZ.

Stejní autoři publikovali změny konektivity během interiktálních výbojů IED/SWC (Wilke a kol., 2009). Výsledky demonstrovaly vyšší hodnoty DTF v místech, kde se sice IED/SWC nevyskytovaly, ale oblasti byly označeny jako SOZ. Lze se tedy domnívat, že interpretace autorů je mylná a IED/SWC mohou způsobovat naopak pokles DTF v kanálech, kde jsou iniciovány. Přímé porovnání a normalizace pak zdánlivě vyvolávala dojem zvýšení konektivity v oblastech bez výbojů. Pokles ADTF během IED byl pozorován na simulovaných i reálných datech několika pacientů v rámci kazuistik a výsledky jsou připravovány a validovány pro další studie. Konektivitu mezi primární lézí, iritační zónou a oblastí propagace (somatogenní zónou) definoval Varrotto a kol. (2012) a pozoroval právě částečnou izolovanost léze (SOZ+EZ). Připojení léze k celé síti bylo popisováno až po začátku záchvatu. Zdánlivě rozporuplné výsledky v konektivě a kauzálních vazbách epileptické sítě lze teoreticky objasnit pomocí odděleného hodnocení frekvenčních

pásem. U pacientů by mohla být dle předběžných výsledků SOZ charakteristická poklesem ADTF v pásmu vyšší gamy (>30 Hz, typicky 50–300 Hz), naopak propagovaná aktivita s růstem ADTF byla pozorována spíše pro nižší kmitočty (<100 Hz, ale ne výhradně).

Úspěšnost lokalizace SOZ pomocí vyvinutého postupu není stoprocentní a významné výsledky byly získány asi u poloviny pacientů, jak již bylo zmíněno v úvodu kapitoly. Pokud by bylo považováno za úspěch lokalizace SOZ v rámci větších oblastí (např. laloku), úspěšnost by se vztahovala cca k třem čtvrtinám pacientů. U zbylé skupiny bylo možno detekovat přibližný začátek záchvatu či fáze s rozšířením do dalších oblastí, bohužel přesná lokalizace SOZ nebyla možná. V pozdějších fázích záchvatu, stejně jako mnoho energetických detektorů, ADTF algoritmus reaguje spíše na artefaktovou aktivitu způsobenou např. myoklony.

Neschopnost detekce a lokalizace SOZ u cca čtvrtiny subjektů může být způsobena několika aspekty. Prvním a zásadním je implantace elektrod mimo SOZ. Zkušený kliník při vizuálním hodnocení dokáže rozpoznat z charakteru signálu jasně propagovanou aktivitu a určit její přibližný zdroj z funkční anatomie a dalších vyšetření. Z pohledu matematického popisu ADTF se ovšem jedná o zdroje propagované aktivity, nebo pouze o struktury přenášející informaci beze změny konektivity. V těchto případech ADTF zcela selhává. Elektrody v blízkosti SOZ mohou zachytit změny, ale celková hodnota apriorní pravděpodobnosti je $\ll 1$ a fokus se jeví velmi rozmazaně, což umožňuje pouze přibližné určení hranic SOZ. Není také vyloučeno, že mechanismus vzniku záchvatů nemusí v některých případech narušit konektivitu sítě a detektor tedy také selhává.

Druhou významnou limitací algoritmu je porovnání interiktální (preiktální) a iktální ADTF. U některých pacientů byly neurologem popisovány změny v iEEG desítky minut před samotnými klinickými projevy a existence preiktálních změn v dynamice mozkové aktivity je základním předpokladem ve studiích zabývajících se predikcí záchvatu (Lehnertz a kol. 2001; Morman a kol., 2003). Je tedy obtížné určit, který časový úsek použít jako trénovací referenci. Pacienti s pomalou dynamikou změny ADTF nelze jasně parametrizovat, protože ADTF hodnoty se s časem kontinuálně posouvají a stanovení odchylky není přesné. Obdobné problémy působí u meziotemporálních pacientů záchvatu přicházející během změn spánkových fází. V těchto úsecích, zejména v hipokampálních strukturách, se ADTF skokově mění, což znemožňuje definovat referenční interiktální úsek.

Třetí slabinou je matematická definice ADTF a odhad MVAR modelu. Rozdělení signálu do několika frekvenčních pásem (omezení frekvenčního rozsahu) umožňuje snížení řádu modelu a zkrácení segmentů pro splnění předpokládané stacionarity EEG (Blanco a kol., 1995; Wong a kol., 2006). I přes tyto opatření je délka segmentů limitní a doporučení dle Hytti a kol. (2006) je splněno jen částečně. Samotná definice DTF jako normalizovaná přenosová funkce je ovlivněna množstvím informace přitékající z okolí do zkoumané elektrody (tok informace z kanálu i do j ; rovnice (4.3)). Směr šíření informace směrem do SOZ během záchvatu není předpokládán, ale nebyl ani ověřen. Teoreticky může způsobit nárůst přenosu do SOZ a dle normalizace tak měnit výsledné hodnoty DTF, což může také přispět k pozorovanému poklesu ADTF hodnoty při začátku

záchvatu. Pokud bude připuštěna hypotéza synchronní iktální aktivity, posun mezi jednotlivými kanály iEEG může být pod časem vzorkování a MVAR model nemusí nalézt přenos mezi elektrodami. Použitá funkce *mvar* z *biosig toolbox* v těchto případech nenalezne řešení a vrací nečíselné (NaN) hodnoty. Ovšem je otázkou, zdali na pomezí poloviny času vzorkování nedochází k numerickým nestabilitám. Tyto jevy zatím nebyly simulovány, ale přímé pozorování v případech kontaminace referenčních elektrod např. svalovou aktivitou spíše naznačují stabilitu výpočtu. Synchronní aktivita vede k získání NaN výsledku nebo zvýšení ADTF hodnoty jako důsledku vyššího přenosu do okolí (parciální korelaci elektrod).

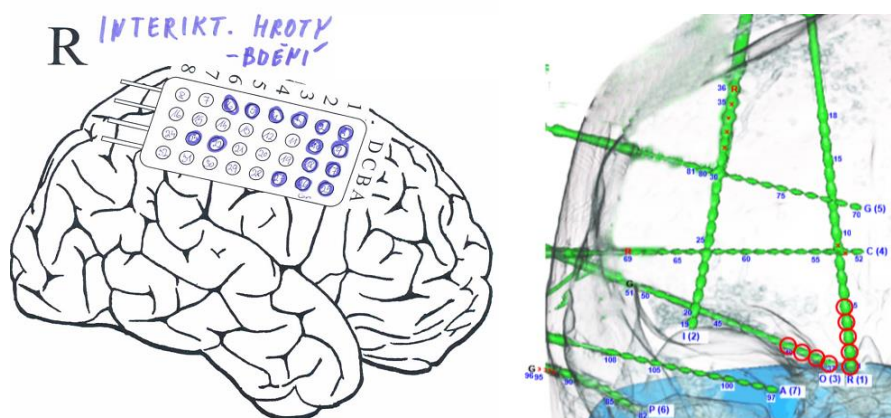
5 VIZUALIZACE VÝSLEDKŮ

Správná interpretace výsledků analýzy iEEG do jisté míry závisí na jejich porovnání s anatomickými strukturami. Vizuální validací grafoelementů napomáhá odhalení artefaktů nebo i fyziologické aktivity, která také způsobuje falešné detekce. I přes dříve popisovaná omezení, expertní neurologické hodnocení je jedinou referencí, ke kterému lze výsledky vztahovat a algoritmy optimalizovat. Ovšem aby expertní hodnocení bylo validní a poskytlo dobrou zpětnou vazbu, musejí být výsledky algoritmického zpracování předávány ve formě, na kterou je neurolog zvyklý z každodenní praxe. Pokud jsou tyto podmínky splněny, z vlastní zkušenosti lze potvrdit, že efektivita spolupráce se rapidně zvyšuje, doba na hodnocení expertem se zkracuje a nedochází k oboustranným chybám a desinterpretacím.

Z pohledu vědeckého přínosu nemá následující čistě metodická kapitola zásadní význam a nepřináší výsledky, které by odhalovaly nové poznatky v oblasti epileptologie. Ovšem v rámci mezioborové spolupráce má svou nezastupitelnou roli a při řešení disertační práce jí bylo věnováno nemalé úsilí. Zobrazení výsledků tedy celkově umožňuje zavedení vytvořených metod do klinické experimentální praxe. Mnohdy napohled jednoduché vizualizace prošly dlouhou evolucí plnou kompromisů mezi množstvím zobrazované informace, jednoduchou čitelností multidimenzionálních dat (počet elektrod, frekvenčních pásem, časové posloupnosti atd.) a intuitivní interpretací.

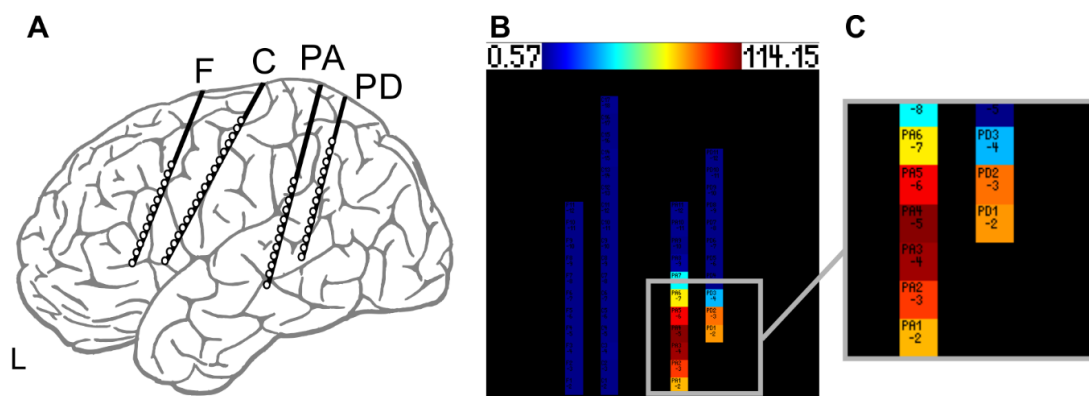
5.1 SCHEMATICKÉ MAPY

Nejjednodušší a nejvíce osvědčenou formou zobrazení výsledků jsou tzv. schematické mapy rozložení elektrod (u ECoG implantací jako kortikální mapy). Tento způsob zobrazení primárně vychází z klinické rutiny, ve které lékaři do schématu rozložení elektrod případně RTG/CT průmětu označují jednotlivé kontakty s patologickou aktivitou; příklad je na Obr. 5.1.



Obr. 5.1: Klinické hodnocení ve formě schematických map. Kontakty s patologickou aktivitou jsou značeny kroužkem.

Na stejném podkladě byl vytvořen zobrazovací nástroj, který umožňuje z maticového schématu rozmístění elektrod generovat obrázky, přičemž barva jednotlivých kontaktů může reprezentovat kvantitativní EEG (qEEG). Volba barevné škály může být měněna v závislosti na zobrazovaných veličinách, čímž se zvýší přehlednost výsledků a zabrání případné záměně. Jména kontaktů dle pořadí kanálů v záznamech (tzv. montáž) jsou na rozdíl od schématického zápisu přiřazena jako popis každého kanálu iEEG. Zdánlivě banální detail zabraňuje záměně skupiny elektrod a v případech přepočtu z referenčního do bipolárního zapojení je okamžitě zřejmý hodnocený pár kontaktů. Výstupem je tedy rastrový barevný obraz (RGB matice) obsahující qEEG hodnocení, který názorně (na rozdíl od např. xy-grafu) vykresluje distribuci hodnocených veličin ve zjednodušeném prostoru. Kontakty umístěné ve stejných mozkových strukturách většinou nesou podobné qEEG hodnoty, což i ve schématických mapách vytváří barevné gradienty. To napomáhá identifikaci např. artefaktových elektrod, které se barevně (hodnotou qEEG) výrazně odchyľují, jsou lokální a gradienty nevytváří. Příklad qEEG výskytu interiktálních výbojů dle detektoru, schéma implantace a překreslená mapa jsou na Obr. 5.2.



Obr. 5.2: Schématické znázornění implantace elektrod. (A) Schéma využívané lékaři k zakreslování výsledku vizuálního hodnocení. (B) Překreslení schématu do pravoúhlého rastru, barva reprezentuje hodnotu kvantitativního EEG (IED min^{-1}). (C) Zvětšený detail demonstruje popisky kontaktů.

Intuitivně by se nabízelo využití lineární/kubické interpolace qEEG i do oblastí, kde nejsou elektrody implantovány. Ovšem z klinického pohledu nelze chápat mozek jako homogenní strukturu a dvě sousední elektrody mohou zasahovat do zcela odlišných struktur (rozhraní šedé a bílé hmoty apod.). Interpolace by způsobila rozmazání hranic a mylně by mohla indikovat patologickou aktivitu i ve „zdravých“ strukturách. Ač z pohledu vizuálního zobrazení jsou obrázky méně atraktivní, je preferováno zobrazení skutečných výsledků. I v klinické praxi nelze hodnotit oblasti, kde není fyzicky přítomna měřicí elektroda. Druhým problémem interpolace výsledků je rozdílná fyzická vzdálenost dvou kontaktů a vzdálenost dráhy kortikální struktury mezi nimi. Reliéf mozkové kůry (závity a rýhy) je velmi členitý a v případech, kdy pár sousedních elektrod leží na dvou mozkových závitěch, může být funkční vzdálenost mezi nimi i několik centimetrů.

Implementace vykreslovací funkce byla naprogramována tak, aby vytvoření individuálního schématu elektrod bylo co nejvíce jednoduché, intuitivní a následné vykreslení

qEEG nevyžadovalo složité nastavení dalších parametrů. Pozice kontaktů ve schématu je zapisováno do obdélníkové matice, kde sousední prvky matice odpovídají sousedním kontaktům. Pořadové číslo kanálu v záznamu iEEG je ručně zapisováno do matice, čímž je určena jeho poloha ve schématu. Prvky matice neobsahující kontakty jsou nulové. Schéma tedy může být vytvořeno např. ručním vypsáním v tabulkovém editoru nebo přímo v příkazové řádce MATLAB. Názvy kontaktů jsou importovány jako seznam dle pořadí kanálů v EEG záznamu a jsou uloženy společně s mapou do souboru montáže. Soubor montáže je individuální pro každého pacienta a může být dále sdílen v rámci týmu společně se záznamy iEEG. Výjimku tvoří standardní montáže skalpového EEG v systému 10–20 nebo 10–10, kde může být rozložení totožné.

Zadávání qEEG hodnot pro vykreslení je prováděno ve formě vektoru, kde pořadí hodnot odpovídá pořadí kanálů v montáži. V rámci vykreslovací funkce jsou do matice se souřadnicemi elektrod zapsány odpovídající hodnoty qEEG a výsledná matice je interpolována (dle nejbližšího souseda) do rastrového obrazu. Rozlišení je voleno tak, aby se do čtverce kontaktu vešel i jeho popisek (pomlčka definuje oddělovač řádku). Přepis popisku z textového řetězce (string) do rastru je prováděn přes ASCII tabulku rastrových symbolů. Tímto způsobem je generována finální RGB matice, která je doplněna panelem barevné škály. Výsledek je exportován ve formě PNG souboru (případně JPEG aj.), čímž je zaručeno jednoduché multiplatformní zobrazení. Samotná funkce v základním nastavení vyžaduje pouze soubor montáže a vektor qEEG dat. Další parametry umožňují např. nastavení rozsahu barevné škály, změnu barevné palety, barvy pozadí apod.

Export schématu v rastrové podobě umožňuje snadné skládání map pro porovnání výsledků jednotlivých analýz, což by ve formě vektorové grafiky bylo velmi obtížné a výpočetně náročné. Taktéž se přímo nabízí zakreslení dynamiky qEEG ve schématické mapě pro časové úseky přímo do videoEEG sekvence. I přes drobné grafické nedostatky se schematické rastrové mapy osvědčily jak v oblasti klinického hodnocení pro svoji jednoduchost, tak i ve snadném vytváření a editaci v programovém zpracování.

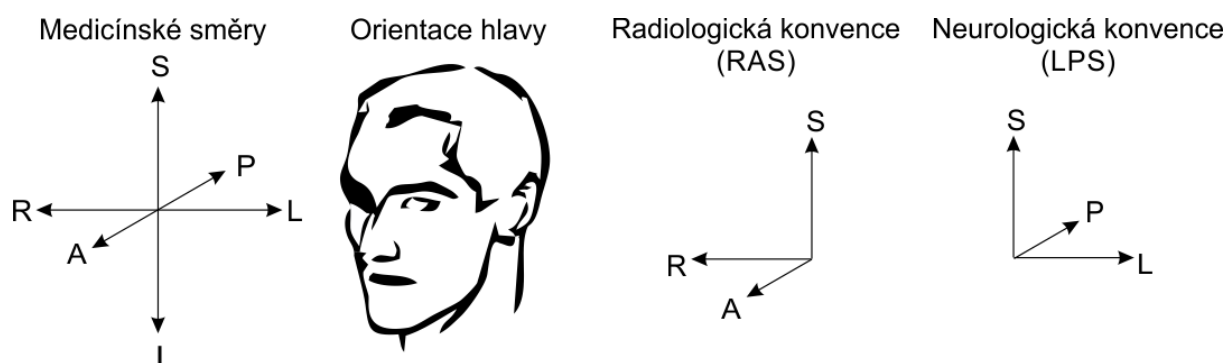
5.2 MULTIMODÁLNÍ ZOBRAZENÍ

Pro klinické využití se zobrazování ve formě map ukázalo méně praktické a vznikl požadavek i vizualizace qEEG hodnocení přímo do mozkových struktur v obrazech magnetické rezonance (MRI). V zásadě jednoduchá úloha nese řadu úskalí a přináší výrazně vyšší nároky na zpracování nejen EEG, ale i tomografických obrazů. Výsledkem jsou multimodální snímky, které současně zobrazují pozici elektrod, jejich qEEG hodnoty a struktury patrné v MRI. V současnosti multimodální obrazy zcela nahrazují schématické mapy pro klinické hodnocení.

5.2.1 ORIENTACE V 3D PROSTORU

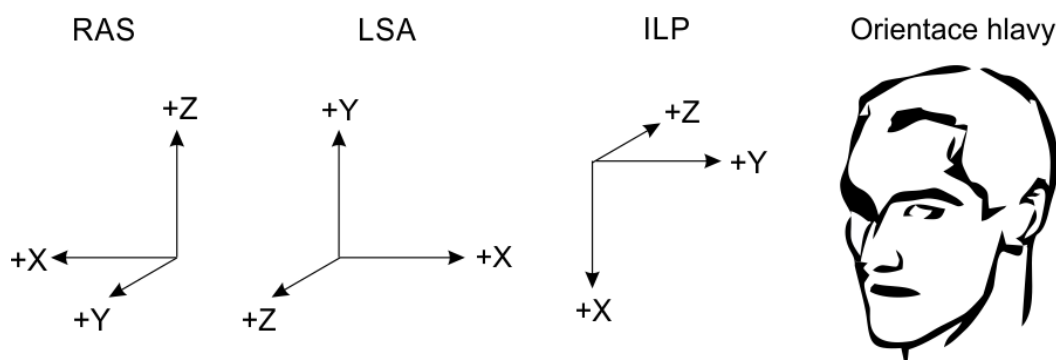
Samotné zobrazení výsledků předchází několik kroků rigidní koregistrace obrazových dat, extrakce pozice elektrod a finální zápis qEEG hodnot do 3D prostoru. Obecně jsou tomografické

obrazy ukládány jako hodnoty měřených intenzit v třírozměrné matici, kde prvek matice tvoří voxel, jehož rozměry nemusí tvořit krychli. Např. obrazy z moderní spirální počítačové tomografie (CT) poskytují rozlišení až 0,42 mm mezi jednotlivými řezy; 1,5 T rezonance cca 2 mm a 3 T 1 mm. Orientace obrazové matice je různá napříč snímacími technikami a jednotlivé řezy tomografu mohou být skládány v různých směrech souřadnicového prostoru; celkem ve 48 kombinacích. Dále existuje tzv. radiologická a neurologická konvence, která mění levou a pravou stranu buď z pohledu pacienta, nebo z pohledu pozorovatele. V klinické praxi je používána zásadně neurologická orientace LPS, tj. zprava doleva, zepředu dozadu a zespoda nahoru; vysvětlení na Obr. 5.3. Bohužel obrazové zpracování naopak často využívá RAS zobrazení.



Obr. 5.3: Orientace pacienta v třírozměrném prostoru. Z 48 možných kombinací je v klinické praxi používáno zobrazení v LPS orientaci. Radiologické RAS orientaci je využíváno zejména v SPM (Statistical Parametric Mapping) nástrojích a *analyze* formátu. Vysvětlivky: R-pravá, L-levá, A-anterior, P-posterior, S-superior, I-inferior.

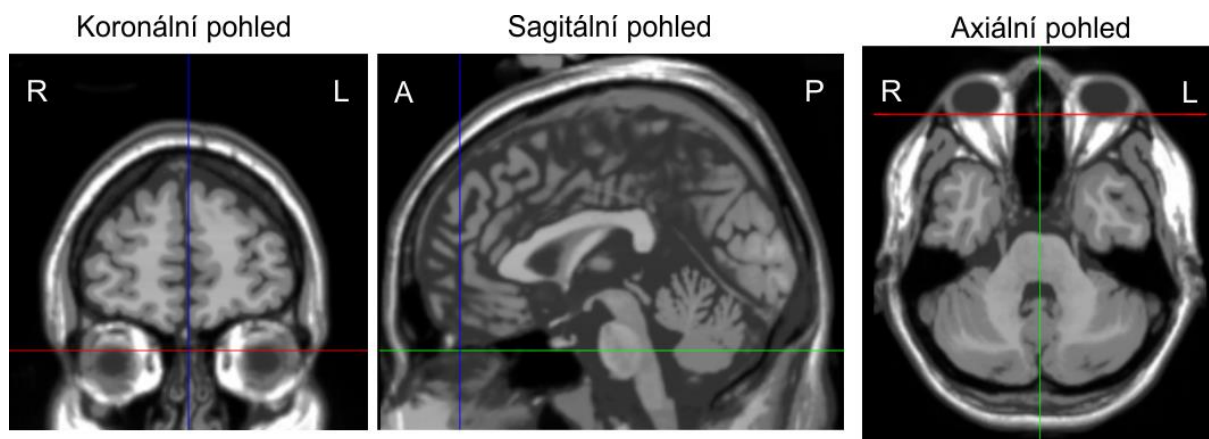
Indexování prvků matice v kartézské soustavě $[x; y; z]$ se liší napříč programy, čímž se dále komplikuje transformace a projekce řezů. Například první pixel $[1; 1; 1]$ obrazu v MATLAB je z pohledu pacienta nad jeho pravým okem, ale ve standardních kartézských souřadnicích u pravé strany zátýlku, Obr. 5.4.



Obr. 5.4: Směry ve vztahu ke kartézským souřadnicím. RAS konvence je využíváno v některých nástrojích pro pokročilé zpracování; LSA odpovídá běžně užívané konvenci kartézských souřadnic. Indexace matice v programu MATLAB odpovídá orientaci ILP. Vysvětlivky: R-pravá, L-levá, A-anterior, P-posterior, S- superior, I-inferior

Konvenční zobrazování jednotlivých řezů tomografu je prováděno v axiální (vodorovné) rovině s orientací nosu nahoru, pravá hemisféra vlevo; koronálně nosem k pozorovateli, pravá

hemisféra vlevo a sagitálně nosem směřujícím vpravo. Tedy jednotlivé řezy z obrazové matice musí být vhodně projektovány do roviny pozorovatele, Obr. 5.5. Používání odlišných souřadných systémů a nejednotnost ve formátu ukládání dat může být zdrojem chybných transformací, projekcí řezů a překlopením zejména pravé a levé strany. Z tohoto důvodu najdeme v protokolech tomografických měření umístění referenční značky např. na pravé ucho pacienta, aby se zabránilo záměně mezi radiologickou a neurologickou konvencí. Na zavedených radiologických odděleních se nicméně používá jen výjimečně. Aby nedocházelo k chybným vykreslením dat, využívá se v praxi DICOM obrazů, které ve své hlavičce nesou informaci i o poloze pacienta a transformacích. Bohužel analytické nástroje s tímto formátem neumí dostatečně a efektivně pracovat a DICOM data jsou tak vhodná pouze pro prohlížení. DICOM standard se postupně vyvíjí, ale současná verze 3.20 není úplně zpětně kompatibilní s předchozími verzemi. Pokud tedy některé nástroje s DICOM formátem pracovat umí, není také zaručeno korektní zobrazení. Nelze tedy než dodat, že při přípravě obrazových dat a jejich projekci je potřeba věnovat zvláštní pozornost správné orientaci souřadného prostoru a vizuálně překontrolovat výsledné obrazy.



Obr. 5.5: Standartní projekce řezů v LPS orientaci. Koronární řezy postupují od obličeje po zátylek, sagitální od pravého k levému uchu a axiální od brady k temeni. Vysvětlivky: R-pravá, L-levá, A-anterior, P-posterior.

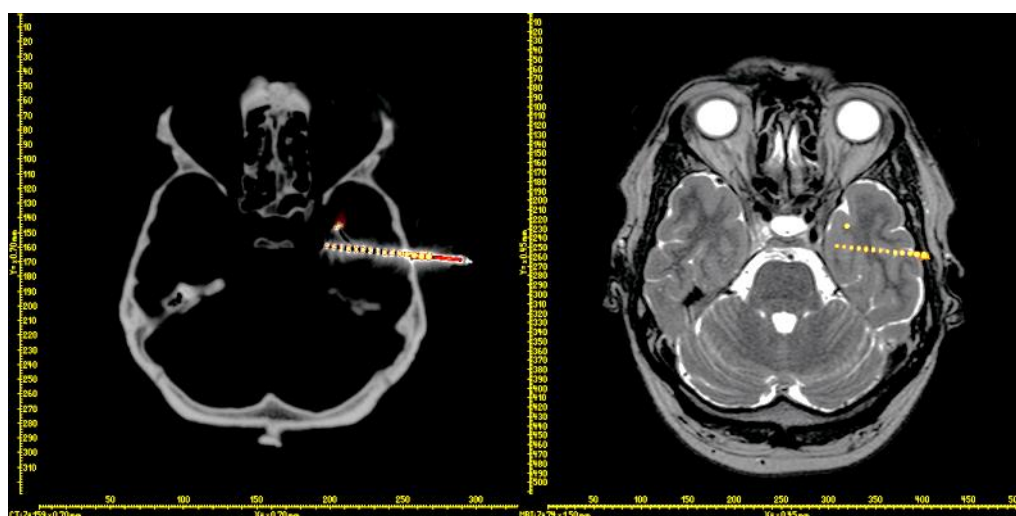
5.2.2 RIGIDNÍ KOREGISTRACE

Při snímání tomografických obrazů nelze zajistit, aby pacient ležel přesně v souřadném prostoru. Výsledné obrazy jsou tedy radiologem ručně transformovány (posunuty a natočeny) tak, aby pozice hlavy odpovídala co nejvíce zavedeným konvencím pro extrakci řezů v axiální, koronární a sagitální rovině. Výjimku tvoří specifické protokoly, které např. potřebují zobrazit amygdalo-hipokampální strukturu v jediném axiálním řezu a hlava pacienta je zdánlivě zakloněná v asi 45° úhlu. Pro počítačové zpracování je mnohdy ruční srovnání souřadnic nedostatečné a hlava je tedy zarovnána dle referenčního MNI-modelu (Montreal Neurological Institute). MNI-model byl sestaven z 241 MRI sekvencí různých euro-amerických pacientů, což vytvořilo referenční pravděpodobnostní souřadnicový systém, který nahradil dřívější Talairach model jediné osoby (Evans a kol., 1993). Pro potřeby studií zaměřených na volumetrická porovnání

mozků je MNI model využíván také pro normalizaci velikosti mozků; v této práci je využíván pouze k zarovnání polohy hlavy.

Implantace nitrolebních elektrod je pečlivě plánována zejména pro stereotakticky zaváděné hloubkové elektrody. Na hlavu pacienta v narkóze je kostními šrouby připevněna referenční konstrukce, která zároveň tvoří stereotaktický souřadnicový prostor. Preoperační MRI tak poskytuje přesné zacílení mozkových struktur a cév. Nicméně při zavádění částečně pružných elektrod může dojít k mírným odchylkám směru a při kraniotomii také k posunu celého mozku vlivem sesedání (odtoku likvoru). Z tohoto důvodu je prováděno postimplantační CT, které zobrazí přesnou polohu elektrod v lebce.

CT obraz má logicky jinou velikost a rozlišení voxelů než MRI a orientace hlavy je v obrazech zcela odlišná. Pro totožné zarovnání obou snímků (rigidní koregistraci) je využíváno nástroje, který na referenční již normalizovaný MRI obraz rovná CT obraz tak, že je hledána nejmenší odchylka rigidních bodů (minimalizace chyby). Tímto způsobem jsou srovnány oba obrazy přes sebe a interpolovány na stejné rozlišení. Kovové elektrody mohou být posléze jasovou segmentací extrahovány z CT a zakresleny do MRI multimodálního obrazu, Obr. 5.6. Paleta se stupni šedi je doplněna o červenožlutou škálu, čímž lze získat zvýraznění elektrod.



Obr. 5.6: Rigidní koregistrace CT a MRI. Rentgenové záření CT (vlevo) dobře vykresluje kosti (lebku) a kovové elektrody. Naopak MRI zobrazuje měkké tkáně obsahující velké množství vody. Žluto-červenou barvou jsou zvýrazněny kontakty implantované elektrody.

Pravděpodobně nejrozšířenějším nástrojem pro zpracování tomografických snímků je Statistical Parametric Mapping (SPM) toolbox⁷ pro MATLAB, v současné verzi 8. SPM obsahuje velké množství nástrojů podporované velkou odbornou komunitou. Součástí SPM je i normalizace obrazů (ekvivalent MNI) a funkce rigidní koregistrace. Zásadní limitací celého nástroje je práce v RAS souřadnicích a práci se soubory ve formátu *analyze* nebo novějším *NIfTI*.

⁷ University College in London (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)

Analyze formát (*.img + *.hdr) neobsahuje informace o orientaci a je automaticky předpokládána RAS, nástupce NIFTI formát (*.nii) již obsahuje informaci o radiologické/neurologické konvenci RAS/LAS, ale drží stejnou strukturu a velikost hlavičky analýze formátu. Tím bohužel není zaručena kompatibilita a ne vždy se daří data úspěšně konvertovat mezi sebou a DICOM formáty. Výsledky SPM analýz posléze musí být reorientovány pro kliniky do LPS souřadnic.

Vhodným nástrojem pro import DICOM dat, transformaci do RAS a export do analýze formátu, se ukázal být BioimageSuite⁸ verze 3.2beta. Jedná se o modulární komplexní software umožňující kompletní zpracování tomografických dat, jejich úpravy včetně koregistrací apod. Výpočet pomocí SPM se subjektivně jeví jako přesnější a výpočetně rychlejší. Užitečnost BioimageSuite bude ukázána později i přes jeho velké množství programových chyb a občasné nestability. Celý postup koregistrace obrazů lze shrnout v těchto krocích:

BioimageSuite

1. Import DICOM obrazů (MRI, CT)
2. Reorientace do RAS souřadnic
3. Interpolace MRI na menší rozměr voxelu (0,5 mm)
4. Export do *analýze* formátu

SPM

5. Normalizace souřadnic MRI dle MNI-modelu
6. Rigidní koregistrace CT na referenční normalizované MRI

BioimageSuite

7. Vizuální kontrola orientace

5.2.3 SOUŘADNICE ELEKTROD

Stereotaktické souřadnice jednotlivých kontaktů elektrod nejsou vyžadovány v klinické praxi. Pro diagnostické účely se klinik spokojí pouze s koregistrovanými snímky a pořadí kontaktů si ručně odpočítá. Pro zakreslení hodnot qEEG je ale nezbytná přesná pozice kontaktů jednotlivých kanálů iEEG. Rentgenové záření (RTG) procházející přes kovové elektrody způsobuje brzdné záření a vznik tzv. paprscitých artefaktů, které znemožňují použití automatických rozpoznávačů. Ostatně i při identifikaci konkrétního kontaktu by bylo nutno definovat jeho vztah k montáži.

Již zmíněný BioimageSuite obsahuje nástroj editoru elektrod, který provádí projekci 3D rekonstruovaného obrazu s libovolným natočením. Pozicí kurzoru myši lze ručně identifikovat přibližné rovinné souřadnice kontaktu a program již v hloubce sám identifikuje zbývající souřadnici. Přesná pozice kontaktu je hledána aproximací Gaussovské koule (s nastavitelnými rozměry), jejíž střed odpovídá hledaným souřadnicím. Tento postup je odolný vůči RTG

⁸ Yale University School of Medicine (<http://www.bioimagesuite.org>)

artefaktům a nalezne neoptimálnější střed kontaktu. Další užitečnou funkcí je automatické zarovnání hloubkových elektrod a ECoG polí (grid). V editoru lze ručně definovat počet elektrod a případně tvar pole, ručně definovat pozici několika kontaktů a posléze zapnout automatické nalezení zbývajících. Tímto způsobem lze nalézt koordináty stovky kontaktů v řádu desítek minut. Souřadnice kontaktů lze snadno exportovat v textové podobě a začlenit do souboru montáže. Postup lze opět popsat v několika krocích:

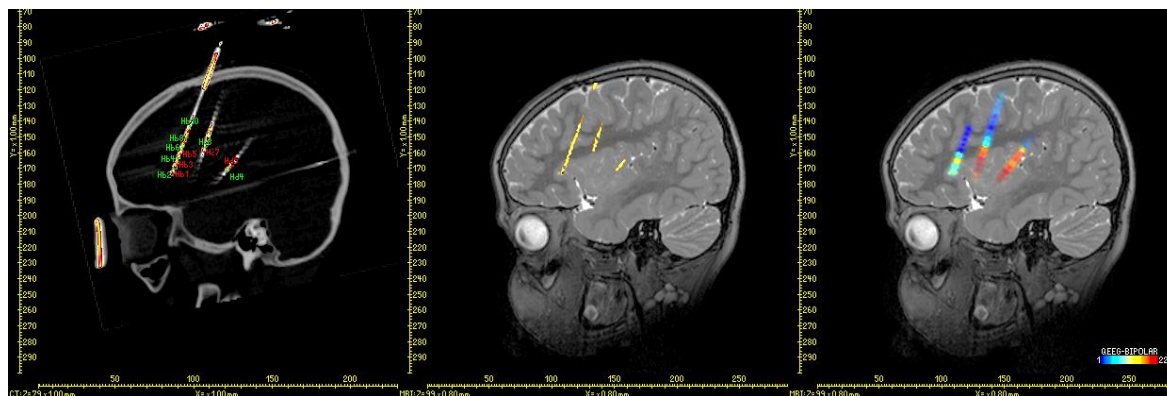
BioimageSuite

1. Prahování koregistrovaného CT (doporučený práh dle manuálu 3 000–3 500)
2. Vytvoření montáže v editoru souřadnic
3. Přiřazení jednotlivých kontaktů k montáži
4. Export souřadnic do ASCII formátu

5.2.4 FÚZE OBRAZŮ

Předzpracované koregistrované obrazy zarovnané do normalizovaných souřadnic jsou pouze podkladem a fúze požadovaných dílčích informací probíhá odděleně. Ačkoliv existují nástroje umožňující průniky různých obrazů a jsou i součástí SPM nebo BioimageSuite (MRI + fMRI, MRI + PET, SISCOM atd.), jejich nastavení je většinou složité a musí být prováděno individuálně pro každého pacienta. Z tohoto důvodu byly vytvořeny vlastní MATLAB funkce, které odpovídají konkrétním požadavkům a lze je začlenit do vytvořeného systému analýz. Všechny obrazové podklady a montáže jsou uloženy v rámci struktury jediného MATLAB-souboru (*.mat), což umožňuje snadné sdílení koregistrovaných tomografických dat v rámci týmu a vizualizace výsledků může probíhat stejně jako v případě schematických map, kde stačí vložit soubor s podklady pacienta a vektor hodnot qEEG.

Jelikož MATLAB pracuje v souřadném systému odpovídající ILP, obrazová data i souřadnice jsou vhodně transformovány, aby bylo možno využít vhodného indexování v daném prostoru. Výsledné řezy jsou posléze exportovány jako soubor obrazů CT, MRI + elektrody, MRI + qEEG, viz Obr. 5.7. Zjištěné koordináty jednotlivých kontaktů dovolují propojení s montáží a popsání každého kontaktu jeho jménem. To usnadňuje orientaci ve snímcích a pomáhá validaci artefaktů na kontaktech, které leží např. mimo mozkovou tkáň (v kosti, likvoru apod.). Zápis jednotlivých popisků je prováděn tak, aby se navzájem nepřekrývaly a optimálně využívaly prostor kolem elektrod.



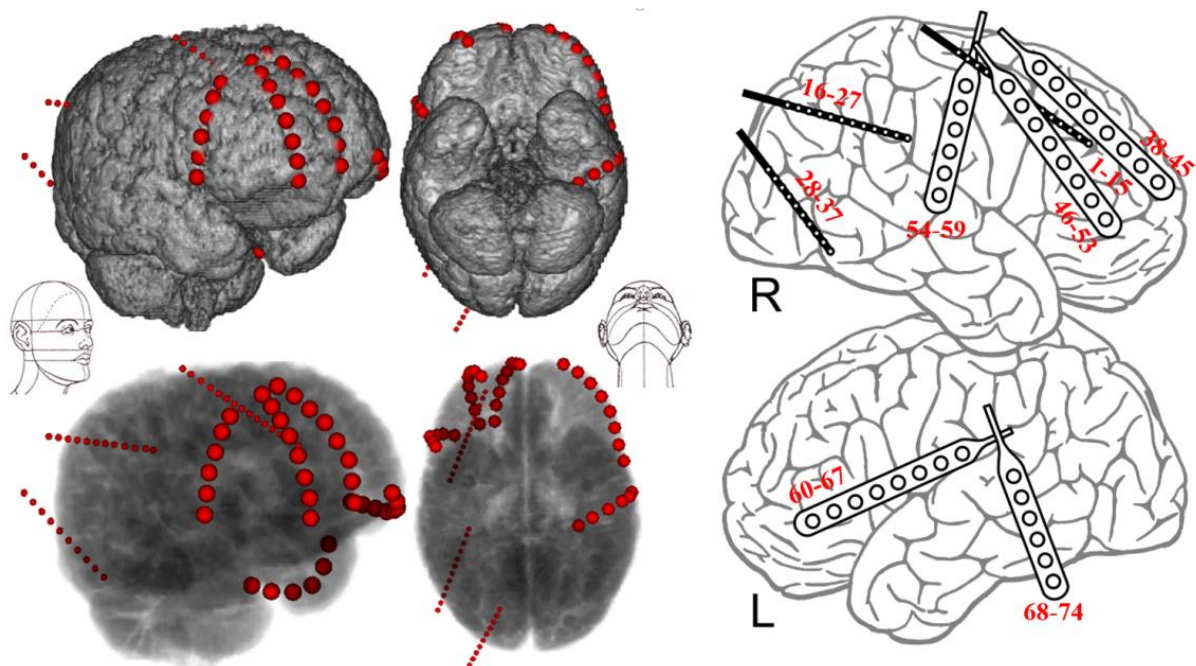
Obr. 5.7: Hromadné multimodální zobrazení CT + montáž, MRI + elektrody, MRI + qEEG v sagitálním řezu.

Zakreslování informací do tomografických obrazů probíhá mísením generovaných masek a obrazu v RGB prostoru s přidaným alfa-kanálem průhlednosti. Hodnoty qEEG jednotlivých kontaktů jsou reprezentovány barvou a zakresleny do MRI jako koule (přepočítáno na velikost voxelu) s rozmazanými okraji dle koordinátů kontaktů. Velikost barevné koule může být měněna v závislosti na typu elektrody (hloubkové/ECOG). V místech, kde se sousední kontakty překrývají je zobrazena barva odpovídající větší hodnotě qEEG. Byla také přidána možnost zapsat libovolný popis k jednotlivým elektrodám, což je výhodné v exportech některých analýz, jako např. číslo klastru interiktálních výbojů, první změny pozorované v rámci počátku záchvatu apod.

V případech, kdy je iEEG analyzováno v bipolární montáži sousedních kontaktů stejné elektrody, jsou montáže, schematické mapy a souřadnice kontaktů automaticky přepočítány. Koordinát bipolárního páru je umístěn do středu meziprostoru.

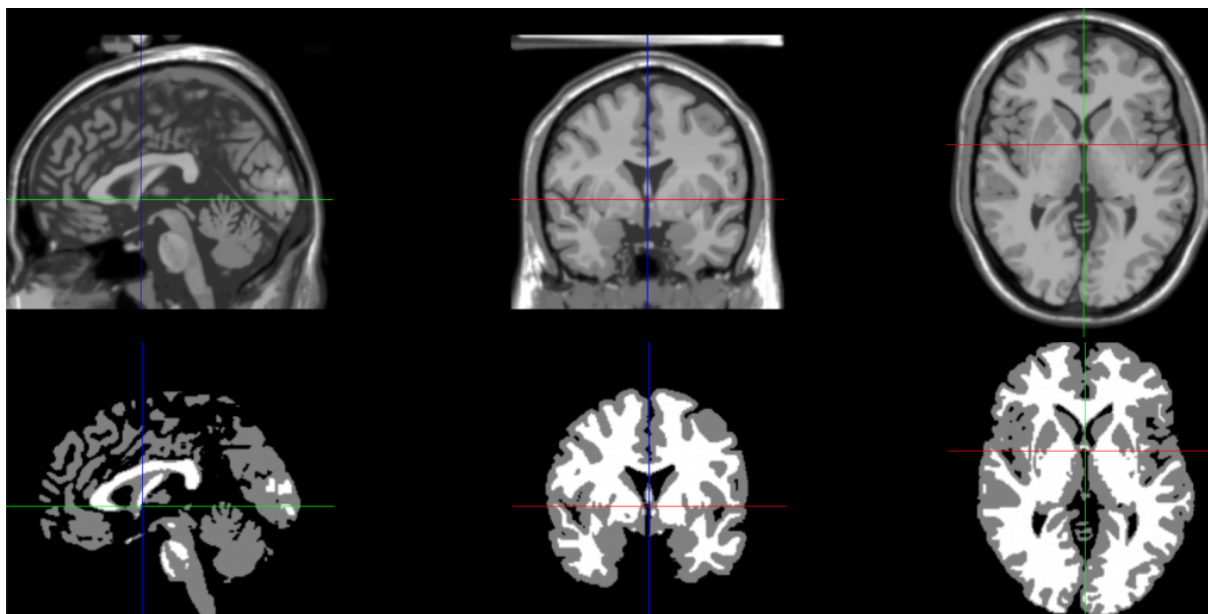
5.2.5 SEGMENTACE MOZKOVÉ TKÁNĚ, TEXTURA POVRCHU

Projekce trojrozměrného modelu může být ve formě poloprůhledného plného objektu nebo ve formě povrchové textury. Pevné kostní tkáně a elektrody lze snadno separovat prahováním CT snímků a poloprůhledný model lebky tak může snadno vytvořit představu o rozmístění elektrod. Snímky MRI ovšem obsahují zejména měkké tkáně s podobnou intenzitou mozku a např. kůže. Zde je tedy zobrazení v prostoru velmi nepřehledné a v podstatě nepřináší užitečnou informaci. V případě stereotaktických elektrod je jejich vztah ke strukturám nejlépe patrný v tomografických řezech. U kortikálních ECoG elektrod položených na povrchu mozku je ale preferován pohled povrchový, který demonstruje pozici kontaktů s mozkovými závitými a rýhami. Rozdíly mezi zobrazením elektrod v poloprůhledném, povrchovém a schematickém modelu mozku jsou na Obr. 5.8.



Obr. 5.8: Příklady zobrazení elektrod ve vztahu k měkkým mozgovým tkáním: povrchový model, poloprůhledný objemový model a schématické zobrazení.

Extrakce mozkové tkáně není možná jednoduchou segmentací na základě intenzit MRI, ale je nutno využít pravděpodobnostních modelů MNI hlavy, které umožňují definovat statistické rozdíly mezi bílou a šedou mozgovou hmotou, likvorem a kostmi lebky. Segmentaci lze provádět např. dle SPM doplňku (DARTEL, „new segment“), který obsahuje ekvivalent MNI-modelu každého typu tkáně. Výsledkem je extrakce binární masky mozkových struktur, která je následně použita na ořez MRI obrazu. Příklad MRI a segmentačních masek je na Obr. 5.9.



Obr. 5.9: Aplikace segmentačního algoritmu na MRI obraz k odlišení šedé a bílé hmoty. Z původního MRI obrazu (nahore) je extrahována oblast zájmu (ROI) šedé a bílé hmoty (dole). Sloučením ROI je získán binární maska mozku.

Kvalita extrakce detailů povrchu mozkových závitů a rýh závisí na rozlišení snímků MRI, typu váhování T1/T2/FLAIR, kontrastu v intenzitě signálů, ale také na náročnosti a detailnosti zpracování odhadu segmentace. Používaný SPM segmentuje jednu MRI sekvenci v řádech desítek minut a poskytuje uspokojivé rozlišení povrchu mozku. Programy jako *FreeSurfer*⁹ používají složitou iterační aproximační metodu, která dokáže vytvořit precizní povrchový model, lokalizovat jednotlivé funkční struktury, ale za cenu celodenní výpočetní náročnosti na současných počítačích s Intel i7 procesorem. Z tohoto důvodu zatím není v disertační práci používán.

Stejně jako při zakreslení qEEG hodnot do tomografických řezů, většina nástrojů podporuje extrakci povrchu mozku do textury. Tyto nástroje naráží na stejné problémy editace nutné k zapsání výsledků qEEG. Byla tedy vytvořena vlastní funkce využívající obrazových MATLAB nástrojů pro extrakci povrchové textury, zobrazení v 3D prostoru a nastavením parametrů kamery (úhel a natočení, projekce, osvětlení, reflexivita povrchu aj.).

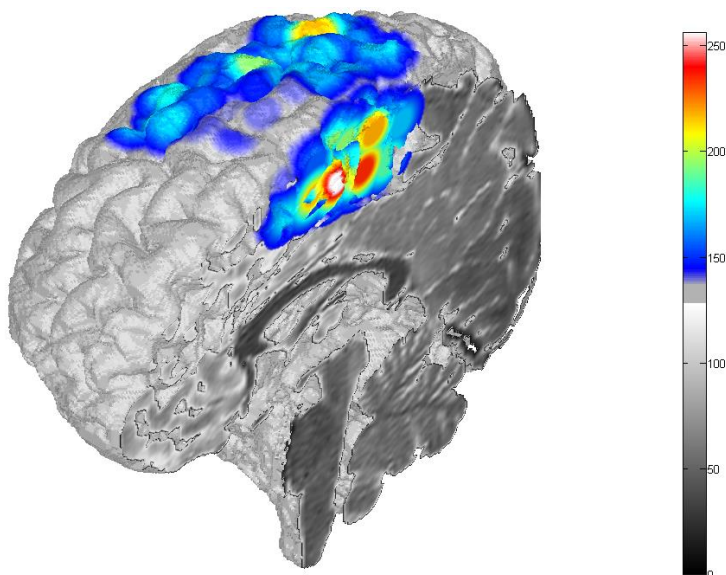
Vstupními daty je třírozměrná matice MRI obrazu, která je násobena ROI maskou mozku. Oproti přímé editaci RGB + alfa pixelů v řezech tomografu, je potřeba pro práci s volumetrickými daty pracovat s hodnotami intenzit, které jsou posléze přiřazeny k barevné paletě (256 bitové). Intenzity MRI snímku jsou normalizovány v rozsahu 0–127, hodnoty qEEG pak v intervalu 128–255. Spojením 128 bitové palety odstínů šedi a 128 bitové barevné palety (upravená „JET“) lze získat barevný prostor pokrývající rozsahem MRI intenzity i qEEG.

⁹Martinos Center for Biomedical Imaging, Charlestown, USA (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>)

Pozn.: Stejný postup je využíván i při vytváření tomografických řezů v předchozí kapitole, ale pro snadnější popis nebyl detailně rozebírán.

Textura povrchu objektu (extrakce funkcí *isosurface*) v rámci ROI je tvořena vertexy (vrcholy), které jsou spojovány hranami a ve výsledku tvoří trojúhelníkové plochy. Barvy jednotlivých dílů nesou stejnou základní barvu, nebo mohou extrapolací přejímat barvu dle intenzity ze zdrojových dat obrazu. Bohužel povrch mozku je definován rozhraním na ROI s nulovou hodnotou okolí. Automaticky přiřazená barva tak odpovídá v průměru polovině intenzity MRI nebo qEEG hodnot. Tento problém byl vyřešen přímou editací barvy vertexů definované souřadnicemi (x ; y ; z). Barva povrchu je nastavena jako 50% šedá a barvy v případě řezů jsou přebírány z původních MRI intenzit. Samostatný problém ale tvoří zakreslení qEEG hodnot.

Pozice zejména ECoG kontaktů vlivem posunu mozku během kraniotomie nemusí přiléhat přímo k povrchu mozku (textuře) a mohou tedy ležet i mimo ROI. Obdobně, jako bylo použito Gaussovské koule pro zakreslení barevné hodnoty do tomografických řezů, je definována i barva textury. Matematický předpis koule v kombinaci s koulí alfa-kanálu průhlednosti dovoluje přímý výpočet hodnoty barvy textury dle qEEG pouhým zadáním souřadnic vertexů. Lze tedy velmi rychle editovat barvu textury bez nutnosti kompletního překreslení objektu (*re-rendering*). Tento způsob přímé úpravy textury dovoluje velmi rychlou editaci a tvorbu také videosekvencí: čas potřebný na vykreslení textury je cca 30 sekund, editace barvy textury vyžaduje pouhé 4 sekundy. Příklad výsledku je uveden na Obr. 5.10.



Obr. 5.10: Příklad zobrazení povrchu mozku s hodnotami qEEG v prostředí MATLAB. Povrchová textura byla extrahována z ROI segmentační masky mozku. Barva vertexů je použita 50% šedá, textury v řezu byly extrahovány z originálních MRI snímků a koule kolem souřadnic kontaktů definují barvu textury v jejím okolí dle qEEG hodnot. Panel palety barev demonstruje přiřazení barev dle hodnot intenzity objektu v 256 bit škále.

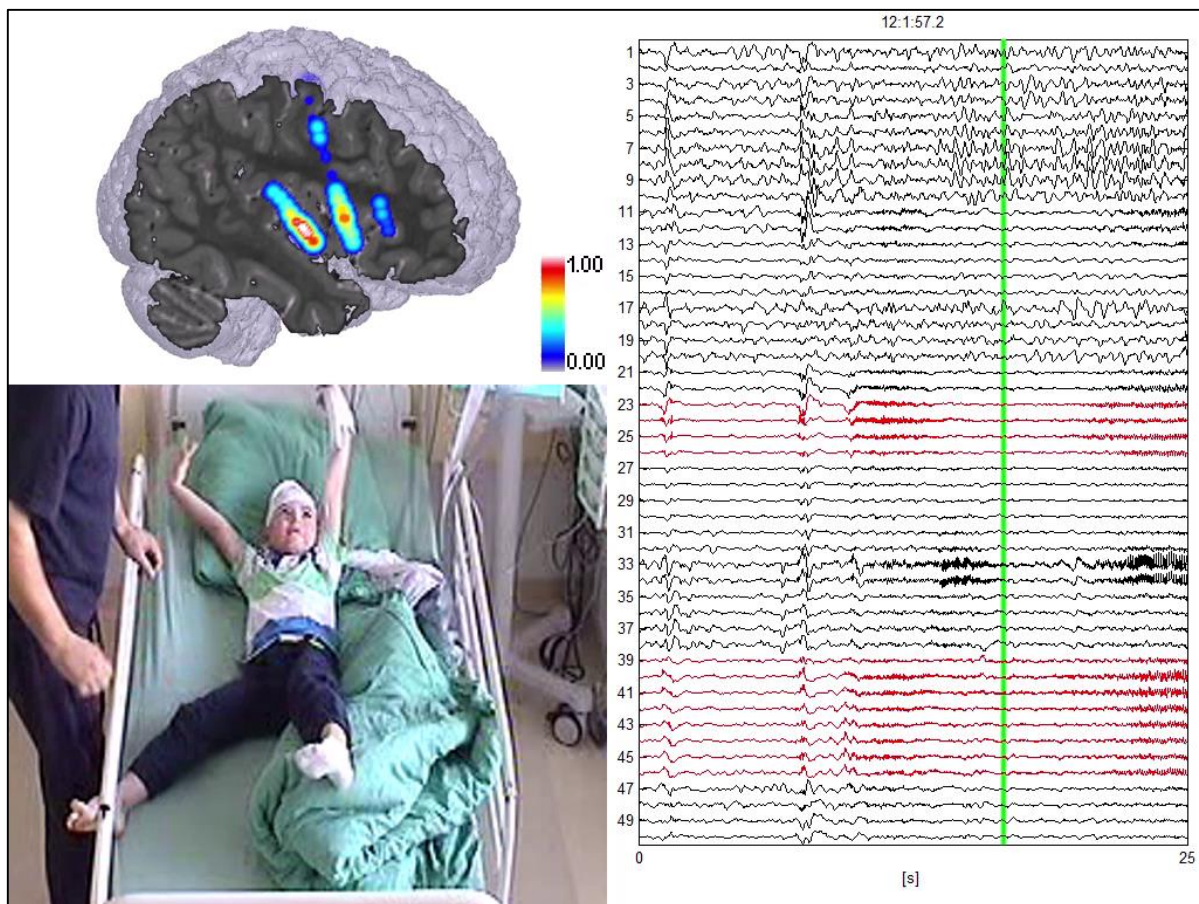
Pro úplnost lze uvést, že vykreslovací funkce (renders) v prostředí MATLAB využívají zobrazovací soustavu LPS, ačkoliv maticový zápis dat je prováděn v ILP soustavě. Obrazová data proto musejí být znova transformována do vhodné podoby. Součástí samotných vykreslovacích funkcí jsou i další obrazové úpravy, které pomocí morfologických a interpolačních technik zlepšují finální výsledek. Pro správné usazení výsledné 3D projekce je nutno definovat střed objektu a úhel zorného pole kamery (zoom), což se může měnit v závislosti na velikosti, natočení a ořezu vykreslovaného mozku. Tyto kroky jsou zásadní pro generování videosekvencí.

5.3 VIDEOSEKVENCE

Tvorba animací a videosekvencí využívá výše popsaných metod zobrazení výsledků. Hodnoty qEEG mohou být závislé na čase (např. pravděpodobnost záchvatu, energie iEEG, dynamika klastrů) a je vhodné je pro např. edukativní účely vykreslovat ve videosekvencích. Jednotlivé videosnímky jsou generovány ve formě schematických map nebo 3D modelu a postupně jsou dle odpovídajících časových značek sestaveny do sekvencí. V případě trojrozměrného modelu je možno pro každý snímek nastavit pozici kamery (úhel, natočení, zoom) a také měnit rovinu řezu mozkiem. Tak lze získat poutavou animaci zobrazující plynulé prohlížení celého objektu a nahlízet i do hlubokých struktur mozku.

Výslednou sekvenci lze převzorkovat na počet snímků za sekundu (fps) odpovídající videoEEG a dle časových značek synchronizovat výsledky analýzy s např. videozáznamem záchvatu. Tvorba výsledných animací je pak sestavena individuálně a může obsahovat i vyobrazené kanály iEEG, př. na Obr. 5.11. Tento způsob multimodálního zobrazení je ovšem náročný na přípravu a jeho používání je především určeno k veřejné prezentaci výsledků celé skupiny na konferencích apod. Pro méně technicky zdatné posluchače poskytují animace názornou ukázkou analytických technik a jejich využití v epileptologii a usnadňují pochopení a interpretaci dynamických procesů uvnitř mozku.

Existují i práce, které publikovaly užitečnost hodnocení ECoG pomocí vizuálního sledování energie v gama pásmu iEEG a její projekci na povrchu kortexu. Neurologické hodnocení videozáznamu významně zlepšilo senzitivitu hodnotitele pro lokalizaci počátku záchvatu a SOZ (Lee a kol., 2013). Obdobné využití multimodálního zobrazení je tedy připraveno i v rámci této disertační práce a bylo nabídnuto spolupracujícím klinikům pro hodnocení iEEG.



Obr. 5.11: Příklad snímku videosekvence zobrazující v reálném čase průběh záchvatu pacienta s inzulární epilepsií. Z videoEEG je patrná šermířská postura, 3D model zobrazuje pravděpodobnost záchvatu dle ADTF analýzy s maximem v inzule v korelaci s iEEG signálem (referenční zapojení, horní propust >2 Hz).

6 ZÁVĚREČNÉ SHRNUÍ

Epileptologie je vědním oborem zkoumajícím nejčastější chronické onemocnění mozku, které je charakterizované výskytem spontánních a opakovaných záchvatů. Podstata vzniku choroby není dostatečně objasněná a její způsob léčby je spíše zaměřen na farmakologickou léčbu projevů, nežli na odstranění samotné příčiny onemocnění. Farmakologická léčba není vždy úspěšná a alternativní variantou pro pacienty s intraktabilní epilepsií může být epileptochirurgická léčba. Chirurgické odstranění epileptogenní zóny vede k vyléčení pacienta a vymizení záchvatů. Bohužel hranice této zóny se definují jen velmi obtížně a mohou se překrývat s elokventními oblastmi, jejichž poškození by způsobilo trvalé následky na kognitivních funkcích pacienta. V řadě případů je však obtížné epileptogenní zónu identifikovat. Nejpřesnější funkční metodou, která umožňuje zpřesnění lokalizace epileptogenní zóny, je elektrofyziologické snímání mozkové aktivity pomocí invazivních nitrolebních elektrod iEEG. Signály jsou hodnoceny lékařem vizuálně, avšak výsledek hodnocení závisí na subjektivním názoru neurologa a zejména jeho zkušenostech. V lidských silách není prohlížení kontinuálního týdenního záznamu několika desítek až stovek kanálů a vizuální hodnocení je směřováno zejména na iktální úseky. Zrakové hodnocení multikanálových dlouhodobých záznamů v trvání dnů až týdnů je velmi komplikované a časově náročné. Při jejich hodnocení se pozornost zaměřuje především na hodnocení záchvatů a vybraných úseků v období mezi záchvaty.

Cílem disertační práce bylo vytvoření nástrojů, které by umožnily v některých ohledech zastoupit klinika v hodnocení dlouhodobých interiktálních úseků iEEG, zobjektivizovat a případně zpřesnit lokalizaci oblasti počátku záchvatu, a pomoci tak i zvýšit výtěžnost iEEG vyšetření. Práce se nezaměřovala pouze na vytvoření objektivního analytického systému, ale pokusila se proniknout i do podstaty onemocnění a odhalit nové poznatky v charakteru a funkční organizace epileptické sítě. Praktickým výstupem popisu organizace epileptických zón je nalezení specifických ukazatelů, které napomáhají lokalizovat potencionálně epileptogenní či epileptiformní oblasti. Jejich obtížná identifikace z pouhého vizuálního hodnocení způsobuje přehlížení a jejich ponechání může způsobovat přetrvání nebo recidivu záchvatů. Nahlížení na epilepsii jako na fokální onemocnění je již zastaralé a v současnosti převládá názor, že se jedná o složité funkční onemocnění mozku, které je tvořeno komplikovanou epileptickou sítí. Narušení klíčových uzlů sítě může vést k vymizení záchvatů i při nekompletní resekcii epileptogenní zóny. Na tento fenomén se zaměřily kapitoly odhalující funkční organizaci iritační zóny a také metoda lokalizace oblasti počátku záchvatu, která je založená na popisu konektivity mezi kanály a její změny během záchvatu. Celou práci pak dotváří vytvořené vizualizační nástroje, které umožňují zobrazení výsledků do klinicky srozumitelné formy.

Vytvoření vlastního přístupu k detekci interiktálních epileptiformních výbojů (IED) umožnilo jejich robustní identifikaci, a to i za předpokladu nízkého odstupu signálu od šumu. Algoritmus založený na identifikaci úseků signálu, které se statisticky odchyľují od modelu aktivity pozadí, umožňuje detekci i nízkovoltážních IED, které jsou pro nízkou specifičitu během vizuálního hodnocení přehlíženy. Těchto výbojů je ovšem až trojnásobně více, nežli je schopen

klinik zrakem odhalit, což poskytuje významné zlepšení v kvantitativním hodnocení jednotlivých kanálů automatickým systémem. Statistické modelování aktivity pozadí přináší nejenom vysokou senzitivitu detekce, ale bylo prokázáno, že i selektivita detekce je ve srovnání s konkurencí na výborné úrovni. Dále byla provedena dodatečná analýza zdrojů falešných detekcí, která odhalila u poloviny chybně detekovaných výbojů tvar IED po dekompozici PCA. Tvar těchto IED byl narušen charakterem aktivity pozadí a klinici tedy výboje při vytváření zlatého standartu přehlíželi. Selektivita detekce je tedy v reálných podmínkách mnohem vyšší, nežli na testované referenční databázi. Jediným omezením algoritmu je vznik falešných detekcí např. v senzomotorických oblastech, kde charakteristika EEG aktivity je popisována mí-rytmem a beta oscilacemi, které jsou tvořeny aktivitou tvarově srovnatelnou s IED. Jen pro ilustraci, klinici během detailního hodnocení 70 minutového 15 kanálového iEEG označili přibližně 2 000 výbojů a doba strávená hodnocením signálů v součtu překročila den. U některých analyzovaných pacientů s implantací 128 elektrod bylo v kontinuálním záznamu detekováno více než $6 \cdot 10^6$ IED. Je tedy zřejmé, proč se klinické hodnocení omezuje jen na popis signálů označením přítomnosti IED v kanálech a jak významnou roli hraje vytvoření spolehlivého detektoru. Objektivní automatické hodnocení i přes chyby umí výskyt IED kvantifikovat a přesněji definovat iritační oblast.

Vykreslení průměrného tvaru grafoelementů umožňuje jejich vizuální validaci a vyřazení kanálů s falešnými detekcemi. Samotná funkce detektoru je volně dostupná a je poskytnuta spolu s referenční databází dalším autorům na webových stránkách¹⁰. Své místo si již našla i v analýze animálních modelů epilepsie a je kladně hodnocena její jednoduché a spolehlivé použití. Výsledky práce, které se zaměřovaly na detekci a analýzu IED, byly publikovány v Janca a kol. (2014). Základ statistického modelování aktivity pozadí z IED detektoru bylo použito i pro detekci vysokofrekvenčních oscilací HFO.

Identifikace nízkovoltážních IED poskytla základ pro popis organizace epileptické sítě zejména pak částí iritační zóny. Pseudonáhodný výskyt IED nese informaci o jejich prostorové distribuci a trasách propagace. Byl vytvořen nástroj, který parametrizuje prostorový profil šíření IED a separuje (dekomponuje) opakující se charakteristické složky na základě analýzy vlastních komponent (PCA). Dle společných rysů byly jednotlivé IED zařazeny do skupin, tzv. klastrů. V rámci každého klastru byla provedena analýza jeho vlastností: procentuálního výskytu IED, velikosti oblasti propagace a lokalizace lokálních zdrojů, ze kterých se šíří výboje do celých klastrů. Porovnání skupin pacientů s uspokojivým a neuspokojivým pooperačním výsledkem odhalilo klíčové části iritační zóny. Ty mohou ohraničovat epileptogenní zónu a jejich ponechání mimo resekci může způsobovat recidivu záchvatů. Byla stanovena kritická hodnota aktivity klastru, jejíž překročení signalizuje nutnost zahrnutí aktivní oblasti propagace klastru do resekce. Popis iritační zóny pomocí nezávislých klastrů přináší nový pohled na její organizaci a do klinické praxe přidává nový ukazatel epileptogenicity tkáně, čímž vylepšuje cílení chirurgického zákroku a zvyšuje šanci na dobrý pooperační výsledek. Z pohledu funkční organizace byl nalezen asi 50% překryv

¹⁰ isarg.fel.cvut.cz

nejaktivnějších klastrů IED a oblastí počátku záchvatů (SOZ), což napomáhá lokalizaci SOZ již z interiktálních signálů. V současnosti byla zahájena práce na popisu dynamiky klastrů v dlouhodobých záznamech. Předběžné výsledky ukázaly stabilní lokalizaci klastrů, nicméně jejich aktivita se liší napříč stavy spánku a bdění. Tyto rozdíly v některých případech ovlivňují stanovení aktivní oblasti propagace klastrů, které jsou důležité pro plánování rozsahu resekce. Byly také testovány limitace klastrovacího algoritmu na umělých datech iEEG.

Neméně obtížným úkolem bylo vytvoření algoritmu a metodiky pro lokalizaci oblastí počátků záchvatů SOZ. Byla vybrána a modifikována metoda, která umožňuje popsat kauzální vztahy mezi kanály iEEG pomocí průměrné směrové přenosové funkce ADTF. Rozdíly mezi organizací epileptické sítě v preiktálním a iktálním stavu konkrétních pacientů ukazují na oblasti, které se primárně účastní geneze a přenosu záchvatové aktivity. Podmínkou funkčnosti algoritmu je pravděpodobně implantace elektrod přímo do epileptogenní oblasti. V opačném případě je pouze snímána propagovaná aktivita a ADTF algoritmus selhává. Pilotní výsledky naznačují, že fokální SOZ je charakteristická poklesem přenosu ADTF mezi epileptogenní sítí zejména ve vyšších frekvencích gama pásma. Iktální propagovaná aktivita byla pozorovaná v širších oblastech mozku a pravděpodobně prochází přes uzly, které mohou mít během záchvatu zvýšenou konektivitu s okolím. Zatím není provedena detailní studie, zdali je nezbytné zahrnout do resekce i tyto uzly. U pacientů s fokální epilepsií oblasti s poklesem ADTF během záchvatu korespondovaly s klinikem označenými SOZ. Na rozdíl od očekávání by pokles ADTF mohl být významnější pro lokalizaci SOZ, nežli identifikace uzlů, přes které dochází k šíření záchvatové aktivity. Obdobný jev byl pozorován i při analýze směrového přenosu během IED v preiktálních fázích. Výskyt IED snižoval přenos uvnitř iritační zóny, ale oblasti SOZ vykazují toto snížení jen minimálně. To by potenciálně signalizovalo, že SOZ může být částečně izolovaná od zbytku epileptické sítě. Popis funkční organizace i dle kauzálních vztahů může v budoucnu napomoci odhalení klíčových prvků sítě a přispívá tím k lepšímu cílení epileptochirurgické léčby.

Všechny zmíněné analytické algoritmy tvoří komplexní systém pro objektivní a kvantitativní hodnocení invazivního EEG. Tyto metody zvyšují výtěžnost iEEG a spolu se zobrazovacími metodami a vlastní fúzí výsledků usnadňují a zkvalitňují předoperační diagnostiku. V současnosti jsou testovány možnosti prospektivního využití těchto metod. Tato disertační práce shrnuje dosavadní výzkum, který není finální a v budoucnu bude dále rozvíjen a rozšiřován tak, aby mohly být vyvinuté algoritmy úspěšně začleněny do předoperačního vyšetření za účelem zkvalitnění diagnostiky a výsledků chirurgické léčby epilepsie.

6.1 BUDOUCÍ CÍLE

Předkládaná problematika není uzavřenou kapitolou analýzy invazivního EEG, ale vytvořila základ pro navazující práce a výzkum. Byly vytvořeny funkční nástroje (detektor interiktálních výbojů, klastrovací algoritmus, popis oblasti počátku záchvatu dle konektivity, vizualizační nástroje), jejichž optimalizace bude probíhat pro konkrétní úlohy a nová patientská

data. Vzniklé nástroje budou sloužit jako základ pro rozsáhlejší klinické studie s využitím technických prostředků číslicového zpracování dat, které lze shrnout v následujících bodech:

- Aplikace algoritmů i na povrchově snímané EEG a vytvoření metodiky pro sledování rozvoje epilepsie např. u pacientů s tuberosní sklerózou.
- Ověření významu klastrů v rámci organizace iritační zóny jako prekursoru epileptogenicity tkáně a pooperační perzistence záchvatů.
- Popis organizace epileptických zón pomocí modelů konektivity a nalezení klíčových uzlů sítě, její dynamiky v preiktálních, iktálních a postiktálních fázích.
- Definice klinického a patofyziologického významu interiktálních výbojů.
- Určení mechanismu spontánního vzniku záchvatů popisem chování oblasti počátku záchvatů ve vztahu k celé epileptické a nervové síti.
- Porovnání výskytu specifické epileptické aktivity (např. vysokofrekvenčních oscilací) ve vztahu k uzlům epileptické sítě, zdrojům výbojů, klastrům aj.
- Definice míry epileptogenicity dle kvantitativního hodnocení EEG ve vztahu k anatomickým strukturám.
- Popis souvislosti výskytu specifické epileptické aktivity s funkčními vyšetřeními fMRI, PET, SPECT aj.

Během spolupráce vznikly paralelní projekty, které souvisejí s léčbou epilepsie a zahrnují např. intraoperační krátkodobé snímání iEEG a přímou mozkovou stimulaci. Zkušenosti nabyté při řešení tématu budou uplatněny i následujícím způsobem:

- Použití a implementace detektoru výbojů a klastrování pro použití v reálném čase během intraoperační kortikografie pro přesnější vymezení rozsahu resekce během jednodobých zákroců.
- Lokalizace epileptogenní zóny pomocí klastrování spontánních interiktálních výbojů jako náhrada za elektricky vystimulovanou odpověď epileptické tkáně (Single-pulse stimulation response)
- Termografická kontrola tepelných účinků během přímé mozkové stimulace pro mapování elokventního kortexu.

REFERENCE

- Acir N, Oztura I, Kuntalp M, Baklan B, Guzelis C (2005) Automatic detection of epileptiform events in EEG by a three-stage procedure based on artificial neural networks. *IEEE Trans Biomed Eng* 52: 30-40.
- Alarcon G, Garcia Seoane JJ, Binnie CD, Martin Miguel MC, Juler J, Polkey CE, et al. (1997) Origin and propagation of interictal discharges in the acute electrocorticogram. Implications for pathophysiology and surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Brain* 120 (Pt 12): 2259-82.
- Asano E, Muzik O, Shah A, Juhász C, Chugani DC, Sood S, Janisse J, Ergun EL, Ahn-Ewing J, Shen C, Gotman J, Chugani HT (2003) Quantitative interictal subdural EEG analyses in children with neocortical epilepsy. *Epilepsia* 44:425-34.
- Astolfi L, Cincotti F, Mattia D, Marciani MG, Baccala LA, de Vico Fallani F, Salinari S, Ursino M, Zavaglia M, Ding L, Edgar JC, Miller GM, He B, Babiloni F (2007) Comparison of different cortical connectivity estimators for high-resolution EEG recordings. *Hum Brain Mapp* 28:143-57
- Avoli M, de Curtis M, Köhling R (2013) Does interictal synchronization influence ictogenesis? *Neuropharmacology* 69:37-44.
- Balach J (2012a) Analýza intraoperačních ECoG záznamů pacientů s TLE. Diplomová práce, Fakulta elektrotechnická, ČVUT v Praze.
- Balach J, Jezdik P (2012b) Odhalování technických artefaktů ve vícekanálovém ECoG záznamu. 20th Annual Conference Proceeding's Technical Computing Bratislava 2012, 11.
- Barkmeier DT, Shah AK, Flanagan D, Atkinson MD, Agarwal R, Fuerst DR, Jafari-Khouzani K, Loeb JA (2012) High inter-reviewer variability of spike detection on intracranial EEG addressed by an automated multi-channel algorithm. *Clin Neurophysiol* 123:1088-95.
- Bautista RE, Cobbs MA, Spencer DD, Spencer SS (1999) Prediction of surgical outcome by interictal epileptiform abnormalities during intracranial EEG monitoring in patients with extrahippocampal seizures. *Epilepsia*, 40:880-90.
- Bautista RE (2013) On the nature of interictal epileptiform discharges. *Clin Neurophysiol* 124:2073-4.
- Blanco S, Garcia H, Quiroga RQ, Romanelli L, Rosso OA (1995) Stationarity of the EEG series. *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE* 14:395-99.
- Boril T, Sovka P (2013) Autoregressive causal relation: Digital filtering approach to causality measures in frequency domain. *Digital Signal Processing* 23:1756-66.
- Bourien J, Bartolomei F, Bellanger JJ, Gavaret M, Chauvel P, Wendling F (2005) A method to identify reproducible subsets of co-activated structures during interictal spikes. Application to intracerebral EEG in temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 116:443-55.
- Bragin A, Wilson CL, Engel Jr. J (2000) Chronic epileptogenesis requires development of a network of pathologically interconnected neuron clusters: a hypothesis. *Epilepsia* 41:S144-S152.
- Brázdil M, Hadač J, Marusič P (2011) Farmakorezistentní epilepsie. Triton.
- Brinkmann BH, Bower MR, Stengel KA, Worrell GA, Stead M (2009) Large-scale electrophysiology: acquisition, compression, encryption, and storage of big data. *J Neurosci Meth* 180:185-192.
- Brookes MJ, Mullinger KJ, Stevenson CM, Morris PG, Bowtell R (2008). Simultaneous EEG source localisation and artifact rejection during concurrent fMRI by means of spatial filtering. *Neuroimage*, 40:1090-1104.
- Bullmore E, Sporns O (2009) Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience* 10:186-98.
- Buzsáki G, Anastassiou CA, Koch C (2012) The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews Neuroscience*, 13:407-20.
- Chan AM, Sun FT, Boto EH, Wingeier BM (2008) Automated seizure onset detection for accurate onset time determination in intracranial EEG. *Clinical Neurophysiology*, 119:2687-96.
- Callenbach P, Bouma PA, Geerts AT, Arts WFM, Stroink H, Peeters EA, et al. (2009) Long-term outcome of childhood absence epilepsy: Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsy res*, 83:249-256.

Reference

- Casson AJ, Luna E, Rodriguez-Villegas E (2009) Performance metrics for the accurate characterisation of interictal spike detection algorithms. *J Neurosci Meth* 177:479-87.
- Chassoux F, Devaux B, Landre E, Turak B, Nataf F, Varlet P, Chodkiewicz JP, Daumas-Duport C (2000) Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia A 3D approach to delineating the dysplastic cortex. *Brain* 123: 1733-51.
- Cieslak-Blinowska K, Zygierevicz J, Blinowska KJ (2011) *Practical Biomedical Signal Analysis Using MATLAB*. CRC Press, Boca Raton.
- Cook IA, O'Hara R, Uijtdehaage SH, Mandelkern M, Leuchter AF (1998) Assessing the accuracy of topographic EEG mapping for determining local brain function. *Electroen Clin Neuro*, 107:408-14.
- Crowell RM (1970) Projected effects in focal epilepsy. *Neurology* 20: 414.
- Darvas F, Pantazis D, Kucukaltun-Yildirim E, Leahy RM (2004) Mapping human brain function with MEG and EEG: methods and validation. *NeuroImage*, 23:S289-S299.
- de Curtis M, Avanzini G (2001) Interictal spikes in focal epileptogenesis. *Prog Neurobiol* 63:541-67.
- Ding L, Worrell GA, Lagerlund TD, He B (2007) Ictal source analysis: localization and imaging of causal interactions in humans. *NeuroImage* 34:575-86.
- Dudek FE, Staley KJ (2011a) Seizure probability in animal models of acquired epilepsy: a perspective on the concept of the preictal state. *Epilepsy Res* 97: 324-31.
- Dudek FE, Staley KJ (2011b) The time course of acquired epilepsy: implications for therapeutic intervention to suppress epileptogenesis. *Neurosci Lett* 497: 240-6.
- Duffy FH, Burchfiel JL, Lombroso CT (1979) Brain electrical activity mapping (BEAM): a method for extending the clinical utility of EEG and evoked potential data. *Annals of neurology*, 5:309-321.
- Dumpelmann M, Elger CE (1999) Visual and automatic investigation of epileptiform spikes in intracranial EEG recordings. *Epilepsia* 40:275-285.
- Durka PJ (2004) Adaptive time-frequency parametrization of epileptic spikes. *Phys Rev E* 69:051914.
- Engel JJ, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM (1993) Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel JJ, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, 609-21.
- Engel Jr. J, Bragin A, Staba R, Mody I (2009) High-frequency oscillations: what is normal and what is not? *Epilepsia* 50: 598-604.
- Evans AC, Collins DL, Mills SR, Brown ED, Kelly RL, Peters TM (1993) 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. In *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 1993 IEEE Conference Record*. 1813-7.
- Franke F, Natora M, Boucsein C, Munk MH, Obermayer K (2010) An online spike detection and spike classification algorithm capable of instantaneous resolution of overlapping spikes. *J Comput Neurosci* 29: 127-48.
- Frost JD (1985) Automatic recognition and characterization of epileptiform discharges in the human EEG. *J Clin Neurophysiol* 2:231-49.
- Glajcar R (2011) *Analýza intrakraniálního EEG záznamu*. Diplomová práce, Fakulta elektrotechnická, ČVUT v Praze.
- Golub GH, Heath M, Wahba G (1979) Generalized cross-validation as a method for choosing a good ridge parameter. *Technometrics* 21:215-23.
- Goncharova II, Spencer SS, Duckrow RB, Hirsch LJ, Spencer DD, Zaveri HP (2013) Intracranially recorded interictal spikes: relation to seizure onset area and effect of medication and time of day. *Clin Neurophysiol* 124: 2119-28.
- Gotman J, Gloor P (1976) Automatic recognition and quantification of interictal epileptic activity in the human scalp EEG. *Electroen Clin Neuro* 41:513-29.
- Gotman J (1986) Computer analysis of the EEG in epilepsy. In: Lopes de Silva FH, Storm van Leeuwen W, Remond A (ed) *Clinical applications of computer analysis of EEG and other neurophysiological signals*. Elsevier, Amsterdam, 171-204.
- Gotman J (1999) Automatic detection of seizures and spikes. *J Clin Neurophysiol* 16:130-140.
- Havel T (2012) *Metody včasné detekce záchvatů ze skalpového EEG*. Diplomová práce, Fakulta elektrotechnická, ČVUT v Praze.

- Halford JJ (2009) Computerized epileptiform transient detection in the scalp electroencephalogram: Obstacles to progress and the example of computerized ECG interpretation. *Clin Neurophysiol* 120:1909-15.
- Hytti H, Takalo R, Ihalainen H (2006) Tutorial on multivariate autoregressive modelling. *Journal of clinical monitoring and computing* 20:101-8.
- Huberfeld G, Menendez de la Prida L, Pallud J, Cohen I, Le Van Quyen M, Adam C, et al. (2011) Glutamatergic pre-ictal discharges emerge at the transition to seizure in human epilepsy. *Nat Neurosci* 14: 627-34.
- Hufnagel A, Dumpelmann M, Zentner J, Schijns O, Elger CE (2000) Clinical relevance of quantified intracranial interictal spike activity in presurgical evaluation of epilepsy. *Epilepsia* 41: 467-78.
- Ishijima B (1972) Unitary analysis of epileptic activity in acute and chronic foci and related cortex of cat and monkey. *Epilepsia* 13: 561-81.
- Jacobs J, LeVan P, Chander R, Hall J, Dubeau F, et al. (2008). Interictal high-frequency oscillations (80–500 Hz) are an indicator of seizure onset areas independent of spikes in the human epileptic brain. *Epilepsia* 49: 1893-1907.
- Jacobs J, Kobayashi K, Gotman J (2011) High-frequency changes during interictal spikes detected by time-frequency analysis. *Clin Neurophysiol* 122: 32-42.
- Jacobs J, Staba R, Asano E, Otsubo H, Wu JY, Zijlmans M, Mohamed I, Kahane P, Dubeau F, Navarro V, Gotman J (2012) High-frequency oscillations (HFOs) in clinical epilepsy. *Prog Neurobiol* 98:302-15.
- Janca R, Jezdik P, Cmejla R, Glajcar R, Krsek P, Jahodova A (2011) Seizure Onset Zone Detection and Localization in iEEG Using DTF. In *Medical Measurements and Applications Proceedings (MeMeA), 2011 IEEE International Workshop on* 93-7
- Janca R, Jezdik P, Cmejla R, Krsek P, Jefferys JGR, Marusic P, Jiruska P (2013) Automatic detection and spatial clustering of interictal discharges in invasive recordings. *Medical Measurements and Applications Proceedings (MeMeA)* 219-23.
- Janca R, Jezdik P, Cmejla R, Tomasek M, Worrell GA, Stead M, Wagenaar J, Jefferys JGR, Krsek P, Komarek V, Jiruska P, Marusic P (2014) Detection of Interictal Epileptiform Discharges Using Signal Envelope Distribution Modelling: Application to Epileptic and Non-Epileptic Intracranial Recordings. *Brain topography*, 1-12. (in press)
- Jiruska P, Finnerty GT, Powell AD, Lofti N, Cmejla R, Jefferys JG (2010) Epileptic high-frequency network activity in a model of non-lesional temporal lobe epilepsy. *Brain* 133: 1380-90.
- Jiruska P, Bragin A (2011) High-frequency activity in experimental and clinical epileptic foci. *Epilepsy Res* 97:300-7
- Jiruska P, de Curtis M, Jefferys JGR, Schevon CA, Schiff SJ, Schindler K. (2013). Synchronization and desynchronization in epilepsy: controversies and hypotheses. *J Physiol* 591:787-97.
- Johnston D, Brown TH (1981) Giant synaptic potential hypothesis for epileptiform activity. *Science* 211: 294-7.
- Jung TP, Humphries C, Lee TW, Makeig S, McKeown MJ, Iragui V, Sejnowski TJ (1998) Removing electroencephalographic artifacts: comparison between ICA and PCA. *Neural Networks for Signal Processing VIII* 63-72.
- Kahane P, Landre E, Minotti L, Francione S, Ryvlin, P (2006) The Bancaud and Talairach view on the epileptogenic zone: a working hypothesis. *Epileptic Disord* 8: S16-26.
- Kirsch HE, Robinson SE, Mantle M, Nagarajan S (2006) Automated localization of magnetoencephalographic interictal spikes by adaptive spatial filtering. *Clin Neurophysiol* 117:2264-71.
- Klimesch W (1996) Memory processes, brain oscillations and EEG synchronization. *Int J Psychophysiol*, 24:61-100.
- Krendl R, Lurger S, Baumgartner C (2008) Absolute spike frequency predicts surgical outcome in TLE with unilateral hippocampal atrophy. *Neurology* 71, 413-8.
- Krsek P, Maton B, Korman B, Pacheco-Jacome E, Jayakar P, Dunoyer C, et al. (2008) Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. *Ann Neurol* 63: 758-69
- Lee HW, Youngblood MW, Farooque P, Han X, Jhun S, Chen WC, et al. (2013) Seizure localization using three-dimensional surface projections of intracranial EEG power. *Neuroimage* 83C: 616-26.
- Lehnertz K, Andrzejak RG, Arnhold J, Kreuz T, Mormann F, Rieke C et al. (2001). Nonlinear EEG Analysis in Epilepsy: Its Possible Use for Interictal Focus Localization, Seizure Anticipation, and. *J Clin Neurophysiol* 18:209-22.

Reference

- Lima MC, Fregni F (2008) Motor cortex stimulation for chronic pain Systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology* 70:2329-37.
- Litt B, Esteller R, Echaz J, D'Alessandro M, Shor R, Henry T, Pennell P, Epstein Ch, Bakay R, Dichter M, Vachtsevanos G (2001) Epileptic seizures may begin hours in advance of clinical onset: a report of five patients. *Neuron* 30: 51-64.
- Lodder SS, Askamp J, van Putten MJ (2013) Inter-ictal spike detection using a database of smart templates. *Clin Neurophysiol* 124:2328-35.
- Luders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W (2006) The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord* 8: S1.
- Ludwig KA, Miriani RM, Langhals NB, Joseph MD, Anderson DJ, Kipke DR (2009) Using a common average reference to improve cortical neuron recordings from microelectrode arrays. *J Neurophysiol*, 101:1679-89.
- Malow BA, Lin X, Kushwaha R, Aldrich MS (1998) Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 39:1309-16.
- Marsh ED, Peltzer B, Brown MW, 3rd, Wusthoff C, Storm PB, Jr., Litt B, et al. (2010) Interictal EEG spikes identify the region of electrographic seizure onset in some, but not all, pediatric epilepsy patients. *Epilepsia* 51: 592-601.
- Matsumoto H, Marsan CA (1964) Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: Interictal manifestations. *Exp.Neurol.* 9: 286-304.
- Mormann F, Kreuz T, Andrzejak RG, David P, Lehnertz K, Elger CE (2003) Epileptic seizures are preceded by a decrease in synchronization. *Epilepsy res* 53:173-85.
- Myung IJ (2003) Tutorial on maximum likelihood estimation. *J Math Psychol* 47:90-100.
- Niedermeyer E, Lopes da Silva F (2004) *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Oikonomou VP, Tzallas AT, Fotiadis DI (2007) A Kalman filter based methodology for EEG spike enhancement. *Comput Meth Prog Bio* 85:101-8.
- Oishi M, Kameyama S, Masuda H, Tohyama J, Kanazawa O, Sasagawa M, et al. (2006) Single and multiple clusters of magnetoencephalographic dipoles in neocortical epilepsy: significance in characterizing the epileptogenic zone. *Epilepsia* 47: 355-64.
- Oostendorp TF, Delbeke J, Stegeman DF (2000) The conductivity of the human skull: results of in vivo and in vitro measurements. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* 47: 1487-92.
- Osorio I, Frei MG, Wilkinson SB (1998) Real-time automated detection and quantitative analysis of seizures and short-term prediction of clinical onset. *Epilepsia*, 39:615-27.
- Osorio I, Zaveri HP, Frei MG, Arthurs S (2011) *Epilepsy: The Intersection of Neurosciences, Biology, Mathematics, Engineering, and Physics.* CRC Press.
- Palmini A, Gambardella A, Andermann F, et al. (1995) Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol*, 37:476-87.
- Pan Y, Ge SS, Tang FR, Mamun A (2007) Detection of epileptic spike-wave discharges using SVM. *IEEE International Conference on Control Applications* 467-72.
- Peres-Neto PR, Jackson DA, Somers KM. How many principal components? Stopping rules for determining the number of non-trivial axes revisited. *Comput. Stat. Data Anal.* 2005; 49: 974-97.
- Prince DA, Wilder BJ (1967) Control mechanisms in cortical epileptogenic foci."Surround" inhibition. *Arch Neurol* 16: 194-202.
- Qu H, Gotman J (1997) A patient-specific algorithm for the detection of seizure onset in long-term EEG monitoring: possible use as a warning device. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* 44:115-22.
- Rakhade SN, Shah AK, Agarwal R, Yao B, Asano E, Loeb JA (2007) Activity-dependent Gene Expression Correlates with Interictal Spiking in Human Neocortical Epilepsy. *Epilepsia* 48:86-95.
- Reiher J, Lebel M (1977) Wicket spikes: clinical correlates of a previously undescribed EEG pattern. *Can J Nneurol Sci* 4:39-47.
- Rosenow F, Lüders H (2001) Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 124:1683-1700.

- Sabolek HR, Swiercz WB, Lillis KP, Cash SS, Huberfeld G, Zhao G, Marie LS, Clemenceau S, Barsh G, Miles R, Staley KJ (2012) A candidate mechanism underlying the variance of interictal spike propagation. *J Neurosci* 32: 3009-21.
- Santoshkumar B, Chong JJ, Blume WT, McLachlan RS, Young GB, Diosy DC, Burneo JG, Mirsattari SM (2009) Prevalence of benign epileptiform variants. *Clin Neurophysiol* 120:856-61.
- Schack B, Grieszbach G (1994) Adaptive methods of trend detection and their application in analysing biosignals. *Biometrical J* 36:429-452.
- Schwartzkroin PA, Futamachi KJ, Noebels JL, Prince DA (1975) Transcallosal effects of a cortical epileptiform focus. *Brain Res* 99: 59-68.
- Shoeb A, Edwards H, Connolly J, Bourgeois B, Ted Treves S, Guttag J (2004) Patient-specific seizure onset detection. *Epilepsy & Behavior* 5:483-98.
- Shouse MN, da Silva AM, Sammaritano M (1996) Circadian rhythm, sleep, and epilepsy. *J Clin Neurophysiol*, 13:32-50.
- Stead M, Bower M, Brinkmann BH, Lee K, Marsh WR, Meyer FB, Litt B, Van GJ, & Worrell GA (2010) Microseizures and the spatiotemporal scales of human partial epilepsy. *Brain* 133:2789-97.
- Stefan H, Lopes da Silva FH (2013) Epileptic neuronal networks: methods of identification and clinical relevance. *Front Neurol* 4: 8.
- Swiderski B, Osowski S, Cichocki A, Rysz A (2009) Single-class SVM and directed transfer function approach to the localization of the region containing epileptic focus. *Neurocomputing* 72:1575-83.
- Šenfeld L, Tůma V (2012) Software pro prezentaci EEG signálů a jejich analýz vytvořených v MATLAB. In 20th Annual Conference Proceeding's Technical Computing Bratislava 2012. Humusoft: 74. ISBN 978-80-970519-4-5.
- Téllez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Moien-Afshari F, Wiebe S (2010) Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy res*, 89:310-8.
- Traub RD, Wong RK (1982) Cellular mechanism of neuronal synchronization in epilepsy. *Science* 216: 745-7.
- Thornton R, Vulliemoz S, Rodionov R, Carmichael DW, Chaudhary UJ, Diehl B, et al. (2011) Epileptic networks in focal cortical dysplasia revealed using electroencephalography-functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 70: 822-37.
- Tzallas AT, Tsipouras MG, Fotiadis DI (2009) Epileptic seizure detection in EEGs using time-frequency analysis. *Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on* 13:703-10.
- van Diessen E, Diederer SJ, Braun KP, Jansen FE, Stam CJ (2013) Functional and structural brain networks in epilepsy: what have we learned? *Epilepsia* 54: 1855-65.
- Van't Ent D, Manshanden I, Ossenblok P, Velis DN, De Munck JC, Verbunt JPA, Lopes da Silva FH (2003) Spike cluster analysis in neocortical localization related epilepsy yields clinically significant equivalent source localization results in magnetoencephalogram (MEG). *Clin Neurophysiol* 114: 1948-62.
- Varotto G, Tassi L, Franceschetti S, Spreafico R, Panzica F (2012) Epileptogenic networks of type II focal cortical dysplasia: a stereo-EEG study. *Neuroimage* 61:591-98.
- Vlk P (2013) Parametrizace a segmentace epileptiformních výbojů v záznamech intrakraniálního elektroencefalografu. Diplomová práce, Fakulta elektrotechnická, ČVUT v Praze.
- von Ellenrieder N, Andrade-Valença LP, Dubeau F, Gotman J (2012) Automatic detection of fast oscillations (40–200Hz) in scalp EEG recordings. *Clin Neurophysiol*, 123:670-80.
- Webber WR, Litt B, Lesser RP, Fisher RS, Bankman I (1993) Automatic EEG spike detection: what should the computer imitate? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 87:364-73.
- Wendling F, Bartolomei F, Bellanger JJ, Bourien J, Chauvel P (2003). Epileptic fast intracerebral EEG activity: evidence for spatial decorrelation at seizure onset. *Brain* 126:1449-59.
- White JC, Langston JW, Pedley TA (1977) Benign epileptiform transients of sleep. Clarification of the small sharp spike controversy. *Neurology* 27:1061-8.
- Williams PA, Hellier JL, White AM, Staley KJ, Dudek FE (2007) Development of spontaneous seizures after experimental status epilepticus: implications for understanding epileptogenesis. *Epilepsia* 48 Suppl 5: 157-63.

Reference

- Williams PA, White AM, Clark S, Ferraro DJ, Swiercz W, Staley KJ, et al. (2009) Development of spontaneous recurrent seizures after kainate-induced status epilepticus. *J Neurosci* 29: 2103-12.
- Wilke C, Drongelen WV, Kohrman M, He B (2009) Identification of epileptogenic foci from causal analysis of ECoG interictal spike activity. *Clinical Neurophysiology* 120:1449-56.
- Wilke C, Van Drongelen W, Kohrman M, He B (2010) Neocortical seizure foci localization by means of a directed transfer function method. *Epilepsia* 51:564-72.
- Wilson SB, Harner RN, Duffy FH, Tharp BR, Nuwer MR, Sperling MR (1996) Spike detection. I. Correlation and reliability of human experts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 98:186-98.
- Wilson SB, Emerson R (2002) Spike detection: a review and comparison of algorithms. *Clin Neurophysiol* 113:1873-81.
- Whiting S, Duchowny M (1999) Topical Review: Clinical Spectrum of Cortical Dysplasia in Childhood: Diagnosis and Treatment Issues. *J Child Neurol* 14: 759-71.
- Wong KFK, Galka A, Yamashita O, Ozaki T (2006) Modelling non-stationary variance in EEG time series by state space GARCH model. *Comput Biol Med* 36:1327-35.
- Worrell GA, Jerbi K, Kobayashi K, Lina JM, Zemann R, Le Van QM (2012) Recording and analysis techniques for high-frequency oscillations. *Prog Neurobiol* 98:265-78.
- Yadav R, Shah AK, Loeb JA, Swamy MNS, Agarwal R (2011) A novel unsupervised spike sorting algorithm for intracranial EEG. In *Engineering in Medicine and Biology Society, Annual International Conference of the IEEE*: 7545-8.
- Yu S, Lin Z, Liu L, Pu S, Wang H, Wang J, et al. (2014) Long-term outcome of epilepsy surgery: A retrospective study in a population of 379 cases. *Epilepsy res*, 108:555-64.
- Yuan Y, Yang C, Si J (2012) The M-Sorter: An automatic and robust spike detection and classification system. *J Neurosci Methods* 210:281-90.
- Zijlmans M, Huiskamp GM, Leijten FS, Van Der Meij WM, Wieneke G, Van Huffelen AC (2002) Modality-specific spike identification in simultaneous magnetoencephalography/electroencephalography: a methodological approach. *J Clin Neurophysiol* 9:183-91.

PUBLIKACE SOUVISEJÍCÍ S ŘEŠENÍM PRÁCE*

v impaktovaných časopisech

Janca R, Jezdik P, Cmejla R, Tomasek M, Worrell GA, Stead M, Wagenaar J, Jefferys JGR, Krsek P, Komarek V, Jiruska P, Marusic P (2014) Detection of Interictal Epileptiform Discharges Using Signal Envelope Distribution Modelling: Application to Epileptic and Non-Epileptic Intracranial Recordings. *Brain topography*, 1-12. (in press) **[8 %]**

v recenzovaných časopisech

Janca R (2011) Neural Network Analysis of Electrodynamic Activity of Yeast. *Journal of Physics: Conference Series*. 329:012037-1-012037-7. **[100 %]**

excerpované Web of Science

Janca R, Jezdik P, Cmejla R, Krsek P, Jefferys JGR, Marusic P, Jiruska P (2013) Automatic detection and spatial clustering of interictal discharges in invasive recordings. *Medical Measurements and Applications Proceedings (MeMeA)* 219-23. **[14 %]**

Havel T, Janca R, Jezdik P, Cmejla R, Krsek P, et al. (2013) Automatic Detection of High-frequency Oscillations In Invasive Recordings In: 2013 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications Proceedings. Ottawa: IEEE Instrumentation & Measurement Society IEEE Ottawa Section, 228-232. **[13 %]**

Janca R, Jezdik P, Cmejla R, Glajcar R, Krsek P, et al. (2011) Seizure Onset Zone Detection and Localization in iEEG Using DTF. *IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications*. Como: IEEE Instrumentation and Measurement Society, 93-7. **[17 %]**

ostatní

Vlk P, Janca R, Cmejla R, Krsek P, Marusic P, et al. (2013) Morphological Clustering of Interictal Epileptiform Discharges in Intracranial Electroencephalography. 21th Annual Conference Proceedings Technical Computing Prague 2013. **[17 %]**

Schneider J, Janca R (2013) Mutual Phase Spectrum Based Method for Epileptic Spike Tracking. POSTER 2013 - 17th International Student Conference on Electrical Engineering. Prague: Czech Technical University. **[50 %]**

Nerudova M, Janca R (2013) Power Electrodynamic Activity Analysis of Yeast Cells in Time and Spectra. POSTER 2013 - 17th International Student Conference on Electrical Engineering. Prague: Czech Technical University. **[50 %]**

Zrust V, Janca R (2013) Using of Backaveraging in EEG and EMG signals. POSTER 2013 - 17th International Student Conference on Electrical Engineering. Prague: Czech Technical University. **[50 %]**

Balach J, Havel T, Jezdik P, Janca R (2012) Detection of Epileptic Seizure from Scalp EEG as a Support for SPECT Scan. *Proceedings of Electronic Devices and Systems EDS 2012*. Brno: VUT in Brno, FEKT: 1: 116-9. **[25 %]**

Janca R, Jiruska P, Cmejla R, Marusic P (2012) Detekce Vysokofrekvenčních Oscilací v Chronickém Modelu Temporální Epilepsie. 20th Annual Conference Proceeding's Technical Computing Bratislava 2012. Praha. **[25 %]**

Janca R, Marusic P, Cmejla R, Jezdik P (2012) Lokalizace Zdrojů Epileptiformních Výbojů při Peroperační Kortikografii. LETNÍ DOKTORANDSKÉ DNY 2012. Praha: ČVUT, 44-8. **[25 %]**

Janca R, Cmejla R (2012) Robust Epileptiform Spike Detection in Intracranial Electroencephalography. *Czech-German Workshop on Speech Pathology and Biological Signals - Proceedings*. Prague: CTU, Faculty of Electrical Engineering, Department of Circuit Theory, 50-1. **[50 %]**

Janca R (2012) Robust Spike Detection for Quantitative Evaluation of Multichannel Intracranial Electroencephalography. POSTER 2012 - 16th International Student Conference on Electrical Engineering. Praha: Czech Technical University in Prague. **[100 %]**

* rovný podíl autorů je uveden v hranatých závorkách

Reference

- Cmejla R, Jezdik P, Janca R, Sova J (2011) Analysis of intracranial EEG recording. Workshop 2011. Praha: České vysoké učení technické v Praze, 2011, 1-3. **[25 %]**
- Janca R, Jezdik P, Jahodova A (2011) Epileptic Discharges Propagation in Electroencephalography. Proceedings of the 8th International Conference on Digital Technologies 2011. Žilina: Slovenská elektrotechnická spoločnosť. **[33 %]**
- Rusz J, Čmejla R, Stráník A, Janča R (2011) Komplexní měření plicních funkcí s využitím spirometrie. 19th Annual Conference Proceedings Technical Computing Prague 2011. Technická 5, 16628 Praha: Vydavatelství VŠCHT Praha, 102:1-5. **[25 %]**
- Cifra M, Jelinek F, Pokorný J, Janca R, Saroch J, et al. (2011) Measurement of Electrical Oscillations of Yeast Cells Membrane at Acoustic Frequencies. ISMOT Proceedings 2011. Praha: FEL ČVUT, 303-6. **[17 %]**
- Curda M, Janca R, Cmejla R, Jahodova A (2011) Parametrization of the Intracranial Electroencephalography via Wavelet Transformation. 19th Annual Conference Proceedings Technical Computing Prague 2011. Technická 5, 16628 Praha: Vydavatelství VŠCHT Praha. **[25 %]**
- Janca R, Cmejla R, Jahodova A (2011) Rules for Spike Detection in Multichannel Intracranial Electroencephalography. 19th Annual Conference Proceedings Technical Computing Prague 2011. Technická 5, 16628 Praha: Vydavatelství VŠCHT Prah. **[33 %]**
- Glajcar R, Janča R (2010) Možnosti Detekce SOZ v Intrakraniálním EEG Signálu. Analýza a zpracování řečových a biologických signálů - sborník prací 2010. Praha: České vysoké učení technické v Praze, 29-33. **[50 %]**