

Bakalářská práce



České
vysoké
učení technické
v Praze

F3

Fakulta elektrotechnická
Katedra kybernetiky

Klasifikace typu fokální kortikální dysplazie z invazivního EEG

Matyáš Ebel

Vedoucí: Ing. Radek Janča, Ph.D.
Obor: Kybernetika a robotika
Studijní program: Robotika
Duben 2018

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Ebel** Jméno: **Matyáš** Osobní číslo: **441420**
Fakulta/ústav: **Fakulta elektrotechnická**
Zadávající katedra/ústav: **Katedra kybernetiky**
Studijní program: **Kybernetika a robotika**
Studijní obor: **Robotika**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Klasifikace typu fokální kortikální dysplazie z invazivního EEG

Název bakalářské práce anglicky:

The Focal Cortical Dysplasia Classification in Invasive EEG

Pokyny pro vypracování:

1. Nastudujte problematiku epilepsie na podkladu fokální kortikální dysplazie (FCD).
2. Identifikujte specifické vzorce v invazivním EEG popisující jednotlivé typy FCD.
3. Navrhněte/implementujte vhodné metody objektivního hodnocení.
4. Zpracujte vybrané kazuistiky pacientů, vyhodnoťte a porovnejte výsledky s klinickým hodnocením.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Krsek, Pavel, et al. "Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia." *Annals of neurology* 63.6 (2008): 758-769.
- [2] Melani, Federico, et al. "Occurrence of scalp-fast oscillations among patients with different spiking rate and their role as epileptogenicity marker." *Epilepsy research* 106.3 (2013): 345-356.
- [3] Fauser, Susanne, and Andreas Schulze-Bonhage. "Epileptogenicity of cortical dysplasia in temporal lobe dual pathology: an electrophysiological study with invasive recordings." *Brain* 129.1 (2005): 82-95.

Jméno a pracoviště vedoucí(ho) bakalářské práce:

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

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

Datum zadání bakalářské práce: **17.01.2018**

Termín odevzdání bakalářské práce: _____

Platnost zadání bakalářské práce: **30.09.2019**

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

doc. Ing. Tomáš Svoboda, Ph.D.
podpis vedoucí(ho) ústavu/katedry

prof. Ing. Pavel Ripka, CSc.
podpis děkana(ky)

III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

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

Datum převzetí zadání

Podpis studenta

Poděkování

Děkuji vedoucímu práce Ing. Radku Jančovi, Ph.D. za odborné vedení práce, prof. MUDr. Pavlovi Krškovi, Ph.D. za inspirativní podněty a celé své rodině, která mě během studia trpělivě podporovala.

Prohlášení

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

V Praze dne 4. května 2018

Podpis autora práce

Abstrakt

Fokální kortikální dysplázie (FCD) je onemocnění charakterizované poruchou vývoje mozkové architektury. Jeho projevem bývají epileptické záchvaty. Podle mikroskopické přítomnosti dysplastických neuronů v lézi se rozlišuje na typ I. (s poruchou kortikální laminace) a typ II. (s neurony a balónovými buňkami). V literatuře je diskutována existence grafoelementů na invazivním EEG specifických pro jednotlivé typy lézí. V práci je implementováno několik metod pro automatickou detekci těchto grafoelementů a výsledky jsou porovnány s údaji v literatuře.

Klíčová slova: Fokální kortikální dysplázie, iEEG, číslicové zpracování signálu

Vedoucí: Ing. Radek Janča, Ph.D.
Praha
Technická 1902/2
místnost: C4-460

Abstract

Focal cortical dysplasia (FCD) is a disease characterized by a disorder of brain architecture. Its common manifestation are epileptic seizures. Based on the microscopic presence of dysplastic neurons in the lesion, it is possible distinguished type I FCD (cortical dyslamination) and type II. (with neurons and balloon cells). The literature discusses the existence of graphoelements on invasive EEG specific above mentioned types of lesions. Several methods for automatic detection of these graphoelements are implemented and the results are compared with the data in the literature.

Keywords: Focal Cortical Dysplasia, iEEG, Digital Signal Processing

Title translation: The focal cortical dysplasia classification in invasive EEG

Obsah

Seznam použitých zkratk	1		
1 Úvod	3		
2 Teoretický rozbor	5		
2.1 Histopatologické dělení fokální kortikální dysplázie	5	3.2.1 Interiktální výboj	16
2.2 FCD na zobrazovacích metodách	7	3.2.2 Rhytmic epileptiform discharges	16
2.3 Úvod do epileptochirurgie	8	3.2.3 Repetitive discharges	19
2.4 EEG u FCD	8	3.2.4 Histogramy mezivýbojových period	21
2.4.1 Metodika zaznamenávání	8	3.3 Data	21
2.4.2 Signálové zpracování EEG	10	3.4 Hromadné zpracování dlouhodobých záznamů	22
2.4.3 Nomenkulatura	10	3.5 Statistická analýza	22
2.4.4 EEG u FCD (přehled současné literatury)	11	4 Výsledky	25
2.5 Syntéza a pracovní definice	12	4.1 Interiktální výboje	26
3 Metodika	15	4.2 Rytmické epileptiformní výboje	26
3.1 Hypotézy	15	4.3 Pravidelnost generovaných výbojů	26
3.2 Automatická detekce epileptiformních grafoelementů	16	4.4 Repetitivní výboje	27
		5 Diskuze	29
		A Bibliografie	31

Obrázky

2.1 Schématické vyobrazení jednotlivých typů FCD. Normálně horizontálně orientované vrstvy kůry se orientují vertikálně. V dyspláziích typu IIA jsou navíc přítomny dysmorfní neurony a v případě FCD IIB ještě balónovité buňky.....	6
2.2 FCD I. typu. Převzato z [15]. Je patrná vertikální orientaci vrstev kůry.	7
2.3 FCD II. typu. Převzato z [15] ...	7
2.4 Elektrokortikografie (poskytnuto ve spolupráci centrem pro epilepsie 2. LF UK a FN Motol)	9
2.5 Stereo EEG (poskytnuto ve spolupráci centrem pro epilepsie 2. LF UK a FN Motol)	9
3.1 Procesní diagram detekce REDs	18
3.2 Příklad zpracování signálu pro detekci RED. V EEG signálu jsou detekovány IED. Pětisekundovým klouzavým průměrem je zjištěna okamžitá četnost výskytu. Úseky přesahující 5 spikes / 5 sekund jsou označeny jako REDs.	18
3.3 Detekce REDs podle interiktálních výbojů v několika svodech. REDs jsou části záznamu, kde je přítomno více než 5 červeně vyznačených IED během 5 s.	19
3.4 Algoritmus detekce RD je založen na vyfiltrování signálu ve frekvenčním pásmu 25-60 Hz. V případě, že dochází k více jak 5 průchodům přes adaptativní práh, je úsek označen jako RD.	20
3.5 Detekce RD v kontextu několika svodů, ve kterých probáhnají.	20
3.6 Falešně pozitivní detekce z důvodu přítomnosti výboje.....	20
3.7 Popis vzdálenosti výbojů v REDs pomocí histogramů jejich relativních četností.	21
3.8 Procesní diagram hromadné detekce	23
4.1 Výskyt lezionálních interiktálních výbojů u jednotlivých typů dysplázií	26
4.2 Doba trvání REDs u jednotlivých typů dysplázií	27
4.3 Šikmost rozdělení výskytů REDs	27
4.4 Doba trvání RDs u jednotlivých typů dysplázií	28

Tabulky

2.1 Histologická klasifikace
kortikálních dysplázií 6

4.1 Souhrnné výsledky detekcí 25



Seznam použitých zkratk

DSP	Digital Signal Processing
EEG	Electroencephalography
ECoG	Electrocorticography
FCD	Focal Cortical Dysplasia
HD-EEG	High Density Electroencephalography
iEEG	intracranial EEG
MA	Moving Average
MRI	Magnetic Resonance Imaging
PET	Positron Emission Tomography
RED	Rhythmic Epileptiform Discharges
REM	Rapid eye movement
RD	Repetitive Discharges
SEEG	Stereoencephalography
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography



Kapitola 1

Úvod

Práce se věnuje automatické analýze EEG signálu u pacientů s malformací kortikálního vývoje charakteru fokální kortikální dysplázie (FCD). Projevem tohoto onemocnění bývají epileptické záchvaty, které často obtížně reagují na farmakologickou léčbu. V těchto případech je pak nutné přistoupit k epileptochirurgickému výkonu, při kterém je část mozku s dysplázií odstraněna, či funkčně diskonektována. Rozsah výkonu je plánován na základě široké palety vyšetření, jsou například zobrazovacích (MRI, PET, SPECT) a elektrofyziologických (EEG, SEEG).

Existuje několik podtypů FCD, přičemž rozdíly mezi nimi jsou definovány na mikroskopické úrovni. Přesnou diagnózu je tedy možné stanovit až z odebraného vzorku tkáně po provedení operace. U některých typů FCD je vyšší riziko relapsu a selhání chirurgické léčby, proto je nutno předem znát typ FCD a zvolit správný typ resekcčního výkonu a jeho rozsahu. Jelikož pomocná vyšetření mohou pomoci stanovit typ přítomné patologie, mají tedy kromě role v plánování samotné resekce, ještě nezastupitelné místo v předoperační stratifikaci nemocných podle rizika a prospěšnosti výkonu.

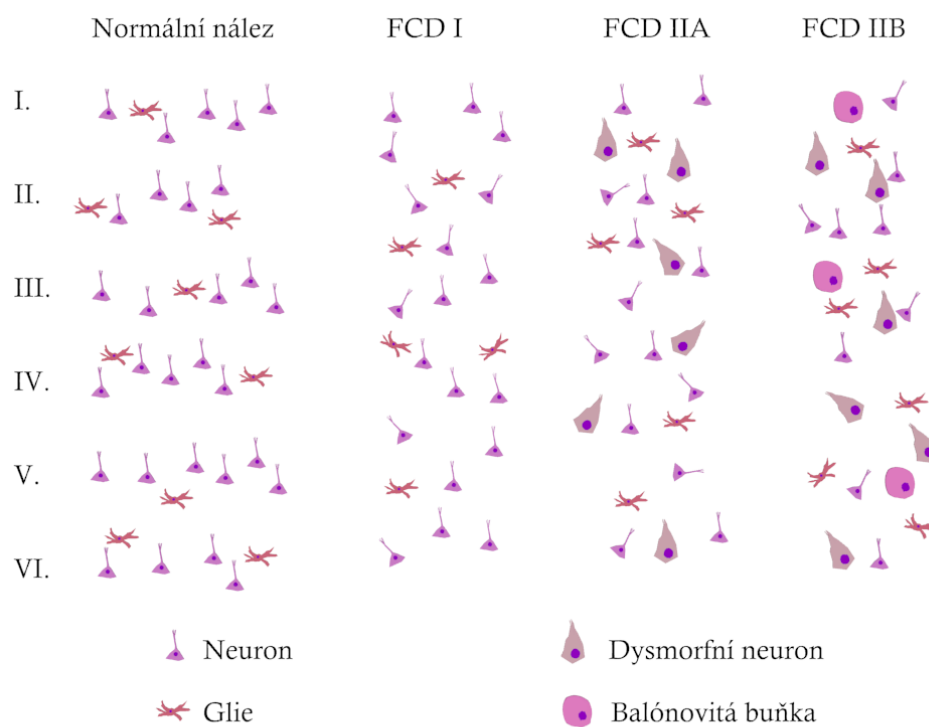
V literatuře jsou diskutována některá specifika charakteristická pro jednotlivé typy FCD, jako je například výskyt grafoelementů typu REDs. Cílem práce je některé z těchto tezí ověřit a vytipovat další EEG prediktory, podle kterých by bylo možné typ dysplázie klasifikovat. V rámci práce byly analyzovány dlouhodobé iEEG (intrakraniální EEG) záznamy za použití validovaných DSP (Digital Signal Processing) detektorů s vlastními modifikacemi a několika detektorů pro tento účel nově implementovaných.

Kapitola 2

Teoretický rozbor

2.1 Histopatologické dělení fokální kortikální dysplázie

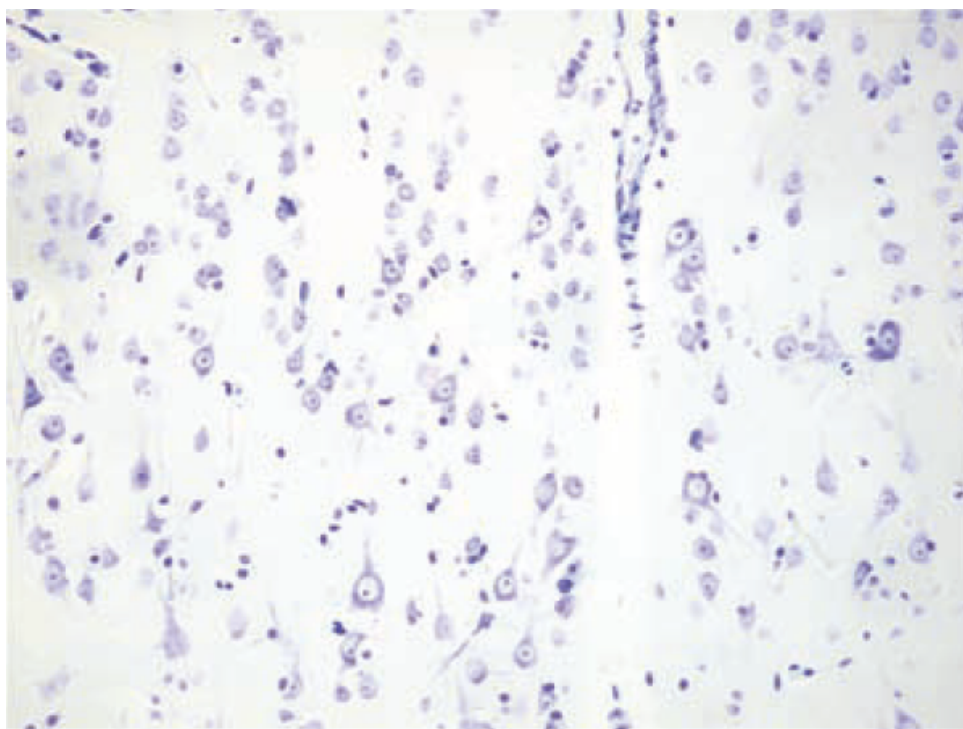
Fokální kortikální dysplázie (FCD) je skupina poruch vývoje mozkové architektury. Tradiční klasifikace je rozlišuje podle histologického nálezu na typ FCD I. a II. Tato klasifikace byla v roce 2011 aktualizována Blümckem, přičemž byl vyčleněn typ III.[2], který je spojen s jinou mozkovou lézí. Obecným znakem kortikálních dysplázií je porucha laminace, při níž jsou normálně horizontálně orientované vrstvy kortexu orientovány vertikálně. Histopatologické znaky FCD jsou popsány v tabulce 2.1. Schématické porovnání jednotlivých typů dysplázií se nachází na obrázku 2.1, upraveno podle [15]. Mikroskopický obraz FCD I. je zobrazen na obr. 2.2 a mikroskopický obraz FCD II. na obr. 2.3.



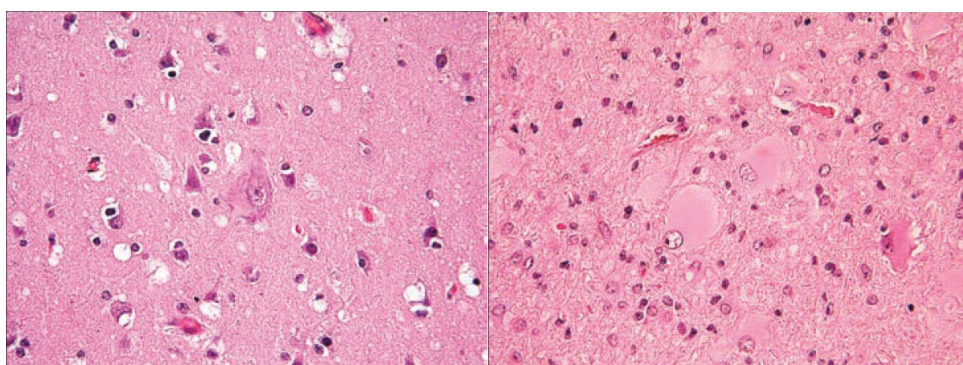
Obrázek 2.1: Schématické vyobrazení jednotlivých typů FCD. Normálně horizontálně orientované vrstvy kůry se orientují vertikálně. V dyspláziích typu IIA jsou navíc přítomny dysmorfni neurony a v případě FCD IIB ještě balónovité buňky.

Typ	Podtyp	Specifikace
FCD I		Porucha kortikální laminace
FCD II	a	Porucha kortikální laminace přítomnost dysmorfních neuronů
	b	Porucha kortikální laminace přítomnost dysmorfních neuronů přítomnost balónových buněk
FCD III	a	Porucha kortikální laminace s přítomností hipokampální sklerózy
	b	Porucha kortikální laminace s přítomností tumoru
	c	Porucha kortikální laminace s přítomností cévní malformace

Tabulka 2.1: Histologická klasifikace kortikálních dysplázií



Obrázek 2.2: FCD I. typu. Převezato z [15]. Je patrná vertikálnú orientaci vrstev kúry.



(a) : Dymorfni neurony

(b) : Balónovité buňky

Obrázek 2.3: FCD II. typu. Převezato z [15]

2.2 FCD na zobrazovacích metodách

Kortikálnú dysplázie majú i korelát na zobrazovacích metodách. Konkrétne na magnetické rezonanci je následujúci[10]:

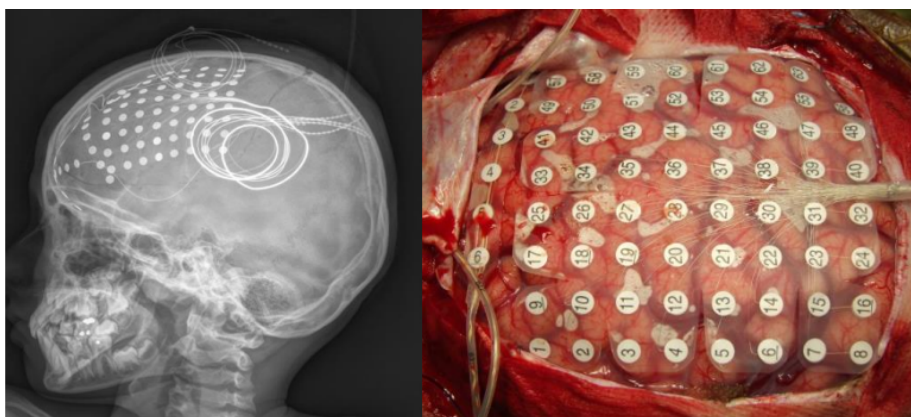
- ztlustění kúry;

Povrchové EEG: je nahráváno pomocí 19 elektrod, které jsou umístěny na skalpu hlavy.

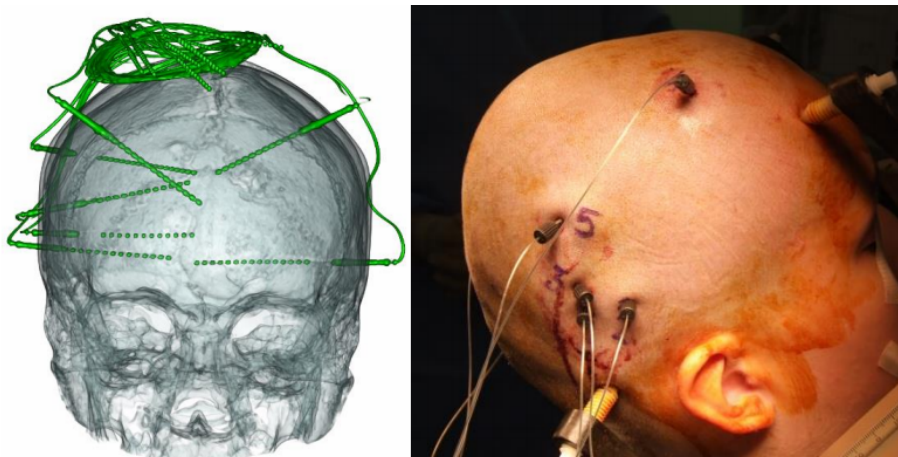
HD-EEG: je nahráváno obdobně jako standardní skalpové EEG, ale elektrod je až 256. Zvýšení prostorového rozlišení záznamu umožňuje výpočet takzvané inverzní úlohy a určení zdrojů EEG aktivity.

ECoG: elektro-kortikografie je invazivní EEG (iEEG) vyšetření, které zavádí pole elektrod pod tvrdou plenu mozkovou. Mřížky elektrod jsou zobrazeny na obr. 2.4.

SEEG: stereo EEG reprezentuje intracerebrální EEG monitoraci, která spočívá na zvedení skupiny tenkých elektrod ($d=1-2$ mm) do mozkové tkáně pomocí stereotaktické navigace. Invazivita je vyšší tím, že elektrody musí prostupovat mozkovou tkání. Díky tomu je ale možné monitorovat i hlubší struktury. Zavedení elektrod je zobrazeno na obr. 2.5.



Obrázek 2.4: Elektrokortikografie (poskytnuto ve spolupráci centrem pro epilepsie 2. LF UK a FN Motol)



Obrázek 2.5: Stereo EEG (poskytnuto ve spolupráci centrem pro epilepsie 2. LF UK a FN Motol)

Pomalá vlna: vlna s trváním delším než 125 ms.

Komplex hrot-vlna: výboj s nasedající pomalou vlnou.

Delta brush: rytmus charakterizovaný pomalou delta aktivitou se superimponovanou rychlou aktivitou nad 10Hz. Za normálních okolností se vyskytuje u novorozenců narozených mezi 26-40 týdnem.

Rychlá aktivita: mozková aktivita rychlejší než alpha. Tedy o frekvenci 14 a více Hz.

■ 2.4.4 EEG u FCD (přehled současné literatury)

V literatuře studující kortikální dysplázie jsou popisovány některé elektrofyziologické změny u nich patrné.

Při intraoperačních elektrokortikografiích popisuje Palmieri [13] takzvané kontinuální epileptiformní výboje (CED) probíhající pod třemi možnými obrazy.

1. **Recruiting/decruting pattern:** náborový vzorec výbojů s postupně stoupající frekvencí až k 12-16 Hz a následně klesající.
2. **Repetitive bursting pattern:** Výboje o frekvenci 10 Hz a vyšší s náhlým začátkem a koncem a dobou trvání mezi 5 až 10 s.
3. **Continuous or quasi-continuous rhythmic spiking:** Rytmičké výboje či ostré vlny o frekvenci 1 až 8 Hz trvající déle než 10 s.

Recruiting/decruting je diskutován jako zřejmě iktální vzorec, zatímco význam Repetitive bursting pattern a Continuous rhythmic spiking je nejasný a může jít o přechody mezi iktálním a interiktálním vzorcem. Důvod k tomuto je, že ačkoliv se vyznačují rytmičitou a synchronizací, chybí v souvislosti s nimi přítomnost postiktálního zpomalení rytmu pozadí. Gambardella [5] tuto studii rozšířil o takzvané REDs na skalpovém EEG. Ty byly definovány jako stereotypní sekvence výbojů trvající déle než 1s, probíhající mimo záchvat. Jestliže byly popsány na skalpu pacientů s lézí charakteru kortikální dysplázie, v 80 % případů byl intrakraniálně popsán některý z vzorců typu CED. Ve skupině pacientů, která byla invazivně monitorována a kortikální dysplázii neměla, nebyla popsána signifikantní korelace mezi CED a REDs. U této skupiny se také nikdy nevyskytovaly CED typ 2.

3. Spike či polyspike o s nasedající vlnou či bez ní a následným oploštěním aktivity. Mezi těmito výboji bývá časový odstup větší než 1 s. V samotné práci hodnoceny nejsou. Všechny výboje o dostatečné amplitudě (tedy i ty, ze kterých jsou REDs) jsou kvantifikovány jako interiktální výboj (IED).

Tyto změny se většinou prohlubují s fázemi spánku, s výjimkou REM fáze.

Kapitola 3

Metodika

Na základě údajů v literatuře byly formulovány hypotézy o fokální kortikální dysplázii II. typu, které by ji mohly odlišit od FCD I. typu. K tomuto byly vyvinuty či upraveny některé algoritmy, které byly následně otestovány na vzorku pacientů z kliniky dětské neurologie FN Motol.

3.1 Hypotézy

Pracovní hypotézy, které byly ověřovány, jsou následující:

- Četnost interiktálních výbojů je u FCD II. vyšší než u FCD I. typu.
- Doba trvání RD je u FCD II. typu vyšší než u FCD I. typu.
- Doba trvání REDs je u FCD II. typu vyšší než u FCD I. typu.
- Výboje tvořící REDs u FCD II. typu jsou generovány pravidelněji než u FCD I. typu.

■ 3.2 Automatická detekce epileptiformních grafoelementů

Všechny algoritmy pro detekci byly implementovány v programu Matlab (verze 2017b). Pro rutinní prohlížení záznamů byl použit program Alenka (verze 0.9.8).

■ 3.2.1 Interiktální výboj

Detektor interiktálních výbojů (IED) je přímo přejatý Spike Detector [9]. Jeho detekční algoritmus spočívá ve filtraci signálu mezi 10-60 Hz a v následném vytvoření energetické obálky. Průběžně je počítána statistická distribuce amplitudy této obálky a při definovaném vychýlení přes adaptabilní prahovací hodnotu je označen výboj. Podrobnější popis algoritmu je v práci [8].

Použitá verze detektoru byla *spike_detector_hilbert_v23.m*

■ 3.2.2 Rhythmic epileptiform discharges

Detekce REDs využívá základní detekce spike detektoru a definuje úseky signálu splňující následující kritéria:

- Každý spike (IED) či polyspike označit jako významnou událost.
- V případě více výskytu více než 5 událostí v 5 s označit daný úsek jako REDs.

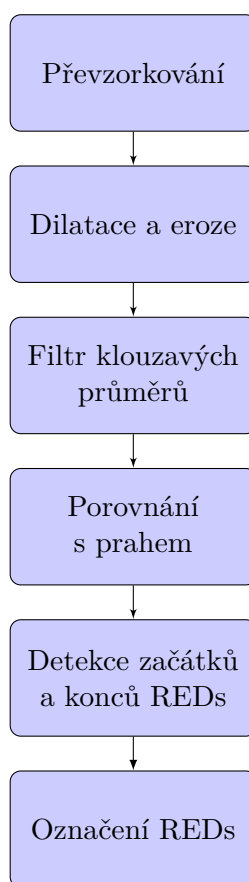
Detekce REDs, schematicky popsána na obr. 3.1 se skládá z následujících kroků:

1. Výstup spike detektoru se vzorkovací frekvencí 200 Hz je převzorkován na frekvenci 10 Hz. Tím dochází k zrychlení kódu a je vyřešen problém, že v případě polyspiku detekováno několik výbojů ze kterých se polyspike

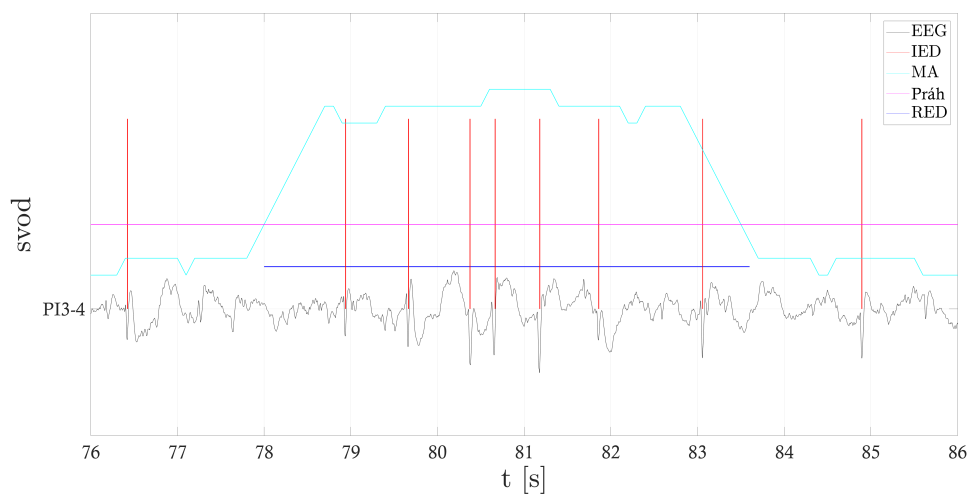
skládá. Polyspike je však definován jako jedna významná událost v rámci REDs. Nadpočetné detekce se takto zredukuje na jednu na polyspike. Toho je docíleno tak, že časová osa signálu byla rozdělena po 100 ms a pozice jednotlivých detekcí byly zaokrouhleny do nejbližšího segmentu.

2. Na binarizovaný signál, kde je 0 označuje vzorek bez detekce a 1 detekci, je aplikována funkce dilatace a eroze o šířce 6. Tím je zajištěna zpětné rekonstrukce uniklých detekcí do maximální vzdálenosti 1,2 s.
3. Binární signál byl filtrován filtrem klouzavých průměrů (MA) s délkou okna 5 s ($N=50$) a vynásoben konstantou $1/100$ ms ($k=10$) k získání průměrného počtu detekcí za 1 sekundu. Je-li tedy hodnota jeho výstupu vyšší než jedna, muselo během 5 s proběhnout minimálně 5 výbojů.
4. Výstup MA filtru je porovnán s prahem o hodnotě 1 (tedy 5 výbojů během 5 sekund). Pro stejné a vyšší hodnoty je logickou 1 označen jako REDs, pro nižší hodnoty 0, jako úsek bez REDs.
5. Nakonec jsou označeny začátky a konce RED epizody. Pomocí kladné difference binárního signálu jsou získány začátky, negativní diferencí konce.
6. Na základě časových značek jsou vypočítány doby trvání REDs. Detektor u každého REDs vrací začátek epizody, dobu jejího trvání a svod ve kterém probíhala.

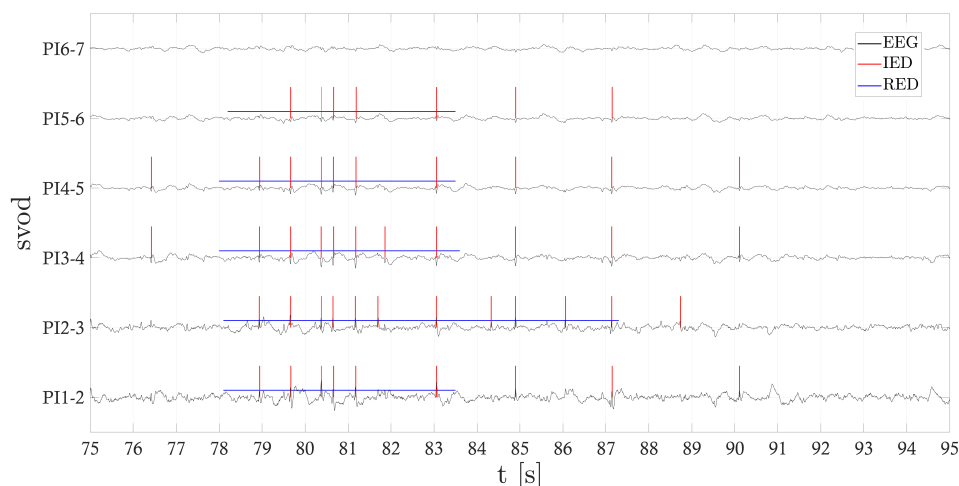
Dílní kroky při detekci REDs jsou zobrazeny na obr. 3.2. Na obr. 3.3 je vidět detekce v kontextu několika svodů.



Obrázek 3.1: Procesní diagram detekce REDs



Obrázek 3.2: Příklad zpracování signálu pro detekci RED. V EEG signálu jsou detekovány IED. Pětisekundovým klouzavým průměrem je zjištěna okamžitá četnost výskytu. Úseky přesahující 5 spikes / 5 sekund jsou označeny jako REDs.



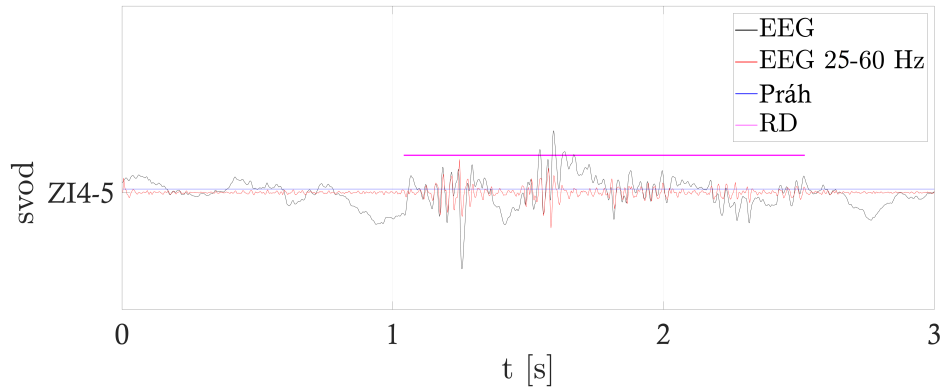
Obrázek 3.3: Detekce REDs podle interiktálních výbojů v několika svodech. REDs jsou části záznamu, kde je přítomno více než 5 červeně vyznačených IED během 5 s.

3.2.3 Repetitive discharges

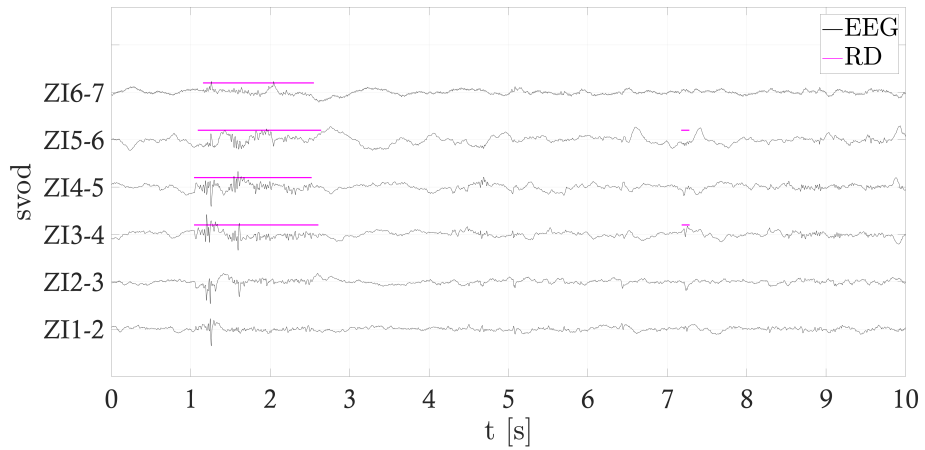
Spike detektor byl modifikován za účelem detekce RD. Frekvenční pásmo detekce byla změněna na 25-60 Hz dle parametrů výboje v RD (vizuálně 20-40 ms). Na rozdíl od detekce interiktálního výboje, kdy výboj koresponduje s maximem signálové obálky, byl časový úsek obálky překračující adaptivní statistický práh dále testován. Pokud v tomto časovém úseku bylo detekováno alespoň 5 hrotů, byl úsek považován za RD. Tato aktivita na základě vizuální kontroly autorem odpovídala hledaným vzorcům. U tohoto detektoru nebyla prováděna systematická validace epileptology. Detekce RD je schématicky znázorněna na obr. 3.4. V kontextu několika svodů zobrazena na obr. 3.5

Použitá verze detektoru byla *RD_detector_hilbert_v3.m*.

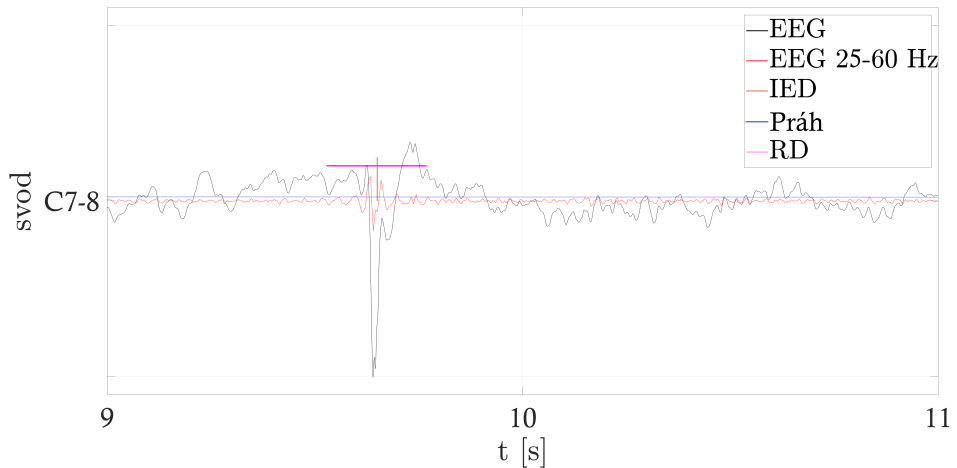
Při prvních analýzách fungování detektoru bylo zjištěno velké množství detekcí, vznikajících v souvislosti s vysokoamplitudovým výbojem. Toto je vidět na grafu 3.6. Je možné, že v těchto úsecích RD také probíhají, či jde o after-discharge výboje, avšak pro zvýšení specifity byly tyto úseky označeny jako falešně pozitivní detekce. Z tohoto důvodu byl při vyhodnocování zkombinován RD detektor a Spike detektor, tak že za výbojem o vysoké energii byly v 5 sekundovém úseku všechny RD označeny jako falešně pozitivní detekce.



Obrázek 3.4: Algoritmus detekce RD je založen na vyfiltrování signálu ve frekvenčním pásmu 25-60 Hz. V případě, že dochází k více jak 5 průchodům přes adaptivní práh, je úsek označen jako RD.



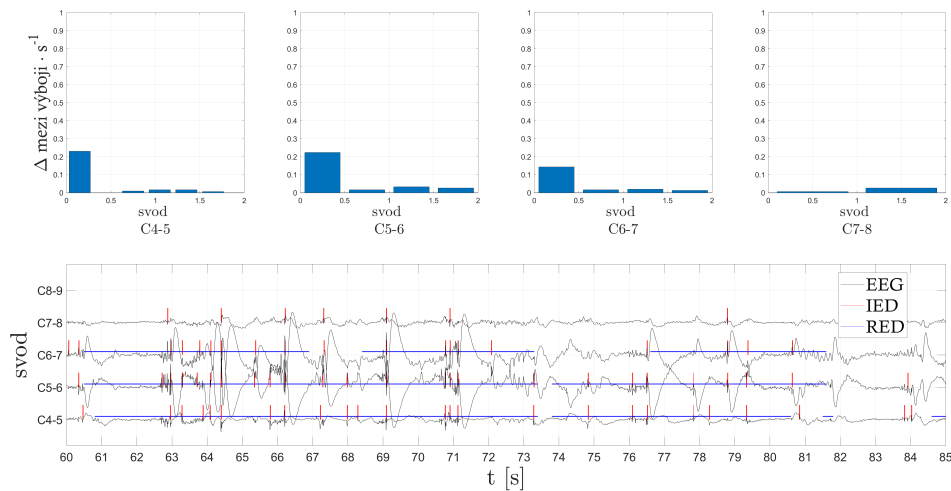
Obrázek 3.5: Detekce RD v kontextu několika svodů, ve kterých probáhnají.



Obrázek 3.6: Falešně pozitivní detekce z důvodu přítomnosti výboje

3.2.4 Histogramy mezivýbojových period

Dynamika, s jakou se objevují nakupení výbojů během REDs, se u různých pacientů liší, z čehož vyplývá hypotéza, že výboje tvořící REDs u FCD II. typu jsou generovány pravidelněji než u FCD I. typu. Byla vypočítána a vynesena do histogramu četnost různě dlouhých pauz mezi jednotlivými výboji 3.7. V kanálech, kde byla podle protokolů přítomna FCD léze, byla vypočítána šikmost tohoto rozdělení. Pokud většina výbojů probíhá s frekvencí nižší než 1 Hz, je sešikmení kladné, pokud s vyšší, je záporné. Koeficient šikmosti kolem 0 mají rozdělení symetrická podle 1 Hz nebo rozdělení rovnoměrné. Rovnoměrné rozdělení je očekáváno, pokud výboje probíhají nepravidelněji. Tyto histogramy byly počítány jen u pacientů, kde se vyskytovaly REDs minimálně v 10 % záznamů.



Obrázek 3.7: Popis vzdálenosti výbojů v REDs pomocí histogramů jejich relativních četností.

3.3 Data

Analýzy byly provedeny na iEEG záznamech šestnácti dětských pacientů s histopatologicky ověřeným typem FCD. V osmi případech se jednalo o FCD I. typu a v osmi případech II. typu. Z původního většího souboru byli vyřazeni pacienti reoperovaní či se sporným nálezem.

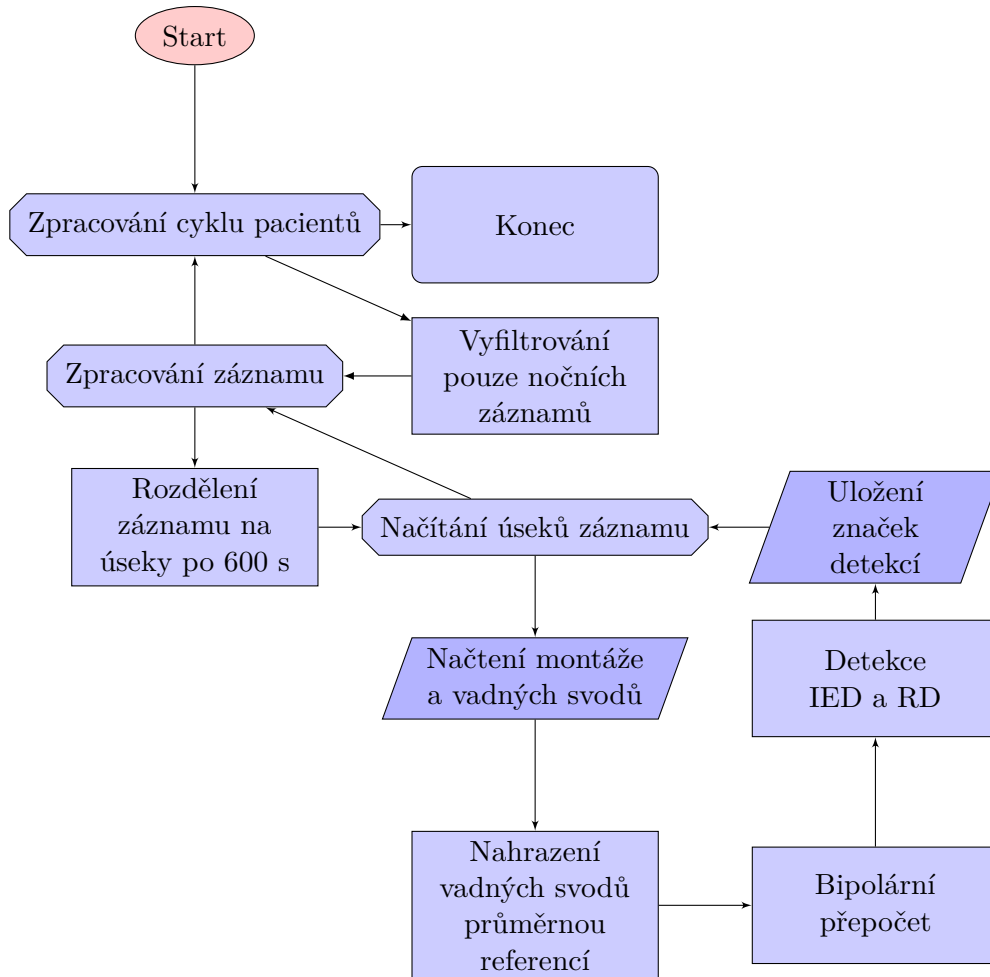
Po odladění samotných detektorů měla práce dvě etapy. První byla vlastní detekce a druhá statistické zpracování dat.

3.4 Hromadné zpracování dlouhodobých záznamů

Z důvodu velkého množství zpracovávaných dat (přibližně 600 GB) bylo nutné vytvořit metodiku umožňující tato data systematicky zpracovávat. Ta je zobrazena na obrázku 3.8. Jelikož data z detektorů jsou násobně menší než data zdrojová, bylo možné následné analýzy provádět efektivně. Analýzy byly prováděny na záznamech pořízených mezi 23:00 a 5:00 v souladu s tezí, že epileptické fenomény na EEG se ve spánku vyskytují s vyšší četností.

3.5 Statistická analýza

Na základě operačních zpráv pacientů byla lokalizována místa, ve kterých se vyskytovala dysplázie. Byl implementován skript, který z předpočítaných detekcí z jednotlivých záznamů daného pacienta vypočítal vážený průměr (záznamy jsou různě dlouhé). Data nebyla testována na normalitu a k jejich hodnocení byl tedy použit Wilcoxonův znaménkový test pro dva nezávislé výběry[1]. Nulová hypotéza spočívá v porovnání mediánů dvou skupin, které jsou statisticky stejné.



Obrázek 3.8: Procesní diagram hromadné detekce

Kapitola 4

Výsledky

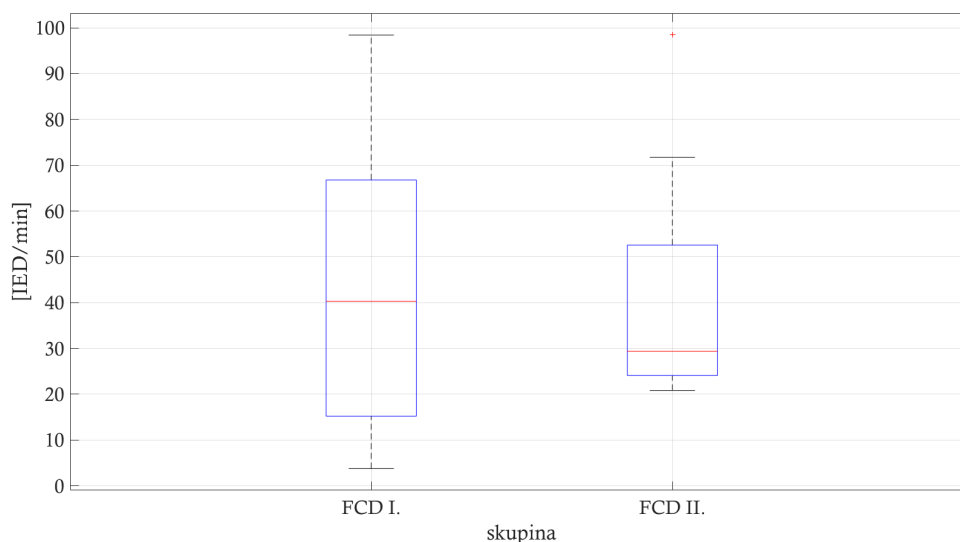
U skupiny pacientů s FCD byly vyhodnoceny detekce jednotlivých grafoelementů. Vypočítané hodnoty jsou zobrazeny v tabulce 4.1

Pacient	Typ FCD	Interict. výb. [IED/min]	RED [% záznamu]	RD [% záznamu]
P030	2	0,35	29,75	0,41
P033	1	0,87	22,61	0,54
P045	2	1,64	88,40	1,66
P046	2	0,56	32,22	0,51
P067	2	0,46	31,11	0,19
P072	1	0,31	5,86	0,01
P075	2	0,51	32,50	1,23
P084	1	1,14	67,23	0,03
P124	2	0,36	5,32	0,48
P125	2	1,20	69,36	0,42
P127	1	1,08	83,21	0,02
P133	1	1,64	71,71	0,19
P149	2	0,44	30,52	0,34
P156	1	0,20	9,91	0,02
P157	1	0,06	0,00	0,07
P158	1	0,47	22,77	0,29

Tabulka 4.1: Souhrnné výsledky detekcí

4.1 Interiktální výboje

Ve skupině FCD I. byla průměrná četnost výbojů v lézi 43,2/min a ve skupině FCD II. 41,4/min. Rozložení výsledků je patrné z grafu 4.1. V četnosti výbojů není statisticky signifikantní rozdíl.



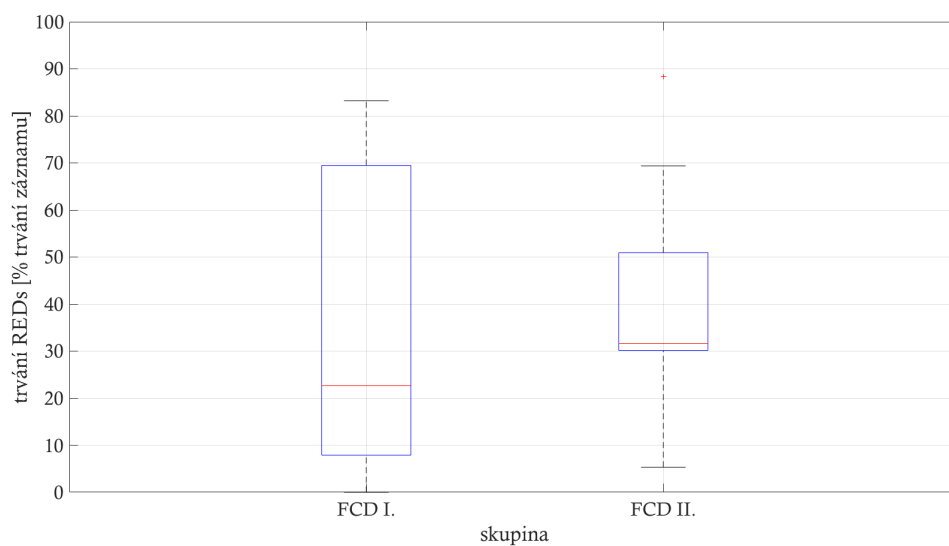
Obrázek 4.1: Výskyt lezionálních interiktálních výbojů u jednotlivých typů dysplázií

4.2 Rytmické epileptiformní výboje

Rytmické epileptiformní výboje byly ve skupině FCD I. průměrně přítomny na 35,41 % lezionálního záznamu. Ve skupině FCD II. to bylo 39,89 %. Rozložení výsledků je patrné z grafu 4.2. Ve výskytu REDs tedy není mezi skupinami statisticky signifikantní rozdíl.

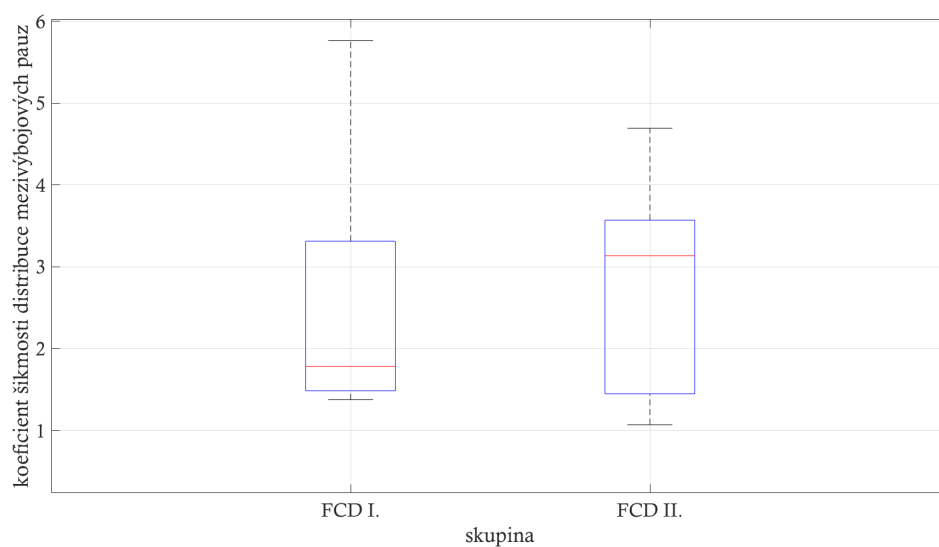
4.3 Pravidelnost generovaných výbojů

Z důvodu, že u některých pacientů probíhaly REDs pouze ojediněle (P072, P124, P156, P157), byli tito z hodnocení vyňati. Průměrné sešikmení u skupiny FCD I. bylo 2,59 a 2,74 u skupiny FCD II. To odpovídá tomu, že výboje během REDs bývají od sebe vzdáleny 0,3-0,5 s. I přes jinou morfologii



Obrázek 4.2: Doba trvání REDs u jednotlivých typů dysplázií

REDs není tato metoda schopna jejich charakter rozlišit. Výsledné hodnoty jsou vyneseny na grafu 4.3.



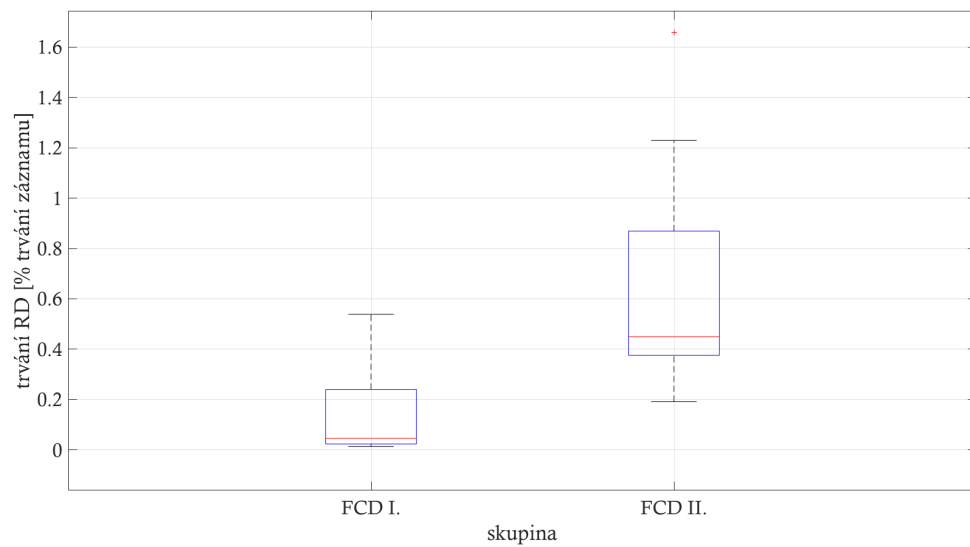
Obrázek 4.3: Šikmost rozdělení výskytů REDs

4.4 Repetitivní výboje

Mimo dobu, kdy byly přítomny vysokoenergetické iktální výboje, probíhaly RD průměrně v 0,12% času záznamu u skupiny FCD I. a v 0,75 % času ve skupině FCD II. Výskyt popsanych grafoelementů umožňuje oddělit skupiny

4. Výsledky

FCD typu I a II na hladině významnosti $p = 0,007$. Rozložení výsledků je patrné z grafu 4.4.



Obrázek 4.4: Doba trvání RDs u jednotlivých typů dysplázií

Kapitola 5

Diskuze

Cílem práce bylo ověřit EEG prediktory, podle kterých by bylo možné klasifikovat typy fokální kortikální dysplázie.

Byla shrnuta literatura, zabývající se změnami na EEG u pacientů s kortikálními dyspláziemi. Na základě těchto informací byly provedeny detekce vybraných abnormit na iEEG záznamech 16 pacientů s klasifikovaným typem FCD. Tyto byly následně kvantifikovány a jejich výskyt v jednotlivých skupinách byl statisticky testován.

Bylo zjištěno, že samotný výskyt IED není dobrým prediktorem typu FCD. Jejich výskyt však byl ve shodě s očekáváním dramaticky vyšší v dysplastické části mozku, bez ohledu na etiologii léze.

Ač je v literatuře udáváno, že repetitivní epileptiformní výboje (REDs) jsou typickým nálezem u FCD II., na zkoumané skupině pacientů se ukázalo, že se podobně často vyskytují i u FCD I. typu. Jeví se, že mezi REDs u FCD I. a II. jsou morfologické odlišnosti, které by byly pro jednu či druhou skupinu specifičtější, proto bude nutno detailněji popsat jejich charakteristiky. Jejich rozlišování pomocí mezivýbojového histogramu však spíše ukazuje na podobnost REDs u obou skupin.

Ukazuje se, že epileptické události typu RD probíhají častěji u pacientů s FCD II. typu. Tento znak by se tedy dal použít jako prediktor histologického typu léze. Je zajímavé, že grafoelementy podobné RD jsou v literatuře popisovány jako aktivita embryonálních neuronů, což by mohlo mít souvislost s přítomností dysplastických neuronů u FCD II. typu. Tyto závěry by však bylo potřeba potvrdit na větší skupině pacientů. U detektoru RD by také

byla třeba pečlivá validace, a to zejména v mezních situacích, jako například při falešně pozitivních detekcích způsobených vysokoamplitudovými výboji.

Závěry práce tak mohou pomoci preoperačně rozlišit různé typy FCD, což má význam při stanovování rizik a benefitů operace a tedy může mít vliv při rozhodování o indikaci epileptochirurgického výkonu. Získané předběžné výsledky budou sloužit jako podklady pro připravovaný grant, zabývající se FCD v širších souvislostech.

Dílní výstupy bakalářské práce byly prezentovány na Vědecké konferenci 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy 26. 4. 2018.

Příloha A

Bibliografie

- [1] Jiří Anděl. *Základy matematické statistiky*. Vyd. 3. Praha: Matfyzpress, 2011. ISBN: 978-80-7378-162-0.
- [2] Ingmar Blümcke, Maria Thom a Eleonora Aronica. “The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission”. In: *Epilepsia* 52.1 (2011), s. 158–174. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x.
- [3] Milan Brázdil, Jan Hadač a Petr Marusič. *Farmakorezistentní epilepsie*. 2., dopl. a aktualiz. vyd. Praha: Triton, 2011. ISBN: 978-80-7387-495-7.
- [4] Inês Menezes Cordeiro, Nicolas von Ellenrieder a Natalja Zazubovits. “Sleep influences the intracerebral EEG pattern of focal cortical dysplasia”. In: *Epilepsy Research* 113 (2015), s. 132–139. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.03.014.
- [5] Antonio Gambardella, André Palmiini a Frederick Andermann. “Usefulness of focal rhythmic discharges on scalp EEG of patients with focal cortical dysplasia and intractable epilepsy”. In: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 98.4 (1996), s. 243–249. DOI: 10.1016/0013-4694(95)00266-9.
- [6] Francine Chassoux, Elisabeth Landré a Mellerio Charles. “Type II focal cortical dysplasia: Electroclinical phenotype and surgical outcome related to imaging”. In: *Epilepsia* 53.2 (2012), s. 349–358. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03363.x.
- [7] Radek Janca et al. “The Sub-Regional Functional Organization of Neocortical Irritative Epileptic Networks in Pediatric Epilepsy”. In: *Frontiers in Neurology* 9 (2018), ISSN: 1664-2295. DOI: 10.3389/fneur.2018.00184.

- [8] Radek Janča. *Analýza invazivních EEG signálů v epileptologii*. Dizertační práce. Praha, 2014.
- [9] Radek Janča et al. “Detection of Interictal Epileptiform Discharges Using Signal Envelope Distribution Modelling: Application to Epileptic and Non-Epileptic Intracranial Recordings”. In: *Brain Topography* 28.1 (2015), s. 172–183. DOI: 10.1007/s10548-014-0379-1.
- [10] Joanna Kabat a Przemysław Król. “Focal Cortical Dysplasia-Review”. In: *Polish Journal of Radiology* 77.2 (2012), s. 35–43.
- [11] Nick Kane, Jayant Acharaya a Sandor Beniczky. “A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017”. In: *Clinical Neurophysiology Practice* 2 (2017), s. 170–185. DOI: 10.1016/j.cnp.2017.07.002.
- [12] Martin Kudr. *Analýza významu funkčně zobrazovacích metod v diagnostice fokální farmakorezistentní epilepsie*. Dizertační práce. Praha, 2014.
- [13] André Palmieri, Gambardella Antonio a Andermann Frederick. “Intrinsic Epileptogenicity of Human Dysplastic Cortex as Suggested by Corticography and Surgical Results”. In: *Annals of Neurology* 37.4 (1994), s. 476–487. DOI: 10.1002/ana.410370410.
- [14] Lorenzo Tassi, Nadia Colombo a Rita Garbelli. “Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome”. In: *Brain* 128.8 (2002), s. 1719–1732. DOI: doi.org/10.1093/brain/awf17.
- [15] Hannes Vogel. *Nervous system*. 1st publ. Cambridge: Cambridge University Press, 2009. ISBN: 978-052-1881-616.