

## I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Svobodová** Jméno: **Lenka** Osobní číslo: **420243**  
Fakulta/ústav: **Fakulta elektrotechnická**  
Zadávající katedra/ústav: **Katedra kybernetiky**  
Studijní program: **Biomedicínské inženýrství a informatika**  
Studijní obor: **Biomedicínská informatika**

## II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

**Nestabilita efektivní konektivity uvnitř epileptogenní sítě**

Název diplomové práce anglicky:

**Effective Connectivity Instability within Epileptogenic Network**

Pokyny pro vypracování:

Epileptické záchvaty jsou iniciovány uvnitř tzv. epileptogenní sítě a následně šířeny funkčními propojeními do okolních mozkových oblastí. Výsledky funkčních zobrazení naznačují, že kritické části sítě vykazují nestabilní chování i v mezizáchvatovém období. Pomocí metod efektivní konektivity (směrové přenosové funkce - DTF) parametrizujete signály intrakraniálního EEG (iEEG) a identifikujete nestabilní části sítě. Suspektní oblasti porovnejte s klinickým hodnocením a pooperačním výsledkem.

- 1) Z databáze epileptochirurgického programu FNM vyberte pacienty s fokální kortikální dysplazií (FCD I, II, IIIa).
- 2) Parametrizujte vhodný úsek interiktálního a preiktálního iEEG pomocí DTF.
- 3) Na základě MR vyberte pouze kanály snímající aktivitu šedé hmoty.
- 4) Porovnejte variabilitu DTF v jednotlivých kanálech a porovnejte s epileptickými zónami.
- 5) Stanovte specifitu metody pro plánování epileptochirurgického výkonu.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Blinowska, K. J. (2011). Review of the methods of determination of directed connectivity from multichannel data. Med. Biol. Eng. Comput. 49, 521–9. doi:10.1007/s11517-011-0739-x.
- [2] Varotto, G., Tassi, L., Franceschetti, S., Spreafico, R., and Panzica, F. (2012). Epileptogenic networks of type II focal cortical dysplasia: A stereo-EEG study. Neuroimage 61, 591–598. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.03.090.
- [3] Wilke, C., Worrell, G., and He, B. (2011). Graph analysis of epileptogenic networks in human partial epilepsy. Epilepsia 52, 84–93. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02785.x.
- [4] Basu, I., Kudela, P., Korzeniewska, A., Franaszczuk, P. J., and Anderson, W. S. (2015). A study of the dynamics of seizure propagation across micro domains in the vicinity of the seizure onset zone. J. Neural Eng. 12, 046016. doi:10.1088/1741-2560/12/4/046016

Jméno a pracoviště vedoucí(ho) diplomové práce:

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

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

Datum zadání diplomové práce: **17.07.2019**

Termín odevzdání diplomové práce: **07.01.2020**

Platnost zadání diplomové práce: **19.02.2021**

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

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

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

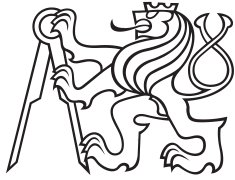
### III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

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

\_\_\_\_\_  
Datum převzetí zadání

\_\_\_\_\_  
Podpis studentky

Diplomová práce



České  
vysoké  
učení technické  
v Praze

**F3**

Fakulta elektrotechnická  
Katedra kybernetiky

**Nestabilita efektivní konektivity uvnitř  
epileptogenní sítě**

**Effective connectivity instability within  
epileptogenic network**

**Bc. Lenka Svobodová**

Vedoucí: Ing. Radek Janča Ph.D.

Obor: Biomedicínská informatika

Studijní program: Biomedicínské inženýrství a informatika

Prosinec 2019



## Poděkování

Ráda bych zde poděkovala vedoucímu práce Ing. Radku Jančovi Ph.D. za odborné vedení a rady při zpracování této práce. Dále bych chtěla poděkovat mé rodině za podporu během celého studia a mému příteli, že to se mnou vydržel.

## Prohlášení

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

V Praze, 19. prosince 2019

## Abstrakt

Jednou z možností léčby farmakorezistentní epilepsie je chirurgické odstranění tzv. epileptogenní zóny. V epileptogenní neuronální síti můžeme identifikovat uzly, které se aktivně podílejí na genezi záchvatu. Tyto uzly vykazují nestabilní efektivní konektivitu se zbytkem sítě. Cílem práce je identifikace nestabilních uzlů, jejich lokalizace ve vztahu ke klinickému hodnocení a vliv na pooperační výsledek.

Bylo analyzováno 300 preiktálních iEEG signálů 31 pacientů s fokální kortikální dysplázií (FCD). Pro odhad časového vývoje efektivní konektivity byla použita směrová přenosová funkce (DTF). Míra nestability byla měřena trojicí metod: Tukeyho kritériem, algoritmy k-means a Gaussian Mixture Model.

Nestabilní konektivita byla potvrzena v pásmu 101-150 Hz v kanálech uvnitř epileptogenní zóny a využita jako biomarker pro zaslepenou identifikaci nestabilních uzlů. Nestabilní uzly sítě statisticky korespondovaly s klinickým hodnocením zejména u podskupiny pacientů s FCD typu II.

Vyšší nestabilita konektivity u FCD typu II než u typu I koresponduje se strukturální organizací neuronů v lézi, nicméně vliv resekce nestabilních uzlů na pooperační výsledek nebyl prokázán.

**Klíčová slova:** efektivní konektivita, směrová přenosová funkce, oblast vzniku záchvatů, fokální kortikální dysplázie

**Vedoucí:** Ing. Radek Janča Ph.D.

## Abstract

One of the treatment options for pharmacoresistant epilepsy is surgical removal of the epileptogenic zone. In the epileptogenic neural network we can identify nodes that are actively involved in the seizure genesis. These nodes show unstable effective connectivity with the rest of the network. The aim of this work is to identify unstable hubs, their localization in relation to clinical evaluation and the effect on surgical outcome.

We analysed 300 preictal iEEG signals of 31 patients with focal cortical dysplasia (FCD). A directed transfer function (DTF) was used to estimate variability of effective connectivity over time. The rate of the instability was measured with three methods: Tukey's threshold, algorithms k-means and Gaussian Mixture Model.

Unstable connectivity was confirmed in the range 101-150 Hz in channels within the epileptogenic zone and used as a biomarker for blinded identification of unstable hubs. The unstable hubs of the network statistically corresponded with clinical evaluation, mainly in the subgroup of patients with FCD type II.

Higher connectivity instability in type II FCD than type I corresponds to structural organisation of neurons in lesion, however effect of unstable hubs resection on surgical outcome has not been proved.

**Keywords:** effective connectivity, directed transfer function, seizure onset zone, focal cortical dysplasia

**Title:** Effective connectivity instability within epileptogenic network

## Obsah

<b>Seznam použitých zkratk</b>	<b>1</b>	2.3.1 Směrová přenosová funkce . . .	18
<b>1 Úvod</b>	<b>3</b>	2.3.2 Výběr vhodných signálových kanálů . . . . .	23
1.1 Úvod do problematiky . . . . .	3	2.3.3 Parametrizace . . . . .	23
1.2 Koncept zón v epilepsii . . . . .	4	2.4 Použité metody pro detekci nestabilních uzlů . . . . .	24
1.3 Struktura mozku . . . . .	6	2.4.1 Tukeyho meze . . . . .	25
1.4 Fokální kortikální dysplazie . . . . .	6	2.4.2 Algoritmus k-means . . . . .	25
1.5 Epileptochirurgie . . . . .	7	2.4.3 Gaussian Mixture Model . . . . .	27
1.6 Invazivní EEG . . . . .	8	2.5 Statistická analýza . . . . .	29
1.6.1 Resekční výkon . . . . .	10	2.5.1 Statistické ukazatele . . . . .	29
1.6.2 Klasifikace úspěšnosti zákroku	11	2.5.2 Testování hypotézy . . . . .	30
1.7 Mozková síť . . . . .	12	<b>3 Výsledky</b>	<b>31</b>
1.8 Mozková konektivita . . . . .	15	3.1 Hledání specifických rozdílů mezi oblastí vzniku záchvatů (SOZ) a oblastmi ležící mimo SOZ . . . . .	31
<b>2 Metodika</b>	<b>17</b>	3.2 Označení epileptických zón . . . . .	32
2.1 Výběr dat . . . . .	17	3.2.1 Klasifikace pomocí Tukeyho kritéria . . . . .	33
2.2 Klinický způsob označování epileptických zón . . . . .	18	3.2.2 Klasifikace pomocí GMM . . . . .	35
2.3 Příznaky nestability konektivity	18	3.2.3 Klasifikace pomocí k-means . . . . .	38

<b>4 Diskuze</b>	<b>41</b>
4.1 Lokalizace SOZ .....	41
4.2 Limitace .....	42
<b>5 Závěr</b>	<b>45</b>
<b>Literatura</b>	<b>47</b>
<b>A Podrobné výsledky</b>	<b>51</b>
<b>B Obsah přiloženého DVD</b>	<b>61</b>



## Obrázky

1.1 Koncept epileptických zón u lezionálních epilepsií. . . . .	5	2.3 Porovnání bivariačních a multivariačních metod odhadu směrové konektivity. . . . .	20
1.2 Bílá hmota a šedá kůra mozková .	6	2.4 Schéma výpočtu fluktuace směrové přenosové funkce. . . . .	22
1.3 Schématické zobrazení neuronů u zdravého mozku a u fokální kortikální dysplazie typu I, IIa a IIb. . . . .	8	2.5 Vizualní kontrola typu elektrod ze snímků z magnetické rezonance v programu 3D Slicer . . . . .	24
1.4 Stereotaktické zavedení intracerebrálních elektrod (SEEG) přes návrh v lebce. . . . .	9	2.6 Ukázka rozdělení pomocí k-means a umístění centroidů . . . . .	26
1.5 Elektrokortikografie (ECoG) s gridovými subdurálními elektrodami	10	2.7 Ukázka rozdělení kanálů pomocí algoritmu GMM a grafy odpovídajících hustot normálního rozdělení. . . . .	27
1.6 Resekční výkon s intraoperační elektrokortikografií . . . . .	11	2.8 Označení nestabilních uzlů pomocí Tukeyho mezí, algoritmu k-means a algoritmu GMM. . . . .	28
1.7 Schématické zobrazení uzlů rozbočovačů a modulů. . . . .	14	3.1 Graf p-hodnoty rozdílu oblasti vzniku záchvatů (SOZ) a oblastí vně SOZ. . . . .	32
1.8 Tři základní topologie sítí - pravidelná (regular), tzv. small-world a náhodná (random) topologie. . . .	14	3.2 SEN a PPV při označení nestabilních uzlů pomocí Tukeyho horní meze u skupiny pacientů s FCD I+IIIa oproti skupině s FCD II pro SOZ. . . . .	34
1.9 Druhy mozkové konektivity . . . .	16	3.3 SEN a PPV při označení nestabilních uzlů pomocí Tukeyho horní meze u skupiny pacientů s FCD I+IIIa oproti skupině s FCD II pro IZ. . . . .	35
2.1 Ukázka počátku záchvatu a kanálů označených jako SOZ v EEG. . . . .	19		
2.2 Ukázka interiktálních výbojů a kanálů označených jako IZ v EEG.	19		

3.4 SEN a PPV při označení nestabilních uzlů pomocí algoritmu GMM u skupiny pacientů s FCD I+IIIa oproti skupině s FCD II pro resekovanou oblast. ....	36
3.5 SEN a PPV při označení nestabilních uzlů pomocí algoritmu GMM u pacientů s pooperačním výsledkem Engel I+II a Engel III+IV při porovnání s oblastí vzniku záchvatů v bipolárním zapojení. ...	37
3.6 Komplettnost resekce nestabilních uzlů označených pomocí GMM a klinicky označených SOZ pro „příznivý“ (Engel I+II) a „nepříznivý“ (Engel III+IV) pooperační výsledek. ....	38

## Tabulky

1.1 Přehled typů fokální kortikální dysplázie .....	7
1.2 Engelova škála pooperačních výsledků .....	12
1.3 ILAE škála pooperačních výsledků .....	12
2.1 Matice záměn .....	29
3.1 Testování rozdílu mezi skupinami FCD při porovnání vybraných zón a nestabilních uzlů označených pomocí Tukeyho horní meze. ....	34
3.2 Testování rozdílu mezi skupinami FCD při porovnání vybraných zón a nestabilních uzlů označených pomocí algoritmu GMM. ....	36
3.3 Testování rozdílu mezi pacienty s „příznivým“ a „nepříznivým“ pooperačním výsledkem při porovnání vybraných zón a nestabilních uzlů označených pomocí algoritmu GMM. ....	37
3.4 Informace o pacientech vč. komplettnosti resekce .....	39



## Seznam použitých zkratk

<b>DTF</b>	Directed Transfer Function (směrová přenosová funkce)
<b>EEG</b>	Electroencephalography (elektroencefalografie)
<b>FCD</b>	Focal Cortical Dysplasia (fokální kortikální dysplázie)
<b>GMM</b>	Gaussian Mixture Model
<b>iEEG</b>	Intracranial EEG (intrakraniální EEG)
<b>iqr</b>	Interquartile Range (mezikvartilové rozpětí; $Q_3 - Q_1$ )
<b>IZ</b>	Irritative Zone (iritační zóna)
<b>MVAR</b>	Multivariate Autoregressive Model (multivariační autoregresní model)
<b>RES</b>	Resected Area (resekovaná oblast)
<b>SOZ</b>	Seizure Onset Zone (oblast vzniku záchvatů)
<b>UH</b>	Unstable Hubs (nestabilní uzly)

Pozn. Pro zápis průměrných hodnot je v této práci použit formát **(průměr ± směrodatná odchylka) medián**.



# Kapitola 1

## Úvod

### 1.1 Úvod do problematiky

Epilepsie je jedno z nejčastějších neurologických onemocnění na světě. Podle World Health Organization (WHO) [26] jí v současnosti trpí okolo 50 miliónů lidí na světě, z toho většina (až 80 %) žije v zemích s nízkým nebo středním příjmem. Ve vyspělých zemích s kvalitní zdravotnickou péčí se výskyt pohybuje kolem 1 % v populaci. Onemocnění postihuje lidi všech věkových skupin.

Epilepsie je souhrnné označení chorob mozku a syndromů, které se společně projevují spontánním vznikem záchvatů. Projevuje se opakujícími se tzv. epileptickými záchvaty, které jsou způsobeny spontánními elektrickými výboji v šedé kůře mozkové. Záchvaty jsou ve většině případů krátké epizody nedobrovolného pohybu, které mohou být doprovázeny ztrátou vědomí.

U zhruba dvou třetin pacientů pomůžou nasazené léky, tzv. antiepileptika, které úplně nebo dostatečně kompenzují vznik epileptických záchvatů. Antiepileptika mohou být podávána samostatně (monoterapie) nebo může být předepsána kombinace více druhů antiepileptik. U zbylé třetiny pacientů, u kterých předepsané léky nesníží počet záchvatů na přijatelnou míru, hovoříme o tzv. farmakorezistentní epilepsii. Definici farmakorezistentní epilepsie uvedla Mezinárodní liga proti epilepsii (ILAE) jako „neuspokojivou kompenzaci záchvatů po vyzkoušení dvou tolerovaných, vhodně vybraných a správně dávkovaných antiepileptik (ať již v monoterapii nebo v kombinaci)“ [18]. Nejčastějších typem epilepsie je epilepsie spánkového (temporálního) laloku a tento typ tvoří i velkou část pacientů s farmakorezistentní epilepsií [6, 7].

Jednou z možností léčby farmakorezistentní fokální epilepsie je resekční

zákrok, který spočívá v odstranění nebo diskonekci mozkové tkáně zodpovědné za vznik záchvatů (tzv. epileptogenní zóny). Úspěšnost tohoto zákroku závisí na přesné lokalizaci a vymezení epileptogenní zóny a jejím následném odstranění. U resekčního výkonu je tedy cílem odstranit kompletní epileptogenní zónu, ale zároveň nepoškodit funkčně významné části mozku vedoucí k trvalým pooperačním deficitům.

Klíčové oblasti epileptické sítě (epileptické zóny) jsou již popsány (viz kap. 1.2), ale stále není jasné, proč u více jak 25 % pacientů dochází do 5 let od epileptochirurgického výkonu k recidivě záchvatů [29]. Navrácení záchvatů může být způsobeno zbytkem epileptogenní zóny, který nebyl při resekčním zákroku odstraněn nebo nebyl při plánování výkonu lokalizován a označen k resekci.

Dřívější předpoklad, že se epileptogenní zóna skládá z kompaktních oblastí, byl nedávno nahrazen předpokladem, že iktální aktivita (záchvat) vzniká uvnitř složité epileptogenní sítě složené z více podsítí [28].

Interakce mezi podsítěmi je možné popsat např. efektivní konektivitou, která kromě síly vazby poskytuje i informace o směru [23]. Podle [28] rozlišujeme „aktivní“ uzly, které se aktivně podílejí na genezi záchvatu a „neaktivní“ uzly, které pouze přenášejí propagovanou aktivitu. Z výzkumů [25, 28] vyplývá, že epileptogenní zóna vykazuje abnormální chování (vyšší nestabilitu) a proto předpokládáme, že uzly v této oblasti budou vykazovat i vyšší míru fluktuace konektivity.

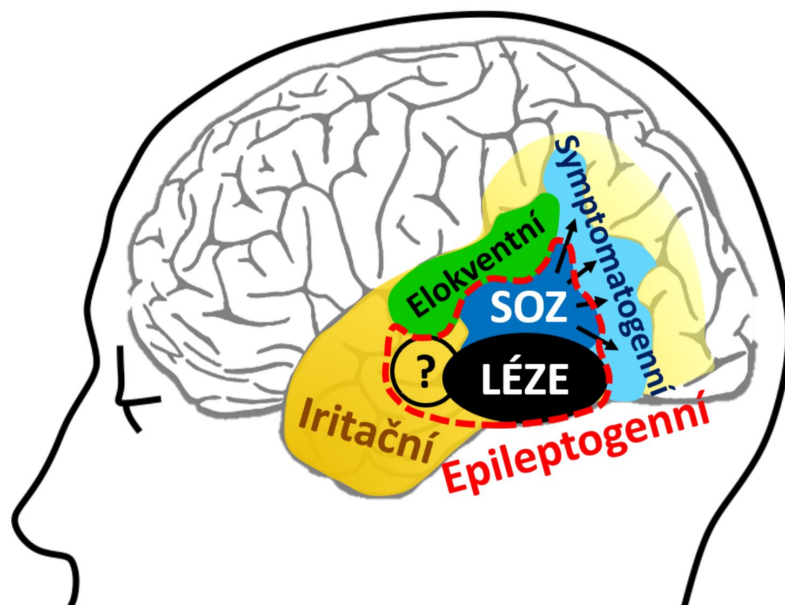
Motivací této práce bylo identifikovat epileptogenní zónu na základě efektivní konektivity odhadnuté pomocí směrové přenosové funkce (DTF), a to za předpokladu, že interakce mezi epileptogenní zónou a okolními oblastmi bude vykazovat nestabilitu v konektivitě. Pro potřeby práce byli vybráni pacienti s fokální epilepsií na podkladu fokální kortikální dysplasie, kteří podstoupili dvoudobý neurochirurgický výkon (invazivní EEG monitoraci a resekční výkon). Pokud se prokáže epileptogenní role nestabilních uzlů sítě, jejich zahrnutí do resekce zvýší šanci na bezzáchvatový pooperační výsledek, čímž se i zvýší výtěžnost invazivního EEG monitorování.

## 1.2 Koncept zón v epilepsii

Epileptická síť je u lezionálních epilepsií reprezentována tzv. zónami. Některé zóny se navzájem překrývají a je u nich těžké určit hranice. Pro epileptochirurgii je nejdůležitější vymezit tzv. epileptogenní zónu, na jejímž odstranění závisí pooperační výsledek a celková úspěšnost chirurgické léčby. K co nejpřesnějšímu určení rozsahu a k lokalizaci epileptogenní zóny jsou prováděny předoperační

vyšetření zahrnující např. video-EEG, iEEG, magnetickou rezonanci (MR), jednofotonovou emisní výpočetní tomografi (SPECT), pozitronovou emisní tomografi (PET) a neuropsychologické testy. Potřebná vyšetření určí ošetřující lékař [21].

Níže jsou uvedeny definice jednotlivých epileptických zón a jejich grafické znázornění (obr. 1.1).

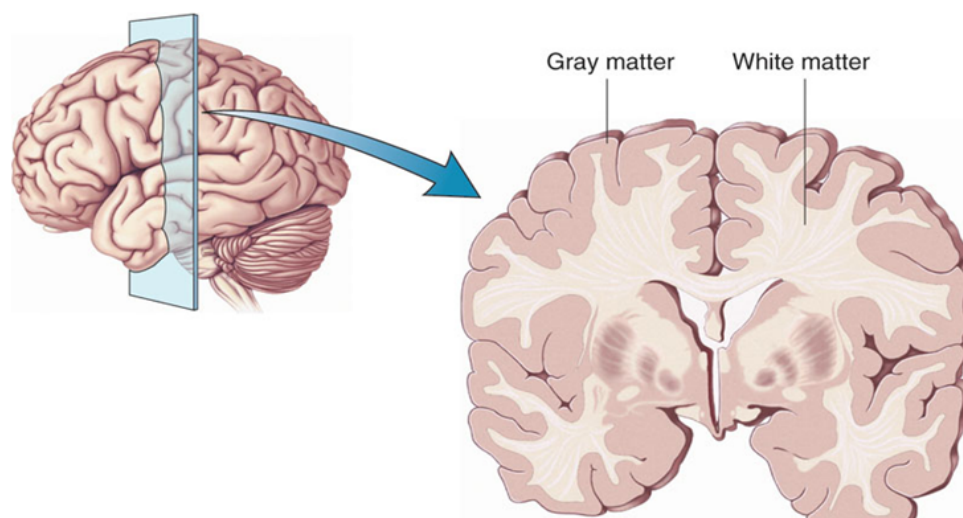


**Obrázek 1.1:** Koncept epileptických zón u lezionálních epilepsií.

- **Oblast vzniku záchvatů (Seizure Onset Zone, SOZ)** - oblast mozkové kůry, ve které jsou iniciovány epileptické záchvaty.
- **Epileptogenní léze** - makroskopická léze, která je primární příčinou epileptických záchvatů, ne všechny léze u pacienta s epilepsií jsou však epileptogenní.
- **Iritační zóna (Irritative Zone, IZ)** - oblast mozkové kůry, která generuje interiktální výboje.
- **Eloquentní oblast** - oblast mozkové kůry, jejíž odstranění či poškození vede k funkčním deficitům, typicky se jedná o motorická, řečová a zraková centra.
- **Symptomatogenní zóna** - oblast mozkové kůry, která po aktivaci epileptiformní aktivitou způsobuje vnější projevy záchvatu (iktální symptomy).
- **Epileptogenní zóna (Epileptogenic Zone, EZ)** - oblast mozkové kůry, která musí být kompletně odstraněna, aby se dosáhlo tzv. bezzáchvatovosti (stavu, kdy je pacient bez záchvatů). Oblast částečně nebo zcela překrývá epileptogenní lézi a oblast vzniku záchvatů. Přesné okraje jsou dodnes tématem diskuze.

### 1.3 Struktura mozku

Mozek je tvořen bílou a šedou hmotou mozkovou (viz obr. 1.2). Bílá hmota je tvořena zejména myelinovými axony (výběžky neuronových buněk) propojující další oblasti centrálního nervového systému. Je nazývána podle světlé barvy v důsledku vyššího množství lipidů v myelinu. Šedá kůra mozková obsahuje primárně těla neuronů a je zodpovědná za vyšší kognitivní funkce [19].



[https://operativeneurosurgery.com/lib/exe/detail.php?id=white\\_matter&media=whitematter.png](https://operativeneurosurgery.com/lib/exe/detail.php?id=white_matter&media=whitematter.png)

Obrázek 1.2: Bílá hmota a šedá kůra mozková

### 1.4 Fokální kortikální dysplazie

Fokální kortikální dysplazie (FCD) jsou malformace mozkového vývoje a řadí se k nejčastějším příčinám farmakorezistentní epilepsie u dětí i dospělých [16].

V minulosti byly rozlišovány dva typy FCD podle histopatologického nálezu (typ I a typ II), jedná se o tzv. Palmiňho klasifikaci podle André Palmiňho. Blümcke tuto klasifikaci v roce 2011 rozšířil o typ III, který popisuje přítomnost předchozí dvojice podtypů společně s jiným typem léze (hipokampální sklerózou, tumorem, apod. [5]).

Jednotlivé typy a podtypy FCD a jejich charakteristiky jsou popsány v tabulce 1.1. Rozdíly v typu I a II jsou schématicky znázorněny na obrázku 1.3.

Typ I se vyznačuje změnou kortikální laminace, častěji v širších oblastech, přičemž funkce kůry je v omezené míře zachována. U FCD II se dysmorfní buňky objevují lokálně, proto i léze bývá více fokální a ohraničená. U tohoto typu FCD je epileptogenní zóna přesněji definovatelná a úspěšnost chirurgické léčby je obecně vyšší než u FCD I [25].



Fokální kortikální dysplázie typu I se často vyskytuje v temporálním laloku s koexistující hippokampální atrofií podle Palminiho, podle nové klasifikace FCD se jedná o FCD IIIa [16].

**Tabulka 1.1:** Přehled typů fokální kortikální dysplázie

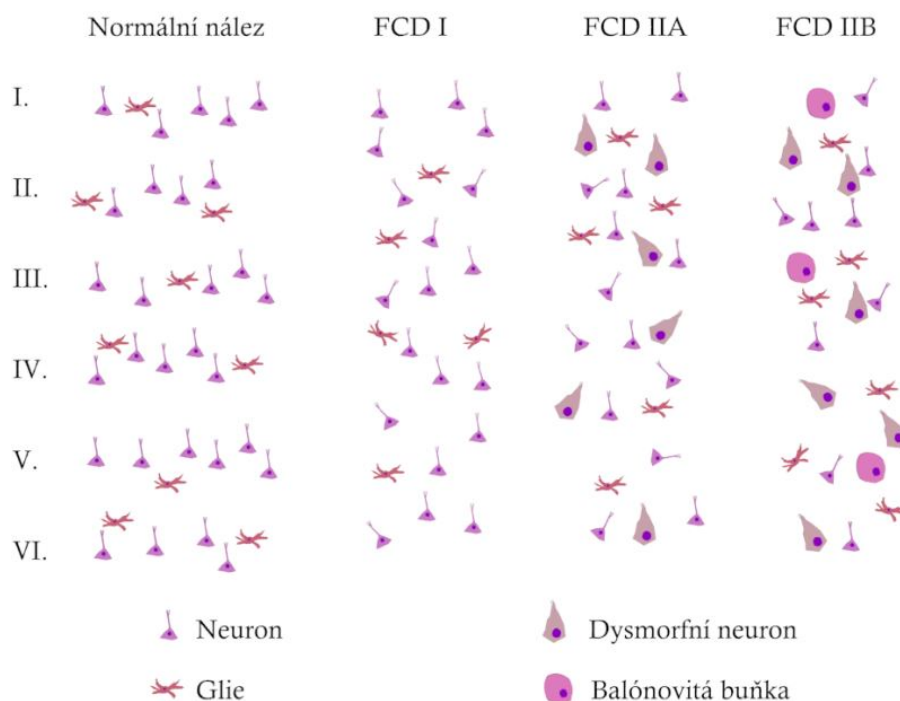
<b>FCD typu I</b> - FCD se změnou kortikální laminace, bez dysmorfních neuronů, dále se dělí podle orientace dyslaminace	
Ia	fokální kortikální dysplázie s abnormální radiální laminací
Ib	fokální kortikální dysplázie s abnormální tangenciální 6-vrstvou laminací
Ic	fokální kortikální dysplázie s abnormální radiální a tangenciální laminací
<b>FCD typu II</b> - FCD s přítomnými dysmorfními neurony a balónovými buňkami	
IIa	fokální kortikální dysplázie s dysmorfními neurony
IIb	fokální kortikální dysplázie s dysmorfními neurony a balónovými buňkami
<b>FCD typu III</b> - FCD spojené s jinou mozkovou lézí	
IIIa	s hippokampální sklerózou
IIIb	s gliovým nebo glioneuronálním tumorem
IIIc	s cévní malformací
IIId	získané v raném věku (trauma, ischemie, infekční nebo zánětlivá onemocnění)

## 1.5 Epileptochirurgie

Jednou z možností léčby farmakorezistentní epilepsie je epileptochirurgie (chirurgická léčba), kterou nicméně může podstoupit pouze menšina pacientů.

Epileptochirurgické zákroky dělíme na kurativní, které si kladou za cíl úplné odstranění epileptických záchvatů a dále na paliativní, kde je cílem snížení počtu záchvatů nebo míry jejich závažnosti. U pacientů, u kterých není možný epileptochirurgický zákrok, je možno přistoupit k neurostimulačním metodám, např. k elektrické stimulaci vágového nervu, což u většiny pacientů vede ke snížení četnosti záchvatů.

Další dělení epileptochirurgických zákroků je z hlediska předoperační přípravy, kdy zákroky dělíme na jednodobé a dvoudobé. V případě jednodobých výkonů je možné vymezit epileptogenní zónu na základě předchozích neinvazivních vyšetření a přistupuje se rovnou k resekci s intraoperační elektrokortikografií (viz dále). V případě dvoudobých výkonů předchází resekci implantace nitrolebních elektrod a dlouhodobé invazivní video/EEG monitorování. K dvoudobým výkonům se přistupuje v případě nesrovnalostí, příp. rozporů mezi výsledky neinvazivních testů, dále v případě normálního nálezu



**Obrázek 1.3:** Schématické zobrazení neuronů u zdravého mozku a u fokální kortikální dysplazie typu I, IIa a IIb. U FCD typu I je patrná změna kortikální laminace a u FCD typu II jsou navíc přítomny dysmorfní neurony, příp. balónovité buňky (převzato z [9]).

na magnetické rezonanci nebo v případě úzkého vztahu SOZ a významných center mozkové kůry [17].

## 1.6 Invazivní EEG

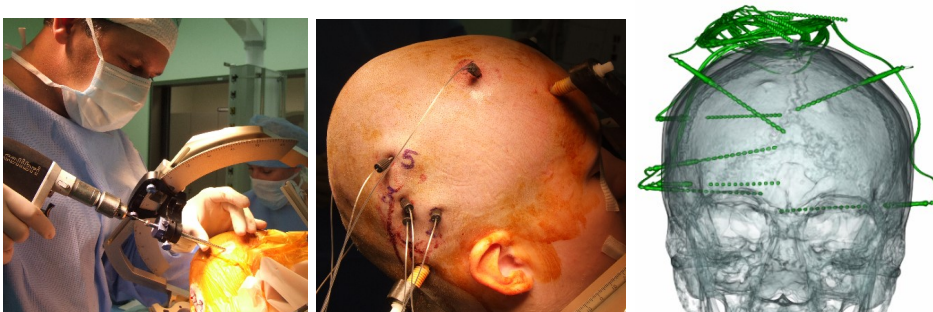
Základní vyšetřovací metodou v neurologii je tzv. elektroencefalografie (zkráceně EEG), při které se snímají změny elektrického potenciálu způsobené mozkovou aktivitou. Změny se snímají buďto neinvazivně ze skalpu (povrchové snímání) nebo invazivně (iEEG) přímo z povrchu mozku nebo z jeho hloubkových struktur.

K invazivnímu EEG se přistupuje především při dvoudobých epileptochirurgických zákrocích, tj. u pacientů s farmakorezistentní epilepsií, kteří jsou vhodnými kandidáty na epileptochirurgickou léčbu a u kterých není možné s jistotou vymezit epileptogenní zónu na základě předchozích neinvazivních vyšetření.

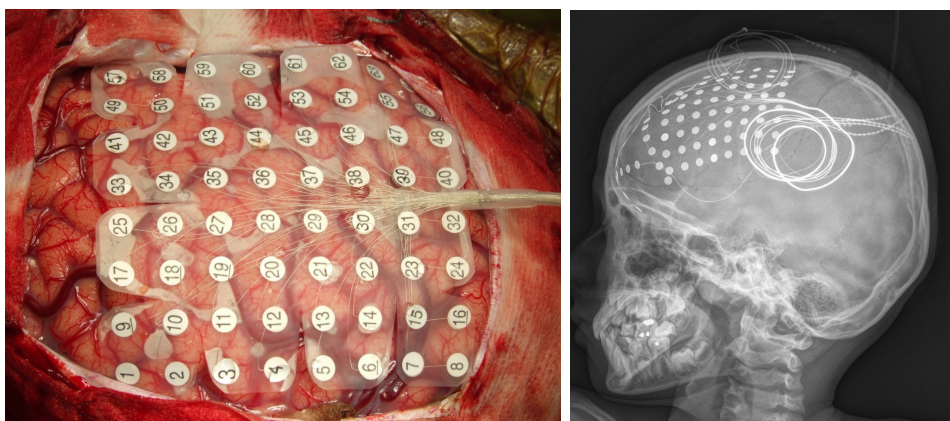
V případě invazivního EEG hraje hlavní roli co nejpřesnější hypotéza lokalizace epileptogenní zóny a naplánování umístění elektrod na základě předoperačních vyšetření. Invazivní iEEG explorace slouží k ověření hypotézy, určení okrajů léze a zmapování elokventní kůry. Kontakty na invazivních elektrodách snímají mozkovou aktivitu z jejich bezprostředního okolí, takže v případě špatné hypotézy lokalizace epileptogenní zóny výtěžnost měření značně klesá. Vzhledem k invazivitě měření a s tím spojeným možným rizikům je nutné u každého pacienta zvážit poměr přínosu a rizika daného vyšetření ([6, 7]).

Nahrávání invazivního EEG se nejčastěji provádí prostřednictvím některých z následujících typů elektrod:

- **intrakraniální (hloubkové) elektrody** (obr. 1.4) - označované také zkratkou SEEG podle stereoelektroencefalografie. Stereoelektroencefalografie je snímání EEG prostřednictvím hloubkových elektrod stereotakticky zavedených přes návrt v lebce. Elektrody tedy registrují i aktivitu z hlubokých struktur mozku. Implantace se provádí pomocí tzv. stereotaktického rámu, který je zafixován na lebce a na kterém se nastavují koordináty a úhly implantovaných elektrod.
- **subdurální elektrody** (gridové nebo stripové; obr. 1.5) - označované také zkratkou ECoG podle elektrokortikografie, kdy je aktivita snímána přímo z povrchu mozku prostřednictvím elektrod umístěných do subdurálního prostoru. Měření pomocí tohoto typu elektrod většinou vyžaduje rozsáhlou kraniotomii (chirurgické otevření lebky) a v současnosti se od metody ustupuje, protože nelze snímat hloubkové struktury. Naopak v případech mapování rozsáhlých oblastí senzomotoriky je použití gridu elektrod přínosné. ECoG elektrody jsou běžně využívány intraoperačně pro kontrolu kompletnosti resekce (intraoperační elektrokortikografie, viz obr. 1.6). Nevýhodou oproti hloubkovým elektrodám je větší invazivita a s tím spojená rizika, výhodou je možnost snímání aktivity z větší oblasti kortexu.



**Obrázek 1.4:** Stereotaktické zavedení intracerebrálních elektrod (SEEG) přes návrt v lebce. Převzato z [15].



**Obrázek 1.5:** Elektrokortikografie (ECoG) s gridovými subdurálními elektrodami. Převzato z [15].

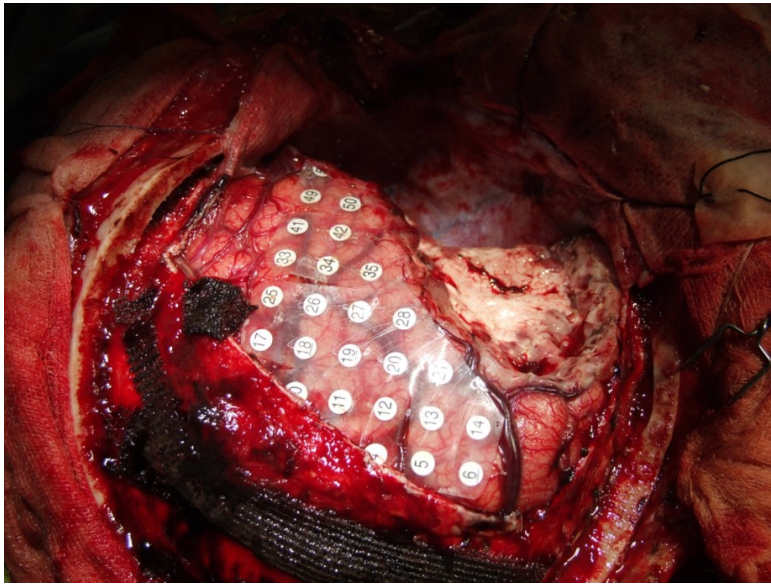
Pro přesnou lokalizaci epileptogenní zóny (EZ) u dvoudobých epileptochirurgických zákroků jsou pacientovi implantovány intracerebrální nebo subdurální elektrody nebo jejich kombinace. Pacient je zpravidla jeden až dva týdny monitorován při plném vědomí na specializovaném epileptochirurgickém oddělení. Během tohoto monitorování je pacientovi nahráváno iEEG a jeho chování je nahráváno na kamerový záznam (tzv. invazivní video/EEG). Cílem video-EEG je zachycení epileptických záchvatů, jejichž detailním elektrofyziologickým a semiologickým popisem je umožněno lokalizovat SOZ.

### 1.6.1 Resekční výkon

Resekční výkony se řadí do kurativní skupiny zákroků, tzn. kladou si za cíl úplné odstranění epileptických záchvatů. Pro dosažení úspěšného pooperačního výsledku je nutná přesná lokalizace a následné kompletní odstranění nebo odpojení epileptogenní zóny s ohledem na zónu elokventní, tzn. aby nebyly negativně ovlivněny především motorické, sensorické a kognitivní funkce [21]. Epileptogenní zóna je část funkčně změněné mozkové tkáně, která je přímo zodpovědná za generování záchvatů (více o konceptu zón v kap. 1.2). Resekční výkony se provádějí po kraniotomii (chirurgickém otevření lebky) s použitím mikrochirurgických nástrojů. Ukázka rozsáhlé resekce mozkové tkáně viz obr. 1.6.

Úspěšnost léčby je stanovena dle vymizení záchvatů v období dvou let pro zákroku. Lze předpokládat, že u pacientů s dobrým pooperačním výsledkem byly rozsah a lokalizace resekce zvoleny optimálně. Úspěšnost zákroků se hodnotí podle klasifikačních stupnic (kap. 1.6.2). Ani s odstupem času ale není jasné, jestli by rozsah resekce k dosažení stejného výsledku nemohl být menší. Při plánování rozsahu resekčního výkonu se proto musí zvážit přístup resekovat větší oblast než je odhadovaná EZ (a tím zahrnout kompletní

epileptogenní zónu) oproti co nejmenšímu zásahu do mozku.



**Obrázek 1.6:** Resekční výkon s intraoperační elektrokortikografií

### 1.6.2 Klasifikace úspěšnosti zákroku

Pro určení výsledku epileptochirurgického zákroku je široce používána tzv. Engelova klasifikace, kterou navrhl neurolog Jerome Engel již v roce 1987 [1, 27]. Stupnice Engelovy škály je definována třídami I až IV se specifickými podskupinami A,B,C,D. Stupnici lze zjednodušit na Engel I (bez záchvatů), Engel II-III (významná redukce záchvatů) a Engel IV (přetrvání záchvatů).

Definice jednotlivých tříd a podtříd úspěšnosti epileptochirurgického zákroku podle J. Engela viz tabulka 1.2.

V roce 2001 navrhla Mezinárodní liga proti epilepsii (ILAE - International League Against Epilepsy) novou, jednodušší stupnici pooperačních výsledků, která by neobsahovala špatně definovatelné a subjektivní termíny jako „významné“ a „omezující“. Stupnice se skládá z 6 tříd, kde se třídy 1 až 3 týkají absolutních pooperačních dnů se záchvaty a třídy 4 až 6 potom relativních změn oproti předoperačnímu stavu [27]. Definice jednotlivých tříd navržených ILAE je uvedena v tabulce 1.3.

**Tabulka 1.2:** Engelova škála pooperačních výsledků

<b>Třída I</b> - bez záchvatů	
IA	od operace zcela bez záchvatů
IB	neomezující jednoduché parciální záchvaty v pooperačním období
IC	ojedinělé omezující záchvaty, ale po dobu minimálně 2 let od operace bez záchvatů
ID	generalizované záchvaty pouze s vysazením antiepileptik
<b>Třída II</b> - zpočátku bez záchvatů, nyní ojedinělé záchvaty	
IIA	zpočátku bez záchvatů, nyní s ojedinělými záchvaty
IIB	ojedinělé omezující záchvaty od operaci
IIC	velmi ojedinělé záchvaty po operaci, ojedinělé záchvaty po dobu minimálně 2 let
IID	pouze noční záchvaty
<b>Třída III</b> - významné zlepšení	
IIIA	významná redukce záchvatů
IIIB	prodloužené intervaly bez záchvatů dosahujících více než poloviny doby sledování, ale ne méně než 2 roky
<b>Třída IV</b> - bez významného zlepšení	
IVA	značná redukce záchvatů
IVB	žádná znatelná změna
IVC	horší záchvaty

**Tabulka 1.3:** ILAE škála pooperačních výsledků

<b>Třída 1</b>	kompletně bez záchvatů, žádné aury
<b>Třída 2</b>	pouze aury, žádné další záchvaty
<b>Třída 3</b>	jeden až tři dny se záchvaty ročně; +/- aury
<b>Třída 4</b>	čtyři dny se záchvaty ročně až 50% snížení počtu dnů se záchvaty oproti výchozímu stavu (= počet dnů se záchvaty za posledních 12 měsíců před operací); +/- aury (tzn. významné zlepšení)
<b>Třída 5</b>	méně než 50% snížení frekvence dnů se záchvaty oproti výchozímu stavu až 100% zvýšení počtu dnů se záchvaty oproti výchozímu stavu; +/- aury (tzn. žádné významné pooperační změny)
<b>Třída 6</b>	více než 100% zvýšení dnů se záchvaty oproti stavu před operací; +/- aury (tzn. pooperační zhoršení)

## 1.7 Mozková síť

Mozek můžeme vnímat jako síť tvořenou vysoce propojenými podsítěmi (moduly), které jsou dále děleny na menší podsítě. Jinými slovy mozek má

tzv. fraktální charakter hierarchické modularity [20]. Modularitu můžeme uvažovat z různých hledisek - modularita anatomických mozkových sítí nebo modularita ve funkčních mozkových sítích. Na nejvyšší úrovni je například okcipitální a frontální oblast, na nižších úrovních jsou to například propojení mezi neurony [20].

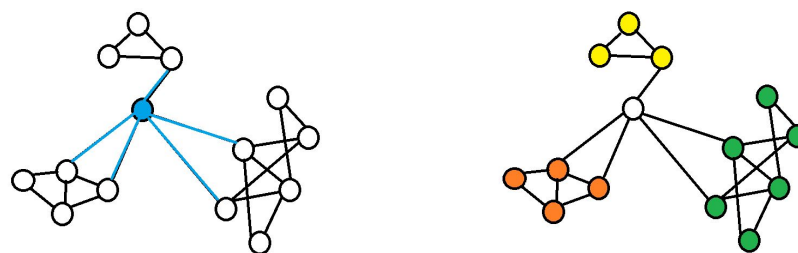
Sítovou analýzou redukuje komplexní systém, v našem případě mozek, na soubor uzlů a hran [24]. Uzly (anglicky nodes) představují funkční nebo strukturální prvky sítě (tj. jednotlivé části mozku), hrany (angl. edges) reprezentují jakýkoliv typ vztahu mezi uzly, v případě mozku funkční, strukturální nebo efektivní konektivitu (viz dále). S pomocí uzlů a hran můžeme charakterizovat topologii mozkových sítí [24].

Existuje mnoho síťových charakteristik, z nichž zde zmíníme čtyři - dvě, které se často používají k popsání organizace celého mozku (tj. průměrná délka cesty a koeficient shlukování) a dvě, které jsou nejpoužívanější ve výzkumu epilepsie (tj. rozbočovače a moduly).

1. Průměrná délka cesty (angl. average path length). Délka cesty je počet hran, kterými musíme projít, abychom se dostali z vybraného uzlu do jiného vybraného uzlu. Průměrná délka cesty se vypočítá jako průměr ze všech možných dvojic uzlů.
2. Koeficient shlukování (angl. clustering coefficient). Koeficient shlukování vyjadřuje do jaké míry se uzly v síti shlukují, jinými slovy vyjadřuje pravděpodobnost, s jakou budou připojení nejbližší sousedé.
3. Rozbočovače (angl. hub nodes). Rozbočovače (rozbočovací uzly) jsou vysoce zapojené uzly do sítě, tzn. vychází z nich mnoho hran. Rozbočovače jsou centralizované, tzn. nachází se v centrální pozici sítě a propojují podsítě (moduly). Díky jejich stupni (tj. počtu z nich vedoucích hran) jsou důležitými uzly pro komunikaci sítě. Na obrázku 1.7a je rozbočovací uzel s jemu náležícími hranami označen modře.
4. Moduly (angl. modules). Moduly se označují skupiny uzlů, které jsou mezi sebou více propojené, tzn. obsahují více hran. Na obr. 1.7b jsou jednotlivé moduly označeny vždy stejnou barvou.

První dvě uvedené charakteristiky nám definují tři základní typy síťového uspořádání (viz obr. 1.8):

- pravidelné, které má vysoký koeficient shlukování (hodně sousedních hran, tzn. informace se rychle předává do blízkých oblastí) a vysokou průměrnou délku cesty (tzn. graf obsahuje málo vzdálených připojení, informace se pomaleji přenáší do vzdálenějších oblastí),

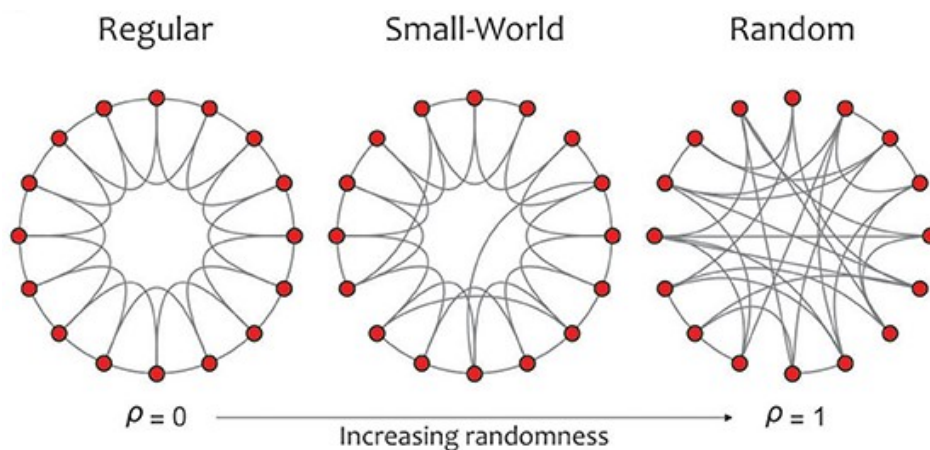


(a) : Rozbočovač (tzv. hub node)

(b) : Moduly

**Obrázek 1.7:** Schématické zobrazení rozbočovače (obr. a) a modulů (obr. b).

- náhodné, které má nízkou průměrnou délku cesty (tzn. informace se rychle dostane i do vzdálenějších oblastí) a nízký koeficient shlukování (informace se pomaleji přenáší na krátké vzdálenosti)
- a tzv. small-world, který kombinuje vlastnosti dvou předešlých, tzn. disponuje vyšším koeficientem shlukování, ale zároveň obsahuje i vzdálené hrany, tzn. má nižší průměrnou délku cesty. Small-world grafy jsou považovány za nejefektivnější, protože mají jak dobré lokální propojení (díky vyššímu koeficientu shlukování), tak dobré globální propojení (díky nižší průměrné délce cesty).

**Obrázek 1.8:** Tři základní topologie sítí - pravidelná (regular), tzv. small-world a náhodná (random) topologie. Použit výřez obr. z [10].

Zdravý mozek má tzv. small-world uspořádání [20]. Studie ukazují, že topologie mozkových sítí se u pacientu s epilepsií mění. Studie zabývající se topologií sítí v průběhu záchvatu ukazují, že síť se při záchvatů stává pravidelnější. Nicméně neurofyziologické studie sítí v mezizáchvatovém období se ve výsledcích rozcházejí a poukazují na to, že průměrná délka cesty a koeficient shlukování jsou pro úplné pochopení vztahů mezi strukturami mozku nedostatečné [24].



Výzkumy naznačují, že se vysoce zapojené uzly (huby) a epileptogenní zóna překrývají [28]. Tato práce je zaměřena na nalezení uzlů, u kterých se výrazně mění přenos do okolních uzlů a které se mohou aktivně podílet na genezi epileptického záchvatu.

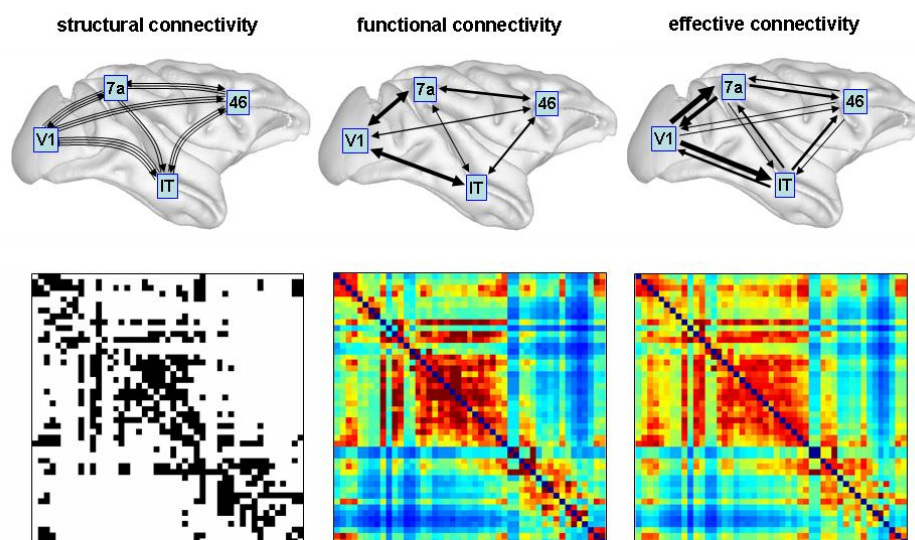
## 1.8 Mozková konektivita

Mozková konektivita představuje propojení v mozku a to na několika úrovních - na úrovni anatomicky oddělených mozkových oblastí, na úrovni neuronových populací a na úrovni neuronů. Rozlišujeme tři typy konektivity v mozku - strukturální, funkční a efektivní [23].

**Strukturální konektivita** nebo také anatomická konektivita jsou vláknité dráhy na úrovni anatomických struktur. Jedná se o síť fyzických (synaptických) spojení, které spojují sady neuronů nebo neuronových prvků. Fyzický vzorec anatomických spojení je relativně stabilní v řádech sekund až minut. V delších časových úsecích (hodiny až dny) bude strukturální konektivita pravděpodobně podléhat morfologickým změnám a plasticitě. Propojení v síti jsou binární, tzn. propojení existuje/neexistuje.

**Funkční konektivita** je oproti strukturální konektivitě statistický parametr, který vyjadřuje odchylky od statistické nezávislosti mezi prvky sítě. Vzájemná závislost může být odhadnuta například na základě korelace nebo kovariance. Funkční konektivita může být počítána bez ohledu na to, zda jsou mezi prvky přímé strukturální vazby. Vzájemná informace (míra vzájemné závislosti) je symetrická, tzn. neobsahuje informaci směru, který element je závislý na kterém.

**Efektivní konektivita** vyjadřuje směrový přenos informace mezi prvky sítě. Oproti funkční konektivitě, která zachycuje vzorce statistické závislosti, efektivní konektivita se pokouší extrahovat síť kauzálních vlivů jednoho neurálního prvku na druhý. Existuje několik metod jak efektivní konektivitu počítat, např. Grangerova kauzalita nebo směrová přenosová funkce (DTF), která je v této práci použita (kap. 2.3.1).



**Obrázek 1.9:** Druhy mozkové konektivity. V *horním* řádku je zobrazena konektivita mezi čtyřmi oblastmi v mozku makaka. *Vlevo* strukturální konektivita, *uprostřed* funkční a *vpravo* efektivní konektivita. V *dolní* části jsou matice zobrazující odpovídající propojení. Z jednotlivých obrázků jsou vidět rozdíly mezi typy konektivit - strukturální je vyjádřeno binárními propojeními, funkční zobrazuje symetrickou vzájemnou informaci, efektivní konektivita ukazuje nesymetrickou přenosovou entropii. Převzato z [23].

# Kapitola 2

## Metodika

### 2.1 Výběr dat

Z databáze epileptochirurgického programu Fakultní nemocnice v Motole bylo původně vybráno 32 pacientů, kteří podstoupili dlouhodobé invazivní EEG měření a následnou operaci. Vybráni byli pacienti s fokální kortikální dysplázií (FCD I, II, IIIa). Jeden pacient byl vyřazen kvůli artefaktům v iEEG záznamu.

Z finálních 31 pacientů bylo 12 pacientů dětských (léčených na Klinice dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol) a 19 dospělých (léčených na Neurologické klinice 2. LF UK a FN Motol). Průměrný věk při implantaci byl  $25.5 \pm 12.3$  (28) let. Mužských pacientů bylo v datasetu 16, pacientek žen 15.

Invazivní EEG záznamy byly nahrávány na zařízení Stellate Harmonie (se vzorkovacím kmitočtem  $f_s = 1000$  Hz) nebo Natus NicOne (s  $f_s = 512$  Hz). Pacientům byly v 25 případech implantovány intracerebrální elektrody, ve 3 případech subdurální elektrody a ve 3 případech kombinace obou předchozích typů.

Celkově bylo při invazivním video/EEG zachyceno 300 záchvatů, tzn. průměrně měl každý pacient  $9.68 \pm 8.23$  (7) záchvatů. Podle [25, 28] lze pozorovat změny konektivity již v přechodu z interiktálního do preiktálního období, proto jsme se zaměřili na dvouminutové preiktální úseky, kde by nestabilita konektivity měla být výraznější.

Z celkových 31 pacientů mělo 9 pacientů fokální kortikální dysplázií typu I, 18 pacientů typ II a 4 pacienti podtyp IIIa (více o typech FCD viz kap. 1.4).

Pooperační výsledek byl hodnocen s dvouletým odstupem na Engelově škále (kap. 1.6.2). Příznivý pooperační výsledek (Engel I+II) mělo 21 pacientů,

nepříznivý (Engel III+IV) 10 pacientů.

Data byla zpracovávána anonymně. Každý pacient má v rámci zpracování dat přiřazen unikátní kód ve formátu PXXX, kde X je číslice (např. P005).

Detailní informace o pacientech jsou uvedeny v tab. 3.4.

## ■ 2.2 Klinický způsob označování epileptických zón

Jako referenční označení zón je bráno označení od neurologů, konkrétně z Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol a z Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol, kde byli pacienti léčeni. Kanály SOZ a IZ jsou označeny v rámci invazivního video-EEG monitorování. Klinický způsob označení jednotlivých zón je založen na následujících kritériích:

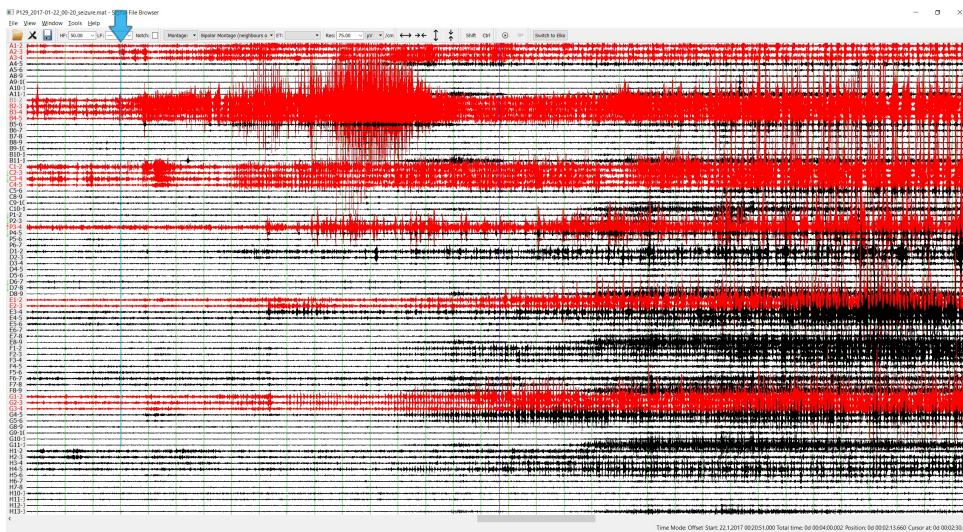
- Oblast vzniku záchvatů (SOZ) - kanály, ve kterých je první změna v EEG při epileptickém záchvatu, viz obr. 2.1
- Iritační zóna (IZ) - kanály, ve kterých je maximální výskyt tzv. interiktálních výbojů, tzn. ostrých špiček v EEG vyskytující se mezi epileptickými záchvaty, viz obr. 2.2, často se částečně překrývá s oblastí vzniku záchvatů
- Resekovaná oblast - oblast, která byla skutečně resekována při epileptochirurgickém výkonu, typicky se překrývá s SOZ. Validováno pomocí poreseční magnetické rezonance (MRI).

## ■ 2.3 Příznaky nestability konektivity

### ■ 2.3.1 Směrová přenosová funkce

Efektivní konektivita vyjadřuje vzájemné vztahy mezi aktivovanými centry v mozku a směr šíření informace v mozku. Metody pro odhad konektivity můžeme rozdělit na bivariační a multivariační podle počtu kanálů ze kterých je konektivita počítána. Pro zpracování EEG jsou doporučovány multivariační metody, které jsou schopny lépe odstranit šum a tím pádem lépe odhadnout lokalizaci zdroje šíření [4].

Jak je vidět z obr. 2.3, pro schéma simulace dostáváme bivariační metodou



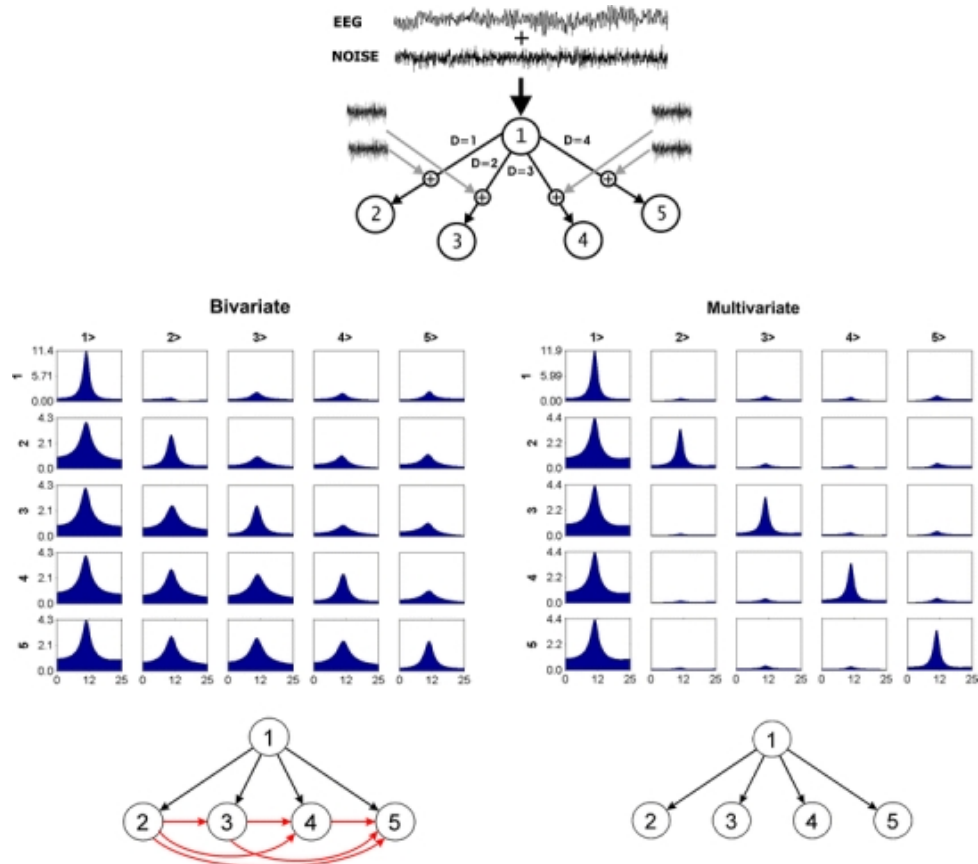
**Obrázek 2.1:** Ukázka počátku záchvatu (modrá šipka) a kanálů označených jako SOZ (červeně) v EEG. EEG je zobrazeno v přepočtu do bipolární montáže, filtrováno horní propustí 50 Hz. Zobrazeno v programu Alenka [8].



**Obrázek 2.2:** Ukázka interiktálních výbojů (tmavší modrá) a kanálů označených jako IZ (světle modré kanály) v EEG. EEG je zobrazeno v referenční montáži, bez filtrace. Zobrazeno v programu Alenka [8].

kromě původních přímých vazeb i falešné vazby, které vznikly v důsledku přidávaného šumu. Oproti tomu u multivariačních modelů nemá přidávaný šum vliv na lokalizaci zdroje a výsledné schéma obsahuje pouze přímé vazby, které odpovídají původnímu modelu simulace. V grafech na obrázku je také dobře vidět nesymetričnost efektivní konektivity, tzn. že přenos z jedné elektrody do druhé se nerovná přenosu z druhé elektrody do první.

Směrová přenosová funkce (DTF - Directed Transfer Function [4]) vychází



**Obrázek 2.3:** Porovnání bivariačních a multivariačních metod odhadu směrové konektivity. *Nahoře* je znázorněno schéma simulace - šipky naznačují vliv,  $D$  je hodnota zpoždění, se kterým je přidáván bílý šum. Grafy *uprostřed* znázorňují měření konektivity bivariační metodou (*vlevo*) a multivariační metodou (*vpravo*). Propagace je z kanálu označeného ve sloupci do kanálu označeného v řádku. V každém *poli* je znázorněno DTF v závislosti na frekvenci. Na diagonále jsou výkonová spektra. *Dole* jsou znázorněny získaná schémata konektivit danou metodou (bivariační vlevo, multivariační vpravo). Na získaných schématech můžeme vidět, že schéma získané bivariačními metodami obsahuje falešné vazby (*červené šipky*) jako důsledek přidávaného šumu v signálu. Oproti tomu schéma získané multivariačními metodami obsahuje pouze přímé vazby a šum neměl na lokalizaci zdroje vliv. Převzato z [4].

z přenosové funkce multivariačního autoregresního (MVAR) modelu. Pro každou časovou řadu  $N$ -kanálového signálu  $\mathbf{X}(t)$ :

$$\mathbf{X}(t) = (X_1(t), X_2(t), \dots, X_N(t)) \quad (2.1)$$

je multivariační AR model definován jako

$$\mathbf{X}(t) = \sum_{j=1}^p \mathbf{A}_j \mathbf{X}(t-j) + \mathbf{E}(t), \quad (2.2)$$

kde  $\mathbf{A}$  jsou  $N \times N$  matice koeficientů,  $\mathbf{E}$  jsou vektory o velikosti  $N$  multikanálového nekorelovaného bílého šumu a  $p$  je řád modelu.

Po úpravách diferenční rovnice a přechodu do frekvenční roviny získáme přenosovou funkci  $\mathbf{H}(f)$ :

$$\begin{aligned}\mathbf{E}(f) &= \mathbf{A}(f)\mathbf{X}(f) \\ \mathbf{X}(f) &= \mathbf{A}^{-1}(f)\mathbf{E}(f) = \mathbf{H}(f)\mathbf{E}(f) \\ \mathbf{H}(f) &= \left( \sum_{m=0}^p \mathbf{A}_m \exp(-2i\pi m f \Delta t) \right)^{-1}.\end{aligned}\quad (2.3)$$

Prvky matice koeficientů  $\mathbf{A}$  jsou hledány tak, abychom násobením  $N$ -kanálovým signálem  $\mathbf{X}(t)$  dostali (v ideálním případě) nulový multikanálový nekorelovaný bílý šum  $\mathbf{E}$ .

Na základě přenosové rovnice multivariačního AR modelu  $\mathbf{H}(f)$  (rovnice 2.3) byla směrová přenosová funkce  $\gamma_{ij}^2(f)$  z kanálu  $j$  do  $i$  definována jako

$$\gamma_{ij}^2(f) = \frac{|H_{ij}(f)|^2}{\sum_{m=1}^N |H_{im}(f)|^2}.\quad (2.4)$$

Průměrný směrový přenos z kanálu  $j$  do všech ostatních kanálů jsme pro danou frekvenci  $f$  definovali jako průměrné DTF (avr-DTF)

$$\bar{\gamma}_j(f) = \frac{1}{N-1} \sum_{m=1}^N \sqrt{\gamma_{mj}^2(f)} \quad \text{pro } m \neq j,\quad (2.5)$$

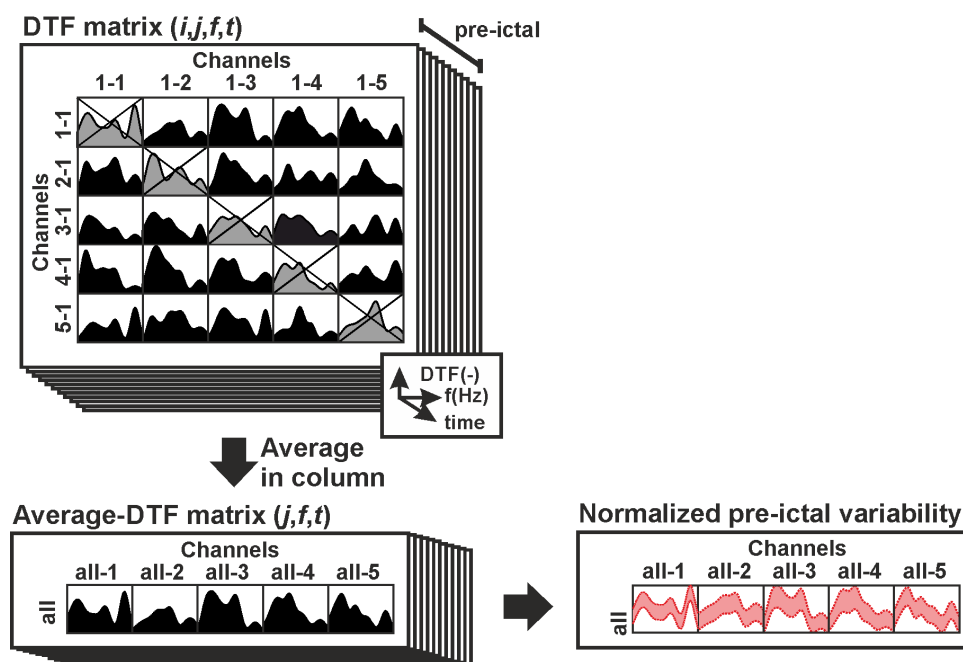
tzn. zprůměrovali jsme DTF matici po sloupcích (kromě sloupce odpovídající danému kanálu  $j$ ). Výpočtem jsme dostali informaci, jak daný kanál  $j$  ovlivňuje všechny ostatní kanály.

Pro dosažení vysokého spektrálního rozlišení celého frekvenčního pásma by bylo zapotřebí použít vysoký řád modelu, který ale nelze použít společně s krátkou (sekundovou) délkou segmentu [13]. Spektrum jsme proto v této práci odhadli pro jednotlivá dílčí frekvenční pásma zvlášť (celkem 10 dílčích pásem,  $f_{min} - f_{max}$ : 2-4, 5-8, 9-12, 13-18, 19-25, 26-50, 51-75, 76-100, 101-150, 151-170 Hz).

EEG signál byl parametrizován následovně - nejprve byl filtrován dvojpólovým (notch) filtrem pro potlačení síťového šumu (50 Hz). Následně bylo každé dílčí pásmo filtrováno pásmovou propustí při použití kombinace horní a dolní propusti Butterworthova filtru. Signály byly následně segmentovány sekundovým oknem s 90% překryvem. Pro odhad multivariačního autoregresního modelu byla využita funkce implementovaná v rámci laboratoře na základě open-source knihovny BioSig [22]. Řád modelu odpovídal pro nižší frekvence ( $f_{max} < 25$  Hz) šířce pásma, pro vyšší frekvence byl zvolen řád 20. Nakonec jsme dostali výslednou DTF matici (obr. 2.4 vlevo nahoře).

**Fluktuaci směrové přenosové funkce** jsme zdefinovali jako míru kolísání přenosu informace z daného kanálu do ostatních kanálů v čase. Motivací nám byl předpoklad, že přenos z oblasti vzniku záchvatů v preiktálním období není konzistentní, tzn. informace se nešíří v rovnoměrné míře, ale míra přenosu v čase kolísá. Z tohoto předpokladu vyplývá, že u kanálů v SOZ by měla být patrná vyšší hodnota fluktuace směrové přenosové funkce.

Na obr. 2.4 je schématicky naznačen výpočet fluktuace směrové přenosové funkce. Nejdříve jsme pro každý preiktální časový vzorek vytvořili DTF matici, která zobrazuje frekvenčně závislý přenos pro všechny kombinace kanálů. Matici jsme zprůměrovali tak, abychom pro každý časový úsek dostali přenos kanálu do okolí (průměr po sloupcích). Nakonec jsme pro každý kanál spočítali fluktuaci směrové přenosové funkce jako variabilitu průměrné DTF matice v čase.



**Obrázek 2.4:** Schéma výpočtu fluktuace směrové přenosové funkce. Matice *nahoře* zobrazuje přenos mezi všemi kombinacemi kanálů. Kanály ze kterých je přenos počítán jsou ve sloupcích ( $j$ ), kanály do kterých je daný přenos počítán jsou v řádcích ( $i$ ). Přenos ( $j \rightarrow i$ ) je frekvenčně závislý. Matice DTF jsou spočítány pro každý preiktální časový vzorek zvlášť. *Vlevo dole* jsme spočítali průměrný přenos z kanálů do všech ostatních kanálů, tzn. matici jsme zprůměrovali po sloupcích. *Vpravo* je zobrazena fluktuace směrové přenosové funkce v čase, tzn. normalizovaná průměrná DTF variabilita.



### 2.3.2 Výběr vhodných signálových kanálů

Pro další zpracování byly vybrány pouze kanály zaznamenávající aktivitu šedé kůry mozkové a vynechány kontakty dle těchto kritérií:

1. nezapojené a zarušené kanály,
2. kanály nacházející se mimo šedou kůru mozkovou,
3. referenční kanály.

Ad bod 1., podle tzv. electrosetu (seznamu elektrod) byly vyřazeny nezapojené, zarušené a EKG kanály. Zarušené kanály, tzn. kanály s velkým množstvím artefaktů, byly identifikovány na základě vizuální kontroly.

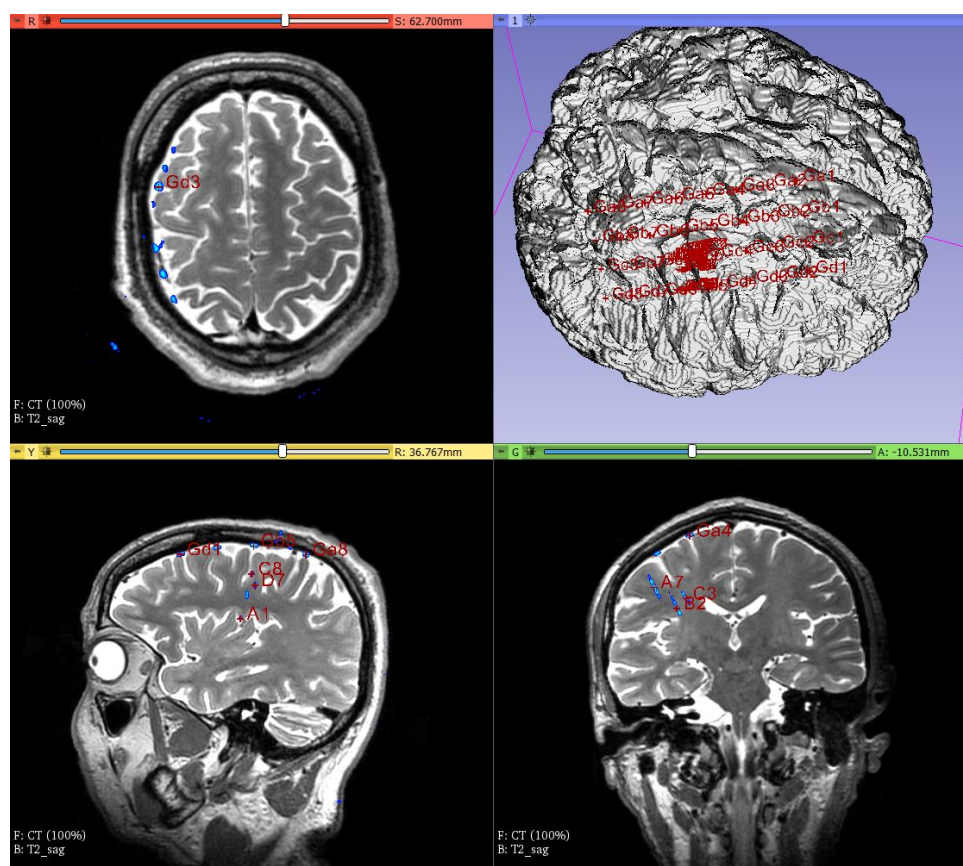
Ad bod 2., epilepsie se projevuje epileptickými záchvaty, které jsou způsobeny spontánními elektrickými výboji v šedé kůře mozkové, a proto kanály nacházející se mimo šedou kůru mozkovou byly vyřazeny. Subdurální elektrody (ECoG) jsou umístěné mimo mozkovou tkáň, ale snímají aktivitu z kortexu, a proto je u nich ignorována jejich lokalizace mimo šedou hmotu. Jinými slovy je se subdurálními elektrodami dále pracováno jako by se nacházely v šedé kůře mozkové bez ohledu na strukturu uvedenou v montáži.

Typ elektrod, tzn. jestli se jedná o subdurální nebo hloubkové elektrody, byl vizuálně zkontrolován podle magnetické rezonance zobrazené v programu 3D Slicer [3, 11]. Ukázka z programu viz obr. 2.5.

Ad bod 3., v případě nahrávání na vzorkovací frekvenci  $f_s = 1000$  Hz byl jako reference použit rozdíl 3. a 4. nahrávaného kontaktu na nahrávací hlavici. U dat nahrávaných na jinou vzorkovací frekvenci než 1000 Hz byly referenční kanály označeny již v montáži jako nezapojené, tzn. byly vyřazeny už v rámci bodu číslo 1.

### 2.3.3 Parametrizace

Invazivní EEG z každého záchvatu bylo parametrizováno průměrnou směrovou přenosovou funkcí (DTF; kap. 2.3.1), k výpočtu byla využita funkce implementovaná v rámci laboratoře. Zaměřili jsme se v průměru na dvouminutový záznam předcházející záchvatu, tzv. preiktální úsek.



**Obrázek 2.5:** Vizuální kontrola typu elektrod ze snímků z magnetické rezonance v programu 3D Slicer [3, 11]. Na snímkách nahoře vidíme subdurální gridovou elektrodu (označenou prefixem *G*), která je umístěna na povrchu mozku. Na obrázcích dole vidíme intrakraniální elektrody umístěné v hloubkových strukturách mozku i zmíněnou subdurální elektrodu.

Z DTF byl pro každou elektrodu vypočítán průměrný přenos do ostatních kanálů (avr-DTF). Preiktální variabilita přenosu v čase byla stanovena pomocí mezikvartilového rozpětí normovaného mediánem - *fluktuace směrové přenosové funkce*.

## 2.4 Použité metody pro detekci nestabilních uzlů

Kritérium pro určení nestabilních uzlů, tzn. uzlů s vyšší fluktuací nelze obecně definovat a musí respektovat individuální variabilitu napříč pacienty. Při prospektivním hodnocení je třeba nalézt kanály, které se významně liší od zbytku. Pro detekci nestabilních uzlů, tzn. odchýlených hodnot byly použity tři metody - Tukeyho meze, algoritmus k-means a algoritmus Gaussian Mixture

Model (GMM). Příklad detekce nestabilních uzlů pomocí jednotlivých metod u jednoho pacienta je znázorněn na obr. 2.8.

### 2.4.1 Tukeyho meze

Jednou z metod pro detekci odlehlých hodnot je určení na základě tzv. Tukeyho mezí. Tato metoda hledá odlehlé hodnoty na základě interkvartilového rozsahu. Za odlehlé hodnoty jsou považovány všechny hodnoty menší než dolní Tukeyho mez a hodnoty větší než horní Tukeyho mez, tzn. ležící mimo interval

$$[Q_1 - k(Q_3 - Q_1), Q_3 + k(Q_3 - Q_1)], \quad (2.6)$$

kde  $Q_1$  (neboli  $Q_{0.25}$ ) je dolní kvartil a  $Q_3$  (neboli  $Q_{0.75}$ ) horní kvartil. Proměnná  $k$  je nezáporná konstanta, jejíž hodnota se ustálila na hodnotách  $k = 1.5$  pro „vnitřní meze“ a  $k = 3$  pro „vnější meze“. Rozdíl hodnot  $Q_3 - Q_1$  odpovídá interkvartilovému rozsahu.

Pro hodnoty ležící mimo meze při definování mezí s  $k = 1.5$  se používá označení „outside“ (vnější, mimo), při použití konstanty  $k = 3$  potom označení „far out“ (daleké) [12].

V této práci hledáme kanály s vyšší fluktuací, proto jsme hledali kanály nad horní mezí (dále v textu označovanou také jako Tukeyho kritérium), která je definovaná jako

$$Q_3 + k(Q_3 - Q_1), \quad (2.7)$$

kde  $k=1.5$ . Konkrétní příklad detekce nestabilních uzlů s vyznačenou Tukeyho horní mezí je zobrazen na obr. 2.8a.

### 2.4.2 Algoritmus k-means

Algoritmus k-means je shlukovací algoritmus, který každý bod přiřadí k jedné z  $k$  množin bodů. Algoritmus se skládá ze čtyř bodů [14]:

1. Náhodně inicializujeme  $k$  reprezentantů (centroidů) v datovém prostoru (např. vybereme  $k$  objektů).
2. Každý objekt  $x_i$  přiřadíme podle dané metriky k nejbližšímu reprezentantovi

$$\forall i \operatorname{argmin}_{j=1, \dots, k} d(x_i, \mu_j), \quad (2.8)$$

kde  $d$  je (Euklidovská) metrika a  $\mu$  je centroid, tzn. průměrný vektor bodů k němu přiřazených.

Euklidovská metrika je pro  $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$  a  $y = (y_1, y_2, \dots, y_n)$  z  $\mathbb{R}^n$  definovaná jako

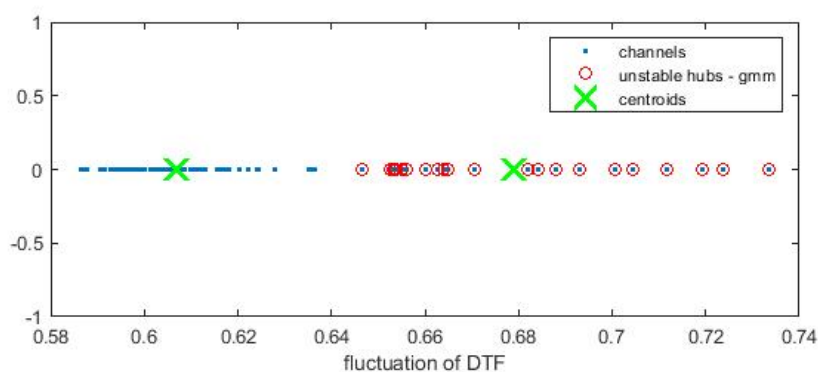
$$d(x, y) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - y_i)^2} \quad (2.9)$$

3. Reprezentanty přesuneme do těžiště množiny bodů, které k němu náležejí.
4. Pokud není splněno kritérium konvergence, opakujeme od bodu 2. Kritéria konvergence jsou typicky: žádná (nebo minimální) změna polohy reprezentantů nebo minimální pokles v kvadratické chybě.

Proměnná  $k$  je buď předem dána (tzn. předem víme počet skupin) nebo je určována až v závislosti na výsledku algoritmu. Jednou z metod pro určení neznámého  $k$  je tzv. elbow method, kdy algoritmus k-means spustíme několikrát s rostoucím  $k$  a jako výslednou hodnotu určíme nejmenší  $k \geq 1$ , pro které má algoritmus nejvýraznější snížení kvadratické chyby.

Algoritmus k-means garantuje konvergenci, ale nezaručuje nalezení globálně optimálního řešení. V závislosti na počáteční inicializaci centroidů, může algoritmus skončit v lokálně optimálním řešení [14], a proto se algoritmus pouští několikrát s náhodnou počáteční inicializací centroidů. Výsledkem je potom řešení s nejmenšími součty vzdáleností v rámci shluků.

V této práci je použito  $k = 2$ , tzn. shluk s vyšší fluktuací a shluk s nižší fluktuací. Počet opakování byl roven 10. Protože algoritmus k-means čísluje shluky náhodně, určili jsme, že za nestabilní uzly bude označen shluk s centroidem o vyšší hodnotě fluktuace (viz obr. 2.6). Práh oddělující stabilní a nestabilní uzly je definován polovinou vzdálenosti mezi centroidy. Označené nestabilní uzly v závislosti na kanálech můžeme vidět na obr. 2.8b.



**Obrázek 2.6:** Ukázka rozdělení pomocí k-means a umístění centroidů. Modře jsou znázorněny jednotlivé kanály, červeně jsou zvýrazněny nestabilní uzly, zeleným křížkem je naznačeno umístění centroidu dané skupiny.

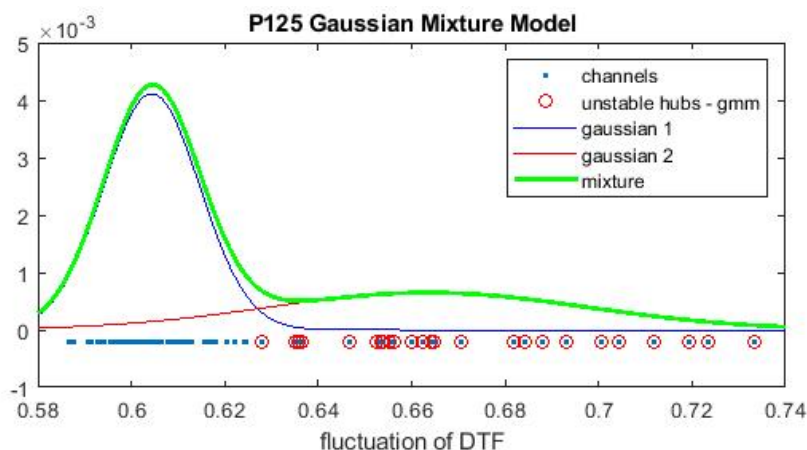
### 2.4.3 Gaussian Mixture Model

Oproti algoritmu k-means, u kterého jsou body k dané skupině přiřazovány tzv. „natvrdo“ (hard clustering), tzn. bod do dané skupiny patří nebo nepatří, u algoritmu Gaussian Mixture Model (GMM) bod k dané skupině patří s určitou pravděpodobností (soft clustering).

Algoritmus GMM se skládá z  $k$  normálních (Gaussových) distribucí, kde  $k$  odpovídá počtu shluků do kterých data rozdělujeme. Normální rozdělení je definováno jako  $N(\mu, \sigma^2)$  pomocí střední hodnoty  $\mu$ , která určuje střed rozdělení a rozptylu  $\sigma^2$ , který odpovídá šířce rozdělení.

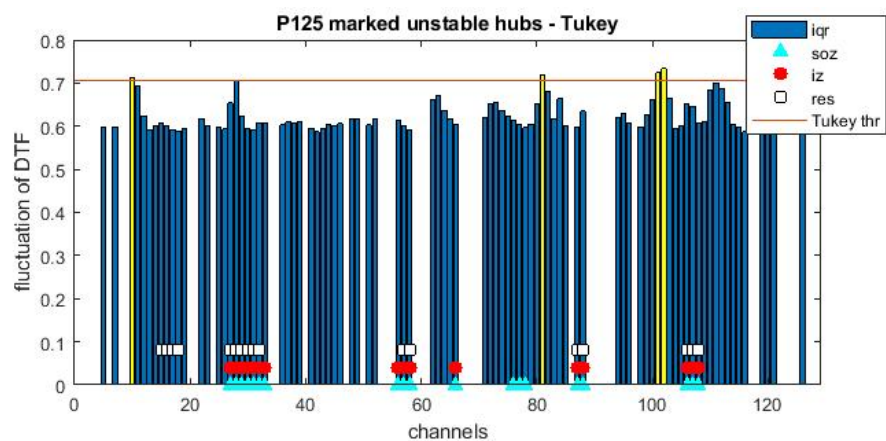
Pomocí algoritmu GMM hledáme  $k$  shluků s normální distribucí, tak aby rozložení bodů nejlépe odpovídalo kombinaci distribučních funkcí. Klasifikace jednotlivých bodů (kanálů) a jejich přiřazení ke shlukům se odvíjí od větší hustoty pravděpodobnosti (Expectation–Maximization algoritmus).

Podobně jako u algoritmu k-means (viz předchozí kapitola) používáme  $k = 2$  a 20 replikací. Jako nestabilní uzly jsou označeny kanály ze shluku s vyšší fluktuací. Ukázka rozdělení kanálů do shluků v závislosti na míře fluktuace s vyznačenými hustotami normálního rozdělení viz obr. 2.7. Identifikované nestabilní uzly v závislosti na kanálech jsou vyznačeny na obr. 2.8c.

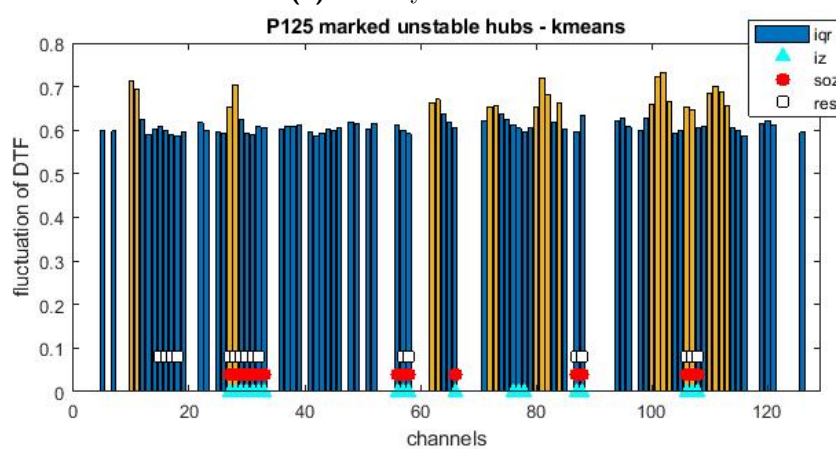


**Obrázek 2.7:** Ukázka rozdělení kanálů pomocí algoritmu GMM a grafy odpovídajících hustot normálního rozdělení. Červeně a modře jsou vykresleny hustoty jednotlivých skupin (modře stabilní uzly, červeně nestabilní uzly), zeleně je výsledný mix obou hustot.

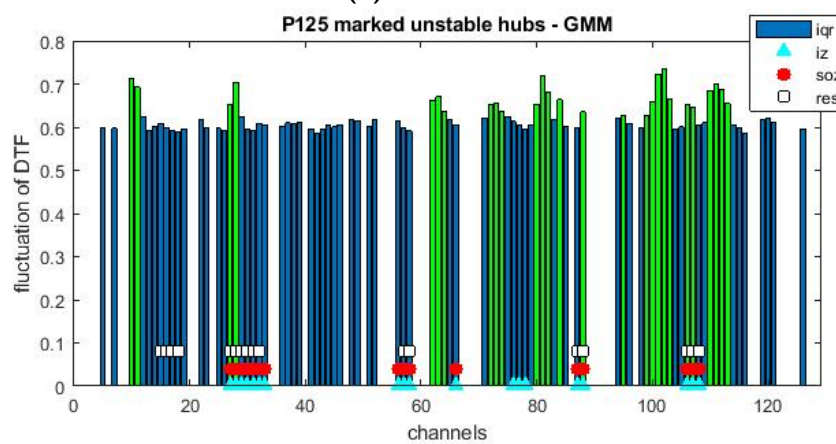
Porovnání nestabilních uzlů identifikovaných pomocí výše zmíněných metod (Tukeyho kříerium, algoritmy k-means a GMM) je zobrazeno na konkrétním pacientovi na obr. 2.8.



(a) : Tukeyho kritérium



(b) : K-means



(c) : Gaussian Mixture Model

**Obrázek 2.8:** Označení nestabilních uzlů pomocí Tukeyho mezí (a), algoritmu k-means (b) a GMM (c). Symboly jsou označeny zóny, ve kterých se daný kanál nachází: *iz* - iritační zóna, *soz* - oblast vzniku záchvatů, *res* - resekovaná oblast. Chybějící kanály jsou kanály, které byly vynechány dle kritérií v kap. 2.3.2.

## 2.5 Statistická analýza

### 2.5.1 Statistické ukazatele

Pro měření výkonu zvolených algoritmů jsme použili hodnoty vycházející z tzv. matice záměn (tabulka 2.1). Matice se používá pro binární klasifikační testy a vyjadřuje jestli výsledek predikce odpovídá skutečnosti. U pacientů byly různými metodami označeny tzv. nestabilní uzly, které byly porovnávány s oblastí vzniku záchvatů (SOZ), iritační zónou (IZ) a resekovanou oblastí (RES). Nestabilní uzly odpovídají predikci, referenční řešení (tzn. označené zóny) skutečnému stavu.

Kanál byl označen jako pozitivní (*positive*), pokud byl identifikován jako nestabilní uzel, za negativní (*negative*) byl považován, pokud označený nebyl.

Jako referenční řešení bylo bráno označení epileptických zón (SOZ, IZ) a resekované oblasti neurology z Fakultní Nemocnice v Motole. Jako pozitivní označujeme kanály v dané zóně, jako negativní kanály vně dané zóny.

Každá zóna (SOZ, IZ, RES) byla hodnocena zvlášť.

**Tabulka 2.1:** Matice záměn

Predicted \ Actual	positive	negative
positive	True Positive (TP)	False Positive (FP)
negative	False Negative (FN)	True Negative (TN)

**Senzitivita (SEN)** neboli skutečná pozitivní míra (True Positive Rate) testu vyjadřuje úspěšnost s níž test u pacientů správně označí dané kanály. Je definována jako poměr správně označených ku všem skutečně pozitivním (nacházející se v dané zóně).

$$SEN = \frac{TP}{TP + FN} \quad (2.10)$$

**Specificita (SPE)** neboli skutečná negativní míra (True Negative Rate) je schopnost testu správně detekovat negativní případy, tzn. neoznačit kanály, které neleží v dané zóně. Specificita je definována jako poměr správně neoznačených ku všem skutečně negativním (vně dané zóny).

$$SPE = \frac{TN}{FP + TN} \quad (2.11)$$

**Pozitivní prediktivní hodnota (PPV)** neboli přesnost je definována jako podíl správně označených a všech označených jako pozitivní, tzn. které

algoritmus určil jako pozitivní (nestabilní uzly).

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP} \quad (2.12)$$

### 2.5.2 Testování hypotézy

Pro statistické testování byl použit neparametrický statistický test pro dva výběry, tzv. Wilcoxonův rank sum test, někdy také označován jako Mann-Whitney  $U$  test. Tento test nepředpokládá normalitu dat.

Nulová ( $H_0$ ) a alternativní ( $H_A$ ) se týká srovnání distribučních funkcí dvou výběrů. Pro výběry  $x$  a  $y$  o rozsahu  $n_1$ , resp.  $n_2$  můžeme hypotézy zapsat jako

$$H_0 : F(x) = F(y), \quad H_A : F(x) \neq F(y). \quad (2.13)$$

Princip rank sum testu spočívá v přiřazení ohodnocení všem pozorováním podle jejich pořadí od nejmenšího k největšímu (přiřazení tzv. rank). V každé skupině potom můžeme spočítat součet ohodnocení k ní příslušných. Testované statistiky  $U$  a  $U'$  potom definujeme jako

$$U = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - T_1, \quad U' = n_1 n_2 - U, \quad (2.14)$$

kde  $T_1$  je součet ohodnocení (rank) v jednom výběru a  $n_1$  a  $n_2$  jsou počty prvků v jednotlivých výběrech.

Pro rozhodnutí o platnosti nulové hypotézy srovnáme  $\max(U, U')$  s kritickou hodnotou z tabulek pro danou hladinu významnosti (v případě oboustranného testu). Pro jednostranný test uvažujeme dle nulové hypotézy pouze buď  $U$  nebo  $U'$  statistiku [2]. Je-li kritická hodnota menší, zamítáme.

V této práci používáme oboustranný Wilcoxonův rank sum test. Hladinu významnosti jsme zvolili standardně  $\alpha = 0.05$ . Testována byla míra fluktuace v oblasti vzniku záchvatů vs. míra fluktuace vně této oblasti. Při označování tzv. nestabilních uzlů pomocí Tukeyho mezí, algoritmy k-means a GMM jsme testovali míru korelace statistických parametrů (např. senzitivity) mezi jednotlivými skupinami FCD a mezi skupinami rozdělených na základě pooperačního výsledku.



## Kapitola 3

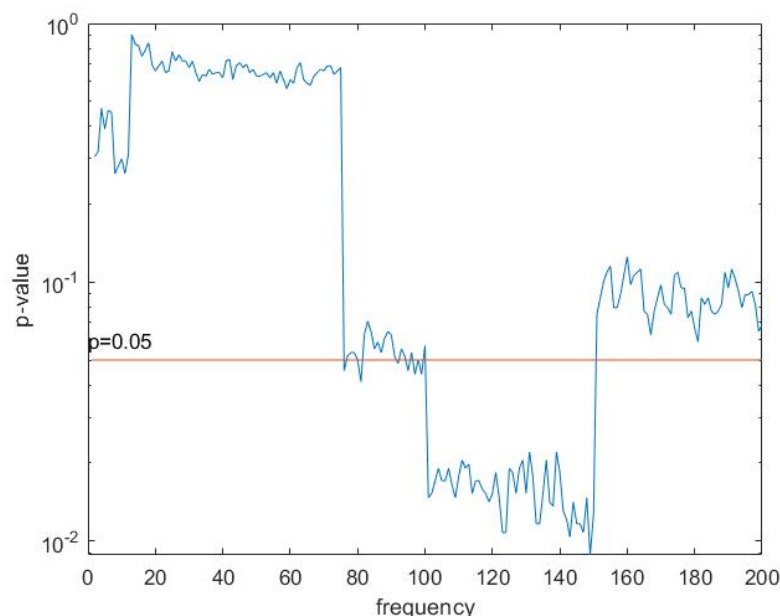
### Výsledky

#### 3.1 Hledání specifických rozdílů mezi oblastí vzniku záchvatů (SOZ) a oblastmi ležící mimo SOZ

V prvním kroku byl testován předpoklad, že v iEEG kanálech nacházející se v oblasti vzniku záchvatů (SOZ) je větší *fluktuační směrové přenosové funkce* (DTF; viz kapitola 2.3.1) než v kanálech, které leží vně této oblasti (OUT). Fluktuační DTF byly vypočítány z průměrného preiktálního úseku pro každého pacienta, tzn. pro každého pacienta byl vytvořen průměrný preiktální úsek ze všech dostupných záchvatů. Oblasti vzniku záchvatů byly označeny neurology.

Hypotéza o vyšší fluktuaci směrové přenosové funkce v SOZ byla testována na hladině významnosti  $\alpha = 0.05$  Wilcoxonovým rank sum testem. Porovnáním fluktuací v jednotlivých frekvenčních pásmech jsme prokázali statistický rozdíl mezi fluktuacemi uvnitř SOZ a mimo ni, specificky v pásmu 101 až 150 Hz (viz obr. 3.1). Pro toto pásmo tudíž hypotézu nezamítáme. V této frekvenční oblasti byla fluktuační směrové přenosové funkce v SOZ statisticky vyšší než v oblastech mimo SOZ.

V klinické praxi ovšem přesná lokalizace SOZ není známá během prospektivní diagnostiky pacienta, proto v následující kapitole byla testována využitelnost zjištěných specifických rozdílů fluktuací mezi SOZ a OUT.



**Obrázek 3.1:** Graf p-hodnoty rozdílu oblastí vzniku záchvatů (SOZ) a oblastí vně SOZ. Červeně je vyznačen práh  $p = 0.05$ . Z grafu je patrné, že ve frekvenčním pásmu 101 až 150 Hz je statisticky významný rozdíl ( $p < 0.05$ ) ve fluktuaci směrové přenosové funkce (DTF) mezi kanály uvnitř a vně SOZ. Kanály uvnitř SOZ vykazovaly vyšší fluktuaci DTF. Ostré přechody v grafu jsou způsobeny rozdělením na dílčí frekvenční pásma při výpočtu DTF (kap. 2.3.1).

## 3.2 Označení epileptických zón

Na základě předpokladu, že kanály v oblasti vzniku záchvatů v pásmu 101 až 150 Hz fluktuují více než zbylé oblasti (viz předchozí kapitola), jsme pro další analýzu u každého pacienta vybrali pouze toto statisticky významné frekvenční pásmo (101-150 Hz). Na data parametrizovaná pomocí DTF jsme použili segmentační algoritmy bez učitele k rozdělení hodnot jednotlivých kanálů do skupin, konkrétně do skupiny s nižší fluktuací - stabilní uzly a do skupiny s vyšší fluktuací - **nestabilní uzly** (UH, unstable hubs).

Pro klasifikaci hodnot byly porovnávány tři základní algoritmy (viz kapitola 2.4): prahování pomocí Tukeyho kritéria, rozdělení pomocí algoritmu k-means a pomocí algoritmu Gaussian Mixture Model (GMM).

Kanály, které byly klasifikovány jako nestabilní, byly porovnávány s klinickým hodnocením epileptických zón (oblasti vzniku záchvatů - SOZ, iritační zónou - IZ a resekovanou oblastí - RES). *Míru shody* mezi klasifikací a klinickým hodnocením jsme definovali pro každého pacienta pomocí senzitivity a pozitivní prediktivní hodnoty (více viz kapitola 2.5.1).

Pacienty jsme rozdělili do skupin podle typu fokální kortikální dysplázie (FCD) a dále dle pooperačního výsledku (viz kapitola 1.4, resp. 1.6.2), a to následovně:

1. pacienti s FCD typu I+IIIa a pacienti s FCD typu II <sup>1</sup>,
2. pacienti s pooperačním výsledkem na Engelově škále třídy I+II (označeno jako „příznivý“ výsledek) a pacienti s pooperačním výsledkem s třídami Engel III+IV („nepříznivý“ výsledek) <sup>2</sup>.

Párovými testy jsme zkoumali statistický rozdíl v *mírách shody* mezi automatickou segmentací (tzn. označenými nestabilními uzly) a klinickým hodnocením pro jednotlivé skupiny. Senzitivita (SEN) reprezentuje, jak dobrou lokalizační schopnost mají nestabilní uzly k určení oblasti vzniku záchvatů (příp. iritační zóny nebo resekované oblasti). Naopak pozitivní prediktivní hodnota (PPV) definuje kolik procent klasifikovaných nestabilních uzlů leží v SOZ (příp. IZ nebo RES).

Protože typy FCD I+IIIa jsou charakterizovány obecně větší a difusní lézí než typ II, lze očekávat rozdíl v *mírách shody* v testech provedených z pohledu FCD. Naopak testování z pohledu pooperačního výsledku a finální resekce ignoruje klinické hodnocení zón a popisuje vliv nestabilních uzlů ponechaných po resekcčním výkonu.

**Pozn.:** Pro zobrazení výsledků jsou používány boxploty (krabicové grafy), kde dolní a horní okraj boxu označují 25., resp. 75. percentil, červená čára medián. Linie (tzv. vousy) sahají do nejextrémnějších datových bodů, které nejsou považovány za odlehle hodnoty. Odlehle hodnoty jsou vyneseny jednotlivě pomocí symbolu „+“. Hvězdičky značí statistickou významnost na základě p-hodnoty - jedna hvězdička vyjadřuje  $p < 0.05$ , dvě hvězdičky  $p < 0.01$  a tři hvězdičky  $p < 0.001$ .

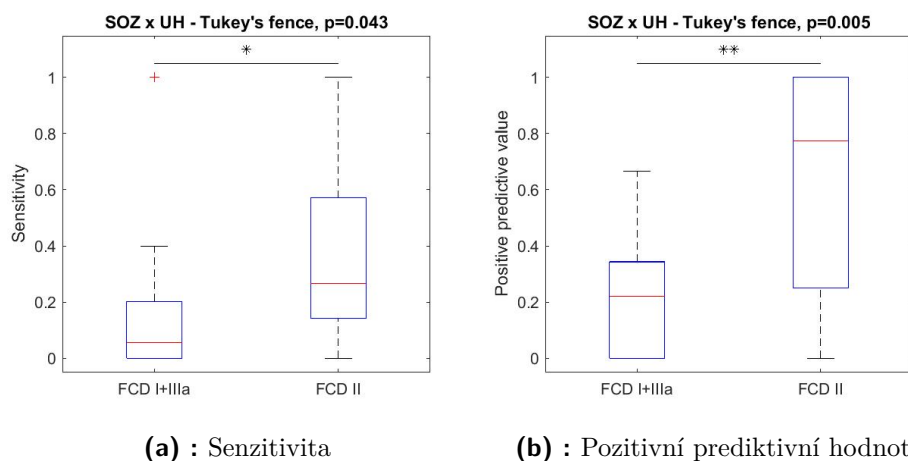
### 3.2.1 Klasifikace pomocí Tukeyho kritéria

Při porovnání klasifikovaných nestabilních uzlů pomocí Tukeyho kritéria vyšel statistický rozdíl při porovnání s oblastí vzniku záchvatů v pozitivní

<sup>1</sup>Pacienty s fokální kortikální dysplázií typu I a IIIa můžeme sloučit do jedné skupiny, protože v případě FCD IIIa se jedná o FCD I sdruženou s hippocampální sklerózou [5].

<sup>2</sup>Ačkoliv pouze Engel I reprezentuje optimální pooperační výsledek (bez záchvatů), v publikacích se setkáváme s použitým dělením (Engel I+II a Engel III+IV), protože i Engel II znamená výrazné zlepšení kvality života pacientů (ojedinělé záchvaty). Provedli jsme i statistické porovnání přísnějšího rozdělení, ale výsledky nebyly statisticky průkazné (viz příloha A).

prediktivní hodnotě (PPV) i senzitivitě (SEN) mezi pacienty s FCD typu I+IIIa a s FCD typu II. Jak je vidět z obr. 3.2 a tab. 3.1, u pacientů s FCD typu II je statisticky vyšší senzitivita ( $p = 0.043$ ) i PPV ( $p = 0.005$ ) než u FCD typu I+IIIa. Rozdíl u FCD podtypů potvrzuje domněnku, že typ II je více fokální, protože pokud je identifikován nestabilní uzel u FCD II, v  $63.50 \pm 39.35$  (77.50) % leží v SOZ. Oproti tomu nestabilní uzly leží u FCD typu I+IIIa v SOZ pouze v  $22.65 \pm 24.14$  (22.22) %.



**Obrázek 3.2:** SEN (obr. a) a PPV (obr. b) při označení nestabilních uzlů pomocí Tukeyho horní meze u skupiny pacientů s FCD I+IIIa oproti skupině s FCD II pro SOZ. U skupiny pacientů s FCD II můžeme vidět statisticky vyšší ( $p < 0.05$ ) senzitivitu i pozitivní prediktivní hodnotu než u pacientů s FCD I+IIIa.

**Tabulka 3.1:** Testování rozdílů mezi skupinami FCD při porovnání vybraných zón a nestabilních uzlů označených pomocí Tukeyho horní meze.

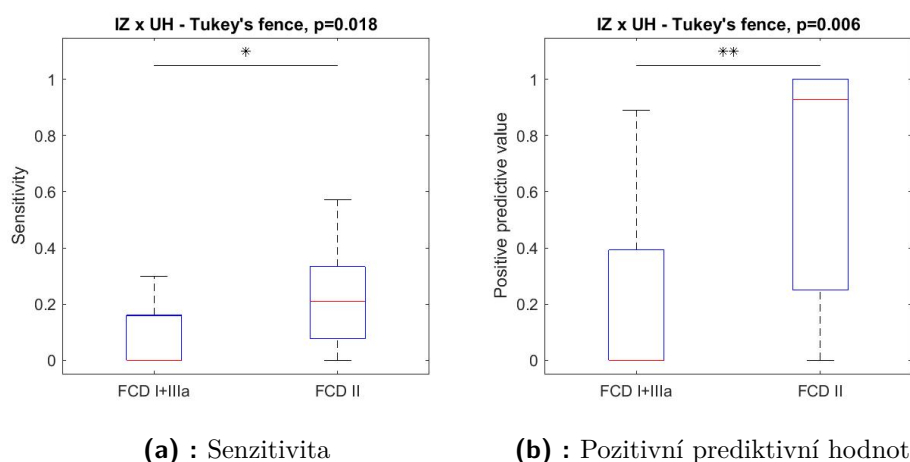
	SEN		PPV	
	FCD I+IIIa	FCD II	FCD I+IIIa	FCD II
<b>SOZ</b>	$17.63 \pm 27.69$ (5.56)	$39.36 \pm 35.02$ (26.79)	$22.65 \pm 24.14$ (22.22)	$63.50 \pm 39.35$ (77.50)
	$p = 0.043$		$p = 0.005$	
<b>IZ</b>	$8.42 \pm 11.69$ (0.00)	$22.88 \pm 18.07$ (21.11)	$24.69 \pm 31.88$ (0.00)	$66.00 \pm 40.93$ (92.86)
	$p = 0.018$		$p = 0.006$	
<b>RES</b>	$9.65 \pm 9.98$ (5.71)	$20.36 \pm 17.44$ (17.86)	$40.64 \pm 35.81$ (33.33)	$60.59 \pm 40.15$ (70.83)
	$p = 0.111$		$p = 0.137$	

Pozn.: Tučně jsou zvýrazněny statisticky významné rozdíly ( $p < \alpha$ ,  $\alpha = 0.05$ ). Uvedené hodnoty jsou ve tvaru *střední hodnota*  $\pm$  *směrodatná odchylka* (*medián*) a jsou v %.

Statisticky významný rozdíl v mírách shody platí také pro porovnání s iritační zónou (obr. 3.3), která překrývá a rozšiřuje oblast SOZ ( $p = 0.018$  pro SEN a  $p = 0.006$  pro PPV).

Vyšší hodnoty PPV naznačují, že pokud je kanál klasifikován jako nestabilní uzel, bude s vysokou pravděpodobností součástí SOZ sítě, a to zejména u podtypu II. V porovnání s následujícími algoritmy (k-means a GMM) je klasifikace pomocí Tukeyho horní meze méně senzitivní, ale výrazně selektivní k označování nestabilních uzlů u FCD typu II jako prediktoru SOZ.

Podrobné hodnoty pro Tukeyho kritérium pro jednotlivé skupiny FCD a porovnávané zóny jsou uvedeny v tab. 3.1.

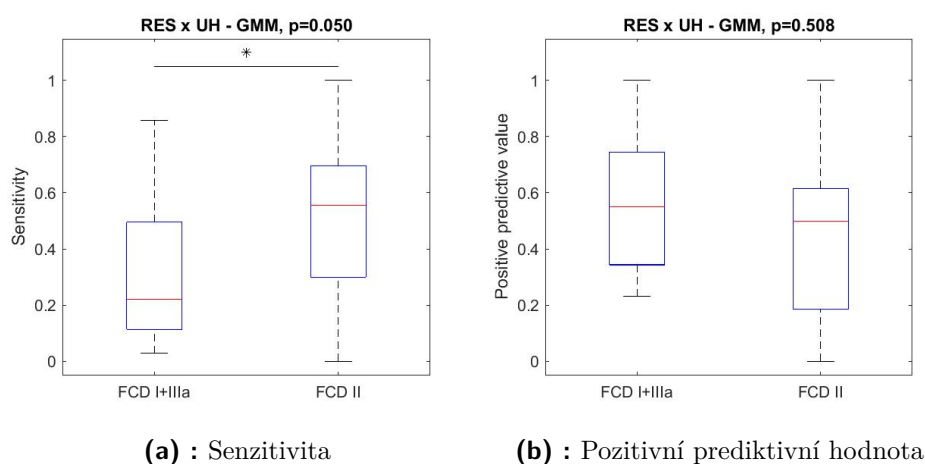


**Obrázek 3.3:** SEN (obr. a) a PPV (obr. b) při označení nestabilních uzlů pomocí Tukeyho horní meze u skupiny pacientů s FCD I+IIIa oproti skupině s FCD II pro IZ. U skupiny pacientů s FCD II můžeme vidět statisticky vyšší ( $p < 0.05$ ) senzitivitu i pozitivní prediktivní hodnotu než u pacientů s FCD I+IIIa.

### 3.2.2 Klasifikace pomocí GMM

Klasifikace nestabilních uzlů pomocí algoritmu Gaussian Mixture Model (GMM) vykazovala nejvyšší senzitivitu pro určení oblasti vzniku záchvatů (SOZ), ale na úkor nižší selektivity. Průměrná shoda s klinickým hodnocením SOZ se pohybovala v rozmezí pro senzitivitu  $59.8 \pm 34.6$  (66.7) % a pro nižší hodnoty PPV v rozsahu  $32.5 \pm 28.1$  (23.1) %.

Statisticky vyšší senzitivita pro porovnání s resekovanou oblastí u FCD typu II koresponduje s domněnkou fokální léze ( $p = 0.050$ ; viz tab. 3.2 a obr. 3.4). U FCD typu II je léze fokální, lépe ohraničená a fluktuace směrové přenosové funkce vyšší než u FCD typu I, kde ve fluktuaci nejsou tak výrazné rozdíly kvůli nejasným hranicím léze.



**Obrázek 3.4:** SEN (obr. a) a PPV (obr. b) při označení nestabilních uzlů pomocí algoritmu GMM u skupiny pacientů s FCD I+IIIa oproti skupině s FCD II pro resekovanou oblast. U skupiny pacientů s FCD II můžeme vidět statisticky vyšší ( $p < 0.05$ ) senzitivitu než u pacientů s FCD I+IIIa.

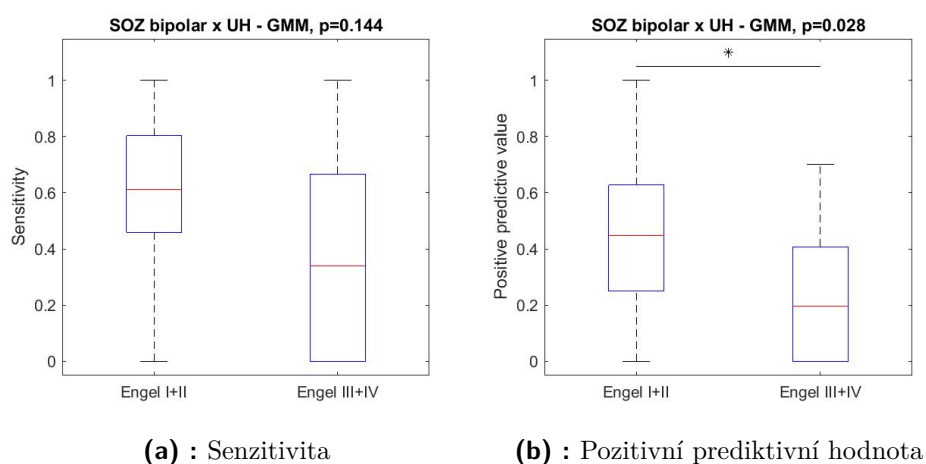
**Tabulka 3.2:** Testování rozdílů mezi skupinami FCD při porovnání vybraných zón a nestabilních uzlů označených pomocí algoritmu GMM.

	SEN		PPV	
	FCD I+IIIa	FCD II	FCD I+IIIa	FCD II
<b>SOZ</b>	50.71 ± 37.73 (57.14)	66.35 ± 32.80 (75.00)	19.79 ± 14.72 (20.00)	41.68 ± 32.82 (36.28)
	$p = 0.204$		$p = 0.138$	
<b>IZ</b>	33.40 ± 23.38 (28.57)	49.80 ± 29.95 (50.00)	34.66 ± 23.01 (31.25)	51.06 ± 35.42 (50.00)
	$p = 0.123$		$p = 0.279$	
<b>RES</b>	33.85 ± 27.75 (22.22)	55.05 ± 29.06 (55.59)	55.60 ± 24.92 (55.00)	48.71 ± 31.75 (50.00)
	$p = 0.050$		$p = 0.508$	

Pozn.: Tučně jsou zvýrazněny statisticky významné rozdíly ( $p < \alpha$ ,  $\alpha = 0.05$ ). Uvedené hodnoty jsou ve tvaru *střední hodnota ± směrodatná odchylka (medián)* a jsou v %.

Zajímavým zjištěním je shoda mezi kolokalizací nestabilních uzlů a uzlů v SOZ a její těsné blízkosti (bipolární přepočít) u pacientů, jejichž pooperační výsledek byl příznivější ( $p = 0.028$ ). U skupiny pacientů s pooperačním výsledkem Engel I+II bylo  $50.07 \pm 30.00$  (44.74) % nestabilních uzlů uvnitř nebo v těsné blízkosti SOZ, oproti tomu u skupiny s nepříznivým výsledkem Engel III+IV byla kolokalizace pouze v  $23.94 \pm 23.50$  (19.69) %, viz obr. 3.5. To lze interpretovat jako větší rozptřenození epileptické sítě.

Výsledky testování z hlediska dvouletého pooperačního výsledku jsou uvedeny v tabulce 3.3.



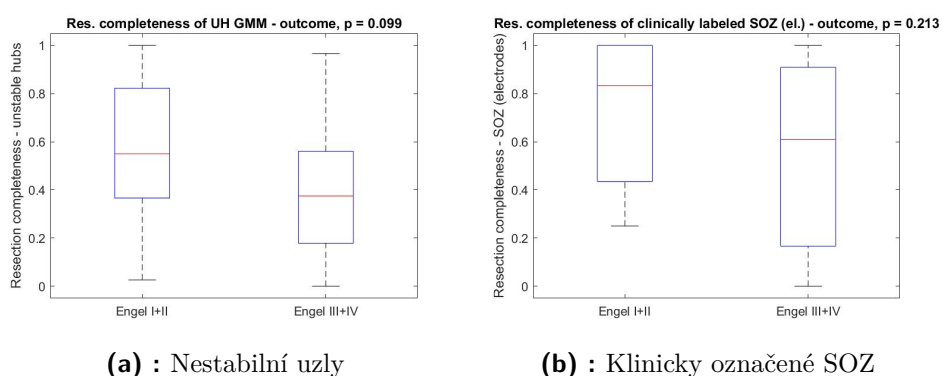
**Obrázek 3.5:** SEN (obr. a) a PPV (obr. b) při označení nestabilních uzlů pomocí algoritmu GMM u pacientů s pooperačním výsledkem Engel I+II a Engel III+IV při porovnání s oblastí vzniku záchvatů v bipolárním zapojení.

**Tabulka 3.3:** Testování rozdílu mezi pacienty s „příznivým“ a „nepříznivým“ pooperačním výsledkem při porovnání vybraných zón a nestabilních uzlů označených pomocí algoritmu GMM.

	SEN		PPV	
	Engel I+II	Engel III+IV	Engel I+II	Engel III+IV
<b>SOZ</b> <i>bipolar</i>	59.14 ± 28.49 (61.11)	39.19 ± 35.92 (34.00)	50.07 ± 30.00 (44.74)	23.94 ± 23.50 (19.69)
	$p = 0.144$		$p = 0.028$	
<b>IZ</b>	46.11 ± 26.44 (50.00)	36.24 ± 31.96 (25.66)	47.71 ± 33.55 (35.00)	36.77 ± 26.65 (37.00)
	$p = 0.341$		$p = 0.433$	
<b>RES</b>	50.67 ± 29.20 (50.00)	36.67 ± 30.94 (26.99)	57.08 ± 27.34 (55.00)	40.09 ± 29.88 (37.50)
	$p = 0.220$		$p = 0.099$	

Pozn.: Tučně jsou zvýrazněny statisticky významné rozdíly ( $p < \alpha$ ,  $\alpha = 0.05$ ). Uvedené hodnoty jsou ve tvaru *střední hodnota* ± *směrodatná odchylka (medián)* a jsou v %.

Při analýze kompletnosti resekce nestabilních uzlů (tzn. kolik procent nestabilních uzlů bylo skutečně resekováno) označených pomocí GMM nevyšel pro „příznivý“ a „nepříznivý“ pooperační výsledek statisticky signifikantní rozdíl ( $p = 0.099$ , obr. 3.6a). Rozdíl nevyšel ani v kompletnosti resekce klinicky označené oblasti vzniku záchvatů ( $p = 0.213$ , obr. 3.6b). V obou případech je ale průměrná hodnota kompletnosti resekce nižší u „nepříznivého“ pooperačního výsledku (viz obr. 3.6).



**Obrázek 3.6:** Kompletnost resekce nestabilních uzlů označených pomocí algoritmu Gaussian Mixture Model (obr. a) a kanálů klinicky označených jako SOZ (obr. b) pro „příznivý“ (Engel I+II) a „nepříznivý“ (Engel III+IV) pooperační výsledek. I když rozdíly v kompletnosti resekce pro „příznivý“ a „nepříznivý“ pooperační výsledek nejsou statisticky signifikantní, z grafů je patrné, že kompletlost resekce je v obou případech nižší u „nepříznivého“ pooperačního výsledku.

### 3.2.3 Klasifikace pomocí k-means

Míry shody s klinickým hodnocením SOZ pomocí k-means se pohybovaly v rozmezí  $60.54 \pm 34.29$  (57.14) % pro senzitivitu a  $37.57 \pm 29.14$  (28.57) % pro pozitivní prediktivní hodnotu, obdobně jako u GMM. I výsledky hodnocení pro iritační zónu a resekovanou oblast jsou srovnatelné a proto jsou uvedeny pouze v příloze A.

Nicméně algoritmus k-means neposkytuje statistický rozdíl mezi hodnoceními skupin pacientů (dle pooperačního výsledku, dle podtypu FCD).

Kompletní výsledky pro všechny výše uvedené algoritmy a porovnávané zóny jsou uvedeny v příloze A.



**Tabulka 3.4:** Informace o pacientech vč. kompletnosti resekce

ID	sec. <sup>a</sup>	sex <sup>b</sup>	elec. <sup>c</sup>	FCD <sup>d</sup>	Engel <sup>e</sup> 2 y.	Res. SOZ <sup>f</sup> [%]	Res.UH Tukey <sup>g</sup> [%]	Res.UH GMM <sup>g</sup> [%]	Res.UH k-means <sup>g</sup> [%]
P005	ch	m	SEEG	2a	3	0,00	0,00	15,38	22,22
P012	a	f	ECoG	2b	3A	62,50	50,00	50,00	50,00
P030	ch	f	SEEG	2b	3	100,00	100,00	0,00	46,67
P033	ch	f	both	1a	1	88,24	100,00	100,00	100,00
P034	ch	f	ECoG	1*	1A	42,86	66,67	37,50	36,36
P035	a	m	both	2b	1	50,00	0,00	60,00	0,00
P036	a	f	ECoG	2b	1A	100,00	100,00	34,04	35,42
P045	ch	f	SEEG	2b	1	100,00	100,00	100,00	100,00
P046	ch	m	SEEG	2b	1	70,59	100,00	81,82	100,00
P063	a	f	SEEG	1b	1A	100,00	0,00	57,14	57,14
P066	a	f	SEEG	2b	1	28,57	75,00	60,00	42,86
P067	ch	m	SEEG	2b	4	100,00	100,00	17,86	21,05
P072	ch	m	SEEG	1*	4	66,67	0,00	50,00	50,00
P074	a	m	SEEG	2a	2A	25,00	66,67	50,00	14,29
P075	ch	m	both	2b	3	59,26	100,00	96,67	100,00
P078	a	m	SEEG	1a	4A	12,50	66,67	25,00	66,67
P082	a	f	SEEG	2b	1A	100,00	0,00	2,63	0,00
P096	a	f	SEEG	3a	1A	100,00	0,00	55,00	58,82
P097	a	m	SEEG	1a	1A	44,44	0,00	83,33	83,33
P110	a	f	SEEG	1a	1A	55,56	12,50	23,08	10,00
P125	ch	m	SEEG	2b	3	35,00	0,00	18,52	18,18
P126	a	m	SEEG	2b	1A	37,50	40,00	42,86	42,86
P127	ch	m	SEEG	1	1	90,91	66,67	50,00	62,50
P129	a	f	SEEG	3a	4A	16,67	71,43	71,43	83,33
P136	a	m	SEEG	3a	4A	90,91	33,33	56,00	56,00
P142	a	m	SEEG	3a	1A	43,75	77,78	89,29	87,50
P144	a	m	SEEG	2b	1A	83,33	100,00	100,00	100,00
P147	a	f	SEEG	2b	1A	40,00	44,44	31,25	33,33
P149	ch	f	SEEG	2b	1	100,00	37,50	54,17	45,45
P155	a	m	SEEG	1a	1B	100,00	33,33	25,00	27,27
P162	a	f	SEEG	2b	1	100,00	76,92	61,54	76,92

<sup>a</sup> část nemocnice, ve které je pacient léčen; *a* - dospělá (adult), *ch* - dětská (child)

<sup>b</sup> pohlaví; *f* - žena (female), *m* - muž (male)

<sup>c</sup> použité elektrody; *SEEG* - hloubkové, *ECoG* - subdurální, *both* - oba typy

<sup>d</sup> typ fokální kortikální dysplázie (typy FCD viz kap. 1.4)

<sup>e</sup> pooperační výsledek podle Engelovy škály s dvouletým odstupem (popis škály viz kap. 1.6.2)

<sup>f</sup> kompletnost resekce oblasti vzniku záchvatů (počet resekovaných kanálů ležících v SOZ, vyjádřeno v %)

<sup>g</sup> kompletnost resekce nestabilních uzlů (UH) označených pomocí Tukeyho kritéria, resp. algoritmu GMM, resp. algoritmu k-means (počet resekovaných nestabilních uzlů, vyjádřeno v %)

\* neprokázáno histologií



## Kapitola 4

### Diskuze

V této práci jsme se zabývali nestabilitou efektivní konektivity uvnitř epileptogenní sítě u pacientů s farmakorezistentní epilepsií, konkrétně s fokální kortikální dysplázií typu I, II nebo IIIa. Zaměřili jsme se na několikaminutové preiktální období, tzn. na období předcházející záchvatu. Efektivní konektivita podává informaci nejenom o síle vazby mezi mozkovými oblastmi, ale vyjadřuje i směr šíření informace, tj. kauzální interakci. Nestabilita efektivní konektivity byla určena na základě fluktuace směrové přenosové funkce (DTF) v čase.

Ověřili jsme, že oblast vzniku záchvatů (SOZ) vykazuje abnormální chování z hlediska propojení sítě ve vyšším gamma pásmu [25, 28], v našem případě 101-150 Hz. Kanály v SOZ vykazovaly statisticky vyšší míru fluktuace směrové přenosové funkce než kanály, které ležely mimo tuto oblast. Jako referenční definice epileptických zón bylo použito označení od neurologů, které bylo získáno na základě standardních vyšetřovacích metod.

#### 4.1 Lokalizace SOZ

Jednou z důležitých součástí práce bylo lokalizování uzlů sítě, které leží v oblasti vzniku záchvatů, tedy těch kanálů, které se mohou aktivně podílet na generování záchvatu. Nestabilní uzly (kanály s vyšší fluktuací konektivity) byly téměř výhradně přítomny v SOZ síti pacientů s FCD typu II a pokrývaly 1/3 jejího objemu. Oproti tomu u pacientů s FCD typu I nebyly nestabilní uzly nalezeny nebo se s SOZ překrývaly jen výjimečně. Tento rozdíl je statisticky

signifikantní pro diferenciaci podtypů FCD.

Vyšší shoda kolokalizace nestabilních uzlů a kanálů v SOZ u FCD typu II koresponduje s histologickým uspořádáním a funkčním propojením neuronální sítě a potvrzuje tak pozorování [25]. Výsledky odpovídají specifikaci FCD typu II, která popisuje oproti typu I epileptogenní lézi jako lépe ohraničenou, fokální a s přítomností dysmorfních neuronů, čímž je funkční propojení mezi neurony významně narušeno. To se také ukázalo na vyšší nestabilitě uzlů uvnitř epileptogenní zóny FCD typu II.

Naopak u FCD typu I nebyly rozdíly ve fluktuaci tak výrazné, přítomnost nestabilních uzlů byla i v okolí SOZ, což také odpovídá rozprostřenější lézi a menším histologickým změnám v organizaci kortexu. Proto i léze FCD typu I bývá méně ohraničená a resekcční výkon bývá obecně extenzivnější.

Kompletní odstranění epileptogenní zóny hraje zásadní roli na úspěšnost chirurgické léčby [21]. Jak ukázalo testování vlivu kompletnosti resekcce nestabilních uzlů na dvouletý pooperační výsledek, odstranění nestabilních uzlů nemá statisticky signifikantní vliv na úspěšnost chirurgického zákroku při rozdělení pooperačního výsledku na příznivý (Engel I+II) a nepříznivý (Engel III+IV). Vliv kompletnosti resekcce stanovené dle klinického hodnocení byla také statisticky neprůkazná, tedy nelze potvrdit ani vyvrátit vliv odstranění nestabilních uzlů na pooperační výsledek.

Schopnost identifikace SOZ z preiktálních úseků vykazuje dobrou senzitivitu za použití nízkého detekčního prahu pro odlišení stabilních a nestabilních uzlů (metodou GMM). Tím ovšem klesá selektivita metody (PPV), která je nezbytná pro identifikaci hranice léze a plánování resekcčního výkonu. Slibným prediktorem SOZ jsou nestabilní uzly pouze pro FCD typu II. Jeho využitelnost bude nicméně možná v kombinaci s dalšími parametry kvantitativního EEG, díky potvrzení rozdílnosti fluktuace směrové přenosové funkce v kanálech v SOZ a mimo ni.

## 4.2 Limitace

V důsledku nerovnoměrného počtu záchvatů na pacienta, byl pro každého pacienta vypočítán reprezentativní úsek, a to jako průměrná DTF matice ze všech preiktálních období.

Soubor pacientů není vyvážený z hlediska počtu pacientů s různými typy FCD, nicméně toto nerovnoměrné rozložení reflektuje výskyt typů FCD v populaci.

Při výpočtu DTF je využito postupné filtrace pásem. Dle matematické definice je směrová přenosová funkce normována celkovou přenášenou energií signálu. Neostré napojení pásmových propustí vede ke vzniku ostrých přechodů fluktuací mezi jednotlivými frekvencemi (obr. 3.1).

Rozdíly mezi výsledky testovaných metod (Tukey, k-means, GMM) byly způsobeny jiným prahem rozdělovací kanály na stabilní a nestabilní uzly.

Tukeyho kritérium je konstantní práh, který je vypočítaný z mezikvartilového rozpětí fluktuací všech kanálů. Ze všech zvolených metod pro identifikaci nestabilních uzlů je nejpřísnější a detekuje pouze významně fluktuující kanály. I při zvolení „mírnějšího“ kritéria s koeficientem  $k = 1.5$  vyšel práh u některých pacientů větší než maximální hodnota fluktuace, tudíž všechny uzly byly označeny jako stabilní. Tato vlastnost se ukázala výhodná u pacientů s FCD typu II. Pokud byly Tukeyho kritériem identifikovány nestabilní uzly, jejich lokalizace byla ve většině případů zejména v SOZ. Nevýhodou je ovšem velmi nízká senzitivita i selektivita pro FCD typu I.

Výsledky obou shlukovacích algoritmů jsou závislé na počáteční inicializaci, nicméně tento vliv jsme eliminovali opakovaným výpočtem a výběrem optimálního řešení. K-means patří oproti algoritmu GMM do skupiny označované jako „hard clustering“, tzn. že body jsou k dané množině přiřazovány s pravděpodobností 0 nebo 1 (tzv. „natvrdo“). Oproti tomu GMM patří do skupiny „soft clustering“, kdy body jsou k dané skupině přiřazovány s určitou pravděpodobností. Nicméně i u algoritmu GMM jsme používali binární rozdělení stabilní/nestabilní uzly na základě vyšší pravděpodobnosti, ke které skupině daný bod patří. Budoucí optimalizací by bylo teoreticky možné nalézt přesnější mez, která by lépe definovala nestabilní uzly.

Shlukovací algoritmy (k-means, GMM) poskytovaly podobné výsledky senzitivity a selektivity pro označení epileptických zón. Obě metody jsou limitovány statistickým rozložením jednotlivých shluků. Normalita fluktuací nebyla testována, nicméně lze očekávat vychýlené distribuce u nestabilních uzlů FCD typu II. Proto by bylo vhodné GMM algoritmus modifikovat na obecnější model směsi vychýlených distribucí (MLE - maximální věrohodnost).





## Kapitola 5

### Závěr

V této práci jsme potvrdili statisticky vyšší fluktuaci efektivní konektivity dle DTF v preiktálním iEEG v pásmu 101-150 Hz v oblasti vzniku záchvatů (SOZ).

Poznatek o vyšší fluktuaci v SOZ kanálech jsme využili pro implementaci detektoru tzv. nestabilních uzlů. K identifikaci nestabilních uzlů byly použity tři samostatné metody - Tukeyho kritérium, algoritmus k-means a algoritmus Gaussian Mixture Model.

Nalezené nestabilní uzly kolokalizovaly s oblastí vzniku záchvatů zejména pro fokální kortikální dysplázií typu II. Vliv kompletnosti resekce nestabilních uzlů na pooperační výsledek nebyl neprokázán.







## Literatura

- [1] *Epilepsy Surgery Outcome Scales* [online]. [cit. 17.09.2019]. Dostupné z: <http://seizure.mgh.harvard.edu/engel-surgical-outcome-scale/>.
- [2] *Neparametrický test pro dva výběry (Mannův-Whitneyho test)* [online]. [cit. 16.10.2019]. Dostupné z: <https://portal.matematickabiologie.cz/index.php?pg=aplikovana-analyza-klinickych-a-biologickych-dat--analyza-a-management-dat-pro-zdravotnicke-obory--testovani-hypotez-o-quantitativnich-promennych--testy-o-parametrech-dvou-rozdeleni--neparametricky-test-pro-dva-vybery-mannuv-whitneyho-test>.
- [3] *3D Slicer* [online]. [cit. 22.10.2019]. Dostupné z: <http://www.slicer.org>.
- [4] BLINOWSKA, K. J. Review of the methods of determination of directed connectivity from multichannel data. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2011, 49, 5, s. 521–529. doi: 10.1007/s11517-011-0739-x.
- [5] BLÜMCKE, I. et al. The clinico-pathological spectrum of Focal Cortical Dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. January 2011, 52, s. 158–174. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x.
- [6] BRÁZDIL, M. – MARUŠIČ, P. *Epilepsie temporálního laloku*. Triton, 2006. ISBN 80-7254-836-0.
- [7] BRÁZDIL, M. – HADAČ, J. – MARUŠIČ, P. *Farmakorezistentní epilepsie*. Triton, 2004. ISBN 80-7254-562-0.



- [20] MEUNIER, D. – LAMBIOTTE, R. – BULLMORE, E. Modular and Hierarchically Modular Organization of Brain Networks. *Frontiers in Neuroscience*. December 2010, 4, s. 200. doi: 10.3389/fnins.2010.00200.
- [21] ROSENOW, F. – LÜDERS, H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. September 2001, 124, s. 1683–1700. doi: 10.1093/brain/124.9.1683.
- [22] SCHLÖGL, A. *The BioSig Project* [online]. [cit. 9.12.2019]. Dostupné z: <<http://biosig.sourceforge.net/index.html>>.
- [23] SPORNS, O. Brain connectivity. *Scholarpedia*. 2007, 2, 10, s. 4695. doi: 10.4249/scholarpedia.4695.
- [24] DIESEN, E. et al. Functional and structural brain networks in epilepsy: What have we learned? *Epilepsia*. 2013, 54, 11, s. 1855–1865. doi: 10.1111/epi.12350.
- [25] VAROTTO, G. et al. Epileptogenic networks of type II focal cortical dysplasia: A stereo-EEG study. *NeuroImage*. 2012, 61, 3, s. 591–598. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.090>.
- [26] WHO / *Epilepsy* [online]. [cit. 28.08.2019]. Dostupné z: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>>.
- [27] WIESER, H. G. et al. Proposal for a New Classification of Outcome with Respect to Epileptic Seizures Following Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. February 2001, 42, s. 282–286. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.35100.x.
- [28] WILKE, C. – WORRELL, G. – HE, B. Graph analysis of epileptogenic networks in human partial epilepsy. *Epilepsia*. 2011, 52, 1, s. 84–93. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02785.x.
- [29] YU, S. et al. Long-term outcome of epilepsy surgery: A retrospective study in a population of 379 cases. *Epilepsy Research*. 2014, 108, 3, s. 555–564. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.12.004.





## **Příloha A**

### **Podrobné výsledky**

Dále jsou uvedeny podrobné výsledky pro každého pacienta, metodu a porovnávanou oblast zvlášť.

Seizure Onset Zone	SEN_tukey	PPV_tukey	SEN_gmm	PPV_gmm	SEN_kmeans	PPV_kmeans	SPE_tukey	SPE_gmm	SPE_kmeans
P005	0,00	0,00	1,00	0,15	1,00	0,33	1,00	0,52	0,75
P012	0,33	0,50	0,33	0,50	0,33	0,50	0,96	0,96	0,96
P030	0,50	1,00	0,00	0,00	1,00	0,13	1,00	1,00	0,68
P033	0,19	0,38	0,31	0,50	0,19	0,38	0,93	0,93	0,93
P034	0,25	0,67	0,75	0,38	0,50	0,36	0,97	0,79	0,84
P035	0,25	1,00	0,75	0,60	0,25	1,00	1,00	0,89	1,00
P036	0,14	1,00	0,86	0,13	1,00	0,15	1,00	0,52	0,52
P045	0,57	1,00	0,86	1,00	0,57	1,00	1,00	1,00	1,00
P046	0,18	1,00	0,65	1,00	0,47	1,00	1,00	1,00	1,00
P063	0,00	0,00	1,00	0,29	1,00	0,29	1,00	0,58	0,58
P066	0,75	0,75	0,75	0,60	1,00	0,29	0,98	0,96	0,84
P067	0,00	0,00	0,67	0,14	1,00	0,16	0,98	0,64	0,57
P072	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,29	1,00	0,95	0,68
P074	0,25	0,67	0,13	0,50	0,25	0,14	0,99	0,99	0,86
P075	0,29	0,86	0,81	0,57	0,43	0,82	0,99	0,86	0,97
P078	1,00	0,67	1,00	0,25	1,00	0,67	0,98	0,90	0,98
P082	0,07	1,00	0,93	0,37	0,60	0,47	1,00	0,65	0,81
P096	0,00	0,00	0,57	0,20	0,57	0,24	1,00	0,77	0,81
P097	0,00	0,00	1,00	0,13	1,00	0,13	1,00	0,75	0,75
P110	0,17	0,13	0,50	0,23	0,17	0,10	0,92	0,89	0,90
P125	0,00	0,00	0,31	0,19	0,25	0,18	0,95	0,77	0,80
P126	0,57	0,80	0,71	0,36	0,71	0,36	0,98	0,86	0,86
P127	0,05	0,33	0,00	0,00	0,30	0,38	0,97	0,97	0,86
P129	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,88	0,88	0,89
P136	0,06	0,33	0,22	0,16	0,22	0,16	0,98	0,80	0,80
P142	0,18	0,22	0,64	0,25	0,36	0,25	0,93	0,82	0,89
P144	0,19	1,00	0,19	1,00	0,19	1,00	1,00	1,00	1,00
P147	1,00	0,22	1,00	0,13	1,00	0,13	0,91	0,84	0,85
P149	1,00	0,25	1,00	0,08	1,00	0,18	0,94	0,80	0,91
P155	0,40	0,22	0,60	0,19	0,40	0,18	0,91	0,85	0,89
P162	1,00	0,38	1,00	0,19	1,00	0,38	0,90	0,78	0,90

<b>Seizure Onset Zone</b>	SEN_tukey	PPV_tukey	SEN_gmm	PPV_gmm	SEN_kmeans	PPV_kmeans	SPE_tukey	SPE_gmm	SPE_kmeans
p_outcome1	0,25	0,23	0,06	0,15	0,83	0,33	1,00	0,77	0,24
p_outcome2	0,193	0,163	0,154	0,072	0,896	0,568	0,948	0,899	0,245
p_FCD	0,043	0,005	0,204	0,138	0,208	0,199	0,201	0,645	0,521
mean_goodOutcome1	0,348	0,518	0,703	0,381	0,614	0,413	0,968	0,833	0,858
std_goodOutcome1	0,346	0,392	0,284	0,311	0,324	0,317	0,037	0,136	0,126
median_goodOutcome1	0,188	0,380	0,750	0,268	0,571	0,321	0,982	0,845	0,876
mean_badOutcome1	0,220	0,366	0,406	0,224	0,589	0,308	0,972	0,842	0,813
std_badOutcome1	0,312	0,389	0,395	0,209	0,406	0,253	0,035	0,150	0,136
median_badOutcome1	0,056	0,333	0,313	0,160	0,429	0,182	0,981	0,879	0,800
mean_goodOutcome2	0,343	0,525	0,676	0,386	0,597	0,400	0,968	0,840	0,857
std_goodOutcome2	0,338	0,383	0,305	0,304	0,326	0,315	0,036	0,136	0,123
median_goodOutcome2	0,188	0,385	0,750	0,286	0,571	0,286	0,983	0,851	0,864
mean_badOutcome2	0,217	0,336	0,434	0,196	0,623	0,324	0,971	0,827	0,809
std_badOutcome2	0,329	0,396	0,404	0,198	0,411	0,260	0,037	0,150	0,142
median_badOutcome2	0,028	0,167	0,323	0,157	0,714	0,237	0,979	0,867	0,800
mean_FCD1	0,176	0,226	0,507	0,198	0,516	0,263	0,960	0,837	0,832
std_FCD1	0,277	0,241	0,377	0,147	0,366	0,166	0,040	0,103	0,108
median_FCD1	0,056	0,222	0,571	0,200	0,400	0,250	0,974	0,851	0,863
mean_FCD2	0,394	0,635	0,664	0,417	0,670	0,457	0,976	0,835	0,849
std_FCD2	0,350	0,394	0,328	0,328	0,331	0,345	0,032	0,163	0,145
median_FCD2	0,268	0,775	0,750	0,363	0,657	0,345	0,987	0,860	0,860
mean_all	0,302	0,464	0,598	0,325	0,605	0,376	0,969	0,836	0,842
std_all	0,329	0,385	0,346	0,281	0,343	0,291	0,035	0,136	0,127
median_all	0,188	0,375	0,667	0,231	0,571	0,286	0,981	0,856	0,863

<b>Irritative Zone</b>	SEN_tukey	PPV_tukey	SEN_gmm	PPV_gmm	SEN_kmeans	PPV_kmeans	SPE_tukey	SPE_gmm	SPE_kmeans
P005	0,00	0,00	0,92	0,85	0,47	0,94	1,00	0,50	0,86
P012	0,25	0,50	0,25	0,50	0,25	0,50	0,96	0,96	0,96
P030	0,50	1,00	0,00	0,00	1,00	0,13	1,00	1,00	0,68
P033	0,13	0,75	0,17	0,80	0,13	0,75	0,94	0,94	0,94
P034	0,00	0,00	0,35	0,44	0,20	0,36	0,89	0,74	0,78
P035	0,13	1,00	0,50	0,80	0,13	1,00	1,00	0,93	1,00
P036	0,08	1,00	0,92	0,26	1,00	0,27	1,00	0,52	0,52
P045	0,57	1,00	0,86	1,00	0,57	1,00	1,00	1,00	1,00
P046	0,14	1,00	0,50	1,00	0,36	1,00	1,00	1,00	1,00
P063	0,00	0,00	0,67	0,29	0,67	0,29	1,00	0,55	0,55
P066	0,22	1,00	0,28	1,00	0,50	0,64	1,00	1,00	0,89
P067	0,00	0,00	0,67	0,14	1,00	0,16	0,98	0,64	0,57
P072	0,00	0,00	0,09	0,50	0,82	0,38	1,00	0,97	0,68
P074	0,33	0,67	0,17	0,50	0,33	0,14	0,99	0,99	0,86
P075	0,29	0,86	0,81	0,57	0,43	0,82	0,99	0,86	0,97
P078	0,09	0,33	0,09	0,13	0,09	0,33	0,96	0,86	0,96
P082	0,07	1,00	0,87	0,34	0,60	0,47	1,00	0,64	0,81
P096	0,00	0,00	0,54	0,35	0,54	0,41	1,00	0,79	0,83
P097	0,00	0,00	0,67	0,20	0,67	0,20	1,00	0,76	0,76
P110	0,00	0,00	0,14	0,08	0,00	0,00	0,91	0,87	0,89
P125	0,00	0,00	0,26	0,19	0,21	0,18	0,95	0,76	0,79
P126	0,42	1,00	0,67	0,57	0,67	0,57	1,00	0,90	0,90
P127	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	0,13	0,95	0,96	0,79
P129	0,25	0,57	0,25	0,57	0,25	0,67	0,94	0,94	0,96
P136	0,05	0,33	0,29	0,24	0,29	0,24	0,98	0,81	0,81
P142	0,28	0,89	0,59	0,61	0,45	0,81	0,99	0,88	0,96
P144	0,30	1,00	0,30	1,00	0,30	1,00	1,00	1,00	1,00
P147	0,20	0,22	0,20	0,13	0,20	0,13	0,90	0,82	0,83
P149	0,13	0,25	0,20	0,13	0,20	0,27	0,93	0,78	0,90
P155	0,30	0,33	0,50	0,31	0,30	0,27	0,92	0,86	0,90
P162	0,50	0,38	0,60	0,23	0,50	0,38	0,90	0,78	0,90



<b>Irritative Zone</b>	SEN_tukey	PPV_tukey	SEN_gmm	PPV_gmm	SEN_kmeans	PPV_kmeans	SPE_tukey	SPE_gmm	SPE_kmeans
p_outcome1	0,83	0,32	0,18	0,52	0,76	0,43	0,85	0,88	0,50
p_outcome2	0,492	0,249	0,341	0,433	0,719	0,735	0,877	0,816	0,512
p_FCD	0,018	0,006	0,123	0,279	0,179	0,262	0,153	0,674	0,279
mean_goodOutcome1	0,173	0,541	0,476	0,476	0,402	0,499	0,966	0,835	0,857
std_goodOutcome1	0,174	0,451	0,262	0,344	0,256	0,328	0,043	0,145	0,134
median_goodOutcome1	0,132	0,567	0,500	0,346	0,406	0,398	1,000	0,868	0,894
mean_badOutcome1	0,160	0,387	0,345	0,380	0,467	0,409	0,975	0,844	0,827
std_badOutcome1	0,172	0,364	0,309	0,256	0,323	0,287	0,022	0,158	0,136
median_badOutcome1	0,091	0,333	0,250	0,500	0,333	0,333	0,977	0,863	0,857
mean_goodOutcome2	0,180	0,547	0,461	0,477	0,399	0,482	0,967	0,842	0,857
std_goodOutcome2	0,174	0,440	0,264	0,335	0,250	0,329	0,042	0,145	0,131
median_goodOutcome2	0,133	0,667	0,500	0,350	0,364	0,385	1,000	0,874	0,892
mean_badOutcome2	0,142	0,360	0,362	0,368	0,481	0,435	0,974	0,830	0,824
std_badOutcome2	0,171	0,371	0,320	0,267	0,338	0,288	0,023	0,159	0,143
median_badOutcome2	0,069	0,333	0,257	0,370	0,357	0,354	0,977	0,859	0,834
mean_FCD1	0,084	0,247	0,334	0,347	0,343	0,372	0,959	0,840	0,831
std_FCD1	0,117	0,319	0,234	0,230	0,262	0,240	0,037	0,117	0,124
median_FCD1	0,000	0,000	0,286	0,313	0,286	0,333	0,957	0,863	0,828
mean_FCD2	0,229	0,660	0,498	0,511	0,485	0,535	0,977	0,837	0,858
std_FCD2	0,181	0,409	0,300	0,354	0,282	0,346	0,036	0,169	0,143
median_FCD2	0,211	0,929	0,500	0,500	0,450	0,487	1,000	0,876	0,891
mean_all	0,168	0,487	0,429	0,442	0,425	0,467	0,969	0,838	0,847
std_all	0,168	0,416	0,277	0,310	0,274	0,307	0,036	0,145	0,131
median_all	0,130	0,385	0,350	0,350	0,364	0,375	0,987	0,863	0,886

Resection	SEN_tukey	PPV_tukey	SEN_gmm	PPV_gmm	SEN_kmeans	PPV_kmeans	SPE_tukey	SPE_gmm	SPE_kmeans
P005	0,00	0,00	1,00	0,15	0,67	0,22	1,00	0,52	0,72
P012	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,96	0,96	0,96
P030	0,14	1,00	0,00	0,00	1,00	0,47	1,00	1,00	0,73
P033	0,17	1,00	0,22	1,00	0,17	1,00	1,00	1,00	1,00
P034	0,29	0,67	0,86	0,38	0,57	0,36	0,97	0,79	0,84
P035	0,00	0,00	1,00	0,60	0,00	0,00	0,95	0,90	0,95
P036	0,06	1,00	0,94	0,34	1,00	0,35	1,00	0,52	0,52
P045	0,57	1,00	0,86	1,00	0,57	1,00	1,00	1,00	1,00
P046	0,21	1,00	0,64	0,82	0,57	1,00	1,00	0,92	1,00
P063	0,00	0,00	0,80	0,57	0,80	0,57	1,00	0,57	0,57
P066	0,30	0,75	0,30	0,60	0,60	0,43	0,98	0,96	0,85
P067	0,13	1,00	0,63	0,18	1,00	0,21	1,00	0,64	0,58
P072	0,00	0,00	0,07	0,50	0,80	0,50	1,00	0,97	0,70
P074	0,29	0,67	0,14	0,50	0,29	0,14	0,99	0,99	0,86
P075	0,14	1,00	0,59	0,97	0,22	1,00	1,00	0,98	1,00
P078	0,22	0,67	0,22	0,25	0,22	0,67	0,98	0,88	0,98
P082	0,00	0,00	0,50	0,03	0,00	0,00	0,98	0,61	0,75
P096	0,00	0,00	0,44	0,55	0,40	0,59	1,00	0,80	0,84
P097	0,00	0,00	0,45	0,83	0,45	0,83	1,00	0,85	0,85
P110	0,03	0,13	0,09	0,23	0,03	0,10	0,89	0,85	0,86
P125	0,00	0,00	0,29	0,19	0,24	0,18	0,95	0,76	0,80
P126	0,22	0,40	0,67	0,43	0,67	0,43	0,95	0,87	0,87
P127	0,06	0,67	0,03	0,50	0,29	0,63	0,98	0,98	0,89
P129	0,12	0,71	0,12	0,71	0,12	0,83	0,91	0,91	0,95
P136	0,02	0,33	0,25	0,56	0,25	0,56	0,96	0,80	0,80
P142	0,18	0,78	0,64	0,89	0,36	0,88	0,97	0,96	0,97
P144	0,21	1,00	0,21	1,00	0,21	1,00	1,00	1,00	1,00
P147	0,33	0,44	0,42	0,31	0,42	0,33	0,93	0,85	0,86
P149	0,12	0,38	0,52	0,54	0,20	0,45	0,93	0,85	0,91
P155	0,17	0,33	0,22	0,25	0,17	0,27	0,91	0,84	0,88
P162	0,43	0,77	0,70	0,62	0,43	0,77	0,95	0,85	0,95

<b>Resection</b>	SEN_tukey	PPV_tukey	SEN_gmm	PPV_gmm	SEN_kmeans	PPV_kmeans	SPE_tukey	SPE_gmm	SPE_kmeans
p_outcome1	0,62	1,00	0,11	0,09	0,51	0,62	0,68	0,68	0,31
p_outcome2	0,359	0,983	0,220	0,099	0,434	1,000	0,742	1,000	0,341
p_FCD	0,111	0,137	0,050	0,508	0,262	0,172	0,632	0,674	0,888
mean_goodOutcome1	0,168	0,515	0,525	0,574	0,395	0,550	0,969	0,848	0,869
std_goodOutcome1	0,160	0,395	0,287	0,280	0,269	0,332	0,034	0,139	0,130
median_goodOutcome1	0,170	0,556	0,510	0,561	0,408	0,513	0,979	0,852	0,879
mean_badOutcome1	0,142	0,535	0,346	0,410	0,482	0,480	0,976	0,856	0,826
std_badOutcome1	0,152	0,402	0,301	0,285	0,330	0,279	0,030	0,158	0,137
median_badOutcome1	0,125	0,667	0,246	0,500	0,286	0,500	0,986	0,909	0,804
mean_goodOutcome2	0,174	0,523	0,507	0,571	0,390	0,531	0,970	0,855	0,869
std_goodOutcome2	0,158	0,386	0,292	0,273	0,263	0,336	0,034	0,138	0,126
median_goodOutcome2	0,174	0,667	0,500	0,550	0,400	0,455	0,980	0,853	0,873
mean_badOutcome2	0,127	0,521	0,367	0,401	0,502	0,514	0,975	0,843	0,823
std_badOutcome2	0,152	0,421	0,309	0,299	0,341	0,270	0,031	0,160	0,144
median_badOutcome2	0,123	0,583	0,270	0,375	0,373	0,500	0,989	0,897	0,801
mean_FCD1	0,097	0,406	0,338	0,556	0,356	0,599	0,967	0,861	0,857
std_FCD1	0,100	0,358	0,277	0,249	0,244	0,254	0,039	0,113	0,119
median_FCD1	0,057	0,333	0,222	0,550	0,286	0,588	0,979	0,851	0,864
mean_FCD2	0,204	0,606	0,550	0,487	0,477	0,472	0,975	0,844	0,851
std_FCD2	0,174	0,401	0,291	0,317	0,315	0,344	0,028	0,164	0,144
median_FCD2	0,179	0,708	0,556	0,500	0,467	0,429	0,985	0,887	0,868
mean_all	0,159	0,522	0,462	0,516	0,426	0,525	0,972	0,851	0,854
std_all	0,153	0,384	0,295	0,284	0,285	0,306	0,032	0,141	0,130
median_all	0,143	0,667	0,446	0,500	0,400	0,500	0,980	0,873	0,864

**SOZ bipolar**

	SEN_tukey	PPV_tukey	SEN_gmm	PPV_gmm	SEN_kmeans	PPV_kmeans	SPE_tukey	SPE_gmm	SPE_kmeans
P005	0,00	0,00	1,00	0,15	1,00	0,33	1,00	0,52	0,75
P012	0,18	0,50	0,18	0,50	0,18	0,50	0,96	0,96	0,96
P030	0,33	1,00	0,00	0,00	1,00	0,20	1,00	1,00	0,68
P033	0,19	0,50	0,29	0,60	0,19	0,50	0,94	0,94	0,94
P034	0,11	0,67	0,61	0,69	0,39	0,64	0,96	0,84	0,87
P035	0,14	1,00	0,71	1,00	0,14	1,00	1,00	1,00	1,00
P036	0,08	1,00	0,92	0,23	1,00	0,25	1,00	0,52	0,52
P045	0,57	1,00	0,86	1,00	0,57	1,00	1,00	1,00	1,00
P046	0,17	1,00	0,61	1,00	0,44	1,00	1,00	1,00	1,00
P063	0,00	0,00	0,75	0,43	0,75	0,43	1,00	0,56	0,56
P066	0,60	0,75	0,60	0,60	0,80	0,29	0,98	0,96	0,84
P067	0,00	0,00	0,67	0,14	1,00	0,16	0,98	0,64	0,57
P072	0,00	0,00	0,00	0,00	0,90	0,38	1,00	0,94	0,69
P074	0,17	0,67	0,08	0,50	0,17	0,14	0,99	0,99	0,85
P075	0,21	0,86	0,72	0,70	0,34	0,91	0,99	0,88	0,99
P078	0,67	0,67	0,67	0,25	0,67	0,67	0,98	0,90	0,98
P082	0,05	1,00	0,81	0,45	0,57	0,63	1,00	0,64	0,84
P096	0,00	0,00	0,50	0,25	0,40	0,24	1,00	0,77	0,80
P097	0,00	0,00	0,91	0,33	0,91	0,33	1,00	0,78	0,78
P110	0,11	0,13	0,33	0,23	0,11	0,10	0,92	0,89	0,90
P125	0,00	0,00	0,44	0,41	0,32	0,36	0,94	0,80	0,82
P126	0,36	0,80	0,64	0,50	0,64	0,50	0,98	0,88	0,88
P127	0,04	0,33	0,00	0,00	0,30	0,44	0,97	0,97	0,87
P129	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,87	0,87	0,88
P136	0,04	0,33	0,24	0,24	0,24	0,24	0,97	0,80	0,80
P142	0,21	0,67	0,61	0,61	0,36	0,63	0,96	0,88	0,93
P144	0,10	1,00	0,10	1,00	0,10	1,00	1,00	1,00	1,00
P147	0,80	0,44	0,80	0,25	0,80	0,27	0,93	0,85	0,86
P149	0,50	0,25	0,75	0,13	0,75	0,27	0,93	0,80	0,91
P155	0,36	0,44	0,55	0,38	0,36	0,36	0,93	0,87	0,91
P162	0,78	0,54	1,00	0,35	0,78	0,54	0,92	0,80	0,92

**SOZ bipolar**

	SEN_tukey	PPV_tukey	SEN_gmm	PPV_gmm	SEN_kmeans	PPV_kmeans	SPE_tukey	SPE_gmm	SPE_kmeans
p_outcome1	0,15	0,14	0,06	0,05	1,00	0,10	0,95	1,00	0,21
p_outcome2	0,125	0,098	0,144	0,028	0,672	0,262	0,879	0,687	0,245
p_FCD	0,094	0,008	0,068	0,154	0,214	0,434	0,216	0,483	0,508
mean_goodOutcome1	0,259	0,576	0,617	0,501	0,518	0,520	0,972	0,848	0,867
std_goodOutcome1	0,259	0,369	0,267	0,308	0,277	0,285	0,031	0,141	0,129
median_goodOutcome1	0,155	0,603	0,624	0,438	0,508	0,469	0,981	0,874	0,892
mean_badOutcome1	0,145	0,366	0,364	0,263	0,529	0,353	0,970	0,845	0,815
std_badOutcome1	0,207	0,389	0,353	0,236	0,389	0,259	0,039	0,148	0,134
median_badOutcome1	0,040	0,333	0,240	0,240	0,345	0,333	0,981	0,885	0,818
mean_goodOutcome2	0,255	0,580	0,591	0,501	0,502	0,502	0,972	0,855	0,866
std_goodOutcome2	0,253	0,360	0,285	0,300	0,281	0,290	0,031	0,141	0,126
median_goodOutcome2	0,167	0,667	0,611	0,447	0,444	0,438	0,981	0,876	0,883
mean_badOutcome2	0,143	0,336	0,392	0,239	0,565	0,375	0,968	0,831	0,812
std_badOutcome2	0,218	0,396	0,359	0,235	0,390	0,263	0,041	0,149	0,140
median_badOutcome2	0,020	0,167	0,340	0,197	0,506	0,348	0,979	0,875	0,810
mean_FCD1	0,134	0,287	0,419	0,308	0,429	0,380	0,962	0,847	0,839
std_FCD1	0,194	0,281	0,301	0,231	0,291	0,203	0,040	0,106	0,115
median_FCD1	0,043	0,333	0,500	0,250	0,364	0,375	0,968	0,872	0,871
mean_FCD2	0,280	0,656	0,605	0,495	0,589	0,520	0,978	0,848	0,856
std_FCD2	0,264	0,379	0,317	0,330	0,322	0,323	0,028	0,166	0,144
median_FCD2	0,174	0,775	0,690	0,474	0,604	0,432	0,986	0,884	0,874
mean_all	0,219	0,501	0,527	0,416	0,522	0,461	0,971	0,847	0,849
std_all	0,241	0,377	0,314	0,298	0,310	0,279	0,033	0,139	0,129
median_all	0,143	0,500	0,611	0,375	0,444	0,375	0,981	0,876	0,871



## Příloha B

### Obsah přiloženého DVD

src	
├─ funcs .....	funkce v MATLAB
│   └─ main.m .....	soubor main
└─ thesis .....	zdrojová forma práce ve formátu L <sup>A</sup> T <sub>E</sub> X
└─ DP_Svobodová_Lenka_2019.pdf .....	text práce ve formátu PDF
└─ results.xlsx .....	příloha A (podrobné výsledky) ve formátu XLSX