

Bakalářská práce



České
vysoké
učení technické
v Praze

F3

Fakulta elektrotechnická
Katedra řídicí techniky

**Popis epileptické sítě pomocí distribuce
interiktálních výbojů**

**Description of epileptic network using
distribution of interictal discharges**

Julie Barnová

Vedoucí: Ing. Radek Janča, Ph.D.
Studijní program: Kybernetika a robotika
Květen 2020

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Barnová** Jméno: **Julie** Osobní číslo: **474377**
Fakulta/ústav: **Fakulta elektrotechnická**
Zadávající katedra/ústav: **Katedra řídicí techniky**
Studijní program: **Kybernetika a robotika**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Popis epileptické sítě pomocí distribuce interiktálních výbojů

Název bakalářské práce anglicky:

Description of epileptic network using distribution of interictal discharges

Pokyny pro vypracování:

- 1) Seznamte se s konceptem epileptických zón/sítí a jejich rolí v plánování chirurgické léčby
- 2) Pomocí stávajících algoritmů detekujte a rozřídte interiktální výboje v invazivním EEG
- 3) Navrhněte a implementujte algoritmus shlukující podobné třídy na základě prostorové distribuce výbojů a/nebo kauzálních vazeb
- 4) Optimalizujte algoritmus pro maximální redukci tříd (shlukování) při zachování klinické věrohodnosti
- 5) Jako referenci použijte pooperační výsledek skupiny pacientů s fokální kortikální dysplazií, stanovte resekční index a statisticky porovnejte testované skupiny

Seznam doporučené literatury:

- [1] Janca R, Krsek P, Jezdik P, Cmejla R, Tomasek M, Komarek V, et al: The sub-regional functional organization of neocortical irritative epileptic networks in pediatric epilepsy. *Front Neurol* 9:184, 2018 Available: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2018.00184/full>. Accessed 7 November 2018
- [2] Janca R, Jezdik P, Cmejla R, Tomasek M, Worrell GAGA, Stead M, et al: Detection of Interictal Epileptiform Discharges Using Signal Envelope Distribution Modelling: Application to Epileptic and Non-Epileptic Intracranial Recordings. *Brain Topogr* 28:172–183, 2014 Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24970691>. Accessed 16 February 2018
- [3] Silva, Guilherme I: Data mining of Intracranial Interictal EEG recordings of Epilepsy patients with focal cortical dysplasia. 2019 Available: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/203098>. Accessed 3 January 2020
- [4] Menezes Cordeiro I, von Ellenrieder N, Zazubovits N, Dubeau F, Gotman J, Frauscher B: Sleep influences the intracerebral EEG pattern of focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res* 113:132–139, 2015 Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25986200>. Accessed 29 January 2019

Jméno a pracoviště vedoucí(ho) bakalářské práce:

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

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

Datum zadání bakalářské práce: **09.01.2020**

Termín odevzdání bakalářské práce: **22.05.2020**

Platnost zadání bakalářské práce: **30.09.2021**

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

prof. Ing. Michael Šebek, DrSc.
podpis vedoucí(ho) ústavu/katedry

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

III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

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

Datum převzetí zadání

Podpis studentky

Poděkování

Ráda bych tímto poděkovala vedoucímu práce Ing. Radku Jančovi, Ph.D. za odborné konzultace a rady v průběhu zpracování této bakalářské práce a také za jeho přátelský a vstřícný přístup.

Prohlášení

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

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

V Praze, 13. května 2020

Abstrakt

Iritační zóna je součástí konceptu epileptické sítě. Skládá se z podsítí, klastrů, které jsou schopny generovat nezávislé populace interiktálních výbojů (IED). Cílem práce bylo vytvořit a optimalizovat algoritmus, který dokáže v intrakraniálním EEG (iEEG) identifikovat nezávislé zdroje IED, a dále prokázat vztah mezi jejich chirurgickým odstraněním a bezzáchvatovým pooperačním výsledkem.

Byly analyzovány mnohahodinové záznamy iEEG 36 pacientů trpících epilepsií na podkladě fokální kortikální dysplazie s různým pooperačním výsledkem. K identifikaci populací IED byl využit dříve publikovaný algoritmus, který byl nově vylepšen o slučování klastrů se stejným zdrojem IED v 3D prostoru. Z poměru resekovaných klastrů byl stanoven resekční index, který byl statisticky testován jako prediktor pooperačního výsledku. Optimalizací a křížovou validací byla stanovena epileptogenicita jednotlivých klastrů, jež statisticky ovlivňují pooperační výsledek.

Výsledkem optimalizační úlohy bylo slučování klastrů, jejichž těžiště (zdroje) byly ve vzdálenosti menší než 12.8 mm. To vedlo k redukci průměrného počtu klastrů pacienta o 63 %. Resekční index IED klastrů pacientů pooperačně bez záchvatů byl signifikantně vyšší než u pacientů se záchvaty ($p < 0.0496$). Pozitivní efekt léčby byl prokázán, pokud byly klastry generující více než 24 % IED zahrnuty do resekce ($p < 0.0083$), v průměru 1.4 klastru na pacienta.

Byla prokázána sub-regionální organizace iritační zóny, jejíž podsítě byly konsolidovány pomocí vylepšeného klastrovacího algoritmu využívajícího prostorové informace o distribuci IED. Navíc byl definován práh epileptogenicity jednotlivých klastrů, jež průkazně ovlivňují pooperační

výsledek. Vyvinutý postup lze využít pro prospektivní hodnocení pacientů a plánování epileptochirurgického výkonu.

Klíčová slova: iritační zóna, iEEG, shlukování, epileptogenicita, fokální kortikální dysplazie

Abstract

The irritative zone is a part of the concept of epileptic networks. It consists of sub-networks called clusters which can generate independent populations of interictal epileptiform discharges (IED). The aim of this thesis was to create and optimize an algorithm that would be able to identify independent sources of IED in intracranial EEG (iEEG) as well as demonstrate the relationship between their surgical removal and postoperative seizure freedom.

Long-term iEEG recordings of 36 patients with epilepsy based on focal cortical dysplasia with various postoperative outcomes were analysed. A previously published algorithm that was used to identify IED populations was newly improved by merging clusters with the same source of IED in 3D space. The resection index, which was statistically tested as a predictor of postoperative outcome, was determined from the ratio of resected clusters. The epileptogenicity of individual clusters, which statistically influence the postoperative result, was determined by optimization and cross-validation.

The result of the optimization task was the merging of clusters whose centres of gravity (sources) were situated from one another in less than 12.8 mm. This resulted in a reduction of the average number of patients' clusters by 63 %. The resection index of IED clusters of the postoperative seizure-free patients was significantly higher than the resection index of the patients without seizure freedom ($p < 0.0496$). A positive treatment effect was proved when clusters generating more than 24 % IED were included in the resection ($p < 0.0083$), 1.4 clusters per patient on average.

The sub-regional organization of the irritative zone whose subnetworks were con-

solidated by an improved clustering algorithm using spatial information about IED distributions was demonstrated. We defined the threshold of epileptogenicity of individual clusters which demonstrably affect the postoperative outcome. The developed procedure can be used for prospective evaluation of patients and for planning of an epileptosurgery.

Keywords: irritative zone, iEEG, merging, epileptogenicity, focal cortical dysplasia

Obsah

Seznam použitých zkratk	1	2.4.2 Stanovení epileptogenicity klastřů	21
1 Úvod	3	2.5 Statistické testování	22
1.1 Fokální kortikální dysplazie	4	2.5.1 Wilcoxonův dvouvýběrový test	22
1.2 Koncept epileptických zón	6	2.5.2 Velikost účinku - Cohenovo d	23
1.2.1 Iritační zóna	7	2.5.3 Křížová validace	23
1.3 Kvantitativní hodnocení IED	9	2.5.4 Notched Boxplot	24
1.3.1 Detekce IED	9	3 Výsledky	25
1.3.2 Klastrování	10	3.1 Optimální parametr shlukování .	26
1.3.3 Kvantitativní analýza a vizuální hodnocení	10	3.2 Ověření statistické věrohodnosti shlukování	28
1.4 Epileptochirurgie	12	3.3 Stanovení epileptogenicity klastřů	30
1.4.1 Klasifikace úspěšnosti zákroku	12	4 Diskuze	37
1.5 Zobrazovací metody	13	4.1 Limitace	39
1.6 Invazivní EEG	14	5 Závěr	41
2 Metodika	15	Literatura	43
2.1 Výběr dat	15	A Podrobné výsledky	47
2.2 Resekční index	17	B Obsah příloženého CD	49
2.3 Shlukování klastřů na základě podobnosti	17		
2.4 Optimalizace	21		
2.4.1 Optimalizace parametru shlukování	21		

Obrázky

1.1 Schematické zobrazení neuronů normální kůry a jednotlivých typů FCD. Převzato z [10].	5	3.1 Graf závislosti velikosti účinku a statistické významnosti na parametru R	26
1.2 Znázornění cytoarchitekturních prvků u normální kůry a u fokální kortikální dysplazie (FCD). Upraveno z [25].	5	3.2 Graf průměrného množství klastrů po zredukování v závislosti na parametru R	27
1.3 Koncept epileptických zón. Upraveno z [16].	6	3.3 Grafické znázornění výsledků testování rozdílu skupin Engel I a Engel II-IV pomocí Notched Boxplotu.	29
1.4 Interiktální epileptiformní výboje (IED). Upraveno z [17].	7	3.4 Graf závislosti velikosti účinku a statistické významnosti na prahu TH - shlukovací algoritmus.	30
1.5 Analýza prostorové distribuce IED. Převzato z [19].	8	3.5 Graf závislosti množství pacientů s nulovým počtem klastrů na prahu TH - shlukovací algoritmus.	31
1.6 Schéma detekčního algoritmu. Upraveno z [18].	9	3.6 Graf závislosti velikosti účinku a statistické významnosti na prahu TH algoritmu - bez shlukování . . .	32
1.7 Schéma klastrovacího algoritmu. Upraveno z [19].	11	3.7 Graf závislosti množství pacientů s nulovým počtem klastrů na prahu TH - bez shlukování.	32
1.8 Orientace pacienta v třírozměrném prostoru a vyznačení anteriorní komisury (AC) jakožto počátku RAS souřadnic. Upraveno z: [13]	13	3.8 Grafické znázornění výsledků testování (včetně prahu TH) rozdílu skupin Engel I a Engel II-IV pomocí Notched Boxplotu.	34
1.9 Nahrávání iEEG prostřednictvím elektrod. Upraveno z [16].	14	3.9 Grafické znázornění výsledků křížové validace.	35
2.1 Blokové schéma shlukovacího algoritmu.	17		
2.2 Schéma výpočtu těžiště.	19		
2.3 Příklad iteračního slučování klastrů.	20		
2.4 Grafická vizualizace numerických dat pomocí Notched Boxplotu. . . .	24		

Tabulky

1.1 Přehled typů fokální kortikální dysplazie. Upraveno z [3].	4
1.2 Engelova klasifikace pooperačního výsledku. Upraveno z [4].	12
2.1 Přehled vybraných dat pacientů.	16
3.1 Přehled hodnot stanoveného RI , p -hodnoty a Cohenova d pro jednotlivá testování rozdílu mezi skupinami Engel I a Engel II-IV.	28
3.2 Přehled hodnot stanoveného RI , p -hodnoty a Cohenova d pro jednotlivá testování rozdílu mezi skupinami Engel I a Engel II-IV s již aplikovaným TH	31



Seznam použitých zkratk

AC	anterior commissure	přední komisura
CT	computed tomography	počítačová tomografie
ECoG	electrocorticography	elektrokortikografie
EEG	electroencephalography	elektroencefalografie
EZ	epileptogenic zone	epileptogenní zóna
FCD	focal cortical dysplasia	fokální kortikální dysplazie
IED	interictal epileptiform discharges	interiktální epileptoformní výboje
iEEG	intracranial electroencephalography	intrakraniální elektroencefalografie
IZ	irritative zone	iritační zóna
MLE	maximum likelihood estimation	metoda maximální věrohodnosti
MRI	magnetic resonance imaging	magnetická rezonance
PC	posterior commissure	zadní komisura
PCA	principal component analysis	analýza hlavních komponent
RAS	coordinates system - right, anterior, superior	orientace v prostoru - doprava, anteriorně, superiorně
RES	resection area	resekovaná oblast
RI	resection index	resekční index
SEEG	stereo-encephalography	stereoencefalografie
SOZ	seizure onset zone	zóna začátku záchvatů
WHO	World Health Organization	Světová zdravotnická organizace



Kapitola 1

Úvod

Epilepsie je souhrnné označení mnoha chorob a syndromů, jež jsou charakteristické spontánním a opakujícím se vznikem záchvatů. Ten je podmíněn mnoha faktory – geneticky danou vyšší excitabilitou buněk, malformacemi kortikálního vývoje, poraněním či nádorovým onemocněním narušujícím činnost okolní kůry. Dle World Health Organization (WHO) epilepsií trpí více než 1 % populace, z čehož však méně než 0.5 % žije ve vyspělých zemích. [1]

Jednou z možností léčby epilepsie a u dvou třetin pacientů dostatečnou je farmakoterapie, jejímž cílem je potlačení záchvatů pomocí nasazených léků, tzv. antiepileptik. U zbylé třetiny, tedy tzv. farmakorezistentních pacientů, se zvažují jiné léčebné postupy. Například v případě lezionálních epilepsií, kdy jsou epileptické záchvaty způsobovány ohraničenou oblastí mozku, je zvažováno její chirurgické odstranění v rámci epileptochirurgické léčby. [4]

Nalezení hranic epileptogenní léze je ovšem složitý proces, jelikož zobrazovací metody nemusí být dostatečně citlivé a nemusí odhalit diskrétní změny mozkové tkáně. Z těchto důvodů se provádí monitorace aktivity mozku pomocí invazivního snímání EEG, jehož dlouhodobé záznamy je však vizuálně velmi náročné objektivně zhodnotit. Vzhledem k této náročnosti a rovněž dynamičnosti epileptické sítě je k popisu využíváno také výpočetních metod.

Motivací této práce bylo vytvořit metodu, která by snížila náročnost vizuálního hodnocení mezizáchvatových (interiktálních) záznamů z invazivního snímání EEG, a která by klinické hodnocení navíc rozšířila o objektivní kvantitativní hodnocení. Zaměřili jsme se proto na rozsáhlou součást epileptické sítě, tzv. iritační zónu, která se skládá z podsítí schopných generovat nezávislé populace interiktálních výbojů (IED), jejichž vizuální hodnocení je

extrémně náročné. Naší snahou bylo automaticky identifikovat nezávislé zdroje IED a prokázat vztah mezi jejich chirurgickým odstraněním a pooperačním výsledkem.

1.1 Fokální kortikální dysplazie

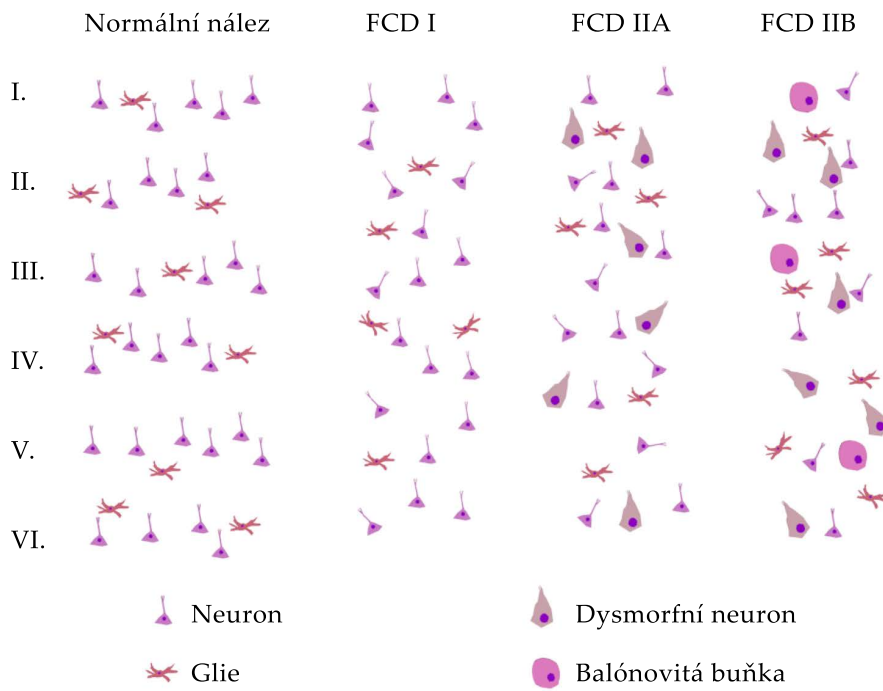
Fokální kortikální dysplazie (FCD) jsou významnou podskupinou poruch korového vývoje. Vznikají již v prenatálním období, kdy nesprávnou migrací nervových buněk dochází k narušení laminace kůry, a tedy i k abnormální organizaci a propojení neuronů a k nesprávné funkci za vzniku i fokální epilepsie. [4]

Charakter FCD lze popsat klasifikací do tří podskupin (Tabulka 1.1). FCD typu I jsou popisovány abnormální laminací neuronů - podtyp Ia s radiálním narušením, podtyp Ib s tangenciálním narušením a podtyp Ic s narušením v obou směrech. V případě, že jsou v kůře přítomny i dysmorfní neurony, popisujeme FCD typem II - podtyp IIa je charakterizován přítomností dysmorfních neuronů, podtyp IIb je navíc doplněn výskytem tzv. balónových buněk. O FCD typu III hovoříme v případě, kdy se FCD typu I vyskytuje současně s dalšími patologiemi. [3]

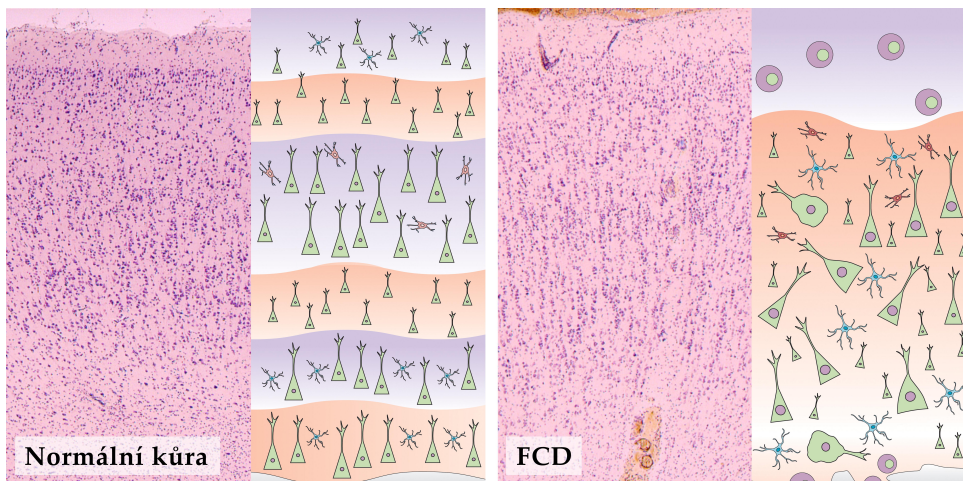
Zobrazení cytoarchitekturálních prvků normální kůry a kůry pacientů s FCD je uvedeno na obrázku 1.1 a obrázku 1.2.

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

Tabulka 1.1: Přehled typů fokální kortikální dysplazie. Upraveno z [3].



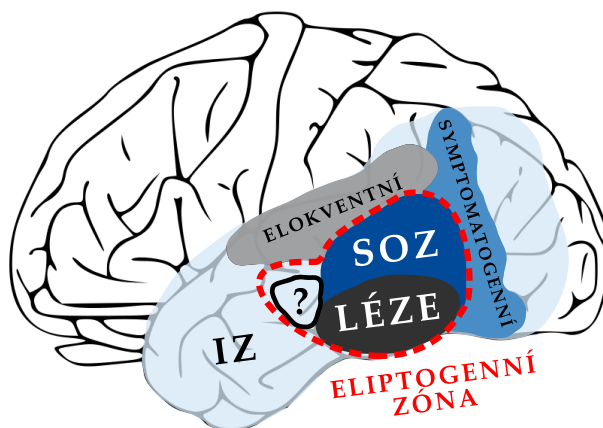
Obrázek 1.1: Schematické zobrazení neuronů normální kůry a jednotlivých typů FCD. Převzato z [10].



Obrázek 1.2: Znázornění cytoarchitekturních prvků u normální kůry a u fokální kortikální dysplazie (FCD). Upraveno z [25].

1.2 Koncept epileptických zón

Epileptická síť je utvářena spletitou strukturou propojených oblastí s funkčním významem. Pro zjednodušení ji však lze nahradit konceptem tzv. zón (Obrázek 1.3). [20, 22]



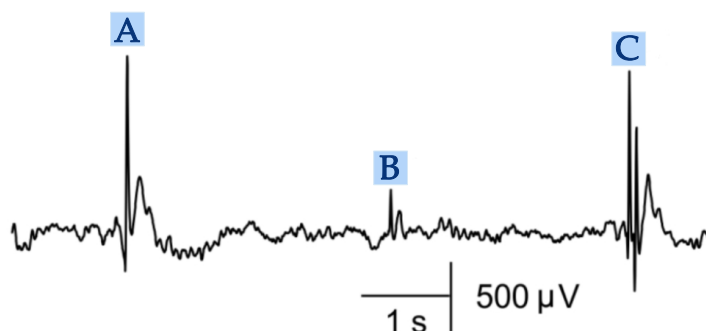
Obrázek 1.3: Koncept epileptických zón. Upraveno z [16].

- **Iritační zóna (IZ)** – oblast schopná generovat interiktální výboje.
- **Zóna začátku záchvatů (SOZ)** – oblast, kde se objevují první záchvatové změny.
- **Epileptogenní léze** – makroskopická oblast, která je zodpovědná za vznik záchvatů.
- **Zóna funkčního deficitu** – oblast zodpovědná za neepileptickou interiktální dysfunkci.
- **Symptomatogenní zóna** – oblast, jejíž aktivace způsobuje vnější projevy záchvatu.
- **Elokventní kůra** – oblast přímo zodpovědná za určitou významnou funkci jako je motorika, řeč, zrak atd.
- **Epileptogenní zóna (EZ)** – oblast mozku, jejíž odstranění nebo odpojení je nezbytné k vymizení záchvatů.

Striktní hranice zón je ovšem velmi náročné určit. Jsou k tomu využívány informace anamnézy, semiologie, neurozobrazovacích metod a elektrofyziologických neinvazivních i invazivních vyšetření. [22, 30]

1.2.1 Iritační zóna

Iritační zóna je rozsáhlá oblast mozku, která je schopna generovat interiktální epileptoformní výboje (Obrázek 1.4), jež jsou elektroencefalografickým ukazatelem epileptické aktivity. [18]



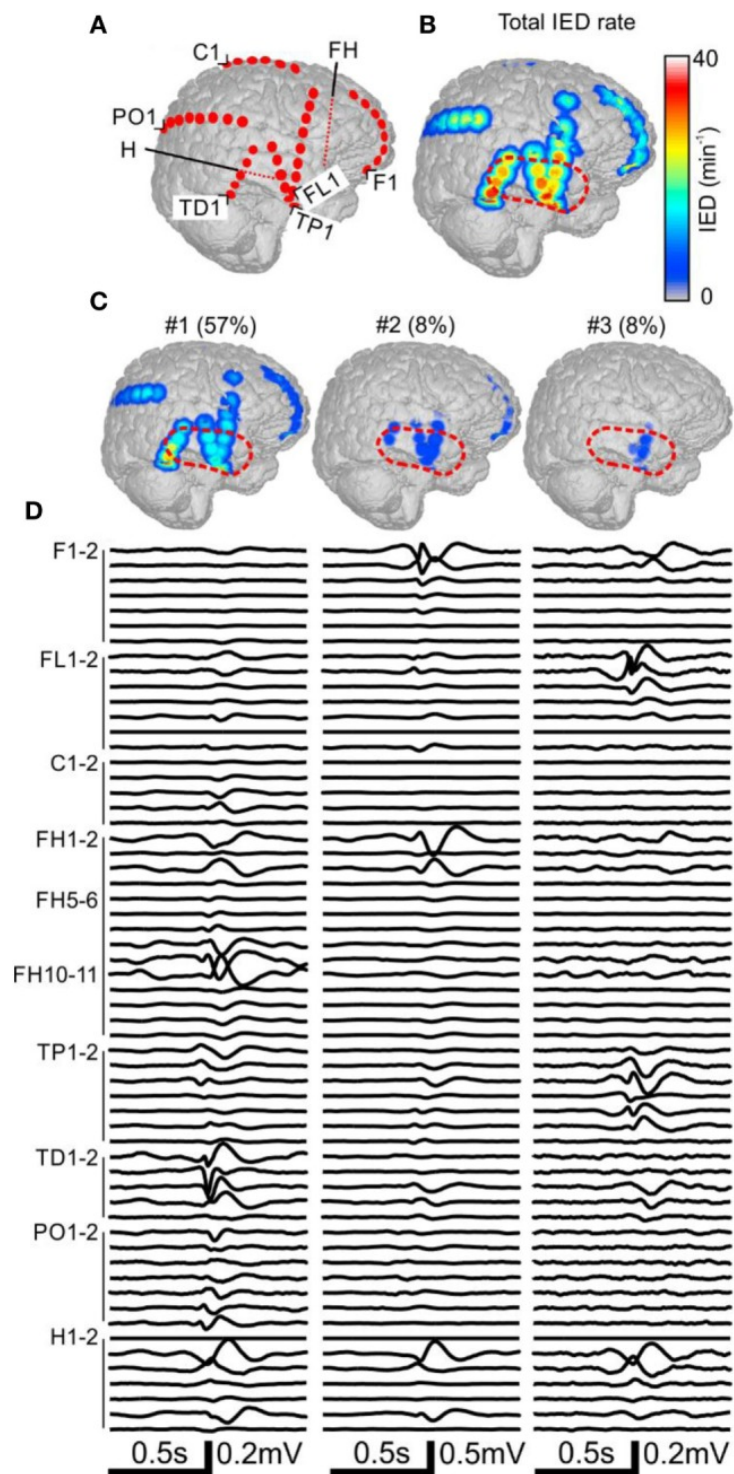
Obrázek 1.4: Interiktální epileptoformní výboje (IED) - rychlé negativní tranzienty (20-70 ms) vystupující nad aktivitu pozadí; (A) výboj s vysokou amplitudou, (B) výboj s nízkou amplitudou, (C) mnohočetný výboj. Upraveno z [17].

Charakter IED může být jak proiktální, tak i protektivní a snižující tendenci ke vzniku záchvatů. Z toho důvodu se předpokládá, že zdroje IED budou v místech, kde dochází ke vzniku či rychlému šíření záchvatů. [6]

Donedávna byla iritační zóna považována za homogenní oblast, avšak výzkumy prokázaly, že distribuce zdrojů IED není náhodná, tedy že IZ je modulární povahy. Skládá se z více nezávislých překrývajících se podoblastí, tzv. klastrů, z nichž každý může mít odlišný patofyziologický a klinický význam. Jednotlivé funkční části IZ jsou tedy schopny generovat nezávislé populace IED s rozdílnou frekvencí výskytu, amplitudou výbojů a trajektorií propagace. Charakter výbojů se ovšem může měnit, a to například v závislosti na stavu bdělosti. [9, 19, 27]

Model organizace epileptických zón (Obrázek 1.3) předpokládá užší vztah mezi IZ a EZ. Bylo prokázáno, že odstranění celé IZ je spojeno s dobrým pooperačním výsledkem, i přesto však ne všechny části IZ jsou nutně vysoce epileptogenní. Právě ono funkční dělení a souvislost mezi pooperačním přetrváním záchvatů a zachováním aktivní oblasti s četným IED výskytem signalizuje epileptogenní potenciál oblastí schopných generovat IED. Určení lokálního zdroje IED tedy napomáhá k pochopení organizace epileptických sítí a zlepšuje výsledky chirurgické léčby. [2, 19]

Komplexnost a modularitu organizace IZ včetně její souvislosti s epileptochirurgickým zákrokem lze vidět na obrázku analýzy prostorové distribuce IED (Obrázek 1.5).



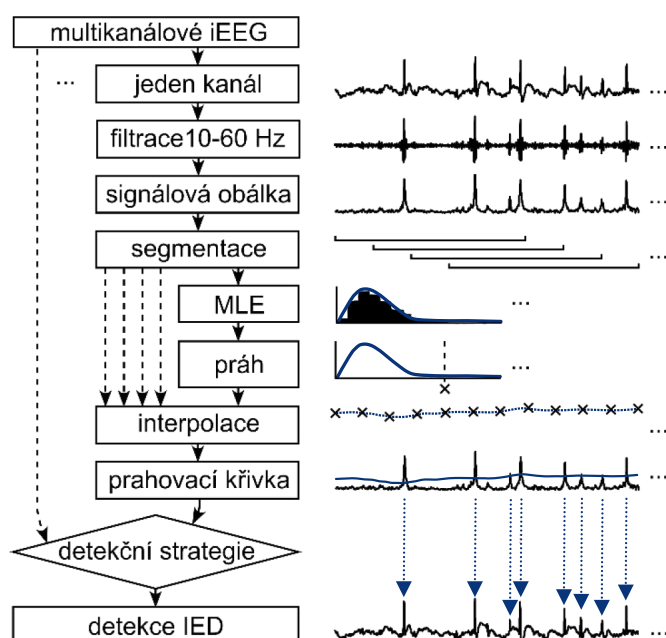
Obrázek 1.5: Analýza prostorové distribuce IED s vyznačenou oblastí resekcce (přerušovaná červená čára). (A) CT-MRI 3D rekonstrukce invazivních elektrod. (B) Prostorová distribuce všech detekovaných IED. (C, D) Vyznačení hlavních klastrů včetně odpovídající aktivity a průběhu signálu. Převzato z [19].

1.3 Kvantitativní hodnocení IED

K separaci nezávislých IED populací byl publikován algoritmus (Obrázek 1.7) skládající se z těchto hlavních částí: detekce IED, rozpoznání a extrakce vzorců prostorové propagace, klastrování IED událostí a kvantitativní analýzy. [19]

1.3.1 Detekce IED

Detekce interiktálních výbojů je prováděna za pomoci robustního detekčního algoritmu (Obrázek 1.6), který umožňuje rozlišit signály obsahující IED od těch s iEEG aktivitou na pozadí. [18]



Obrázek 1.6: Schéma detekčního algoritmu. Upraveno z [18].

Algoritmus spočívá ve filtraci signálu pro zachování pásma 10 až 60 Hz a v následném výpočtu obálky pomocí absolutní hodnoty Hilbertovy transformace. Nárůstem energie v tomto pásmu, respektive přítomností IED v signálu, je v obálce signálu způsobena výrazná špička. Obálka je analyzována v klouzavých pětisekundových segmentech. Pro každý segment se vypočítá statistická distribuce amplitudy obálky, čímž se stanoví práh odchýlených hodnot. Hodnoty jsou dále interpolovány na detekční prahovací křivku, při jejímž překročení obálkou dojde k detekci IED. Detekční práh je tedy adaptivní a odděluje IED od iEEG aktivity na pozadí. Použitý algoritmus je detailněji popsán v [18].

■ 1.3.2 Klastrování

V této části algoritmu jsou výboje, u kterých došlo ve více kanálech k současné detekci IED, či k detekci IED s maximálním rozestupem menším než 5 ms, zařazeny do tzv. událostí - multikanálová detekce IED. [19]

Události lze zapsat v maticové formě, kde počet řádků koresponduje s počtem kanálů. Matice Q (Obrázek 1.7 - F) nese binární informaci o tom, zda byl či nebyl detekován IED; prvky matice S (Obrázek 1.7 - C) odpovídají hodnotám maximální amplitudy obálky nad pozadím, která tímto reprezentuje elektrické pole způsobené IED událostí. [19]

Matice S je rozložena na komponenty, vlastní vektory, pomocí PCA. Její sloupce jsou dále korelovány s vlastními vektory, jež reprezentují opakující se složku amplitudové distribuce. Na základě největší podobnosti jsou poté tyto sloupce přiřazeny do klastrů. K nalezení všech nenáhodných vlastních vektorů a přiřazení IED událostí do jednotlivých klastrů je celý proces rekurzivně opakován (Obrázek 1.7 - D,E). Tomuto rozřazení odpovídá i matice Q . Podrobněji v [19].

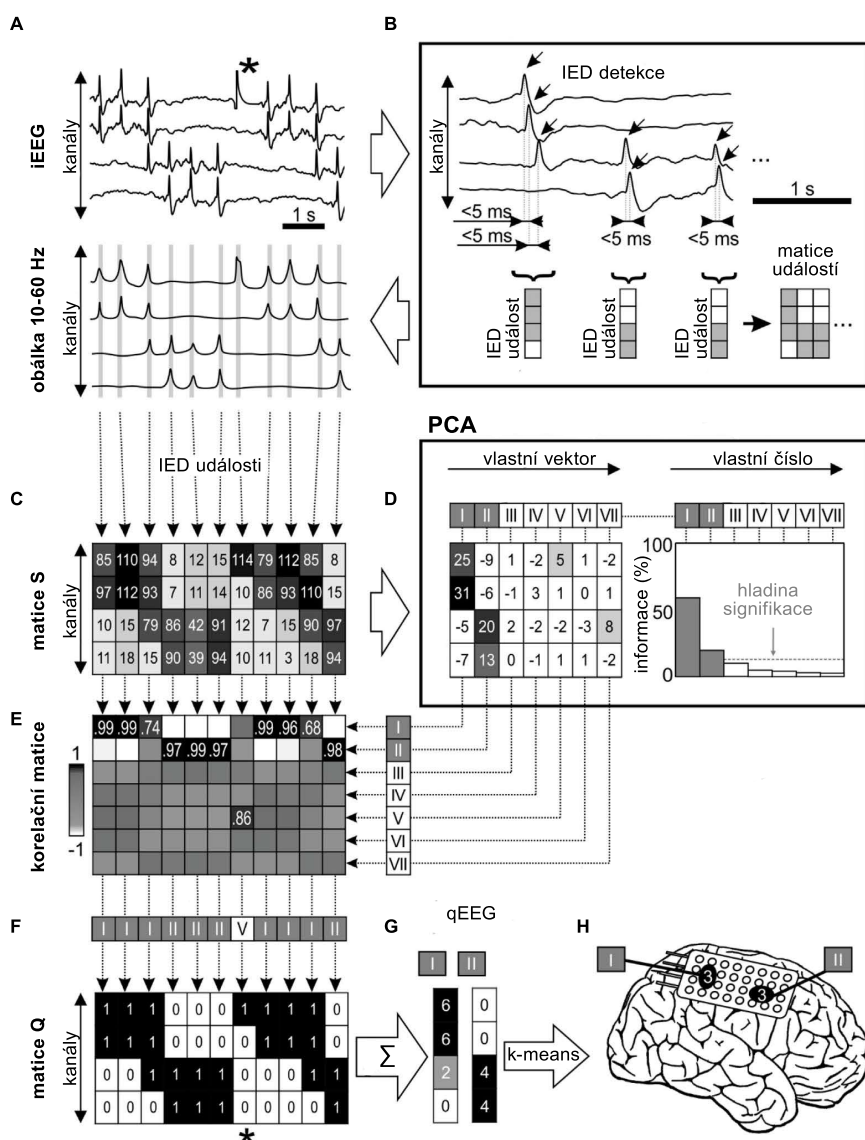
■ 1.3.3 Kvantitativní analýza a vizuální hodnocení

Celkové kvantitativní hodnocení jednotlivých klastrů je spočteno sumací sloupců matice Q stejné třídy (Obrázek 1.7 - G). K odlišení oblasti časté propagace je aplikován samoshlukovacího algoritmus k-means (Obrázek 1.7 - H), který dělí kanály do skupin dle významu výskytu IED na aktivní oblast klastru a pozadí. [19]

Vzniká tak kvantitativní popis funkční organizace iritační zóny. Jsou definovány následující důležité vlastnosti:

- zdroj klastru - oblast iritační zóny generující IED událost
- aktivita klastru - procentuální poměr IED událostí dané oblasti vůči celkovému počtu IED událostí
- aktivní oblast klastru - kanály obsahující významný počet IED událostí

Posledním krokem je vizuální validace průměrných grafoelementů, což slouží ke kontrole a případnému odhalení artefaktů a jiné fyziologické aktivity, které by svým charakterem mohly být falešně detekovány jako IED a zařazeny do klastrů. [19]



Obrázek 1.7: Schéma klustrovacího algoritmu. (A, B) Detekované IED a jim odpovídající špičky v amplitudové obálce. (C) Zápisy maximální amplitudy obálky nad pozadím během události do matice S . (D, E) Rozložení matice S pomocí PCA a přiřazení sloupců matice S ke komponentám dle největší korelace, proces je rekursivně opakován. (F) Přiřazení jednotlivých sloupců do tříd (klustrů) a přepis událostí do matice Q : 0 - není detekce, 1 - jasný výboj. (G) Definice váženého kvantitativního hodnocení (qEEG) IED v rámci klustru dané součtem sloupců matice Q . (H) Definice kanálů s vysokou četností IED, tzv. aktivní oblast klustru. Upraveno z [19].

1.4 Epileptochirurgie

Chirurgická léčba je jednou z možností léčby farmakorezistentní epilepsie, kterou však může podstoupit jen malá část pacientů. Vždy je nutné zohlednit přínos léčby vůči možným rizikům.

Epileptochirurgické výkony se dělí na dvě základní skupiny. První z nich jsou výkony kurativní, jejichž cílem je odstranění či odpojení tkáně generující záchvaty, a tedy i plné vyléčení pacienta. Druhou skupinou jsou výkony paliativní, které si za cíl kladou významné snížení počtu záchvatů či jejich závažnosti za účelem zlepšení kvality života pacienta. [4, 5]

1.4.1 Klasifikace úspěšnosti zákroku

Hodnocení úspěšnosti epileptochirurgického výkonu vyžaduje časový odstup a rekonvalescenci. Pooperačně podrážděná tkáň může až do odhojení způsobovat záchvaty nebo naopak nekompletně odstraněná tkáň může znovu získat schopnost generovat záchvaty. Z těchto důvodů je prováděno hodnocení s minimálně dvouletým odstupem, dále pak po pěti a deseti letech. [26]

Bezzáchvatovost či frekvence a závažnost záchvatů oproti předoperačnímu stavu je hodnocena Engelovou stupnicí o čtyř základních kategoriích (Tabulka 1.2). Škálou Engel I jsou hodnoceni pacienti bez záchvatů, u pacientů hodnocených škálou Engel II-IV záchvaty přetrvávají v redukované nebo nezměněné formě. Hodnocení se může s časem vyvíjet. [4, 28]

Třída I. Bez omezujících záchvatů

- A. zcela bez záchvatů od operace
- B. pouze omezující SPS (aury) od operace
- C. několik větších záchvatů krátce po operaci
- D. pouze generalizované záchvaty při vysazení terapie

Třída II. Vzácné omezující záchvaty

- A. iniciálně bez záchvatů, nyní vzácné záchvaty
- B. vzácné omezující záchvaty od operace
- C. zpočátku častější záchvaty, ale dále jen vzácné omezující záchvaty
- D. pouze noční záchvaty

Třída III. Významné zlepšení

- A. významná redukce počtu záchvatů
- B. delší bezzáchvatová perioda, ale s následným zhoršením

Třída IV. Bez významného zlepšení

- A. signifikantní redukce počtu záchvatů
- B. stav beze změny
- C. zhoršení frekvence a/nebo charakteru záchvatů

Tabulka 1.2: Engelova klasifikace pooperačního výsledku. Upraveno z [4].

1.5 Zobrazovací metody

Zobrazovací metody hrají v epileptologické diagnostice významnou roli, jelikož jejich úkolem je pomoci určit etiologii epilepsie u daného jedince. Zásadní význam pro pacienty s epilepsií má především magnetická rezonance (MRI) a počítačová tomografie mozku (CT).

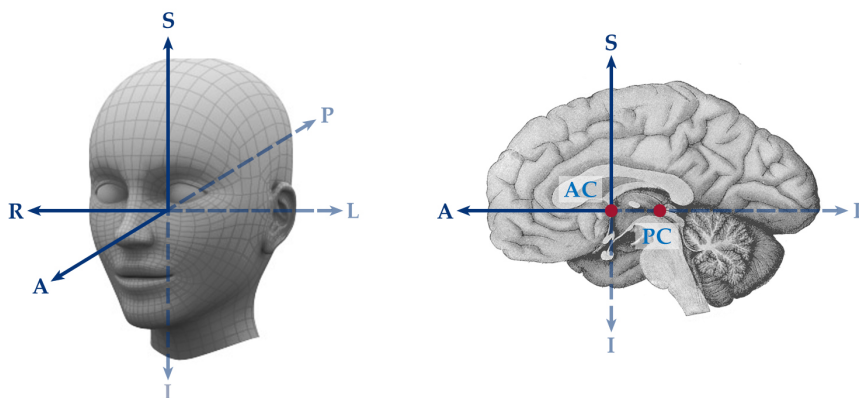
MRI

Toto vyšetření využívá silného magnetického pole a elektromagnetického vlnění s vysokou frekvencí. Jedná se o jednu z nejcitlivějších zobrazovacích metod pro průkaz epileptogenních lézí - izovolumetrické zobrazení < 1 mm. U více než poloviny pacientů s fokální epilepsií lze pomocí MRI prokázat nejrůznější typy lézí, což je velmi důležité pro plánování epileptochirurgického zákroku, jelikož s vysokou pravděpodobností tato léze bezprostředně souvisí s epileptogenní oblastí. [4, 21]

CT

Jedná se o vyšetření pracující s rentgenovým zářením, které snadno proniká měkkými tkáněmi. Oproti MRI zobrazuje zejména kosti a pevné objekty, proto je v epileptochirurgii využíváno především pro navigační účely a zobrazení implantovaných elektrod. [4]

Při práci s tomografickými daty je nutné znát souřadnicový systém. Pro stereotaktické zavádění elektrod je použita radiologická konvence RAS (Obrázek 1.8), jejíž počátek je umístěn do anteriorní komisury (AC) a jejíž axiální rovina prochází posteriorní komisurou (PC). V jednotlivých směrech od AC je pak vzdálenost uváděna v mm. Každý bod tak má přesně definovanou souřadnici v prostoru.

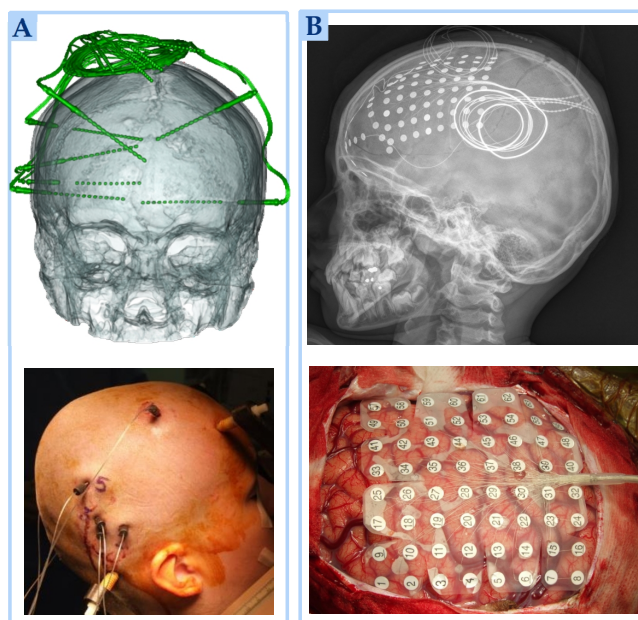


Obrázek 1.8: Orientace pacienta v třírozměrném prostoru a vyznačení anteriorní komisury (AC) jakožto počátku RAS souřadnic. Vysvětlivky: R - pravá, L - levá, A - anterior, P - posterior, S - superior, I - inferior. Upraveno z [13].

1.6 Invazivní EEG

Navzdory výraznému technickému pokroku na poli zobrazovacích metod, u významné části pacientů stále nelze na základě dříve provedených vyšetření s dostatečnou jistotou lézi či její okraj (zejména u FCD typu I) lokalizovat. Z těchto důvodů, ale i proto, že léze může být abnormálně napojena na zdánlivě normální tkáň, je nutno provést elektrofyziologické vyšetření. Tím základním je povrchové snímání (skalповé EEG), nicméně pro definici hranic léze se přistupuje k intrakraniálnímu snímání (iEEG). [4, 16]

Existují dva základní přístupy iEEG. Prvním z nich je stereoencefalografie (SEEG), při níž jsou využívány hloubkové elektrody. Druhým z nich je elektrokortikografie (ECoG), při které jsou využívány subdurální elektrody v podobě silikonových pásek – stripů nebo polí elektrod – gridů (Obrázek 1.9).



Obrázek 1.9: Nahrávání iEEG prostřednictvím elektrod. (A) Hloubkové stereotakticky zaváděné elektrody (SEEG). (B) Elektrokortikografie (ECoG) s gridovými subdurálními elektrodami. Upraveno z [16].

Nejčastějším způsobem implantace iEEG elektrod je SEEG, která umožňuje monitoraci i hlubokých struktur přes malé návrty v lebce. Počet snímaných kontaktů se liší v závislosti na nutnosti pokrytí předpokládané epileptogenní zóny, standardně je možné snímat až z 256 kontaktů. Pacient je monitorován jeden až dva týdny při plném vědomí na specializovaném epileptochirurgickém oddělení, během kterého je nahráváno iEEG (tzv. video/iEEG) a prováděn záznam kamerovým systémem pro zachycení semiologie záchvatů. Zaznamenáváno je v režimu 24/7. [16]

Kapitola 2

Metodika

2.1 Výběr dat

Pro práci bylo poskytnuto celkově 65 iEEG záznamů pacientů, kteří podstoupili invazivní monitoraci jako součást vyšetření epileptochirurgického programu Fakultní nemocnice v Motole. Tyto záznamy byly pořizovány v referenčním módu na nahrávacích systémech Natus NicOne ($f_s = 1$ kHz) nebo Stellate Harmony ($f_s = 512$ Hz), a poté přepočteny do bipolárního zapojení blízkých kanálů.

Ze záznamů byly vybrány tříhodinové úseky jak z bdění, tak ze spánku. Úsek bdění byl vymezen na druhý den monitorace (třetí den od implantace) mezi devátou až dvanáctou hodinou dopoledne. Úsek spánku následně mezi první a čtvrtou hodinou ranní. Začátek úseku musel být alespoň čtyři hodiny po záchvatu a jeho konec alespoň jednu hodinu před záchvatem. V případě, že úseky nebylo kvůli přítomnosti záchvatu možné použít, byl vybrán jim nejbližší vhodný. Nicméně ani tak u některých pacientů vzhledem k nepřetržitému výskytu záchvatů nebylo možné najít vyhovující spánkové či bdělé úseky.

Z celkových 65 pacientů bylo tedy vybráno 37 pacientů, u nichž byly tyto úseky nalezeny. Jeden pacient však musel být ze studie vyřazen, a to z důvodu nižší detekce než je průměr a dvě směrodatné odchylky falešně pozitivních detekcí IED detektoru - 2.4 ± 2.4 IED/min, tedy 7.2 IED/min.

Celkově tedy byly k analýze použity záznamy 36 pacientů s fokální kortikální dysplazií – 13 pacientů mělo FCD typu I, 17 pacientů FCD typu II a 6 pacientů FCD typu III. Jednalo se o 12 dětských a 24 dospělých pacientů, z čehož 22 bylo mužského pohlaví a 14 ženského pohlaví. Jejich průměrný věk byl 27.9 ± 13.9 (31) let.

Všichni pacienti splňovali dvouletý odstup pro klasifikaci úspěšnosti zákroku, která byla hodnocena na Engelově škále. Z celkových 36 pacientů bylo 24 pacientů hodnoceno škálou Engel I a 12 škálou Engel II-IV.

Pro potřeby této práce byly vybrány již předpočítané a vizuálně zkontrolované populace IED - [15].

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

ID	Typ FCD	Pooperační výsledek (Engel)	Implantované elektrody	Počet nahrávaných kontaktů	Počet vyřazených kontaktů
P005	IIa	III	SEEG	65	2
P012	IIb	III	ECoG	64	0
P030	IIb	III	SEEG	59	3
P033	Ia	I	kombinace	94	1
P036	IIb	I	ECoG	63	3
P038	IIb	I	ECoG	53	4
P046	IIa	I	SEEG	50	0
P048	IIIa	IV	SEEG	125	7
P060	Ib	I	SEEG	40	24
P066	IIb	I	SEEG	104	13
P068	Ia	IV	SEEG	126	17
P074	IIa	II	SEEG	128	3
P075	IIb	II	kombinace	109	0
P078	Ia	IV	SEEG	126	4
P079	Ia	I	SEEG	126	2
P084	Ib	I	SEEG	122	9
P085	IIIb	I	kombinace	41	1
P096	IIIa	I	SEEG	96	2
P097	Ib	I	SEEG	128	3
P110	Ib	I	SEEG	128	2
P119	IIb	I	kombinace	118	10
P125	IIb	III	SEEG	128	1
P127	Ic	I	SEEG	126	3
P133	Ia	I	SEEG	112	2
P136	IIIa	IV	SEEG	126	1
P142	IIIa	I	SEEG	126	3
P143	Ia	I	SEEG	119	9
P144	IIb	I	SEEG	119	2
P147	IIb	I	SEEG	126	1
P150	IIb	I	SEEG	126	0
P155	Ia	I	SEEG	114	1
P162	IIb	I	SEEG	121	4
P163	IIb	I	SEEG	126	6
P165	IIb	I	SEEG	126	1
P170	Ia	III	SEEG	126	3
P173	IIIa	IV	SEEG	126	5

Tabulka 2.1: Přehled vybraných dat 36 pacientů - 22 mužů, 14 žen; 12 dětských, 24 dospělých; průměrný věk 27.9 ± 13.9 (31) let. Podrobněji v příloze A.

2.2 Resekční index

Resekční index (RI) poskytuje informaci o tom, kolik procent generovaných IED bylo resekcí odstraněno. Jedná se o vážený součet aktivity klastru vyjádřený v procentech.

$$RI = \sum_c A_c W_c \quad (2.1)$$

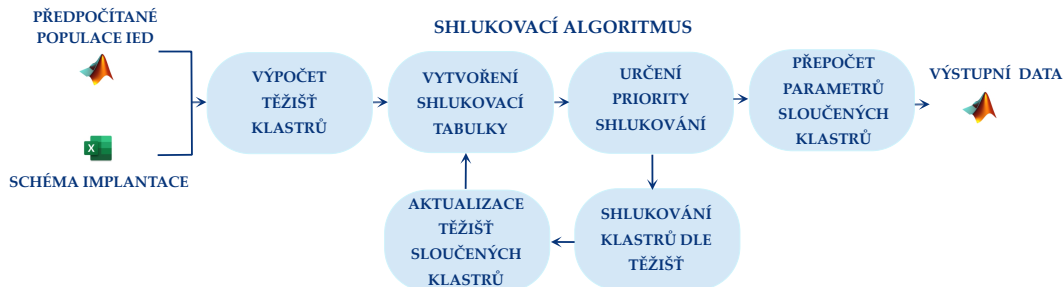
Vzorec zohledňuje procentuální zastoupení IED multikanálových událostí v klastru c , tj. aktivitu A_c , a proporce klastru W_c v resekcí. Proporce W_c je určena jako poměr detekovaných interiktálních výbojů X_{IED} v oblasti resekcce (RES) ku celkovému počtu detekovaných výbojů. Pro výpočet jsou použity pouze iEEG kanály ch , v nichž byl detekován dostatečný počet výbojů a spadají tak do aktivní oblasti (Kapitola 1.3.3).

$$W_c = \frac{\sum_{ch \in RES} X_{IED\ ch}}{\sum_{ch} X_{IED\ ch}} \quad (2.2)$$

Výpočet RI byl zvolen jako parametr, který zohledňuje kompletnost resekcce iritační zóny s přihlédnutím k její sub-regionální organizaci - článek [19]. Předpokládá se, že pacienti, u nichž nebylo dosaženo bezzáchvatového stavu (Engel II-IV) budou vykazovat nižší hodnotu RI oproti pacientům bez záchvatů (Engel I).

2.3 Shlukování klastrů na základě podobnosti

Na již existující klastrovací algoritmus (Kapitola 1.3) byl navázán vlastní shlukovací algoritmus (Obrázek 2.1), jehož cílem je minimalizovat počet původních klastrů při zachování statistické věrohodnosti sub-regionální organizace iritační zóny.



Obrázek 2.1: Blokové schéma shlukovacího algoritmu.

Navržený shlukovací algoritmus lze popsat následujícími kroky:

- RAS souřadnice jednotlivých iEEG kontaktů jsou přepočteny z referenčního snímání do bipolárního zapojení sousedících kontaktů. Pro jednotlivé bipolární páry kontaktů jsou RAS souřadnice získány jako aritmetický průměr RAS souřadnic daných kontaktů.
- Pro každý klastr je vypočteno jeho těžiště, a to hned třemi způsoby vzhledem ke kvantitativnímu (qEEG) hodnocení \mathbf{X} . Prvním způsobem je výpočet v závislosti na četnosti IED \mathbf{X}_{IED} , poté v závislosti na průměrné amplitudě obálky detekovaných událostí \mathbf{X}_{AMP} a nakonec v závislosti na počtu jednokanálových detekcí nepropagujících se IED, tzv. single IED \mathbf{X}_{SINGLE} .

Označme obecně prvky matice \mathbf{X} jako $X(c, ch)$, kde řádky reprezentují jednotlivé klastry c a sloupce kanály ch . Nejprve je zajištěna eliminace vlivu kanálů mimo IZ, a to vymaskováním aktivními oblastmi (Obrázek 2.2 - A). Dále pak jsou jednotlivé hodnoty v klastru normovány součtem jeho hodnot. Tímto získáme matici $\tilde{\mathbf{X}}$ (Obrázek 2.2 - B).

$$\tilde{X}(c, ch) = \frac{X(c, ch)}{\sum_{ch} X(c, ch)} \quad (2.3)$$

Těžiště všech klastrů \mathbf{T} poté získáme maticovým násobením normované matice $\tilde{\mathbf{X}}$ a matice souřadnic iEEG kontaktů \mathbf{Y}_{RAS} (Obrázek 2.2 - C).

$$\mathbf{T} = \tilde{\mathbf{X}}\mathbf{Y}_{RAS} \quad (2.4)$$

Obdržíme tak těžiště $T_{IED}(c)$, $T_{AMP}(c)$ a $T_{SINGLE}(c)$ jednotlivých klastrů pro každou ze tří parametrizací.

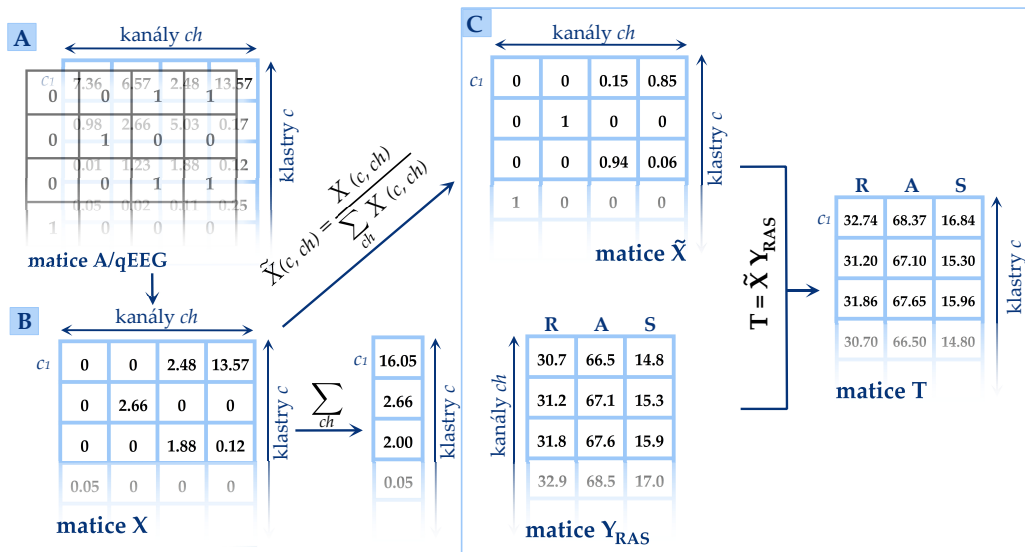
- V závislosti na parametru R , tj. mezní hodnotě prostorové vzdálenosti mezi těžišti, jsou hledány klastry, jejichž prostorová vzdálenost je menší než parametr R . Takové klastry lze sloučit. Nicméně může nastat situace, kdy se sloučení více klastrů navzájem vylučuje. Příkladem může být kombinace, kdy lze spojit klastry c_1 a c_2 a zároveň klastry c_2 a c_3 , ale nelze sloučit klastry c_1 a c_3 . Je tedy nutno určit pořadí slučování, tj. rozhodnout, zda-li nejprve sloučit klastry c_1 a c_2 nebo klastry c_2 a c_3 . Právě z tohoto důvodu byla těžiště definována třemi různými způsoby.

Pro všechny kombinace klastrů je spočtena vzájemná vzdálenost těžišť $\|T(i) - T(j)\|$ (odděleně pro každý ze tří typů) a výsledek splnění či nesplnění nutné podmínky pro sloučení je uložen do tabulky shlukování s těmito hodnotami:

- 100 vzdálenost mezi těžišti $\|T_{SINGLE}(i) - T_{SINGLE}(j)\| < R$
- 20 vzdálenost mezi těžišti $\|T_{IED}(i) - T_{IED}(j)\| < R$
- 3 vzdálenost mezi těžišti dle $\|T_{AMP}(i) - T_{AMP}(j)\| < R$
- 0 pokud $\|T(i) - T(j)\| > R$

Součtem získáme celkovou hodnotu, která kóduje informaci, pro které parametry byla podmínka splněna.

Kódová hodnota navíc určuje prioritu, dle které se určí pořadí slučování. Prioritně se sloučí klastry, u kterých došlo ke splnění podmínky na základě všech tří parametrů (kód 123). Střední prioritu mají situace, kdy byla splněna podmínka pro T_{SINGLE} v kombinaci s T_{IED} (kód 120) nebo s T_{AMP} (kód 103). Nejnižší priorita je přisouzena zbývajícím kombinacím, tj. splnění podmínky pro T_{IED} s T_{AMP} (kód 23) nebo pouze pro jednotlivé parametry (kód 100, 20 a 3). Přiřazení priorit bylo určeno experimentálně při testování pilotních dat.

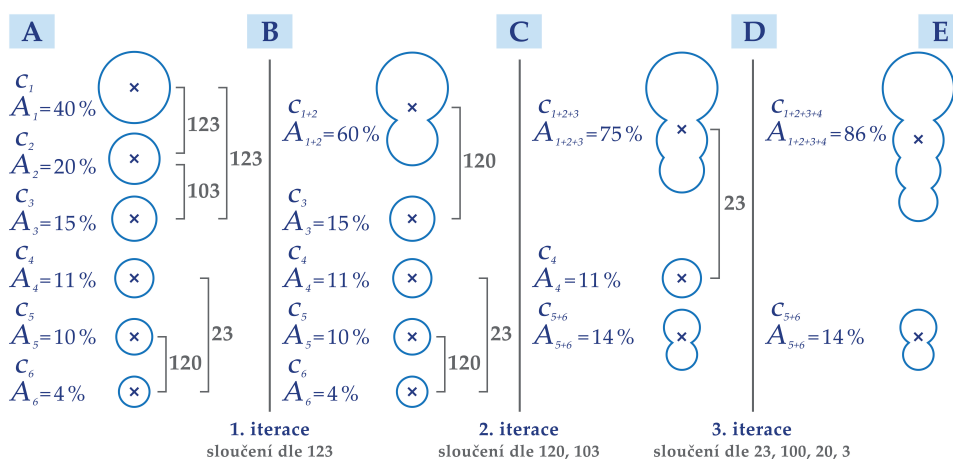


Obrázek 2.2: Schéma výpočtu těžišť. (A) Eliminace vlivu kanálů mimo IZ - vy-maskování kvantitativního (qEEG) hodnocení X aktivními oblastmi (matice A). (B) Normování jednotlivých hodnot v klastru součtem jeho hodnot, vznik matice \tilde{X} . (C) Výpočet matice těžišť T maticovým násobením normované matice \tilde{X} a matice souřadnic nahrávacích kontaktů Y_{RAS} .

Slučování probíhá iterativně. V každé iteraci jsou hledány dvojice klastrů c_i a c_j splňující podmínky vzdálenosti těžišť. Nejprve jsou hledána spojení s nejvyšší prioritou (kód 123), a to vždy od klastru c_1 sestupně. Nalezené dvojice jsou poté sloučeny do nových klastrů c_{i+j} s aktivitou $A_{i+j} = A_i + A_j$ a přepočteným těžištěm $T(i+j)$ (pro všechny tři typy zvlášť). Vzniklé těžiště je váženo aktivitou slučovaných klastrů.

$$T(i+j) = \frac{A_i \cdot T(i) + A_j \cdot T(j)}{A_i + A_j} \quad (2.5)$$

Pokud však při hledání dvojic nastane situace, kdy je jeden z klastrů nově nalezené dvojice již přiřazen k jinému klastru, iterace je v daný moment ukončena (už v ní nejsou hledána nová propojení) a algoritmus pokračuje do další iterace (vrací se do předchozího kroku). Znovu jsou tedy spočteny vzdálenosti mezi těžišti a přiřazeny priority ve slučovací tabulce. Pokud nebyla nalezena nová propojení, shlukovací algoritmus je ukončen. Příklad iteračního slučování je demonstrován na obrázku 2.3.



Obrázek 2.3: Příklad iteračního slučování klastrů. (A) Mezi klastry c seřazenými sestupně jsou na základě podmínek vzdálenosti těžišť (x) určeny vazby a jejich síly dle kódu priority. (B) V první iteraci se hledají dvojice s nejvyšší prioritní vazbou (123). V tomto případě jsou sloučeny pouze klastry c_1 a c_2 , pro které je přepočteno jejich těžiště a celková aktivita. Znovu je spočtena vzdálenost mezi těžišti a určena priorita vazeb. (C) Vazby s největší prioritou nebyly nalezeny a je tedy sledována priorita nižší (120 nebo 103). V druhé iteraci je sloučen klaster c_{1+2} s c_3 a klaster c_5 s c_6 . Celý proces aktualizace těžišť a aktivit se opakuje. (D) Je možné vidět, že po sloučení klastrů c_{5+6} a posunu těžišť zmizelo propojení s klastrem c_4 . Tomuto klastru se ale naopak přiblížil vzniklý klaster c_{1+2+3} . V této iteraci tedy dojde ke sloučení klastru c_{1+2+3} s c_4 dle nejnižší priority (23). (E) V další iteraci již není mezi klastry nalezeno žádné další spojení a algoritmus je ukončen.

■ 2.4 Optimalizace

■ 2.4.1 Optimalizace parametru shlukování

Významným krokem této práce byla optimalizace shlukovacího parametru R , který představuje mezní hodnotu prostorové vzdálenosti mezi těžišti jednotlivých klastrů, udanou v milimetrech. Vzhledem k tomu, že volba tohoto parametru značně ovlivňuje výsledný počet klastrů po shlukování, bylo cílem najít takové R , aby došlo k maximální redukci klastrů, ale zůstala přitom zachována klinická věrohodnost, tj. rozdíl v RI mezi skupinami s bezzáchvatovým pooperačním výsledkem (Engel I) a skupinou s přetrvávajícími záchvaty (Engel II-IV).

Hledání vhodné velikosti parametru R spočívalo v postupném navyšování jeho hodnoty. Vzhledem k rozteči kontaktů na SEEG elektrodě, která je 1.5 mm, byla počáteční hodnota nastavena na $R = 3$ mm, čímž bylo zajištěno, že dojde ke shlukování klastrů s těžišti v sousedních elektrodách. Hodnota byla navyšována s krokem 0.2 až po $R = 33$ mm, kdy už téměř došlo ke sloučení všech klastrů do celistvé IZ.

Pro každou hodnotu parametru R byl vždy spuštěn shlukovací algoritmus, z jehož výstupu byl každému pacientovi spočten R . Rozdíl hodnot RI byl dále pozorován v závislosti na pooperačních výsledcích. Výsledkem je nalezení optimálního parametru R , jehož hodnota minimalizuje počet klastrů a maximalizuje statistickou významnost.

■ 2.4.2 Stanovení epileptogenicity klastrů

I přesto, že má kompletní resekce IZ pozitivní vliv na pooperační výsledek, u rozsáhlých sítí je nemožné ji vzhledem k riziku funkčních deficitů zahrnout do resekce celou. Z toho důvodu se jeví výhodné nalézt jen ty klastry, které jsou potenciaálně vysoce epileptogenní a svou aktivitou zásadně přispívají ke genezi IED. [2]

Postupně proto budou odstraňovány klastry, jejichž příspěvek (aktivita) je nejmenší, čímž se nalezne práh TH , který rozhodne, zda-li jednotlivé klastry a jejich zahrnutí do resekce ještě ovlivňuje pooperační výsledek.

V závislosti na nalezeném prahu TH vyřazených klastrů jsou přepočítány hodnoty RI a je provedeno statistické porovnání jeho rozdílu pro skupiny s různým pooperačním výsledkem (Engel I a Engel II-IV).

■ 2.5 Statistické testování

■ 2.5.1 Wilcoxonův dvouvýběrový test

Jelikož nebyla testována normalita dat, byl pro statistickou analýzu použit neparametrický statistický test, tzv. Wilcoxonův dvouvýběrový test, který nevyžaduje předpoklad o konkrétním typu rozdělení. [14]

Princip testu spočívá v seřazení všech pozorování od nejmenšího k největšímu a v následném přiřazení hodnot dle pořadí. Pro každý výběr je po seřazení možné sečíst ohodnocení jemu příslušné, označme tedy V_1 jako součet pořadí hodnot příslušných prvnímu výběru a n_1, n_2 jako počty prvků jednotlivých výběrů. Testové statistiky U a U' lze poté definovat jako

$$U = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - V_1 \quad U' = n_1 n_2 - U \quad (2.6)$$

Pro rozhodnutí o platnosti nulové hypotézy (H_0), která se týká srovnání distribučních funkcí dvou výběrů a kterou lze zapsat jako

$$H_0 : F(x) = F(y) \quad (2.7)$$

srovnáme $\max(U, U')$ s danou hladinou významnosti. Jestliže je hodnota menší, hypotézu zamítáme a konstatujeme existenci statisticky významného rozdílu. [14]

Pro stanovení statistické významnosti (p -hodnoty) a testování hypotézy jsou v této práci pacienti rozdělení do dvou skupin:

- Engel I: příznivý pooperační výsledek
- Engel II - IV: nepříznivý pooperační výsledek

a pro každého z nich byl stanoven reseční index.

Testovanou hypotézou je rozdíl v RI mezi skupinou pacientů u nichž nebylo dosaženo bezzáchvatového stavu (Engel II-IV) a skupinou pacientů bez záchvatů (Engel I). Hladina významnosti byla zvolena standardně $p = 0.05$.

■ 2.5.2 Velikost účinku - Cohenovo d

Velikost účinku lze označit za parametr, který nabývá nulové hodnoty, pokud není H_0 zamítnuta a jiné, nenulové hodnoty, pokud je H_0 zamítnuta. Dal by se tedy označit za ukazatele výchyly od nulové hypotézy, který umožňuje snadno posoudit praktickou významnost statistické závislosti a separabilitu dvou překrývajících se distribucí testovaných skupin. [8]

Pro tuto práci byl zvolen výpočet Cohenova d (Rovnice 2.8), jehož interpretace poskytuje způsob, jak odhadnout skutečnou velikost pozorovaných rozdílů mezi dvěma skupinami.

K výpočtu Cohenova d byl využit vzorec:

$$d = \frac{|m_1 - m_2|}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)\sigma_1^2 + (n_2 - 1)\sigma_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}} \quad (2.8)$$

kde m_1, m_2 je aritmetický průměr analyzovaných skupin, n_1, n_2 je počet prvků v analyzovaných skupinách a σ_1, σ_2 jsou směrodatné odchylky daných analyzovaných skupin. [24]

Schopnost oddělit dvě testované skupiny dle koeficientu d je následující:

- velmi malá účinnost: $d \in (0.2 - 0.5)$
- malá účinnost: $d \in (0.5 - 0.8)$
- střední účinnost: $d \in (0.8 - 1.2)$
- velká účinnost: $d \in (1.2 - 2)$
- velmi velká účinnost: $d \geq 2$

■ 2.5.3 Křížová validace

Pro ověření robustnosti algoritmu a citlivosti na vstupní patientská data byla využita křížová validace, konkrétněji Leave-one-out validace a 20% validace.

Leave-one-out validace

Z celého setu dat byl vždy odebrán jeden pacient a znovu se stanovila statistická významnost (p -hodnota) a velikost účinku (Cohenovo d). Tento proces byl opakován n -krát, kde n je velikost celého datasetu.

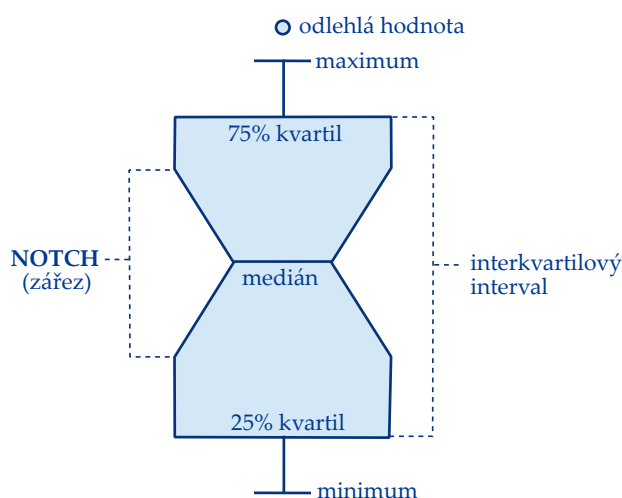
20% validace

Při této validaci bylo vždy z každé skupiny dat, tedy jak ze skupiny příznivých pooperačních výsledků, tak ze skupiny nepříznivých pooperačních výsledků odstraněno 20 % náhodně vybraných pacientů z celkového počtu pacientů v dané skupině. Ze zbylých dat byla opět stanovena statistická významnost (p -hodnota) a velikost účinku (Cohenovo d). Tento proces byl opakován desettisíckrát.

Z výsledků jednotlivých iterací křížových validací je sestaven histogram p -hodnot. Lze tedy určit, v kolika případech náhodně rozdělených datasetů byl v závislosti na RI zachován klinický význam mezi skupinami pacientů s daným pooperačním výsledkem.

2.5.4 Notched Boxplot

Pro lepší interpretaci výsledků byl použit tzv. Notched Boxplot (Obrázek 2.4), který graficky vizualizuje distribuci hustoty pravděpodobnosti veličin v dané skupině.



Obrázek 2.4: Grafická vizualizace numerických dat pomocí Notched Boxplotu.

Jedná se o grafické znázornění mediánu (50% kvartil), dolního kvartilu (25% kvartil), horního kvartilu (75% kvartil), minima a maxima. Horní a dolní kvartil odpovídají tzv. interkvartilovému intervalu, který ohraničuje 50 % pozorovaných hodnot. Jednotlivé body představují odlehle hodnoty. Velikost zářezu charakterizuje interval, ve kterém se s danou pravděpodobností (95%) vyskytují všechny naměřené hodnoty. Pokud se zářezy dvou grafů nepřekrývají, je tedy 95% pravděpodobnost odlišnosti mediánu a rozdíl obou skupin lze charakterizovat jako statisticky významný. [7]

Kapitola 3

Výsledky

Cílem práce bylo prozkoumat význam klastrů v rámci uspořádání iritační zóny a statisticky ověřit navržený a implementovaný shlukovací algoritmus.

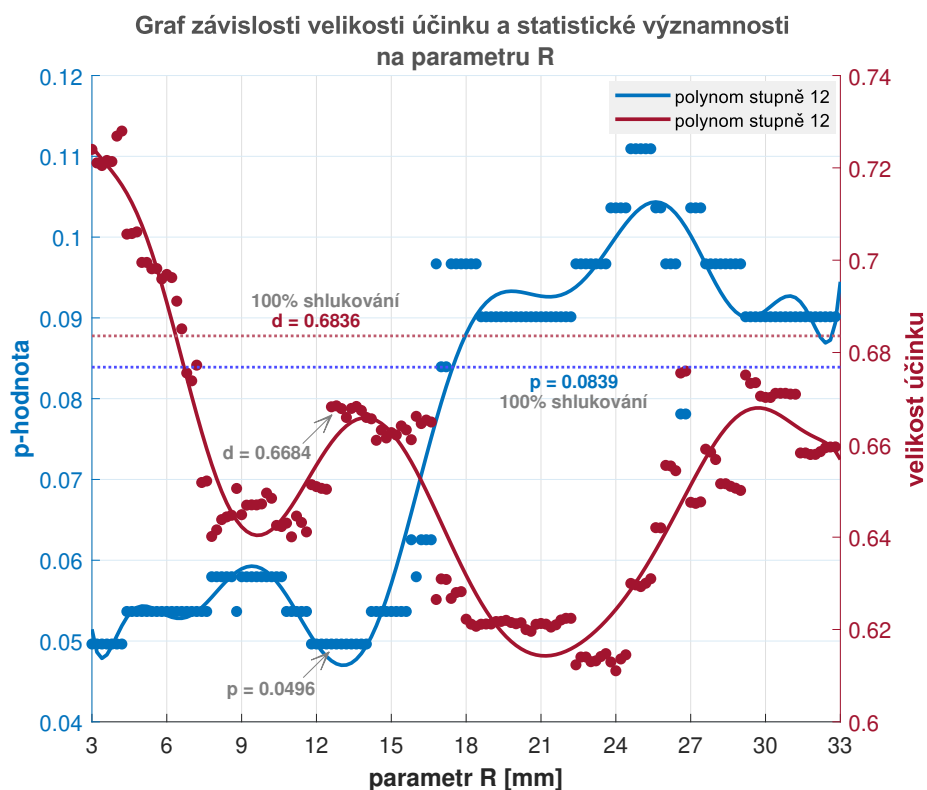
K analýze byly použity iEEG záznamy 36 pacientů, kteří podstoupili invazivní monitoraci. Tito pacienti byli rozděleni do dvou skupin. Do první skupiny byli zařazeni pacienti, jejichž pooperační výsledek byl označen za příznivý, tedy pacienti bez záchvatů (Engel I). Druhou skupinu tvořili pacienti, u kterých nebylo dosaženo bezzáchvatového stavu (Engel II-IV) a jejich pooperační výsledek byl tudíž označen za nepříznivý.

Nejprve byl nalezen optimální parametr shlukování představující mezní hodnotu prostorové vzdálenosti mezi těžišti slučovaných klastrů. Vzhledem k tomuto parametru poté bylo provedeno statistické testování, které spočívalo v porovnání resekcčního indexu skupin pacientů s rozdílnými pooperačními výsledky (Engel I a Engel II-IV). Pro srovnání byla testována i data, na něž nebyl aplikován shlukovací algoritmus a data získaná 100% sloučením všech klastrů.

Dále byl nalezen parametr TH , který představuje práh rozdělující klastry na potenciaálně vysoce epileptogenní a klastry, které svou aktivitou nijak zásadně nepřispívají ke genezi IED a jejich zahrnutí do resekce neovlivňuje pooperační výsledek. Práh TH byl stanoven jak pro případ shlukování s optimálním parametrem, tak pro případ bez shlukování. V závislosti na nalezených prazích TH bylo opět provedeno statistické testování. Navíc byla provedena křížová validace, která ověřila robustnost algoritmu a jeho citlivost na vstupní patientská data.

3.1 Optimální parametr shlukování

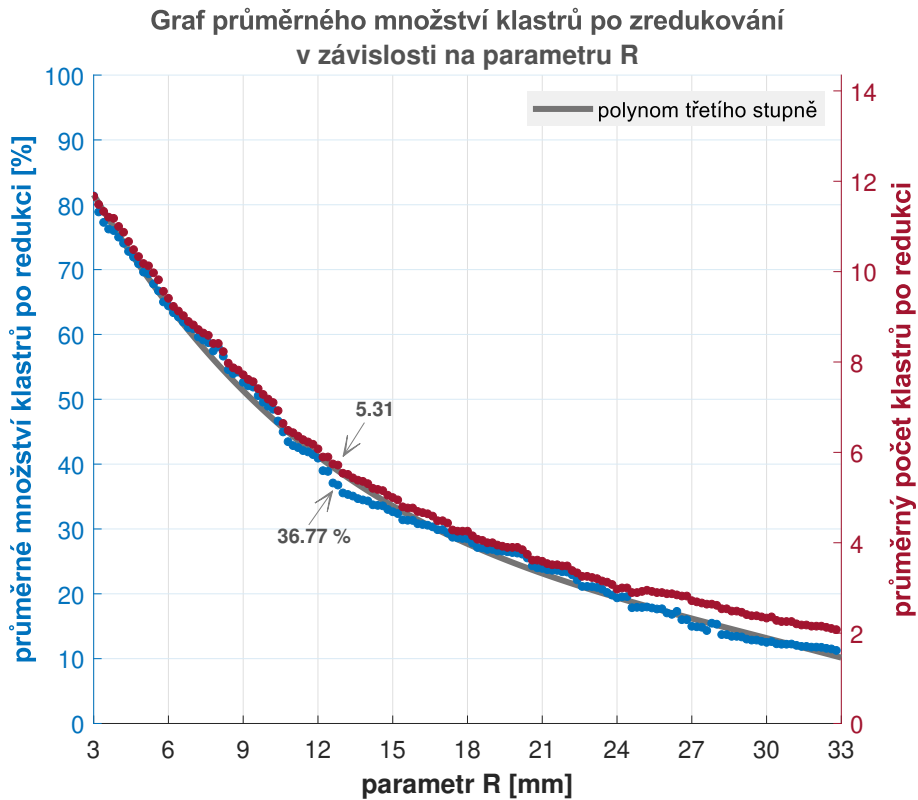
Pro nalezení optimálního parametru R shlukování, jež představuje mezní hodnotu prostorové vzdálenosti mezi těžišti jednotlivých klastrů, byl pro hodnoty $R = 3$ mm až $R = 33$ mm, s krokem 0.2 mm postupně spouštěn shlukovací algoritmus, z jehož výstupních dat byl vždy vypočten RI , p -hodnota a Cohenovo d . Výsledné hodnoty v závislosti na parametru R byly vyneseny do grafu (Obrázek 3.1).



Obrázek 3.1: Graf závislosti velikosti účinku a statistické významnosti na parametru R s vyznačenými statistickými ukazateli pro 100% shlukování ($p = 0.0839$, $d = 0.6836$) a s označenými hodnotami pro nejlépe odpovídající parametr shlukování $R = 12.8$ mm ($p = 0.0496$, $d = 0.6684$).

Z grafu závislosti velikosti účinku a statistické významnosti na parametru R (Obrázek 3.1) jsou patrné především lokální extrémy pro $R < 6$ mm a $R \approx 12$ mm. Pro tyto poloměry je dosaženo statisticky významného rozdílu v resekčních indexech, a to na hladině významnosti $p < 0.05$, $d > 0.66$. S rostoucím parametrem R již dochází ke ztrátě statistické signifikance ($p > 0.05$). Jako optimální kompromis se jeví parametr $R = 12.8$ mm, pro který je $p = 0.0496$ a $d = 0.6684$.

Stejným způsobem, kterým byla pozorována závislost p -hodnoty a Cohena d na parametru R , byla testována i závislost průměrného množství sloučených klastrů (Obrázek 3.2).



Obrázek 3.2: Graf průměrného množství klastrů po zredukování v závislosti na parametru R proložený polynomem třetího stupně s označenou hodnotou pro nejlépe odpovídající parametr shlukování $R = 12.8$ mm (36.77 %, 5.31 klastrů).

Z této závislosti lze vidět, že počet klastrů s rostoucím parametrem R klesá. Volba parametru $R = 12.8$ mm, tedy opravdu lépe odpovídá požadavkům na maximální redukci klastrů při zachování statistické významnosti, než by tomu bylo pro $R < 6$ mm. Počet klastrů při volbě parametru $R = 12.8$ mm je zredukován v průměru na 37 %, kdežto pro $R < 6$ mm se jedná o redukci na méně než 60 %.

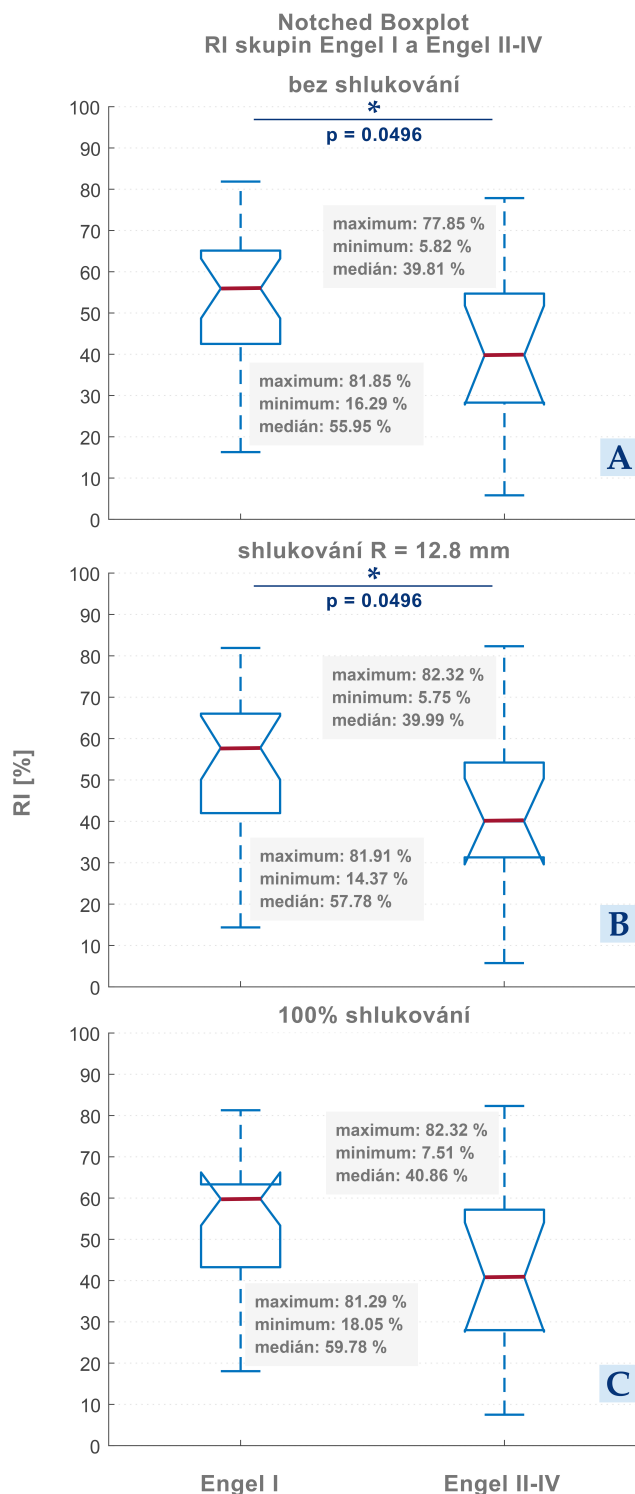
3.2 Ověření statistické věrohodnosti shlukování

V závislosti na nalezeném optimální parametru R shlukovacího algoritmu bylo provedeno statistické testování, které spočívalo v ověření rozdílu RI mezi skupinami pacientů s odlišným pooperačním výsledkem (Engel I a Engel II-IV). Vyhodnocení rozdílnosti probíhalo na základě výpočtu Wilcoxonova dvouvýběrového testu a Cohenova d . Mimo jiné byla testována i data, na něž nebyl aplikován shlukovací algoritmus a data získaná 100% sloučením všech klastrů.

Resekční index	bez shlukování	shlukování $R = 12.8$ mm	100% shlukování
Engel I	53.8 ± 16.4 (55.9)	54.4 ± 17.1 (57.8)	55.2 ± 16.4 (59.8)
Engel II-IV	41.2 ± 19.7 (39.8)	42.3 ± 20.2 (39.9)	42.8 ± 21.6 (40.9)
p-hodnota	0.0496	0.0496	0.0839
Cohenovo d	0.7200	0.6684	0.6836

Tabulka 3.1: Přehled hodnot stanoveného RI , p -hodnoty a Cohenova d pro jednotlivá testování rozdílu mezi skupinami Engel I a Engel II-IV. Pozn. Pro zápis je použit formát: průměr ± směrodatná odchylka (medián).

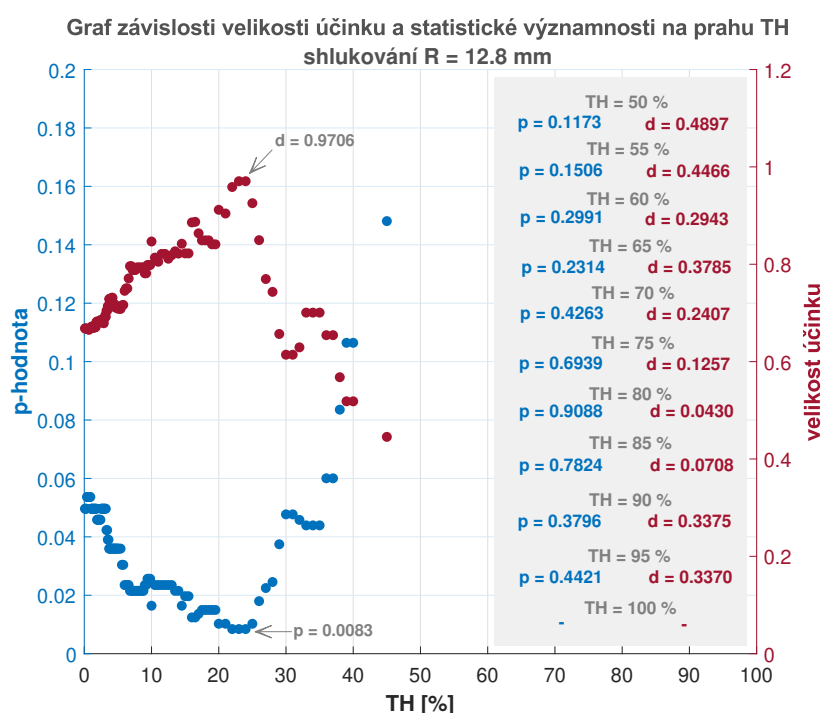
Jak ukazuje tabulka 3.1, v případě, kdy nebyl aplikován shlukovací algoritmus, či při shlukování s parametrem $R = 12.8$ mm, bylo dosaženo statisticky významného rozdílu RI skupin Engel I a Engel II-IV ($p < 0.05$, $d > 0.66$). Navržený shlukovací algoritmus tedy významně redukuje počet klastrů (z 13.4 ± 8.5 (12) na 5.3 ± 4.1 (4)), aniž by významně ovlivnil sub-regionální organizaci iritační zóny a zachovává specifické vlastnosti mezi skupinami s rozdílným pooperačním výsledkem, viz obrázek 3.3 - A, B. Pro 100% shlukování (tj. celistvou iritační zónu) již rozdílnost skupin Engel I a Engel II-IV není zaznamenána ($p > 0.05$). Z toho vyplývá, že doporučení odstranění iritační zóny, na rozdíl od resekce některých jejích částí (klastrů), neovlivňuje pooperační výsledek (Tabulka 3.1, Obrázek 3.3 - C).



Obrázek 3.3: Grafické znázornění testování rozdílu skupin s příznivými pooperačními výsledky (Engel I) a nepříznivými pooperačními výsledky (Engel II-IV) na základě stanovení resekcčního indexu (RI) - bez shlukování (A), se shlukováním - parametrem $R = 12.8$ mm (B), při 100% shlukování (C). Pozn. Hvězdičky v horní části grafů značí signifikanci, $\star : p \leq 0.05 \wedge p > 0.01$.

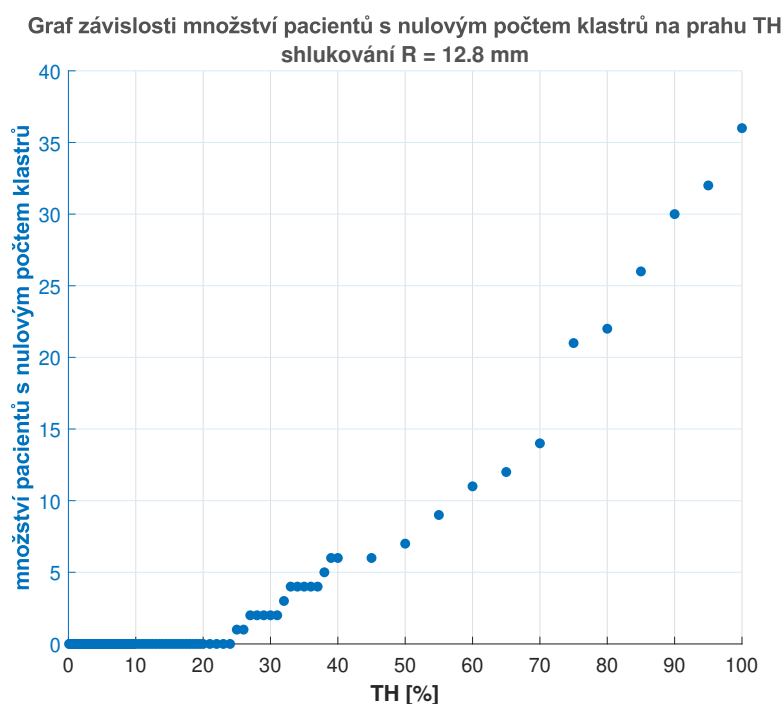
3.3 Stanovení epileptogenicity klastrů

V předchozí kapitole bylo prokázáno, že organizace iritační zóny do jednotlivých klastrů ovlivňuje pooperační výsledek. Proto bylo snahou odlišit klastry z pohledu epileptogenicity (aktivity) na ty, které pooperační výsledek ovlivňují a které ne. Byla tedy hledána prahová hodnota TH , tj. byly postupně odstraňovány klastry s nejmenší aktivitou ($A_c < TH$) a bylo pozorováno, jaký mají ponechané klastry a jejich zahrnutí do resekce vliv na pooperační výsledek. Vliv byl opět testován rozdílností RI mezi skupinami Engel I a Engel II-IV. Při každé změně parametru TH tedy došlo k přepočtu RI , p -hodnoty a Cohenova d . Výsledné hodnoty byly vyneseny do grafu (Obrázek 3.4).



Obrázek 3.4: Graf závislosti velikosti účinku a statistické významnosti na prahu TH pro shlukovací algoritmus s optimálním parametrem $R = 12.8$ mm, včetně vyznačených hodnot pro nejlépe odpovídající parametr $TH = 24$ % ($p = 0.0083$ a $d = 0.9706$).

Z grafu (Obrázek 3.4) je patrné, že pro hodnoty $TH < 35$ % je dosaženo statisticky významného rozdílu RI ($p < 0.05$). S dále rostoucím parametrem TH již přibývá pacientů, u kterých je aktivita všech klastrů nižší než zkoumaný TH , čímž je zapříčiněn 0% RI . Závislost množství pacientů s nulovým počtem klastrů na prahu TH je vynesena na obrázku 3.5. Největší statistický rozdíl ($p = 0.0083$, $d = 0.9706$) byl dosažen pro $TH = 24$ %, u kterého měl každý pacient zachován alespoň jeden klaster. Jinými slovy, pokud klaster generuje více aktivity ($A_c > 24$ %), jedná se o významnou epileptogenní oblast jejíž zahrnutí do resekce příznivě ovlivňuje pooperační výsledek.

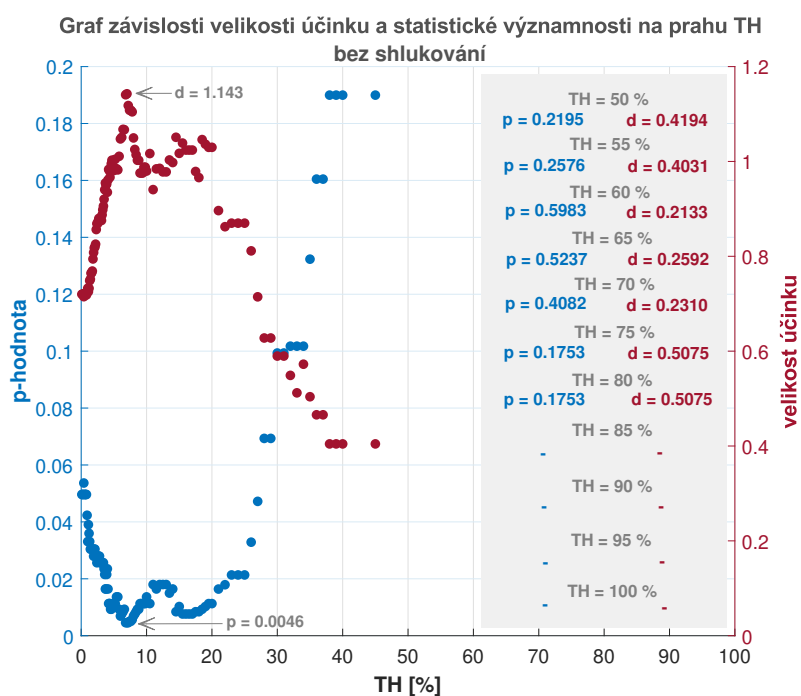


Obrázek 3.5: Graf závislosti množství pacientů s nulovým počtem klastrů na prahu TH pro shlukovací algoritmus s optimálním parametrem $R = 12.8$ mm.

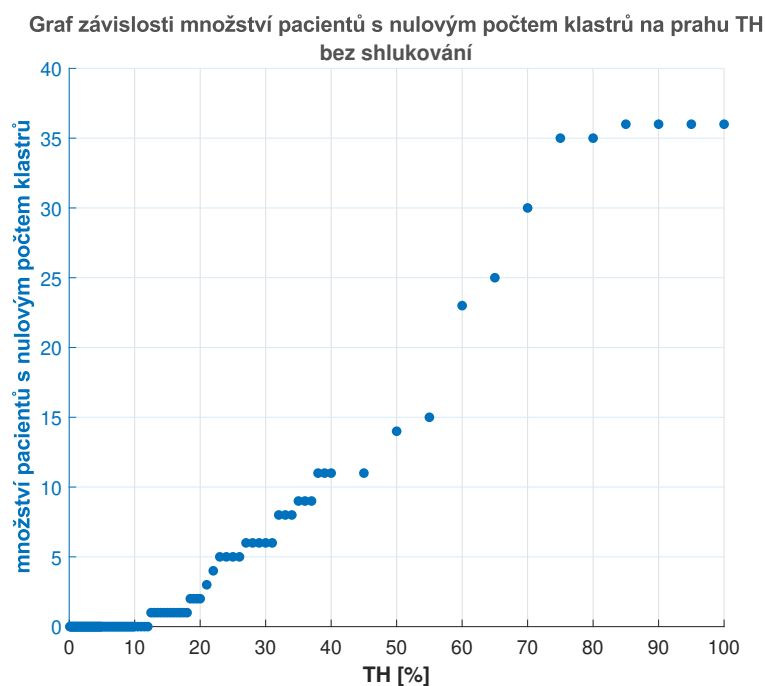
Pro ověření epileptogenicity sloučených klastrů, byl stejný postup aplikován i na původní klastry bez dodatečného shlukování (Obrázek 3.6 a Obrázek 3.7). Pro takto testovaná data byl stanoven práh $TH = 7$ % ($p = 0.0046$, $d = 1.143$). Nižší prahová hodnota koresponduje s klastry, které se významně překrývají a lze je tedy sloučit. Počet klastrů bez shlukování s $A_c > 7$ % byl 3.1 ± 1.1 (3) klastru na pacienta. Po provedeném shlukování s prahem $TH = 24$ % zůstalo 1.4 ± 0.5 (1) klastru na pacienta, tj. byla nalezena jedna specifická oblast iritační zóny, jejíž resekce ovlivňuje pooperační výsledek.

Resekční index	bez shlukování $TH = 7$ %	shlukování $R = 12.8$ mm $TH = 24$ %	100% shlukování
Engel I	46.8 ± 14.6 (49.5)	48.7 ± 15.4 (50.6)	55.2 ± 16.4 (59.8)
Engel II-IV	29.2 ± 16.9 (27.9)	31.5 ± 21.8 (28.4)	42.8 ± 21.6 (40.9)
p-hodnota	0.0046	0.0083	0.0839
Cohenovo d	1.143	0.9706	0.6836

Tabulka 3.2: Přehled hodnot stanoveného RI , p -hodnoty a Cohenova d pro jednotlivá testování rozdílů mezi skupinami Engel I a Engel II-IV s již aplikovaným TH . Pozn. Pro zápis je použit formát: průměr \pm směrodatná odchylka (medián).

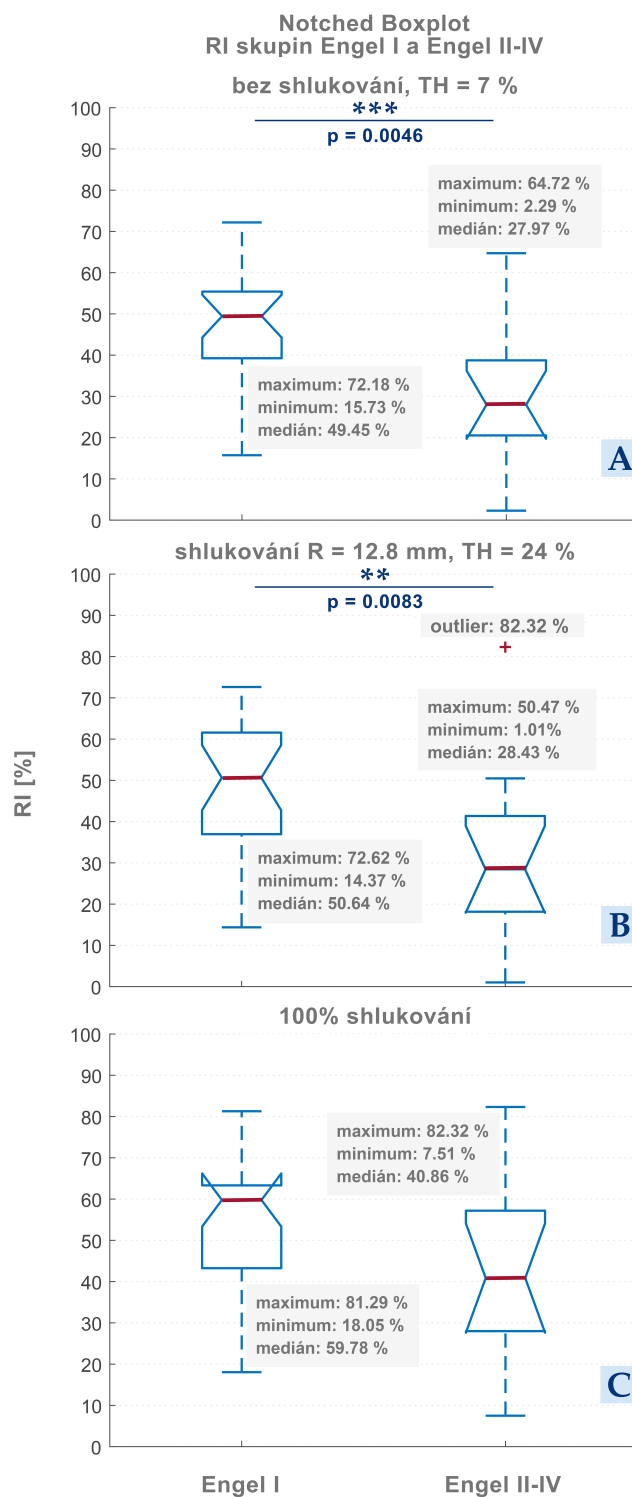


Obrázek 3.6: Graf závislosti velikosti účinku a statistické významnosti na prahu TH v případě bez shlukování, včetně vyznačených hodnot pro nejlépe odpovídající parametr $TH = 7\%$ ($p = 0.0046$ a $d = 1.143$).

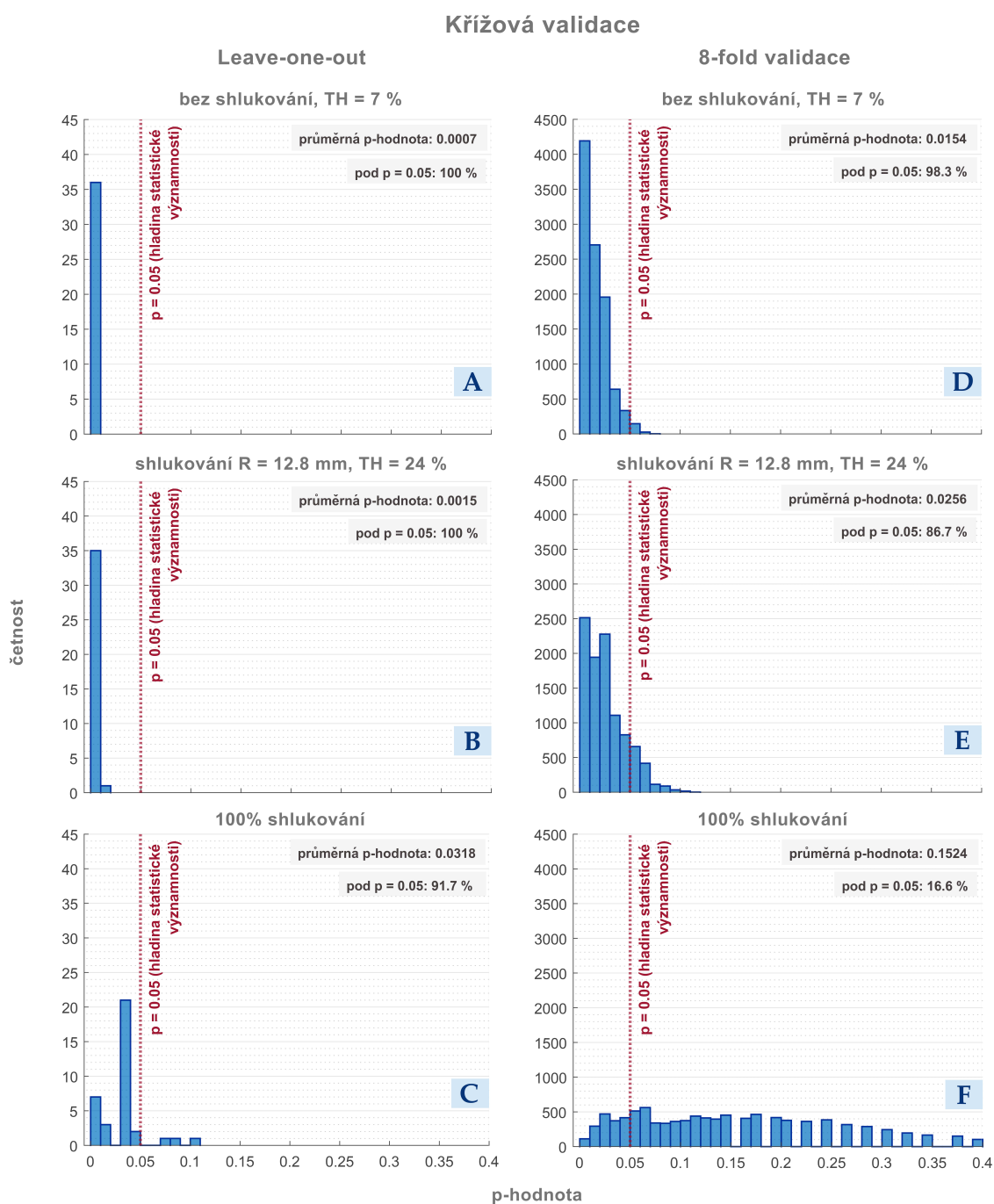


Obrázek 3.7: Graf závislosti množství pacientů s nulovým počtem klastrů na prahu TH v případě, kdy nebyl aplikován shlukovací algoritmus.

Z důvodu ověření robustnosti všech tří možností shlukování (bez shlukování, shlukování, 100% shlukování) a ověření jejich citlivosti na vstupní patientská data, byla provedena křížová validace (Kapitola 2.5.3). Při hodnocení vychýleného vzorku jednoho pacienta (Leave-one-out validace) nejsou výsledky klastrovacích algoritmů nijak ovlivněny (Obrázek 3.9 - A, B). Naopak hodnocení celistvosti iritační zóny je citlivé na vstupní patientská data a v některých případech již může rozdíl mezi testovanými skupinami Engel I a Engel II-IV vycházet signifikantně (Obrázek 3.9 - C). Tato citlivost se významně projeví při křížové validaci, kdy byla vynechána celá pětina vstupních dat (20% validace). U metody bez shlukování je zachován statistický rozdíl mezi testovanými skupinami v 98.3 % případech (Obrázek 3.9 - D). Pro metodu shlukování klastrů je výsledek obdobný a statistický rozdíl je pozorován při 86.7 % kombinací (Obrázek 3.9 - E). Úplným opakem je hodnocení celistvosti iritační zóny, kdy je v závislosti na vstupních datech dosaženo rozdílnosti mezi testovanými skupinami pouze v 16.6 % kombinací (Obrázek 3.9 - F). V tomto případě výběr dat zásadně ovlivňuje výsledek hodnocení.



Obrázek 3.8: Grafické znázornění testování (včetně stanoveného prahu TH) rozdílu skupin s příznivými pooperačními výsledky (Engel I) a nepříznivými pooperačními výsledky (Engel II-IV) na základě stanovení resekcčního indexu (RI). (A) bez shlukování, $TH = 7 \%$, (B) se shlukováním, $R = 12.8 \text{ mm}$, $TH = 24 \%$, (C) při 100% shlukování. Pozn. Hvězdičky v horní části grafů značí signifikanci, $\star : p \leq 0.05 \wedge p > 0.01$, $\star\star : p \leq 0.01 \wedge p > 0.005$, $\star\star\star : p \leq 0.005 \wedge p > 0.001$.



Obrázek 3.9: Grafické znázornění výsledků křížové validace - Leave-one-out a 20% validace s vyznačenou hranicí statistické významnosti ($p = 0.05$) pro tři různé možnosti shlukování. (A, D) bez shlukování, $TH = 7\%$, (B, E) se shlukováním, $R = 12.8\text{ mm}$, $TH = 24\%$, (C, F) při 100% shlukování.

Kapitola 4

Diskuze

V této práci jsme se zabývali funkční organizací iritační zóny, tj. oblastí mozku schopnou generovat interiktální epileptiformní výboje (IED). Irritační zóna je rozsáhlou součástí epileptické sítě, jejíž kritická podoblast (epileptogenní zóna - EZ) je primárně zodpovědná za vznik záchvatů. Chirurgické odstranění či odpojení EZ je nezbytným krokem pro vymizení záchvatů, nicméně její přesná definice, a tedy i lokalizace, je stále předmětem zkoumání [30]. Nepřesné určení EZ vede k častému selhání chirurgické léčby a dosažení bezzáchvatového stavu je jen u 65 % pacientů s FCD [12]. Zahrnutí celé iritační zóny do resekce zvyšuje šanci na bezzáchvatový výsledek [2], ovšem větší rozsah resekce přináší i vyšší riziko pooperačního deficitu. Cílem práce bylo nalézt pouze specifické části iritační zóny, které jsou součástí EZ a odlišit oblasti iritační zóny, jejichž epileptogenicita je minimální. Role IED v epileptogenezi může být jak proiktální, tak i protektivní a snižující náchylnost mozku ke vzniku záchvatů [6]. Zdroje IED jsou tedy očekávány v místech, kde dochází ke vzniku nebo rychlému šíření záchvatů. Distribuce zdrojů IED není náhodná a vykazuje modulární charakter [11, 27, 29].

Modulární povahu iritační zóny, včetně její spojitosti s pooperačním výsledkem prokazuje i tato práce, která navázala na metodu [19] poukazující na heterogenitu iritační zóny, včetně jejího epileptogenního potenciálu, a tedy i užšího vztahu k chirurgické léčbě. Zmíněná metoda je založena na parametrizaci prostorového profilu šíření a následné separaci IED do tzv. klastrů, jež představují nezávislé, překrývající se podoblasti, schopné generovat samostatné populace IED. Při separaci však může docházet k rozdělení populací IED, které vycházejí ze stejné oblasti a liší se pouze v rozsahu šíření do okolí vlivem např. cirkadiálních rytmů. V případě, že zdroj IED není v těsné blízkosti snímací elektrody, může se vlivem variability šíření iritační zónou [23] jevit jako multifokální, nicméně lokalizačně jsou těžiště IED klastrů v těsné

anatomické blízkosti. Snahou tedy bylo navrhnout takový algoritmus, který umožní identifikovat klastry, jejichž IED vycházejí ze stejné oblasti. Sloučením nalezených klastrů dojde ke konsolidaci organizace iritační zóny a ke snížení jejich celkového počtu, a tím i snazší klinické interpretaci a vizuální validaci výsledků.

V návaznosti na předchozí práci [15] se podařilo replikovat výsledky, které ukazují různou epileptogenicitu jednotlivých klastrů. Porovnáním se ukázalo, že proporční resekce iritační zóny nepoukazuje na rozdíl mezi pacienty s bezzáchvatovým pooperačním výsledkem a pacienty s přetrvávajícími záchvaty. Pokud ovšem byla iritační zóna rozdělena na sub-regiony (klastry) a kompletnost resekce jednotlivých klastrů byla hodnocena odděleně tzv. resekcčním indexem, byl mezi skupinami pacientů nalezen signifikantní rozdíl. Pacienti pooperačně bez záchvatů měli chirurgicky odstraněny oblasti generující většinu výbojů. Naopak pacienti s přetrvávajícími záchvaty měli do resekce zahrnuty klastry generující menší počet výbojů a nejsilnější zdroje IED byly ponechány.

Z klinického pohledu je ovšem obtížné prospektivně určit, které klastry jsou potencionálně epileptogenní. Původní klastrovací algoritmus [19] může rozdělit IED z jednoho zdroje do více klastrů, čímž je zkreslena jeho celková aktivita. Podařilo se navrhnout a implementovat nadstavbový algoritmus, který redukuje počet klastrů původního klastrovacího algoritmu, aniž by významně ovlivnil sub-regionální organizaci iritační zóny, a který zachovává specifické rozdíly mezi skupinami s rozdílným pooperačním výsledkem. Citlivost na vstupní patientská data byla sledována pomocí metod křížové validace, jež potvrdily jak spolehlivost navrženého přístupu ke slučování klastrů, tak specifitu hodnocení sub-regionální organizace oproti pohledu na iritační zónu jako celku. Optimalizací a postupným testováním se navíc podařilo nalézt hranici aktivity, která rozděluje klastry na ty, jejichž zahrnutí do resekce příznivě ovlivňuje pooperační výsledek (potencionálně vysoce epileptogenní klastry) a na ty, které svou aktivitou nijak zásadně nepřispívají ke genezi IED.

Navržená metodika a nalezení optimálního prahu epileptogenicity klastrů lze aplikovat při prospektivním hodnocení a plánování epileptochirurgického výkonu. Popis organizace iritační zóny také otevírá nové možnosti zkoumání organizace epileptické sítě, která může potenciálně objasnit zapojení dysplastické tkáně u jednotlivých podtypů FCD. Stratifikace podtypů FCD může významně přispět při volbě optimálního resekcčního výkonu a celkově tak zvýšit výtěžnost iEEG monitorace.

4.1 Limitace

Pro testování byla vybrána kohorta pacientů, jež neměla rovnoměrné zastoupení skupin pacientů s odlišným pooperačním výsledkem (Engel I a Engel II-IV), avšak koresponduje s reálným rozložením. Tento možný efekt byl však zkoumán a vyvrácen při ověření citlivosti na vstupní patientská data pomocí metod křížové validace, které potvrdily, že výběr dat nijak zásadně neovlivňuje prezentované výsledky.

U pacientů s dobrým pooperačním výsledkem byl v průměru vyšší resekční index nežli u pacientů s přetrvávajícími záchvaty. Nicméně v testované kohortě nalezneme i pacienty, jejichž resekční index byl nízký, ale pooperační výsledek dobrý a naopak. To ovšem potvrzuje, že resekce iritační zóny není jediným faktorem ovlivňující pooperační výsledek, ale pouze jeden z mnoha multifaktoriálních parametrů zahrnující např. kompletnost odstranění SOZ aj. Další zkreslení výsledků může přinášet limitované pokrytí všech mozkových struktur při iEEG exploraci. V případě, že hlavní zdroj IED není explorován, budou sekundární zdroje považovány chybně za vedoucí. Tedy ani kompletní odstranění těchto klastrů (vysoký resekční index) nepovede k vyšší šanci na dobrý pooperační výsledek.

Možným omezením je i zavedení a výběr parametru shlukování, který představuje mezní hodnotu prostorové vzdálenosti mezi těžišti jednotlivých klastrů a na základě kterého dochází ke shlukování. Ačkoliv původní poresekční hodnocení klastrů vykazuje vyšší statistickou významnost rozdílu mezi skupinami pacientů, sloučení klastrů významně redukuje jejich celkový počet a zásadně zjednodušuje klinickou interpretaci. Spojení klastrů s blízkými těžišti reflektuje anatomickou vzdálenost regionů a vzdálenosti sousedních elektrod. Mez, kdy byly těžiště (zdroje) klastrů sloučeny, byla detailně testována a zvolena jako optimální kompromis mezi věrohodností výsledků a minimalizací složitosti organizace iritační zóny.

Oproti předchozímu stanovení prahu epileptogenicity klastrů [15] byl práh stanoven na vyšší hodnotu. Rozdíl byl způsoben slučováním klastrů, čímž se nicméně zvýšil rozptyl v aktivitě klastrů a zvolený práh lépe definuje epileptogenní klastry.

Ačkoliv se interiktální aktivita obecně zvětšuje ve spánku, u některých klastrů může být naopak potlačena [19]. Proto výběr reprezentativního úseku iEEG může hrát roli v popisu organizace iritační zóny. Na pozadí práce byly odděleně analyzovány i vybrané interiktální úseky z bdělého stavu a spánku. Výsledky analýzy nicméně ukázaly nejvyšší věrohodnost při použití kombinace dat, a proto nejsou zbylé výsledky pro jednotlivé fáze bdělosti uváděny a dále diskutovány.



Kapitola 5

Závěr

V této práci jsme rozšířili a validovali algoritmus, který je schopen iritační zónu rozdělit na nezávislé klastry generující populace IED. Definovali jsme kritérium pro epileptogenní klastry, jejichž zahrnutí do resekce mělo u pacientů s fokální kortikální dysplazií pozitivní vliv na pooperační výsledek. Navržená metoda zvyšuje výtěžnost iEEG monitorace a rozšiřuje standardní vizuální hodnocení klinikem o objektivní kvantitativní hodnocení.



Literatura

- [1] *Atlas: Epilepsy Care in the World* [online]. Geneva: Programme for Neurological Diseases and Neuroscience, Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization, 2005. [cit. 26.2.2020]. ISBN 92-4-156303-6. Dostupné z: https://www.who.int/mental_health/publications/atlas_epilepsy_care_2005/en/
- [2] BAUTISTA, R. E. D., COBBS, M. A et al. *Prediction of Surgical Outcome by Interictal Epileptiform Abnormalities During Intracranial EEG Monitoring in Patients with Extrahippocampal Seizures*. In: *Epilepsia*. July 1999, 40(7), s.880-890. [cit. 4.4.2020]. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00794.x>
- [3] BLÜMCKE, I., THOM, M., ARONICA, E. et al. *The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission*. In: *Epilepsia* [online]. November 2010, 52(1), s. 158-174. [cit. 13.3.2020]. Dostupné z <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x>
- [4] BRÁZDIL M., HADAČ J. a MARUSIČ P. *Farmakorezistentní epilepsie*. 2., dopl. a aktualiz. vyd. v Praze: Triton, 2011. ISBN 978-80-7387-495-7.
- [5] BĚLOHLÁVKOVÁ, A., JĚŽDÍK, P., JAHODOVÁ, A. et al. *Chirurgická léčba epilepsie u dětí: současné trendy*. In: *Neurologie pro praxi* [online]. Únor 2018, 19(2), s. 78-81. [cit. 20.3.2020]. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2018/02/03.pdf>

- [6] CHANG, W-C., KUDLÁČEK, J., HLINKA, J. et al. *Loss of neuronal network resilience precedes seizures and determines the ictogenic nature of interictal synaptic perturbations*, In: *Nature Neuroscience* [online]. November 2018, 21(12), s.1742-1752. [cit. 21.4.2020]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0278-y>
- [7] CHRÁSKA, M. Krabicové grafy s vruby. In: *Metody pedagogického výzkumu: základy kvantitativního výzkumu*. 2., aktualizované vydání. Praha: Grada, 2016, s. 60-61. ISBN 978-80-247-5326-3.
- [8] COHEN, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* [online]. 2nd ed. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates, 1988. [cit. 15.3.2020]. ISBN 0-8058-0283-5. Dostupné z: <http://www.utstat.toronto.edu/~brunner/oldclass/378f16/readings/CohenPower.pdf>
- [9] CORDEIRO, I. M., ELLENRIEDER, N., ZAZUBOVITS, N. et al. *Sleep influences the intracerebral EEG pattern of focal cortical dysplasia*. In: *Epilepsy Research*. July 2018, 113, s. 132-139. [cit. 5.4.2020]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920121115000698>
- [10] EBEL, M. *Klasifikace typu fokální kortikální dysplazie z invazivního EEG* [online]. Praha, 2018. Bakalářská práce. ČVUT v Praze, Fakulta elektrotechnická, Katedra kybernetiky. [cit. 1.4.2020]. Dostupné z: <https://dspace.cvut.cz/handle/10467/76095>
- [11] FAHOUM, F., LOPES, R., PITTAU, F. et al. *Widespread epileptic networks in focal epilepsies: EEG-fMRI study*. In: *Epilepsia* [online]. June 2012, 53(9), s.1618-1627. [cit. 22.4.2020]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03533.x>
- [12] FAUSER, S., ESSANG, C., ALTENMÜLLER, DM. et al. *Long-term seizure outcome in 211 patients with focal cortical dysplasia*. In: *Epilepsia* [online]. December 2014, 56(1), s.66-76. [cit. 21.4.2020]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/epi.12876>
- [13] GRAY, H. and CARTER, H. V. *Anatomy of the human body* [online]. 20th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 2018. [cit. 10.4.2020] ISBN 1-58734-102-6. Dostupné z: https://openlibrary.org/books/OL24786057M/Anatomy_of_the_human_body
- [14] HOLČÍK, J., KOMENDA, M. et al. *Neparametrický test pro dva výběry (Mannův-Whitneyho test)*. In: *Matematická biologie: e-learningová učebnice* [online]. 1. vydání. Brno: Masarykova univerzita, 2015. [cit. 27.3.2020]. ISBN 978-80-210-8095-9. Dostupné z: <https://portal.matematickabiologie.cz/>

- [15] INÁCIO, G., S. *Data Mining of Intracranial Interictal EEG Recordings of Epilepsy Patients with Focal Cortical Dysplasia* [online]. Araranguá, 2019. Trabalho Conclusão. UFSC em Araranguá, Departamento de Computação. [cit. 11.3.2020]. Dostupné z: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/203098>
- [16] JANČA, R. *Analýzy intrakraniálního EEG signálu* [přednáška]. In: *SAMI - Signal Analysis, Modelling and Interpretation* [online]. Praha: ČVUT v Praze, 2018. [cit. 8.3.2020]. Dostupné z: http://sami.fel.cvut.cz/bsg/cv_iEEG/BSG_2018_web.pdf
- [17] JANČA, R. *Analýza invazivních EEG signálů v epileptologii* [online]. Praha, 2014. Disertační práce. ČVUT v Praze, Fakulta elektrotechnická, Katedra teorie obvodů. [cit. 19.3.2020]. Dostupné z: https://dspace.cvut.cz/bitstream/handle/10467/60822/Disertace_Janca_2014.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- [18] JANČA, R., JĚŽDÍK, P., ČMEJLA, R. et al. *Detection of Interictal Epileptiform Discharges Using Signal Envelope Distribution Modeling: Application to Epileptic and Non-Epileptic Intracranial Recordings*. In: *Brain Topography* [online]. June 2014, 28(1), s. 172-183. [cit. 11.3.2020]. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10548-014-0379-1>
- [19] JANČA, R., KRŠEK, P., JĚŽDÍK, P. et al. *The Sub-Regional Functional Organization of Neocortical Irritative Epileptic Networks in Pediatric Epilepsy*. In: *Frontiers in Neurology* [online]. March 2018, 9. [cit. 10.3.2020]. ISSN 1664-2295. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2018.00184/full>
- [20] KRŠEK, P., TICHÝ, M., HÁJEK, M. et al. *Pokroky v diagnostice dětských epileptochirurgických kandidátů*. In: *Neurologie pro praxi* [online]. Duben 2003, s.188-192. ISSN 1803-5280. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2003/04/06.pdf>
- [21] REKTOR, I. a OŠLEJŠKOVÁ, H. *Stručná epileptologie pro praxi*. In: *Neurologie pro praxi* [online]. Listopad, 2010, S3. [cit. 12.3.2020]. Dostupné z: http://www.neurologiapreprax.sk/index.php?page=pdf_view&pdf_id=4636&magazine_id=3
- [22] ROSENOW, F. and LUDERS, H. *Presurgical evaluation of epilepsy*. In: *Brain* [online]. October 2001, 124(9), s.1683-1700. ISSN 0006-8950. Dostupné z: <https://academic.oup.com/brain/article/124/9/1683/303186>
- [23] SABOLEK, H. R., SWIERCZ, W. B., LILLIS, K. P. et al. *A Candidate Mechanism Underlying the Variance of Interictal Spike Propagation*. In: *Journal of Neuroscience* [online]. February 2012, 32(9), s.3009-3021. [cit. 22.4.2020]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5853-11.2012>

- [24] SIGMUNDOVÁ, D. and SIGMUND, E. *The statistical and practical significance and "effect size" coefficients for the evaluation of physical activity*. In: *Tělesná kultura* [online]. January 2012, 35, s. 55-72. [cit. 29.3.2020] Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/290723025-The_statistical_and_practical_significance_and_effect_size_coefficients_for_the_evaluation_of_physical_activity
- [25] SISODIYA, S. M., FAUSER, S. et al. *Focal cortical dysplasia type II: biological features and clinical perspectives*. In: *The Lancet Neurology* [online]. September 2009, 8(9), s.830-843. [cit. 1.4.2020]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442209702017>
- [26] ŠOUREK, K. a VLADYKA, v. *Chirurgické léčení epilepsie*. 1.vyd. Praha: Avicenum, 1973.
- [27] THORNTON, R., VULLIEMOZ S., RODIONOV, R. et al. *Epileptic networks in focal cortical dysplasia revealed using electroencephalography-functional magnetic resonance imaging*. In: *Annals of Neurology* [online]. November 2011, 70(5), s.822-837. [cit. 22.4.2020]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/ana.22535>
- [28] WIESER, H. G., BLUME, W. T., FISH, D. et al. *Proposal for a New Classification of Outcome with Respect to Epileptic Seizures Following Epilepsy Surgery*. In: *Epilepsia*. July 2008, 42(2), s.282-286. [cit. 29.3.2020]. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1528-1157.2001.35100.x>
- [29] ZIJLMANS, M., HUISKAMP, G., HERSEVOORT, M. et al. *EEG-fMRI in the preoperative work-up for epilepsy surgery*. In: *Brain* [online]. September 2007, 130(9), s.2343-2353. [cit. 22.4.2020]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/brain/awm141>
- [30] ZIJLMANS, M., ZWEIPHENNING, W. and KLINK, N. *Changing concepts in presurgical assessment for epilepsy surgery*. In: *Nature Reviews Neurology* [online]. July 2019, 15(10), s.594-606. [cit. 21.4.2020]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0224-y>



Příloha A

Podrobné výsledky

Dále je uveden podrobný přehled vybraných dat pacientů, včetně výsledků výpočtu resekcčního indexu jednotlivých variant shlukování.

ID	Věk	Typ FCD	Trvání epilepsie	Pooperační výsledek (Engel)	Follow-up	Implantované elektrody	Počet nahrávaných kontaktů	Počet vyřazených kontaktů	RI bez shlukování	RI bez shlukování TH = 7 %	RI shlukování R = 12.8 mm	RI shlukování R = 12.8 mm, TH = 24 %	RI 100% shlukování
P005	17	IIa	11	III	8	SEEG	65	2	34.3	25.3	35.9	29.3	36.5
P012	37	IIb	23	III	10	ECoG	64	0	31.7	27.9	36.6	35.8	36.7
P030	17	IIb	14	III	7	SEEG	59	3	20.1	20.1	19.8	19.8	16.1
P033	16	Ia	6	I	7	kombinace	94	1	74.6	59.4	74.4	67.0	74.4
P036	44	IIb	27	I	8	ECoG	63	3	69.2	58.0	70.2	60.3	70.7
P038	32	IIb	26	I	8	ECoG	53	4	16.3	15.7	14.4	14.4	18.0
P046	7	IIa	7	I	6	SEEG	50	0	50.9	50.0	49.0	43.5	49.9
P048	45	IIIa	18	IV	6	SEEG	125	7	35.5	21.0	36.3	5.2	30.5
P060	54	Ib	28	I	11	SEEG	40	24	55.9	50.0	55.9	55.8	58.8
P066	35	IIb	22	I	6	SEEG	104	13	37.5	34.8	37.4	36.1	46.1
P068	33	Ia	18	IV	3	SEEG	126	17	53.0	35.2	52.9	27.6	60.5
P074	34	IIa	24	II	5	SEEG	128	3	5.8	2.3	5.8	1.0	7.5
P075	16	IIb	10	II	2	kombinace	109	0	77.9	64.7	82.3	82.3	82.3
P078	34	Ia	24	IV	3	SEEG	126	4	24.8	7.7	26.7	16.5	25.5
P079	33	Ia	18	I	4	SEEG	126	2	56.1	46.0	60.9	55.1	60.7
P084	4	Ib	3	I	4	SEEG	122	9	36.7	30.8	36.7	36.6	31.2
P085	37	IIIb	32	I	9	kombinace	41	1	40.1	28.7	40.2	27.5	42.8
P096	30	IIIa	18	I	3	SEEG	96	2	54.8	52.2	54.0	51.8	51.1
P097	30	Ib	29	I	3	SEEG	128	3	81.9	72.2	81.9	64.0	81.3
P110	23	Ib	4	I	3	SEEG	128	2	60.3	60.2	62.9	62.9	62.9
P119	37	IIb	32	I	3	kombinace	118	10	63.7	47.8	63.3	49.6	63.3
P125	15	IIb	11	III	1	SEEG	128	1	53.9	42.3	52.6	50.5	52.6
P127	8	Ic	2	I	2	SEEG	126	3	50.2	50.2	49.9	49.9	58.8
P133	10	Ia	5	I	3	SEEG	112	2	64.2	45.4	64.3	49.0	63.1
P136	33	IIIa	24	IV	1	SEEG	126	1	55.5	46.5	55.5	46.5	53.9
P142	28	IIIa	8	I	2	SEEG	126	3	62.7	52.9	71.2	64.6	74.0
P143	14	Ia	3	I	1	SEEG	119	9	56.0	52.3	59.7	51.4	62.0
P144	54	IIb	44	I	2	SEEG	119	2	44.9	43.7	43.8	43.3	43.7
P147	29	IIb	29	I	2	SEEG	126	1	28.4	27.9	27.9	27.8	31.9
P150	12	IIb	2	I	2	SEEG	126	0	68.0	48.9	66.0	58.2	63.3
P155	24	Ia	9	I	2	SEEG	114	1	45.4	44.2	45.4	37.3	41.8
P162	43	IIb	28	I	2	SEEG	121	4	66.1	66.1	66.1	66.1	62.1
P163	2	IIb	2	I	2	SEEG	126	6	77.5	68.2	78.2	72.6	79.5
P165	34	IIb	33	I	1	SEEG	126	1	30.7	18.6	32.2	23.1	34.4
P170	48	Ia	28	III	1	SEEG	126	3	57.7	28.0	59.7	36.3	66.4
P173	38	IIIa	37	IV	1	SEEG	126	5	44.1	30.0	43.4	26.9	45.0

Příloha B

Obsah přiloženého CD

