



**ČESKÉ
VYSOKÉ
UČENÍ
TECHNICKÉ
V PRAZE**

Bakalářská práce

FAKULTA ELEKTROTECHNICKÁ
Katedra teorie obvodů

**Hodnocení nestability iritační sítě pomocí
intrakraniálního EEG**

**Instability assessment of the irritative network by
intracranial EEG**

Karolína Bendová

Vedoucí: Ing. Radek Janča, Ph.D.

Studijní program: Lékařská elektronika a bioinformatika

Květen 2021

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Bendová** Jméno: **Karolína** Osobní číslo: **483460**
Fakulta/ústav: **Fakulta elektrotechnická**
Zadávající katedra/ústav: **Katedra teorie obvodů**
Studijní program: **Lékařská elektronika a bioinformatika**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Hodnocení nestability iritační sítě pomocí intrakraniálního EEG

Název bakalářské práce anglicky:

Instability assessment of the irritative network by intracranial EEG

Pokyny pro vypracování:

Součástí chirurgické léčby epilepsie je vymezení epileptických sítí pomocí elektrofyziologického vyšetření - intrakraniálního EEG. Iritační síť (IZ) představuje často rozsáhlou síť napojenou na primární epileptogenní ložisko (EZ) zodpovědné za vznik záchvatů. V mezizáchvatovém období IZ generuje interiktální výboje, které dle hypotézy mohou zvyšovat odolnost proti vzniku záchvatům. V práci ověřte, zdali podsítě IZ překrývající EZ vykazují nestabilní chování oproti zbylé síti.

- 1) Seznamte se s konceptem epileptických zón/sítí a jejich rolí v diagnostice a plánování epileptochirurgického výkonu
- 2) Pomocí stávajících algoritmů detekujte interiktální výboje a identifikujte podsítě IZ (klastry)
- 3) Navrhněte a implementujte parametry popisující dynamiku klastrů, dále epizody bdění a spánku
- 4) Analyzujte soubor pacientů s fokální kortikální dysplazií
- 5) Parametry porovnejte s klinickým hodnocením konceptu epileptických sítí

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, Fauscher 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
- [5] Tomlinson, S. B., Wong, J. N., Conrad, E. C., Kennedy, B. C., & Marsh, E. D. (2019). Reproducibility of interictal spike propagation in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*, 60(5), 898-910.

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: **15.01.2021**

Termín odevzdání bakalářské práce: **21.05.2021**

Platnost zadání bakalářské práce: **30.09.2022**

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

doc. Ing. Radoslav Bortel, Ph.D.
podpis vedoucí(ho) ústavu/katedry

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

III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

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

Datum převzetí zadání

Podpis studentky

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem 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 dne

.....

Karolína Bendová

Poděkování

Ráda bych tímto poděkovala vedoucímu práce Ing. Radku Jančovi, Ph.D. za odborné vedení a rady, za jeho ochotu a trpělivost při vzniku této práce. Dále bych chtěla poděkovat mé rodině a přátelům za jejich empatický přístup a neutuchající podporu po celou dobu mého studia.

Abstrakt

Iritační zóna je síť vzájemně propojených skupin asynchronně generujících interiktální (mezizáchvatovou) epileptiformní aktivitu. Typickou aktivitou pro iritační zónu jsou interiktální epileptiformní výboje (IED). Iritační zóna je rozdělena do podoblastí, tzv. klastrů. Cílem této práce je získat bližší popis iritační zóny analýzou parametrů interiktální epileptiformní aktivity pacientů diagnostikovaných fokální kortikální dysplázií (FCD).

Pro tuto práci byly použity mnohahodinové iEEG záznamy 47 pacientů. Mezi sebou byly porovnávány parametry IED u pacientů rozdělených dle diagnostikovaného podtypu FCD I a FCD II. V rámci sub-regionální organizace iritační zóny byly zvlášť analyzovány IED patřící pouze do prvního klastru. Pro tato vybraná IED byla následně zkoumána fluktuace výskytu IED mezi podtypy FCD.

Výsledky ukazují, že frekvence výskytu IED podtypu FCD II je vyšší oproti FCD I ($p < 0,005$). Závislost IED na cirkadiálních rytmech nebyla potvrzena ($p > 0,05$). Vybranými parametry nebyla potvrzena rozdílná fluktuace výskytu IED přiřazených do prvního klastru mezi podtypy FCD I a FCD II ($p > 0,05$).

Bylo potvrzeno, že četnost IED může být v budoucnu využita jako jeden z faktorů stratifikujících podtypy FCD, na rozdíl od dynamiky výskytu IED.

Klíčová slova: fokální kortikální dysplázie, iEEG, iritační zóna, IED, dynamika klastru

Vedoucí práce: Ing. Radek Janča, Ph.D.

Abstract

The irritative zone is a network of interconnected groups asynchronously generating interictal epileptiform activity. A typical activity for the irritative zone are interictal epileptiform discharges (IEDs). The irritative zone is divided into sub-regions, called clusters. The aim of this work is to analyse the parameters of the interictal epileptiform activity of patients diagnosed with focal cortical dysplasia (FCD).

Long-term iEEG recordings of 47 patients were used for this work. IED parameters were compared with each other in patients divided by diagnosed FCD subtypes I and II. Within the sub-regional organisation of the irritative zone, IEDs belonging only to the first cluster were analysed separately. For these selected IEDs, fluctuations in the IEDs occurrence among FCD subtypes were subsequently analysed.

Results reveal that the frequency of FCD II subtype IEDs is higher than FCD I ($p < 0.005$). IED dependence on circadian rhythms was not confirmed ($p > 0.05$). The selected parameters did not confirm a different fluctuation in the IEDs occurrence assigned to the first cluster between FCD I and FCD II subtypes ($p > 0.05$).

It has been confirmed that the frequency of IEDs may be used as one of the factors stratifying FCD subtypes in the future, as opposed to the dynamics of IED occurrence.

Keywords: focal cortical dysplasia, iEEG, irritative zone, IED, cluster dynamics

Title translation: Instability assessment of the irritative network by intracranial EEG

Supervisor: Ing. Radek Janča, Ph.D.

Obsah

■	ÚVOD	1
1.1.	FOKÁLNÍ KORTIKÁLNÍ DYSPLAZIE (FCD)	2
1.1.1.	<i>Podtypy FCD a jejich vlastnosti</i>	2
1.2.	KONCEPT EPILEPTICKÝCH ZÓN.....	4
1.2.1.	<i>Iritační zóna</i>	5
1.3.	INTRAKRANIÁLNÍ EEG	8
1.4.	KVANTITATIVNÍ HODNOCENÍ IED	9
1.4.1.	<i>Detekce IED</i>	9
1.4.2.	<i>Klastrování</i>	11
1.4.3.	<i>Kvantitativní analýza a vizuální hodnocení</i>	11
1.5.	EPILEPTOCHIURGIE	12
1.5.1.	<i>Klasifikace úspěšnosti zákroku</i>	14
1.6.	STATISTICKÉ TESTY	15
■	METODIKA	17
2.1.	SBĚR DAT.....	17
2.2.	TESTOVANÉ HYPOTÉZY	17
2.3.	KVANTIFIKACE VÝSKYTU IED	19
2.3.1.	<i>Frekvence výskytu IED</i>	19
2.3.2.	<i>Dynamika klastru</i>	20
2.4.	WILCOXONŮV DVOUVÝBĚROVÝ TEST	21
■	VÝSLEDKY	23
3.1.	FREKVENCE VÝSKYTU IED	23
3.1.1.	<i>Frekvence IED v závislosti na cirkadiánních rytmech</i>	23
3.1.2.	<i>Frekvence IED v závislosti na podtypu FCD</i>	24
3.2.	FREKVENCE VÝSKYTU IED NEJVÝZNAMNĚJŠÍHO ZDROJE	26
3.2.1.	<i>Frekvence IED v závislosti na cirkadiánních rytmech pro první klastr</i>	26
3.2.2.	<i>Frekvence IED v závislosti na podtypu FCD pro první klastr</i>	27
3.3.	DYNAMIKA KLASTRU	29
■	DISKUZE	33
4.1.	LIMITACE.....	34
■	ZÁVĚR	35
	POUŽITÁ LITERATURA	37

Obrázky

OBRÁZEK 1: SCHÉMATICKÉ ZOBRAZENÍ NEURONŮ NORMÁLNÍ KŮRY A JEDNOTLIVÝCH TYPŮ FCD. PŘEVZATO Z [6].	3
OBRÁZEK 2: KONCEPT EPILEPTICKÝCH ZÓN A SÍTÍ. UPRAVENO Z [8].	4
OBRÁZEK 3: IED, TJ. INTERIKTÁLNÍ EPILEPTIFORMNÍ VÝBOJ. PŘEVZATO Z [12].	5
OBRÁZEK 4: ANALÝZA PROSTOROVÉ DISTRIBUCE IED. PŘEVZATO Z [9].	7
OBRÁZEK 5: SEEG, INTRACEREBRÁLNÍ PŘÍSTUP, HLOUBKOVĚ ZAVEDENÉ ELEKTRODY. PŘEVZATO Z [15].	8
OBRÁZEK 6: ECoG, SUBDURÁLNÍ PŘÍSTUP, POUŽITÍ GRIDU. PŘEVZATO Z [15].	9
OBRÁZEK 7: SCHÉMA DETEKČNÍHO ALGORITMU. PŘEVZATO Z [13].	10
OBRÁZEK 8: SCHÉMA KLASTROVACÍHO ALGORITMU. PŘEVZATO Z [9].	13
OBRÁZEK 9: KRABICOVÝ GRAF.	16
OBRÁZEK 10: KRABICOVÉ GRAFY ZÁVISLOSTI FREKVENCE VÝSKYTU IED NA CIRKADIÁNNÍCH RYTMECH.	24
OBRÁZEK 11: GRAFY ZÁVISLOSTI FREKVENCE VÝSKYTU IED NA PODTYPU FCD I A FCD II.	25
OBRÁZEK 12: GRAFY ZÁVISLOSTI FREKVENCE VÝSKYTU IED NA CIRKADIÁNNÍCH RYTMECH PRO DATA PŘÍRAZENÁ SUB-REGIONÁLNÍ ORGANIZACÍ IRITAČNÍ ZÓNY DO PRVNÍHO KLASTRU.	27
OBRÁZEK 13: GRAFY ZÁVISLOSTI FREKVENCE VÝSKYTU IED NA PODTYPU FCD PRO DATA ORGANIZOVANÁ DO PRVNÍHO KLASTRU.	28
OBRÁZEK 14: KRABICOVÉ GRAFY PRO HODNOCENÍ DYNAMIKY PRVNÍHO KLASTRU INTERKVARTILOVÝM INTERVALEM.	30
OBRÁZEK 15: KRABICOVÉ GRAFY PRO ANALÝZU DYNAMIKY PRVNÍHO KLASTRU MEDIÁNEM SKUPIN DAT.	31

Tabulky

TABULKA 1: PŘEHLED TYPŮ FOKÁLNÍ KORTIKÁLNÍ DYSPLÁZIE [4].	3
TABULKA 2: ILAE (INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY) KLASIFIKACE ZÁCHVATŮ.	14
TABULKA 3: KLASIFIKACE POOPERAČNÍHO VÝSLEDKU PODLE ENGELA.	15
TABULKA 4: PACIENTI PODTYPŮ FCD I A FCD II. PŘEHLED VYBRANÝCH DAT.	18
TABULKA 5: ZÁVISLOST FREKVENCE IED NA CIRKADIÁNNÍCH RYTMECH.	23
TABULKA 6: VÝSLEDNÉ HODNOTY TESTŮ PRO ZHODNOCENÍ ZÁVISLOSTI FREKVENCE VÝSKYTU IED NA PODTYPU FCD.	25
TABULKA 7: ZÁVISLOST FREKVENCE IED NA CIRKADIÁNNÍCH RYTMECH PRO DATA SUB-REGIONÁLNĚ ORGANIZOVANÁ DO PRVNÍHO KLASTRU.	26
TABULKA 8: ZÁVISLOST FREKVENCE VÝSKYTU IED NA PODTYPU FCD I A II PRO DATA PŘÍRAZENÁ SUB-REGIONÁLNÍ ORGANIZACÍ IRITAČNÍ ZÓNY DO PRVNÍHO KLASTRU. .	28
TABULKA 9: DYNAMIKA KLASTRU BYLA HODNOCENA INTERKVARTILOVÝM INTERVALEM (IQR) A MEDIÁNEM.	29

■ Úvod

Epilepsie je souhrnné označení chronických onemocnění mozku, které se projevuje spontánním vznikem záchvatů. Postihuje lidi všech věkových skupin. Po mozkové příhodě je epilepsie druhým nejčastějším neurologickým onemocněním na světě. V současné době se odhadovaný podíl běžné populace s aktivní epilepsií (tj. s nutností léčby a pokračujícími záchvaty) pohybuje ve vyspělých zemích okolo 1% [1].

Nejběžnější léčbou k potlačení záchvatů je užívání antiepileptik. Tato léčba je nicméně dostatečně účinná pouze asi u dvou třetin nemocných, u zbylé třetiny nemocných záchvaty přetrvávají a hovoříme tak o farmakorezistentní epilepsii [1]. U třetiny farmakorezistentních pacientů trpících fokální epilepsií, tj. záchvaty jsou způsobeny ohraničenou oblastí mozkové tkáně, se přistupuje k epileptochirurgické léčbě. Ta spočívá v chirurgickém odstranění (či odpojení) epileptogenní tkáně [2].

Jedním z typů epilepsie je tedy fokální epilepsie, která je způsobená poruchou kortikálního vývoje. Pro třetinu farmakorezistentních pacientů je zásadní pomocí chirurgický zákrok. Chirurgickému zákroku předchází množství vyšetření. Jedním z vyšetření je magnetická rezonance (MR). Bohužel až pro 50 % pacientů není na MR viditelná léze. Proto se pro správné vymezení epileptogenní tkáně generující abnormální aktivitu využívá invazivní monitorace, která probíhá prostřednictvím intrakraniálního EEG (iEEG). Hodnocení iEEG lékařem je vizuálně časově náročné zejména kvůli kontinuálním celodenním záznamům (24/7). V rámci hodnocení mezizáchvatové aktivity dochází k určení tzv. iritační zóny (IZ). Zkoumají se dále jednotlivé subregiony IZ a jejich překryv s epileptogenní zónou, která je zodpovědná za vznik záchvatů.

Intrakraniální EEG zahrnuje desítky až stovky nahrávacích kanálů, jejichž správné vyhodnocení závisí na zkušenostech neurologa. Mozek je složitá síť a je náročné a problematické vizuálně najít souvislosti mezi zkoumanými oblastmi mozku. Proto je nezbytné využití digitálního zpracování signálů, které umožňuje objektivní hodnocení EEG a odhalí složité interakce mezi zdravou a epileptickou tkání, čímž zvyšuje výtěžnost iEEG vyšetření. Cílem této práce je posoudit, zdali

některé zdroje abnormální epileptiformní aktivity nemohou specificky souviset s epileptogenní zónou a podtypem FCD.

1.1. Fokální kortikální dysplazie (FCD)

Fokální kortikální dysplazie (FCD) vzniká poruchou kortikálního vývoje [3]. K vrozeným vývojovým vadám, které v pozdějších obdobích života mohou vést k progresi onemocnění a vzniku spontánních záchvatů, obvykle dochází v pokročilých stádiích prenatálního vývoje a dozrávání mozku. Z tohoto důvodu jsou vady kortikálního vývoje omezeny na ohraničenou oblast mozku [4]. Ovšem u naprosté většiny případů příčina vzniku FCD není známa [5]. Na patogenezi kortikální dysplazie se mohou podílet genetické i získané faktory.

1.1.1. Podtypy FCD a jejich vlastnosti

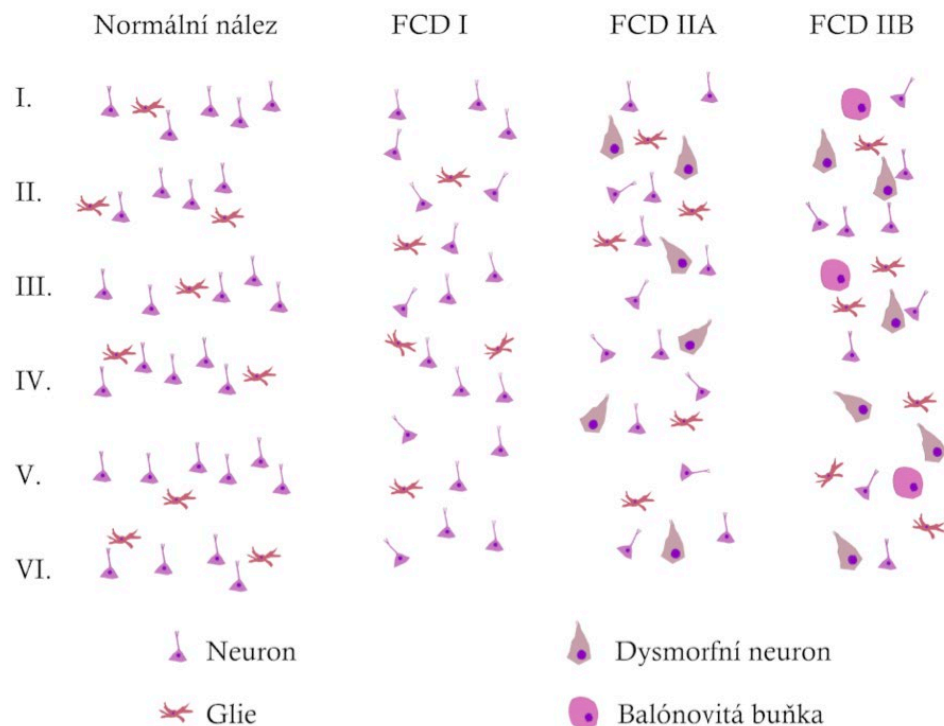
FCD se dělí na typy dle histologického nálezu (Tabulka 1) [4]. FCD typu I je definováno abnormální kortikální laminací neuronů. FCD typ I dále dělíme na podtypy: Ia s abnormální radiální laminací, Ib s abnormální tangenciální laminací a Ic s kombinací obou zmíněných laminárních abnormalit.

Druhým typem je FCD typu II, který dále dělíme na podtypy IIa a IIb. U podtypu IIa jsou v kůře přítomny dysmorfní neurony. Podtyp IIb obsahuje dysmorní neurony i balónové buňky.

Třetí typ je označován jako FCD III a popisuje sdruženou patologii společně s FCD typu I [4]. Konkrétně podtyp FCD IIIa je kombinací s hypokampální sklerózou, podtyp FCD IIIb je spojen s přítomností gliového nebo glioneurálního tumoru. FCD IIIc je kombinováno s cévní malformací a FCD IIId s přítomností jiné mozkové léze získané v raném věku.

Tabulka 1: Přehled typů fokální kortikální dysplázie [4].

Typ	Podtyp	Specifikace
FCD I	a	Porucha kortikální laminace s abnormální radiální laminací
	b	Porucha kortikální laminace s abnormální tangenciální laminací
	c	Porucha kortikální laminace s abnormální radiální a tangenciální laminací
FCD II	a	Porucha kortikální laminace Přítomnost dysmorfních neuronů
	b	Porucha kortikální laminace Přítomnost dysmorfních neuronů Přítomnost balónových buněk
FCD III	a	Porucha kortikální laminace spojená s jinou mozkovou lézí S přítomností hypokampální sklerózy
	b	Porucha kortikální laminace spojená s jinou mozkovou lézí S přítomností gliového nebo glioneurálního tumoru
	c	Porucha kortikální laminace spojená s jinou mozkovou lézí S přítomností cévní malformace
	d	Porucha kortikální laminace spojená s jinou mozkovou lézí S přítomností jiné mozkové léze získané v raném věku (trauma, ischemie, encefalitida)



Obrázek 1: Schématické zobrazení neuronů normální kůry a jednotlivých typů FCD. Převzato z [6].

1.2. Koncept epileptických zón

Zóna počátku záchvatu (SOZ) – oblast, kde se objevují první záchvatové změny.

Iritační zóna (IZ) – oblast schopná generovat interiktální výboje.

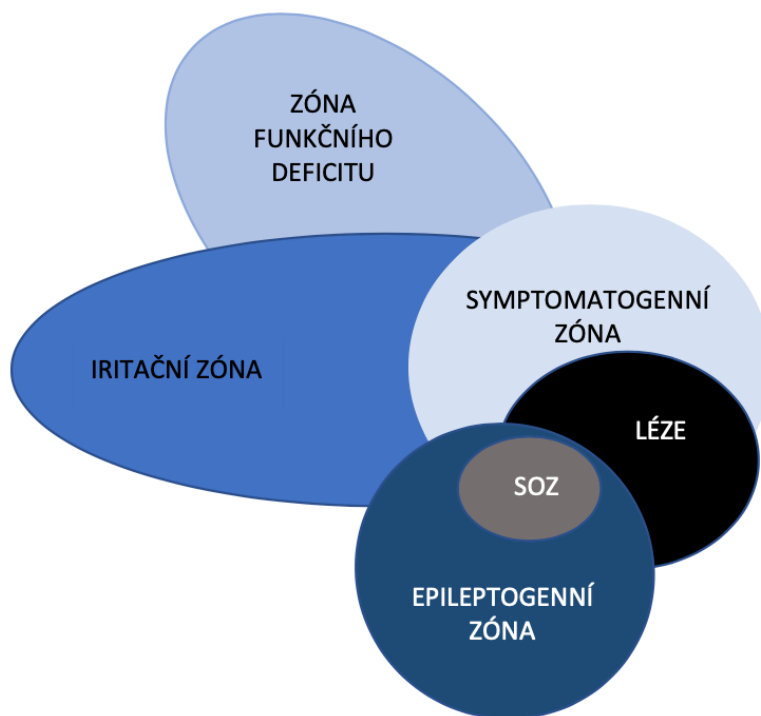
Epileptogenní zóna (EZ) – oblast mozku, jejíž odstranění nebo odpojení je nezbytné k vymizení záchvatů.

Epileptogenní léze – makroskopická oblast, která je zodpovědná za vznik záchvatů.

Symptomatogenní zóna – oblast, jejíž aktivace způsobuje vnější projevy záchvatu.

Zóna funkčního deficitu – oblast zodpovědná za neepileptickou interiktální dysfunkci.

Elokventní kůra – oblast přímo zodpovědná za významnou kognitivní funkci jako je např. motorika, řeč, zrak, sluch, atd. [7]

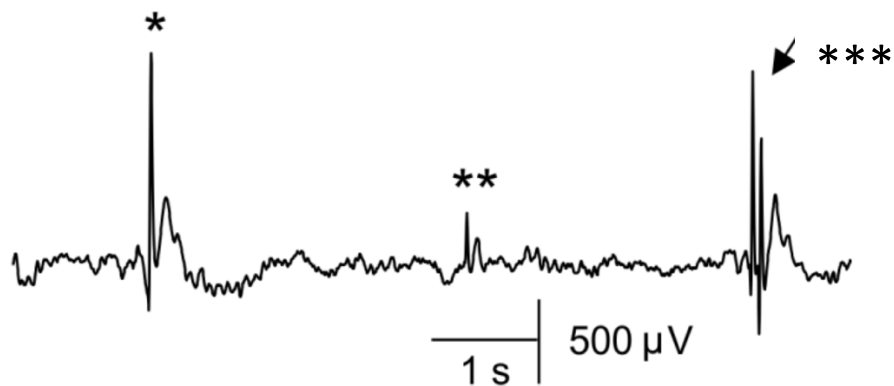


Obrázek 2: Koncept epileptických zón a sítí. Upraveno z [8].

1.2.1. Iritační zóna

Iritační zóna je síť vzájemně propojených skupin asynchronně generujících interiktální (mezizáchvatovou) epileptiformní aktivitu. Iritační zóna je rozsáhlejší než zóna epileptogenní, částečně nebo úplně se s ní překrývá a může zasahovat i do vzdálených oblastí mozku. Typická interiktální aktivita je komplex hrot-vlna (spike-wave complex), která je též nazývána jako interiktální epileptiformní výboj (IED – interictal epileptiform discharges). IED (Obrázek 3) je charakterizován jako ostrý transient trvající 20-70 ms s amplitudou 0.1–1 mV, který je často následován pomalou vlnou (0.1-0.5 s). IED mohou být generovány z více zdrojů a následně se šířit do rozsáhlejších oblastí. [9, 10]

Iritační zóna je schopna generovat a šířit tyto výboje, ovšem ve většině případů není schopna spouštět záchvat. Role IED doposud nebyla zcela objasněna. IED mohou plnit stabilizační roli ve více iritabilní tkáni s vyšší náchylností ke vzniku či šíření záchvatů [10]. Maximální výskyt IED lze tedy očekávat v místech překrývajících SOZ [11].



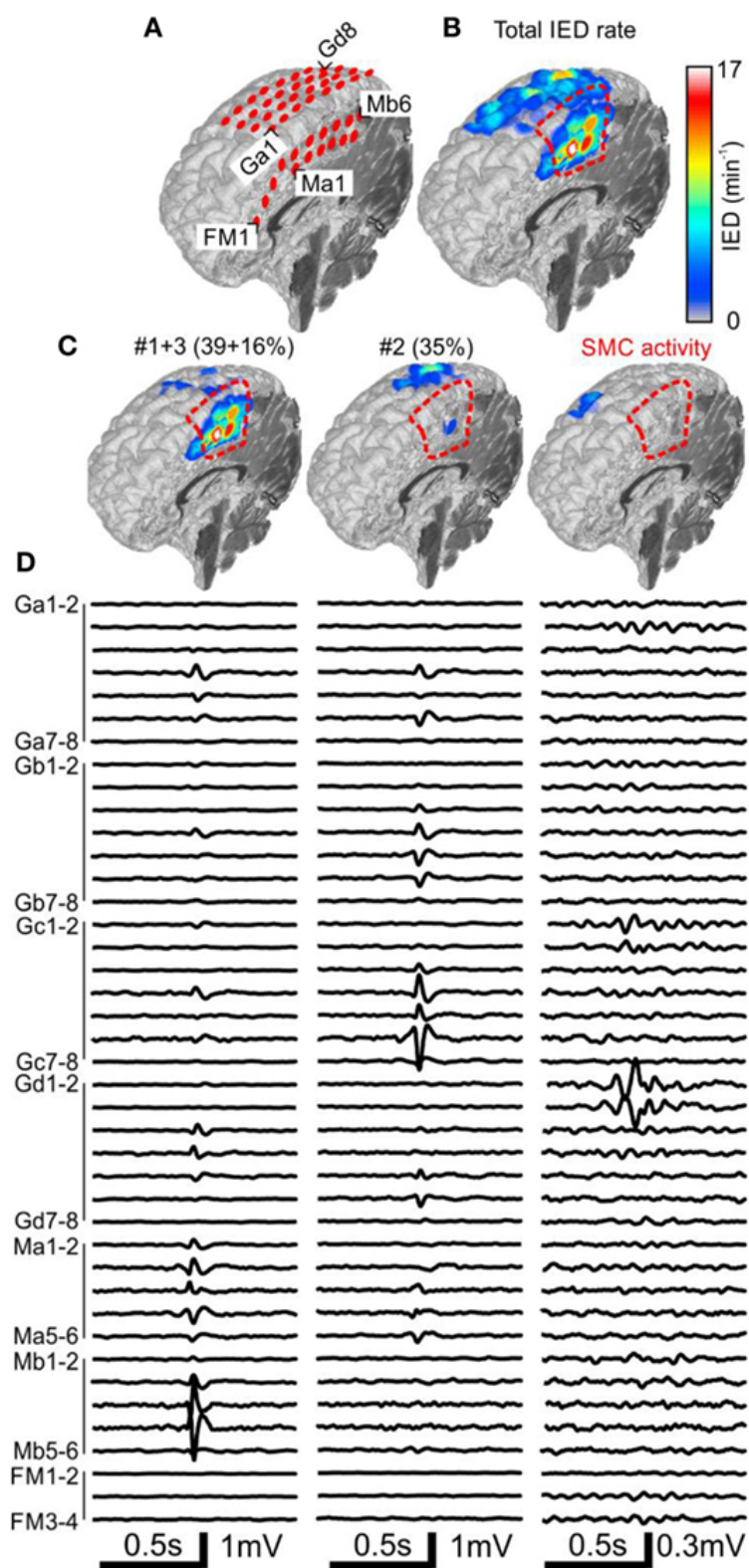
Obrázek 3: IED, tj. interiktální epileptiformní výboj. Převzato z [12].

(*) výboj s vysokou amplitudou; (**) výboj s nízkou amplitudou; (***) mnohočetný výboj.

V případě, kdy se rytmizují IED po dobu alespoň 10s s výskytem > 1 IED/s, je vzorec popisován jako repetitivní výboj – Repetitive epileptiform discharges (REDs) [9, 10]. Dle [13] se REDs typicky vyskytují interiktálně kratších epizodách, ale typicky u FCD IIb lze pozorovat i kontinuální vzorec.

Iritační zóna je modulární povahy, tedy distribuce IED není zcela náhodná. Tato zóna se skládá z menších podoblastí, tzv. klastrů [9, 12]. Každý klastr může mít jiný patofyziologický a klinický význam. Každá nezávislá podoblast je schopna generovat specifické IED s typickou trajektorií a každá podoblast se liší rozsahem generované aktivity IED.

Koncept epileptických zón předpokládá užší vztah mezi IZ a EZ. Na základě pooperačních výsledků pacientů po resekci celé IZ bylo prokázáno, že tento postup zvyšuje šanci na vymizení záchvatů [9]. Proto ne všechny části IZ jsou nutně epileptogenní. Funkční stratifikace iritační zóny zvyšuje diagnostický výnos intrakraniálních vyšetření s potenciálem lépe vymezit epileptogenní zónu a tím zlepšit výsledky chirurgické léčby neokortikální epilepsie. Komplexnost a modularita uspořádání IZ je dobře viditelná na obrázku analýzy prostorové distribuce IED (Obrázek 4). [9, 14]



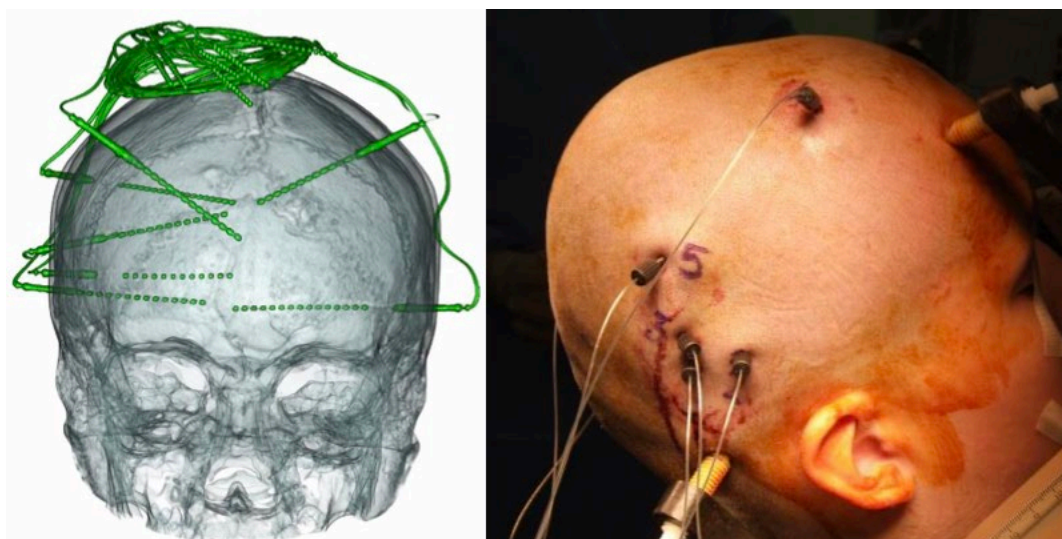
Obrázek 4: Analýza prostorové distribuce IED. Převzato z [9].

MRI 3D rekonstrukce umístění elektrod-(A) ukazuje prostorovou distribuci všech detekovaných IED-(B). Distribuce IED detekovaná ve třech hlavních klastrech (C, D). [9]

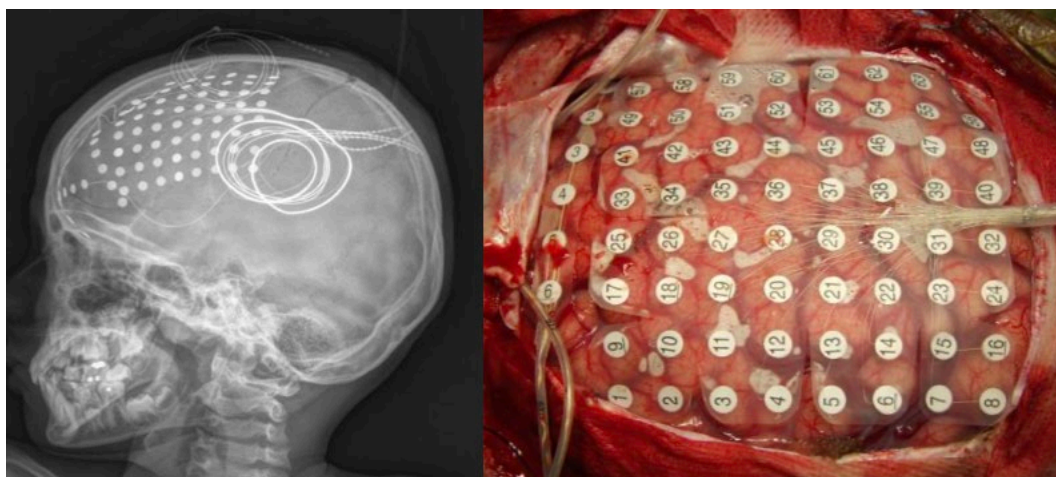
1.3. Intrakraniální EEG

K invazivnímu intrakraniálnímu měření EEG (iEEG) se přistupuje jen u malého procenta farmakorezistentních pacientů, kteří jsou kandidáty epileptochirurgického programu a u nichž zobrazovací metody neprokázali přesnou hranici epileptogenní zóny – EEG, HD-EEG, MRI, FDG-PET, SISCOM, DTI, MEG aj. [14].

Pro snímání mozkové aktivity iEEG existují dva základní invazivní přístupy – intracerebrální a subdurální. Intracerebrální přístup (Obrázek 5) využívá stereotaktické vnoření elektrod přímo do mozkové tkáně přes návrtvy v lebce – SEEG. Podle [14] je výhodou SEEG přístupu možnost monitorace i hlubokých mozkových struktur. Subdurální přístup (Obrázek 6) neboli ECoG (elektrokortikografie) využívá elektrody uspořádané ve formě mřížek či pruhů. Subdurální přístup vyžaduje kraniotomii a elektrody jsou kladeny na povrch mozku. Elektrody jsou ve formě silikonových pásků – stripů nebo polí elektrod – gridů. Implantace ECoG elektrod nese větší riziko komplikací a neumožňuje mapování kůry na dně gridů a hlubokých struktur, nicméně má své výhody při mapování v centrální oblasti. ECoG prostorově snímá větší objem pod elektrodou, naopak SEEG je detailnější a snímá aktivitu okolní tkáně. [14]



Obrázek 5: SEEG, intracerebrální přístup, hloubkově zavedené elektrody. Převzato z [15].



Obrázek 6: ECoG, subdurální přístup, použití gridu. Převzato z [15].

Monitorace iEEG probíhá kontinuálně v režimu 24/7. Snímání v současnosti probíhá až na 256 kanálech v časovém horizontu dnů až jednotek týdnů. Pacient je při vědomí. Největší klinický význam má zejména záchyt epileptického záchvatu a abnormní interiktální aktivity. Monitorace probíhá na specializovaném oddělení v nemocnici, kdy je pořizován ještě přídatný video záznam pacienta, pro zachycení sémiologie záchvatu. [15]

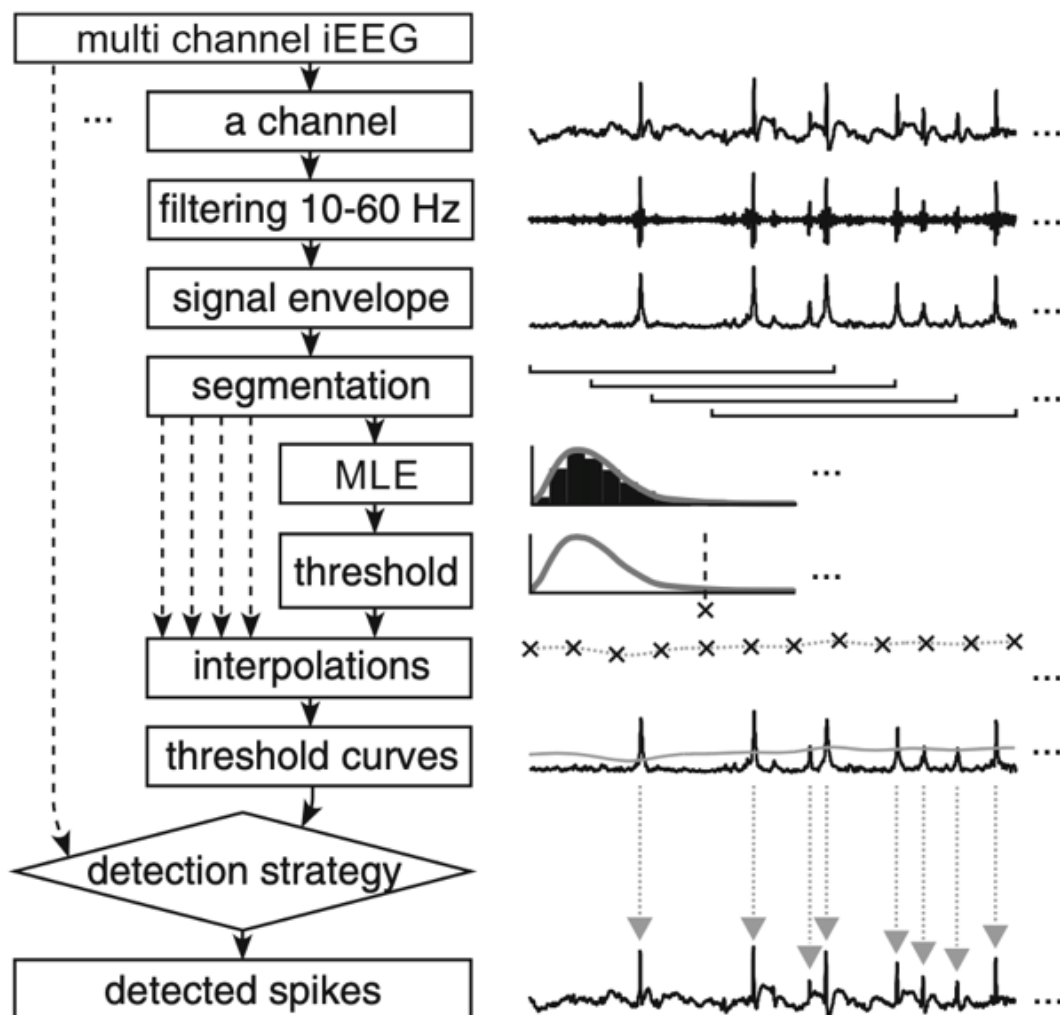
1.4. Kvantitativní hodnocení IED

K separaci nezávislých IED populací byl již publikován algoritmus, který se skládá z následujících hlavních částí: detekce IED, rozpoznání a extrakce vzorců prostorové propagace, klastrování IED událostí a kvantitativní analýzy [9].

1.4.1. Detekce IED

Pro detekci IED byl publikován robustní detekční algoritmus (Obrázek 7) [13]. Jednotlivé kanály EEG záznamu projdou filtry horní a dolní propusti v pásmu 10-60 Hz. Na filtraci se používá Chebyshevův filtr typu II 8. řádu. Pro odstranění síťového rušení a vyšších harmonických složek signálu jsou použity notch biquad filtry se dvěma póly na kružnici z-roviny o poloměru 0,985. V dalším kroku dochází k výpočtu obálky pomocí absolutní Hilbertovy transformace, poté proběhne segmentace signálu v 5s intervalech s 80% překryvem. Pro každý takto vybraný úsek se spočte histogram hodnot obálky signálu a pomocí maximální věrohodnosti MLE (Maximum likelihood estimation) se odhadnou parametry lognormální distribuce.

Odhad distribuce adaptivně reflektuje aktivitu pozadí a pomocí statistických parametrů je definován práh odlehklých hodnot – detekční práh. Následně dochází k interpolaci prahových hodnot na křivku. Pokud dojde k překročení této křivky obálkou signálu, je v lokálním maximu detekován IED [10, 17].



Obrázek 7: Schéma detekčního algoritmu. Převzato z [13].

Každý jednotlivý kanál EEG projde filtry horní a dolní propusti v pásmu 10-60 Hz pomocí Chebyshevova filtru typu II 8. řádu. Dalším krokem je odstranění síťového rušení a vyšších harmonických složek signálu za použití notch biquad filtrů se dvěma póly na kružnici z roviny o poloměru 0,985. Dále se pomocí Hilbertovy transformace vypočte obálka signálu a s takto upraveným signálem dojde k segmentaci signálu v 5 s intervalech s 80% překryvem. Pro každý segmentovaný úsek se spočte obálka signálu, pomocí MLE dojde k odhadu parametrů lognormální distribuce. Pomocí statistických parametrů je definován detekční práh. V dalším kroku podle [13] dojde k interpolaci prahových hodnot na křivku. Při překročení této křivky obálkou signálu je v lokálním maximu detekován IED. [13]

1.4.2. Klastrování

Detekované IED napříč kanály, které mají od sebe mezikanálový časový rozestup <5 ms, jsou slučovány do událostí se zápisem v matici **S** (Obrázek 8C). Každý řádek matice odpovídá jednomu snímanému kanálu. Matice **S** ukazuje hodnoty maximální amplitudy obálky nad pozadím. Matice **Q** se stejnou hodnotí nese informaci o tom, zda v daném kanálu byl (1) nebo nebyl (0) detekován výboj (Obrázek 8F) [9].

V části algoritmu, kde dochází k rozdělení výbojů do klastrů, je použita analýza hlavních komponent (PCA), která slouží k získání opakovaně se vyskytujících IED událostí s podobnými vlastnostmi prostorové propagace. PCA se aplikuje na matici **S** k získání hlavních komponent. Vlastní čísla každé hlavní komponenty definují její příspěvek ke všem událostem IED. Následně probíhá korelace sloupců matice **S** s vlastními vektory reprezentující opakující se profily IED. Do klastrů se poté přiřazují ID události s největší podobností k vlastním vektorům. Tento proces se rekurzivně opakuje pro události, které v předchozí iteraci nebyly zařazeny (Obrázek 8D, E). Přiřazení událostí je stejné pro matice **S** a **Q**. [9]

1.4.3. Kvantitativní analýza a vizuální hodnocení

Vstupem pro další analýzu jsou napočítané matice **Q** a **S**. Součet matice **Q** v řádcích definuje celkovou četnost IED pro každý kanál a klustr (Obrázek 8G). Pomocí algoritmu k-means jsou tyto kanály rozděleny na ty, kde byla zaznamenána epileptogenní aktivita (high IED rate) nebo kde byla zaznamenána aktivita pozadí (low IED rate) [9]. O tomto hovoříme jako o kvantitativním popisu funkční organizace iritační zóny. Na základě kvantitativního popisu jsou definovány tyto vlastnosti – klustr, prostorový profil klastru, aktivita klastru a frekvence IED klastru [9].

klustr – Označuje oblast iritační zóny, která generuje jednotypové, tzv. single-type IED události.

prostorový profil klastru – Je určen kanály, v nichž vznikají a do kterých se šíří single-type IED události.

aktivita klastru – Definuje procentuální podíl IED událostí daného klastru ku celkovému počtu IED událostí.

frekvence výskytu IED klastru – Určuje průměrný výskyt IED v klastru. Je vypočten jako počet IED v klastru za minutu.

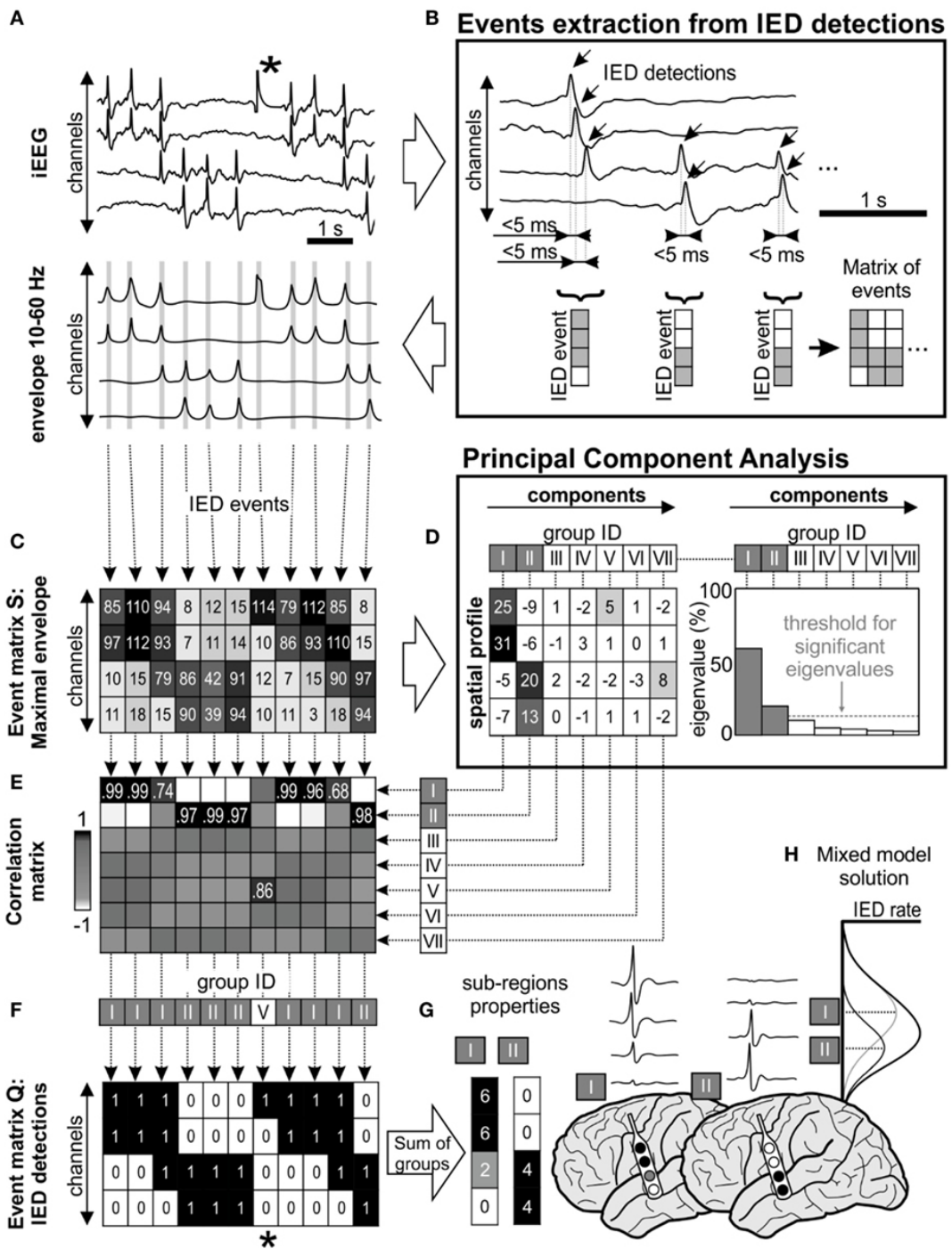
Následně se analyzuje průměrný grafoelement dané události. Musí následovat kontrola záznamu, aby nedošlo k mylné interpretaci fyziologické aktivity jako epileptické [9].

1.5. Epileptochirurgie

Epileptochirurgie, neboli chirurgická léčba epilepsie, je pojmenování pro množství operačních výkonů, které mají za cíl zmírnění či eliminaci epileptických záchvatů u pacientů s farmakorezistentní epilepsií [16]. Epileptochirurgie ovšem nepřináší univerzální řešení pro všechny druhy farmakorezistentní epilepsie. Tento léčebný postup je vhodný pouze pro pacienty s fokální epilepsií [16].

Vlastnímu epileptochirurgickému zákroku předchází řada vyšetření. Cílem těchto vyšetření je přesně vymezit epileptogenní tkáň a zjistit, zda lze u daného pacienta provést zákrok bez trvalých kognitivních deficitů. Výsledkem vyšetření je zhodnocení rizika komplikací a šance na pooperační bezzáchvatovost. Po sadě neurozobrazovacích, elektrofyziologických a neuropsychologických vyšetření dojde tedy k výslednému resumé a zhodnocení možných rizik [16].

Epileptochirurgický zákrok v ideálním případě vede k úplné resekci nebo odpojení EZ bez toho, aniž by došlo ke způsobení trvalých neurologických či neuropsychologických poruch. Tyto zákroky se dělí na dva typy – kurativní a paliativní. Kurativní epileptochirurgický zákrok je prováděný za účelem vyléčení epilepsie resekci dané části mozkové tkáně, která nese odpovědnost za vznik záchvatů, nebo se usiluje o zabránění šíření patologické elektrické aktivity. Paliativní typ zákroku je určen pro ty pacienty, u kterých není možné podstoupit kurativní zákrok. U pacientů s paliativním typem je cílem snížit frekvenci záchvatů nebo alespoň snížit dopad záchvatů na kvalitu pacientova života [16].



Obrázek 8: Schéma klastrovacího algoritmu. Převzato z [9].

(A, B) Detekce IED a jeho špičky v amplitudové obálce; (C) zápis maximální amplitudy obálky nad pozadím během události matice S. (D, E) rozložení matice S pomocí PCA a přiřazení sloupců matice S ke komponentám dle největší korelace; (F) přiřazení jednotlivých sloupců do klastrů a přepis událostí do matice Q; (G) definice váženého kvantitativního hodnocení IED v rámci klastru - vypočítané součtem sloupců matice Q; (H) aktivní oblast klastru [9].

1.5.1. Klasifikace úspěšnosti zákroku

Pro určení úspěšnosti zákroku se užívá tzv. Engelova stupnice navržená neurologem Jerome Engelem [19, 20]. Úspěšnost zákroku je definována čtyřmi třídami, které se dále dělí do několika podtříd. První třída, tedy Engel I, popisuje stav, kdy pacient je po operaci bez záchvatů. Druhá a třetí třída popisují zlepšení pacientova stavu a výraznou redukci jeho záchvatů. Čtvrtá třída klasifikuje stav, kdy u pacienta i po zákroku přetrvávají záchvaty. Tato klasifikace je blíže popsána v Tabulka 3.

V roce 2001 byla Mezinárodní ligu proti epilepsii (ILAE) navržená nová rozšiřující stupnice, která již neobsahuje relativní a subjektivní termíny [18]. Tato stupnice dělí pooperační výsledky do 6 tříd. Třídy 1, 2 a 3 jsou zaměřeny na možnou četnost záchvatů po zákroku. Následující třídy 4, 5 a 6 se týkají změn oproti předoperačnímu stavu pacienta. Přesnější definice těchto tříd je napsána v Tabulka 2: ILAE (International League Against Epilepsy) klasifikace záchvatů.

Tabulka 2: ILAE (International League Against Epilepsy) klasifikace záchvatů.

Třída 1	Zcela bez záchvatů; žádné aury 1a – stejné hodnocení, ale po celou dobu od operace
Třída 2	Pouze aury; žádné jiné záchvaty
Třída 3	Jeden až tři záchvatové dny za rok; +/- aury
Třída 4	Čtyři záchvatové dny za rok nebo snížení počtu záchvatových dnů oproti předoperačnímu stavu o 50 % a více; +/- aury
Třída 5	Snížení počtu záchvatových dnů o méně než 50 % až po nárůst záchvatových dnů oproti jejich předoperačnímu počtu o 100 %; +/- aury
Třída 6	Nárůst záchvatových dnů oproti jejich předoperačnímu počtu o více než 100 %; +/- aury

Tabulka 3: Klasifikace pooperačního výsledku podle Engela.

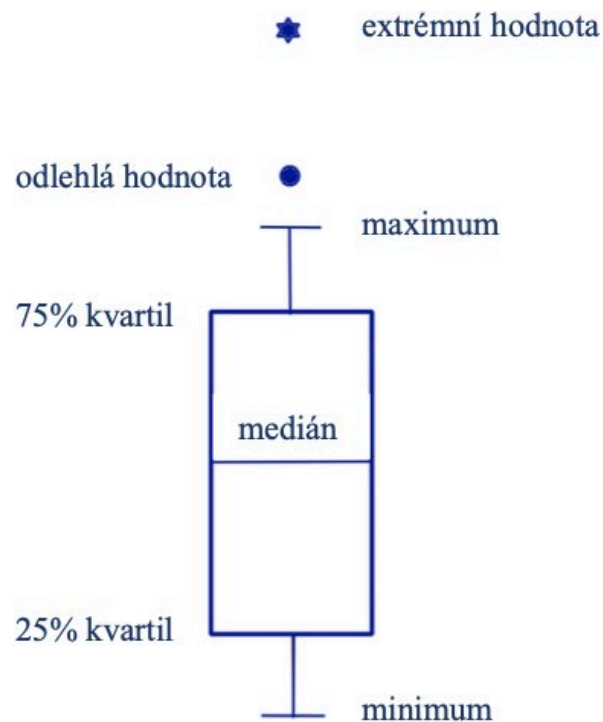
Třída I: Bez záchvatu	A	od operace zcela bez záchvatů
	B	od operace jen aury
	C	několik pooperačních záchvatů, ale nyní bez záchvatů alespoň 2 roky
	D	atypické generalizované záchvaty jen při vysazování medikace
Třída II: Řídké záchvaty „téměř bez záchvatů“	A	zpočátku bez záchvatu, ale nyní s řídkými záchvaty
	B	od operace řídké záchvaty
	C	po operaci záchvaty častější než řídké, ale nyní alespoň 2 roky řídké
	D	pouze noční záchvaty, které neovlivňují kvalitu života
Třída III: Užitečné zrychlení	A	užitečné snížení frekvence záchvatů
	B	dlouhá období bez záchvatů (delší než polovina období sledování, které však není kratší než 2 roky)
Třída IV: Žádné užitečné zlepšení	A	významné snížení počtu záchvatů
	B	žádná hodnotitelná změna
	C	záchvaty jsou horší

1.6. Statistické testy

Statistické testy se rozdělují na parametrické a neparametrické testy. Parametrické testy vyžadují předpoklad o typu rozdělení testovaných dat [19]. Pro neparametrické testy není nutné znát parametry a rozdělení dat. Neparametrické testy mají ovšem menší schopnost zamítnutí hypotézy, pokud není správná [19].

K analýze signálu v této práci je využit Wilcoxonův test pro dva výběry, který patří do skupiny neparametrických testů. Wilcoxonův dvouvýběrový test, jiným názvem Mann-Whitney U-test, slouží k porovnání hodnot mediánů dvou nezávislých skupin dat. Principem tohoto testu je přiřazení ohodnocení všem pozorováním podle jejich pořadí od nejmenšího k největšímu. Součet ohodnocení je možné vypočítat pak zvlášť v každé skupině dat.[20]

K vykreslení a analýze výsledků statistického testu budou využity box ploty, tzn. krabicové grafy. Krabicové grafy nepředpokládají normální rozdělení dat [21]. Z krabicových grafů se dá vyčíst variabilita a symetrie zkoumaných dat [21]. Velmi dobře zachycují přítomnost tzv. outlierů, tedy odlehlých či extrémních hodnot. Odlehlé hodnoty leží mezi vnitřními a vnějšími hradbami grafu. Za vnějšími hradbami leží extrémní hodnoty.



Obrázek 9: Krabicový graf.

METODIKA

2.1. Sběr dat

Pro tuto práci byla použita data 66 iEEG záznamů pacientů, kteří podstoupili léčbu v rámci epileptochirurgického programu ve Fakultní nemocnici v Motole.

Pro potřeby práce byly použity záznamy od 47 pacientů, jejichž epilepsie byla způsobena fokální kortikální dysplazií typu I a II – 21 pacientů FCD I a 26 pacientů FCD II, z toho 20 žen a 27 mužů. Jedním z kritérií výběru byla dostupnost úseků záznamu z druhého monitorovacího dne (bdění: 9.-12. hodina) a navazující noci (spánek: 1.-4. hodina), kdy odstup od předcházejícího záchvatu byl větší než 4 hodiny a následného záchvatu menší než hodina. V tabulce (Tabulka 4) je uveden seznam pacientů se základními klinickými údaji.

2.2. Testované hypotézy

Pro posouzení souvislostí některých zdrojů abnormální epileptiformní aktivity s epileptogenní zónou a podtypem FCD chceme analyzovat frekvenci výskytu interiktálních epileptiformních výbojů (IED). Chceme navrhnout a vyhodnotit parametry IED, které pro daný soubor pacientů budou vykazovat nejsignifikantnější rozdíly mezi podtypy FCD I a II. Tím pomoci k bližšímu popisu iritační zóny ve vztahu k podtypu FCD. Pro tuto analýzu byly stanoveny následující hypotézy:

- **H1:** Mění se frekvence výskytu IED v závislosti na cirkadiánních rytmech (spánek/bdění)?
- **H2:** Mění se frekvence výskytu IED v závislosti na cirkadiánních rytmech (spánek/bdění) a podtypu FCD (I/II)?
- **H3:** Liší se frekvence výskytu IED mezi FCD I a FCD II?
- **H4:** V rámci sub-regionální organizace iritační zóny, vykazuje první klastr stejné charakteristiky definované hypotézami H1-3?
- **H5:** V rámci sub-regionální organizace iritační zóny, vykazuje výskyt IED v prvním klastru rozdílné fluktuace mezi FCD I a FCD II?

Párovým testem byly posuzovány rozdíly mezi denními a nočními záznamy, pro skupiny pacientů s FCD typu I a FCD typu II.

Tabulka 4: Pacienti podtypů FCD I a FCD II. Přehled vybraných dat.

identifikátor	Podtyp FCD	Věk	Pohlaví	Doba trvání epilepsie	ENGEL	Typ elektrod
P033	Ib	24	f	14	I	kombinace
P060	Ib	66	m	40	I	SEEG
P063	Ib	52	f	33	I	SEEG
P068	Ia	38	m	22	IV	SEEG
P078	Ia	39	m	29	IV	SEEG
P079	Ia	39	f	24	I	SEEG
P084	Ib	10	m	9	I	SEEG
P097	Ib	35	m	34	I	SEEG
P110	Ib	27	f	8	I	SEEG
P127	Ic	12	m	6	I	SEEG
P133	Ia	14	f	10	I	SEEG
P143	Ia	17	m	6	I	SEEG
P155	Ia	27	m	12	I	SEEG
P170	Ia	51	m	31	III	SEEG
P177	Ia	20	m	18	I	SEEG
P179	Ia	20	f	4	III	SEEG
P183	Ia	19	m	5	IV	SEEG
P188	Ia	6	f	5	I	SEEG
P193	Ic	49	f	20	III	SEEG
P222	Ia	27	f	14	I	SEEG
1812938	Ia	27	f	14	---	SEEG
P005	IIa	26	m	20	III	SEEG
P012	IIb	49	f	35	III	ECoG
P017	IIb	24	m	19	I	SEEG
P030	IIb	25	f	23	III	SEEG
P036	IIb	54	f	37	I	ECoG
P038	IIb	42	m	36	I	ECoG
P046	IIa	14	m	14	I	SEEG
P066	IIb	42	f	29	I	SEEG
P074	IIa	40	m	30	II	SEEG
P075	IIb	19	m	14	IV	kombinace
P087	IIb	38	f	33	III	kombinace
P119	IIb	42	m	36	I	kombinace
P125	IIb	17	m	14	IV	SEEG
P126	IIb	24	m	14	I	SEEG
P144	IIb	58	m	48	I	SEEG
P147	IIb	33	f	32	I	SEEG
P150	IIb	15	f	6	I	SEEG
P160	IIb	37	m	30	I	SEEG
P162	IIb	46	f	31	I	SEEG
P163	IIb	6	m	5	I	SEEG
P165	IIb	37	m	36	I	SEEG
P176	IIb	21	f	14	I	SEEG
P185	IIb	35	f	35	I	SEEG
P186	IIb	9	m	7	I	SEEG
P198	IIb	11	m	8	I	SEEG
P209	IIb	28	m	21	I	SEEG

2.3. Kvantifikace výskytu IED

2.3.1. Frekvence výskytu IED

Průměrná frekvence výskytu IED je spočtena celkovým výskytem výbojů za sledovaný čas. Jednotlivé detekce byly ukládány v matici \mathbf{Q} , kde jednotlivé řádky reprezentovaly kanály a sloupce události (současný výboj ve více kanálech), (kapitola 1.4.2 a 1.4.3). Pro každý detekovaný IED byla stanovena jeho statistická váha, kterou detekční algoritmus stanovil dle kumulativní distribuční funkce (0-100 %) při odhadu distribuce aktivity pozadí, matice \mathbf{MW} . Pro další analýzu byly použity pouze kanály, v nichž se nevyskytovaly artefakty a svou četností IED výrazně převyšovali aktivitu pozadí (dle k-means segmentace). Během procesu klastrování IED [9] a vizuální kontroly byly vyřazeny falešně pozitivní detekce. Tato vstupní data byla předpočítána a poskytnuta vedoucím práce dle publikací [9, 13]. Pro další analýzu tedy zůstaly pouze očištěné, redukované matice \mathbf{Q} a \mathbf{MW} .

Frekvence výskytu IED (IED) je počítána jako vážený součet detekovaných výbojů za čas záznamu a jeho průměr přes všechny kanály:

$$IED = \frac{1}{N} \sum_{ch=1}^N \frac{\sum_t Q(t, ch) \cdot MW(t, ch)}{T},$$

kde t značí čas události, ch kanál iEEG a T je celková doba hodnoceného záznamu v minutách.

Frekvence výskytu IED byla vypočítána pro celkové záznamy a poté analogicky zvlášť pro úseky spánku a bdění. V rámci sub-regionální organizace iritační zóny [9], byla hodnocena frekvence výskytu IED samostatně pouze pro nejvýznamnější zdroj výbojů, první klastr (C_1) (blíže v kapitole 1.4.2). Pro ně byla opět vypočítána frekvence výskytu IED stejným způsobem pro události $t \in C_1$. Tímto způsobem byly parametrizovány záznamy všech pacientů.

2.3.2. Dynamika klastru

Jedním z cílů práce bylo zjištění, zdali výskyt IED událostí je v čase rovnoměrný nebo se události vyskytují v nakupeních. Variabilita časového rozestupu mezi událostmi pak popisuje tyto změny. Aby výsledky nebyly zkresleny výskytem IED pocházejícím z různých klastrů, byla dynamická analýza provedena pouze na prvním klastru C_1 . (kapitola 1.4.2).

Pro každý detekovaný IED v matici \mathbf{Q} existuje přesný časový údaj absolutního času v datenum formátu, matice \mathbf{MTABS} . Multikanálová IED událost $\mathbf{Q}(t)$, sloupec matice \mathbf{Q} , reprezentuje současně detekované (propagované) IED šířící se napříč kanály s rozestupem <5 ms. Pro definici časové značky IED události byla použita časová značka prvního IED v rámci události, tj. $t_{evt} = \min \{MTABS(t)\}$. Rozestup mezi událostmi je dán prostou diferencí $\Delta_{evt}(n) = t_{evt}(n+1) - t_{evt}(n)$.

Pro stanovení variability nalezených rozestupů mezi IED událostmi byly využity následující parametry – medián a interkvartilový interval (IQR). Medián odpovídá hodnotě druhého kvartilu (Q_2), tedy 50 % v počtu hodnot rozestupů. IQR odpovídá rozdílu třetího (Q_3) a prvního (Q_1) kvartilu hodnot rozestupů mezi IED událostmi.

U rozestupů mezi IED událostmi nepředpokládáme normální distribuci a data mohou být přirozeně vychýlená. Medián a IQR jsou proto vhodné k popisu neparametrických distribucí.

2.4. Wilcoxonův dvouvýběrový test

Ke statistickému porovnávání frekvence výskytu IED a dynamických parametrů rozestupu mezi IED v závislosti na cirkadiálních rytmech a typu FCD byl použit párový neparametrický Wilcoxonův test, též známý jako Mann-Whitney U - test. Pro tento test byla v programu MATLAB využita funkce *ranksum*. Hladina významnosti byla standardně zvolena $p=0,05$.

Wilcoxonův dvouvýběrový test je zobecněním následujícího vzorce:

$$U_1 = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - T_1$$
$$U_2 = n_1 n_2 + \frac{n_2(n_2 + 1)}{2} - T_2$$

n_1 ... označuje počet prvků prvního výběru

n_2 ... označuje počet prvků druhého výběru

T_1 ... součet pořadí prvků prvního výběru

T_2 ... součet pořadí prvků druhého výběru

Pokud $\min(U_1, U_2)$ je menší nebo rovno zvolené hladině významnosti, tak je mezi dvěma výběry signifikantní rozdíl.

Výsledky budou v následujících kapitolách uváděny ve formě: *střední hodnota* \pm *směrodatná odchylka (medián)*

VÝSLEDKY

V této práci byla pro porovnání frekvence výskytu IED v závislosti na cirkadiánním rytmu a podtypu FCD kvantifikována průměrná frekvence výskytu IED a variabilita jednotlivých IED událostí. Cílem bylo navrhnout a otestovat parametry popisující dynamiku klastru. Pro otestování frekvence výskytu IED a dynamiky klastru bylo stanoveno pět hypotéz (kapitola 2.2). Nejprve pro závislost frekvence výskytu IED na cirkadiánním rytmu a poté na podtypu FCD. Toto bylo následně v rámci sub-regionální organizace iritační zóny vyhodnoceno i pro události patřící pouze do prvního klastru. Poslední hypotéza se věnuje přímo dynamice klastru a variabilitě IED událostí přiřazených do prvního klastru.

3.1. Frekvence výskytu IED

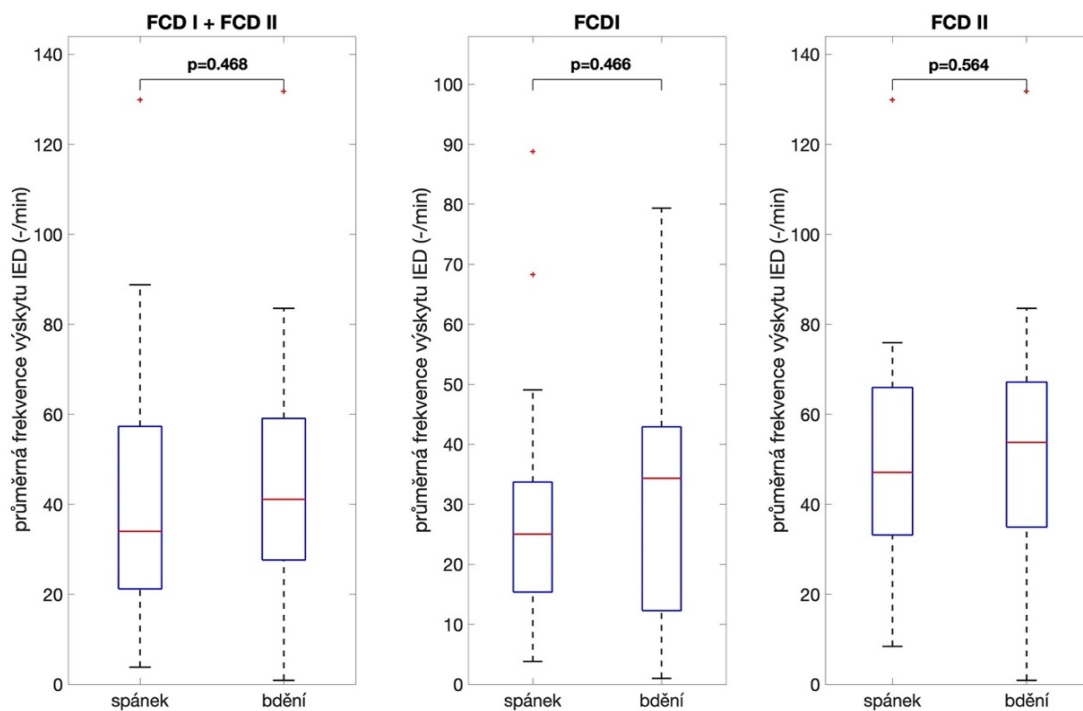
3.1.1. Frekvence IED v závislosti na cirkadiánních rytmech

Frekvence výskytu IED byla vyhodnocena v závislosti na cirkadiánních rytmech. Epizody spánku a bdění byly porovnávány pro všechny pacienty s oběma podtypy FCD (I+II) a samostatně pro typ I a II. Průměrná frekvence výskytu IED je srovnatelná v bdění ($42,4 \pm 26,5$ ($41,1$) min^{-1}) i spánku ($40,2 \pm 25,0$ ($34,0$) min^{-1}) ($p=0,542$, U-test). U jednotlivých typů FCD nebyl pozorován rozdíl, viz Tabulka 5 a Obrázek 10.

Hypotézy (H1) a (H2) týkající se změn frekvencí výskytu IED v závislosti na cirkadiánních rytmech pro všechny pacienty s oběma podtypy FCD (I+II) a samostatně pro typ I a II jsou zamítnuty.

Tabulka 5: Závislost frekvence IED na cirkadiánních rytmech.

spánek vs. bdění	Wilcoxonův dvouvýběrový test (p)	Průměrná frekvence výskytu IED (-/min)	
		Spánek $\mu \pm \sigma$ (<i>median</i>)	Bdění $\mu \pm \sigma$ (<i>median</i>)
FCD I+FCD II	0,468	$40,2 \pm 25,0$ (34,0)	$42,4 \pm 26,5$ (41,1)
FCD I	0,466	$28,6 \pm 20,2$ (25,0)	$30,6 \pm 21,3$ (34,3)
FCD II	0,564	$49,5 \pm 24,9$ (47,1)	$52,0 \pm 26,8$ (53,8)



Obrázek 10: Krabicové grafy závislosti frekvence výskytu IED na cirkadiánních rytmech. Výsledné hodnoty U-testu ukazují, že není statisticky signifikantní rozdíl mezi vybranými distribucemi ($p > 0,05$).

3.1.2. Frekvence IED v závislosti na podtypu FCD

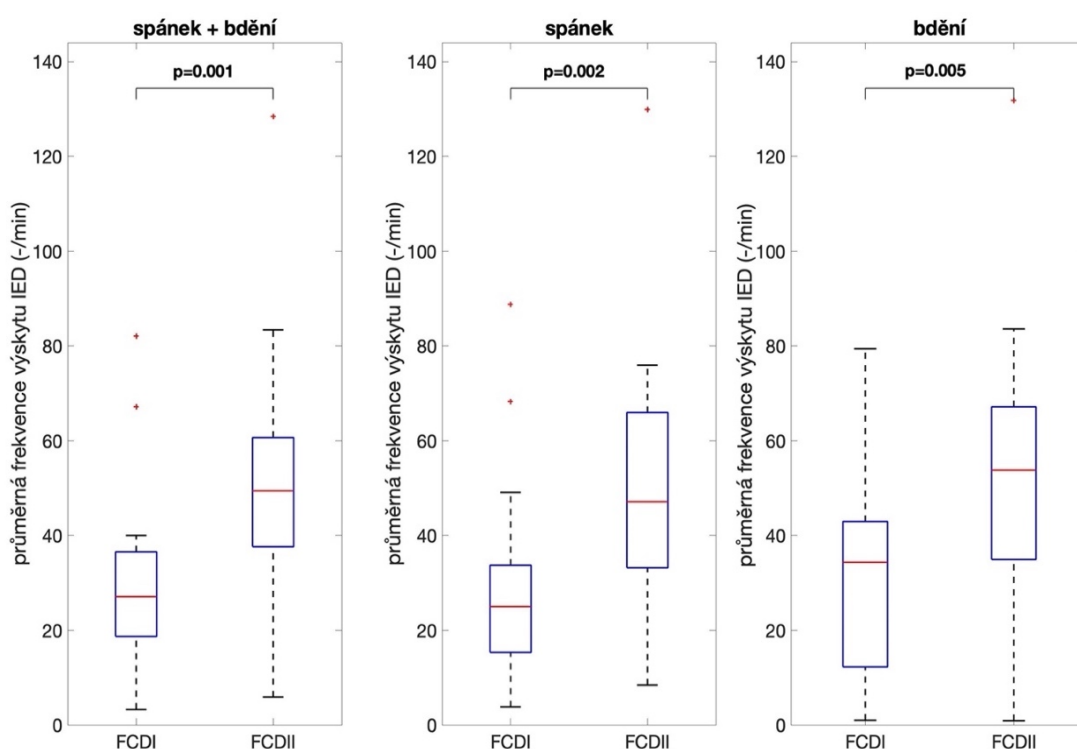
Pro porovnání rozdílu mezi podtypy FCD I a FCD II byla zjištěna četnost IED v závislosti na cirkadiánních rytmech.

Hodnoty průměrné frekvence výskytu IED jsou statisticky větší pro skupinu pacientů FCD typu II ($49,5 \pm 24,9$ ($47,1$) min^{-1}) oproti pacientům FCD typu I ($28,6 \pm 20,2$ ($25,0$) min^{-1}) ($p=0,002$, U-test). Statistický rozdíl byl největší pro kombinaci analýzy záznamů pro spánek+bdění, nicméně významný statistický rozdíl byl pozorován i pro úseky bdění a spánku samostatně ($p < 0,005$), viz Tabulka 6 a Obrázek 11.

Hypotéza (H3) o významných rozdílech frekvence výskytu IED mezi podtypy FCD I a FCD II je potvrzena.

Tabulka 6: Výsledné hodnoty testů pro zhodnocení závislosti frekvence výskytu IED na podtypu FCD.

FCD I vs. FCD II	Wilcoxonův dvouvýběrový test (<i>p</i>)	Průměrná frekvence výskytu IED (-/min)	
		FCD I $\mu \pm \sigma$ (<i>median</i>)	FCD II $\mu \pm \sigma$ (<i>median</i>)
spánek + bdění	0,001	29,1 ± 19,0 (27,1)	50,2 ± 24,6 (49,4)
spánek	0,002	28,6 ± 20,2 (25,0)	49,5 ± 24,9 (47,1)
bdění	0,005	30,6 ± 21,3 (34,3)	52,0 ± 26,8 (53,8)



Obrázek 11: Grafy závislosti frekvence výskytu IED na podtypu FCD I a FCD II.

V jednotlivých krabicových grafech jsou znázorněny distribuce skupin dat FCD I a FCD II v různých časových intervalech. Výsledky testů ukazují, že mezi těmito distribucemi existuje signifikantní rozdíl ($p < 0,05$) a že u skupiny pacientů podtypu FCD I jsou průměrné frekvence výskytu IED výrazně menší pro všechny epizody záznamu oproti pacientům podtypu FCD II.

3.2. Frekvence výskytu IED nejvýznamnějšího zdroje

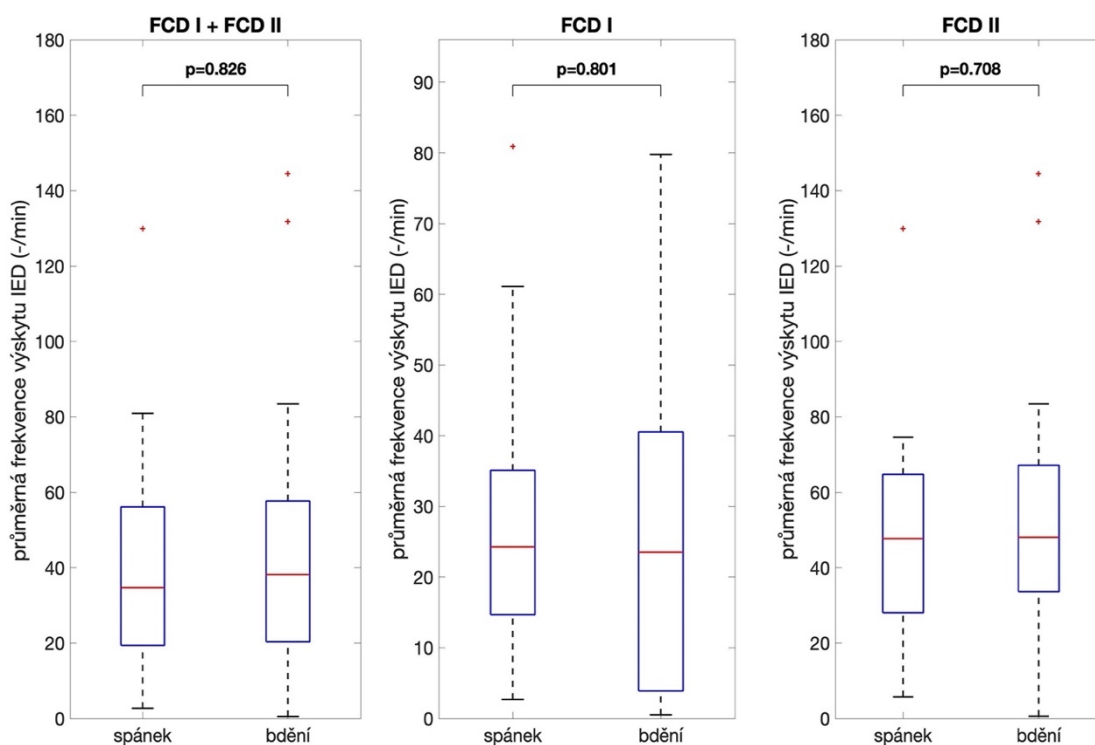
3.2.1. Frekvence IED v závislosti na cirkadiálních rytmech pro první klastr

Sub-regionální organizací iritační zóny byly jednotlivé IED události rozdělené do klastrů (Kapitola 1.4.2). Vybrány byly pouze události patřící do prvního klastru – nejvýznamnějšího zdroje IED. Dalším krokem bylo porovnání frekvence IED v závislosti na cirkadiálních rytmech. Výsledky ukazují, že v rámci četnosti výskytu IED prvního klastru není rozdíl mezi epizodami spánku a bdění ($p > 0,05$, U- test) a to ani v závislosti na typu FCD, viz Tabulka 7 a Obrázek 12.

Hypotéza (H4) o rozdílné frekvenci výskytu IED v závislosti na cirkadiálních rytmech pro data sub-regionálně organizovaná do prvního klastru je zamítnuta.

Tabulka 7: Závislost frekvence IED na cirkadiálních rytmech pro data sub-regionálně organizovaná do prvního klastru.

spánek vs. bdění	Wilcoxonův dvouvýběrový test (p)	Průměrná frekvence výskytu IED (-/min)	
		Spánek $\mu \pm \sigma$ (<i>median</i>)	Bdění $\mu \pm \sigma$ (<i>median</i>)
FCD I+FCD II	0,826	38,8 ± 24,9 (35,4)	41,1 ± 31,5 (38,2)
FCD I	0,801	27,4 ± 18,4 (24,3)	26,7 ± 23,0 (23,5)
FCD II	0,708	48,1 ± 26,0 (47,7)	52,8 ± 32,9 (48,1)



Obrázek 12: Grafy závislosti frekvence výskytu IED na cirkadiálních rytmech pro data přiřazená sub-regionální organizací iritační zóny do prvního klastru.

Závislosti jsou vyobrazeny pro oba podtypy FCD (I+II) a zvlášť pro podtyp I a II. Dle výsledných hodnot U-testu lze vidět, že rozdíly mezi distribucemi nejsou statisticky signifikantní ($p > 0,05$).

3.2.2. Frekvence IED v závislosti na podtypu FCD pro první klastr

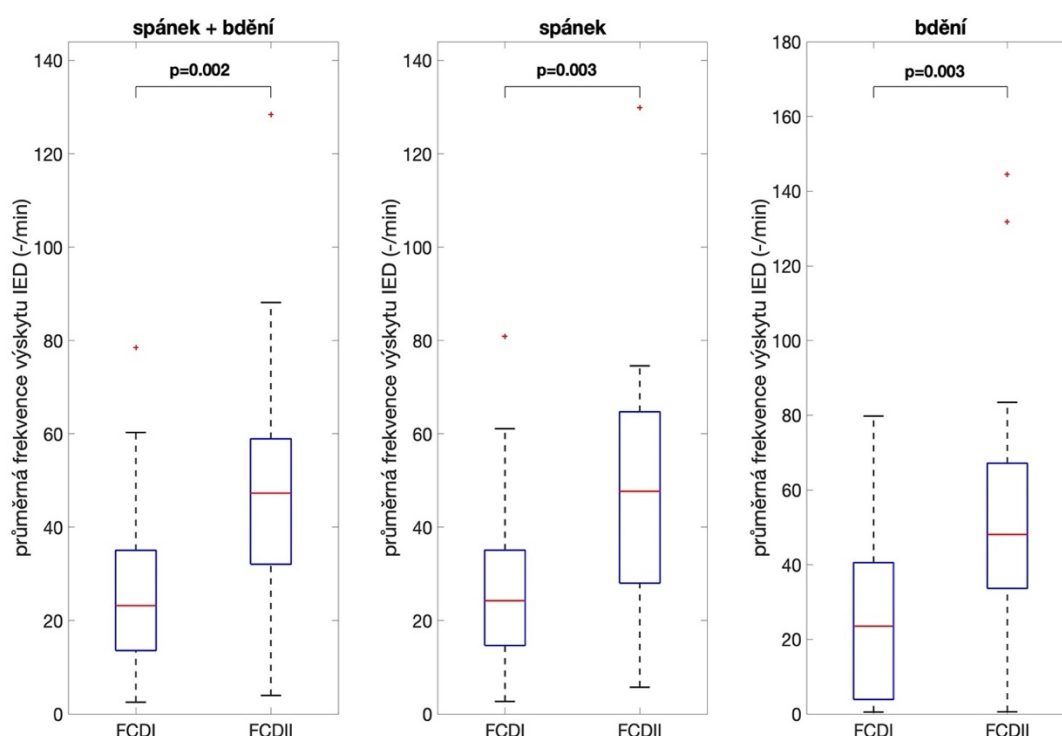
Pro zjištění závislosti frekvence výskytu IED na podtypu FCD I a II byly proti sobě postaveny úseky spánku a úseky bdění opět pouze pro data prvního klastru.

Celková průměrná frekvence pro záznamy spánku+bdění pro pacienty FCD I je významně nižší ($26,8 \pm 19,5$ ($23,2$) min^{-1}) oproti pacientům FCD II ($49,4 \pm 26,3$ ($47,3$) min^{-1}) ($p=0,002$, U-test). Rozdíl mezi těmito distribucemi je signifikantní.

Hypotéza (H4) o lišící se frekvenci výskytu IED v závislosti na podtypu FCD (I/II) pro data sub-regionálně organizovaná do prvního klastru je potvrzena. Souhrnné výsledky jsou uvedeny v Tabulka 8 a Obrázek 13.

Tabulka 8: Závislost frekvence výskytu IED na podtypu FCD I a II pro data přiřazená sub-regionální organizací iritační zóny do prvního klastru.

FCD I vs. FCD II	Wilcoxonův dvouvýběrový test (<i>p</i>)	Průměrná frekvence výskytu IED (-/min)	
		FCD I $\mu \pm \sigma$ (<i>median</i>)	FCD II $\mu \pm \sigma$ (<i>median</i>)
spánek + bdění	0,002	26,8 ± 19,5 (23,2)	49,4 ± 26,3 (47,3)
spánek	0,003	27,4 ± 18,4 (24,3)	48,1 ± 26,0 (47,7)
bdění	0,003	26,7 ± 23,0 (23,5)	52,8 ± 32,9 (48,1)



Obrázek 13: Grafy závislosti frekvence výskytu IED na podtypu FCD pro data organizovaná do prvního klastru.

Porovnány byly mezi sebou skupiny pacientů FCD I a FCD II. Výsledné hodnoty ukazují, že je statisticky signifikantní rozdíl mezi těmito zkoumanými distribucemi ($p < 0,05$, U-test). Medián hodnot podtypu FCD II je pro všechny tři časové intervaly výrazně vyšší oproti mediánu podtypu FCD I.

3.3. Dynamika klastru

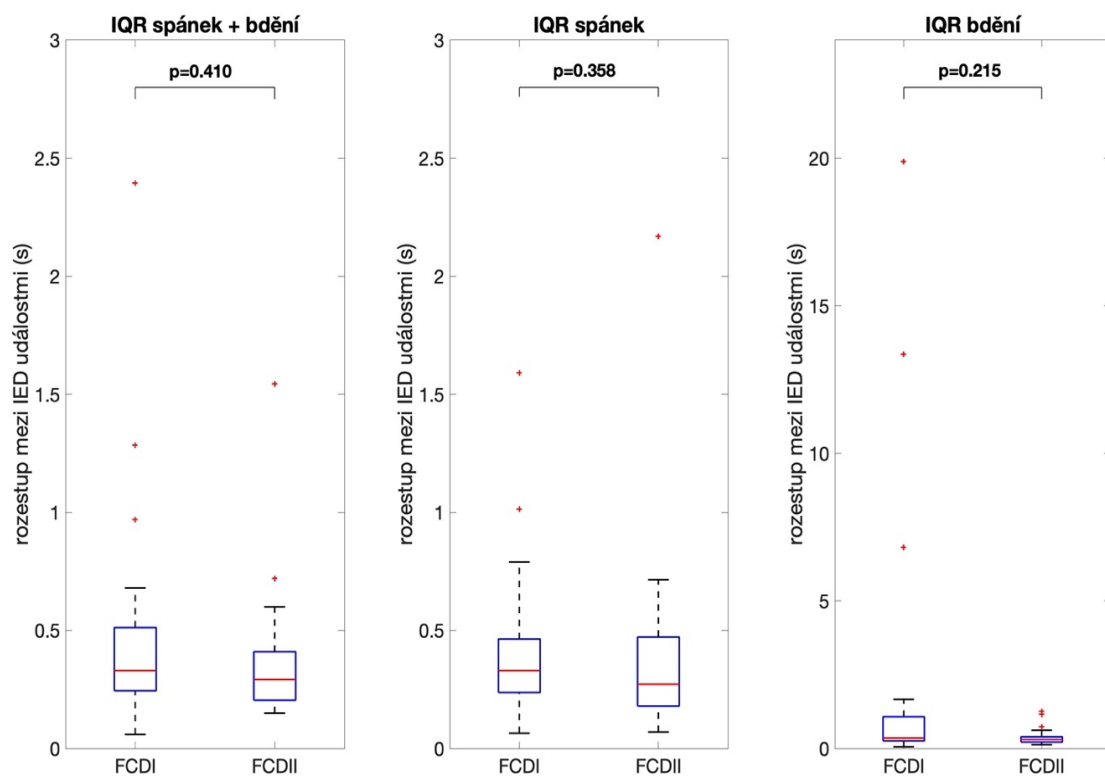
Dle výše zmíněné metodiky (Kapitola 2.3.2) byly pro zjištění dynamiky prvního klastru navrhnuty dva parametry – interkvartilový interval (IQR) a medián rozestupů mezi IED.

Rozdíl mezi interkvartilovými intervaly rozestupů IED událostí skupiny pacientů FCD I a FCD II není statisticky signifikantní. Výsledné hodnoty (Tabulka 9, Obrázek 14, Obrázek 15) U-testu pro medián a interkvartilový interval rozestupů mezi IED událostmi jsou vyšší než stanovená hladina významnosti ($p > 0,05$).

Vybrané parametry -interkvartilový interval a medián- tedy pro vyhodnocení rozdílné fluktuace výskytu IED mezi FCD I a FCD II pro data příslušející prvnímu klastru nejsou signifikantní. Hypotéza (H5) o rozdílné fluktuaci je zamítnuta.

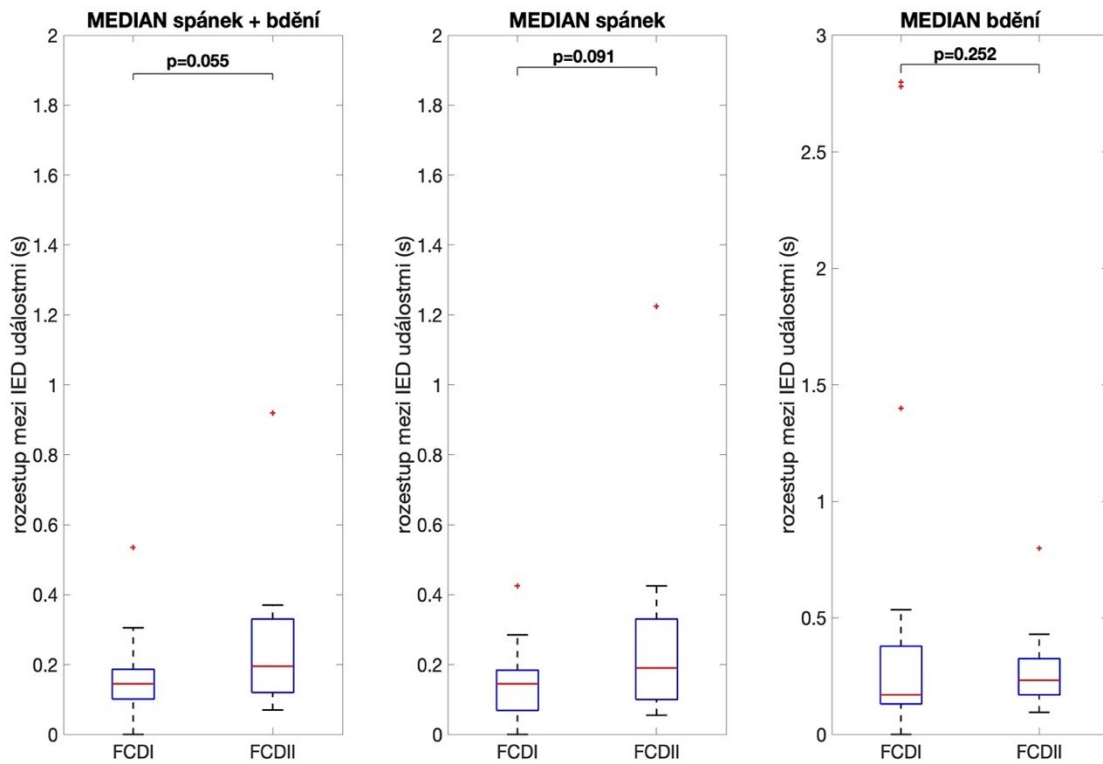
Tabulka 9: Dynamika klastru byla hodnocena interkvartilovým intervalem (IQR) a mediánem.

FCD I vs. FCD II		Wilcoxonův dvouvýběrový test (p)	Rozestup mezi IED událostmi (s)	
			FCD I $\mu \pm \sigma$ (<i>median</i>)	FCD II $\mu \pm \sigma$ (<i>median</i>)
IQR	spánek + bdění	0,410	0,5 ± 0,5 (0,3)	0,4 ± 0,3 (0,3)
	spánek	0,358	0,4 ± 0,3 (0,3)	0,4 ± 0,4 (0,3)
	bdění	0,215	2,3 ± 5,1 (0,4)	0,4 ± 0,3 (0,3)
Medián	spánek + bdění	0,055	0,2 ± 0,1 (0,1)	0,2 ± 0,2 (0,2)
	spánek	0,091	0,1 ± 0,1 (0,1)	0,2 ± 0,2 (0,1)
	bdění	0,252	0,5 ± 0,8 (0,2)	0,3 ± 0,1 (0,2)



Obrázek 14: Krabicové grafy pro hodnocení dynamiky prvního klastru interkvartilovým intervalem.

Dle výsledků U-testu lze vidět, že rozdíl interkvartilových intervalů mezi zkoumanými podtypy FCD I a FCD II není statisticky významný ($p > 0,05$).



Obrázek 15: Krabicové grafy pro analýzu dynamiky prvního klastru mediánem skupin dat. Výsledky U-testu ukazují, že rozdíl hodnot mediánu mezi podtypy FCD I a FCD II není statisticky signifikantní ($p > 0,05$).

DISKUZE

Cílem této práce bylo analyzovat frekvenci výskytu IED a dynamické parametry rozestupu mezi IED. Původ IED je v iritační zóně, která tvoří rozsáhlou část epileptické sítě [8]. V rámci sub-regionální organizace iritační zóny jsou definovány klastry dle podobnosti IED. Pokud je mezi jednotlivými IED rozestup <5 ms, jsou tyto IED sdruženy do tzv. IED událostí [9]. Charakteristika iritační zóny a stratifikace podtypů FCD může přispět ke zlepšení plánování ideálního resekcčního chirurgického výkonu pro farmakorezistentní pacienty, u kterých je tento způsob léčby navržen [1, 2].

V této práci bylo analyzováno 47 pacientů podtypů FCD I a FCD II. Porovnána byla frekvence výskytu IED v závislosti na podtypu FCD. Výslednými hodnotami bylo zjištěno, že u pacientů podtypu FCD II je frekvence výskytu IED významně vyšší (téměř dvojnásobná) oproti FCD I. Dle metodiky [9] byla ke stejné analýze vybrána pouze pro data přiřazena do prvního klastru, který nejčastěji koresponduje s oblastí vzniku záchvatů. IED prvního klastru tedy nebyly zakresleny příspěvky z ostatních podoblastí a byl potvrzen stejný výsledek o vyšším výskytu IED u FCD II.

Byl také sledován vliv cirkadiálních rytmů na výskyt IED, který by dle [9] měl být vyšší ve spánku. Závislost frekvence IED na cirkadiálních rytmech nebyla potvrzena a statisticky byl výskyt stejný v denních i nočních záznamech. Vzhledem k rozdílnému charakteru podtypů FCD byl očekáván také různý vliv spánku. U obou skupin pacientů FCD I a FCD II byl srovnatelný rozdíl mezi denní a noční aktivitou a nelze tedy prokázat rozdílný vliv spánku na daný podtyp FCD.

Pro analýzu dynamiky klastru, byl vybrán nejvýznamnější zdroj IED, první klastr. Výběr byl proveden opět dle publikace [9], za účelem eliminace zakreslení výsledků aktivitou z ostatních klastrů. Byly navrženy parametry popisující fluktuace mezi IED intervaly. Dle hypotézy se předpokládalo, že různé podtypy mohou generovat výboje rovnoměrně nebo např. v nakupeních. Ani zde nebyly zaznamenány signifikantně rozdílné fluktuace výskytu IED mezi podtypy FCD I a FCD II. Ovšem některé výsledky se pohybovaly na hranici významnosti, což by mohlo naznačovat, že budoucí specifitější analýza dynamiky klastru by mohla mezi dynamikou IED rozdíly nalézt.

4.1. Limitace

Jedním z faktorů ovlivňující výsledky je využívání nočních dat jako spánkových a denních jako bdělých. Přesná pacientova fáze spánku, resp. bdění, nebyla hodnocena. Pro ověření správné spánkové fáze by bylo nutné dělat souběžně s iEEG monitorací i záznam polysomnografem. Toto řešení ovšem v praxi není standardně využíváno.

Vliv na konečné výsledky může mít i nevyrovnané zastoupení pacientů podtypu FCD I a FCD II, nicméně v testovacím datasetu lze považovat skupiny za vyrovnané (21:26).

Další limitací může být, že u některých pacientů je výskyt IED v iEEG extrémně vysoký nebo naopak nízký. Jednou z možností korekce je např. normalizace výskytu IED.

ZÁVĚR

V této bakalářské práci bylo potvrzeno, že FCD typu II je charakterizována vyšším výskytem IED oproti FCD typu I. Četnost IED může být v budoucnu využita jako jeden z faktorů stratifikujících podtypy FCD.

Hodnocení fluktuace výskytu IED bylo provedeno v rámci sub-regionální organizace iritační zóny pro nejsilnější zdroj IED. Fluktuace výskytu IED nebyla rozdílná mezi FCD typy I a II.

Použitá literatura

- [1] P. Bušek, „Epilepsie“, *Medicína Praxi*, roč. 10, č. 3, s. 111–114, bře. 2013, Viděno: bře. 11, 2021. [Online]. Dostupné z: <http://solen.cz/doi/10.nnnn/med.2013.027.html>
- [2] „Chirurgická léčba epilepsie u dětí - FN Motol“. <https://www.fnmotol.cz/kliniky-a-oddeleni/cast-pro-deti/klinika-detske-neurologie-uk-2-1f-a-fn-motol/specializovana-centra/centrum-pro-epilepsie/chirurgicka-lecba-epilepsie-u-deti/> (viděno bře. 12, 2021).
- [3] J. Kabat a P. Król, „Focal cortical dysplasia – review“, *Pol. J. Radiol.*, roč. 77, č. 2, s. 35–43, 2012, Viděno: bře. 13, 2021. [Online]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3403799/>
- [4] I. Blümcke *et al.*, „The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission1“, *Epilepsia*, roč. 52, č. 1, s. 158–174, 2011, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x>.
- [5] „Focal Cortical Dysplasia“, *Epilepsy Foundation*. <https://www.epilepsy.com/learn/epilepsy-due-specific-causes/structural-causes-epilepsy/specific-structural-epilepsies/focal-cortical-dysplasia> (viděno bře. 13, 2021).
- [6] E. Matyáš, „Klasifikace typu fokální kortikální dysplazie z invazivního EEG“, čer. 2018, Viděno: bře. 13, 2021. [Online]. Dostupné z: <https://dspace.cvut.cz/handle/10467/76095>
- [7] F. Rosenow a H. Lüders, „Presurgical evaluation of epilepsy“, *Brain*, roč. 124, č. 9, s. 1683–1700, zář. 2001, doi: [10.1093/brain/124.9.1683](https://doi.org/10.1093/brain/124.9.1683).
- [8] L. Jehi, „The Epileptogenic Zone: Concept and Definition“, *Epilepsy Curr.*, roč. 18, č. 1, s. 12–16, úno. 2018, doi: [10.5698/1535-7597.18.1.12](https://doi.org/10.5698/1535-7597.18.1.12).
- [9] R. Janca *et al.*, „The Sub-Regional Functional Organization of Neocortical Irritative Epileptic Networks in Pediatric Epilepsy“, *Front. Neurol.*, roč. 9, s. 184, bře. 2018, doi: [10.3389/fneur.2018.00184](https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00184).
- [10] W.-C. Chang *et al.*, „Loss of neuronal network resilience precedes seizures and determines the ictogenic nature of interictal synaptic perturbations“, *Nat. Neurosci.*, roč. 21, č. 12, s. 1742–1752, pro. 2018, doi: [10.1038/s41593-018-0278-y](https://doi.org/10.1038/s41593-018-0278-y).

- [11] S. B. Tomlinson, J. N. Wong, E. C. Conrad, B. C. Kennedy, a E. D. Marsh, „Reproducibility of interictal spike propagation in children with refractory epilepsy", *Epilepsia*, roč. 60, č. 5, s. 898–910, 2019, doi: <https://doi.org/10.1111/epi.14720>.
- [12] R. Janča, „Analýza invazivních EEG signálů v epileptologii", zář. 2014, Viděno: bře. 13, 2021. [Online]. Dostupné z: <https://dspace.cvut.cz/handle/10467/60822>
- [13] R. Janca *et al.*, „Detection of Interictal Epileptiform Discharges Using Signal Envelope Distribution Modelling: Application to Epileptic and Non-Epileptic Intracranial Recordings", *Brain Topogr.*, roč. 28, č. 1, s. 172–183, led. 2015, doi: 10.1007/s10548-014-0379-1.
- [14] www.MeDitorial.cz, „L19 EPILEPTOCHIRURGIA, FARMAKOLÓGIA EPILEPSIE". <https://www.csn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2009-supplementum-2/119-epileptochirurgia-farmakologia-epilepsie-33670> (viděno bře. 13, 2021).
- [15] R. Janča, „Analýzy intrakraniálního EEG signálu", s. 38.
- [16] Mud. A. Bělohávková, „Trends in paediatric epilepsy surgery", s. 4.
- [17] „Engel Surgical Outcome Scale – MGH Epilepsy Service". <https://seizure.mgh.harvard.edu/engel-surgical-outcome-scale/> (viděno bře. 14, 2021).
- [18] H. G. Wieser *et al.*, „Proposal for a New Classification of Outcome with Respect to Epileptic Seizures Following Epilepsy Surgery", *Epilepsia*, roč. 42, č. 2, s. 282–286, 2001, doi: <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.35100.x>.
- [19] „Matematická biologie učebnice: Parametrické a neparametrické odhady". <https://portal.matematickabiologie.cz/index.php?pg=aplikovana-analyza-klinickyh-a-biologickyh-dat--aplikovana-analyza-preziti--neparametricke-odhady--parametricke-a-neparametricke-odhady> (viděno bře. 14, 2021).
- [20] „Matematická biologie učebnice: Neparametrická alternativa analýzy rozptylu – Kruskalův-Wallisův test". <https://portal.matematickabiologie.cz/index.php?pg=aplikovana-analyza-klinickyh-a-biologickyh-dat--analiza-a-management-dat-pro-zdravotnicke-obory--analiza-rozptylu-anova--neparametricka-alternativa-analyzy-rozptylu-kruskaluv-wallisuv-test> (viděno bře. 14, 2021).

[21] „Matematická biologie učebnice: Krabicový diagram (Box plot)".
<https://portal.matematickabiologie.cz/index.php?pg=analyza-a-hodnoceni-biologickych-dat--statisticke-modelovani--pruzkumova-analyza-jednorozmernych-dat--diagnosticke-grafy--krabicovy-diagram-box-plot> (viděno bř. 21, 2021).