

Bakalářská práce



České
vysoké
učení technické
v Praze

F3

Fakulta elektrotechnická
Katedra teorie obvodů

**Hodnocení hypometabolismu v obrazech
pozitronové emisní tomografie**

**Assessment of hypometabolism in positron
emission tomography**

Kateřina Macková

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

Studijní program: Lékařská elektronika a bioinformatika

Květen 2021

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Macková** Jméno: **Kateřina** Osobní číslo: **476370**
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 hypometabolismu v obrazech pozitronové emisní tomografie

Název bakalářské práce anglicky:

Assessment of hypometabolism in positron emission tomography

Pokyny pro vypracování:

Neinvasivní metodou sledování metabolismu mozku je využití pozitronové emisní tomografie (PET) při kumulaci izotopem označené fluorodeoxyglukózy (FDG). Až u poloviny pacientů s fokální epilepsií na podkladě fokální kortikální dysplazie (FCD) nelze na zobrazení magnetickou rezonancí (MRI) spolehlivě určit lézi. U FCD léze je známo narušení metabolismu a FDG-PET se projeví snížením signálu - hypometabolismem. Efektivní rozlišení PET skeneru (FWHM) se pohybuje v řádu 5-10 mm a je nedostatečné pro spolehlivé odhalení malých lézí. Vzhledem k vychytávání FDG výhradně v kortexu je možné kombinací s MRI rozlišení PET zvýšit pomocí techniky "partial volume correction" (pvcPET).

- 1) Seznamte se s technikou snímání PET u pacientů trpících epilepsií na podkladě FCD
- 2) Koregistrujte snímky předoperační a postoperační MRI společně s PET
- 3) Do předoperační MRI zakreslete rozsah resekce pomocí postoperačních snímků
- 4) Proveďte pvcPET korekci dle segmentace kortexu předoperačního MR
- 5) Proveďte na skupině pacientů s FCD
- 6) Vyhodnoťte vztah mezi velikostí resekce, FCD podtypu, přítomností hypometabolismu a jeho resekci ve vztahu k pooperačnímu výsledku a FCD podtypu

Seznam doporučené literatury:

- [1] Goffin, K., Van Paesschen, W., Dupont, P., Baete, K., Palmi, A., Nuyts, J., & Van Laere, K. (2010). Anatomy-based reconstruction of FDG-PET images with implicit partial volume correction improves detection of hypometabolic regions in patients with epilepsy due to focal cortical dysplasia diagnosed on MRI. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 37(6), 1148-1155.
- [2] Baete, K., Nuyts, J., Van Laere, K., Van Paesschen, W., Ceyssens, S., De Ceuninck, L., ... & Dupont, P. (2004). Evaluation of anatomy based reconstruction for partial volume correction in brain FDG-PET. *Neuroimage*, 23(1), 305-317.
- [3] Gonzalez-Escamilla, G., Lange, C., Teipel, S., Buchert, R., Grothe, M. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). PETPVE12: an SPM toolbox for partial volume effects correction in brain PET—application to amyloid imaging with AV45-PET. *Neuroimage*, 147, 669-677.

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

Poděkování

Děkuji vedoucímu práce Ing. Radku Jančovi, Ph.D. za odborné konzultace a mnoho užitečných rad a za jeho trpělivý a vstřícný přístup. Také děkuji svým blízkým za to, že mě po celou dobu studia podporují.

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 21. května 2021

Abstrakt

Epileptogenní léze způsobená fokální kortikální dysplázií (FCD) se v obrazech pozitronové emisní tomografie fluorodeoxyglukózy (FDG-PET) projevuje jako hypometabolická. Automatická detekce může pomoci odhalení diskrétních ložisek a asistovat tak prospektivnímu radiologickému hodnocení při diagnostice a plánování epileptochirurgických výkonů, kde je stále diskutována nutnost zahrnutí hypometabolické léze do resekce k pooperačnímu vymizení záchvatů.

Analyzovány byly obrazy FDG-PET mozku 42 pacientů s FCD (typu 1 a 2), kteří podstoupili chirurgickou léčbu epilepsie ve FN Motol. Rozsah resekce byl ručně zakreslen do snímků magnetické rezonance. Navržena byla metoda detekce hypometabolismu založená na výpočtu indexu asymetrie (AI) kontralaterálních anatomických regionů šedé hmoty. Limitní efektivní rozlišení FDG-PET obrazů bylo zlepšeno korekcí partial volume efektu (PVC). Úspěšnost detekce hypometabolismu byla stanovena ve vztahu k oblasti resekce, dlouhodobému pooperačnímu výsledku a typu FCD.

Vyvinutá metoda prokázala schopnost identifikovat oblasti hypometabolismu s překryvem s epileptogenní tkání na úrovni voxelů. Zahrnutí těchto oblastí do resekce korespondovalo s vymizením záchvatů, zejména pak u pacientů s FCD typu 2. Bylo prokázáno, že PVC má pozitivní vliv na kvalitu FDG-PET snímků pro vizuální hodnocení i na úspěšnost detekce hypometabolismu.

Vyvinutá metoda je nezávislá na použitém PET skeneru a dobře označuje suspektní hypometabolické regiony. Je proto vhodná pro využití v klinické praxi a již je experimentálně testována jako pomocný prospektivní diagnostický nástroj ve FN Motol.

Klíčová slova: FDG-PET, hypometabolismus, partial volume

korekce, epilepsie, fokální kortikální dysplázie

Abstract

The epileptogenic lesion associated with focal cortical dysplasia (FCD) often shows a hypometabolic activity in fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) images. An automatic detection can help to delineate discrete foci and assist in prospective radiological evaluation in the diagnosis and planning of epileptosurgery. However, the need to include a hypometabolic lesion in the resection for postsurgical seizure freedom is still under discussion.

FDG-PET images of 42 patients with FCD (of type 1 or 2) who underwent a surgical treatment of epilepsy in Motol University Hospital were analyzed. The extent of resection was delineated manually in magnetic resonance images. A hypometabolism detection method based on calculation of an asymmetry index (AI) of contralateral anatomical regions was proposed. The effective resolution of FDG-PET images was improved by partial volume correction (PVC). The performance of hypometabolism detection in relation to the extent of resection, the long-term postsurgical outcome and the type of FCD was investigated.

The developed method was successful in identifying the hypometabolic regions overlapping with epileptogenic tissue at voxel level. The inclusion of these regions in the resection was associated with postsurgical seizure freedom, especially in patients with FCD of type 2. PVC has been shown to have a positive effect on the quality of FDG-PET images for visual evaluation and the performance of hypometabolism detection.

The developed method is independent of the PET scanner used and is able to well delineate hypometabolic regions of interest. It is therefore suitable for clinical use and is already being tested as an assistive prospective diagnostic tool at the Motol University Hospital.

Keywords: FDG-PET, hypometabolism, partial volume correction, epilepsy, focal cortical dysplasia

Obsah

Seznam použitých zkratk	1		
1 Úvod	3		
1.1 Koncept epileptogenních zón	4		
1.2 Epileptochirurgie	5		
1.2.1 Klasifikace úspěšnosti zákroku	6		
1.3 Pozitronová emisní tomografie . . .	7		
1.3.1 Faktory ovlivňující efektivní rozlišení FDG-PET	8		
1.4 Fokální kortikální displazie	11		
1.4.1 FCD v MRI a FDG-PET obrazech	13		
1.5 Zpracování obrazů FDG-PET a MRI	15		
1.5.1 Koregistrace	15		
1.5.2 Prostorová normalizace	16		
1.5.3 Segmentace obrazů MRI	17		
1.5.4 Anatomické atlasy mozku . .	18		
1.6 Partial volume efekt	19		
1.6.1 Korekce partial volume efektu - PVC	19		
1.6.2 Toolbox PETPVE12	20		
1.7 Motivace	22		
1.7.1 Hypotézy	23		
2 Metodika	25		
2.1 Použitá data	25		
2.2 Předzpracování obrazových dat .	26		
2.2.1 Koregistrace	26		
2.2.2 Segmentace	27		
2.2.3 Normalizace	27		
2.3 Zakreslení rozsahu resekce	28		
2.3.1 Volumetrie	30		
2.4 Pokročilé zpracování dat	30		
2.4.1 Partial volume correction . . .	30		
2.5 Identifikace hypometabolických oblastí	30		
2.5.1 Oblast zájmu - anatomická parcelace	31		
2.5.2 Index asymetrie	31		
2.5.3 Z-skóre	32		
2.5.4 Hypometabolismus v ROI . . .	33		
2.6 Kolokalizace hypometabolismu a epileptogenní zóny	36		
2.6.1 Zavádějící faktor - velikost resekce	36		
2.6.2 Hodnocení přesnosti klasifikace hypometabolismu	36		
2.6.3 Stanovení nejlepší metody detekce hypometabolismu	38		
2.6.4 Hodnocení vztahu resekce hypometabolismu, pooperačního výsledku a typu FCD	38		
3 Výsledky	41		
3.1 Partial volume correction	41		
3.2 Zakreslení rozsahu resekce	42		
3.2.1 Volumetrie	42		
3.3 Detekce hypometabolismu	45		
3.3.1 Vyhodnocení nejúspěšnější metody detekce hypometabolismu	45		
3.3.2 Přínos pvcPET pro detekci hypometabolismu	47		
3.3.3 Souvislost resekce hypometabolismu a pooperačního výsledku	48		
3.3.4 Schopnost detekce hypometabolismu v závislosti na typu FCD	51		
4 Diskuze	53		
4.1 Hypometabolismus u FCD	54		
4.2 Limitace	55		
4.3 Využitelnost v praxi	56		
5 Závěr	57		
Bibliografie	59		
A Tabulka pacientů	65		

Obrázky

1.1 Grafické znázornění zjednodušeného konceptu epileptogenních zón.	5
1.2 (A) Anihilace pozitronu s elektronem. (B) Detekce dvojce fotonů scintilačními detektory.	7
1.3 (A) Schéma molekuly FDG. (C-D) Příklad FDG-PET obrazu mozkové tkáně	8
1.4 (A) Limitace rozlišení PET skeneru rozměry detektoru. (B) Nesprávná detekce koincidence vlivem průchodu fotonu více detektory.	9
1.5 (A) Náhodná koincidence. (B) Comptonův rozptyl fotonů. (C) mnohonásobná koincidence.	9
1.6 (A) Znázornění vlivu rozptylové funkce (PSF) na odhad původního obrazu. (B) Grafické znázornění parametru FWHM	11
1.7 Schématické znázornění normální laminace kůry a abnormální laminace kůry způsobené FCD 1, nebo FCD 2.	12
1.8 Příklad typických projevů FCD léze na obraze MRI	13
1.9 Znázornění koregistrace obrazu CT na obraz MRI	16
1.10 Znázornění normalizace obrazu MRI.	16
1.11 (A) Obraz segmentované MRI. (B) Referenční pravděpodobnosti obrazové mapy tkání. (C) Příklad výstupu segmentace pro GM, WM, CSF a BONE.	17
1.12 (A) Zobrazení regionů makroregionálního atlasu. (B) 2D řez regionem cytoarchitektonického atlasu	18
1.13 (A) Skutečná aktivita radiofarmaka v tkáni (fantomový obraz). (B) Zrekonstruovaný obraz bez provedení PVC. (C) Znázornění vlivu PVC na výsledný obraz.	20
1.14 Schématické znázornění principu PVC Müller-Gartnerovou (MG) metodou a příklad výsledku PVC pro FDG-PET obraz.	22
2.1 Příklad zakreslení rozsahu resekce do řezů předoperační MRI ve třech rovinách - axiální (B), koronální (C) a sagitální (D) na základě poresekcí MRI (A).	29
2.2 Znázornění postupu tvorby binární mapy resekce.	29
2.3 Znázornění postupu tvorby obrazů hypometabolismu	35
3.1 Zobrazení PET snímků (A) a pvcPET snímků (B).	41
3.2 (A) Zobrazení pooperačních MRI snímků. (B) Příklad výsledku zakreslení rozsahu resekce.	42
3.3 Velikost resekce v závislosti na skupině pacientů.	44
3.4 Prognóza metod zpracování obrazů hypometabolismu na základě mediánových hodnot parametrů <i>TPR</i> , <i>TNR</i> , <i>MCC</i> , <i>F1</i> a <i>PPV</i>	46
3.5 Porovnání detekce hypometabolismu na základě PET (A, C, E) a pvcPET (B, D, F). ...	47
3.6 Grafické znázornění výsledků porovnání detekce hypometabolismu na základě snímků FDG-PET a pvcFDG-PET, metodou MED. ...	48
3.7 Grafické znázornění výsledků posouzení závislosti pooperačního výsledku na přítomnosti hypometabolismu v místě resekce.	49
3.8 Grafické znázornění výsledků posouzení závislosti pooperačního výsledku na přítomnosti hypometabolismu v místě resekce pro skupinu pacientů s podtypem FCD 1.	50

3.9 Grafické znázornění výsledků posouzení závislosti pooperačního výsledku na přítomnosti hypometabolismu v místě resekce pro skupinu pacientů s podtypem FCD 2.	51
3.10 Grafické znázornění výsledků testování závislosti přítomnosti hypometabolismu v místě resekce na podtypu FCD 1 vs. 2.	52
3.11 Příklad výsledků detekce hypometabolismu u FCD typu 1 (A-F) a FCD typu 2 (G-I).	52

Tabulky

1.1 Engelova klasifikace pooperačního výsledku	6
1.2 Přehled podtypů FCD.	12
2.1 Nastavení použité pro koregistraci snímků v SPM12	27
2.2 Nastavení použité pro segmentaci MRI v SPM12	27
2.3 Nastavení použité pro normalizaci snímků v SPM12	28
2.4 Nastavení toolboxu PETPVE12 použité pro PVC snímků FDG-PET	30
3.1 Výsledky volumetrie všech pacientů.	43

Seznam použitých zkratk

FCD	Fokální kortikální dysplázie	Focal cortical dysplasia
MRI	Magnetická rezonance	Magnetic resonance imaging
PET	Pozitronová emisní tomografie	Positron emission tomography
FDG	2-deoxy-2-[¹⁸ F]fluorglukosa	2-deoxy-2-[¹⁸ F]fluorglukosa
CT	Výpočetní tomografie	Computed tomography
EEG	Elektroencefalografie	Electroencephalography
SPECT	Jednofotonová emisní výpočetní tomografie	Single photon emission computed tomography
PVE	Partial volume efekt	Partial volume effect
PVC	Partial volume korekce	Partial volume correction
pvcPET	Pozitronová emisní tomografie po korekci partial volume efektu	Partial volume corrected Positron emission tomography
GM	Šedá hmota	Gray matter
WM	Bílá hmota	White Matter
CSF	Cerebrospinální tekutina	Cerebrospinal fluid
EZ	Epileptogenní zóna	Epileptogenic zone
SOZ	Zóna počátku záchvatu	Seizure onset zone
IZ	Iritační zóna	Irritative zone
FDZ	Zóna funkčního deficitu	Functional deficit zone
LOR	Linie odpovědi	Line of response
FWHM	Šířka v polovině maxima	Full width at half maximum
MNI	Montreálský neurologický institut	Montreal Neurology Institute
AC	Anteriorní komisura	Anterior commissure
PC	Posteriovní komisura	Posterior commissure
PSF	Rozptylová funkce	Point spread function
MG	Müller-Gärtnerova metoda	Müller-Gärtnerova metoda
AI	Index asymetrie	Asymmetry index
ROI	Region zájmu	Region of interest
ROI	Region zájmu	Region of interest
FDR	Míra falešného zjišťování	False discovery rate
TPR	Senzitivita	Sensitivity
TNR	Specifita	Specificity
PPV	Pozitivně prediktivní hodnota	Positive predictive value
MCC	Matthewsův korelační koeficient	Matthews correlation coefficient

Kapitola 1

Úvod

Epilepsie je skupina neurologických poruch, které se projevují vznikem spontánních opakujících se epileptických záchvatů vlivem abnormální aktivity mozku. Ve vyspělých zemích se epilepsie vyskytuje u 0,5 % - 1 % populace a je nejčastější ze závažných neurologických onemocnění [1]. Příčinou vzniku epilepsie může být řada faktorů: geneticky podmíněná vyšší excitabilita neuronů, malformace kortikálního vývoje, poranění, nebo infekce mozku, nádorové onemocnění mozku aj.

Standardním způsobem léčby epilepsie je farmakoterapie antiepileptiky, která je úspěšná zhruba u dvou třetin pacientů. Přibližně jedna třetina pacientů dostatečně nebo vůbec nereaguje na standardní léčbu a trpí farmakorezistentní epilepsií. V případě farmakorezistentní fokální epilepsie je záchvat způsoben ohraničenou částí mozkové kůry tzv. epileptogenní lézí. Jednou z nejčastějších příčin farmakorezistentní fokální epilepsie je fokální kortikální dysplázie (FCD), která spadá do malformací kortikálního vývoje. Tato práce je zaměřena právě na pacienty trpící farmakorezistentní epilepsií na podkladě FCD, kteří mohou profitovat s chirurgické léčby.

V případě farmakorezistentní fokální epilepsie je zvažována chirurgická léčba odstraněním epileptogenní léze, tj. mozkové tkáně zapojené do vzniku záchvatů. Pro úspěšnost chirurgického výkonu je klíčové správné vymezení rozsahu epileptogenní léze. Její předoperační lokalizace ovšem vyžaduje širokou mezioborovou spolupráci a využití průniku výsledků z mnoha neurozobrazovacích, elektrofyziologických aj. vyšetření.

Zobrazovací metody hrají při diagnostice a následném plánování rozsahu chirurgického výkonu nezastupitelnou roli. Epileptogenní léze způsobená FCD se projevuje strukturální abnormalitou mozkové tkáně, kterou lze pomocí magnetické rezonance (MRI) měkkých tkání lokalizovat. Významnou roli při lokalizaci epileptogenní FCD léze také hraje pozitronová emisní tomografie s využitím radiofarmaka 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluorglukosa (FDG-PET, 1.3). Ta zobrazuje metabolickou aktivitu mozku, která je často u FCD lokálně nižší – hypometabolismus. Hypometabolický region je ovšem typicky rozsáhlejší než samotná epileptogenní léze [10] a jeho specifická k určení hranic epileptogenní zóny je stále diskutabilní.

Epileptogenní FCD léze mohou ovšem být velmi malé a až u poloviny pacientů může být velmi obtížné je v obrazech MRI a FDG-PET radiologem

rozpoznat. U FDG-PET celou situaci komplikuje zejména relativně nízké efektivní rozlišení PET skenerů, jehož důsledkem dochází k rozmazání obrazu a tedy i diskrétních ložisek. Dochází též k mísení signálu z anatomicky blízkých struktur kůry, což se projevuje tzv. partial volume effect (PVE). Ten naopak způsobuje podhodnocování intenzity obrazu FDG-PET v malých strukturách tkáně šedé hmoty a může proto vést k falešnému vzniku hypometabolismu v obraze. Tyto jevy mohou být částečně potlačeny korekcí PVE, partial volume correction (PVC), která dodatečně zlepší efektivní rozlišení.

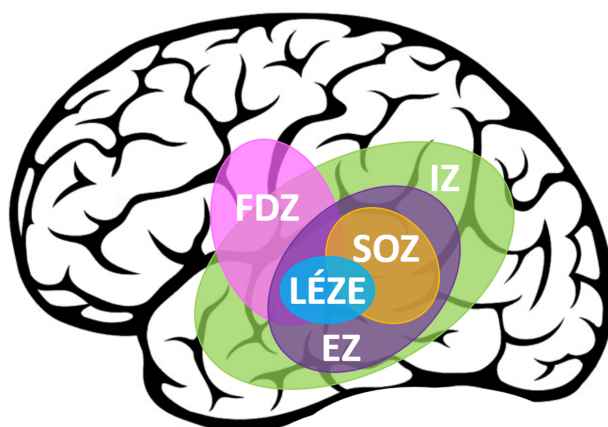
Cílem práce je počítačové zpracování a vyhodnocení standardních FDG-PET snímků, které by s vysokou citlivostí umožnilo vyhledat a statisticky kvantifikovat hypometabolické oblasti mozkové kůry, což by mohlo lékaře upozornit na suspektní ložiska a pomoci jim tak lokalizovat i diskrétní FCD léze. Součástí práce proto musí být i validace senzitivity a specifity algoritmu v závislosti na FCD podtypech, rozsahu resekcčních výkonů a pooperačního výsledku.

1.1 Koncept epileptogenních zón

Epileptická síť je složitým systémem propojených regionů kůry, které se podílejí na vzniku epileptických záchvatů, a do kterých se epileptiformní aktivita dále šíří. Různá předoperační vyšetření pomáhají zobrazit jednotlivé součásti epileptické sítě na základě strukturálních, funkcionálních, elektrografických nebo metabolických abnormalit [2]. Pro zjednodušení popisu epileptické sítě jsou využívány koncepty epileptogenních zón, například [2], [3]. Zóny jsou přibližně určovány souhrou mnoha předoperačních vyšetření (záchvatová semiologie, neinvazivní nebo invazivní EEG, zobrazovací metody), většinou jejich přesné hranice ale nelze striktně vymezit. Pro potřeby této práce byl využit zjednodušený koncept epileptogenních zón podle [3] a byly definovány následující epileptogenní zóny (grafické znázornění je na obrázku 1.1).

- **Epileptogenní léze** je oblast, která vykazuje abnormální strukturu tkáně na obrazech zobrazovacích metod (nejčastěji MRI) a která je spojená se vznikem epileptických záchvatů. U většiny pacientů úzce souvisí s epileptogenní zónou.
- **Zóna počátku záchvatů (seizure onset zone, SOZ)** je oblast, ve které se objevují první projevy záchvatu.
- **Epileptogenní zóna (EZ)** je oblast, kterou je třeba odstranit, aby došlo k vymizení epileptických záchvatů. Často zahrnuje SOZ a oblast epileptogenní léze, může ale být rozsáhlejší než tyto dvě oblasti.
- **Iritační zóna (IZ)** je oblast, která mimo záchvaty (interiktálně) generuje epileptiformní výboje. Ve většině případů je IZ podstatně většího rozsahu než EZ a může zasahovat do částí hemisféry vzdálených od EZ nebo i kontralaterálně od EZ.

- **Zóna funkčního deficitu (functional deficit zone, FDZ)** je oblast, která interiktálně vykazuje funkční abnormality. Zóna funkčního deficitu se často překrývá s epileptogenní zónou. Může zasahovat i do oblastí vzdálených od EZ, které jsou s tkání EZ funkčně propojené. V některých případech ale nemusí funkční abnormality přímo souviset s epilepsií nebo jiným patologickým nálezem.
- **Elokventní kůra** je oblast, která je zodpovědná za důležité motorické, senzorické a kognitivní funkce. Může se překrývat s výše zmíněnými zónami.



Obrázek 1.1: Grafické znázornění zjednodušeného konceptu epileptogenních zón využitého v této práci. Epileptogenní léze (léze), zóna počátku záchvatů (SOZ), epileptogenní zóna (EZ), iritační zóna (IZ) a zóna funkčního deficitu (FDZ).

1.2 Epileptochirurgie

Epileptochirurgické zákroky jsou jedním ze způsobů léčby farmakorezistentní fokální epilepsie. Jejich cílem je buď úplné vymizení epileptických záchvatů, nebo významné snížení jejich počtu a závažnosti, nesmí u toho však být poškozeny kognitivní funkce pacienta. Nejčastějším způsobem chirurgické léčby pacientů s farmakorezistentní fokální epilepsií jsou resekční výkony [1]. Podstatou resekčních výkonů je odstranění tkáně epileptogenní zóny (EZ) s cílem vymizení záchvatů po operaci. Je ovšem nutné vyloučit negativní ovlivnění motorických, senzorických nebo kognitivních funkcí pacienta vlivem resekčního zákroku. Zásadní pro plánování resekce je proto kromě přesného vymezení EZ také vymezení elokventních oblastí a jejich vztah k EZ.

Rozsah EZ není s jistotou dopředu znám, obecně se proto při plánování resekce hledá kompromis mezi dvěma protichůdnými přístupy: resekovat v co největším rozsahu, protože je pak větší pravděpodobnost zahrnutí celé EZ a dobrého pooperačního výsledku, nebo naopak resekovat v co nejmenším rozsahu, aby byl zákrok co nejšetrnější s ohledem na elokventní kortex a fyziologické funkce ostatních oblastí [1]. Určení oblasti resekce je složitý

proces, který vyžaduje mezioborovou spolupráci a vychází z výsledků mnoha předoperačních vyšetření, jejichž složení se liší v závislosti na pracovišti. Nezastupitelnou roli v diagnostických a předoperačních vyšetřeních hrají zobrazovací metody. Z nich je pro určení léze nejdůležitější MRI, která pomáhá odhalit strukturálně abnormální tkáň a vymezit tak epileptogenní lézi. Dále se pro vymezení oblasti EZ využívají funkční zobrazovací metody SISCO (substractial ictal SPECT), PET aj.

1.2.1 Klasifikace úspěšnosti zákroku

Po chirurgickém zákroku zůstává pacient dlouhodobě ve sledování epilepto-chirurgického centra. Úspěch zákroku se stanovuje porovnáním předoperačního a pooperačního stavu pacienta. Standardně je pooperační výsledek (outcome) posuzován s odstupem dvou let od operace. Hodnocení s odstupem dvou let nemusí být definitivní a u některých pacientů může dojít k recidivě záchvatů. Bylo zavedeno několik stupnic klasifikace úspěšnosti zákroku (všeobecně uznávané Engelova klasifikace a klasifikace podle Mezinárodní ligy pro epilepsii (ILAE)) [1]. Nejrozšířenější škálou je Engelova klasifikace úspěšnosti zákroku, která pacienty rozděluje do čtyř skupin podle počtu záchvatů po operaci [4], viz tabulka 1.1. Klasifikace Engel I znamená úplné vymizení omezujících záchvatů po operaci, Engel II pouze vzácný výskyt omezujících záchvatů po operaci, Engel III významné zlepšení oproti stavu před operací (hodnoceny jsou redukce počtu záchvatů, kvalita života a kognitivních funkcí) a Engel IV znamená, že nedošlo ke zlepšení oproti stavu před operací. V této práci bylo využito hodnocení pooperačního výsledku na základě Engelovy klasifikace.

Engel I: Bez omezujících záchvatů

Ia	Od operace zcela bez záchvatů
Ib	Od operace pouze neomezující SPS (aury)
Ic	Několik větších záchvatů krátce po operaci, ale dále 2 roky bez záchvatů
Id	Pouze generalizované záchvaty při vysazení terapie

Engel II: Vzácne omezující záchvaty

IIa	Nejdříve bez záchvatů, nyní vzácné záchvaty
IIb	Od operace vzácné omezující záchvaty
IIc	Zpočátku častější záchvaty, ale dále 2 roky jen vzácné omezující záchvaty
IIId	Pouze noční záchvaty

Engel III: Významné zlepšení

IIIa	Významná redukce počtu záchvatů
IIIb	Bezzáchvatové období delší než 2 roky, ale s následným zhoršením

Engel IV: Bez významného zlepšení

IVa	Signifikantní redukce počtu záchvatů
IVb	Stav beze změny
IVc	Zhoršení frekvence a/nebo charakteru záchvatů

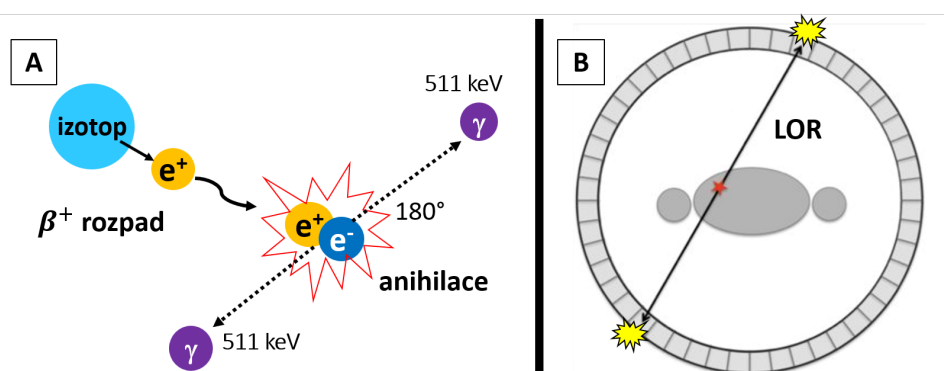
Tabulka 1.1: Engelova klasifikace pooperačního výsledku, převzato z [1] a upraveno.

1.3 Pozitronová emisní tomografie

Pozitronová emisní tomografie je lékařská zobrazovací metoda, která zobrazuje koncentraci radioaktivní látky (radiofarmaka) v tkáních. V závislosti na použitém radiofarmaku je možné zobrazit různé procesy v těle pacienta (metabolismus, perfuzi). Vyšetření PET je s využitím různých radiofarmak využíváno k diagnostice například v neurologii, kardiologii nebo onkologii.

Radiofarmaka jsou látky, které vznikají nahrazením některých z původních atomů organické sloučeniny vhodnými radioaktivními izotopy prvků. Původní látka a vhodný radioaktivní izotop jsou voleny tak, aby se výsledné radiofarmakum specificky vážalo na konkrétní proteiny tkáně.

Radiofarmakum je pacientovi podáno před vyšetřením s předstihem závislým na poločasu rozpadu a metabolické dynamice radiofarmaka. V cílové tkáni pacienta pak dochází k radioaktivnímu β^+ rozpadu, při kterém dojde k emisi pozitronu (e^+). Celková energie pohybující se částice souvisí s hmotností rozpadlého izotopu (větší pro těžší prvky). Pozitron po vyzáření prochází tkání a interakcemi s hmotou ztrácí kinetickou energii. Pozitron se tak může setkat s elektronem (e^-), dojde ke vzájemné anihilaci provázené vyzářením od sebe letící dvojicí gama-fotonů s energií 511 keV ($e^+ + e^- = 2\gamma$) [5] (obrázek 1.2A). Fotony jsou vyzářeny přibližně ve vzájemném úhlu 180° a jejich dráhy tak ideálně tvoří linii (line of response - LOR). Tyto dvojice fotonů (gama záření) dále prostupují tkáněmi a posléze jsou prakticky ve stejný okamžik detekovány proti sobě ležícími scintilačními detektory PET skeneru (obrázek 1.2B). Scintilační detektor je tvořen krystaly (např. LSO - oxyortosilikát lutecitý, BGO - germanát bismutu), jež při zachycení gama-fotonu absorbují jeho energii a vyzáří ji ve formě světla. Světelný signál je pak snadno detekován a převeden na elektrický signál.

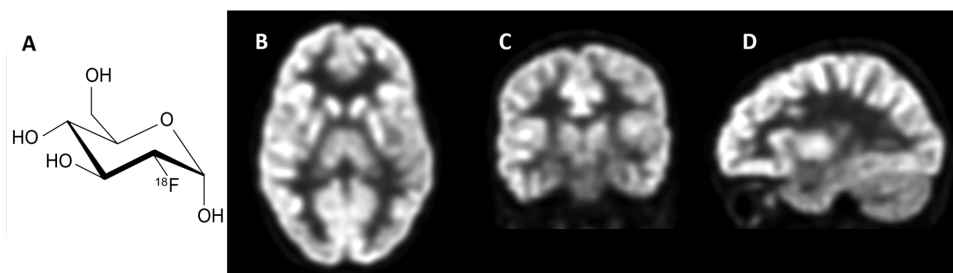


Obrázek 1.2: (A) Znázornění radioaktivního β^+ rozpadu a anihilace vyzářeného pozitronu s elektronem. (B) Dvojice gama-fotonů vyzářených při anihilaci současně detekované protilehlými scintilačními detektory, tvoří LOR - line of response (převzato a upraveno z [6]).

Pokud dojde k záchytu dvou fotonů ve dvou scintilačních detektorech spojených LOR v dostatečně krátkém časovém intervalu (4 - 12 ns [5]), je záchyt vyhodnocen jako detekce anihilace (koincidence). Koincidence jsou

zaznamenány ve formě sinogramu - každé LOR je přiřazen úhel a offset a hodnota v sinogramu odpovídá počtu koincidencí zachycených podél LOR. Ze záznamů koincidencí je pak zpětně zrekonstruován obraz PET. Tradiční postupy rekonstrukce PET obrazu vychází z analytického přístupu a jsou založeny na diskretizované inverzní Radonově transformaci - například filtrovaná zpětná projekce (filtered back projection, FBP). V současnosti se v praxi pro rekonstrukci převážně využívá iterativních algoritmů založených na pravděpodobnostních přístupech, které oproti FBP lépe odstraňují šum a artefakty a je snazší do nich zahrnout dodatečné informace pro korekci některých nežádoucích jevů (podrobněji v 1.2.1) [7].

Pro vyšetření pacientů trpících epilepsií se typicky využívá radiofarmakum 2-deoxy-2- ^{18}F fluorglukosa [8] (FDG, obrázek 1.3A), které se připravuje úpravou 2-deoxy-2-glukosy (původní vodík na druhém atomu uhlíku je nahrazen radioaktivním izotopem fluoru ^{18}F). Snímky FDG-PET pak zobrazují intenzitu metabolické aktivity tkání při spotřebě FDG (obrázek 1.3C-D). V praxi se šedotónová intenzita FDG-PET zobrazuje v různých barevných paletách (chladnoucí železo, duha, aj.).



Obrázek 1.3: Schéma molekuly FDG (A) a příklad FDG-PET obrazu metabolické aktivity mozkové tkáně (C-D).

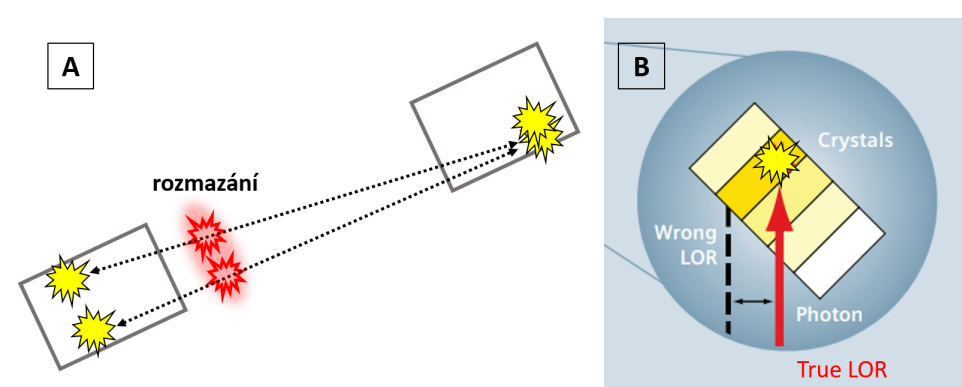
1.3.1 Faktory ovlivňující efektivní rozlišení FDG-PET

Obecně lze definovat rozlišení snímků dle velikosti voxelu (vzorkování), které je obecně vyšší než-li *efektivní rozlišení* měření. Nízké efektivní rozlišení obrazu PET má přímý dopad na jeho výslednou kvalitu, v jeho důsledku dochází k rozmazání obrazu, které dále vede k mísení signálu z blízkých zobrazovaných struktur - projevení tzv. partial volume efektu (1.6). Efektivní rozlišení PET snímků je ovlivněno mnoha faktory, jejichž nejdůležitějšími zástupci jsou:

Rozměr scintilačních krystalů

Rozlišení detektoru je dáno velikostí scintilačních krystalů jejichž čelní rozměr se v závislosti na typu skeneru pohybuje typicky mezi 3 - 6 mm. LOR je tedy definována prostorem (kvádrem) mezi dvěma protilehlými krystaly a principiálně nelze odlišit dvě různé anihilace v rámci dané LOR (obrázek 1.4A). K dalšímu zkreslení dochází při detekci gama-fotonu v jiném krystalu, než do jakého foton vstoupil. K předání energie fotonu krystalu a následnému světelnému záblesku dochází až v určité hloubce krystalu (>20 mm). Pokud

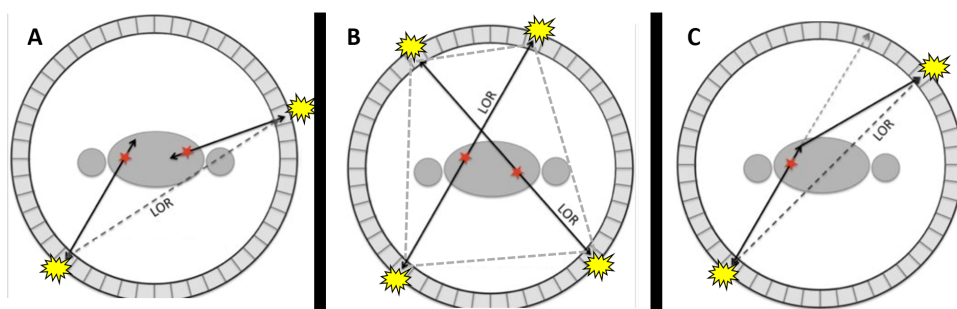
je zdroj anihilace výrazně excentrický, gama-foton vstupuje do krystalu pod ostrým úhlem a může být proto zachycen až sousedním krystalem (obrázek 1.4B) a LOR být chybně vyhodnocena.



Obrázek 1.4: (A) Limitace rozlišení při snímání PET obrazu závislá na rozměrech krystalu scintilačního detektoru. (B) Nesprávná detekce koincidence vlivem průchodu fotonu více detektory způsobená excentrickou polohou zdroje. Skutečná LOR gama-fotonu (true LOR) svírá s detektorem ostrý úhel a k pohlcení gama-fotonu a světelnému záblesku dojde v odlišném detektoru, než do kterého foton vstoupil. LOR je proto chybně vyhodnocena (wrong LOR), převzato a upraveno z [9].

Náhodné a vícenásobné koincidence

V případě, kdy dojde k anihilaci pozitronů současně v různých místech a vždy jeden z páru gama-fotonů je pohlcen již v těle pacienta, jsou zbylé dva fotony chybně vyhodnoceny jako párové a vznikne tak falešné LOR (náhodná koincidence) viz 1.5A. Ve stejném okamžiku může také dojít k detekci několika dvojic fotonů. Nelze pak spolehlivě rozlišit, na kterých z LOR se anihilace skutečně staly (viz obrázek 1.5B).



Obrázek 1.5: Znárodnění falešné detekce anihilace vlivem náhodné koincidence (A), mnohonásobné koincidence (B) a comptonova rozptylu fotonů (C) převzato a upraveno z [6].

Comptonův rozptyl

Gama-fotony vyzářené při anihilaci mohou být vlivem Comptonova jevu odchýleny od původních opačných drah. V důsledku tohoto odchýlení dojde k detekci koincidence podél nesprávné LOR v nesprávné dvojici detektorů (obrázek 1.5C). Vzhledem k vysoké energii fotonů 511 keV přispívá Comptonův rozptyl jen minimálně k celkové chybě PET.

Dráha letu pozitronu

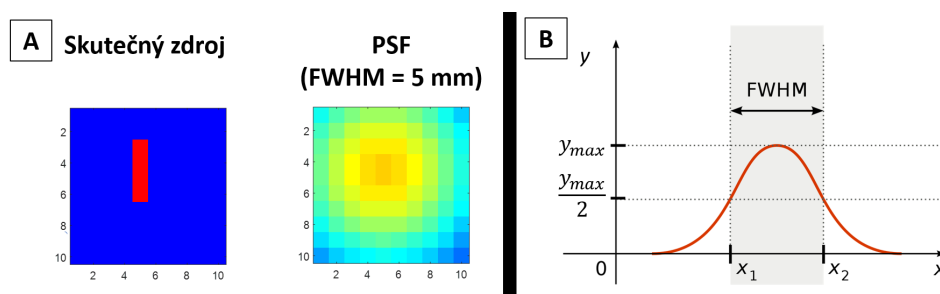
Pozitron po vyzáření při radioaktivním β^+ rozpadu urazí tkáň určitou vzdálenost, než dojde k jeho anihilaci. Detekovatelný signál tedy vzniká až v určité vzdálenosti od zdroje pozitronu (sledované tkáně) a dochází proto k rozmazání výsledného obrazu úměrnému dráze letu pozitronu (obrázek 1.2). Vzdálenost, kterou pozitron tkáň urazí, závisí na druhu radiofarmaka, respektive hmotnosti izotopu (např. pro ^{18}F 0.2-2.4 mm, střední dráha 0.54 mm; pro ^{82}Rb 2,4-15,6 mm, střední dráha 6,14 mm [10]).

Absorbce fotonů v tkáni

Gama-fotony po vyzáření při anihilaci prochází tkáň a interagují s elektrony tkáně. Tím ztrácí energii, a proto může dojít k absorpci fotonu v tkáni ještě předtím, než je detekován některým ze scintilačních detektorů. Tento jev se nazývá útlum fotonů (photon attenuation). Poměr absorbovaných fotonů exponenciálně roste v závislosti na vzdálenosti, kterou musí foton k detektoru skrz tkáň urazit. Útlum fotonů může vést k redukcí počtu detekovaných fotonů až o 90 % [11]. Je proto třeba provést korekci útlumu. Ta je založena na odhadu útlumu fotonů v tkáni pacienta pro body obrazového pole PET skeneru, výsledkem je pak obrazová mapa útlumu. V samotných PET skenerech je odhad mapy útlumu proveden pomocí speciálního transmisního obrazu - kolem pacienta rotuje externí zdroj pozitronů a je měřen útlum vyzářených fotonů v tkáni. V současnosti jsou již často využívány skenery, které současně snímají více obrazových modalit (PET-CT, PET-MR). V případě těchto skenerů může být odhad map útlumu proveden na základě informace z CT/MR modality. Tento způsob je oproti využití transmisního obrazu přesnější a rychlejší [11]. Chyby při odhadu korekce útlumu mohou významně ovlivnit výsledné efektivní rozlišení PET obrazů [11].

Výsledné efektivní rozlišení PET obrazu je ovlivněno superpozicí těchto a dalších faktorů a dá se souhrnně vyjádřit pomocí rozptylové funkce skeneru (point spread function, PSF). PSF popisuje odezvu skeneru na bodový zdroj, respektive rozmazání bodového zdroje PET skenerem (obrázek 1.6A). Obecně je PSF závislá na poloze bodu v obrazovém poli (excentricitě). Pro popis parametrů skeneru je ale výrobci běžně uvažována pouze kulová prostorově nezávislá PSF, která je definovaná pouze jedním parametrem – FWHM (full width at half maximum). FWHM vyjadřuje šířku distribuce měření bodového

zdroje, jejíž pravděpodobnost je větší než polovina maxima (obrázek 1.6B). Její definice vychází ze zvyklosti určování šířky pásma filtrů, kde zádržné pásmo je definováno poklesem o 3 dB (50% energie). V případě kulové PSF odpovídá FWHM průměru, uvnitř kterého hodnoty PSF neklesnou pod polovinu maximální hodnoty.

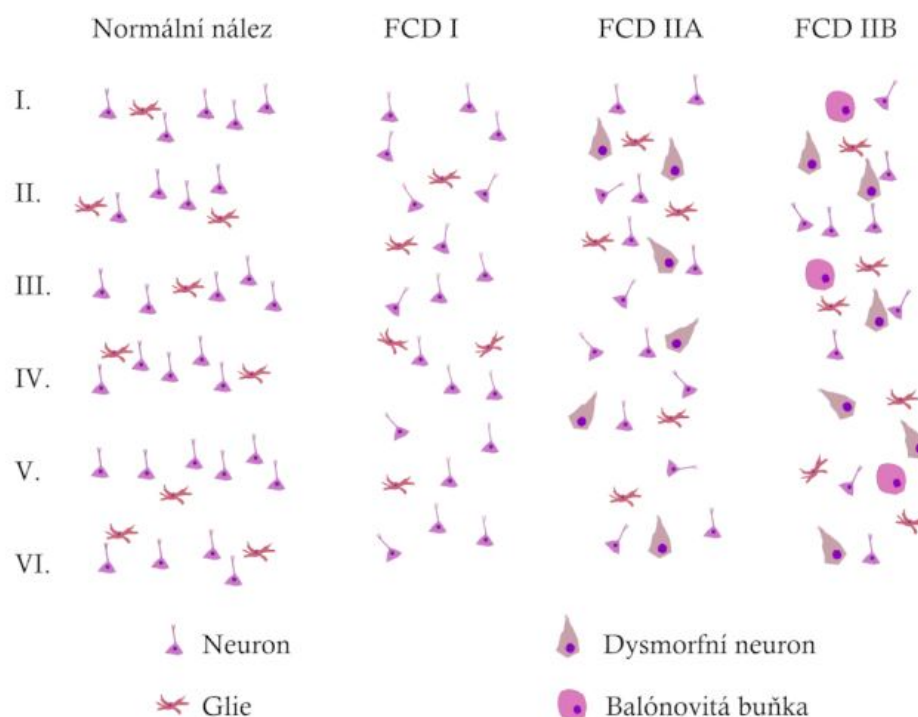


Obrázek 1.6: (A) Znázornění vlivu rozptylové funkce (PSF) na odhad původního obrazu pro jednoduchý zdroj (převzato od vedoucího práce a upraveno), (B) grafické znázornění parametru FWHM (full width at half maximum)

1.4 Fokální kortikální displazie

Fokální kortikální dysplázie (FCD) je skupina vrozených poruch vývoje mozkové kůry, která je způsobena nesprávnou migrací buněk v prenatálním stádiu vývoje. Projevuje se poruchou laminace kůry, která vede k její nesprávné funkci. FCD je jednou z nejčastějších příčin výskytu farmakorezistentní fokální epilepsie [12].

Dle klasifikace zavedené v [13] lze FCD rozdělit na tři základní typy: FCD 1, 2 a 3. Tato práce se zaměřila na pacienty trpící farmakorezistentní epilepsií na podkladě FCD 1 a FCD 2. Přehled všech typů a jejich charakteristik je uveden v tabulce 1.2. Typ FCD 1 je charakterizován abnormální laminací kůry. V rámci typu FCD 1 jsou dále rozlišovány tři podtypy: FCD 1a s abnormální radiální laminací, FCD 1b s abnormální tangenciální laminací a FCD 1c, u které je přítomna abnormální laminace radiální i tangenciální. Typ FCD 2 je charakterizován narušenou laminací kůry a současnou přítomností dysmorfních neuronů (podtyp FCD 2a) a/nebo balónových buněk (2b). Schématické znázornění laminace kůry u FCD 1 a FCD 2 je na obrázku 1.7.



Obrázek 1.7: Schématické znázornění normální laminace kůry a abnormální laminace kůry způsobené FCD 1, nebo FCD 2. Převzato z [14], [15] a upraveno

FCD 1

1a	Abnormální radiální laminace kůry
1b	Abnormální tangenciální laminace kůry
1c	Abnormální radiální i tangenciální laminace kůry

FCD 2

2a	Výskyt dysmorfních neuronů
2b	Výskyt dysmorfních neuronů a balónových buněk

FCD 3

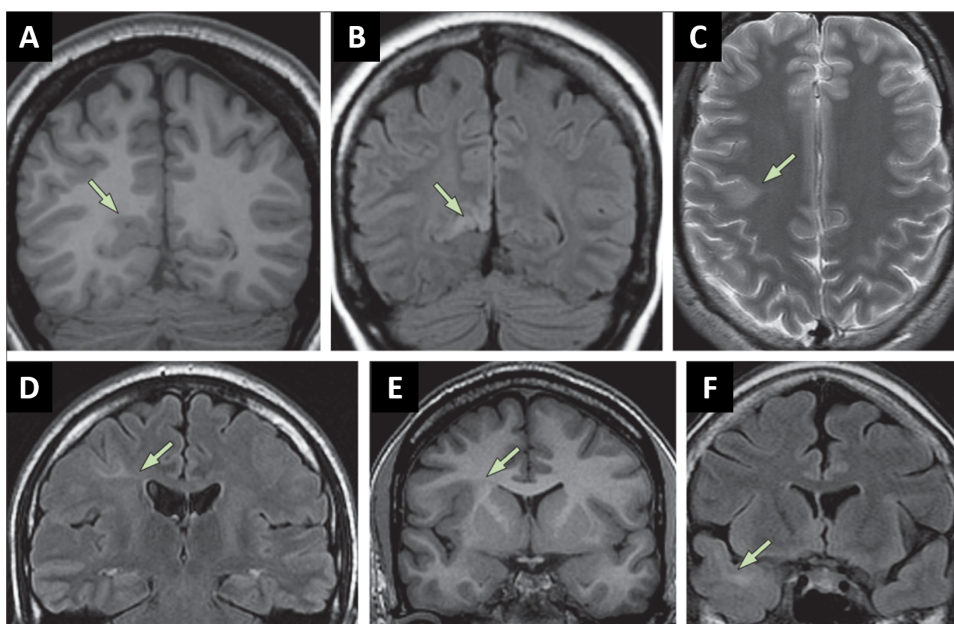
3a	Abnormální laminace kůry spojená s hypokampální sklerózou
3b	Abnormální laminace kůry spojená s gliovým nebo glioneuronálním tumorem
3c	Abnormální laminace kůry spojená s cévní malformací
3d	Abnormální laminace kůry spojená s jinou mozkovou lézí získanou v raném věku (např. trauma, ischemie, encefalitida)

Tabulka 1.2: Přehled podtypů FCD, převzato z [13] a upraveno.

1.4.1 FCD v MRI a FDG-PET obrazech

Mozková kůra postižená FCD se často projevuje i abnormálním signálem v obrazech zobrazovacích metod (MRI, PET). Nejvyužívanější zobrazovací metodou pro lokalizaci FCD léze je v současnosti MRI díky dobrému kontrastu, vysoké rozlišovací schopnosti zobrazení měkkých tkání a absenci ionizujícího záření [1]. Lokalizace FCD léze je velmi důležitá pro pacienty trpící fokální epilepsií, především s ohledem na možnost její chirurgické léčby [1]. Epileptogenní dysplastická léze je v MRI obrazech charakterizovaná jako:

- Ztlustění tkáně šedé hmoty (obrázek 1.8A, C).
- Hyperintenzivní signál tkáně šedé hmoty na MRI s T2/FLAIR vážením, (obrázek 1.8B).
- Rozmazání hranice tkáně šedé a bílé hmoty - blurring, (obrázek 1.8E).
- Hyperintenzivní signál tkáně bílé hmoty na MRI s T2/FLAIR vážením, (obrázek 1.8F).
- *Transmantle sign* v tkáni bílé hmoty, který se v obraze MRI projevuje jako hyperintenzivní oblast ve tvaru trychtýře sahající od léze směrem k okraji laterální komory (obrázek 1.8D, C).



Obrázek 1.8: Příklad typických projevů FCD léze na obraze MRI (pacient s FCD 2). (A) Ztlustění tkáně šedé hmoty. (B) Hyperintenzivní signál tkáně šedé hmoty na MRI s FLAIR vážením. (C) Ztlustění tkáně šedé hmoty a mírně viditelný *transmantle sign*. (D) *Transmantle sign*. (E) Rozmazání hranice tkáně šedé a bílé hmoty. (F) Hyperintenzivní signál bílé hmoty na MRI s FLAIR vážením. Převzato z [16] a upraveno.

V některých případech je ale obtížné tyto charakteristické rysy v obraze MRI rozpoznat (zejména u obecně malých nebo difusních FCD 1 lézí). Poté hovoříme o tzv. MRI negativních nálezech a FCD je potvrzena až histopatologickým pooperačním vyšetřením resektované tkáně. Významnou roli při diagnostice epilepsie na podkladě FCD hraje také interiklání FDG-PET, která může pomoci při lokalizaci epileptogenní léze, která často vykazuje sníženou metabolickou aktivitu (hypometabolismus) viditelnou v obrazech FDG-PET jako hypointenzní signál. Hypometabolický region je ovšem typicky rozsáhlejší než samotná epileptogenní léze [8] a je stále diskutabilní jeho specifita k určení hranic epileptogenní zóny. V některých případech nemusí výskyt hypometabolismu v obrazech FDG-PET souviset primárně s lézí nebo jiným patologickým nálezem [8].

Oblast hypometabolismu na FDG-PET je běžně označena na základě vizuálního posouzení radiologem nebo neurologem. Hypometabolický region je definován nižší intenzitou v rámci celého FDG-PET obrazu kůry, u diskretních změn pak sníženou intenzitou oproti kontralaterálnímu anatomickému regionu. Aby mohl klinik vizuálně posoudit vztah hypointenzního signálu FDG-PET ve vztahu k anatomickým strukturám, je hodnocení prováděno vždy v multimodálním zobrazení FDG-PET koregistrovaném na MRI. Výsledek hodnocení pak výrazně záleží na konkrétním hodnotiteli, jeho zkušenostech se specifickým popisem hypointenzních FDG-PET obrazů, nastaveném kontrastu zobrazení a správném vyhodnocení snímků FDG-PET současně s MRI. Proto byly navrženy i metody automatické detekce hypometabolismu, které pomáhají lokalizovat suspektní regiony, čímž zjednodušují toto náročné a ne zcela standardizované hodnocení.

Některé z metod zpracování obrazů využívají pro detekci hypometabolismu porovnání pacientova snímku s referenční skupinou obrazů osob netrpících epilepsií (zdravé normy). Vůči referenční skupině jsou pak porovnávány hodnoty intenzity obrazu FDG-PET na úrovni voxelů, nebo na základě celkových/průměrných hodnot intenzity obrazu v anatomických regionech [17]–[19]. Statisticky odchýlené hodnoty intenzit od referenční normy jsou poté vyhodnoceny jako hypometabolická léze. Některé z těchto metod také vyhodnocují stranovou asymetrii metabolismu pacienta vůči kontrolní skupině, a to opět na úrovni voxelů opačných hemisfér nebo na základě celkových/průměrných hodnot intenzity v rámci kontralaterálních anatomických regionů [20]–[23]. Stranové porovnání do značné míry kopíruje postup radiologa, který porovnává stranovou symetrii obrazů v axiální či koronární rovině. Míra stranové asymetrie je běžně vyjadřována parametrem indexu asymetrie (AI).

Ačkoliv využití databáze tzv. zdravých norem je s výhodou využíváno u mnoha např. MRI vyšetření, získávání referenční skupiny obrazů FDG-PET je problematické, prakticky nedostupné pro děti a nižší věkové skupiny, případně pouze velmi omezené. Pacient je během vyšetření z principu vystaven radiační dávce, proto se vyšetření PET u zdravých kontrol běžně neprovádí a je eticky sporné. Možností by bylo využití snímků od pacientů, jejichž indikace k FDG-PET vyšetření byla jiná (např. onkologické onemocnění mimo mozek), nicméně moderní CT-PET přístroje u hlavových sekvencí

s vyšším rozlišením opět zvyšují radiační dávku a to opět vede k eticky problematickému provedení. Aktuálně se v klinické praxi objevují přístroje kombinující MRI-PET, jejichž dostupnost je zatím omezená.

Nevýhodou využití zdravých kontrol pro statistické porovnávání snímků je navíc využití ideálně jediného přístroje a sekvence jak pro sběr kontrol, tak i samotných vyšetření. Možnost využití těchto metod v klinické praxi PET vyšetření je proto omezená. Z tohoto důvodu některé z metod pracují pouze s obrazem FDG-PET konkrétního pacienta a při detekci hypometabolismu spoléhají pouze na stranovou asymetrii metabolismu pacienta [24].

Jednou z motivací této práce je vyvinout metodu ke zpracování FDG-PET, která by na základě předložené rešerše využila jednotlivých výhod a minimalizovala nevýhody již publikovaných metod: byla nezávislá na použitém skeneru (bez zdravých kontrol), uměla vzájemně porovnávat kontralaterální regiony (využití anatomických atlasů) a zároveň statisticky vyhodnotila odchylky v rámci kortexu (MRI segmentace).

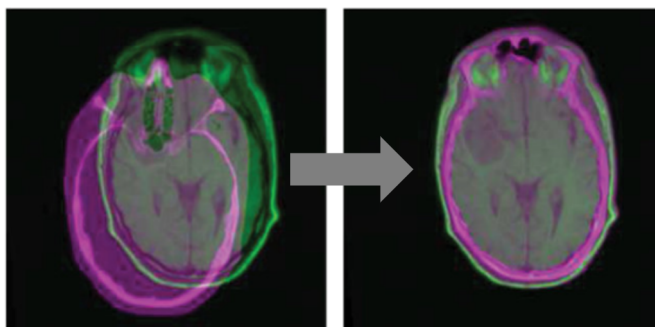
1.5 Zpracování obrazů FDG-PET a MRI

1.5.1 Koregistrace

Koregistrace obrazů je proces, který transformuje dva obrazy stejného pacienta v rozdílné orientaci do společného prostoru souřadnic. Obrazy s odlišným nativním prostorem vznikají při vyšetření na různých přístrojích, kdy je pacient i rozdílně polohován. Referenční souřadný systém je zvolen podle jednoho z obrazů (typicky isovolumetrického MRI) a druhý pohyblivý obraz (CT, MRI, PET, SPECT, aj.) je do něj koregistrován. Koregistrační transformace je afinní 3D transformací, která se skládá ze změny měřítka, posunu ve směru souřadných os a rotace kolem počátku os. V závislosti na software může být využito např. jen rigidní transformace (v SPM12), kde je vynechána změna měřítka a obraz je pouze posouván a rotován. Její výpočet je založen na iterativní optimalizaci kritéria podobnosti obrazů určené v závislosti na metodě na základě významných bodů/hran, intenzity, vzájemné informace aj.

V této práci byla pro koregistraci obrazů využita implementace z toolboxu SPM12 [25], kde je koregistrační transformace hledána na základě iterativní optimalizace kritéria vzájemné informace (mutual information) obrazů.

Koregistrované obrazy mohou být různých modalit (např. koregistrace PET na MRI), nebo stejné modalitě ale pořízeny během jiného vyšetření (např. koregistrace pooperačního MRI na předoperační MRI). Běžně je zvolen jeden z pacientových obrazů mozku jako referenční a obrazy ostatních modalit a vyšetření jsou na něj koregistrovány (ve FNM, isovolumetrické MRI-T2 vážení). To umožňuje společné zobrazení modalit z různých vyšetření a vzájemné vyhodnocení např. funkčních a strukturálních abnormalit. Znázornění koregistrace obrazu CT na obraz MRI je na obrázku 1.9.

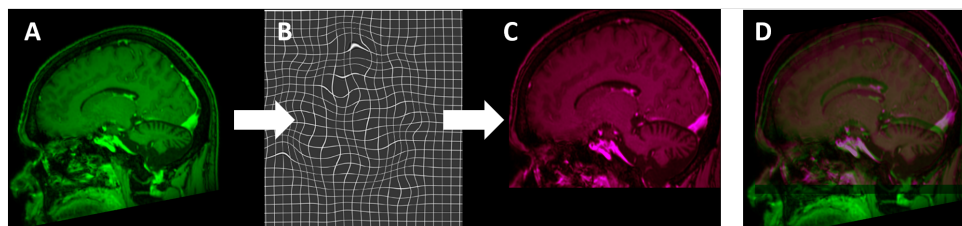


Obrázek 1.9: Znázornění koregistrace obrazu CT (růžově) na obraz MRI (zeleně), převzato z [26].

1.5.2 Prostorová normalizace

Prostorová normalizace je proces, kdy je původní obraz mozku pacienta polynomiálně transformován (deformován) do souřadného systému referenčního obrazu mozku (templátu). Normalizační polynomiální transformace je hledána iterativně optimalizací kritéria podobnosti obrazu mozku pacienta a referenčního templátu (v závislosti na metodě a programu na základě rigidních bodů, aktivních kontur, pravděpodobnostních map aj.).

V práci bylo využíváno metod normalizace pomocí pravděpodobnostních map implementovaných v SPM12 [25]. Referenční templát mozku je vytvořen průměrováním obrazů mozku mnoha osob, které jsou zarovnány v sagitálním směru do tzv. AC-PC roviny (průsečík anteriorní a posteriorní komisury). Axiální a koronární rovina pak snímá s AC-PC rovinou pravé úhly, AC definuje nulovou souřadnici. Tento systém je všeobecně znám jako MNI koordinační systém (Montreal Neurological Institute). Pravděpodobnostní templát v SPM12 byl vytvořen průměrem 549 subjektů (ICBM - European brains) a rozšiřuje původní MNI 305 subjektů.



Obrázek 1.10: Znázornění normalizace obrazu MRI. (A) Obraz MRI v pacientově prostoru. (B) Schématické znázornění normalizační transformace. (C) Obraz MRI v koordinačním systému MNI. (D) Společné zobrazení původního obrazu MRI (zeleně) s normalizovaným obrazem MRI (růžově).

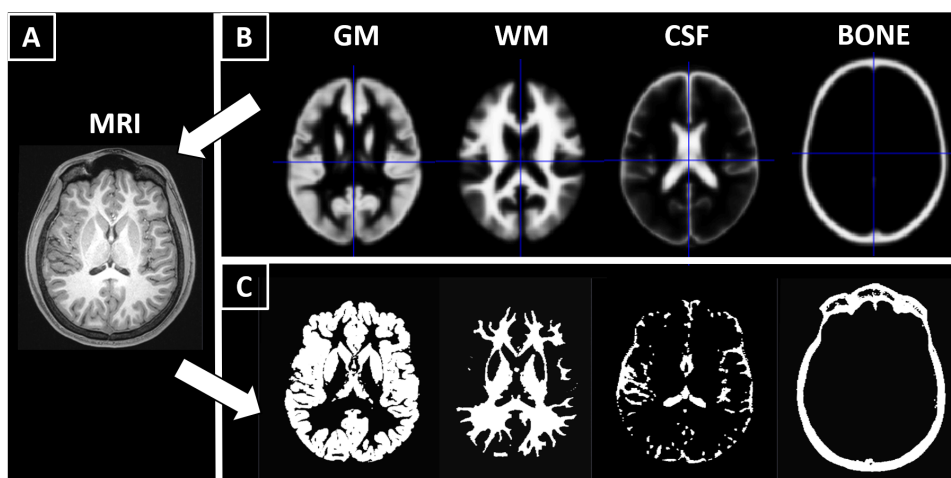
Normalizace umožňuje porovnání obrazů napříč pacienty s různým objemem hlavy a mozku, ale také porovnání s referenčními kontrolami a anatomickými a funkčními atlasy viz 1.5.4. Normalizační transformace je nejčastěji hledána mezi obrazy MRI a jejich templáty. Principiálně lze ovšem využít i jiných obrazů a jim příslušných templátů. V praxi se ovšem hledá deformace pro

MRI, která je následně aplikována na další koregistrované modalitty (CT, PET, MRI, SISCOM aj.). Znázornění normalizace MRI je na obrázku 1.10.

1.5.3 Segmentace obrazů MRI

Segmentace obrazů MRI je proces, jehož výstupem jsou obrazové pravděpodobnostní mapy segmentů jednotlivých typů tkáně mozku a hlavy pacienta.

V této práci byla využita segmentace MRI obrazu implementovaná v toolboxu SPM12 [25]. Principem segmentace je iterativní optimalizace. Nejprve je obraz pacienta normalizován do MNI prostoru. Pro každou tkáň je následně hledán pravděpodobnostní model jasových hodnot v MRI *gaussian mixture model*, který jako apriorní pravděpodobnost zahrnuje i referenční pravděpodobnostní mapy tkání v templátu (549 subjektů ICBM - European brains). Kombinací apriorní pravděpodobnosti tkání (obrázek 1.11B) a jasové hodnoty (obrázek 1.11A) jsou segmentovány jednotlivé tkáně šedé hmoty (GM), bílé hmoty (WM), cerebrospinální tekutiny (CSF), kosti (BONE), měkké tkáně a pozadí. Tyto dva kroky jsou iterativně opakovány a je tak zpřesňován pravděpodobnostní model rozložení tkání. V posledním kroku jsou všechny obrazy segmentace převedeny zpět z MNI prostoru do prostoru původního MRI. Příklad výsledku segmentace GM, WM, CSF a BONE je na obrázku 1.11C.



Obrázek 1.11: (A) Původní obraz segmentované MRI. (B) Referenční pravděpodobnostní obrazové mapy tkání zahrnuté do výpočtu segmentace jako apriorní pravděpodobnost SPM12 (TPM.nii). (C) Příklad výstupu segmentace pro šedou hmotu (GM), bílou hmotu (WM), cerebrospinální tekutinu (CSF) a kost (BONE).

Pravděpodobnostní mapy segmentace lze dále využít pro parcelaci mozku dle typu tkáně. Na jejich základě pak lze maskovat a hodnotit obrazy pacienty pouze v rámci určitého typu tkáně. V rámci řešení této práce je klíčová segmentace zejména šedé hmoty (GM), ve které budou hledány oblasti hypometabolismu v PET. Normalizované mapy tkání vznikají již během procesu

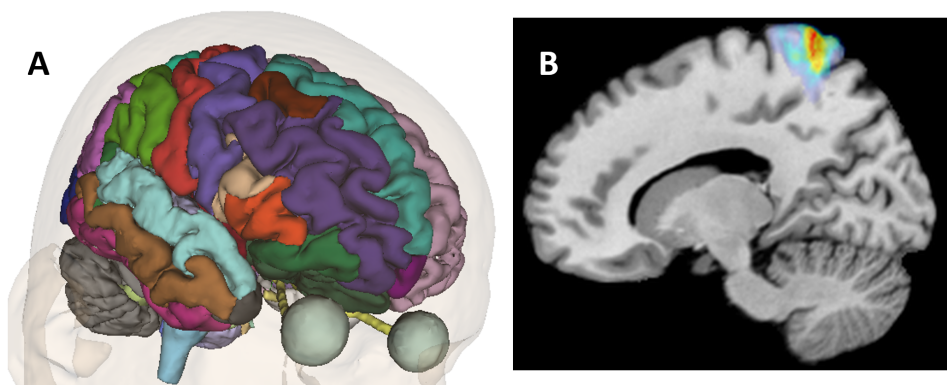
segmentace a lze je využít např. k porovnání metabolismus šedé hmoty v obraze FDG-PET napříč pacienty.

1.5.4 Anatomické atlasy mozku

Anatomické atlasy mozku definují parcelaci mozkové tkáně na regiony. Tyto regiony jsou reprezentovány obrazovými maticemi v souřadnicích standardizovaného prostoru (například MNI, Colin27, Talairach). To umožňuje porovnání jednotlivých regionů (parcel) napříč pacienty. Pro specifické potřeby různých výzkumů a vyšetření bylo definováno mnoho způsobů parcelace podle strukturálních nebo funkčních regionů mozku. V této práci byly využity dva anatomické atlasy mozku zahrnuté v toolboxu Anatomy toolbox 2.2c pro SPM (dále makroregionální a cytoarchitektonický atlas), které byly sestaveny spojením několika dílčích atlasů [27].

Makroregionální atlas definuje parcely mozku na základě Brodmanových oblastí zakreslených do referenčního MRI templátu ve standardizovaném prostoru pacienta Colin27 (dále makroregiony). Ty byly následně převedeny také do MNI prostoru. Makroregiony jsou reprezentovány obrazovou maticí, kde voxelům jednotlivých regionů jsou přiřazeny nenulové identifikátory. Zobrazení makroregionálního parcellačního atlasu je na obrázku 1.12A.

Pravděpodobnostní cytoarchitektonické mapy byly sestaveny na základě *post-mortem* cytoarchitektonického vyšetření deseti mozků. Cytoarchitektonické regiony byly překresleny do MRI a následně transformovány do normalizovaného prostoru Colin27, respektive MNI. Každému voxelu v pravděpodobnostní cytoarchitektonické mapě regionu je tedy přiřazena hodnota, která vyjadřuje pravděpodobnost příslušnosti voxelu k danému regionu. Na rozdíl od parcellačního makroregionálního atlasu, je každý cytoarchitektonický region definován vlastní obrazovou maticí a zohledňuje možné individuální rozdíly v individuální lokalizaci mozkových struktur, nicméně cytoarchitektonický atlas není dokončen a pokrývá pouze některé regiony. Příklad 2D řezu pravděpodobnostním regionem Area 5L je na obrázku 1.12B).



Obrázek 1.12: (A) Zobrazení 3D obrazových matic regionů makroregionálního atlasu, převzato z [28]. (B) 2D řez pravděpodobnostním regionem Area 5L cytoarchitektonického atlasu.

1.6 Partial volume efekt

Hypometabolické oblasti na FDG-PET snímcích korespondující s FCD lézí mohou být velmi malé a může být obtížné je vizuálně rozpoznat a automaticky detekovat. Jedním z hlavních faktorů komplikujících detekci je relativně nízké efektivní rozlišení PET skeneru [29]. Typické FWHM rozptylové funkce PET skenerů využívaných v současnosti v klinické praxi se pohybuje mezi 4-6 mm, u nejnovějších typů skenerů lze dosáhnout až FWHM 3 mm [30]. Vlivem relativně nízkého efektivního rozlišení skeneru dochází při snímání distribuce radiofarmaka v tkáňových strukturách mozku k rozmazání. Emitované signály z blízkých struktur se tak navzájem mísí a dochází k tzv. *přelévání* (spill-over) signálu. Tento jev se nazývá partial volume efekt (PVE), příklad vlivu PVE je ilustrován na fantomových datech na obrázku 1.13A-B.

PVE se výrazněji projevuje zejména ve strukturách, které mají rozměry menší nebo srovnatelné s FWHM skeneru, což prakticky odpovídá mozkové kůře s tloušťkou mezi 1 – 4,5 mm [29], [31]. PVE nejvíce ovlivní maximální hodnotu intenzity struktur 2,5 – 3 menších než FWHM skeneru [32], tedy v malých a členitých mozkových strukturách (dna gyrů, hranice sulků). Vliv PVE je nejsilnější na hranicích struktur s odlišnou metabolickou aktivitou (rozhraní aktivní šedé a neaktivní bílé hmoty) nebo s odlišným fyziologickým stavem (léze) [33].

V tkáni bílé hmoty a cerebrospinální tekutině je obecně pozorována nižší koncentrace FDG než v tkáni šedé hmoty. V malých strukturách šedé hmoty proto dochází k podhodnocování aktivity FDG vlivem PVE, což může vést k falešné detekci hypometabolismu [34].

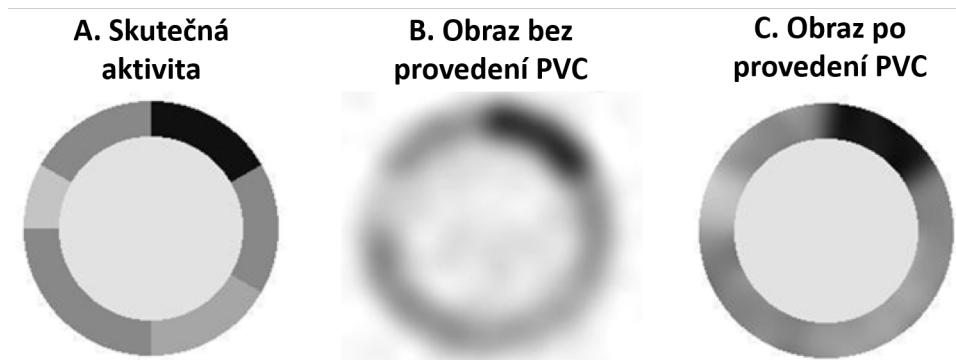
1.6.1 Korekce partial volume efektu - PVC

Hlavním cílem korekce partial volume efektu (PVC) je odstranit rozmazání PET obrazu způsobené PSF skeneru, příklad je na obrázku 1.13A-C. Při aplikaci PVC na obraz PET mozku je běžně uvažována PSF nezávislá na pozici v obrazovém poli (prostorově invariantní) aproximovaná Gaussovským jádrem [32]. V takovém případě lze na obraz PET nahlížet jako na výsledek konvoluce skutečného obrazu aktivity radiofarmaka s PSF skeneru. Aproximaci skutečného obrazu lze tedy získat dekonvolucí obrazu PET s PSF. Tento přístup ale obecně vede k zesílení šumu a projevení artefaktů souvisejících s chybějící informací o vysokofrekvenčních složkách obrazu, které korespondují s výraznými hranami v obraze (například hranice dvou typů tkáně) [35]. Proto byly navrženy přístupy, které do PVC jako apriorní znalost zahrnují anatomickou informaci získanou z obrazů jiných modalit (typicky CT nebo MR). Ty mají vyšší efektivní rozlišení ($\text{FWHM} < 1 \text{ mm}$), lépe vystihují výrazné hrany v obraze a přináší přesnější informaci o vysokofrekvenčních složkách obrazu. PVC pak vychází ze segmentace anatomického obrazu do tkáňových segmentů, případně z jeho parcelace na regiony podle anatomického atlasu [35]. Některé z metod PVC využívající anatomickou informaci provádí korekci hodnot pro každý voxel zvlášť, jiné odhadují průměrné hodnoty celých

anatomických regionů.

Metod na korekci partail volume efektu bylo navrženo mnoho, podrobný přehled metod PVC lze najít v [35]. Metody PVC se dají rozdělit na dvě hlavní skupiny: (1) rekonstrukční metody, které byly navrženy tak, aby byla PVC zahrnuta již do procesu rekonstrukce PET obrazu; (2) porekonstrukční, které jsou aplikovány až na zrekonstruovaný obraz PET jako metody zpracování obrazu. Obě tyto skupiny zahrnují metody, které spoléhají jak na informaci získanou pouze z PET obrazu, tak i na anatomickou informaci získanou z obrazů jiných modalit (CT, MR). Některé skenery umožňují souběžné snímání více modalit, tzv. CT-PET nebo MRI-PET. Výrobci těchto skenerů zahrnují do procesu rekonstrukce obrazu korekce založené na anatomické informaci, implementace ale nejsou veřejně dostupné a nelze proto ověřit jestli je korigován i PVE (výrobci není explicitně uváděno, ale lze usuzovat). Využití rekonstrukčních metod PVC v praxi je tedy problematické - buď musí být implementace metody zahrnuta v softwaru od výrobce PET skeneru, nebo musí mít pracoviště přístup k vlastní implementaci metody a k hrubým datům z PET skeneru ve formě sinogramu, což je ale často možné pouze v rámci výzkumu [32]. Porekonstrukční metody pracují se zrekonstruovanými PET obrazy, které jsou snadněji dostupné jak v klinické praxi, tak pro potřeby výzkumu. Přesto zatím není partial volume korekce obrazu PET v klinické praxi běžně využívána, i když takové práce již existují [29].

Přínos využití PVC FDG-PET snímků oproti nekorigovaným FDG-PET snímkům pro detekci hypometabolismu při diagnostice epilepsie na podkladě FCD nebyl dosud jasně prokázán.



Obrázek 1.13: (A) Fantomový obraz reprezentuje obraz skutečné aktivity radiofarmaka v tkáni. (B) Znáznornění zrekonstruovaného obrazu bez provedení korekce PVC - projeví se rozmazání a vliv PVE. (C) Znáznornění vlivu provedení PVC na výsledný obraz. Převezato z [35] a upraveno.

1.6.2 Toolbox PETPVE12

V současnosti jsou již k dispozici volně dostupné toolboxy, které implementují porekonstrukční metody PVC (například PETPVE12 pro MATLAB [34], PETPVC pro C++ [32]). Tato práce navazuje na předchozí implementaci vedoucího práce v MATLAB s využitím komunitou uznávaného toolboxu

SPM12. Korekce partial volume efektu byla proto v rámci této práce provedena právě pomocí toolboxu PETPVE12 [34]. Toolbox nabízí výběr z dvou porekonstrukčních metod PVC, obě využívají anatomickou informaci odvozenou z MRI snímků. Müller-Gärtnerova metoda [36] provádí korekci hodnoty aktivity pro každý voxel segmentu tkáně šedé hmoty, a proto byla využita i v této práci. Pro úplnost uvádím také druhou metodu geometrické převodní matice (Geometric transfer matrix) [37], která odhaduje průměrné hodnoty aktivity v regionech definovaných anatomickým atlasem.

Müller-Gärtnerova metoda PVC využívá binárních map segmentů šedé hmoty (**GM**), bílé hmoty (**WM**) a cerebrospinnální tekutiny (**CSF**) získaných pomocí segmentace MRI. Vychází z předpokladu, že obraz PET získaný rekonstrukcí z dat PET skeneru (**PET**) je konvolucí (značeno \star) skutečného PET obrazu aktivity radiofarmaka v tkáni (**PET_{true}**) s třídímenzionální PSF skeneru (**H_{PSF}**), rovnice 1.1.

$$\mathbf{PET} = \mathbf{PET}_{\text{true}} \star \mathbf{H}_{\text{PSF}} \quad (1.1)$$

Obraz **PET_{true}** lze považovat za součet skutečných PET obrazů aktivity radiofarmaka v jednotlivých tkáních (**PET_{GM}**, **PET_{WM}**, **PET_{CSF}**) prostorově omezených do tkáňových segmentů **GM**, **WM** a **CSF** (rovnice 1.2). Cílem postupu je získat aproximaci **PET_{GM}**.

$$\mathbf{PET}_{\text{true}} = \mathbf{PET}_{\text{GM}} \cdot \mathbf{GM} + \mathbf{PET}_{\text{WM}} \cdot \mathbf{WM} + \mathbf{PET}_{\text{CSF}} \cdot \mathbf{CSF} \quad (1.2)$$

Dosazením ze vztahu 1.2 za **PET_{true}** do rovnice 1.1 a uplatněním lineariry konvoluce je získána rovnice 1.3.

$$\mathbf{PET} = (\mathbf{PET}_{\text{GM}} \cdot \mathbf{GM}) \star \mathbf{H}_{\text{PSF}} + (\mathbf{PET}_{\text{WM}} \cdot \mathbf{WM}) \star \mathbf{H}_{\text{PSF}} + (\mathbf{PET}_{\text{CSF}} \cdot \mathbf{CSF}) \star \mathbf{H}_{\text{PSF}} \quad (1.3)$$

Pro řešení Müller-Gärtnerovy metody je využito zjednodušení, kdy aktivity radiofarmaka v tkáni bílé hmoty a cerebrospinnální tekutiny jsou považovány za konstantní, v případě CSF je aktivita považována za nulovou. Hodnoty intenzit v obrazech **PET_{WM}** a **PET_{CSF}** jsou proto dále nahrazeny konstantami $\overline{PET_{WM}}$ (průměr hodnot z celého segmentu **WM**, vztah 1.4) a $\overline{PET_{CSF}}$ (nulová hodnota, 1.5). Tím je získána rovnice 1.6

$$\overline{PET_{WM}} = \frac{\sum PET_{WM}(v)}{\sum WM(v)}, \quad v \in \mathbf{WM} \quad (1.4)$$

$$\overline{PET_{CSF}} = 0 \quad (1.5)$$

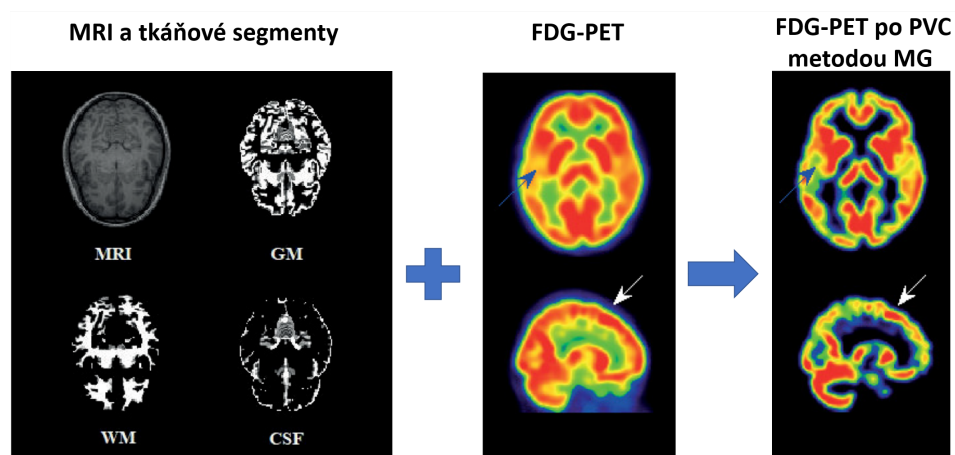
$$\mathbf{PET} = (\mathbf{PET}_{\text{GM}} \cdot \mathbf{GM}) \star \mathbf{H}_{\text{PSF}} + (\overline{PET_{WM}} \cdot \mathbf{WM}) \star \mathbf{H}_{\text{PSF}} + (\overline{PET_{CSF}} \cdot \mathbf{CSF}) \star \mathbf{H}_{\text{PSF}} \quad (1.6)$$

Za předpokladu, že $(\mathbf{PET}_{\text{GM}} \cdot \mathbf{GM}) \star \mathbf{H}_{\text{PSF}} = \mathbf{PET}_{\text{GM}} \cdot (\mathbf{GM} \star \mathbf{H}_{\text{PSF}})$ (neplatí obecně), lze z rovnice 1.6 vyjádřit **PET_{GM}**. Tím je získán výsledný

vztah 1.7 pro aproximaci obrazu skutečné aktivity radiofarmaka v tkáni šedé hmoty PET_{GM} . Čitatel ve vztahu 1.7 odpovídá korekci přelévání PET signálu ze segmentů **WM** a **CSF** do **GM**, jmenovatel pak korekci přelévání PET signálu z **GM** do ostatních segmentů.

$$PET_{GM} = \frac{PET - (\overline{PET_{WM}} \cdot WM) \star H_{PSF} - (\overline{PET_{CSF}} \cdot CSF) \star H_{PSF}}{GM \star H_{PSF}} \quad (1.7)$$

Provedení PVC Müller-Gärtnerovou metodou tedy poskytuje korigované hodnoty obrazu PET pouze v segmentu tkáně šedé hmoty. Schématické znázornění principu PVC Müller-Gärtnerovou metodou a příklad výsledku PVC pro snímky FDG-PET je na obrázku 1.14.



Obrázek 1.14: Schématické znázornění principu PVC Müller-Gärtnerovou metodou. Jako vstupní data jsou využity segmenty GM, WM a CSF získané segmentací MRI a obrazy PET (zde FDG-PET). Výsledkem jsou korigované obrazy FDG-PET, ve kterých je potlačen vliv PVE a signál je zaostřen do segmentu GM. Převzato a upraveno z [38].

1.7 Motivace

Pro úspěšnost resekcčního výkonu při léčbě farmakorezistentní fokální epilepsie je klíčové správné vymezení oblasti resekce. Ta ideálně zahrnuje celou epileptogenní zónu, do které obvykle spadá epileptogenní léze a další tkáň zapojená do vzniku záchvatů. Epileptogenní léze způsobená FCD se v obrazech FDG-PET často projevuje jako hypometabolická. Lokalizace hypometabolických regionů proto může významně pomoci při vymezení epileptogenní zóny a plánování rozsahu resekce [39].

Hypometabolické regiony jsou běžně hledány radiology nebo neurology v obrazech FDG-PET koregistrovaných na MRI. Výsledek hodnocení je v tomto případě výrazně závislý na hodnotiteli a individuálnímu nastavení kontrastu a jasů zobrazení FDG-PET a MRI. Byly proto navrženy metody automatické detekce hypometabolismu, které pomáhají lokalizovat suspektní hypometabolické regiony. Některé z nich jsou založeny na porovnání pacientova snímku

s referenční skupinou snímků zdravých kontrol na základě intenzity obrazu [17], [18], nebo také stranové asymetrie metabolismu [20], [21] (1.4.1). Získávání referenční skupiny obrazů FDG-PET je ale problematické, pacient je při vyšetření FDG-PET vystaven radiační dávce, a proto je snímání zdravých kontrol eticky sporné. Tyto metody navíc vyžadují, aby byl při FDG-PET vyšetření kontrol i pacientů využit ideálně jediný přístroj a sekvence, což omezuje využití těchto metod v praxi. Proto některé metody pracují pouze se snímkem konkrétního pacienta a hypometabolismus detekují pouze na základě stranové asymetrie metabolismu pacienta [24], [29], [40], [41].

Hlavním cílem této práce proto bylo navrhnout metodu detekce hypometabolismu ve snímcích FDG-PET založenou pouze na hodnocení asymetrie metabolismu ve snímcích konkrétního pacienta, která bude poskytovat informaci o hypometabolismu na úrovni voxelů a zároveň bude zohledňovat informaci o anatomických regionech a rozložení tkáně.

Rozpoznání malých hypometabolických oblastí korespondujících s epileptogenní FCD lézí je limitováno relativně nízkým efektivním rozlišením obrazů FDG-PET [29], 1.3.1. Jeho vlivem dochází k rozmazání obrazu a uplatňuje se partial volume efekt - dochází k mísení signálu z blízkých struktur, 1.6. Pro zlepšení efektivního rozlišení proto byla implementována technika partial volume correction a testován její přínos.

Objektivním kritériem validace detekční metody hypometabolismu bylo, zda-li označená oblast byla součástí epileptochirurgické resekce u pacientů s dobrým pooperačním výsledkem. Proto musel být nejprve retrospektivně zakreslen rozsah resekce do předoperačních obrazů MRI, čímž se vytvořila reference oblasti s očekávaným výskytem hypometabolismu.

■ 1.7.1 Hypotézy

- Hypometabolismus lze detekovat na základě stranového porovnání regionů.
- Partial volume correction (PVC) má pozitivní vliv na úspěšnost detekce.
- Zahrnutí hypometabolické oblasti do resekce souvisí s dobrým pooperačním výsledkem.
- Pooperační výsledek je nezávislý na velikosti resekce.

Kapitola 2

Metodika

Metoda detekce hypometabolismu navržená v této práci je založená na hodnocení stranové asymetrie metabolismu v obraze konkrétního pacienta. Je tedy nezávislá na referenční skupině zdravých kontrol a použitím PET skeneru. Stranový rozdíl metabolismu je vyjádřen pomocí indexu asymetrie (AI). Výpočet AI navržený v této práci poskytuje informaci o rozdílech metabolismu na úrovni voxelů, zároveň ale zohledňuje informaci o anatomických regionech a typu tkáně. Hypometabolické voxely byly určeny pomocí výpočtu z-skóre jako voxely, které měly v rámci segmentu šedé hmoty statisticky významně odchýlenou hodnotou indexu asymetrie.

Na obrazech FDG-PET byla provedena partial volume korekce (PVC). Navrženou metodu detekce hypometabolismu byly zpracovány obrazy FDG-PET a pvcFDG-PET a tím byly získány obrazy hypometabolismu. Protože byly hypometabolické voxely určovány na základě statisticky odchýlených hodnot AI, byly někdy za hypometabolické označeny i samostatné voxely odpovídající náhodně vychýleným hodnotám AI. V jinak celistvých hypometabolických regionech se naopak objevovaly neoznačené voxely. Obrazy hypometabolismu proto byly následně upraveny pěti různými metodami zpracování obrazu pro potlačení šumu a zcelení hypometabolických regionů, které byly porovnány s ohledem na úspěšnost detekce hypometabolismu. Za referenci při hodnocení úspěšnosti detekce hypometabolismu byly považovány zakreslené rozsahy resekce u pacientů s dobrým pooperačním výsledkem.

S využitím nejlepší z metod zpracování obrazů hypometabolismu byl vyhodnocen přínos provedení PVC pro detekci hypometabolismu, vliv odresekování hypometabolické oblasti na pooperační výsledek a závislost přítomnosti hypometabolismu v oblasti resekce na typu FCD.

2.1 Použitá data

Pro tuto práci byla použita data 69 pacientů, kteří podstoupili vyšetření a resekční výkon v rámci chirurgické léčby farmakorezistentní epilepsie ve FN Motol v letech 2009 - 2020. Data pacientů byla vybírána dle následujících kritérií: (1) pacient trpěl farmakorezistentní epilepsií na podkladě FCD, (2) byla histologicky prokázána FCD, (3) pacient podstoupil resekční zákrok, (4) pacient podstoupil strukturální předoperační a pooperační vyšetření MRI mozku

T1 a/nebo T2 vážení, (5) pacient podstoupil předoperační vyšetření mozku FDG-PET, (6) uplynuly alespoň dva roky od operace pro stanovení dlouhodobého pooperačního výsledku epiletochirurgické léčby (outcome).

Tato kritéria splnilo 42 vybraných pacientů. Mezi vybranými pacienty bylo 17 žen (40,5 %) a 25 mužů (59,2 %). Typ FCD 1 byl prokázán u 19 pacientů (45,2 %) a typ FCD 2 byl prokázán u 23 pacientů (54,8 %). Průměrná doba trvání epilepsie byla $15,3 \pm 10,9$ roku. Průměrný věk v době resekcčního zákroku byl $25,6 \pm 13,3$ roku. Průměrný odstup od operace (follow up) byl $3,9 \pm 2,4$ roku. Klasifikaci úspěšnosti zákroku Engel I (bez záchvatů) mělo dva roky po operaci 32 pacientů (72,2 %) a klasifikaci Engel II-IV (přetrvávající záchvaty) mělo 10 pacientů (23,8 %). Souhrnný přehled pacientů je uveden v tabulce v příloze A.

Předoperační vyšetření MRI v epi-protokolu MRI (T1, T2, FLAIR) bylo provedeno na 3T stroji (Klinika JL, Nové Butovice: Philips Achieva TX; FN Motol: MAGNETOM Vida). Poresekcční a kontrolní MRI bylo provedeno ve FN Motol na 1,5T stroji (Philips Intera/Siemens Avanto) nebo na 3T stroji (MAGNETOM Vida).

Vyšetření FDG-PET (dále jen PET) bylo pacientům provedeno na různých pracovištích v ČR a SK. Požadované efektivní rozlišení PET skenerů se pohybovalo mezi $FWHM = 4 - 6$ mm (Siemens Biograph mCT / Siemens Biograph mMR).

2.2 Předzpracování obrazových dat

Zpracování obrazových dat bylo prováděno v prostředí MATLAB (2020a) s použitím SPM12 toolboxu. Základní skripty byly převzaty od vedoucího práce a autorkou upraveny pro potřebu této bakalářské práce.

Veškeré obrazy byly exportovány do *NIFTI* formátu a zobrazovány v open-source programu *3D Slicer 4.10.2*.

2.2.1 Koregistrace

Byla provedena koregistrace CT snímků, FDG-PET snímků a všech dostupných modalit předoperačních MRI vyšetření, jako referenční modalita byla použita předoperační MRI T2 vážení. Koregistrace byla provedena pomocí SPM12 s nastavením popsáním v tabulce 2.1. Po provedení koregistrace následovala vizuální kontrola úspěšnosti koregistrace.

Parametr	Nastavení
Reference image	MRI T2
Source image	CT, MRI T1, FDG-PET
Objective function	Normalised mutual information
Separation	[4 2]
Tolerances	Default
Histogram smoothing	[7 7]

Tabulka 2.1: Nastavení použité pro koregistraci snímků v SPM12

2.2.2 Segmentace

Segmentace tkání byla provedena na základě předoperačních MRI modalit T1 a T2. Výsledné tkáňové modalitty byly spočteny průměrem segmentů z T1 a T2. Pokud byla k dispozici pouze jedna z modalit T1 a T2 (pacient P082), byla segmentace provedena pouze pro dostupnou modalitu a byla považována za výslednou. Segmentace byla prováděna dle nastavení dle tabulky 2.2.

Parametr	Nastavení
Volumes	MRI T2, MRI T1
Bias regularization	0,1
Bias FWHM	40 mm cutoff
Tissue probability map	spm12 TPM
Num. Gaussians	Default
Warped Tissue	None
MRF Parametr	1
Clean Up	Light clean
Warping Regularization	Default
Clean UP	Light clean
Affine Regularization	ICBM - European brains
Smoothness	0
Sampling distance	2
Deformation Fields	Inverse + Forward

Tabulka 2.2: Nastavení použité pro segmentaci MRI v SPM12

2.2.3 Normalizace

Normalizační transformace z nativního prostoru pacienta do prostoru MNI byla vypočtena z preferované T1 (případně T2 u pacienta P082). Později byla normalizační transformace aplikována na binární mapy rozsahu resekcce 2.3. Parametry normalizace jsou uvedeny v tabulce 2.3.

Výpočet normalizační transformace	
Parametr	Nastavení
Data	MRI T1
Bias Regularization	0,01
Bias FWHM	40 mm cutoff
Tissue probability map	spm12 TPM
Affine Regularization	ICBM - European brains
Warping Regularization	Default
Smoothness	0
Sampling distance	2
Aplikace normalizační transformace	
Data	MRI T1, MRI T2, CT
Bounding box	[-88 -122 -80; 88 86 95]
Voxel sizes	[0.7 0.7 0.7]
Interpolation	4th Degree B-Spline

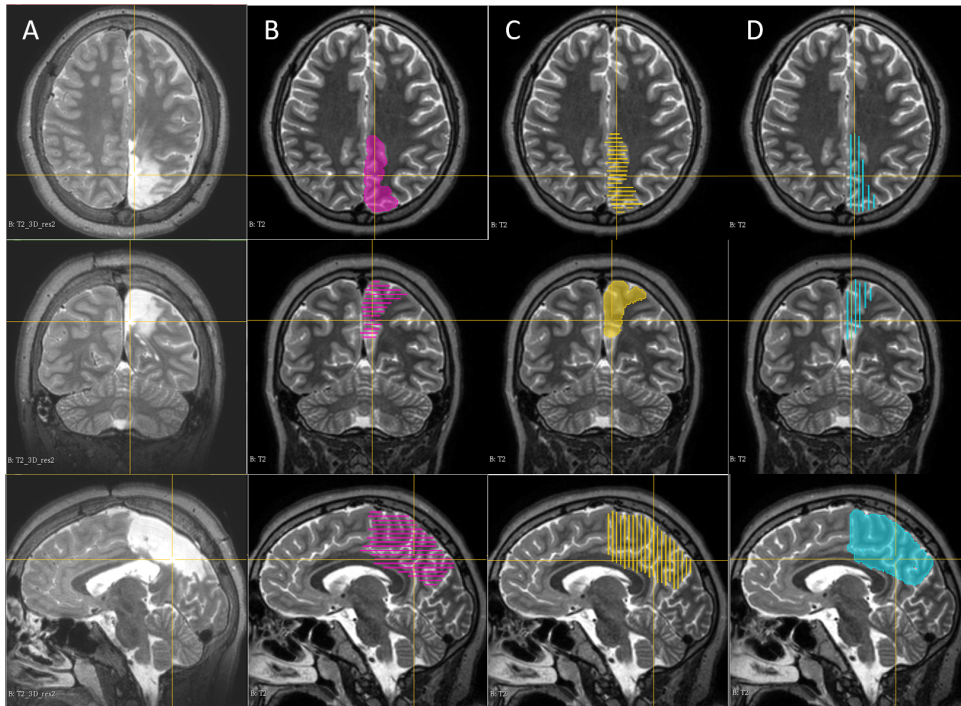
Tabulka 2.3: Nastavení použité pro normalizaci snímků v SPM12

2.3 Zakreslení rozsahu resekce

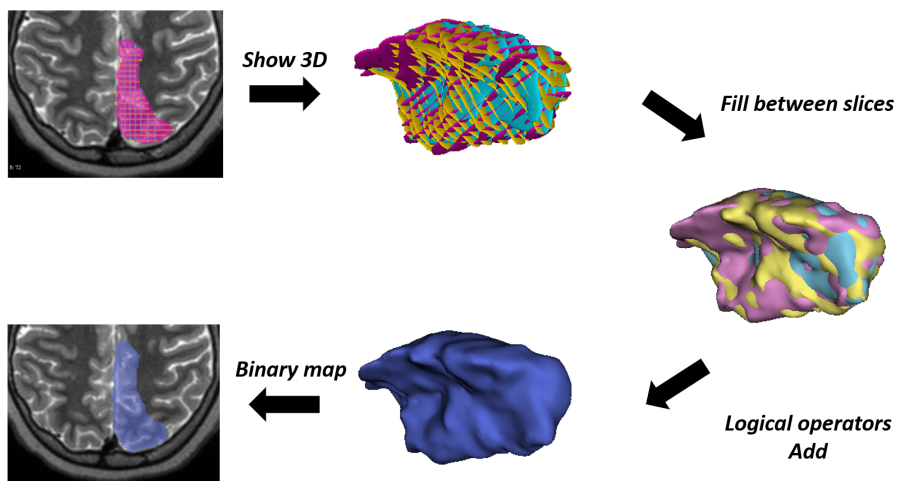
Vzhledem k posunu mozkových tkání po resekcím výkonu nebylo možné použít přímého porovnání předoperačních a poresekcí MRI snímků ke stanovení rozsahu resekce. Na základě společného zobrazení předoperačních a poresekcí snímků byly identifikovány chybějící mozkové struktury, které byly postupně zakreslovány do předoperačních MRI modalit. Pro zakreslení rozsahu resekce byl použit open-source software *3D Slicer 4.10.2*. Pro zakreslování byl využit modul *Segment Editor*. Resekovaná tkáň byla zakreslována nezávisle ve třech rovinách (axiální, sagitální, koronální) nástrojem *Paint* s odstupem 3-6 řezů dle složitosti zakreslované oblasti a rozlišení MRI modalit (obrázek 2.1).

Následně byl pro každý zakreslený segment pomocí nástroje *fill between slices* vyplněn jejich meziprostor a interpolován na objem resekce. Tento postup byl proveden nezávisle pro trojici rovin (axiální, koronální a sagitální), které byly následně sečteny do výsledného objemu pomocí funkce *Logical operators - Add* nástroje *Segment editor*. Výsledný zakreslený rozsah resekce byl ve Slicer převeden do formátu binární mapy (*binary label map*). Tento postup je znázorněn na obrázku 2.2

Binární mapa resekce byla normalizována do prostoru MNI k porovnání mezi pacienty. Normalizační transformace byla získána během předzpracování obrazových dat 2.2.3.



Obrázek 2.1: Příklad zakreslení rozsahu resekce do řezů předoperační MRI (pacient 133) ve třech rovinách - axiální (B), koronální (C) a sagitální (D) na základě poresekční MRI (A).



Obrázek 2.2: Znáznornění postupu tvorby binární mapy resekce ze třech segmentů (axiálního, koronálního a sagitálního) s rozsahem resekce zakresleným do řezů předoperační MRI.

2.3.1 Volumetrie

Na základě binárních map zakreslené resekce v MNI prostoru načtených do MATLAB byl vypočten objem resekované tkáně V . Na základě počtu voxelů definujících rozsah resekce N a objemu jednoho voxelu o rozměru x, y, z byl spočten celkový objem resekované tkáně, rovnice 2.1. Obdobně byl vypočten objem resekované tkáně na základě binárních map zakreslené resekce v nativním prostoru pacienta.

$$V = N \cdot x \cdot y \cdot z \quad (2.1)$$

2.4 Pokročilé zpracování dat

2.4.1 Partial volume correction

Pro korekci partial volume efektu (PVC) byla použita implementace z toolboxu PETPVE12 pro SPM12. Pro výpočet pvcPET modality v nativním prostoru byla použita Müller-Gartnerova metoda [34] na základě segmentovaných tkání šedé hmoty, bílé hmoty a cerebrospinální tekutiny získaných segmentací MRI snímků popsanou v 2.2.2. Detailní nastavení PVC je uvedeno v tabulce 2.4. Výsledkem PVC je potlačení partial volume efektu a zaostření FDG-PET signálu pouze do segmentu tkáně šedé hmoty (dále jen pvcPET).

Parametr	Nastavení
Tissue segments	Probabilistic maps
PET PSF (FWHM in mm)	[5 5 5]
Gray matter threshold	0,5
Estimate CSF signal	From CSF segments
Estimation of WM signal	From WM tissue segments
WM threshold	0,9

Tabulka 2.4: Nastavení toolboxu PETPVE12 použité pro PVC snímků FDG-PET

2.5 Identifikace hypometabolických oblastí

Epileptogenní kortex je často charakterizován hypometabolickou aktivitou pozorovatelnou jako hypointenzní signál na PET/pvcPET. Práh, kdy je již tkáň hypometabolická, však není nikde stanoven. Je tedy kliniky hodnocen na základě vizuálního posouzení kontralaterálních mozkových regionů a okolní tkáně. V závislosti na kognitivním stavu pacienta během měření apod. je nutno posuzovat snímky každého pacienta individuálně. Referenční databáze osob netrpících epilepsií není běžně dostupná a vyžaduje i snímání na jednom typu PET skeneru. Z tohoto důvodu byl navržen postup simulující práci neurologa,

kdy je nejprve pro jednotlivé mozkové regiony stanovena stranová asymetrie (index asymetrie) a tento rozdíl je následně porovnán v kontextu celé šedé kůry (z-skóre).

2.5.1 Oblast zájmu - anatomická parcelace

Pro určení kontralaterálních regionů bylo využito dostupného parcelačního a cytoarchitektonického atlasu (Anatomy toolbox 2.2c pro SPM [27]), který již byl vedoucím práce převeden z Colin27 do MNI prostoru. Proto byly snímky pacienta normalizovány z nativního prostoru do MNI (PET, pvcPET, segment šedé hmoty) s parametry odpovídajícími atlasu *Bounding box* a *Voxel sizes*, detailněji v 2.2.3.

Vzhledem k tomu, že anatomická parcelace není přesná a zasahuje i do tkání mimo šedou hmotu, bylo potřeba anatomický atlas omezit tkáňovou maskou segmentu šedé hmoty pacienta v MNI prostoru. Také byly vyřazeny mozečkové regiony, thalamus a bazální ganglia.

Použitý anatomický atlas (Anatomy 2.2c) obsahuje orientační makroskopické parcely kůry (makroregiony) a pro vybrané oblasti mozku také přesné pravděpodobnostní cytoarchitektonické mapy (cytoregiony), jejichž hranice byla v této práci definována pravděpodobností $p > 0.05$. Proto bylo následně hodnocení asymetrie metabolismu počítáno pro obě varianty: (1) asymetrie v makroregionech, (2) asymetrie v cytoregionech.

2.5.2 Index asymetrie

Stranový rozdíl metabolismu v hemisférách se běžně vyjadřuje pomocí indexu asymetrie (AI - asymmetry index), a to buď na úrovni voxelů bez zahrnutí informace o anatomických regionech [24], nebo na základě celkových/průměrných hodnot metabolismu v kontralaterálních anatomických regionech [23]. V této práci byl navržen výpočet AI, který kombinuje tyto dva přístupy - vyjadřuje asymetrii mezi hodnotou metabolismu ve voxelu z ROI na jedné straně ku hodnotě celkového metabolismu v kontralaterálním ROI.

AI_m - makroregiony:

Výpočet AI byl proveden nejprve pro voxely z ROI pravé hemisféry (v_R), které byly porovnávány s celkovým metabolismem ROI regionu na levé straně (\mathbf{ROI}_L). Celkový metabolismus ROI levé strany \widetilde{ROI}_L byl stanoven mediánem hodnot, rovnice 2.2. Index asymetrie voxelu na pravé straně $AI_m(v_R)$ byl spočten dle rovnice 2.3. Obdobným způsobem se postupovalo pro výpočet AI voxelů z levé strany $AI_m(v_L)$, kdy byl celkový metabolismus stanoven mediánem ROI z pravé strany \widetilde{ROI}_R .

$$\widetilde{ROI}_L = \text{median}(\mathbf{ROI}_L) \quad (2.2)$$

$$AI_m(v_R) = 2 \cdot \frac{v_R - \widetilde{ROI_L}}{v_R + \widetilde{ROI_L}}, \quad v_R \in \mathbf{ROI_R} \quad (2.3)$$

AI_c - cytoregiony:

Pravděpodobnostní definice v cytoarchitektonickém atlasu neumožňovala výpočet celkového metabolismu stejným způsobem jako pro makroregiony. Byl proto navržen výpočet dle váženého průměru metabolismu $\overline{ROI_L}$, kde pravděpodobnost p_L reprezentuje váhy voxelu v_L , viz rovnice 2.4. Hodnoty indexu asymetrie pro voxely z pravé strany $AI_c(v_R)$ byly stanoveny dle vzorce 2.5. Obdobně byly spočteny pro voxely v levé hemisféře.

$$\overline{ROI_L} = \sum \frac{p_L(v_L) \cdot v_L}{p_L(v_L)}, \quad v_L \in \mathbf{ROI_L}, \quad p_L \in \mathbf{P_L} \quad (2.4)$$

$$AI_c(v_R) = 2 \cdot \frac{v_R - \overline{ROI_L}}{v_R + \overline{ROI_L}}, \quad v_R \in \mathbf{ROI_R} \quad (2.5)$$

Nelze ovšem předpokládat, že zdravé regiony budou mít symetrický metabolismus. Záporná hodnota indexu asymetrie ve voxelu $AI(v)$, $v = \{v_R, v_L\}$ nemusí tedy nutně vyjadřovat hypometabolismus. Ten byl definován až na základě statistického porovnání AI s ostatními voxely segmentu šedé hmoty jako signifikantně odchýlená hodnota vyjádřená pomocí z-skóre.

■ 2.5.3 Z-skóre

Za parametr pro posouzení významnosti hypometabolismu voxelu bylo zvoleno z-skóre. Z-skóre vyjadřuje počet směrodatných odchylek, o které je naměřená hodnota vyšší, nebo nižší než průměr z naměřených hodnot.

Pokud naměřené hodnoty pochází z rozdělení blízkého normálnímu a zároveň je počet naměřených hodnot vysoký, lze z-skóre definovat vzorcem 2.6. Ve vzorci 2.6 reprezentuje x naměřenou hodnotu, μ průměr ze všech naměřených hodnot a σ směrodatnou odchylku naměřených hodnot.

$$Z(x) = \frac{x - \mu}{\sigma} \quad (2.6)$$

Počet voxelů zahrnutých v ROI se pohyboval v řádech statisíců, proto lze vzorek hodnot považovat za dostatečně vysoký. Nicméně již z předpokladu, že se v obrazové matici **AI** budou vyskytovat odchýlené hodnoty (hypometabolismus), nelze splnit podmínku normálního rozdělení. Parametry střední hodnoty μ a směrodatné odchylky σ pro výpočet z-skóre byly proto odhadnuty z redukované množiny hodnot **AI^r**, kde bylo vyřazeno nejvyčýlenějších 10 % záporných a 10 % kladných hodnot (trimmed mean). Vyřazení 20 % hodnot při odhadu parametrů z-skóre bylo voleno také s ohledem na nepřesnost při segmentaci šedé hmoty, kde hodnoty $AI(v)$ některých voxelů

na rozhraní tkání byly taktéž velmi vychýlené a neposkytovaly relevantní informaci o metabolismu.

Pro voxely makroregionálního atlasu bylo z-skóre vypočteno podle rovnice 2.7, kde symboly μ_m^r a σ_m^r značí průměr a směrodatnou odchylku z redukované množiny hodnot \mathbf{AI}_m^r . Pro voxely z ROI definované podle cytoarchitektonického atlasu bylo z-skóre vypočteno podle rovnice 2.8, kde symboly μ_c^r a σ_c^r značí průměr a směrodatnou odchylku z redukovaných hodnot \mathbf{AI}_c^r .

$$Z_m(v) = \frac{AI_m(v) - \mu_m^r}{\sigma_m^r} \quad (2.7)$$

$$Z_c(v) = \frac{AI_c(v) - \mu_c^r}{\sigma_c^r} \quad (2.8)$$

Výsledné z-skóre voxelu $Z(v)$ bylo určeno jako $Z_m(v)$ pro voxely, kde nebylo definováno $Z_c(v)$. Pokud pro voxel existovaly obě hodnoty $Z_m(v)$ a $Z_c(v)$ a obě byly záporné, bylo $Z(v)$ určeno jako minimum z hodnot z-skóre $Z_m(v)$ a $Z_c(v)$; pokud byly obě hodnoty kladné, jako maximum z hodnot z-skóre $Z_m(v)$ a $Z_c(v)$. Pokud měly hodnoty rozdílné znaménko, byla za hodnotu $Z(v)$ určena hodnota $Z_c(v)$. Výpočet výsledného z-skóre $Z(v)$ je souhrnně popsán vztahem 2.9.

$$Z(v) = \begin{cases} Z_m(v), & \nexists Z_c(v) \\ \min[Z_m(v), Z_c(v)], & Z_m(v) < 0 \wedge Z_c(v) < 0 \\ \max[Z_m(v), Z_c(v)], & Z_m(v) > 0 \wedge Z_c(v) > 0 \\ Z_c(v), & \text{sign}(Z_m(v)) \neq \text{sign}(Z_c(v)) \end{cases} \quad (2.9)$$

Jelikož stanovení hypometabolismu je definováno pro jednotlivé voxely, dochází ve výsledku k vícenásobnému testování, kde se počet provedených testů blíží ke statisícům (počet voxelů). Pro korekci vícenásobného testování byla zvolena metoda míry falešného zjišťování (false discovery rate - FDR). FDR byla provedena pomocí funkce *mafdr* v MATLAB, která vyžaduje jako vstup vektor p -hodnot. Hodnoty z-skóre $Z(v)$ lze přímo převádět na p -hodnoty (funkce *normcdf*) a po FDR korekci zpět na z-skóre $Z_{FDR}(v)$ (funkce *norminv*).

2.5.4 Hypometabolismus v ROI

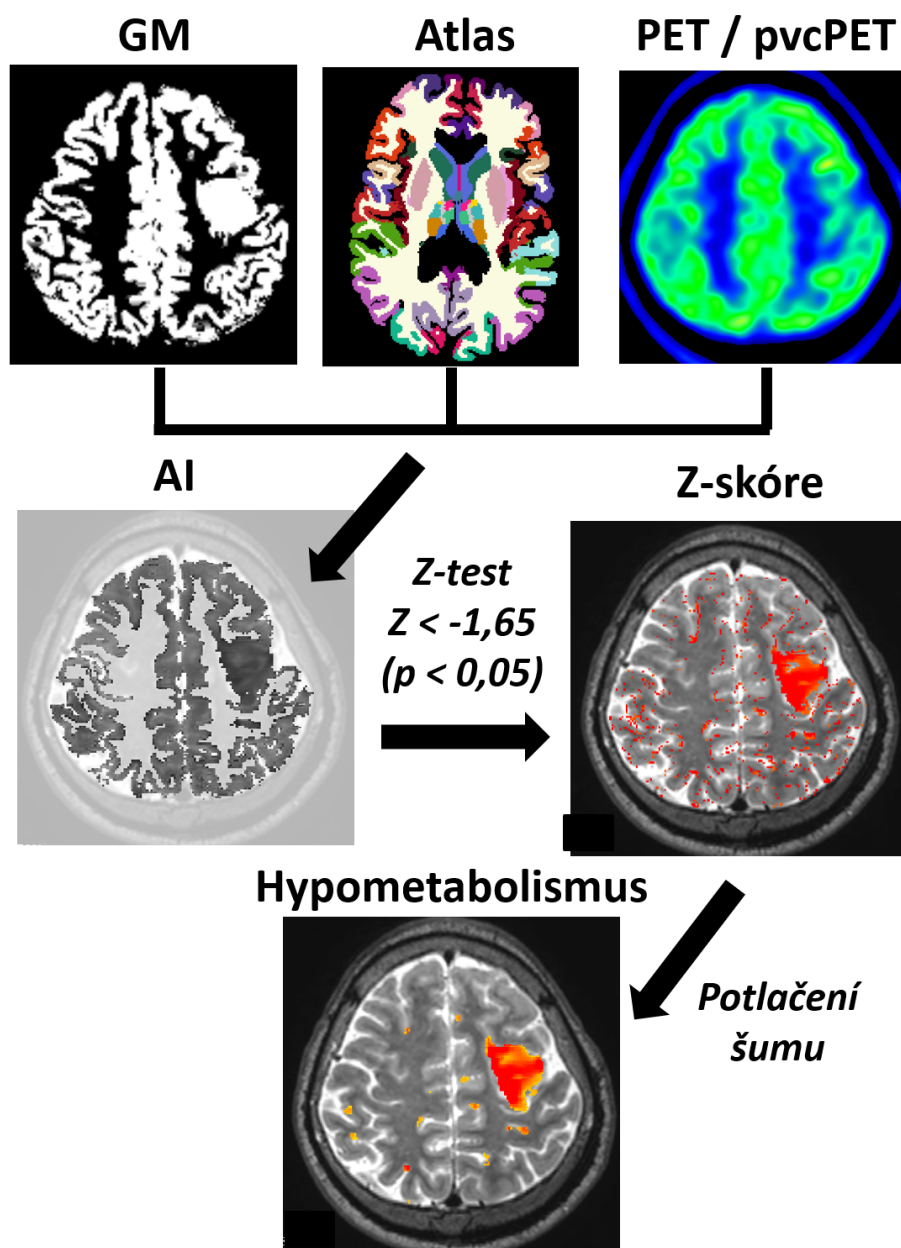
Z normalizační transformace vypočtené v 2.2.2 byla získána inverzní transformace z MNI prostoru zpět do nativního prostoru pacienta, která byla následně aplikována na 3D-obrazové matice z-skóre (\mathbf{Z} , \mathbf{Z}_{FDR}) a binární masku všech voxelů zahrnutých do ROI: \mathbf{GM}_{ROI} .

Signifikantně hypometabolické voxely byly určeny pomocí statistického jednostranného z-testu s kritickou hodnotou $-1,65$ (odpovídá $p = 0,05$). Práhováním map z-skóre \mathbf{Z} a \mathbf{Z}_{FDR} v nativním prostoru s prahem $< -1,65$ (q_{05} - 5% kvantil) byly získány obrazové matice hypometabolismu $\mathbf{Z}_{q_{05}}$ a $\mathbf{Z}_{FDR, q_{05}}$.

Obrazové matice hypometabolismu $\mathbf{Z}_{q_{05}}$ a $\mathbf{Z}_{FDR, q_{05}}$ byly dále čištěny od šumu čtyřmi způsoby a později byla testována nejlepší varianta:

- Na binární masky obrazových matic ($\mathbf{Z}_{q_{05}} < -1.65$) a ($\mathbf{Z}_{\text{FDR},q_{05}} < -1.65$) byla aplikována eroze (E) a následně dilatace (D) s rozměry jádra $3 \times 3 \times 3$. Binárními maskami po erozi a dilataci byly maskovány původní obrazy z-skóre \mathbf{Z} a \mathbf{Z}_{FDR} . Tím byly získány mapy hypometabolismu \mathbf{Z}_{ED} a $\mathbf{Z}_{\text{FDR,ED}}$.
- Na mapách $\mathbf{Z}_{q_{05}}$ a $\mathbf{Z}_{\text{FDR},q_{05}}$ byla provedena mediánová filtrace s jádrem o rozměrech $3 \times 3 \times 3$. Mediánovou filtrací byly získány obrazy hypometabolismu \mathbf{Z}_{MED} a $\mathbf{Z}_{\text{FDR,MED}}$.
- Na binární masky obrazových matic hypometabolismu ($\mathbf{Z}_{q_{05}} < -1.65$) a ($\mathbf{Z}_{\text{FDR},q_{05}} < -1.65$) bylo aplikováno uzavření následované otevřením, tj. dilatace (D) s rozměry jádra $3 \times 3 \times 3$ voxely, eroze s dvojnásobnými rozměry jádra $5 \times 5 \times 5$ (EE) a dilatace (D) s rozměry jádra $3 \times 3 \times 3$. Výslednými binárními maskami byly maskovány původní mapy z-skóre \mathbf{Z} a \mathbf{Z}_{FDR} . Tím byly získány obrazy hypometabolismu \mathbf{Z}_{DEED} a $\mathbf{Z}_{\text{FDR,DEED}}$.
- Binární masky obrazů hypometabolismu ($\mathbf{Z}_{q_{05}} < -1.65$) a ($\mathbf{Z}_{\text{FDR},q_{05}} < -1.65$) byly postupně konvolvovány s maskami 3×1 v sedmi směrech (v ose x, y, z a čtyřech diagonálních směrech). V případě, kdy byla nalezena konvoluce v jakémkoli směru ≥ 2 (NN - dva sousední hypometabolické voxely), byl výsledek zapsán do masky, která byla použita na původní obrazy z-skóre \mathbf{Z} a \mathbf{Z}_{FDR} . Tím byly získány mapy hypometabolismu \mathbf{Z}_{NN} a $\mathbf{Z}_{\text{FDR,NN}}$.

Celý postup tvorby obrazů hypometabolismu je shrnut diagramem na obrázku 2.3.



Obrázek 2.3: Pomocí segmentu šedé hmoty (GM) a anatomického atlasu (Atlas, převzato od vedoucího práce, [28]) jsou v obraze PET nebo pvcPET definovány regiony pro výpočet indexu asymetrie (AI). AI je vypočten pro každý voxel segmentu šedé hmoty. Následně je vypočteno z-skóre hodnot AI a Z-testem s kritickou hodnotou $z < -1,65$ ($p < 0,05$) jsou určeny hypometabolické voxely (Z-skóre) a tím je získán obraz hypometabolismu. Ten je následně upraven jednou z metod pro potlačení šumu (zde mediánová filtrace) a je získán výsledný obraz hypometabolismu (Hypometabolismus). Postup je znázorněn pomocí obrazů mozku pacienta P119 s rozsáhlou lézí FCD typu 2.

2.6 Kolokalizace hypometabolismu a epileptogenní zóny

Ačkoli by pro správné posouzení kolokalizace FDG-PET hypometabolismu s epileptogenní zónou bylo nezbytné mít zakreslené přesné hranice zóny v předoperačním MRI, musela jsem se spokojit s přibližným určením na základě resekované oblasti. Resekce bývá plánována tak, aby kompletně odstranila MRI viditelnou lézi (FCD) a epileptogenní tkáň (zóna vzniku záchvatů, vysoce iritabilní tkáň). Lze tedy usuzovat, že pacienti s bezzáchvatovým pooperačním výsledkem (Engel I) měli do resekce zahrnuti celou epileptogenní zónu.

Pro posouzení nejlepší metody byly výše popsáním způsobem výpočtu indexu asymetrie (AI) a stanovení hypometabolismu dle z -skóre zpracovávány jak původní snímky FDG-PET, tak i PVC korigované pvcFDG-PET snímky. Pro obě modalita byly spočteny všechny obrazové matice \mathbf{Z}_{q05} , \mathbf{Z}_{ED} , \mathbf{Z}_{MED} , \mathbf{Z}_{DEED} , \mathbf{Z}_{NN} , $\mathbf{Z}_{FDR,q05}$, $\mathbf{Z}_{FDR,ED}$, $\mathbf{Z}_{FDR,MED}$, $\mathbf{Z}_{FDR,DEED}$ a $\mathbf{Z}_{FDR,NN}$.

2.6.1 Zavádějící faktor - velikost resekce

Rozsah resekce, respektive objem resekované tkáně, je pro každého pacienta individuální. Jelikož pro následné porovnání metod určení hypometabolismu byla resekce brána jako zlatý standard, bylo nezbytné ověřit možné vedlejší efekty samotné velikosti resekce. Pro statistické zpracování byly použity objemy zakreslené resekce V vypočtené z normalizovaných binárních map resekce v 2.3.1. Párovým U-testem (funkce *ranksum*) na hladině 0,05 byly statisticky posouzeny:

- Závislost objemu resekce V na typu FCD
- Závislost pooperačního výsledku na objemu resekce V
- Závislost pooperačního výsledku na objemu resekce V v rámci skupin FCD typů.

2.6.2 Hodnocení přesnosti klasifikace hypometabolismu

Do statistického hodnocení byly zahrnuty obrazové matice hypometabolismu \mathbf{Z}_{q05} , \mathbf{Z}_{ED} , \mathbf{Z}_{MED} , \mathbf{Z}_{DEED} , \mathbf{Z}_{NN} , $\mathbf{Z}_{FDR,q05}$, $\mathbf{Z}_{FDR,ED}$, $\mathbf{Z}_{FDR,MED}$, $\mathbf{Z}_{FDR,DEED}$ a $\mathbf{Z}_{FDR,NN}$ vytvořené na základě snímků FDG-PET i pvcFDG-PET. Resekce byla reprezentována binární maskou resekce vytvořenou postupem z 2.3. Do statistického hodnocení byly zahrnuty pouze ty voxely resekce, které zároveň náležely do \mathbf{GM}_{ROI} . Identifikované hypometabolické voxely byly porovnány s binární maskou resekce.

Voxel, který byl označen jako hypometabolický a zároveň náležel do resekce, byl považován za pravdivě pozitivně klasifikovaný ($v \in \mathbf{tp}$). Voxel, který byl označen jako hypometabolický a nenáležel do resekce, byl považován za falešně pozitivně klasifikovaný ($v \in \mathbf{fp}$). Voxel, který nebyl označen jako signifikantně

hypometabolický a náležel do resekcce, byl považován za falešně negativně klasifikovaný ($v \in \mathbf{fn}$). Voxel, nebyl označen jako signifikantně hypometabolický a nenáležel do resekcce, byl považován za pravdivě negativně klasifikovaný ($v \in \mathbf{tn}$). Pozn.: Sestavení hodnot kontingenční tabulky probíhalo pouze na voxelích, které spadaly do oblastí kortexu $v \in \mathbf{GM}_{\text{ROI}}$.

Pro každou z map hypometabolismu \mathbf{Z}_{q05} , \mathbf{Z}_{ED} , \mathbf{Z}_{MED} , \mathbf{Z}_{DEED} , \mathbf{Z}_{NN} , $\mathbf{Z}_{\text{FDR},q05}$, $\mathbf{Z}_{\text{FDR},\text{ED}}$, $\mathbf{Z}_{\text{FDR},\text{MED}}$, $\mathbf{Z}_{\text{FDR},\text{DEED}}$ a $\mathbf{Z}_{\text{FDR},\text{NN}}$ byly u každého pacienta určeny počty pravdivě pozitivně klasifikovaných voxelů ($TP = |\mathbf{tp}|$), falešně pozitivně klasifikovaných voxelů ($FP = |\mathbf{fp}|$), falešně negativně klasifikovaných voxelů ($FN = |\mathbf{fn}|$) a pravdivě negativně klasifikovaných voxelů ($TN = |\mathbf{tn}|$).

Pro posouzení schopnosti hypometabolických voxelů předpovědět epileptogenní zónu (zde oblast resekcce) byly použity parametry: senzitivita (TPR), specificita (TNR), pozitivně prediktivní hodnota (PPV), F1-skóre ($F1$) a Matthewsův korelační koeficient (MCC).

Senzitivita (TPR) definovaná vzorcem 2.10 se vypočítá jako poměr pravdivě pozitivně klasifikovaných voxelů ku všem voxelům resekcce. Vyjadřuje podíl voxelů resekcce, které byly označeny jako signifikantně hypometabolické.

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

Specificita (TNR) definovaná vzorcem 2.11 se vypočítá jako poměr pravdivě negativně klasifikovaných voxelů ku všem voxelům nepatřícím do resekcce. Vyjadřuje podíl voxelů mimo resekcce, které nebyly označeny jako signifikantně hypometabolické.

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

Pozitivně prediktivní hodnota (PPV) definovaná vzorcem 2.12 se vypočítá jako poměr pravdivě pozitivně klasifikovaných voxelů ku všem voxelům, které byly označeny jako signifikantně hypometabolické. Vyjadřuje podíl signifikantně hypometabolických voxelů, které se vyskytovaly v oblasti resekcce.

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

Skóre F1 je definované vzorcem 2.13 a vyjadřuje úspěšnost klasifikace na základě počtu TP , FP a FN , je tedy nezávislé na počtu TN . Skóre F1 nabývá hodnot od nuly do jedné. Nulová hodnota znamená, že žádný z voxelů resekcce nebyl označen jako hypometabolický, hodnota jedna znamená, že za hypometabolické byly označeny všechny voxelové resekcce a žádné jiné.

$$F1 = \frac{2 \cdot TP}{2 \cdot TP + FP + FN} \quad (2.13)$$

Matthewsův korelační koeficient (MCC) definovaný vzorcem 2.14 vyjadřuje, jestli byl výsledek klasifikace voxelů lepší, nebo horší než náhoda. Nulová hodnota MCC znamená, že výsledek klasifikace není lepší, ani horší než

náhodný. Hodnota MCC rovna jedné znamená, že klasifikace byla ve všech případech správná. Hodnota MCC rovna mínus jedné znamená, že klasifikace byla ve všech případech nesprávná.

$$MCC = \frac{TP \cdot TN - FP \cdot FN}{\sqrt{(TP + FP) \cdot (TP + FN) \cdot (TN + FP) \cdot (TN + FN)}} \quad (2.14)$$

Metoda MCC je vhodná pro posuzování výsledku klasifikace i v případě, kdy jsou třídy v datech zastoupeny nevyváženými počty vzorků. Vysokých hodnot *MCC* dosahuje, pouze pokud byla správně klasifikována většina vzorků z obou tříd [42].

2.6.3 Stanovení nejlepší metody detekce hypometabolismu

Pro každou metodu počítající obrazovou matici hypometabolismu z FDG-PET i pvcFDG-PET \mathbf{Z}_{q05} , \mathbf{Z}_{ED} , \mathbf{Z}_{MED} , \mathbf{Z}_{DEED} , \mathbf{Z}_{NN} , $\mathbf{Z}_{FDR,q05}$, $\mathbf{Z}_{FDR,ED}$, $\mathbf{Z}_{FDR,MED}$, $\mathbf{Z}_{FDR,DEED}$ a $\mathbf{Z}_{FDR,NN}$ byly stanoveny parametry hodnotící přesnost klasifikace *TPR*, *TNR*, *PPV*, *F1* a *MCC*.

Nejlepší metoda zpracování obrazů hypometabolismu byla určena na základě mediánu parametrů hodnotících přesnost klasifikace v rámci skupiny pacientů s bezzáchvatovým pooperačním výsledkem (Engel I). Hlavním parametrem pro posouzení přesnosti klasifikace hypometabolismu byl zvolen Matthewsův korelační koeficient (MCC), který vyrovnaně zohledňuje všechny z hodnot *TP*, *FP*, *TN* a *FN* a poskytuje relevantní výsledky i pro nevyvážené počty voxelů v resekcí a mimo resekcí. Neméně důležitým kritériem byla také vysoká senzitivita *TPR*, která je nezbytná pro lokalizaci diskretních ložisek. Metody zpracování obrazu hypometabolismu byly také dodatečně posouzeny vizuálně s ohledem na rozlišení hypometabolických oblastí lidským okem.

Nejlepší z metod zpracování obrazů hypometabolismu byla dále porovnána párovým U-testem na hladině 0,05 (funkce *ranksum* v MATLAB) pro zhodnocení zlepšení/zhoršení výsledku zpracováním FDG-PET korekcí PVC.

2.6.4 Hodnocení vztahu resekce hypometabolismu, pooperačního výsledku a typu FCD

Pro nejlepší metodu zpracování obrazu hypometabolismu byl vyhodnocen vztah jeho přítomnosti v oblasti resekce k pooperačnímu výsledku. Porovnána byla skupina pacientů pooperačně bez záchvatů (Engel I) vůči skupině pacientů s přetrvávajícími záchvaty (Engel II-IV). Jako parametry pro hodnocení byly využity hodnoty *TPR*, *TNR*, *PPV*, *F1* a *MCC* nejlepší vybrané metody u jednotlivých pacientů. Pro vyhodnocení byl použit párový U-test (funkce *ranksum* v MATLAB) na hladině 0,05. Dále byla shodným postupem vyhodnocena přítomnost hypometabolismu v oblasti resekce a jeho vztah k pooperačnímu výsledku v rámci skupin pacientů s FCD1 a FCD2.

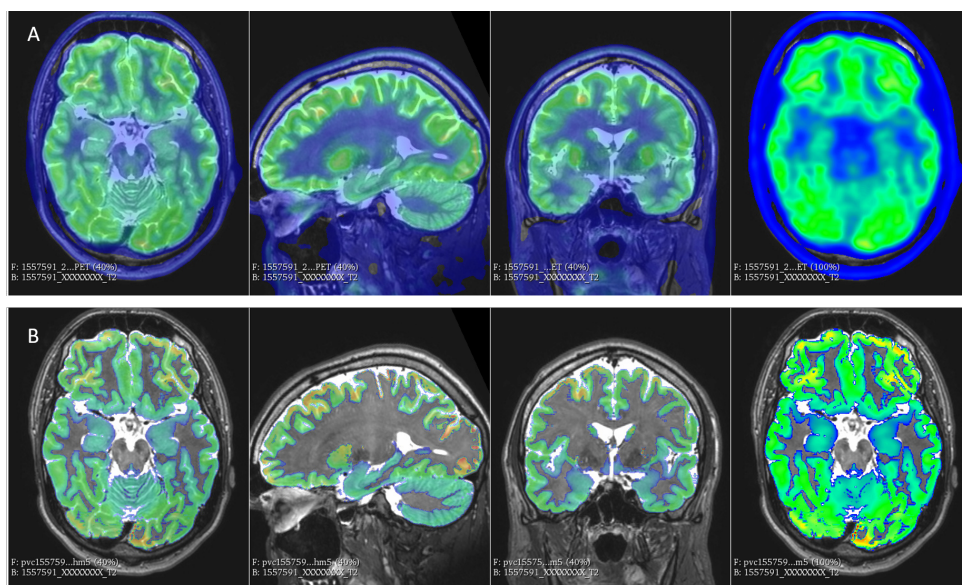
Dále byl vyhodnocen vztah mezi typem FCD a mírou přítomnosti hypometabolismu v místě resekce u pacientů s bezzáchvatovým pooperačním

Kapitola 3

Výsledky

3.1 Partial volume correction

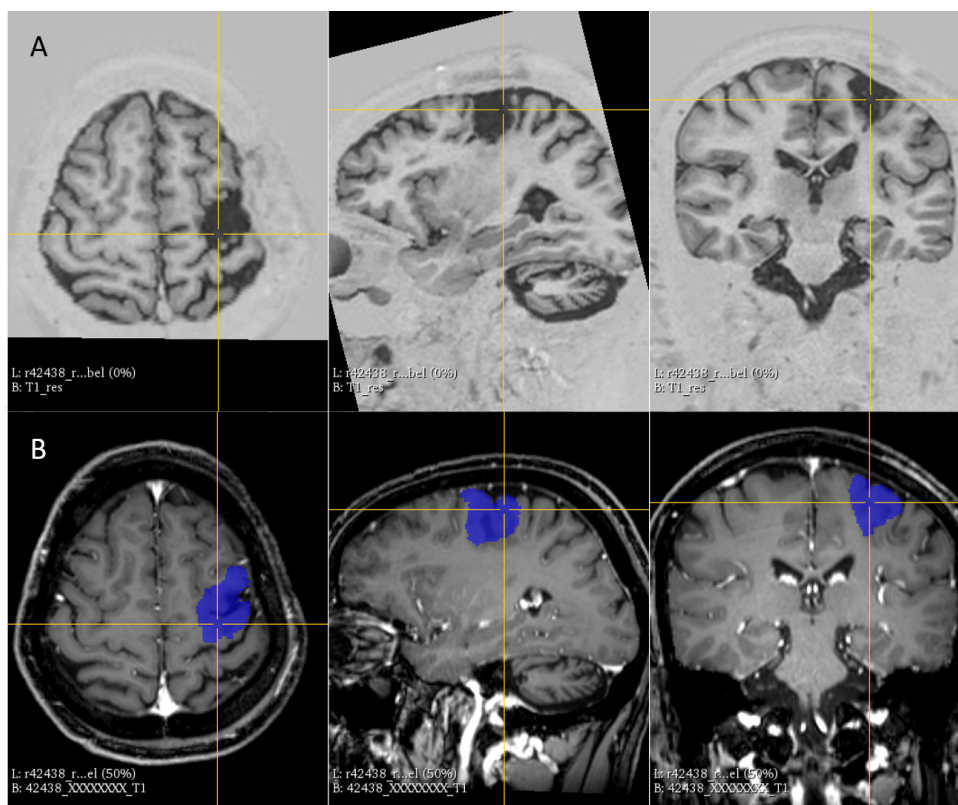
Na PET snímcích všech vybraných pacientů byla provedena partial volume correction (PVC) k odstranění tzv. partial volume efektu (PVE), viz 2.4.1. Po korekci ve výsledných pvcPET snímcích došlo k zaostření signálu pouze do segmentu tkáně šedé hmoty (obrázek 3.1). Snímky pvcPET byly dále využity v navrženém postupu detekce hypometabolismu (viz 2.5) a byl zhodnocen jejich přínos při detekci hypometabolismu oproti nekorigovaným PET snímkům (3.3.2).



Obrázek 3.1: Zobrazení PET snímků (A) a pvcPET snímků (B) pacienta P078 koregistrovaných na podklad MRI-T2 vážení. Snímky jsou zobrazeny s průhledností 50 % (1. axiální, 2. sagitální, 3. koronární) a bez průhlednosti (4. axiální). Na pvcPET je patrné zaostření PET signálu do segmentu tkáně šedé hmoty a potlačení PVE v malých strukturách šedé hmoty.

3.2 Zakreslení rozsahu resekce

Rozsah resekce byl postupem popsaným v 3.1 zakreslen do předoperační MRI všech pacientů. Výsledkem byly binární mapy rozsahu resekce (obrázek 3.2). Díky získaným binárním mapám resekce bylo možné vypočítat objem resekce a po normalizaci posoudit závislost objemu resekce na pooperačním výsledku a podtypu FCD. Binární mapy resekce byly také dále využity jako reference při hodnocení přesnosti klasifikace hypometabolismu.



Obrázek 3.2: Příklad výsledku zakreslení rozsahu resekce (pacient P119). (A) Zobrazení pooperačních MRI snímků v T1 vážení. (B) Zobrazení binární mapy rozsahu resekce (modře) s průhledností 50 % zakreslené do předoperační MRI v T1 vážení.

3.2.1 Volumetrie

Objem resekce byl u všech pacientů vypočten z binárních map resekce podle 2.3.1. Výpočet proběhl v nativním prostoru pacienta i v MNI prostoru, díky tomu bylo možné porovnávat objem resekce mezi pacienty. Vypočtené hodnoty jsou uvedeny v tabulce 3.1. Zakreslené rozsahy resekce byly při následujícím hodnocení detekce hypometabolismu považovány za klinickou referenci epileptogonní zón, proto bylo nutné posoudit zavádějící faktor vlivu velikosti resekce na pooperační výsledek a její souvislost s typem FCD.

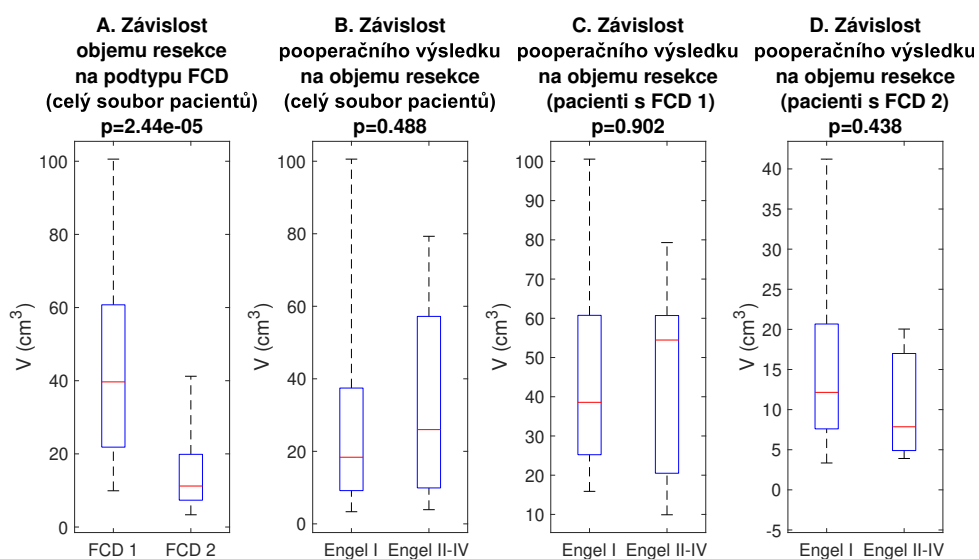
Objem resekce byl signifikantně nižší u pacientů s typem FCD 2 oproti

FCD 1 ($14,98 \pm 10,64$, medián 11,21 oproti $45,15 \pm 25,26$, medián 39,68 ($p < 0.001$, U-test), obrázek 3.3A).

Dále z výsledků testů vyplynulo, že pooperační výsledek (Engel I oproti II-IV) není v rámci celého souboru FCD pacientů statisticky závislý na objemu resekce ($26,86 \pm 23,12$, medián 18,38 oproti $34,32 \pm 26,78$, medián 25,99; $p = 0.488$, U-test, obrázek 3.3B). V rámci skupin pacientů s FCD 1 nebyl nalezen rozdíl v objemu resekce mezi pacienty s Engel I a II-IV ($45,54 \pm 26,25$, medián 38,58 oproti $44,48 \pm 25,50$, medián 54,46; $p = 0.902$, U-test, obrázek 3.3C). U pacientů s FCD 2 také nebyl nalezen rozdíl v objemu resekce mezi pacienty s Engel I a II-V ($15,64 \pm 10,96$, medián 12,15 oproti $10,60 \pm 8,41$, medián 7,86; $p = 0.438$, U-test, obrázek 3.3D). Souhrnné výsledky jsou zobrazeny pomocí grafů na obrázku 3.3.

ID	UNIS	V(cm ³)	V(cm ³) MNI	ID	UNIS	V(cm ³)	V(cm ³) MNI
P030	1365109	15,33	20,04	P143	1780744	63,74	79,04
P033	1379473	24,34	32,67	P144	1158239	4,6	5,4
P035	1371254	2,97	3,35	P147	1514654	7,23	8,78
P036	327331	26,62	37,42	P149	1467197	11,07	15,86
P038	475105	7,01	8,38	P150	1263748	28,34	31,69
P046	1447632	17,06	26,07	P155	1326593	14,03	16,74
P063	295704	11,93	15,88	P160	1405689	10,07	13,09
P066	1308414	7,37	9,56	P162	1486677	5,38	7,11
P068	311326	69,53	79,3	P163	1822536	27,06	41,22
P074	233782	7,92	7,86	P165	488742	9,82	11,21
P078	1557591	8,63	9,91	P170	1472800	48,7	61,87
P079	1210724	23,77	31,97	P176	1843899	12,91	18,28
P082	225230	5,2	7,16	P177	503608	31,36	37,48
P084	1548714	37,18	57,39	P179	1866785	37,28	54,46
P097	1564635	39,26	52,49	P183	1873209	22,03	31,94
P110	1555457	27,94	39,68	P186	1868137	8,74	13,33
P119	42438	14,55	19,37	P187	242647	14,56	16,68
P125	1694946	4,04	3,91	P193	284850	41,89	57,21
P126	341995	3,69	5,58	P198	1924892	18,58	21,97
P127	1019882	79,26	100,58	P209	1911919	6,2	8,04
P133	1728535	36,78	64,12	P222	1413907	12,35	18,47

Tabulka 3.1: Výsledky volumetrie všech pacientů. Objemy resekce byly vypočteny v nativním prostoru pacienta (V) i v MNI prostoru (V MNI).



Obrázek 3.3: Velikost resekce v závislosti na skupině pacientů. (A) Velikost resekce u FCD typu 1 vs. typu 2, (B) vliv rozsahu resekce na pooperační výsledek výsledku Engel I vs. II-IV pro všechny pacienty s FCD, (C) pro pacienty s FCD 1, (D) pro pacienty s FCD 2. Statistický rozdíl byl testován párovým U-testem. Rozdíl velikosti resekce byl nalezen mezi pacienty s FCD 1 a 2 (A), efekt velikosti resekce na pooperační výsledek nebyl pozorován (B-D).

3.3 Detekce hypometabolismu

Epileptogenní léze a přilehlé oblasti kortexu často vykazují hypometabolickou aktivitu. Jedním z cílů této práce bylo navrhnout postup detekce hypometabolismu na základě asymetrie metabolismu v FDG-PET a pvcFDG-PET snímcích konkrétního pacienta bez potřeby referenční databáze osob netrpících epilepsií (viz 2.5). Obrazy hypometabolismu byly zpracovány několika navrženými metodami, jejichž přesnost při detekci hypometabolismu byla posouzena s využitím zakreslených rozsahů resekce jako zlatého standardu (viz 2.6.2).

3.3.1 Vyhodnocení nejúspěšnější metody detekce hypometabolismu

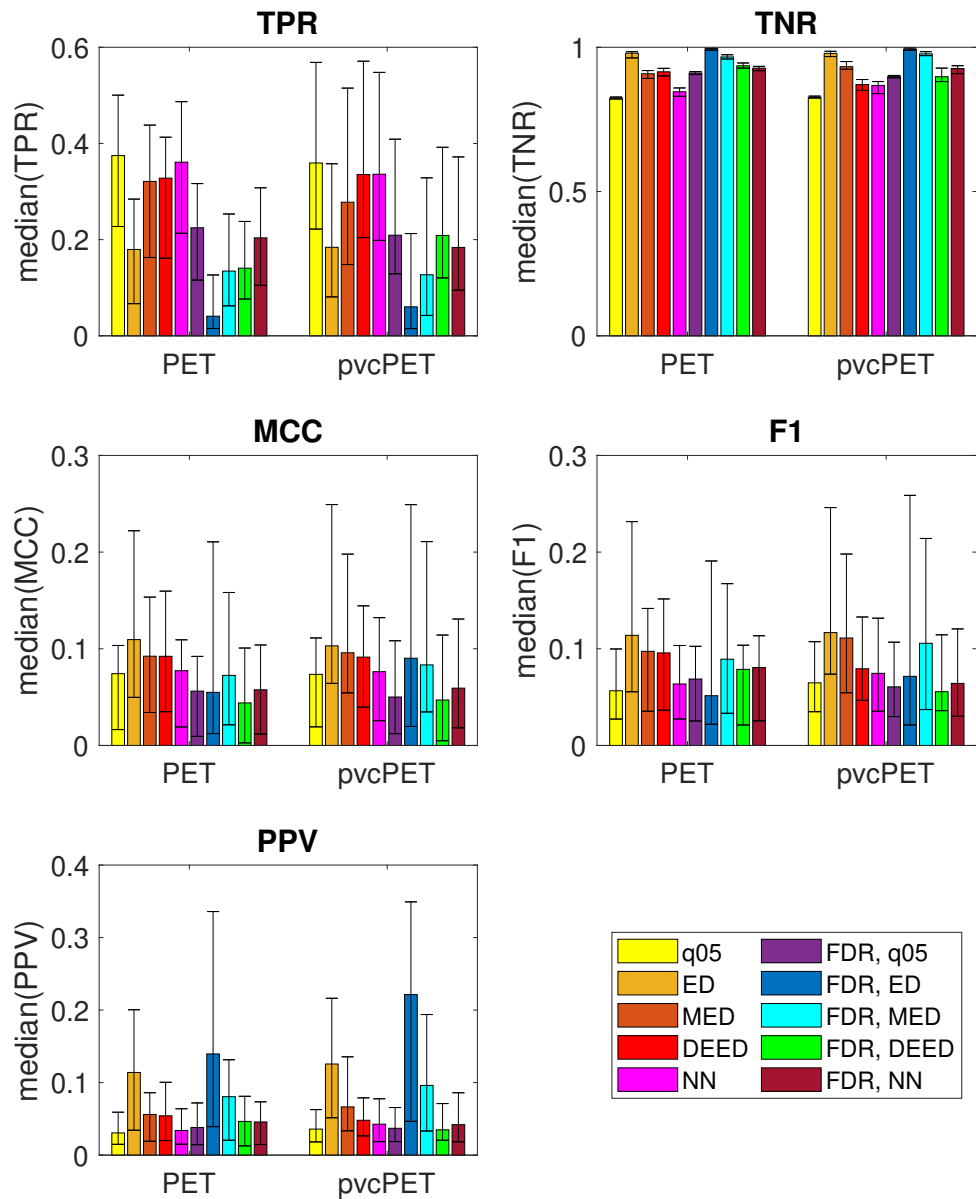
Metody zpracování obrazů hypometabolismu byly porovnány s ohledem na přesnost při klasifikaci hypometabolismu podle 2.6.2. Výsledek porovnání metod na základě mediánu výsledků napříč pacienty z parametrů TPR , TNR , MCC , $F1$ a PPV je zobrazen na obrázku 3.4.

Hlavním parametrem pro posouzení přesnosti klasifikace hypometabolismu byl zvolen Matthewsův korelační koeficient (MCC), v druhé řadě byl kladen důraz na senzitivitu (TPR) a zohledněno bylo také vizuální hodnocení výsledku detekce hypometabolismu dle 2.6.3.

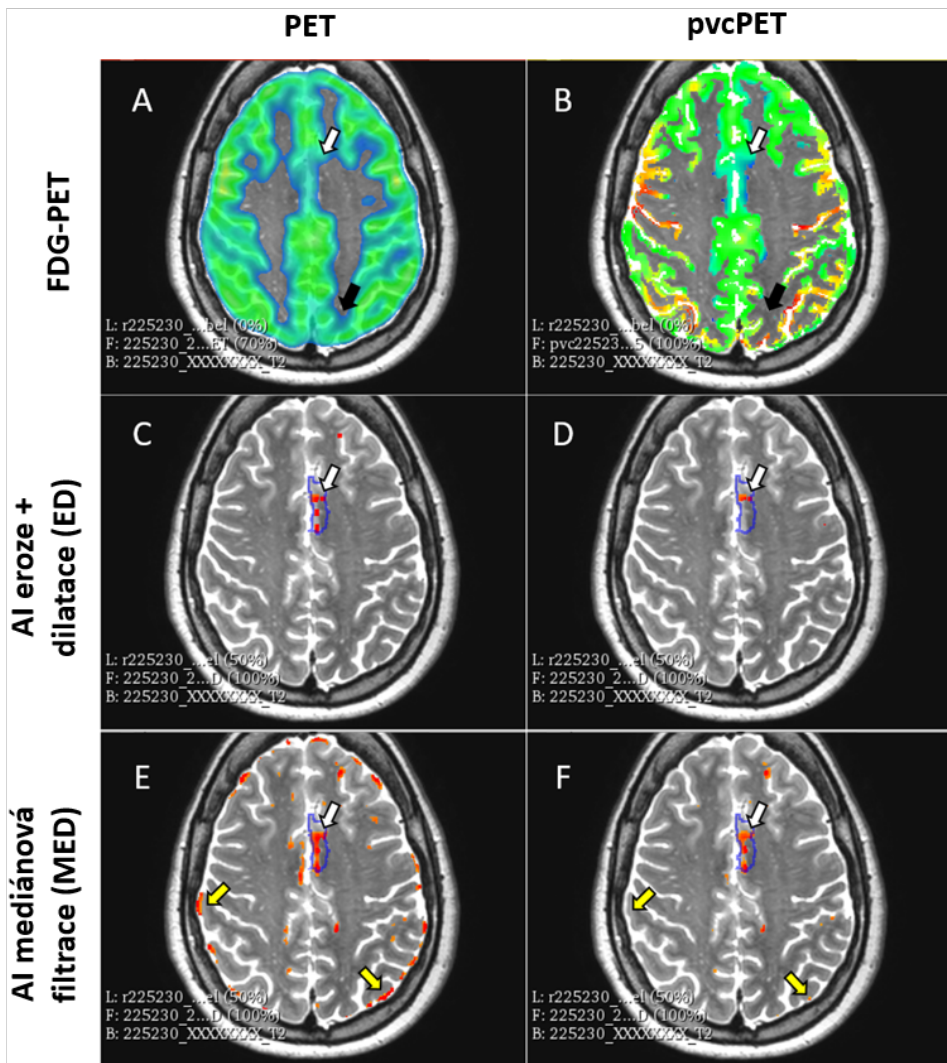
Nejvyšší mediánové hodnoty MCC měla metoda zpracování obrazu hypometabolismu ED (eroze a dilatace)(PET 0,114 a pvcPET 0,117), druhé nejvyšší metoda MED (mediánová filtrace) (PET 0,097 a pvcPET 0,111). Mezi hodnotami MCC metod ED a MED nebyl nalezen statistický rozdíl pro snímky PET ($0,119 \pm 0,103$, medián 0,097 oproti $0,085 \pm 0,071$ medián 0,092; $p = 0,173$; U-test) ani pvcPET ($0,138 \pm 0,123$, medián 0,103 oproti $0,116 \pm 0,099$ medián 0,096; $p = 0,434$; U-test).

Mezi metodami ED a MED bylo proto rozhodnuto na základě hodnot senzitivity TPR . Ty byly signifikantně vyšší u metody MED pro snímky PET (MED: $0,279 \pm 0,167$, medián 0,245 oproti ED: $0,164 \pm 0,135$, medián 0,125; $p = 0,006$; U-test) i pvcPET (MED: $0,286 \pm 0,202$, medián 0,257 oproti ED: $0,18 \pm 0,158$, medián 0,158; $p = 0,013$; U-test). Rozdíly mezi metodami pro vizuální hodnocení jsou zobrazeny pro PET na obrázku 3.5(A, C, E) a pro pvcPET na obrázku 3.5(B, D, F).

Srovnání způsobu zpracování obrazů hypometabolismu (pacienti s Engel I)



Obrázek 3.4: Prognání metod zpracování obrazů hypometabolismu na základě mediánových hodnot parametrů TPR , TNR , MCC , $F1$ a PPV . Každá z metod byla aplikována na obrazy hypometabolismu získané na základě snímků PET i pvcPET. Za rozhodující parametr byl v první řadě považován MCC , v druhé řadě pak TPR .



Obrázek 3.5: Porovnání detekce hypometabolismu na základě PET (A, C, E) a pvcPET (B, D, F) pacienta P082. Index asymetrie (C-F) zobrazuje statisticky hypometabolické oblasti (červená paleta železo) vycházející ze zpracování metodami ED (C, D) a MED (E, F). Modře je zobrazena hranice oblasti resekce. Bílé šipky označují oblast hypometabolismu kolokalizovanou s epileptogenní lézí. Černé šipky ukazují příklad oblasti, která by na základě PET (A) mohla být vizuálně hodnocena jako hypometabolická, ale po PVE korekci na pvcPET (B) již nikoli - směřuje do FDG neaktivní bílé hmoty. Žluté šipky označují příklady falešně pozitivních detekcí hypometabolismu ve vztahu k resekci, jejichž výskyt je vyšší pro analýzu PET (E) oproti pvcPET (F). Metoda ED (C,D) vykazuje vyšší specifitu *TNR* oproti metodě MED (E,F), ale výrazně horší senzitivitu *TPR*.

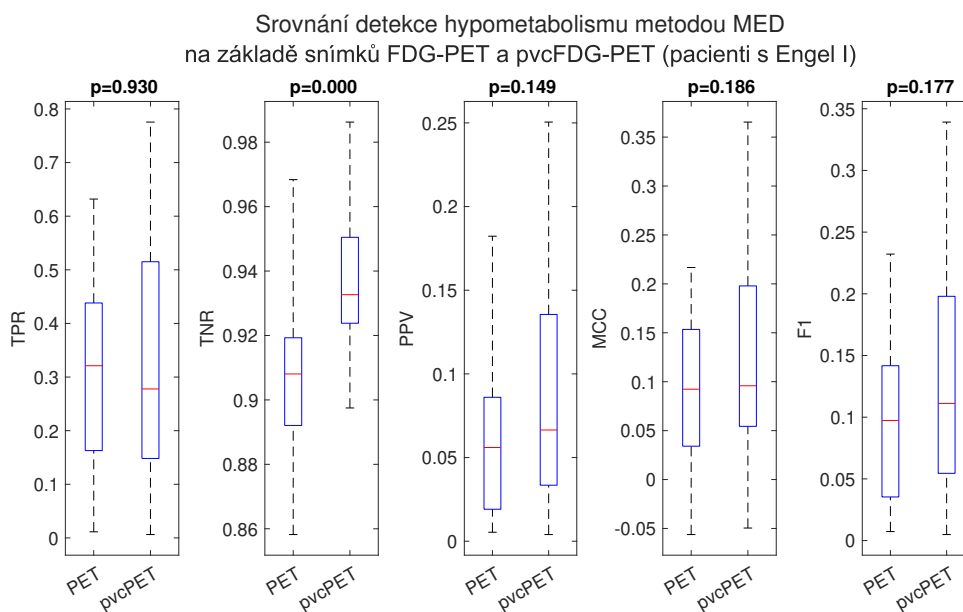
3.3.2 Přínos pvcPET pro detekci hypometabolismu

Partial volume korekce potlačuje ve snímcích PET vliv signálu z okolní tkáně na signál v segmentu tkáně šedé hmoty. Signál z tkáně bílé hmoty a cere-

brospínální tekutiny má obecně nižší hodnoty než signál z tkáně šedé hmoty. Předpokladem proto bylo, že PVC by měla zlepšit schopnost detekovat hypometabolismus, zejména pak zabránit falešným detekcím hypometabolismu na hranici segmentu tkáně šedé hmoty s okolními segmenty.

Detekce hypometabolismu na základě pvcPET oproti PET snímků nebyla úspěšnější dle MCC (pvcPET: $0,127 \pm 0,102$, medián $0,096$ oproti PET: $0,093 \pm 0,072$, medián $0,092$; $p = 0,186$; U-test), TPR (pvcPET: $0,318 \pm 0,202$, medián $0,278$ oproti PET: $0,309 \pm 0,168$, medián $0,321$; $p = 0,93$; U-test), PPV (pvcPET: $0,087 \pm 0,064$, medián $0,066$ oproti PET: $0,062 \pm 0,042$, medián $0,056$; $p = 0,149$; U-test) ani $F1$ (pvcPET: $0,127 \pm 0,083$, medián $0,111$ oproti PET: $0,097 \pm 0,058$, medián $0,097$; $p = 0,177$; U-test). Nicméně specifická TNR byla signifikantně lepší pro pvcPET oproti PET ($0,937 \pm 0,02$, medián $0,933$ oproti $0,909 \pm 0,021$, medián $0,908$; $p < 0,001$; U-test). Tento rozdíl je patrný ve vizuálním hodnocení, např. obrázek 3.5(E, F).

Dle objektivních i subjektivních kritérií byla jako nejlepší metoda detekce hypometabolismu zvolena metoda pvcPET, zpracování obrazu metabolismu mediánovou filtrací (MED). Následující hodnocení pacientů s různými typy FCD a pooperačního výsledku bylo hodnoceno právě touto vybranou metodou.

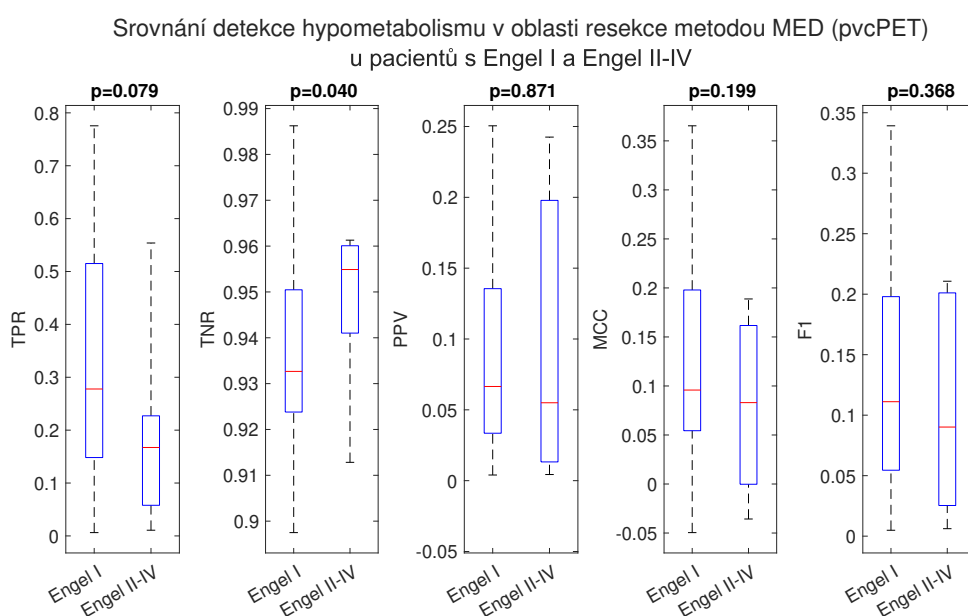


Obrázek 3.6: Grafické znázornění výsledků porovnání detekce hypometabolismu na základě snímků FDG-PET a pvcFDG-PET, metodou MED, párovým U-testem. V popisících grafů jsou uvedeny p -hodnoty jednotlivých testů.

3.3.3 Souvislost resekce hypometabolismu a pooperačního výsledku

V místě epileptogenní léze se často objevuje hypometabolická aktivita na PET snímcích. Jedním s cílů této práce je posoudit, jestli přítomnost hypometabolismu v oblasti resekce souvisí s dobrým pooperačním výsledkem. Závislost pooperačního výsledku na přítomnosti hypometabolismu v oblasti

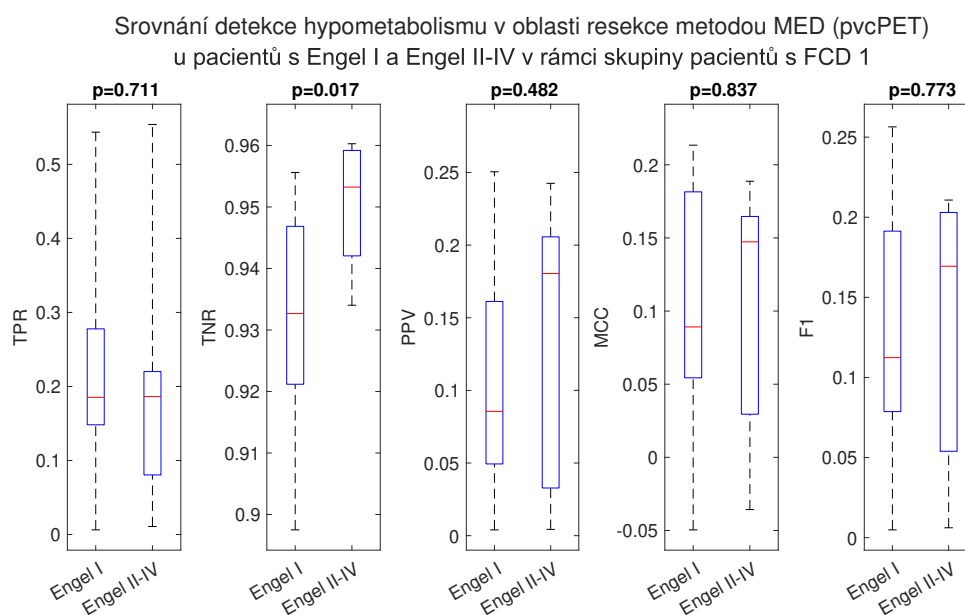
resekce byla na základě parametrů TPR , TNR , PPV , MCC a $F1$ posouzena párovým U-testem v rámci skupin pacientů s Engel I (po operaci bez záchvatů) a s Engel II-IV (po operaci přetrvávají záchvaty) (viz 2.6.3). Souhrnný výsledek testů je na obrázku 3.7. Mezi skupinami byla zjištěna signifikantně vyšší specifita TNR u Engel II-IV (Engel I: $0,937 \pm 0,020$, medián $0,933$ oproti Engel II-IV: $0,948 \pm 0,015$, medián $0,955$; $p = 0,04$; U-test). V pozitivní prediktivní hodnotě (PPV) nebyl u pacientů s Engel I oproti pacientům s Engel II-IV signifikantní rozdíl ($0,087 \pm 0,064$, medián $0,066$ oproti $0,098 \pm 0,092$, medián $0,055$; $p = 0,871$; U-test). Nicméně u senzitivity TPR a MCC je znatelný trend vyšších hodnot parametrů u pacientů s Engel I oproti Engel II-IV (TPR : $0,318 \pm 0,202$, medián $0,278$ oproti $0,181 \pm 0,151$, medián $0,167$; $p = 0,079$; MCC : $0,127 \pm 0,102$, medián $0,096$ oproti $0,083 \pm 0,079$, medián $0,083$; $p = 0,199$; U-test).



Obrázek 3.7: Grafické znázornění výsledků posouzení závislosti pooperačního výsledku na přítomnosti hypometabolismu v místě resekce. Rozdíl v přítomnosti hypometabolismu v místě resekce byl testován mezi pacienty s Engel I (po operaci bez záchvatů) a Engel II-IV (po operaci přetrvávají záchvaty). Závislost byla posuzována v rámci parametrů TPR , TNR , PPV , MCC a $F1$. V popisících grafech jsou uvedeny p -hodnoty jednotlivých testů.

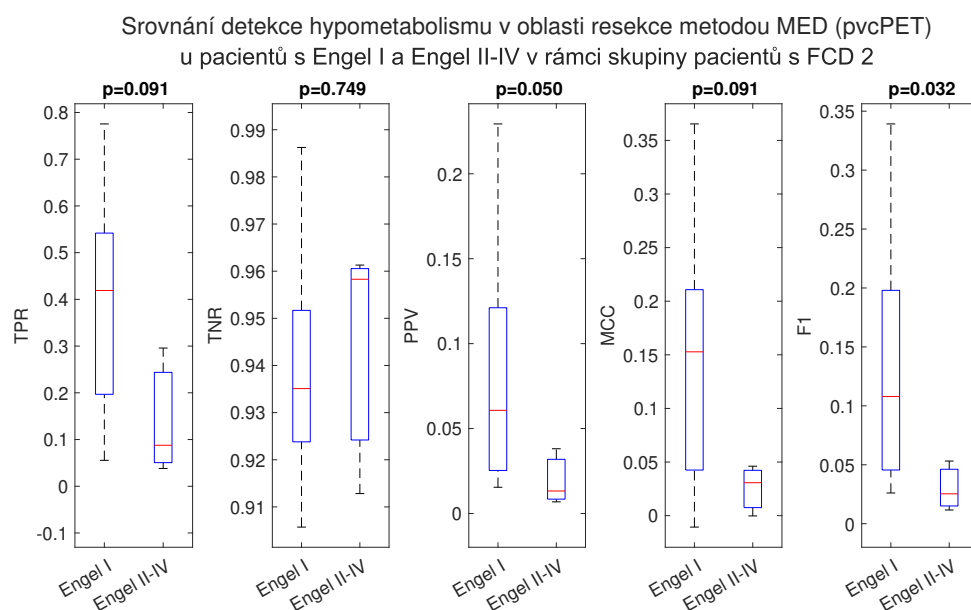
Dále byla obdobným způsobem posouzena závislost pooperačního výsledku na přítomnosti hypometabolismu v oblasti resekce v rámci skupiny pacientů s podtypem FCD 1 (obrázek 3.8) a s podtypem FCD 2 (obrázek 3.9).

V rámci skupiny pacientů s FCD 1 byl mezi pacienty s Engel I a Engel II-IV zjištěn signifikantní rozdíl pouze u specifity TNR ($0,933 \pm 0,017$, medián $0,933$ oproti $0,95 \pm 0,009$, medián $0,953$; $p = 0,017$; U-test). To by naznačovalo, že u pacientů s Engel II-IV je epileptogenní léze hypometabolismem více blízká normálu a nemusí být na PET viditelná.



Obrázek 3.8: Grafické znázornění výsledků posouzení závislosti pooperačního výsledku na přítomnosti hypometabolismu v místě resekcce pro skupinu pacientů s podtypem FCD 1. Rozdíl v přítomnosti hypometabolismu v místě resekcce byl testován mezi pacienty s Engel I (po operaci bez záchvatů) a Engel II-IV (po operaci přerývají záchvaty). Závislost byla posuzována v rámci parametrů *TPR*, *TNR*, *PPV*, *MCC* a *F1*. V popisích grafů jsou uvedeny *p*-hodnoty jednotlivých testů.

V rámci skupiny s FCD 2 měl parametr *F1* signifikantně vyšší hodnoty pro pacienty s Engel I oproti II-IV ($0,126 \pm 0,089$, medián $0,108$ oproti $0,03 \pm 0,017$, medián $0,025$; $p = 0,032$; U-test). Pozitivní prediktivní hodnota *PPV* byla signifikantně vyšší u pacientů s Engel I oproti pacientům s Engel II-IV ($0,078 \pm 0,059$, medián $0,061$ oproti $0,014 \pm 0,019$, medián $0,013$; $p = 0,05$; U-test). U parametrů *MCC* a *TPR* nebyl rozdíl signifikantní, byl ale znatelný výrazný trend vyšších hodnot pro pacienty s Engel I oproti Engel II-IV (*TPR* : $0,38 \pm 0,211$, medián $0,419$ oproti $0,141 \pm 0,111$, medián $0,087$; $p = 0,091$; U-test, *MCC* : $0,145 \pm 0,107$, medián $0,153$ oproti $0,025 \pm 0,019$, medián $0,03$; $p = 0,091$; U-test). To ukazuje, že hypometabolická oblast, pokud byla detekována, korespondovala s epileptogenní lézí a byla i zahrnuta do resekcce.



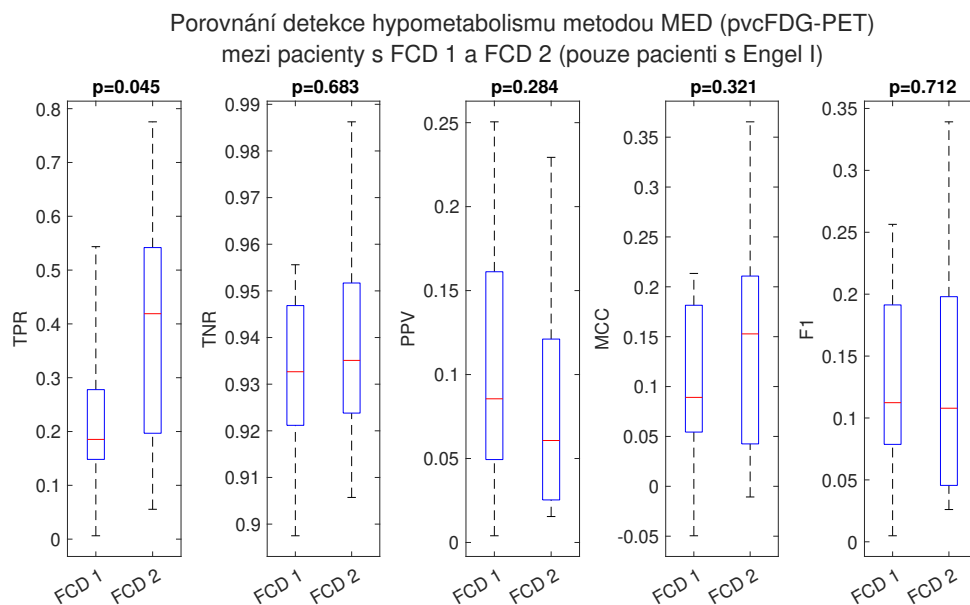
Obrázek 3.9: Grafické znázornění výsledků posouzení závislosti pooperačního výsledku na přítomnosti hypometabolismu v místě resekcce pro skupinu pacientů s podtypem FCD 2. Rozdíl v přítomnosti hypometabolismu v místě resekcce byl testován mezi pacienty s Engel I (po operaci bez záchvatů) a Engel II-IV (po operaci přerývají záchvaty). Závislost byla posuzována v rámci parametrů *TPR*, *TNR*, *PPV*, *MCC* a *F1*. V popisících grafů jsou uvedeny *p*-hodnoty jednotlivých testů.

3.3.4 Schopnost detekce hypometabolismu v závislosti na typu FCD

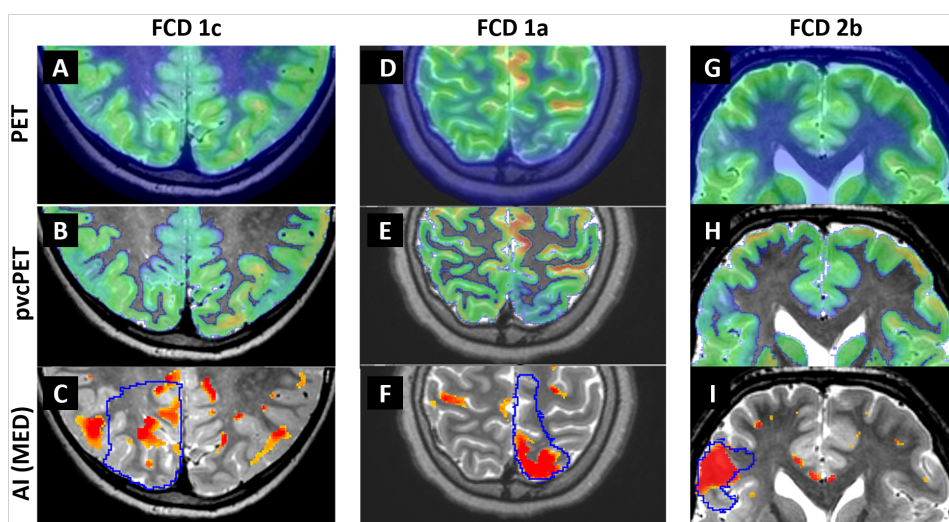
Charakter epileptogenní léze bývá u typů fokální kortikální dysplázie odlišný, pro typ FCD 1 je typická rozsáhlejší multifokální léze, pro typ FCD 2 menší a fokální léze. Jedním z cílů této práce proto je posoudit, jestli se u pacientů s FCD 1 a FCD 2 liší míra přítomnosti hypometabolismu v oblasti resekcce, respektive, zda-li je hypometabolismus detekovatelný. Pro hodnocení byla využita nejúspěšnější metoda zpracování obrazů hypometabolismu MED založená na pvcPET obrazech.

Přítomnosti hypometabolismu v oblasti resekcce pro různé typy FCD byla posouzena pouze na skupině pacientů s bezzáchvatovým pooperačním výsledkem (Engel I) párovým U-testem, viz 2.6.4. Mezi skupinami pacientů s FCD 1 a FCD 2 nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v parametrech *PPV*, *TNR*, *MCC* a *F1* ($p > 0.05$, U-test). Senzitivita *TPR* byla signifikantně vyšší u pacientů s FCD 2 než u pacientů s FCD 1 ($0,381 \pm 0,211$, medián $0,419$ oproti $0,215 \pm 0,129$, medián $0,185$; $p = 0,045$; U-test). To naznačuje, že u pacientů s FCD 2 odpovídala oblast resekcce oblasti hypometabolismu. Naopak u FCD 1 hypometabolismus tvořil menší část resekcce. Výsledky statistických testů jsou znázorněny na obrázku 3.10. Příklady různých lézí jsou zobrazeny na obrázku obrázku 3.11: A-C multifokální hypometabolická léze u FCD typu 1, D-F omezená oblast hypometabolismu ve vztahu k velikosti epileptiformní léze

u FCD typu 1, G-I ostře fokální hypometabolická léze u FCD typu 2.



Obrázek 3.10: Grafické znázornění výsledků testování závislosti přítomnosti hypometabolismu v místě resekce na podtypu FCD 1 vs. 2. V popisných grafech jsou uvedeny p -hodnoty jednotlivých testů.



Obrázek 3.11: Příklad výsledků detekce hypometabolismu u FCD typu 1 (A-F) a FCD typu 2 (G-I) v zobrazení: PET (A, D, G), pvcPET (B, E, H), hypometabolismus metodou MED (C, F, I). (A-C) Rozsáhlá multifokální léze u FCD typu 1c (pacient P127). (D-F) Fokální léze částečně definující epileptogenní zónu u FCD typu 1a (pacient 133). (G-I) Fokální léze FCD typu 2b (pacient P209). Modře je zobrazena hranice oblasti resekce.

Kapitola 4

Diskuze

Nejčastějším způsobem chirurgické léčby farmakorezistentní fokální epilepsie způsobené fokální kortikální dysplazií (FCD) jsou resekční výkony, jejichž podstatou je odstranění ideálně celé epileptogenní zóny [1], která typicky zahrnuje epileptogenní lézi a okolní tkáň zapojenou do vzniku záchvatů. Pro úspěšnou léčbu je klíčové správné vymezení rozsahu epileptogenní léze, která se v obrazech FDG-PET často projevuje hypointenzivním signálem – hypometabolismem. Lokalizace hypometabolických oblastí proto hraje významnou roli při diagnostice a chirurgické léčbě fokální epilepsie [39].

Hlavním cílem práce byl návrh počítačové metody identifikace hypometabolismu v FDG-PET snímcích. Detekce hypometabolismu byla založena na statistickém hodnocení odchýlených hodnot indexu asymetrie, který pro jednotlivé voxely stanovil rozdíl metabolismu v kontralaterálních strukturách a statistickou odchylku v rámci celé kůry. Tento nový přístup kombinuje výsledky předchozích prací, které hodnotily pouze průměrné změny v celých regionech nebo hemisférách [23], [29], [40], [41] nebo na úrovni voxelů, ale bez kontextu anatomických regionů a rozložení tkání [24]. Tento inovativní přístup umožnil lokalizovat i menší ložiska hypometabolismu, které by předchozími metodami z principu nebylo možno identifikovat.

Vyšší sensitivita metody ovšem přinesla i vyšší citlivost na šum, který se v jednotlivých voxelech projevoval jako hypo/hypermetabolický signál, naopak v celistvých regionech jako chybějící voxel. Tento nedostatek byl odstraněn dodatečnou obrazovou mediánovou filtrací, který z pětice testovaných způsobů poskytoval jeden z nejlepších výsledků ve smyslu shody s klinickou referencí. Ačkoliv úprava obrazu morfologickými operacemi dosahovala v některých parametrech i lepší shody, senzitivita metody byla na úkor specifity a subjektivní vizuální dojem byl horší oproti nakonec preferované mediánové filtraci.

V důsledku relativně malého efektivního rozlišení PET skenerů dochází k partial volume effect (PVE), který může na hranicích tkání a v malých strukturách šedé hmoty způsobit podhodnocování aktivity FDG-PET nebo rozmazání hypointenzních ložisek [33], [34]. Proto bylo do zpracování obrazů zahrnuta i PVE korekce (PVC) [34], která umožní zaostření původních FDG-PET obrazů na základě tkáňových informací z MRI. Ačkoliv v objektivních kritériích shody s klinickým hodnocením byl pozitivní přínos použití korekce

PVC jen v řádech jednotek procent a statisticky neprůkazný, pro vizuální hodnocení se obrazy fokusuují pouze do šedé hmoty, zvýší se kontrast lokálních změn a pro pozorovatele bylo tak výrazně snazší odlišit hypometabolická ložiska zejména na rozhraní tkání a regionů. U jednotlivých kazuistik s diskrétním ložiskem FCD typu 2b metoda PVC dokonce umožnila detekovat epileptogenní lézi, což bylo v originálním FDG-PET nemožné. U snímků z nejmodernějších PET skenerů s vysokým efektivním rozlišením (FWHM@3 mm) již během procesu rekonstrukce obrazy prochází korekcemi využívajícími anatomické informace (CT-PET, MR-PET), což vede k zvýšení efektivního rozlišení a přínos dodatečné PVC tak byl minimální.

4.1 Hypometabolismus u FCD

Epileptogenní léze způsobená FCD se často projevuje strukturálně abnormální tkání viditelnou v obrazech MRI a jako hypometabolické na FDG-PET. Hodnocení metabolické aktivity je přínosné zejména v případě MRI negativních nálezů [43], [44], jejichž léze je charakteru difuzní FCD typu 1 nebo naopak diskrétní FCD typu 2. U převážné většiny pacientů s dobrým pooperačním výsledkem byla senzitivita při detekci hypometabolismu nenulová, ale byly detekovány i další hypometabolická ložiska, která nekorespondovala přímo s epileptogenní lézí, ale pravděpodobně souvisela s širší epileptickou sítí, např. iritační. Pomocí Methewsova koralačního koeficientu nicméně bylo prokázáno, že označená sekundární ložiska nejsou výsledkem náhody.

Porovnání volumetrií resekcí prokázal statisticky vyšší rozsah resekcí u FCD typu 1 oproti 2. Vliv rozsahu resekce na pooperační výsledek se nicméně u testovaných skupin nepotvrdil. Mohl proto být testován vliv kompletnosti resekce detekovaných hypometabolismů na pooperační výsledek. U testované skupiny nezávislé na FCD podtypu byl pozorován pouze trend ve vyšší senzitivě lokalizace hypometabolismu indexem asymetrie s klinickým hodnocením u dobrého pooperačního výsledku, nicméně specifická byla signifikantně lepší pro pacienty s horším pooperačním výsledkem. U těchto pacientů se dá výsledek interpretovat jako absence jasných hypometabolických ložisek. To se obdobně projevilo i při samostatném hodnocení pacientů s typem 1. U pacientů s FCD typu 2 byla zjištěna statisticky vyšší senzitivita lokalizace epileptogenní léze než u pacientů s typem 1. To potvrzuje známý fakt, že typ 2 vytváří fokální ložiska oproti typu 1, který je charakteristický rozsáhlejšími difuzními částečně funkčními ložisky, u nichž metabolismus nemusí být výrazně snížen případně se jevit jako dyseminovaný [43]. Zahrnutí hypometabolické oblasti do resekce má tedy podle závěrů souvislost s dobrým pooperačním výsledkem, zejména pak pro pacienty s typem FCD 2 [19], [43], [45], [46], nicméně přínos kompletnosti resekce hypometabolických lézí nelze jednoznačně prokázat [8], [23].

4.2 Limitace

Výsledek detekce hypometabolismu byly porovnáván i vizuálně, přičemž byla patrná častá shoda mezi detekovanými hypometabolickými regiony, které se jevily ve snímcích PET/pvcPET hypometabolické a překrývaly se i pro lajka s jasně viditelnou makroskopickou lézí. Bylo tedy vyhodnoceno, že navržená metoda je schopná detekovat suspektní hypometabolické oblasti na základě stranové asymetrie ve snímcích konkrétního pacienta. Tyto výsledky byly objektivně podpořeny porovnáním detekcí s resektovanou oblastí, ačkoliv vhodnější by byla přesná radiologem zakreslená epileptogenní léze. Toto referenční hodnocení bylo však v čase řešení práce nedostupné a v budoucnu vzhledem k časové náročnosti hodnocení a zakreslení pravděpodobně nedosažitelné. U vybraných kazuistik byly snímky FDG-PET zpracovány pomocí vyvinuté metody PVC a indexu asymetrie a znovu předloženy radiologům a neurologům k retrospektivnímu posouzení. Metoda byla, sice na omezené skupině pacientů, hodnocena s velkým nadšením jako validní, citlivá a v době iniciační diagnostiky by byla velmi přínosná a pomohla by označit dlouho přehlížené diskrétní léze.

Alternativou k vyvinuté metodě jsou již publikované techniky detekce hypometabolismu využívající porovnání pacientova snímku s referenční skupinou obrazů osob netrpících epilepsií (zdravé normy). Pacientovy snímky jsou s referenční skupinou porovnávány v rámci intenzity a hypometabolismus je pak definován statisticky odchýlenými hodnotami [17]–[19]. Některé z metod dále vyhodnocují stranovou asymetrii metabolismu pacienta vůči referenční skupině [20]–[23]. Možnost praktického využití metod detekce hypometabolismu založených na porovnání s referenční skupinou je ale omezená. Pacient je při vyšetření FDG-PET vystaven radiační dávce, u zdravých norem se proto vyšetření běžně neprovádí a je eticky sporné. Další nevýhodou využití referenční skupiny je potřeba provést vyšetření pacientů i zdravých kontrol ideálně jedním PET skenerem a stejnou sekvencí. V tomto ohledu se vyvinutá metoda jeví jako univerzální a snadno přenositelná mezi pracovišti. Na druhou stranu může stranové porovnávání selhávat v případech bilaterálních hypometabolických lézích. V budoucnu by bylo proto vhodné obě metody kombinovat.

Určitým omezením vyvinuté metody je její závislost na správnosti segmentace MRI, jejíž výsledek může být ovlivněn kvalitou snímků, nebo například rozmazáním hranice šedé a bílé hmoty. Výsledkem segmentace je ze stejných důvodů ovlivněn i samotný výpočet PVC. Správnost PVC mohla také být ovlivněna univerzálně zvoleným FWHM 5 mm pro všechny snímky. To bylo odhadnuto na základě údajů výrobců skenerů, kteří většinou uvádí hodnoty v rozmezí 4 - 6 mm. Určení přesného FWHM pro každý ze snímků je problematické, v souborech dodaných z pracovišť nebylo přímo uvedeno a často nebyly uvedeny ani přesné parametry protokolu. Pro většinu snímků použitých v této práci by však měl být tento odhad dostatečně přesný, větší nepřesnosti by se mohly vyskytnout u snímků s FWHM@3 mm.

Ačkoliv součástí standardní procedury interpretace obrazových dat je statis-

tická korekce na vícenásobné testování, ve finálních výsledcích nebyla použita. Porovnání mezi metodami, kde byla korekce pomocí FDR (false discovery rate) implementována, vykazovalo výrazně horší výsledky v lokalizaci hypometabolismů. Použitím FDR se významně snížila senzitivita metody bez navýšení specificity, čímž došlo k výrazné redukci počtu označených hypometabolických voxelů a detekce zejména suspektních hypometabolismů proto nebyla úspěšná.

Výsledek detekce hypometabolismu se u individuálních pacientů velmi lišil. U některých pacientů byl označený hypometabolismus fokálně omezen, u jiných byl naopak detekován multifokálně ve vzdálených regionech mimo epileptogenní oblast. V tomto ohledu nelze pokládat testovaný soubor dat za homogenní. Proto pro validní posouzení vlivu kompletnosti resekcce hypometabolismů na vymizení záchvatů bude nutno zaměřit pouze na hypointenzní ložiska, která přímo souvisejí s epileptogenní lézí. Na druhé straně fokality/distribuce hypometabolismů v mozku mohou charakterizovat složitost epileptické sítě, která je spojována s horší prognózou úspěšnosti chirurgické léčby [23].

4.3 Využitelnost v praxi

Vyvinutá metoda detekce hypometabolismu je založená pouze na hodnocení snímků konkrétního pacienta a je nezávislá na využitém typu PET skeneru a protokolu. Suspektní hypometabolické regiony jsou vymezeny na úrovni voxelů a je proto potenciálně možné označit i malé, lidským okem v původním FDG-PET snadno přehlédnutelné hypometabolismy. Metoda je implementována s využitím široce využívaného toolboxu SPM12 a volně dostupného toolboxu PETPVE12 pro MATLAB. Je proto vhodná pro využití v klinické praxi a snadno přenositelná mezi pracovišti.

Metoda je v současnosti již experimentálně využívána ve FN Motol jako pomocný diagnostický nástroj, prozatím byla úspěšně využita u desítky pacientů. Výsledky ukazují, že je schopná dobře označit suspektní hypometabolické oblasti, na které se neurolog nebo radiolog při hodnocení dále detailněji zaměřuje v kontextu s klinickým obrazem pacienta. Výsledný algoritmus je tedy v aktuálním stavu vhodný jako pomocný nástroj při vizuálním hodnocení snímků FDG-PET, nicméně pro identifikaci hranic epileptogenní zóny a plánování resekcčních výkonů bude muset být práce rozšířena o hlubší klinickou studii zaměřenou na lokální hypometabolická ložiska korespondující např. s oblastí vzniku záchvatů.



Kapitola 5

Závěr

V této práci byla vyvinuta automatická metoda hodnocení snímků FDG-PET, která na základě porovnání stranové asymetrie jednotlivých mozkových regionů umožňuje statisticky identifikovat hypometabolické oblasti. Na základě detekovaného hypometabolismu bylo vyhodnoceno, že jeho zahrnutí do resekce souvisí s dobrým pooperačním výsledkem, zejména pak pro pacienty s typem FCD 2, přičemž samotná velikost resekce výsledek neovlivňuje. Provedení korekce patřal volume efektu má pozitivní vliv na kvalitu FDG-PET snímků pro vizuální hodnocení i úspěšnost automatické detekce hypometabolismu.



Bibliografie

- [1] M. Brázdil, J. Hadač a P. Marusič, *Farmakorezistentní epilepsie*. Praha: Triton, 2011, ISBN: 978-80-7387-495-7.
- [2] M. Zijlmans, W. Zweiphenning a N. van Klink, “Changing concepts in presurgical assessment for epilepsy surgery”, *Nature Reviews Neurology*, roč. 15, č. 10, s. 594–606, říj. 2019, ISSN: 17594766. DOI: 10.1038/s41582-019-0224-y.
- [3] G. Gelziniene, M. Endziniene, N. Vaiciene, M. R. Magistris a M. Seeck, “Presurgical evaluation of epilepsy patients”, *Medicina*, roč. 44, č. 8, s. 585–592, 2008, ISSN: 1010660X. DOI: 10.3390/medicina44080076.
- [4] J. Engel, “Update on surgical treatment of the epilepsies”, *Neurology*, roč. 43, č. 8, s. 1612, 1993, ISSN: 0028-3878. DOI: 10.1212/WNL.43.8.1612. WWW: <https://n.neurology.org/content/43/8/1612>.
- [5] A. Shukla a U. Kumar, “Positron emission tomography: An overview”, *Journal of Medical Physics*, roč. 31, č. 1, s. 13–21, 2006, ISSN: 09716203. DOI: 10.4103/0971-6203.25665. WWW: [/pmc/articles/PMC3003889/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3003889/) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3003889/?report=abstract> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3003889/>.
- [6] A. Konik, T. Koesters, M. T. Madsen a J. J. Sunderland, “Evaluation of attenuation and scatter correction requirements as a function of object size in small animal PET imaging”, *IEEE Transactions on Nuclear Science*, roč. 58, č. 5 PART 1, s. 2308–2314, 2011, ISSN: 00189499. DOI: 10.1109/TNS.2011.2160998. WWW: https://www.researchgate.net/publication/47353137%7B%5C_%7DEvaluation%7B%5C_%7Dof%7B%5C_%7Dattenuation%7B%5C_%7Dand%7B%5C_%7Dscatter%7B%5C_%7Dcorrection%7B%5C_%7Drequirements%7B%5C_%7Din%7B%5C_%7Dsmall%7B%5C_%7Danimal%7B%5C_%7DPET%7B%5C_%7Dand%7B%5C_%7DSPECT%7B%5C_%7Dimaging.
- [7] G. Currie, J. Hewis a S. Bushong, “Tomographic Reconstruction: A Nonmathematical Overview”, *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*, roč. 46, č. 4, s. 403–412, 2015, ISSN: 18767982. DOI: 10.1016/j.jmir.2015.07.007.

- [8] R. Casse, C. C. Rowe, M. Newton, S. U. Berlangieri a A. M. Scott, “Positron Emission Tomography and Epilepsy”, *Molecular Imaging & Biology*, roč. 4, č. 5, s. 338–351, 2002, ISSN: 1536-1632. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1536-1632\(02\)00071-9](https://doi.org/10.1016/S1536-1632(02)00071-9). WWW: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1536163202000719>.
- [9] Siemens Medical Solutions USA, “Inside Biograph TruePoint PET-CT”, 2009. WWW: https://www.siemens-healthineers.com/siemens%7B%5C_%7Dhwem-hwem%7B%5C_%7Dssxa%7B%5C_%7Dwebsites-context-root/wcm/idc/groups/public/@global/@imaging/@molecular/documents/download/mdaw/mtuz/%7B~%7Dedisp/btruep%7B%5C_%7Dtechnology%7B%5C_%7Dinsert-00046599.p.
- [10] B. Lukáš Macháček a M. Miroslav Špaček, “Vyžití metody FDG-PET/CT k diagnostice infekce cévní protézy v aorto-ilické oblasti”, Diplomová práce, Univerzita Karlova, Praha, 2010. WWW: <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/35062>.
- [11] Y. Chen a H. An, “Attenuation Correction of PET/MR Imaging”, *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, roč. 25, č. 2, s. 245–255, 2017, ISSN: 1064-9689. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mric.2016.12.001>. WWW: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1064968916301167>.
- [12] Y.-S. Bae, H.-C. Kang, H. D. Kim a S. H. Kim, “New Classification of Focal Cortical Dysplasia: Application to Practical Diagnosis”, *Journal of Epilepsy Research*, roč. 2, č. 2, s. 38–42, 2012, ISSN: 2233-6249. DOI: 10.14581/jer.12010.
- [13] I. Blümcke, M. Thom, E. Aronica, D. D. Armstrong, V. Harry, A. Palmi, T. S. Jacques, G. Avanzini, a. J. Barkovich, G. Battaglia, A. Becker, C. Cepeda, F. Cendes, A. Schulze-bonhage, L. Tassi a A. Vezzani, “The clinico-pathological spectrum of Focal Cortical Dysplasias: a consensus classification”, *Epilepsia*, roč. 52, č. 1, s. 158–174, 2011. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x.The.
- [14] H. Vogel, *Nervous System*, ř. Cambridge Illustrated Surgical Pathology. Cambridge University Press, 2009. DOI: 10.1017/CB09780511581076.
- [15] M. Ebel, “Klasifikace typu fokální kortikální dysplázie z invezitního EEG”, Bakalářská práce, ČVUT, 2018. WWW: <https://dspace.cvut.cz/handle/10467/76095>.
- [16] S. M. Sisodiya, S. Fauser, J. H. Cross a M. Thom, “Focal cortical dysplasia type II: biological features and clinical perspectives”, *The Lancet Neurology*, roč. 8, č. 9, s. 830–843, 2009, ISSN: 14744422. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70201-7. WWW: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70201-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70201-7).

- [17] F. Archambaud, V. Boullieret, L. Hertz-Pannier, P. Chaumet-Riffaud, S. Rodrigo, O. Dulac, F. Chassoux a C. Chiron, “Optimizing statistical parametric mapping analysis of 18F-FDG PET in children”, *EJNMMI Research*, roč. 3, č. 1, s. 1–10, 2013, ISSN: 2191219X. DOI: 10.1186/2191-219X-3-2. WWW: EJNMMI%20Research.
- [18] J. Tomás, F. Pittau, A. Hammers, S. Bouvard, F. Picard, M. I. Vargas, F. Sales, M. Seeck a V. Garibotto, “The predictive value of hypometabolism in focal epilepsy: a prospective study in surgical candidates”, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, roč. 46, č. 9, s. 1806–1816, 2019, ISSN: 16197089. DOI: 10.1007/s00259-019-04356-x.
- [19] Y. K. Kim, D. S. Lee, S. K. Lee, C. K. Chung, J. K. Chung a M. C. Lee, “18F-FDG PET in localization of frontal lobe epilepsy: Comparison of visual and SPM analysis”, *Journal of Nuclear Medicine*, roč. 43, č. 9, s. 1167–1174, 2002, ISSN: 01615505.
- [20] P. Van Bogaert, N. Massager, P. Tugendhaft, D. Wikler, P. Damhaut, M. Levivier, J. Brotchi a S. Goldman, “Statistical parametric mapping of regional glucose metabolism in mesial temporal lobe epilepsy”, *NeuroImage*, roč. 12, č. 2, s. 129–138, 2000, ISSN: 10538119. DOI: 10.1006/ning.2000.0606.
- [21] K. Shang, J. Wang, X. Fan, B. Cui, J. Ma, H. Yang, Y. Zhou, G. Zhao a J. Lu, “Clinical value of hybrid TOF-PET/MR imaging-based multiparametric imaging in localizing seizure focus in patients with MRI-negative temporal lobe epilepsy”, *American Journal of Neuroradiology*, roč. 39, č. 10, s. 1791–1798, 2018, ISSN: 1936959X. DOI: 10.3174/ajnr.A5814.
- [22] K. K. Yu, S. L. Dong, K. L. Sang, S. K. Kim, K. C. Chun, H. C. Ki, Y. C. Ki, J. K. Chung a C. L. Myung, “Differential features of metabolic abnormalities between medial and lateral temporal lobe epilepsy: Quantitative analysis of 18F-FDG PET using SPM”, *Journal of Nuclear Medicine*, roč. 44, č. 7, s. 1006–1012, 2003, ISSN: 01615505.
- [23] S. Lagarde, M. Boucekine, A. McGonigal, R. Carron, D. Scavarda, A. Trebuchon, M. Milh, L. Boyer, F. Bartolomei a E. Guedj, “Relationship between PET metabolism and SEEG epileptogenicity in focal lesional epilepsy”, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, roč. 47, č. 13, s. 3130–3142, 2020, ISSN: 16197089. DOI: 10.1007/s00259-020-04791-1.
- [24] I. Boscolo Galazzo, M. V. Mattoli, F. B. Pizzini, E. De Vita, A. Barnes, J. S. Duncan, H. R. Jäger, X. Golay, J. B. Bomanji, M. Koepp, A. M. Groves a F. Fraioli, “Cerebral metabolism and perfusion in MR-negative individuals with refractory focal epilepsy assessed by simultaneous acquisition of 18F-FDG PET and arterial spin labeling”, *NeuroImage: Clinical*, roč. 11, s. 648–657, 2016, ISSN: 22131582. DOI: 10.1016/j.

- nicl.2016.04.005. WWW: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2016.04.005>.
- [25] J. Ashburner, G. Barnes, C.-C. Chen, J. Daunizeau, G. Flandin, K. Friston, A. Jafarian, S. Kiebel, J. Kilner, V. Litvak, R. Moran, W. P. Adeel, R. Klaas, S. Sungho, T. P. Zeidman, D. Gitelman, R. Henson, C. Hutton, V. Glauche, J. Mattout a C. Phillips, “SPM12 Manual The FIL Methods Group (and honorary members)”, tech. zpr., 2020. WWW: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>.
- [26] B. Senneville, C. Zachiu, M. Ries a C. Moonen, “EVolution: an Edge-based Variational method for non-rigid multi-modal image registration”, *Physics in Medicine and Biology*, roč. 61, 2016. DOI: 10.1088/0031-9155/61/20/7377.
- [27] S. B. Eickhoff, K. E. Stephan, H. Mohlberg, C. Grefkes, G. R. Fink, K. Amunts a K. Zilles, “A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data”, *NeuroImage*, roč. 25, č. 4, s. 1325–1335, květ. 2005, ISSN: 10538119. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.12.034. WWW: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105381190400792X>.
- [28] *SPL/NAC Brain Atlas | The Open Anatomy Project*, 2017. WWW: <https://www.openanatomy.org/atlas-pages/atlas-spl-nac-brain.html> (cit. 21.05.2021).
- [29] K. Goffin, W. Paesschen, P. Dupont, K. Baete, A. Palmi, J. Nuyts a K. Laere, “Anatomy-based reconstruction of FDG-PET images with implicit partial volume correction improves detection of hypometabolic regions in patients with epilepsy due to focal cortical dysplasia diagnosed on MRI”, *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, roč. 37, s. 1148–1155, 2010. DOI: 10.1007/s00259-010-1405-5.
- [30] W. W. Moses, “Fundamental Limits of Spatial Resolution in PET”, *Nucl Instrum Methods Phys Res A* ., s. 236–240, 2010. DOI: 10.1016/j.nima.
- [31] B. Fischl a A. M. Dale, “Measuring the thickness of the human cerebral cortex”, *NeuroImage*, roč. 9, č. 6 PART II, 1999, ISSN: 10538119.
- [32] B. A. Thomas, V. Cuplov, A. Bousse, A. Mendes, K. Thielemans, B. F. Hutton a K. Erlandsson, “PETPVC: A toolbox for performing partial volume correction techniques in positron emission tomography”, *Physics in Medicine and Biology*, roč. 61, č. 22, s. 7975–7993, 2016, ISSN: 13616560. DOI: 10.1088/0031-9155/61/22/7975.
- [33] Y. Zhu a X. Zhu, “MRI-driven PET image optimization for neurological applications”, *Frontiers in Genetics*, roč. 10, č. JUL, s. 1–15, 2019, ISSN: 16648021. DOI: 10.3389/fnins.2019.00782.
- [34] G. Gonzalez-Escamilla, C. Lange, S. Teipel, R. Buchert a M. J. Grothe, “PETPVE12: an SPM toolbox for Partial Volume Effects correction in brain PET – Application to amyloid imaging with AV45-PET”, *NeuroImage*, roč. 147, s. 669–677, ún. 2017, ISSN: 10959572. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.077.

- [35] K. Erlandsson, I. Buvat, P. H. Pretorius, B. A. Thomas a B. F. Hutton, “A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology”, *Physics in Medicine and Biology*, roč. 57, č. 21, 2012, ISSN: 00319155. DOI: 10.1088/0031-9155/57/21/R119.
- [36] H. W. Müller-Gärtner, J. M. Links, J. L. Prince, R. N. Bryan, E. McVeigh, J. P. Leal, C. Davatzikos a J. J. Frost, “Measurement of radiotracer concentration in brain gray matter using positron emission tomography: MRI-based correction for partial volume effects”, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, roč. 12, č. 4, s. 571–583, 1992, ISSN: 0271678X. DOI: 10.1038/jcbfm.1992.81.
- [37] O. G. Rousset, Y. Ma a A. C. Evans, “Principle and Validation”, *The Journal of Nuclear Medicine*, roč. 39, č. 5, s. 904–911, 1998.
- [38] X. Li, M. Zhang, P. Huang, W. Liu a Q. Huang, “An investigation into the impact of partial volume correction on detection rate of epilepsy using 18F-FDG PET”, in *BIBE 2019; The Third International Conference on Biological Information and Biomedical Engineering*, 2019, s. 1–5.
- [39] C. Rathore, J. C. Dickson, R. Teotónio, P. Ell a J. S. Duncan, “The utility of 18F-fluorodeoxyglucose PET (FDG PET) in epilepsy surgery”, *Epilepsy Research*, roč. 108, č. 8, s. 1306–1314, 2014, ISSN: 18726844. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2014.06.012. WWW: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplesyres.2014.06.012>.
- [40] W. H. Theodore, S. Sato, C. V. Kufta, W. D. Gaillard a K. Kelley, “FDG-Positron Emission Tomography and Invasive EEG : Seizure Focus Detection and Surgical Outcome”, roč. 38, č. 1, s. 81–86, 1997.
- [41] R. L. Wolf, D. C. Alsop, I. Levy-reis, P. T. Meyer, J. A. Maldjian, J. Gonzalez-atavales, J. A. French, A. Alavi a J. A. Detre, “Detection of Mesial Temporal Lobe Hypoperfusion in Patients with Temporal Lobe Epilepsy by Use of Arterial Spin Labeled Perfusion MR Imaging”, roč. 1999, č. August, s. 1334–1341, 2001.
- [42] D. Chicco a G. Jurman, “The advantages of the Matthews correlation coefficient (MCC) over F1 score and accuracy in binary classification evaluation”, *BMC Genomics*, 2020. DOI: 10.1186/s12864-019-6413-7. WWW: <https://doi.org/10.1186/s12864-019-6413-7>.
- [43] R. Guerrini, M. Duchowny, P. Jayakar, P. Krsek, P. Kahane, L. Tassi, F. Melani, T. Polster, V. M. Andre, C. Cepeda, D. A. Krueger, J. H. Cross, R. Spreafico, M. Cosottini, J. Gotman, F. Chassoux, P. Ryvlin, F. Bartolomei, A. Bernasconi, H. Stefan, I. Miller, B. Devaux, I. Najm, F. Giordano, K. Vonck, C. Barba a I. Blumcke, “Diagnostic methods and treatment options for focal cortical dysplasia”, *Epilepsia*, roč. 56, č. 11, s. 1669–1686, 2015, ISSN: 15281167. DOI: 10.1111/epi.13200.

- [44] B. Gok, G. Jallo, R. Hayeri a R. Wahl, “The evaluation of FDG-PET imaging for epileptogenic focus localization in patients with MRI positive and MRI negative temporal lobe epilepsy”, s. 541–550, 2013. DOI: 10.1007/s00234-012-1121-x.
- [45] A. B. Vinton, R. Carne, R. J. Hicks, P. M. Desmond, C. Kilpatrick, A. H. Kaye a T. J. O’Brien, “The extent of resection of FDG-PET hypometabolism relates to outcome of temporal lobectomy”, *Brain*, roč. 130, č. 2, s. 548–560, 2007, ISSN: 14602156. DOI: 10.1093/brain/awl232.
- [46] O. Willmann, R. Wennberg, T. May, F. G. Woermann a B. Pohlmann-Eden, “The contribution of 18F-FDG PET in preoperative epilepsy surgery evaluation for patients with temporal lobe epilepsy. A meta-analysis”, *Seizure*, roč. 16, č. 6, s. 509–520, 2007, ISSN: 10591311. DOI: 10.1016/j.seizure.2007.04.001.



Příloha A

Tabulka pacientů

PID	UNIS	Pohlaví	FCD	Věk při operaci	Trvání epilepsie	Follow up	Engel
P030	1365109	f	2	17	14	8	III
P033	1379473	f	1	16	6	8	I
P035	1371254	m	2	41	22	8	I
P036	327331	f	2	44	26	9	I
P038	475105	m	2	32	0	10	I
P046	1447632	m	2	7	7	7	I
P063	295704	f	1	41	23	10	Ia
P066	1308414	f	2	35	22	7	I
P068	311326	m	1	33	18	4	IVb
P074	233782	m	2	34	24	6	IIa
P078	1557591	m	1	34	24	4	IVb
P079	1210724	f	1	33	18	5	Ia
P082	225230	f	2	33	15	4	Ia
P084	1548714	m	1	4	3	5	Ia
P097	1564635	m	1	30	29	5	Ia
P110	1555457	f	1	23	4	4	Ia
P119	42438	m	2	37	32	4	Ia
P125	1694946	m	2	15	11	2	IV
P126	341995	m	2	19	10	4	Ia
P127	1019882	m	1	8	2	4	Ic
P133	1728535	f	1	10	5	4	Ia
P143	1780744	m	1	14	3	2	Ic
P144	1158239	m	2	54	44	3	Ib
P147	1514654	f	2	29	29	3	Ia
P149	1467197	f	2	15	8	3	Ia
P150	1263748	f	2	12	2	3	Ia
P155	1326593	m	1	24	9	3	Ib
P160	1405689	m	2	35	28	2	Ia
P162	1486677	f	2	43	28	3	Ic
P163	1822536	m	2	2	2	3	Ia
P165	488742	m	2	34	33	2	Ia
P170	1472800	m	1	48	28	2	IIIa
P176	1843899	f	2	18	11	2	Ia
P177	503608	m	1	18	16	2	Ia
P179	1866785	f	1	18	2	2	IIIa
P183	1873209	m	1	17	3	1	IV
P186	1868137	m	2	6	4	2	Ia
P187	242647	m	1	34	18	2	Ivb
P193	284850	f	1	46	18	2	IIIa
P198	1924892	m	2	10	7	1	Ia
P209	1911919	m	2	26	20	1	Ia
P222	1413907	f	1	25	13	1	Ib