



**ČESKÉ VYSOKÉ
UČENÍ TECHNICKÉ
V PRAZE**

F3

**Fakulta elektrotechnická
Katedra teorie obvodů**

Diplomová práce

Použití Markovových modelů pro popis interiktálních EEG záznamů

Bc. Barbora Popelková

Srpen 2021

Studijní program: Lékařská elektronika a bioinformatika

Vedoucí práce: Ing. Petr Ježdík, Ph.D.

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Popelková** Jméno: **Barbora** Osobní číslo: **465461**
Fakulta/ústav: **Fakulta elektrotechnická**
Zadávající katedra/ústav: **Katedra teorie obvodů**
Studijní program: **Lékařská elektronika a bioinformatika**
Specializace: **Zpracování signálů**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Použití Markovových modelů pro popis interiktálních EEG záznamů

Název diplomové práce anglicky:

Using Markov's Models for Interictal EEG in Patients with Epilepsy

Pokyny pro vypracování:

Seznamte se s Markovovými modely a jejich možným využitím pro parametrizaci dlouhodobých EEG záznamů. Pro modelování použijte časové posloupnosti rozříděných populací interiktálních výbojů invazivního EEG. Přechodové matice modelů zpracujte vhodnými síťovými metrikami a popište dynamiku dlouhodobých interiktálních záznamů EEG pacientů s epilepsií. Porovnejte výsledky alespoň pěti pacientů a vyhodnoťte možný přínos techniky pro epileptochirurgii.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Ing. Václav Kořenář, CSc. – Stochastické procesy – Praha 2002, Vysoká škola ekonomická v Praze – ISBN 80-245-0311-5
[2] Dash DP, H Kolekar M. Hidden Markov model based epileptic seizure detection using tunable Q wavelet transform. J Biomed Res. 2020;34(3):170-179. doi:10.7555/JBR.34.20190006
[3] Dash DP, Kolekar MH EEG based epileptic seizure detection using empirical mode decomposition and hidden Markov model. Indian J Public Health Res Dev. 2017;8(4):897-903. doi: 10.5958/0976-5506.2017.00448.X.

Jméno a pracoviště vedoucí(ho) diplomové práce:

Ing. Petr Ježdík, Ph.D., katedra měření, katedra teorie obvodů, LVR

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

Datum zadání diplomové práce: **08.01.2021** Termín odevzdání diplomové práce: **13.08.2021**

Platnost zadání diplomové práce: **30.09.2022**

Ing. Petr Ježdík, 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

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

Datum převzetí zadání

Podpis studentky

Poděkování / Prohlášení

Ráda bych poděkovala vedoucímu práce Ing. Petru Ježdíkovi, Ph.D. za odborné a podnětné vedení během psaní této práce, dále Ing. Radku Jančovi, Ph.D. za spolupráci a užitečné rady.

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

V Praze dne 13. 8. 2021

.....
Bc. Barbora Popelková

Abstrakt /

Vizuální analýza dlouhodobých interiktálních (mezizáchvatových) intrakraniálních EEG (iEEG) záznamů je velice časově náročná. Pro zpracování těchto záznamů se často využívají kvantitativní metody, jejichž využití však vede ke ztrátě časové informace. V této práci bylo otestováno zpracování interiktálních iEEG záznamů pomocí Markovových modelů. Využitím těchto modelů zůstává zachována časová informace o interiktálních epileptiformních výbojích (IED).

V práci byly využity dva datové sady iEEG záznamů pacientů trpících epilepsií způsobenou fokální kortikální dysplázií (FCD). První dataset obsahoval šest záznamů nahrávaných přibližně týden, jejichž součástí byly i iktální stavy. Pro zachování metodiky zkoumání pouze interiktálních částí, byly ze záznamů odstraněny úseky epileptických záchvatů. Upravené záznamy byly dále segmentovány a zpracovány pomocí tří metod.

První metoda využívala výpočet přechodových matic a pro redukci dimenze byly využity síťové parametry. Celkem bylo vypočteno 11 síťových parametrů, které byly vizuálně hodnoceny. Cílem vyhodnocení bylo nalézt v záznamu trendy, pomocí kterých by bylo možné popsat dynamiku dlouhodobých interiktálních záznamů.

V druhé metodě bylo využito intervalových přechodových matic. Jedná se o matice, které zahrnují informace o pauzách mezi jednotlivými výboji. Z intervalových přechodových matic bylo vypočteno stejných 11 síťových parametrů jako u první metody. Postup vyhodnocení byl stejný jako v první metodě. Bylo zkoumáno, zda přidáním časové informace dojde ke zpřesnění popisu dynamiky.

Třetí metoda taktéž využívala intervalové přechodové matice. V tomto případě byla vypočtena intervalová přechodová matice celého záznamu a intervalové přechodové matice všech segmentů. Odečtením segmentovaných matic od matice celého záznamu vznikly rozdílové intervalové přechodové matice, které byly vizuálně zobrazeny a hodnoceny.

Jelikož k dispozici bylo pouze šest dlouhodobých záznamů a využití metody zpracování nevedly k jednoznačnému výsledku, byla využita druhá datová sada. U druhé datové sady bylo zkoumáno, zda lze výpočet přechodových matic a síťových parametrů využít k rozlišení typu FCD.

V druhém datasetu bylo vybráno 45 pacientů, u nichž byly k dispozici pouze interiktální záznamy. Záznamy všech pacientů byly segmentovány a z každého segmentu byly vypočteny přechodové matice. Ze segmentovaných přechodových matic bylo následně vypočteno 15 síťových parametrů ve třech denních dobách.

Pomocí Wilcoxonova testu byl mezi skupinami FCD I a FCD II prokázán statisticky signifikantní rozdíl na hladině významnosti 5 % u sedmi síťových parametrů. Z celkového počtu 45 zkoumaných parametrů byl prokázán signifikantní rozdíl u 14 vypočtených parametrů.

Klíčová slova: elektroencefalografie; epilepsie; fokální kortikální dysplázie; markovovy modely; síťové parametry.

Abstract /

Visual analysis of long-term interictal intracranial EEG (iEEG) recordings is very time-consuming. Quantitative methods are often used to process these records, but their use leads to a loss of time information. In this work, the processing of interictal iEEG records using Markov models was tested. The use of these models preserves time information about interictal epileptiform discharges (IEDs).

Two datasets of iEEG records of patients suffering from epilepsy caused by focal cortical dysplasia (FCD) were used. The first dataset contained six recordings recorded for about a week, which also included ictal states. To preserve the methodology of examining only the interictal parts, sections of epileptic seizures were removed from the records. The modified records were further segmented and processed using three methods.

The first method used the calculation of transition matrices and network parameters were used to reduce the dimension. A total of 11 network parameters were calculated and visually evaluated. The evaluation aimed to find trends in the record, which could be used to describe the dynamics of long-term interictal records.

In the second method, interval transition matrices were used. These are matrices that include information about pauses between discharges. The same 11 network parameters as in the first method were calculated. The evaluation procedure was the same as in the first method. The second method investigated whether adding time information would refine the description of dynamics.

The third method also used interval transition matrices. In this case, the interval transition matrix of the whole

record and the interval transition matrices of all segments were calculated. By subtracting the segmented matrices from the matrix of the whole record, differential interval transition matrices were created, visually displayed and evaluated.

As only six long-term records were available and the processing methods used did not lead to an unambiguous result, the second data set was used. For the second dataset, it was investigated whether transition matrices and network parameters can be used to distinguish the FCD type.

In the second dataset, 45 patients have selected for whom only interictal records were available. Records of all patients were segmented and transition matrices were calculated from each segment. From the segmented transition matrices, 15 network parameters were subsequently calculated three times of the day.

Using the Wilcoxon test, a statistically significant difference was demonstrated between the FCD I and FCD II groups at a significance level of 5 % for seven network parameters. From the total number of 45 examined parameters, a significant difference was demonstrated in 14 calculated parameters.

Keywords: electroencephalography; epilepsy; focal cortical dysplasia; markov's models; network parameters.

Title translation: Using Markov's Models for Interictal EEG in Patients with Epilepsy

Obsah /

1 Úvod	1
1.1 Epilepsie.....	1
1.1.1 Fokální kortikální dysplázie	1
1.1.2 Epileptogenní zóny	3
1.2 Elektroencefalografie.....	3
1.2.1 Invazivní EEG	4
1.2.2 Interiktální iEEG	5
1.3 Markovovy modely.....	6
1.3.1 Markovův řetězec	7
1.3.2 Skryté Markovovy modely	9
1.4 Síťové parametry.....	9
1.5 Cíle práce	10
2 Metody	11
2.1 Použitá data	11
2.1.1 Dlouhodobé záznamy	11
2.1.2 Krátkodobé záznamy	12
2.2 Programové prostředí.....	13
2.3 Popis dlouhodobé dynamiky ..	13
2.3.1 Předzpracování.....	13
2.3.2 Výpočet síťových parametrů z přechodových matic	14
2.3.3 Výpočet síťových parametrů z intervalových přechodových matic.....	15
2.3.4 Výpočet rozdílových intervalových přechodových matic.....	17
2.4 Stratifikace podtypů FCD.....	18
2.4.1 Předzpracování.....	18
2.4.2 Výpočet přechodových matic a síťových parametrů.....	19
2.4.3 Statistické vyhodnocení .	20
3 Výsledky	21
3.1 Výsledky popisu dlouhodobé dynamiky	21
3.1.1 Výsledky výpočtu síťových parametrů z přechodových matic	22
3.1.2 Výsledky výpočtu síťových parametrů z intervalových přechodových matic.....	23
3.1.3 Výsledky výpočtu rozdílových intervalových přechodových matic.....	26
3.2 Výsledky stratifikace podtypů FCD.....	27
4 Diskuze	35
4.1 Limitace	38
5 Závěr	39
Literatura	40
A Seznam použitých zkratk	43
B Seznam síťových parametrů	44
C Výsledky zbylých pacientů	45
C.1 Popis pomocí síťových parametrů vypočtených z přechodových matic	45
C.2 Popis pomocí síťových parametrů vypočtených z intervalových přechodových matic .	48
C.3 Popis pomocí výpočtu rozdílových intervalových přechodových matic	50
D Soubory	52
D.1 Soubory zdrojového kódu.....	52
D.1.1 Složka dlouhodobé.....	52
D.1.2 Složka krátkodobé	52

Tabulky / Obrázky

1.1. Histologické specifikace kortikálních dysplázií.	2
2.1. Vybrané informace o pacientech dlouhodobých záznamů. ..	11
2.2. Vybrané informace o pacientech krátkodobých záznamů. ..	12
3.1. Klastry dlouhodobých záznamů.....	21
3.2. Nastavené hraniční hodnoty intervalů.	24
3.3. Statistické vyhodnocení síťových parametrů celých záznamů.	28
3.4. Statistické vyhodnocení síťových parametrů záznamů bdění.	29
3.5. Statistické vyhodnocení síťových parametrů záznamů spánku.	29
3.6. Porovnání výsledků stratifikace podtypů FCD.	34
B.1. Souhrn využitých síťových parametrů.....	44
1.1. Schématické zobrazení FCD typu I a II.	2
1.2. Epileptogenní zóny.	3
1.3. Zobrazení nahrávání iEEG.	4
1.4. Grafické znázornění epileptiformních tranzientů.	5
1.5. Ukázka EEG záznamu s IED.	5
1.6. Časová řada aktivních populací.	6
1.7. Kvantitativní analýza iEEG.....	6
1.8. Dvoustavový Markovův řetězec.....	7
1.9. Grafické zobrazení přechodové matice.....	8
1.10. Stavový diagram reálné přechodové matice.	8
1.11. Skryté Markovovy modely.	9
1.12. Zobrazení typů sítí.	10
2.1. Grafické zobrazení segmentace.	14
2.2. Popis dlouhodobé dynamiky: blokové schéma 1.....	14
2.3. Popis dlouhodobé dynamiky: blokové schéma 2.....	15
2.4. Ukázka tvorby nového vektoru klastrů obsahujícího informaci o časových pauzách mezi klastry.	17
2.5. Popis dlouhodobé dynamiky: blokové schéma 3.....	18
2.6. Blokové schéma stratifikace podtypů FCD.....	19
3.1. Výsledný popis dynamiky pacienta ID P179, postup první. .	23
3.2. Výsledný popis dynamiky pacienta ID P198, postup první. .	23
3.3. Histogramy pauz mezi výboji. .	24
3.4. Výsledný popis dynamiky pacienta ID P179, postup druhý. .	25
3.5. Výsledný popis dynamiky pacienta ID P198, postup druhý. .	25
3.6. Výsledný popis dynamiky pacienta ID P179, postup třetí. ..	26
3.7. Výsledný popis dynamiky pacienta ID P198, postup třetí. ..	27

3.8.	Boxplot signifikantních parametrů pro celé záznamy.	30
3.9.	Boxplot signifikantních parametrů pro záznamy bdění.	31
3.10.	Boxplot signifikantních parametrů pro záznamy spánku. ...	32
3.11.	Korelace signifikantních síťových parametrů.	33
C.1.	Výsledný popis dynamiky pacienta ID P211, postup první. .	45
C.2.	Výsledný popis dynamiky pacienta ID P222, postup první. .	46
C.3.	Výsledný popis dynamiky pacienta ID 1812938, postup první.	46
C.4.	Výsledný popis dynamiky pacienta ID 1971200, postup první.	47
C.5.	Výsledný popis dynamiky pacienta ID P211, postup druhý. .	48
C.6.	Výsledný popis dynamiky pacienta ID P222, postup druhý. .	48
C.7.	Výsledný popis dynamiky pacienta ID 1812938, postup druhý.	49
C.8.	Výsledný popis dynamiky pacienta ID 1971200, postup druhý.	49
C.9.	Výsledný popis dynamiky pacienta ID P211, postup třetí. ...	50
C.10.	Výsledný popis dynamiky pacienta ID P222, postup třetí. ...	50
C.11.	Výsledný popis dynamiky pacienta ID 1812938, postup třetí.	51
C.12.	Výsledný popis dynamiky pacienta ID 1971200, postup třetí.	51

Kapitola 1

Úvod

1.1 Epilepsie

Epilepsie je skupina chronických neurologických onemocnění, projevující se abnormální mozkovou aktivitou a vznikem spontánních záchvatů. Záchvaty se projevují různými způsoby, od krátkých ztrát pozornosti až po velké záchvaty s rytmickými tonicko-klonickými křečemi všech končetin. Na typ záchvatu má vliv umístění ložiska i následné šíření epileptické aktivity.

Epilepsie postihuje miliony lidí všech věkových kategorií po celém světě. V Evropě se odhaduje počet dětí a dospívajících s aktivní epilepsií na 0,9 milionu, dospělých ve věku 20-64 let na 1,9 milionu a starších věku 65 let na 0,6 milionu [1]. Určit příčiny vzniku je velice obtížné. Pokud se epilepsie objeví již v útlém věku, nejčastější příčinou bývají vrozené mozkové vývojové vady či genetické dispozice. Pokud se epilepsie objeví v dospělosti, příčinou může být poranění hlavy či nádorové onemocnění.

Existují dva hlavní typy záchvatů – fokální (částečné, ohniskové) a generalizované. U fokální epilepsie začínají záchvaty v lokální oblasti mozku. Tento typ záchvatu se dále dělí na jednoduché parciální záchvaty, tedy bez poruchy vědomí a komplexní parciální záchvaty, při kterých k poruše vědomí již dochází. Pokud fokální záchvaty následně přechází i do druhé hemisféry, tedy generalizují, označují se jako sekundárně generalizované záchvaty. Epilepsie charakterizovaná primárně generalizovanými záchvaty se od začátku týká celého mozku současně. V tomto případě pacient ztrácí vědomí ihned a záchvat je provázen záškuby všech končetin. [2]

Léčba epilepsie se u většiny pacientů provádí pomocí farmakoterapie. Nemocní dostávají takzvaná antiepileptika, což jsou léky, při jejichž užívání dochází ke snižování počtu záchvatů. I přes pokroky ve farmakoterapii je ovšem přibližně 30 % z celkového počtu nemocných farmakorezistentní. U těchto pacientů při podávání antiepileptik nedochází ke snížení počtu záchvatů. Významnou terapeutickou alternativou pacientů s farmakorezistentní epilepsií je epileptochirurgie. Jedná se o chirurgické odstranění epileptogenní zóny (EZ), což je oblast ložiska zodpovědného za vyvolání záchvatu. Úspěšnost epileptochirurgické léčby je závislá především na přesné lokalizaci EZ. Zda je pacient vhodný pro epileptochirurgii závisí na tom, zda je v okolí EZ jiná důležitá oblast, jejímž případným narušením by mohlo dojít k ohrožení či poškození pacienta. [3–4]

1.1.1 Fokální kortikální dysplázie

Fokální kortikální dysplázie (FCD) je vrozená vada patřící do skupiny poruch korového vývoje a bývá považována za jednu z příčin ložiskové epilepsie.

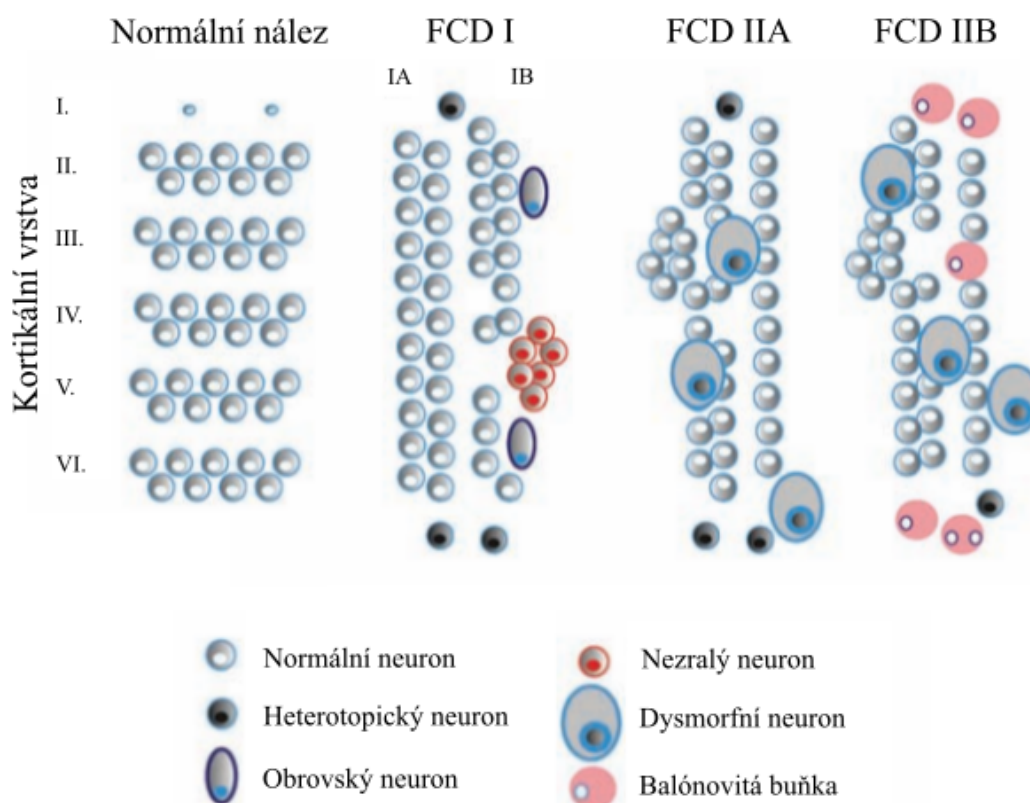
Jelikož existuje více typů FCD, existuje také více způsobů dělení. Podle histologického nálezu byla původně rozdělena na skupiny typu FCD I a FCD II [5]. Oba typy byly dále rozděleny na základní podtypy A a B.

U obou typů je charakteristickým nálezem kortikální dislaminaace. Ta se projevuje deorganizací původně horizontálně orientovaných buněčných vrstev na vertikálně ori-

entované. Charakteristické příznaky obou typů jsou přehledně popsány v Tabulce 1.1 a zobrazeny na Obrázku 1.1. [6]

Typ	Podtyp	Charakteristika
FCD I	A	Kortikální dislaminace
	B	Kortikální dislaminace + výskyt obrovských a/nebo nezralých neuronů
FCD II	A	Kortikální dislaminace + výskyt dysmorfních neuronů
	B	Kortikální dislaminace + výskyt dysmorfních neuronů a balónovitých buněk

Tabulka 1.1. Histologické specifikace kortikálních dysplázií.

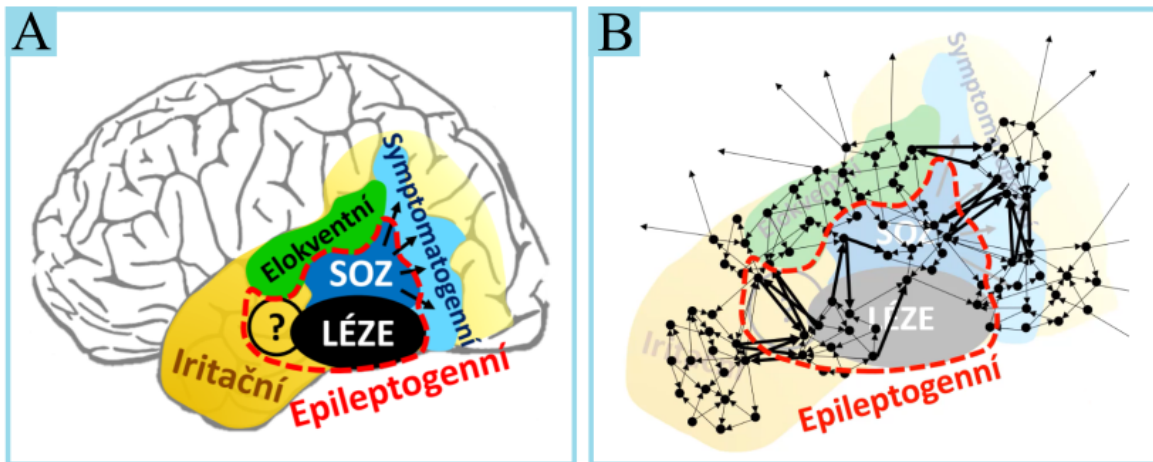


Obrázek 1.1. Pro porovnání lze pozorovat normálně horizontálně orientované vrstvy neuronů. U FCD IA lze pozorovat charakteristické vertikální neuronální sloupce, u FCD IB navíc obrovské a nezralé neurony. Pro dysplázii typu IIA jsou charakteristické dysmorfní neurony a v případě FCD typu IIB navíc ještě balónovité buňky. Upraveno z [6].

Standardní klasifikace byla naposledy upravena v roce 2011, kdy došlo k vyčlenění nového typu FCD III. Tento nový typ fokální kortikální dysplázie představuje abnormality kortikální laminace spojené s hlavní lézí, která obvykle přiléhá nebo ovlivňuje stejnou kortikální oblast. FCD typu III bývá rozdělována na podtypy A–D. Dále došlo k rozšíření FCD typu I. Jedná se o podtyp FCD IC, který představuje kombinaci typů FCD IA a FCD IB. U tohoto typu dochází k narušení laminace neuronů ve svislém i horizontálním směru. [7]

1.1.2 Epileptogenní zóny

Pro snadné pochopení epileptogenních zón lze využít zjednodušený koncept zobrazený na Obrázku 1.2 (A). Tato struktura zobrazuje epileptické zóny jako homogenní celky. Ve skutečnosti se ovšem jedná o mnohem složitější strukturu, na kterou lze pohlížet jako na vzájemně propojenou síť, viz Obrázek 1.2 (B).



Obrázek 1.2. (A) Epileptogenní zóny jako homogenní celky. (B) Epileptogenní zóny zobrazené pomocí vzájemně propojené sítě. Upraveno z [8].

Stručný popis jednotlivých zón [9–10]:

- Iritiční zóna (IZ) představuje celou oblast epileptické sítě. Je složena z podsítí, neboli klastrů, které jsou schopny generovat a šířit mezizáchvatové (interiktální) epileptiformní výboje (IED), viz Kapitola 1.2.2. K její lokalizaci se využívá jak skalpové, tak invazivní elektroencefalografie (EEG), magnetoencefalografie (MEG) či funkční magnetické rezonance (fMRI).
- Primární léze je mozková tkáň, která funguje abnormálně a sama o sobě nemusí způsobovat záchvaty. Definuje se nejčastěji pomocí magnetické rezonance (MRI) s vysokým rozlišením. Pro ověření, zda je léze doopravdy zodpovědná za záchvaty pacienta, je dále využito EEG vyšetření.
- Zóna počátku záchvatu (SOZ) je oblast kůry, která sama o sobě generuje záchvaty. Nejčastěji bývá lokalizována EEG technikami.
- Symptomogenní zóna je oblast mozkové kůry, do které propagují epileptiformní výboje z SOZ a vyvolávají záchvatové (iktální) příznaky. Tato zóna je tedy primárně zodpovědná za vnější projevy pacienta při záchvatu.
- Elokventní oblast je vysoce funkčně specifická a při jejím poškození by došlo ke ztrátě kognitivních funkcí pacienta. Jedná se proto o oblast, která významně ovlivňuje velikost resekce při epileptochirurgii.

1.2 Elektroencefalografie

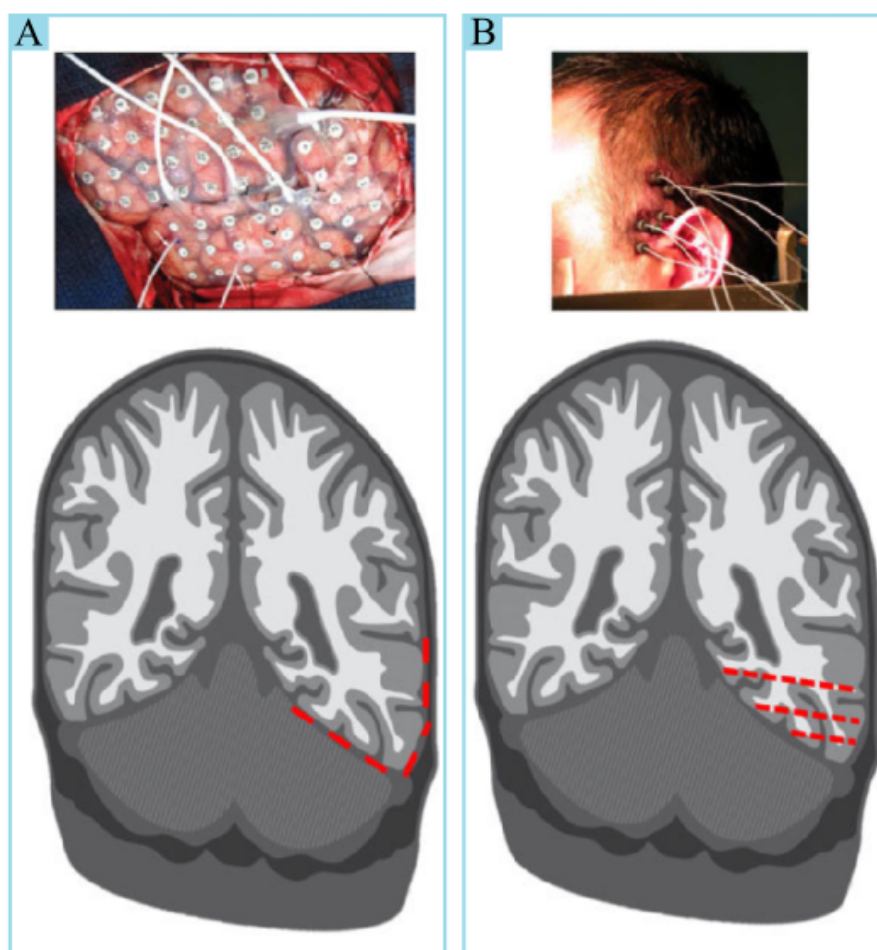
Elektroencefalografie je diagnostická metoda zaznamenávající elektrickou aktivitu mozku. Pro záznam změn této elektrické aktivity se využívají elektrody. Existují dva typy monitorace EEG, povrchové a invazivní. Povrchová monitorace je prováděna pomocí kovových elektrod umístěných na skalpu. Jedná se tedy o neinvazivní měření.

Rozmístění elektrod je určeno dle standardizovaných systémů. Nejčastěji se využívá rozložení elektrod systému 10-20, což vyjadřuje procentuální vzdálenosti mezi elektrodami. Standardně se celkem používá 21 elektrod, z čehož je 19 registračních a dvě zemnicí. V této diplomové práci jsou využita data získaná pomocí invazivního EEG.

1.2.1 Invazivní EEG

Záznam skalpového EEG není v mnoha případech dostačující. Pro přesnou lokalizaci ohniska záchvatu a stanovení životně důležité sousední kůry před operací epilepsie se využívá invazivní neboli intrakraniální EEG (iEEG) [11]. Invazivní EEG vyšetření je takové, kdy jsou elektrody v přímém kontaktu s mozkem.

Existují dvě základní techniky nahrávání iEEG. První technikou je elektrokortikografie (ECoG). Pro vyšetření pomocí ECoG je nejprve nutné odstranit část lebky. Na obnaženou kůru mozkovou jsou následně umístěny elektrody. Využívají se subdurální elektrody ve formě silikonových pásek (tzv. stripů), nebo elektrodových polí (tzv. gridů). Druhou technikou je stereoencefalografie (SEEG). Na rozdíl od ECoG nám SEEG umožňuje zobrazení i hlubších struktur mozku. Při SEEG jsou do lebky vyvrtné malé otvory, jimiž se implantují tenké hloubkové elektrody. Implantace elektrod je zobrazena na Obrázku 1.3. [12–13]

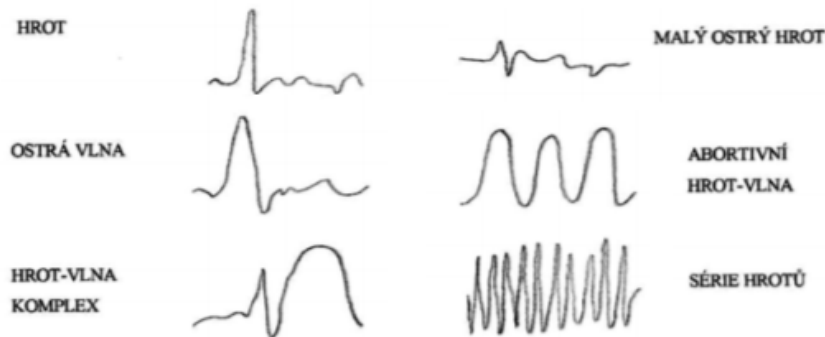


Obrázek 1.3. Zobrazení nahrávání iEEG: (A) Elektrokortikografie s elektrodami v podobě gridů. (B) Stereoencefalografie s hloubkově zavedenými elektrodami. V dolní části jsou zobrazeny intrakraniální elektrody v kontaktu se středním fusiformním gyrem. Elektrody jsou znázorněny červeně. Upraveno z [12].

Jelikož je pro implantaci stereotaktických elektrod nutné znát přibližnou oblast ohniska záchvatu, provádí se předoperační plánování. To může zahrnovat vyšetření pomocí MRI či fMRI, pozitronové emisní tomografie (PET) nebo výpočetní tomografie (CT). Počet použitých elektrod se odvíjí zejména dle nutnosti pokrytí zkoumané oblasti. Typicky se používá 5 – 15 válcových elektrod, které obsahují 8 – 18 kontaktů [13]. Monitorování se provádí kontinuálně při plném vědomí pacienta přibližně jeden až dva týdny.

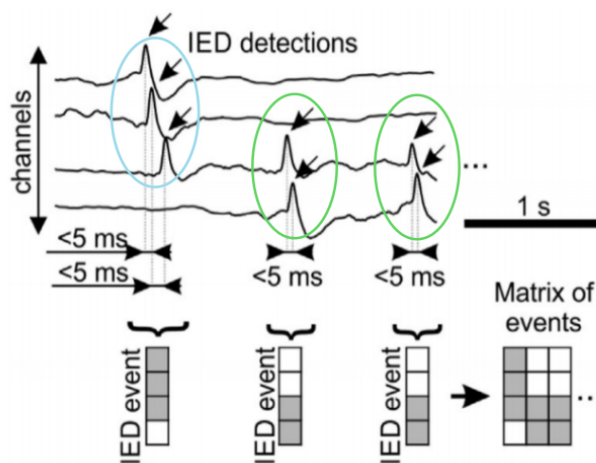
1.2.2 Interiktální iEEG

Interiktální iEEG představuje záznam elektrické aktivity mozku v době mezi záchvaty. Mezi typickou interiktální epileptiformní aktivitu patří hroty, ostré vlny či komplexy hrot-vlna, také označované jako IED. IED se od klasické mozkové aktivity liší svou morfologií. Morfologie IED je zobrazena na Obrázku 1.4.



Obrázek 1.4. Grafické znázornění epileptiformních tranzientů. Upraveno z [14].

Epileptiformní výboje v blízkém okolí s podobnými vlastnostmi jsou shlukovány do tzv. populací neboli klastrů. Výskyt IED a shlukování do klastrů lze pozorovat na Obrázku 1.5.



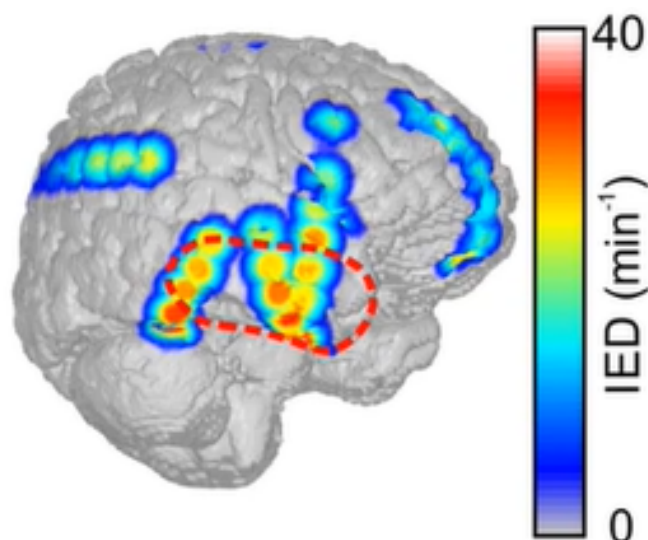
Obrázek 1.5. Ukázka iEEG záznamu s IED. Na obrázku lze pozorovat shlukování blízkých výbojů s podobnými vlastnostmi do dvou klastrů. Klastry jsou barevně rozlišeny. Upraveno z [15].

Jak lze pozorovat na Obrázku 1.5, aktivita jednotlivých populací se v čase mění. Barevně rozlišeným klastrům přiřadíme písmena A (modrý) a B (zelený). Pořadí aktivních klastrů lze ilustrovat jako časovou řadu, viz Obrázek 1.6.



Obrázek 1.6. Ukázka zobrazení časové řady aktivních populací. První tři klastry časové řady představují klastry iEEG záznamu z předchozího obrázku. Zbývající část časové řady modeluje, jak by iEEG záznam mohl pokračovat. Na obrázku lze pozorovat, v jakém pořadí po sobě jsou populace aktivní. Ke každé populaci je k dispozici přesný časový údaj t . Z časové řady lze také pozorovat četnost aktivit jednotlivých klastrů. V této ukázce vykazuje nejvyšší aktivitu klastř A, nejnižší klastř C.

K hodnocení interiktálního iEEG se často přistupuje kvantitativně. Jedním z přístupů je například tvorba přehledových map, pomocí kterých jsou na mozku zobrazeny více a méně aktivní části. Tyto metody ovšem ztrácí časové informace o jednotlivých výbojích a jejich pořadí. Kvantitativní analýza iEEG záznamů je zobrazena na Obrázku 1.7.



Obrázek 1.7. Kvantitativní analýza iEEG. Zobrazení zaznamenaných výskytů IED. Na obrázku lze pozorovat více a méně aktivní oblasti. Červená oblast označuje chirurgicky odstraněnou část temporálního laloku. Převzato z [15].

Pro zachování časových údajů a pořadí výbojů lze pro zpracování iEEG využít Markovovy modely.

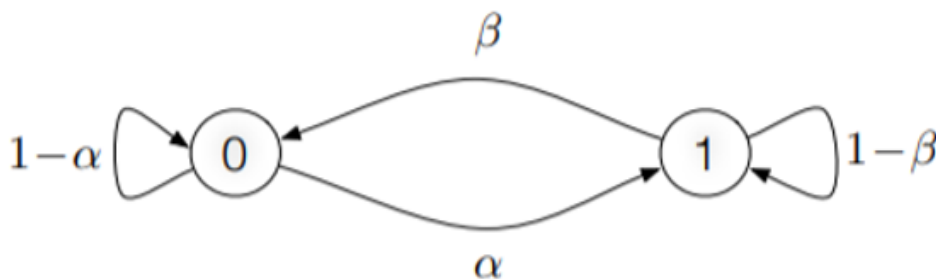
1.3 Markovovy modely

Pojem Markovovy modely označuje stochastický proces, který se využívá pro popis pravděpodobnosti přechodu současného stavu do následujícího. Předpokladem je závislost budoucích stavů pouze na současných. V případě, že se jedná o zcela autonomní systém, se využívají dva typy Markovových modelů: Markovův řetězec a skryté Markovovy modely (HMM).

1.3.1 Markovův řetězec

Markovův řetězec představuje nejjednodušší typ Markovových modelů, který předpokládá diskretnost času i stavů. Systémy, pro které se Markovovy řetězce používají, se mohou nacházet v jednom ze spočetného počtu stavů. V podstatě se jedná o náhodný proces bez paměti, tudíž pravděpodobnost každé budoucí události závisí pouze na stavu dosaženém v události předchozí. Jedná se o tzv. Markovskou vlastnost. [16–17]

Tato vlastnost umožňuje znázornění procesu pomocí stavového diagramu, jak lze pozorovat na Obrázku 1.8. Na obrázku je znázorněn dvoustavový typ Markovova řetězce. Z každého stavu (zde 0 a 1) vystupují hrany představující možné přechody do dalšího stavu.



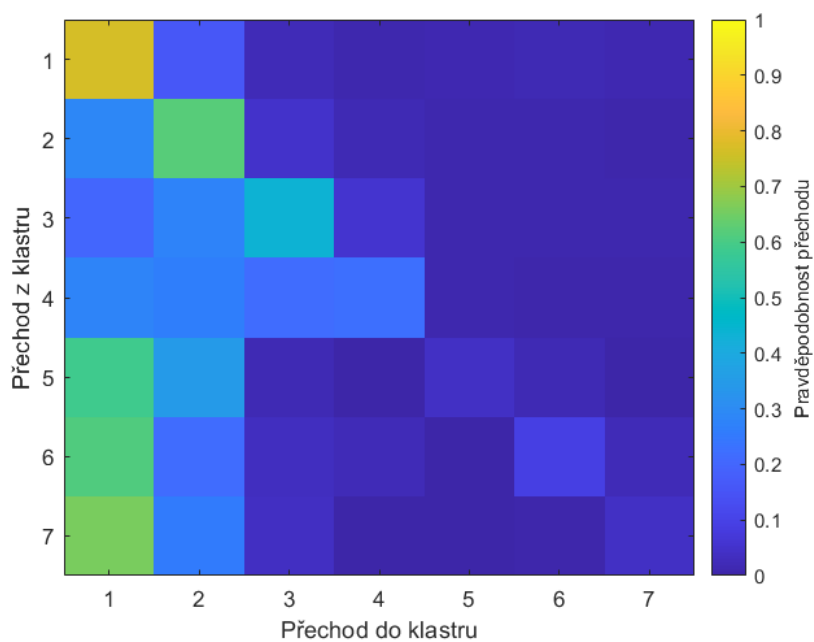
Obrázek 1.8. Dvoustavový Markovův řetězec. Nachází-li se systém ve stavu 0, s pravděpodobností β přejde do stavu 1 a s pravděpodobností $1-\beta$ setrvává ve stavu 0. Obdobně je to i u stavu 1. Převzato z [18].

Markovův řetězec je popsán dvěma strukturami [16]:

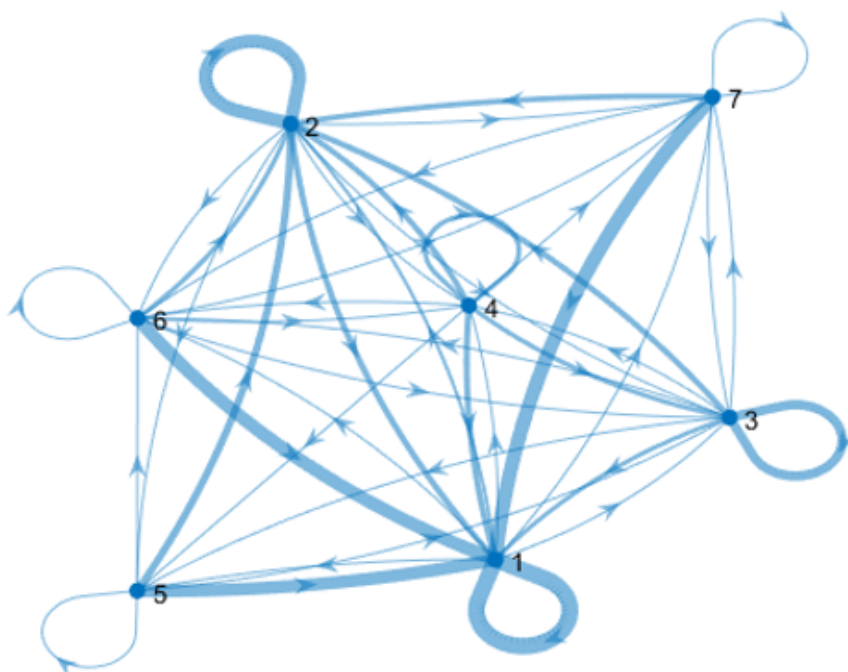
- vektorem absolutních pravděpodobností v určitém okamžiku,
- maticí pravděpodobností přechodu.

Distribuce pravděpodobnosti přechodů stavu bývá označována jako přechodová (či tranziční) matice. Velikost matice se odráží od počtu možných stavů. Pokud má Markovův řetězec N možných stavů, velikost přechodové matice bude $N \times N$. Vstup na pozici (I, J) představuje pravděpodobnost přechodu ze stavu I do stavu J . Součet všech pravděpodobností v řádku musí dát dohromady jedna, jelikož každý řádek představuje své vlastní rozdělení pravděpodobnosti. [19]

Pro zjednodušení interpretace lze přechodové matice zobrazit graficky, viz Obrázek 1.9. Na obrázku je znázorněna jedna z přechodových matic vypočtených v této práci. Na graficky zobrazené přechodové matici lze snadno pozorovat pravděpodobnosti přechodů jednotlivých klastrů. Jak vypadá stejná matice, pouze zobrazená pomocí stavového diagramu, lze pozorovat na Obrázku 1.10.



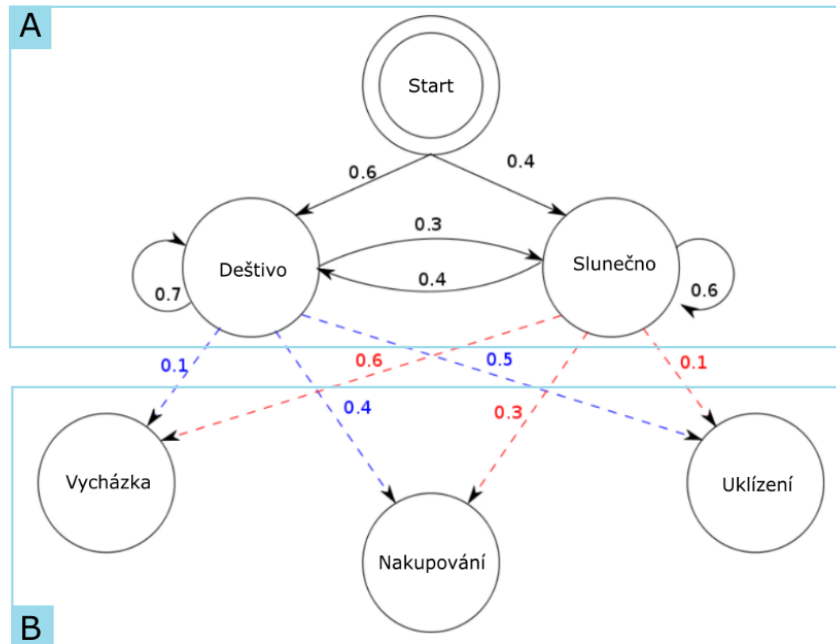
Obrázek 1.9. Grafické zobrazení přechodové matice. Matice zobrazuje pravděpodobnosti přechodů sedmi klastrů. Z grafu lze například vyčíst, že po klastru jedna bude s největší pravděpodobností (přibližně 75 %) následovat opět klastr jedna. Tento klastr bude s pravděpodobností přibližně 60 % následovat i po klastru dva.



Obrázek 1.10. Stejná matice jako na Obrázku 1.9, pouze zobrazena pomocí stavového diagramu. Síla pravděpodobnosti přechodu mezi klastry je znázorněna šířkou hran. Čím vyšší pravděpodobnost přechodu, tím širší hrana.

1.3.2 Skryté Markovovy modely

Skryté Markovovy modely se skládají z již zmíněných Markovových řetězců a množiny pozorovaných proměnných. Pozorovatelé HMM nejsou schopni sledovat stav systému jako u Markovových řetězců, odtud pochází označení ‚skryté‘. Viditelné jsou pouze výstupy vydávané během každého přechodu. Viditelné výstupy jsou závislé pouze na aktuálním stavu systému. Posloupnost výstupů HMM nám tedy udává informace o posloupnosti vnitřních stavů. Příklad skrytého Markovova modelu lze pozorovat na Obrázku 1.11.



Obrázek 1.11. Příklad skrytého Markovova modelu. Část A představuje klasický Markovův řetězec, jehož stavy pozorovateli výstupů nejsou známy. Část B představuje pozorované výstupy. Výstupy, v tomto případě denní činnosti, závisí pouze na aktuálním stavu, tedy počasí. Pokud se tedy na graf podíváme z pohledu pozorovatele, vidíme jaké činnosti člověk aktuálně vykonává (prochází se, nakupuje či uklízí). Pozorovatel ovšem netuší, co ovlivňuje právě prováděnou činnost. Upraveno z [20].

Skryté Markovovy modely se často využívají například při analýze řečových signálů, pro vyhledávání v biologických sekvencích, v termodynamice či chemii.

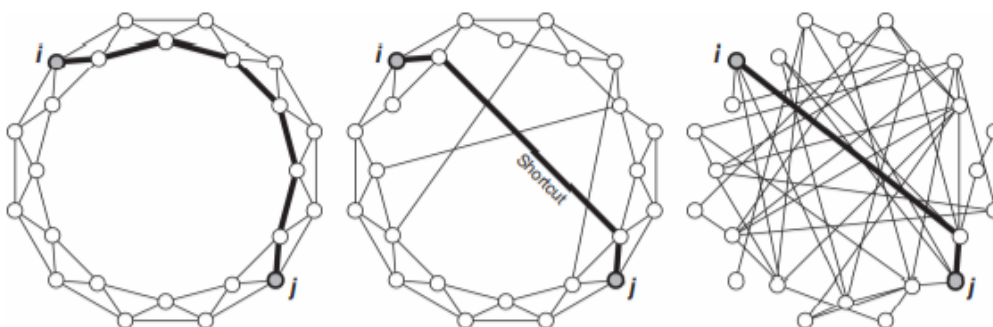
V této diplomové práci jsou HMM využity pro zjednodušený popis mozkové aktivity u pacientů s epilepsií. Námi známými výstupy jsou u každého pacienta předpočítané vektory IED.

1.4 Síťové parametry

Vypočtené přechodové matice jsou vícedimenzionální a při vysokém množství stále složité na statistické vyhodnocování. Pro redukci dimenze bylo využito parametrizace z teorie grafů, v práci nazývané jako síťové parametry.

Při výpočtu síťových parametrů vycházíme z předpokladu, že mozek a jeho konektivitu lze připodobnit k sítím. Síťové parametry kvantifikují propojení mozku a odrážejí aktivaci různých mozkových oblastí. Měřené hodnoty obsahují distribuci, která poskytuje globálnější popis sítě.

Sítě jsou tvořeny uzly a hranami. Uzly představují různé regiony mozku a hrany jednotlivá spojení mezi regiony. Jak takové sítě mohou vypadat, lze pozorovat na Obrázku 1.12.



Obrázek 1.12. Ukázka typů sítí. Na obrázku je také tučně zobrazena nejkratší cesta mezi dvěma stejnými uzly u různě propojených sítí. Lze pozorovat, že čím jsou sítě propojenější tím se vzdálenost mezi uzly zkracuje. Převzato z [21].

Sítě mohou být binární či vážené. Binární sítě nabývají pouze dvou hodnot, zatímco vážené mohou nabývat libovolného počtu hodnot či skupin. Dále sítě dělíme dle směrovosti na směrové a neorientované. V případě směrové varianty sítí směřuje výstup jedné skupiny pouze do jedné další. U neorientovaných sítí může výstup jedné skupiny směřovat do libovolného počtu dalších skupin. [22]

Jelikož klastry výbojů, které jsou v této práci zkoumány, nabývají hodnoty více než dva a výstup jednoho klastru vždy směřuje do jednoho dalšího, jsou v práci využity vážené směrové síťové parametry. Jedná se o síťové parametry dostupné v *Brain Connectivity Toolbox*. Toolbox je k dispozici online zde [23].

1.5 Cíle práce

Dlouhodobé elektroencefalografické záznamy obsahují velké množství dat a tím stoupá i náročnost vyhodnocování. Tato práce se zaměřuje na zjednodušený popis dlouhodobých mezizáchvatových iEEG záznamů. K tomu jsou využity Markovovy přechodové matice, vypočítané z vektorů po sobě následujících klastrů výbojů. Výhodou využití Markovových modelů je, že při zpracování nedojde ke ztrátě časových údajů výbojů. Jedním z cílů této práce je zjištění, zda se pomocí přechodových matic, popřípadě i síťových parametrů, dají určit vzorce chování na základě dynamiky dlouhodobých záznamů. Byla také kladena otázka, zda by nebylo možné přechodové matice dokonce použít pro predikci záchvatů. Dalším cílem této práce je zjištění, zda lze využít výpočet síťových parametrů z přechodových matic pro určení typu fokální kortikální dysplázie u pacienta. Všechna zkoumání této diplomové práce byla provedena na dvou datových sadách. Pro popis dynamiky dlouhodobých záznamů bylo využito šest záznamů, jejichž součástí byly i iktální stavy. Pro stratifikaci podtypů FCD byl využit soubor 45 interiktálních záznamů.

Kapitola 2

Metody

Cílem této kapitoly je přiblížení metodiky analýzy a zpracování iEEG záznamů pacientů s epilepsií. V této kapitole jsou popsána použitá data, jejich předzpracování a postup výpočtu. Následuje popis vyhodnocení.

2.1 Použitá data

V práci byly využity dva datasety iEEG záznamů – dlouhodobé a krátkodobé. Dlouhodobé záznamy byly v práci využity pro popis dlouhodobé dynamiky. Krátkodobé záznamy byly využity ke stratifikaci podtypů FCD.

Nahrávání všech invazivních EEG záznamů bylo prováděno ve Fakultní nemocnici v Motole, konkrétně na Neurologické klinice a Klinice dětské neurologie. Jak dlouhodobé, tak i krátkodobé záznamy byly pořizovány v referenčním módu na nahrávacích systémech Natus NicOne (se vzorkovacím kmitočtem 512 Hz, nebo 2048 Hz), respektive Stellate Harmony (se vzorkovacím kmitočtem 1 kHz). Poté bylo provedeno přepočtení do bipolárního zapojení.

2.1.1 Dlouhodobé záznamy

V první části práce byly využity dlouhodobé záznamy šesti pacientů. Monitorace těchto pacientů trvala přibližně týden a pacienti po dobu nahrávání nebyli kompenzováni farmaky. K dispozici byly dodány celé záznamy, které obsahovaly interiktální i iktální části. Ke každému záznamu byly označeny časy začátků epileptických záchvatů, ke kterým během nahrávání došlo.

Mezi pacienty byly čtyři ženy a dva muži, z nichž byli dva dospělí jedinci a čtyři děti. Z těchto pacientů měli tři prokázaný typ FCD I, jeden pacient měl prokázaný typ FCD II. Jeden pacient byl heterotypický s neprokázanou FCD I a jeden pacient měl tuberózní sklerózu (TS). Pacienti byli označeni anonymním ID ve formátu složeném ze sedmi číslic nebo ve formátu $Pxxx$, kde x představuje číslici od 0 do 9.

V Tabulce 2.1 byly vypsány vybrané informace o pacientech dlouhodobých záznamů. Ke každému ID pacienta je v tabulce uvedený typ FCD a doba, po kterou byl pacient nahráván. Poslední sloupec udává lékaři označený počet epileptických záchvatů, které pacient prodělal po dobu monitorace.

ID	Typ FCD	Délka monitorace (dny)	Počet označených záchvatů
P179	Ia	8	11
P198	IIb	6	1
P211	TS	3	8
P222	Ia	10	4
1812938	Ia	6	11
1971200	nFCD I	5	5

Tabulka 2.1. Vybrané informace o pacientech dlouhodobých záznamů. TS - tuberózní skleróza, nFCD I - pacient s neprokázaným typem FCD I.

2.1.2 Krátkodobé záznamy

V druhé části práce bylo pracováno s „krátkodobými“ záznamy. I tyto záznamy byly nahrávány přibližně týden, ovšem k dispozici byly pouze vybrané interiktální části. Pro snadnější rozlišení datasetů jsou tyto záznamy v práci pojmenovány jako krátkodobé.

Z nahrávání byly vybrány úseky, které začínaly minimálně čtyři hodiny po epileptickém záchvatu a zároveň další záchvat nenastal alespoň hodinu po vybraném úseku. Ve většině případů se jednalo o tříhodinové záznamy z bdění, nahrávané od devíti ráno do dvanácté hodiny odpoledne a tříhodinové záznamy spánku nahrávané následující den od jedné do čtvrté hodiny ranní. Nejkratší využití úseky bdění i spánku trvaly necelých 30 minut.

K dispozici bylo 65 záznamů pacientů, z nichž 61 obsahovalo nahrané úseky jak z bdění, tak i ze spánku. Z tohoto počtu byli vyřazeni tři pacienti, jejichž záznam obsahoval velké množství pauz. Celkem tedy bylo vybráno 59 záznamů pacientů s fokální kortikální dysplázií. Z tohoto počtu mělo 19 pacientů FCD typu I, 26 pacientů FCD typu II a jeden pacient FCD typu III. Zbylí pacienti měli neprokázaný typ FCD I či II, TS či FCD + hipokampální sklerózu (HS). Vyhodnocováno bylo pouze 45 pacientů s prokázanými typy FCD I či II. Jednalo se o 27 dospělých a 18 dětských pacientů, z čehož bylo 26 mužského a 19 ženského pohlaví.

Informace k vybraným pacientům krátkodobých záznamů byly zaznamenány v Tabulce 2.2. Ke každému anonymnímu ID pacienta je v tabulce uveden typ FCD a typ implantovaných elektrod.

ID	Typ FCD	Elektrody	ID	Typ FCD	Elektrody
P005*	FCD IIa	SEEG	P127	FCD Ic	SEEG
P012	FCD IIb	ECoG	P133*	FCD Ia	SEEG
P017*	FCD IIb	SEEG	P143*	FCD Ia	SEEG
P030	FCD IIb	SEEG	P144	FCD IIb	SEEG
P033	FCD Ib	kombinace	P147*	FCD IIb	SEEG
P036*	FCD IIb	ECoG	P150*	FCD IIb	SEEG
P038*	FCD IIb	ECoG	P155*	FCD Ia	SEEG
P046	FCD IIa	SEEG	P160*	FCD IIb	SEEG
P060*	FCD Ib	SEEG	P162*	FCD IIb	SEEG
P063	FCD Ib	SEEG	P163*	FCD IIb	SEEG
P066	FCD IIb	SEEG	P165	FCD IIb	SEEG
P068*	FCD Ia	SEEG	P170*	FCD Ia	SEEG
P074*	FCD IIa	SEEG	P176	FCD IIb	SEEG
P075	FCD IIb	kombinace	P177**	FCD Ia	SEEG
P078*	FCD Ia	SEEG	P179	FCD Ia	SEEG
P079*	FCD Ia	SEEG	P183*	FCD Ia	SEEG
P087*	FCD IIb	kombinace	P185*	FCD IIb	SEEG
P097*	FCD Ib	SEEG	P186*	FCD IIb	SEEG
P110*	FCD Ib	SEEG	P188*	FCD Ia	SEEG
P119*	FCD IIb	kombinace	P198*	FCD IIb	SEEG
P125	FCD IIb	SEEG	P209	FCD IIb	SEEG
P126	FCD IIb	SEEG	P222*	FCD Ia	SEEG
1812938*	FCD Ia	SEEG			

Tabulka 2.2. Vybrané informace o pacientech krátkodobých záznamů. Záznamy trvající tři hodiny bdění a tři hodiny spánku jsou označeny *, nejkratší záznam **.

2.2 Programové prostředí

Ke zpracování dat a vytvoření skriptů bylo využito programu MATLAB® společnosti MathWorks. Konkrétně byla využita akademická licence pro ČVUT, verze R2019b.

2.3 Popis dlouhodobé dynamiky

Pro popis dlouhodobé dynamiky bylo využito šest dlouhodobých záznamů, viz Tabulka 2.1. Pro potřeby práce byly u každého pacienta využívány dva vektory dat. První byl vektor předpočítaných populací IED neboli klastrů. Druhý vektor doplňoval ke každému klastru jeho přesný časový údaj, viz Obrázek 1.6. Ke každému pacientovi byly k dispozici údaje o záchvatech včetně data a času začátku.

2.3.1 Předzpracování

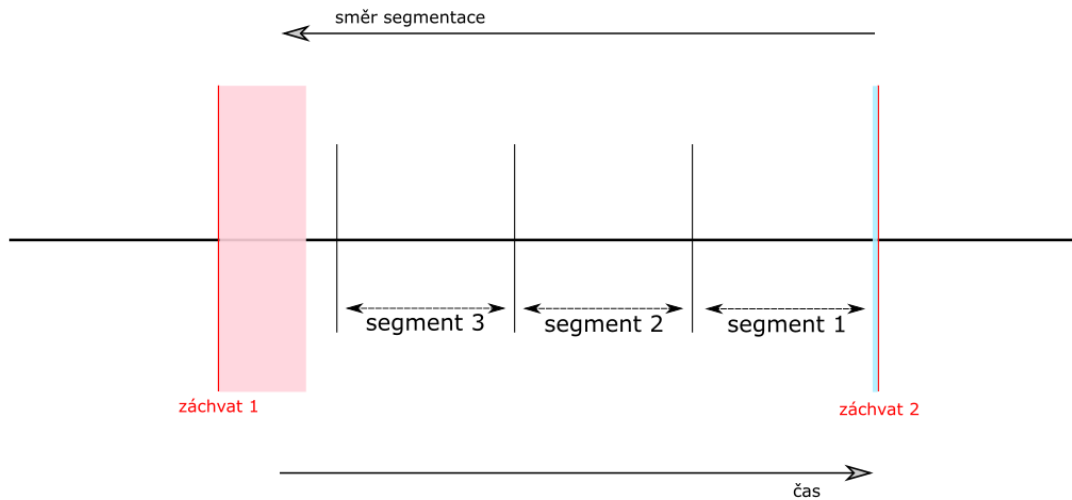
V rámci předzpracování bylo potřeba provést přepočítání klastrů. K rozdělení aktivních oblastí mozku na klastry dochází na základě podobnosti. Jelikož aktivní oblasti mozku mohou být rozsáhlé, může se stát, že je algoritmus chybně zařadí do více skupin. Pro jejich minimalizaci při zachování statistické věrohodnosti, byl využit již existující algoritmus z bakalářské práce *Popis epileptické sítě pomocí distribuce interiktálních výbojů* [24]. Využitý algoritmus funguje na principu slučování klastrů, jejichž těžiště se nachází ve vzdálenosti kratší než 12,8 mm. Tímto způsobem došlo ke zredukování počtu skupin, ovšem ne ke ztrátě dat.

I přes již provedené sloučení klastrů bylo potřeba omezit odlehlé hodnoty. Procentuální zastoupení některých klastrů bylo i po přepočítání minimální. Tyto skupiny byly pro naše zkoumání nepodstatné. Bylo proto provedeno omezení, kdy byly ponechány pouze klastry, jejichž zastoupení dohromady vyjadřovalo 99 % původní celkové informace. Tato redukce byla prováděna až před samotným výpočtem přechodových matic, aby nedošlo k narušení časové informace o výbojích. Počet, na který byly klastry omezeny, byl označen jako parametr *cut_bigger*. Tento parametr tedy zároveň dával informaci o počtu obsažených klastrů v záznamu. V průměru byl počet klastrů omezen na prvních sedm.

Dále bylo potřeba ze záznamu odstranit dlouhé pauzy v nahrávání. Tyto pauzy mohly vzniknout například špatným kontaktem elektrod nebo potřebou mobility pacienta. Byly proto nahrány celé záznamy, ve kterých bylo pátráno po pauzách v nahrávání delších než 30 minut. Takto dlouhé úseky byly již považovány za významné a při dalším zpracování by mohly představovat problém. Časy počátků a konců nalezených pauz byly vloženy do struktury, která již obsahovala časové informace o prodělaných záchvatech. Výsledná struktura tedy rozdělila celý záznam do více souvislých úseků, čímž zajistila odstranění dlouhých pauz v nahrávání a zároveň obsahovala časové údaje o záchvatech.

V dalším kroku bylo potřeba provést segmentaci záznamu. Jak byla segmentace prováděna je graficky znázorněno na Obrázku 2.1. Aby byla zachována metodika pro studování interiktálních výbojů, byl od časů záchvatů odečten krátký čas v délce pěti vteřin. Pokud by byla segmentace prováděna od začátku záznamu, mohlo by dojít k situaci, kdy již před záchvatem nebude možné vytvořit úsek v celé délce. Ztráta tohoto preiktálního úseku by znamenala ztrátu důležité části záznamu. Z tohoto důvodu byla segmentace prováděna od konce, tedy vždy od následujícího času záchvatu k předchozímu. Doba trvání úseků, na které byl dlouhodobý záznam členěn, byla v práci nastavena na 30 minut. Tato doba byla zjištěna experimentálně, při kratším trvání již docházelo k významnému zašumění signálu. Zároveň bylo zajištěno, aby mezi posledním segmentem a předchozím

záchvatem byla pauza alespoň 15 minut. Pokud již nebylo možné vytvořit úsek v celé délce, byla tato část záznamu vynechána. Tímto způsobem byly rozčleněny všechny souvislé úseky vytvořené struktury.

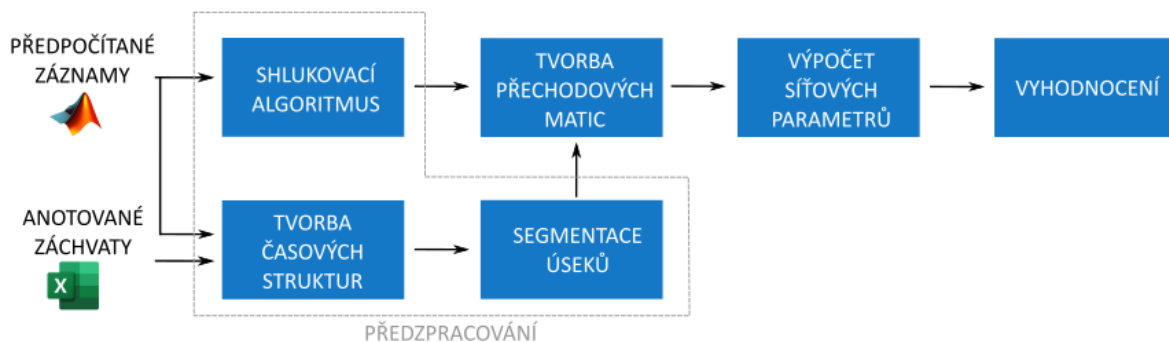


Obrázek 2.1. Grafické zobrazení segmentace. Červenou barvou jsou zobrazeny prodělané epileptické záchvaty. Modrá část před záchvatem dva ilustruje pětivteřinový odečet od času záchvatu, od kterého byla segmentace prováděna. Směrem k záchvatu jedna jsou tvořeny segmentované úseky. Růžová část po záchvatu jedna představuje 15 minut po záchvatu, které již nebude možné použít pro nový segment. Část záznamu mezi segmentem tři a růžovou oblastí nebude dále využita, jelikož nelze vytvořit segment v plné délce.

Dynamika takto předzpracovaných záznamů byla dále zkoumána pomocí tří postupů, popsaných v následujících třech podkapitolách. Tyto postupy kombinovaly využití výpočtu přechodových matic, síťových parametrů a intervalových přechodových matic.

2.3.2 Výpočet síťových parametrů z přechodových matic

První způsob zkoumání dlouhodobých iEEG záznamů byl proveden pomocí výpočtu síťových parametrů z přechodových matic. Schématický postup včetně kroků předzpracování je zobrazen v blokovém diagramu na Obrázku 2.2.



Obrázek 2.2. Popis dlouhodobé dynamiky – blokové schéma postupu výpočtu síťových parametrů z přechodových matic.

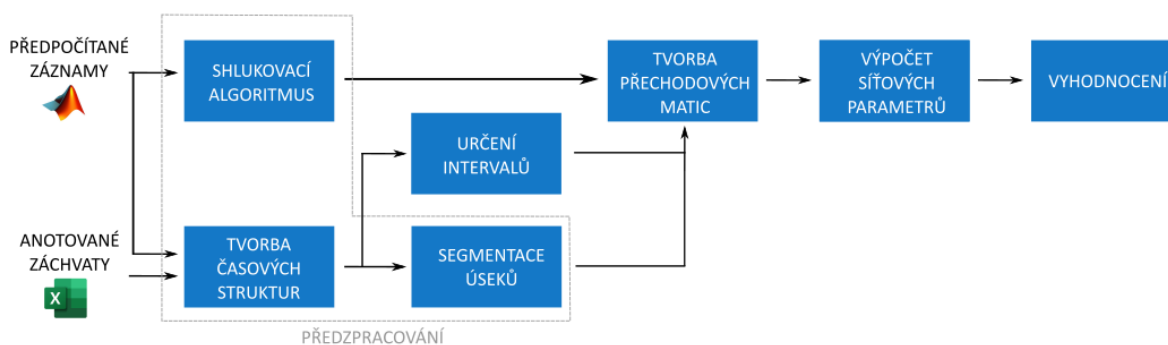
Jak lze pozorovat z diagramu, ze vzniklých segmentů a zredukovaných klastrů bylo následně potřeba vypočítat přechodové matice. Doposud byly o segmentech k dispozici pouze časové údaje. Nyní bylo potřeba každému úseku přiřadit do něj spadající výboje. K tomu bylo využito vektoru s časovými údaji celého záznamu, jehož rozměr je identický se samotným vektorem zredukovaných klastrů. V tomto vektoru byly hledány pozice, které odpovídají časům segmentů. Pomocí nalezených indexů byl následně rozdělen i vektor výbojů. Tímto způsobem byly získány vektory výbojů odpovídající segmentům, ve kterých byly následně ponechány jen klastry vyjadřující 99 % informace. Upravené segmentované vektory výbojů byly následně využity pro výpočet přechodových matic. Přechodové matice byly vypočtené pomocí již implementované funkce *hmmestimate* [25].

Pro redukci dimenze přechodových matic byly využity síťové parametry. Z celkového počtu 15 síťových parametrů zapsaných v Příloze B, bylo vybráno 11 parametrů vhodných pro účely zkoumání dlouhodobých záznamů. Parametry byly vybírány dle konečného počtu výsledků. Byly využity parametry, jejichž výsledek po výpočtu jedné přechodové matice dal jedno číslo. Tímto způsobem byla zaručena přehlednost při vyhodnocování. Konkrétně se jednalo o úhlové parametry J_{od} , J_{id} a J_{bl} , hustotní parametry $KDEN$ a K , parametr tranzitivity T , globální účinnosti E , modularity Q , dále délka charakteristické cesty sítě $LAMBDA$, poloměr sítě RAD a průměr sítě $DIAM$. Využití funkce pro výpočet zmíněných parametrů jsou k dispozici v Brain Connectivity Toolbox, dostupné online zde [23].

Nakonec bylo potřeba provést vyhodnocení. Z důvodů velkého množství vypočtených síťových parametrů bylo vyhodnocování prováděno vizuálně. Vypočtené parametry byly zobrazeny na reálné časové ose. Předmětem zkoumání bylo hledání trendů ve výstupních datech, zejména v dobách blížících se záchvatu. Při vizualizaci byly označeny segmenty v těsné blízkosti před záchvatem.

2.3.3 Výpočet síťových parametrů z intervalových přechodových matic

Druhým využitým způsobem zkoumání dlouhodobých iEEG záznamů bylo provedeno pomocí výpočtu síťových parametrů z intervalových přechodových matic. Schématický postup včetně kroků předzpracování je zobrazen v blokovém diagramu na Obrázku 2.3.



Obrázek 2.3. Popis dlouhodobé dynamiky – blokové schéma postupu výpočtu síťových parametrů z intervalových přechodových matic.

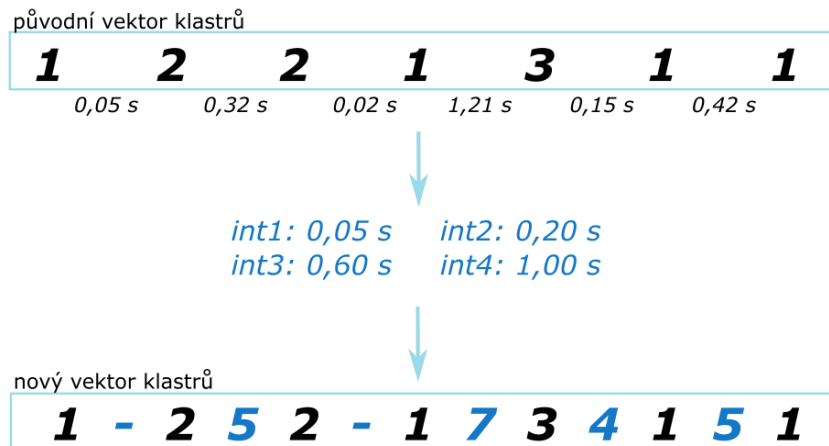
Nutným prvním krokem pro výpočet intervalových přechodových matic bylo určení délek intervalů. Aby bylo zajištěno, že délky intervalů budou určeny pouze z interiktálních částí, byly ze záznamu vyčleněny časy záchvatů. Každý čas záchvatu byl nahrazen dvěma novými časy, jedním o minutu před reálnou dobou záchvatu a druhým minutu

po reálné době záchvatu. Tímto způsobem vznikla struktura s časovými údaji začátku záznamu, upravenými časy záchvatů a koncem záznamu. Jak vektor časových údajů celého záznamu, tak i vektor klastrů celého záznamu byly pomocí indexace rozděleny na příslušné interiktální úseky. Klastry v každém úseku byly opět omezeny na počet vyjadřující 99 % celkové informace. Časové údaje odpovídající odstraněným klastrům byly taktéž odstraněny. Všechny zbylé časové údaje byly pro větší přehlednost převedeny na sekundy. V každém interiktálním úseku s časovými údaji byla počítána diference mezi následujícími časy. Ze všech diferencí byl nakonec vytvořen histogram, ze kterého bylo možné určit délky intervalů.

Následně bylo potřeba vytvořit nový vektor dat. Původní vektor poskytoval pouze informaci o tom, jak jsou po sobě klastry aktivní. Nový vektor dat navíc poskytuje informaci o časových pauzách mezi výboji. Pro tento úkol byly vytvořeny čtyři parametry $int1 - int4$. Hodnoty parametrů byly určeny pomocí dynamiky četností v histogramu. Bylo zkoumáno, do jakého intervalu spadá reálná hodnota diference mezi výboji. Původní vektor poskytující informaci o posloupnosti klastrů byl rozšířen. Mezi hodnoty samotných klastrů byly vkládány číslovky představující délku pauzy. Pouze v případě nejkratších pauz, tedy pokud byl čas diference mezi výboji kratší než $int1$, nebyla dosazována žádná hodnota a algoritmus pokračoval dál. Vkládané číslovky byly vždy následující hodnoty po hodnotě parametru cut_bigger , tedy parametru představujícího počet obsažených klastrů v záznamu. Nové hodnoty byly do původního vektoru vkládány následovně:

- čas diference je kratší nebo rovno $int1$, algoritmus pokračuje dál,
- čas diference je v rozmezí $int1$ a $int2$ včetně, algoritmus mezi hodnoty výboje dosadí hodnotu $cut_bigger + 1$,
- čas diference je v rozmezí $int2$ a $int3$ včetně, algoritmus mezi hodnoty výboje dosadí hodnotu $cut_bigger + 2$,
- čas diference je v rozmezí $int3$ a $int4$ včetně, algoritmus mezi hodnoty výboje dosadí hodnotu $cut_bigger + 3$,
- čas diference je větší než $int4$, algoritmus mezi hodnoty výboje dosadí hodnotu $cut_bigger + 4$.

Pro snadnější pochopení byla vytvořena modelová situace, viz Obrázek 2.4. Ukázka zobrazuje vektor klastrů 1, 2 a 3. Tento vektor je rozšířen o nové hodnoty dle délky pauzy mezi výboji.



Obrázek 2.4. Ukázka tvorby nového vektoru. Nový vektor klastrů oproti původnímu obsahuje navíc informaci o časových pauzách mezi klastry. Mějme vektor aktivních klastrů 1, 2 a 3. K nim náleží druhý vektor udávající informace o časových pauzách mezi výboji. Hodnota parametru *cut_bigger* modelového vektoru je 3. Dle časových pauz nastavíme hraniční hodnoty intervalů *int1* – *int4*. V případě této diplomové práce jsou hraniční hodnoty intervalů nastaveny dle histogramů pauz mezi výboji. V této modelové situaci je množství veličin malé, proto byly pauzy odhadnuty bez histogramu. Dle intervalu, do kterého časová pauza mezi výboji spadá, byl doplněn původní vektor. Nový vektor byl doplněn vyššími hodnotami než je *cut_bigger*. V případě první pauzy, která je menší než hodnota *int1*, nebyl vektor doplněn žádným číslem. Druhá pauza spadá do rozmezí *int2* – *int3*, původní vektor byl tedy doplněn o číslo *cut_bigger* + 2, tedy číslem 5.

Tímto způsobem byly vytvořeny nové vektory pro každou segmentovanou část záznamu.

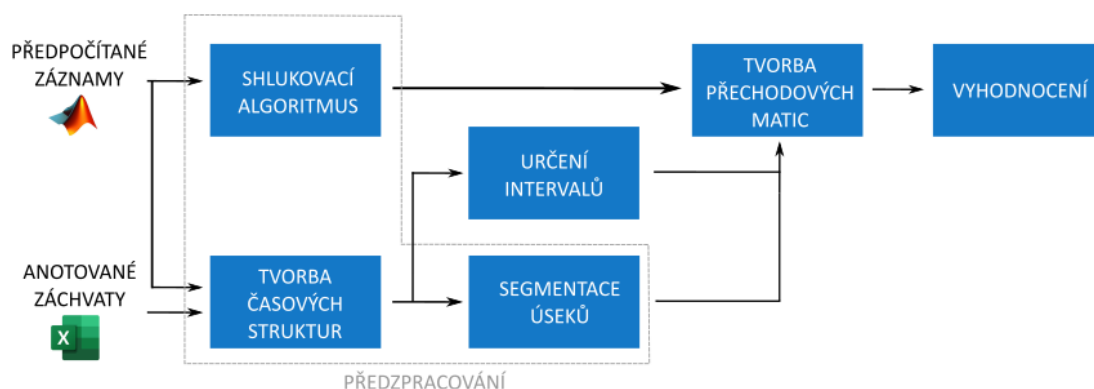
Následně bylo možné vypočítat intervalové přechodové matice. Výpočet byl proveden pomocí vytvořených nových vektorů dat a implementované funkce *hmmestimate*. Výsledné přechodové matice byly oproti přechodovým maticím v Kapitole 2.3.2 rozšířeny o čtyři hodnoty představující intervaly.

Po výpočtu přechodových matic bylo opět možné redukovat dimenzi pomocí síťových parametrů. Bylo využito stejných 11 parametrů jako v Kapitole 2.3.2. Konkrétně úhlové parametry *J_{od}*, *J_{id}* a *J_{bl}*, hustotní parametry *KDEN* a *K*, parametr tranzitivity *T*, globální účinnosti *E*, modularity *Q*, dále délka charakteristické cesty sítě *LAMBDA*, poloměr sítě *RAD* a průměr sítě *DIAM*.

Po provedené redukcí dimenze bylo možné provést vyhodnocení. Vyhodnocení bylo opět provedeno stejně jako v Kapitole 2.3.2. Vypočtené parametry byly zobrazeny na reálné časové ose a na ose byly označeny lékaři označené časy epileptických záchvatů.

2.3.4 Výpočet rozdílových intervalových přechodových matic

Třetí způsob popisu dynamiky dlouhodobých záznamů také využíval intervalové přechodové matice. Tentokrát však pro redukcí dimenze nebyly využity síťové parametry. Přesný postup včetně kroků předzpracování je zobrazen v blokovém diagramu na Obrázku 2.5.



Obrázek 2.5. Popis dlouhodobé dynamiky – blokové schéma postupu výpočtu rozdílových intervalových přechodových matic.

Stejně jako u metody výpočtu síťových parametrů z intervalových matic bylo i v tomto případě prvním krokem určení délek intervalů a následně výpočet intervalových přechodových matic. Jak lze pozorovat z diagramu, určování hraničních hodnot intervalů a postup výpočtu intervalových matic byl stejný jako v Kapitole 2.3.3. Na rozdíl od předchozí kapitoly ovšem nebyly vypočítány pouze intervalové přechodové matice všech segmentů, ale ke každému záznamu byla vypočtena také intervalová matice celého záznamu. Výpočty přechodových matic byly provedeny pomocí vytvořených nových vektorů dat a implementované funkce *hmmestimate*.

Následně bylo potřeba zajistit uniformitu intervalových přechodových matic. Při výpočtu přechodových matic ze segmentů se mohlo stát, že určitý segment neobsahuje všechny klastry vyskytující se v celém záznamu. Rozměr přechodové matice daného intervalu byl poté menší než rozměr přechodové matice celého záznamu. Pro pozdější vyhodnocení by rozdíl velikostí matic představoval problém. Aby každá nasegmentovaná přechodová matice odpovídala rozměru přechodové matice celého záznamu, bylo provedeno doplnění o nuly. Tím byla zajištěna uniformita všech intervalových přechodových matic.

Poté bylo možné provést vyhodnocení. K vyhodnocení byla využita intervalová přechodová matice celého záznamu. Od této matice byly postupně odečítány hodnoty všech nasegmentovaných intervalových matic. Tímto způsobem došlo ke vzniku rozdílových matic. Rozdílové matice zvyrazňovaly změny v chování segmentovaných částí od celého záznamu. V každé rozdílové matici byla provedena sumace rozdílů přechodu jednotlivých klastrů a intervalů do všech ostatních. Sumy všech rozdílových matic každého záznamu byly zobrazeny na reálné časové ose. Byly hledány dynamické změny a trendy naznačující souvislost s interiktálními stavy.

2.4 Stratifikace podtypů FCD

Pro stratifikaci podtypů FCD byly využity zmíněné krátkodobé záznamy, viz Tabulka 2.2. I u těchto pacientů byly využity dva vektory dat. Vektor předpočítaných populací IED a vektor doplňující přesný časový údaj klastrů. Jelikož se jednalo již o interiktální záznamy, časové údaje o záchvatech nebyly potřeba.

2.4.1 Předzpracování

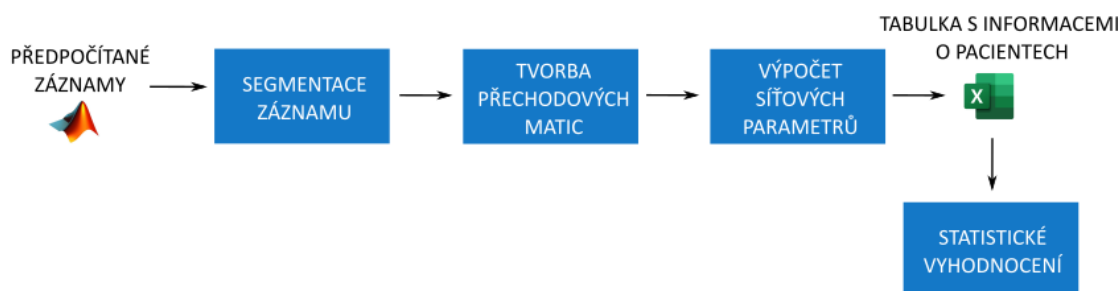
Předzpracování krátkodobých záznamů bylo na rozdíl od dlouhodobých záznamů v několika věcech odlišné. Přepočítávání klastrů, které bylo u dlouhodobých záznamů nutné

udělat, bylo u krátkodobých záznamů již provedeno. Datasets byly dodány s přepočítanými i nepřepočítanými klastry, z čehož byly využívány pouze přepočítané. Na rozdíl od dlouhodobých záznamů počet klastrů již dále nebyl upravován.

Ze záznamů byly následně vybrány souvislé úseky. Ve většině případů se jednalo o tříhodinové záznamy bdění a tříhodinové záznamy spánku. Nejkratší použitý úsek obsahoval necelých 30 minut záznamu.

Od nejkratšího použitého úseku se odvíjela také zvolená doba segmentace. Záznamy byly segmentovány opět od konce, a to na úseky o délce 25 minut. Zvolením této délky bylo zajištěno, že dojde k vytvoření přechodové matice i u nejkratšího záznamu. Úseky, které již nebylo možné vytvořit v plné délce segmentu, nebyly použity.

Celý postup, který byl využit pro rozlišení podtypů FCD z iEEG záznamů 45 pacientů, je zobrazen v blokovém diagramu na Obrázku 2.6.



Obrázek 2.6. Blokové schéma stratifikace podtypů FCD.

2.4.2 Výpočet přechodových matic a síťových parametrů

V dalším kroku bylo nutné vypočítat přechodové matice. Výpočet přechodových matic probíhal stejným způsobem jako u dlouhodobých záznamů v Kapitole 2.3.2. Po segmentaci záznamů byly k dispozici časové údaje konců a začátků segmentů, ke kterým byl přiřazen index pozice ve vektoru. Pomocí těchto získaných indexů byl následně rozdělen vektor přepočítaných klastrů. Tímto způsobem vzniklo více vektorů, které obsahovaly pouze klastry spadající do určitého segmentu. Na každý vektor klastrů byla použita implementovaná funkce *hmmestimate* a byly vypočítány přechodové matice.

Následně bylo potřeba provést uniformitu přechodových matic na stejné velikosti. Jelikož se počet dat některých síťových parametrů odvíjí od velikosti přechodových matic, byla uniformita matic vyžadována pro snadnější práci se síťovými parametry. Dle maximálního počtu klastrů v každém kompletním záznamu byl stanoven uniformní rozměr. Všechny segmentované přechodové matice, které nedosáhly tohoto rozměru, byly o nuly rozšířeny na danou velikost. Tímto způsobem bylo zajištěno, že všechny segmentované přechodové matice jednoho záznamu mají stejnou velikost, tudíž i stejný počet vypočítaných síťových parametrů.

Z uniformních přechodových matic bylo poté možné vypočítat síťové parametry. Z každé přechodové matice bylo vypočítáno všech 15 síťových parametrů, viz Tabulka B.1 v příloze. Každému parametru byla vytvořena struktura, do které byly zapisovány vypočtené hodnoty síťových parametrů. Hodnoty parametrů byly do struktury zapisovány zvlášť pro každého pacienta. Každý pacient měl vypočtené hodnoty ještě uložené zvlášť pro záznam bdění a záznam spánku. Tímto způsobem tedy vzniklo 15 struktur, kdy každá struktura obsahovala 45 sloupců a dva řádky. Každý sloupec představoval jednoho pacienta. V prvním řádku byly uloženy vypočtené hodnoty síťo-

vých parametrů ze záznamu bdění a v druhém řádku byly uloženy hodnoty parametrů ze záznamu spánku.

Pro statistické vyhodnocení bylo potřeba vypočtené hodnoty síťových parametrů průměrovat. Průměrování každého parametru bylo prováděno každému pacientovi zvlášť pro záznam bdění a spánku. Byla spočtena také průměrná hodnota celého záznamu. Síťové parametry, jejichž výsledkem po výpočtu jedné přechodové matice vznikl vektor dat, byly průměrovány nejprve pro každou přechodovou matici. Následně byl vypočten průměr hodnot pro dané úseky záznamu. Pro každého pacienta tedy byly získány tři zprůměrované hodnoty každého počítaného parametru. Všechny zprůměrované hodnoty síťových parametrů byly ukládány do již existující tabulky obsahující i další informace o pacientech.

■ 2.4.3 Statistické vyhodnocení

K otestování statistické signifikance byl využit dvouvýběrový Wilcoxonův test, též označovaný jako Mannův-Whitneyův U test. Jedná se o neparametrický test, který nevyžaduje předpoklad o konkrétním typu rozdělení. Jelikož nebyla testována normalita dat, bylo využítí neparametrického typu testu nutností.

V případě této práce je testovanou hypotézou rozdíl mezi průměrovanými hodnotami síťových parametrů pacientů s FCD I a FCD II. Byla zvolena standardní hladina významnosti 5 %.

Statistické vyhodnocení bylo provedeno pomocí implementované funkce *ranksum* [26].

K eliminaci problému násobného testování hypotéz byla provedena Bonferroniho korekce. Po Bonferroniho korekci došlo ke zpřísnění nejmenší hladiny významnosti, při které ještě zamítáme nulovou hypotézu, tedy p -hodnoty, na 0,0033.

Pro grafickou vizualizaci numerických dat byly využity krabicové diagramy. Konkrétně byly využity při zobrazování statistické významnosti průměrných hodnot síťových parametrů u pacientů s FCD I a FCD II.

Kapitola 3

Výsledky

V této kapitole jsou prezentovány výstupy zpracování dlouhodobých i krátkodobých iEEG záznamů pacientů s epilepsií. Výstupy byly získány pomocí výše popsané metody, viz Kapitola 2. U dlouhodobých záznamů byly pro zpracování aplikovány tři způsoby. Prvním způsobem bylo zjišťováno, zda lze pomocí výpočtu přechodových matic a síťových parametrů popsat dynamiku záznamů a nalézt trendy, které by mohly vzniknout například před blížícím se epileptickým záchvatem. V druhém případě byly využity intervalové přechodové matice a výpočet síťových parametrů. Bylo zkoumáno, zda s přidáním časové informace mezi výboji dojde ke změně v dynamice záznamů. Třetím způsobem byly také hledány trendy v záznamu pomocí intervalových přechodových matic. K redukci dimenze ovšem nebyly využity síťové parametry, ale výpočet a sumované zobrazení rozdílové matice. U krátkodobých záznamů bylo díky vyššímu počtu pacientů možné statisticky vyhodnotit, zda existuje signifikantní rozdíl mezi hodnotami síťových parametrů pacientů s FCD I a FCD II.

3.1 Výsledky popisu dlouhodobé dynamiky

Všech šest dlouhodobých záznamů (viz Kapitola 2.1) bylo předzpracováno stejným způsobem, blíže popsaným v Kapitole 2.3.1. Na každý záznam byl aplikován algoritmus navržený v bakalářské práci *Popis epileptické sítě pomocí distribuce interiktálních výbojů* [24]. Tímto způsobem byl v každém záznamu zredukován vyskytující se počet klastrů. Počet klastrů byl dále omezen, aby ponechané klastry dohromady vyjadřovaly 99 % původní celkové informace. Konečný počet ponechaných klastrů byl označen parametrem *cut_bigger*. Počty klastrů po redukci algoritmem z bakalářské práce a konečné počty ponechaných klastrů jsou ke každému záznamu zapsány v Tabulce 3.1.

ID pacienta	Počet klastrů po redukci	Konečný počet klastrů
P179	16	5
P198	12	5
P211	13	7
P222	19	7
1812938	37	7
1971200	13	7

Tabulka 3.1. Informace o klastrech pacientů dlouhodobých záznamů.

Ze záznamu byly následně odstraněny pauzy delší než 30 minut a ke každému pacientovi byla vytvořena struktura rozdělující záznamy na souvislé úseky. Struktura obsahovala chronologicky seřazené časové údaje o začátku nahrávání, případných pauzách v záznamu, začátcích záchvatů a konci nahrávání.

Po vytvoření struktury byla provedena segmentace záznamu. Segmentace byla prováděna od konce na úseky dlouhé 30 minut, viz Obrázek 2.1. Takto zpracované záznamy byly následně pro popis dlouhodobé dynamiky zpracovány pomocí tří přístupů. První metoda se zabývala výpočtem síťových parametrů z přechodových matic. V druhém případě byl využit výpočet síťových parametrů z intervalových přechodových matic. Ve třetím případě byl využit výpočet rozdílové intervalové přechodové matice.

■ 3.1.1 Výsledky výpočtu síťových parametrů z přechodových matic

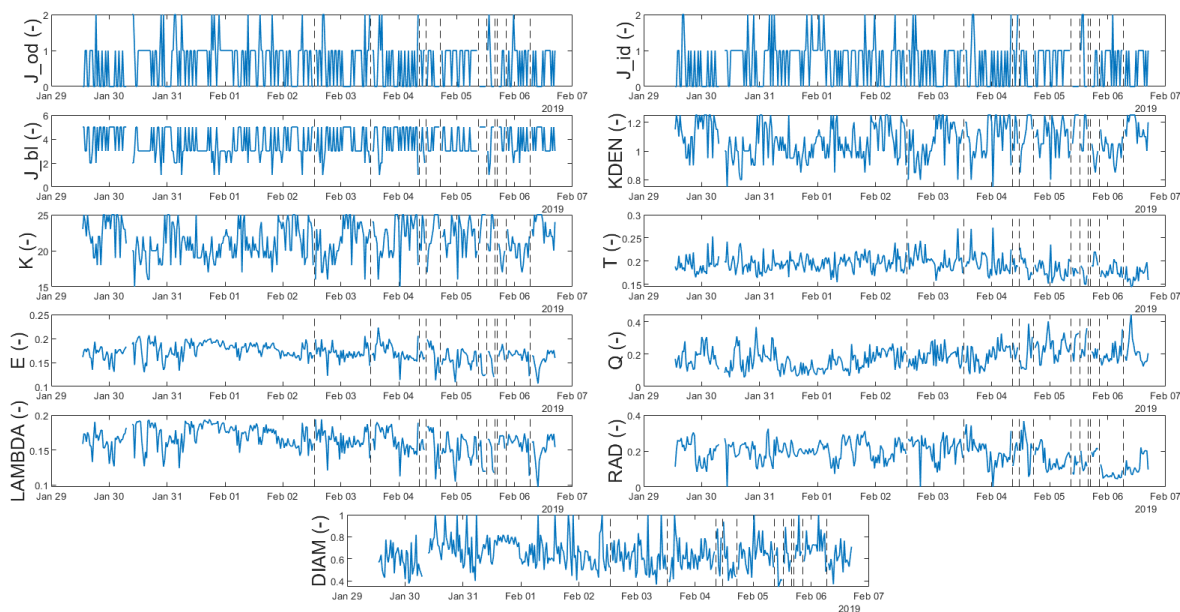
Po vytvoření půlhodinových segmentů byly z každého segmentu vypočítány přechodové matice (viz Kapitola 2.3.2). Z každé přechodové matice byly následně vypočteny síťové parametry. Z celkového počtu 15 síťových parametrů, uvedených v Příloze B, bylo využito 11 parametrů vhodných pro účely zkoumání dynamiky dlouhodobých záznamů. Vybranými vypočtenými parametry byly:

- úhlové parametry J_{od} , J_{id} a J_{bl}
- hustotní parametry $KDEN$ a K
- parametr tranzitivity T
- parametr globální účinnosti E
- parametr modularity Q
- délka charakteristické cesty sítě $LAMBDA$
- poloměr sítě RAD
- průměr sítě $DIAM$

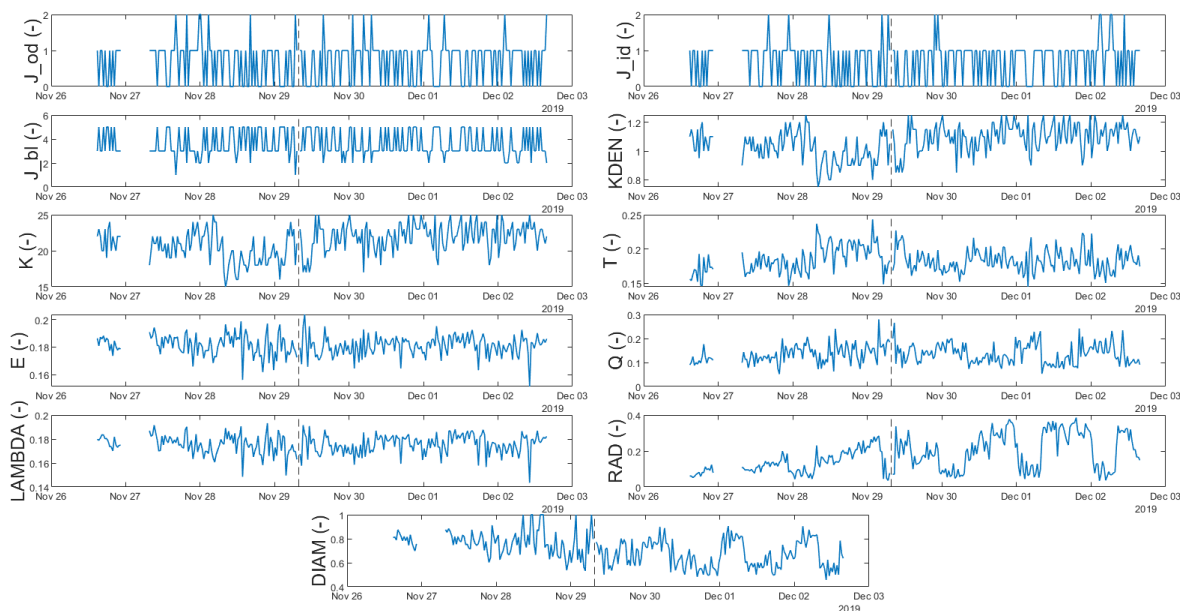
Z vypočtených síťových parametrů bylo provedeno jejich grafické zobrazení na reálné časové ose příslušící nahrávanému záznamu pacienta. Při vizualizaci byly pomocí přerušované svislé čáry na časové ose zobrazeny lékaři označené začátky epileptických záchvatů, ke kterým během nahrávání došlo.

V této kapitole byli pro zobrazení vybráni dva pacienti, konkrétně pacient ID P179 s FCD typu I a pacient ID P198 s FCD typu II. Výsledky pacienta ID P179 jsou zobrazeny na Obrázku 3.1, pacienta ID P198 na Obrázku 3.2. Ke každému pacientovi byly zobrazeny všechny vypočtené parametry na reálné časové ose odpovídající monitoraci. Zobrazení vypočtených parametrů zbylých čtyř pacientů lze pozorovat v Příloze C.1.

Na zobrazených síťových parametrech na Obrázcích 3.1 a 3.2 lze pozorovat, že úhlové parametry J_{od} , J_{id} a J_{bl} nejsou vyhovující pro zobrazování dynamiky vzhledem k hodnotám, kterých nabývají. U zbylých síťových parametrů lze pozorovat dynamičtější průběh záznamů, který je žádoucí pro hledání jistých trendů v záznamu směrem k blížícím se časům záchvatů.



Obrázek 3.1. Záznam pacienta ID P179 zobrazen pomocí vypočtených síťových parametrů z přechodových matic. Přerušované svislé linky označené začátky epileptických záchvatů.



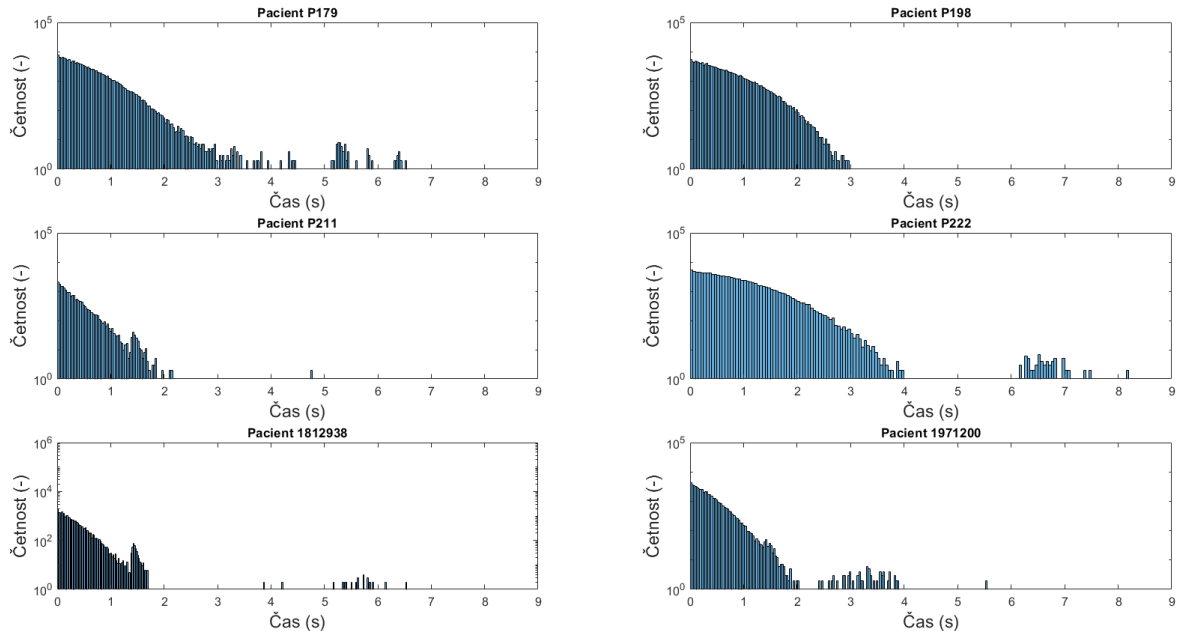
Obrázek 3.2. Záznam pacienta ID P198 zobrazen pomocí vypočtených síťových parametrů z přechodových matic. Přerušované svislé linky označené začátky epileptických záchvatů.

3.1.2 Výsledky výpočtu síťových parametrů z intervalových přechodových matic

Aby bylo možné ze záznamu a předzpracovaných nasegmentovaných úseků vypočítat intervalové přechodové matice, bylo nejprve nutné určit délky intervalů. Ke každému celému záznamu byl vytvořen histogram diferencí mezi výboji. Dle dynamiky histogramu

byly určeny čtyři hodnoty. Tyto hodnoty představovaly hranice intervalů, se kterými byly srovnávány délky pauz mezi jednotlivými IED.

Na Obrázku 3.3 lze pozorovat vytvořené histogramy diferencí pauz mezi výboji u všech šesti pacientů. V Tabulce 3.2 jsou zapsány nastavené hraniční hodnoty intervalů, které byly v práci využity.



Obrázek 3.3. Zobrazené histogramy diferencí pauz mezi výboji. Histogramy jsou zobrazené pro všech šest záznamů.

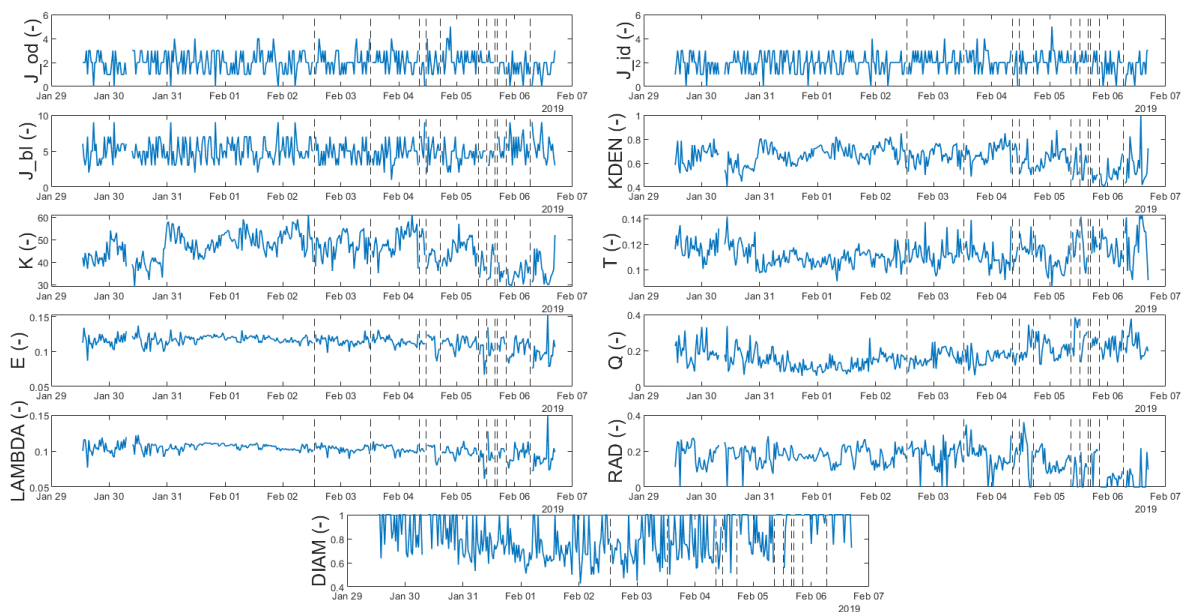
ID pacienta	Interval 1 (s)	Interval 2 (s)	Interval 3 (s)	Interval 4 (s)
P179	1,00	2,19	3,00	4,51
P198	0,62	1,27	1,90	2,41
P211	0,33	0,64	1,01	1,32
P222	1,00	2,00	3,00	4,00
1812938	0,48	0,96	1,36	1,73
1971200	0,37	1,05	1,66	2,11

Tabulka 3.2. Hraniční hodnoty intervalů využitých v práci. Hodnoty intervalů jsou uvedeny pro každého pacienta.

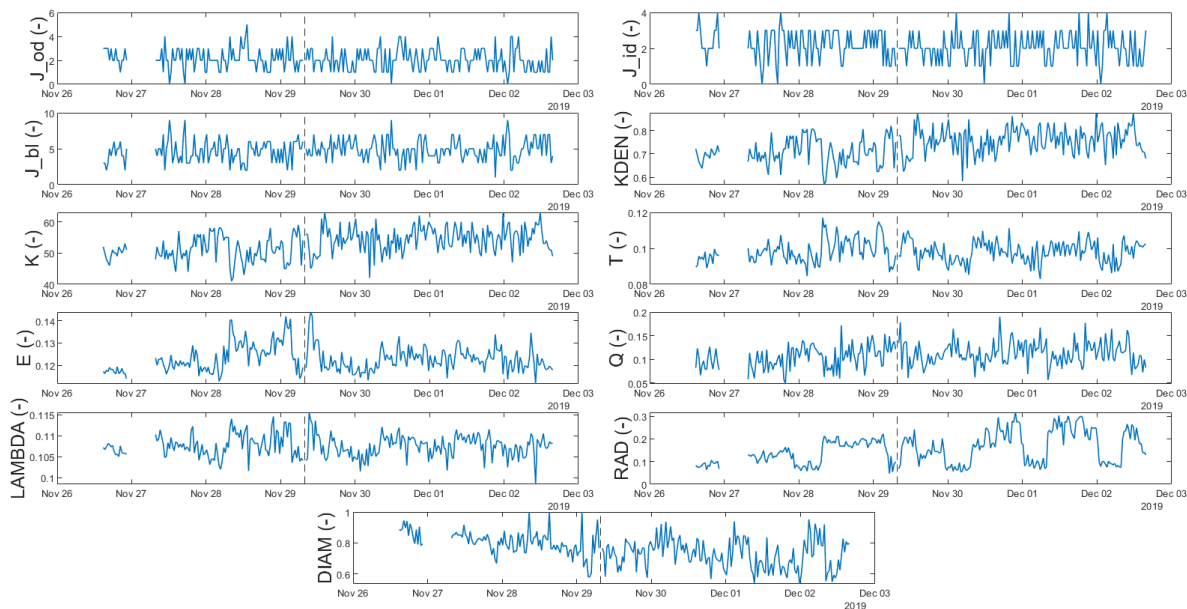
Poté, co byly nastaveny hodnoty intervalů, bylo možné vypočítat intervalové přechodové matice všech segmentů. Intervalové přechodové matice byly vytvořeny z nových vektorů klastrů, které obsahovaly informace o časových pauzách mezi výboji. Jak byly tyto vektory tvořeny, je graficky zobrazeno na Obrázku 2.4.

Z vytvořených matic bylo následně vypočteno stejných 11 síťových parametrů jako v Kapitole 3.1.1.

Vypočtené hodnoty síťových parametrů byly zobrazeny na reálné časové ose s označenými časy záchvatů. K vizualizaci byly opět využity záznamy stejných pacientů jako v Kapitole 3.1. Výsledky pacienta ID P179 jsou zobrazeny na Obrázku 3.4, pacienta ID P198 na Obrázku 3.5. Zobrazení dynamik vypočtených parametrů zbylých čtyř pacientů lze pozorovat v Příloze C.2.



Obrázek 3.4. Záznam pacienta ID P179 zobrazen pomocí vypočtených síťových parametrů z intervalových přechodových matic. Přerušované svislé linky označené začátky epileptických záchvatů.



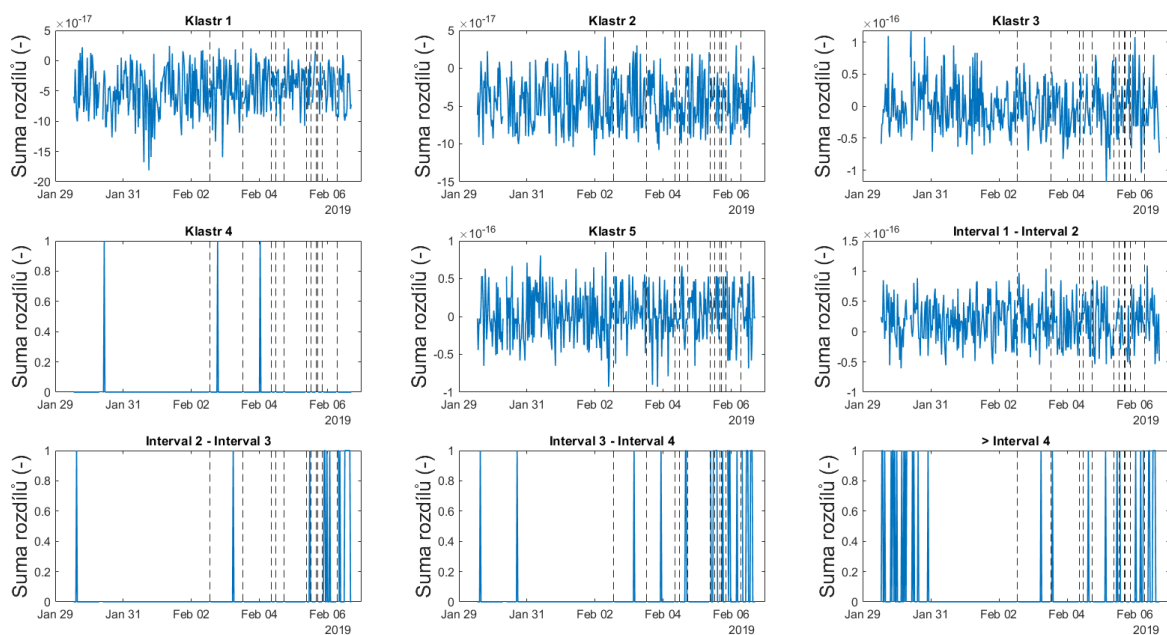
Obrázek 3.5. Záznam pacienta ID P198 zobrazen pomocí vypočtených síťových parametrů z intervalových přechodových matic. Přerušované svislé linky označené začátky epileptických záchvatů.

3.1.3 Výsledky výpočtu rozdílových intervalových přechodových matic

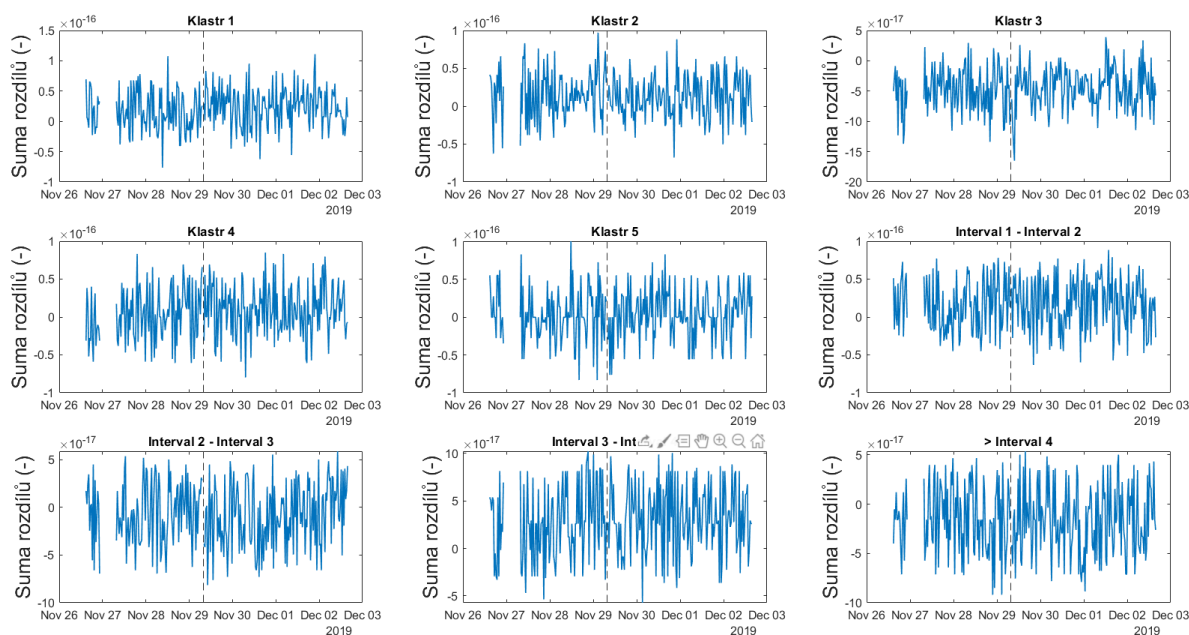
Nutným prvním krokem bylo nastavení intervalů pro výpočet intervalových přechodových matic. Jelikož pracujeme se stejnými šesti pacienty, byly hraniční hodnoty nastaveny stejně jako v Tabulce 3.2. Poté bylo možné vypočítat intervalovou přechodovou matici celého záznamu a intervalové přechodové matice segmentovaných částí.

Následně byly odečteny všechny segmentované intervalové přechodové matice od intervalové matice celého záznamu a byly vytvořeny matice rozdílů. V každé rozdílové matici byla vypočtena suma jednotlivých klastrů.

Poté bylo provedeno zobrazení sum rozdílů jednotlivých klastrů na reálné časové ose. Pro zobrazení byly opět využity vypočtené hodnoty pacientů ID P179 a ID P198. Zobrazené výsledky lze pozorovat na Obrázku 3.6, resp. na Obrázku 3.7. Zobrazení vypočtených sum zbylých čtyř pacientů lze pozorovat v Příloze C.3.



Obrázek 3.6. Záznam pacienta ID P179 zobrazen pomocí sumace rozdílových hodnot intervalových přechodových matic. Přerušované svislé linky označují začátky epileptických záchvatů.



Obrázek 3.7. Záznam pacienta ID P198 zobrazen pomocí sumace rozdílových hodnot intervalových přechodových matic. Přerušované svislé linky označují začátky epileptických záchvatů.

Na zobrazeném záznamu pacienta ID P179 na Obrázku 3.6 a na zobrazených záznamech zbylých pacientů v Příloze C.3 lze pozorovat grafy, ve kterých sumovaný rozdíl nabývá pouze hodnot nula a jedna. Na těchto grafech tedy můžeme pozorovat klastry a pauzy, které se neprojevují během celého nahrávání, ale jen v určitých částech záznamu.

3.2 Výsledky stratifikace podtypů FCD

Díky již přepočítaným klastrům byla v rámci předzpracování provedena pouze segmentace záznamů. Jelikož nejkratší záznam trval necelých 30 minut, byla segmentace nastavena na úseky trvající 25 minut. Tímto způsobem bylo segmentováno všech 45 záznamů.

Následně byly vytvořeny samostatné vektory přechodu klastrů spadající do jednotlivých segmentů. Z každého tohoto vektoru poté byly vypočítány přechodové matice. Z každé jednotlivé přechodové matice bylo vypočítáno 15 síťových parametrů (viz Příloha B), které byly následně uloženy do struktury. Po výpočtu všech přechodových matic a síťových parametrů u všech pacientů bylo provedeno průměrování síťových parametrů.

Hodnoty každého síťového parametru každého pacienta byly nejprve zprůměrovány pro celý záznam, následně zvlášť pro záznam bdění a zvlášť pro záznam spánku. Tyto zprůměrované hodnoty byly uloženy do tabulky obsahující všechny informace o pacientech. Ke každému pacientovi tedy byly dopsány tři hodnoty pro každý síťový parametr.

V další části bylo provedeno statistické vyhodnocení. Byla testována hypotéza, zda existují signifikantní rozdíly mezi průměrovanými hodnotami síťových parametrů mezi pacienty s FCD I a FCD II. Zda některá ze skupin vykazuje signifikantní rozdíl,

bylo testováno pomocí Wilcoxonova testu (viz Kapitola 2.4.3). Nulová hypotéza byla testována na hladině významnosti 5 %.

Rozdíl mezi skupinou pacientů FCD I a FCD II byl ověřován pro zprůměrované hodnoty síťových parametrů celého záznamu a zvláště záznamů bdění a spánku. V případě signifikantního výsledku u celého záznamu bylo poté možné zkoumat, zda k signifikantnímu rozdílu mezi hodnotami, resp. skupinami, dochází spíše při denním či nočním záznamu.

Statistickým testováním **byl prokázán signifikantní rozdíl a byla zamítnuta nulová hypotéza na hladině významnosti 5 %** v alespoň jedné denní době u sedmi síťových parametrů. Konkrétně se jednalo o parametry *J_{bl}*, *E*, *C_i*, *Q*, *LAMBDA*, *ECC* a *DIAM*. Z celkového počtu 45 zkoumaných parametrů (15 síťových parametrů × 3 denní doby) **byl prokázán signifikantní rozdíl** mezi skupinami FCD I a FCD II u 14 vypočtených hodnot. Po Bonferroniho korekci ($p \leq 0,0033$) **byl prokázán signifikantní rozdíl** u tří parametrů. Jednalo se o parametr *Q* pro celý záznam a záznam bdění a parametr *ECC* v době bdění.

Vypočtené výsledky pro celé záznamy (bdění i spánku) jsou shrnuty v Tabulce 3.3. Pouze pro záznamy bdění v Tabulce 3.4 a pro záznamy spánku a v Tabulce 3.5. Ke každému parametru je v tabulce uvedena vypočtená *p*-hodnota, velikost účinku (*r*), průměry (μ) a směrodatné odchylky (σ) k oběma zkoumaným typům FCD. Velikost účinku neboli effect size bylo vypočítáno pomocí Cohenova *d*.

Parametr	<i>p</i>	<i>r</i>	$\mu \pm \sigma$ FCD I	$\mu \pm \sigma$ FCD II
J _{od}	0,693	0,157	1,019 ± 0,962	0,880 ± 0,846
J _{id}	0,737	0,075	0,995 ± 0,955	0,926 ± 0,918
J _{bl}	0,018	0,670	3,819 ± 0,762	3,156 ± 1,050
KDEN	0,247	-0,366	1,006 ± 0,301	1,119 ± 0,311
K	0,334	0,247	27,391 ± 17,466	23,069 ± 17,587
C	0,404	-0,480	0,205 ± 0,090	0,258 ± 0,118
T	0,435	-0,320	0,197 ± 0,101	0,243 ± 0,169
E	0,062	-0,452	0,163 ± 0,084	0,203 ± 0,090
C _i	0,020	0,676	2,261 ± 0,516	1,918 ± 0,459
Q	0,001*	0,989	0,197 ± 0,095	0,110 ± 0,065
LAMBDA	0,058	-0,448	0,157 ± 0,086	0,198 ± 0,092
ECC	0,009	-0,820	0,446 ± 0,090	0,536 ± 0,108
RAD	0,550	0,090	0,112 ± 0,062	0,106 ± 0,078
DIAM	0,030	-0,701	0,681 ± 0,115	0,774 ± 0,133
BC	0,339	0,323	2,594 ± 2,358	1,921 ± 1,869

Tabulka 3.3. Statistické vyhodnocení síťových parametrů celých záznamů. Tučně jsou vyznačeny statisticky signifikantní výsledky ($p \leq 0,05$). Statisticky signifikantní výsledky po Bonferroniho korekci ($p \leq 0,0033$) jsou označeny *.

Parametr	p	r	$\mu \pm \sigma$ FCD I	$\mu \pm \sigma$ FCD II
J_od	0,904	0,024	0,920 \pm 0,874	0,899 \pm 0,869
J_id	0,942	-0,021	0,909 \pm 0,914	0,928 \pm 0,929
J_bl	0,020	0,736	4,004 \pm 0,986	3,134 \pm 1,192
KDEN	0,213	-0,405	0,978 \pm 0,315	1,105 \pm 0,310
K	0,377	0,245	27,789 \pm 22,353	22,937 \pm 18,053
C	0,416	-0,368	0,206 \pm 0,101	0,247 \pm 0,117
T	0,701	-0,246	0,208 \pm 0,110	0,245 \pm 0,178
E	0,124	-0,407	0,170 \pm 0,083	0,207 \pm 0,093
Ci	0,201	0,529	2,186 \pm 0,647	1,901 \pm 0,425
Q	0,003*	0,885	0,177 \pm 0,099	0,098 \pm 0,067
LAMBDA	0,112	-0,413	0,163 \pm 0,084	0,201 \pm 0,095
ECC	0,003*	-0,929	0,435 \pm 0,119	0,552 \pm 0,108
RAD	0,328	0,188	0,131 \pm 0,084	0,113 \pm 0,105
DIAM	0,043	-0,710	0,705 \pm 0,121	0,798 \pm 0,126
BC	0,511	0,223	2,381 \pm 2,352	1,917 \pm 1,893

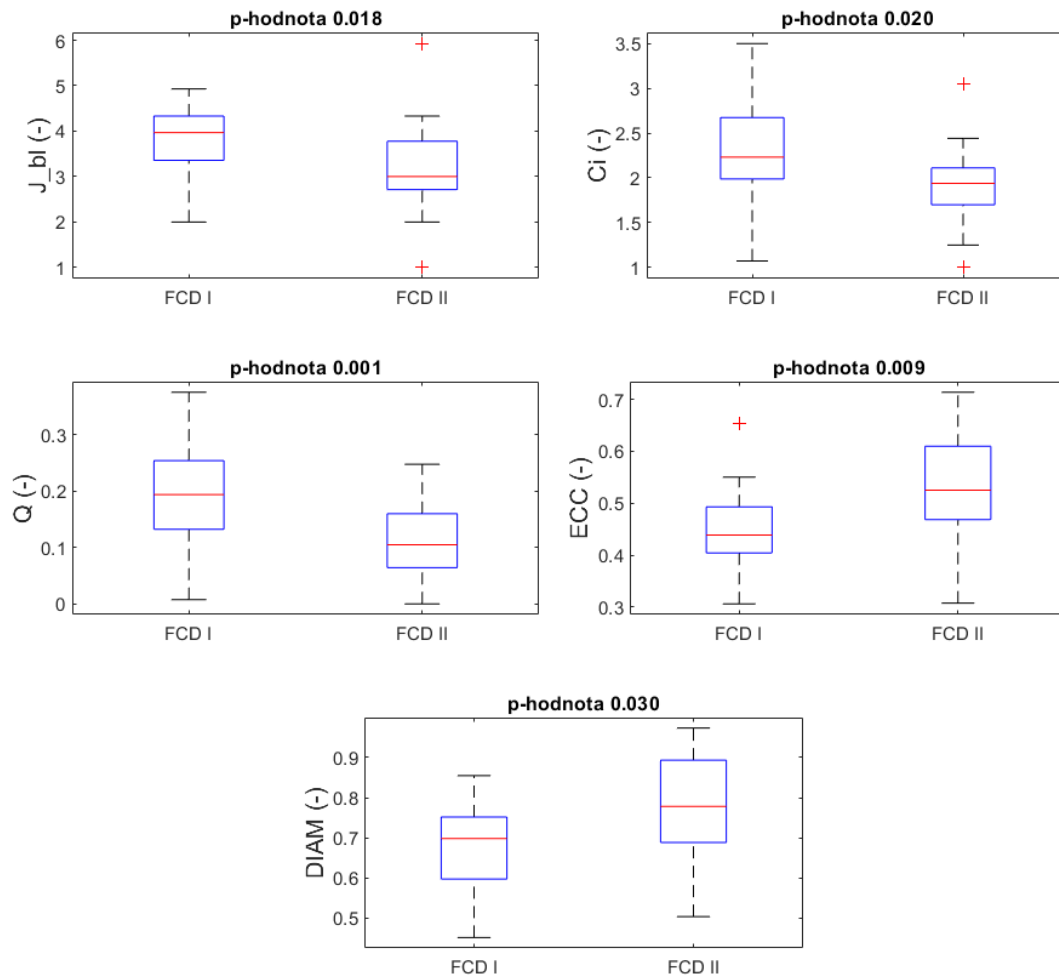
Tabulka 3.4. Statistické vyhodnocení síťových parametrů záznamů bdění. Tučně jsou vyznačeny statisticky signifikantní výsledky ($p \leq 0,05$). Statisticky signifikantní výsledky po Bonferroniho korekci ($p \leq 0,0033$) jsou označeny *.

Parametr	p	r	$\mu \pm \sigma$ FCD I	$\mu \pm \sigma$ FCD II
J_od	0,529	0,217	1,071 \pm 1,057	0,865 \pm 0,880
J_id	0,611	0,145	1,057 \pm 1,027	0,916 \pm 0,951
J_bl	0,098	0,467	3,705 \pm 0,900	3,180 \pm 1,226
KDEN	0,347	-0,308	1,048 \pm 0,315	1,144 \pm 0,311
K	0,390	0,248	28,112 \pm 16,608	23,768 \pm 18,222
C	0,687	-0,251	0,197 \pm 0,097	0,225 \pm 0,120
T	0,638	-0,072	0,225 \pm 0,192	0,238 \pm 0,161
E	0,019	-0,447	0,158 \pm 0,096	0,200 \pm 0,089
Ci	0,034	0,625	2,347 \pm 0,563	1,985 \pm 0,552
Q	0,004	0,928	0,212 \pm 0,111	0,121 \pm 0,069
LAMBDA	0,024	-0,439	0,153 \pm 0,097	0,195 \pm 0,091
ECC	0,010	-0,789	0,413 \pm 0,131	0,519 \pm 0,121
RAD	0,889	0,018	0,098 \pm 0,065	0,097 \pm 0,071
DIAM	0,069	-0,556	0,655 \pm 0,181	0,752 \pm 0,161
BC	0,557	0,289	2,489 \pm 2,540	1,871 \pm 1,823

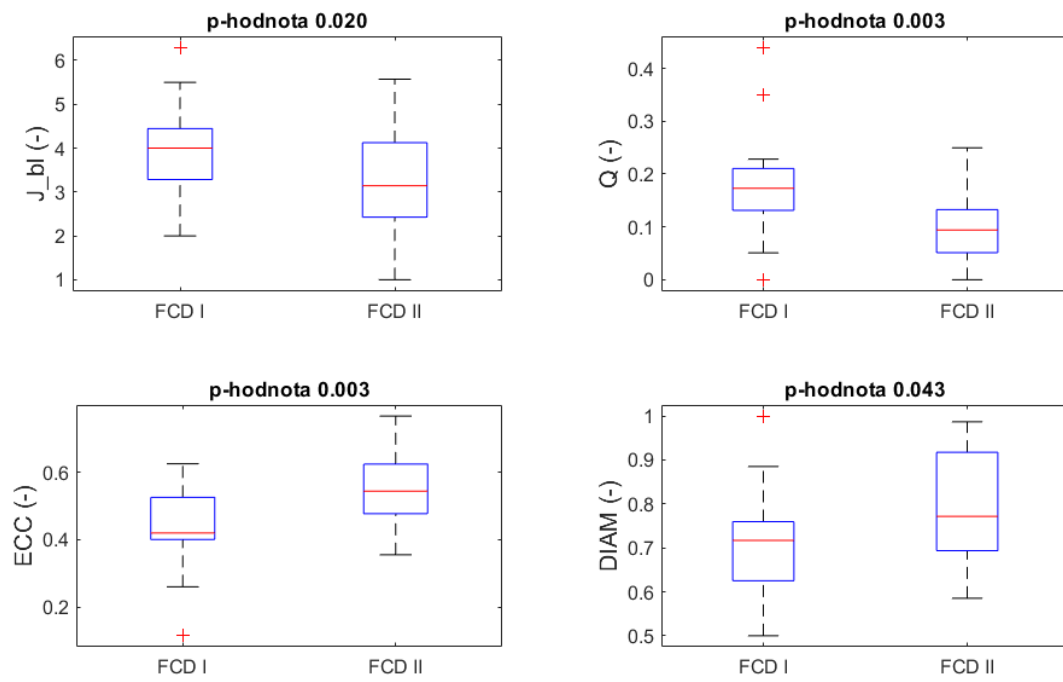
Tabulka 3.5. Statistické vyhodnocení síťových parametrů záznamů spánku. Tučně jsou vyznačeny statisticky signifikantní výsledky ($p \leq 0,05$). Statisticky signifikantní výsledky po Bonferroniho korekci ($p \leq 0,0033$) jsou označeny *.

Síťové parametry, u kterých byl pomocí Wilcoxonova testu prokázán statisticky signifikantní rozdíl, byly zobrazeny v krabicových diagramech (boxplot). Červená linka uvnitř krabicové části znázorňuje medián. Samotná krabicová část vyjadřuje mezikvartilové rozpětí (IQR), ohraničené shora třetím a zespodu prvním kvantilem. Linie vycházející z těchto kvartilů představují přilehlé hodnoty, které nejsou od přilehlého kvartilu dále než 1,5 násobku IQR. Červené křížky představují outliery.

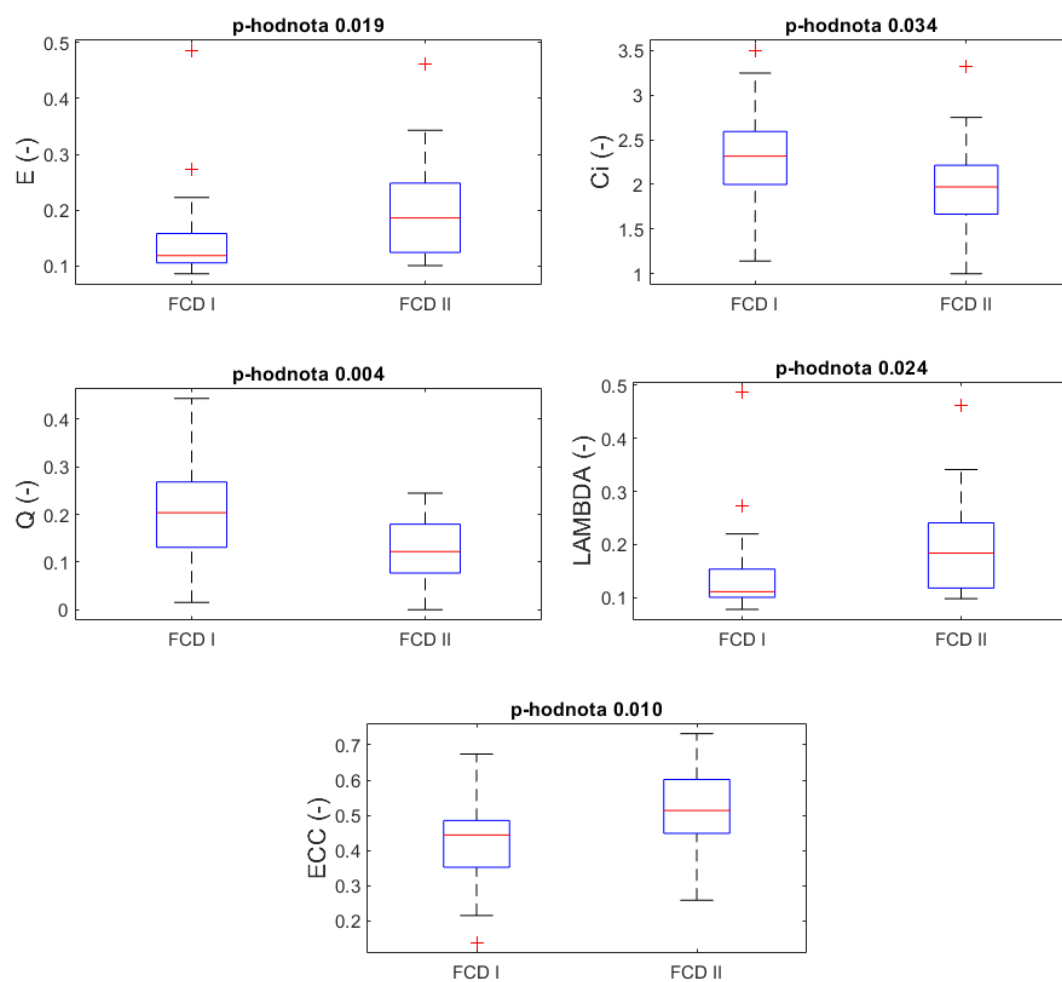
Krabicové diagramech signifikantních parametrů pro celé záznamy jsou zobrazené na Obrázku 3.8. Zvláště pro záznamy bdění nalezneme krabicové diagramech na Obrázku 3.9 a pro záznamy spánku na Obrázku 3.10.



Obrázek 3.8. Boxplot zobrazení síťových parametrů s prokázaným signifikantním rozdílem mezi FCD I a FCD II pro celé záznamy.

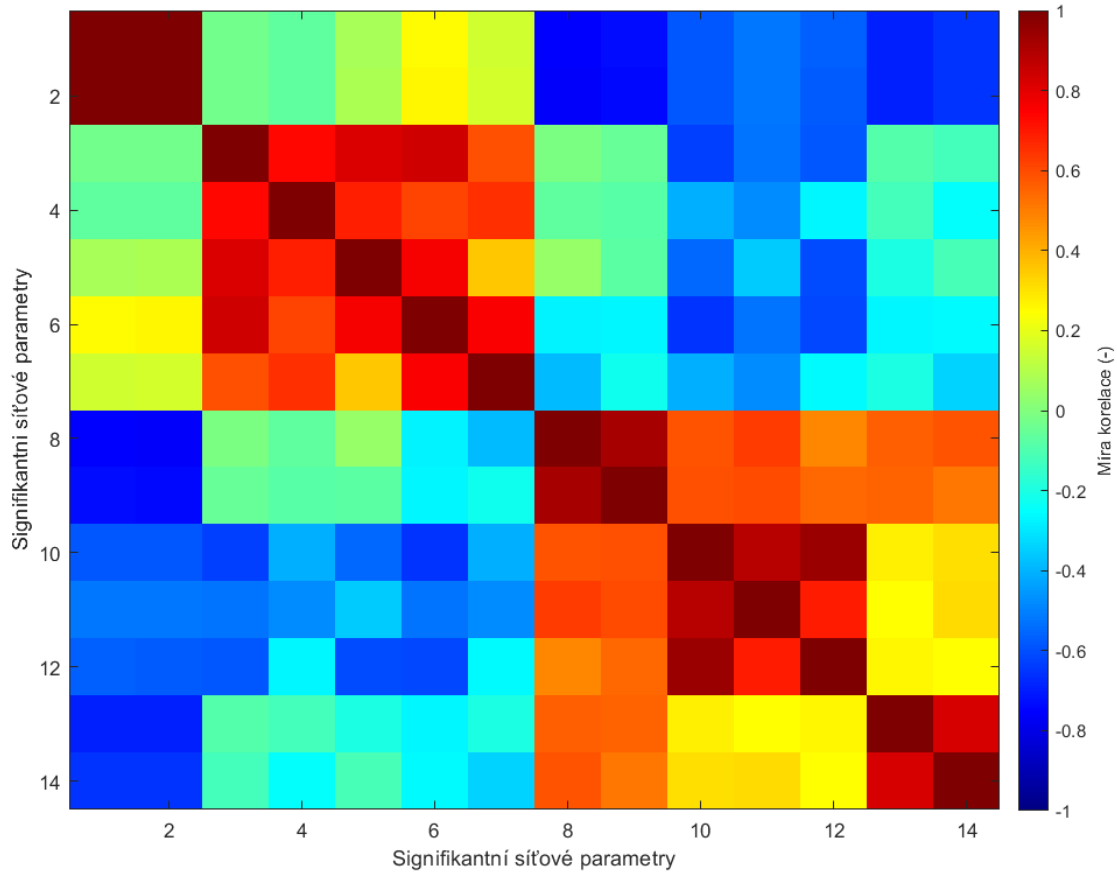


Obrázek 3.9. Boxplot zobrazení síťových parametrů s prokázaným signifikantním rozdílem mezi FCD I a FCD II pro záznamy bdění.



Obrázek 3.10. Boxplot zobrazení síťových parametrů s prokázaným signifikantním rozdílem mezi FCD I a FCD II pro záznamy spánku.

Mezi významnými síťovými parametry byla následně spočtena míra korelace. Korelace byla spočtena pro každou kombinaci všech 14 původních významných síťových parametrů. Míra korelace mezi parametry byla graficky zobrazena na Obrázku 3.11.



Obrázek 3.11. Grafické zobrazení korelace významných síťových parametrů. Síťové parametry 1 – *LAMBDA* noc, 2 – *E* noc, 3 – *ECC* den+noc, 4 – *ECC* den, 5 – *ECC* noc, 6 – *DIAM* den+noc, 7 – *DIAM* den, 8 – *Ci* den+noc, 9 – *Ci* noc, 10 – *Q* den+noc, 11 – *Q* den, 12 – *Q* noc, 13 – *J_bl* den+noc, 14 – *J_bl* den.

Výsledky stratifikace podtypů FCD byly srovnávány s dvěma diplomovými pracemi, které rovněž prováděly stratifikaci podtypů FCD na stejném datovém setu.

V práci *Role interiktální rytmické aktivity fokální kortikální dysplazie v intrakraniálním EEG* byly podtypy FCD stratifikovány na základě výskytu a specificity delta-brushes. Mezi skupinami nebyl nalezen signifikantní rozdíl ani v závislosti na cirkadiálních rytmech. [27]

V diplomové práci *Klasifikace typu fokální kortikální dysplázie dle interiktální aktivity v invazivním EEG* bylo vypočteno 11 parametrů pro čtyři doby (denní data, noční data, denní a noční data, rozdíl denních a nočních dat). Z celkového počtu 44 testovaných parametrů byla prokázána statistická signifikance na hladině významnosti 5 % u 17 vypočtených parametrů. [28]

V Tabulce 3.6 byly porovnány nejlepší dosažené výsledky p a r hodnot v této diplomové práci a v diplomové práci studentky Laury Shala [28].

	p_{BP}	r_{BP}	p_{LS}	r_{LS}
Celé záznamy	0,001	0,989	0,006	0,430
Denní záznamy	0,003	-0,929	0,019	-0,370
Noční záznamy	0,004	0,928	0,003	0,460
Rozdíl denních a nočních záznamů	–	–	0,015	-0,390

Tabulka 3.6. Porovnání výsledků stratifikace podtypů FCD. Nejlepší výsledky této diplomové práce jsou označeny indexem BP , nejlepší výsledky diplomové práce studentky Laury Shala jsou označeny indexem LS .

Kapitola 4

Diskuze

Vyhodnocení dlouhodobých iEEG záznamů bývá často prováděno pomocí kvantitativních metod. Využití těchto metod vede ke ztrátě pořadí aktivních interiktálních epileptifonních výbojů (IED) a časové informace o výbojích. Časové pauzy mezi jednotlivými výboji mají však různé délky trvání. Byla proto kladena otázka, zda by pořadí jednotlivých výbojů a délky pauz mezi nimi nemohly skrývat důležité informace pro popis dlouhodobých iEEG záznamů. Z tohoto důvodu byly v práci využity Markovovy modely, které při zpracování informace o výbojích zachovávají.

Cílem první části této práce bylo využít Markovovy modely pro vyhodnocení dlouhodobých iEEG záznamů a pokusit se pomocí nich popsat dynamiku záznamů. Zpracování bylo prováděno na šesti záznamech pacientů s epilepsií způsobenou fokální kortikální dysplázií, viz Tabulka 2.1. Monitorace pacientů trvala přibližně týden a prodělané epileptické záchvaty během nahrávání byly součástí záznamu.

Přestože bylo pro popis dynamiky záznamů využito více přístupů, postup předzpracování byl u všech stejný. Nejprve bylo provedeno přepočítání klastrů. Klastry jsou populace podobné aktivity ve více kanálech EEG záznamu v krátkém časovém úseku, viz Kapitola 1.2.2. Aktivní oblasti mozku mohou být rozsáhlé, a proto se mohlo stát, že je využitý algoritmus chybně zařadil do více populací. Ke sloučení byl využit již existující algoritmus z bakalářské práce [24]. Princip algoritmu spočíval ve slučování klastrů, jejichž těžiště se nacházela v kratší vzdálenosti než 12,8 mm. Počet klastrů byl následně omezen o odlehlé hodnoty. Bylo ponecháno takové množství klastrů, které vyjadřovalo 99 % původní celkové informace. Z celých záznamů byly odstraněny úseky prodělaných epileptických záchvatů a dále byly zpracovávány pouze interiktální části. Ze záznamů byly také odstraněny pauzy v nahrávání delší než 30 minut. Takto zpracované souvislé úseky byly dále segmentovány. Segmentace byla prováděna od konce po 30 minutách. Takto byly předzpracovány všechny záznamy a byly dále zpracovávány pomocí tří přístupů.

Princip prvního postupu byl založen na výpočtu síťových parametrů z přechodových matic. Segmentům byly přiřazeny odpovídající IED, ze kterých byly vypočítány přechodové matice segmentů. Přechodové matice udávají pravděpodobnost přechodů jednotlivých stavů, v tomto případě populací výbojů neboli klastrů. K redukci dimenze a snazší interpretaci výsledků byl využit výpočet síťových parametrů. Celkem bylo z každé přechodové matice vypočteno 11 parametrů, jejichž hodnoty byly vizualizovány na reálné časové ose záznamu. V tomto záznamu byly sledovány trendy, kterými by se dal popsat charakter záznamu. Ideálním výsledkem by bylo získání výrazně odlišných hodnot v úsecích v okolí epileptických záchvatů. V takovém případě bychom mohli předpokládat, že s pomocí výpočtu síťových parametrů z přechodových matic lze predikovat nebo alespoň rozpoznat epileptický záchvat. Zobrazené výsledky pacientů lze pozorovat na Obrázcích 3.1, 3.2 a v Příloze C.1. Z pozorovaných výsledků nicméně nelze vybrat parametr, jehož zobrazené hodnoty by vedly k přínosným výsledkům. Při pohledu na parametry *RAD* a *DIAM* pacienta ID P198 (jediný pacient s FCD typem II) na Obrázku 3.2 se můžeme domnívat, že dynamika výsledných hod-

not představuje bdělý stav a spánek pacienta. K ověření tohoto tvrzení bychom ovšem potřebovali simultánní nahrávání hypnogramu. U ostatních pacientů tento trend nebyl pozorován.

Jelikož první přístup nevedl k přínosným výsledkům a do výpočtu nebyly zahrnovány časové informace o pauzách mezi výboji, byla formulována nová hypotéza. Otázkou bylo, zda by přidání časových pauz mezi výboji do výpočtu přechodových matic nepřineslo informaci, díky které by ve výsledném popisu dynamiky došlo k hledaným změnám. Rozdíl v druhém přístupu tedy byl ve využití intervalových přechodových matic. Pomocí výpočtu histogramu časových diferencí mezi výboji, byly nastaveny čtyři hodnoty, které představovaly hranice intervalů. Pauzy mezi jednotlivými výboji byly dle své délky trvání zařazovány do vzniklých intervalů. Byly vytvořeny intervalové přechodové matice všech segmentů, na kterých bylo vypočítáno stejných 11 síťových parametrů, jako v předchozím případě. Zobrazené výsledky pacientů lze pozorovat na Obrázcích 3.4, 3.5 a v Příloze C.2. Lze pozorovat, že přidání časové informace o pauzách mezi výboji nepřineslo do výsledků síťových parametrů výrazné změny. Domnělé cirkadiánní rytmy u pacienta ID P198 a síťového parametru *DIAM* byly potlačeny, u síťového parametru *RAD* ovšem zůstávají zachovány (viz Obrázek 3.5). Dynamika připomínající cirkadiánní rytmy byla ovšem zaznamenána navíc u pacienta ID 1971200 parametru *RAD* (Obrázek C.8).

Protože ani přidání časové informace nevedlo k získání jednoznačných výsledků pro popis dynamiky dlouhodobých záznamů, byl využit třetí přístup. Cílem třetího přístupu bylo popsání dynamiky záznamů pomocí intervalových přechodových matic. Tentokrát pro popis dynamiky záznamů nebyl využit výpočet síťových parametrů, ale výpočet rozdílové intervalové matice. Byla vypočtena intervalová přechodová matice celého záznamu, od které byly odečítány intervalové přechodové matice segmentů. Vzniklé matice rozdílů tedy zvýrazňovaly změny od průměrných hodnot. Pro zobrazení byla vypočtena suma rozdílů přechodu každého klastru a intervalu do všech ostatních. Zobrazené výsledky pacientů lze pozorovat na Obrázcích 3.6, 3.7 a v Příloze C.3. Ani v tomto případě nebyly na obrázcích nalezeny hledané trendy v souvislosti s prodělanými epileptickými záchvaty. Na záznamech pacienta ID P179 (Obrázek 3.6) a záznamech pacientů v Příloze C.3 lze pozorovat grafy, ve kterých zobrazované hodnoty sum rozdílů nabývají pouze hodnot nula a jedna. Tyto grafy zobrazují klastry a pauzy, které se projevují jen během velmi krátkých úseků záznamu. Přestože například u pacienta ID P179 (Obrázek 3.6) můžeme pozorovat častý výskyt pauz spadajících do intervalu 3 – 4 v oblasti častých epileptických záchvatů, jedná se o ojedinělý případ, který nelze označit za významný.

V záznamech nebyly nalezeny žádné zajímavé trendy, které by naznačovaly schopnost predikce záchvatů. Markovovy modely se na využitých datech a se zvolenými postupy výpočtu nejeví vhodnou metodou pro popis dynamiky dlouhodobých záznamů. Zjištěnou domněnkou je, že pomocí parametrů *RAD* a *DIAM* lze definovat cirkadiánní rytmy. K potvrzení této hypotézy by bylo nutné simultánní nahrávání hypnogramu a rozšíření datasetu o více vzorků, viz Kapitola 4.1.

V další části práce byla vyslovena a testována hypotéza, zda lze výpočet Markovových modelů a síťových parametrů využít pro stratifikaci podtypů FCD. V současné době je podtyp FCD možné určit pouze pooperačně provedením histologie odebrané tkáně. Aby bylo možné záznamy statisticky vyhodnotit, bylo ke zpracování využito 45 krátkodobých záznamů pacientů s epilepsií způsobenou fokální kortikální dysplázií, viz Tabulka 2.2. Z celkového počtu mělo 19 pacientů FCD I a 26 pacientů FCD II. Nahrávání záznamů bylo prováděno přibližně tři hodiny dopoledne a tři hodiny v noci.

Všechny záznamy byly segmentovány na úseky trvající 25 minut. Pro každý segment byly následně vypočteny přechodové matice. Z každé přechodové matice bylo vypočítáno 15 síťových parametrů. Hodnoty každého parametru byly následně průměrovány pro tři denní doby (den a noc, den, noc). Pro každý síťový parametr každé denní doby byl proveden Wilcoxonův test. Byla testována hypotéza, zda existuje signifikantní rozdíl v průměrovaných hodnotách síťových parametrů mezi pacienty FCD I a FCD II.

Statistickým testováním byl prokázán statisticky signifikantní rozdíl a byla zamítnuta nulová hypotéza na hladině významnosti 5 % v alespoň jedné denní době u sedmi síťových parametrů. Konkrétně u parametrů J_{bl} , E , C_i , Q , $LAMBDA$, ECC a $DIAM$. Z celkového počtu 45 zkoumaných parametrů byl prokázán signifikantní rozdíl u 14 vypočtených hodnot. Všechny vypočtené hodnoty jsou zapsány v Tabulkách 3.3, 3.4 a 3.5. Po Bonferroniho korekci ($p \leq 0,0033$) byl počet statisticky signifikantních výsledků, z původního počtu 15, redukován na tři síťové parametry.

Abychom měli informaci o míře rozdílu mezi testovanými skupinami, byla pomocí Cohena d vypočtena velikost účinku. Velikost účinku $\geq 0,8$ bývá považována za velkou a byla dosažena u pěti parametrů, konkrétně u parametru Q ve všech třech denních dobách a parametru ECC pro celý záznam a záznam bdění. Nejvyšší hodnota velikosti účinku (0,989) byla dosažena u parametru Q pro celý záznam, tedy dle očekávání u parametru s nejnižší p -hodnotou.

Dále bylo zkoumáno, jak hodnoty všech původních 14 signifikantních parametrů spolu korelují. V případě vysoké korelace dvou parametrů by parametry vyjadřovaly stejnou informaci a pro budoucí práce by byl postačující pouze výpočet síťového parametru s nižší p -hodnotou. Byla vytvořena korelační matice a graficky zobrazena na Obrázku 3.11. Dle očekávání vyšly podobně korelované stejné parametry v různých denních dobách. Jednalo se o korelaci parametru ECC v denních dobách pro celý záznam, záznam bdění a záznam spánku. Dále korelaci parametru C_i v denních dobách pro celý záznam a záznam noci. Korelaci parametru Q v denních dobách pro celý záznam, záznam bdění a záznam noci a korelaci parametru J_{bl} v denních dobách pro celý záznam a záznam bdění. Výraznou korelaci mezi dvěma různými parametry lze pozorovat v případě kombinace parametrů $LAMBDA_{noc}$ a E_{noc} . Z těchto parametrů by pro budoucí práci postačoval výpočet pouze parametru E .

Výsledky stratifikace podtypů FCD lze porovnat s jinými diplomovými pracemi, které pro analýzu využívaly jiné metody na stejné databázi pacientů. Například v diplomové práci *Role interiktální rytmické aktivity fokální kortikální dysplazie v intrakraniálním EEG* Michaely Barnové byl rozdíl mezi podtypy FCD I a FCD II sledován pomocí výskytu a specifity delta-brushes. Mezi skupinami nebyl nalezen signifikantní rozdíl, a to ani v závislosti na cirkadiálních rytmech [27]. Stejná data byla pro stratifikaci podtypů FCD využita také v diplomové práci *Klasifikace typu fokální kortikální dysplazie dle interiktální aktivity v invazivním EEG* studentky Laury Shala. V práci bylo vypočteno 11 parametrů pro čtyři doby (denní data, noční data, denní a noční data, rozdíl denních a nočních dat). Z celkového počtu 44 testovaných parametrů byla prokázána statistická signifikance na hladině významnosti 5 % u 17 vypočtených parametrů. Po Bonferroniho korekci byl počet statisticky významných parametrů omezen na jeden [28]. Pro porovnání dosažených výsledků této diplomové práce a diplomové práce studentky Laury Shala byla vytvořena Tabulka 3.6. V tabulce jsou zapsány nejlepší dosažené výsledky p a r hodnot. Nejvyšší vypočtená hodnota velikosti účinku v diplomové práci Laury Shala (0,460) je více než dvakrát menší, než nejvyšší vypočtená hodnota velikosti účinku v této diplomové práci (0,989). V porovnání se zmíněnými

diplomovými pracemi se metoda stratifikace podtypů FCD pomocí výpočtu síťových parametrů z přechodových matic jeví vhodnější.

4.1 Limitace

První z možných limitací práce je počet testovaných vzorků v obou datasetech. Pro popis dlouhodobé dynamiky bylo k dispozici pouze šest záznamů, přičemž pouze jeden pacient s FCD typu II. Abychom zjistili, zda by využití metody popisu dynamiky šly taktéž využít pro stratifikaci podtypů FCD, bylo by potřeba pracovat s vyšším počtem vzorků. V druhé části práce byl pro stratifikaci podtypů FCD využit druhý dataset. Ze statistického hlediska je počet využitých subjektů dostačující (> 30). Nicméně poměr záznamů pacientů s FCD I a FCD II není vyrovnaný (19:26).

Další možnou limitací je zvolení omezení odlehlých hodnot klastrů. Klastry byly omezeny na počet, při kterém zůstalo zachováno 99 % původní celkové informace. Je možné, že právě tyto vzácně se vyskytující klastry jsou těmi, které by vnesly důležité informace pro popis dynamiky dlouhodobých záznamů. Jelikož v průměru došlo k omezení o 12 klastrů (viz Tabulka 3.1), bylo předpokládáno, že klastry s takto nízkým procentuálním zastoupením (průměrně 0,08 %) v záznamu důležitou informaci nenesou. Zda tento předpoklad nebyl mylný by mohlo být předmětem zkoumání další práce.

Třetí možnou limitací je možnost nevhodného nastavení doby segmentace a hraničních hodnot intervalů. Délky úseků, na které byl záznam segmentován, byly nastaveny experimentálně. Při prvotním nastavování doby segmentace byly zvoleny úseky 5, 10, 15 a 30 minut. Čím kratší úseky byly využity pro segmentaci záznamu, tím větší bylo pozorované zašumění vypočítaných výsledků. Pro popis dynamiky dlouhodobých záznamů bylo zašumění kompenzováno využitím delších, tedy 30 minutových úseků. Delší úsek než 30 minut nebyl využit, aby nedošlo ke zkreslení výsledků. Pro stratifikaci podtypů FCD byla délka segmentace nastavena dle nejkratšího záznamu na 25 minut. Hraniční hodnoty intervalů pro výpočet intervalových přechodových matic byly určeny vizuálně z histogramů. Jiné nastavení hraničních hodnot nebo zvolení menšího (či naopak většího) počtu intervalů by mělo vliv na výsledné zobrazení.

Ke stratifikaci podtypů FCD byly využity krátkodobé záznamy nahrávané nejčastěji tři hodiny dopoledne a tři hodiny v noci. Z dob nahrávání bylo usuzováno, že při dopoledním nahrávání byl pacient vzhůru a při nočním nahrávání spal. Aby bylo možné ověřit, zda pacient byl doopravdy vzhůru nebo spal, bylo by nutné simultánní nahrávání hypnogramu.

Kapitola 5

Závěr

V této diplomové práci byly využity Markovovy modely pro parametrizaci dlouhodobých iEEG záznamů. Jejich využití pro zpracování iEEG záznamů bylo zkoumáno z důvodu, že na rozdíl od často využívaných kvantitativních metod zachovávají časovou informaci o výbojích.

V první části práce byly využity Markovovy modely pro popis dlouhodobých záznamů. Zpracování bylo provedeno na šesti iEEG záznamech, kdy monitorace každého pacienta trvala přibližně týden. K popisu záznamů byly využity tři postupy kombinující výpočet přechodových matic, síťových parametrů a intervalových přechodových matic. Ani jeden z využitých postupů nevedl k zaznamenání průkazných vzorců v záznamech. Z tohoto důvodu se využití Markovových modelů na použitém datasetu nejeví vhodnou metodou pro popis dynamiky dlouhodobých interiktálních záznamů. Dynamika některých záznamů popsaná pomocí síťových parametrů *RAD* a *DIAM* vykazuje charakter cirkadiánních rytmů. Pro ověření této domněnky by bylo nutné simultánní nahrávání hypnogramu.

V druhé části práce byly Markovovy modely využity pro stratifikaci podtypů FCD. Po výpočtu přechodových matic a síťových parametrů byly získány statisticky signifikantní výsledky na hladině 5 % mezi skupinami FCD I a FCD II u 14 vypočtených parametrů z celkového počtu 45. Po Bonferroniho korekci byl počet statisticky signifikantních výsledků zredukován na tři. Získané výsledky byly porovnány s dvěma dalšími diplomovými pracemi, které prováděly stratifikaci podtypů FCD na stejné databázi pacientů s využitím jiných metod. Z porovnávaných metod se využití Markovových modelů pro stratifikaci podtypů FCD jeví nejvhodnější.

Literatura

- [1] L. Forsgren, E. Beghi, A. Oun a M. Sillanpaa. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *European Journal of Neurology*. 2005, 12 (4), 245-253. DOI 10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x.
- [2] Poonam Nina Banerjee, David Filippi a W. Allen Hauser. The descriptive epidemiology of epilepsy—A review. *Epilepsy Research*. 2009, 85 (1), 31-45. DOI 10.1016/j.eplepsyres.2009.03.003.
- [3] Milan Brázdil, Jan Hadač a Petr Marusič. *Farmakorezistentní epilepsie*. 2., dopl. a aktualiz. vyd vydání. V Praze: Triton, 2011. ISBN 978-807-3874-957.
- [4] A. Bělohávková, P. Ježdík, A. Jahodová, M. Kudr, B. Beňová, A. Maulisová, P. Libý, M. Kynčl, V. Komárek, M. Tichý a P. Kršek. Chirurgická léčba epilepsie u dětí: současné trendy. *Neurologie pro praxi*. 2018, 19 (2), 88-91.
- [5] D. C. Taylor, M. A. Falconer, C. J. Bruton a J. A. N. Corsellis. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1971-08-01, 34 (4), 369-387. DOI 10.1136/jnnp.34.4.369.
- [6] Josef Zámečník a Hannes Vogel. Surgical Neuropathology of Epilepsy. *Nervous System*. 2009, 457-476. DOI 10.1017/CBO9780511581076.020.
- [7] Ingmar Blümcke, Maria Thom, Eleonora Aronica, Dawna D Armstrong, Harry V Vinters, Andre Palmi, Thomas S Jacques, Giuliano Avanzini, A James Barkovich, Giorgio Battaglia a others. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias. *Epilepsia*. 2011, 52 (1), 158-174. DOI 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x.
- [8] Radek Janča. *Analýzy intrakraniálního EEG signálu v epileptologii*. Online přednáška Biologické signály. ČVUT v Praze, Fakulta elektrotechnická. 2020. <https://syr.us/b34>.
- [9] F. Rosenow. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. 2001, 124 (9), 1683-1700. DOI 10.1093/brain/124.9.1683.
- [10] Radek Janča. *Analýza invazivních EEG signálů v epileptologii*. Disertační práce. České vysoké učení technické v Praze. 2014. https://dspace.cvut.cz/bitstream/handle/10467/60822/Disertace_Janca_2014.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- [11] Margitta Seeck a Donald L. Schomer. *Intracranial EEG Monitoring: Depth, Subdural, Foramen Ovale, and Microarrays*. 2017. <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780190228484.001.0001/med-9780190228484-chapter-29>.
- [12] Bruno Rössion, Corentin Jacques a Jacques Jonas. Mapping face categorization in the human ventral occipitotemporal cortex with direct neural intracranial recordings. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018, 1426 (1), 5-24. DOI 10.1111/nyas.13596.

- [13] Christian Herff, Dean J. Krusienski a Pieter Kubben. The Potential of Stereotactic-EEG for Brain-Computer Interfaces. *Frontiers in Neuroscience*. 2020-2-27, 14 DOI 10.3389/fnins.2020.00123.
- [14] Miroslav Moráň. Spánek a epilepsie. *Neurologie pro praxi*. 2005 (1), 42-48.
- [15] Radek Janca, Pavel Krsek, Petr Jezdik, Roman Cmejla, Martin Tomasek, Vladimír Komarek, Petr Marusic a Premysl Jiruska. The Sub-Regional Functional Organization of Neocortical Irritative Epileptic Networks in Pediatric Epilepsy. *Frontiers in Neurology*. 2018-3-23, 9 DOI 10.3389/fneur.2018.00184.
- [16] Václav Kořenář. *Stochastické procesy*. 2., přeprac. vydání. Praha: Oeconomica, 2010. ISBN 978-80-245-1646-2.
- [17] Kamila Fačevicová, Karel Hron a Pavla Kunderová. *Markovovy řetězce a jejich aplikace*. 2. doplněné vydání. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2018. ISBN 978-80-244-5432-0.
https://www.fd.cvut.cz/departament/k611/pedagog/K611TH0_soubory/skriptaUP.pdf.
- [18] Andrzej Mizera, Jun Pang a Qixia Yuan. Reviving the Two-State Markov Chain Approach. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*. 2018-9-1, 15 (5), 1525-1537. DOI 10.1109/TCBB.2017.2704592.
- [19] Devin Soni. *Introduction to Markov Chains*. 2018.
<https://towardsdatascience.com/introduction-to-markov-chains-50da3645a50d>.
- [20] Eugene Kang. *Hidden Markov Model*.
<https://medium.com/@kangeugine/hidden-markov-model-7681c22f5b9>.
- [21] Klaus Bruhn Jensen, Robert T. Craig, Jefferson Pooley a Eric W. Rothenbuhler. The International Encyclopedia of Communication Theory and Philosophy. DOI 10.1002/9781118766804.
- [22] Mikail Rubinov a Olaf Sporns. Complex network measures of brain connectivity. *NeuroImage*. 2010, 52 (3), 1059-1069. DOI 10.1016/j.neuroimage.2009.10.003.
- [23] *Brain Connectivity Toolbox*. 2010.
<https://sites.google.com/site/bctnet/>.
- [24] Julie Barnová. *Popis epileptické sítě pomocí distribuce interiktálních výbojů*. 2020.
- [25] *Hmmestimate*.
<https://www.mathworks.com/help/stats/hmmestimate.html>.
- [26] *Ranksum*.
<https://www.mathworks.com/help/stats/ranksum.html>.
- [27] Michaela Barnová. *Role interiktální rytmické aktivity fokální kortikální dysplazie v intrakraniálním EEG*. 2021.
- [28] Laura Shala. *Klasifikace typu fokální kortikální dysplazie dle interiktální aktivity v invazivním EEG*. 2020.

Příloha A

Seznam použitých zkratk

EZ	Epileptogenní zóna (Epileptogenic zone).
FCD	Fokální kortikální dysplázie (Focal cortical dysplasia).
IZ	Iritační zóna (Irritative zone).
IED	Mezizáchvatové epileptiformní výboje (Interictal epileptiform discharges).
EEG	Elektroencefalografie (Electroencephalography).
MEG	Magnetoencefalografie (Magnetoencephalography).
fMRI	Funkční magnetická rezonance (Functional magnetic resonance imaging).
SOZ	Zóna počátku záchvatu (Seizure onset zone).
iEEG	Intrakraniální elektroencefalografie (Intracranial electroencephalography).
ECoG	Elektrokortikografie (Electrocorticography).
SEEG	Stereoencefalografie (Stereocephalography).
MRI	Magnetická rezonance (Magnetic resonance imaging).
PET	Pozitronová emisní tomografie (Positron emission tomography).
CT	Výpočetní tomografie (Computed tomography).
HMM	Skrytý Markovský model (Hidden Markov model).
TS	Tuberózní skleróza (Tuberous sclerosis).
HS	Hipokampální skleróza (Hippocampal sclerosis).
IQR	Mezikvartilové rozpětí (Interquartile range).

Příloha B

Seznam síťových parametrů

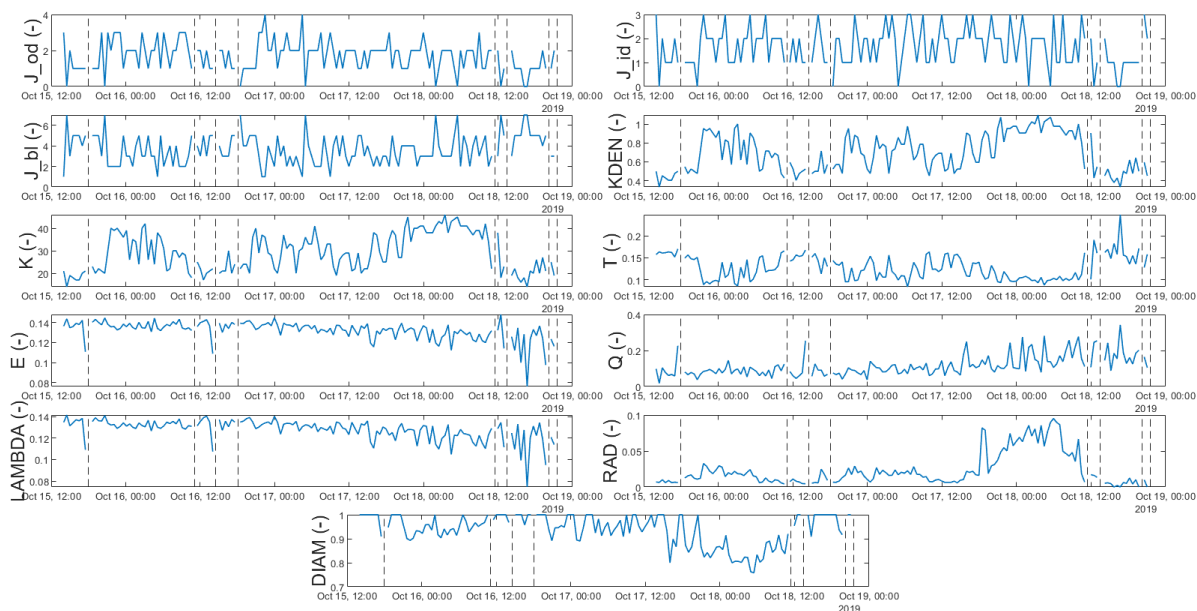
Název parametru	Zkratka parametru	Popis parametru
Společný úhel	J_od	Počet vrcholů s od>id
	J_id	Počet vrcholů s od<id
	J_bl	Počet vrcholů s od=id
Hustota	KDEN	Zlomek současných připojení k možným připojením
	K	Počet hran
Koeficient shlukování	C	Zlomek trojúhelníků kolem uzlu, který odpovídá zlomku sousedů uzlu, kteří jsou navzájem sousedy
Tranzitivita	T	Poměr trojúhelníků k tripletům v síti
Globální účinnost	E	Průměr inverzní nejkratší délky dráhy
Optimální komunitní struktura	Ci	Dělení sítě na nepřekrývající se skupiny uzlů způsobem, který maximalizuje počet okrajů uvnitř skupiny a minimalizuje počet okrajů mezi skupinami
Modularita	Q	Statistika kvantifikující míru, do jaké lze síť rozdělit na jasně vymezené skupiny
Délka charakteristické cesty	LAMBDA	Průměrná nejkratší délka cesty mezi všemi páry uzlů v síti
Uzlová excentricita	ECC	Maximální délka cesty mezi uzlem a jakýmkoli jiným uzlem v síti
Poloměr sítě	RAD	Minimální excentricita
Průměr sítě	DIAM	Maximální excentricita
Centralita mezi uzly	BC	Zlomek všech nejkratších cest v síti, které obsahují daný uzel

Tabulka B.1. Souhrn využitých síťových parametrů. Od - počet odchozích hran z uzlu, id - počet vstupních hran do uzlu.

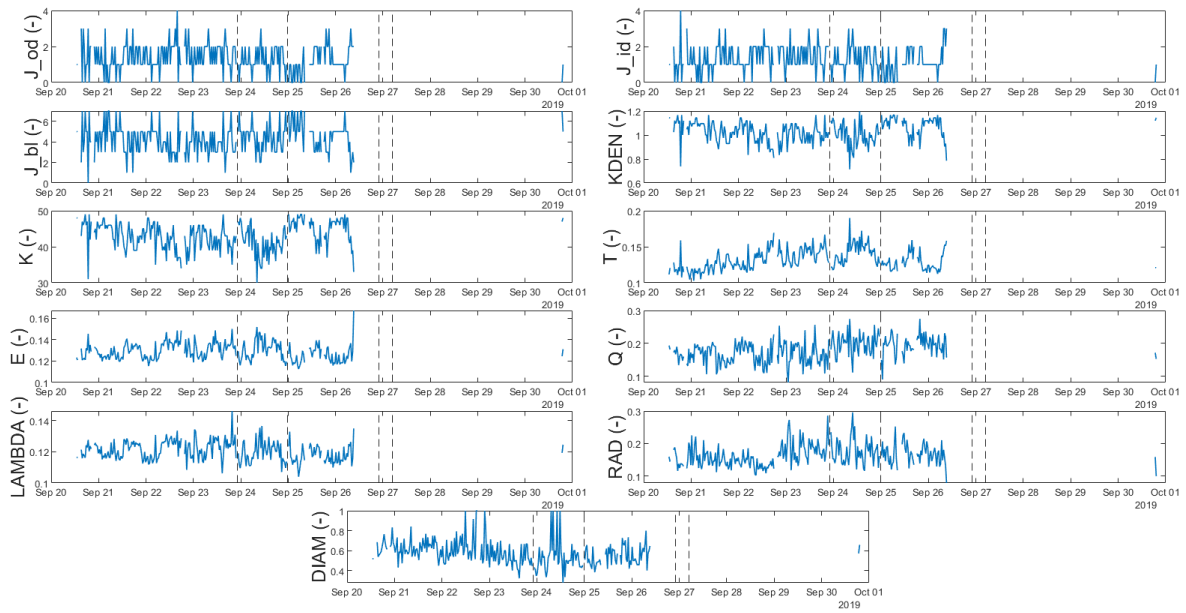
Příloha C

Výsledky zbylých pacientů

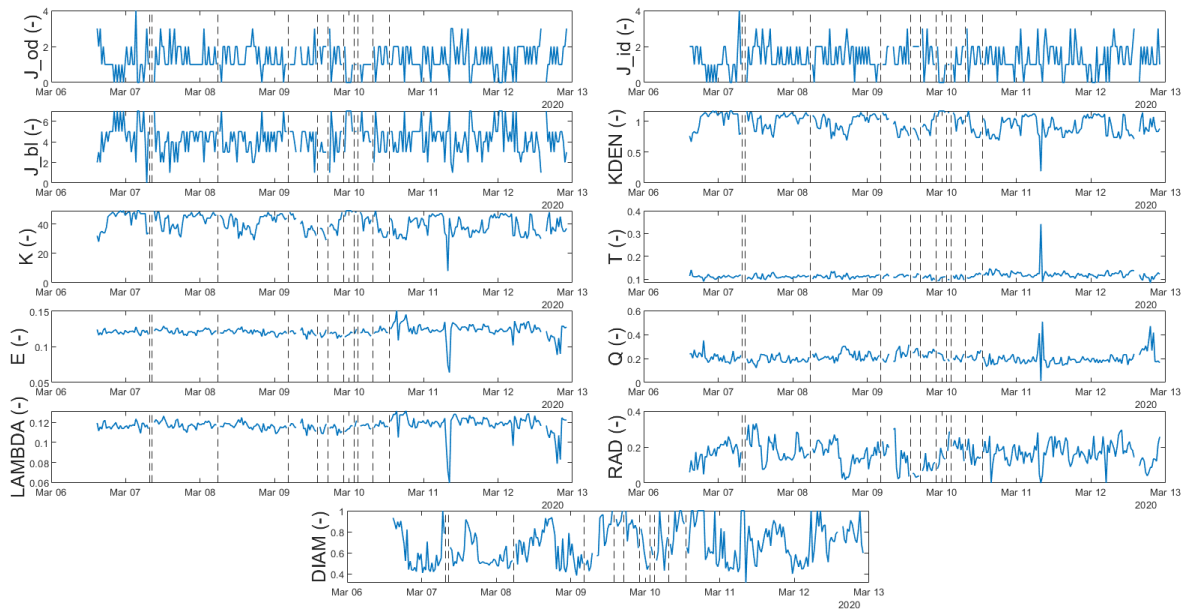
C.1 Popis pomocí síťových parametrů vypočtených z přechodových matic



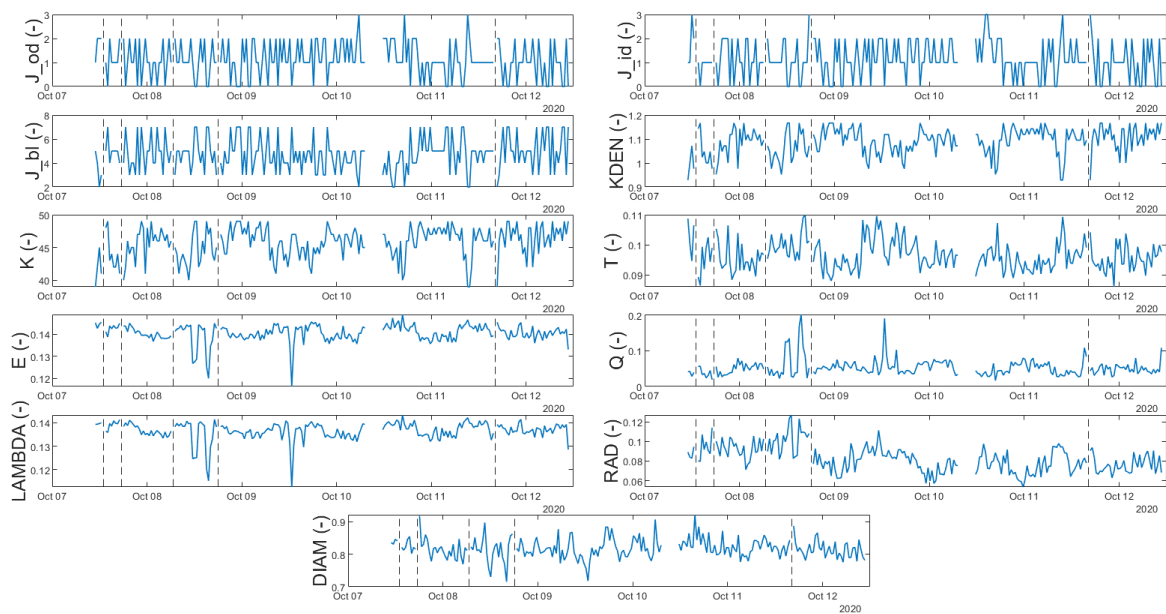
Obrázek C.1. Záznam pacienta ID P211 zobrazen pomocí vypočtených síťových parametrů z přechodových matic.



Obrázek C.2. Záznam pacienta ID P222 zobrazen pomocí vypočtených síťových parametrů z přechodových matic.

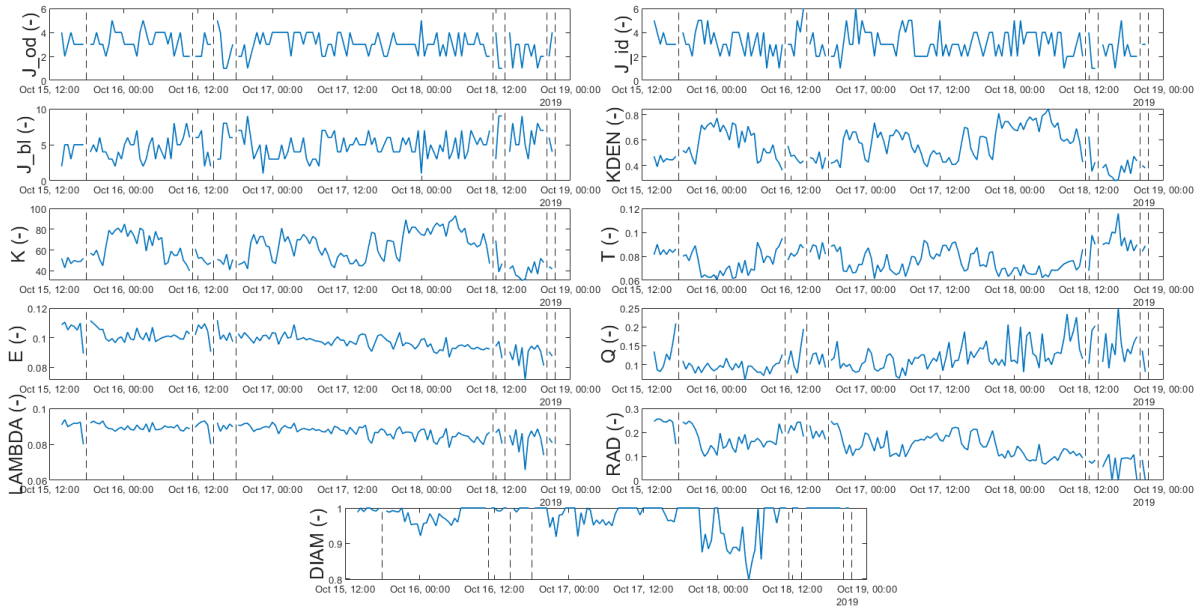


Obrázek C.3. Záznam pacienta ID 1812938 zobrazen pomocí vypočtených síťových parametrů z přechodových matic.

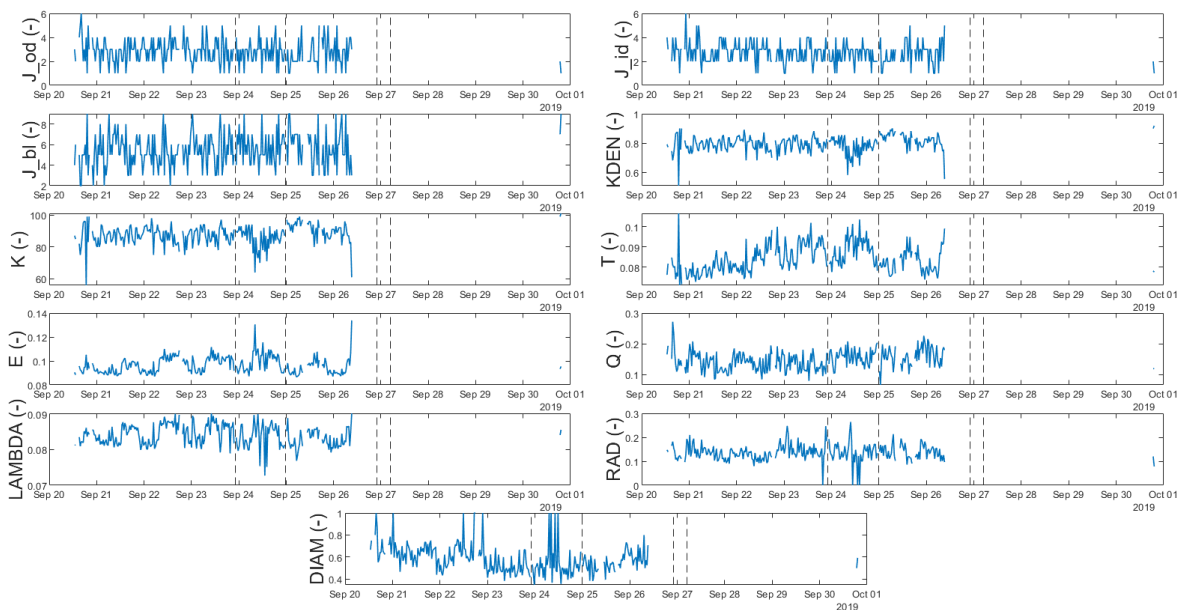


Obrázek C.4. Záznam pacienta ID 1971200 zobrazen pomocí vypočtených síťových parametrů z přechodových matic.

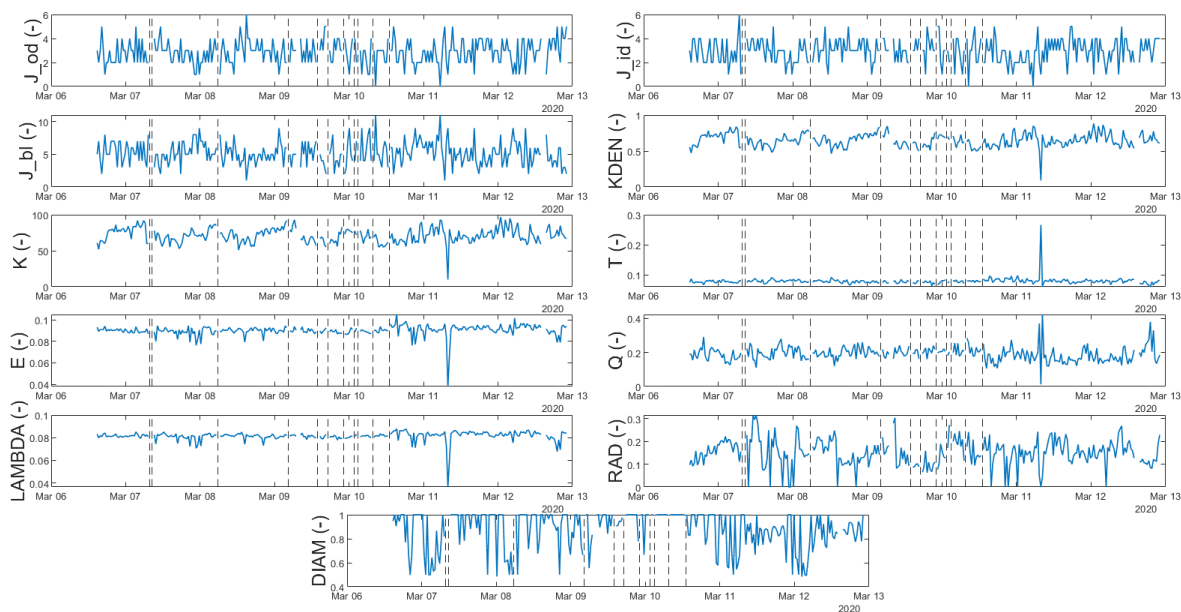
C.2 Popis pomocí síťových parametrů vypočtených z intervalových přechodových matic



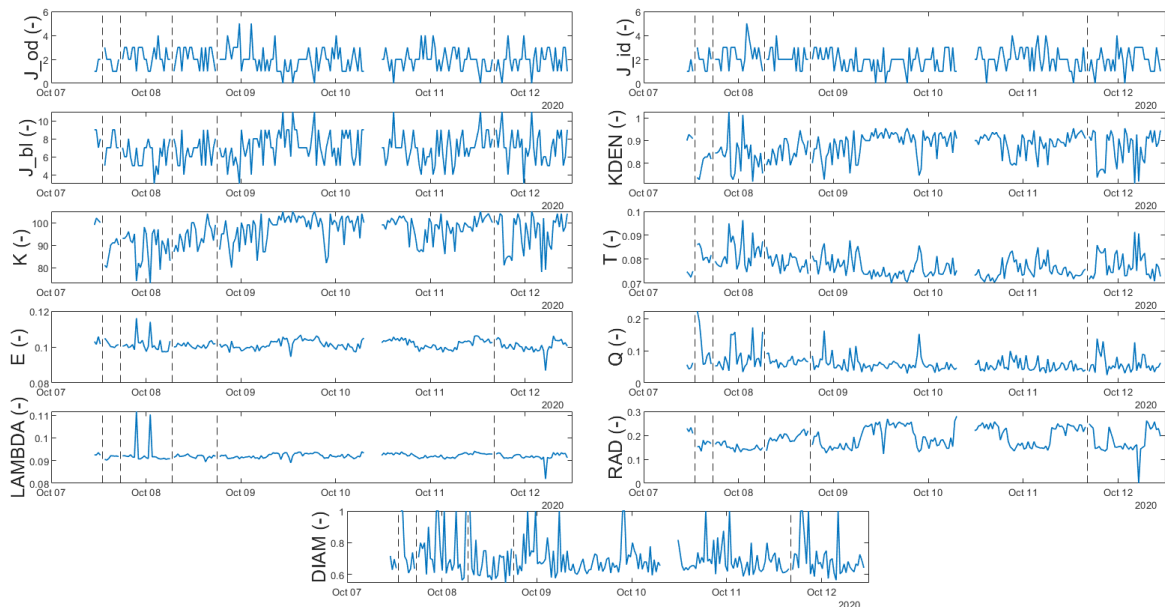
Obrázek C.5. Záznam pacienta ID P211 zobrazen pomocí vypočtených síťových parametrů z intervalových přechodových matic.



Obrázek C.6. Záznam pacienta ID P222 zobrazen pomocí vypočtených síťových parametrů z intervalových přechodových matic.

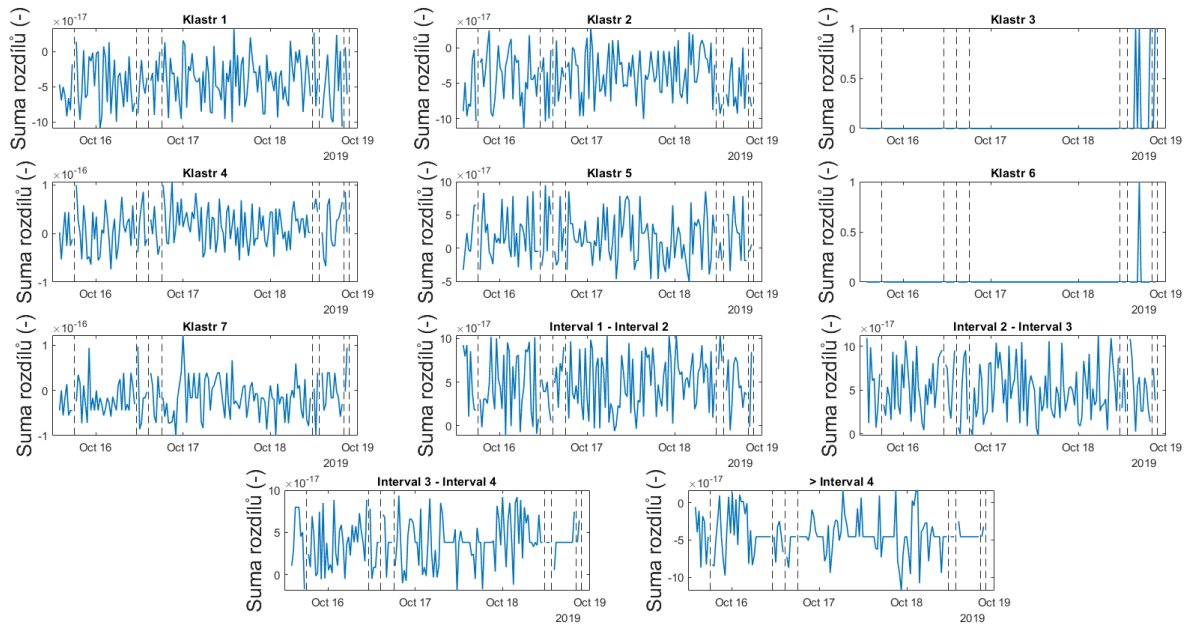


Obrázek C.7. Záznam pacienta ID 1812938 zobrazen pomocí vypočtených síťových parametrů z intervalových přechodových matic.

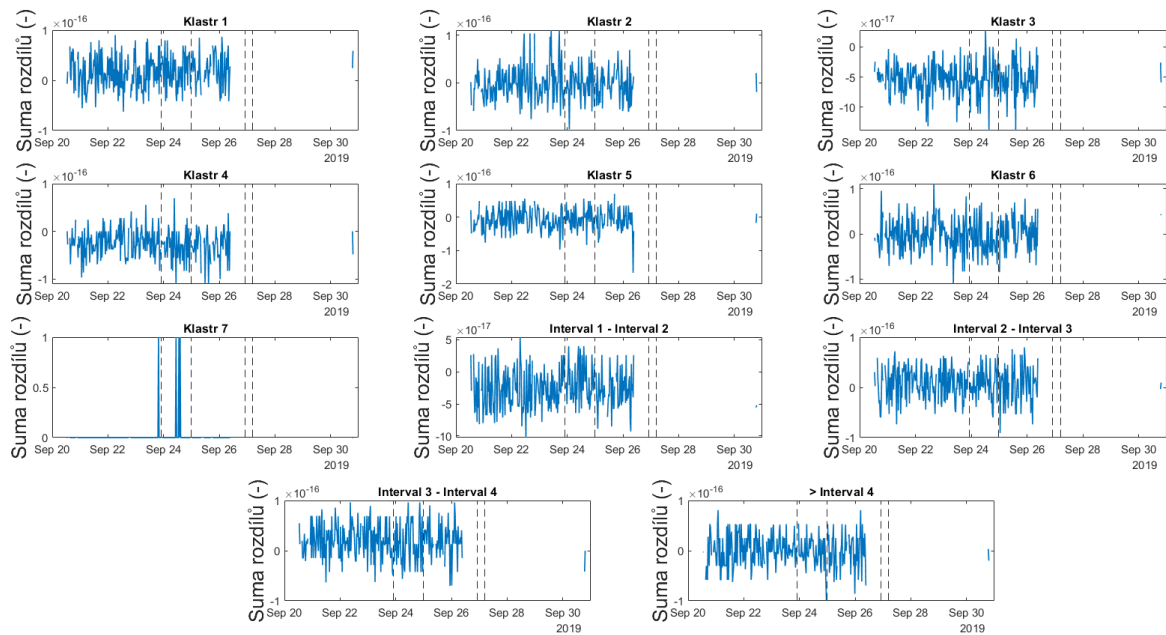


Obrázek C.8. Záznam pacienta ID 1971200 zobrazen pomocí vypočtených síťových parametrů z intervalových přechodových matic.

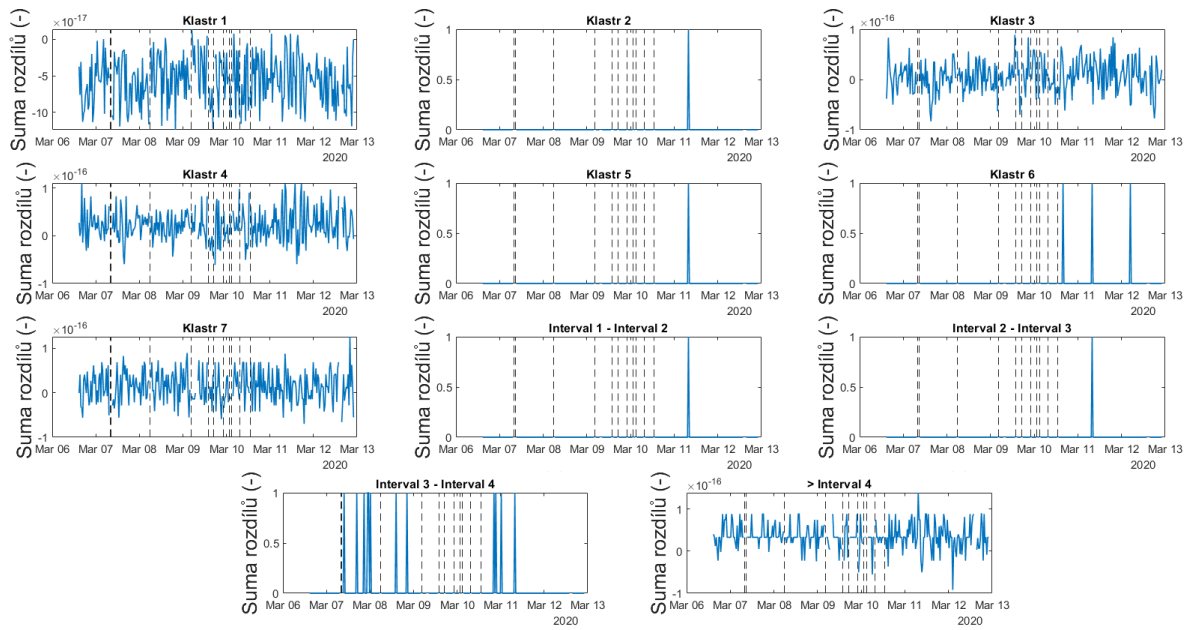
C.3 Popis pomocí výpočtu rozdílových intervalových přechodových matic



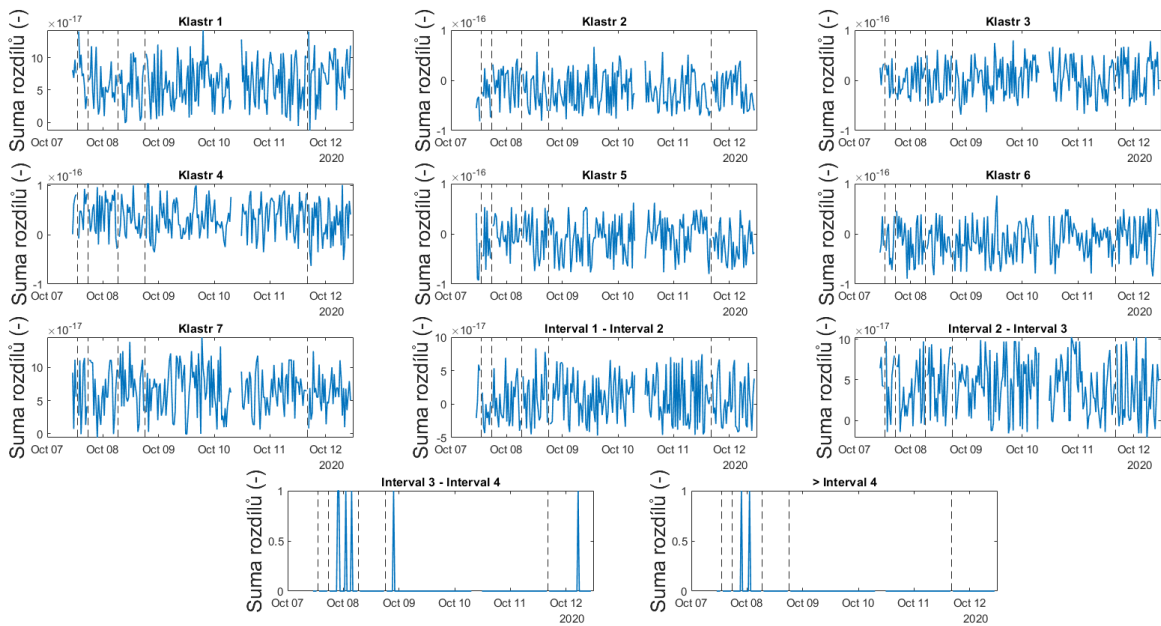
Obrázek C.9. Záznam pacienta ID P211 zobrazen pomocí sumace rozdílových hodnot intervalových přechodových matic.



Obrázek C.10. Záznam pacienta ID P222 zobrazen pomocí sumace rozdílových hodnot intervalových přechodových matic.



Obrázek C.11. Záznam pacienta ID 1812938 zobrazen pomocí sumace rozdílových hodnot intervalových přechodových matic.



Obrázek C.12. Záznam pacienta ID 1971200 zobrazen pomocí sumace rozdílových hodnot intervalových přechodových matic.

Příloha D

Soubory

D.1 Soubory zdrojového kódu

Z důvodu většího objemu dat jsou oba využité datové sady k dispozici na vyžádání u vedoucího práce Ing. Petra Ježdíka, Ph.D. Soubory zdrojového kódu jsou uloženy ve dvou složkách dle využívaných dat.

D.1.1 Složka dlouhodobé

<code>anotace_zaznamu.m</code>	Skript k vytvoření souvislých úseků záznamů.
<code>conn_par.m</code>	Funkce pro výpočet vybraných síťových parametrů.
<code>find_pauses.m</code>	Funkce k nalezení pauz v nahrávání záznamu.
<code>hist_cutoff.m</code>	Funkce pro výpočet diferencí pauz mezi výboji.
<code>main_conn.m</code>	Skript první metody popisu dlouhodobých záznamů.
<code>main_connint.m</code>	Skript druhé metody popisu dlouhodobých záznamů.
<code>main_int.m</code>	Skript třetí metody popisu dlouhodobých záznamů.
<code>pm_calc_conn.m</code>	Funkce pro výpočet přechodových matic první metody.
<code>pm_calc_connint.m</code>	Funkce pro výpočet intervalových přechodových matic druhé metody.
<code>pm_calc_int.m</code>	Funkce pro výpočet intervalových přechodových matic třetí metody.
<code>rozdil_mat.m</code>	Funkce pro výpočet rozdílových matic.
<code>segmentation.m</code>	Funkce pro segmentaci záznamů.

D.1.2 Složka krátkodobé

<code>main_statistika.m</code>	Skript pro statistické vyhodnocení stratifikace podtypů FCD.
<code>main_stratifikace.m</code>	Skript pro výpočet síťových parametrů a uložení do tabulky.
<code>seg_pm_calc.m</code>	Funkce pro výpočet segmentů a přechodových matic.
<code>TAB_clear.mat</code>	Tabulka obsahující informace o pacientech.