



**ČESKÉ VYSOKÉ
UČENÍ TECHNICKÉ
V PRAZE**

F3

**Fakulta elektrotechnická
Katedra teorie obvodů**

Bakalářská práce

Analýza vysokofrekvenčních oscilací v EEG záznamech pacientů v epileptochirurgickém programu

Jan Pavelka

Lékařská elektronika a bioinformatika

Květen 2022

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

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Pavelka** Jméno: **Jan** Osobní číslo: **491914**
Fakulta/ústav: **Fakulta elektrotechnická**
Zadávací katedra/ústav: **Katedra teorie obvodů**
Studijní program: **Lékařská elektronika a bioinformatika**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Analýza vysokofrekvenčních oscilací v EEG záznamech pacientů v epileptochirurgickém programu

Název bakalářské práce anglicky:

High frequency oscillation analysis in epileptosurgery EEG

Pokyny pro vypracování:

Na předloženém vzorku pacientů proveďte parametrizaci vysokofrekvenčních oscilací (HFO) v EEG záznamu. Otestujte hypotézu stratifikace pacientů na podtypy fokálních kortikálních dysplázií (FCD) na základě kvantitativních a kvalitativních parametrů HFO.

1. Vizually prostudujte intrakraniální EEG záznamy souboru FCD pacientů a ručně identifikujte HFO v blízkosti interiktálních epileptiformních hrotů.
2. Automaticky detekujte HFO v intrakraniálním EEG pomocí metodiky navržené v diplomové práci ing. Dostála pro skalpové EEG [3].
3. Proveďte statistické srovnání výskytu a kvality detekovaných HFO pro různé třídy FCD.

Seznam doporučené literatury:

- [1] KERBER, Karolin, et al., "High frequency oscillations mirror disease activity in patients with focal cortical dysplasia". *Epilepsia*, 2013, 54.8: 1428-1436.
- [2] FRAUSCHER, Birgit, et al., "High frequency oscillations: the state of clinical research". *Epilepsia*, 2017, 58.8: 1316-1329.
- [3] DOSTÁL, Martin, "Analýza vysokofrekvenčních oscilací pacientů s vývojovými vadami mozku". Diplomová práce, ČVUT, katedra radioelektroniky, 2019, <http://hdl.handle.net/10467/82889>

Jméno a pracoviště vedoucí(ho) bakalářské práce:

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

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

Datum zadání bakalářské práce: **02.02.2022**

Termín odevzdání bakalářské práce: **20.05.2022**

Platnost zadání bakalářské práce: **30.09.2023**

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

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

Datum převzetí zadání

Podpis studenta

Poděkování / Prohlášení

Chtěl bych poděkovat svému vedoucímu Ing. Petru Ježdíkovi, Ph.D. za odborné vedení a rady, které mi poskytl během vypracování této práce. Také bych rád poděkoval svým blízkým za podporu během mého studia.

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

V Praze dne 15. 5. 2022

.....

Abstrakt / Abstract

Vysokofrekvenční oscilace (HFO) jsou skupinou biomarkerů, které by mohly posloužit k analýze EEG záznamů podobně jako interiktální epileptiformní výboje (IED). Tématem práce je ověření hypotéz stratifikace pacientů na podtypy fokálních kortikálních dysplázií na základě parametrů HFO. Vysokofrekvenční oscilace byly detekovány automaticky podle algoritmu Ing. Dostála, následně byly pomocí poloautomatického detektoru vizuálně ověřeny. Hypotézy byly testovány na dvou datech pacientů. Na testovacích datech byly u jednotlivých pacientů porovnány statistické a klinické výsledky typu FCD. Z prvního datasetu bylo potvrzeno celkem sedm hypotéz, jejichž výsledky ukazují korelaci mezi HFO a typem FCD. Z druhého datasetu bylo potvrzeno devět hypotéz.

Klíčová slova: HFO, iEEG, epilepsie, zpracování signálů.

High frequency oscillations are a group of biomarkers which could be used to analyze EEG recordings similarly to interictal epileptiform discharges (IED). The topic of the thesis is to verify the hypothesis of stratification of patients to subtypes of focal cortical dysplasias based on HFO parameters. HFOs were detected automatically according to the algorithm of Ing. Dostál. Subsequently, HFOs were visually verified using a semi-automatic detector. The hypotheses were tested on two patient datasets. Statistical and clinical results of FCD were compared in individual patients based on test data. A total of seven hypotheses from the first dataset were confirmed, showing the results of correlations between HFO and FCD type. Nine hypotheses were confirmed from the second dataset.

Keywords: HFO, iEEG, epilepsy, signal processing.

Title translation: High frequency oscillation analysis in epileptosurgery EEG.

Obsah /

1 Úvod	1		
1.1 Epilepsie	1		
1.1.1 Fokální kortikální dysplázie	1		
1.1.2 Koncept funkčních zón mozku	2		
1.2 Elektroencefalografie	4		
1.2.1 10–20 systém	4		
1.2.2 HD–EEG	4		
1.2.3 Elektrokortikografie	5		
1.2.4 Stereoelektroencefalografie	5		
1.3 Interiktální epileptiformní výboje	5		
1.4 Vysokofrekvenční oscilace	6		
1.4.1 Fyziologické a patologické vysokofrekvenční oscilace	7		
1.4.2 Vysokofrekvenční oscilace v předoperačním vyšetření	7		
1.4.3 Metody detekce vysokofrekvenčních oscilací	8		
1.4.4 Vysokofrekvenční oscilace a elektroencefalografie	8		
1.4.5 Souvislost mezi HFO a IED	8		
1.5 Cíle práce	9		
1.5.1 Hypotézy	9		
2 Výběr dat	11		
3 Metodika	13		
3.1 Zpracování dat	13		
3.1.1 Prohlížeč EEG záznamů Alenka	13		
3.1.2 Detekce a klastrování IED	13		
3.2 Analýza dat v aplikaci Brainstorm	14		
3.2.1 Vlnková Morletova transformace	15		
3.3 Detekování HFO a průměrování událostí	15		
3.3.1 Stručný popis algoritmu na detekci HFO	15		
3.3.2 Průměrování škálogramů	16		
3.4 Analýza průměrovaných škálogramů	16		
3.4.1 Popis zjištění přítomnosti HFO	16		
4 Statistická analýza dat	19		
4.1 Data k analýze	19		
4.2 Normalizace dat	19		
4.3 Kruskalův-Wallisův test	19		
4.4 Určení typu FCD	20		
5 Výsledky	21		
5.1 Výsledky hypotéz pro první dataset (9 pacientů)	21		
5.1.1 Potvrzené hypotézy	21		
5.1.2 Zamítnuté hypotézy	24		
5.2 Prahy prvního datasetu	24		
5.3 Určení typu FCD pro „testovací“ pacienty	24		
5.4 Výsledky hypotéz pro druhý dataset (14 pacientů)	25		
5.4.1 Potvrzené hypotézy	25		
5.4.2 Zamítnuté hypotézy	27		
5.5 Prahy druhého datasetu	27		
5.6 Souhrnné tabulky výsledků hypotéz pro oba datasety	28		
6 Diskuze	31		
6.1 Limitace	32		
7 Závěr	33		
Literatura	35		
A Zkratky	39		
B Tabulky	41		
C Obsah přiloženého DVD	45		

Tabulky / Obrázky

1.1	Podtypy FCD	2	1.1	Schematické znázornění typů FCD	2
1.2	EEG pásma.....	6	1.2	Koncept funkčních zón mozku...3	
2.1	Souhrnná tabulka pacientů se známým typem FCD	11	1.3	Rozložení EEG elektrod	4
2.2	Souhrnná tabulka pacientů s dopředu neznámým typem FCD	11	1.4	Ukázka elektrokortikografie.....	5
5.1	Výsledky typu FCD u „testovacích“ pacientů.....	25	1.5	Ukázka stereoelektroencefalografie.....	5
5.2	Tabulka výsledků hypotéz pro oba datasey	29	1.6	Druhy tranzientů v EEG	6
5.3	Tabulka <i>p</i> -hodnot pro oba datasey	29	1.7	Znázornění HFO	7
B.1	Výsledky pro 14 pacientů z detektoru HFO	42	3.1	Diagram postupu.....	13
B.2	Výsledky pro 14 pacientů – IZ, SOZ, RES	43	3.2	Detektor IED	14
B.3	Výsledky typu FCD pro 5 pacientů	44	3.3	Škálogram	15
			3.4	Proces získání průměrného škálogramu	16
			3.5	Detekce HFO	17
			3.6	Grafy jednotlivých skupin HFO	17
			4.1	Graf – určení prahu pro rozlišení FCD	20
			5.1	Boxplot – počet IED, SOZ, bdění	22
			5.2	Boxplot – HFO aktivní kanály, IZ, spánek	22
			5.3	Boxplot – HFO dříve, IZ, bdění i spánek	22
			5.4	Boxplot – HFO dříve, SOZ, bdění	23
			5.5	Boxplot – max. frekvence spíku, SOZ, spánek	23
			5.6	Boxplot – HFO 3. třídy, IZ, spánek	23
			5.7	Prahy – 9 pacientů	24
			5.8	Boxplot – počet IED, SOZ, bdění i spánek, 14 pacientů....	25
			5.9	Boxplot – energie HFO, SOZ, bdění i spánek, 14 pacientů....	26
			5.10	Boxplot – pásmo HFO, SOZ, bdění i spánek, 14 pacientů....	26
			5.11	Boxplot – HFO dříve, IZ, bdění, 14 pacientů.....	27
			5.12	Boxplot – max. frekvence, SOZ, bdění i spánek, 14 pacientů	27
			5.13	Prahy – 14 pacientů.....	28

Kapitola 1

Úvod

1.1 Epilepsie

Epilepsie se řadí mezi nejrozšířenější chronické neurologické onemocnění, které se projevuje výskytem epileptických záchvatů. Touto nemocí celosvětově trpí cca 65 milionů obyvatel, v České republice cca 70 000 lidí [1]. Ve většině případů se dá epilepsie léčit, přesto zejména v rozvojových zemích jsou drahé léky na epilepsii nedostupné, a tak se pacientům nedostává adekvátní péče [2].

U více než dvou třetin pacientů se dá epilepsie léčit pomocí farmakoterapie, která při úspěšné léčbě dokáže pacienta zbavit záchvatů. Zbylá část nemocných je tzv. farmakorezistentní. Podle Mezinárodní ligy proti epilepsii (ILAE) je farmakorezistentní pacient takový, u kterého selhala dvě vhodně zvolená antiepileptika podávaná v maximálních tolerovaných dávkách, ať již v monoterapii nebo v kombinacích. Frekvence a intenzita záchvatů se může u těchto pacientů postupně zvyšovat, protože může docházet k funkčním a strukturálním změnám mozku [1].

Možností, jak léčit tuto skupinu pacientů, je resekce, případně diskonekce epileptogenní zóny, která způsobuje epileptické záchvaty. Pro úspěšný chirurgický zákrok je nutné přesně vymezit epileptogenní zónu, aby nedošlo k poškození jiné části mozku.

K tomu pomáhá řada různých vyšetření jako je analýza intrakraniálního EEG, magnetická rezonance (MR), pozitronová emisní tomografie (PET). U pacientů, kteří nemohou podstoupit resekci, se volí metoda neurostimulace. Jedná se spíše o paliativní léčbu, protože pouze u 5 % pacientů se dosáhne bezzáchvatového stavu [2].

Epileptické záchvaty mohou mít různé projevy od abnormálních projevů vnímání a chování, až po motorické záchvaty, které mohou být spojeny i se ztrátou vědomí. Záchvaty se dělí do tří základních skupin – fokální, generalizované a s neznámým počátkem. Následně se v každé skupině rozdělují na další podtypy, buď s přítomností motorických pohybů nebo bez motorických pohybů [3].

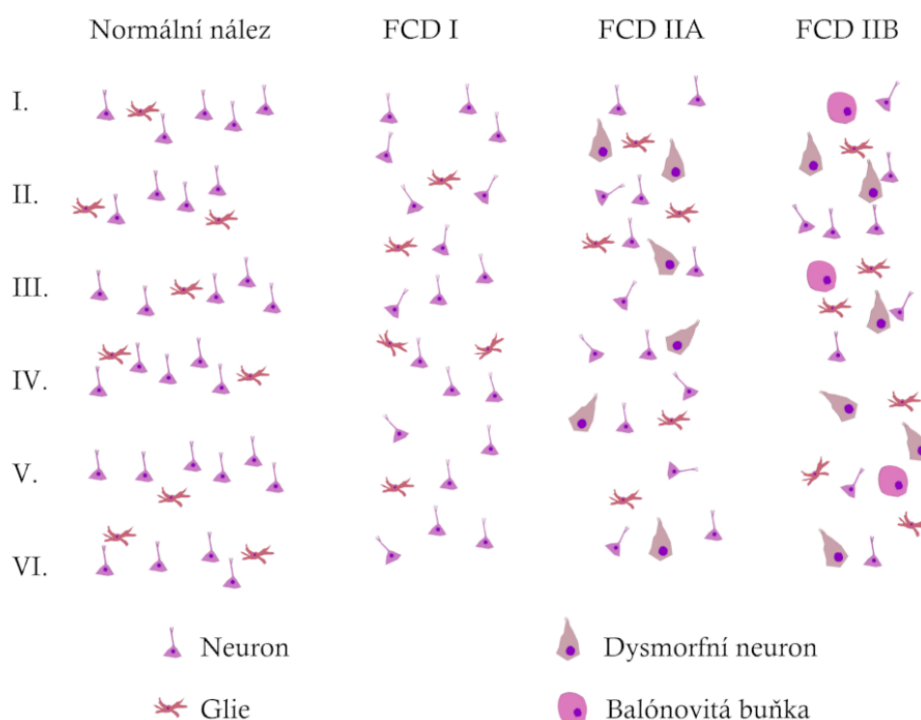
1.1.1 Fokální kortikální dysplázie

FCD je podtyp malformace kortikálního vývoje, která patří mezi nejčastější příčiny epilepsie. Ke kortikálnímu vývoji dochází již v prenatálním stavu, v 8–24 týdnu těhotenství. Vývoj se dělí na tři etapy – proliferační, migrační a diferenciací. Narušení jakéhokoliv z těchto stádií může vyústit v epilepsii, kognitivnímu poškození mozku nebo jiným neurologickým potížím [4]. Rozsah FCD je v rozmezí od mikroskopických úrovní, až po změny, které zasahují do více laloků. Přesný typ FCD se dá určit, až z histologického vyšetření.

Dělení typů FCD podle Blümckeho a ILAE rozlišuje tři typy. U typu I se vyskytují poruchy kortikální laminace bez dysmorfních neuronů, zatímco u typu II jsou dysmorfní neurony pozorovány. Schematický rozdíl mezi typem I a II je znázorněn na obrázku 1.1. V typu III lze nalézt spojení s dalšími souvisejícími chorobami. Detailnější dělení je popsáno v tabulce 1.1.

FCD I	Ia Ib Ic	abnormální radiální laminace abnormální tangenciální laminace kombinace radiální a tangenciální laminace
FCD II	IIa IIb	bez přítomnosti balónovitých buněk s přítomností balónovitých buněk
FCD III	IIIa IIIb IIIc IIId	s hipokampální sklerózou s tumory s cévní malformací epileptické léze získané v raném věku

Tabulka 1.1. Fokální kortikální dysplázie a její podtypy. Převzato z [4].



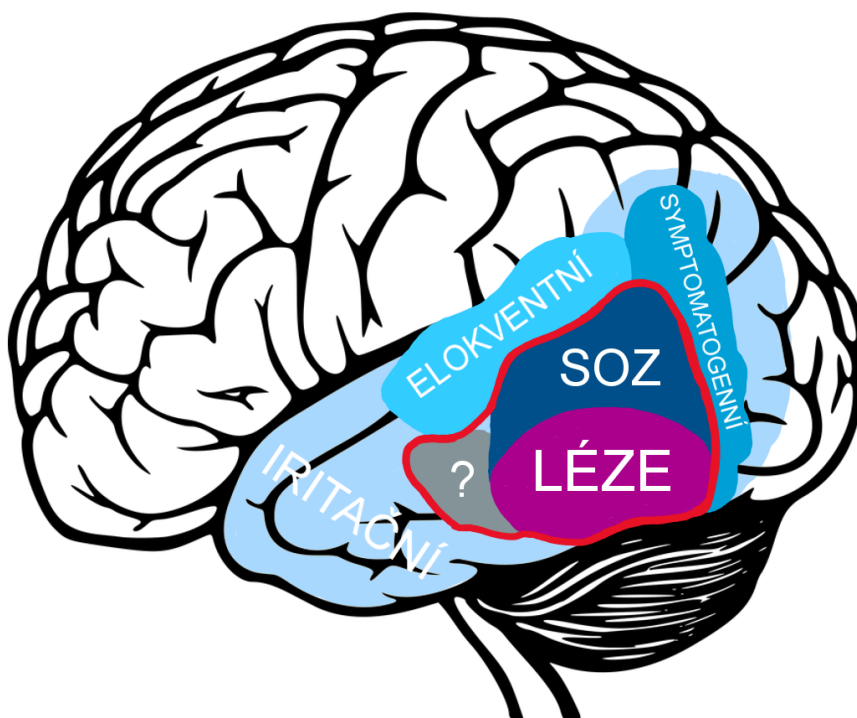
Obrázek 1.1. Schematické rozlišení jednotlivých typů FCD. Vlevo normální nález u zdravého mozku. U FCD se vrstvy kůry orientují vertikálně místo horizontálně. Převzato z [5].

1.1.2 Koncept funkčních zón mozku

Z hlediska epileptochirurgie lze rozdělit mozek do zón s různými funkčními významy. Jednotlivé oblasti nám pomáhají k ohraničení epileptogenní zóny, která je zodpovědná za epileptické záchvaty. Platí, že čím je větší překrytí mezi zónami, tím přesněji se dá epileptogenní zóna lokalizovat. Cílem dosažení bezzáchvatovosti u pacienta je tedy resekce nebo diskonekce této zóny. Podle [6] rozlišujeme sedm základních zón:

- **Epileptogenní zóna** je oblast nezbytná pro iniciaci záchvatů, její odstranění nebo odpojení je nezbytné k vymizení záchvatů. Nelze přesně určit hranice této zóny. Úspěšnost zákroku lze stanovit pouze na základě pooperačního sledování pacienta, tzn. pokud je bez záchvatů, byla zřejmě epileptogenní zóna součástí resekátu.

- **Iritační zóna** je zodpovědná za generování interiktálních výbojů. Ve většině případů přesahuje hranice epileptogenní zóny. Předpokládá se, že oblast iritační zóny, která vykazuje maximum výbojů má těsný vztah s epileptogenní zónou, zpravidla se nemusí pro úspěšný zákrok resekovat celá iritační zóna.
- **Zóna začátku záchvatů (SOZ)** vymezuje oblast, kde se podle EEG záznamu objevují první záchvatové změny. Při použití neinvazivního EEG lze detekovat začátek záchvatu pouze na úrovni regionální nebo hemisferální. Při použití iEEG závisí na rozložení intrakraniálních elektrod, ze kterých se záznam snímá a nelze se vyjádřit o zbylých částech mozku.
- **Epileptogenní léze** představuje část mozku, která pravděpodobně způsobuje epilepsii. Tato oblast je strukturálně odlišná od jiných částí mozku. Epileptogenní léze může být zjevná už na magnetické rezonanci, nebo ji lze určit až po operaci díky histopatologické analýze.
- **Zóna funkčního deficitu** je zodpovědná za neepileptickou interiktální dysfunkci. Vykazuje sníženou úroveň nebo výpadek určitých fyziologických funkcí v porovnání s jinými částmi mozku.
- **Symptomatogenní zóna** představuje oblast, jejíž aktivace produkuje počáteční iktální příznaky.
- **Elokventní kůra** tvoří část mozku přímo zodpovědnou za určitou významnou funkci jako je např. motorika, řeč. Při resekci je nežádoucí, aby se do této oblasti zasáhlo. Elokventní kůru lze spolehlivě detekovat pomocí přímé elektrické stimulace.



Obrázek 1.2. Grafické znázornění funkčních zón mozku. Červeně ohraničená je epileptogenní zóna. Převzato a upraveno z [7].

Rozsah resekce mozkové tkáně se určí na základě rozložení výše zmíněných zón a na umístění relevantní elokventní kůry. Před operací nelze přesně určit rozsah epileptogenní zóny, proto se při plánování resekce musí brát v úvahu dvě protichůdné tendence [1]:

1. Resekovat v co největším rozsahu, aby se odstranilo co nejvíce epileptogenní léze. Pacient by měl poté větší šanci na kvalitnější život bez záchvatů.
2. Resekovat v co nejmenším rozsahu, aby se neodstranila „zbytečně“ velká část elokventní kůry s ohledem na její fyziologické funkce.

Výsledná část mozku, která se odstraní je určitým kompromisem, který závisí na výsledcích jednotlivých vyšetření podstupovaných pacientem. Konsenzus je, že vždy by mělo proběhnout video-EEG monitorování se zachycením typických záchvatů, magnetická rezonance mozku a neuropsychologické vyšetření [1].

1.2 Elektroencefalografie

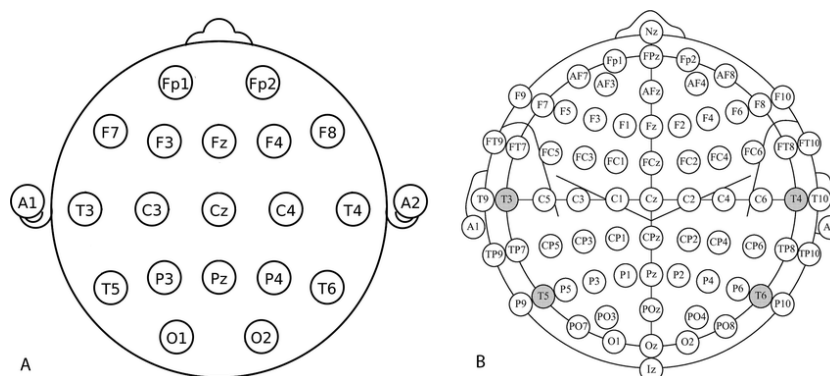
Elektroencefalografie představuje metodu měření elektrické aktivity mozku. EEG záznam ukazuje grafické zobrazení rozdílu potenciálů mezi „aktivní“ elektrodou, lokalizovanou v místě mozkové aktivity a „referenční“ elektrodou. Pro základní analýzu se používá skalpové EEG, naopak pro pacienty, kteří jsou zvažováni jako kandidáti na chirurgický zákrok se využívá intrakraniálního EEG. Výhoda měření intrakraniálního EEG spočívá, že signál se zaznamenává téměř bez biologických artefaktů, mezi které se řadí např. svalová kontrakce, pohyb očí [8].

1.2.1 10–20 systém

Představuje nejrozšířenější neinvazivní systém pro záznam elektrické aktivity mozku. Uvedený druh měření dává pouze základní přehled o aktivitě mozku, protože dochází k zeslabení elektrických potenciálů mozku, kvůli jejich průchodu přes lebku, kůži a vlasy [8]. Měření podle zmíněného systému představuje velké výhody – snadnou dostupnost, rychlost pořízení záznamu. Navíc rozložení elektrod je mezinárodně definováno, což umožňuje záznamy navzájem porovnávat. Uvedené důvody přispěly k rozšíření 10–20 systému.

1.2.2 HD-EEG

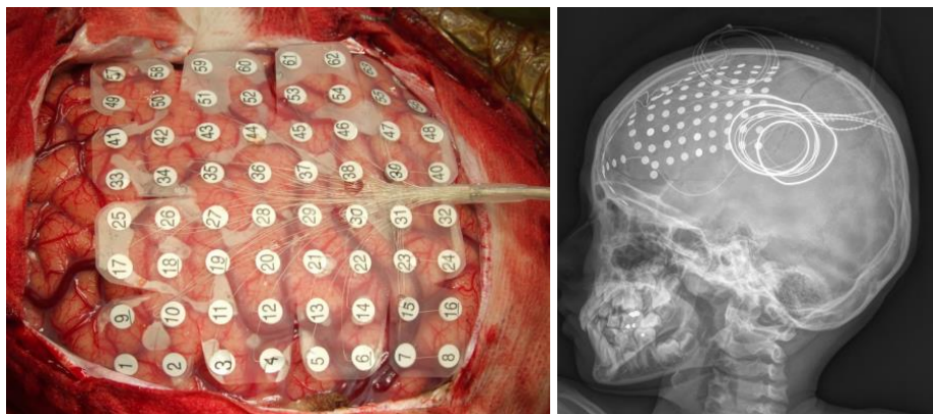
High-density EEG je rozšířený 10–20 systém, který obsahuje 128–256 elektrod. Oproti tomu 10–20 systém využívá pouze 21 elektrod. Vzhledem k použití většího množství elektrod poskytuje HD-EEG přesnější měření a používá se u pacientů, kteří jsou adepty na chirurgický zákrok. Podle mezinárodní definice jsou elektrody označeny čísly. Sudá čísla elektrod na pravé straně hlavy, lichá na levé, stejně je tomu u systému 10–20 [8].



Obrázek 1.3. Rozložení elektrod na (A) 10–20 systém, (B) 10.-10 *High-density* EEG. Převezato z [9].

1.2.3 Elektrokortikografie

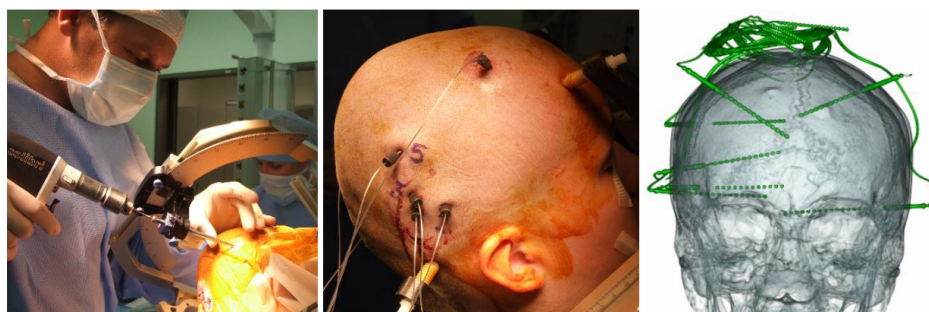
ECoG je metoda invazivního sledování aktivity mozku, která pomáhá určit epileptické zóny v mozku viz kapitola 1.1.2. Elektrody jsou rozmístěny do polí (*grids*) nebo do pásků (*strips*), které se pokládají na povrch mozku. ECoG nezasahuje do hlubších vrstev mozku. Hlavní uplatnění nachází především během operací [8].



Obrázek 1.4. Ukázka elektrokortikografie. Převzato z [10].

1.2.4 Stereoelektroencefalografie

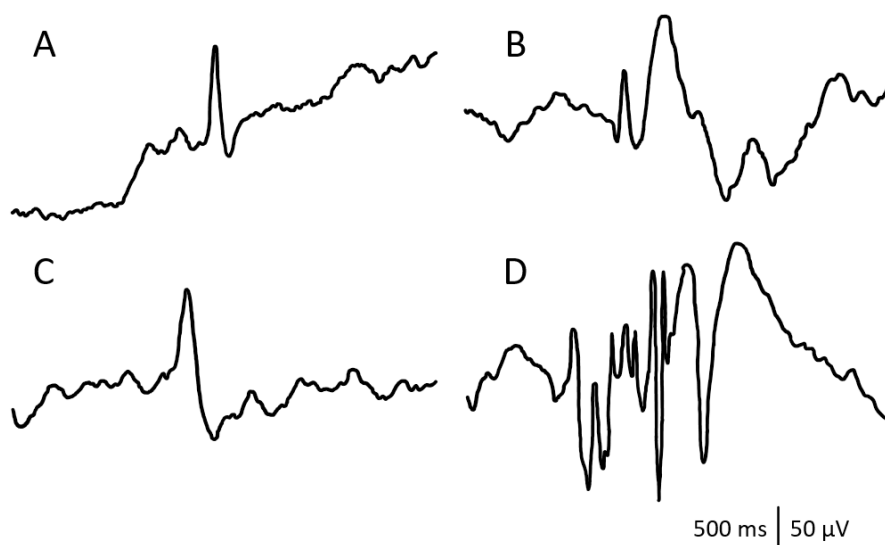
K měření pomocí SEEG se používají hloubkové elektrody sloužící zejména k lokalizaci epileptogenní zóny. Běžně se pacientovi, který je během operačního zákroku pod anestézií implantuje mezi 5 a 20 elektrodami. Na rozdíl od ECoG není nutná rozsáhlá kraniotomie pro zasunutí elektrod [8].



Obrázek 1.5. Ukázka hloubkových stereotakticky zaváděných elektrod. Převzato z [10].

1.3 Interiktální epileptiformní výboje

Interiktální epileptiformní výboje (IED) představují základní ukazatel epilepsie v EEG záznamech, které se vyskytují mezi záchvaty. IED označují celou skupinu tranzientů, které jsou na záznamech jasně zřetelné a vystupují z pozadí signálu. Zástupce rychlých tranzientů představuje *spike*, který má dobu trvání 25–70 ms, po kterém obvykle následuje pomalejší vlna s délkou trvání 200–400 ms. Spike se může vyskytovat jako *spike–vlna komplex*, *polyspike komplex* nebo *polyspike–vlna komplex*. Dalším zástupcem z této skupiny je *ostrá vlna* trvající po dobu 70–200 ms [11]. IED mají zastoupení



Obrázek 1.6. (A) spike, (B) spike–vlna komplex, (C) ostrá vlna, (D) polyspike–vlna komplex. Převzato a upraveno z [13].

v pásmu od 10 do 60 Hz [12]. Různé druhy interiktálních výbojů znázorňuje schéma na obrázku 1.6.

Dlouhodobé EEG záznamy, které se používají pro monitorování a lokalizaci epileptogenní zóny je obtížné a časově náročné pouze vizuálně analyzovat, proto vznikla celá řada automatických IED detektorů.

1.4 Vysokofrekvenční oscilace

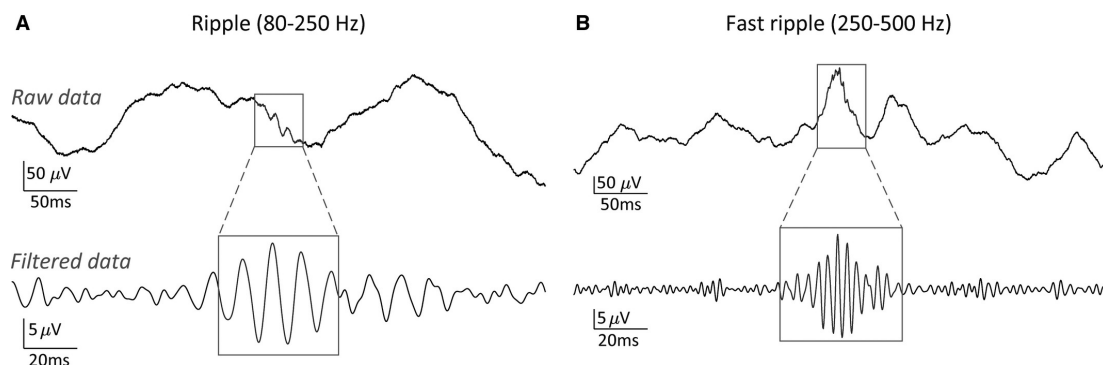
Vysokofrekvenční oscilace (HFO) představují skupinu epileptogenních biomarkerů, které mohou pomoci k lokalizaci epileptogenní zóny. EEG standardně rozdělujeme do několika pásem viz tabulka 1.2. Vysokofrekvenční oscilace jsou podtypem pásma gamma. Vyskytují se od 80 Hz výše, tato hranice, není přesně určena, stejně jako přesná definice HFO. Různé studie zabírající se problematikou HFO se v definici liší, proto je důležité si vždy zkontrolovat, jak HFO konkrétní autoři definovali [14].

Pásmo	Delta	Theta	Alfa	Beta	Gamma
Frekvence [Hz]	< 3,5	4–7,5	8–13	14–30	> 30

Tabulka 1.2. Přehled standardních EEG pásem. Převzato z [15].

Obecně přijímanou definici lze konstatovat takto: HFO jsou spontánní události s alespoň čtyřmi po sobě následujícími oscilacemi ve frekvenčním pásmu od 80 Hz do 500 Hz, které zřetelně vystupují z pozadí signálu. Konsenzus je, že HFO se dělí na další dva podtypy *ripples* s frekvencí od 80 Hz do 250 Hz a *fast ripples*, které se vyskytují ve frekvenčním pásmu od 250 Hz do 600 Hz. Obrázek 1.7 znázorňuje rozdíl mezi *ripples* a *fast ripples* [14].

Vysokofrekvenční oscilace se mohou vyskytovat na začátku záchvatů, během záchvatů, tak i mezi záchvaty. Nejčastěji se HFO vyskytují v epileptogenní zóně, zatímco spiky jsou během záchvatů více rozšířené a zasahují do dalších struktur mozku [16].



Obrázek 1.7. Grafické znázornění *ripples* a *fast ripples* na nefiltrovaném a filtrovaném signálu. HFO jsou vyznačeny v rámečcích. (A) *ripples*, (B) *fast ripples*, na nefiltrovaném signálu jsou těžko viditelné, ale při použití vhodného filtru zřetelně vystupují z pozadí signálu. Převzato z [17].

1.4.1 Fyziologické a patologické vysokofrekvenční oscilace

Vysokofrekvenční oscilace na EEG záznamu nutně neznamenají patologickou aktivitu. Fyziologické oscilace v pásmu gamma – 40–100 Hz jsou pravděpodobně součástí kortikálních funkcí jako je vidění, motorika a řeč. Například v hippocampu hrají fyziologické HFO (100–200 Hz) důležitou roli pro práci s pamětí [18].

Fyziologické a patologické HFO se liší také v morfologii. Fyziologické *ripples* mají delší dobu trvání, vyšší amplitudu a nižší frekvenci na rozdíl od patologických [19].

Podle [20] jsou *fast ripples* velmi vzácné. Zhruba 80 % *fast ripples* bylo naměřeno s frekvencí menší jak 310 Hz. Existuje předpoklad, že *fast ripples* lépe napomáhají k určení epileptogenní zóny.

Z hlediska buněčných mechanismů se gamma aktivita a fyziologické *ripples* liší ve způsobu vzniku epileptické vysokofrekvenční aktivity. Gamma aktivita vzniká ze sekvence synchronních inhibičních a excitačních postsynaptických potenciálů na membráně neuronů. Zatímco fyziologické *ripples* vznikají ze synchronních inhibičních postsynaptických potenciálů na membránách pyramidových buněk [14].

Rozdíly mezi fyziologickými a patologickými HFO není snadné určit. Studie se navzájem svými výsledky překrývají a není tak možné správně zohlednit závěry jednotlivých studií. Mezi možné důvody patří nedostatek dat u invazivního EEG, u kterého by byly elektrody umístěny ve zdravé části mozku, resp. u zdravých pacientů. Dále nejednotnost umístění a počet elektrod, na rozdíl od skalpového EEG [20].

1.4.2 Vysokofrekvenční oscilace v předoperačním vyšetření

Oblast mozku, kde se vyskytují HFO pomáhá k lokalizaci epileptogenní zóny, pro zpřesnění lokalizace je dobré rozdělit tuto zónu na dvě části, ve kterých se vyskytují *ripples* a *fast ripples*. Záleží, zda se pro měření EEG signálu použijí mikroelektrody nebo makroelektrody. Studie, ve kterých byly použity mikroelektrody se shodují, že *fast ripples* jsou specifické pro epileptogenní zónu. Při použití makroelektrod se zdá, že jak *ripples*, tak *fast ripples* souvisí s epileptogenní zónou. Z prostorového hlediska se jeví *ripples* jako více rozšířené po celém mozku, zatímco *fast ripples* jsou zaznamenány v malé části kortexu. To by mohlo vysvětlit rozdílné nálezy při použití různých elektrod [14].

Vysokofrekvenční oscilace v iritační zóně se mohou vyskytovat samostatně, ale spíše se nacházejí v blízkosti spiků. HFO v blízkosti spiků mají delší dobu trvání než HFO mimo spiky. Stále není jasné, jestli je vhodné rozlišovat mezi spikem s HFO nebo samostatnou HFO událostí mimo spike [14].

HFO také pomáhají k určení zóny počátku záchvatů, která se dá podle nich lokalizovat lépe než podle spiků. Podle [21] mají *fast ripples* více než 50% vliv na lokalizaci SOZ, po nich následují *ripples* a až pak samostatné spiky. Ovšem HFO, vyskytující se společně se spiky více korelují s nálezem SOZ, než samostatné spiky.

1.4.3 Metody detekce vysokofrekvenčních oscilací

Základní možností zjištění přítomnosti HFO je vizuální detekce. Problém lze spatřit v tom, že stále není ujasněná definice, jak vysokofrekvenční oscilace vypadá. Proto je vždy nutné definovat předem, jaký tranzient a s jakými vlastnostmi se má hledat. Vizuální detekce HFO vždy závisí na lidském faktoru.

Postup jedné z metodologií jak vizuálně hledat HFO [22]:

1. Přehrávat si EEG záznam synchronně na dvou monitorech, kde na jednom monitoru bude EEG signál s filtrem s horní propustí 80 Hz. Na druhém monitoru bude stejný signál, ale horní propust bude nastavena na 250 Hz. Nastavení hodnot filtru se samozřejmě může měnit podle toho, v jakém frekvenčním pásmu se vysokofrekvenční události hledají.
2. Označit jen události, které mají po sobě alespoň čtyři oscilace. Případně použít jinou definici. Vždy záleží, jak se HFO přesně určí.
3. Označit jako *ripples* takové události, které jsou viditelné pouze na monitoru, kde je horní propust nastavena na 80 Hz. Podobně na druhém monitoru označit *fast ripples* jako události, které jsou zřetelné na filtru s horní propustí 200 Hz.

Vizuální detekce je časově velmi náročná, vyžaduje určitou odbornost a především je subjektivní. Z toho důvodu se s rozvojem počítačové techniky přistupuje k automatickým detektorům HFO. Nyní stále neexistuje univerzální detektor, právě kvůli neúplné definici HFO. Pro každý projekt se musí vybrat vhodný detektor, optimalizovat jeho parametry a zhodnotit úspěšnost, případně vytvořit nový [17].

1.4.4 Vysokofrekvenční oscilace a elektroencefalografie

Za pomoci invazivního EEG lze dosáhnout lepších výsledků pro měření HFO, protože signál je bez fyziologických artefaktů. Záleží ale, do jakých konkrétních struktur mozku se elektrody zavedou. Pro dosažení nejlepšího výsledku je důležité předoperační neurologické vyšetření.

Dalším faktorem, který ovlivňuje výsledek měření představuje velikost použitých elektrod. Není stále jisté, jestli vysokofrekvenční oscilace naměřené pomocí mikroelektrod a makroelektrod představují stejný fenomén. Předpokládá se, ale že obě události souvisí s epileptogenní tkání.

HFO jsou obtížně detekovatelné pomocí skalpového EEG, ale lze zjistit jejich přítomnost, jak za pomoci klasického 10–20 systému, tak i HD-EEG. Podle [23] vykazuje měření pomocí HD-EEG větší četnost vysokofrekvenčních oscilací a lokalizace SOZ se shoduje s výsledky intrakraniálního EEG. Zatímco použití 10–20 EEG může chybně lokalizovat SOZ.

1.4.5 Souvislost mezi HFO a IED

Podle [8] existují tři různé vzory, kde se HFO společně se spiky vyskytují. 64 % HFO se vyskytovalo společně se spiky, na kterých se nacházejí nasuperponované HFO a zároveň byly viditelné i na nefiltrovaném signálu. 17 % HFO se také vyskytovalo společně se

spikem, ale na rozdíl od předešlého případu nebyly viditelné na nefiltrovaném signálu. Zbýlých 19 % se vyskytovalo nezávisle na pozici a času spiku.

Vysokofrekvenční oscilace reprezentují jiný neurofyzilogický mechanismus než *spiky*. Výskyt HFO je vyšší před začátkem záchvatu, zatímco spiky jsou více viditelné až po skončení záchvatu.

1.5 Cíle práce

Cílem práce je na předložených datech provést parametrizaci vysokofrekvenčních oscilací v EEG záznamech na pacientech, kteří trpí fokální kortikální dysplázií. Rozlišit pacienty na jednotlivé podtypy FCD podle kvantitativních a kvalitativních znaků vysokofrekvenčních oscilací. Zadáání mé práce:

1. Vizually prostudovat intrakraniální EEG záznamy pacientů s FCD a nalézt HFO v blízkosti intrakraniálních epileptiformních hrotů (spiků).
2. Automaticky detekovat HFO pomocí metodiky navržené v diplomové práci Ing. Doštála.
3. Statistické srovnání výskytu a kvality detekovaných HFO pro různé třídy FCD.

1.5.1 Hypotézy

Zde jsou vypsány hypotézy, jejichž ověření by mohlo pomoci k rozlišení mezi druhy fokální kortikální dysplázie I. a II. druhu. Hypotézy jsou separátně testovány na EEG záznamech, které byly nahrávány během bdění a během spánku pacienta. Výsledky těchto hypotéz jsou popsány v kapitole 5.

- Souvislost mezi počtem detekovaných interiktálních epileptiformních výbojů a typem FCD.
- Souvislost mezi počtem HFO aktivních kanálů a typem FCD.
- Souvislost mezi energií HFO a typem FCD.
- Souvislost mezi frekvenčním pásmem, kde se vyskytuje HFO a typem FCD.
- Souvislost mezi časovým výskytem HFO vůči spiku a typem FCD.
- Souvislost mezi maximální frekvencí frekvenčního obrazu spiku a typem FCD.
- Souvislost mezi třídou HFO (1 až 4), která je kontrolována vizuální detekcí a typem FCD.

Kapitola 2

Výběr dat

Všechny EEG záznamy, které používám pro analýzu byly získány z Fakultní nemocnice v Motole. Pacienti byli dlouhodobě monitorováni ve dne i v noci. Ze záznamů byly vybrány úseky, kde se nevyskytují epileptické záchvaty. Celkem se jednalo o 2 hodiny záznamu během bdění a 2 hodiny záznamu během spánku pacienta.

Kvůli velkému množství dat jsem pro každého pacienta vybral prvních 10 min záznamu během bdění a prvních 10 min během spánku. Získaná data jsem dále analyzoval. Ke každému záznamu existuje další dodatečný soubor, kde je popsáno přesné prostorové umístění elektrod v mozku. Navíc jsou zde informace o pravděpodobném umístění iritační zóny, zóny počátku záchvatů, případně informace o resekci, pokud k ní u pacienta došlo.

Pacienti jsou rozděleni do dvou skupin. První skupinu tvoří celkem devět pacientů, u kterých jsem předem znal, jakým typem fokální kortikální dysplázie trpí. Druhá skupina pacientů (celkem pět) sloužila jako testovací data, k určení typu FCD podle ukazatelů, které by mohly pomoci k rozlišení mezi FCD I a FCD II.

Označení pacienta	Vzorkovací frekvence [Hz]	Počet kanálů	Diagnóza
P179	2048	133	FCD I
P183	2048	134	FCD I
P188	2048	113	FCD I
P193	2048	137	FCD I
P222	2048	154	FCD I
P176	2048	95	FCD II
P186	2048	107	FCD II
P198	2048	130	FCD II
P209	2048	110	FCD II

Tabulka 2.1. Tabulka pacientů, u kterých byl dopředu známý jejich typ FCD.

Označení pacienta	Vzorkovací frekvence [Hz]	Počet kanálů	Diagnóza
P017	2048	113	?
P177	2048	124	?
1812938	2048	209	?
1855440	2048	160	?
1219229	2048	39	?

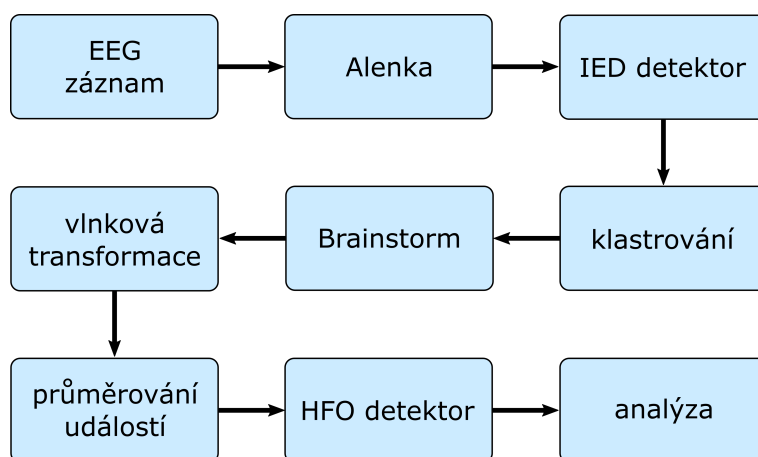
Tabulka 2.2. Tabulka pacientů, u kterých nebyl dopředu známý jejich typ FCD.

Kapitola 3

Metodika

3.1 Zpracování dat

EEG záznamy jsem nejprve vizuálně prozkoumal v softwaru Alenka, následně jsem na data použil již vytvořený spike detektor, dalším krokem byla práce v Brainstormu [24], tj. *open-source* Matlab aplikace, která slouží k pokročilé analýze mozkové aktivity. Dále jsem na škálogramy získané z Brainstormu použil HFO detektor, a poté data dále analyzoval. Detailněji je každý krok popsán v následujících kapitolách. Graficky je postup znázorněn na obrázku 3.1.



Obrázek 3.1. Digram práce s daty pro jednotlivého pacienta.

3.1.1 Prohlížeč EEG záznamů Alenka

Program Alenka vznikl na ČVUT FEL [25] a slouží k prohlížení a analýze EEG záznamů. V tomto programu jsem pro analýzu EEG signálu používal různé filtry, které mi pomáhaly s hledáním vysokofrekvenčních oscilací u pacientů, podle metodiky popsané v kapitole 1.4.3.

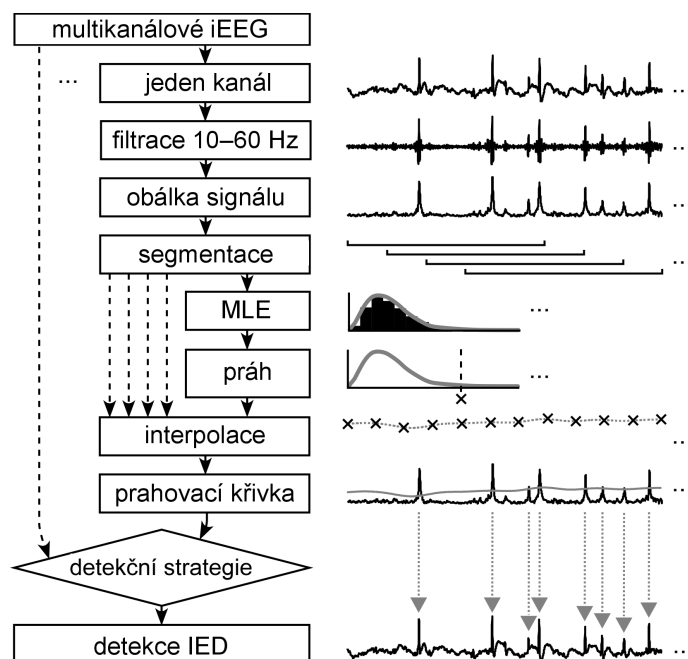
Výše uvedený software jsem využil zejména v první fázi, tj. „seznámení“ se s pacientem. Tento krok slouží ke zjištění, zda se u pacienta vyskytují nebo nevyskytují vysokofrekvenční oscilace, které by se daly detekovat vizuálně. Pokud se jedná o pacienta, který je HFO aktivní, tak v jakém frekvenčním pásmu se vysokofrekvenční oscilace zhruba vyskytují.

3.1.2 Detekce a klastrování IED

Hlavním úkolem mé práce je hledání vysokofrekvenčních oscilací v blízkosti interiktálních epileptiformních výbojů. Pro jejich nalezení byl použit spike detektor, který také vznikl na ČVUT FEL [10]. Algoritmus detektoru funguje ve stručnosti tak, že z multikanálového EEG se postupně vybere po jednom kanálu. Poté je použit *bandpass* filtr 10–60 Hz.

Následuje Hilbertova transformace signálu, která vytvoří obálku. Pokud je v obálce výrazná špička, pravděpodobně se v tomto místě vyskytuje IED. Pro každý úsek signálu se dále spočítá podle metody maximální věrohodnosti (MLE) nejlepší model obálky. Poté jsou hodnoty interpolovány, vytvoří se prahovací křivka a dochází k detekci interiktálních epileptiformních výbojů.

Nalezené IED se mohou vyskytovat ve stejný čas na více kanálech, toho se dá využít a podobné interiktální výboje se dají rozdělit do skupin. Detailněji je klastrovací algoritmus popsán v [10]. Do své analýzy jsem zahrnul vždy pro každého pacienta pouze první klastr, který obsahuje největší množství interiktálních epileptiformních výbojů.



Obrázek 3.2. Grafický popis algoritmu na detekování interiktálních epileptiformních výbojů. Převzato a upraveno z [12].

3.2 Analýza dat v aplikaci Brainstorm

Získané souřadnice spiků z detektoru posloužily společně s EEG záznamy jako vstupní data do Brainstormu. Tato aplikace slouží jako databázový systém pro správu pacientů a zároveň pro analýzu jejich elektrofyziologických signálů.

Kvůli velkému počtu souřadnic interiktálních epileptiformních výbojů, které se objevovaly v krátkých časových úsecích za sebou, jsem se rozhodl pro jejich redukci. Z toho důvodu, aby nevznikaly zbytečné překryvy na výsledném škálogramu. Bral jsem tedy v úvahu pouze události, které mezi sebou měly zpoždění alespoň jednu vteřinu. Pokud se vyskytlo více detekcí za sebou a nebyl mezi nimi vteřinový rozdíl, ponechal jsem pouze první událost a ostatní odstranil.

Dalším krokem je vytvoření škálogramů (*time-frequency* grafů) pro jednotlivé události přes všechny kanály. K tomu použiji zabudovanou funkci, která pomocí Morletovy vlnkové transformace vytvoří časově-frekvenční popis signálu.

Vysokofrekvenční oscilace vyhledávám pouze v pásmu 0–256 Hz a současně se musí vyskytovat v čase půl vteřiny před nebo po časové značce spiku, získané z detektoru interiktálních epileptiformních výbojů.

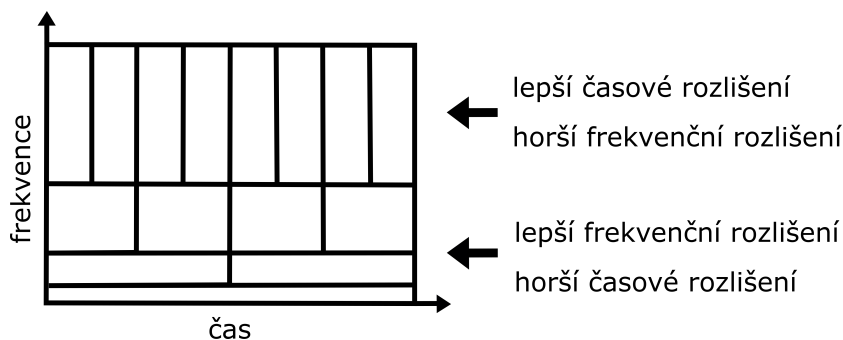
3.2.1 Vlnková Morletova transformace

Použití Morletovy vlnkové transformace je velmi rozšířené pro analýzu EEG signálu. Morletova transformace je definována jako sinusová vlna modulovaná Gaussovským oknem. Vychází se z „mateřské“ vlny, od které jsou pak odvozeny další „dceřinné“ vlny, které jsou posunuté a mají změněné měřítko. Spojitá vlnková transformace je definována následující rovnicí:

$$S(b, a) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \psi^* \left(\frac{t-b}{a} \right) dt$$

Kde $x(t)$ značí původní signál v čase t , $1/\sqrt{a}$ je normalizační koeficient, ψ^* značí komplexně sdruženou mateřskou vlnu, resp. její funkci. Parametr b slouží k „posunu“ vlny a parametr a pro změnu měřítka vlny [26].

Vlnkovou transformaci je možné, na rozdíl od Fourierovy transformace, použít na nestacionární signály. Výsledkem Morletovy vlnkové transformace je škálogram, u kterého se mění rozlišení v čase, i ve frekvenci. Pro nízké frekvence je frekvenční rozlišení vysoké, ale časové rozlišení nízké, naopak je tomu u vysokých frekvencí. Vizualní znázornění tohoto principu lze nalézt na obrázku 3.3.



Obrázek 3.3. Ukázka principu škálogramu. Převzato a upraveno z [27].

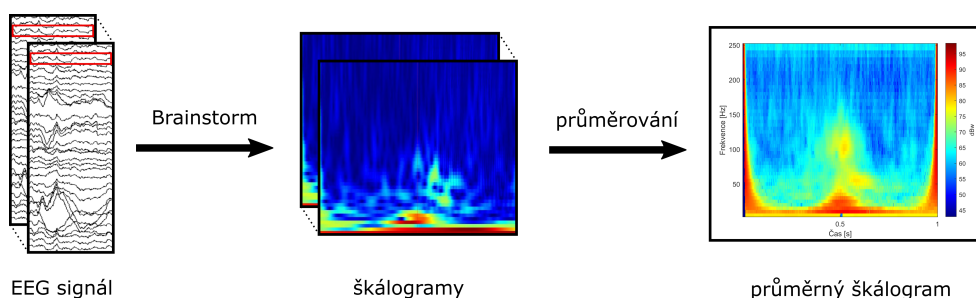
3.3 Detekování HFO a průměrování událostí

Pro zjištění přítomnosti HFO jsem využil algoritmu Ing. Dostála, který měl za úkol ve své diplomové práci z roku 2019 detekovat vysokofrekvenční oscilace. Algoritmus jsem upravil, aby byl schopen pracovat se signály získanými z intrakraniálního EEG, protože byl původně navržen pro analýzu signálů z *High Density EEG*.

3.3.1 Stručný popis algoritmu na detekci HFO

Získané škálogramy, což jsou komplexní matice obsahující informaci o fázi signálu, z aplikace Brainstorm slouží jako vstup do algoritmu. Následuje prahování matice, spočítá se druhá derivace pro každý sloupec (*bin*) ve škálogramu. Tímto se získá „binární maska“, která obsahuje stále velké množství šumu. Pro odstranění šumu se vytvoří kopie matice, která je o pár pixelů posunuta. Následným použitím logické funkce *AND* na původní a novou matici se vytvoří nová maska bez šumu.

Pro zjištění polohy HFO ve škálogramu není tato maska dostatečná. Pro zlepšení přesnosti se na každý sloupec masky použije kódování *Run Length Encoding* pro získání unikátních hodnot a počtu jejich výskytů. Tímto se vytvoří klastry, dále se použijí jen ty, které mají největší energii a jsou použity do finální masky, která obsahuje samotné HFO. Detailněji je algoritmus popsán v diplomové práci Ing. Dostála [22].



Obrázek 3.4. Proces získání průměrného škálogramu, od původního EEG signálu až po výsledný škálogram, který se použije na další analýzu.

3.3.2 Průměrování škálogramů

Z *time-frequency* grafů, u kterých bylo nalezeno HFO podle výše zmíněného detektoru, se vytvoří průměrný škálogram pro jednu událost vyskytující se na všech HFO aktivních kanálech. Pro lepší názornost je tento princip znázorněn na obrázku 3.4.

3.4 Analýza průměrovaných škálogramů

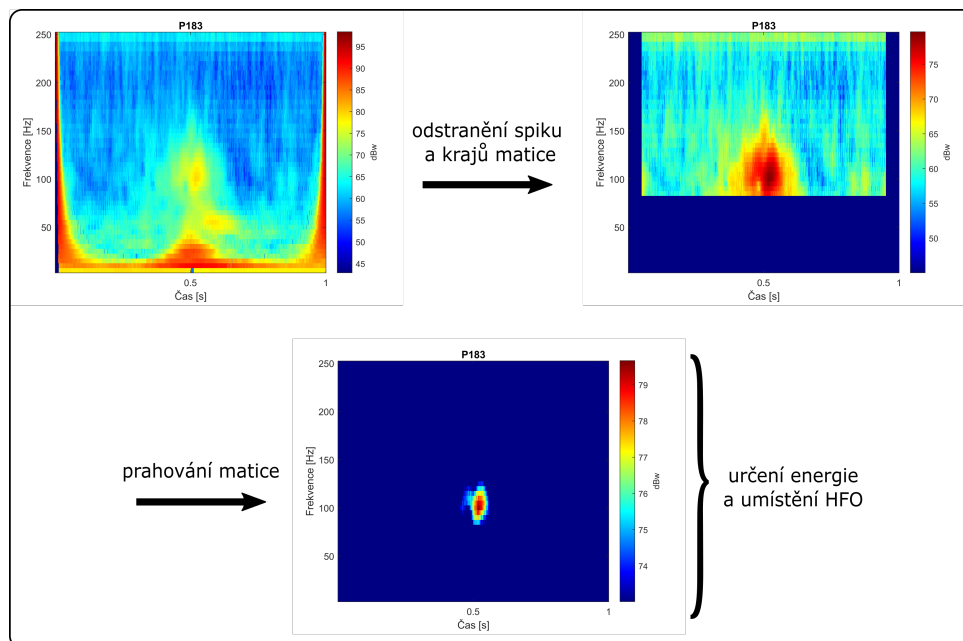
Na získaných zprůměrovaných škálogramech jsem ověřil přítomnost HFO podle svého detektoru, jehož nutnou součástí je vizuální kontrola. To z toho důvodu, abych do analýzy zahrnul skutečně jen *time-frequency* grafy, na kterých se pravděpodobně vyskytují vysokofrekvenční oscilace.

3.4.1 Popis zjištění přítomnosti HFO

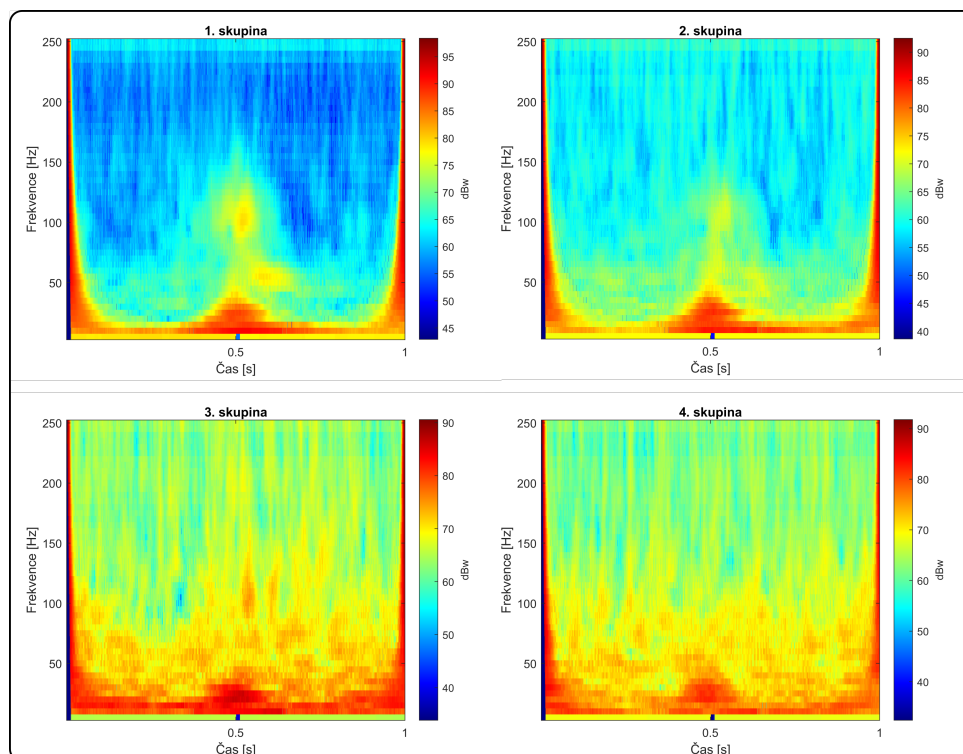
Nejprve jsem odstranil z komplexní matice spike, k tomu jsem využil dvou faktorů – maximální frekvence frekvenčního obrazu spiku a časového úseku, kde se vyskytuje. Pro zjištění maximální frekvence spiku jsem využil algoritmu, který je součástí HFO detektoru od Ing. Dostála. Dále jsem využil toho, že střed spiku se vyskytuje ve středu *time-frequency* grafu, kde celý graf má trvání 1 vteřinu. Bral jsem tedy v úvahu, že spike se vyskytuje v čase 0,44 s až 0,54 s. Poté jsem odstranil kraje komplexní matice, kvůli falešným detekcím, které by mohly vzniknout z důvodu, že vlnková transformace není spojitá.

Následovalo určení energetického prahu, po kterém zůstane HFO viditelné. Pro každého pacienta jsem určil práh na základě vizuální kontroly. Vždy jsem vybral u každého pacienta pouze HFO s největší energií a dále s ním pracoval. Následně jsem pomocí svého detektoru určil čas výskytu HFO vůči spiku – dříve, současně a později. Poté došlo k určení frekvenčního pásma, kde mělo HFO největší energii. Blíže je tento princip ilustrován na obrázku 3.5.

Protože není snadné určit, zda se jedná o HFO nebo pouze o artefakt, rozhodl jsem na základě vizuální analýzy rozdělit vysokofrekvenční oscilace do čtyř skupin. Do první skupiny jsem zařadil jednoznačné HFO, které se vyjímaly nad ostatními, do druhé HFO, které byly stále jasně zřetelné, ale nedosahovaly „kvality“ první skupiny. Třetí skupina obsahuje události, které stále spíše připomínaly HFO. V poslední skupině jsou zařazeny události, u kterých jsem si nebyl jistý, zda jsou skutečně vysokofrekvenčními oscilacemi, nebo je pouze připomínají. Na obrázku 3.6 jsou znázorněni typičtí zástupci z každé skupiny.



Obrázek 3.5. Ukázka detekce HFO. Na prvním grafu je vidět zřetelné HFO. Zde jsou dokonce dvě, jedno se vyskytuje současně se spikem a druhé po spiku. Pokud došlo k této situaci, vybral jsem pouze jedno HFO a to takové, které mělo větší energii, resp. bylo zřetelnější v *time-frequency* grafu. V druhém grafu dojde k odstranění spiku a krajů matice. Třetí graf znázorňuje vyselektované HFO po ručním prahování energie – v tomto kroku jsem na základě vizuální detekce určil, zda se jedná o HFO. Pokud se jednalo o HFO dále se určila energie, frekvenční pásmo a časový výskyt vůči spiku, kde se HFO objevilo.



Obrázek 3.6. Grafy jednotlivých skupin HFO. Seřazeno od nejzřetelnějších, až po méně zřetelné.

Kapitola 4

Statistická analýza dat

4.1 Data k analýze

Tabulky dat získaných z detektoru vysokofrekvenčních oscilací, která jsou dále statisticky testována, jsou kvůli svojí velikosti v příloze B.

4.2 Normalizace dat

Během měření pomocí stereoelektroencefalografie má v mozku pacient zasunuto několik elektrod, kde každá elektroda obsahuje kontakty pro měření elektrického potenciálu mozku. Při nahrávání nejsou všechny kontakty elektrod aktivní. Záleží vždy na předoperačním zhodnocení pacienta, kolik elektrod se použije a do jakých struktur mozku se umístí. Z toho důvodu se nahrané EEG záznamy musí pro účely mé analýzy nějakým vhodným způsobem normalizovat.

Tento faktor zohledňuji tak, že každý ukazatel popisující vysokofrekvenční oscilace nebo interiktální epileptiformní výboje vydělím počtem kontaktů elektrod, které byly umístěny v iritační zóně, případně v zóně počátku záchvatů.

4.3 Kruskalův-Wallisův test

Hypotézy byly testovány pomocí Kruskalova-Wallisova testu tj. neparametrická alternativa jednofaktorového ANOVA testu. Jedná se o neparametrický test, který nevyžaduje normalitu dat. Výše jmenovaný test slouží k porovnání více než dvou navzájem nezávislých souborů dat.

Nulová hypotéza je definována jako tvrzení, že *distribuční funkce, ze kterých pocházejí jednotlivé výběry, jsou shodné*. Pro dva soubory dat x_1 a x_2 , kde $F(\cdot)$ značí distribuční funkci, lze nulovou hypotézu matematicky zapsat jako:

$$H_0: F(x_1) = F(x_2)$$

Naopak alternativní hypotéza tvrdí, že *alespoň jedna distribuční funkce je odlišná od ostatních*. Matematický zápis:

$$H_A: F(x_1) \neq F(x_2)$$

Statistika H se vypočítá podle následujícího vzorce, tento test využívá pořadí hodnot, proto je nutné data nejprve seřadit.

$$H = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3(N+1)$$

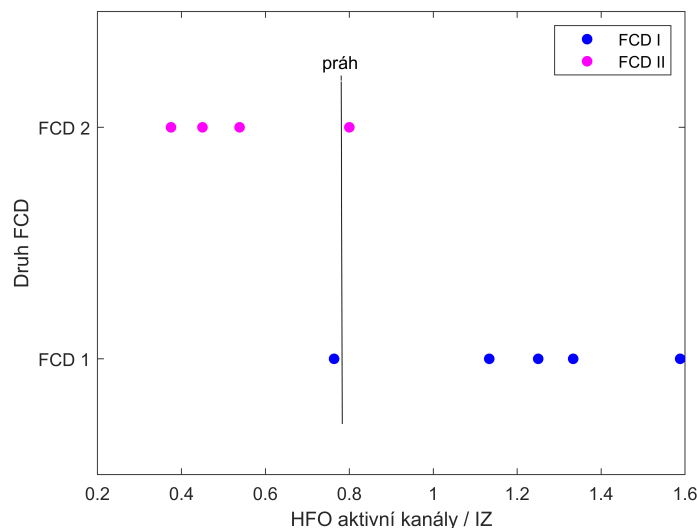
Ve vzorci N značí celkový počet hodnot napříč všemi skupinami ($i = 1, \dots, k$). R_i je součet pořadí a n_i vyjadřuje počet pozorování pro i -tou třídu [28].

Výsledkem je p -hodnota (signifikance), která značí nejmenší hladinu významnosti α , při které se zamítá nulová hypotéza. Standardně se volí hladina významnosti $\alpha = 0,05$ případně $\alpha = 0,01$.

4.4 Určení typu FCD

Na základě faktorů, které podle Kruskalova-Wallisova testu vycházejí jako statisticky významné jsem navořil prahy, podle kterých rozlišuji, zda pacient trpí FCD I nebo FCD II. Práh pro rozlišení jsem vypočítal jako aritmetický průměr mezi maximální hodnotou jednoho typu FCD a minimální hodnotou druhého typu FCD. Na grafu 4.1 ilustruji princip, podle kterého jsem postupoval u všech hypotéz, které nebyly zamítnuty.

Výše popsaný postup byl aplikován na pět „testovacích“ pacientů. Pokud došlo k situaci, že nějaký faktor vyšel stejně jako práh, tak jsem tento údaj nezahrnul do analýzy. Pro zlepšení přesnosti prahů jsem rozšířil první dataset o „testovací“ pacienty a prahy znovu přepočítal. V mé práci jsem nemohl přesnější rozhodovací úroveň otestovat, z důvodu, že jsem neměl k dispozici žádná další testovací data.



Obrázek 4.1. Ukázka principu nalezení prahu, který rozliší mezi FCD I a FCD II. Použit je konkrétní případ, kdy na ose x je počet HFO aktivních kanálů během spánku, které jsou normovány celkovým počtem kontaktů elektrod umístěných v iritační zóně. Zde je práh roven 0,78. Na grafu je vyznačen jako konstantní funkce $f(x) = 0,78$.

Kapitola 5

Výsledky

Kapitola je rozdělena na tři hlavní části, výsledky hypotéz pro oba datasety a určení pravděpodobného typu fokální kortikální dysplázie u „testovacích“ pacientů.

Každá hypotéza viz kapitola 1.5.1 je testována na souborech dat. U jednotlivých datasetů jsem zkoumal zvláště prvních 10 min EEG záznamů pořízených během bdění a spánku pacienta. První soubor dat obsahuje devět „trénovacích“ pacientů, u kterých byl dopředu znám jejich typ fokální kortikální dysplázie. Na tato data byl použit Kruskalův-Wallisův test, hladina významnosti α byla zvolena standardně 0,05. Statistické výsledky na prvním souboru devíti pacientů jsou popsány v kapitole 5.1.

Výsledky ze statistického testu sloužily k určení prahů, podle kterých byl následně určen pravděpodobný typ FCD u „testovacích“ pacientů. Po zhodnocení s jakou pravděpodobností daný pacient trpí buď FCD I nebo FCD II, mi byly správné výsledky odhaleny vedoucím mé práce. Přesný typ fokální kortikální dysplázie se určil z histologického vyšetření resekátu mozku. Pokud resekce neproběhla, typ FCD se určil z klinického hodnocení. Srovnání výsledků na základě statistické analýzy a klinických výsledků je popsáno v 5.3.

Zjištěné klinické výsledky konkrétního typu FCD u „testovacích“ pacientů byly následně zahrnuty do druhého datasetu. Druhý soubor dat se skládá ze stejných pacientů jako první dataset, ale navíc je rozšířený o dalších pět „testovacích“ pacientů. Na celkem 14 pacientech jsem znovu otestoval všechny hypotézy a přepočítal prahy, které by pomohly rozlišit mezi FCD I a FCD II. Výsledky Kruskalova-Wallisova testu na druhém datasetu jsou popsány v 5.4.

5.1 Výsledky hypotéz pro první dataset (9 pacientů)

V následujících bodech jsou rozebrány detailně jednotlivé výsledky hypotéz. Kapitola 5.1.1 obsahuje hypotézy, které byly potvrzeny alespoň v jednom případě, vždy záleželo jestli jsou data získána během bdění nebo spánku, případně jakým způsobem byla normována. Hypotézy jsou testovány na prvním datasetu, který obsahuje celkem devět pacientů. Seznam pacientů a další informace o nich jsou popsány v tabulce 2.1. Celkové shrnutí způsobu normování dat a výsledky hypotéz jsou popsány v tabulce 5.2. Ke každé hypotéze, která nebyla zamítnuta je přiřazen boxplot, včetně výsledku p -hodnoty.

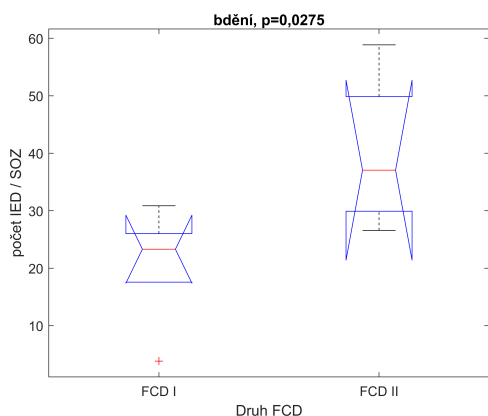
5.1.1 Potvrzené hypotézy

Souvislost mezi počtem detekovaných IED a typem FCD.

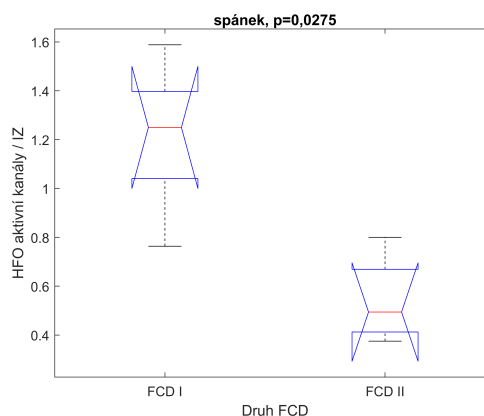
Počet detekovaných intrakraniálních epileptiformních výbojů vyšel jako statisticky významný pouze u dat, která byla pořízena během bdění pacienta. Záznamy byly normovány celkovým počtem kontaktů elektrod umístěných v zóně počátku záchvatů. U záznamů pořízených během spánku byla naopak hypotéza zamítnuta.

Souvislost mezi počtem HFO aktivních kanálů a typem FCD.

Potvrdilo se, že počet HFO aktivních kanálů, které jsou aktivní během spánku, koreluje s druhem FCD. Toto tvrzení se naopak nepotvrdilo u HFO aktivních kanálů během doby, ve které byl pacient vzhůru. EEG záznamy získané během spánku jsou normovány pomocí celkového počtu elektrod umístěných v iritační zóně. Data normovaná vůči počtu elektrod umístěných v zóně počátku záchvatů nevedla k výsledkům, pomocí kterých by šlo rozlišit typ FCD.



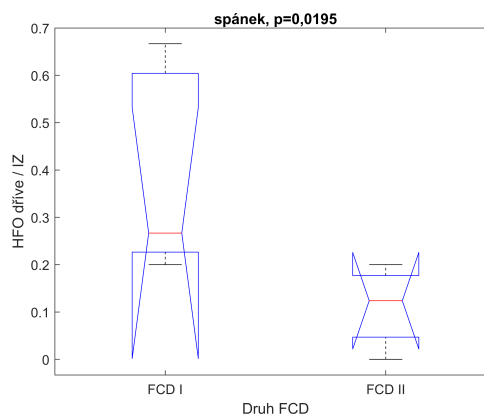
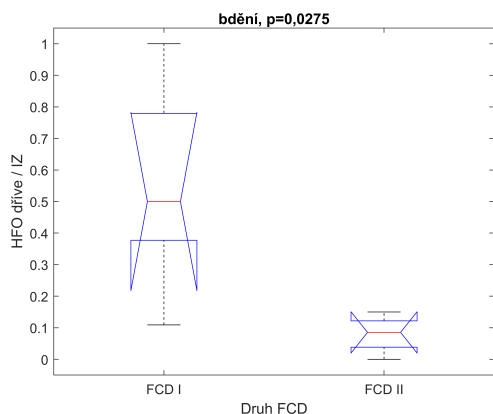
Obrázek 5.1. Výsledky Kruskalova-Wallisova testu pro počet IED, které byly získány během bdění pacienta a normovány počtem kontaktů elektrod umístěných v SOZ.



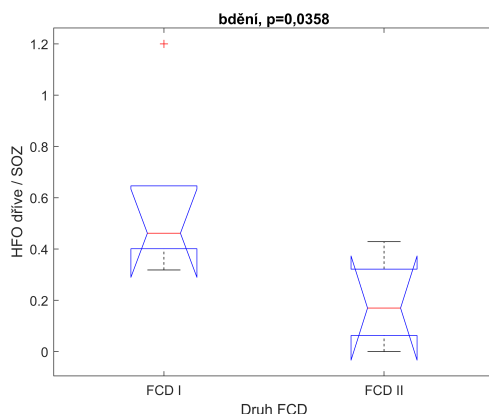
Obrázek 5.2. Boxplot pro HFO aktivní kanály (během spánku) vztahované vůči celkovému počtu kontaktů elektrod umístěných v IZ.

Souvislost mezi časovým výskytem HFO vůči spiku a typem FCD.

Výskyt HFO jsem zohledňoval ve třech případech – před, současně nebo po interiktálním výboji. Pokud jsem využil normalizace pomocí počtu kontaktů elektrod umístěných v iritační zóně, hypotéza se potvrdila na obou typech dat – během bdění i spánku. K dalšímu normování EEG záznamů byl použit celkový počet kontaktů elektrod umístěných v SOZ. V tomto případě vyšla závislost pouze na datech pořízených během doby, při které byl pacient vzhůru.



Obrázek 5.3. Výsledek statistického testu, kde se HFO vyskytuje dříve než spike během doby, co je pacient vzhůru. Výsledky jsou normovány celkovým počtem elektrod umístěných v IZ. Na grafu vlevo jsou výsledky testu během bdění, vpravo během spánku pacienta.



Obrázek 5.4. Boxplot pro ilustraci závislosti HFO na druhu FCD pro případ, kdy bylo HFO zaznamenáno dříve než spike. Zde je počet výskytů normován pomocí kontaktů elektrod, které byly umístěny v SOZ.

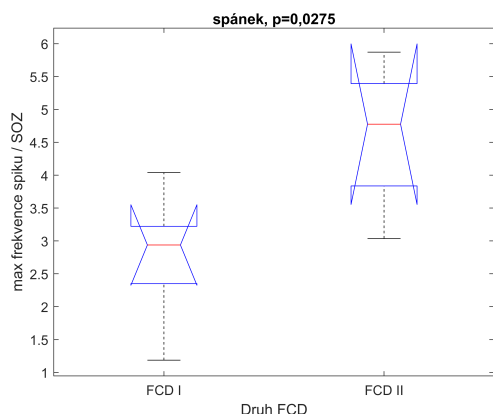
■ Souvislost mezi maximálními frekvencemi frekvenčního obrazu spiku a typem FCD.

Vzájemná závislost se potvrdila pouze u dat, která jsou normována vůči celkovému počtu elektrod umístěných v SOZ a jsou získána pouze během spánku.

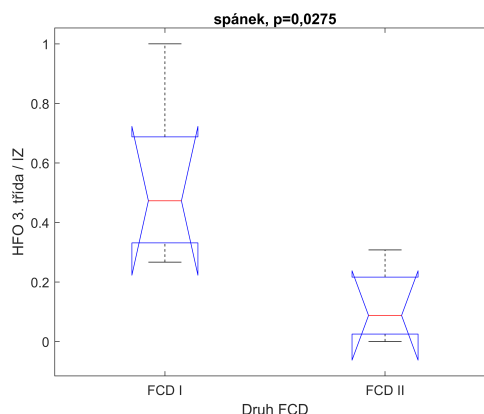
■ Souvislost mezi třídou HFO (1 až 4), která je kontrolována vizuální detekcí a typem FCD.

Vysokofrekvenční oscilace jsem rozdělil do čtyř skupin. První skupina značí jednoznačné HFO, druhá skupina jasně zřetelné vysokofrekvenční události. Do třetí skupiny jsem zařadil události, které stále spíše připomínají HFO. Poslední skupinu tvoří HFO, u kterých jsem si nebyl jistý, zda se stále ještě jedná o HFO, nebo je na grafu viditelný pouze filtrační artefakt.

Korelace s typem fokální kortikální dysplázie se potvrdila pouze u třetí skupiny tvořené záznamy pořízenými během spánku. Data jsou normována vůči počtu elektrod umístěných v iritační zóně. U zbylých tříd nelze tohoto faktoru pro rozlišení využít, pokud je zvolena hladina významnosti $\alpha = 0,05$.



Obrázek 5.5. Graf závislosti maximální frekvence spiku v Hz. Hypotéza se potvrdila pouze u dat získaných během spánku. Normována byla celkovým počtem kontaktů elektrod umístěných v SOZ.



Obrázek 5.6. Tento graf ukazuje, že statisticky významná pro rozlišení typu FCD jsou pouze HFO, které jsem zařadil do třetí třídy. Data jsou vztažena vůči elektrodám, které byly umístěny v IZ.

5.1.2 Zamítnuté hypotézy

Následující hypotézy nebyly potvrzeny s více než 95% pravděpodobností a to jak na EEG záznamech získaných během bdění, tak během spánku pacienta.

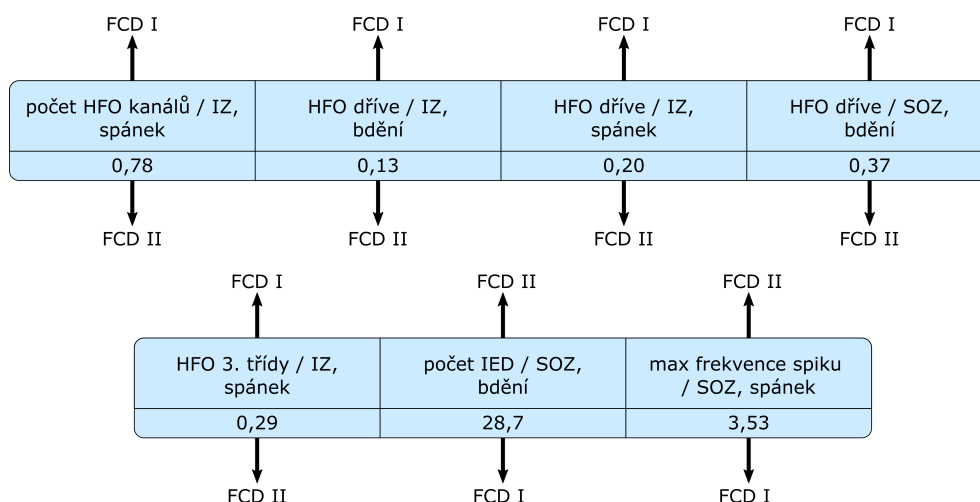
■ Souvislost mezi energií HFO a typem FCD.

■ Souvislost mezi frekvenčním pásmem, kde se vyskytuje HFO a typem FCD.

5.2 Prahy prvního datasetu

Na základě výsledků hypotéz získaných pomocí Kruskalova-Wallisova testu jsem vypočítal prahy, podle kterých byl následně určen pravděpodobný typ fokální kortikální dysplázie. Postup pro výpočet prahů je popsán v kapitole 4.4.

Vizuálně jsem prahy znázornil na obrázku 5.7. Prahy byly získány z datasetu, který obsahuje devět pacientů. Pět z nich trpí FCD I a zbylí čtyři FCD II.



Obrázek 5.7. V jednotlivých rámečcích jsou vyznačeny faktory, podle kterých se určuje typ FCD. Ve spodní části rámečku jsou číselně zapsány prahy. Šipka nahoru a dolů určuje směr prahu, podle kterého se rozhodne pro konkrétní typ FCD.

5.3 Určení typu FCD pro „testovací“ pacienty

Pro všech sedm hypotéz, u kterých vyšla statistická signifikance $p < 0,05$ byly vypočítány rozhodovací úrovně. Na základě zjištěných prahů a principu ilustrovaném na obrázku 5.7 jsem určil pravděpodobný typ FCD. Výsledky, které ukazují, zda pacient trpí FCD I nebo FCD II jsou uvedeny v tabulce 5.1. Dále je v tabulce uvedena pravděpodobnost výsledku pro konkrétní typ fokální kortikální dysplázie.

K dispozici jsem měl pět testovacích vzorků. Správně byly určeny čtyři z nich. Z porovnání pravděpodobných a klinických výsledků vyplývá, že k chybnému určení došlo pouze u jednoho pacienta. Konkrétně pacienta 1855440. Přestože u něj pět faktorů odpovídalo FCD I a pouze dva FCD II, tak ve skutečnosti trpí pacient FCD typu II. U tohoto pacienta nebyla provedena resekce mozku, z toho důvodu typ fokální kortikální dysplázie není určen z histologické analýzy resekátu mozku, ale z klinického hodnocení.

Označení pacienta	počet FCD I	počet FCD II	statistický výsledek	pravděpodobnost [%]	klinický výsledek
P017	0	7	FCD II	100	FCD II
P177	4	3	FCD I	57,1	FCD I
1812938	6	1	FCD I	85,7	FCD I
1855440	5	2	FCD I	71,4	FCD II
1219229	2	4	FCD II	66,7	FCD II

Tabulka 5.1. Výsledky typu FCD pro konkrétní pacienty. Ve sloupci „statistický výsledek“ je typ FCD, který byl spočítán na základě výsledků hypotéz. V posledním sloupci je uveden skutečný typ FCD, který byl zjištěný buď z histologie resekátu mozku, případně z klinického hodnocení pacienta. Výsledky pomocí statistické analýzy a klinického výsledku neodpovídají pouze u pacienta 1855440. Typ FCD jsem u pacienta 1219229 určil pouze na základě 6 faktorů. Jeden práh u něj vycházel jako hraniční, proto nebyl do analýzy zahrnut.

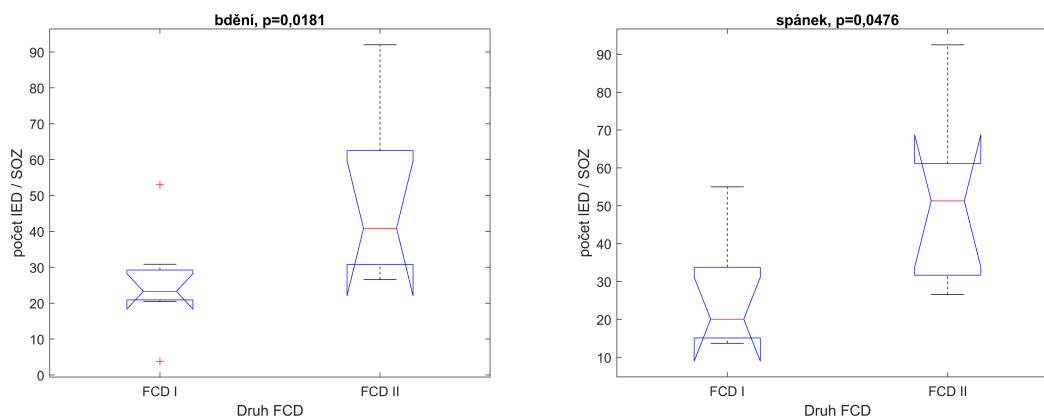
5.4 Výsledky hypotéz pro druhý dataset (14 pacientů)

Druhý soubor dat je tvořen pacienty z prvního datasetu a navíc je zde přidáno pět „testovacích“ pacientů. Na zmíněném souboru dat jsem znovu otestoval pomocí Kruskalova-Wallisova testu všech sedm hypotéz, které jsou v následujících bodech jednotlivě rozebrány. Stejně jako u prvního souboru dat je ke každé hypotéze, která nebyla zamítnuta, přiřazen boxplot pro lepší vizualizaci výsledků.

5.4.1 Potvrzené hypotézy

Souvislost mezi počtem detekovaných IED a typem FCD.

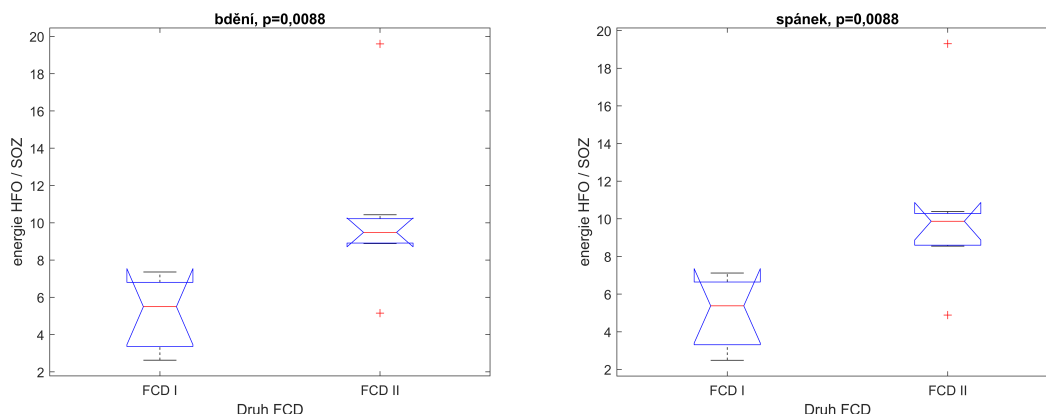
Výsledky Kruskalova-Wallisova testu na EEG, které byly pořízeny během spánku i bdění a normovány pomocí celkového počtu kontaktů elektrod umístěných v SOZ, vyšly jako statisticky významné. Graficky znázorněno na boxplotech níže.



Obrázek 5.8. Boxplot pro počet IED vztážené vůči celkovému počtu kontaktů elektrod umístěných v SOZ. Vlevo výsledek pro záznamy, kdy byl pacient vzhůru. Vpravo výsledek pro záznamy, kdy pacient spal.

Souvislost mezi energií HFO a typem FCD.

Pokud se data normovala pomocí celkového počtu kontaktů elektrod umístěných v IZ, tak získané výsledky nebyly příznivé. Naopak, pokud se data vztáhla vůči

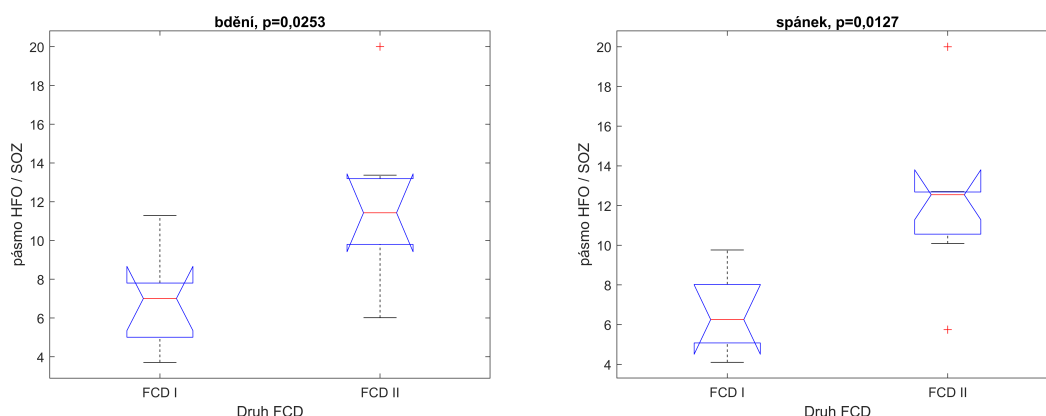


Obrázek 5.9. Výsledky Kruskalova-Wallisova testu pro závislost maximální energie na typu FCD. Data jsou normována pomocí celkového počtu elektrod umístěných v SOZ. Na levém grafu výsledek pro bdění, na pravém pro spánek.

celkovému počtu elektrod umístěných v SOZ, tak hypotézy vyšly s více než 95% pravděpodobností u záznamů získaných během bdění i spánku.

Souvislost mezi frekvenčním pásmem, kde se vyskytuje HFO a typem FCD.

Zde se také potvrdila korelace mezi EEG záznamy pořízenými během doby, kdy byl pacient vzhůru i spal. Data byla normována pomocí počtu kontaktů elektrod umístěných v SOZ.



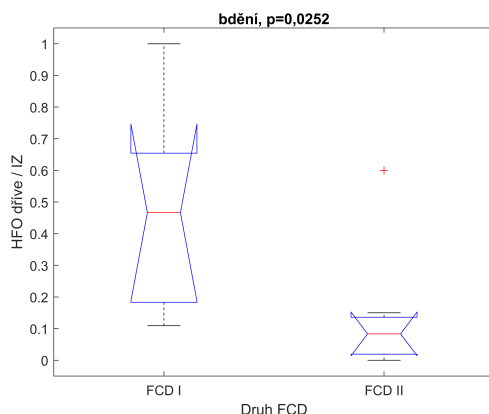
Obrázek 5.10. Grafy ukazují korelaci mezi frekvenčním pásmem, kde má HFO největší energii, a typem FCD. Levý graf je výsledkem pro záznamy pořízené během bdění pacienta a pravý během spánku.

Souvislost mezi časovým výskytem HFO vůči spiku a typem FCD.

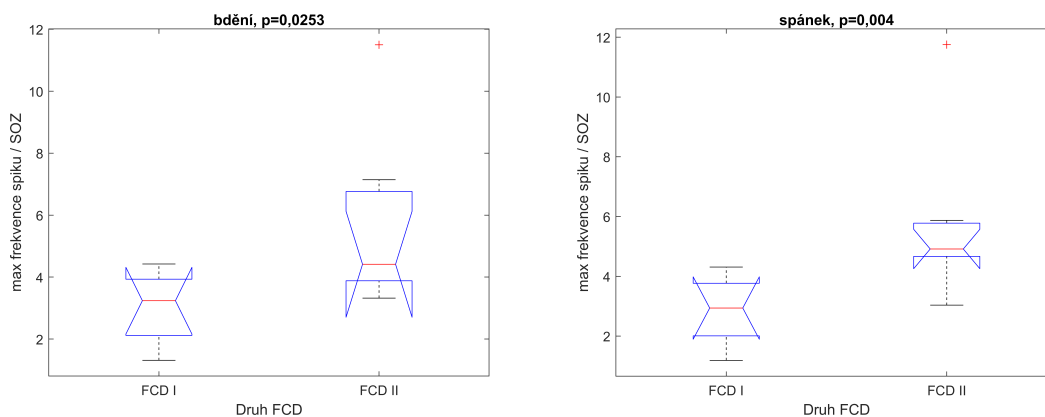
Tato závislost se potvrdila jak na prvním souboru devíti pacientů, tak na druhém souboru. Hypotéza nebyla zamítnuta pro data, která byla získána během dne. K normování dat došlo pomocí počtu kontaktů elektrod umístěných v iritační zóně.

Souvislost mezi maximální frekvencí frekvenčního obrazu spiku a typem FCD.

Pokud jsem normoval data pomocí celkového počtu kontaktů umístěných v SOZ, vyšla hypotéza kladně pro data získaná během bdění i spánku. Výsledky Kruskalova-Wallisova testu na záznamech, které byly získány během doby, kdy pacient spal, vycházejí se statistickou signifikancí $p < 0,05$ i na prvním datasetu.



Obrázek 5.11. Statisticky významný se prokázal výskyt HFO před spikem a to pouze na datech pořízených během dne. Normováno pomocí celkového počtu kontaktů elektrod umístěných v IZ.



Obrázek 5.12. Závislost maximální frekvence spiků v Hz a typu FCD se ukázala jako statisticky významná na datech pořízených jak během bdění, tak během spánku. Záznamy jsou vztaženy vůči celkovému počtu kontaktů umístěných v SOZ.

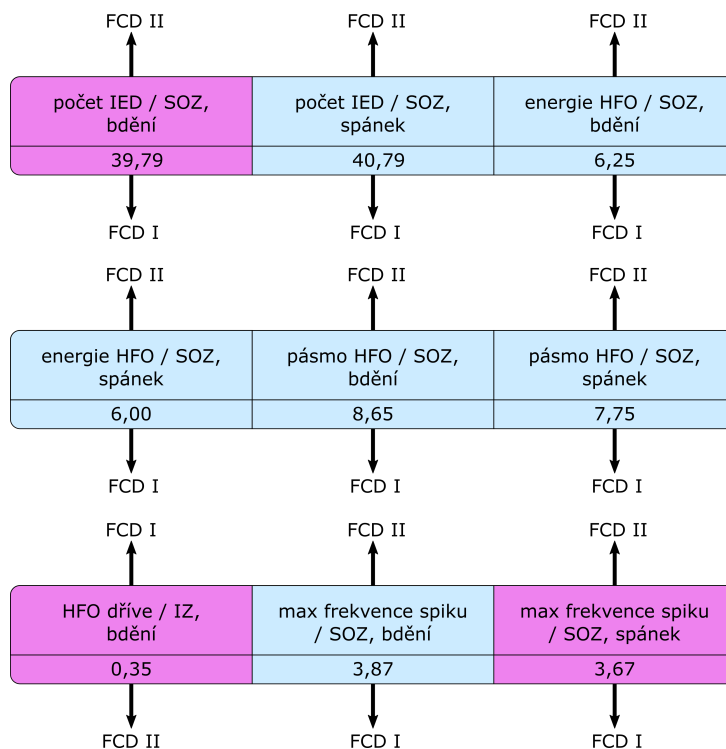
5.4.2 Zamítnuté hypotézy

- Souvislost mezi počtem HFO aktivních kanálů a typem FCD.
- Souvislost mezi třídou HFO (1 až 4), která je kontrolována vizuální detekcí a typem FCD.

Korelace mezi HFO 3. třídy a určením typu fokální kortikální dysplázie vyšla s více než 95% pravděpodobností pouze u prvního datasetu. U druhého se nepotvrdila žádná závislost mezi časovým výskytem HFO vůči spikům a typem FCD.

5.5 Prahy druhého datasetu

Prahy byly vypočteny podle stejné metody, kterou jsem použil na první dataset, popsána je v kapitole 4.4. Druhý dataset obsahuje celkem 14 pacientů. Poměr pacientů, kteří trpí FCD I a FCD II je 7:7. Graficky jsou prahey znázorněny na obrázku 5.13.



Obrázek 5.13. V rámečcích jsou vyznačeny faktory, podle kterých se určuje typ FCD. Ve druhém řádku rámečku jsou vypsány číselné prahy. Šipka určuje směr prahu. Fialovou barvou jsou vyznačeny faktory, které se potvrdily jak u prvního, tak u druhého datasetu. Modrá značí faktory, které se potvrdily pouze u druhého datasetu.

5.6 Souhrnné tabulky výsledků hypotéz pro oba datasety

První tabulka 5.2 shrnuje výsledky hypotéz, které se potvrdily na obou datasetech – první (9 pacientů), druhý (9 + 5 pacientů). Index za symbolem \checkmark ukazuje, jestli se jednalo o první nebo druhý dataset.

Druhá tabulka 5.3 popisuje výsledné p -hodnoty, které byly vypočteny pomocí Kruskalova-Wallisova testu. V tabulce jsou vyznačeny černou barvou hypotézy, které se potvrdily s více než 95% pravděpodobností. Fialovou barvou značím statistické signifikance, jejichž hodnota není menší jak 0,05. Tyto hodnoty slouží pouze pro porovnání výsledků vždy buď s prvním nebo druhým datasetem. U druhého datasetu se následující hypotézy potvrdily s více než 99% pravděpodobností.

- Souvislost mezi energií HFO a typem FCD.
- Souvislost mezi maximálními frekvencí frekvenčního obrazu spíku a typem FCD.

Řádky tabulek ve zkratce popisují hypotézu, která byla testována. Sloupce tabulky označují, jestli jsou data normována pomocí celkového počtu kontaktů elektrod umístěných v iritační zóně, nebo zóně počátku záchvatů. Dále jsou sloupce rozděleny na záznamy získané během bdění a během spánku.

Na prvním datasetu se potvrdilo celkem sedm hypotéz, na druhém devět. Celkem tři hypotézy se potvrdily na obou datasetech.

		IZ		SOZ	
		bdění	spánek	bdění	spánek
Počet IED				✓ ₁ ✓ ₂	✓ ₂
Počet HFO aktivních kanálů			✓ ₁		
Energie HFO				✓ ₂	✓ ₂
Frekvenční pásmo				✓ ₂	✓ ₂
Výskyt HFO	dříve	✓ ₁ ✓ ₂	✓ ₁	✓ ₁	
	současně				
	později				
Max. frekvence spíku				✓ ₂	✓ ₁ ✓ ₂
Třída HFO	1				
	2				
	3		✓ ₁		
	4				

Tabulka 5.2. Souhrnná tabulka pro oba soubory dat pacientů. Popisuje korelaci mezi faktorem popisujícím HFO a typem FCD. V tabulce jsou symbolem ✓ vyznačena pouze pole, kde se souvislost potvrdila s vyšší než 95% pravděpodobností.

		IZ		SOZ	
		bdění	spánek	bdění	spánek
Počet IED	1. dataset			0,0275	0,05
	2. dataset			0,0181	0,0476
Počet HFO aktivních kanálů	1. dataset		0,0275		
	2. dataset		0,1417		
Energie HFO	1. dataset			0,0864	0,0864
	2. dataset			0,0088	0,0088
Frekvenční pásmo	1. dataset			0,2207	0,1416
	2. dataset			0,0253	0,0127
HFO dříve než spíku	1. dataset	0,0275	0,0195	0,0358	
	2. dataset	0,0252	0,0832	0,0724	
Max. frekvence spíku	1. dataset			0,1416	0,0275
	2. dataset			0,0253	0,004
HFO 3. třídy	1. dataset		0,0275		
	2. dataset		0,1417		

Tabulka 5.3. Souhrnná tabulka výsledků p -hodnot pro oba datasety. Černou barvou jsou vyznačeny p -hodnoty, které jsou menší jak 0,05. Fialovou jsou vypsány statistické signifikance pro porovnání s druhým datasetem.

Kapitola 6

Diskuze

Tématem bakalářské práce byla parametrizace vysokofrekvenčních oscilací v intrakraniálních EEG záznamech. K analýze sloužily dva soubory dat, na kterých byly otestovány hypotézy. Na základě jejich výsledků lze rozlišit mezi fokální kortikální dysplázií prvního a druhého druhu.

Pacienti byli rozděleni do dvou skupin. První skupina 9 pacientů sloužila jako „trénovací“ množina k otestování hypotéz. Hypotézy, které se potvrdily s více než 95% pravděpodobností sloužily k následnému získání prahů, podle kterých se určil pravděpodobný typ FCD u pěti „testovacích“ pacientů.

Druhý dataset vznikl přidáním 5 pacientů z „testovací“ množiny k prvnímu datasetu. Znovu došlo pomocí Kruskalova-Wallisova testu k otestování všech hypotéz a zpřesnění prahů pro rozlišení typu FCD. Bohužel jsem neměl k dispozici žádná další testovací data, na kterých bych mohl nové prahy otestovat.

Prvním krokem mé práce bylo vizuálně prozkoumat EEG záznamy jednotlivých pacientů v softwaru Alenka. Zde jsem získal představu, na kolika kanálech se zhruba vyskytují vysokofrekvenční oscilace a jejich frekvenční rozsah. Druhý krok spočíval v nalezení spiků pomocí IED detektoru a jejich následném rozdělení do klastrů podle podobnosti.

Posledním krokem v předzpracování dat byl výpočet komplexních matic v aplikaci Brainstorm. Zde proběhla vlnková transformace na částech signálu v blízkosti interiktálních epileptiformních signálů.

Poté následovala automatická detekce na průměrovaných škálogramech podle algoritmu, který vytvořil Ing. Dostál ve své diplomové práci [22]. Algoritmus jsem upravil, aby byl kompatibilní se záznamy z intrakraniálního EEG, původně byl stavěn na data získána z HD-EEG.

Po automatické detekci HFO, kde vznikly průměrované *time-frequency* grafy jsem pomocí svého detektoru ověřil, zda jsou vysokofrekvenční oscilace na grafu skutečně přítomny. U druhého detektoru byla nutná na rozdíl od předchozího vizuální kontrola.

Během práce jsem narazil na problém, že není snadné v některých případech rozhodnout, zda se ještě jedná o vysokofrekvenční oscilace. Rozhodl jsem se na základě vizuální analýzy k rozdělení HFO do čtyř skupin. Skupiny jsou seřazeny podle zřetelnosti, od nejvíce zřetelných HFO až po události, u kterých jsem si nebyl jistý, zda se ještě jedná o HFO nebo o artefakt signálu. Nevýhodou rozdělení HFO do skupin je nejasná definice každé skupiny. HFO jsem třídil pouze na základě empirického rozhodování.

Dále proběhlo ověření hypotéz vyjmenovaných v kapitole 1.5.1. Navíc jsem přidal dvě hypotézy, které souvisí s IED (jejich počet a maximální frekvence frekvenčního obrazu spiku). Na prvním souboru dat se potvrdilo celkem sedm hypotéz, na druhém devět. Hypotézy, které se potvrdily s více než 95% pravděpodobností na obou datasetech jsou tři. Jedná se o níže uvedené.

- Souvislost mezi počtem interiktálních epileptiformních výbojů a typem FCD.
- Souvislost mezi časovým výskytem HFO vůči spiku a typem FCD.
- Souvislost mezi maximální frekvencí frekvenčního obrazu spiku a typem FCD.

Na základě hypotéz, jejichž výsledky vyšly jako statisticky významné, jsem vypočítal prahy, podle kterých by mohlo dojít k rozdělení „testovacích“ pacientů na dvě skupiny podle typu FCD. U „testovacích“ pacientů jsem dopředu neznal jejich přesný typ FCD. Správné výsledky, které byly získány z histologie mozku nebo klinického hodnocení, mi byly odhaleny vedoucím mé práce, až po určení výsledků na základě statistiky. Ze srovnání statistických a klinických výsledků vyplývá, že ke shodě došlo u čtyř pacientů z pěti. Chybně byl tedy vyhodnocen pouze jeden pacient.

6.1 Limitace

Kvůli velkému počtu dat nebyly analyzovány celé EEG záznamy (4 hodiny celkem). K analýze jsem využil pouze prvních 10 min záznamu, a to jak během bdění tak během spánku pacienta.

Detektor IED v EEG záznamech rozdělil spiky do skupin na základě své podobnosti. Do analýzy jsem zahrnul pouze první klastr, který zároveň obsahuje největší množství interiktálních epileptiformních výbojů.

Vysokofrekvenční oscilace jsem hledal pouze ve frekvenčním pásmu od 60 do 250 Hz, tudíž jsem se zaměřil pouze na HFO, které spadají do podskupiny *ripples*. Úkolem práce bylo hledat HFO v blízkosti IED. V úvahu jsem bral časový úsek půl vteřiny před a po souřadnici spiku, dohromady vteřinový interval.

Po automatické detekci následoval druhý poloautomatický detektor, u kterého byla vyžadována vizuální kontrola. Nevýhodou nově vytvořeného detektoru je, že poloautomatická detekce s sebou přináší určitou míru subjektivity a je časově náročná. Detektor od Ing. Dostála detekoval daleko více kanálů jako HFO aktivních než počet, který se potvrdil po vizuální kontrole. Toto tvrzení je v souladu s jeho závěry, které popisuje ve své diplomové práci.

Pro výpočet prahů, na základě kterých jsem určil u pěti „testovacích“ pacientů jakým typem FCD trpí, byl použit první dataset, který obsahoval pouze devět pacientů. Pro zpřesnění prahů by bylo vhodné využít většího datasetu pacientů. Zjištění prahů proběhlo podle výpočtu, ve kterém se vybere minimální a maximální hodnota pro každý typ FCD a z nich se vypočte aritmetický průměr. Pro větší dataset by bylo dobré volit vhodnou *machine learning* metodu např. SVM.

Na zjištěné výsledky bych rád navázal v magisterském studiu v diplomové práci. Celý proces by se mohl vylepšit automatickou detekcí HFO, kde by nemusela být nutná vizuální kontrola. Problematika HFO je velmi komplexní, bylo by vhodné zvážit rozdělení vysokofrekvenčních událostí do různých tříd, které by měly jasné specifikace, aby rozhodování nestálo pouze na ručním třídění. Dále ověřit faktory pro rozlišení fokální kortikální dysplázie na větším datasetu.

Kapitola 7

Závěr

V této práci byly otestovány hypotézy stratifikace pacientů na jednotlivé typy fokální kortikální dysplázie na základě parametrů vysokofrekvenčních oscilací. Hypotézy byly testovány na dvou datasetech. V prvním datasetu obsahujícím 9 pacientů bylo pomocí Kruskalova-Wallisova statistického testu potvrzeno sedm hypotéz. Na druhém datasetu, skládajícím se ze 14 pacientů, bylo pomocí stejného statistického testu potvrzeno devět hypotéz.

Výsledky prvního datasetu sloužily k určení pravděpodobného typu FCD u pacientů, u kterých jsem dopředu neznal jejich typ FCD. Shoda vyšla u čtyř pacientů z pěti. Z toho vyplývá, že vhodné parametry HFO dokáží rozlišit mezi FCD I a FCD II. Výsledky by do budoucna bylo vhodné ověřit na větším množství EEG záznamů.

Literatura

- [1] BRÁZDIL, Milan, Jan HADAČ a Petr MARUSIČ. *Farmakorezistentní epilepsie*. 2., dopl. a aktualiz. vyd. Triton, 2011. ISBN 978-80-7387-495-7.
- [2] MOSHÉ, Solomon L, Emilio PERUCCA, Philippe RYVLIN a Torbjörn TOMSON. Epilepsy. *The Lancet*. 2015, ročník 385, č. 9971, s. 884-898. ISSN 01406736. Dostupné na DOI 10.1016/S0140-6736(14)60456-6. Dostupné na <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614604566>.
- [3] ELGER, Christian E a Christian HOPPE. Diagnostic challenges in epilepsy. *The Lancet Neurology*. 2018, ročník 17, č. 3, s. 279-288. ISSN 14744422. Dostupné na DOI 10.1016/S1474-4422(18)30038-3. Dostupné na <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442218300383>.
- [4] GAITANIS, John N. a John DONAHUE. Focal Cortical Dysplasia. *Pediatric Neurology*. 2013, ročník 49, č. 2, s. 79-87. ISSN 08878994. Dostupné na DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.024. Dostupné na <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887899413000039>.
- [5] EBEL, Matyáš. Bakalářská práce, ČVUT FEL, 2018. Dostupné na <https://dspace.cvut.cz/handle/10467/76095>.
- [6] KRŠEK, Pavel, Vladimír KOMÁREK, Michal TICHÝ, Milan HÁJEK, Hana KŘÍŽOVÁ a Josef ZÁMEČNÍK. Pokroky v diagnostice dětských epileptochirurgických kandidátů. *Neurologie pro praxi*. 2003, ročník 3, s. 188-192. Dostupné na https://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-200304-0006_pokroky_v_diagnostice_detskych_epileptochirurgickykh_kandidatu.php.
- [7] JANČA, Radek. *Analýzy intrakraniálního EEG signálu – přednáška*. Dostupné na http://sami.fel.cvut.cz/bsg/cv_iEEG/BSG_2018_web.pdf.
- [8] KLINK, Nicole van, Birgit FRAUSCHER, Maeike ZIJLMANS a Jean GOTMAN. Relationships between interictal epileptic spikes and ripples in surface EEG. *Clinical Neurophysiology*. 2016, ročník 127, č. 1, s. 143-149. ISSN 13882457. Dostupné na DOI 10.1016/j.clinph.2015.04.059. Dostupné na <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245715002977>.
- [9] MASKELIUNAS, Rytis, Robertas DAMASEVICIUS, Ignas MARTISIUS a Mindaugas VASILJEVAS. Consumer grade EEG devices. *PeerJ*. 2016, ročník 4. ISSN 2167-8359. Dostupné na DOI 10.7717/peerj.1746. Dostupné na <https://peerj.com/articles/1746>.
- [10] JANČA, Radek. Disertační práce, ČVUT FEL, 2014. Dostupné na <https://dspace.cvut.cz/handle/10467/60822>.
- [11] MISULIS, Karl E. *Atlas of EEG, Seizure Semiology, and Management*. Oxford University Press, 2013. ISBN 9780199985906. Dostupné na DOI 10.1093/med/9780199985906.001.0001.
- [12] JANČA, Radek, Petr JEŽDÍK, Roman ČMEJLA, Martin TOMÁŠEK, Gregory A. WORRELL, Matt STEAD, Joost WAGENAAR, John G. R. JEFFERYS, Pavel KRŠEK,

- Vladimír KOMÁREK, Přemysl JIRUŠKA a Petr MARUŠIČ. Detection of Interictal Epileptiform Discharges Using Signal Envelope Distribution Modelling. *Brain Topography*. 2015, ročník 28, č. 1, s. 172-183. ISSN 0896-0267. Dostupné na DOI 10.1007/s10548-014-0379-1. Dostupné na <http://link.springer.com/10.1007/s10548-014-0379-1>.
- [13] OOHASHI, Toshitaka, Hirokazu TSUKAHARA, Francesco RAMIREZ, Chad L. BARBER a Fumio OTSUKA. *Human Pathobiochemistry*. Singapore: Springer Singapore, 2019. ISBN 978-981-13-2976-0. Dostupné na DOI 10.1007/978-981-13-2977-7.
- [14] ZIJLMANS, Maeike, Přemysl JIRUŠKA, Rina ZELMANN, Frans S.S. LEIJTEN, John G.R. JEFFERYS a Jean GOTMAN. High-frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy. *Annals of Neurology*. 2012, ročník 71, č. 2, s. 169-178. ISSN 03645134. Dostupné na DOI 10.1002/ana.22548. Dostupné na <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.22548>.
- [15] SCHOMER, Donald L. a Fernando H. Lopes da SILVA. *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 7th edition vyd. Oxford University Press, 2017. ISBN 9780190228484.
- [16] FRAUSCHER, Birgit, Fabrice BARTOLOMEI, Katsuhiko KOBAYASHI, Jan CIMBALNIK, Maryse A. van 'TKLOOSTER, Stefan RAMPP, Hiroshi OTSUBO, Yvonne HÖLLER, Joyce Y. WU, Eishi ASANO, Jerome ENGEL, Philippe KAHANE, Julia JACOBS a Jean GOTMAN. High-frequency oscillations. *Epilepsia*. 2017, ročník 58, č. 8, s. 1316-1329. ISSN 00139580. Dostupné na DOI 10.1111/epi.13829. Dostupné na <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13829>.
- [17] SINDHU, Kavyakantha Remakanthakurup, Richard STABA a Beth A. LOPOUR. Trends in the use of automated algorithms for the detection of high-frequency oscillations associated with human epilepsy. *Epilepsia*. 2020, ročník 61, č. 8, s. 1553-1569. ISSN 0013-9580. Dostupné na DOI 10.1111/epi.16622. Dostupné na <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.16622>.
- [18] MATSUMOTO, Andrew, Benjamin H. BRINKMANN, S. Matthew STEAD, Joseph MATSUMOTO, Michal T. KUCEWICZ, W. Richard MARSH, Frederic MEYER a Gregory WORRELL. Pathological and physiological high-frequency oscillations in focal human epilepsy. *Journal of Neurophysiology*. 2013-10-15, ročník 110, č. 8, s. 1958-1964. ISSN 0022-3077. Dostupné na DOI 10.1152/jn.00341.2013. Dostupné na <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jn.00341.2013>.
- [19] ALKAWADRI, Rafeed, Nicolas GASPARD, Irina I. GONCHAROVA, Dennis D. SPENCER, Jason L. GERRARD, Hitten ZAVERI, Robert B. DUCKROW, Hal BLUMENFELD a Lawrence J. HIRSCH. The spatial and signal characteristics of physiologic high frequency oscillations. *Epilepsia*. 2014, ročník 55, č. 12, s. 1986-1995. ISSN 00139580. Dostupné na DOI 10.1111/epi.12851. Dostupné na <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.12851>.
- [20] FRAUSCHER, Birgit, Nicolás von ELLENRIEDER, Rina ZELMANN, Christine ROGERS, Dang Khoa NGUYEN, Philippe KAHANE, François DUBEAU a Jean GOTMAN. High-Frequency Oscillations in the Normal Human Brain. *Annals of Neurology*. 2018, ročník 84, č. 3, s. 374-385. ISSN 03645134. Dostupné na DOI 10.1002/ana.25304. Dostupné na <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.25304>.
- [21] JACOBS, J., R. STABA, E. ASANO, H. OTSUBO, J.Y. WU, M. ZIJLMANS, I. MOHAMED, P. KAHANE, F. DUBEAU, V. NAVARRO a J. GOTMAN. High-frequency oscillations (HFOs) in clinical epilepsy. *Progress in*

- Neurobiology*. 2012, ročník 98, č. 3, s. 302-315. ISSN 03010082. Dostupné na DOI 10.1016/j.pneurobio.2012.03.001. Dostupné na <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301008212000330>.
- [22] DOSTÁL, Martin. Diplomová práce, ČVUT FEL, 2019. Dostupné na <https://dspace.cvut.cz/handle/10467/82889>.
- [23] KUHNKE, N., J. SCHWIND, M. DÜMPELMANN, M. MADER, A. SCHULZE-BONHAGE a J. JACOBS. High Frequency Oscillations in the Ripple Band (80–250 Hz) in Scalp EEG. *Brain Topography*. 2018, ročník 31, č. 6, s. 1059-1072. ISSN 0896-0267. Dostupné na DOI 10.1007/s10548-018-0658-3. Dostupné na <http://link.springer.com/10.1007/s10548-018-0658-3>.
- [24] *Brainstorm*. Dostupné na <https://neuroimage.usc.edu/brainstorm/Introduction>.
- [25] BÁRTA, Martin. Diplomová práce, ČVUT FEL, 2017. Dostupné na <https://dspace.cvut.cz/handle/10467/74604>.
- [26] ADDISON, P.S. *The Illustrated Wavelet Transform Handbook: Introductory Theory and Applications in Science, Engineering, Medicine and Finance, Second Edition*. CRC Press, 2017. ISBN 9781482251333. Dostupné na <https://books.google.cz/books?id=wBoNDgAAQBAJ>.
- [27] TADEL, Francois, Dimitrios PANTAZIS, Elizabeth BOCK a Sylvain BAILLET. *Brainstorm tutorial*. Dostupné na https://neuroimage.usc.edu/brainstorm/Tutorials/TimeFrequency##Morlet_wavelets.
- [28] CORDER, Gregory W. a Dale I. FOREMAN. *Nonparametric statistics*. 2nd ed vyd. Hoboken: John Wiley & Sons, 2014. ISBN 978-1-118-84031-3.

Příloha A

Zkratky

ANOVA	Analýza rozptylu (<i>Analysis of Variance</i>)
ECoG	Elektrokortikografie (<i>Electrocorticography</i>)
EEG	Elektroencefalografie (<i>Electroencephalography</i>)
FCD	Fokální kortikální dysplázie (<i>Focal Cortical Dysplasia</i>)
HD-EEG	<i>High-density EEG</i>
HFO	Vysokofrekvenční oscilace (<i>High Frequency Oscillations</i>)
IED	Interiktální epileptiformní výboje (<i>Interictal Epileptiform Discharges</i>)
iEEG	Intrakraniální EEG (<i>Intracranial EEG</i>)
ILAE	Mezinárodní liga proti epilepsii (<i>International League Against Epilepsy</i>)
IZ	Iritační zóna (<i>Irritative Zone</i>)
MLE	Metoda maximální věrohodnosti (<i>Maximum Likelihood Estimation</i>)
MR	Magnetická rezonance (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
PET	Pozitronová emisní tomografie (<i>Positron Emission Tomography</i>)
SEEG	Stereoelektroencefalografie (<i>Stereoelectroencephalography</i>)
SOZ	Zóna počátku záchvatů (<i>Seizure Onset Zone</i>)
SVM	<i>Support Vector Machines</i>

Příloha B

Tabulky

Dále jsou přiloženy tabulky, kde jsou popsány výsledky pro jednotlivé pacienty.

- Tabulka B.1 popisuje výsledky získané z detektoru vysokofrekvenčních oscilací.
- Tabulka B.2 popisuje počet kontaktů elektrod, které byly umístěny v SOZ, IZ. Části mozku, ve kterých byly umístěny elektrody a následně byly resekovány jsou označeny zkratkou „RES“.
- Tabulka B.3 ukazuje detailně výsledky jednotlivých faktorů na jejichž základě se určil pravděpodobný typ FCD. V posledním sloupci je uveden klinický výsledek.

Pacient	Počet kanálů	Bdění											
		Počet HFO aktivních kanálů		Průměrné pásmo HFO [Hz]	Výskyt HFO			Max. frekvence spiků [Hz]	Třída HFO				
		FCD I / FCD II	FCD I		Max. energie HFO [dBw]	Průměrné pásmo HFO [Hz]	dříve		současně	později	1	2	3
P179	133			36,8	88,6	6	0	5	36,3	0	3	1	7
P183	134			73,6	112,9	12	17	13	36,4	3	9	17	13
P188	113			71,5	91,1	6	2	6	42,1	0	0	7	7
P193	137			73,4	100,5	7	9	12	28,9	0	3	15	10
P222	154			78,4	96,5	6	9	5	57,5	3	4	12	1
P177	124			70,6	79,3	7	7	6	40,3	0	0	8	12
1812938	209			75,7	81,6	3	13	3	43,1	1	5	10	3
P176	95			72,1	84,2	3	4	6	46,5	0	3	7	3
P186	107			71,1	77,2	1	2	6	30,5	0	0	1	8
P198	130			66,4	93,6	3	2	2	28,6	0	0	0	7
P209	110			67,1	80	0	2	0	50	0	0	1	1
P017	113			71,9	82	1	4	0	45	0	0	1	4
1855440	160			73	88,5	12	0	15	30,9	0	3	16	8
1219229	39			78,4	80	0	0	10	46	0	2	7	1

Pacient	Počet kanálů	Spánek											
		Počet HFO aktivních kanálů		Průměrné pásmo HFO [Hz]	Výskyt HFO			Max. frekvence spiků [Hz]	Třída HFO				
		FCD I / FCD II	FCD I		Max. energie HFO [dBw]	Průměrné pásmo HFO [Hz]	dříve		současně	později	1	2	3
P179	133			34,8	85	7	4	4	41,3	1	1	7	6
P183	134			71,2	97,6	4	15	8	40,4	4	12	6	5
P188	113			69,9	81,3	4	1	3	35,6	0	1	6	1
P193	137			73,4	104,4	4	7	6	26,1	0	0	5	12
P222	154			73,2	97,4	11	25	6	38,2	0	1	26	15
P177	124			69,8	82	1	19	4	43,1	0	1	11	12
1812938	209			72,6	90,2	9	12	4	38,8	1	3	16	5
P176	95			68,4	80,4	3	6	3	42,5	0	3	4	5
P186	107			70	80,7	2	3	2	37,1	0	0	4	3
P198	130			69,1	87,8	0	0	9	41,1	0	0	1	8
P209	110			69,8	88,9	2	4	2	34,4	0	0	0	8
P017	113			68,4	101	2	2	1	44	0	0	2	3
1855440	160			72,7	83,8	11	3	12	33,3	1	5	15	5
1219229	39			77,2	80	1	8	1	47	0	1	7	2

Tabulka B.1. Výsledky pro 14 pacientů z detektoru HFO.

Pacient	Počet kanálů	FCD I / FCD II	Bdění		Spánek					
			Počet HFO aktivních kanálů	Počet HFO aktivních kanálů	Celkově SOZ	HFO a SOZ	Celkově IZ	HFO a IZ	Celkově RES	HFO a RES
P179	133	FCD I	11	15	14	0	12	2	36	5
P183	134	FCD I	42	27	10	6	17	6	30	9
P188	113	FCD I	14	8	13	2	6	0	0	0
P193	137	FCD I	28	17	22	5	15	7	63	26
P222	154	FCD I	20	42	13	5	55	16	20	3
P177	124	FCD I	20	24	10	6	23	10	34	18
1812938	209	FCD I	19	25	22	0	21	8	0	0
P176	95	FCD II	13	12	14	1	32	8	44	8
P186	107	FCD II	9	7	8	0	13	0	26	2
P198	130	FCD II	7	9	7	0	20	3	35	3
P209	110	FCD II	2	8	7	1	10	1	20	6
P017	113	FCD II	5	5	8	1	12	1	9	4
1855440	160	FCD II	27	26	7	0	20	5	0	0
1219229	39	FCD II	10	10	4	2	5	2	0	0

Tabulka B.2. Výsledky pro 14 pacientů – IZ, SOZ, RES.

Pacient	Počet kanálů / IZ, spánek	Typ FCD	HFO dříve / IZ, bdění	Typ FCD	HFO dříve / IZ, spánek	Typ FCD	HFO dříve / SOZ, bdění	Typ FCD	HFO 3. třídy / IZ, spánek	Typ FCD
P017	0,42	II	0,08	II	0,17	II	0,13	II	0,17	II
P177	1,04	I	0,30	I	0,04	II	0,70	I	0,43	I
1812938	1,19	I	0,14	I	0,43	I	0,14	II	0,76	I
1855440	1,30	I	0,60	I	0,55	I	1,71	I	0,75	I
1219229	2,00	I	0,00	II	0,20	-	0,00	II	1,40	I

Pacient	počet IED / SOZ, bdění	Typ FCD	max f spiků / SOZ, spánek	Typ FCD	Počet FCD I	Počet FCD II	Pravděpodobný výsledek	Pravděpodobnost	Klinický výsledek
P017	63,8	II	5,50	II	0	7	FCD 2	100%	FCD II
P177	53,0	II	4,31	II	4	3	FCD 1	57,14%	FCD I
1812938	20,5	I	1,76	I	6	1	FCD 1	85,71%	FCD I
1855440	30,0	II	4,76	II	5	2	FCD 1	71,43%	FCD II
1219229	92,0	II	11,75	II	2	4	FCD 2	66,67%	FCD II

Tabulka B.3. Výsledky typu FCD u „testovacích“ pacientů.

Příloha C

Obsah přiloženého DVD

Na přiloženém DVD souboru jsou všechny Matlab funkce, které jsem využil. DVD obsahuje i funkce z diplomové práce Ing. Dostála, které používám pro detekci vysokofrekvenčních oscilací. V souboru „README“ jsou jednotlivé funkce stručně popsány.