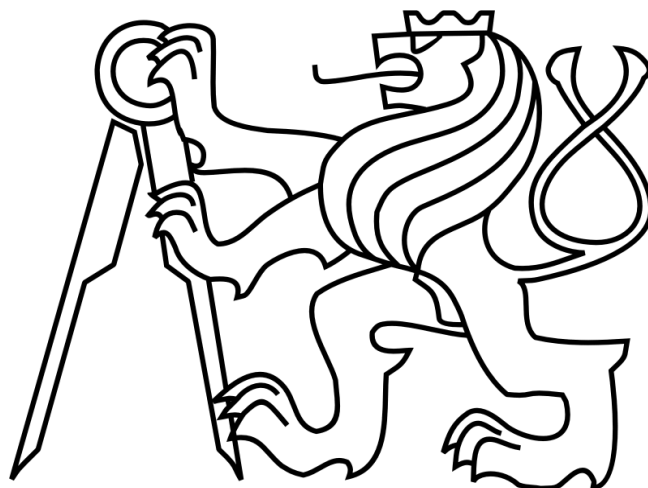


ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE  
FAKULTA ELEKTROTECHNICKÁ



DIPLOMOVÁ PRÁCE

**Dynamika interiktálních výbojů v nezávislých  
epileptických zónách**

Vedoucí práce: Ing. Radek Janča

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

**Student:** Bc. Ludmila Dohnalová  
**Studijní program:** Biomedicínské inženýrství a informatika (magisterský)  
**Obor:** Biomedicínské inženýrství  
**Název tématu:** Dynamika interiktálních výbojů v nezávislých epileptických zónách


### Pokyny pro vypracování:

1. Prostudujte literaturu a popište metody vhodné k popisu interiktálních výbojů a jejich propagace.
2. Upravte stávající nebo vytvořte nové algoritmy umožňující klastrování interiktálních výbojů k lokalizaci nezávislých epileptických ložisek.
3. Zvolenou metodu aplikujte na celodenní kontinuální interiktální záznamy invazivního EEG.
4. Popište časový vývoj výskytu interiktálních výbojů a jejich parametrů ve vztahu k iktálním úsekům.

**Seznam odborné literatury:** Dodá vedoucí práce.

**Vedoucí diplomové práce:** Ing. Radek Janča

**Platnost zadání:** do konce letního semestru 2013/2014

  
doc. Dr. Ing. Jan Kybic  
vedoucí katedry



  
prof. Ing. Pavel Ripka, CSc.  
děkan

V Praze dne 8. 10. 2013

## PROHLÁŠENÍ AUTORA PRÁCE

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 .....*1.1.2014*.....

.....*Dolnátorová*.....

Podpis autora práce

## PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych tímto způsobem poděkovat svému vedoucímu práce Ing. Radku Jančovi, bez kterého by tato práce nevznikla. Děkuji za cenné rady, náměty a připomínky a především za trpělivé vedení. Děkuji neurologickým oddělením nemocnice Motol v Praze za spolupráci a poskytnutá data, zejména pak Doc. MUDr. Pavlu Krškovi, PhD. Chtěla bych poděkovat také svým rodinným příslušníkům a kamarádům za podporu, především babičce a manželovi za hlídání Šárky a Markétky a holkám, za to, že nezlobily.

## Abstrakt

Diplomová práce se zabývá analýzou dynamiky interiktálních výbojů (IED) v intrakraniálních EEG záznamech pacientů trpících farmakorezistentní epilepsií. Teoretická část obsahuje, kromě úvodu do tématu, rešerši stávajících algoritmů zabývajících se shlukováním interiktálních výbojů a lokalizací jejich zdrojů. Praktická část je zaměřena na shlukování interiktálních výbojů v celodenních kontinuálních multikanálových záznamech invazivního EEG pořízených v rámci předoperačního vyšetření pacientů. Ze souboru byli vybráni tři pacienti s různým charakterem a počtem zdrojů IED. Výboje byly detekovány pomocí robustního detektoru pracujícího na principu statistického odhadu parametrů pozadí a jeho změny při výskytu hrotů a následně shlukovány metodou založenou na analýze hlavních komponent. Nalezené shluky v jednotlivých záznamech sloužily jako podklad pro analýzu dynamiky IED. Ze shluků byla určena četnost výbojů v jednotlivých kanálech a zastoupení shluků s půlminutovým krokem pomocí překrývajících se segmentů. Z nalezených souvislostí vyplývá, že se v okolí záchvatu mohou objevovat nové shluky a dochází k fokusu aktivity a jejímu výraznému nárůstu.

**Klíčová slova:** epilepsie, interiktální epileptiformní výboje, intrakraniální elektroencefalografie, klastrování

## Abstract

This master thesis analyses the dynamics of interictal discharges (IED) in intracranial EEG recordings of patients suffering from intractable epilepsy. The theoretical part includes, in addition to an introduction to the topic, a review of existing IED clustering algorithms dealing with the localization of IED sources. The practical part is focused on the clustering of interictal discharges in long term multichannel iEEG recordings acquired as part of the preoperative examination of patients with intractable epilepsy. Three patients with different number and types of epileptic sources were chosen as the testing set. The discharges were detected using a robust detector based on the estimation of statistical parameters of the background activity and identification of model changes. The principal component analyses based algorithm clusters IEDs. Dynamics of discharges and their parameters are analysed in the context of ictal sections. Clusters identified in the records are used to a basis of further analysis of the IED dynamics. The IED rate in each channel and the percentage of clusters was determined in overlapping segments. The new clusters should rise before ictal activity and significantly increase IED occurrence.

**Key words:** epilepsy, interictal epileptiform discharges, intracranial electroencephalography, clustering

# Obsah

|  |           |
|--|-----------|
| SEZNAM NEJČASTĚJŠÍCH ZKRATEK .....                       | VII       |
| <b>1 ÚVOD.....</b>                                       | <b>1</b>  |
| <b>1.1 Mozek .....</b>                                   | <b>3</b>  |
| 1.1.1 Anatomie .....                                     | 3         |
| 1.1.2 Funkční korové oblasti .....                       | 5         |
| 1.1.3 Elektrické signály mozku .....                     | 6         |
| <b>1.2 Epilepsie .....</b>                               | <b>7</b>  |
| 1.2.1 Léčba epilepsie .....                              | 7         |
| 1.2.2 Farmakorezistentní epilepsie .....                 | 7         |
| <b>1.3 Elektroencefalografie .....</b>                   | <b>10</b> |
| 1.3.1 Způsoby snímání .....                              | 10        |
| 1.3.2 Projevy epilepsie v záznamech EEG .....            | 12        |
| <b>1.4 Interiktální epileptiformní výboje (IED).....</b> | <b>14</b> |
| 1.4.1 Popis a detekce výbojů .....                       | 14        |
| 1.4.2 Metody shlukování výbojů a lokalizace zdrojů ..... | 15        |
| 1.4.3 Zpoždění a propagace výbojů.....                   | 16        |
| <b>2 DATA A METODY.....</b>                              | <b>18</b> |
| <b>2.1 Pacientská data .....</b>                         | <b>18</b> |
| 2.1.1 Pacient 1 .....                                    | 18        |
| 2.1.2 Pacient 2 .....                                    | 19        |
| 2.1.3 Pacient 3 .....                                    | 19        |
| <b>2.2 Postup práce a použité algoritmy.....</b>         | <b>20</b> |
| 2.2.1 Schéma postupu práce .....                         | 20        |
| 2.2.2 Detektor .....                                     | 21        |
| 2.2.3 Shlukovací algoritmus .....                        | 22        |
| 2.2.4 Analýza shluků .....                               | 24        |
| <b>3 VÝSLEDKY .....</b>                                  | <b>26</b> |
| <b>3.1 Pacient 1 (P1) .....</b>                          | <b>26</b> |
| <b>3.2 Pacient 2 (P2) .....</b>                          | <b>32</b> |
| <b>3.3 Pacient 3 (P3) .....</b>                          | <b>41</b> |
| <b>4 DISKUZE.....</b>                                    | <b>47</b> |
| <b>5 ZÁVĚR.....</b>                                      | <b>49</b> |
| SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....                          | 50        |
| SEZNAM OBRÁZKŮ .....                                     | 53        |

## Seznam nejčastějších zkratk

|             |  |
|-------------|--|
| <b>AR</b>   | Aktivní oblast ( <i>Active Region</i> )                                  |
| <b>EEG</b>  | Elektroencefalogram  |
| <b>EZ</b>   | Epileptogenní zóna   |
| <b>HFO</b>  | Rychlé oscilace ( <i>High Frequency Oscillation</i> )                    |
| <b>IED</b>  | Interiktální epileptický výboj ( <i>Interictal Epileptic Discharge</i> ) |
| <b>iEEG</b> | Invazivní (intrakraniální) EEG   |
| <b>LAFA</b> | Rychlá aktivita nízkou amplitudou ( <i>Low Amplitude Fast Activity</i> ) |
| <b>MRI</b>  | Magnetická rezonance ( <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )               |
| <b>PCA</b>  | Analýza hlavních komponent ( <i>Principal Component Analysis</i> )       |
| <b>SNR</b>  | Odstup signál-šum ( <i>Signal to Noise Ratio</i> )                       |
| <b>SW</b>   | Ostrá vlna ( <i>Sharp Wave</i> )   |
| <b>SWC</b>  | Komplex hrot-vlna ( <i>Spike-Wave Complex</i> )                          |



# 1 Úvod

Podle statistik trpí epilepsií zhruba 1 % populace, což ji činí druhým nejčastějším neurologickým onemocněním mozku hned po mozkové mrtvici. Typicky se projevuje spontánními záchvaty, které se nepravidelně opakují. Jedná se o nemoc, která pacienta omezuje a limituje v řadě aktivit a výrazně mění jeho život. Samotné záchvaty nejsou většinou život ohrožujícím stavem, ale nedostatečná kompenzace často způsobuje prohlubování mentálních a psychických poruch, nehledě na aspekty sociální. Epilepsie je způsobena vrozenými nebo získanými poruchami v mozkové tkáni, jejichž příčiny ovšem nemusí být vždy známy.

Léčba farmaky (antiepileptiky) je úspěšná přibližně u třetiny pacientů, u druhé třetiny se léčbou daří snížit počet záchvatů a mírnit projevy. Poslední třetina není touto léčbou kompenzovaná – označujeme ji jako částečně nebo zcela farmakorezistentní. U farmakorezistentních pacientů je jako jedna z možností zvažována chirurgická léčba, která spočívá v resekci přesně lokalizovaného ložiska – epileptogenní struktury mozku.

Lokalizace epileptického ložiska je prováděna pomocí moderních zobrazovacích metod a/nebo pomocí EEG. Zobrazovací technikou první volby v epileptologii je MRI (magnetická rezonance) díky své senzitivitě a specifitě. Kvůli vysokým nákladům vyšetření bývá častěji využíváno počítačové tomografie (CT). CT umožňuje vyloučit hrubé nebo specifické morfologické změny jako jsou např. tumory. Minimálním standardem je vyšetření CT u každé epilepsie a MRI u pacientů s generalizovanými záchvaty. V předoperační praxi se využívá také PET (pozitronová emisní tomografie) nebo SPECT (tomografická scintigrafie).

Epilepsie je v současné době nejvýznamnější skupinou onemocnění, kterými se elektroencefalografie zabývá. Běžně prováděné neinvazivní EEG měřené z povrchu hlavy nemá dostatečnou výtěžnost vyšetření pro přesnou lokalizaci epileptogenní zóny. Signál je snímán z velké plochy a zkruslen a tlumen lebkou a navíc obsahuje mnoho artefaktů (svaly, pohyby očí aj.). S přihlédnutím k plánované operaci jsou zaváděny invazivní elektrody subdurální (na povrch mozku) nebo hloubkové. Záznam získaný pomocí těchto elektrod se nazývá intrakraniální EEG (iEEG) a má řádově vyšší amplitudu, vyšší frekvenční rozsah a jen minimální výskyt svalových artefaktů. Typicky se implantuje několik desítek až stovek elektrod sledujících aktivitu mozku řádově týden před operací nebo během samotného chirurgického zákroku.

Elektroencefalografický záznam epileptiků je charakteristický specifickými grafoelementy, které se u zdravých jedinců nevyskytují. Ty se vyskytují i v období mezi záchvaty a pocházejí z oblastí, kde epilepsie vzniká nebo do kterých se epileptiformní aktivita šíří. Detailní hodnocení dlouhých záznamů lékařem je časově náročné až nemožné, proto se

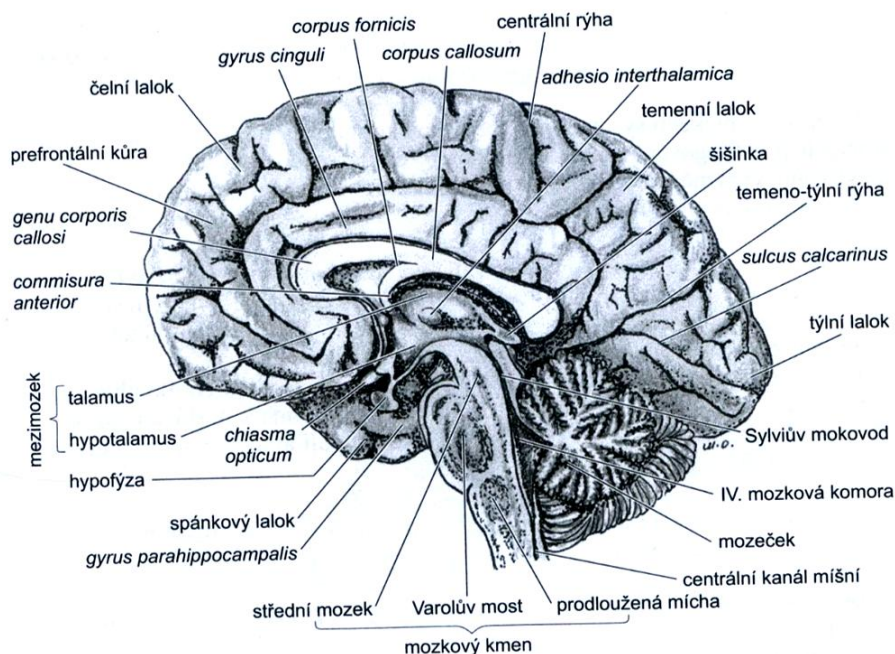
zde otevírají dveře počítačovému zpracování signálu. Algoritmy detekují části signálu se specifickými epileptickými projevy a následnou analýzou umožňují určit pozici ložiska a tím zpřesnit rozsah resekce. Druhým přínosem může být sledování dynamiky mezizáchvatové aktivity ve vztahu k iktálním úsekům.

## 1.1 Mozek

Lidský mozek (*encephalon*) je část centrální nervové soustavy, která se nachází v dutině lebeční. Skládá se zhruba z 25 až 100 miliard neuronů [1] a s nadsázkou bývá dokonce pokládán za nejsložitější objekt v nám známém vesmíru.

### 1.1.1 Anatomie

Lidský mozek funguje jako jediný integrovaný celek a všechny jeho části jsou navzájem propojeny. Hranice mezi jednotlivými mozkovými strukturami jsou často neostře, ale pro pochopení stavby a funkce mozku jsou nezbytné. K základním částem mozku (viz Obrázek 1) patří mozkový kmen (*truncus cerebri*), mozeček (*cerebellum*), mezimozek (*diencephalon*) a koncový mozek (*telencephalon*) [2].



Obrázek 1: Mediální plocha mozku [2]

#### 1.1.1.1 Mozkový kmen

Mozkový kmen je část mozku skládající se z prodloužené míchy (*medulla oblongata*), Varolova mostu (*pons Varoli*) a středního mozku (*mesencephalon*). V oblasti velkého týlního otvoru lebky přímo navazuje na páteřní míchu a má v podstatě stejnou stavbu [3]. nalezneme v něm především centra základních životních funkcí (dýchání, srdeční činnost) a centra životně důležitých reflexů (kašel, kýchání, polykání aj.). Mozkovým kmenem probíhá velké množství nervových vláken seskupených do drah propojujících mozek s míchou.

#### 1.1.1.2 Mozeček a mezimozek

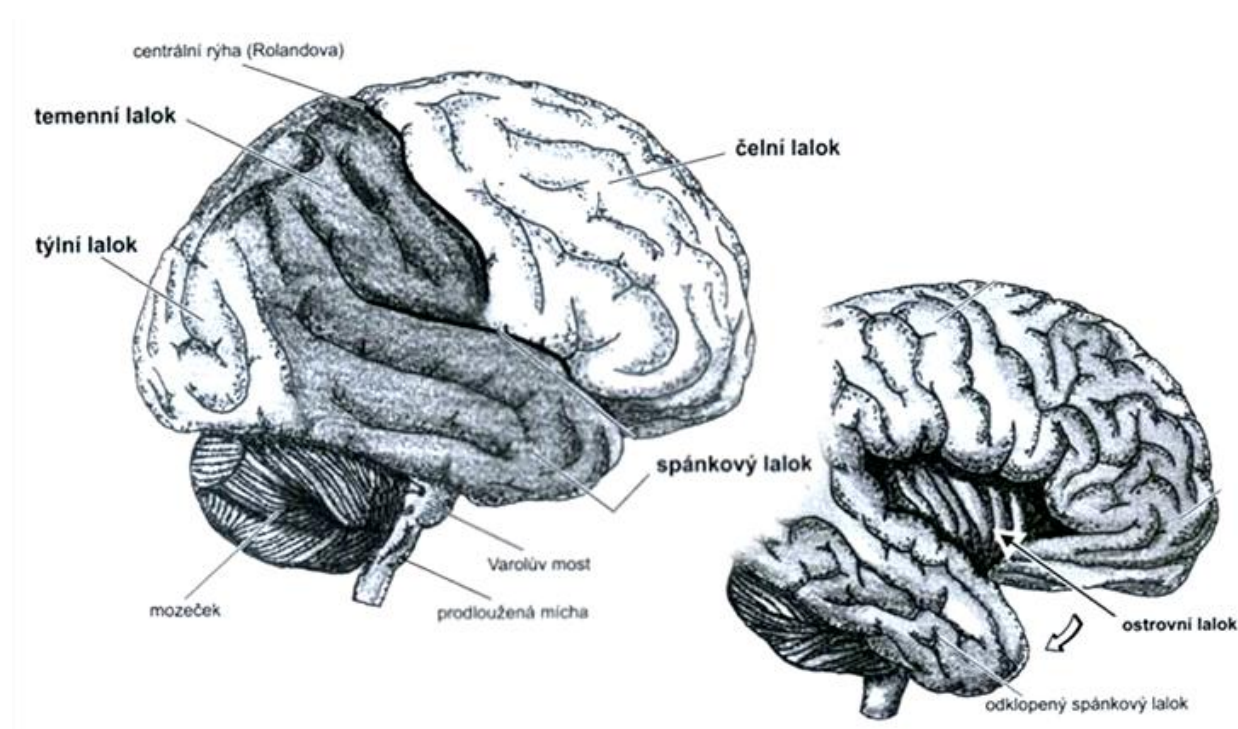
Částmi mezimozku jsou talamus (*thalamus*) a hypotalamus (*hypothalamus*). Párový talamus je tvořen dvěma vejčitými tělesy a má složitou vnitřní strukturu. Je důležitým

přepojovacím místem všech aferentních drah. Přicházejí sem všechny informace senzitivní, autonomní i motorické, jsou tříděny, zpracovávány, ale především přepojovány do dalších oblastí mozku. Hypotalamus leží pod oběma částmi talamu uprostřed, je sídlem vegetativních center a prostřednictvím hypofýzy hraje důležitou úlohu v endokrinní soustavě [3].

Mozeček leží za mozkovým kmenem a má tři části: dvě hemisféry (*hemispheria cerebelli*) a jeden mozečkový červ (*vermis cerebelli*). Mozeček je zvláště důležitý pro motoriku, má ale podstatnou úlohu také ve funkcích poznávacích, emočních a vstupuje i do procesů myšlení, paměti aj. V tkáni mozečku nacházíme šedou a bílou hmotu. Šedá hmota mozečková tvoří jádra uvnitř a kůru na povrchu mozečku, bílá hmota je uložena pod mozečkovou kůrou [2].

### 1.1.1.3 Koncový mozek

Nejmohutnější částí mozku je koncový mozek. Tvoří ho dvě hemisféry, které jsou od sebe odděleny hlubokou štěrbinou. Povrch obou hemisfér není hladký, ale jsou na něm brázdy a rýhy, které ho zvětšují. Obě hemisféry se od sebe odlišují nejen morfologicky, ale především biochemicky a funkčně. Zatímco v levé hemisféře převažuje logické a přesné myšlení, pravá zpracovává zejména smyslové podněty s emočním doprovodem. Žádná z hemisfér dnes není považována za dominantní, hovoříme spíše o funkční specializaci.



Obrázek 2: Mozkové laloky [2]

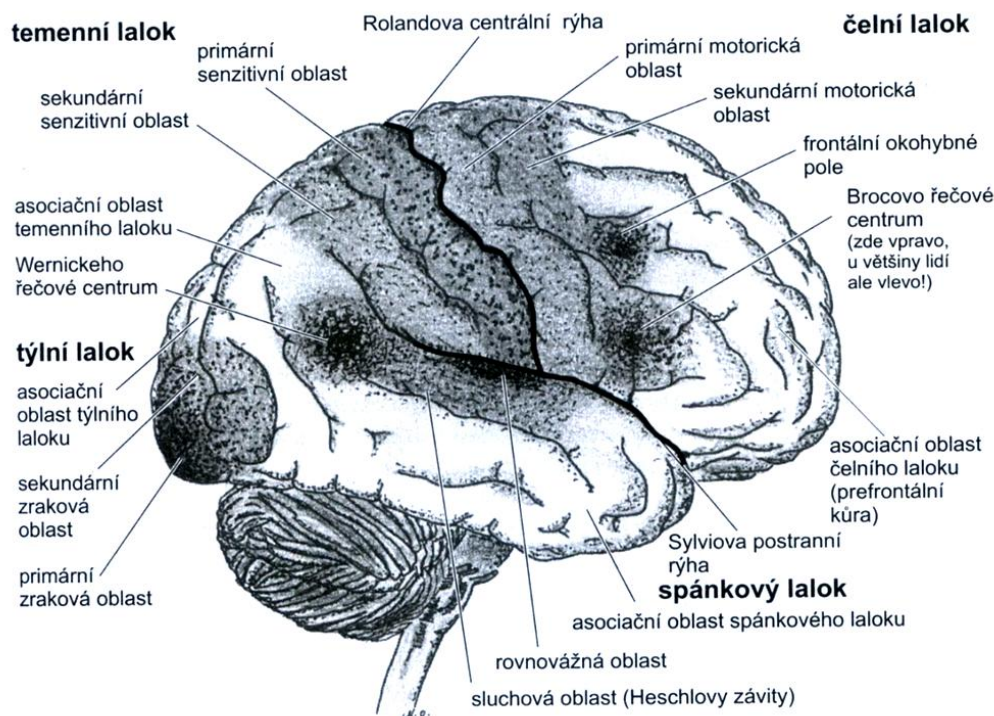
Také v koncovém mozku rozlišujeme bílou a šedou hmotu podobně jako v mozečku. Bílá hmota se skládá ze svazků nervových vláken, které propojují jednotlivé části mozku. Oblast bílé hmoty hemisfér je uložena pod šedou mozkovou kůrou a má tvar zhruba poloviny oválu. Šedá hmota obsahuje především těla neuronů a nacházíme ji v hloubi a na povrchu

koncového mozku. Povrchová mozková kůra je nejvýše postavenou instancí mozku. Kromě ní řadíme k šedé hmotě také podkorové struktury, jako jsou například bazální ganglia [2].

Každou mozkovou hemisféru dělíme na 5 mozkových laloků, které jsou odděleny rýhami. Laloky nazýváme dle jejich umístění (viz Obrázek 2): lalok čelní (*lobus frontalis*), temenní (*l. parietalis*), týlní (*l. occipitalis*), spánkový (*l. temporalis*) a lalok ostrovní (*l. insularis*). Často se můžeme setkat také s českými názvy vycházejícími z latinských označení: frontální, parietální, okcipitální, temporální a insulární [2]. Některá literatura vyčleňuje ještě lalok limbický (např. [1]).

### 1.1.2 Funkční korové oblasti

V každém mozkovém laloku nacházíme oblasti s jasně vymezenou funkcí – specifické korové oblasti a oblasti s nevyhraněnými integrativními funkcemi – asociační korové oblasti, které jsou objemem jednoznačně dominující a zabírají většinu plochy koncového mozku.



Obrázek 3: Funkční korové oblasti [2]

Činnost mozku je natolik komplexní, že se neomezuje pouze na vybrané oblasti (centra), ale je nutné mluvit o funkčních systémech. Na obrázku 3 můžeme vidět umístění jednotlivých funkčních korových oblastí. V čelním laloku nacházíme korové motorické oblasti a centrum čichu a v levé hemisféře (u většiny lidí) se nachází Brocovo řečové centrum. V laloku temenním se nacházejí centra kožní citlivosti (senzitivity) a chuti. V týlním laloku leží korová centra zraku. V laloku spánkovém jsou popisována zejména korová centra sluchu a rovnováhy. Funkce ostrovního laloku souvisejí s řízením vegetativních funkcí a podílejí se

na regulaci vnitřního prostředí, jsou známé ze všech laloků nejméně, a proto zde není identifikováno žádné konkrétní funkční centrum [2].

Funkční oblasti lze obecně rozdělit na aferentní (senzorická) a eferentní (motorická) centra. Senzorické informace přicházejí do primárních aferentních center, další zpracování následně probíhá v sekundárních asociačních oblastech, které jsou specifické pro danou smyslovou kvalitu (jsou unimodální) a většinou umístěny v blízkosti primárních center. Vyšší úroveň zpracování probíhá v heteromodálních terciárních oblastech, mezi které řadíme prefrontální kortex, limbický systém a parietální asociační oblasti. Z funkčního hlediska představuje prefrontální kortex (v přední části čelního laloku) nejvyšší úroveň mozkového řízení a integrace a bývá označována jako supramodální [2; 4].

### 1.1.3 Elektrické signály mozku

Přenos nervového signálu mezi neurony probíhá prostřednictvím synapsí. Akční potenciál postupně depolarizuje membránu neuronu až k presynaptickému útvaru (zakončení axonu). Pomocí komplexní kaskády elektrochemických reakcí se signál dostane přes synaptickou štěrbinu a v konečném efektu způsobí změnu polarizace membrány postsynaptického útvaru (většinou dendritu druhého neuronu). Tak putují signály uvnitř mozku i do celého těla [2].

Na vzniku elektrického signálu měřitelného z vnějšku lebky se podílejí především tyto synaptické děje, respektive excitační a inhibiční postsynaptické potenciály (EPSP a IPSP), v menší míře i potenciály dendritické. Akční potenciály se na něm téměř nepodílejí, protože jsou významně kratší a méně četné. Vně lebky potom zaznamenáváme sumaci elektrických polí nejen v čase, ale i v prostoru. K tomu, aby byl elektrický signál dostatečně silný, je nutné, aby došlo k sumaci elektrických dějů odehrávajících se synchronně v celé populaci paralelně orientovaných neuronů. Významné pro vznik signálu jsou neurony pacemakerového typu (lokalizované především v thalamu), jejichž axony široce divergují do mozkové kůry a jejichž elektrická aktivita způsobuje odpověď velkého počtu korových neuronů [5]. Měření elektrických signálů mozku je samostatně věnovaná kapitola 1.3.

## 1.2 Epilepsie

Epilepsie je jedním z nejčastějších onemocnění mozku. Představuje skupinu syndromů, které se vyznačují spontánním výskytem záchvatů, které se většinou opakují. V období mezi záchvaty bývají postižení bez obtíží. Příčinou bývají vrozené i získané poruchy v mozkové tkáni, které mohou mít nespočetné množství příčin. Epilepsie se může vyvinout po jakémkoli traumatu, zánětu i po cévních příhodách nebo u metabolických či degenerativních chorob. Dalšími příčinami mohou být prenatální či perinatální poškození mozku, nádorová onemocnění či poranění mozku. Epileptické záchvaty mohou provázet i některá onemocnění (nemusí však jít přímo o epilepsii) [6]. Z hlediska příčin (etiologie) dělíme epilepsii na tři skupiny: symptomatickou – příčina je známá, idiopatickou – objevují se zdánlivě bez příčiny, bez patologicko-anatomického nálezu a kryptogenní – s neznámou pravděpodobně strukturální příčinou, která zatím není nebo nemůže být nalezena [7].

Pro klasifikaci a diagnostiku epilepsie se dlouho používalo dělení podle francouzské školy na petit mal, grand mal, psychomotorickou a myoklonickou epilepsii. V současnosti panuje v klasifikaci nejednotnost. Mezinárodní ligu proti epilepsii (ILAE) byla dlouho uznávaná Mezinárodní klasifikace epileptických záchvatů (ICES) z roku 1981 a její doplnění Mezinárodní klasifikace epilepsií a epileptických syndromů (ICEES) z roku 1989, což ovšem neodpovídá aktuálním poznatkům [8]. K revizi, která zapracovává nejnovější poznatky, došlo až roku 2010. ICES dělí epileptické záchvaty na parciální (ložiskové), generalizované a neklasifikovatelné. Poslední dokument Komise ILAE pro klasifikaci a terminologii (z roku 2011) ale slibuje nový koncept klasifikace [9].

### 1.2.1 Léčba epilepsie

Klasická léčba epilepsie sestává ze dvou složek – úpravy životosprávy a farmakoterapie. Cílem léčby je dosažení co nejlepší kvality života nemocných, nicméně kvalitu života mění zejména onemocnění samotné.

Životospráva platná pro záchvatová onemocnění je oficiální termín pro životní styl s pravidelným režimem bdění a spánku, s vyloučením alkoholu a extrémní fyzické a psychické námahy. Jde o nejpřirozenější způsob léčby, který v některých případech léčí situaci bez nutnosti medikamentózní léčby. Pokud tomu tak není, je třeba zajistit co nejlepší farmakoterapii specifickými antiepileptiky. Adekvátní terapie je volena individuálně nejen podle typu a závažnosti záchvatů, ale i podle celkového stavu pacienta. Operační léčba epilepsie je vyčleněna jen pro ty nemocné, které není možné léčit jiným způsobem [7].

### 1.2.2 Farmakorezistentní epilepsie

Přibližně u 20-30% případů se ani při správné medikamentózní léčbě nepodaří dosáhnout bezzáchvatového stavu [7]. U těchto pacientů dochází k progresi nemoci a může docházet ke vzniku sekundárních epileptických ložisek a dalších strukturálních a funkčních

změn v mozku. Obecně považujeme za farmakorezistentní pacienty takové, u nichž není možné docílit přijatelného snížení počtu záchvatů přes dostatečně dlouhou adekvátní léčbu. Pro běžnou praxi můžeme užít následující definici [10]: „Pacient s epilepsií může být považován za farmakorezistentního, jestliže u něho do dvou let od zahájení léčby není dosaženo uspokojivé kompenzace záchvatů při použití nejméně dvou a nejlépe tří správně zvolených antiepileptik podávaných v maximálních tolerovaných dávkách, ať již v monoterapii nebo v kombinacích.“ Za uspokojivě kompenzované můžeme považovat pacienty s frekvencí menší než 1 záchvat za měsíc. Důležitější než frekvence záchvatů je vymizení všech záchvatů, které mohou pacienta ohrožovat přímo na životě. Ne všichni farmakorezistentní pacienti jsou však vhodní pro chirurgickou léčbu [11].

Vlastní zařazení pacienta do epileptochirurgického programu je třeba zvažovat pečlivě a individuálně. V průměru je pouze 1 – 3,5% všech pacientů s epilepsií indikováno k operaci. Během posledních let směřují zákroky k nižším věkovým skupinám, kde nejenže mohou redukovat počet záchvatů, ale předcházejí rozvoji encefalopatie a vedou ke zlepšení a normalizaci psychického vývoje. Mezi indikovanými případy dominují především lezionální epilepsie. Podmínkami této léčby je očekávané zvýšení kvality života, diagnóza farmakorezistence, ale také třeba motivace pacienta. Důležité je, aby rizika operace nepřevyšovala předpokládaný přínos. Základními kontraindikacemi bývají výskyt ložiska v elokventní (funkčně důležité) části mozku, velké množství ložisek, psychický defekt, progresivní onemocnění mozku a interiktální psychóza [7].

### 1.2.2.1 Epileptochirurgické zákroky

Epileptochirurgické zákroky dělíme na zákroky paliativní a kurativní (léčebné) [7; 11]. Mezi paliativní zákroky řadíme nervové stimulační, kalosotomie, hemisferektomie (odstranění či odpojení celé hemisféry) a subpiální transsekce. Cílem těchto zákroků je snížit počet záchvatů nebo odstranit ty, které pacienta nejvíce ohrožují. Stimulační bludného nervu (*nervus vagus*) je určena pro pacienty, u kterých není možné provést resekční zákrok. Pacientovi se implantuje stimulační, který přímo stimuluje nervus vagus. Více než 90% vláken nervus vagus je aferentních, předpokládaný účinek vagové stimulace je pravděpodobně zprostředkován zvýšením synaptické aktivity v oblasti thalamu, hypotalamu, v inzule a dalších součástech autonomního systému, snížením synaptické aktivity v částech limbického systému nebo uvolňováním serotoninu v různých mozkových oblastech. Výsledný protizáchvatový efekt je závislý na frekvenci stimulace a kumulativní délce trvání [12]. Přesný mechanismus účinku není zcela znám, ale experimentálně je ověřeno, že stimulace dokáže měnit aktivační práh neuronů a tak zastavit nebo alespoň příznivě ovlivnit průběh záchvatu [10].

Dalším paliativním zákrokem je subpiální transsekce. Ta se používá v případech, kdy je epileptogenní tkáň ve funkčně významné oblasti mozku. Jejím cílem je narušit vznik a především šíření epileptické aktivity. Provádí se malé asi půlcentimetrové hluboké zářezy do vrchních vrstev mozkové kůry, které přerézávají horizontální vlákna. Případné zhoršení

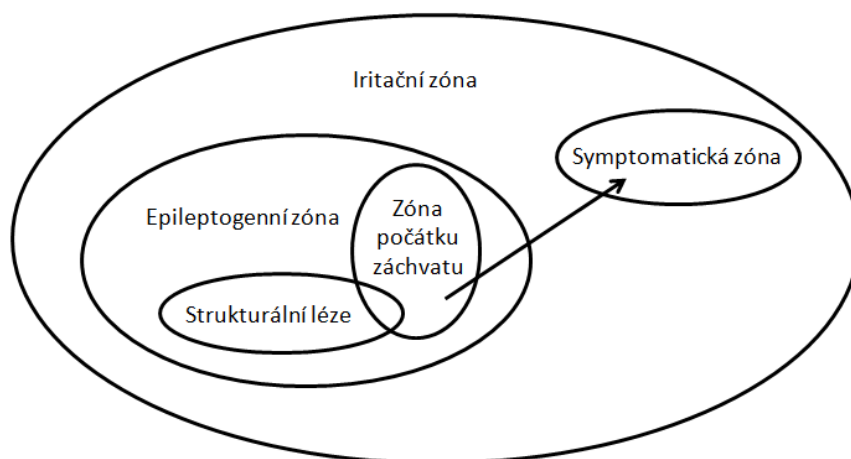


funkce v dané oblasti se postupně opraví. Subpiální transektce se většinou provádí v rámci resekcčního zákroku.

Kalosotomie je indikována pacientům, u kterých není možné přesně vymezit oblast zodpovědnou za generování epileptické aktivity a většinou až po neúspěšné vagové stimulaci. Účelem léčby je zamezit generalizování záchvatů. Při zákroku dochází k protěti komisurálních drah v mozkovém vazníku. Nejinvazivnějším zákrokem je hemisferektomie. Při tomto chirurgickém zákroku se odstraní nebo funkčně odpojí patologická hemisféra nebo její část. Tento zákrok je indikován pouze ojediněle a prakticky vždy u malých dětí, kdy je zachována vysoká plasticita mozku.

Mezi kurativní zákroky potom řadíme především zákroky resekcční, které jsou prováděny obvykle v temporálním nebo frontálním laloku a jsou v současné době nejčastějším způsobem chirurgické léčby. Jejich podstatou je kompletní odstranění tkáně, která je zodpovědná za generování klinických epileptických záchvatů tzv. epileptogenní zóny (EZ).

Součástí této zóny bývá většinou strukturální léze (vykazuje na MRI známky strukturálních abnormalit) a zóna počátku záchvatu (oblast, ve které začíná záchvat), které bývají menší než samotná EZ a mohou se překrývat. Často mimo EZ leží zóna symptomatická, která je zodpovědná za generování klinických projevů. Jako iritační zónu potom označujeme tu část mozku, ve které se na záznamech EEG vyšetření objevují interiktální výboje. Tato zóna bývá obvykle větší než EZ a zahrnuje všechny výše vyjmenované oblasti. Vztah jednotlivých oblastí je zřetelný na obrázku (viz Obrázek 4) [13].



**Obrázek 4:** Vztah oblastí vymezujících epileptogenní zónu [13]

Podle typu výkonu můžeme resekcční zákroky rozdělit na lezionektomie, kdy se jedná o odstranění strukturálně abnormní tkáně, většinou benigního tumoru, kavernomu nebo gliomu. Někdy bývá odstraněna i část makroskopicky nezměněného kortexu v bezprostředním okolí. Druhým typem je kortikální resektce. Odstraňují se kortikální a částečně subkortikální vrstvy mozku, která je identifikována jako předpokládaná EZ [11].

## 1.3 Elektroencefalografie

Elektroencefalografie patří k nejstarším metodám vyšetřování funkce mozku. Elektrická aktivita je měřena elektrodami, které jsou umístěny vně nebo uvnitř lebky. Pro svou nízkou cenu se skalpové EEG stále používá jako první vyšetření neurologických problémů. Vznik této disciplíny se datuje do dvacátých let 20. století. Již ve třicátých letech byly známé základní patologie včetně epileptických grafoelementů [14]. Zvláštní kapitolu reprezentuje magnetoencefalografie (MEG) snímající magnetická pole generovaná elektrickým proudem při vzniku neuronových aktivací. Vzhledem k náročnosti snímání a nárokům na specializované vybavení (mimo ČR) je metoda uváděna jen pro úplnost.

Rozlišujeme čtyři základní frekvenční pásma. Pásmo alfa (8–13 Hz) vyskytující se s převahou nad okcipitálními částmi při zavřených očích. Po otevření se objevuje aktivita v pásmu beta (14 – 30 Hz); aktivita frekvenčně nad 30 Hz se obecně označuje jako rychlá beta častěji však jako gamma. Pomalé frekvence - delta (1–3 Hz) a theta (4–7 Hz) se v bdělém záznamu zdravého dospělého jedince nevyskytují. Fyziologicky jsou tyto přítomny během spánku [3]. Kromě těchto základních rytmů se v záznamu EEG vyskytuje velké množství různé aktivity, patologická aktivita související s epilepsií je dále popsána v kap. 1.3.2.

### 1.3.1 Způsoby snímání

Principiálně existují tři způsoby snímání EEG – neinvazivní (skalpové), semiinvazivní (elektrody jsou zavedeny extrakraniálně) a invazivní (elektrody jsou umístěny intrakraniálně).

#### 1.3.1.1 Neinvazivní EEG

Při neinvazivním snímání jsou plošné elektrody umístěny na povrchu hlavy. Nevýhodou je, že snímání signálu dosahuje pouze jednotek až stovek  $\mu\text{V}$  a jeho frekvenční rozsah se pohybuje od 0,5 do 100 Hz. Omezení frekvencí je dáno velikostí elektrod, které snímají součtový signál příliš velké oblasti, schopnost geneze signálů v řádech stovek až tisíce Hertz je charakteristické pouze pro malé neuronové celky. Doposud byla lebka chápána jako filtr dolní propusti, i když některé práce poukazují spíše na opačný charakter [15]. Vzhledem k nízké amplitudě je měření EEG náchylné na rušení. Rušení může být technického charakteru (nejběžnější jsou artefakty způsobené síťovým rušením, vysokou impedancí kontaktů a změnou pólčlankových potenciálů) nebo biologického (myopotenciály EMG, signály okulogramu EOG, srdce EKG aj.) [6].

Při standardních klinických vyšetřeních se používají ustálená rozložení elektrod. Základní rozložení 10-20 (procentuální vzdálenosti mezi elektrodami) užívá 19 elektrod, při potřebě většího počtu se užívá rozložení 10-10 [6]. Podle účelu záznamu se EEG často kombinuje s dalšími vyšetřeními – videozáznam videoEEG, EKG, EMG aj. Pro účely výzkumu se samozřejmě využívá i jiných rozmístění a různých počtů elektrod, např. HD-EEG se stovkami elektrod.

### 1.3.1.2 Semiinvazivní EEG

Při indikaci resekcčního zákroku je velmi důležitá lokalizace, v případě epilepsie lokalizace epileptogenní zóny. Orientace ze skalpových elektrod je ovšem pouze přibližná a umožňuje snímat pouze vnější části kortexu, nikoliv hloubkové struktury, inzulární oblasti, hipokampus, baze atd. Pro zpřesnění se ke klasickému EEG přidává ještě použití sfenoidálních elektrod, umístěných mimo lebeční oblast, do blízkosti temporálního laloku. Elektrody jsou aplikovány pomocí jehlového zavaděče mezerou mezi lícími kostí a dolní čelistí do blízkosti *foramen ovale*. Snímání se může provádět dlouhodobě až do cca 3 týdnů. Výhodou tohoto způsobu je snadná aplikace a nízké riziko případných komplikací [16; 17].

### 1.3.1.3 Invazivní EEG

Invazivní měření EEG (iEEG) je metodou skýtající největší rizika, která je indikována pouze u pacientů, u kterých se předpokládá resekcční zákrok. Komplikace, které se objevují téměř u poloviny případů, jsou vyváženy přínosem tohoto způsobu vyšetření. Ve dvou třetinách případů se takto podaří identifikovat epileptogenní ložisko a díky následnému zákroku se může výrazně snížit počet záchvatů nebo dokonce záchvaty úplně odstranit [18].

Pro snímání invazivního EEG se používají tři typy snímacích elektrod, nebo jejich kombinace. Technika používání *foramen ovale elektrod* spočívá v zavedení vícekontaktních elektrod do intrakraniálního prostoru přes foramen ovale (otvor v dolní části kosti klínové). Jde o invazivnější techniku než zavádění sfenoidálních elektrod, a tedy s většími riziky. Indikace vyšetření je však v zásadě stejná. Citlivost těchto elektrod je nepochybně vyšší, nevýhodou je ale vyšší riziko krvácení, zavlečené infekce a mylné interpretace signálů, neboť se nesnímá aktivita přímo z hippocampu [10; 17].

*Intracerebrální elektrody* jsou tenké drátky s jednotkami až několika desítkami kontaktů vzdálenými mezi sebou 0,5-1 cm. Zavádějí se stereotakticky skrz lebeční návrť, z toho vychází i pojem stereoencefalografie (SEEG). Riziko je větší než u foramen ovale elektrod, ale podstatně nižší než u elektrod subdurálních. Vyjmutí elektrod je velmi jednoduché a pacient může být již druhý den propuštěn domů. Zásadní výhodou těchto elektrod je jejich schopnost bezprostředně snímat elektrickou aktivitu z řady struktur uložených i v hloubi mozkových hemisfér. Podstatným problémem je ale fakt, že umožňuje sice velice přesné snímání mozkové aktivity, ale pouze z dosti omezené části mozkových struktur. Před přistoupením k implantaci invazivních elektrod je tedy nutné mít jasně definovanou hypotézu o lokalizaci na základě neinvazivních vyšetření. K přesnému určení polohy elektrod se většinou využívá koregistrace s vyšetřením magnetickou rezonancí (MRI) [17].

*Subdurální elektrody* můžeme rozdělit na stripy (proužky elektrod) s obvykle 4-8 kontakty na jednom stripu a gridy (mřížky) různého tvaru a velikostí s větším počtem kontaktů umístěných na pružném silikonovém podkladu. Zatímco stripy lze implantovat z trepanačního návrťu (k upřesnění polohy elektrod se používá MRI nebo RTG/CT),

k zavedení gridu je nutná kraniotomie, kde lze lokalizaci, počet a typy elektrod volně modifikovat. Na rozdíl od jiných elektrod je zde největším rizikem rozvoj intrakraniální infekce a otoku mozku. Jednou z možných indikací jejich zavedení je potřeba mapování mozkové kůry elektrickou stimulací. Zásadní limitací u subdurálních elektrod je jejich neschopnost snímat přímo aktivitu z hlubších mozkových struktur [17]. Pojem intrakraniální EEG (iEEG) se často používá pro kombinaci hloubkových (SEEG) a subdurálních kortikálních elektrod (ECoG).

### 1.3.2 Projevy epilepsie v záznamech EEG

Elektroencefalografický záznam osob trpících epilepsií je charakteristický přítomností specifických grafoelementů, které se u zdravých jedinců nevyskytují. Přesněji řečeno některé vzory se mohou v určitých částech mozku vyskytovat fyziologicky, zatímco v jiných částech či při jiných aktivitách jsou považovány za patologické. Samotné epileptické grafoelementy můžeme rozdělit na iktální (vyskytují se během záchvatu) a interiktální (vyskytují se v období mezi záchvaty – v období bez klinických projevů). Každý druh epileptického záchvatu má své charakteristické grafoelementy a svůj typický průběh, které zde ale nebudou zmiňovány.

#### 1.3.2.1 Interiktální grafoelementy

Mezi jednotlivými záchvaty se často v EEG objevuje fokální (ložisková) aktivita. Ta je podmíněna činností neuronových jednotek, jejichž aktivita se cyklí. V období výboje se impulzy synchronizují a nastává grouping. Tato rychlá aktivita je svým charakterem patologická. Jedná se o občasný výskyt hrotů, ostrých vln a komplexů hrot-vlna společně označované jako interiktální výboje (IED). Kromě IED nalezneme často v období mezi záchvaty vysokofrekvenční oscilace (HFO) a specifickou rychlou aktivitu (LAFA) [19].

Charakteristické rysy jednotlivých grafoelementů nejsou exaktně definovány, což přináší jisté komplikace pro detekční algoritmy. V definicích epileptoformních vzorců bývá mj. uváděno, že „výrazně vystupují nad normální EEG aktivitu“ [20], což znamená nutnost volby hodnoty běžně používaného SNR (odstup signál-šum), která zatím nebyla nalezena, nebo jiného kritéria např. statistické významnosti posuzovaných parametrů. Při hodnocení signálů pouze v časové oblasti se ale může stát, že i výrazný hrot může být zkreslen nebo schován v okolní aktivitě a proto není neurologem označen a akceptován. Z hlediska tvarových a frekvenčních charakteristik můžeme IED definovat a rozdělit na ostré vlny, hroty, komplexy hrot-vlna a mnohočetné hroty.

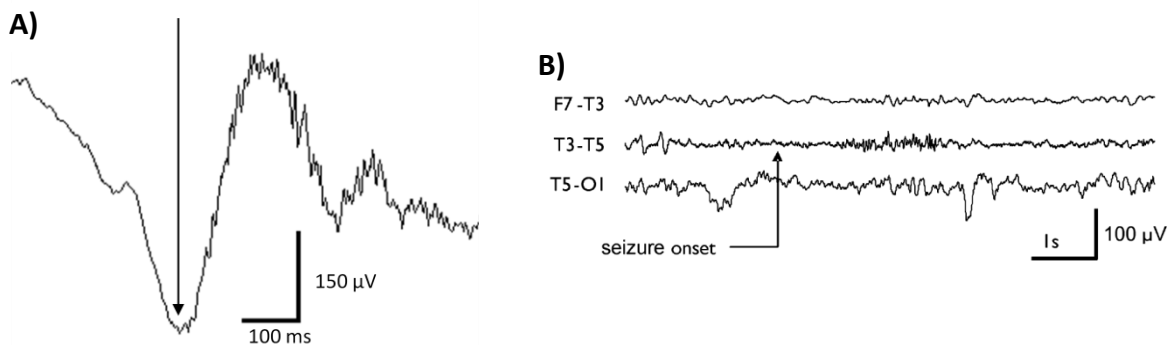
**Ostrá vlna** (*Sharp Wave - SW*) je definovaná jako zašpičatělá vlna o trvání mezi 50-200 ms, která zjednodušeně připomíná trojúhelníkový signál. Délkou trvání zasahuje do oblasti hrotu – rychlého tranzientu trvajícího 20-70 ms. **Hrot** výrazně vystupuje z aktivity pozadí, mívá negativní polaritu (kladnou výchylku po invertování signálu, které se v neurologické praxi provádí). Hrot bývá následován pomalou vlnou o frekvenci 3-5 Hz a tvoří tak **komplex hrot-vlna** (*Spike Wave Complex - SWC*), který je významným ukazatelem

epileptoformní aktivity. SWC je podtypem výbojů a jeho výskyt je většinou částečně generalizovaný a vyskytující se i během záchvatu. Hlavní frekvenční složky hrotu leží v pásmu 14-50 Hz a překrývají aktivitu  $\beta$  (14-30 Hz), vysoké frekvence související se špičatostí a strmostí překrývají pásmo  $\gamma$  (>30 Hz). Kanály, kde  $\beta$  a  $\gamma$  aktivita dominuje (hipokampus, senzomotorický kortex) je obtížnější hroty detekovat. U symptomatických absencí se vyskytují **pomalé komplexy hrot-vlna** s maximem ve frekvenční oblasti pod 2,5 Hz. Pro epilepsie s myokloniemi jsou typické **mnohočetné hroty (polyspike)** následované opět pomalou vlnou. Obecně lze výše popsaná aktivita pokrýt termínem interiktální epileptiformní výboje (IED).



**Obrázek 5:** **A)** Příklad komplexu hrot-vlna; **B)** mnohočetných hrotů (vpravo); jedná se o vybrané úseky ze signálů analyzovaných v praktické části

Podle nových výzkumů generují epileptická ložiska také rychlou aktivitu – **vysokofrekvenční oscilace (high-frequency oscillation - HFO)** trvající až stovky milisekund a **vysokofrekvenční výboje (ripples)** v pásmu 80-500 Hz (většinou >200 Hz) [21; 22]. Pozorujeme-li u oscilací změnu frekvence od rychlejší aktivity k pomalejší, používá se označení *chirps*. Další specifickou aktivitou je LAFA (*Low Amplitude Fast Activity*), překrývající se s pásmy  $\beta$  a  $\gamma$  (15-40 Hz). Jedná se o rychlou aktivitu s nízkou amplitudou, která se často objevuje před počátkem záchvatu [23] a používá se k jeho určení. LAFA pozorována před začátkem záchvatu bývá asociována se zesílením a synchronizací inhibičních sítí.



**Obrázek 6:** **A)** Vysokofrekvenční oscilace (začátek označen šipkou); **B)** LAFA v levém temporálním laloku (T3 – T5) po začátku záchvatu (označeno šipkou) [23]

## 1.4 Interiktální epileptiformní výboje (IED)

S rozvojem výpočetní techniky se rozvíjely i metody analýzy signálů. Mezi nimi i metody analýzy biologických signálů se zaměřením na detekci patologických artefaktů. Existuje mnoho algoritmů zabývajících se popisem a detekcí IED, jejich shlukováním či jiným zpracováním především za účelem získání informací o jejich zdrojích a o vzorcích šíření epileptické aktivity v mozku. Následující kapitola stručně shrnuje metody vhodné k popisu interiktálních výbojů, lokalizace jejich zdrojů a popisu jejich šíření.

### 1.4.1 Popis a detekce výbojů

Co jsou IED bylo popsáno již v kapitole 1.3.2. Od roku 1975, kdy byl poprvé formálně popsán hrot [24], bylo publikováno množství studií zabývajících se detekcí epileptogenních artefaktů v EEG. Hrot je nyní definován jako rychlý tranzient s délkou trvání 20-70 ms a následovaný 3-5 Hz vlnou [25]. Algoritmy pro detekci hrotů pracují v časové i frekvenční oblasti, pokročilejší metody využívají k extrakci vhodných příznaků i složitější metody dobývání znalostí. Wilson [20] shrnuje ve své rešerši nejvýznamnější publikace z období do roku 2002 a navrhuje postupy pro budoucí vývoj algoritmů.

Ačkoli se mnohé práce zabývají porovnáváním detekčních algoritmů [26; 27; 28], existují problémy při jejich porovnávání a určování úspěšnosti. Halford [29], který navazuje na Wilsonovu práci a zpracoval přehled více než šedesáti metod až do roku 2009, apeluje na vznik referenční databáze dat, která by našla uplatnění nejen ve výzkumu, ale i v oblasti certifikace komerčního softwaru. Stejně tak neexistují mezinárodní standardy k určení výkonnosti detektoru. To vedlo k vytvoření mezinárodní skupiny, jejímž cílem je vytvoření databáze standardizovaných záznamů a algoritmů detekce [19].

Mnohem závažnějším, fundamentálním, problémem než neexistence referenčních záznamů a správné metriky je určení korektních referenčních výsledků. Nyní se za referenci bere hodnocení neurologů, což vnáší jistou míru subjektivity. Podle studie [30] se ukazuje značná variabilita mezi neurology, kteří se shodují v průměru v 50–60%, průnik všech osmi testovaných neurologů je dokonce pouhých 18%. Většina autorů dosahuje podobných shod mezi algoritmem a expertním hodnocením. Ukazuje se však větší shoda, revidují-li neurologové svá hodnocení na základě výsledků detekčních algoritmů [13].

Mnoho autorů se soustřeďuje na detekci založenou na morfologii IED pracující pouze v časové oblasti [26; 31; 32], což s sebou přináší obtíže superponace grafoelementu na základní aktivitu a tudíž zkreslení jeho tvaru. Ve frekvenční oblasti jsou však rychlé tranzienty jasně viditelné a detekce výbojů je snazší. Robustní detektory většinou kombinují obě oblasti a používají k detekci statistické nástroje. Klíčovou roli hraje definice základní aktivity [20], výboje jsou detekovány na základě její změny.

Společným rysem všech prací je velká variabilita výsledků vzhledem k expertním referencím. Z hlediska klinického využití je v současném stavu vhodné využívat systémy

automatické detekce IED k redukcí dat před vizuálním hodnocením a k získání přehledu četnosti výbojů v čase. Detektory jsou také nezbytným krokem a bází shlukovacích algoritmů a postupů lokalizace zdrojů IED [26].

Detekční algoritmus, který byl vybrán po použití v této práci (viz kap. 2.2.2), je založen na principu odlišných morfologických a statistických vlastností výbojů a pozadí. Algoritmus určuje statistické rozdělení obálky signálu a výboje detekuje při překročení nalezené prahové hodnoty získané z parametrů modelu rozdělení. Detektor je robustní a dosahuje dobrých výsledků a přiměřené výpočetní náročnosti[33].

#### 1.4.2 Metody shlukování výbojů a lokalizace zdrojů

Jelikož jsou interiktální výboje zpravidla častější než úseky záchvatů, je lokalizace zdrojů epileptogenní aktivity z IED velmi zajímavým tématem. Studie ukazují, že není třeba odstranit celou tkáň, ve které se výboje vyskytují, ale odstranění oblastí, které se chovají jako pacemakery interiktální aktivity, bývá spojeno s dobrým výsledkem resekcčního zákroku [34]. Analýza časového zpoždění a lokalizace zdrojů výbojů je vedle výzkumů fyziologické podstaty šíření aktivity v mozku důležitým krokem ke zlepšení výsledků resekcčních zákroků. Automatická lokalizace zdrojů je prováděna na základě určení zpoždění a vzorců propagace (viz kap. 1.4.3) nebo pomocí shlukovacích metod. Vzhledem k velmi rychlému šíření je téměř nemožné, aby lokalizaci ze záznamů EEG prováděl člověk [35].

Existují dva základní přístupy ke shlukování IED k určení jejich zdrojů. První skupina metod vychází z morfologie IED a předpokládá rozdílnost tvarů výbojů vycházejících z různých zdrojů a tedy uniformní tvar IED vycházejících z jednoho zdroje [20; 36; 37]. Z každého detekovaného IED jsou extrahovány příznaky, výboj je parametrizován svou amplitudou, energií, entropií aj., které jsou vstupem do různých shlukovacích algoritmů (např. hierarchické shlukování [38], neuronové sítě [20] nebo E-M (*Expectation-Maximization*) shlukování [39]). Ojedinelé nejsou ani speciálně vyvinuté algoritmy shlukování [40]. Metody požadují vysoký odstup signál-šum (SNR) a nejsou příliš robustní. IED s nízkou amplitudou a/nebo podobným tvarem bývají nesprávně přiřazeny do stejného shluku. Tyto metody mohou být použity pouze pro výboje s vysokou amplitudou a hodí se tedy pro analýzu signálů mikroelektrod nebo k odlišení IED od jiných artefaktů [37]. Pro lokalizaci zdrojů výbojů jsou aplikovatelné pouze ve speciálních případech.

Lokalizace zdrojů IED je častěji řešena druhým přístupem – metodami založenými na sledování drah šíření epileptické aktivity [41; 42; 43]. Na základě určení zpoždění (podrobněji viz kap. 1.4.3) je nalezen zdroj epileptické aktivity. Vzhledem k tomu, že propagace aktivity trvá zpravidla méně než 30 ms, vyžadují metody vysokou vzorkovací frekvenci nebo vysoké SNR (při určování pomocí spektrální výkonové hustoty). Běžně používané vzorkovací frekvence jsou do 1 kHz a, jak již bylo dříve zmíněno, SNR je u EEG záznamů nedostatečné. Často využívanou metodou je modelování dipólů (*dipole tracing method*), která leží na

pomezí obou metod [35; 44; 45]. Výboje jsou modelovány pomocí dipólů, jejichž zdroje jsou následně identifikovány.

Shlukovací algoritmus vybraný pro použití v této práci (viz kap. 2.2.3) se řadí mezi metody založené na sledování propagace výbojů [33]. Algoritmus předpokládá šíření IED z lokálního zdroje do okolních sítí různou silou. Multifokální zdroje mohou generovat IED v překrývajících se oblastech, které mohou být odděleny na základě prostorového profilu amplitudy. Protože se dráha propagace v čase vyvíjí, ale zdroj zůstává stejný, nalezneme ho jako elektrodu s maximální četností výbojů [19]. Výhodou shlukování na základě prostorového potenciálu není nutnost detekce všech propagujících se výbojů zejména u signálů s nízkým SNR.

### 1.4.3 Zpoždění a propagace výbojů

Analýza dynamických vztahů v mozku je významnou součástí neurofyzologie. Umožňuje vyhodnocovat sílu vazeb i směr jejich působení. Metody založené na autoregresních modelech jsou již delší dobu používány pro analýzu směrů ovlivňování v multikanálových datech [46]. Existují ovšem i jednodušší metody k určení propagace aktivity na základě zpoždění signálů.

Při analýze epileptických výbojů a jejich šíření jsou často využívány metody odhadu zpoždění. Zdaleka ne všechny metody odhadu zpoždění dvou signálů jsou však k této aplikaci vhodné. V následující kapitole se soustředíme pouze na ty metody, které se používají k odhadu zpoždění v záznamech EEG. Můžeme je rozdělit na metody měřící zpoždění pomocí vzdálenosti mezi referenčními body [47; 48; 49], určující zpoždění na základě vzájemné korelace [47; 50; 51] a metody odhadující zpoždění pomocí vzájemného frekvenčního spektra [13; 47; 48]. Kromě těchto metod existují ještě další, využitelné pro signály, kde klasické metody selhávají, využívající například vzájemné informace signálů [52] nebo adaptivní filtrace metodou nejmenších čtverců [51].

Metody určující zpoždění mezi referenčními body pracující v časové oblasti, jsou velmi efektivní pro svou minimální výpočetní náročnost [47; 48] a v ideálním případě je jejich přesnost přímo úměrná vzorkovací frekvenci. Největším úskalím metod je správná volba referenčních bodů. Nejčastěji používanými referenčními body jsou maxima hrotů IED, která je velmi jednoduché detekovat. Je třeba mít na paměti, že z fyziologického hlediska je směrodatný rozdíl mezi počátky aktivity. K jejímu určení se využívají metody hledající úpatí hrotu nebo lokálního minima v intervalu před výbojem, které zvyšují výpočetní náročnost a činí tak metodu méně užitečnou [47]. Přesná detekce je navíc problematická kvůli superponování šumu a EEG aktivity k průběhům IED, která výrazně mění morfologii výbojů a znemožňuje přesnou detekci jak náběžných hran, tak špiček hrotů [41]. Nevýhodou těchto metod je i to, že zpoždění lze určit pouze v okamžicích výboje [13].

Metody vzájemné korelace se využívají k měření zpoždění či vzájemné periody na základě podobnosti dvou signálů [53; 54]. Podmínkou pro její použití je, aby vzájemná



perioda byla odlišitelná od zpoždění (delší než zpoždění), které chceme určit, což v případě EEG splněné je [48]. Základní rytmy EEG (kromě pásma  $\gamma$ ) mají frekvenci menší než 30 Hz (periodu delší než 33 ms) a frekvence iktálních úseků dosahuje maximálně 10 kmitů za sekundu (100 ms), zatímco hledané zpoždění se nachází v intervalu pod 30 ms (většinou  $< 15$  ms). Korelační funkci lze vyjádřit ve formě vychýleného a nevychýleného (nestranného) odhadu, ale z hlediska polohy hlavních extrémů nezáleží, kterou z nich použijeme [47].

Vychýlený a nevychýlený odhad vzájemné korelace pro diskrétní signály jsou definovány vztahy:

$$\bar{R}_{xy}[k] = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^{N-k} x[n] \cdot y[n+k] \quad (1)$$

$$\bar{R}_{xy}[k] = \frac{1}{N-k} \sum_{n=1}^{N-k} x[n] \cdot y[n+k] \quad (2)$$

Kde,  $\bar{R}_{xy}$  je odhad vzájemné korelace mezi vstupními signály  $x[n]$  a  $y[n]$ ,  $N$  je délka vstupních signálů a  $k$  zohledňuje vzdálenost, ve které hledáme zpoždění signálů. Pro  $k \ll N$  dávají oba vzorce stejné výsledky. Vzájemnou korelaci dvou signálů můžeme také spočítat inverzní Fourierovou transformací ze vzájemné spektrální hustoty. Zpoždění signálů určíme jako vzdálenost hlavního maxima vzájemné korelační funkce od počátku [47]. Určitým nedostatkem je, že korelační funkce je funkcí plochy a představuje vzájemnou energii signálů. Takto zjištěné zpoždění odpovídá spíše zpoždění vlnové složky, která má zpravidla větší plochu než hrot, který je z hlediska energie signálů zanedbatelný.

Relativně velká skupina metod pracující ve frekvenční oblasti odhaduje zpoždění ze vzájemného spektra [47]. Tímto způsobem lze odhadovat zpoždění zvláště pro jednotlivé frekvence signálu. K volbě frekvencí, pro které zpoždění chceme určit, se nejčastěji používá koherence. K odhadu vzájemného fázového spektra se používají algoritmy založené na DFT a autoregresním (AR) modelování. Metoda vzájemné fáze pomocí algoritmu DFT našla širší uplatnění po modifikaci Gotmanem [50]. K výpočtům jednotlivých parametrů využívá algoritmu rychlé Fourierovy transformace. Nejprve se spočítá vzájemná spektrální hustota, ze které následně získáme průběh vzájemného fázového spektra a hodnoty koherence mezi signály pro jednotlivé frekvence. Na rozdíl od metod využívajících korelaci odpovídá výsledná hodnota zpoždění spíše hrotové složce komplexu, protože obsahuje výrazně více frekvenčních složek než vlna [47]. Nevýhodou je, že pro získání správného odhadu je zapotřebí delších úseků signálu, což lze odstranit výpočtem vzájemného fázového spektra pomocí autoregresního modelování [41]. Aproximace vzájemného spektra je provedena pomocí přenosové funkce, jejíž parametry jsou určeny z AR modelu. Výhodou AR modelování je, že určení parametrů modelu lze řešit jako lineární úlohu [13].

Shlukování výbojů na základě určení zpoždění není v této práci zahrnuto, protože se ukázalo jako nepřesné a byla mu detailně věnována diplomová práce Bc. Jakuba Schneidera [13]. Z výsledků jeho práce jsme vycházeli při volbě tématu a metod použitých v této práci, která představuje odlišný přístup k řešení této problematiky.

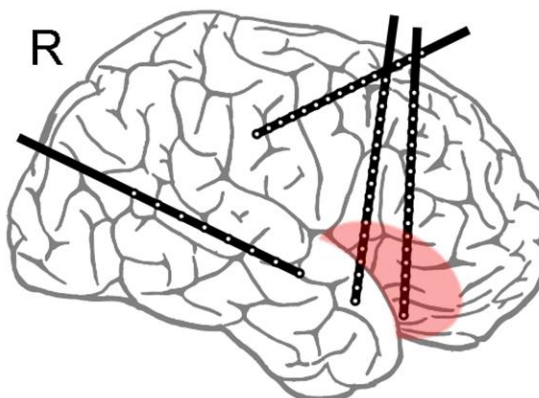
## 2 Data a metody

### 2.1 Pacientská data

Záznamy iEEG použité v této práci byly poskytnuty Fakultní Nemocnicí v Motole. Sběr dat za účelem výzkumu a výuky byl schválen etickou komisí a byl proveden výhradně s informovaným souhlasem rodičů dětí. Záznamy byly pořízeny jako součást předoperačního vyšetření dětských pacientů s farmakorezistentní epilepsií. Signály byly získány se subdurálních a/nebo hloubkových elektrod, následně byly zesíleny, filtrovány antialiasingovým filtrem a vzorkovány frekvencí 200 Hz nebo 1 kHz. Měření probíhalo v referenčním zapojení elektrod – pár elektrod bez patologické aktivity byl použit jako reference. Kromě samotných EEG záznamů byly dodány ještě dodatečné informace – stručná anamnéza a výsledek operace hodnocený dle Engelovy stupnice (*Engel's classification* viz [55]). Ze souboru 14 pacientů (10 dívek a 4 chlapci) byly do této práce zvoleny tři tak, aby pokrývaly co nejširší možnou škálu typů epilepsií.

#### 2.1.1 Pacient 1

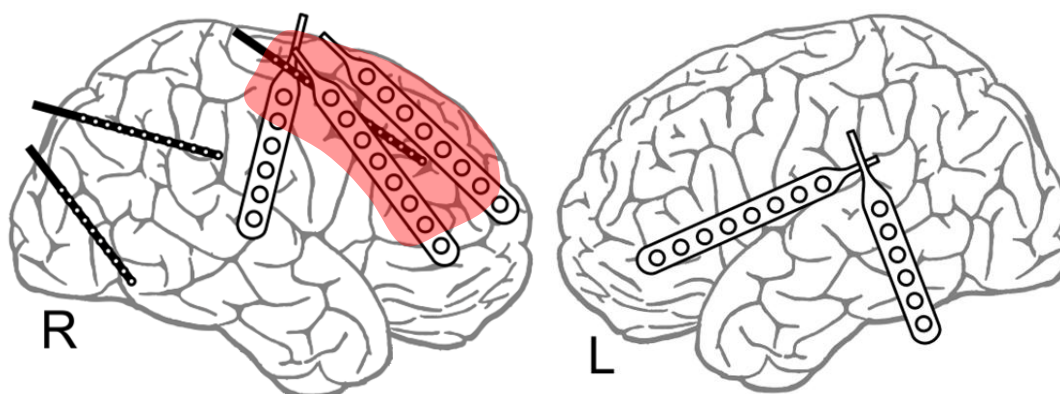
Prvním pacientem (P1) je osmnáctiletá žena s fokální kortikální displasií v pravém frontálním laloku. Epilepsií trpí již 16 let. Pacientce byla provedena resekce části frontálního laloku před dvěma lety (viz Obrázek 7), výsledkem operace je významné snížení záchvatů a zlepšení průběhu epilepsie (Engel II). Stereotakticky skrz lebeční návrť byly implantovány 4 hloubkové elektrody s 8, 15 respektive 18 kontakty (viz Obrázek 7). Z 59 kanálů byly tři zarušeny a odstraněny. K dispozici jsou dva celodenní kontinuální záznamy a několik kratších úseků z celkových 5 dnů monitorování. V tomto období bylo zaznamenáno 10 záchvatů (z toho 6 v rámci celodenních záznamů) a přibližně stejný počet dalších úseků s iktálními vzorci. Epileptické výboje vycházejí z jednoho ložiska.



**Obrázek 7:** Schéma rozmištnění elektrod P1, červenež je vyznačena resekovaná oblast (orientačně)

### 2.1.2 Pacient 2

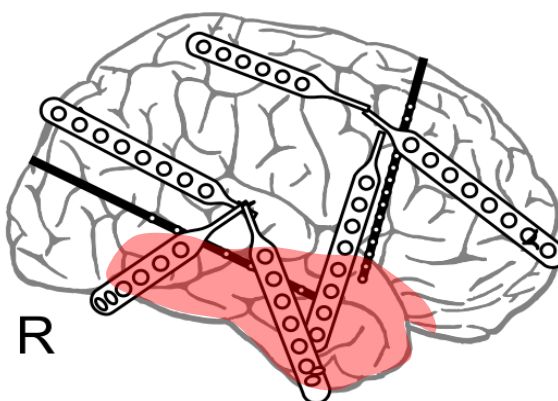
Druhým vybraným pacientem je pětiletý chlapec trpící tuberózní sklerózou a epilepsií od novorozeneckého věku. Chlapec měl pozitivní nález na MRI v oblasti pravého frontálního laloku. Před dvěma lety byla epileptogenní tkáň resekována a pacient je nyní bez záchvatů (Engel I). Bylo implantováno 5 proužkových subdurálních elektrod (6 nebo 8 kontaktů) a tři hlubkové s 8, 12 respektive 15 kontakty (viz Obrázek 8). Ze 73 kanálů v referenčním zapojení byly tři zarušeny a odstraněny. Z celkových šesti dní byly k dispozici 3 celodenní záznamy a několik kratších úseků. V tomto období bylo zaznamenáno 5 záchvatů (všechny v rámci kontinuálních záznamů).



Obrázek 8: Schéma rozmístění elektrod P2, červeně je vyznačena resekovaná oblast (orientačně)

### 2.1.3 Pacient 3

Třetím zvoleným pacientem byl dvanáctiletý chlapec trpící epilepsií tři roky. Na MRI byl zjištěn pozitivní nález a s pomocí EEG byla identifikována epileptogenní tkáň v pravém frontálním a temporálním laloku. Příčinou epilepsie je encefalitida. Před dvěma lety byla resekována část temporálního laloku, ale četnost a závažnost záchvatů je beze změny (Engel IV). Pacientovi bylo implantováno 6 proužkových subdurálních elektrod (6 nebo 8 kontaktů) a 2 hlubkové (8 a 15 kontaktů). Z celkových 67 kanálů byly 4 zarušeny a odstraněny. K dispozici byly jeden půldenní a 3 celodenní záznamy z celkových 4 dní monitorace, kde bylo zaznamenáno celkem 7 záchvatů. Epileptické výboje jsou multifokální.



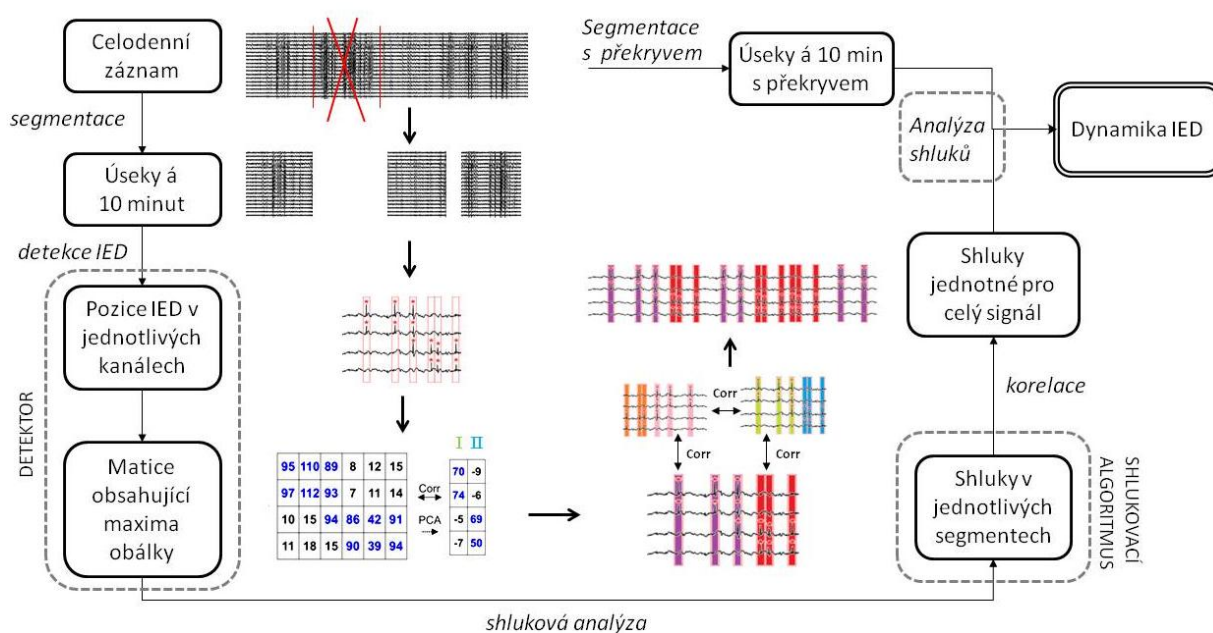
Obrázek 9: Schéma rozmístění elektrod P3, červeně je vyznačena resekovaná oblast (orientačně)

## 2.2 Postup práce a použité algoritmy

Předmětem práce je shluková analýza interiktálních výbojů k lokalizaci nezávislých epileptických ložisek. Výsledkem je popis dynamiky – časového vývoje výskytu IED a jejich parametrů ve vztahu k záchvatům. Některé algoritmy (detektor IED a shlukovací algoritmus) použité v této práci, byly vyvinuty vedoucím práce Ing. Radkem Jančou [33]. V následující kapitole je popis funkce obou algoritmů a dalších postupů a metod, které byly použity pro následné zpracování, analýzu a interpretaci výsledků.

### 2.2.1 Schéma postupu práce

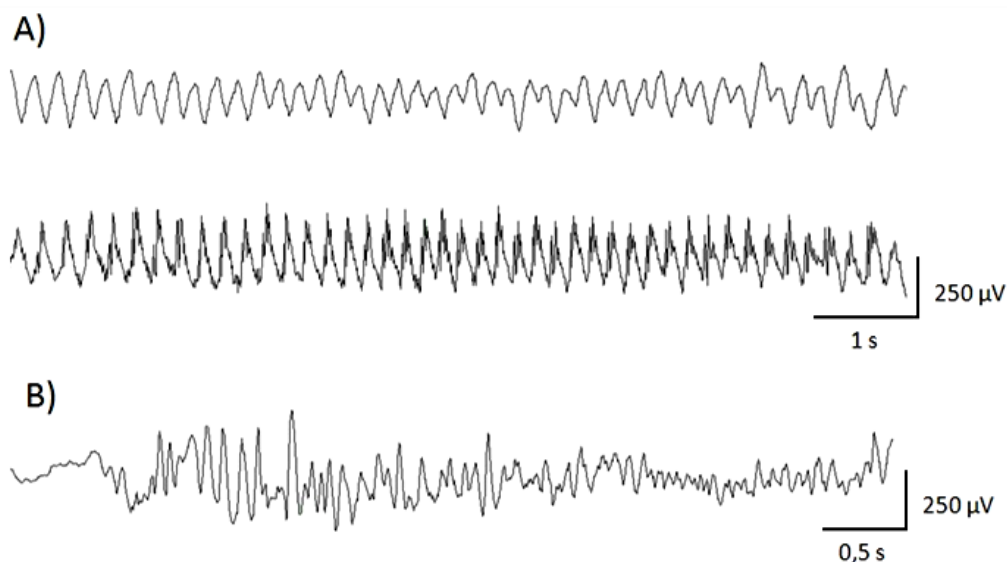
Celodenní záznamy představují velké objemy dat (několik GB), které ne vždy lze zpracovávat najednou. Často je lepší zpracovávat je po částech (segmentech), což ve vybraných aplikacích umožňuje vyhodnocování v reálném čase, nebo zpracování krátkého úseku bez nutnosti znalosti celého záznamu. Výrazně to také snižuje nároky na operační paměť a výkon procesoru. V průběhu zpracování celodenní záznamů iEEG bylo použito sekvenční zpracování signálu (schéma práce viz Obrázek 10).



Obrázek 10: Schéma postupu práce

Záznamy, pořízené v referenčním zapojení elektrod, byly přepočteny do bipolárního zapojení z důvodu snížení vlivu možné kontaminace a rušení a na základě vizuální analýzy byly odstraněny zarušené kanály. Následně byly ze signálu odstraněny iktální části (úseky odpovídající záchvatům) a jiné expertem označené iktální vzorce jako např. paroxysmální probuzení (viz Obrázek 11). Tyto úseky nemohou být zařazeny do interiktálních úseků, kde samotný výskyt a detekce IED může mít odlišný charakter. Tento krok musí být proveden ručně a nelze automatizovat, protože hodnocení expertů nejsou unifikována ani

standardizována (možností by bylo vytvoření algoritmu k jejich detekci, což není předmětem této práce). Filtrace signálu nebyla samostatně prováděna, protože je již implementována v algoritmu detektoru, detailněji v kapitole 2.2.2. Následně proběhla segmentace, v tomto případě byl signál rozdělen na desetiminutové úseky bez překryvu. V místech, kde byla část signálu vyjmuta a signál byl nespojitý, byly akceptovány i kratší úseky (>9 minut).



**Obrázek 11:** A) Iktální úsek ve dvou kanálech; B) paroxysmální probuzení

V jednotlivých úsecích byly detekovány IED a provedena shluková analýza níže popsanými algoritmy (viz kap. 2.2.2 a kap. 2.2.3). Protože shlukovací algoritmus řadí a čísluje shluky sestupně od shluku s největším počtem událostí, označení v jednotlivých úsecích není konzistentní. Jednotlivé shluky si musely být navzájem jednoznačně přiřazeny na základě podobnosti. V každém segmentu byly identifikovány shluky s počtem detekovaných IED na kanál a pomocí vzájemné korelace přiřazeny k shlukům v následujícím segmentu. Tímto způsobem byla pro každou detekci IED přiřazen identifikátor určující příslušnost k danému shluku.

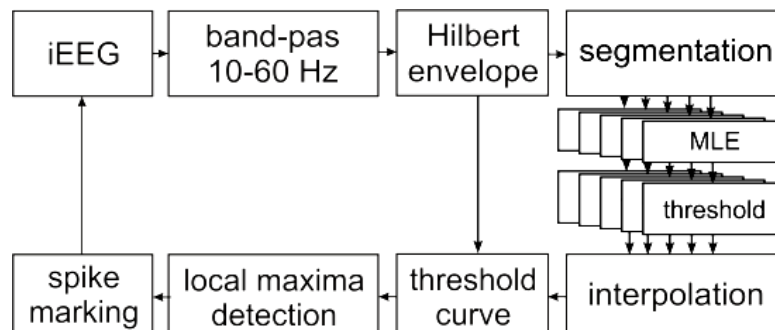
Následně byla opět provedena segmentace signálu, tentokrát na desetiminutové úseky s 95% překryvem. V jednotlivých segmentech byla přepočtena frekvence výskytu IED pro každý shluk, velikost aktivní oblasti pomocí metody k-means a procentuální zastoupení jednotlivých shluků (podrobněji viz 2.2.4). Údaje byly následně vykresleny a vyhodnoceny.

## 2.2.2 Detektor

Detektor interiktálních výbojů je založen na principu odlišných morfologických a statistických vlastností výbojů a aktivity pozadí. Popis IED v časové oblasti odpovídá ostré vlně s trváním od 20 do 70 ms. IED je tedy charakterizován lokálním nárůstem energie ve spektru v pásmu 10-60 Hz [33].

Signály s různou vzorkovací frekvencí jsou nejprve převzorkovány na 200 Hz, aby byly zachovány vlastnosti filtrů. Následně je signál každého kanálu filtrován pásmovou

propustí, která se skládá z kombinace dvou IIR filtrů 8. řádu – horní a dolní propusti navržených Čebyševovou aproximací II. typu. Následně je odstraněno síťové rušení na 50 Hz pomocí biquad notch filtru se šířkou pásma 2 Hz. Obálka signálu je spočtena pomocí absolutní Hilbertovy transformace a signál je segmentován na 5 s okna s 80% překrytím [33].



Obrázek 12: Schéma IED detektoru [33]

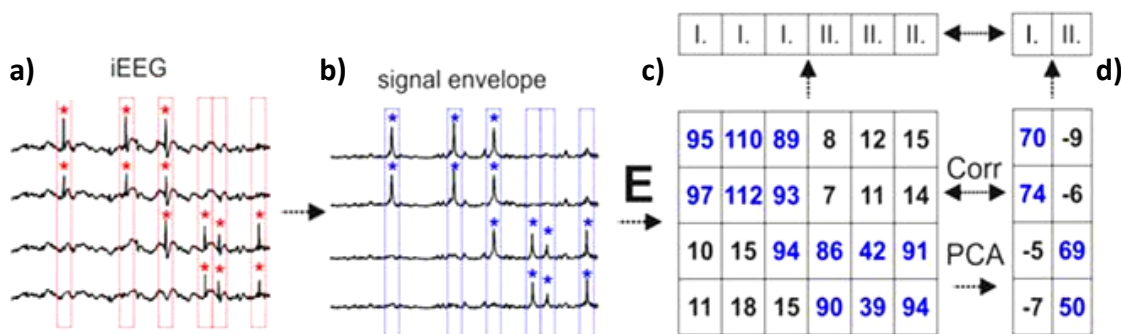
Algoritmus určuje statistické rozdělení obálky signálu a nalezne prahovou hodnotu, která umožní odlišení pozadí od výbojů. Model rozdělení je spočten pro každý segment zvlášť a aproximován pomocí algoritmu maximální věrohodnosti. Model log-normálního rozdělení se ukázal jako vhodný pro oba pozorované úseky signálů – IED i pozadí, s nízkou výpočetní náročností a malými rezidui. Pro určení prahové hodnoty byla vybrána kombinace parametrů modelu. Práh je určen pro každý segment zvlášť a následně je provedena kubická spline interpolace pro získání prahové křivky, která je dodatečně vyhlazena klouzavým průměrem odpovídajícím délce okna. Přítomnost hrotu je detekována v maximu obálky tam, kde obálka signálu přesahuje prahovou křivku. Poloha výboje je určena v lokálním maximu obálky. Detekce v rámci jednoho kanálu, které jsou blíže než 120 ms, jsou označeny jako jedna událost [33].

### 2.2.3 Shlukovací algoritmus

Shlukovací algoritmus je navržen k nalezení zdrojů IED tak, že k sobě přiřazuje výboje s podobným prostorovým profilem a shodným vzorcem propagace. Algoritmus tedy neposuzuje výboje na základě jejich časových či frekvenčních parametrů, ale sleduje události – hodnoty napříč všemi kanály.

V multikanálovém signálu jsou hledány události charakteristické detekovaným IED. Výboje, jejichž rozestup je menší než 5 ms, jsou považovány jako propagovaný výboj - událost. Takto je vytvořena matice  $\mathbf{E}$ , kde řádky odpovídají jednotlivým kanálům a sloupce jednotlivým událostem (viz Obrázek 13). Prvky matice pak reprezentují maximální hodnotu obálky signálu (10-60 Hz) vystupující nad pozadí. Jinými slovy, sloupec matice popisuje prostorový profil propagujícího se výboje. Sloupce matice jsou brány jako jednotlivé instance  $n$ -rozměrného prostoru, kde  $n$  je počet kanálů. Na tuto matici je aplikována metoda PCA (viz kap 2.2.3.1) k získání charakteristických vzorců (komponent) šíření výboje.

Každá komponenta je definována vlastním číslem a příslušným vlastním vektorem matice. Vlastní čísla reprezentují příspěvek vlastního vektoru v transformovaném prostoru. Zjednodušeně, vlastní vektor s větším příslušným vlastním číslem nese více informace a určuje významnější profil propagace výbojů. Jako signifikantní jsou označeny ty vektory, které překročí stanovený práh. K jeho určení je matice  $\mathbf{E}$  stokrát randomizovaná a následně vždy zpracována metodou PCA. Prah je spočten jako průměr prvních vlastních čísel získaných z randomizované matice (metoda *random average under permutation* z [56]).



**Obrázek 13:** Princip shlukovacího algoritmu: hrubá data s detekovanými výboji - označeny \* (a), tomu odpovídající Hilbertova obálka signálu (b), každý detekovaný výboj generuje událost (zvýrazněno barevnými obdélníky), z událostí je vygenerována matice  $\mathbf{E}$  obsahující maximální hodnotu Hilbertovy obálky v každém kanálu (c), z matice jsou spočteny hlavní komponenty (d) [33]

Následně je každý sloupec matice korelován se získanými komponentami a přiřazen do třídy s minimální korelační vzdáleností (jedna mínus Pearsonův korelační koeficient). Události, které jsou přiřazeny k nesignifikantním vlastním vektorům, jsou vyřazeny a není jim přiřazena žádná třída. Výhodou PCA je, že nezáleží na pořadí kanálů a může být tedy použita pro jakékoliv typy a rozložení elektrod (stripy, gridy, hloubkové elektrody i jejich libovolné kombinace).

Matice  $\mathbf{E}$  koresponduje s binární maticí  $\mathbf{B}$ , která je konstruována obdobným způsobem. Prvky matice  $\mathbf{B}$  obsahují informaci, v kterých kanálech byla detekce výboje zaznamenána (1) a kde nikoliv (0). Přiřazení sloupců matice  $\mathbf{E}$  do jednotlivých shluků odpovídá i u matice  $\mathbf{B}$ , ze které je sečtením sloupců v rámci jednotlivých tříd získána frekvence výbojů.

### 2.2.3.1 PCA

Metoda PCA (*Principal Component Analysis* – analýza hlavních komponent) vychází z náhrady původních proměnných, které jsou korelované tzv. hlavními komponentami, které jsou ortogonální (párově nekorelované). Hlavní komponenty jsou tvořeny lineární kombinací původních proměnných. PCA může být řešena metodou rozkladu pomocí singulárních čísel (jedná se o techniku výpočtu vlastních vektorů a čísel pro odhadnutou kovarianční matici) [57].

Mějme centrovanou matici dat  $\mathbf{X}$  obsahující  $n$  instancí s  $p$  proměnnými (dimenzemi) a matici  $\mathbf{Z}$  obsahující  $n$  instancí pro  $p$  hlavních komponent. Protože je  $\mathbf{Z}$  tvořena sloupci instancí pro hlavní komponenty, které jsou lineární kombinací sloupců  $\mathbf{X}$ , platí:

$$\mathbf{Z} = \mathbf{X} * \mathbf{A} \quad (3)$$

kde  $\mathbf{A}$  musí být ortogonální matice. Je zřejmé, že i matice  $\mathbf{Z}$  je centrovaná. Víme, že existuje také inverzní transformace:

$$\mathbf{X} = \mathbf{Z} * \mathbf{A}^T \quad (4)$$

Kovarianční matici  $\mathbf{V}$  můžeme vyjádřit jako:

$$\mathbf{V} = \mathbf{A}\mathbf{\Lambda}\mathbf{A}^T \quad (5)$$

kdy matice  $\mathbf{\Lambda}$  je diagonální maticí obsahující sestupně seřazená vlastní čísla a  $k$ -tý sloupec matice  $\mathbf{A}$  je vlastní vektor  $\mathbf{v}_k$  matice  $\mathbf{V}$  příslušný danému vlastnímu číslu ( $\lambda_k$ ). Vlastní vektory jsou ortonormální vlastní vektory kovarianční matice a tvoří bázi prostoru  $\mathbb{R}^p$ . První hlavní komponenta odpovídá prvnímu vlastnímu vektoru a obsahuje největší část celkové variability dat, u dalších komponent podíl variability klesá [58].

## 2.2.4 Analýza shluků

Analýza shluků je prováděna v desetiminutových segmentech s 95% překryvem, což umožňuje půlminutové rozlišení. V každém segmentu je vypočteno procentuální zastoupení jednotlivých shluků a profil frekvence výskytu IED pro každý shluk, tzn. počet výbojů v každém kanálu za jednu minutu. Pomocí metody k-means je následně určena velikost aktivní oblasti (viz kap. 2.2.4.1) rozdělením na kanály s velkou a malou aktivitou. Následně jsou vykresleny průběhy jednotlivých parametrů v čase společně s vykreslením časových úseků odpovídajících záchvatům a výskytu iktálních vzorců. Místo celého profilu IED je vykreslována frekvence výskytu IED jednoho nebo několika kanálů s největší aktivitou.

### 2.2.4.1 Určení velikosti AR pomocí k-means

Metoda k-means je samoshlukovacím algoritmem, který  $n$  datových bodů  $\mathbf{x}_n$  rozřadí do  $k$  shluků  $S_j$  tak, aby minimalizoval kritérium:

$$J = \sum_{j=1}^k \sum_{n \in S_j} |\mathbf{x}_n - \boldsymbol{\mu}_j|^2 \quad (6)$$

kde  $\mathbf{x}_n$  je vektor reprezentující  $n$ -tý datový bod a  $\boldsymbol{\mu}_j$  je těžiště shluku  $S_j$ . Minimum, kterého algoritmus dosáhne, může být i lokálním, proto se provádí většinou opakovaně s různými počátečními inicializacemi. Na začátku algoritmu je inicializována počáteční poloha těžišť, např. náhodným vybráním  $k$  datových bodů. Následně se jednotlivé objekty



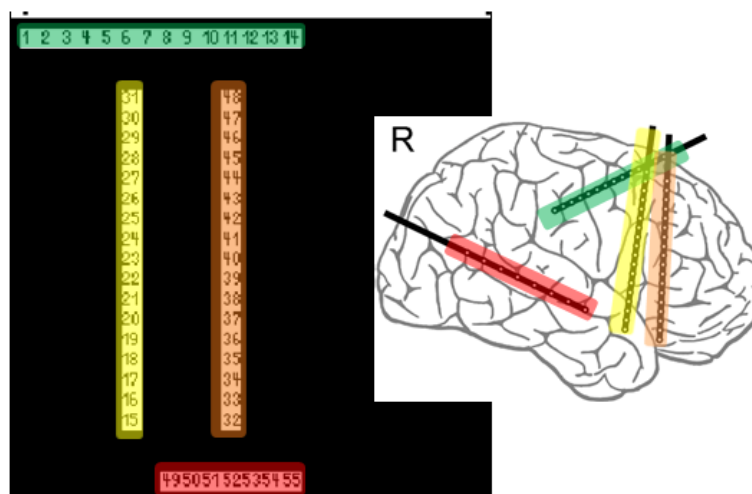
přirazují k nejbližšímu těžišti. Po přiřazení všech bodů se těžiště přepočítají a každý bod je opět přiřazen nejbližšímu těžišti. Algoritmus končí v okamžiku, kdy se shluky již nemění [58].

V tomto případě bylo cílem odlišit kanály pozadí (falešné detekce, občasná propagace) od kanálů aktivní oblasti (*active region* – AR), kde je častý výskyt IED. Bylo tedy zvoleno klastrování do dvou tříd ( $k=2$ ). Výsledkem jsou dva shluky – AR a pozadí. Takto by měl jít objektivně definovat počet kanálů patřících do AR. Pro upřesnění terminologie lze pojem *active region* chápat jako sub-irritativní zónu, kterou však nelze definovat vizuálním hodnocením.

## 3 Výsledky

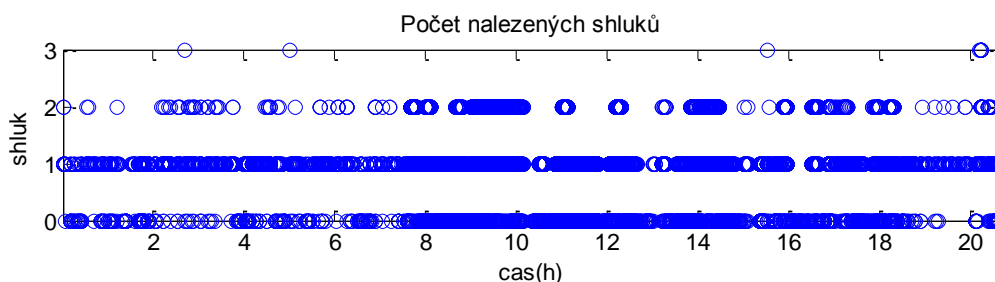
### 3.1 Pacient 1 (P1)

Ke snazší interpretaci výsledků jsou profily četnosti IED zobrazeny do zjednodušené kortikální mapy, která přibližně odpovídá rozložení elektrod (viz Obrázek 14). Číselné označení kanálů odpovídá bipolárnímu zapojení. Vykreslíme-li do kortikální mapy počet výbojů v jednotlivých kanálech (respektive jejich poměr ku celkovému počtu událostí), získáme představu o frekvenci výskytu výbojů v jednotlivých oblastech mozku (viz Obrázek 1). Číselná hodnota je v mapě vyjádřena pomocí barvy, přičemž hodnota jedna odpovídá 100% výskytu výboje v daném kanálu (výboj byl v daném kanálu detekován ve všech událostech), u každé mapy je zobrazena barevná škála s příslušnými hodnotami. Mapy četnosti výskytu IED jsou vykresleny pro jednotlivé shluky i pro celé záznamy jako celkový výskyt IED.



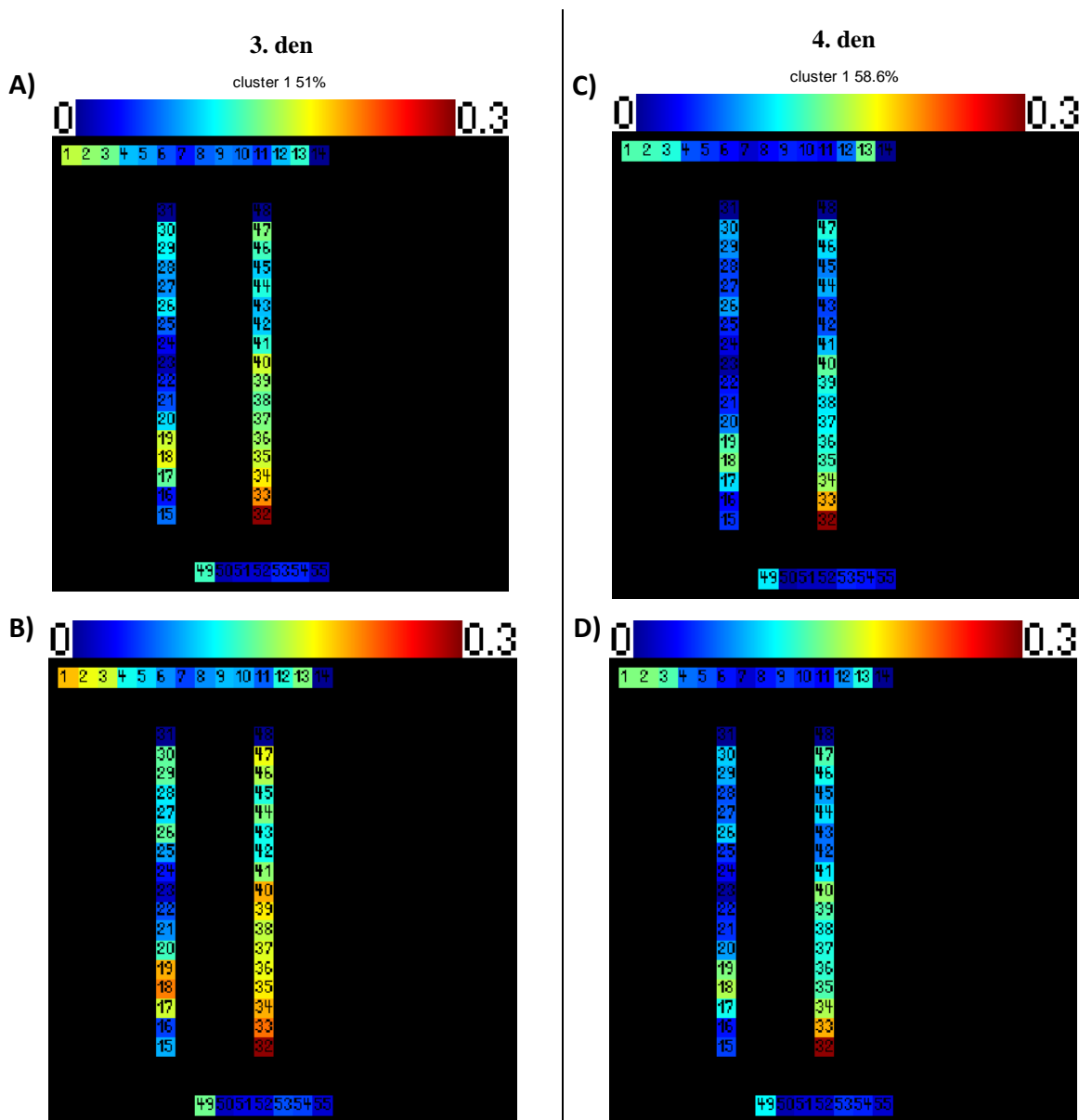
Obrázek 14: Rozmístění elektrod P1 a jejich převedení na zjednodušenou kortikální mapu

Shlukování bylo prováděno v izolovaných desetiminutových úsecích, přičemž v každém segmentu byly u P1 nalezeny maximálně 3 signifikantní shluky (viz Obrázek 15). Při následném zpracování, jehož cílem bylo zajistit konzistentní označení shluků v celém záznamu, byly některé shluky vyřazeny, protože nejsou signifikantní v kontextu celého záznamu. Odstraněny byly všechny shluky obsahující méně než 1% všech událostí.



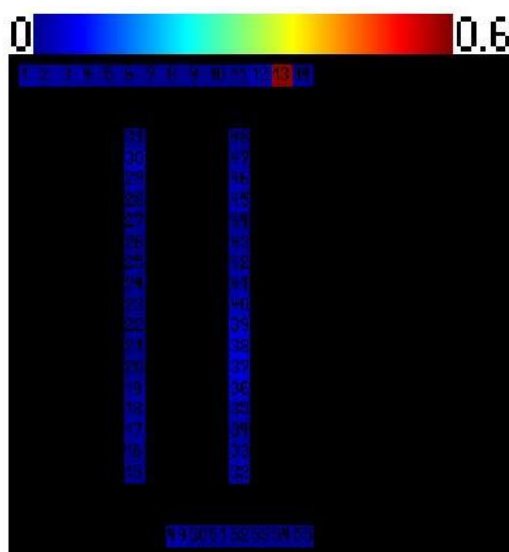
Obrázek 15: Počet nalezených shluků v jednotlivých úsecích celodenního záznamu – 3.den

Z pětidenního monitorování byl archivován pouze třetí a čtvrtý den jako kontinuální záznam. Analýza je proto prováděna v těchto dvou dnech a je zachováno označení dní z pohledu tohoto pořadí. Na obrázku (viz Obrázek 16) jsou znázorněny profily četnosti výbojů v kortikální mapě pro oba celodenní záznamy. Interiktální výboje P1 mají fokální charakter a vycházejí z jednoho zdroje, proto byl identifikován jeden dominantní shluk. Do tohoto shluku bylo sumárně za celý 3. den přiřazeno 51 %, respektive ve 4. dni 59 %, všech detekovaných událostí. Zdroj aktivity leží v bezprostřední blízkosti kanálu 32 v pravém frontálním laloku, odkud se aktivita šíří do okolních oblastí. Vidíme, že frekvence výbojů v dominantním shluku v obou případech odpovídají svým rozložením četnosti výbojů v celých záznamech a liší se pouze zaostřením aktivity.



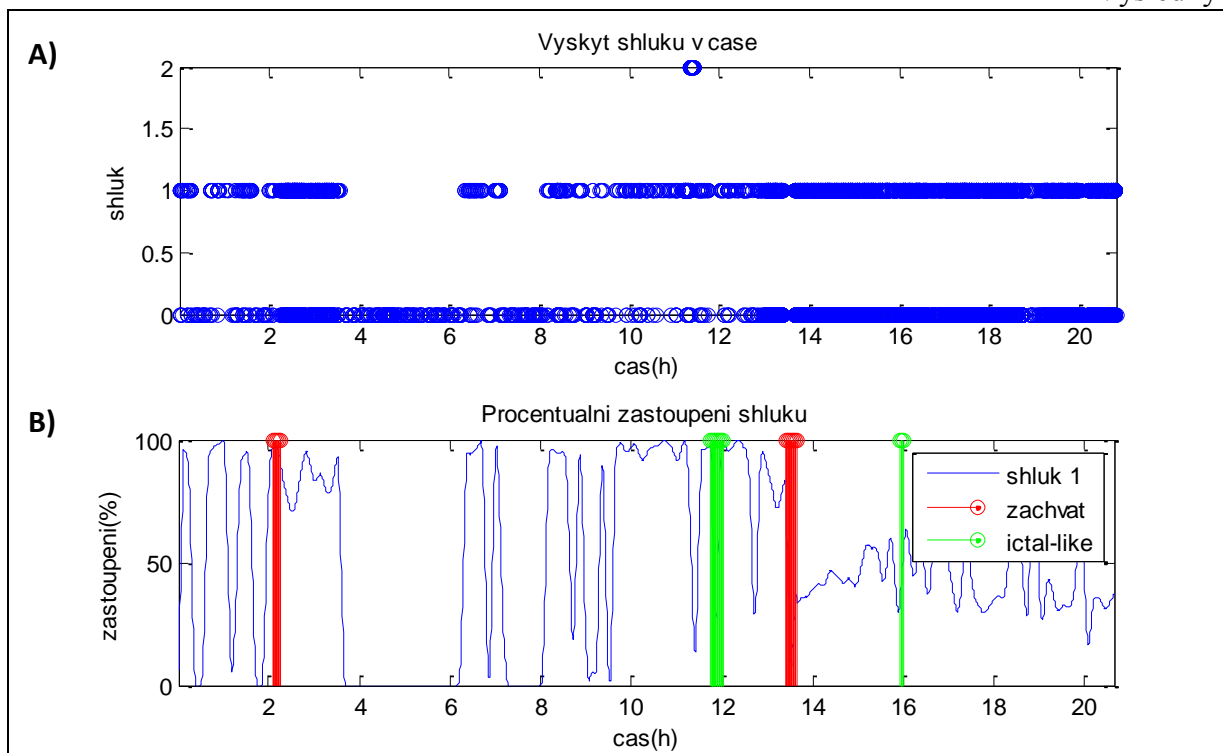
**Obrázek 16:** Kortikální mapy pro nalezený shluk **A)** a **C)**; celkový výskyt IED **B)** a **C)**; jednotlivé sloupce odpovídají jednotlivým dnům (záznamům)

Je patrné, že se epileptická aktivita jednotlivých dní liší velikostí oblasti, do které se šíří. Tato oblast je ve třetím dni větší než ve dni čtvrtém. Kromě dominantního shluku byl v datech nalezen ještě druhý shluk (viz Obrázek 17), do kterého bylo přiřazeno <1% všech událostí, proto nebyl dále v analýze uvažován a je zde uveden pouze pro úplnost. Tento shluk má velkou četnost detekovaných výbojů v kanálu 13 (v centrální části frontálního laloku), která se nikam nepropaguje a kterou můžeme označit za artefakt. Ze zbylých výbojů již nebylo možné vytvořit žádný signifikantní shluk. Jedná se o další artefakty či rušení, které se neopakují během dne příliš často. Tomu odpovídá i fakt, že zbylé výboje nemění profil celých dat v porovnání s profilem dominantního shluku a mají tedy téměř rovnoměrné rozložení odpovídající jejich nízké pravidelnosti a prostorové variabilitě.

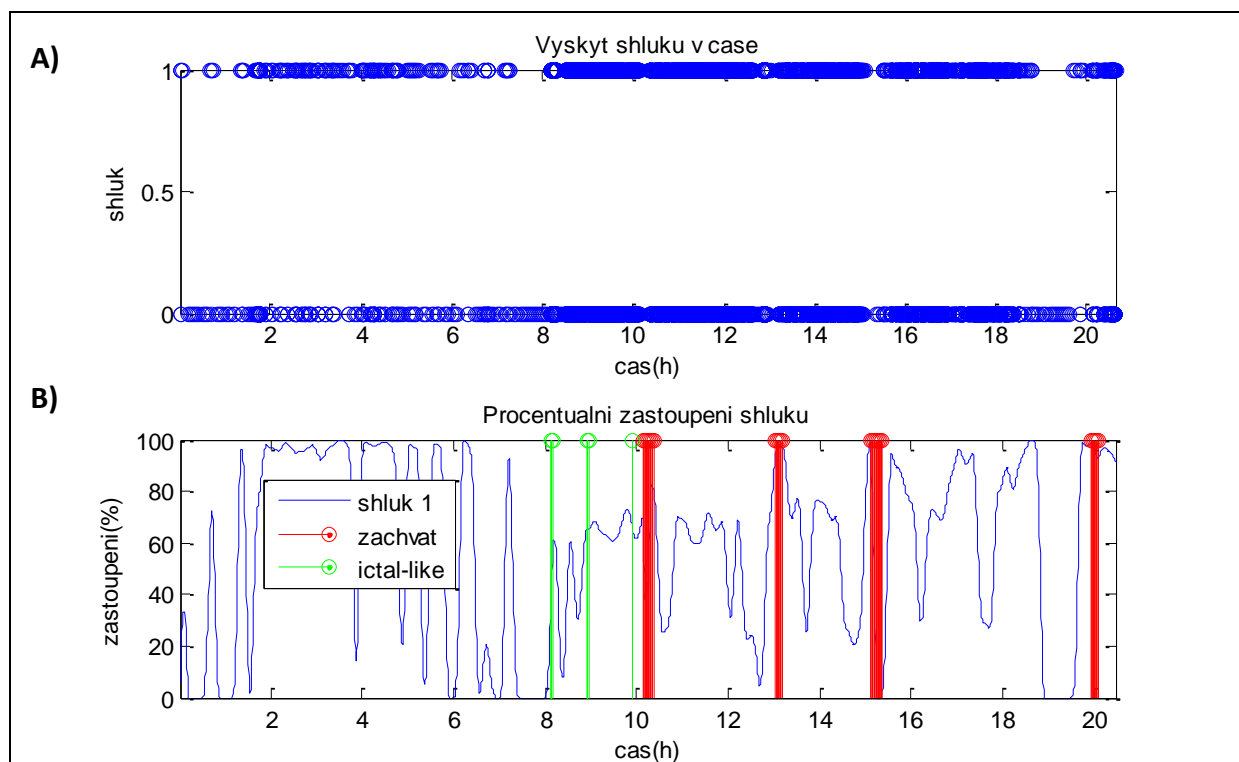


**Obrázek 17:** Druhý shluk nalezený v datech ve 3. dni; profil četnosti výbojů

Podíváme-li se na výskyt shluků v čase a jejich procentuální zastoupení ve třetím dni (viz Obrázek 18), vidíme, že se první shluk nevyskytuje v průběhu celého dne, ale vyskytují se i časové úseky (až desítky minut), kdy není v datech identifikován a zároveň je interiktální aktivita minimální. Procentuální zastoupení shluku je značně variabilní, střídají se úseky, kdy shluk převažuje s úseky, ve kterých je jeho procentuální zastoupení minimální. Z hlediska výskytu shluků nelze pozorovat žádné souvislosti s iktálními úseky. Situace ve čtvrtém dni (viz Obrázek 19) je shodná.



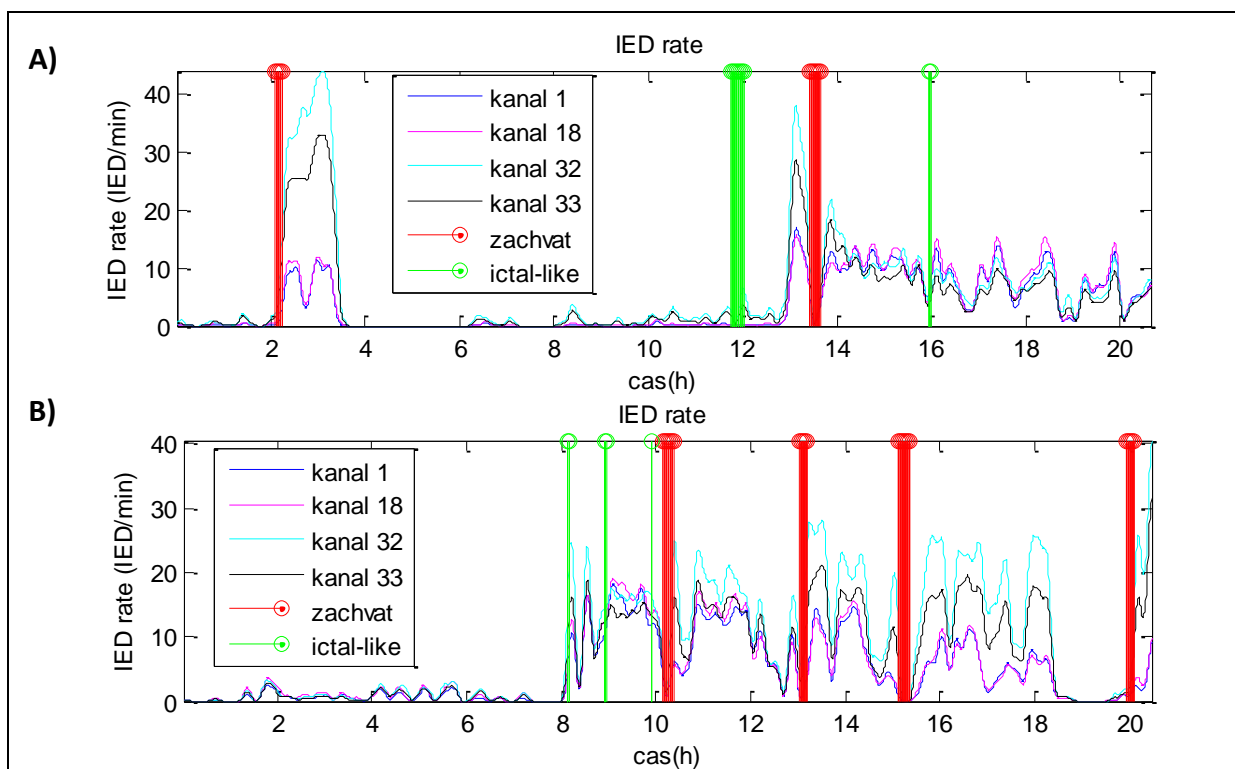
**Obrázek 18:** Výskyt shluků v čase – třetí den: **A)** přítomnost shluků; **B)** procentuální zastoupení; červeně vyznačeny oblasti záchvatu, zeleně ictal-like úseky



**Obrázek 19:** Výskyt shluků v čase – čtvrtý den: **A)** přítomnost shluků; **B)** procentuální zastoupení (dole); červeně vyznačeny oblasti záchvatu, zeleně ictal-like úseky

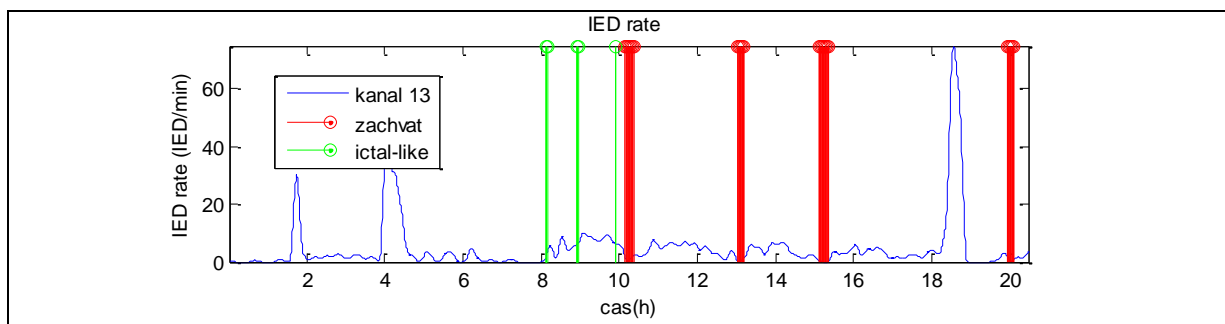
Nejzajímavějším ukazatelem je vývoj četnosti IED v nejsilnějším kanálu (kanálu s největší absolutní četností), u subjektu P1 bipolární kanál 32. Iktální úseky byly před výpočtem vyjmuty a nemají přímý vliv na hodnotu frekvence. Průběh frekvence výskytu IED (viz Obrázek 20) ve většině ostatních kanálů vykazuje obdobný průběh. To je vzhledem k fokální aktivitě předpokládáno. Můžeme si všimnout, že v obdobích mimo záchvaty jsou absolutní hodnoty kanálů různě vzdálených od ložiska obdobné (malá frekvence, IED se šíří do velké oblasti), zatímco v období v okolí záchvatů je aktivita více soustředěna ve zdroji výbojů, kde je frekvence IED výrazně vyšší.

Výrazný nárůst frekvence IED v kanálu s největší četností nemusí záchvatu předcházet, ale vždy roste postiktálně. Tkáň po záchvatu ještě dlouhou dobu generuje výboje ve zvýšené míře. Nárůst frekvence můžeme pozorovat i v oblastech okolo úseků obsahujících iktální vzorce (*ictal-like*).



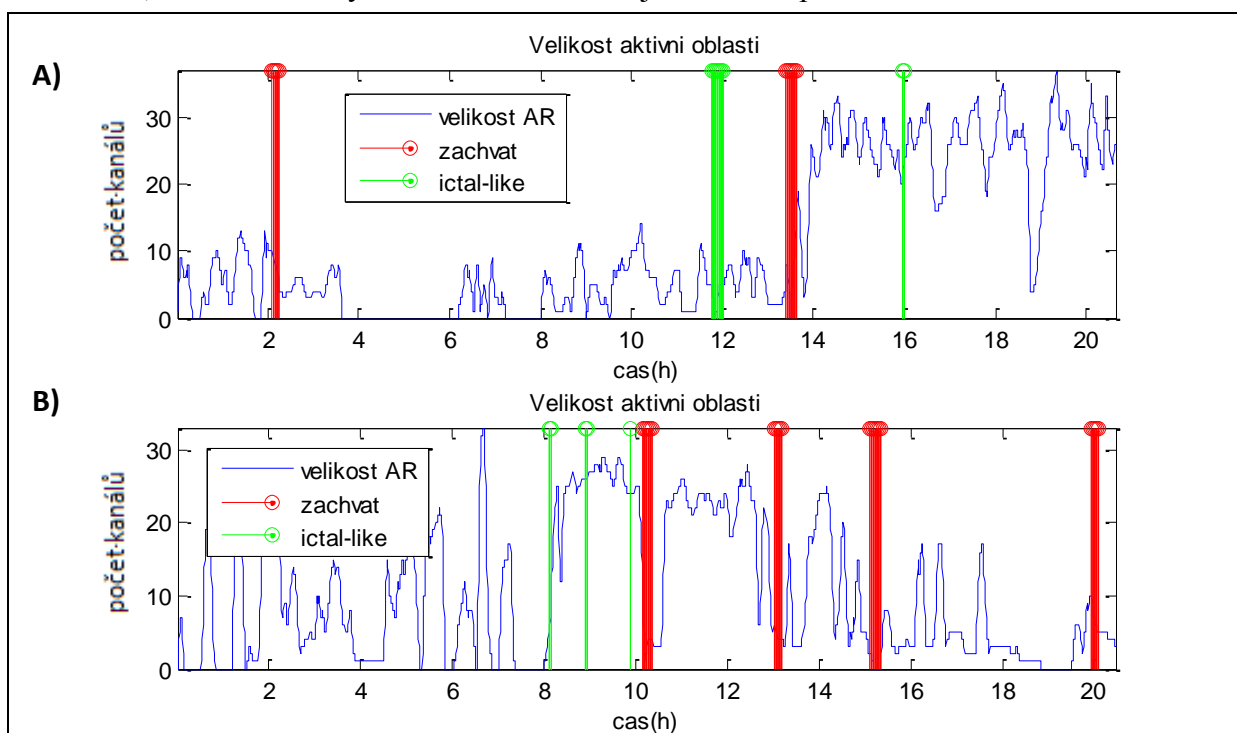
**Obrázek 20:** Dynamika četnosti výbojů v kanálech 32, 18 a 1; **A)** 3. den, **B)** 4. den; červeně jsou vyznačeny oblasti záchvatu, zeleně *ictal-like* úseky

Vidíme, že aktivita kanálu 13 (viz Obrázek 21), který je dominantní ve druhém shluku, nespojuje s iktální aktivitou. Extrémy průběhu se vyskytují nezávisle na iktálních úsecích a můžeme potvrdit, že se jedná o artefakt nemající přímou souvislost s epileptickou aktivitou.



**Obrázek 21:** Dynamika četnosti výbojů v kanále 13; třetí den; červeně jsou vyznačeny oblasti záchvatu, zeleně *ictal-like* úseky

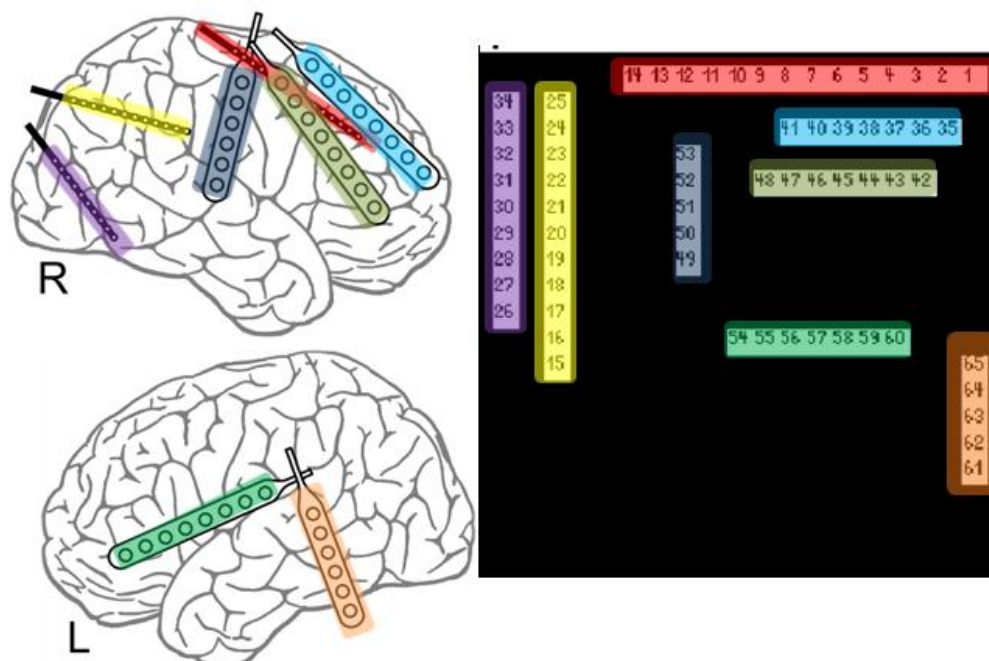
Na rozdíl od průběhů frekvence výskytu IED nelze spatřit závislost mezi záchvaty a velikostí AR dominantního shluku určené pomocí metody k-means. Velikost AR je velmi variabilní, mění se od nuly až k 30 kanálům a nejeví žádnou pravidelnost.



**Obrázek 22:** Velikost AR dominantního shluku (metoda k-means); **A)** třetí den a **B)** čtvrtý den; červeně jsou vyznačeny oblasti záchvatu, zeleně *ictal-like* úseky

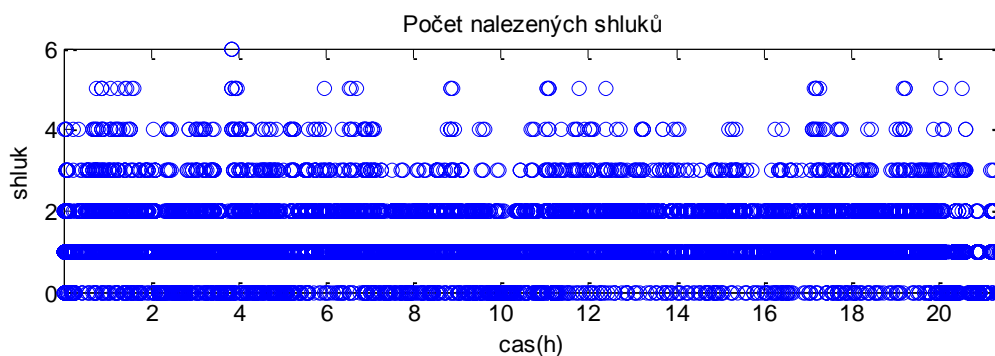
### 3.2 Pacient 2 (P2)

Převedení rozložení elektrod pacienta P2 do kortikální mapy je znázorněno na Obrázku 23. Elektrody byly umístěny na obou hemisférách, zobrazeny jsou společně v jedné kortikální mapě.



**Obrázek 23:** Rozmístění elektrod P2 a jejich převedení na zjednodušenou kortikální mapu

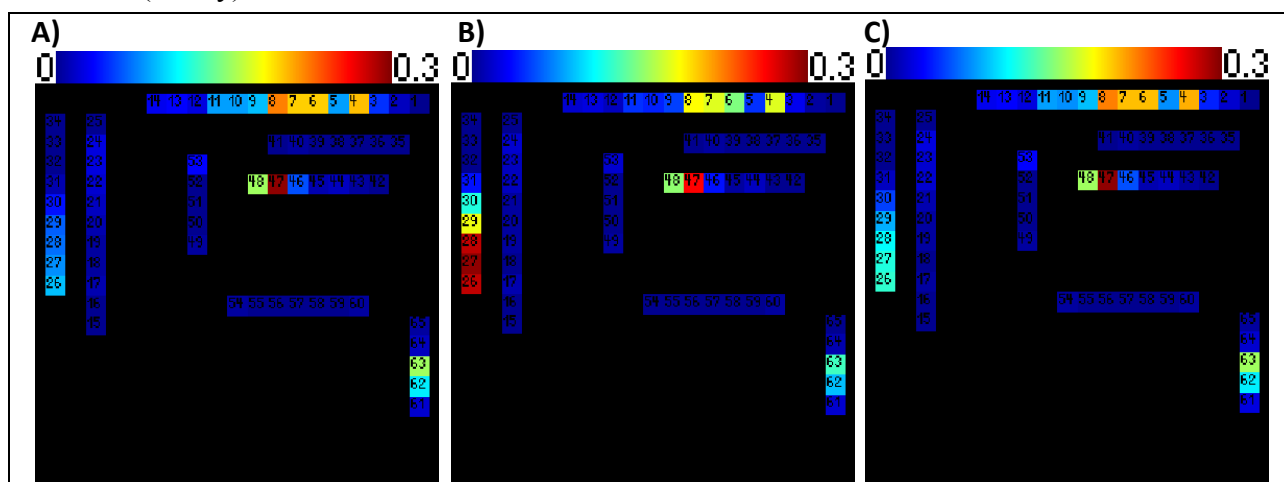
Při shlukování bylo v každém segmentu nalezeno maximálně 6 signifikantních shluků (viz Obrázek 15). Při následném zpracování, jehož cílem bylo zajistit konzistentní označení shluků v celém záznamu, byly některé shluky vyřazeny, protože nejsou signifikantní v kontextu celého záznamu. Následující výpočty jsou provedeny pouze pro shluky obsahující více než 1% celkových událostí.



**Obrázek 24:** Počet nalezených shluků v jednotlivých časových úsecích záznamu – 2. den

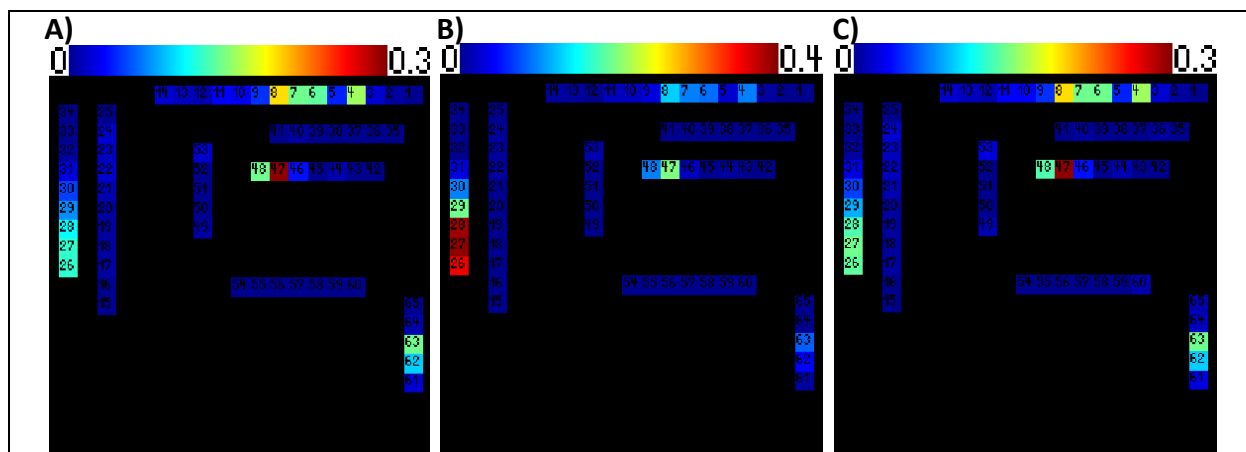


Z šestidenního monitorování byly archivovány dva celodenní (druhý a třetí den) a dva půldenní záznamy (čtvrtý a pátý den). První dva dny neobsahují žádné záchvaty. Na Obrázku 25 jsou znázorněny profily četnosti výbojů v kortikální mapě pro druhý den záznamu. Byly nalezeny dva významné shluky. Zdroj aktivity prvního shluku (56 % událostí) leží v okolí kanálu 47 v pravém frontálním laloku. Aktivita se šíří v jejím okolí, především do kanálů 6 - 8. Objevuje se i slabá aktivita v levém temporálním laloku (kanál 62 – 63). Druhý shluk (17 % událostí) se od prvního shluku liší pozorovanou aktivitou v pravém okcipitálním laloku v okolí kanálu 27. Rozložení frekvence výbojů v celých datech sumárně zhruba odpovídá rozložení prvního shluku. Všechny aktivní oblasti korespondují s makroskopickými lézemi (tubery).



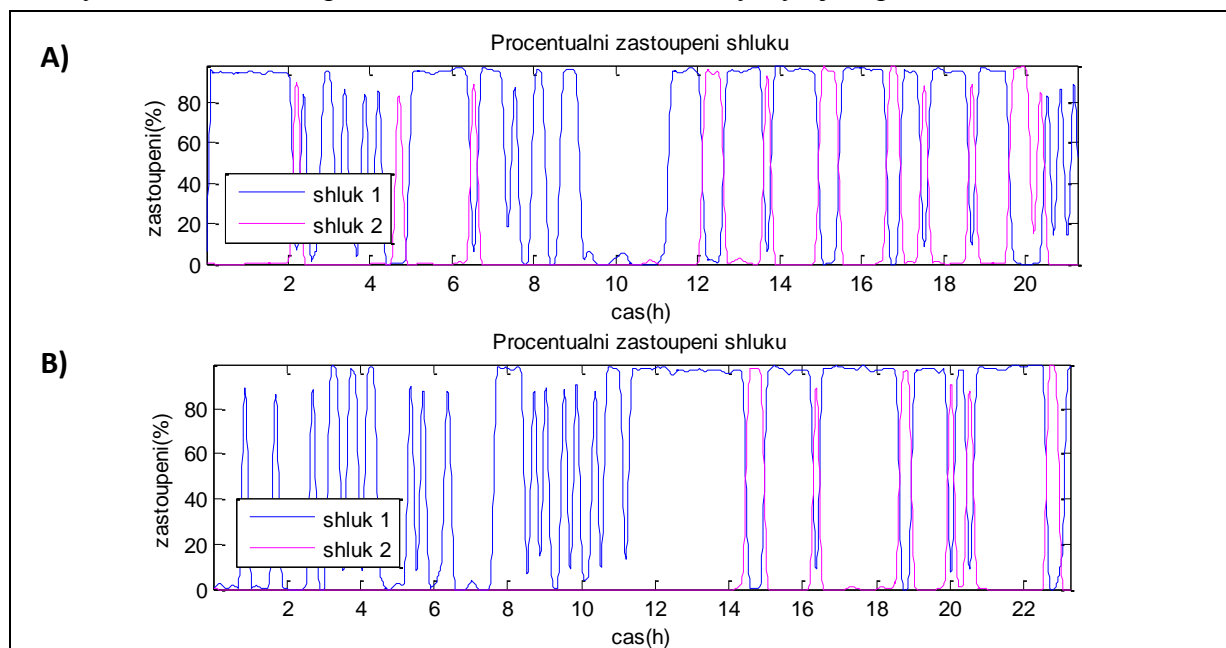
Obrázek 25: Nalezené shluky P2 - 2. den; zleva: A) shluk 1, B) shluk 2 C) celkový výskyt IED

V záznamu třetího dne byly také nalezeny pouze dva shluky (viz Obrázek 26). První (59 % událostí) i druhý nalezený shluk (9 % událostí) se podobají shlukům z předchozího dne. První shluk se liší vyšší aktivitou v okolí kanálu 27 (pravý okcipitální lalok) od prvního shluku předchozího dne. Druhý shluk má také v porovnání se shlukem z předešlého dne výraznější aktivitu v pravém okcipitálním laloku, a naopak nižší aktivitu v ostatních oblastech. Můžeme vidět, že se od sebe odlišují i profily celých záznamů jednotlivých dní: v druhém dni pozorujeme výraznější aktivitu ve frontálním laloku a méně výraznou v pravém okcipitálním laloku. Oblasti, ve kterých se výboje vyskytují, jsou totožné, liší se pouze frekvence výskytů IED v jednotlivých kanálech.



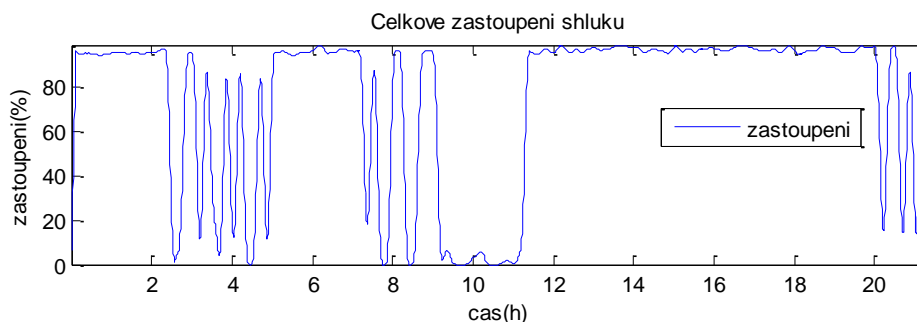
**Obrázek 26:** Nalezené shluky P2 - 3. den; zleva: **A)** shluk 1, **B)** shluk 2 **C)** celkový výskyt IED

Procentuální zastoupení shluků (viz Obrázek 27) je v obou dnech kolísavé. V některých úsecích oba shluky alternují. Ve třetím dni se, na rozdíl od druhého dne, objevuje druhý shluk až v druhé polovině dne, v druhém dni se vyskytuje v průběhu celého dne.



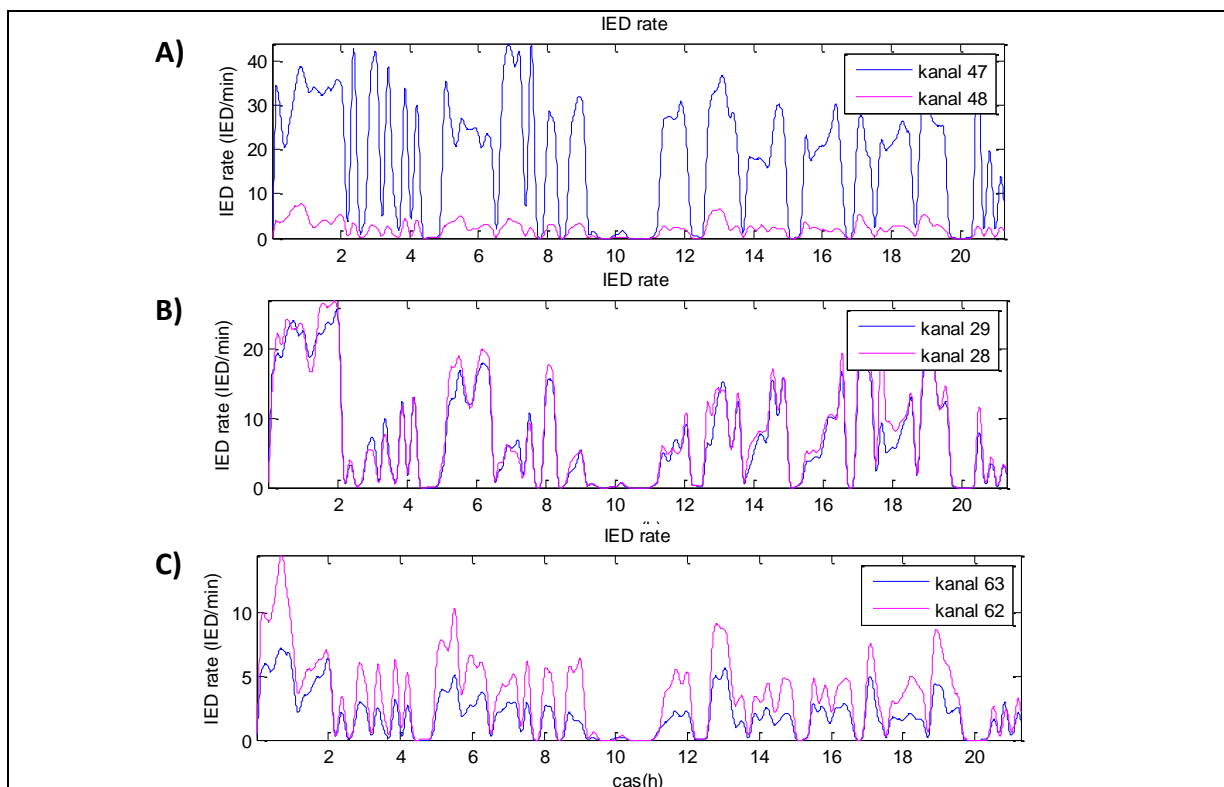
**Obrázek 27:** Procentuální zastoupení shluků; **A)** 2. den, **B)** 3. den

V sumě (viz Obrázek 28) vidíme, že se v signálu vyskytují úseky, kdy je většina detekovaných událostí zařazena do shluků (např. 12. – 20. hodina), i úseky, ve kterých je zařazeno pouze malé množství událostí (např. 9. – 11. hodina). Úseky s velkým procentuálním zastoupením shlukovaných událostí se vyskytují většinou tam, kde byly detekovány oba shluky.

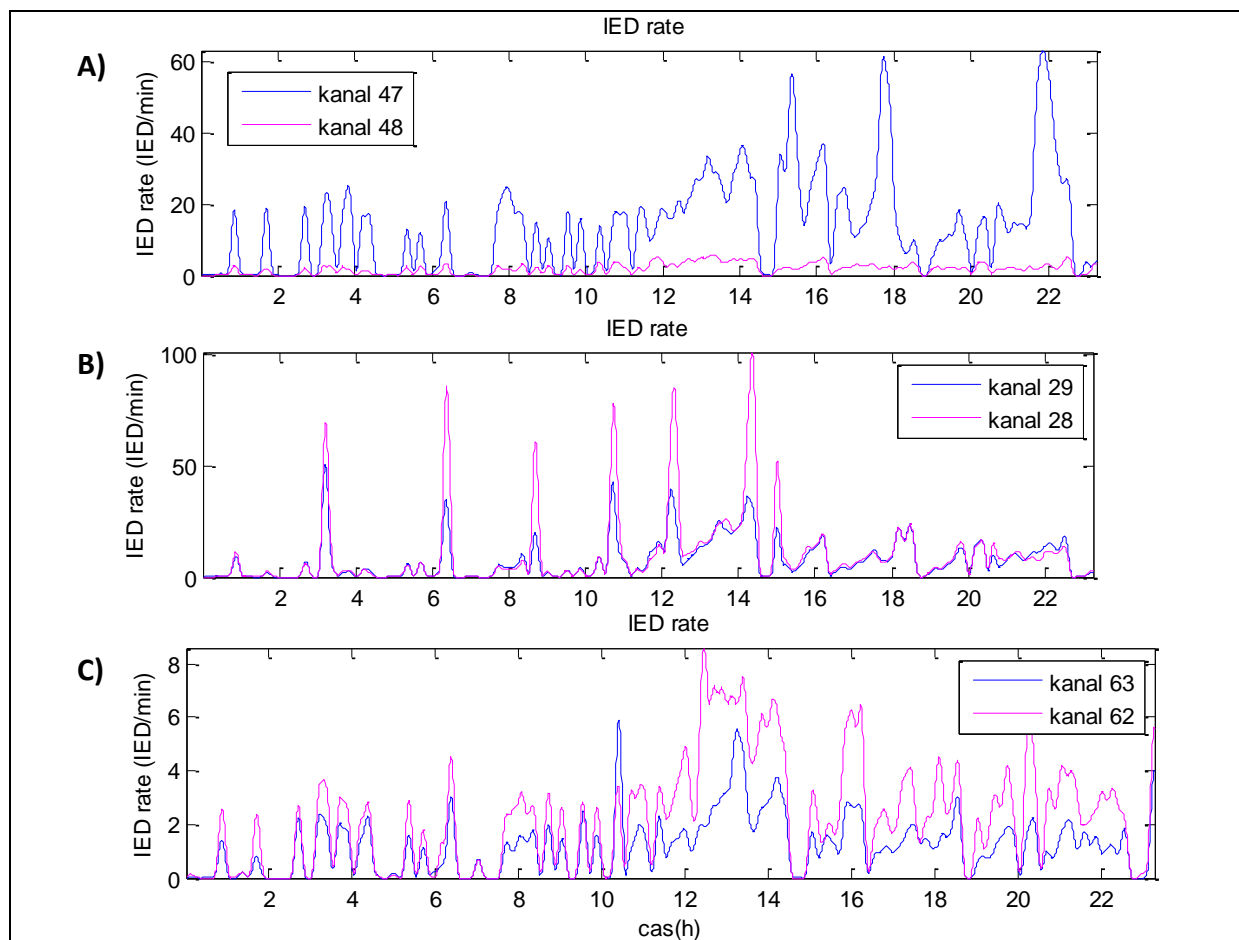


**Obrázek 28:** Celkové zastoupení shluků, 2. den

Vzhledem k tomu, že se ani v jednom z obou dní nevyskytují iktální úseky, můžeme pouze porovnat průběh frekvence výbojů v jednotlivých oblastech mozku bez vztahu k iktální aktivitě. Vykresleny jsou vždy dva sousední kanály reprezentující aktivitu v daném regionu. Frekvence výskytu výbojů v druhém dni (viz Obrázek 29) ukazuje rozdílnost jednotlivých oblastí. Zatímco v pravém frontálním laloku je kanál 47 výrazně silnější než sousední kanál 48 a aktivita je velmi fokusovaná, v pravém okcipitálním laloku je intenzita výbojů v sousedních kanálech srovnatelná a liší se pouze v absolutní hodnotě extrémů. Frekvence výskytu výbojů během třetího dne vykazuje stejné souvislosti (viz Obrázek 30). Lze se tedy domnívat, že shlukovací algoritmus chybně separuje propagaci výbojů mezi pravou frontální a okcipitální oblastí. To by vysvětlovalo i komplementární výskyt shluků viz Obrázek 27.

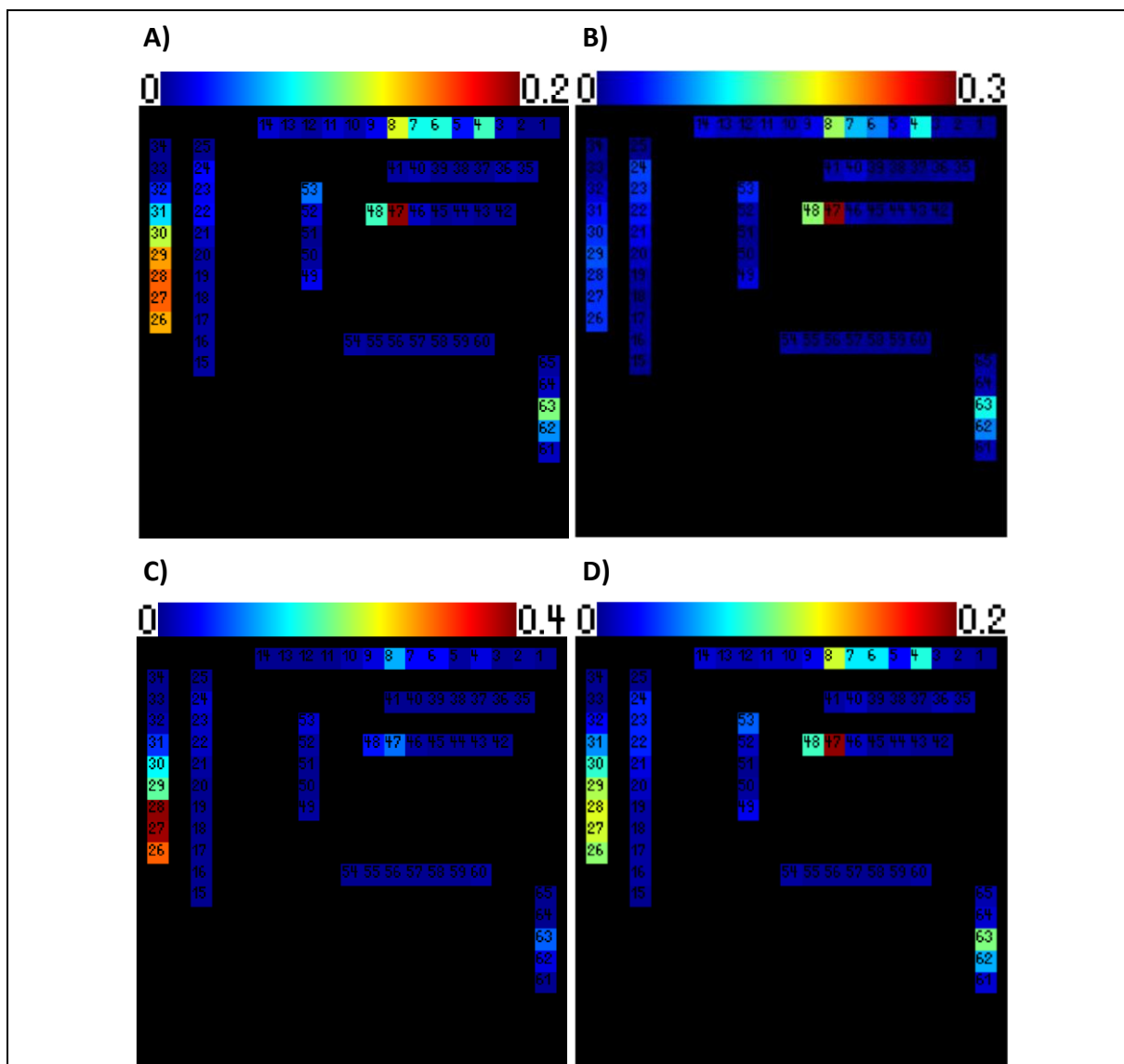


**Obrázek 29:** Druhý den : **A)** IED rate pro kanály v pravém frontálním laloku, **B)** v pravém okcipitálním laloku a **C)** v levém temporálním laloku pro události zařazené do prvního shluku



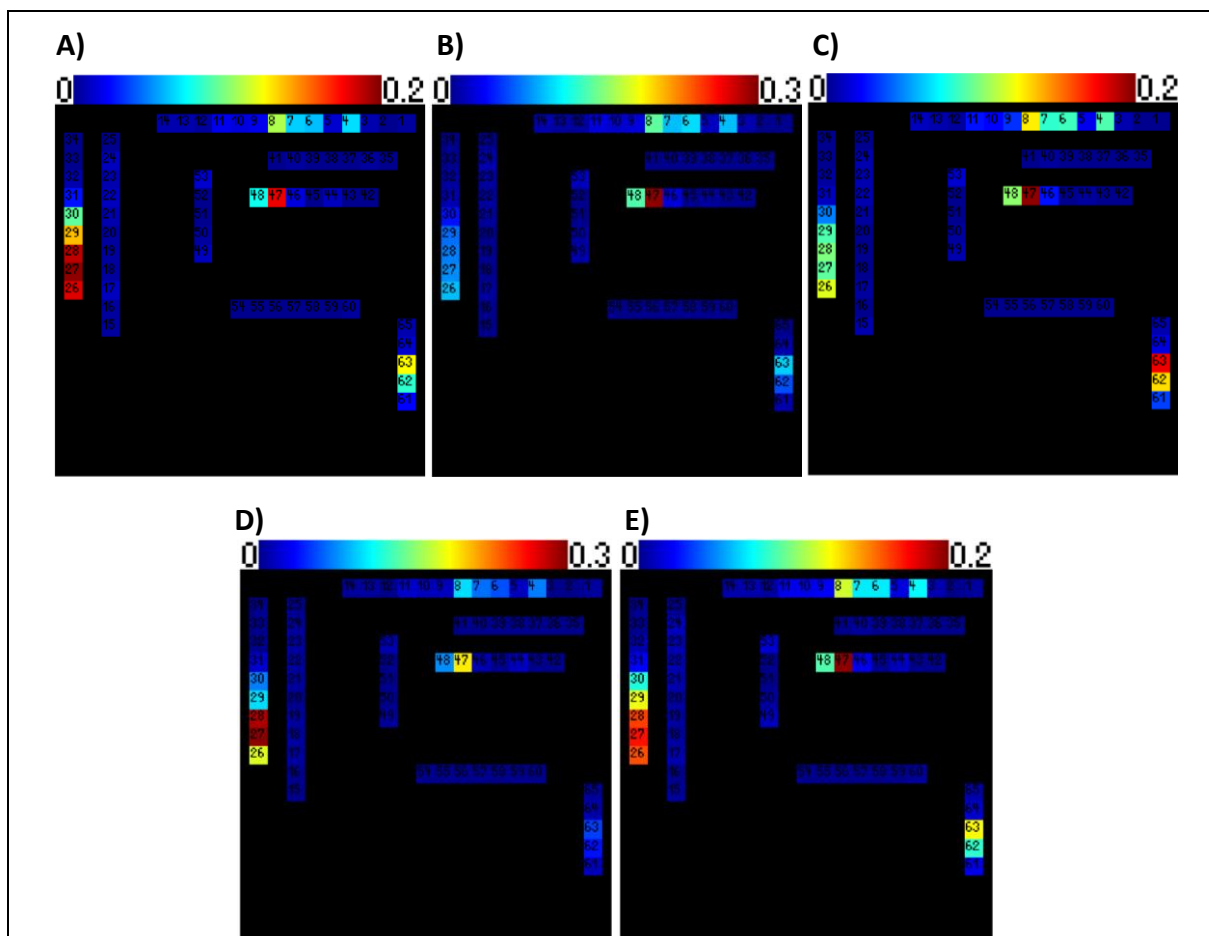
**Obrázek 30:** Třetí den: **A)** IED rate pro kanály v pravém frontálním laloku, **B)** v pravém okcipitálním laloku a **C)** v levém temporálním laloku pro události zařazené do prvního shluku

Na rozdíl od signálů druhého a třetího dne, se v záznamech čtvrtého a pátého dne vyskytují záchvaty a s tím souvisí i větší počet nalezených shluků. Ve čtvrtém dni byly nalezeny tři shluky (viz Obrázek 31), v pátém dni dokonce čtyři (viz Obrázek 32). Dominantní shluk (60 % respektive 69 % událostí) odpovídá svým profilem shluku číslo dva nalezenému v předchozích bezzáchvatových dnech – převažuje aktivita v kanálu 47 (frontální lalok) a v oblasti pravého okcipitálního laloku (okolo kanálu 27). Aktivita v levém temporálním laloku se v tomto shluku v jednotlivých dnech liší, ale není vysoká. Druhý nejčetnější shluk (20 % respektive 14 % událostí) odpovídá prve nalezenému dominantnímu shluku, ve kterém se téměř neprojevuje aktivita v pravém okcipitálním laloku (kanál 27).



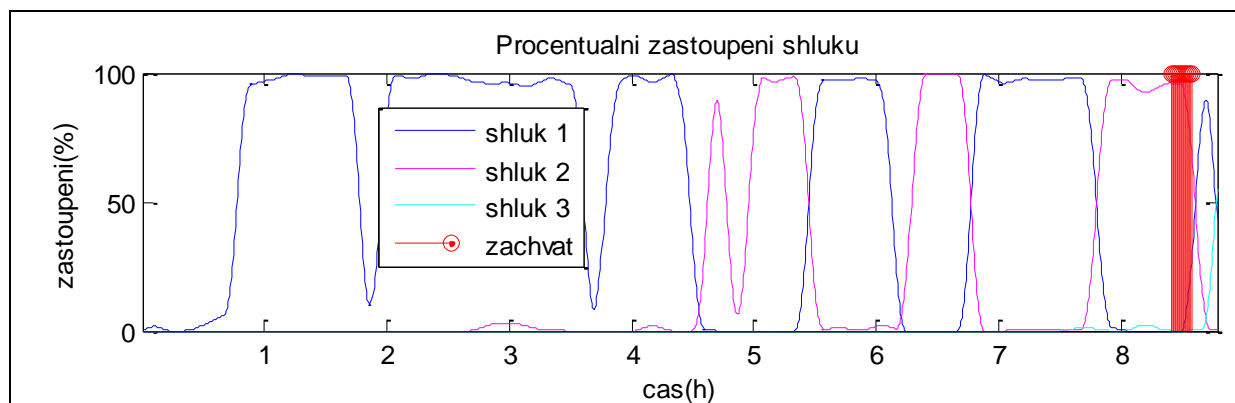
**Obrázek 31:** Nalezené shluky P2 – 4. den: **A)** shluk 1, **B)** shluk 2, **C)** shluk 3 a **D)** celkový profil IED

Shluk číslo 3 ve čtvrtém dni (3 % událostí) a shluk číslo 4 v pátém dni (4 % událostí) jsou ekvivalentní a v předchozích dnech se nevyskytovaly. Ve shluku se projevuje aktivita v pravém temporálním laloku (kanály 26 – 28). Poslední shluk v pátém dni (10 % událostí) se projevuje silnou aktivitou v druhé hemisféře (kanály 62 - 63) a aktivitou v kanálu 47.

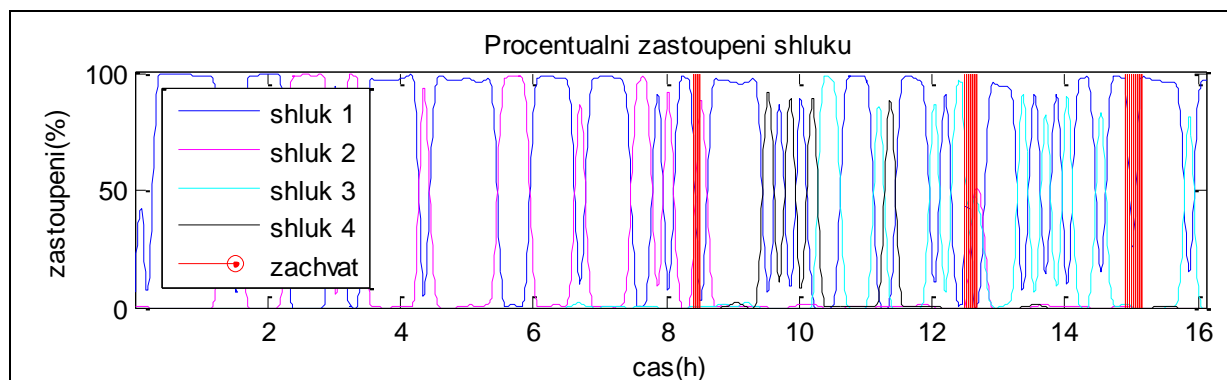


Obrázek 32: Nalezené shluky P2 – 5. den; A) až D) shluky1 - 4, E) celkový profil dat

Podíváme-li se na procentuální zastoupení shluků v průběhu času (viz Obrázek 33 a Obrázek 34), všimneme si opět komplementárního výskytu shluků. Důležitým poznatkem je fakt, že v období před záchvatem se vyskytují jen první dva shluky, podobně jako v celodenních záznamech bez záchvatů. V období před záchvatem (jedna až dvě hodiny) se objevuje třetí shluk v malém zastoupení, které narůstá v období po záchvatu a přetrvává po dlouhou dobu. Po záchvatu se v případě pátého dne přidává ještě další shluk. U čtvrtého dne bohužel končí záznam těsně po záchvatu, takže nemůžeme dál sledovat zastoupení shluků.

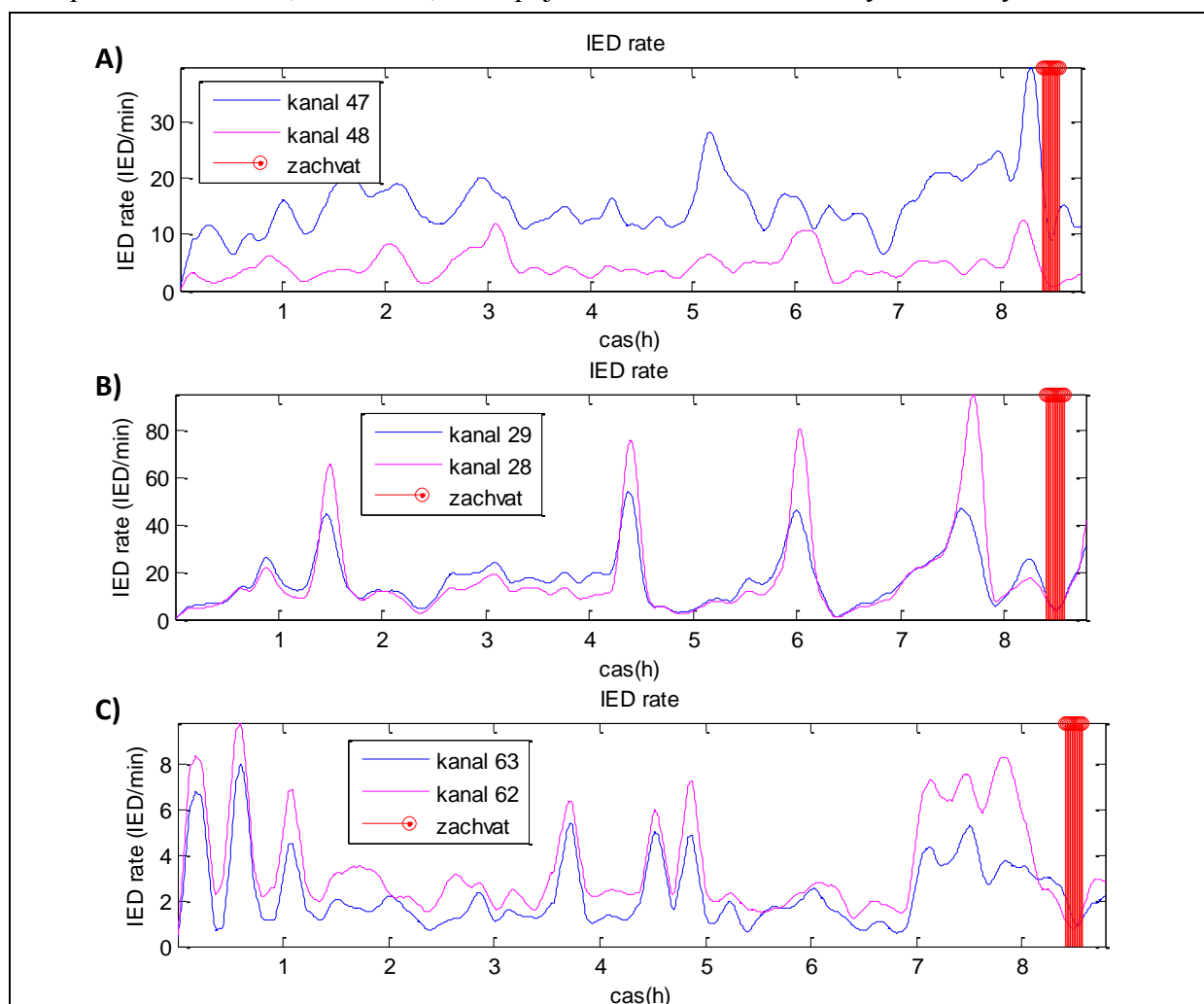


Obrázek 33: Procentuální zastoupení shluků – 4. den; červeně označen záchvat

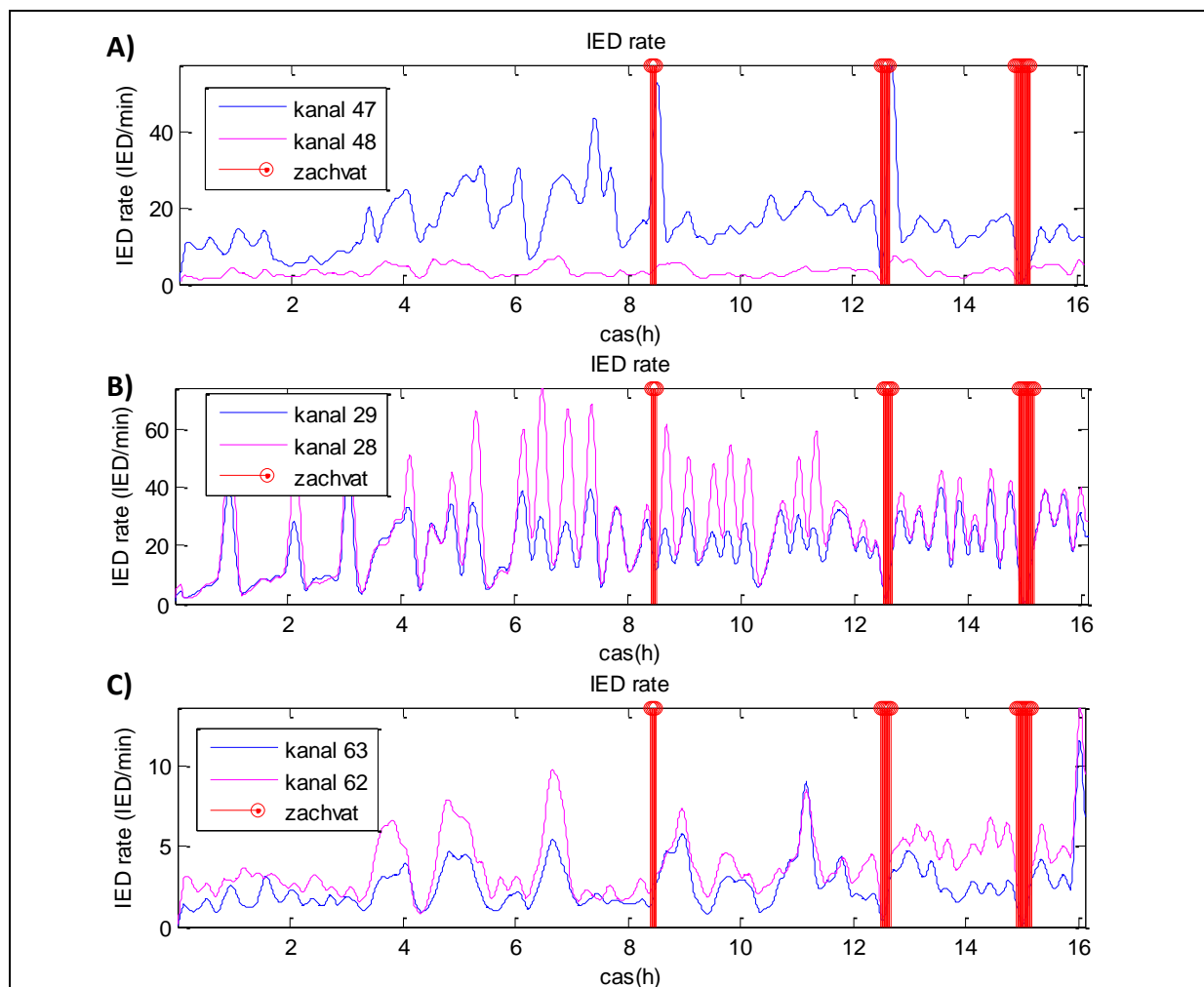


Obrázek 34: Procentuální zastoupení shluků 5. den; červeně označen záchvat

Podíváme-li se na četnost výbojů v jednotlivých oblastech (Obrázek 35 a Obrázek 36), všimneme si, že pouze v pravém frontálním laloku (zóně počátku záchvatu a resekované oblasti; kan. 47, 48) je výrazný nárůst aktivity v období okolo záchvatu. Naopak u levého temporálního laloku (kan. 62, 63) nastupuje záchvat mimo oblasti vyšší aktivity.



Obrázek 35: Čtvrtý den - IED rate pro kanály v pravém frontálním laloku (A), pravém okcipitálním laloku (B) a levém temporálním laloku (C)

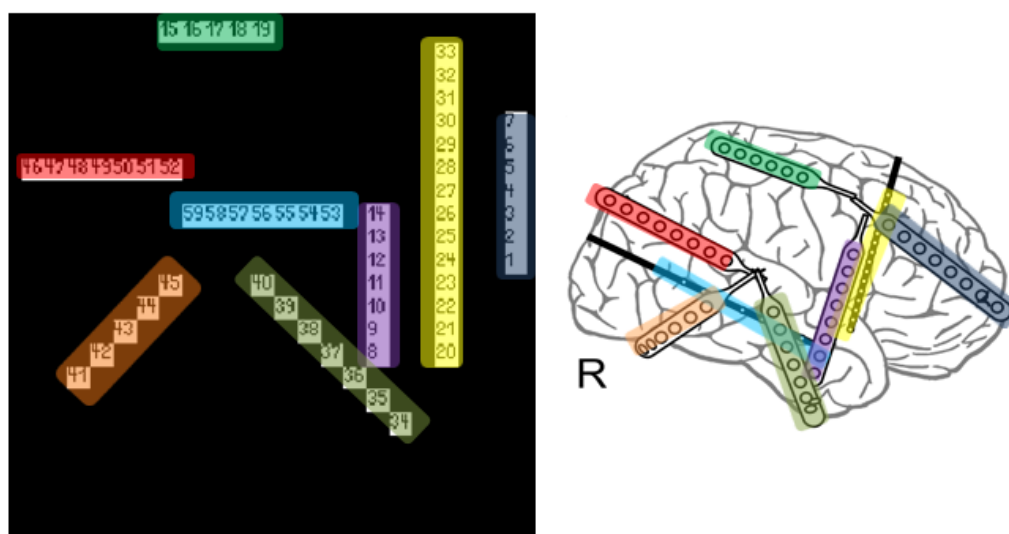


**Obrázek 36:** Pátý den - IED rate pro kanály v pravém frontálním laloku (A), pravém okcipitálním laloku (B) a levém temporálním laloku (C)



### 3.3 Pacient 3 (P3)

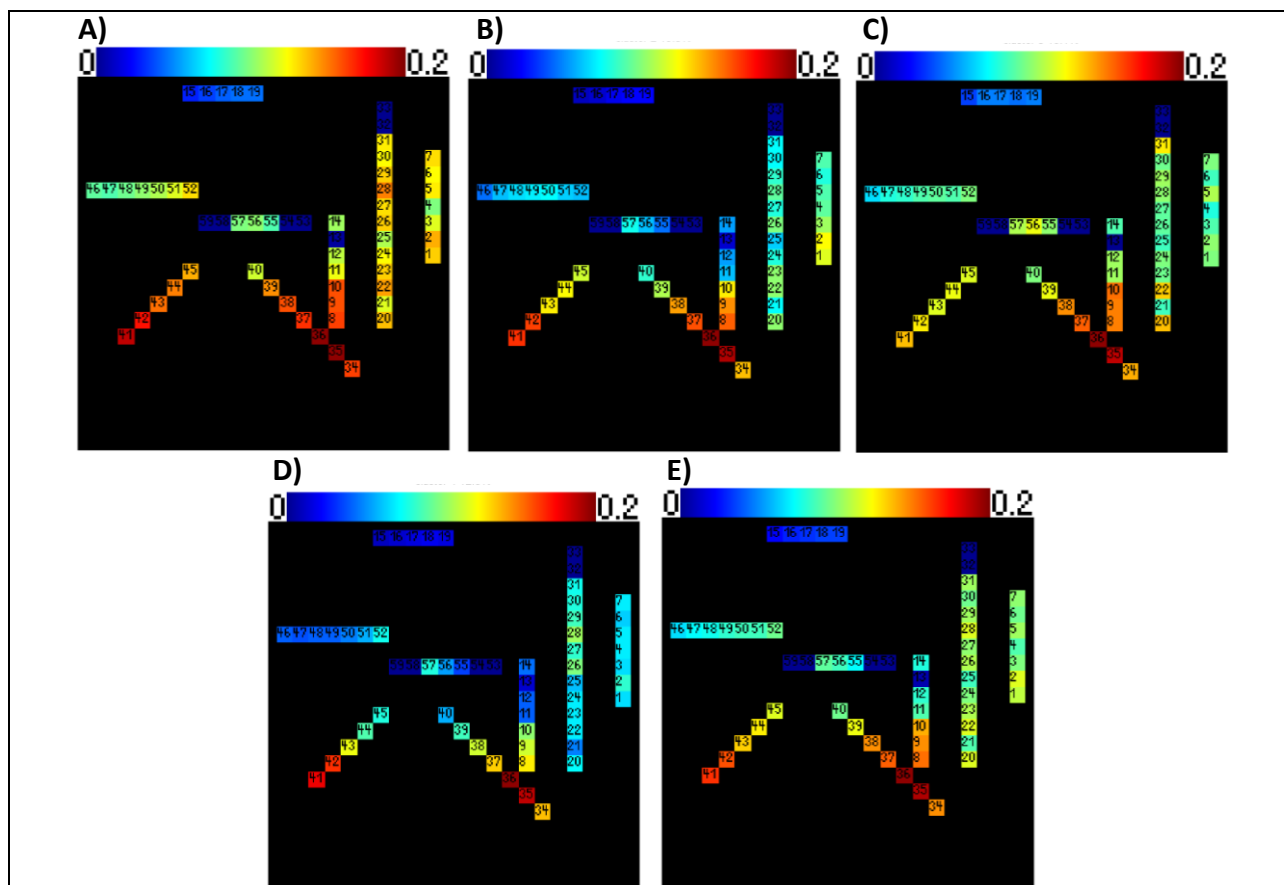
Převedení rozložení elektrod subjektu P3 do kortikální mapy je znázorněno na Obrázku 37. Z celkových pěti dní monitorování byly archivovány tři dny a jeden půl den. U tohoto pacienta můžeme nalézt 4 oblasti, ve kterých se vyskytují IED. Bohužel se je nepodařilo vhodně oddělit shlukovacím algoritmem a jednotlivé shluky obsahují aktivitu ve více oblastech. Komplikovanost zdrojů interiktální aktivity podtrhuje i fakt, že se četnost záchvatů nezměnila ani po resekci velké části pravého temporálního laloku, kde se vyskytuje velký podíl IED aktivity.



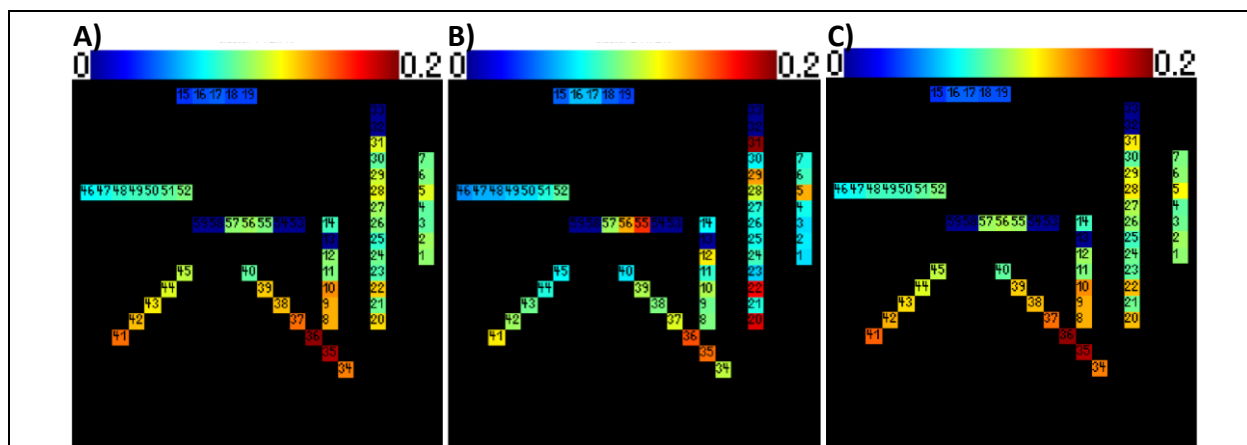
**Obrázek 37:** Rozmístění elektrod P3 a jejich převedení na zjednodušenou kortikální mapu

V jednotlivých segmentech bylo nalezeno až 8 shluků. Následným přiřazováním a zpracováním vzniklo 2 – 4 shluků v jednotlivých dnech. Nejvíce shluků bylo nalezeno v průběhu prvního (viz Obrázek 38) a třetího dne. První shluk (24%) má vysokou aktivitu v obou šikmých elektrodách v bazi temporálního laloku (kanály 41 – 45 a 34 – 38). Kromě toho se vyskytují výboje v hloubce frontálního laloku (okolo kanálu 28). Druhý shluk (20%) se od prvního shluku liší absencí aktivity ve frontálním laloku a o něco nižší aktivitou v temporálním laloku. Ve třetím shluku (16%) se vyskytuje aktivita pouze v okolí kanálu 36 v pólu temporálního laloku. Aktivita čtvrtého shluku (12%) je velmi fokusovaná v kanálech 41 – 42 a 36 – 35.

V průběhu druhého dne (viz Obrázek 39) byly nalezeny pouze dva shluky s 72 % a 8 % všech událostí. První detekovaný shluk odpovídá třetímu shluku z předchozího dne. Druhý shluk se v předchozím dni nevyskytoval. Ve shluku se projevuje aktivita v okolí kanálu 55 a v hloubce frontálním laloku.



Obrázek 38: Nalezené shluky P3 - 1. den; A) – D) shluky 1 – 4, E) celkový výskyt IED v záznamu

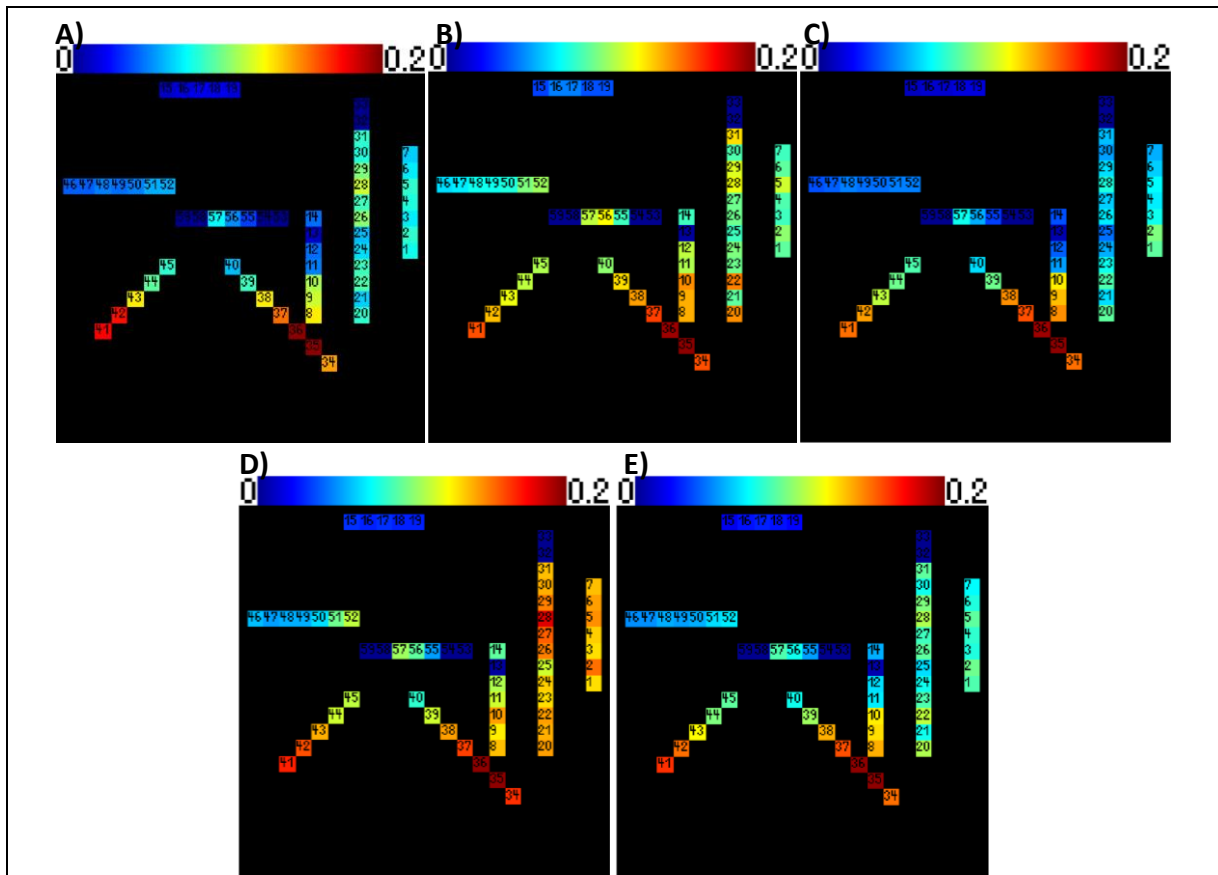


Obrázek 39: Nalezené shluky P3 - 2. den; A) shluk 1, B) shluk 2, C) celkový výskyt IED v záznamu

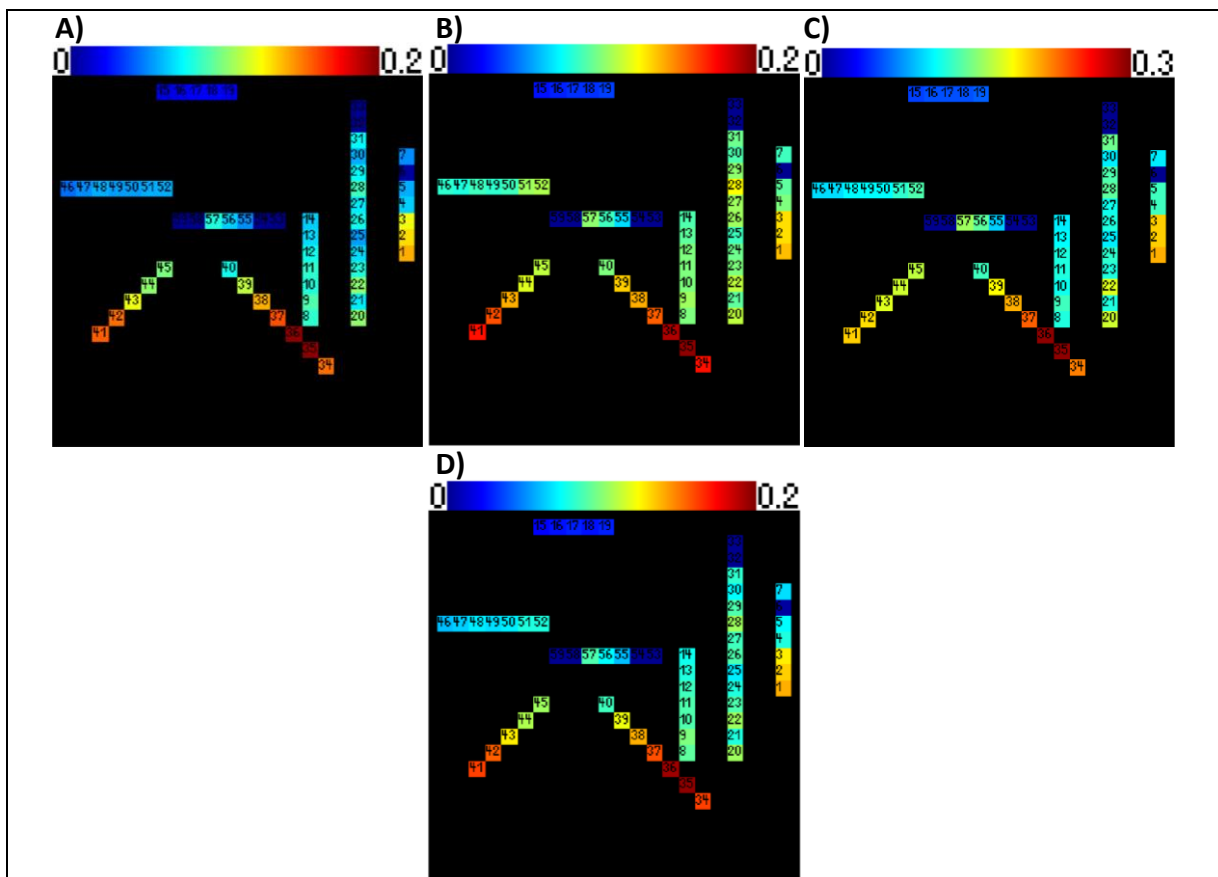
Ve třetím dni (viz Obrázek 40) byly nalezeny 4 shluky, které se od shluků v prvním dni liší pouze svým výskytem a pořadím (viz Tabulka 1).

Tabulka 1: Přiřazení shluků z prvního a třetího dne

|           | číslo shluku a četnost |         |         |         |
|-----------|------------------------|---------|---------|---------|
| první den | 1 (24%)                | 2 (20%) | 3 (16%) | 4 (13%) |
| třetí den | 4 (3%)                 | 3 (24%) | 2 (25%) | 1 (32%) |



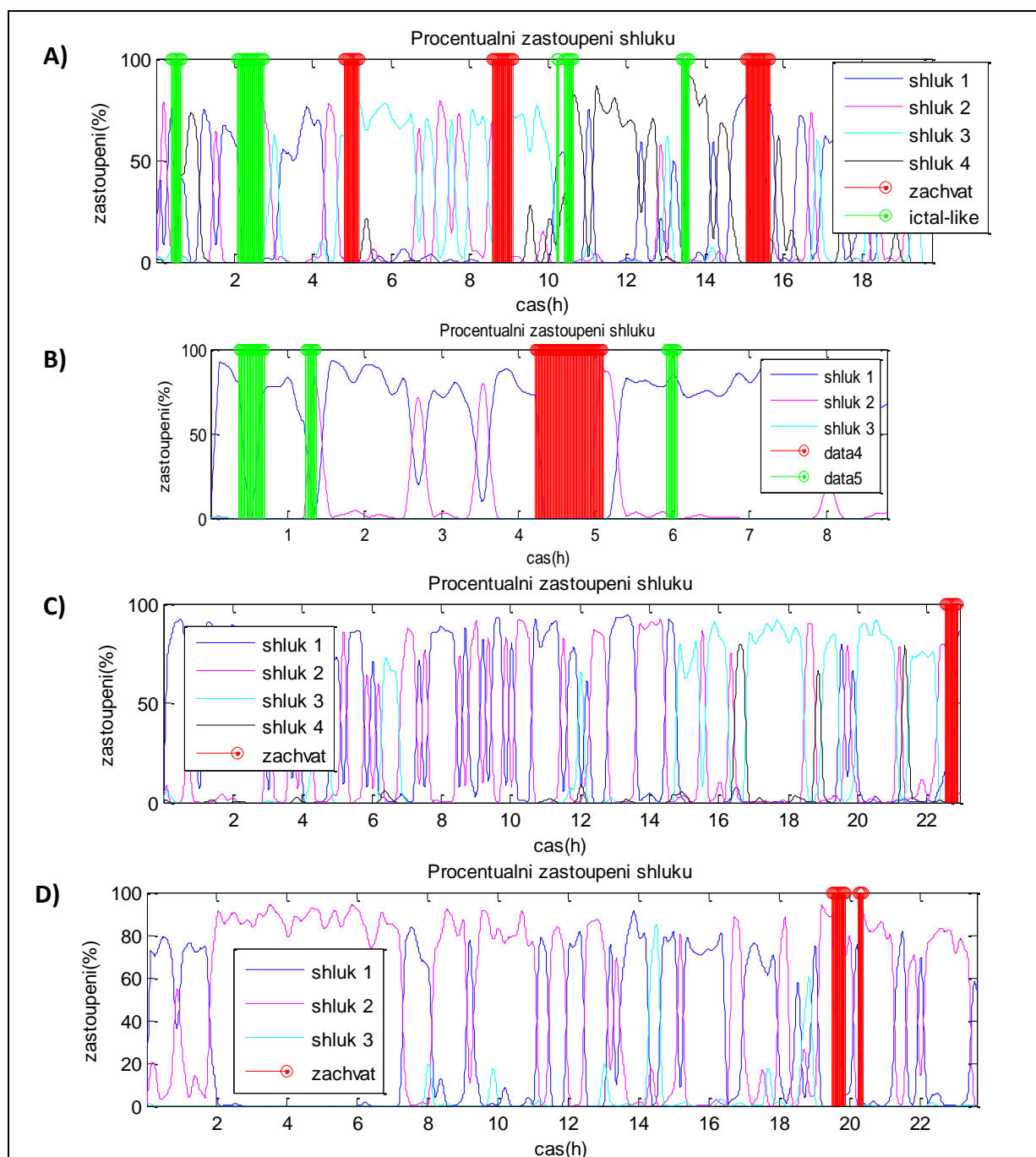
Obrázek 40: Nalezené shluky P3 – 3. den; A) – D) shluky 1 – 4, E) celkový výskyt IED v záznamu



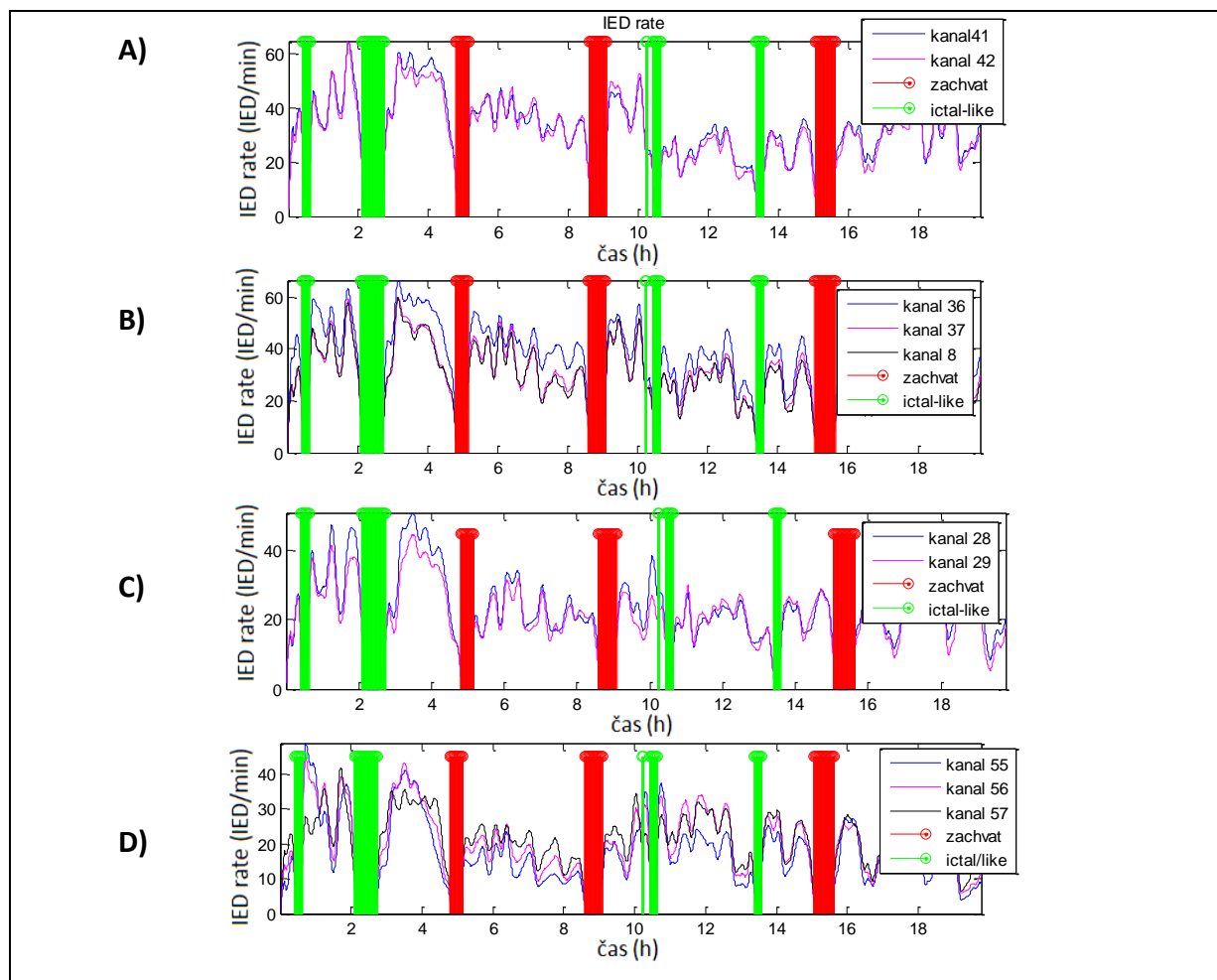
Obrázek 41: Nalezené shluky P3 – 5. den; A) – C) shluky 1 – 3, D) celkový výskyt IED v záznamu

V průběhu pátého dne (viz Obrázek 41) byly nalezeny 3 shluky, všechny se projevují vysokou aktivitou v kanálech 1 – 3 na subdurální elektrodě na frontálním laloku. První shluk se projevuje aktivitou v okolí kanálů 35 – 36 a 41-42 v temporálním laloku. V druhém shluku se navíc přidává i aktivita v hloubkové elektrodě ve frontálním laloku (okolí kan. 28).

V průbězích procentuálního zastoupení jednotlivých shluků (viz Obrázek 42) nelze pozorovat žádnou závislost mezi výskytem záchvatu a přítomností jednotlivých shluků.

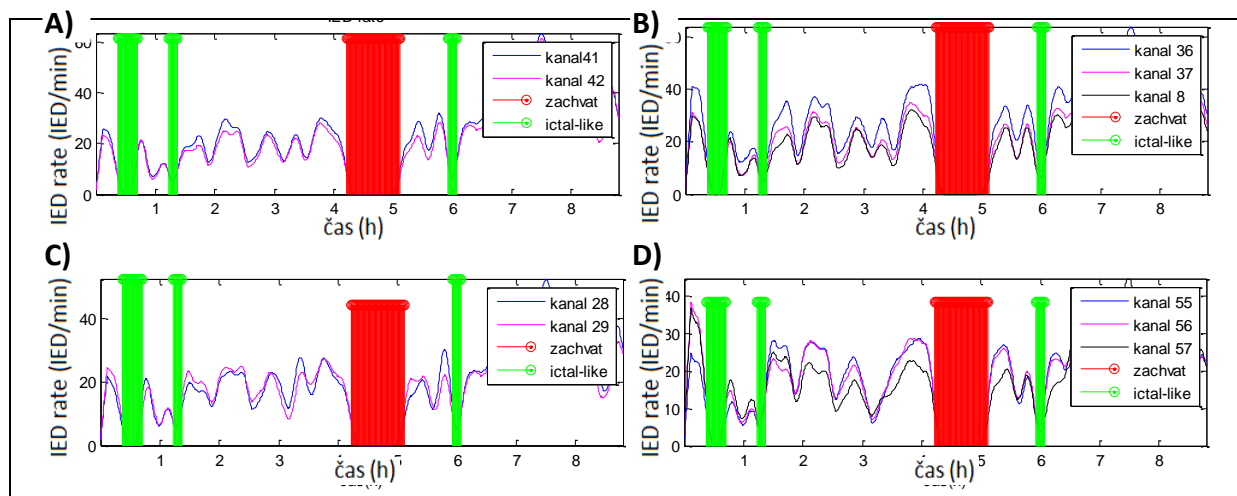


Obrázek 42: Procentuální zastoupení shluků;



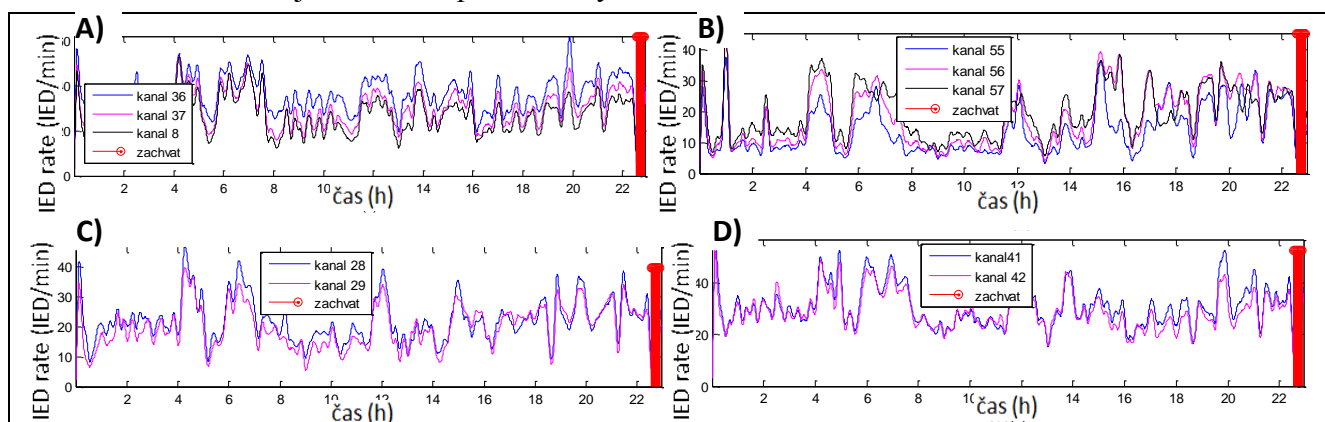
**Obrázek 43:** První den - IED rate pro kanály v jednotlivých oblastech výskytu IED; **A)** baze temporálního laloku, **B)** pól temporálního laloku, **C)** hloubka frontálního laloku, **D)** hloubka temporálního laloku

Podíváme-li se na frekvenci výskytu shluků v jednotlivých oblastech výskytu IED (viz Obrázek 43 až Obrázek 46), všimneme si, že na rozdíl od předchozích dvou pacientů jsou u tohoto pacienta časové průběhy ve všech oblastech velmi podobné.

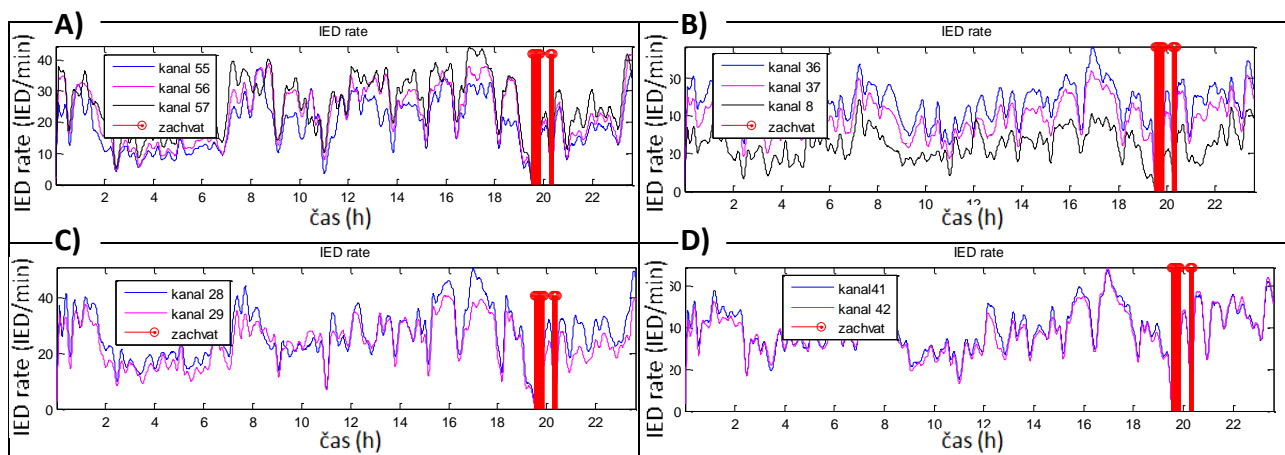


**Obrázek 44:** Druhý den - IED rate pro kanály v jednotlivých oblastech výskytu IED; **A)** baze temporálního laloku, **B)** pól temporálního laloku, **C)** hloubka frontálního laloku, **D)** hloubka temporálního laloku

Tato podobnost je dobře viditelná především na průbězích v prvních dvou dnech. Morfologie průběhů třetího a pátého dne je více specifická pro jednotlivé oblasti, ale polohy hlavních extrémů jsou shodné pro všechny.



**Obrázek 45:** Třetí den - IED rate pro kanály v jednotlivých oblastech výskytu IED; **A)** baze temporálního laloku, **B)** pól temporálního laloku, **C)** hloubka frontálního laloku, **D)** hloubka temporálního laloku



**Obrázek 46:** Pátý den - IED rate pro kanály v jednotlivých oblastech výskytu IED; **A)** baze temporálního laloku, **B)** pól temporálního laloku, **C)** hloubka frontálního laloku, **D)** hloubka temporálního laloku

## 4 Diskuze

Použitý algoritmus nalézá shluky v datech na základě detekovaných výbojů a jejich prostorové distribuce. V jednotlivých shlucích je často aktivních více oblastí, což naznačuje omezenou schopnost separace překrývajících se částí iritační oblasti. V práci vedoucího práce prezentované v rámci MeMeA [33] bylo dosaženo přesnější separace shluků na delších úsecích signálu. Desetiminutové segmenty použité v této práci nejsou pravděpodobně dostatečné pro úspěšné odlišení nezávislých částí iritační zóny.

Pacient 1 má fokální IED aktivitu a objevuje se u něj jeden dominantní shluk. Analyzovány byly dva celodenní záznamy. Existují delší úseky v signálu, kdy shluk nebyl vůbec nalezen. V průběhu obou dní procentní zastoupení shluku kolísá, ale nelze identifikovat signifikantní závislost s iktálními úseky. V období okolo záchvatu dochází k fokusu aktivity a zvětšuje se rozdíl mezi frekvencí výskytu výbojů v kanálu s nejvyšší frekvencí a jeho sousedními kanály, kam se aktivita propaguje. V časovém okolí záchvatu, a zejména po něm, dochází k výraznému nárůstu interiktální aktivity ve všech kanálech, kam se aktivita propaguje. Všechny tyto kanály mají shodnou polohu extrémů frekvence výskytu IED a v závislosti na vzdálenosti od zóny počátku záchvatu se liší pouze její hodnota. Je ovšem otázkou, zda-li zvýšení aktivity nemůže souviset se spánkem, kdy u mnohých pacientů roste epileptiformní aktivita. Informace o bdělosti pacienta nebyly poskytnuty během řešení práce.

Na rozdíl od průběhů četnosti výskytu IED nelze spatřit závislost mezi záchvaty a velikostí AR (aktivního regionu) dominantního shluku. Propagace aktivity dominantního shluku zasahuje příliš velkou oblast. Nabízí se proto otázka, zda by nebylo vhodné nastavit parametry shlukovacího algoritmu a následného přiřazování shluků tak, aby generovaly i méně významné shluky. Ty sice nemají přínos pro lokalizaci epileptických ložisek, ale může se v nich odrážet dynamika a vývoj interiktálních výbojů.

U druhého pacienta je situace odlišná. Analyzovány byly 4 záznamy, z toho dva záznamy bez záchvatů a dva s výskytem záchvatů. Pacient má jednu zónu zdroje záchvatů v oblasti pravého frontálního laloku, která byla resekována a pacient je od té doby bez záchvatů. Kromě této oblasti jsou aktivní ještě další dvě oblasti v pravém okcipitálním a levém temporálním laloku. Situace je odlišná od prvního pacienta a liší se i vztah k iktálním úsekům.

V záznamech bez iktální aktivity se vyskytují pouze dva shluky, které můžeme identifikovat i v záznamech obsahujících záchvaty. Tam se tyto shluky vyskytují v úsecích před záchvatem. Asi hodinu až dvě před prvním záchvatem dochází v obou záznamech s iktálními úseky k nalezení třetího shluku. Frekvence jeho výskytu je před záchvatem nízká, v období po záchvatu narůstá a kolísá podobně jako u ostatních shluků. Po záchvatu vymizí první shluk a objeví se shluk čtvrtý. To přetrvává až do konce záznamu. Období záchvatu se u tohoto pacienta vyznačuje novými shluky, které lze v záznamu nalézt, a fokusem aktivity.

Třetí pacient má z hlediska analýzy i diagnózy nejkomplicovanější charakter zdrojů IED. I po resekci u něj přetrvávají epileptické záchvaty. Výboje se vyskytují ve čtyřech oblastech, které nebylo pomocí shlukování možné vhodně oddělit. Procentuální rozdělení shluků nejeví žádnou závislost na iktálních úsecích. Stejně tak nelze vidět žádnou souvislost mezi vývojem interiktální aktivity a výskytem záchvatů. Průběh frekvence interiktálních výbojů má velmi podobný průběh ve všech oblastech výskytu záchvatů, na rozdíl od prvních dvou pacientů, kde byly průběhy v různých oblastech odlišné.

Určení velikosti aktivní oblasti se neukázalo jako užitečné u žádného z pacientů, což může souviset s nevhodnou volbou metody určování velikosti AR nebo s nevhodnou implementací. Vzhledem k ostatním faktům, poukazujícím na fokus aktivity v období záchvatů, by bylo vhodné určení velikosti aktivní oblasti užitečné.

U výskytu byla pozorována alterace mezi některými shluky. Je však otázkou, zda nalezené oblasti (shluky) jsou opravdu na sobě nezávislé a zda střídavě přebírají genezi epileptiformní aktivity. Snadnějším vysvětlením je neschopnost korektně odlišit rozsáhlé oblasti propagované aktivity. Tento problém bude muset být v budoucnu vyřešen zvětšením časových segmentů pro určování shluků nebo přiřazováním shluků v čase např. podle časového zpoždění šíření výbojů v rámci shluku.



## 5 Závěr

Cílem praktické části diplomové práce byl popis časového vývoje výskytu interiktálních výbojů a jejich parametrů ve vztahu k iktálním úsekům. Z rešeršní části byly vybrány nejvhodnější algoritmy pro detekci epileptiformních výbojů a jejich následné shlukování k odhalení nezávislých částí iritační zóny. Vlastním přínosem práce je otestování algoritmů pro použití na celodenní záznamy invazivního EEG s využitím segmentace a zkoumání dynamiky specifické epileptiformní aktivity ve vztahu k záchvatům. Ze souboru byli vybráni tři pacienti s různým charakterem a příčinou epilepsie a předpokládaným počtem zdrojů výbojů. Tato reálná data byla analyzována popsány metodami a prvotní výsledky subjektivně zhodnoceny.

Předběžné výsledky ukazují velmi se měnící dynamiku výskytu výbojů během dne, a to ve vztahu k frekvenci výskytu a počtu shluků. Nicméně výsledky v současné podobě neukazují signifikantní spojitost mezi změnami v iritační zóně a záchvaty. Práce nicméně potvrdila základní hypotézu o variabilitě iritační oblasti během dne a proto bude vhodné na tuto práci navázat. Nejprve bude nutno ověřit a odstranit nedostatky použitých algoritmů a všechny výsledky ověřit za použití jiného nastavení detektoru a shlukovacího algoritmu. Tento bod však překračuje rámeček řešené práce.

## Seznam použité literatury

- [1] **Koukolík, F.** *Mozek a jeho duše*. Praha : Makropulos, 1995.
- [2] **Orel, M.; Facová, V. a kol.** *Člověk, jeho mozek a svět*. Praha : Grada, 2009.
- [3] **Silbernagl, S. a Despopoulos, A.** *Atlas fyziologie člověka - 6. vydání*. Praha : Grada, 2004. ISBN 80-247-0630-X.
- [4] **Jančálek, R.** Funkční anatomie a neurologické projevy mozkových metastáz. *Postgraduální medicína*. [Online] 6. 5 2011. [Citace: 8. 10 2013.] <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/funkcni-anatomie-a-neurologicke-projevy-mozkovych-metastaz-459662>.
- [5] **Bušek, P.** Fyziologická podstata vzniku EEG signálu a limity rutinního EEG vyšetření. *MEDICINA.CZ*. [Online] 16. 2 2001. [Citace: 11. 10 2013.] [http://www.medicina.cz/odborne/clanek.dss?s\\_id=2287&s\\_ts=40061,625775463](http://www.medicina.cz/odborne/clanek.dss?s_id=2287&s_ts=40061,625775463).
- [6] **Faber, J.** *Elektroencefalografie a psychofyziologie*. Praha : ISV nakladatelství, 2001.
- [7] **Moráň, M.** *Praktická epileptologie*. Praha : TRITON, 2003. ISBN 80-7254-352-0.
- [8] **Fisher, R. S.; a další** Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 46 (4), 2005, s. 470-472.
- [9] Report of the Commission on Classification and Terminology . *International League Against Epilepsy*. [Online] [Citace: 1. 11 2013.] <http://www.ilae.org/Visitors/Centre/ctf/ctfoverview.cfm>.
- [10] **Brázdil, M.; a další.** *Farmakorezistentní epilepsie*. Praha : TRITON, 2011. 978-80-7387-495-7.
- [11] **Michálková, Z.** *Neuropsychologické aspekty farmakorezistentní epilepsie temporálního laloku*. Brno : Disertační práce Filozofická fakulta MU, 2007.
- [12] **Vaculík, M.; a další.** Stimulace nervus vagus u pacientů s refrakterní epilepsií. *Postgraduální medicína*. [Online] 6. 12 2005. [Citace: 2. 12 2013.] <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/stimulace-nervus-vagus-u-pacientu-s-refrakterni-epilepsii-169667>.
- [13] **Schneider, J.** *Analýza propagace specifických vzorců v multikanálovém intrakraniálním encefalografu*. Praha : Diplomová práce FEL ČVUT, 2013.
- [14] **Roznam, J.** *Elektronické přístroje v lékařství*. Praha : Academia, 2006. ISBN 80-200-1308-3.
- [15] **Oostendorp, T. F.; Delbeke, J. a Stegeman, D. F.** The conductivity of the human skull: results of in vivo and in vitro measurements. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2000, 47(11).
- [16] **Kuba, R.** Terapie farmakorezistentní epilepsie. *Postgraduální medicína*. [Online] 5. 5 2001. [Citace: 12. 10 2013.] <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/terapie-farmakorezistentni-epilepsie-135735>.
- [17] **Kršek, P.; Marušič, P. a Tichý, M.** Invazivní video EEG monitorace a kortikální mapování. *Postgraduální medicína*. [Online] 6. 12 2005. [Citace: 11. 10 2013.] <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/invazivni-video-eeg-monitorace-a-kortikalni-mapovani-169664>.
- [18] **Melville, N. A.** Invasive EEG Complications Are High, but So Are Benefits. *Medscape*. [Online] 28. 12 2011. [Citace: 11. 10 2013.] <http://www.medscape.com/viewarticle/756143>.
- [19] **Janča, R.** *Detekce hrotů v intrakraniálním elektroencefalografickém záznamu*. Praha : Odborná studie FEL ČVUT a 2.lfUK, 2012.
- [20] **Wilson, S. B. a Emerson, R.** Spike detection: a review and comparison of algorithms. *Clinical Neurophysiology*. 2002, 113.

- [21] **Dudek, F. E.** High-frequency oscillations and neocortical seizures: do they have a role in seizure onset, and which mechanism generate them? *Epilepsy Currents*. 2003, 3(3).
- [22] **Worrell, G. A., a další.** High-frequency oscillations and seizure generation. *Brain*. 2004, 127.
- [23] **de Curtis, M. a Gnatkovsky, V.** Reevaluating the mechanism of focal ictogenesis: The role of low-voltage fas activity. *Epilepsia*. 2009, 50(12).
- [24] **Gloor, P.** Contributions of electroencephalography and electrography in the neurosurgical treatment of the epilepsies. *Advances in Neurology*. 1975, 8.
- [25] **Niedermeyer, E. a Lopes da Silva, F.** *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications and related fields*. Baltimore : Williams & Wilkins, 1999.
- [26] **Dümpelmann, M. a Elger, C.E.** Automatic detection of epileptiform spikes in the electrocorticogram: a comparison of two algorithms. *Seizure*. 1998, 7.
- [27] **Yuan, Y., Yang; Ch. a Si, J.** The M-Sorter: An automatic and robust spike detection and classification system. *Journal of Neuroscience Methods*. 2012, 210(2).
- [28] **Pan, Y.; a další.** Detection of Epileptic Spike-Wave Discharges Using SVM. *IEEE International Conference on Control Applications*. 2007.
- [29] **Halford, J. J.** Computerized epileptiform transient detection in the scalp electroencephalogram: obstacles to progress and the example of computerized ECG interpretation. *Clinical Neurophysiology*. 2009, 120(11).
- [30] **Webber, W. R. S.; a další.** Automatic EEG spike detection: what should the computer imitate? *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1993, 87(6).
- [31] **Keshri, K.A.; a další.** Stationarity of the EEG series. *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*. 1995, 14(4).
- [32] **Durka, P.J.** Adaptive time-frequency parametrization of epileptic spikes. *Physical Review E*. 2004, 69.
- [33] **Janča, R.; a další.** Automatic Detection and Spatial Clustering of Interictal Discharges in Invasive Recordings. *2013 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications Proceedings (MeMeA)*. 2013.
- [34] **Wilke, C.; a další.** Identification of epileptogenic foci from causal analysis of ECoG interictal spike activity. *Clinical Neurophysiology*. 2009, 120(8).
- [35] **Gotman, J.** Noninvasive Methods for Evaluating the Localization and Propagation of Epileptic Activity. *Epilepsia*. 2003, 44(12).
- [36] **Nonclercq, A.; a další.** Cluster-based spike detection algorithm adapts to interpatient and inpatient variation in spike morphology. *Journal of Neuroscience Methods*. 2012, 210(2).
- [37] **Yadav, R.; a další.** Morphology-Based Automatic Sizable Detector for Intracerebral EEG Recordings. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2012, 59(7).
- [38] **Ent, Van't; a další.** Spike cluster analysis in neocortical localization related epilepsy yields clinically significant equivalent source localization results in magnetoencephalogram (MEG). *Clinical Neurophysiology*. 2003, 114(10).
- [39] **Franke, F.; a další.** An online spike detection and spike classification algorithm capable of instantaneous resolution of overlapping spikes. *Journal of Computational Neuroscience*. 2010, 29.
- [40] **Hufnagel, A.; a další.** Clinical relevance of quantified intracranial interictal spike activity in presurgical evaluation of epilepsy. *Epilepsia*. 2000, 41(4).

- [41] **Sabolek, H. R.; a další.** A candidate mechanism underlying the variance of interictal spike propagation. *The Journal of Neuroscience*. 2012, 32(9).
- [42] **Alarcon, G.; a další.** Origin and propagation of interictal discharges in the acute electrocorticogram. *Brain*. 1997, 120.
- [43] **Asano, E.; a další.** Origin and Propagation of Epileptic Spasms Delineated on Electroencephalography. *Epilepsia*. 2005, 46(7).
- [44] **Merlet, I.; a další.** Source propagation of interictal spikes in temporal lobe epilepsy. *Brain*. 1996, 119.
- [45] **Shindo, K.; a další.** Clinical Usefulness of the Dipole Tracing Method for Localizing Interictal Spikes in Partial Epilepsy. *Epilepsia*. 1998, 39(4).
- [46] **Bořil, T. a Sovka, P.** Metody pro analýzu kauzálních vztahů v EEG. *Elektrorevue*. 2010, 126.
- [47] **Prokš, J.** *Vybrané metody měření časového zpoždění v EEG: aplikace v epileptologii*. Praha : Disertační práce FEL ČVUT, 2005.
- [48] **Jiruška, P.; a další.** Comparison of Different Methods of Time Shift Measurement in EEG. *Physiological Research*. 2005, 54.
- [49] **Medvedev, A.; a další.** Frontal cortex leads other brain structures in generalised spike-and-wave spindles and seizure spikes induced by picrotoxin. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1996, 98.
- [50] **Gotman, J.** Measurement of small time differences between EEG channels: method and application to epileptic seizure propagation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1983, 56.
- [51] **Harris, B.; a další.** On time delay estimation of epileptic EEG. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1994, 41(9).
- [52] **Mars, N.J.I.** Time delay estimation for EEG analysis based on information theory. *Acoustics, Speech, and Signal Processing, IEEE International Conference on ICASSP '82*. 1982, 7.
- [53] **Cohn, R. a Leader, H.S.** Synchronization characteristics of paroxysmal EEG activity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1967, 22.
- [54] **Medvedev, A.; a další.** Frontal cortex leads other brain structures in generalized spike-and-wave spindles and seizure spikes induced by picrotoxin. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1996, 98.
- [55] **Engel, J.** *Surgical Treatment of the Epilepsies*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 1993. ISBN 0-88167-988-7.
- [56] **Peres-Neto, P. R.; Jackson, D. A. a Somers, K. M.** How many principal components? stopping rules for determining the number of non-trivial axes revisited. *Computational Statistics & Data Analysis*. 2005, 49.
- [57] **Eksler, V.** Analýza hlavních komponent v problematice separace naslepo. *Elektrorevue*. 2005, 29.
- [58] **Militký, J. a Meloun, M.** Metoda hlavních komponent a exploratorní analýza, *Sborník přednášek z konference Zajištění kvality analytických výsledků, 18. - 20. 3. 2003 v Komorní Lhotce*. 2003. ISBN 80-86380-14-9..

## Seznam obrázků

|   |    |
|---|----|
| Obrázek 1: Mediální plocha mozku [2] .....  | 3  |
| Obrázek 2: Mozkové laloky [2].....  | 4  |
| Obrázek 3: Funkční korové oblasti [2] .....   | 5  |
| Obrázek 4: Vztah oblastí vymezujících epileptogenní zónu [13].....  | 9  |
| Obrázek 5: A) Příklad komplexu hrot-vlna; B) mnohočetných hrotů (vpravo); jedná se o vybrané úseky ze signálů analyzovaných v praktické části .....   | 13 |
| Obrázek 6: A) Vysokofrekvenční oscilace (začátek označen šipkou); B) LAFA v levém temporálním laloku (T3 – T5) po začátku záchvatu (označeno šipkou) [23] .....   | 13 |
| Obrázek 7: Schéma rozmístění elektrod P1, červeně je vyznačena resekováná oblast (orientačně) .....   | 18 |
| Obrázek 8: Schéma rozmístění elektrod P2, červeně je vyznačena resekováná oblast (orientačně) .....   | 19 |
| Obrázek 9: Schéma rozmístění elektrod P3, červeně je vyznačena resekováná oblast (orientačně) .....   | 19 |
| Obrázek 10: Schéma postupu práce.....   | 20 |
| Obrázek 11: A) Iktální úsek ve dvou kanálech; B) paroxysmální probuzení .....   | 21 |
| Obrázek 12: Schéma IED detektoru [33] .....   | 22 |
| Obrázek 13: Princip shlukovacího algoritmu: hrubá data s detekovanými výboji - označeny * (a), tomu odpovídající Hilbertova obálka signálu (b), každý detekovaný výboj generuje událost (zvýrazněno barevnými obdélníky), z událostí je vygenerována matice E obsahující maximální hodnotu Hilbertovy obálky v každém kanálu (c), z matice jsou spočteny hlavní komponenty (d) [33] ..... | 23 |
| Obrázek 14: Rozmístění elektrod P1 a jejich převedení na zjednodušenou kortikální mapu .....  | 26 |
| Obrázek 15: Počet nalezených shluků v jednotlivých úsecích celodenního záznamu – 3.den .....  | 26 |
| Obrázek 16: Kortikální mapy pro nalezený shluk A) a C); celkový výskyt IED B) a C); jednotlivé sloupce odpovídají jednotlivým dnům (záznamům).....  | 27 |
| Obrázek 17: Druhý shluk nalezený v datech ve 3. dni; profil četnosti výbojů .....   | 28 |
| Obrázek 18: Výskyt shluků v čase – třetí den: A) přítomnost shluků; B) procentuální zastoupení; červeně vyznačeny oblasti záchvatu, zeleně <i>ictal-like</i> úseky.....   | 29 |
| Obrázek 19: Výskyt shluků v čase – čtvrtý den: A) přítomnost shluků; B) procentuální zastoupení (dole); červeně vyznačeny oblasti záchvatu, zeleně <i>ictal-like</i> úseky .....  | 29 |
| Obrázek 20: Dynamika četnosti výbojů v kanálech 32, 18 a 1; A) 3. den, B) 4. den; červeně jsou vyznačeny oblasti záchvatu, zeleně <i>ictal-like</i> úseky .....   | 30 |
| Obrázek 21: Dynamika četnosti výbojů v kanále 13; třetí den; červeně jsou vyznačeny oblasti záchvatu, zeleně <i>ictal-like</i> úseky .....  | 31 |
| Obrázek 22: Velikost AR dominantního shluku (metoda k-means); A) třetí den a B) čtvrtý den; červeně jsou vyznačeny oblasti záchvatu, zeleně <i>ictal-like</i> úseky .....   | 31 |
| Obrázek 23: Rozmístění elektrod P2 a jejich převedení na zjednodušenou kortikální mapu .....  | 32 |
| Obrázek 24: Počet nalezených shluků v jednotlivých časových úsecích záznamu – 2. den.....   | 32 |
| Obrázek 25: Nalezené shluky P2 - 2. den; zleva: A) shluk 1, B) shluk 2 C) celkový výskyt IED .....  | 33 |

|  |    |
|--|----|
| Obrázek 26: Nalezené shluky P2 - 3. den; zleva: A) shluk 1, B) shluk 2 C) celkový výskyt IED .....   | 34 |
| Obrázek 27: Procentuální zastoupení shluků; A) 2. den, B) 3. den .....   | 34 |
| Obrázek 28: Celkové zastoupení shluků, 2. den.....   | 35 |
| Obrázek 29: Druhý den : A) IED rate pro kanály v pravém frontálním laloku, B) v pravém okcipitálním laloku a C) v levém temporálním laloku pro události zařazené do prvního shluku .....                       | 35 |
| Obrázek 30: Třetí den: A) IED rate pro kanály v pravém frontálním laloku, B) v pravém okcipitálním laloku a C) v levém temporálním laloku pro události zařazené do prvního shluku .....                        | 36 |
| Obrázek 31: Nalezené shluky P2 – 4. den: A) shluk 1, B) shluk 2, C) shluk 3 a D) celkový profil IED .....  | 37 |
| Obrázek 32: Nalezené shluky P2 – 5. den; A) až D) shluky 1 - 4, E) celkový profil dat .....  | 38 |
| Obrázek 33: Procentuální zastoupení shluků – 4. den; červeně označen záchvat .....   | 38 |
| Obrázek 34: Procentuální zastoupení shluků 5. den; červeně označen záchvat .....   | 39 |
| Obrázek 35: Čtvrtý den - IED rate pro kanály v pravém frontálním laloku (A), pravém okcipitálním laloku (B) a levém temporálním laloku (C).....  | 39 |
| Obrázek 36: Pátý den - IED rate pro kanály v pravém frontálním laloku (A), pravém okcipitálním laloku (B) a levém temporálním laloku (C).....  | 40 |
| Obrázek 37: Rozmístění elektrod P3 a jejich převedení na zjednodušenou kortikální mapu .....   | 41 |
| Obrázek 38: Nalezené shluky P3 - 1. den; A) – D) shluky 1 – 4, E) celkový výskyt IED v záznamu .....   | 42 |
| Obrázek 39: Nalezené shluky P3- 2. den; A) shluk 1, B) shluk 2, C) celkový výskyt IED v záznamu.....   | 42 |
| Obrázek 40: Nalezené shluky P3 – 3. den; A) – D) shluky 1 – 4, E) celkový výskyt IED v záznamu.....  | 43 |
| Obrázek 41: Nalezené shluky P3 – 5. den; A) – C) shluky 1 – 3, D) celkový výskyt IED v záznamu .....   | 43 |
| Obrázek 42: Procentuální zastoupení shluků;.....   | 44 |
| Obrázek 43: První den - IED rate pro kanály v jednotlivých oblastech výskytu IED; A) baze temporálního laloku, B) pól temporálního laloku, C) hloubka frontálního laloku, D) hloubka temporálního laloku ..... | 45 |
| Obrázek 44: Druhý den - IED rate pro kanály v jednotlivých oblastech výskytu IED; A) baze temporálního laloku, B) pól temporálního laloku, C) hloubka frontálního laloku, D) hloubka temporálního laloku ..... | 45 |
| Obrázek 45: Třetí den - IED rate pro kanály v jednotlivých oblastech výskytu IED; A) baze temporálního laloku, B) pól temporálního laloku, C) hloubka frontálního laloku, D) hloubka temporálního laloku ..... | 46 |
| Obrázek 46: Pátý den - IED rate pro kanály v jednotlivých oblastech výskytu IED; A) baze temporálního laloku, B) pól temporálního laloku, C) hloubka frontálního laloku, D) hloubka temporálního laloku .....  | 46 |