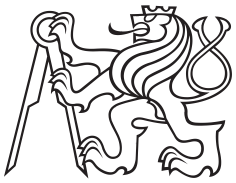
Bakalářská práce



České
vysoké
učení technické
v Praze

F3

Fakulta elektrotechnická
Katedra teorie obvodů

Klasifikace fokální kortikální dysplazie z invazivního EEG

Jakub Vybulka

Vedoucí práce: Ing. Radek Janča Ph.D.
Obor: Elektronika a komunikace
Květen 2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Vybulka** Jméno: **Jakub** Osobní číslo: **434989**

Fakulta/ústav: **Fakulta elektrotechnická**

Zadávající katedra/ústav: **Katedra radioelektroniky**

Studijní program: **Elektronika a komunikace**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Klasifikace fokální kortikální dysplazie z invazivního EEG

Název bakalářské práce anglicky:

Classification of Focal Cortical Displasia using Invasive EEG

Pokyny pro vypracování:

1) Vyberte vhodná data invazivního EEG monitorování pacientů s epilepsií na podkladě fokální kortikální dysplázie (FCD).
2) Navrhněte nebo implementujte algoritmy v prostředí MATLAB pro analýzu epiletiformní aktivity.
3) Parametrizujte signály a statisticky vyhodnotě rozdíly mezi skupinymi pacientů dle FCD typu I a II.

Seznam doporučené literatury:

[1] Cuello-Oderiz, C., von Ellenrieder, N., Dubeau, F., and Gotman, J. (2017). Influence of the location and type of epileptogenic lesion on scalp interictal epileptiform discharges and high-frequency oscillations. Epilepsia 58, 2153–2163. doi:10.1111/epi.13922.
[2] Menezes Cordeiro, I., von Ellenrieder, N., Zazubovits, N., Dubeau, F., Gotman, J., and Frauscher, B. (2015). Sleep influences the intracerebral EEG pattern of focal cortical dysplasia. Epilepsy Res. 113, 132–139. doi:10.1016/j.eplepsyres.2015.03.014.
[3] Janca, R., Jezdik, P., Cmejla, R., Tomasek, M., Worrell, G. A., Stead, M., et al. (2014). Detection of Interictal Epileptiform Discharges Using Signal Envelope Distribution Modelling: Application to Epileptic and Non-Epileptic Intracranial Recordings. Brain Topogr. 28. doi:10.1007/s10548-014-0379-1.

Jméno a pracoviště vedoucí(ho) bakalářské práce:

Ing. Radek Janča, Ph.D., katedra teorie obvodů FEL

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

Datum zadání bakalářské práce: **29.01.2019** Termín odevzdání bakalářské práce: _____

Platnost zadání bakalářské práce: **20.09.2020**

Ing. Radek Janča, Ph.D. podpis vedoucí(ho) práce	podpis vedoucí(ho) ústavu/katedry	prof. Ing. Pavel Ripka, CSc. podpis děkana(ky)

III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

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

. _____ Datum převzetí zadání

_____ Podpis studenta

© ČVUT v Praze, Design: ČVUT v Praze, VIC

Poděkování

Děkuji pracovníkům Neurologické kliniky a kliniky Dětské neurologie Fakultní nemocnice Motol, University Karlovy v Praze, za poskytnutí klinických a elektrofyziologických dat pod vedením prof. MUDr. Petra Marusiče, Ph.D. a prof. MUDr. Pavla Krška, Ph.D. Také děkuji vedoucímu práce Ing. Radku Jančovi Ph.D., za odborné vedení práce.

Prohlášení

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

V Praze, 22. května 2019

Podpis autora práce .....

Abstrakt

Rozsah chirurgického výkonu při léčbě farmokorezistentní epilepsie na podkladě fokální kortikální dysplazie (FCD) je plánován i dle znalosti jejího podtypu (I. a II.). Konkrétní podtyp FCD lze ale s jistotou potvrdit až pooperačně histologickým zkoumáním odebrané tkáně. Předoperační monitorace podezřelé oblasti pomocí intrakraniálního EEG (iEEG) může odrážet elektrofyziologický charakter léze. Cílem práce bylo rozpoznání a kvantifikace specifických vzorců, které umožní odlišit FCD podtypy již před resekčním výkonem.

Byly analyzovány mnohahodinové iEEG záznamy u 27 pacientů, ve kterých byl sledován výskyt několika typů epileptiformní aktivity. Sledované parametry byly statisticky porovnávány mezi skupinami pacientů a fází cirkadiánního rytmu.

Na rozdíl od FCD I. typu výskyt specifických vzorců u II. typu signifikantně roste během spánku. Kombinací parametrů byl sestaven a křížově validován zobecněný linearizovaný model (GLM), který na testovaném souboru dat dosáhl 100% úspěšnosti v odlišení typu FCD.

Práce prokázala rozdílné elektrofyziologické chování jednotlivých FCD podtypů, což lze využít pro spolehlivou předresekční stratifikaci lézí.

Klíčová slova: Fokální kortikální dysplazie, epilepsie, IED, klasifikace, invazivní EEG, Matlab.

Vedoucí práce:
Ing. Radek Janča Ph.D.
Katedra teorie obvodů,
Fakulta elektrotechnická,
České vysoké učení technické

Abstract

Epilepsy surgery of patients with focal cortical dysplasia (FCD) is planned to depend on the sub-type of malformation (I. and II.). However, the predicted sub-type can be fully confirmed by the post-surgery histology. Pre-surgery monitoring of suspect lesion using intracranial EEG (iEEG) may reflect electrophysiological attributes of sub-types. Therefore, the goal of the thesis has been identification and quantification of specific markers, that have allowed recognizing FCD sub-types before resection.

Long-term iEEG recordings of 27 patients were analysed to the parametrisation of specific epileptiform activity patterns. The patterns have been statistically compared between patient groups and circadian phases.

Instead of FCD type I., the occurrence of specific waveforms significantly grown in the sleep period for type II. An appropriate combination of parameters has been used to the training of the generalized linear model, which successfully classified FCD sub-types in 100% cases in the cross-validation process.

This thesis proves different electrophysiological behaviour of FCD sub-types, that can be used to pre-surgery stratification of the lesion.

Keywords: Focal Cortical Dysplasia, epilepsy, IED, classification, invasive EEG, Matlab.

Title translation: Classification of Focal Cortical Displasia using Invasive EEG

Obsah

Seznam použitých zkratek 1

1 Úvod **3**
1.1 Epilepsie 3
1.2 Fokální kortikální dysplazie 3
1.3 Koncept epileptogenních zón 5
1.4 Invazivní EEG 6
1.5 Současné způsoby identifikace FCD léze 6
1.5.1 Zobrazení magnetickou rezonancí 6

2 Metodika **9**
2.1 Výběr dat 9
2.2 Nahrávací montáž 9
2.2.1 Odstranění souhlasné složky, vyobrazení dat 10
2.3 Parametrizace iEEG 10
2.3.1 Interiktální vzorce 10
2.3.2 Detekce IED 11
2.3.3 Detekce brushes 12
2.4 Extrakce parametrů 12
2.4.1 IED charakteristiky 12
2.4.2 Brushes charakteristiky 12
2.5 Statistická analýza 13
2.5.1 Párové testy 13
2.5.2 Získání zobecněného linearizovaného modelu 13
2.5.3 Senzitivita a specificita 13
2.6 Testované hypotézy 14

3 Výsledky **17**
3.1 Testování hypotéz FCD I. vs II. 17
3.1.1 IED rate 17
3.1.2 Brush rate 18
3.1.3 Brushes 19
3.2 Testování hypotéz denních vs nočních dat 20
3.2.1 IED rate 20
3.2.2 Brush rate 20
3.2.3 Brushes 21
3.3 Klasifikace podtypů FCD pomocí brushes aktivity 23
3.4 Zobecněný linearizovaný model . 24

4 Diskuse **27**
4.1 Limitace 28
4.2 Výhled a klinická využitelnost . . 28

Literatura **31**

Obrázky

1.1 Uspořádání neuronů u zdravého mozku, u FCD I., u FCD IIa a FCD IIb. Převzato z [8]. 4
1.2 Typický vzhled FCD I., IIa, IIb a tuberkulózní sklerózy (TS). Na obrázcích A a F jsou vidět nepravidelně orientované neurony (označeny černými šipkami). Obrázky B a G ukazují normální velikost dismorfních neuronů. Tkáň s abnormálně velkými dysmorfními neurony je vyobrazena na obrázcích C, D a E. V detailu dále na H, I a K. Bílými šipkami jsou ukázány balonovité buňky na obrázcích J a L. Převzato z [10]. 4
1.3 Koncept epileptických zón. 5
1.4 Měřicí elektrody ECoG a SEEG. Převzato z [8]. 7
1.5 Typický snímek magnetické rezonance pacienta s FCD II. Šipkami je označen abnormální signál. Na (C–E) je vyznačen transmentle propojující kortikální malformaci a komoru. Hvězdička označuje nezvykle rovonu a hlubokou mozkovou rýhu s minimálním kortikálním zhuštěním na dně rýhy. Převzato z [11]. 8

2.1 Vyobrazení kanálů v programu Alenka. Zóna vzniku záchvatů (SOZ) – modře, iritační zóna (IZ) – lila, průnik SOZ a IZ – žlutě. 10
2.2 Interiktální epileptiformní výboj (IED). Zvrat fáze mezi bipolárními elektrodami signalizují zdroj IED v elektrodě FM6. 11
2.3 Příklad interiktální aktivity typu *brushes*. 11
2.4 Vyobrazení označení *TP, TN, FP* a *FN*. 14

3.1 Střední hodnoty výskytu IED u jednotlivých typů FCD v SOZ kanálech. 18
3.2 Střední hodnoty výskytu nenormovaných brush rate u jednotlivých typů FCD v SOZ kanálech. 19
3.3 Střední hodnoty výskytu nenormovaných brushes u jednotlivých typů FCD v SOZ kanálech. 20
3.4 Střední hodnoty výskytu IED v denních a nočních datech u jednotlivých typů FCD v SOZ kanálech. 21
3.5 Střední hodnoty výskytu brush rate u jednotlivých typů FCD v SOZ kanálech. 22
3.6 Střední hodnoty výskytu brushes u jednotlivých typů FCD v SOZ kanálech. 22
3.7 Vyobrazení predikčních hodnot pacientů s FCD I. a II. seřazených od nejmenší po největší (modře). Prahovací hodnota $th = 0{,}5123$ (červeně). 24

Tabulky

2.1 Přehled měřených pacientů s FCD podle věkové kategorie. Počet dostupných denních/nočních dat. . . 9

3.1 Testování rozdílu IED rate mezi FCD typu I. a II. t–testem a u–testem. 17
3.2 Testování rozdílu brush rate mezi FCD typu I. a II. t–testem a u–testem. 18
3.3 Testování rozdílu brushes mezi FCD typu I. a II. t–testem a u–testem. 19
3.4 Testování rozdílu denních a nočních dat IED rate u obou typů FCD t–testem a u– testem. 20
3.5 Testování rozdílu denních a nočních dat brush rate u obou typů FCD t–testem a u–testem. Tučně jsou vyznačeny hodnoty p<0,05. . 21
3.6 Testování rozdílu denních a nočních dat brushes u obou typů FCD t–testem a u–testem.Tučně jsou zvýrazněny na hladině významnosti p<0,05. 23
3.7 Počty správně a špatně klasifikovaných pacientů dle kanálu v SOZ nebo IZ. 23
3.8 Výsledné parametry GLM a jejich odhadované hodnoty, směrodatné odchylky a hladiny významností (p). Parametry jsou zapsány ve tvaru: typ zpracované detekce, kanál, denní doba. 25
3.9 Výsledné predikce modelu. 26

Seznam použitých zkratek

EEG	Elektroencefalografie
iEEG	Intrakraniální EEG
ECoG	Elektrokortikografie
SEEG	Stereoelektroencefalografie
FCD	Fokální kortikální dysplazie
IED	Interiktální epileptiformní výboje
IZ	Iritační zóna
MRI	Magnetická rezonance
MLE	Metoda maximální věrohodnosti
PET	Pozitronová emisní tomografie
SOZ	Zóna vzniku záchvatu

Kapitola 1
Úvod

1.1 Epilepsie

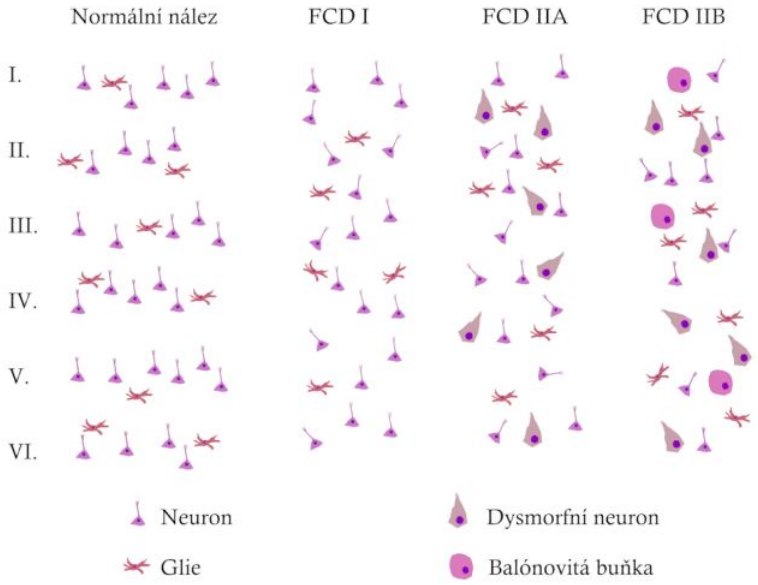
Nemoc se projevuje vznikem spontánních epileptických záchvatů, které mohou nabývat různých semiologických podob (svalové křeče, halucinace, poruchy kognitivních funkcí, ztráta vědomí aj.). Epilepsií trpí 0,5 až 1 % populace, v ČR zhruba 70 000 lidí. Asi dvě třetiny pacientů s epilepsií se léčí pomocí antiepileptik. U zbylé třetiny se jedná o tzv. farmakorezistentní (nebo také refrakterní či intraktabilní) epilepsii. Nedostatečná kompenzace záchvatů omezuje pacienta v kvalitě života, zvyšuje riziko úrazů, u dětí může bránit přirozenému vývoji kognitivních funkcí. Z tohoto důvodu je u nejvážnějších případů zvažována chirurgická léčba v podobě odstranění epileptogenní tkáně; podrobněji v [2].

1.2 Fokální kortikální dysplazie

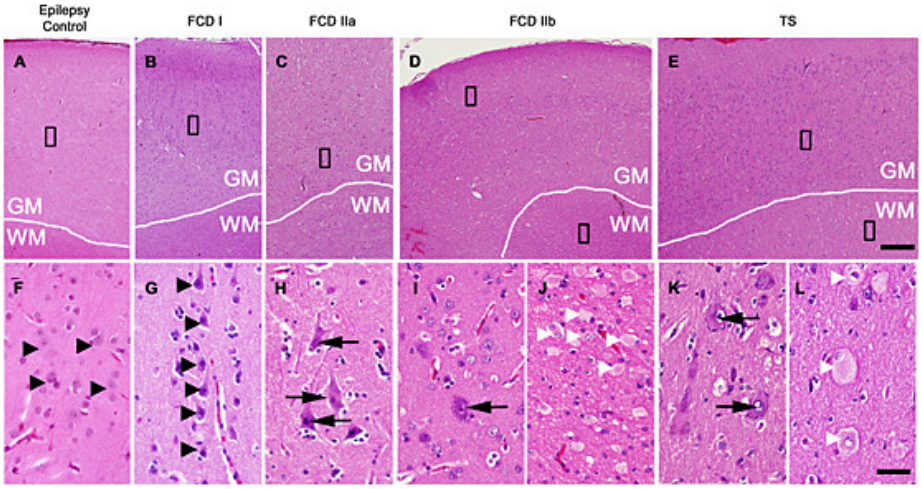
Fokální kortikálni dysplazie (FCD) patří k nejčastějším příčinám ložiskové epilepsie [2]. Jedná se o fokální (lokální) poruchu utváření mozkové kůry. Podle charakteru mikroskopických abnormalit se rozlišují následující typy [3], detailněji na obrázcích 1.1 a 1.2:

- **Ia** – skupiny nepravidelně orientovaných neuronů, narušení svislé (radiální) laminace,
- **Ib** – skupiny nepravidelně orientovaných neuronů, narušení horizontální (tangenciální) laminace,
- **Ic** – skupiny nepravidelně orientovaných neuronů, narušení horizontální a vertikální laminace,
- **IIa** – přítomnost abnormálně velkých dysmorfních neuronů, které ztrácejí polaritu, jejich jádro má zhrubělou jadernou membránu,
- **IIb** – obsahuje navíc oproti typu II. A balonovité buňky, které se nacházejí v bílé hmotě nebo mezi bílou hmotou a kůrou,

- **III** – jedná se o skupinu FCD ve spojitosti s dalšími lesionálními abnormalitami.



Obrázek 1.1: Uspořádání neuronů u zdravého mozku, u FCD I., u FCD IIa a FCD IIb. Převzato z [8].

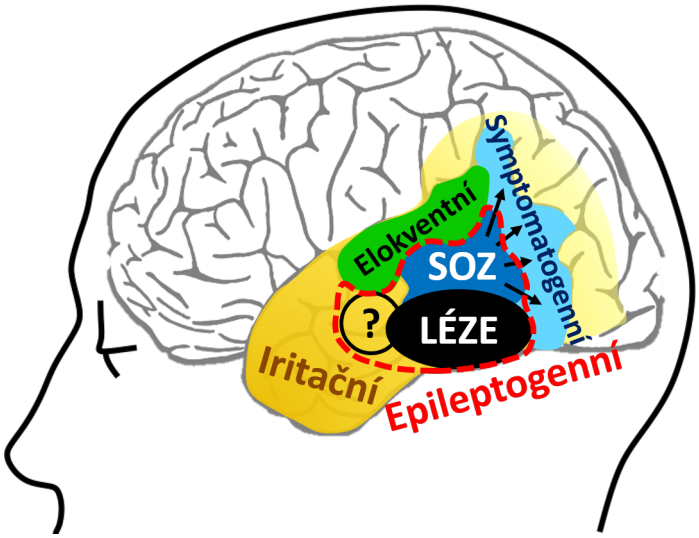


Obrázek 1.2: Typický vzhled FCD I., IIa, IIb a tuberkulózní sklerózy (TS). Na obrázcích A a F jsou vidět nepravidelně orientované neurony (označeny černými šipkami). Obrázky B a G ukazují normální velikost dismorfních neuronů. Tkáň s abnormálně velkými dysmorfními neurony je vyobrazena na obrázcích C, D a E. V detailu dále na H, I a K. Bílími šipkami jsou ukázány balonovité buňky na obrázcích J a L. Převzato z [10].

1.3 Koncept epileptogenních zón

Epileptická síť je tvořena složitou strukturou funkčně propojených oblastí, které se účastní vzniku záchvatů a jejich vnějších projevů. Pro zjednodušení lze síť nahradit konceptem tzv. zón [1], které hrají rozdílnou roli v patogenezi epilepsie (viz obrázek 1.3).

- **Makroskopiská léze** – jedná se o změněnou nebo poškozenou mozkovou tkáň viditelnou na zobrazovacích vyšetřeních (např. MRI). Primárně nemusí být zodpovědná za iniciaci záchvatů.
- **SOZ** – anglicky seizure onset zone je oblastí vzniku záchvatů, kde záchvat primárně vzniká a dále se šíří do přilehlých a funkčně propojených oblastí. Je součástí léze nebo se nachází na jejím okraji.
- **IZ** – iritační zóna sdružuje rozsáhlé, funkčně propojené oblasti mozku, které jsou charakteristické výskytem interiktální epileptoformní aktivity (interiktální výboj).
- **Elokventní kůra** – oblast vysoce funkčního kortexu, při jeho poškození dojde ke ztrátě kognitivních funkcí. Typickými oblastmi jsou motorická, řečová, zraková centra apod.
- **Symptomatogenní zóna** – oblasti mozku, které jsou zodpovědny za vnější projevy záchvatu šířícího se z SOZ.
- **Epileptogenní zóna** – je to oblast překrývající zejména lézi a SOZ. Její kompletní chirurgické odstranění vede k vymizení záchvatů a úspěšné léčbě.



Obrázek 1.3: Koncept epileptických zón.

1.4 Invazivní EEG

Pro základním vyšetření mozku je využíváno záznamu elektrické aktivity mozku – elektroencefalogram (EEG). Snímáním elektrických potenciálů z povrchu skalpu ovšem nelze zcela přesně určit zdroj abnormální aktivity, protože snímá zejména povrchové (laterální) oblasti mozku pod elektrodami. Signály jsou rovněž rozptylovány průchodem skrz tkáně, jako jsou mozkové pleny, likvor, kost a kůže. U pacientů s fokální epilepsií v intracerebrálních (nitrolebečních) oblastech nelze povrchové EEG využít k přesné lokalizaci epileptogenní zóny. Mimo zobrazovací techniky (MRI, PET atd.) je pro přesné nalezení její hranice použita invazivní metoda snímání EEG (iEEG) ve specializovaných epileptochirurgických centrech [2].

Zavedení invazivních EEG elektrod představuje neurochirurgický výkon v celkové anestezii, kdy jsou subdurálně na povrch mozku umístněny kortikografické pásky/gridy (ECoG) nebo jsou přes návrty stereotakticky zavedeny intracerebrální elektrody (SEEG) (viz obrázek 1.4). Pacient je následně monitorován při plném vědomí po dobu několika dní až týdnů v režimu 24/7. Záznam až z 256 kanálů poskytuje informace o výskytu patologických grafoelementů v jednotlivých kanálech v mezizáchvatovém období (interiktálním) nebo detailní popis začátku a šíření epileptického záchvatu (iktální). Vizuální hodnocení abnormálního iEEG zkušeným neurologem pomáhá definovat přesné okraje epileptoformní tkáně a definuje oblast následného resekčního výkonu. Kompletní odstarnění epileptiformní tkáně vede k vymizení záchvatů a léčbě epilepsie. Cílem chirurgické léčby je odstranění této tkáně bez trvalého požkození dalších kognitivních funkcí, proto je vždy zvažován profit z operace a možné riziko pooperačních komplikací.

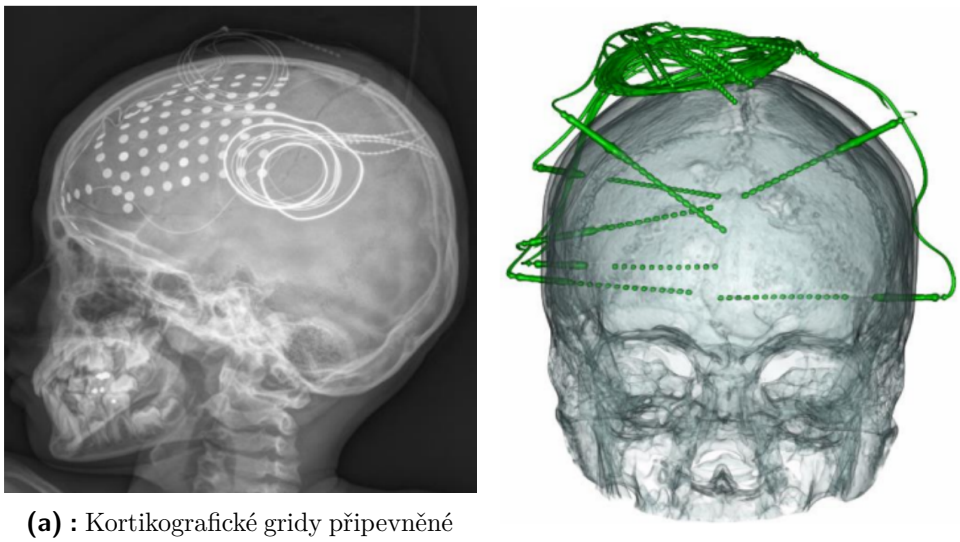
Chirurgická léčba epilepsie je úspěšná u 60–70 % případů v závislosti na typu epilepsie, správného určení rozsahu epileptigenní tkáně a možnostech chirurgického odstranění. Velikost zákroku se liší individuálně u každého pacienta. Záleží především na umístění samotného ložiska ve vztahu k elokventní kůře a drahám.

1.5 Současné způsoby identifikace FCD léze

Jak již bylo uvedeno v 1.2, typy FCD se liší na mikroskopické úrovni, a proto lze podtyp přesně určit až z histologie odebrané tkáně. Z neinvazivních zobrazovacích metod často nelze spolehlivě určit okraj léze, např. u II. typu může být pod rozlišením MRI, nebo naopak u I. typu bývá displázie rozsáhlejší, než-li signálově změněná část léze. Znalost podtypu FCD je tedy nezbytná pro plánování rozsahu resekce a stanovení očekávatelné úspěšnosti léčby.

1.5.1 Zobrazení magnetickou rezonancí

Identifikace fokální kortikální dysplazie I. typu je pomocí magnetické rezonance (MRI) velmi obtížná, vyžaduje hodnocení zkušeným radiologem a často jsou signálové změny neprůkazné. Typicky se projevuje setřením hranice mezi

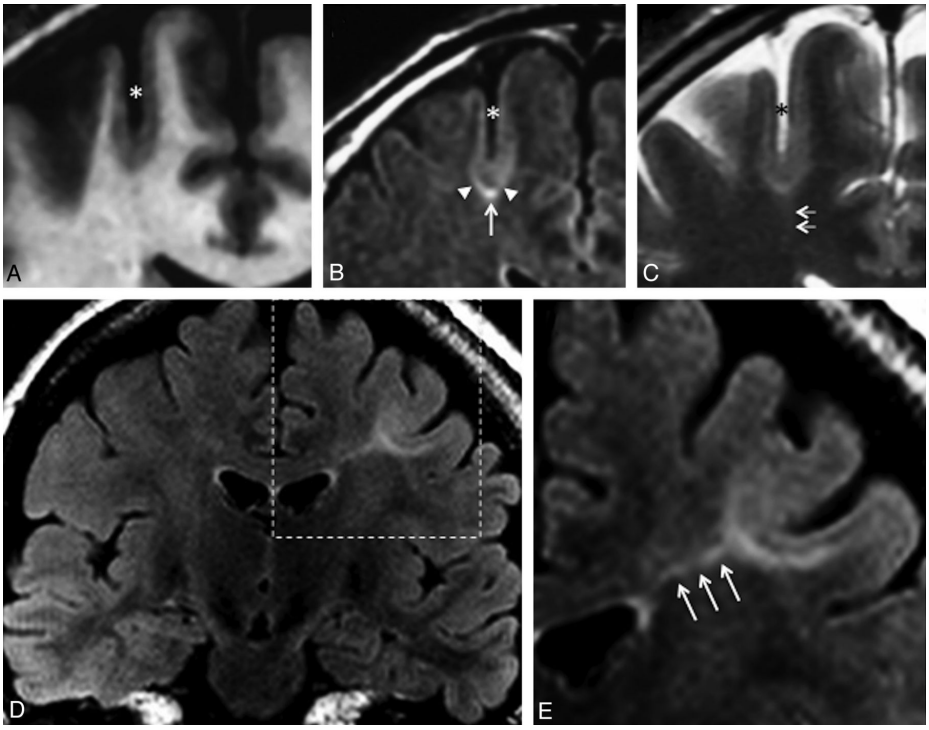


(a) : Kortikografické gridy připevněné na pacienta (ECoG).

(b) : Intracerebrální elektrody (SEEG).

Obrázek 1.4: Měřicí elektrody ECoG a SEEG. Převzato z [8].

šedou a bílou hmotou, tj. narušením laminace. Typ II. FCD je snáze spozorovatelný. Léze se na MRI může jevit jako zltuštělá kůra s hůře vymezenou hranicí mezi šedou a bílou hmotou, přítomným "transmantele" aj. Velikost a charakter léze může být diskrétní a hraniční nález nemusí s jistotou prokázat přítomnost kortikální malformace. Proto se až 40 % FCD nediagnostikuje správně [2, 11]. Příklad typického MRI nálezu FCD typu II. je na obrázku 1.5.



Obrázek 1.5: Typický snímek magnetické rezonance pacienta s FCD II. Šipkami je označen abnormální signál. Na (C–E) je vyznačen transmentle propojující kortikální malformaci a komoru. Hvězdička označuje nezvykle rovonu a hlubokou mozkovou rýhu s minimálním kortikálním zhuštěním na dně rýhy. Převzato z [11].

Kapitola 2
Metodika

2.1 Výběr dat

Bylo vybráno iEEG od celkem 33 pacientů s FCD, kteří podstoupili dlouhodobou monitoraci jako součást epileptichirurgické léčby. Záznamy byly pořizovány na Neurologické klinice a Klinice dětské neurologie FN Motol nahrávacím systémem Stellate Harmony (vzorkovací kmitočet 1 kHz) nebo Natus NicOne (512 Hz). Sběr dat proběhl se souhlasem etické komise a souhlasem pacientů nebo jejich zákonných zástupců.

Z kontinuálních záznamů byly vybrány v souladu s [5] tří hodinové denní a noční úseky, před kterými alespoň čtyři hodiny neproběhl záchvat a po kterých alespoň hodinu nenastal záchvat. Denní úsek byl volen druhý den měření (třetí den od implantace elektrod) od déváté ranní hodiny. Noční úsek byl volen následující noc od jedné hodiny ranní. Pokud ve sledovaných úsecích proběhl záchvat, byl vybrán nejbližší úsek splňující kritérium minimálního odstupu od záchvatu (řádově jednotky hodin). V některých případech ovšem nešlo nalézt vhodné denní či noční úseky vlivem nakupení záchvatů, přítomnosti technických artefaktů apod. Celkem byly získány noční i denní záznamy u 27 pacientů. Počty pacientů dle podtypů FCD a věkových kategorií jsou uvedeny v tabulce 2.1. Kanály obsahující velké množství artefaktů byly po vizuální kontrole manuálně vyřazeny.

Tabulka 2.1: Přehled měřených pacientů s FCD podle věkové kategorie. Počet dostupných denních/nočních dat.

Typ FCD \ Věková kategorie	Děti	Dospělí
FCD I.	4/5	8/7
FCD II.	7/4	12/13

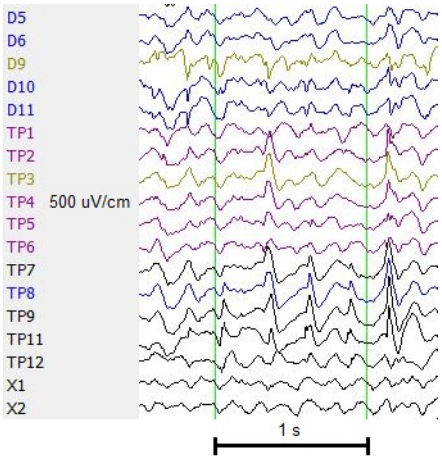
2.2 Nahrávací montáž

Multikanálové elektrody (SEEG, ECoG) tvoří skupiny elektrod snímajících blízkou elektrickou aktivitu mozkové kůry. Pro snadnější identifikaci je používáno písmenné označení společně s číslem kontaktu dle pořadí od špičky

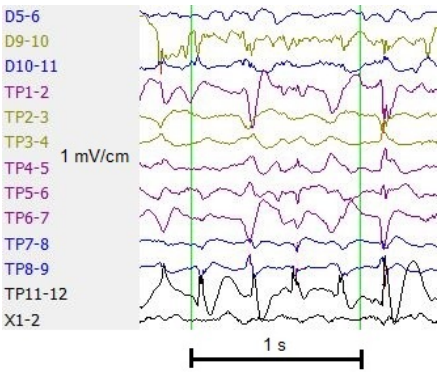
ke kabelu, např. TP1–TP15. Elektrické potenciály jsou snímány v referenčním módu, kde jako referenční/zemnící elektrodu tvoří samostatný kontakt vybrané elektrody. V případech, kdy referenční elektroda snímá taktéž abnormnormální aktivitu, dochází ke kontaminaci ostatních elektrod, čímž vzniká efekt souhlasného rušení. Proto jsou využívány přepočítané montáže, typicky bipolární.

2.2.1 Odstranění souhlasné složky, vyobrazení dat

Pro odstranění souhlasné složky byl použit bipolární přepočet, tj. rozdíl signálů sousedních elektrod (např. rozdíl TP1 a TP2, TP2 a TP3 nově označeny jako TP1-2, TP2-3, viz obrázek 2.1b). Pro snadné prohlížení a vyobrazení iEEG kanálů byl použit program Alenka verze 0.9.9..



(a) : Ukázka interiktální aktivity zaznamenána v referenční montáži.



(b) : Ukázka bipolárního přepočtu eliminující souhlasné rušení a zvýrazňující zdroj aktivity pomocí zvratu fáze.

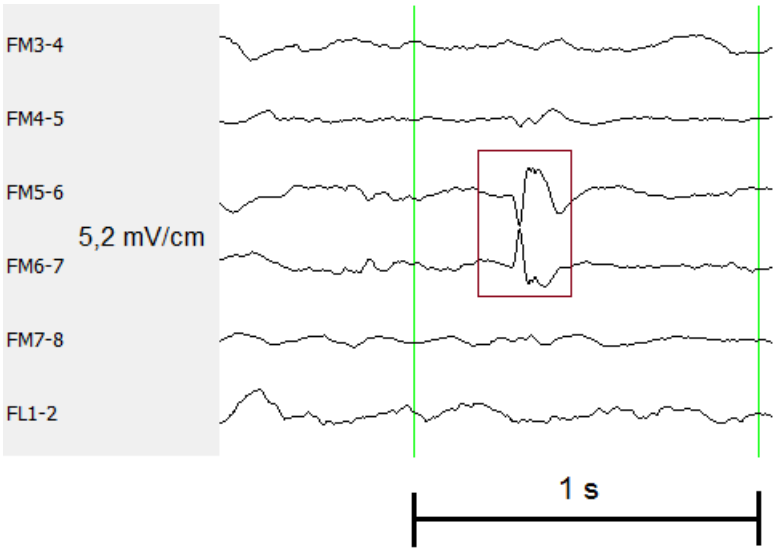
Obrázek 2.1: Vyobrazení kanálů v programu Alenka. Zóna vzniku záchvatů (SOZ) – modře, iritační zóna (IZ) – lila, průnik SOZ a IZ – žlutě.

2.3 Parametrizace iEEG

2.3.1 Interiktální vzorce

Interiktální epileptiformní výboje

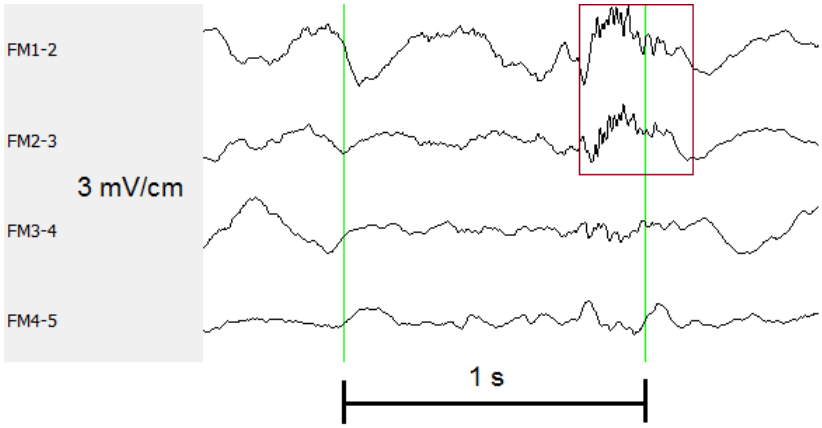
Interiktální epileptiformní výboje (IED) jsou výboje nebo polyfázické výboje často následované 3-5 Hz vlnou (spike-wave komplex), hrot trvá 20–70 ms. Typický průběh se zvratem fáze je zobrazena na obrázku 2.2. Ve spektru se hrot pohybuje v pásmu (14–50 Hz), transientní složka ovšem zasahuje i do vyšších gama pásem (>80 Hz). Podrobně je IED popsáno i v [4].



Obrázek 2.2: Interiktální epileptiformní výboj (IED). Zvrat fáze mezi bipolárními elektrodami signalizují zdroj IED v elektrodě FM6.

Brushes

Brushes jsou opakované výboje v pásmu 25–60 Hz trvající typicky 0,1–3 s. Výboje často nasedají na pomalejší vlnu v pásmu delta aktivity (0,5–4 Hz). Průběh brushes je ukázán na obrázku 2.3.



Obrázek 2.3: Příklad interiktální aktivity typu *brushes*.

2.3.2 Detekce IED

IED jsou detekovány dříve publikovaným detektorem hrotů [6]. Princip detektoru lze ve stručnosti popsat následovně. Signál je nejprve filtrován filtrem typu pásmová propust v pásmu 10 Hz až 60 Hz. Z každého kanálu se pomocí Hilbertovy transformace získá absolutní obálka signálu, která se nasegmen-

tuje s překryvem. Z distribuce napětí obálky v daném segmentu se metodou maximální věrohodnosti (MLE) odhadne logaritmicko-normální model, ze kterého se vypočítá práh odchýlených hodnot. Prahové hodnoty z jednotlivých segmentů jsou interpolována na délku celého signálu. Tím se získá adaptivní práh pro porovnávání se signálovou obálkou a detekci odchýlených hodnot způsobených výskytem IED. Pokud obálka přesahuje práh, je lokální maximum obálky vyhodnoceno jako IED.

2.3.3 Detekce brushes

Detektor repetitivních výbojů (brushes) principiálně vychází z IED detektoru (viz 2.3.2). Pro adaptivní odhad odchýlených hodnot energií je signál filtrován v pásmu 25–120 Hz ($f_s = 320$ Hz) a diferencován pro kompenzaci $\frac{1}{f^n}$ trendu. Pro segmenty je odhadnut práh oddělující odchýlené hodnoty od aktivity pozadí. Prahové hodnoty jsou interpolovány na adaptivní práh, při jehož překročení obálkou iEEG signálu dojde k označení úseku podezřelého z výskytu brushes. Tyto úseky jsou testovány na dominantní frekvenci pomocí počtu průchodu nulou (zero crossing), která musí být větší než 30 Hz a počet period alespoň 4.

2.4 Extrakce parametrů

2.4.1 IED charakteristiky

Ze získaných detekcí se pro každý kanál spočítá počet IED za minutu (IED rate). Následně je ve vybraných SOZ a IZ kanálech vypočtena střední hodnota, směrodatná odchylka, druhý a třetí kvartil. Ze všech kanálů (SOZ+IZ) je vypočtena střední hodnota, druhý a třetí kvartil, které jsou následně využity pro normalizaci parametrů brushes.

2.4.2 Brushes charakteristiky

Četnost detekcí (dále jen *brush rate*) je zpracována stejným způsobem jako u IED. Navíc jsou brush rate normovány výše popsanou průměrnou IED četností, aby se kompenzoval rozdíl mezi interiktální aktivitou jednotlivých pacientů. Získány jsou tedy nenormované a normované hodnoty brush rate za minutu. Vzhledem k různé době trvání jednotlivých brushes byl pro každý kanál spočten procentuální výskyt brushes aktivity (dále jen *brushes*). Stejně jako pro *brush rate* jsou i pro *brushes* spočítány nenormované a normované hodnoty dle IED rate.

2.5 Statistická analýza

2.5.1 Párové testy

Pro univarientní testování parametrů odlišující podtypy FCD bylo použito Studentova párového t-testu. Protože nebyla testována normalita dat, byl použit i neparametrický znaménkový u-test. Hladina věrohodnosti byla zvolena standardně $p < 0.05$.

2.5.2 Získání zobecněného linearizovaného modelu

Lze předpokládat, že jednotlivé parametrizace nemusejí být dostatečně silné pro odlišení jednotlivých podtypů FCD. Proto je využito multivarientní techniky, která kombinuje jednotlivé parametry a hledá takový statistický model, který nejlépe oddělí obě skupiny FCD typu I a II. Zobecněný linearizovaný model (GLM) byl odhadován programem Matlab metodou *stepwiseglm*, která je ve Statistics and Machine Learning Toolbox [9]. Metoda vybírá a lineárně kombinuje jednotlivé vstupní parametry tak, aby bylo dosaženo maximální statistické věrohodnosti rozdělení skupin FCD typu I. a II. Výsledkem je model, který obsahuje odhadovanou hodnotu pro každý statisticky věrohodný parametr, který je specifický pro daný typ FCD. Pro odhadovanou hodnotu je určena směrodatná odchylka a hladina významnosti.

Pro testování modelu pomocí křížové validace byla použita metoda tzv. "Leave–one–out (LOO) cross–validation". Ve 27 iteracích byla parametrizovaná data rozdělena na trénovací skupinu (N-1) a zbývající data (1) testována na FCD podtyp. Úspěšnost správného rozpoznání podtypu byla použita jako hlavní parametr hodnotící úspěšnost modelu.

Výsledný typ FCD se určí metodou *predict*, která přiřadí ze vstupních parametrů hodnotu odpovídající typu FCD podle modelu (ideálně 0 pro typ I. a 1 pro typ II.) .

2.5.3 Senzitivita a specificita

Senzitivita a specificita se používají pro binární klasifikační testy. U pacientů s diagnostikovanou FCD je testováno, zda jeho iEEG odpovídá spíše typu I. nebo II. Test považujeme za pozitivní, pokud je pacient zařazen do skupiny FCD II., a za negativní, pokud je pacient zařazen do skupiny FCD I.

Senzitivita vyjadřuje poměr správně určených výsledků na základě iEEG ve vztahu k referenčnímu histologickému hodnocení. V tomto případě to znamená, kolik pacientů s typem II. je správně klasifikováno. Vypočítá se vzorcem

$$Senzitivita = \frac{TP}{TP + FN}, \tag{2.1}$$

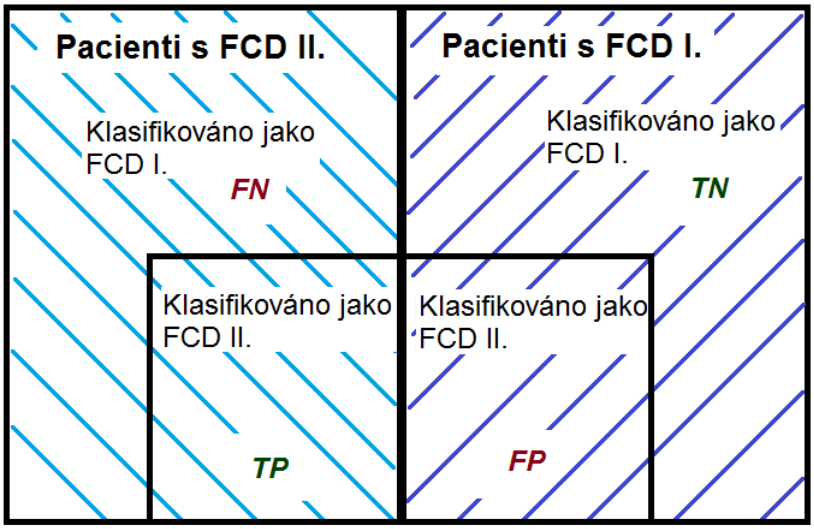
kde TP je true positive (počet pacientů s FCD II. klasifikován jako pacienti s FCD II.) a FN je false negative (počet pacientů s FCD II. klasifikován jako pacienti s FCD I.).

Specificita vyjadřuje poměr správně určených negativních výsledků. V tomto případě to znamená, kolik pacientů s FCD I. je správně klasifikováno. Vypočítá se vzorcem

$$Specificita = \frac{TN}{TN + FP}, \tag{2.2}$$

kde *TN* je true negative (počet pacientů s FCD I. klasifikován jako pacienti s FCD I.) a *FP* je false positive (počet pacientů s FCD I. klasifikován jako pacienti s FCD II.).

Označení *TP, TN, FP* a *FN* je pro názornost vyobrazeno na obrázku 2.4.



Obrázek 2.4: Vyobrazení označení *TP, TN, FP* a *FN*.

2.6 Testované hypotézy

Dle klinických pozorování lze očekávat variabilní výskyt interiktální aktivity pro jednotlivé podtypy FCD. Dále lze očekávat výraznější změny ve spánkovém iEEG (noční záznamy) oproti bdělým záznamům (den) [4], [6].

FCD I vs. II

1. IED rate je u pacientů s FCD typu II. rozdílný (vyšší) oproti FCD I.,
2. brush rate je u pacientů s FCD typu II. rozdílný (vyšší) oproti FCD I.,
3. doba trvání brushes je u pacientů s FCD typu II. rozdílná (delší) než u pacientů s FCD I.

Den vs. noc

1. IED rate je během dne rozdílný (vyšší) u obou typů než během noci,
2. brush rate je během dne rozdílný (nižší) u obou typů než během noci,
3. doba trvání brushes je během dne rozdílná (kratší) u obou typů než během noci.

Kapitola 3

Výsledky

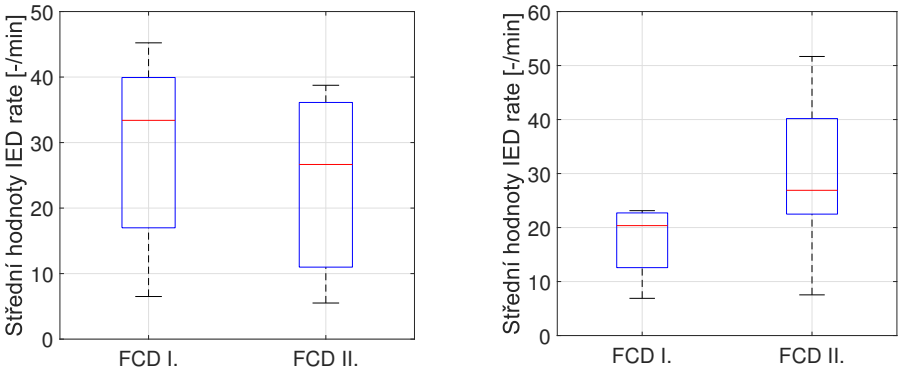
3.1 Testování hypotéz FCD I. vs II.

3.1.1 IED rate

Předpokladem bylo, že IED rate bude rozdílný pro oba typy FCD (konkrétně u FCD II. vyšší než u I.). Tato hypotéza byla zamítnuta pro denní i noční data nezávisle na zónách (SOZ, IZ) na hladinách významností uvedených v tabulce 3.1. Rozložení výsledných IED rate pro denní a noční data kanálu SOZ je zobrazeno na obrázku 3.1.

Tabulka 3.1: Testování rozdílu IED rate mezi FCD typu I. a II. t–testem a u–testem.

Denní doba	Zóna	t–test: p [-]	u-test: p [-]
den	SOZ	0,637	0,601
	IZ	0,616	0,705
noc	SOZ	0,621	0,271
	IZ	0,607	0,307



(a) : Denní data. **(b) :** Noční data.

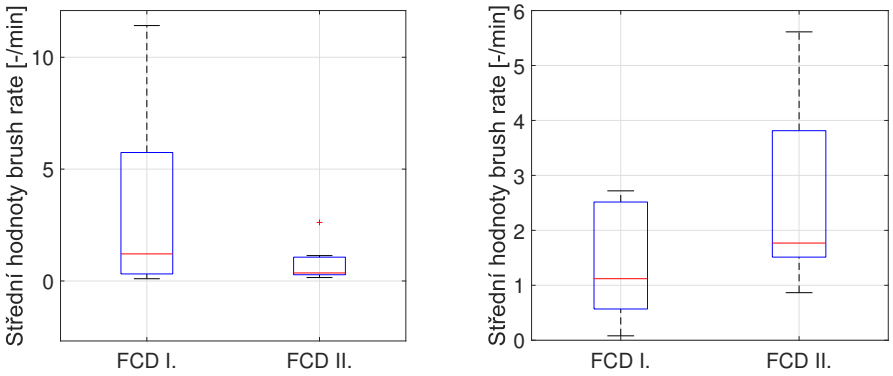
Obrázek 3.1: Střední hodnoty výskytu IED u jednotlivých typů FCD v SOZ kanálech.

3.1.2 Brush rate

Bylo předpokládáno, že brush rate je rozdílný pro oba typy FCD (konkrétně pro FCD typu II. vyšší než pro I.). Tato hypotéza byla zamítnuta na hladinách významností uvedených v tabulce 3.2 pro nenormovaná i všechna normovaná data, a to ve všech denních dobách i zónách. Rozložení nenormovaných denních a nočních dat pro kanál v SOZ je patrný z obrázku 3.2.

Tabulka 3.2: Testování rozdílu brush rate mezi FCD typu I. a II. t–testem a u–testem.

Brush rate	Denní doba	Zóna	t–test: p [-]	u–test: p [-]
Nenormované	den	SOZ	0,183	0,339
		IZ	0,212	0,186
	noc	SOZ	0,735	0,471
		IZ	0,954	0,984
Normované střední hodnotou IED	den	SOZ	0,240	0,551
		IZ	0,252	0,224
	noc	SOZ	0,676	0,968
		IZ	0,876	0,617
Normované medianem IED	den	SOZ	0,987	0,732
		IZ	0,934	0,479
	noc	SOZ	0,295	0,719
		IZ	0,381	0,920
Normované 3. kvartilem IED	den	SOZ	0,272	0,678
		IZ	0,267	0,336
	noc	SOZ	0,583	0,841
		IZ	0,723	0,764



(a) : Denní data. **(b) :** Noční data.

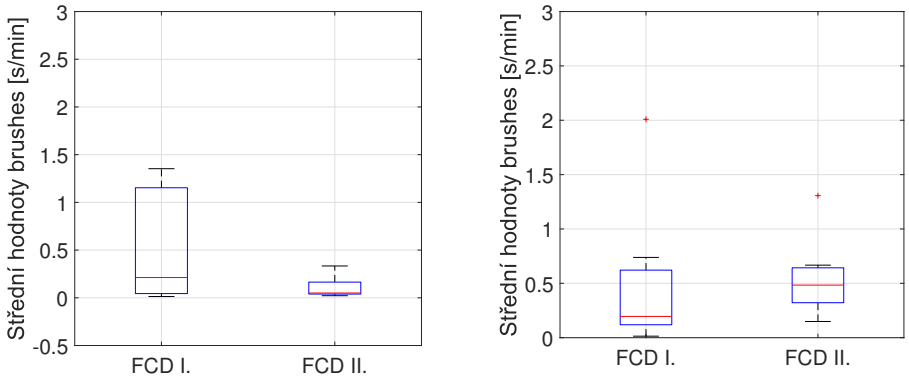
Obrázek 3.2: Střední hodnoty výskytu nenormovaných brush rate u jednotlivých typů FCD v SOZ kanálech.

3.1.3 Brushes

Bylo předpokládáno, že brushes má rozdílnou dobu trvání v obou typech FCD (konkrétně v FCD typu II. delší než v I.). Tato hypotéza byla zamítnuta dle hladin významností uvedených v tabulce 3.3 pro nenormovaná i všechna normovaná data, a to ve všech denních dobách i kanálech. Rozložení nenormovaných denních a nočních dat pro kanál SOZ je patrný z obrázku 3.3.

Tabulka 3.3: Testování rozdílu brushes mezi FCD typu I. a II. t–testem a u–testem.

Brush rate	Denní doba	Zóna	t–test: p [-]	u–test: p [-]
Nenormované	den	SOZ	0,196	0,357
		IZ	0,213	0,253
	noc	SOZ	0,892	0,521
		IZ	0,986	0,826
Normované střední hodnotou IED	den	SOZ	0,184	0,438
		IZ	0,218	0,284
	noc	SOZ	0,835	0,841
		IZ	0,930	0,674
Normované medianem IED	den	SOZ	0,678	0,652
		IZ	0,533	0,502
	noc	SOZ	0,527	0,689
		IZ	0,584	0,920
Normované 3. kvartilem IED	den	SOZ	0,190	0,482
		IZ	0,217	0,374
	noc	SOZ	0,775	0,904
		IZ	0,849	0,857



(a) : Denní data. **(b) :** Noční data.

Obrázek 3.3: Střední hodnoty výskytu nenormovaných brushes u jednotlivých typů FCD v SOZ kanálech.

3.2 Testování hypotéz denních vs nočních dat

3.2.1 IED rate

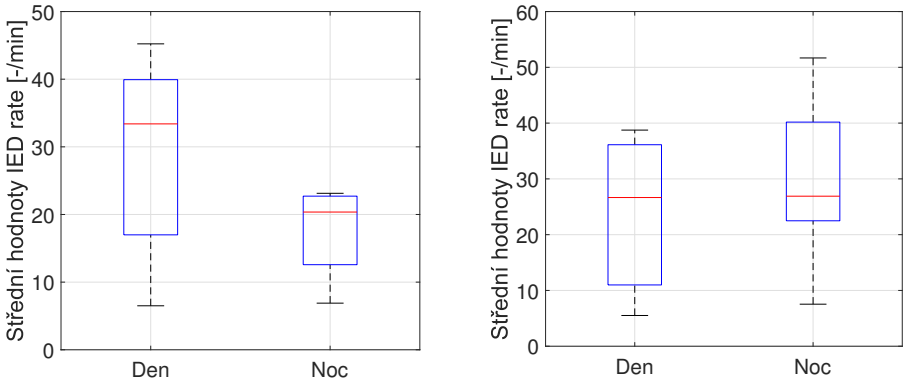
Předpokladem bylo, že IED rate je ve stavu bdění rozdílný oproti spánku, a to u obou typů (konkrétně během spánku vyšší). Tato hypotéza se zamítla na hladinách významností uvedených v tabulce 3.4. Na obrázku 3.4 je vidět rozdělení IED rate v denních a nočních datech pro oba typy v kanále SOZ.

Tabulka 3.4: Testování rozdílu denních a nočních dat IED rate u obou typů FCD t–testem a u– testem.

Typ FCD	Zóna	t–test: p [-]	u–test: p [-]
I.	SOZ	0,680	0,605
	IZ	0,821	0,644
II.	SOZ	0,926	0,271
	IZ	0,589	0,187

3.2.2 Brush rate

Předpokladem bylo, že brush rate se mění během dne oproti noci pro oba typy FCD (konkrétně ve dne nižší než během noci). Pro typ FCD I. byla tato hypotéza zamítnuta na hladinách významností uvedených v tabulce 3.5. Pro typ FCD II. nebyla hypotéza zamítnuta znaménkovým u–testem pro nenormované a všechny normované hodnoty v obou kanálech. T–testem nebyla hypotéza zamítnuta pouze u nenormovaných hodnot u obou kanálů a u normovaných hodnot střední hodnotou IED rate. Příslušné hladiny významností jsou uvedeny v tabulce 3.5. Na obrázku 3.5 je zobrazeno rozdělení denních a nočních dat pro oba typy FCD.



(a) : Data pacientů s FCD I. **(b) :** Data pacientů s FCD II.

Obrázek 3.4: Střední hodnoty výskytu IED v denních a nočních datech u jednotlivých typů FCD v SOZ kanálech.

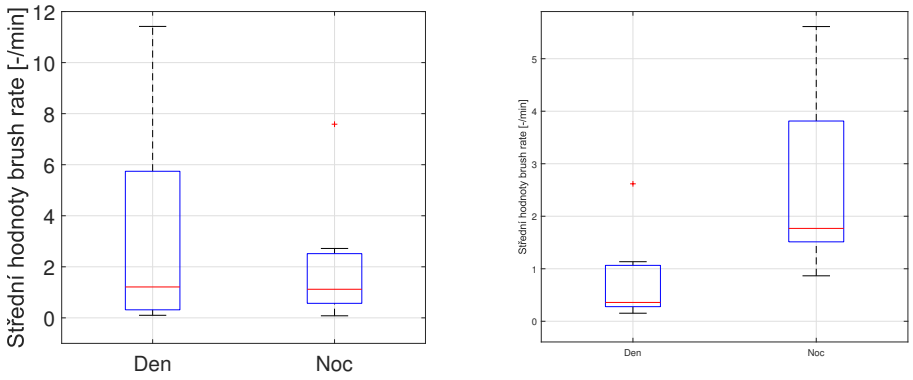
Jinými slovy, ačkoliv nebyl pozorován signifikantní rozdíl v brush rate mezi denními záznamy mezi pacienty s FCD typem I. a II., nebo nočními záznamy mezi pacienty s FCD typem I. a II, byla pozorována signifikantní změna mezi nočními a denními signály u pacientů s typem II.

Tabulka 3.5: Testování rozdílu denních a nočních dat brush rate u obou typů FCD t–testem a u–testem. Tučně jsou vyznačeny hodnoty p<0,05.

Brush rate	Typ FCD	Zóna	t–test: p [-]	u–test: p [-]
Nenormované	I.	SOZ	0,641	0,2765
		IZ	0,856	0,2884
	II.	SOZ	**0,029**	**0,0024**
		IZ	**0,032**	**0,0009**
Normované střední hodnotou IED	I.	SOZ	0,832	0,1418
		IZ	0,544	0,0968
	II.	SOZ	**0,029**	**0,0062**
		IZ	**0,013**	**0,0003**
Normované medianem IED	I.	SOZ	0,852	0,1737
		IZ	0,528	0,1082
	II.	SOZ	0,525	**0,0062**
		IZ	0,954	**0,0022**
Normované 3. kvartilem IED	I.	SOZ	0,851	0,1276
		IZ	0,535	0,0968
	II.	SOZ	0,143	**0,0094**
		IZ	0,251	**0,0017**

3.2.3 Brushes

Bylo předpokládáno, že doba trvání brushes je rozdílná ve dne u obou typů oproti noci (konkrétně ve dne kratší než během noci). Pro typ FCD I. byla

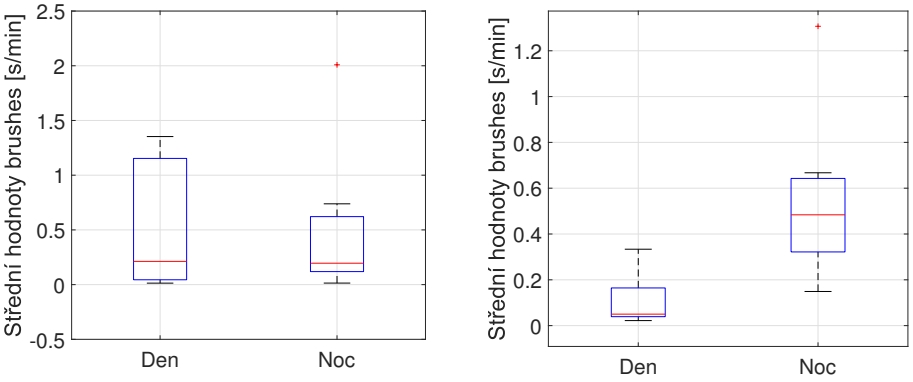


(a) : Data pacientů s FCD I. **(b) :** Data pacientů s FCD II.

Obrázek 3.5: Střední hodnoty výskytu brush rate u jednotlivých typů FCD v SOZ kanálech.

tato hypotéza zamítnuta na hladinách významností uvedených v tabulce 3.6. Pro typ FCD II. nebyla hypotéza zamítnuta znaménkovým u–testem pro nenormované a všechny normované hodnoty v obou zónách na hladinách významností uvedených v tabulce 3.6. T–testem nebyla hypotéza zamítnuta pouze u nenormovaných hodnot, a to na hladině významnosti $p = 0{,}011$ pro kanál v SOZ a $p = 0{,}009$ pro kanál v IZ. Na obrázku 3.6 je zobrazeno rozdělení denních a nočních dat pro oba typy FCD v kanálu SOZ.

Jinými slovy, ačkoliv nebyl pozorován signifikantní rozdíl v délce trvání brushes mezi denními záznamy mezi pacienty s FCD typem I. a II., nebo nočními záznamy mezi pacienty s FCD typem I. a II, byla pozorována signifikantní změna mezi nočními a denními signály u pacientů s typem II. V noci signifikantně roste doba trvání brushes u FCD typu II.



(a) : Data pacientů s FCD I. **(b) :** Data pacientů s FCD II.

Obrázek 3.6: Střední hodnoty výskytu brushes u jednotlivých typů FCD v SOZ kanálech.

Tabulka 3.6: Testování rozdílu denních a nočních dat brushes u obou typů FCD t–testem a u–testem.Tučně jsou zvýrazněny na hladině významnosti p<0,05.

Brush rate	Typ FCD	Zóna	t–test: p [-]	u–test: p [-]
Nenormované	I.	SOZ	0,735	0,1915
		IZ	0,811	0,1491
	II.	SOZ	**0,011**	**0,0026**
		IZ	**0,009**	**0,0014**
Normované střední hodnotou IED	I.	SOZ	0,649	0,1026
		IZ	0,571	0,0532
	II.	SOZ	0,146	**0,0031**
		IZ	0,059	**0,0009**
Normované medianem IED	I.	SOZ	0,614	0,1025
		IZ	0,528	0,0526
	II.	SOZ	0,268	**0,0053**
		IZ	0,277	**0,0026**
Normované 3. kvartilem IED	I.	SOZ	0,631	0,0816
		IZ	0,564	0,0603
	II.	SOZ	0,232	**0,0057**
		IZ	0,169	**0,0037**

3.3 Klasifikace podtypů FCD pomocí brushes aktivity

Na základě výsledků z 3.2.2 a 3.2.3 byly testováni jednotliví pacienti na rozdílnost v denních a nočních datech. Testy byly prováděny znaménkovým u–testem na nenormovaných brush rate a nenormovaných brushes na kanálech v SOZ a IZ. Pacienti, u kterých vyšla statistická signifikance na hladině významnosti p<0,05, byli vyhodnoceni jako FCD typu II. Výsledky klasifikací jsou uvedeny v tabulce 3.7 společně se senzitivitou (respektive specificitou) vypočítanou vzorcem 2.1 (resp. 2.2).

Tabulka 3.7: Počty správně a špatně klasifikovaných pacientů dle kanálu v SOZ nebo IZ.

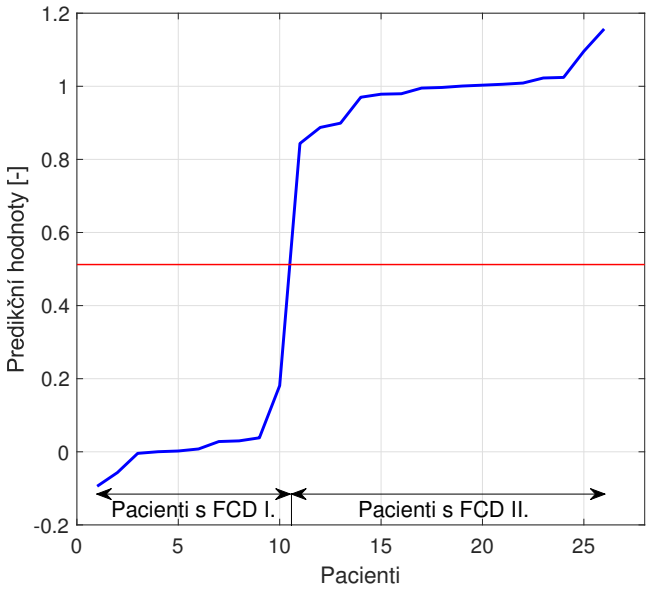
	SOZ		IZ	
Klasifikace	Brushes	Brush rate	Brushes	Brush rate
TP	11	4	15	1
FN	5	12	1	15
TN	3	9	2	9
FP	8	2	9	2
senzitivita [%]	68,75	25,00	93,75	6,25
specificita [%]	27,27	81,82	18,18	81,82

Vzhledem k vysoké senzitivitě a nízké specificitě (nebo naopak), bylo rozhodnuto vyzkoušet kombinace dat v zobecněném linearizovaném modelu.

3.4 Zobecněný linearizovaný model

Nejprve byly zadány do metody *stepwiseglm* všechny dostupné parametry. Metoda postupně vylučovala statisticky nevýznamné parametry. Vyloučené parametry byly odebrány ze vstupu metody *stepwiseglm* a následně byly testovány zbývající parametry. Cyklickou optimalizací byly získány parametry, ze kterých byl vytvořen výsledný model metodou LOO cross–validation. Metodou se získalo 27 různých modelů, které se dále testovaly na všech dostupných datech. Metodou *predict* se vyhodnotí, jestli vstupní parametry odpovídají blíže FCD typu I. nebo II. Pokud parametry odpovídají více FCD typu I., je výstup roven hodnotě blížící se nule. Pro FCD typu II. odpovídá výstupní hodnota jedné. Za prahovací hodnotu th byl zvolen aritmetický průměr maximální výstupní hodnoty metody *predict* (predikční hodnoty) pro FCD typu I. a minimální predikční hodnoty pro FCD typu II. Pokud je výstup metody *predict* menší nebo roven prahovací hodnotě, je klasifikován jako typ FCD I., a pokud je výstup větší než prahovací hodnota, je klasifikován jako typ FCD II. Model, který správně klasifikoval co nejvíce pacientů a zároveň měl největší vzdálenost mezi maximální predikční hodnotou pro FCD I. a minimální predikční hodnotou pro FCD II., byl zvolen výsledným.

Parametry výsledného modelu jsou popsány v tabulce 3.8. Výsledný model správně klasifikoval všechny pacienty (viz tabulka 3.9). Prahovací hodnota byla zvolena $th = 0{,}5123$ (viz obrázek 3.7). Protože model určí všechny pacienty správně, jsou senzitivita a specificita stoprocentní.



Obrázek 3.7: Vyobrazení predikčních hodnot pacientů s FCD I. a II. seřazených od nejmenší po největší (modře). Prahovací hodnota $th = 0{,}5123$ (červeně).

Tabulka 3.8: Výsledné parametry GLM a jejich odhadované hodnoty, směrodatné odchylky a hladiny významností (p). Parametry jsou zapsány ve tvaru: typ zpracované detekce, kanál, denní doba.

Parametr	Odhad. hod. ± SD	p [-]
Jedná se o dětského pacienta.	-0,80 ± 0,13	$3{,}7{\cdot}10^{-4}$
Brush rate, IZ, den	1,93 ± 0,46	$3{,}2{\cdot}10^{-3}$
Brush rate, SOZ, noc	-7,45 ± 1,20	$2{,}6{\cdot}10^{-4}$
Brush rate, IZ, noc	6,26 ± 0,78	$4{,}3{\cdot}10^{-5}$
Norm. brush rate med. IED, SOZ, noc	31,50 ± 3,33	$1{,}3{\cdot}10^{-5}$
Brushes, SOZ, noc	59,09 ± 5,68	$6{,}3{\cdot}10^{-6}$
Brushes, IZ, noc	-46,31 ± 9,18	$1{,}0{\cdot}10^{-3}$
Norm. brushes stř. hod. IED, SOZ, noc	537,93 ± 59,80	$1{,}9{\cdot}10^{-5}$
Norm. brushes stř. hod. IED, IZ, noc	-583,78 ± 56,34	$6{,}5{\cdot}10^{-6}$
Norm. brushes med. IED, SOZ, noc	-450,03 ± 46,49	$1{,}1{\cdot}10^{-5}$
Norm. brushes med. IED, IZ, noc	243,41 ± 29,70	$3{,}7{\cdot}10^{-5}$
Kombinace parametrů: Jedná se o dětského pacienta a norm. brushes stř. hod. IED, SOZ, noc	36,81 ± 8,01	$1{,}8{\cdot}10^{-3}$
Kombinace parametrů: Brush rate, IZ, noc a Brush rate, SOZ, noc	0,54 ± 0,24	$5{,}6{\cdot}10^{-2}$
Kombinace parametrů: Brush rate, SOZ, noc a norm. brush rate med. IED, SOZ, noc	-6,90 ± 1,92	$6{,}9{\cdot}10^{-3}$
Kombinace parametrů: Brush rate, SOZ, noc a brushes, SOZ, noc	17,13 ± 3,71	$1{,}7{\cdot}10^{-3}$
Kombinace parametrů: Brush rate, SOZ, noc a norm. brushes stř. hod. IED, IZ, noc	-507,13 ± 74,31	$1{,}3{\cdot}10^{-4}$
Kombinace parametrů: Norm. brushes stř. hod. IED, IZ, noc a norm. brushes med. IED, IZ, noc	8252,60 ± 1040,00	$4{,}6{\cdot}10^{-5}$

Tabulka 3.9: Výsledné predikce modelu.

Pacient	Typ FCD pacienta	Predikční hodnota	Určeno správně
33	I.	0,0022	ano
60	I.	0,0281	ano
63	I.	-11,1078	ano
72	I.	0,0078	ano
78	I.	-0,0567	ano
97	I.	-0,0943	ano
110	I.	0,0299	ano
127	I.	0,1810	ano
133	I.	-0,0042	ano
136	I.	0,0383	ano
155	I.	0,0002	ano
5	II.	0,9796	ano
12	II.	1,0089	ano
36	II.	0,9951	ano
46	II.	0,9784	ano
66	II.	0,8991	ano
74	II.	1,0243	ano
75	II.	0,9701	ano
82	II.	0,8874	ano
96	II.	1,0007	ano
125	II.	1,0227	ano
126	II.	1,0055	ano
129	II.	0,8436	ano
142	II.	0,9968	ano
144	II.	1,0958	ano
147	II.	1,0031	ano
162	II.	1,1568	ano

Kapitola 4

Diskuse

Fokální kortikální dysplazie (FCD) patří k nejčastějším příčinám ložiskové epilepsie. Tato nemoc se projevuje epileptickými záchvaty, které u pacienta např. zvyšují riziko úrazu a snižují celkovou kvalitu života. U nejzávažnějších případů je zvažován epileptochirurgický zákrok, při kterém se odstraní postižená část mozku. Pro stanovení optimální velikosti resekce je nutné znát podtyp FCD (I. nebo II.).

Na základě klinických pozorování byly stanoveny hypotézy o rozdílech v charakteru iEEG záznamů u jednotlivých podtypů FCD. Také se očekával rozdíl u záznamů z bdění a spánku [5].

Hlavním cílem práce bylo extrahovat z iEEG záznamů pacientů s FCD parametry, pomocí kterých by se daly úspěšně klasifikovat FCD podtypy I. a II. Práce se zaměřila na charakteristiky specifické interiktální aktivity, zejména pak IED a tzv. brushers.

Výběr interiktálních vzorců vycházel z předchozích pracích, které naznačují možné rozdíly mezi FCD podtypy [5], [8]. Na analyzovaném datasetu 27 pacientů s FCD (11 typ I., 16 typ II.) byl prokázán signifikantní rozdíl ve výskytu a délce trvání brushes. U IED aktivity se rozdíl nepotvrdil. U FCD I. typu byl výskyt brushes stabilní v nočních i denních záznamech, naopak u II. typu se výskyt aktivity signifikantně měnil. Na prostém porovnání univarientních parametrů bylo dosaženo schopnosti správně rozdělit pacienty do FCD podtypů u cca 2/3 případů. To potvrzuje správnost hypotézy, že FCD podtypy lze od sebe rozpoznat na základě iEEG. Výsledky byly v souladu s předchozí prací [8].

Úspěšnost klasifikace ovšem není dostatečná pro klinické použití, protože vysoká senzitivita na FCD II. typu je na úkor specificity I. typu. Z tohoto důvodu byl vytvořen multivarientní model kombinující všechny interiktální a cyrkadiánní parametry. Vzniklý zobecněný linearizovaný model (GLM) kombinuje více parametrů, které v univarientním testování vykazovaly rozdíly mezi podtypy na hranici signifikance. Výsledný model úspěšně kombinuje vybrané parametry, a vytváří tak rozhodovací pravidlo, které dokáže se 100 % úspěšností rozpoznat FCD podtypy. Tento přístup zásadně rozšiřuje předchozí práce, které hodnotily jednotlivé iEEG vzorce samostatně s limitovanou úspěšností klasifikace.

Prospektivní rozpoznávání podtypů FCD a jeho úspěšnost bude muset být

ověřena v budoucí studii, kdy současný soubor pacientů bude použit jako trénovací množina a budoucí pacienti jako testovací množina.

4.1 Limitace

Ačkoliv zastoupení v testovacím datasetu FCD podtypů není stejné a FCD typ II. je v poměru k I. typu 2:1, byla databáze považována za reprezentativní i ve vztahu k počtu pacientů indikovaných k epileptochirurgickému výkonu. Stoprocentní úspěšnost v klasifikaci tedy nevyžaduje korekci na apriorní pravděpodobnost jednotlivých FCD podtypů. Nicméně v budoucích studiích bude muset být dále zohledňována.

Další limitací je kombinace dětských a dospělých pacientů, u nichž nelze vyloučit rozdíl v iEEG charakteristikách. Rozmělnění databáze na FCD podtypy a věkovou hranici pacientů ovšem brání relevantnímu statistickému porovnávání. Tento efekt bude předmětem budoucí práce po rozšíření datového souboru.

Pro parametrizaci iEEG bylo využito implementovaných detektorů IED a brushes. IED detektor byl porovnáván s klinickým hodnocením a jeho nepřesnost byla diskutována v [6]. I když detekce brushes vychází ze stejného principu, klinická validace nebyla provedena a výsledky detekce byly akceptovány na základě subjektivního vizuálního hodnocení. Přesnost detekce brushes lze považovat v rámci práce za spolehlivou, protože na jejím základě se prokázala schopnost robustně oddělit podtypy FCD.

Při vizuální analýze a návrhu brushes detektoru byly pozorovány další rozdíly v charakteristice grafoelementů. To naznačuje, že budoucí specifičtější parametrizace interiktální aktivity může přinést ještě spolehlivější charakterizaci podtypů FCD již při vizuálním hodnocení. Detailní popis podtypů interiktální aktivity bude proveden po konzultaci a ve spolupráci s neurology.

Základním parametrem umožňujícím klasifikaci podtypů FCD z iEEG je rozdíl mezi spánkem a bděním. Pro selekci dat nebylo použito polysomnografie a hodnocení spánkové fáze. Výběr dat vycházel pouze z předpokladu, že pacient mezi první a čtvrtou hodinou ranní spí. Pro další zpřesnění výsledků tedy bude muset být parametrizace iEEG doplněna o hypnogram [5].

4.2 Výhled a klinická využitelnost

Prezentované výsledky jasně ukazují, že na základě iEEG parametrizace lze rozdělit pacienty do správných FCD podskupin, což případně pomůže zvolit optimální rozsah resekcí. Pro klinickou praxi bude ale nezbytné nabyté znalosti implementovat pro prospektivní hodnocení individuálních pacientů bez předchozí znalosti epileptických zón. Jednotlivé kanály iEEG mohou být testovány na přítomnost specifické interiktální aktivity a na základě klasifikace rozděleny např. na iritační zónu a FCD lézi konkrétního podtypu [6], [7]. Pokud je tento předpoklat správný, metoda umožní přesnější definici hranice epileptogenní zóny.

Výsledky bakalářské práce budou využity v rámci grantu Ministerstva zdravotnictví České republiky AZV NV19-04-00369 *Stratification of patients with focal cortical dysplasia towards optimizing epilepsy surgery* a v navazující diplomové práci.

Literatura

[1] ROSENOW F., H. LÜDERS. Presurgical evaluation of epilepsy. In: *Brain*. vol. 124, n. 9 (2001). ISSN 0006-8950. DOI:10.1093/brain/124.9.1683

[2] BRÁZDIL, Milan, Jan HADAČ, Petr MARUSIČ a kolektiv. *Farmakorezistentní epilepsie*. 2. doplněné a aktualizované vyd. Praha: Triton, 2011. ISBN 978-80-7387-495-7

[3] BLÜMCKE, I. et al. (2010). *The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission*. DOI:10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x

[4] CUELLO-ODERIZ, C. et al. (2017). *Influence of the location and type of epileptogenic lesion on scalp interictal epileptiform discharges and high-frequency oscillations*. Epilepsia 58, 2153–2163. DOI:10.1111/epi.13922

[5] MENEZES CORDEIRO, I., et al. (2015). Sleep influences the intracerebral EEG pattern of focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res.* 113, 132–139. DOI:10.1016/j.eplepsyres.2015.03.014

[6] JANČA, R. et al. (2014). Detection of Interictal Epileptiform Discharges Using Signal Envelope Distribution Modelling: Application to Epileptic and Non-Epileptic Intracranial Recordings. In: *Brain Topogr.* 28. DOI:10.1007/s10548-014-0379-1

[7] JANČA, R. et al. (2018). The Sub-Regional Functional Organization of Neocortical Irritative Epileptic Networks in Pediatric Epilepsy. *Front. Neurol.* 9:184. DOI:10.3389/fneur.2018.00184

[8] EBEL, M. *Klasifikace typu fokální kortikální dysplazie z invazivního EEG*. Praha, 2018. Bakalářská práce. ČVUT v Praze, Fakulta elektrotechnická, Katedra kybernetiky.

[9] Stepwiseglm. In: *MathWorks* [online]. [vid. 12. dubna 2019]. Dostupné z: `https://uk.mathworks.com/help/stats/stepwiseglm.html`

[10] Activation of extracellular regulated kinase and mechanistic target of rapamycin pathway in focal cortical dysplasia. In: *ResearchGate* [online]. [vid. 4. května 2019]. Dostupné z: `https://1url.cz/EMdQ0`

[11] MELLERIO, C. Labeyrie M. et al. (2012) Optimizing MR Imaging Detection of Type 2 Focal Cortical Dysplasia: Best Criteria for Clinical Practice. In: *American Journal of Neuroradiology*. DOI: 10.3174/ajnr.A3081