

Diplomová práce



České  
vysoké  
učení technické  
v Praze

**F3**

Fakulta elektrotechnická  
Katedra teorie obvodů

## Lokalizace fokální kortikální dysplazie pomocí intrakraniálního EEG

Bc. Jakub Vybulka

Vedoucí práce: Ing. Radek Janča Ph.D.  
Obor: Lékařská elektronika a bioinformatika  
Květen 2021



## I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Vybulka** Jméno: **Jakub** Osobní číslo: **434989**  
Fakulta/ústav: **Fakulta elektrotechnická**  
Zadávající katedra/ústav: **Katedra teorie obvodů**  
Studijní program: **Lékařská elektronika a bioinformatika**  
Specializace: **Zpracování signálů**

## II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

**Lokalizace fokální kortikální dysplazie pomocí intrakraniálního EEG**

Název diplomové práce anglicky:

**Localisation of Focal Cortical Dysplasia in Intracranial EEG**

Pokyny pro vypracování:

Fokální kortikální dysplazie (FCD) je onemocnění kortikálního vývoje mozku, který během života často vede k rozvoji intraktabilní farmakorezistentní epilepsie. Možnou léčbou je v současnosti chirurgicky kompletní odstranění dysplastické tkáně. U poloviny pacientů ovšem nelze předoperačně určit velikost léze pomocí zobrazovacích metod, proto se přistupuje k dvoudobé operaci s implantací nitrolebních elektrod a EEG monitorací. Výskyt specifické mezizáchvatové aktivity může kolokalizovat s lézí a přiléhající epileptogenní sítí.

- Pomocí signálového zpracování a parametrizace iEEG záznamů identifikujte specifické vzorce v EEG
- Zaměřte se na aktivitu nesoucí rysy 'delta-brushes', tj. gama aktivita modulovaná delta aktivitou
- Implementujte metody z rodiny cross-frequency coupling (CFC) a použijte je na detekci iEEG kanálů s abnormální aktivitou
- Optimalizujte CFC techniky pro maximalizaci shody mezi detektorem a klinickým hodnocením

Seznam doporučené literatury:

- [1] Bragin, Anatol, et al. 'Gamma (40-100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat.' Journal of neuroscience 15.1 (1995): 47-60.
- [2] Tort, Adriano BL, et al. 'Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task.' Proceedings of the National Academy of Sciences 105.51 (2008): 20517-20522.
- [3] Tort, Adriano BL, et al. 'Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations.' Proceedings of the National Academy of Sciences 106.49 (2009): 20942-20947.
- [4] Kayser, Jürgen, and Craig E. Tenke. 'Principal components analysis of Laplacian waveforms as a generic method for identifying ERP generator patterns: I. Evaluation with auditory oddball tasks.' Clinical neurophysiology 117.2 (2006): 348-368.
- [5] Cohen, Michael X. 'Assessing transient cross-frequency coupling in EEG data.' Journal of neuroscience methods 168.2 (2008): 494-499.
- [6] Canolty, Ryan T., et al. 'High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex.' science 313.5793 (2006): 1626-1628.

Jméno a pracoviště vedoucí(ho) diplomové práce:

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

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

Datum zadání diplomové práce: **08.01.2021**

Termín odevzdání diplomové práce: \_\_\_\_\_

Platnost zadání diplomové práce: **30.09.2022**

Ing. Radek Janča, Ph.D.  
podpis vedoucí(ho) práce

doc. Ing. Radoslav Bortel, Ph.D.  
podpis vedoucí(ho) ústavu/katedry

prof. Mgr. Petr Páta, Ph.D.  
podpis děkana(ky)

### III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

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

\_\_\_\_\_  
Datum převzetí zadání

\_\_\_\_\_  
Podpis studenta

## 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. Děkuji vedoucímu práce Ing. Radku Jančovi Ph.D., za odborné vedení práce. Také dekuji Bc. Michaele Barnové za spolupráci.

## 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, 21. května 2021

Podpis autora práce .....

## Abstrakt

Jednou z důležitých částí plánování resekce u farmakorezistentní epilepsie, konkrétně fokální kortikální dysplazie, je lokalizace epileptogenní zóny (EZ) pomocí interiktálního EEG. Vizualizace interiktálního EEG je dlouhá a namáhavá činnost, a proto zavádíme automatizované metody parametrizace interiktální aktivity typu delta-brushes.

Protože delta-brushes jsou oscilace, které se objevují v určité fázi delta pásma, jsou zde využity metody, které zavádí pásma do vztahu modulace. Tyto metody jsou z rodiny cross-frequency coupling (CFC). Byly implementovány metody high ratio (HR), výkonová spektrální hustota (PSD) a envelope to signal correlation (ESC).

Metody byly optimalizovány pro klinické hodnocení kanálů jako zóna vzniku záchvatu (SOZ). Jako nejlepší metoda vyšla pro kanály označené jako SOZ metoda HR. Metody ale lépe korespondují s iritační zónou (IZ). Zde vyšla nejlepší metoda PSD.

**Klíčová slova:** Fokální kortikální dysplazie, epilepsie, IED, delta-brushes, klasifikace, invazivní EEG, Matlab.

### Vedoucí práce:

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

## Abstract

One of the important part resection planning for pharmacoresistant epilepsy, specifically focal cortical dysplasia, is localization of epileptogenic zone (EZ) with interictal EEG. Visual checking EEG takes long time. That's why we want automatic methods for parameterization interictal activity type delta-brushes.

Delta-brushes are oscillation whose amplitude appears in specific phase of delta range. That's why in this thesis are used methods which set two frequency ranges in relation of modulation. These methods are from family cross-frequency coupling (CFC). There was implemented methods high ratio (HR), power spectral density (PSD) and envelope to signal correlation (ESC).

Methods were optimization for clinical evaluation of channels defined like seizure on set zone (SOZ). The best method is HR based on labeled channels SOZ. Overall methods correspond better with channels labeled like irritative zone (IZ). The best method here is PSD method.

**Keywords:** Focal Cortical Dysplasia, epilepsy, IED, delta-brushes, classification, invasive EEG, Matlab.

**Title translation:** Localisation of Focal Cortical Dysplasia in Intracranial EEG

# Obsah

Seznam použitých zkratk . . . . .	1
<b>1 Úvod</b>	<b>3</b>
1.1 Epilepsie . . . . .	3
1.1.1 Fokální kortikální dysplazie . .	3
1.1.2 Rozdělení zón . . . . .	4
1.2 Intrakraniální elektroencefalografie	6
1.3 Interiktální aktivita typu delta-brushes . . . . .	7
1.4 Cross-Frequency Coupling . . . . .	7
1.4.1 Vybrané metody PAC . . . . .	9
1.5 Diskrétní Hilbertova transformace	12
1.6 Motivace . . . . .	12
<b>2 Metodika</b>	<b>13</b>
2.1 Naměřená data . . . . .	13
2.2 Předzpracování signálů . . . . .	15
2.3 Implementované metody PAC . . . . .	15
2.3.1 Metoda High ratio . . . . .	15
2.3.2 Metoda Envelop to Signal Correlation . . . . .	16
2.3.3 Metoda výkonové spektrální hustoty . . . . .	17
2.4 Optimalizace šířky modulovaného pásma . . . . .	17
2.4.1 Analýza pro optimalizaci . . . .	18
2.5 Korekce indexů modulace PAC . . . . .	19
2.5.1 Repetitivní interiktální epileptoformní výboje . . . . .	19
2.5.2 Detekce IED (REDs) . . . . .	19
2.5.3 Korekce indexů PAC . . . . .	21
2.5.4 Volba korekčního koeficientu $cf$ . . . . .	22
2.6 Porovnání implementovaných metod PAC . . . . .	22
<b>3 Výsledky</b>	<b>23</b>
3.1 Optimalizace šířky modulovaného pásma . . . . .	23
3.2 Optimalizace korekčního koeficientu na indexy modulace . . .	27
3.3 Porovnání metod HR, PSD a ESC	30
<b>4 Diskuse</b>	<b>35</b>
4.1 Limitace . . . . .	36
<b>Literatura</b>	<b>37</b>

## Obrázky

1.1 Histologie typu FCD I, FCD IIa a FCD IIb. <b>A</b> - zdravá tkáň s neurony, detail v <b>F</b> jsou neurony označeny šipkou. <b>B</b> - FCD I, v detailu <b>G</b> je narušení laminace neuronů. <b>C</b> - FCD IIa, v detailu <b>H</b> jsou patologicky velké dysmorfní neurony. <b>D</b> - FCD IIb, v detailu <b>I</b> , <b>J</b> jsou balonovité buňky. Měřitko pro <b>A - D</b> je $500\ \mu\text{m}$ a pro <b>F - J</b> je $50\ \mu\text{m}$ . Převzato z [4].	4
1.2 Rozdělení epileptických zón. SOZ je oblast vzniku záchvatu a otazník představuje oblast vysoce iritabilní tkáně, ve které záchvat primárně nevzniká, ale spoluúčastní se záchvatu.	5
1.3 Elektrokortikografie. Přivedené elektrody ke kortexu. Převzato z [6].	6
1.4 Vizualizace zavedeného intrakraniálního EEG.	6
1.5 Delta-brushes aktivita. Šipkami jsou označeny začátky oscilací, které nasedají na delta aktivitu.	7
1.6 Princip CFC. Modulační pásmo (modře vlevo) a modulované pásmo (oranžově vpravo).	8
1.7 Amplituda - amplituda CFC (amplituda modulační frekvence moduluje amplitudu modulované frekvence). Vrchní graf ukazuje modulační frekvenci 3 Hz. Spodní graf je modulovaná frekvence 12 Hz.	8
1.8 Fáze - fáze CFC (fáze modulační frekvence moduluje fázi modulované frekvence). Vrchní graf ukazuje modulační frekvenci 3 Hz, kde modře je posun fáze $\phi = 0^\circ$ a oranžově je posun fáze $\phi = 180^\circ$ . Spodní graf ukazuje modulovanou frekvenci 6 Hz, kde modře je posun fáze $\phi = 0^\circ$ a oranžově je posun fáze $\phi = 180^\circ$ vlivem modulační frekvence (respektive její fáze).	9
1.9 Fáze - amplituda CFC (fáze modulační frekvence moduluje amplitudu modulované frekvence). Vrchní graf ukazuje modulační frekvenci 3 Hz. Spodní modulovaný kmitočet 12 Hz.	9
1.10 Blokové schéma metody high ratio. Zásobníky jsou vyznačeny barevně. Na příkladu je zde ukázáno pět vytvořených zásobníků.	10
1.11 Blokové schéma metody envelope to signal correlation. Zkratka HT zde znamená Hilbertovu transformaci.	11
1.12 Blokové znázornění metody PSD. Červená špička vykresluje maximum ve spektru.	12
2.1 Blokové schéma předzpracování signálu.	15
2.2 Impulsová odezva filtru určeného pro filtraci modulačního delta pásma.	16
2.3 Blokové schéma metody PSD.	18
2.4 Signál REDs a jeho spektrogram. Šipkami jsou označeny interiktální epileptiformní výboje (IED). Protože se opakují více než jednou za sekundu, jsou zařazeny do REDs. V časovém místě výboje je zřejmý "blob" okolo 25 Hz ve spektrogramu.	20
2.5 Signál delta-brushes a jeho spektrogram. Šipkami jsou označeny začátky oscilací, které nasedají na pomalou delta složku.	20
2.6 Blokové schéma detektoru výbojů. Převzato z [27].	21
3.1 Grafické zobrazení bodů true positive rate (TPR) a false positive rate (FPR) pro jednotlivá pásma. Shluk delta-brushes je zde porovnán s referencí kliniky označených kanálů jako SOZ. Body jsou pro všechny metody (HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal ratio). Výsledky jsou pro denní záznamy.	24



3.2 Grafické zobrazení bodů true positive rate (TPR) a false positive rate (FPR) pro jednotlivá pásma. Shluk delta-brushes je zde porovnán s referencí kliniky označených kanálů jako SOZ. Body jsou pro všechny metody (HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal ratio). Výsledky jsou pro noční záznamy. . . . .	25	3.6 Boxploty hodnot Matthewsových korelačních koeficientů (MCC) pro noční záznamy. Vykreslení je pro porovnání s klinickým hodnocením kanálů SOZ a metody HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal correlation. . . . .	31
3.3 Grafické zobrazení bodů true positive rate (TPR) a false positive rate (FPR) pro opravné koeficienty indexů modulace. Shluk delta-brushes je zde porovnán s referencí kliniky označených kanálů jako SOZ. Body jsou pro všechny metody (HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal ratio). Výsledky jsou pro denní záznamy. . . . .	28	3.7 Boxploty hodnot Matthewsových korelačních koeficientů (MCC) pro denní záznamy. Vykreslení je pro porovnání s klinickým hodnocením kanálů IZ a metody HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal correlation. . . . .	32
3.4 Grafické zobrazení bodů true positive rate (TPR) a false positive rate (FPR) pro opravné koeficienty indexů modulace. Shluk delta-brushes je zde porovnán s referencí kliniky označených kanálů jako SOZ. Body jsou pro všechny metody (HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal ratio). Výsledky jsou pro noční záznamy. . . . .	29	3.8 Boxploty hodnot Matthewsových korelačních koeficientů (MCC) pro noční záznamy. Vykreslení je pro porovnání s klinickým hodnocením kanálů IZ a metody HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal correlation. . . . .	33
3.5 Boxploty hodnot Matthewsových korelačních koeficientů (MCC) pro denní záznamy. Vykreslení je pro porovnání s klinickým hodnocením kanálů SOZ a metody HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal correlation. . . . .	31		

## Tabulky

2.1 Seznam měřených pacientů. M/ž znamená pohlaví (muž / žena), fs znamená vzorkovací kmitočet. Prázdné pole v "Engle 2 roky po operaci" u pacientů znamená, že neuběhly 2 roky od operace. . . . .	13
3.1 Euklidovské vzdálenosti mezi bodem true positive rate a false positive rate s ideálním bodem všech správně klasifikovaných kanálů pro denní záznamy, konkrétně pro kanály SOZ, IZ a kanály, kde proběhla resekce (RES). . . . .	25
3.2 Euklidovské vzdálenosti mezi bodem true positive rate a false positive rate s ideálním bodem všech správně klasifikovaných kanálů pro noční záznamy, konkrétně pro kanály SOZ, IZ a kanály, kde proběhla resekce (RES). . . . .	26
3.3 Euklidovské vzdálenosti mezi bodem true positive rate a false positive rate s bodem všech správně klasifikovaných kanálů pro denní záznamy, konkrétně pro kanály SOZ, IZ a kanály, kde proběhla resekce (RES). . . . .	28
3.4 Euklidovské vzdálenosti mezi bodem true positive rate a false positive rate s bodem všech správně klasifikovaných kanálů pro noční záznamy, konkrétně pro kanály SOZ, IZ a kanály, kde proběhla resekce (RES). . . . .	29
3.5 Střední hodnoty ( $\mu$ ), směrodatná odchylka ( $\sigma$ ) a medián Matthewsových korelačních koeficientů (MCC) pro metody HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal correlation s porovnáním na kliniky označené SOZ. Výsledky jsou pro denní záznamy. . . . .	30
3.6 Střední hodnoty ( $\mu$ ), směrodatná odchylka ( $\sigma$ ) a medián Matthewsových korelačních koeficientů (MCC) pro metody HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal correlation s porovnáním na kliniky označené SOZ. Výsledky jsou pro noční záznamy. . . . .	30
3.7 Střední hodnoty ( $\mu$ ), směrodatná odchylka ( $\sigma$ ) a medián Matthewsových korelačních koeficientů (MCC) pro metody HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal correlation s porovnáním na kliniky označené IZ. Výsledky jsou pro denní záznamy. . . . .	32
3.8 Střední hodnoty ( $\mu$ ), směrodatná odchylka ( $\sigma$ ) a medián Matthewsových korelačních koeficientů (MCC) pro metody HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal correlation s porovnáním na kliniky označené IZ. Výsledky jsou pro noční záznamy. . . . .	32

## Seznam použitých zkratk

EEG	Elektroencefalografie
iEEG	Intrakraniální EEG
ECoG	Elektrokortikografie
sEEG	Stereoelektroencefalografie
MRI	Magnetická rezonance
FCD	Fokální kortikální dysplazie
IED	Interiktální epileptiformní výboje
REDS	Repetitivní epileptiformní výboje
IZ	Iritační zóna
SOZ	Zóna vzniku záchvatu
EZ	Epileptogenní zóna
EK	Elokventní kůra
CFC	Cross-frequency coupling
PAC	Fáze-amplitudové CFC
AAC	Amplituda-amplitudové CFC
PPC	Fáze-fázové CFC
HR	High ratio
PSD	Výkonová spektrální hustota
ESC	Envelope to signal correlation
HT	Hilbertova transformace
fs	Vzorkovací kmitočet
HP	Horní pásmo, modulované pásmo
DP	Dolní pásmo, modulační pásmo
IM	Index modulace
TP	Pravě pozitivní
TN	Pravě negativní
FP	Falešně pozitivní
FN	Falešně negativní
TPR	True positive rate
FPR	False positive rate
MCC	Matthewsův korelační koeficient



# Kapitola 1

## Úvod

### 1.1 Epilepsie

Nejčastější chronické (dlouhodobé) onemocnění mozku projevující se spontánními záchvaty se nazývá epilepsie. Příznakem epilepsie jsou epileptické záchvaty, které se podle začátku záchvatu rozdělují na fokální, fokální přecházející do bilaterálního tonicko-klonického, generalizované, s neznámým začátkem, případně neklasifikované záchvaty [1].

Fokální epilepsie způsobuje záchvaty, jejichž podoba odpovídá lokalitě epileptogenní tkáně způsobující záchvaty. Například tyto záchvaty mohou mít formu svalových záškubů určité části těla, ztráty schopnosti smysluplně se verbálně vyjádřit nebo rozumět řeči ostatních, ale i ztrátou vědomí.

Epilepsie postihuje až 1 % populace rozvinutých zemí (v ČR okolo 80 000 lidí), u rozvojových zemí to může být i více. Příčiny epilepsie mohou být různé. Například u dětí je většinou zaviněna dědičností nebo vrozenými vývojovými vadami mozku. V dospělosti dále třeba vlivem úrazu nebo nádorového onemocnění mozku. Zhruba u dvou třetin pacientů se záchvaty potlačují léky, tzv. antiepileptiky. U zbylé třetiny, kde se nepodaří najít léky, které by účinně potlačovaly záchvaty, se jedná o farmokorezistentní (refrakterní, intraktabilní) epilepsii. V případech, kde záchvaty příliš narušují kvalitu života pacienta (např. riziko ublížení na zdraví okolí nebo samotného pacienta, zábrana přirozenému vývoji dětí, atd.), se uvažuje o chirurgickém zákroku odstranění epileptogenní zóny (viz dále) z mozku. Zákrok se realizuje na základě porovnání benefitů a úskalí operace (vymizení záchvatů vs. ztráta funkční konektivity). Úspěšnost epileptochirurgické léčby je 70 % až 80 % (záleží na typu epilepsie nebo správnosti určení rozsahu zákroku) [2].

#### 1.1.1 Fokální kortikální dysplazie

Jendou z nejčastějších příčin fokální epilepsie je fokální kortikální dysplazie (FCD). V oblasti FCD na mikroskopické úrovni je narušena struktura organizace neuronů v kortexu. V závislosti na struktuře abnormality se dále rozlišují FCD typy [2, 3].

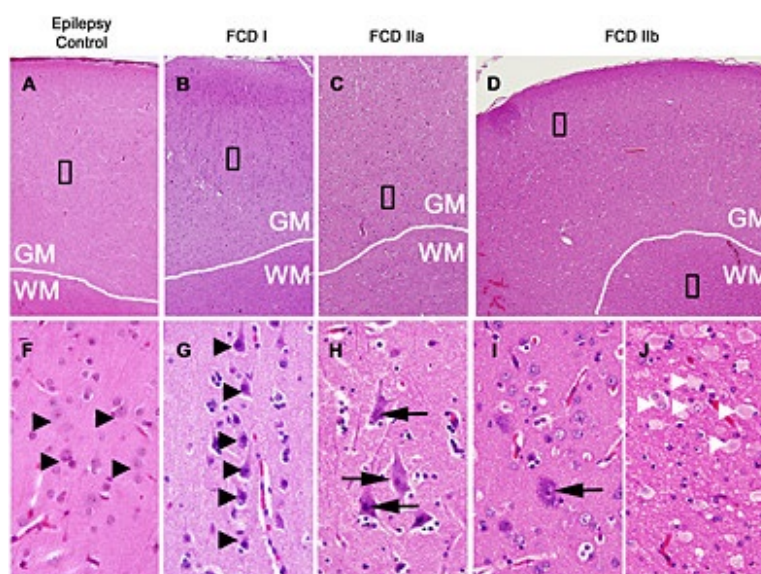
FCD I. typu má narušenou laminaci neuronů, tj. neurony jsou nerovnoměrně organizovány ve vrstvách. I. typ se dále rozlišuje na podtypy podle narušené

laminace. Ia má narušenou laminaci ve svislém směru, Ib v horizontálním směru a Ic v obou směrech.

FCD IIa kromě narušené laminace stejně jako u I. typu zahrnuje navíc dysmorfní neurony abnormální velikosti. IIb kromě toho obsahuje balonovité buňky zasahující i do bílé hmoty.

FCD III. typu je v základu FCD I a obsahuje navíc další abnormality ve stejné oblasti nebo laloku. FCD III. typu lze zařadit podle sdružených abnormalit na FCD IIIa - atrofie hipokampu, IIIb - FCD I přilehlé k glioneuronálnímu nádoru, nebo IIIc - FCD I přilehlé k cévní malformaci. Pokud nález neodpovídá výše uvedeným, je zařazen do IIIId.

Typ samotný se určuje pomocí histologie z resekované mozkové tkáně. Příklady histologických řezů jsou vidět na obrázku 1.1.



**Obrázek 1.1:** Histologie typu FCD I, FCD IIa a FCD IIb. **A** - zdravá tkáň s neurony, detail v **F** jsou neurony označeny šipkou. **B** - FCD I, v detailu **G** je narušení laminace neuronů. **C** - FCD IIa, v detailu **H** jsou patologicky velké dysmorfní neurony. **D** - FCD IIb, v detailu **I, J** jsou balonovité buňky. Měřitko pro **A - D** je  $500\ \mu\text{m}$  a pro **F - J** je  $50\ \mu\text{m}$ . Převzato z [4].

### 1.1.2 Rozdělení zón

Pro větší přehlednost se komplexní epileptická síť zobrazuje ve zjednodušeném konceptu epileptických zón [5] (viz obrázek 1.2).

#### Iritační zóna - IZ

Iritační zóna (IZ) je rozsáhlá funkčně propojená oblast generující interiktální epileptoformní výboje (IED).

## ■ Zóna vzniku záchvatu - SOZ

Zóna vzniku záchvatu (the seizure onset zone, SOZ) je část kůry, ve které vzniká samotný záchvat. Z této zóny se záchvat šíří dál po funkčně propojených oblastech. Tato zóna lze určit z intrakraniálního encefalografu (iEEG), a proto je klíčová její lokalizace pro určení epileptogenní zóny.

## ■ Epileptogenní zóna

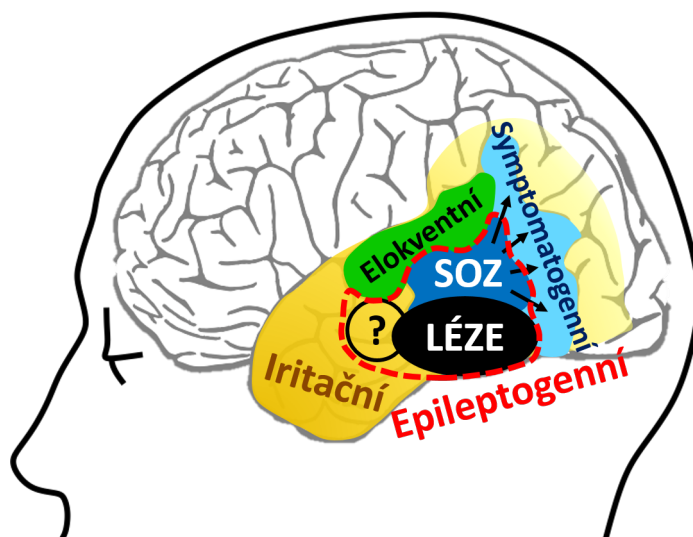
Epileptogenní zóna (EZ) překrývá SOZ společně s lézí, která je primární příčinou vzniku epilepsie. Kompletní odstranění této zóny přispívá k vymizení záchvatů. Do EZ patří i vysoce iritabilní tkáň, ve které záchvat primárně nevzniká, ale spoluúčastní se záchvatu.

## ■ Symptomatogenní zóna

Symptomatogenní zóna je část kortexu, která je aktivována při záchvatu. Produkuje záchvatové (iktální) symptomy, tj. určuje, jak vypadá průběh záchvatu. Disciplína zabývající se určením této zóny se nazývá symptomatologie a určuje se pomocí znalosti průběhu záchvatu nebo videozáznamu záchvatu.

## ■ Elokventní kortex

Elokventní kůra (EK) je vysoce funkční oblast, která zodpovídá za konkrétní kognitivní funkci (např. Brocovo nebo Wenickeovo centrum, atd.). Při poškození EK dojde k trvalé ztrátě funkce.

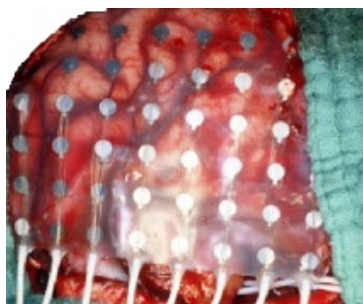


**Obrázek 1.2:** Rozdělení epileptických zón. SOZ je oblast vzniku záchvatu a otazník představuje oblast vysoce iritabilní tkáně, ve které záchvat primárně nevzniká, ale spoluúčastní se záchvatu.

## 1.2 Intrakraniální elektroencefalografie

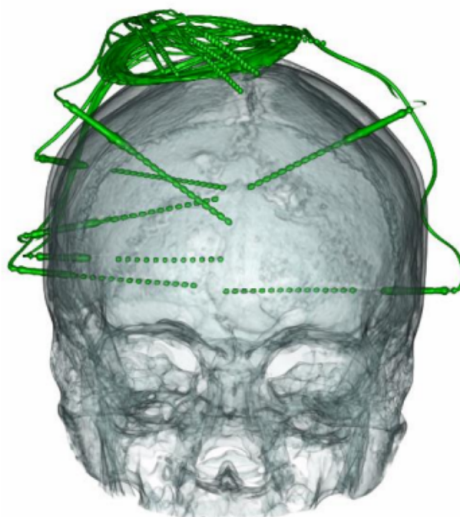
Pro přesnou lokalizaci epileptogenní zóny je využita invazivní metoda intrakraniální elektroencefalografie (iEEG) ve specializovaných epileptochirurgických centrech [2]. Využívané metody iEEG jsou elektrokortikografie (ECoG) a stereo-elektroencefalografie (sEEG).

Elektrokortikografie (ECoG) je metoda používající elektrody ve tvaru matice, případně pásek s jednou řadou elektrod (tzv. kortikografické pásky nebo gridy). Elektrody se umísťují na povrch kortexu. Pro umístění elektrod je nutné odejmout část lebky (kraniotomie), proto se tato metoda používá primárně při samotném epileptochirurgickém zákroku pro finální kontrolu před resekcí. Příklad ECoG je na obrázku 1.3.



**Obrázek 1.3:** Elektrokortikografie. Přivedené elektrody ke kortexu. Převzato z [6].

Stereo-EEG (sEEG) je metoda implantace elektrod do mozkové tkáně. Elektrody lze zavádět do hlubších mozkových struktur, a proto lze lokalizovat epileptogenní zónu i v nepřístupných oblastech kůry pro ECoG (snímá se na povrchu mozku). Vizualizace zavedeného sEEG je vidět na obrázku 1.4.



**Obrázek 1.4:** Vizualizace zavedeného intrakraniálního EEG.

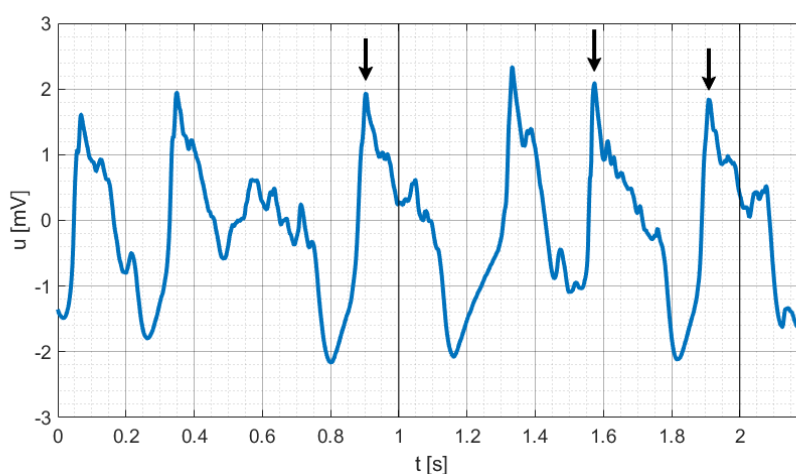
Vizuálním hodnocením iEEG záznamu neurologem se lokalizují přesné



hranice epileptogenní zóny a určuje se rozsah resekce.

### 1.3 Interiktální aktivita typu delta-brushes

Delta-brushes jsou napěťové oscilace v kmitočtovém pásmu 25–100 Hz. Pře-  
chodově dosahují vyšších kmitočtů >100 Hz. Tyto oscilace s nižší amplitudou  
nasedají na delta pásmo (1–4 Hz) se znatelně vyšší amplitudou. Oscilace  
nasedají v určité fázi delta pásma, tzn. že zde charakter fáze delta pásma  
moduluje amplitudu oscilací. Podobná aktivita se vyskytuje v mozku bě-  
hem spánku [17, 18], tudíž je předpokladem většího výskytu tohoto signálu  
v nočních záznamech. Typický průběh delta-brushes je na obrázku 1.5.



**Obrázek 1.5:** Delta-brushes aktivita. Šipkami jsou označeny začátky oscilací, které nasedají na delta aktivitu.

### 1.4 Cross-Frequency Coupling

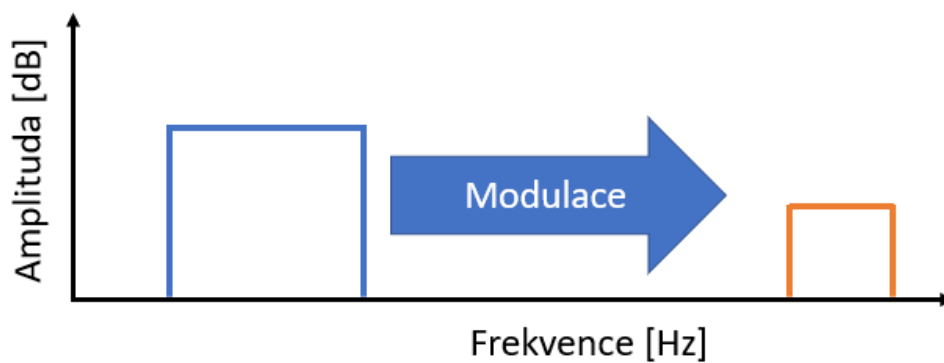
Delta-brushes jsou oscilace nasedající na pomalé delta vlny v určité fázi po-  
malé vlny, mají tedy charakter modulace mezi fázemi delta pásma a amplitudou  
oscilací. Je vhodné parametrizovat delta-brushes pomocí cross-frequency  
coupling (CFC), protože definuje dvě části spektra do vztahu modulačního  
pásma a modulovaného pásma [9, 10] (viz obrázek 1.6).

V CFC určitá veličina modulačního pásma (amplituda, nebo fáze) řídí  
veličinu modulovaného pásma (opět amplituda, nebo fáze). Rozlišují se tři  
typy CFC podle veličiny modulačního a modulovaného pásma (první veličina  
je modulační a druhá modulovaná):

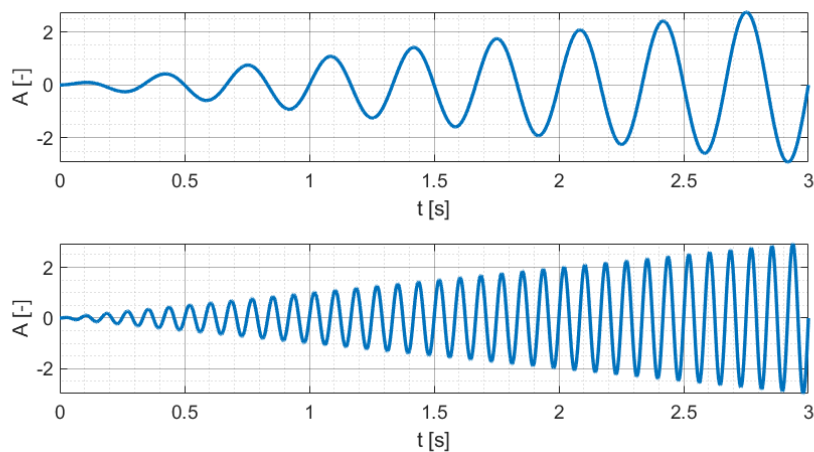
- **amplituda - amplituda** (amplitude - amplitude coupling, AAC, viz obrázek 1.7),
- **fáze - fáze** (phase - phase coupling, PPC, viz obrázek 1.8)

- fáze - amplituda (phase - amplitude coupling, PAC, viz obrázek 1.9).

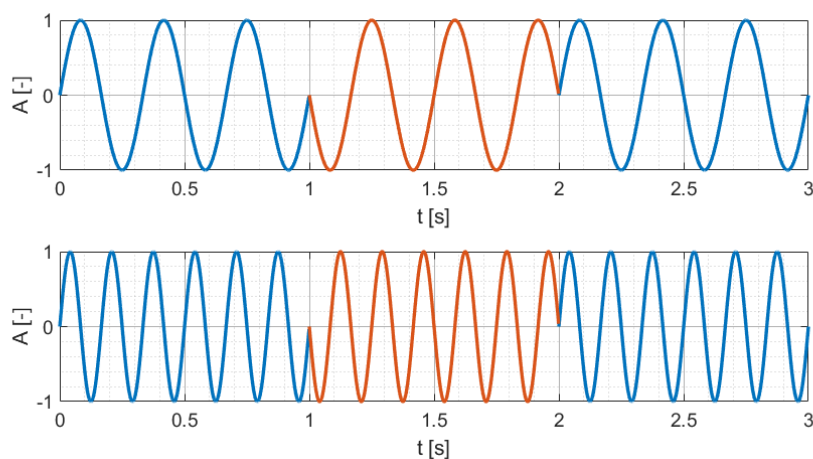
V EEG je zejména pozorována aktivita PAC. To odpovídá i delta-brushes. Zájmem některých studií je také aktivita AAC [9].



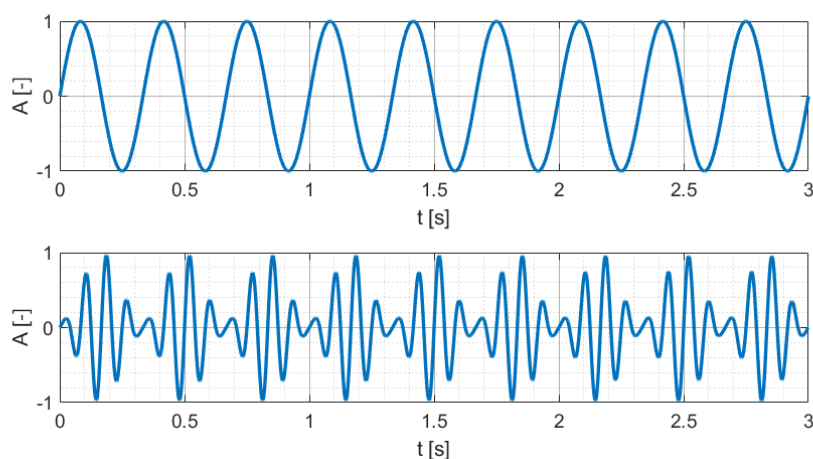
**Obrázek 1.6:** Princip CFC. Modulační pásmo (modře vlevo) a modulované pásmo (oranžově vpravo).



**Obrázek 1.7:** Amplituda - amplituda CFC (amplituda modulační frekvence moduluje amplitudu modulované frekvence). Vrchní graf ukazuje modulační frekvenci 3 Hz. Spodní graf je modulovaná frekvence 12 Hz.



**Obrázek 1.8:** Fáze - fáze CFC (fáze modulační frekvence moduluje fázi modulované frekvence). Vrchní graf ukazuje modulační frekvenci 3 Hz, kde modře je posun fáze  $\phi = 0^\circ$  a oranžově je posun fáze  $\phi = 180^\circ$ . Spodní graf ukazuje modulovanou frekvenci 6 Hz, kde modře je posun fáze  $\phi = 0^\circ$  a oranžově je posun fáze  $\phi = 180^\circ$  vlivem modulační frekvence (respektive její fáze).



**Obrázek 1.9:** Fáze - amplituda CFC (fáze modulační frekvence moduluje amplitudu modulované frekvence). Vrchní graf ukazuje modulační frekvenci 3 Hz. Spodní modulovaný kmitočet 12 Hz.

### 1.4.1 Vybrané metody PAC

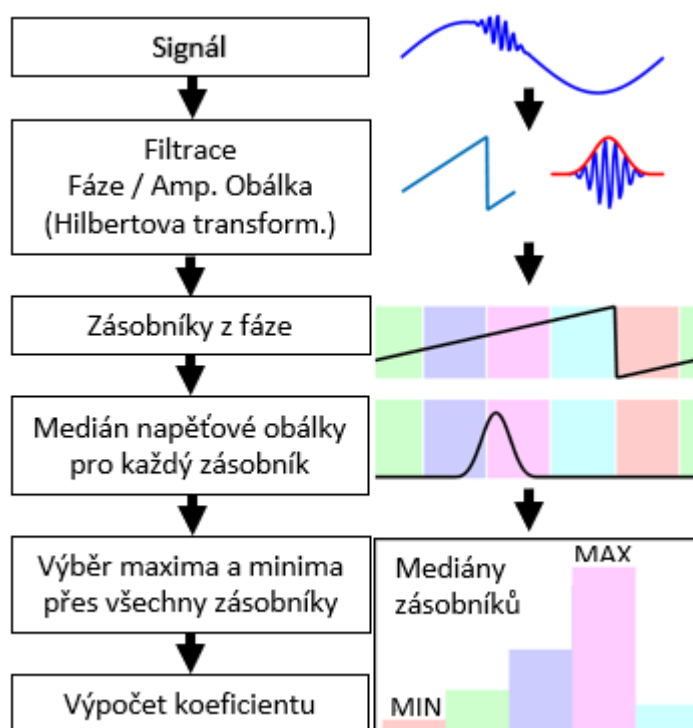
Protože oscilace delta-brushes se objevují v určité fázi delta složky (viz 1.3), jsou pro parametrizaci delta-brushes vhodné metody PAC. Metody PAC totiž definují do vztahu pásma způsobem, že fáze modulačního pásma moduluje amplitudu modulovaného pásma.

## Metoda High ratio

Metoda High ratio (HR) bankou filtrů rozdělí signál na modulační a modulované pásmo. Pro modulační pásmo se spočítá okamžitá fáze a pro modulované pásmo se napočítá absolutní amplitudová obálka pomocí Hilbertovy transformace. Takto upravené signály se segmentují. Každý segment se podle okamžité fáze rozdělí na  $N$  zásobníků. Do zásobníků se přiřadí absolutní obálka. Přiřadí se právě do toho zásobníku, který ve stejném čase (resp. vzorku) odpovídá okamžité fázi modulačního pásma (viz obrázek 1.10). Pro každý zásobník se určí medián. Ze vzniklých  $N$  hodnot se vybere minimum a maximum a vloží do poměru

$$IM_{HR} = \frac{MAX - MIN}{MAX}, \quad (1.1)$$

kde  $IM_{HR}$  je index modulační high ratio,  $MIN$  je minimum ze zásobníků a  $MAX$  je maximum ze zásobníků. Výsledný index modulační je v intervalu  $[0, 1]$ , kde hodnoty blízké nule znamenají rovnoměrné rozdělení obálky a naopak hodnoty blízké jedné vypovídají o jiné distribuci. Blokové schéma metody high ratio je na obrázku 1.10. Podobně je metoda popsána v [11].



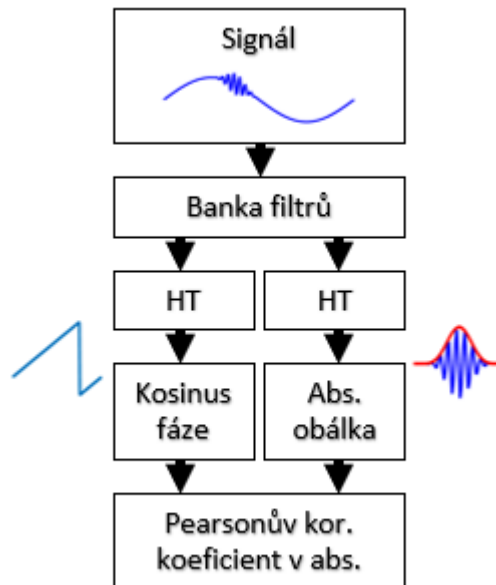
**Obrázek 1.10:** Blokové schéma metody high ratio. Zásobníky jsou vyznačeny barevně. Na příkladu je zde ukázáno pět vytvořených zásobníků.

### Metoda Envelop to Signal Correlation

Metoda envelop to signal correlation (ESC), jak je popsána v [12], bankou filtrů rozdělí signál na modulační a modulované pásmo. Pro modulační pásmo se spočítá okamžitá fáze a pro modulované pásmo se napočítá absolutní amplitudová obálka pomocí Hilbertovy transformace. Dále se okamžitá fáze normuje pomocí funkce kosinus. Obě pásma se segmentují a pro každý segment se spočítá Pearsonův korelační koeficient vztahem

$$IM_{ESC} = \left| \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \right|, \quad (1.2)$$

kde  $IM_{ESC}$  je index modulační ESC,  $x_i$  jsou hodnoty fáze normované funkcí kosinus,  $y_i$  jsou hodnoty absolutní obálky HP a  $\bar{x}$  a  $\bar{y}$  jsou střední hodnoty. Index modulační ESC je počítán v absolutní hodnotě, protože záleží jen na existenci vztahu mezi veličinami. Blokové schéma metody ESC je vidět na obrázku 1.11.

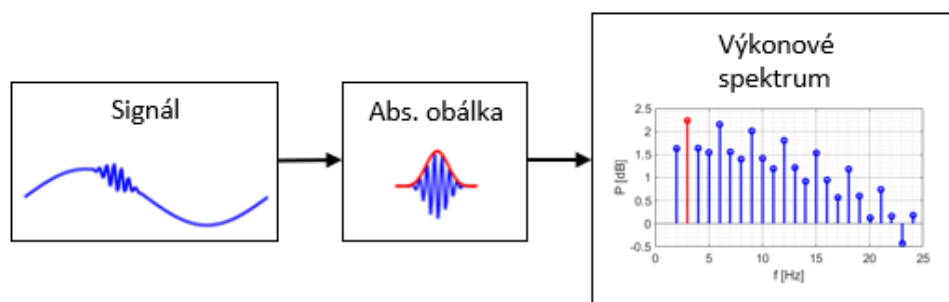


**Obrázek 1.11:** Blokové schéma metody envelop to signal correlation. Zkratka HT zde znamená Hilbertovu transformaci.

### Metoda výkonové spektrální hustoty

Metoda výkonové spektrální hustoty (PSD) segmentuje absolutní obálku modulovaného pásma. Každý segment se normuje jeho mediánem a poté se odečte střední hodnota (pro odstranění stejnosměrné složky). Z takto upraveného segmentu se odhaduje výkonové spektrum. Určí se maximum v pásmu 1–10 Hz (viz obrázek 1.12). Samotná hodnota vypovídá o přítomnosti oscilací, protože při normálním rozdělení šumu bude malá amplituda obálky (respektive obálky s odečtenou střední hodnotou). Naopak při výskytu oscilací

bude amplituda vyšší. Při využívání metody PSD se pro identifikaci CFC propojuje s modulačním pásmem pomocí fázorů [13, 14].



**Obrázek 1.12:** Blokové znázornění metody PSD. Červená špička vykresluje maximum ve spektru.

## 1.5 Diskrétní Hilbertova transformace

Metody popsané v 1.4.1 využívají Hilbertovu transformaci. Diskrétní Hilbertova transformace  $\mathcal{DHT}$  posouvá fázi reálného signálu  $s[n]$  o  $90^\circ$ . Vzniká nový signál  $\hat{s}[n]$ , který je definován

$$\hat{s}[k] = \mathcal{DHT}\{s[n]\} = \begin{cases} \frac{2}{\pi} \sum_n \frac{s[n]}{k-n}, & k \text{ je sudé a } n \text{ je liché} \\ \frac{2}{\pi} \sum_n \frac{s[n]}{k-n}, & k \text{ je liché a } n \text{ je sudé} \end{cases}, \quad (1.3)$$

kde  $n \in [-\infty, \dots, -2, -1, 0, 1, \dots, \infty]$  jsou vzorky vzorkovaného signálu,  $k$  jsou vzorky transformovaného signálu  $\hat{s}[k]$  [15].

Transformovaný signál  $\hat{s}[n]$  vynásobený komplexní jednotkou a sečten s původním signálem  $s[n]$ . Výsledkem je komplexní signál

$$z[n] = s[n] + j\hat{s}[n], \quad (1.4)$$

ze kterého lze vypočítat okamžitá amplitudová obálka signálu  $A[n]$  vztahem

$$A[n] = |z[n]| = \sqrt{s^2[n] + \hat{s}^2[n]}. \quad (1.5)$$

Dále lze určit okamžitou fázi signálu  $\phi[n]$  vzorcem

$$\phi[n] = \arg(z[n]) \quad (1.6)$$

## 1.6 Motivace

Před resekci epileptogenní zóny (EZ) je nutné nejprve zónu lokalizovat. Správnou parametrizací interiktální aktivity typu delta-brushes je teoreticky možné EZ vymezit na základě aproximace EZ zónou vzniku záchvatu (SOZ).

Hlavní hypotézou je, že delta-brushes je možné parametrizovat pomocí metod CFC-PAC. Vzhledem k podobné aktivitě v mozku během spánku je předpokladem větší aktivity v nočních záznamech (viz 1.3).

## Kapitola 2

### Metodika

#### 2.1 Naměřená data

Záznamy iEEG byly pořizovány na 21 pacientovi s fokální kortikální displázií I. typu a 25 pacientů s FCD II. ve Fakultní nemocnici Motol, konkrétně v Neurologické klinice a Klinice dětské neurologie. Kompletní seznam pacientů je v tabulce 2.1. Byl použit nahrávací systém Stella Harmony (se vzorkovací frekvencí 1 kHz), respektive Natus NicOne (se vzorkovacím kmitočtem 512 Hz, nebo 2048 Hz).

Ze záznamu měření iEEG přibližně jednoho týdne byly pro každého pacienta vybrány interiktální (mimozáchvatové) úseky. Před vybraným úsekem záznamu neproběhl alespoň čtyři hodiny záchvat a zároveň záchvat nenastal minimálně jednu hodinu po zvoleném úseku. Pro každého pacienta byly vybrány úseky z denních a nočních záznamů iEEG. Denní úsek se zvolil od deváté ranní hodiny třetí den od implantace elektrod. Noční úsek byl zvolen čtvrtý den od implementace, a to od jedné hodiny ráno. V případě poruchy vybraného úseku záznamu, jako např. nadměrné množství technických artefaktů ve všech kanálech, chybějící úsek, přítomnost záchvatu atd., byl použit nejbližší záznam odpovídající popsaným podmínkám nejčastěji v řádu hodin, případně jiný den měření iEEG. V případě technických artefaktů individuálních kanálů byly tyto kanály po vizuální kontrole manuálně odstraněny z úseku. Pokud byla část úseku krátce přerušena (maximálně do dvaceti minut), byla tato část odstraněna, ale zbytek úseku stále použit.

**Tabulka 2.1:** Seznam měřených pacientů. M/ž znamená pohlaví (muž / žena), fs znamená vzorkovací kmitočet. Prázdné pole v "Engle 2 roky po operaci" u pacientů znamená, že neuběhly 2 roky od operace.

P-id	m/ž	věk při zákroku	histologie	FCD	typ EEG	fs [Hz]	Engel 2 roky po operaci
P005	m	17	FCD 2A	2	SEEG	1000	Engel III
P012	ž	37	FCD 2B	2	ECoG	1000	Engel IIIa
P017	m	22	FCD 2B	2	SEEG	2048	
P030	ž	17	FCD 2B	2	SEEG	1000	Engel III
P033	ž	16	FCD 1B	1	kombinace	1000	Engel I

P-id	m/ž	věk při zákroku	histologie	FCD	typ EEG	fs [Hz]	Engel 2 r. po operaci
P036	ž	44	FCD 2B	2	ECoG	1000	Engel I
P038	m	32	FCD 2B	2	ECoG	1000	Engel I
P046	m	7	FCD 2A	2	SEEG	1000	Engel I
P060	m	54	FCD 1B	1	SEEG	1000	Engel Ia
P063	ž	41	FCD 1B	1	SEEG	1000	Engel Ia
P066	ž	35	FCD 2B	2	SEEG	512	Engel I
P068	m	33	FCD 1A	1	SEEG	512	Engel IVb
P074	m	34	FCD 2A	2	SEEG	512	Engel IIa
P075	m	16	FCD 2B	2	kombinace	1000	Engel IV
P078	m	34	FCD 1A	1	SEEG	512	Engel IVb
P079	ž	33	FCD 1A	1	SEEG	512	Engel Ia
P084	m	4	FCD 1B	1	SEEG	1000	Engel Ia
P087	ž	28	FCD 2B	2	kombinace	1000	Engel IIIa
P097	m	30	FCD 1B	1	SEEG	512	Engel Ia
P110	ž	23	FCD 1B	1	SEEG	512	Engel Ia
P119	m	37	FCD 2B	2	kombinace	512	Engel Ia
P125	m	16	FCD 2B	2	SEEG	1000	Engel I*
P127	m	8	FCD 1C	1	SEEG	1000	Engel Ic
P133	ž	10	FCD 1A	1	SEEG	1000	Engel Ia
P143	m	14	FCD 1A	1	SEEG	1000	Engel Ic
P144	m	54	FCD 2B	2	SEEG	512	Engel Ib
P147	ž	29	FCD 2B	2	SEEG	512	Engel Ia
P150	ž	12	FCD 2B	2	SEEG	1000	Engel Ia
P155	m	24	FCD 1A	1	SEEG	512	Engel Ib*
P160	m	35	FCD 2B	2	SEEG	512	Engel Ia*
P162	ž	43	FCD 2B	2	SEEG	512	Engel Ic*
P163	m	2	FCD 2B	2	SEEG	1000	Engel Ia
P165	m	34	FCD 2B	2	SEEG	512	Engel Ia*
P170	m	48	FCD 1A	1	SEEG	512	Engel IIIa*
P176	ž	18	FCD 2B	2	SEEG	2048	Engel Ia*
P177	m	18	FCD 1A	1	SEEG	2048	Engel Ia*
P179	ž	18	FCD 1A	1	SEEG	2048	Engel IIIa*
P181	ž	26	FCD 1A	1	SEEG	2048	
P183	m	17	FCD 1A	1	SEEG	2048	Engel IV*
P185	ž	33	FCD 2B	2	SEEG	512	Engel Ib*
P186	m	6	FCD 2B	2	SEEG	2048	Engel Ia*
P188	ž	4	FCD 1A	1	SEEG	2048	Engel Ia*
P193	ž	46	FCD 1C	1	SEEG	2048	Engel IIIa*
P198	m	10	FCD 2B	2	SEEG	2048	Engel Ia*
P209	m	26	FCD 2B	2	SEEG	2048	Engel Ia*
P222	ž	25	FCD 1A	1	SEEG	2048	Engel Ib*



## 2.2 Předzpracování signálů

Mozkové signály byly snímány metodou SEEG, respektive ECoG. Kanály byly snímány v referenčním zapojení, kde jako reference byly voleny kontakty umístěné v bílé hmotě v případě SEEG a u ECoG některé z elektrod na snímací matici (pásku). Protože referenční elektroda kontaminována okolní elektrodou, projeví se rušení ve všech kanálech. Stejně tak existuje napětí, které působí na všechny elektrody, a vzniká tím souhlasné rušení. Pro potlačení souhlasné složky se signály přepočítají na bipolární montáž, kde se signály ze sousedních elektrod od sebe odečtou.

Další typy rušení vyskytující se v signále jsou síťové rušení a rušení  $\frac{1}{f^\alpha}$ . Předpotlačením těchto rušení je signál decimován vlastně implementovaným decimátorem. Před decimací se signály filtrují antialiasingovým filtrem za aproximace inverzního Čebyševa kvůli vlastnostem v propustném pásmu a ostrému přechodu mezi propustným a závěrným pásmem. Je zde použita nekauzální filtrace pro kompenzaci fázového zpoždění (funkce *filtfilt* ze signal processing toolboxu [16]). Signály se decimují na vzorkovací kmitočet 500 Hz (respektive 512 Hz pro frekvenci vzorkování 2048 Hz).

Síťový šum je potlačen Notch filtrem nastaveným na 50 Hz a celistvé násobky 50 Hz (opět je zde využita funkce *filtfilt*). Dále kvůli zesílení vysokofrekvenčního pozadí jsou signály filtrovány ve kmitočtové oblasti, kde jsou jednotlivé frekvenční složky inverzně zesíleny. Pro zachování symetrie spektra je v intervalu frekvencí  $(0, \frac{f_s}{2}]$  zesílení rovno  $\frac{1}{f(k)}$ , kde  $f(k)$  je  $k$ -tá frekvenční složka a  $f_s$  je vzorkovací kmitočet. V intervalu  $[\frac{f_s}{2}, f_s]$  je zesílení rovno  $\frac{1}{f_s - f(k)}$ . Blokové schéma předzpracování signálu je uvedeno na obrázku 2.1.



Obrázek 2.1: Blokové schéma předzpracování signálu.

## 2.3 Implementované metody PAC

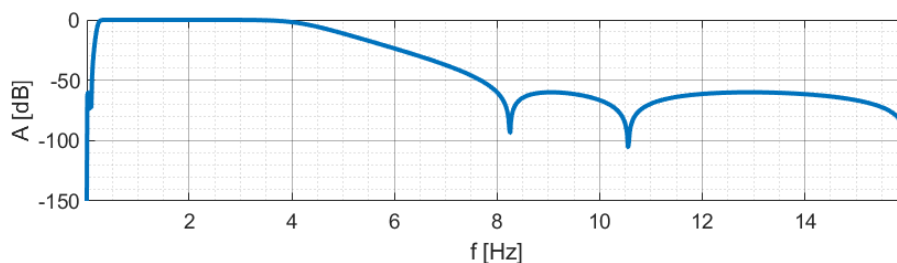
Jak bylo řečeno v sekcích 1.3 a 1.4, delta-brushes mají dominantní amplitudu v pásmu delta (1–4 Hz) a oscilace (25–100 Hz) s menší amplitudou, které se objevují v určité fázi delta pásma. Proto jsou metody PAC, které definují modulaci mezi fází delta pásma a amplitudou oscilací (fáze moduluje amplitudu), vhodné pro identifikaci této aktivity. Následující podsekcce pojednávají o vlastní implementaci metod PAC.

### 2.3.1 Metoda High ratio

Metoda High ratio (HR) bankou filtrů rozdělí signál na delta pásmo (1–4 Hz, DP) a modulované pásmo (HP) (viz 1.4.1). Jsou zde použity pásmové propusti

za aproximace inverzního Čebyševa. Protože nelze navrhnout úzkopásmový filtr pro delta pásmo při vysokém vzorkovacím kmitočtu, je nutno signál decimovat. Signál je podvzorkován na vzorkovací kmitočet 32 Hz. Je zde využita funkce *resample* (viz [19]). Je zde provedena decimace 4. řádu, a to dvakrát. Následně je signál filtrován filtrem s impulsovou odezvou viditelnou na obrázku 2.2. Nakonec je filtrovaný signál interpolován na původní délku signálu funkcí *interp1* (viz [20]). Pásma jsou filtrována funkcí *filtfilt* pro kompenzaci fázového zpoždění filtru. Dále se napočítá okamžitá fáze delta pásma a zároveň amplitudová obálka modulovaného pásma pomocí Hilbertovy transformace (funkce *hibert()* [21]). Signály se dále segmentují obdélníkovým oknem délky 10 s a krokem 1 s (tj. 90 % překryv). Podle hodnot fáze se vytvoří  $N = 18$  zásobníků pro každý segment, tj. v intervalu  $[0^\circ, 360^\circ]$  vzniknou zásobníky o velikosti  $20^\circ$  (viz obrázek 1.10) [11]. Pro každý vzniklý zásobník se přiřadí amplitudová obálka HP, respektive podle hodnoty fáze DP signálu se hodnota obálky HP signálu (stejného vzorku) přiřadí do zásobníku dané fáze. Ze vzniklých osmnácti hodnot se vybere maximum a minimum a spočítá se index modulační  $IM_{HR}$  (viz rovnice 1.1). Kvůli impulsní odezvě filtrace bez posunu fáze je odstraněno prvních 10 a posledních 10 indexů. Blokové schéma metody je na obrázku 1.10.

Vstupem implementované funkce jsou záznamy v bipolárním přepočtu a vzorkovací kmitočet (následně již probíhá předzpracování popsané v sekci 2.2). Dále lze nastavit šířku modulačního nebo modulovaného pásma, velikost segmentu, krok okna (o kolik vzorků se má okno posunout, překryv) a možnost korekce na repetitivní epileptiformní výboje, jak je dále popsáno v sekci 2.5. Výstupem je matice indexů modulační HR. Matice má rozměr  $X \times CH$ , kde  $X$  je počet segmentů a  $CH$  počet kanálů.



**Obrázek 2.2:** Impulsová odezva filtru určeného pro filtraci modulačního delta pásma.

### 2.3.2 Metoda Envelop to Signal Correlation

Metoda envelop to signal correlation (ESC) rozdělí signál na modulační a modulované pásmo (viz 1.4.1). Jsou zde využity stejné filtry jako v metodě HR (viz 2.3.1). Dále metoda napočítá fázi pro delta pásmo a absolutní obálku pro modulované pásmo. Dále ESC normuje fázi funkcí kosinus a segmentují se oba signály na segmenty délky 10 s s překryvem 90 %. Ze segmentů se vy počítá Pearsonův korelační koeficient v absolutní hodnotě vzorcem 1.2, který

odpovídá indexu modulace segmentu  $IM_{ESC}$ . Kvůli impulsní odezvě filtrace bez posunu fáze je odstraněno prvních 10 a posledních 10 indexů. Blokové schéma metody je vidět na obrázku 1.11.

Vstupem implementované funkce jsou záznamy v bipolárním přepočtu a vzorkovací kmitočet (následně již probíhá předzpracování popsané v sekci 2.2). Dále lze nastavit šířku modulačního nebo modulovaného pásma, velikost segmentu, krok okna (o kolik vzorků se má okno posunout, překryv) a možnost korekce na repetitivní epileptoformní výboje, jak je dále popsáno v sekci 2.5. Výstupem je matice indexů modulace ESC. Matice má rozměr  $X \times CH$ , kde  $X$  je počet segmentů a  $CH$  počet kanálů.

### 2.3.3 Metoda výkonové spektrální hustoty

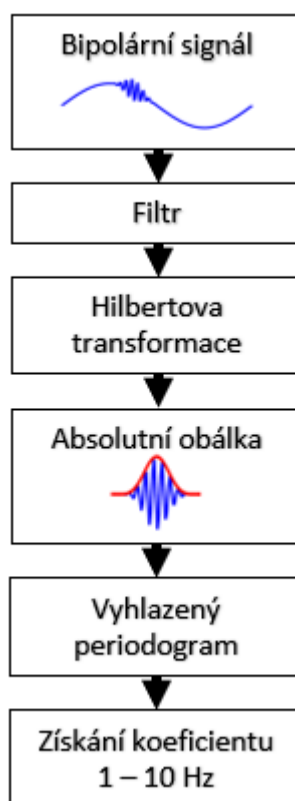
Metoda výkonové spektrální hustoty (PSD, viz sekce 1.4.1) filtruje signál pouze pásmovou propustí pro modulované pásmo. Je zde použit stejný filtr jako u HR (viz 2.3.1). Z vyfiltrovaného signálu se Hilbertovou transformací vypočítá obálka signálu. Obálka se segmentuje obdélníkovým oknem o délce 10 s s překryvem 90 %. Segment se normuje jeho mediánem a následně se odečítá střední hodnota pro potlačení stejnosměrné složky. Z takto upravené obálky se počítají vyhlazené periodogramy segmentované o délce 1 s normované Hanningovým oknem s 50 % překryvem (Welchova metoda [22]). Z průměrovaného výkonového spektra se vybere maximum v pásmu 1 až 10 Hz v dB. Výsledná hodnota znamená index modulace segmentu metody PSD. Kvůli impulsní odezvě filtrace bez posunu fáze je odstraněno prvních 10 a posledních 10 indexů. Blokové schéma metody PSD je na obrázku 2.3.

Není zde použito modulační pásmo. Nevýhodou tedy je, že metoda ztrácí informaci o delta pásmu, a proto přiřazuje hodnoty indexu modulace všem oscilacím v modulovaném pásmu, jejichž absolutní obálka má vyšší amplitudu. Bez použití modulačního pásma je ale metoda méně náročná na paměť a výpočet.

Vstupem implementované funkce jsou záznamy v bipolárním přepočtu a vzorkovací kmitočet (následně již probíhá předzpracování popsané v sekci 2.2). Dále lze nastavit šířku pásma filtrace, velikost segmentu, krok okna (o kolik vzorků se má okno posunout, překryv) a možnost korekce na repetitivní epileptoformní výboje, jak je dále popsáno v sekci 2.5. Výstupem je matice maxim ve spektru v pásmu 1–10 Hz v dB. Matice má rozměr  $X \times CH$ , kde  $X$  je počet segmentů a  $CH$  počet kanálů.

## 2.4 Optimalizace šířky modulovaného pásma

Modulační pásmo bylo stanoveno jako delta pásmo (1–4 Hz). Volba modulovaného pásma byla vizuálně určena v programu Alenka. Alenka je program určený pro vizualizaci iEEG [8]. Vizuálně lze hodnotit podezřelé grafoelementy i ve filtrovaném signálu pásmovou propustí (resp. horní, nebo dolní propustí). Subjektivně se modulované pásmo rozdělilo na interval [25, 225] Hz, repsektive podintervaly [25, 60] Hz, [30, 60] Hz, [40, 60] Hz, [50, 90] Hz, [60, 120] Hz,



Obrázek 2.3: Blokové schéma metody PSD.

[70, 150] Hz a [80, 225] Hz.

### ■ 2.4.1 Analýza pro optimalizaci

Analýza je v souladu s diplomovou prací Bc. Michaely Barnové: *Role interiktální rytmické aktivity fokální kortikální dysplazie v intrakraniálním EEG*, pro porovnání výsledků. Práce bude publikována paralelně s touto diplomovou prací.

Z indexů modulací (viz sekce 2.3) se pro každý kanál napočítá střední hodnota. Metodou *k-means* jsou napočítány dva shluky pro odlišení delta-brushes a pozadí. K vytvoření shluků byla použita Matlab funkce *kmeans* [23]. Startovní body algoritmu nejsou náhodné, ale jsou určeny jako minimum a maximum středních hodnot. Klastř s vyššími hodnotami (centroid dále od nuly) je porovnán s klinickým hodnocením kanálů SOZ jako reference výskytu delta-brushes v signálu, protože SOZ aproximuje epileptogenní zónu. Pro porovnání výsledků jsou jako reference brány i klinicky hodnocené kanály IZ a kanály, kde proběhla resekce (RES).

Sestrojí se konfusní matice (Matlab funkce *confusionmat* [24]), ze které se určí počet:

- **true positive (TP)** - kanály označené kliniky i klasifikátorem,

- **false positive (FP)** - kanály neoznačené kliniky, ale klasifikátorem ano,
- **false negative (FN)** - kanály označené kliniky, ale klasifikátorem nikoli,
- **true negative (TN)** - kanály neoznačené kliniky ani klasifikátorem.

Za optimální nastavení metody se považovalo takové, pro které klasifikace měla bod  $[TPR, FPR]$  nejkratší euklidovskou vzdálenost s bodem  $[1, 0]$ . To je bod, kde je reference označená kliniky klasifikována stejně jako delta-brushes ve všech kanálech.  $TPR$  je true positive rate (senzitivita) definován vztahem

$$TPR = \frac{TP}{TP + FP}, \quad (2.1)$$

a  $FPR$  je false positive rate (fall-out) definováno vztahem

$$FPR = \frac{FP}{FP + TN}. \quad (2.2)$$

## ■ 2.5 Korekce indexů modulace PAC

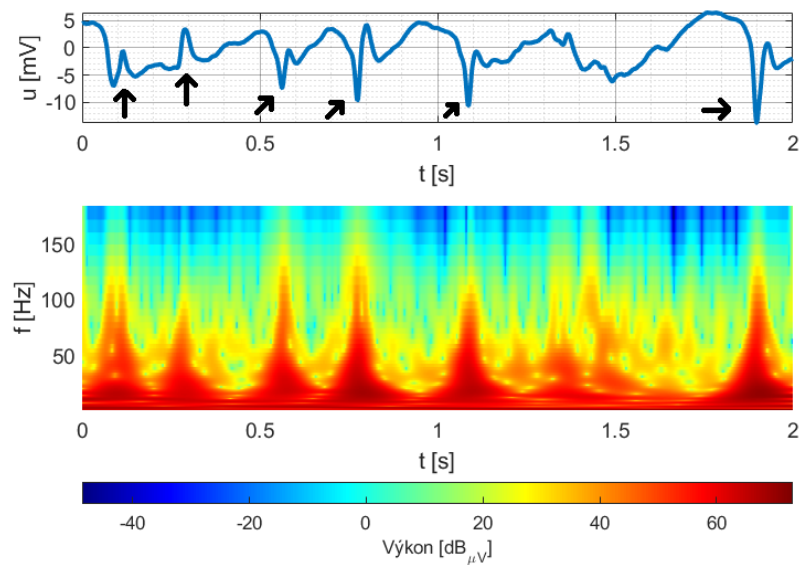
Při vizuální kontrole indexů modulace s průběhy iEEG bylo zjištěno, že některé indexy dosahují vysokých hodnot, i když v průběhu nebyla delta-brushes aktivita. V průběhu segmentu se ale nacházel jiný epileptiformní grafoelement, repetitivní interiktální epileptiformní výboje (REDs). Protože chceme parametrizovat delta-brushes, byla zavedena korekce indexů modulace na REDs.

### ■ 2.5.1 Repetitivní interiktální epileptiformní výboje

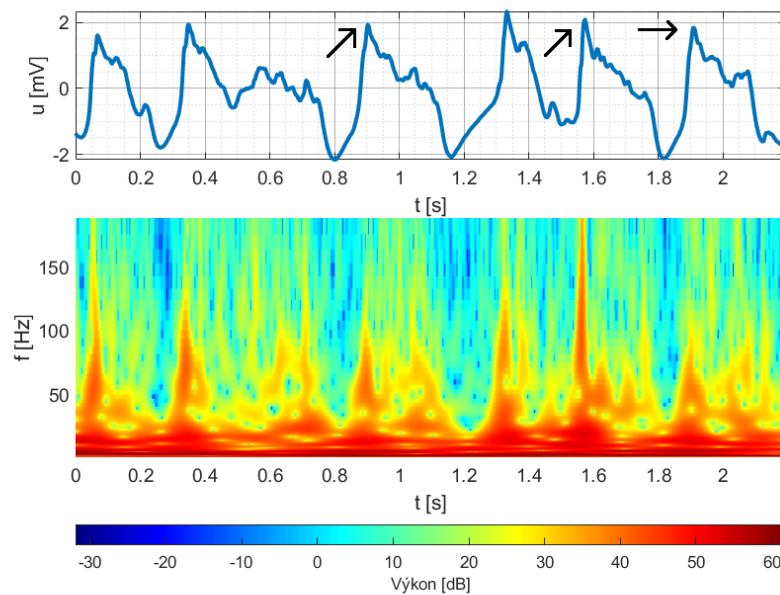
Jak je uvedeno v [25, 26], interiktální epileptiformní výboj (IED) je výboj (nebo polyfázický výboj) s nejvyšší hodnotou výkonu v pásmu 14 až 50 Hz. Transientní složka kmitočtově zasahuje až do rychlého gama pásma ( $>80$  Hz). Za výbojem se mnohdy vyskytuje pomalá složka 3 až 5 Hz s mnohem nižší amplitudou než samotný výboj. Pokud se výboj opakuje s periodou kratší než 1 s, jsou tyto výboje hodnoceny jako repetitivní epileptiformní výboje (REDs). Příklad průběhu REDs a jeho spektrogram je uveden na obrázku 2.4. Ve spektrogramech 2.5 a 2.4 jsou znatelné spektrální podobnosti aktivit delta-brushes a REDs.

### ■ 2.5.2 Detekce IED (REDs)

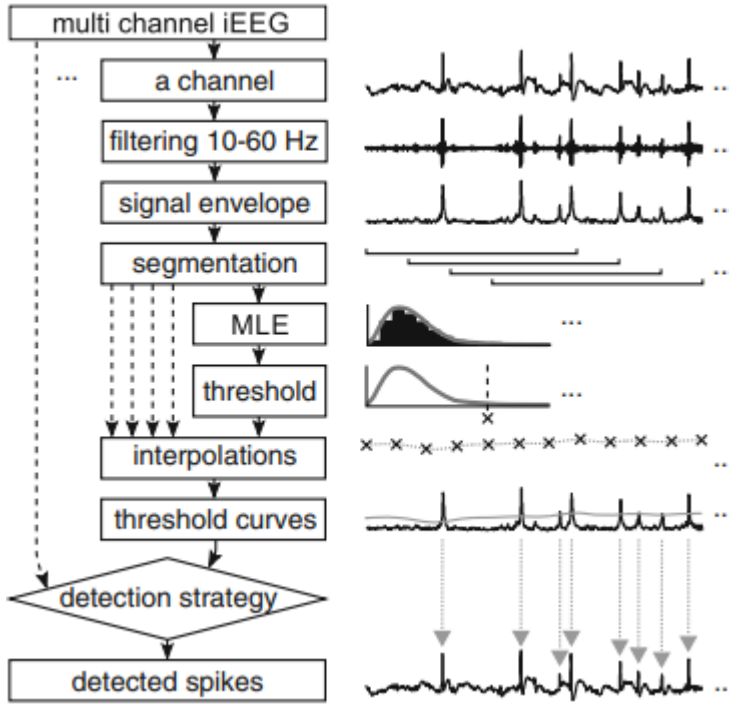
Detekce IED jsou zajištěny detektorem výbojů [27]. Detektor z vyfiltrovaného signálu pásmovou propustí (10 až 60 Hz) napočítá absolutní obálku prostřednictvím Hilbertovy transformace. Ze segmentů obálky napočítá metodou maximální věrohodnosti prahové hodnoty, ze kterých se interpolací stanoví práh signálu. Kde obálka přesáhne práh, je lokální maximum obálky této detekce stanoveno jako IED. Blokované schéma detektoru je vidět na obrázku 2.6.



**Obrázek 2.4:** Signál REDs a jeho spektrogram. Šípkami jsou označeny interiktální epileptiformní výboje (IED). Protože se opakují více než jednou za sekundu, jsou zařazeny do REDs. V časovém místě výboje je zřejmý "blob" okolo 25 Hz ve spektrogramu.



**Obrázek 2.5:** Signál delta-brushes a jeho spektrogram. Šípkami jsou označeny začátky oscilací, které nasedají na pomalou delta složku.



Obrázek 2.6: Blokové schéma detektoru výbojů. Převzato z [27].

### 2.5.3 Korekce indexů PAC

Vzhledem k podobným spektrálním vlastnostem signálů IED (REDS) a delta-brushes, popsané v sekcích 2.5.1 a 1.3 a viditelné na spektrogramech 2.4 a 2.5, je zavedena korektura indexů modulace, protože metody kvalifikují IED (REDS) jako falešné PAC.

Korekce pro metody HR a ESC je totožná. Při výpočtu indexu modulace segmentu se počet detekcí IED (nebo REDS)  $N_{\text{IED}}$  normuje koeficientem  $cf$  a následně odečte se od indexu modulace. Vztah je vidět v rovnici

$$IM = \widehat{IM} - cf \cdot N_{\text{IED}}, \quad (2.3)$$

kde  $IM$  je index modulace s úpravou,  $\widehat{IM}$  je index modulace určený vzorcem 1.1 respektive 1.2,  $cf$  je normovací koeficient a  $N_{\text{IED}}$  je počet IED detekcí (viz 2.5.2). Tím se poruší uzavřenost intervalu  $[0, 1]$  zespoda. Zůstane uzavřený pouze shora, kde index modulace roven jedné stále vypovídá o maximální modulaci delta-brushes.

Korekce u metody PSD je realizována vzorcem

$$IM_{\text{PSD}} = \frac{\widehat{IM}_{\text{PSD}}}{cf \cdot N_{\text{IED}}}, \quad (2.4)$$

kde  $IM_{\text{PSD}}$  je index modulace metody PSD s úpravou,  $\widehat{IM}_{\text{PSD}}$  je index modulace PSD popsáný v 1.4.1,  $cf$  je normovací koeficient a  $N_{\text{IED}}$  je počet IED detekcí.

### ■ 2.5.4 Volba korekčního koeficientu $cf$

Vizuální kontrolou indexů modulace s iEEG byli vybráni dva pacienti, kteří měli vysoké hodnoty indexů modulace na REDs aktivitu. Na těchto pacientech bylo voleno maximum opravného koeficientu  $cf_{MAX}$  tak, aby index modulace pro metody HR a ESC klesl pod hodnotu 0,5 a pro metodu PSD pod 2 dB. Maximum korekčního koeficientu  $cf_{MAX}$  bylo zvoleno pro metody HR a ESC  $cf_{MAX} = 0,025$  a pro metodu PSD  $cf_{MAX} = 0,25$ . Pro optimalizaci  $cf$  byly zvoleny koeficienty mezi  $cf = 0$  a  $cf_{MAX}$ . Krok mezi hodnotami je 0,005 pro HR a ESC a pro PSD je 0,05. Optimalizace koeficientu  $cf$  probíhala na základě analýzy popsané v sekci 2.4.1.

## ■ 2.6 Porovnání implementovaných metod PAC

Porovnání metod je na základě Matthewsem definovaným korelačním koeficientem (MCC) [28]. Je použito MCC, protože ukazuje kompromis mezi všemi parametry konfusní matice (TP, TN, FP a FN). Výsledek koeficientu je v intervalu  $[-1, 1]$ , kde hodnota 1 vypovídá o dokonalé klasifikaci, -1 označuje neshodu mezi klasifikací a referencí a 0 říká, že výsledek klasifikace není lepší než náhodná klasifikace. MCC je vypočítán vzorcem

$$MCC = \frac{TP \cdot TN - FP \cdot FN}{\sqrt{(TP + FP)(TP + FN)(TN + FP)(TN + FN)}}, \quad (2.5)$$

kde  $TP$  je true positive,  $TN$  je true negative,  $FP$  je false positive a  $FN$  je false negative.



## Kapitola 3

### Výsledky

#### 3.1 Optimalizace šířky modulovaného pásma

Vzhledem k širokému frekvenčnímu pásmu oscilací aktivity delta-brushes bylo voleno modulované pásmo v rozmezí 25–225 Hz. V tomto intervalu byly vizuálně vybrány podintervaly [25, 60] Hz, [30, 60] Hz, [40, 60] Hz, [50, 90] Hz, [60, 120] Hz, [70, 150] Hz a [80, 225] Hz, pro které se testovala shoda mezi parametrizovanými signály rozlišenými k-means s referencí v podobě kliniky určené kanály SOZ, IZ a RES (viz sekce 2.4).

Nejkratší euklidovská vzdálenost pro referenci SOZ mezi bodem true positive rate (TPR) s false positive rate (FPR) a ideálem (tj.  $[TRP, FPR]$  a  $[1, 0]$ ) pro denní záznamy vyšla pro metody PSD a ESC frekvenční pásmo **60–120 Hz**, kde pro PSD vyšla vzdálenost  $d = 0,680$  a pro ESC  $d = 0,712$ , pro metodu HR frekvenční pásmo **25–60 Hz**, kde vyšla vzdálenost  $d = 0,653$ . Body  $[TPR, FPR]$  pro jednotlivá frekvenční pásma (podintervaly) a denní záznamy jsou na obrázku 3.1.

Nejkratší euklidovská vzdálenost pro referenci IZ mezi bodem  $[TPR, FPR]$  a ideálem pro denní záznamy vyšla pro metodu PSD frekvenční pásmo **[60, 120] Hz**, kde vyšla vzdálenost  $d = 0,630$ . Nejkratší euklidovská vzdálenost metody ESC vyšla  $d = 0,717$  pro frekvenční pásmo **70–150 Hz**. Nakonec pro metodu HR byl výsledek frekvenční pásmo **25–60 Hz**, kde vyšla vzdálenost  $d = 0,634$ .

Nejkratší euklidovská vzdálenost pro referenci RES mezi bodem  $[TPR, FPR]$  a ideálem pro denní záznamy vyšla pro metodu PSD frekvenční pásmo **[80, 225] Hz**, kde vyšla vzdálenost  $d = 0,646$ . Nejkratší euklidovská vzdálenost metody ESC vyšla  $d = 0,767$  pro frekvenční pásmo **70–150 Hz**. Nakonec pro metodu HR byl výsledek frekvenční pásmo **25–60 Hz**, kde vyšla vzdálenost  $d = 0,639$ .

Výsledky všech euklidovských vzdáleností mezi bodem  $[TPR, FPR]$  a ideálem pro denní záznamy a všechny klinické reference jsou v tabulce 3.1.

Předpokladem bylo, že v nočních záznamech bude tato aktivita výraznější. Proto při volbě modulovaného pásma byl brán větší zřetel na výsledky nočních záznamů. Nejkratší euklidovské vzdálenosti pro referenci SOZ nočních záznamů vyšly pro všechny metody stejně, a to pro frekvenční pásmo **[60, 120] Hz**, kde pro metodu HR vyšla vzdálenost  $d = 0,622$ , pro PSD

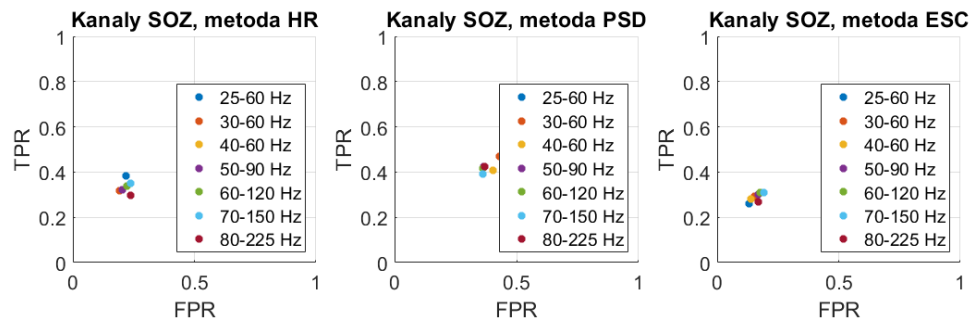
$d = 0,598$  a pro ESC  $d = 0,682$ . Body  $[TPR, FPR]$  pro jednotlivá frekvenční pásma (podintervaly) a noční záznamy jsou na obrázku 3.2.

Nejkratší euklidovská vzdálenost pro referenci IZ mezi bodem  $[TPR, FPR]$  a ideálem pro noční záznamy vyšla pro metodu PSD frekvenční pásmo **[60, 120] Hz**, kde vyšla vzdálenost  $d = 0,580$ . Nejkratší euklidovská vzdálenost metody ESC vyšla  $d = 0,690$  pro frekvenční pásmo **50–90 Hz**. Nakonec pro metodu HR byl výsledek frekvenční pásmo **30–60 Hz**, kde vyšla vzdálenost  $d = 0,615$ .

Nejkratší euklidovská vzdálenost pro referenci RES mezi bodem  $[TPR, FPR]$  a ideálem pro noční záznamy vyšla pro metody PSD a ESC frekvenční pásmo **60–120 Hz**, kde pro PSD vyšla vzdálenost  $d = 0,626$  a pro ESC  $d = 0,776$ , pro metodu HR frekvenční pásmo **25–60 Hz**, kde vyšla vzdálenost  $d = 0,665$ .

Výsledky pro všechna kmitočtová pásma a všechny klinické reference jsou v tabulce 3.2.

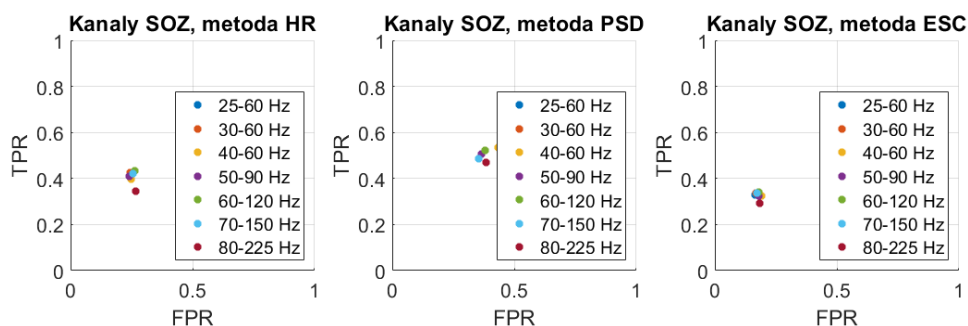
Nejkratší euklidovské vzdálenosti vyšly pro referenci IZ. To vypovídá o větší korespondenci mezi delta-brushes a touto referencí. Protože ale SOZ aproximuje epileptogenní zónu, byla tato reference brána jako klíčová. Vzhledem k předpokladu výraznější aktivity v nočních záznamech a kratších euklidovských vzdálenostech pro porovnání s referencí SOZ bylo za optimální modulované pásmo zvoleno kmitočtové pásmo **60–120 Hz**.



**Obrázek 3.1:** Grafické zobrazení bodů true positive rate (TPR) a false positive rate (FPR) pro jednotlivá pásma. Shluk delta-brushes je zde porovnán s referencí kliniky označených kanálů jako SOZ. Body jsou pro všechny metody (HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal ratio). Výsledky jsou pro denní záznamy.

**Tabulka 3.1:** Euklidovské vzdálenosti mezi bodem true positive rate a false positive rate s ideálním bodem všech správně klasifikovaných kanálů pro denní záznamy, konkrétně pro kanály SOZ, IZ a kanály, kde proběhla resekce (RES).

HR	Vzdálenosti [-]		
Pásmo	SOZ	IZ	RES
25–60 Hz	<b>0,653</b>	<b>0,634</b>	<b>0,639</b>
30–60 Hz	0,707	0,694	0,701
40–60 Hz	0,697	0,683	0,696
50–90 Hz	0,707	0,674	0,709
60–120 Hz	0,699	0,659	0,705
70–150 Hz	0,689	0,663	0,717
80–225 Hz	0,740	0,739	0,757
PSD	Vzdálenosti [-]		
Pásmo	SOZ	IZ	RES
25–60 Hz	0,684	0,638	0,657
30–60 Hz	0,681	0,632	0,656
40–60 Hz	0,716	0,687	0,673
50–90 Hz	0,682	0,636	0,670
60–120 Hz	<b>0,680</b>	<b>0,630</b>	0,696
70–150 Hz	0,707	0,657	0,704
80–225 Hz	0,684	0,640	<b>0,646</b>
ESC	Vzdálenosti [-]		
Pásmo	SOZ	IZ	RES
25–60 Hz	0,750	0,751	0,798
30–60 Hz	0,725	0,749	0,796
40–60 Hz	0,733	0,752	0,795
50–90 Hz	0,719	0,718	0,795
60–120 Hz	<b>0,712</b>	0,724	0,804
70–150 Hz	0,716	<b>0,717</b>	<b>0,767</b>
80–225 Hz	0,753	0,773	0,807



**Obrázek 3.2:** Grafické zobrazení bodů true positive rate (TPR) a false positive rate (FPR) pro jednotlivá pásma. Shluk delta-brushes je zde porovnán s referencí kliniky označených kanálů jako SOZ. Body jsou pro všechny metody (HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal ratio). Výsledky jsou pro noční záznamy.

**Tabulka 3.2:** Euklidovské vzdálenosti mezi bodem true positive rate a false positive rate s ideálním bodem všech správně klasifikovaných kanálů pro noční záznamy, konkrétně pro kanály SOZ, IZ a kanály, kde proběhla resekce (RES).

HR	Vzdálenosti [-]		
Pásmo	SOZ	IZ	RES
25–60 Hz	0,637	0,622	0,669
30–60 Hz	0,623	<b>0,615</b>	<b>0,665</b>
40–60 Hz	0,653	0,625	0,684
50–90 Hz	0,638	0,624	0,711
60–120 Hz	<b>0,622</b>	0,616	0,725
70–150 Hz	0,635	0,628	0,743
80–225 Hz	0,706	0,713	0,767

PSD	Vzdálenosti [-]		
Pásmo	SOZ	IZ	RES
25–60 Hz	0,611	0,592	0,655
30–60 Hz	0,615	0,596	0,666
40–60 Hz	0,636	0,638	0,668
50–90 Hz	0,603	0,589	0,629
60–120 Hz	<b>0,598</b>	<b>0,580</b>	<b>0,626</b>
70–150 Hz	0,624	0,599	0,705
80–225 Hz	0,653	0,626	0,668

ESC	Vzdálenosti [-]		
Pásmo	SOZ	IZ	RES
25–60 Hz	0,690	0,691	0,779
30–60 Hz	0,685	0,692	0,778
40–60 Hz	0,702	0,697	0,779
50–90 Hz	0,698	<b>0,690</b>	0,781
60–120 Hz	<b>0,682</b>	0,696	<b>0,776</b>
70–150 Hz	0,687	0,695	0,779
80–225 Hz	0,730	0,745	0,837

## 3.2 Optimalizace korekčního koeficientu na indexy modulace

Na základě vizuální kontroly indexů modulace s iEEG bylo zjištěno, že výstupem metod jsou vysoké hodnoty indexů pro interiktální aktivitu typu repetitivních interiktálních epileptiformních výbojů (REDs), a proto byla zavedena korekce na indexy modulace (viz 2.5).

Pro optimalizované modulované pásmo 60–120 Hz byla klasifikace delta-brushes s upravenými indexy porovnána s kliniky definovanými referencemi SOZ, IZ a RES. Úprava byla realizována korekčními koeficienty pro metody HR a ESC  $cf = \{0; 0,005; 0,01; 0,015; 0,02; 0,025\}$  a pro metodu PSD  $cf = \{0; 0,05; 0,1; 0,15; 0,2; 0,25\}$ .

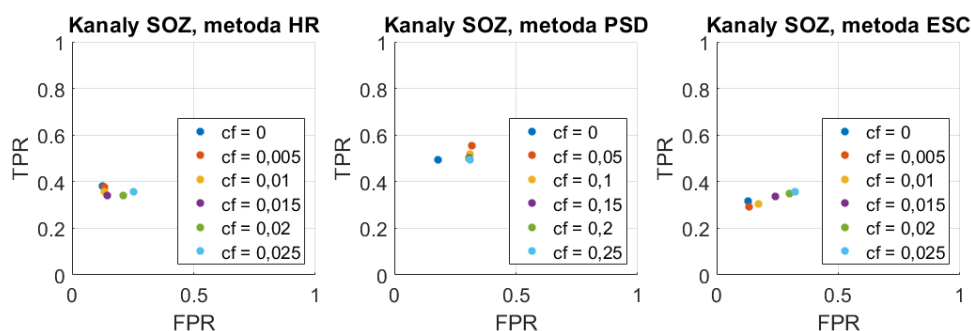
Nejkratší euklidovské vzdálenosti pro referenci SOZ mezi bodem true positive rate (TPR) s false positive rate (FPR) a ideálem (tj.  $[TRP, FPR]$  a  $[1, 0]$ ) pro denní i noční záznamy vyšly pro všechny metody  $cf = \mathbf{0}$ , tzn. bez korekce. Konkrétně pro denní záznamy vyšla vzdálenost pro HR  $d = 0,631$ , pro PSD  $d = 0,537$  a pro ESC  $d = 0,696$ . Pro noční záznamy vyšla euklidovská vzdálenost pro HR  $d = 0,550$ , pro PSD  $d = 0,430$  a pro ESC  $d = 0,677$ . Vyobrazení bodů  $[TPR, FPR]$  je na obrázku 3.3 pro denní záznamy a pro noční záznamy na obrázku 3.4.

Podobně vyšly euklidovské vzdálenosti pro referenci IZ. Zde vyšel rozdíl pouze u denních záznamů metody PSD, kde vyšla vzdálenost  $d = 0,491$ , a to pro korekční koeficient  $cf = \mathbf{0,05}$ . Metody HR a ESC pro denní i noční záznamy společně s metodou PSD pro noční záznamy dosáhly nejkratší euklidovské vzdálenosti mezi bodem  $[TPR, FPR]$  a ideálem bez korekce, tj.  $cf = \mathbf{0}$ . Konkrétně vyšla euklidovská vzdálenost pro denní záznamy pro metodu HR  $d = 0,620$  a pro metodu ESC  $d = 0,695$ . Pro noční záznamy vyšla euklidovská vzdálenost pro HR  $d = 0,559$ ; dále pro PSD  $d = 0,434$  a pro ESC  $d = 0,674$ .

Oproti referencím SOZ a IZ vyšly optimální korekční koeficienty s referencí RES rozdílně. Pro denní záznamy a metodu HR vyšel jako nejlepší koeficient  $cf = \mathbf{0,02}$  s euklidovskou vzdáleností  $d = 0,702$ ; ale pro noční záznamy vyšlo jako optimální výsledek  $cf = \mathbf{0}$  (bez korekce) s euklidovskou vzdáleností  $d = 0,688$ . Pro denní záznamy a metodu PSD vyšel jako nejlepší koeficient  $cf = \mathbf{0,05}$  s euklidovskou vzdáleností  $d = 0,501$ ; ale pro noční záznamy vyšel jako optimální výsledek  $cf = \mathbf{0,1}$  s euklidovskou vzdáleností  $d = 0,497$ . Pro denní i noční záznamy a metodu ESC vyšel jako nejlepší koeficient  $cf = \mathbf{0,025}$ , konkrétně pro denní záznam vyšla euklidovská vzdálenost  $d = 0,718$  a pro noční záznam  $d = 0,703$ .

Výsledky pro všechny korekční koeficienty, metody a reference pro denní záznamy jsou v tabulce 3.3 a pro noční záznamy v tabulce 3.4.

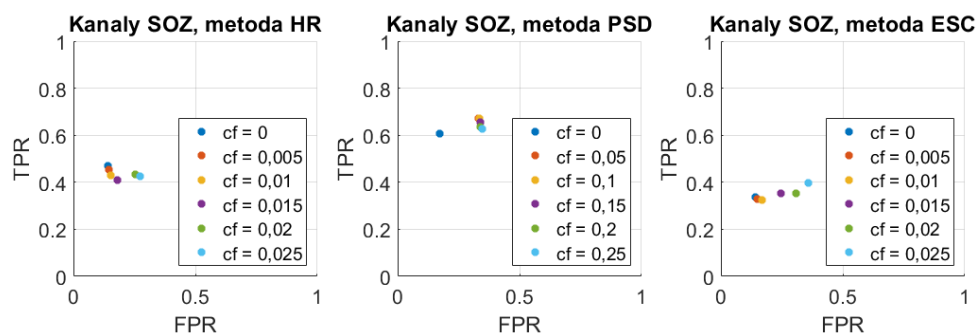
Pro denní záznamy vyšly nejkratší vzdálenosti pro referenci IZ. Pro noční záznamy mimo metody ESC vyšly nejkratší vzdálenosti s porovnávanou referencí SOZ. U metody ESC vyšla nejkratší vzdálenost pro referenci IZ. Protože SOZ nejlépe aproximuje epileptogenní zónu, byl vybrán za optimální korekční koeficient  $cf = \mathbf{0}$ .



**Obrázek 3.3:** Grafické zobrazení bodů true positive rate (TPR) a false positive rate (FPR) pro opravné koeficienty indexů modulace. Shluk delta-brushes je zde porovnán s referencí kliniky označených kanálů jako SOZ. Body jsou pro všechny metody (HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal ratio). Výsledky jsou pro denní záznamy.

**Tabulka 3.3:** Euklidovské vzdálenosti mezi bodem true positive rate a false positive rate s bodem všech správně klasifikovaných kanálů pro denní záznamy, konkrétně pro kanály SOZ, IZ a kanály, kde proběhla resekce (RES).

HR	Vzdálenosti [-]			PSD	Vzdálenosti [-]		
	SOZ	IZ	RES		cf [-]	SOZ	IZ
0	<b>0,631</b>	<b>0,620</b>	0,710	0	<b>0,537</b>	0,498	0,605
0,005	0,638	0,626	0,718	0,05	0,549	<b>0,491</b>	<b>0,501</b>
0,010	0,659	0,642	0,724	0,10	0,572	0,511	0,528
0,015	0,674	0,652	0,732	0,15	0,585	0,517	0,532
0,020	0,691	0,659	<b>0,702</b>	0,20	0,589	0,523	0,550
0,025	0,691	0,666	0,715	0,25	0,593	0,529	0,552
	ESC	Vzdálenosti [-]					
	cf [-]	SOZ	IZ	RES			
	0	<b>0,696</b>	<b>0,695</b>	0,778			
	0,005	0,718	0,711	0,797			
	0,010	0,716	0,723	0,803			
	0,015	0,707	0,706	0,729			
	0,020	0,715	0,715	0,723			
	0,025	0,722	0,702	<b>0,718</b>			



**Obrázek 3.4:** Grafické zobrazení bodů true positive rate (TPR) a false positive rate (FPR) pro opravné koeficienty indexů modulace. Shluk delta-brushes je zde porovnán s referencí kliniky označených kanálů jako SOZ. Body jsou pro všechny metody (HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal ratio). Výsledky jsou pro noční záznamy.

**Tabulka 3.4:** Euklidovské vzdálenosti mezi bodem true positive rate a false positive rate s bodem všech správně klasifikovaných kanálů pro noční záznamy, konkrétně pro kanály SOZ, IZ a kanály, kde proběhla resekce (RES).

HR	Vzdálenosti [-]			PSD	Vzdálenosti [-]		
	SOZ	IZ	RES		cf [-]	SOZ	IZ
0	<b>0,550</b>	<b>0,559</b>	<b>0,688</b>	0	<b>0,430</b>	<b>0,434</b>	0,579
0,005	0,567	0,569	0,694	0,05	0,468	0,450	0,497
0,010	0,592	0,592	0,708	0,10	0,469	0,456	<b>0,494</b>
0,015	0,617	0,613	0,715	0,15	0,484	0,464	0,507
0,020	0,619	0,620	0,720	0,20	0,500	0,475	0,516
0,025	0,637	0,631	0,724	0,25	0,510	0,490	0,529

ESC	Vzdálenosti [-]		
	SOZ	IZ	RES
0	<b>0,677</b>	<b>0,674</b>	0,773
0,005	0,686	0,693	0,789
0,010	0,697	0,698	0,780
0,015	0,694	0,693	0,782
0,020	0,715	0,699	0,770
0,025	0,701	0,688	<b>0,703</b>

### 3.3 Porovnání metod HR, PSD a ESC

Pro porovnání metod je využit Matthewsův korelační koeficient (MCC), protože je univerzální, ukazuje kompromis mezi parametry konfusní matice (TP, TN, FP, FN). Korelační koeficient byl počítán pro každého pacienta.

Na základě porovnání mediánů Matthewsovým korelačním koeficientem pro reference kliniky stanovené kanály SOZ vychází nejlépe metoda PSD s hodnotou  $MCC = 0,366$  pro denní záznamy. Pro noční záznamy ale vychází lépe metoda HR s hodnotou  $MCC = 0,383$ . Vzhledem k předpokladu větší aktivity v nočních záznamech tedy lépe vychází metoda High ratio. Výsledky středních hodnot, směrodatné odchylky a mediány pro všechny metody jsou v tabulce 3.5 pro denní záznamy a pro noční záznamy v tabulce 3.6. Boxploty s MCC pro jednotlivé metody jsou vidět na obrázku 3.5 pro denní záznamy a 3.6 pro noční záznamy.

Vzhledem k výsledkům nejkratších euklidovských vzdáleností v 3.1 a 3.2, kde delta-brushes více korespondovaly s klinickým označením kanálů IZ, byly napočítány MCC i pro toto porovnání. Výsledkem je, že mediánem je na tom nejlépe metoda PSD, kde pro denní záznamy vyšel korelační koeficient  $MCC = 0,432$  a pro noční záznamy  $MCC = 0,489$ . Výsledky středních hodnot, směrodatné odchylky a mediány pro všechny metody jsou v tabulce 3.7 pro denní záznamy a pro noční záznamy v tabulce 3.8. Boxploty s MCC pro jednotlivé metody jsou vidět na obrázku 3.7 pro denní záznamy a 3.8 pro noční záznamy. Výsledkem je, že delta-brushes se více shodují s kanály označené kliniky jako IZ.

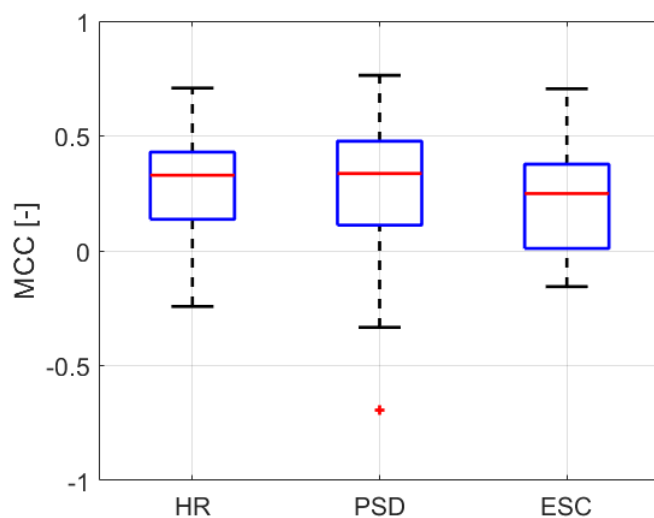
**Tabulka 3.5:** Střední hodnoty ( $\mu$ ), směrodatná odchylka ( $\sigma$ ) a medián Matthewsových korelačních koeficientů (MCC) pro metody HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal correlation s porovnáním na kliniky označené SOZ. Výsledky jsou pro denní záznamy.

Metoda	$\mu \pm \sigma$	medián
HR	$0,291 \pm 0,242$	0,329
PSD	$0,288 \pm 0,294$	<b>0,336</b>
ESC	$0,214 \pm 0,225$	0,249

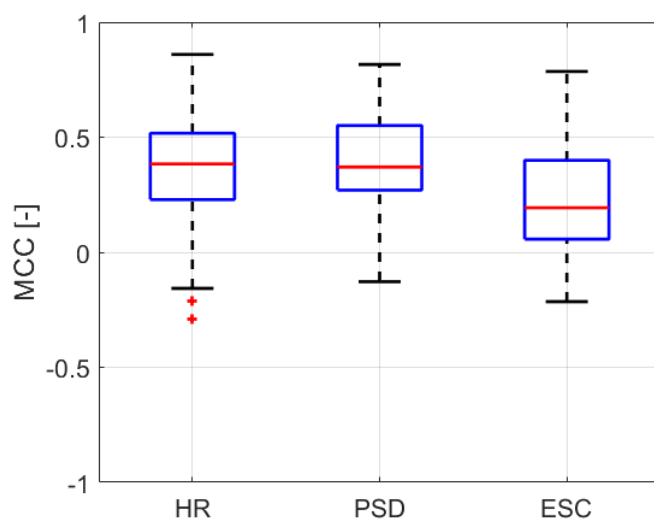
**Tabulka 3.6:** Střední hodnoty ( $\mu$ ), směrodatná odchylka ( $\sigma$ ) a medián Matthewsových korelačních koeficientů (MCC) pro metody HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal correlation s porovnáním na kliniky označené SOZ. Výsledky jsou pro noční záznamy.

Metoda	$\mu \pm \sigma$	medián
HR	$0,349 \pm 0,260$	<b>0,383</b>
PSD	$0,391 \pm 0,199$	0,370
ESC	$0,225 \pm 0,233$	0,193





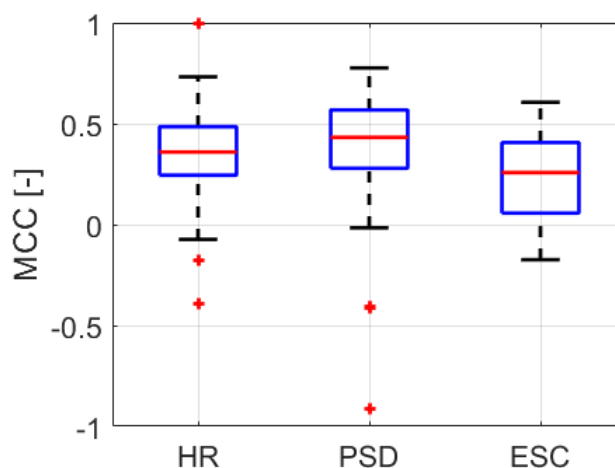
**Obrázek 3.5:** Boxploty hodnot Matthewsových korelačních koeficientů (MCC) pro denní záznamy. Vykreslení je pro porovnání s klinickým hodnocením kanálů SOZ a metody HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal correlation.



**Obrázek 3.6:** Boxploty hodnot Matthewsových korelačních koeficientů (MCC) pro noční záznamy. Vykreslení je pro porovnání s klinickým hodnocením kanálů SOZ a metody HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal correlation.

**Tabulka 3.7:** Střední hodnoty ( $\mu$ ), směrodatná odchylka ( $\sigma$ ) a medián Matthewsových korelačních koeficientů (MCC) pro metody HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal correlation s porovnáním na kliniky označené IZ. Výsledky jsou pro denní záznamy.

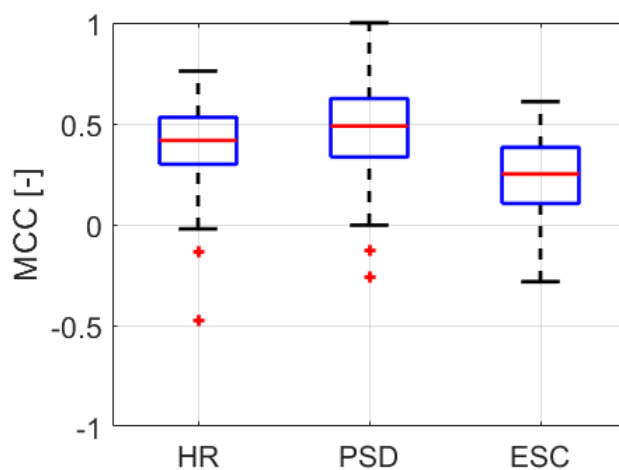
Metoda	$\mu \pm \sigma$	medián
HR	$0,351 \pm 0,253$	0,360
PSD	$0,378 \pm 0,325$	<b>0,432</b>
ESC	$0,239 \pm 0,219$	0,258



**Obrázek 3.7:** Boxploty hodnot Matthewsových korelačních koeficientů (MCC) pro denní záznamy. Vykreslení je pro porovnání s klinickým hodnocením kanálů IZ a metody HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal correlation.

**Tabulka 3.8:** Střední hodnoty ( $\mu$ ), směrodatná odchylka ( $\sigma$ ) a medián Matthewsových korelačních koeficientů (MCC) pro metody HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal correlation s porovnáním na kliniky označené IZ. Výsledky jsou pro noční záznamy.

Metoda	$\mu \pm \sigma$	medián
HR	$0,375 \pm 0,235$	0,417
PSD	$0,378 \pm 0,254$	<b>0,489</b>
ESC	$0,245 \pm 0,200$	0,251



**Obrázek 3.8:** Boxploty hodnot Matthewsových korelačních koeficientů (MCC) pro noční záznamy. Vykreslení je pro porovnání s klinickým hodnocením kanálů IZ a metody HR - high ratio, PSD - spektrální výkonová hustota a ESC - envelope to signal correlation.



## Kapitola 4

### Diskuse

U nejzávažnějších případů farmakorezistentní epilepsie, kde záchvaty příliš zasahují do kvality života, se zvažuje chirurgické odstranění epileptogenní zóny (EZ), protože po úspěšném zákroku dochází k vymizení záchvatů. Pro vymezení EZ byla parametrizována interiktální aktivita typu delta-brushes a porovnána s klinickým hodnocením zónou vzniku záchvatu (SOZ), protože SOZ aproximuje EZ. Parametrizace delta-brushes byla také porovnána s klinickým hodnocením iritační zónou (IZ) a oblastí resekce (RES).

Na základě charakteru delta-brushes, kde se objevují vysokofrekvenční oscilace v určité fázi delta pásma, byly implementovány metody z rodiny cross-frequency coupling (CFC), typ fáze moduluje amplitudu (PAC), konkrétně high ratio (HR), výkonová spektrální hustota (PSD) a envelope to signal correlation (ESC). Metody parametrizují iEEG, kde určují index modulace mezi delta aktivitou a oscilacemi.

Šířka frekvenčního pásma oscilací byla optimalizována pro kanály iEEG označené kliniky jako SOZ, a to na 46 pacientech s FCD (21 pacientů s FCD I a 25 pacientů s FCD II). Při porovnání s kanály označenými jako IZ a RES vyšlo, že delta-brushes lépe koresponduje s kanály označenými jako IZ. To jde proti předpokladu vymezení EZ aproximací SOZ pomocí delta-brushes.

V této práci bylo pozorováno u některých pacientů, že metody přiřadily vysoké hodnoty indexů modulace interiktální aktivitě typu repetitivních interiktálních výbojů (REDs). Při porovnání frekvenčního spektra REDs a delta-brushes byla zjištěna podobnost mezi spektry. Proto byl zaveden korekční koeficient, který byl testován na všech záznamech. Výsledkem bylo, že metody klasifikují delta-brushes nejlépe bez korekce. To může znamenat, že REDs nemá vliv na delta-brushes, ale vzhledem k tomu, že klasifikované delta-brushes byly porovnávány s kanály označenými kliniky jako SOZ (resp. IZ, nebo RES) nikoli s přímo označenými delta-brushes, nelze toto s jistotou tvrdit.

Podobná aktivita, jako je delta-brushes, je pozorována v hipokampu během spánku [17, 18], bylo tedy předpokladem, že bude větší aktivita delta-brushes během spánku. Vzhledem k vyšším hodnotám Matthewsova korelačního koeficientu (MCC) na noční záznamy je to v souladu s tímto předpokladem.

V předchozích studiích byly diskutovány vysokofrekvenční oscilace (HFO,  $>80$  Hz) z fyziologického i patologického hlediska [29]. Oscilace byly zkoumány

ve vztahu s delta pásmem a bylo zjištěno propojení s dysplazií tkáně [30]. Vzhledem k nízkým senzitivitám to zde nebylo prokázáno.

Jako nejlepší metoda podle MCC pro noční záznamy s porovnáním kliniky označených SOZ vyšla metoda HR. Celkově ovšem metody lépe vycházejí pro kliniky označené IZ. Zde v nočních i denních záznamech vychází podle MCC nejlépe metoda PSD. Vzhledem k lepším výsledkům na kliniky označené kanály IZ to vypovídá o výsledku, že nejsou implementované metody samostatně vhodné pro označení SOZ kanálů a tím i pomoci vymezit EZ. Proto nebudou implementované metody samostatně použitelné pro klinickou praxi. V rámci dalších studií mohou být ale implementované metody použity pro strojové učení společně s další parametrizací.

## 4.1 Limitace

Při optimalizaci metod nebyl rozlišován typ FCD. V diplomové práci Michaely Barnové se nepodařilo určit statisticky signifikantní rozdíl mezi podtypy FCD. Nebyly nalezeny další signifikantní faktory v rozdílech mezi pacienty.

V nočních záznamech nebyla použita polysomnografie a záznamy nebyly doplněny o hypnogram, byl zde předpoklad spánku vzhledem k době pořízení záznamu.

Při optimalizaci metod byly indexy modulace porovnávány se subjektivně hodnocenými kanály kliniky. Nebyly porovnávány s označenými průběhy delta-brushes. Byla také nejprve optimalizována šířka frekvenčního pásma oscilací a pro toto jedno pásmo byly testovány korekční koeficienty. Korekce tedy nebyla testována na ostatních pásmech.



## Literatura

- [1] MARUSIČ, Petr, et al. Nové klasifikace epileptických záchvatů a epilepsií ILAE 2017. *Neurologie pro praxi*, 2018, 19.1: 32-36.
- [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] KABAT, Joanna; KRÓL, Przemysław. Focal cortical dysplasia—review. *Polish journal of radiology*, 2012, 77.2: 35.
- [4] PATIL, Vinit V., et al. Activation of extracellular regulated kinase and mechanistic target of rapamycin pathway in focal cortical dysplasia. *Neuropathology*, 2016, 36.2: 146-156.
- [5] 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
- [6] PISTOHL, Tobias, et al. Prediction of arm movement trajectories from ECoG-recordings in humans. *Journal of neuroscience methods*, 2008, 167.1: 105-114.
- [7] MÉREAUX, J.-L., et al. Practice of stereoelectroencephalography (sEEG) in drug-resistant epilepsy: Retrospective series with surgery and thermo-coagulation outcomes. *Neurochirurgie*, 2020, 66.3: 139-143.
- [8] BÁRTA, Martin. *Multiplatformní zobrazovací software pro elektroencefalografii*. Praha, 2018. Diplomová práce. ČVUT v Praze, Fakulta informačních technologií, Katedra softwarového inženýrství.
- [9] CANOLTY, Ryan T.; KNIGHT, Robert T. The functional role of cross-frequency coupling. *Trends in cognitive sciences*, 2010, 14.11: 506-515.
- [10] TORT, Adriano BL, et al. Measuring phase-amplitude coupling between neuronal oscillations of different frequencies. *Journal of neurophysiology*, 2010, 104.2: 1195-1210.
- [11] LAKATOS, Peter, et al. An oscillatory hierarchy controlling neuronal excitability and stimulus processing in the auditory cortex. *Journal of neurophysiology*, 2005, 94.3: 1904-1911.

- [12] PENNY, W. D., et al. Testing for nested oscillation. *Journal of neuroscience methods*, 2008, 174.1: 50-61.
- [13] COHEN, Michael X. Assessing transient cross-frequency coupling in EEG data. *Journal of neuroscience methods*, 2008, 168.2: 494-499.
- [14] SAMIEE, Soheila; BAILLET, Sylvain. Time-resolved phase-amplitude coupling in neural oscillations. *NeuroImage*, 2017, 159: 270-279.
- [15] KAK, S. C. The discrete Hilbert transform. *Proceedings of the IEEE*, 1970, 58.4: 585-586.
- [16] Filtrfilt. In: *Math Works, Signal processing toolbox* [online]. [vid. 2. května 2021]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/help/signal/ref/filtrfilt.html>
- [17] AXMACHER, Nikolai, et al. Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107.7: 3228-3233.
- [18] TORT, Adriano BL, et al. Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, 105.51: 20517-20522.
- [19] Resample. In: *Math Works, Signal processing toolbox* [online]. [vid. 2. května 2021]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/help/signal/ref/resample.html>
- [20] Interp1. In: *Math Works* [online]. [vid. 2. května 2021]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/help/matlab/ref/interp1.html>
- [21] Hilbert. In: *Math Works, Signal processing toolbox* [online]. [vid. 2. května 2021]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/help/signal/ref/hilbert.html>
- [22] WELCH, Peter. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on audio and electroacoustics*, 1967, 15.2: 70-73.
- [23] Kmeans. In: *Math Works, Signal processing toolbox* [online]. [vid. 5. května 2021]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/help/stats/kmeans.html>
- [24] Confusionmat. In: *Math Works, Signal processing toolbox* [online]. [vid. 5. května 2021]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/help/stats/confusionmat.html>
- [25] PILLAI, Jyoti; SPERLING, Michael R. Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia*, 2006, 47: 14-22.



- [26] 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
- [27] 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
- [28] MATTHEWS, Brian W. Comparison of the predicted and observed secondary structure of T4 phage lysozyme. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure*, 1975, 405.2: 442-451.
- [29] STABA, Richard J. Normal and pathologic high-frequency oscillations. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [online]. 4th edition, 2012. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98191/>
- [30] CORDEIRO, Inês Menezes, et al. Sleep influences the intracerebral EEG pattern of focal cortical dysplasia. *Epilepsy research*, 2015, 113: 132-139.