

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Brno, 2017

Magda Macíčková



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA ELEKTROTECHNIKY

A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

ANALÝZA VYSOKOFREKVENČNÍCH OSCILACÍ A KONEKTIVITY V ELEKTROFYZIOLOGII MOZKU

ANALYSIS OF HIGH FREQUENCY OSCILLATIONS AND CONNECTIVITY IN ELECTROPHYSIOLOGY OF THE BRAIN

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Magda Macíčková

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

doc. Ing. Jana Kolářová, Ph.D.

BRNO 2017

Bakalářská práce

bakalářský studijní obor **Biomedicínská technika a bioinformatika**

Ústav biomedicínského inženýrství

Studentka: Magda Macíčková

ID: 174510

Ročník: 3

Akademický rok: 2016/17

NÁZEV TÉMATU:

Analýza vysokofrekvenčních oscilací a konektivity v elektrofyziologii mozku

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Proveďte rešerši metod používaných pro detekci vysokofrekvenčních oscilací (HFO) a metod pro analýzu konektivity mozkové tkáně pomocí EEG. 2) Seznamte se s prováděnými měřeními na pracovišti FNUSA. 3) Kvantitativně zpracujte a porovnejte výsledky různých metod, které jsou generovány v laboratoři biomedicínského inženýrství, Fakultní nemocnice u Sv. Anny, v Brně. 4) Statisticky zhodnoťte úspěšnost jednotlivých metod v lokalizaci patologické tkáně porovnáním výsledků pro zdravou tkáň, zónu počátku záchvatu a resekovanou část mozkové tkáně u pacientů s dobrým výsledkem operace. 5) Výsledky vhodně prezentujte a proveďte diskuzi.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] SPORNS O: Networks of the Brain. The elusive concept of brain connectivity. NeuroImage, 19, 466–470, ISBN 978-0-262-01469-4, 2003.

[2] BARTOS, A. M., & SCHOFFELEN, J.-M.: A Tutorial Review of Functional Connectivity Analysis Methods and Their Interpretational Pitfalls. Frontiers in Systems Neuroscience, 9 (January), 1–23, 2016.

Termín zadání: 6.2.2017

Termín odevzdání: 2.6.2017

Vedoucí práce: doc. Ing. Jana Kolářová, Ph.D.

Konzultant: Ing. Mgr. Jan Cimbálník, Ing. Petr Klimeš

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.
předseda oborové rady

UPOZORNĚNÍ:

Autor bakalářské práce nesmí při vytváření bakalářské práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

ABSTRAKT

Tato práce se zabývá základním popisem epilepsie a rešerší dostupných metod pro její diagnostiku. Zaměřuje se na diagnostiku pomocí elektrofyziologických metod, konkrétně stereoencefalografii u pacientů s farmakorezistentní formou epilepsie. Cílem práce je analýza přesnosti a úspěšnosti detekce patologických ložisek při použití různých algoritmů pro detekci vysokofrekvenčních oscilací používaných ve Fakultní nemocnici u sv. Anny, porovnává a vyhodnocuje úskalí jednotlivých metod. Dále se zabývá popisem a analýzou konektivity pro lokalizaci patologických ložisek mozkové tkáně při použití různých algoritmů pro její výpočet. Zhodnocuje také úspěšnost detekčních algoritmů s ohledem na resekovanou tkáň a popisuje komplexní problematiku při zpracování mozkových signálů.

KLÍČOVÁ SLOVA

Epilepsie, vysokofrekvenční oscilace (HFO), konektivita

ABSTRACT

This thesis describes basic types of epilepsy and known methods for epilepsy diagnosing. It also focuses on electrophysiological methods, more specifically on stereoencephalography in patients with pharmacoresistent type of epilepsy. The aim of this paper is to analyse accuracy of the methods used in St. Anne's University Hospital Brno for detections of pathological tissue using high frequency oscillations, comparing the effectiveness of these methods. Furthermore, the study is focused on analysis of connectivity in invasive electrophysiology of the brain for localization of seizure generating tissue, using different computational algorithms. The thesis also describes the effectiveness of these methods with regard to resected tissue and describes the complexity of signal processing problematic.

KEYWORDS

Epilepsy, high-frequency oscillations (HFO), connectivity

MACÍČKOVÁ, Magda *Analýza vysokofrekvenčních oscilací a konektivity v invazivní elektrofyziologii mozku*: bakalářská práce. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství, 2017. 79 s. Vedoucí práce byl doc. Ing. Jana Kolářová, Ph.D.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci na téma „Analýza vysokofrekvenčních oscilací a konektivity v invazivní elektrofyziologii mozku“ jsem vypracoval(a) samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor(ka) uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této bakalářské práce jsem neporušil(a) autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl(a) nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědom(a) následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Brno

.....

podpis autora(-ky)

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala vedoucímu bakalářské práce paní doc. Ing. Janě Kolářové, Ph.D. za praktické rady k psaní, formátování textu, ochotu i podnětné návrhy k práci.

Dále mnohokrát děkuji konzultantům Ing. Mgr. Janovi Cimbálníkovi a Ing. Petrovi Klimešovi za odborné vedení, předání cenných znalostí, možnost četných konzultací, trpělivost a přátelské uvítání do pracovního kolektivu.

Brno

.....

podpis autora(-ky)

OBSAH

Úvod	11
1 Anatomie a fyziologie neuronu	12
1.1 Anatomie neuronu	12
1.2 Fyziologie neuronu	13
2 Epilepsie	14
2.1 Mezinárodně ustanovená klasifikace epilepsií	14
2.2 Semiologie záchvatů	16
3 Diagnostika epilepsie	18
3.1 Základní vyšetření	18
3.2 Zobrazovací metody	18
3.3 Elektrofyzilogické metody	20
4 Fyziologické biomarkery epilepsie	25
4.1 Spiky	25
4.2 Vysokofrekvenční oscilace	25
5 Detekce vysokofrekvenčních oscilací	28
5.1 Metody detekce vysokofrekvenčních oscilací	28
5.2 Algoritmy pro detekci vysokofrekvenčních oscilací používané ve FNUSA	29
6 Konektivita	34
6.1 Dělení mozkové konektivity	34
6.2 Metody pro analýzu funkční konektivity	35
7 Data naměřená ve FNUSA	39
7.1 Vyhodnocované typy oblastí	39
7.2 Záznamy vybraných pacientů	40
8 Hodnocení úspěšnosti detektorů vysokofrekvenčních oscilací	44
9 Analýza vysokofrekvenčních oscilací	48
9.1 ROC u jednotlivých pacientů	48
9.2 Plocha pod křivkou	52
9.3 Testování p-hodnoty pro jednotlivé algoritmy	58

10 Analýza konektivity	59
10.1 Lineární korelace	59
10.2 Relativní entropie	61
10.3 Testování p-hodnoty pro korelační analýzu a analýzu relativní entropie	63
11 Zhodnocení výsledků a diskuze	64
11.1 Detekce vysokofrekvenčních oscilací	64
11.2 Zhodnocení výsledků pro analýzu konektivity	65
11.3 Limitace práce	66
12 Závěr	67
Literatura	69
Seznam symbolů, veličin a zkratk	73
Seznam příloh	75
A Obsah přiloženého CD	76
B Blokové schéma výpočtu ROC	78

SEZNAM OBRÁZKŮ

1.1	Struktura neuronu, upraveno z [28]	12
1.2	Standing potential a spiking, upraveno z [3]	13
2.1	Generalizovaný záchvat tonicko-klonický	15
2.2	Mozkové laloky, upraveno z [1]	17
3.1	Kombinace vyšetřovacích metod EEG a fMRI, anatomická struktura (a), funkční zobrazení (b) [14]	19
3.2	Základní roviny pro EEG zapojení [23]	21
3.3	Zapojení bipolární longitudiální (vlevo), bipolární transverzální (uprostřed) a referenční (vpravo) [23]	21
3.4	Četnost snímaných HFO při použití elektrody typu makroelektrody a mikrovlákna [40]	24
5.1	Blokové schéma algoritmu line-length	30
5.2	Blokové schéma algoritmu založeném na výpočtu frekvenční homoge- nity a amplitudové obálky	32
5.3	Blokové schéma algoritmu založeném na výpočtu Hilbertovy trans- formace	33
6.1	Strukturální, funkční a efektivní konektivita, upraveno z [34]	35
6.2	Rozdělení často používaných metod pro analýzu funkční konektivity [4]	36
7.1	Ukázka zpracovávaných dat, záznam jednoho pacienta	40
7.2	Ukázka lékařsky označených kanálů pro pacienta č.5	41
7.3	Mapa počtu detekcí lékařsky označených kanálů a detail mapy u ně- kolika lékařsky označených kanálů	42
7.4	Zobrazení kontaktů podle MNI koordinátů, včetně označení počtu de- tekci algoritmu založeném na výpočtu délky čáry s ohledem na lékař- ské označení patologických kanálů u pacienta č. 32, program ViziProbe	43
8.1	Rozložení pravdivě negativních, falešně negativních, falešně pozitiv- ních a pravdivě pozitivních detekcí v závislosti počtu pacientů na hodnotě detekce	44
8.2	Celkové počty detekcí v jednotlivých kanálech	45
8.3	Prahování pro výpočet senzitivity a specificity, detail z předchozího obrázku	46
8.4	Schéma lichoběžníkové metody, převzato z [20]	46
9.1	Výsledná křivka pro vybrané pacienty, algoritmus založený na výpo- čtu délky čáry	48
9.2	Výborná detekce: příklad označení kanálů a počtů detekcí u pacientů s velmi vysokou AUC hodnotou, pacienti 15 (vlevo) a 7 (vpravo) . . .	49

9.3	Špatná detekce: Označení patologie kanálů a počet detekcí, pacient č. 5 (vlevo) a č. 18 (uprostřed), Dobrá detekce: pacient č. 32 (vpravo)	49
9.4	Výsledná křivka pro vybrané pacienty, algoritmus založený na výpočtu frekvenční homogenity a amplitudové obálky	50
9.5	Označení kanálů a počtů detekcí u pacienta č. 32 se špatným výsledkem detekce a u pacienta č. 7 s dobrým výsledkem	50
9.6	Výsledná křivka pro vybrané pacienty, algoritmus založený na výpočtu Hilbertovy transformace	51
9.7	Označení kanálů a počtů detekcí u pacienta č. 32 se špatným výsledkem detekce a u pacienta č. 15 s výborným výsledkem detekce	51
9.8	Hodnoty AUC u jednotlivých pacientů a algoritmů	52
9.9	Hodnoty AUC u jednotlivých algoritmů	53
9.10	Normalizovaná ROC pro vybrané pacienty u jednotlivých algoritmů	54
9.11	ROC křivka pro pacienty, u nichž byla tkáň resekována, algoritmus založený na výpočtu délky čáry (nahore), frekvenční homogenity a amplitudové obálky (střed) a Hilbertovy transformace (dole)	55
9.12	Normalizovaná ROC pro vybrané pacienty u jednotlivých algoritmů	56
9.13	Označení resekovaných kanálů v porovnání s lékařským označením u pacientů č. 5 a č. 32	57
9.14	Označení resekovaných kanálů v porovnání s lékařským označením u pacientů č. 5, 7 a 32	57
10.1	Rozložení hodnot vypočtených metodou lineární korelace v závislosti na jednotlivých frekvenčních pásmech	59
10.2	Výsledky pro lineární korelaci u pacienta č. 7 a 5	60
10.3	Rozložení hodnot vypočtených metodou lineární korelace v závislosti na jednotlivých frekvenčních pásmech	61
10.4	Výsledky pro relativní entropii u pacienta č. 5 a 15	62
11.1	Čenosti detekcí u jednotlivých algoritmů; algoritmus založený na výpočtu délky čáry (vlevo), frekvenční homogenity a amplitudové obálky (střed), Hilbertovy transformace (vpravo)	64
11.2	Příklad vhodné vizualizace při posuzování zašumění vlivem artefaktů napříč jednotlivými frekvenčními pásmy, pacient č. 15, algoritmus založený na výpočtu frekvenční homogenity [5]	65

SEZNAM TABULEK

6.1	Označování informace o patologii u dvojic kanálů	38
7.1	Přehled informací o vybraných pacientech	40
7.2	Počty kanálů podle patologie u jednotlivých pacientů	41
8.1	Slovní hodnocení úspěšnosti detektorů	47
9.1	Hodnoty AUC u vybraných pacientů	52
9.2	Hodnoty AUC u vybraných pacientů pro resekovanou tkáň	56
9.3	p-hodnoty jednotlivých algoritmů	58
10.1	p-hodnoty pro výpočet lineární korelace	63
10.2	p-hodnoty pro výpočet relativní entropie	63

ÚVOD

Epilepsie je čtvrté nejčastější neurologické onemocnění, postihující přibližně 1 % populace [5]. Jedná se o chronické onemocnění mozku charakterizované opakovanými záchvaty [35].

Ačkoli je většina pacientů s epilepsií léčena léky, přibližně jedna třetina pacientů trpí rezistentní formou epilepsie. Pacient s touto formou epilepsie podstupuje neurologická vyšetření, při kterých jsou mapována místa vzniku a šíření záchvatu a je zhodnocena rizikovitost chirurgického zákroku, při němž jsou epileptogenní ložiska odstraněna [5].

Velmi významnými technikami podílejícími se na mapování jsou elektrofyziologické metody, konkrétně elektroencefalografie skalpová a intrakraniální. Dle posledních studií jsou dobrými fyziologickými biomarkery epilepsie vysokofrekvenční oscilace. Jejich frekvenční rozsah se však u každého pacienta mírně liší, proto je vhodné, když není jejich detekce plně automatizovaná, nýbrž je doplněna o posouzení neurologem.

V této práci je analyzována úspěšnost algoritmů založených na výpočtu délky čáry, frekvenční homogenity a amplitudové obálky a Hilbertovy transformace pro určení patologických kanálů v mozkové tkáni na základě detekce vysokofrekvenčních oscilací. Analýza je provedena pomocí zjištění specifity a senzitivity detektorů u vybraných pacientů vypočtených na základě detekcí pro jednotlivé kanály a patologie kanálu. Patologie kanálu byla určena epileptologem a vznikla nezávisle na výsledcích detekčního algoritmu.

Dále je provedena analýza funkční konektivity za použití metod pro výpočet korelační analýzy a relativní entropie. Pomocí statistických testů jsou popsány rozdíly mezi patologickou a zdravou oblastí mozku. Výsledky této práce by dále mohly vést ke zlepšení lokalizace patologické tkáně u pacientů s fokální farmakorezistentní formou epilepsie.

1 ANATOMIE A FYZIOLOGIE NEURONU

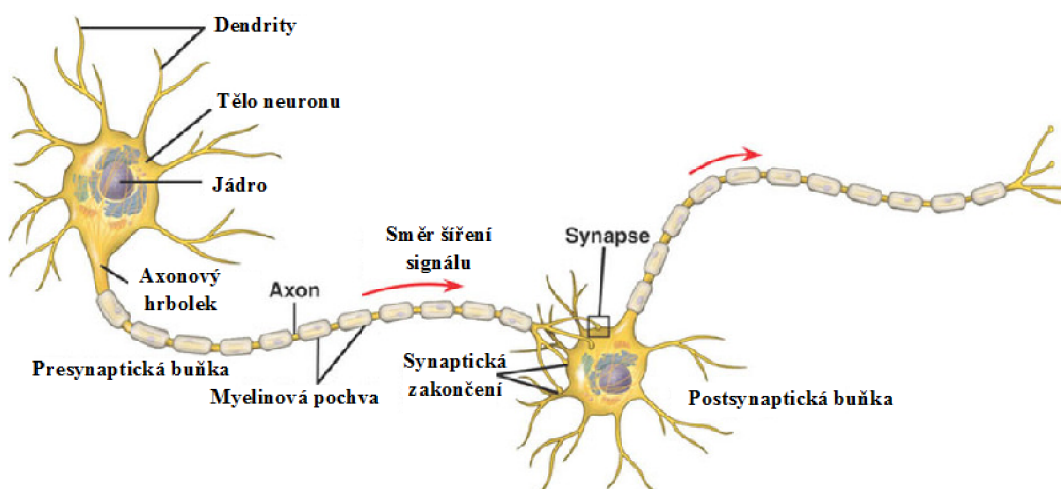
Neurony jsou buňky obsahující protoplasmu. Ta je obalena membránou o napětí několika desítek milivoltů, obvykle pohybujících se v rozmezí od 50 do 70 mV [8]. Neurony jsou základní stavební jednotkou mozku a míchy. Nejdříve byly popsány v roce 1837 J. E. Purkyněm, který popsal buňku jako chomáček protoplasmu opatřený jádrem. Jako první definoval neurony v kůře mozečku. Později byly popsány dendrity a neurity a Schwann vytvořil teorii neuronu jako jednoho morfologického a fyziologického celku s až několik metrů dlouhými výběžky [8].

1.1 Anatomie neuronu

Typicky se neuron skládá ze somatu, dendritů a axonu. Soma je část neuronu, v níž je uloženo jádro. Dendrity jsou aferentní vlákna vytvářející rozsáhlou oblast pro styk s dalšími neurony [23].

Axon je eferentní, centrifugální vlákno, které je obaleno Schwannovými buňkami. Rotací těchto buněk okolo axonu a jejich zhuštěním vzniká myelin, který tvoří zevní lipoproteinovou pochvu axolemy [23]. Myelinová pochva je přerušována v intervalech zhruba po 1,5 mm Ranvierovými zářezy, které umožňují saltatorické vedení vzruchu a tedy až desetkrát vyšší rychlost jeho šíření. Axony se mnohonásobně větví, což umožňuje spojení s velkým množstvím dalších neuronů. Toto rozvětvení však již nemá myelizovanou pochvu [23].

Synapse je útvar, ve kterém dochází k přenosu signálu z axonu jednoho neuronu k axonu, dendritu či somatu dalšího neuronu. Obě struktury jsou odděleny synaptickou štěrbinou o šířce 10–40 nm [23].



Obr. 1.1: Struktura neuronu, upraveno z [28]

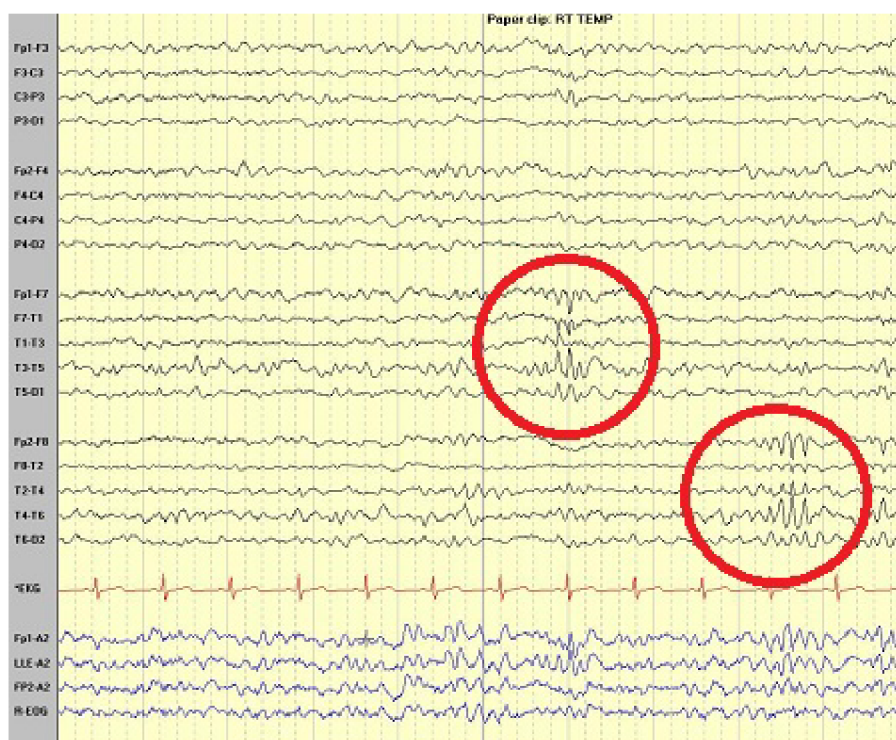
1.2 Fyziologie neuronu

Neuron má schopnost metabolizovat glukózu a kyslík, které jsou mu zprostředkované krví. Oxydativní fosforilaci glukózy vzniká energie, která se mimo jiné podílí na vytvoření elektrického potenciálu na povrchu membrány [23].

Standing potential a spiking

Neuron je schopen dalším neuronům vyslat biochemicko-elektrický signál, který může být jak pomalý, v řádech desetin až desítek Hz, tak i rychlý, v řádech desítek až stovek Hz [8].

Záznam EEG vzniká především synchronizací stálých potenciálů, jež nazýváme jako **standing potential** [8]. Rychlé potenciály jsou nazývány jako hrotové vzruchy, tedy **spiking** [8]. Šíření potenciálů je ortodromní¹ a v případě, že se vzruch šíří po myelizovaném vlákně, probíhá rychlostí až 250 m/s.



Obr. 1.2: Standing potential a spiking, upraveno z [3]

¹ortodromní šíření – po nejkratší spojnici dvou neuronů, tedy od dendritů přes soma na neurit a po něm k synapsi na dalším neuronu

2 EPILEPSIE

Epilepsie je hned po migréně, CMP (cévní mozková příhoda) a Alzheimerově chorobě čtvrté nejčastější [30] neurologické onemocnění. Postihuje přibližně 1 % populace [5], tedy nad 50 milionů lidí po celém světě [7]. Jedná se o chronické onemocnění mozku charakterizované opakovanými záchvaty [35].

Epilepsie postihuje pacienty napříč všemi skupinami bez ohledu na věk, pohlaví či etnickou příslušnost. Nejčastěji se epilepsie rozvíjí u dětí a dospělých. V případě, že jeden z rodičů trpí epilepsií, stoupá pravděpodobnost onemocnění u jeho potomka přibližně na 5 % [23]. Pokud epilepsií trpí oba rodiče, roste tato pravděpodobnost na 10 % [23].

Bylo zjištěno, že výskyt epilepsie je více než dvakrát vyšší v méně rozvinutých zemích, což je ovlivněno rizikovými faktory, jako jsou infekce a nižší dostupnost prenatální a perinatální péče [25].

Život lidí postižených těžkou epilepsií je komplikován epileptickými záchvaty i vedlejšími účinky léků proti epilepsii [7]. Lidé s epilepsií bývají rovněž hůře integrováni do společnosti nebo společensky stigmatizováni, což může vést k mírné diskriminaci ve školství, zaměstnání, manželství a v jejich sociálním životě [10].

Patofyziologie epilepsie

Záchvat je z neurofyziologického hlediska podmíněn hypersynchronní aktivitou neuronů kortexu, kmene mozku a míchy [8]. Vzniká působením epileptického fokusu, susceptibilitou a podnětem na mozkový organismus [8].

Možnosti léčby epilepsie

Přibližně 60 % pacientů je léčeno léky proti epilepsii, nicméně 30 % epileptiků podstupuje kvůli farmakorezistentní formě epilepsie (DRE – drug-resistant epilepsy) operaci, při které jsou chirurgicky odstraněna epileptiformní ložiska.

2.1 Mezinárodně ustanovená klasifikace epilepsií

Epilepsie je dle ILAE (International League Against Epilepsy) rozdělována do dvou hlavních skupin v závislosti na velikosti postihnuté oblasti.

Parciální epileptické záchvaty

Parciální (fokální) epileptické záchvaty začínají v ohraničené oblasti mozku a jejich projev je dán oblastí epileptogenní zóny. Tento typ nejvíce postihuje dospělě

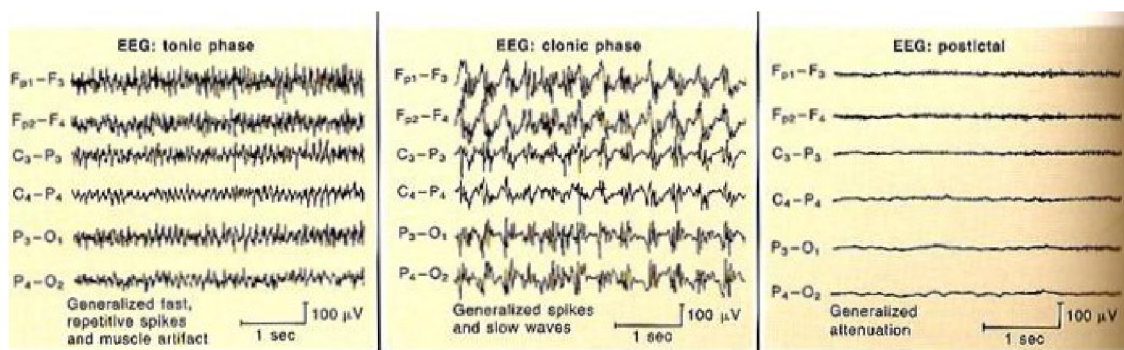
pacienty, přičemž se nejčastěji jedná o epilepsii v oblasti spánkového laloku (TLE – temporal lobe epilepsy). Příčinou parciálních záchvatů může být úraz hlavy, infekce mozku, mrtvička, nádor nebo kortikální dysplazie, tedy změny vzniklé před narozením abnormálním vývojem neuronů v mozkové kůře.

Dělení parciálních epileptických záchvatů dle poruchy vědomí pacienta

Parciální záchvaty se dále dělí do skupin podle toho, jestli je pacient během záchvatu při vědomí. První skupinou jsou záchvaty s elementární symptomatologií, které jsou motorické, vegetativní a senzitivní¹. Do druhé skupiny patří záchvaty s komplexní symptomatologií, tedy psychomotorické záchvaty² a záchvaty se sekundární generalizací, které obvykle přecházejí v tonicko-klonický záchvat [17].

Generalizované epileptické záchvaty

Bylo prokázáno, že vznik tohoto typu epilepsie je častěji ovlivněn genetickými faktory [26]. Záchvat se může projevat absencí³ s přítomností mydriázy a mohou jej doprovázet projevy myoklonické, klonické, tonické, tonicko-klonické, atonické [17] a akinetické [23]. Jelikož je při generalizovaném záchvatu postižena mozková kůra obou hemisfér, pacient při záchvatu tohoto typu ztrácí vědomí. Mezi generalizované epileptické záchvaty se řadí i parciální záchvaty, které během záchvatu postupně generalizují.



Obr. 2.1: Generalizovaný záchvat tonicko-klonický

Častým prekurzorem epileptického záchvatu je aura, která se objevuje, pokud je funkce epileptického ložiska stále výrazná a záchvat je z tohoto ložiska spouštěn generalizující se epileptickou aktivitou. Auru představuje klinický projev, například

¹senzitivní záchvaty – bez poruchy vědomí

²psychomotorické záchvaty – s poruchou vědomí

³absence – stavy zahledění

motorický (záškub), senzitivní (brnění, pocit doteků), sensorický (záblesky, pseudo-halucinace obličejů nebo hudby, citění pachů) nebo emoční (úzkost, strach, děs) [23].

Mezi **neklasifikované epileptické záchvaty** bývají nejčastěji zařazovány některé novorozenecké epilepsie.

Dělení epilepsie dle etiologie

Etiologie, tedy morfologická příčina epilepsie, je různá. Může vzniknout jako následek perinatálního traumatu, asfyxií⁴, postnatálním traumatu, zánětu, po cévní mozkové příhodě i jako následek metabolických či degenerativních chorob, jako je například Alzheimerova choroba [8].

Pokud se epileptické záchvaty objevují zdánlivě bez příčiny, řadíme tyto epilepsie mezi **epilepsie idiopatické** [8].

Kryptogenními záchvaty jsou takové záchvaty, u nichž nebyl diagnostikován epileptický proces, který záchvaty spouští (například epileptický fokus), nicméně jeho přítomnost je předpokládána [8].

Pokud epileptické záchvaty vzniknou jako následek nemoci, která představuje hrubou organickou poruchu mozku, nazýváme tento druh jako **symptomatické epilepsie**. Mezi nemoci, které mohou symptomatické epilepsie vyvolat, se řadí například meningoencefalitida, arteriovenózní malformace, absces či tumor mozku. Epileptické záchvaty vznikající jako následek těchto a podobných onemocnění se většinou po vyléčení nemoci již neobjevují [8].

2.2 Semiologie záchvatů

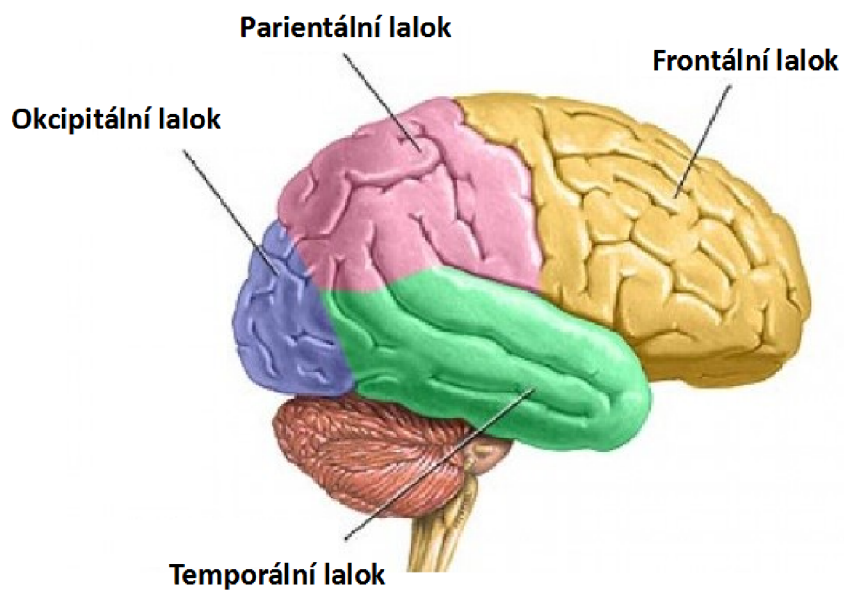
Epilepsie pacienta s epilepsií lokalizovanou ve **frontální oblasti** mozku se může projevovat neurovegetativní aurou⁵, verbálními projevy, gesturálními automatismy s emočním doprovodem (smích, pláč, autoagresivita) a sexuálními automatismy. Pacient má krátký, nebo žádný postiktální amentní stav a návrat vědomí je rychlý [17].

Epilepsie v **oblasti temporálního**, tedy spánkového laloku (TLE – temporal lobe epilepsy), je nejčastěji objevujícím se typem epilepsie u dospělého člověka. Epilepsie v **parientální oblasti** mozku se může projevovat brněním, mravenčením,

⁴asfyxie – nedostatek kyslíku plodu způsobující vážné dušení, častá příčina jeho úmrtí

⁵aura – smyslové vjemy vznikající v nervové soustavě pacienta, bezprostřední pocit před ztrátou vědomí

afazií⁶ a apraxií⁷ [17]. Pacient s epilepsií v **okcipitální oblasti** může mít jednoduché vizuální halucinace, například blikající body.



Obr. 2.2: Mozkové laloky, upraveno z [1]

⁶afázie – ztráta nebo porucha řeči

⁷apraxie – ztráta schopnosti vykonávat koordinované, účelné a naučené pohyby

3 DIAGNOSTIKA EPILEPSIE

3.1 Základní vyšetření

Neurologické testy

Testování se soustředí především na chování, pohybové schopnosti, mentální funkce pacienta a další oblasti, které mohou pomoci blíže stanovit druh epilepsie, kterou pacient trpí.

Krevní testy

Pro určení možného původu epilepsie jsou prováděny krevní testy na infekce a genetické faktory, jež mohou záchvaty způsobovat.

Neuropsychologické vyšetření

Neuropsychologické vyšetření je považováno za standardní pro pacienty, kteří plánují podstoupit chirurgické odstranění epileptogenní tkáně. Toto vyšetření rovněž poskytuje informace o vlivu lokalizace a lateralizace postižené tkáně na kognitivní schopnosti pacienta a také dokáže detailněji stanovit potřebné množství resekované tkáně [15]. Kognitivní procesy pacienta se zkoumají také po chirurgickém zákroku pro zhodnocení efektivity zákroku. Při úspěšném zákroku lze zastavit úpadek mentálních schopností způsobený jako následek chronické epilepsie [15].

3.2 Zobrazovací metody

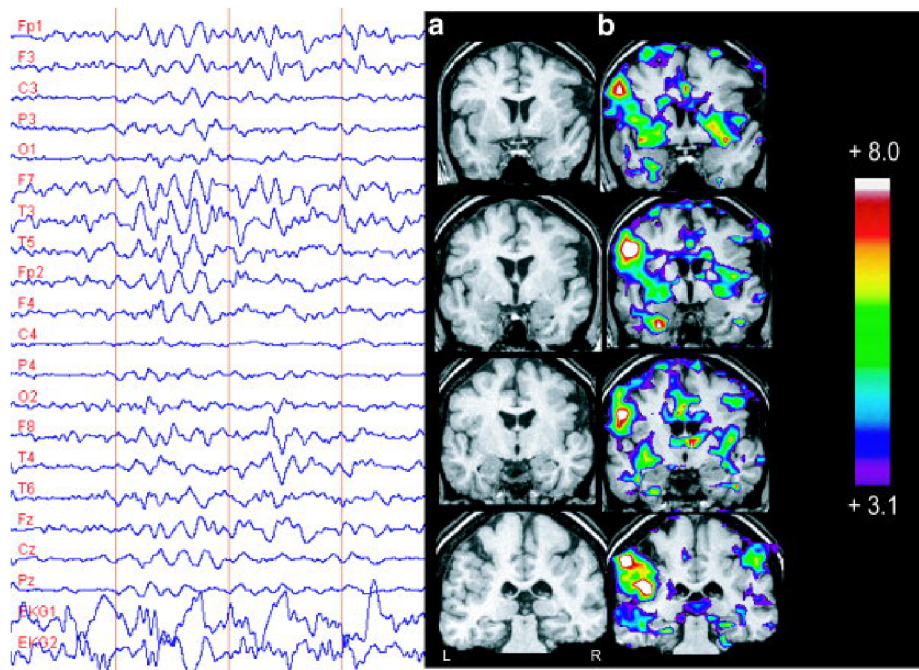
Funkční a strukturální zobrazovací metody jsou při vyšetřování pacientů s epilepsií nepostradatelnými. Pomáhají blíže lokalizovat oblast epileptické tkáně a pochopit patofyziologii, šíření a neurochemické korelace u pacientů s chronickou epilepsií [32].

Magnetická rezonance

Magnetická rezonance (MRI – magnetic resonance imaging) je jedna ze zobrazovacích metod používaných při diagnostice abnormalit ve struktuře mozku. Vzhledem ke své šetrnosti k pacientům a vysokému prostorovému rozlišení se jedná o velmi oblíbenou vyšetřovací metodu.

Funkční magnetická rezonance

Funkční magnetická rezonance (fMRI – functional magnetic resonance imaging) v kombinaci s elektroencefalografií odhaluje možnost vidět funkční změny, které se dějí během vzniku epileptiformních abnormalit, jež jsou viděny na EEG záznamu [14].



Obr. 3.1: Kombinace vyšetřovacích metod EEG a fMRI, anatomická struktura (a), funkční zobrazení (b) [14]

Výpočetní tomografie

Výpočetní tomografie (CT – computed tomography) je metoda založená na 3D rekonstrukci obrazu snímaného pomocí Roentgenova záření. CT dokáže odhalit některé abnormality ve struktuře mozku.

Jednofotonová emisní výpočetní tomografie

Přestože je tato metoda jednofotonové emisní výpočetní tomografie (SPECT – single-photon emission computed tomography) průtoku krve mozkiem během interiktální doby pouze středně citlivá, její citlivost se výrazně zvyšuje během iktální doby [32]. Proto je tato metoda velmi užitečná pro lokalizaci fokusu při porovnávání snímků z iktální, interiktální a postiktální doby. Tohoto může být využito při přesnějším umístování iEEG elektrod před plánovanou operací.

Pozitronová emisní tomografie

Metoda pozitronové emisní tomografie (PET – Positron emission tomography) používá malé množství radioaktivního prvku, konkrétně fluór-18-fluorodeoxyglukózy [5], kdy aplikované do krevního řečiště pacienta slouží jako tracer neuronální aktivity. To napomáhá ve vizualizaci aktivních oblastí mozku a detekci abnormalit. Ve snímcích interiktálního PET se zobrazí postižené oblasti mozku jako hypometabolické. Interiktální PET krevního řečiště mozku je dokonce citlivější než měření krevního průtoku při TLE [32]. Zároveň má PET oproti SPECT vyšší prostorové rozlišení a všestrannost, díky čemuž lze poskytnout snímky z různých aspektů mozkových funkcí [32].

3.3 Elektrofyziologické metody

Přesná lokalizace epicentra záchvatu je nejčastěji prováděna neinvazivními vyšetřovacími metodami EEG (elektroencefalografie), doplněná o zobrazovací metodu MRI. Pacient případně podstoupí invazivní vyšetření iEEG (intrakraniální elektroencefalografie), kdy jsou pacientovi implantovány elektrody pro mapování vzniku a šíření záchvatu [5].

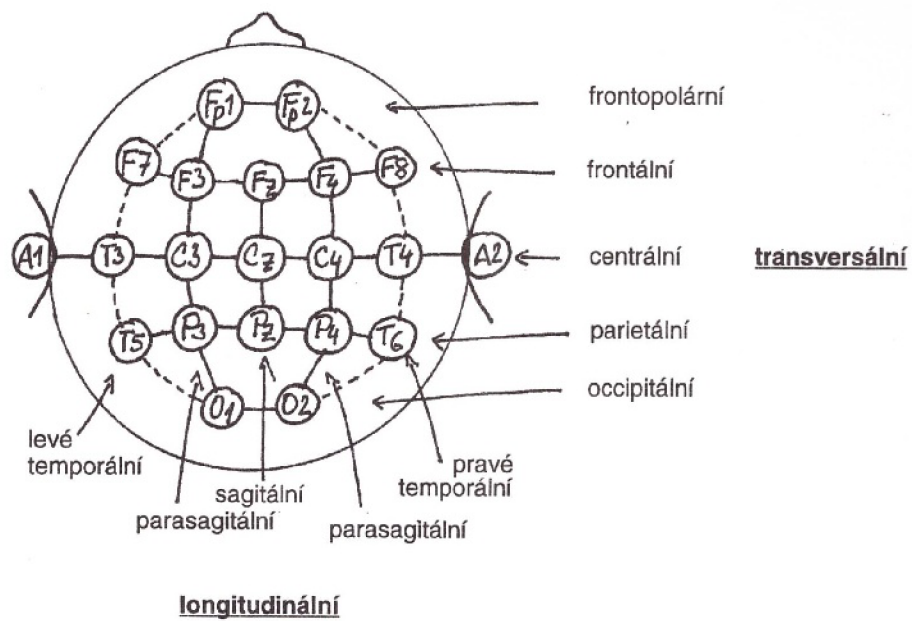
Skalповá elektroencefalografie

Elektroencefalografie je nejčastější používanou metodou při vyšetřování jakékoli změny v elektrické aktivitě mozku. Tyto změny se u pacienta s epilepsií na záznamu EEG projeví i pokud pacient během vyšetření epileptický záchvat nedostane. Při použití povrchových elektrod se jedná o neinvazivní vyšetření.

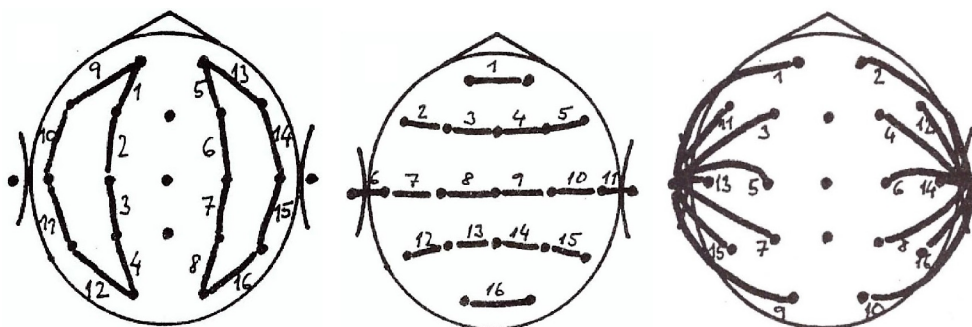
Zapojení elektroencefalografu

Převod elektrické aktivity z mozku do zesilovačů je zajištěn elektrodami, jejichž elektrická charakteristika je dána druhem použitého kovu a tekutého média. Elektrody v klidovém stavu vytvářejí elektrický potenciál a při průchodu proudu dochází k jejich polarizaci [23]. Elektrody jsou umísťovány pod masku z gumových proužků, nebo jsou použity elektrodové čepice, na nichž jsou umístěné speciální miskovité elektrody, skrze které je pro jejich lepší kontakt s pokožkou možná aplikace gelu.

Jako standardní EEG zapojení se používá bipolární longitudiální, bipolární transverzální a monopolární referenční. Výsledná EEG křivka je poté rozdílem potenciálů mezi dvěma elektrodami v závislosti na čase.



Obr. 3.2: Základní roviny pro EEG zapojení [23]



Obr. 3.3: Zapojení bipolární longitudinální (vlevo), bipolární transversální (uprostřed) a referenční (vpravo) [23]

Parametry pro nastavení při snímání EEG signálu

Aby nedošlo k aliasingu, tedy překryvu spekter, které by vedlo k nevratné ztrátě informace, musí být při zpracování signálu splněna podmínka Nyquistova teorému. Ve skutečnosti je však pro správnou interpretaci vysokofrekvenčních oscilací (více v další kapitole) nutné volit vzorkovací frekvenci mnohem vyšší. Proto bývá tato frekvence volena blízko horní hranice rozsahu vysokofrekvenčních oscilací, tedy okolo 300 Hz [21]. Při nahrávání záznamu z intrakraniální elektroencefalografie je vzorkovací frekvence nastavena až na hodnotu 32 kHz [5]

Intrakraniální elektroencefalografie

Výhodou při snímání záznamu pomocí intrakraniální elektroencefalografie (iEEG – intracranial electroencephalography) je snímání signálu elektrodou téměř přímo z místa jeho vzniku. Tento signál je tedy zatížen artefakty pouze minimálně. Tato metoda dokáže zachytit i ty potenciály, které jsou na skalpovém EEG nezachytitelné ať už z důvodu příliš velké vzdálenosti elektrody, kdy amplituda signálu klesá vůči rostoucí vzdálenosti s druhou odmocninou, tlumením lebeční kosti nebo příliš velké rychlosti potenciálu [37].

Nevýhodou při snímání intrakraniálního EEG záznamu je vysoká invazivnost a limitovaný počet možných zaváděných podkožních jehlových elektrod [23]. Před tímto zákrokem je pacient vyšetřen pomocí zobrazovacích metod a EEG. Následně je provedena kraniotomie¹, kdy jsou pacientovi implantovány hloubkové jehlové elektrody. Pro vyšetření může být také použito stripových či gridových elektrod [37].

Pro zhodnocení a potvrzení výsledků nezávislých na diagnostických zobrazovacích metodách se nejčastěji používají hloubkové elektrody, jejichž umístování je poměrně snadné a lze určit velmi detailně ohraničení epileptogenní zóny i cesty šíření záchvatového výboje [37]. Toto vyšetření se v případě plánované resekcce epileptogenních zón mozkové tkáně provádí na operačních sálech u pacientů s průkaznou formou farmakorezistentní epilepsie. Snahou je docílit co nejpodrobnějšího zmapování epileptogenní zóny, předem určit návrh chirurgického řešení a stanovit pravděpodobnost úspěchu zákroku a samotnou rizikovost zákroku.

Další indikací iEEG může být diferenciální diagnostika, kdy je určováno, zda pacient trpí frontálními epilepsiemi, nebo neepileptickými psychogenními záchvaty [37]. U obou těchto onemocnění bývají signály ze skalpového EEG zastíněny mohutnými artefakty. Metody iEEG se také využívá pro účely monitorování na jednotkách intenzivní péče.

Stereoelektroencefalografie

Stereoelektroencefalografie (SEEG) je elektroencefalografický záznam nahrávaný u pacientů, jimž byly implantovány hloubkové elektrody. Těmito pacienty bývají většinou takoví, jejichž záchvaty se nedají potlačit léky a u nichž je pro odstranění epileptických záchvatů možná operace.

Typy elektrod používané v prechirurgické epileptologické diagnostice

Základní elektrofyziologickou metodou prechirurgického neinvazivního vyšetřování je nahrání záznamu za použití **skalpových elektrod**. Vyšetření může být provedeno

¹kraniotomie – chirurgické otevření lebky

s vyšším počtem elektrod, případně při spánkovém záznamu, spánkové deprivaci či zkoumání následků při snížení dávky léků proti epilepsii [37].

Při použití **elektrod semiinvazivních** je nejlepší možností jejich kombinace se skalpovými nebo kortikografickými elektrodami. Tato kombinace předejde riziku falešné lokalizace začátku záchvatu v mezotemporálních strukturách, kam se tento záchvat může šířit [37]. Nevýhodou použití těchto elektrod je bolestivost jejich zavádění a možnost poranění cévních struktur (subarachnoidální krvácení), což vede ke změně vysílaného signálu.

Peg elektrody tvoří přechod mezi semiinvazivními a invazivními elektrodami. Připevňují se do trepanačního návrtnu a používají se jako referenční elektrody nejčastěji v dětské epileptologii, kdy jsou součástí invazivního vyšetření [37].

Mezi elektrody pro invazivní vyšetřovací metody patří elektrody epidurální, subduralní kortikografické stripové, subduralní kortikografické gridové a hloubkové [37]. **Elektrody subdurální kortikografické** jsou tvořeny diskovými elektrodami o velikosti 2 až 5 mm a vzdáleností středů 1 cm. Nejčastěji jsou tvořeny z neparamagnetických slitin, zlata nebo platiny. Mohou být vytvořeny ve formě stripů a gridů. Stripy jsou tvořeny jednou řadou obvykle čtyř až osmi elektrod. Výhodou **stripových elektrod** je jejich poměrně snadné zavádění a možnost pokrytí větší oblasti mozkové kůry. Mohou být zavedeny i do interhemisferální oblasti [37]. **Gridové elektrody** mají čtvercovité nebo obdélníkové uspořádání obvykle 12 až 64 elektrod. Jedná se o elektrody vhodné k extraoperační elektrostimulaci, pomocí níž lze zjistit funkční oblasti tkáně, které by měly být při chirurgickém zásahu zachovány. Nevýhodou při použití subdurálních kortikografických elektrod je vysychání místa kontaktu elektrody s mozkovou tkání a tedy zvýšení množství šumu v signálu.

Použití subdurálních elektrod stripových i gridových zahrnuje nižší riziko, než použití elektrod hloubkových.

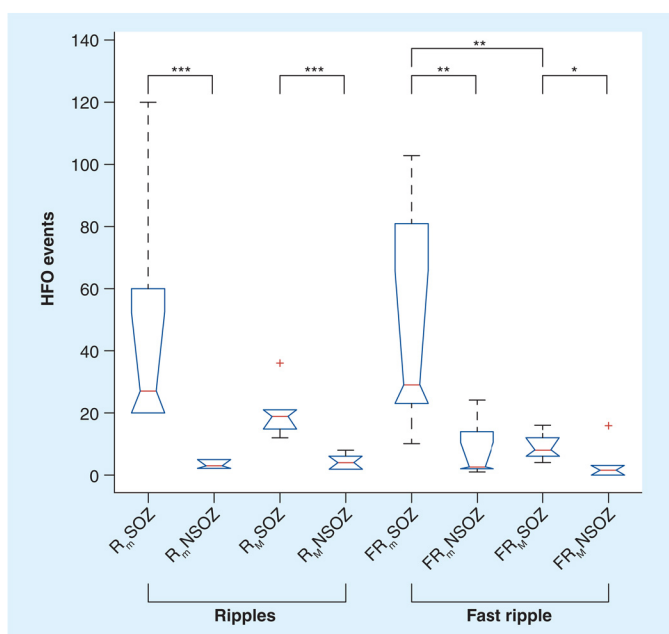
Hloubkové elektrody jsou používány v případě vyšetřování hluboko uložených struktur, například amygdaly nebo cingula v limbickém systému, které jsou častou oblastí pro vznik epilepsie s farmakorezistencí [37]. Největší riziko při implantaci hloubkových elektrod zahrnuje komplikace hemoragické, které se vyskytují u 2 % pacientů [5] a zánětlivé.

Vliv typu použitých elektrod na signál detekovaný elektroencefalografickou metodou

Spektrum HFO signálů je silně závislé na umístění elektrod, tedy jejich vzdálenosti od epileptogenní tkáně, dále na typu a velikosti elektrody. Podle velikosti můžeme elektrody dělit na makroelektrody a mikroelektrody. Makroelektroda je elektroda o velikosti přibližně 10 mm² schopná snímat signály z množství zhruba 1000 neuronů.

Naopak poloměr mikroelektrody činí pouze přibližně 40 μm a podle umístění snímá signály s přesností 10 až 100 neuronů [5].

Při volbě **makroelektrody** dochází v oblasti jejího zavedení k neuronálnímu poškození, což zapříčiňuje snížení rozlišitelnosti spiků při jejich analýze. Zatímco počet HFO snímaných z makroelektrod v oblasti epileptogenního ložiska (SOZ – seizure onset zone) je nižší, při použití elektrody typu **mikrovlákná** (microwire) je na EEG zaznamenán mnohem větší počet výskytů HFO typu ripples i fast ripples [21].



Obr. 3.4: Četnost snímaných HFO při použití elektrody typu makroelektrody a mikrovlákná [40]

V řadě indikací je pacient vyšetřen zároveň intrakraniálními i skalpovými či kortikografickými elektrodami. Tato metoda má však velkou nevýhodu v poměrně výrazném zvýšení rizika intrakraniální infekce [37].

4 FYZIOLOGICKÉ BIOMARKERY EPILEPSIE

Pro diagnostiku epilepsie z EEG a iEEG záznamů jsou jako fyziologické biomarkery používány především spiky a vysokofrekvenční oscilace. Ačkoli jsou oba typy oscilací vysoce specifické pro epileptogenní tkáň, v diagnóze se pro možnost pozorování snížení četnosti výskytu po podání léků proti epilepsii používá více vysokofrekvenčních oscilací. Místa s výskytem spiků se označují jako oblasti výskytu epileptiformních abnormit. Tyto oblasti bývají rozsáhlejší než oblasti, v nichž se vyskytují vysokofrekvenční oscilace.

4.1 Spiky

Spiky, tedy ostré vlny, se na záznamu vyskytují v intervalu mezi dvěma záchvaty a jejich četnost po proběhlém epileptickém záchvatu roste. Tyto vlny, ačkoli jsou pro mozek postižený epilepsií velice specifické a jsou snadno zachytitelné i během krátkého snímání (epilepsy monitoring), nejsou ovlivněny léčbou medikamenty. Přestože tedy při podání medikamentů klesne četnost záchvatů, četnost výskytů spiků zůstává stále stejná. Přítomnost spiků byla také dlouho považována za nejednoznačný indikátor účinnosti operace a nespolehlivý indikátor pro možnost postupného vysazování léků proti epilepsii [39] [13] [12] [31].

Stejně jako vysokofrekvenční oscilace se spiky vyskytují častěji během hlubokého spánku, kdy mají mozkové vlny nižší frekvenci než během REM fáze či bdění. Pokud se však spiky nebo vysokofrekvenční oscilace objeví během spánku, znamená to blížící se epileptický záchvat.

4.2 Vysokofrekvenční oscilace

Dalším identifikátorem přítomnosti epileptogenní tkáně v mozku jsou **vysokofrekvenční oscilace** (HFOs – high frequency oscillations), tedy vlny o frekvenci v rozmezí 65–600 Hz [6], jejichž výskyt je při podání léků proti epilepsii na rozdíl od spiků utlumen.

Vysokofrekvenční oscilace jsou elektrofyziologické signály generované sumací proudu z více neuronů v malém objemu nervové tkáně. Tyto oscilace byly poprvé popsány z iEEG záznamů pacientů, kteří podstoupili chirurgický zákrok pro odstranění epileptogenní tkáně [39]. Při prvních měřeních byla přítomnost HFOs pozorována u pacientů s epilepsií v oblasti spánkového laloku. Ze záznamu iEEG bylo zjištěno, že se tyto vysokofrekvenční oscilace o nízké amplitudě objevují v době těsně

před počátkem ložiskového epileptického záchvatu. Tyto poznatky později ukázaly, že nízkoamplitudové HFOs předchází parciálním epileptickým záchvatům vznikajícím v oblasti hipokampu a mozkové kůře [39]. Proto mají vysokofrekvenční oscilace jako elektrofyziologický biomarker velký potenciál pro zlepšení mapování epicentra epileptického záchvatu [6].

Druhy vysokofrekvenčních oscilací

Mezi vysokofrekvenční oscilace se řadí gama vlny, ripples a fast ripples. Frekvenční rozsah vysokofrekvenčních oscilací se u každého jedince mírně liší. Z tohoto důvodu může být rozsah z různých zdrojů uváděn odlišně.

Gamma vlny

Gamma vlny jsou vlny o frekvenčním rozsahu od 40 do 100 Hz a doba jejich trvání se obvykle pohybuje v rozmezí od 10 do 40 ms [27]. Nesou důležitý podíl při procesu zpracování informací vnímaných našimi smysly a rovněž na vzájemném přenosu informací mezi neurony. Bylo zjištěno, že gama vlny jsou také přítomny během rychlých nízkonapěťových signálů vycházejících z mozkové kůry (LVFA – low voltage fast neocortical activity) při REM spánku a procesu probouzení se [36].

Ripples

Tyto oscilace, jejichž frekvenční rozsah je v rozmezí od 80 do 200 Hz, byly poprvé objeveny u volně chovaných potkanů a jejich funkce byla spojována s pamětí.

Studie prokázaly, že fyziologické ripples vznikají sumací inhibičních postsynaptických potenciálů (IPSP – inhibitory postsynaptic potential) z rytmického vybíjení neuronů regulujících aktivaci pyramidových buněk [33] a odráží synchronní aktivaci maximálně 20 % pyramidových buněk naráz [22].

U zdravých jedinců výskyt těchto vln trvá méně než 100 ms [21]. Mnoho studií u zvířat i lidí prokázalo, že výskyt fyziologických ripplů s původem v hipokampu je spjat s procesem paměťové konsolidace [11]. Spontánní fyziologické ripples byly u člověka nedávno popsány v oblasti zrakového centra mozkové kůry [24].

Fast ripples

V roce 1999 byly A. Braginem u skupiny potkanů s epilepsií popsány ze záznamů iEEG fast ripples (FR) s rozsahem 250 do 500 Hz, přičemž tyto oscilace u kontrolní skupiny potkanů nebyly pozorovány vůbec. Tyto a další poznatky vedly k prvnímu detailnímu zkoumání těchto oscilací také u lidí. [39]

U člověka byly FR podobně jako u potkanů viděny taktéž, a to se vznikem v oblasti hipokampu u pacientů s epilepsií ve spánkovém laloku [39].

Aktivita epileptiformních a tedy patologických oscilací v intervalu mezi epileptickými záchvaty (IIEA – interictal epileptiform activity) je u 50 % pacientů s formou epilepsie, u níž se IIEA objevuje, zaznamenána již při prvním záznamu EEG, u 84 % při druhém a 92 % při třetím záznamu [29].

FR u patologických vysokofrekvenčních oscilací reprezentuje na EEG záznamu superperpozici napětí z potenciálového pole mnoha spiků, jež vznikly z abnormálně synchronizovaných spontánních aktivací shluků neuronů. Každý FR tedy reprezentuje potenciálové pole populace spiků.

Jedná se o oscilace, které jsou vysoce specifické pro oblasti epileptiformních ložisek (SOZ – seizure onset zone) [38].

Rozlišení patologických a fyziologických vysokofrekvenčních oscilací

Při analýze HFOs snímaných mimo dobu před vypuknutím záchvatu dochází ke snadné zaměnitelnosti fyziologických a patologických, tedy epileptiformních oscilací. Přestože FR u patologických vysokofrekvenčních oscilací (pHFO) mívají frekvenci v rozmezí od 250 do 800 Hz, některé ripples u patologických HFO mohou obsahovat již frekvenční složky převážně v rozsahu mezi 100 a 200 Hz a mohou tedy být mylně považovány za fyziologické.

5 DETEKCE VYSOKOFREKVENČNÍCH OSCILACÍ

Ačkoli zatím nejsou známy studie, které by potvrdily, že jsou HFO spolehlivým prekurzorem epileptického záchvatu, bylo zjištěno, že při resekci všech ložisek mozkové tkáně, v níž HFO vznikají, dochází u jedince k úspěšnému odstranění epileptických záchvatů. [39] Při odstranění pouze části patologických ložisek však záchvaty, ať už je jejich četnost nižší, přetrvávají.

5.1 Metody detekce vysokofrekvenčních oscilací

Posouzení neurologem

Detekce HFO je kvůli jejich rozmanitosti velmi složitá. První metodou pro jejich správné klasifikování je posouzení EEG záznamu neurologem, její nevýhoda je však v nárocích na omezení množství zpracovávaných dat.

Semiautomatická detekce

Vhodnější metodou pro zpracování většího množství dat se proto jeví automatická detekce, která je doplněná o posouzení neurologem, který o správnosti detekce rozhodne (true positive). Pro tento způsob detekce je optimálním řešením nastavení vyšší citlivosti detekce, tedy snížení prahu a případné manuální odstranění falešně pozitivních detekcí neurologem [21].

Plně automatizovaná detekce

Plně automatizovaná detekce požaduje vysokou specifitu a senzitivitu detektorů. Data pro zpracování při plně automatizované detekci jsou předzpracována pásmovou propustí, jež omezí rozsah frekvencí vyskytujících se v signálu a odstraní artefakty. Následně je pro samotnou detekci nutné stanovit práh rozhodující o zařazení úseku signálu mezi HFO. Ten je obvykle stanovován na hodnotu průměru, ke kterému je přičtena hodnota pětinásobku směrodatné odchylky celého signálu [21].

Nedostatkem při plně automatizované detekci je například skutečnost, že HFO mívají nízkou amplitudu (v řádech stovek mikrovoltů) a tedy bývají často zastíněny jinou mozkovou aktivitou o vyšší amplitudě. Dalším problémem je poté jejich frekvenční rozsah, tedy od 80 do 500 Hz, který poukazuje na jejich variabilitu. Správnost jejich detekce je proto výrazně ovlivněna nastavením filtru pásmové propusti a také velikostí zarušení signálu vlivem potenciálového pole v okolí snímací elektrody. Pro filtraci signálu k účelům detekce HFO se v neurologii standardně

používají filtry úzkopásmové propusti o mezních frekvencích 1 a 70 Hz, jež výrazně potlačí vysokofrekvenční složky [21].

Požadavky na detektor

Detektor by měl vykazovat co nejvyšší senzitivitu, specificitu a možnost použití neomezeného množství tresholdů, které se adaptují podle aktivity v jednotlivých oblastech tkáně. Důležitý je také z důvodu možnosti použití na běžných počítačích co nejkratší čas potřebný pro zpracování signálu a tedy nízká náročnost na procesní paměť. Měl by také být volně dostupný pro použití ve všech centrech pro výzkum a diagnostiku epilepsie [5].

Detektory vysokofrekvenčních oscilací

Stávající známé detektory používají k analýze signálů nejčastěji amplitudu, délku trvání a frekvenci oscilace. Některé algoritmy využívají ke stanovení amplitudy výpočtu kvadratického průměru pomocí posuvného okna nebo Hilbertovy transformace. Amplituda signálu však může být snadno zakryta signály o vyšších amplitudách nebo šumem [5]. Většina detektorů proto provádí výpočet energie signálu.

Detektory se liší například v předzpracování signálu, tedy použití různých filtrů, proto má každý algoritmus pro stanovení HFO typu stanoven jiný práh. Nejčastěji detektory využívají výpočtu kvadratického průměru úseku o určité době trvání, výpočtu energie pomocí Teagerova operátoru, vlnkovou transformaci, rychlou Fourierovu transformaci, Hilbertovu transformaci a výpočtu výkonu ve spektrální oblasti nebo kombinace těchto metod [5].

5.2 Algoritmy pro detekci vysokofrekvenčních oscilací používané ve FNUSA

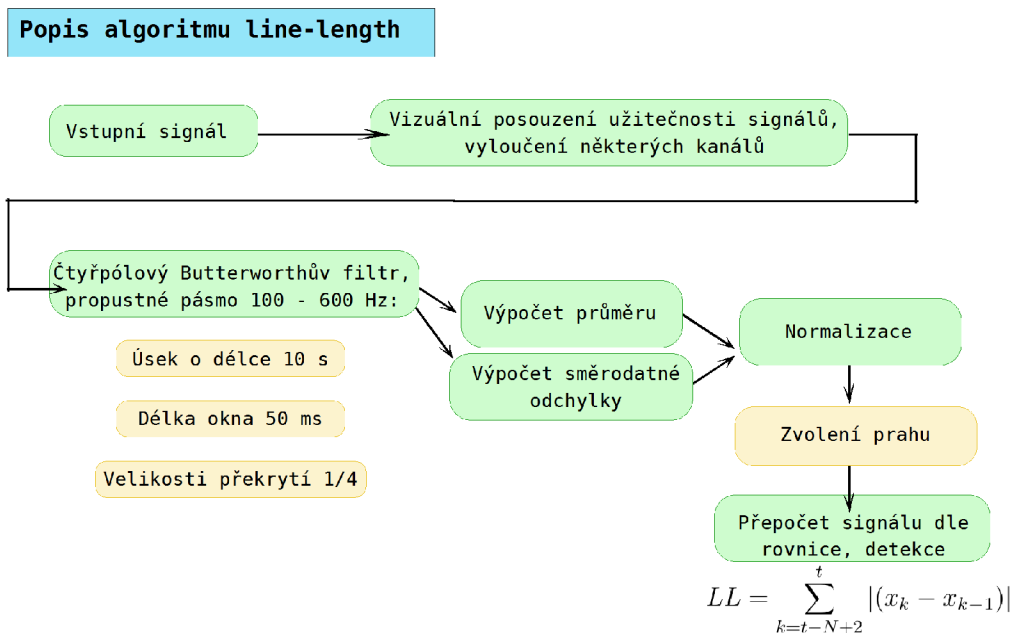
Metody pro detekci HFO před dalším zpracováním signálu vychází z použití různých frekvenčních filtrů a nastavených prahů pro rozpoznání výskytu vysokofrekvenční oscilace. Samotný algoritmus poté vypočítá energii signálu v daném čase. Normalizace dat v kanálech, které jsou lokalizovány v elektricky vysoce aktivní oblasti mozku (SOZ), může vést ke snížení citlivosti detekce. Naopak v oblastech s nízkým výskytem SOZ, například v oblasti bílé hmoty, způsobí normalizace dat označení některých SOZ a IZ jako falešně pozitivních úseků a tím sníží specificitu algoritmu [5]. Možným řešením nedostatku při tomto způsobu normalizace dat je výpočet středové linie

signálu a přizpůsobení tresholdu jednotlivým oblastem mozku dle velikosti jejich aktivity. Přílišným snížením tresholdu sice roste senzitivita detektoru, ale zároveň klesá jeho specificita.

Detekce pomocí algoritmu line-length

Tento algoritmus, také známý jako algoritmus založený na výpočtu délky čáry, slouží ke zpětnému zhodnocení dlouhých iEEG záznamů [5]. Hlavní výhodou tohoto algoritmu je, že jeho výpočet zahrnuje zároveň změny ve výšce amplitudy signálu i změny frekvenční. Do části předzpracování patří vizuální posouzení užitečnosti signálů snímaných z jednotlivých kanálů a případné vyloučení některých (například zašuměných) kanálů ze zpracovávaných dat [5]. Kanály jsou zpracovávány Butterworthovým filtrem o šířce propustného pásma od 100 do 600 Hz. Pro tento filtr je zvolena délka zpracovávaného úseku (10 s), délka okna (50 ms) a velikost překrytí pro statistické zhodnocení signálu, kde je vypočítána střední a směrodatná odchylka. Z těchto hodnot je určena velikost prahu pro detekci [5]. Signál je následovně přepočítán podle rovnice:

$$LL = \sum_{k=t-N+2}^t |(x_k - x_{k-1})| \quad (5.1)$$



Obr. 5.1: Blokové schéma algoritmu line-length

Výhodou při použití tohoto algoritmu je rychlost jeho výpočtu a tedy vhodnost k použití pro velké množství dat. **Nevýhodou** je, že tento algoritmus neošetřuje Gibbsův fenomén¹ [5]. Zároveň, pokud je poměr signálu k šumu (SNR) příliš vysoký, HFO signály mohou být v detekovaném signálu potlačeny. Z těchto důvodů je tento algoritmus nejlépe uplatnitelný na málo zašumělé signály o frekvenci nad 500 Hz, kde je nižší pravděpodobnost ovlivnění detekce Gibbsonovým fenoménem.

Algoritmus založený na výpočtu frekvenční homogenity a amplitudové obálky

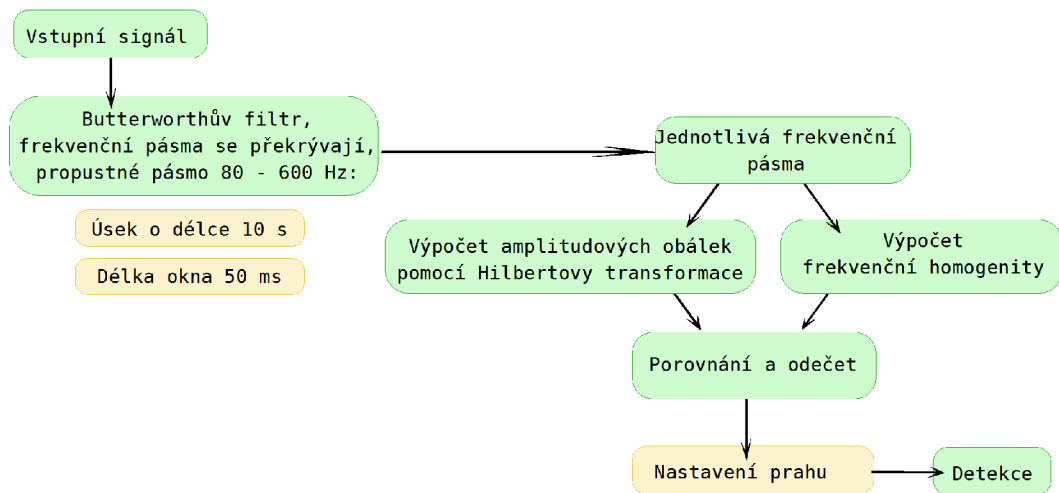
Tento algoritmus účinně potlačuje množství úseků vyhodnocených vlivem Gibbsova fenoménu jako falešně pozitivních a tedy zvyšuje specifitu detekce [5]. Signál je předzpracováván jednotlivými Butterworthovými filtry, jejichž rozsah se překrývá a pokrývá postupně celou šířku frekvenčního rozsahu 80–600 Hz. Každé frekvenční pásmo, pro něž je pomocí Hilbertovy transformace vypočtena amplitudová obálka [5], je dále zpracováno zvlášť podle vzorce níže.

$$F(t) = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{f(x)}{t-x} dx \quad (5.2)$$

Dále je vypočtena míra frekvenční homogenity, která slouží k eliminaci falešně pozitivních detekcí vyhodnocených na základě jejich vysoké amplitudy, kterou vytváří Gibbsonův fenomén [5]. Poté jsou porovnány normalizovaný signál amplitudové obálky se signálem vypočteným pomocí míry frekvenční homogenity a v případě, že jsou v okamžitém čase opačné, je výsledný signál v tomto místě roven nule. Pro ošetření nestacionárních dějů EEG signálu jsou oba signály normalizovány Poissonovým rozdělením [5].

¹Gibbsův fenomén – překmity vznikající při strmém přechodu signálu

Popis algoritmu založeného na výpočtu frekvenční homogenity



Obr. 5.2: Blokové schéma algoritmu založeném na výpočtu frekvenční homogenity a amplitudové obálky

Hlavní **výhodou** tohoto algoritmu je zvýšení specifity detekce potlačením Gibbsonova fenoménu vznikajícím filtrací spiků. Tento algoritmus může být použit pro detekci v reálném čase [5]. Mezi **nevýhody** zpracování signálu touto metodou patří pevné počáteční nastavení prahu pro detekci a nižší rychlost zpracování oproti line-length algoritmu.

Detekční algoritmus založený na výpočtu Hilbertovy transformace

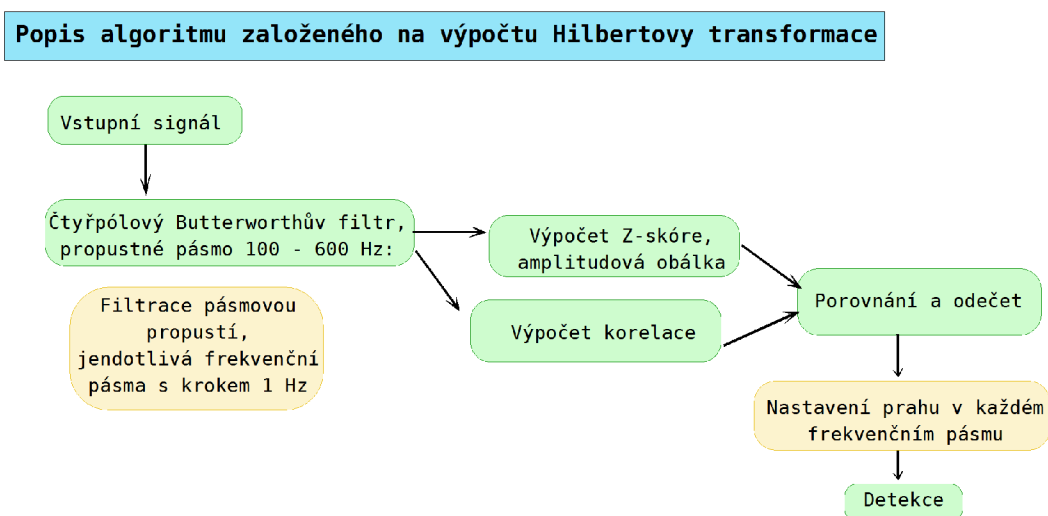
Tento algoritmus byl vymyšlen pro detekci fyziologických HFO, které se vyskytují během kognitivních a paměťových úloh, pro rozšíření znalostí o patologických HFO a zjištění odlišností ve výskytu fyziologických a patologických HFO [5]. Hilbertův detekční algoritmus využívá sérii Butterworthových filtrů s krokem 1 Hz. Následně je vypočítáno Z-skóre pro každý signál a výsledek je zobrazen v grafu časově-frekvenční analýzy. Jelikož algoritmus pro výpočet nepoužívá posuvného okna, odpovídá každý vzorek přesně vzorku nezpracovaného signálu [5]. Pro předejití zkreslení signálu vlivem Gibbsonova fenoménu je počítána korelace mezi signálem $x(n)$ zpracovaným pásmovou propustí a signálem po projití dolní propustí, označeným jako $h(n)$, se stejnou horní mezní frekvencí:

$$\text{corr}(x[n]h[n]) = \sum_{k=0}^{\infty} h[k]x[n+k] \quad (5.3)$$

Pro urychlení výpočtů je počítána konvoluce násobením spekter ve frekvenční oblasti podle následující rovnice, kde $f(x)$ a $f(y)$ jsou funkce v časové oblasti a $F(x)$ a $F(y)$ vzorky spekter ve frekvenční oblasti:

$$f(x) * f(y) = F(x)F(y) \quad (5.4)$$

Poté je vypočten skalární součin korelovaného signálu a amplitudové obálky, čímž je do detekce zahrnuta amplitudová i frekvenční složka HFO signálu a dále je stanoven detekční práh [5].



Obr. 5.3: Blokové schéma algoritmu založeném na výpočtu Hilbertovy transformace

Při použití tohoto typu detekčního algoritmu je **výhodou** jeho vysoká senzitivita a možnost hlubší analýzy jednotlivých detekovaných HFO. **Nevýhodou** tohoto algoritmu je dlouhá doba zpracování a nízká specifita detekce [5].

6 KONEKTIVITA

Neurony spolu interagují skrze aferentní a eferentní vlákna tak, aby umožnily vykonání senzomotorické či kognitivní úlohy [16]. Interakce jsou tvořeny rychlými změnami elektrických potenciálů na buněčných membránách [18].

Pro zobrazování funkčního spojení neuronů mezi oblastmi mozku se používá pozitronová emisní tomografie, funkční magnetická rezonance, magnetoencefalografie a elektroencefalografie.

6.1 Dělení mozkové konektivity

Anatomická konektivita

Anatomická síť je tvořena axonálním spojením neuronů, tedy jejich vzájemným propojením, které může být tvořeno jak elektrickou synapsí, kdy je impuls přenášen po dráze axonu, tak chemickou synapsí, tedy z neurotransmiteru na receptor. Síť strukturálního propojení je tvořena lokálními neuronálními mikroobvody, tedy shluky vzájemně propojených neuronů, a spojeními mezi jednotlivými oblastmi mozku. Tato morfologická spojení zprostředkovaná dendrity jsou v krátkém časovém intervalu statická, avšak v delším časovém horizontu se vlivem mechanismu učení, plasticity a vývoje mozku mohou postupně formovat.

Funkční konektivita

Funkčním spojením mezi dvěma neurony je takové spojení, kdy na základě aktivity jednoho neuronu můžeme predikovat aktivitu neuronu druhého. Síť funkční konektivity je tvořena statisticky zhodnocenou korelací mezi impulsy neuronů vycházejícími z různých oblastí mozku s ohledem na čas (regional time series). Neurony, které jsou propojeny funkčně, jsou propojeny i anatomicky. Zároveň platí, že ne všechny neurony propojené strukturálně mají i funkční spojení. Funkční spojení se však na formování anatomické struktury neurální sítě může podílet. Zatímco strukturální síť neuronů je tvořena kombinací pravidelných i nepravidelných útvarů, studia funkční konektivity dokázala fraktální organizaci sítě. Funkční vlastnosti neuronu jsou určeny jeho anatomickou strukturou, rozvětvením dendritů a aktivitou jeho synapsí.

Studium konektivity epileptického ložiska a jeho nejbližšího okolí

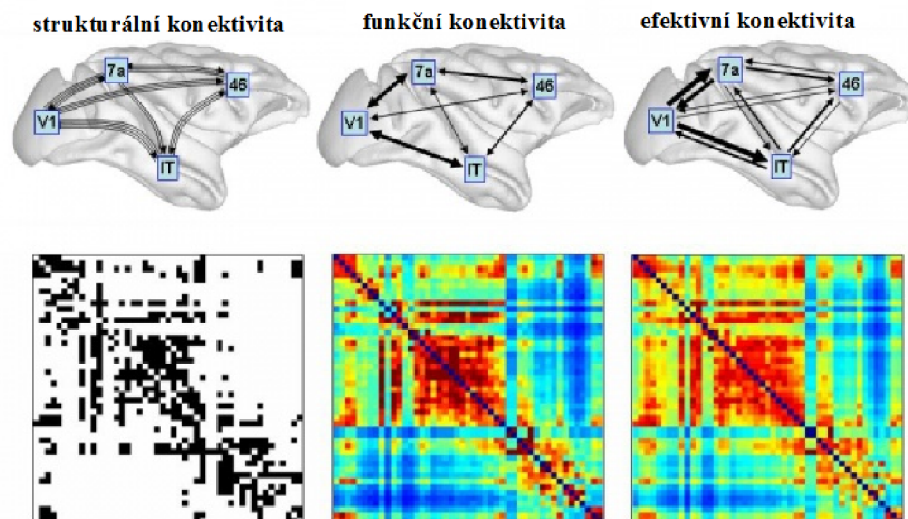
K výzkumným studiím funkční konektivity, které zkoumají synchronicitu elektrofyziologických signálů v malém objemu nervové tkáně, bývá často použito skalpových

EEG záznamů v kombinaci s iEEG záznamy z oblasti středního temporálního laloku¹ nahrávaných během spánku. Právě během hlubokého spánku totiž dochází ke zvýšení výskytu patologických abnormalit [19].

Bylo zjištěno, že je funkční konektivita mezi oblastmi epileptogenních ložisek a okolní mozkové tkáně ve středním temporálním laloku snížena [19]. Tato skutečnost svědčí o tom, že oblast epileptogenního ložiska je při parciální epilepsii s lokalizací v neokortexu funkčně oddělena od okolní mozkové tkáně [19].

Efektivní konektivita

Efektivní konektivita reflektuje vzájemný vliv mezi přenosy jednotlivých neuronů nebo shluky neuronů. Je tedy závislá na čase a je definována jako jednoduchý mikroobvod, jehož vlastnosti jsou velmi podobné vlastnostem mikroobvodu neuronů spojených synapsí.



Obr. 6.1: Strukturální, funkční a efektivní konektivita, upraveno z [34]

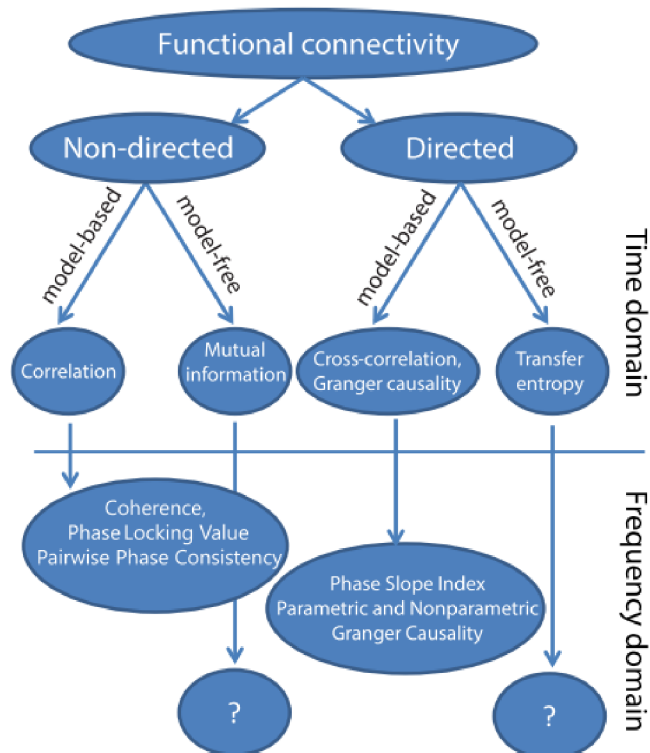
6.2 Metody pro analýzu funkční konektivity

Dynamická propojení neuronů se dají posuzovat více způsoby. Jedním ze způsobů je studium funkční konektivity, která může být posuzována pomocí korelační analýzy, koherenční analýzy, fázové synchronizace, indexu fáze a sklonu (PSI – phase-slope index) a Grangerovy kauzality [4]. Pro studium konektivity mohou být použity jak záznamy z neinvazivního skalpového EEG tak i z invazivního iEEG.

¹střední temporální lalok – centrum dlouhodobé paměti, zejména pro fakta a události

Vyhodnocení i správná interpretace dat získaných při analýze konektivity je náročná, o čemž svědčí i vysoký počet existujících metod pro zpracování těchto signálů, přičemž každá z nich má své výhody i nevýhody.

Způsob analýzy funkční konektivity se rozděluje podle toho, jestli se snaží zachytit závislost dvou signálů, aniž by hodnotil směr jejich šíření (non-directed metrics), nebo zda tento faktor do analýzy zahrnuje (directed measures) [4]. Dále se dá způsob analýzy rozdělit na analýzu založenou na modelech (model-based) a na metodu model-free [4].



Obr. 6.2: Rozdělení často používaných metod pro analýzu funkční konektivity [4], překlad: functional connectivity – funkční konektivita, non-directed – nesměrové, directed – směrové, model-based – založené na modelu, model-free – nemodelové, correlation – korelace, mutual information – společná informace, cross-correlation – křížová korelace, Granger causality – Grangerova kauzalita, transfer entropy – přenosová entropie, coherence – koherence, PhaseLocking Value – fázová synchronizace, PhaseSlopeIndex – index fáze a sklonu, parametric and non-parametric Granger causality – parametrické a neparametrické metody Grangerovy kauzality

Faktory, které negativně ovlivňují správnost interpretace, jsou vysoký poměr signálu a šumu, limitovaná vzorkovací frekvence a vliv šíření elektromagnetického pole [4].

Korelační analýza

Signál je pomocí osmi Butterworthových filtrů roztržiděn do jednotlivých frekvenčních pásem pro delta, theta, alpha, beta, pomalé a rychlé gamma vlny, ripply a fast ripply.

Pro analýzu synchronicity je v závislosti na analyzovaném signálu zvoleno posuvného okna o době trvání od 500 ms do 8 s, a to s překrytím 10 %. Pro analýzu delta vln (1–4 Hz) je voleno okno o době 8 s, pro theta (4–8 Hz) 3 s, pro alfa (8–12 Hz) 2 s, pro beta (12–20 Hz) 1 s a pro vlny gamma a vlny o vyšších frekvencích 500 ms [19]. Volba špatné délky posuvného okna by mohla zapříčinit ztrátu dynamiky signálu, nebo naopak korelaci příliš krátkých úseků vzhledem k nízké frekvenci [19]. Pro každý úsek v posuvném okně je vypočítán Pearsonův korelační koeficient mezi dvěma sousedními kanály. Zároveň je při tomto zpracování z úseků počítán **medián a střední odchylka** hodnot korelací.

Relativní entropie

Entropie je vypočtena vždy z časových úseků dvou kanálů, přičemž pro tuto dvojici kanálů bere vždy tu hodnotu, která má relativní entropii vyšší. Velikost entropie ukazuje na složitost a časovou variabilitu počítaného signálu. Vezmeme-li například signál s téměř sinusovým průběhem, bude mít hodnotu entropie nízkou.

Hodnotou relativní entropie lze na základě Markovových procesů pro určení informačního přenosu mezi systémy 6.1 určit odhad podmíněné pravděpodobnosti mezi dvěma procesy [18].

$$T_{Y \rightarrow X} = \sum_i p(x_{i+1}, x_i, y_i) \log\left(\frac{p(x_{t+1} | x_i, y_i)}{p(x_{t+1} | x_t)}\right), \quad (6.1)$$

kde t je čas a $p(x|y)$ podmíněná pravděpodobnost jevu X za předpokladu, že nastal jev Y [18].

Úskalí této metody spočívá ve vysoké hodnotě entropie pro krajní elektrody, které mohou být zarušeny šumem, dá se však eliminovat vyřazením těchto kanálů z výpočtů.

Určení patologie oblasti pro analýzu konektivity

Pomocí jehlových hloubkových elektrod může být zkoumána synchronicita a konektivita mezi dvěma sousedními kontakty, přičemž podle oblasti, v nichž se sousední kontakty nachází, dělíme data do tří skupin. Pokud se oba kanály nachází v SOZ, označujeme typ jako SOZ. Leží-li jeden z nich mimo oblast SOZ, nazýváme je jako můstky (BRIDGE). V případě, že ani jeden z kontaktů neleží v SOZ, nazýváme typ jako NON SOZ [19] 6.1.

Tab. 6.1: Označování informace o patologii u dvojic kanálů

Dvojice kanálů	Patologie kanálů	Výsledná patologie
Tp'7 - Tp'8	SOZ, SOZ	SOZ
Tp'8 - Tp'9	SOZ, NON_SOZ	BRIDGE
P'9 - P'10	NON_SOZ, NON_SOZ	NON_SOZ

Hloubkové elektrody obvykle mají mezi desíti až patnácti kontakty, přičemž poloha elektrod je automaticky značena pomocí parametrického mapování (SPM – Statistical parametrical mapping), jehož přesnost je 5 mm.

Data lze staticky zpracovávat na základě jejich spektrální energie a korelace [19].

7 DATA NAMĚŘENÁ VE FNUSA

Data byla získána ze stereoencefalografických záznamů nahrávaných ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně a Mayo Clinic (MSEL – Mayo Clinic Electrophysiology Lab).

Ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně byly vzorky snímány se vzorkovací frekvencí 25 kHz a bylo použito 24 bitového analogově-digitálního (AD) převodníku. V Klinice Mayo bylo použito taktéž 24 bitového AD převodníku, který využívá nízkošumového diferenčního zesilovače a antialiasingového filtru o dolní mezní frekvenci 9 Hz a vzorkovací frekvence 32kHz [5].

Pacienti, kteří se výzkumu účastnili, měli nepoddajnou fokální formu epilepsie a během iEEG nahrávání jim byla s jejich souhlasem snížena dávka léků proti epilepsii. Ačkoliv měli pacienti podobnou diagnózu, data se kvůli rozdílnému technickému vybavení a postupům v určitých ohledech liší. V nemocnici u sv. Anny v Brně byly snímány záznamy o době trvání přibližně 30 minut, kdy pacient ležel v klidu a neměl žádný zrakový či sluchový stimul. Dále pak záznamy, při kterých bylo požadováno splnění jednoduchého rozlišovacího úkolu, při kterém měl pacient reagovat na písmena, která mu byla ukazována (oddball paradigma).

Záznamy z Mayo Clinic byly snímány u pacientů z oddělení jednotky intenzivní péče, proto se délka těchto záznamů liší v závislosti na době, po kterou byl pacient hospitalizován [5]. U některých z těchto pacientů byly prováděny úkoly, při kterých měl pacient reagovat pohybem prstu nebo mu byly zobrazovány emočně zabarvené vizuální podněty.

7.1 Vyhodnocované typy oblastí

Signály z jednotlivých kanálů, tedy oblastí na hloubkové elektrodě, jsou lékařsky zařazeny do tří skupin podle jejich patologie. Oblast epileptogenního ložiska (SOZ – seizure onset zone), iritační zóna (IZ – irritative zone) a oblast mimo epileptogenní ložisko, tedy zdravá část tkáně (NON SOZ). Tkáň, ve které se vyskytují patologické epileptiformní oscilace, je označena jako SOZ a IZ.

Iritační zóna je oblastí, v níž se vyskytují epileptiformní abnormity. Obvykle bývá rozsáhlejší než epileptogenní zóna a v případě chirurgického operace není její resekce pro pozitivní výsledek vždy nutná [37]. Jako **oblast epileptogenního ložiska** jsou označeny ty kanály, v nichž se vyskytují vysokofrekvenční oscilace.

7.2 Záznamy vybraných pacientů

K analýze dat bylo použito pouze několika vybraných pacientů, u nichž je známa dobrá kvalita signálů ve většině kanálů 7.1. Přesto však mohou být záznamy vzhledem k nahrávání za nedokonale stejných podmínek zarušeny jistou mírou šumu či artefakty.

Tab. 7.1: Přehled informací o vybraných pacientech

č. pacienta	věk		pohlaví
	první záchvat	iEEG vyšetření	
5	6	19	Muž
7	16	33	Muž
15	1	40	Žena
18	10	34	Muž
32	9	27	Muž
průměrný věk	8,4	30,6	žen: 1, mužů: 4

V záznamu každého pacienta jsou obsažena data o době počátku a konci nahrávání SEEG, názvy jednotlivých kanálů, zdroj dat a frekvenční rozmezí. Dle použitého výpočetního algoritmu obsahuje také název algoritmu, použitý práh pro výpočet, raw a normovanou hodnotu vypočtenou pomocí vzorce příslušícího algoritmu 7.2. Jeden záznam obvykle obsahuje okolo 70 000 až 250 000 hodnot v závislosti na množství úseků v záznamu nadetekovaných jako HFO. Všechny algoritmy pro možnost porovnání počítají se stejnými daty.

event_start	event_stop	chann	data_source	low_fc	high_fc	algorithm	threshold	raw_LL	normed_LL	even
1349951825141600	1349951825253600	A1	Easrec-12...	5	80	LL_detect	3.5	4.11655	5.74289	HFO
1349951825389600	1349951825501600	A1	Easrec-12...	5	80	LL_detect	3.5	3.63156	4.90645	HFO
1349951825786400	1349951825861200	A1	Easrec-12...	5	80	LL_detect	3.5	3.38016	4.47289	HFO
1349951826530400	1349951826592800	A1	Easrec-12...	5	80	LL_detect	3.5	2.92804	3.69314	HFO
1349951837361200	1349951837498000	A1	Easrec-12...	5	80	LL_detect	3.5	7.35757	4.93586	HFO
1349951839357600	1349951839457200	A1	Easrec-12...	5	80	LL_detect	3.5	7.14275	4.77254	HFO
1349951840027200	1349951840139200	A1	Easrec-12...	5	80	LL_detect	3.5	7.53514	5.07085	HFO
1349951846108800	1349951846233200	A1	Easrec-12...	5	80	LL_detect	3.5	6.54063	7.69862	HFO
1349951850597600	1349951850709600	A1	Easrec-12...	5	80	LL_detect	3.5	5.63785	6.52215	HFO
1349951851000000	1349951851062400	A1	Easrec-12...	5	80	LL_detect	3.5	5.73584	3.52766	HFO
1349951851520800	1349951851608000	A1	Easrec-12...	5	80	LL_detect	3.5	6.53296	4.14151	HFO

Obr. 7.1: Ukázka zpracovávaných dat, záznam jednoho pacienta

Těmto datům je pro další zpracování nutno pro každého pacienta přiřadit informaci o patologii kanálu, která je vizuálně určena epileptologií 7.2. To znamená,

že jeden pacient, který má implantovány hloubkové elektrody s přibližně 200 kanály, má vždy jeden celý kanál označený jako patologický (IZ, SOZ), nebo zdravý (NON_SOZ).

seeg	channel_name	onset_channel
5	G6	NON_SOZ
5	G7	NON_SOZ
5	G8	IrritativeZone
5	G9	IrritativeZone
5	G10	IrritativeZone
5	F1	NON_SOZ
5	F2	NON_SOZ

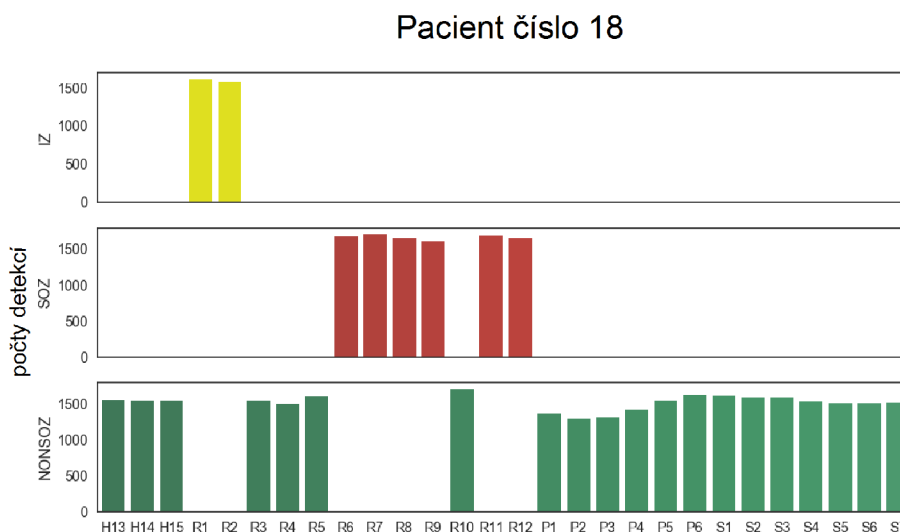
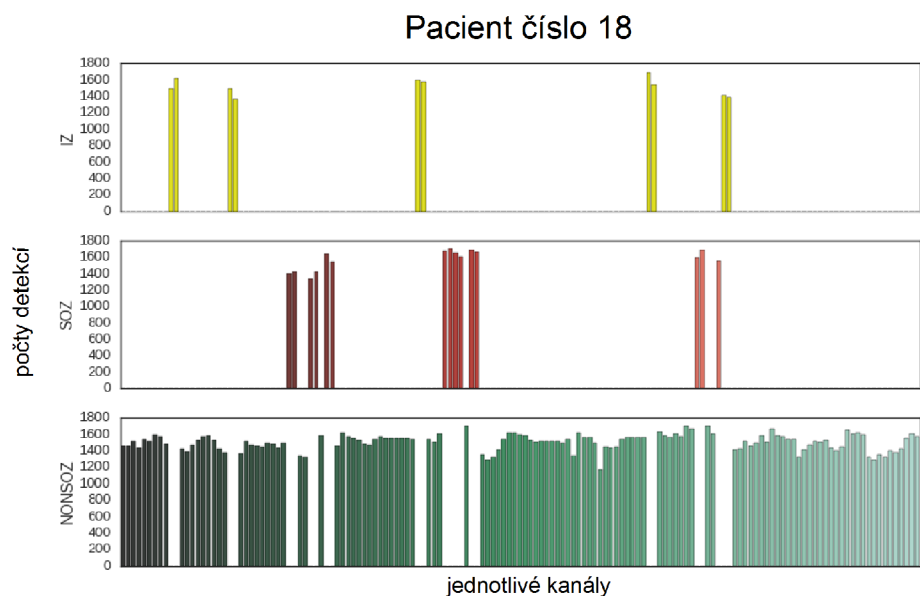
Obr. 7.2: Ukázka lékařsky označených kanálů pro pacienta č.5

Kanály

Každý pacient má z hloubkových elektrod snímáno přibližně 70 až 150 kanálů 7.2. Jelikož výpočetní algoritmus pro detekci vždy běžel na stejných záznamech, všechny algoritmy obsahují stejnou informaci o lékařsky označené patologii kanálu. Data těchto algoritmů se liší v počtu detekcí, které byly v záznamu jednotlivých kanálů nalezeny 7.3. Pokud je u pacienta známa dobrá senzitivita a specificita detektoru, poté platí, že čím vyšší je počet detekcí, tím vyšší je pravděpodobnost, že byl kanál označen jako patologický. Zároveň tedy platí, že čím méně detekcí, tím je vyšší pravděpodobnost, že je tkáň zdravá.

Tab. 7.2: Počty kanálů podle patologie u jednotlivých pacientů

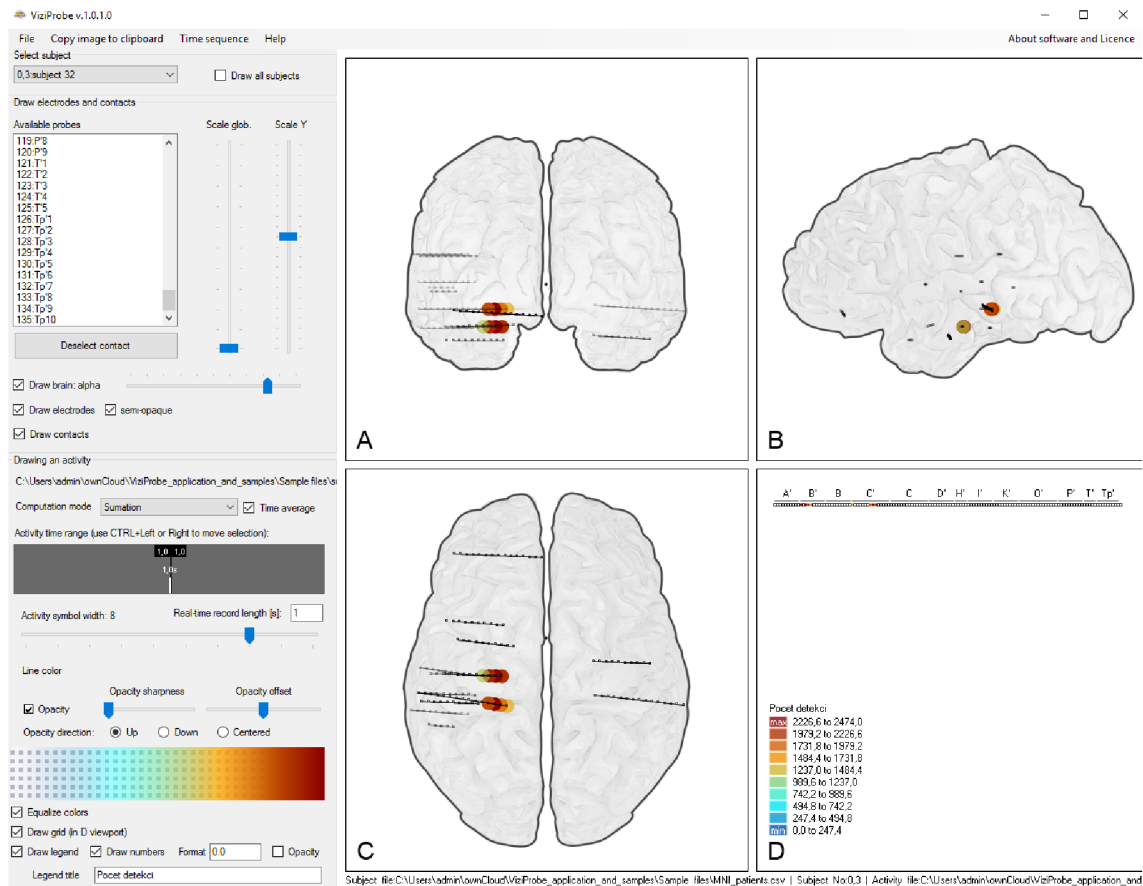
pacient číslo	počet kanálů				celkem
	patologické	iritační zóna	zdravé	resekované	
5	8	14	80	11	102
7	26	0	44	13	70
15	8	0	98	3	106
18	15	10	124	0	149
32	8	36	91	13	135



Obr. 7.3: Mapa počtu detekcí lékařsky označených kanálů a detail mapy u několika lékařsky označených kanálů

Ke kanálům u většiny pacientů jsou popsány MNI koordináty (Montreal Neurological Institute) určující přesné souřadnice kontaktu na elektrodě. Jelikož je struktura mozku každého jedince mírně odlišná, tyto souřadnice jsou velmi užitečné, pokud je k dispozici snímek pacientova mozku. Pokud tento obraz k dispozici není, může být pro přibližné určení polohy použit tzv. MNI mozek¹. Pro přehledné zobrazení rozmístění elektrod včetně možnosti nahrání informací o patologii kanálu slouží program ViziProbe 7.2.

¹Stránky pro online zobrazení polohy elektrody: <http://sprout022.sprout.yale.edu/mni2tal/mni2tal.html>



Obr. 7.4: Zobrazení kontaktů podle MNI koordinátů, včetně označení počtu detekcí algoritmu založeném na výpočtu délky čáry s ohledem na lékařské označení patologických kanálů u pacienta č. 32, program ViziProbe

Klíčovým prvkem pro dobrou orientaci při detekčních analýzách bez dostupnosti zbytečně objemných dat ve formě snímků je přidáný popis lokalizace elektrody pomocí hemisféry, laloku a struktury, v níž se elektroda nachází. Hemisféra je označena jako pravá (R), nebo levá (L), laloky jsou označeny jako frontální, parietální, temporální a okcipitální lalok. K informaci o umístění kontaktu v hemisféře a laloku je připsána konkrétní mozková struktura, ve které se nachází. Tato informace je vzhledem k odlišnému způsobu šíření signálů v závislosti na struktuře velmi důležitá.

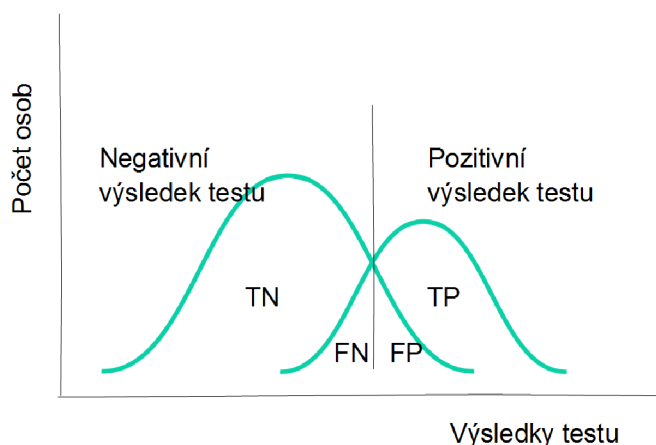
8 HODNOCENÍ ÚSPĚŠNOSTI DETEKTORŮ VYSOKOFREKVENČNÍCH OSCILACÍ

Receiver Operating Characteristic

Jedním z nejčastějších způsobů pro hodnocení úspěšnosti detektorů je výpočet křivky Receiver Operating Characteristic (ROC). Pro konstrukci této křivky je nutné znát počty pravdivě pozitivních, pravdivě negativních, falešně pozitivních a falešně negativních detekcí.

Obecně se pod pojmy pravdivě pozitivní TP a pravdivě negativních výsledků TN rozumí takové případy, kdy je měřený parametr detekován správně a sice s pozitivním, nebo negativním výsledkem. 8.1

Pokud detektor označí některé hodnoty nesprávně, označujeme tyto detekce jako chybu typu I a chybu typu II. Falešně pozitivními výsledky FP jsou chybou typu I a jejich součet určuje počet detekcí, kdy byly detektorem vyhodnoceny jako pozitivní, avšak nejsou. Chybou typu II jsou falešně negativní detekce FN, kdy se měřený parametr či znak objevuje, ale nebyl například vlivem nízkého tresholdu detekován. K chybám typu I dochází v lékařství velmi často, a to převážně z důvodu ochrany pacientů před následky nemoci označené jako falešně negativní.



Obr. 8.1: Rozložení pravdivě negativních, falešně negativních, falešně pozitivních a pravdivě pozitivních detekcí v závislosti počtu pacientů na hodnotě detekce

Z těchto hodnot jsou pomocí vzorců vypočteny hodnoty senzitivity (true positive rate, TPR) 8.1 a specificity (false positive rate, FPR) 8.2, které určují polohu každého bodu křivky ROC.

$$TPR = \frac{TP}{TP + FN} \quad (8.1)$$

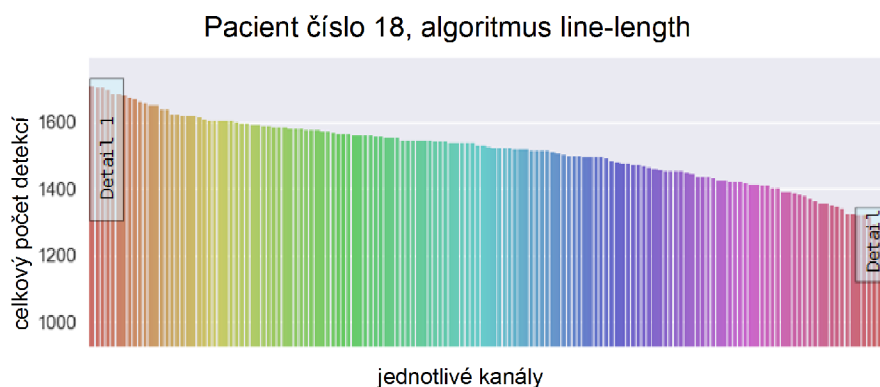
$$FPR = \frac{TN}{TN + FP} \quad (8.2)$$

Metoda výpočtu ROC křivky

Při konkrétní aplikaci pro výpočet ROC křivky (Receiver Operating Characteristic) na medicínských datech byly za pravdivě pozitivní a pravdivě negativní hodnoty zvoleny kanály lékařsky označené jako patologické a zdravé. Vychází se tedy z předpokladu, že lékař označil kanály s úplnou správností.

Pro výpočet specificity a senzitivity byly nejprve označeny kanály, poté byla označení přiřazena k záznamům a v jednotlivých kanálech byly sečteny počty jednotlivých detekcí.

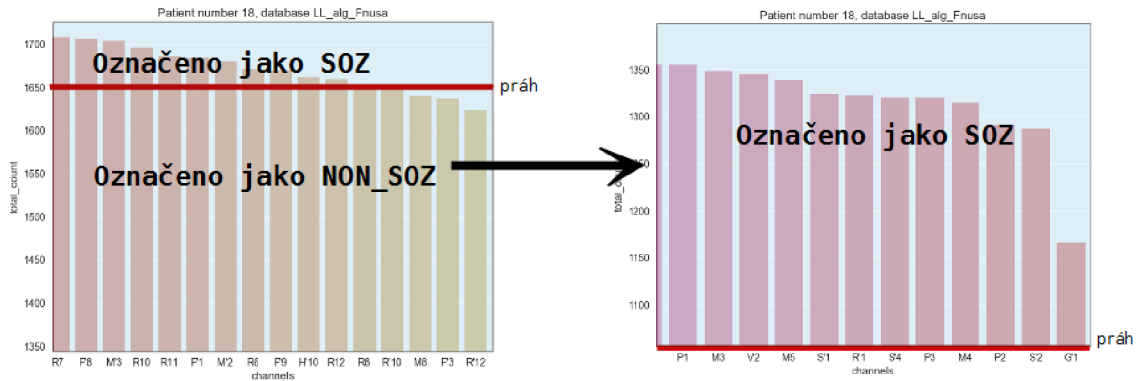
Následně byly sečteny počty detekcí skrze všechny druhy patologií a poté seřazeny od nejvyššího počtu detekcí po nejnižší 8. Čím více detekcí algoritmus nalezne, tím vyšší je pravděpodobnost správnosti jeho detekce v určení patologické tkáně¹.



Obr. 8.2: Celkové počty detekcí v jednotlivých kanálech

Těmto datům byla jako výchozí hodnota stavu detektoru přiřazena hodnota 0, tedy označení NON_SOZ 8. Postupně byl práh snižován, tedy byla s každým krokem změněna pravdivostní hodnota z 0 na 1 a ke každému kroku byly dle pravdivostní tabulky sečteny počty TN, TP, FP a FN v celém dataFramu, tedy přes všechny kanály. Z těchto hodnot byla vypočtena hodnota senzitivity a specificity.

¹ukázka způsobu přiřazování dat je součástí technického výkresu

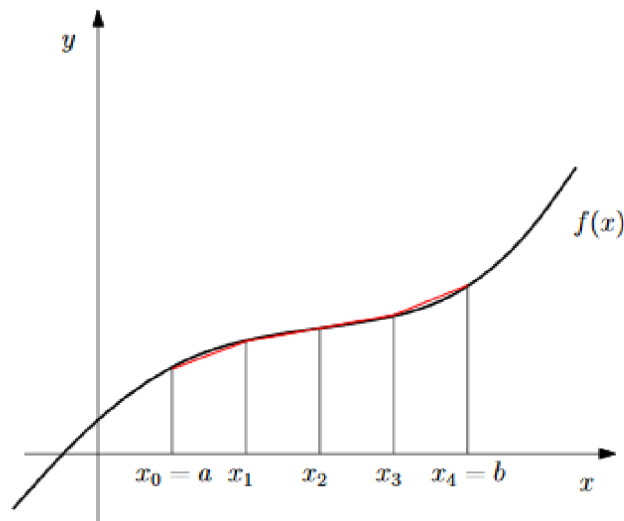


Obr. 8.3: Prahování pro výpočet senzitivity a specificity, detail z předchozího obrázku

Pro lepší přehled a komplexnější porozumění fungování algoritmu i operacím s daty je k bakalářské práci přiložen list A3 s blokovým schématem funkce.

Plocha pod křivkou

Dobrým měřítkem úspěšnosti testu je posouzení hodnoty plochy pod ROC křivkou (AUC – Area under the curve), počítanou nejčastěji lichoběžníkovou, obdélníkovou, nebo Simpsonovou metodou. V této práci jsou hodnoty AUC počítány pomocí metody lichoběžníkové 8.4.



Obr. 8.4: Schéma lichoběžníkové metody, převzato z [20]

Principem této metody je rozdělení křivky na určitý počet stejně velkých intervalů. Následně je provedena aproximace funkce v těchto intervalech lineární funkcí [20]. Poté jsou spočteny plochy jednotlivých lichoběžníků [20] podle vzorce 8.3:

$$\sum_{i=1}^n \frac{f(x_{i-1}) + f(x_i)}{2} (x_i - x_{i-1}) = \frac{b-a}{n} \left(\frac{f(x_0)}{2} + \sum_{i=1}^{n-1} f(x_i) + \frac{f(x_n)}{2} \right), \quad (8.3)$$

kde $f(x)$ je funkcí, hodnoty a , b jsou mezními hodnotami intervalu počítané křivky, $x(0)$ je hodnota prvního vzorku, n je počet intervalů a i je počet hodnot.

Hodnota AUC je bezrozměrná veličina v rozmezí od nuly do jedničky. Hrubé rozdělení pro klasifikaci úspěšnosti detekce je následující 8.1:

Tab. 8.1: Slovní hodnocení úspěšnosti detektorů

Hodnota AUC	Hodnocení
1,0 - 0,9	výborná
0,9 - 0,8	velmi dobrá
0,8 - 0,7	dobrá
0,7 - 0,6	špatná
0,6 - 0,5	nedostačující

Pokud se tedy hodnota AUC detekce blíží jedničce, jedná se o detektor s velmi vysokou specificitou i senzitivitou. Blíží-li se naopak hodnota AUC k jedné polovině, nebo je dokonce nižší, jedná se o nedostačující detekci.

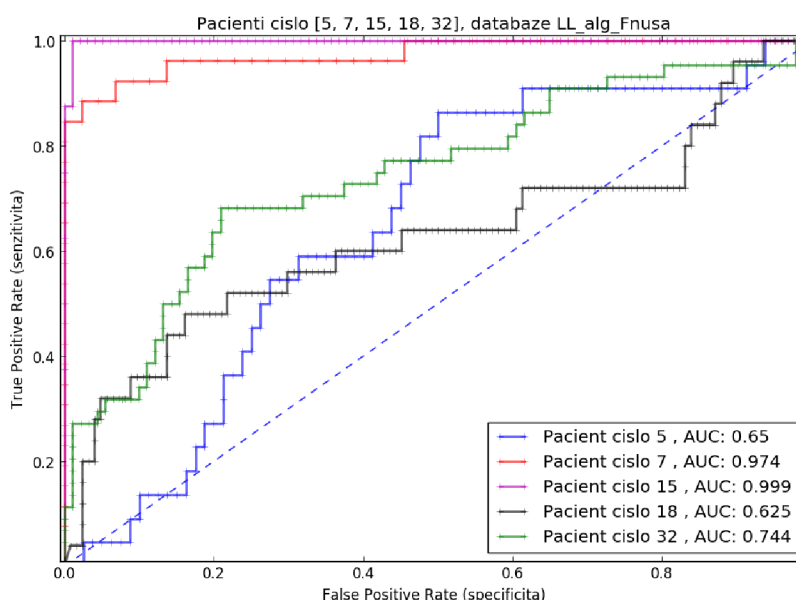
9 ANALÝZA VYSOKOFREKVENČNÍCH OSCILACÍ

9.1 ROC u jednotlivých pacientů

Parametry ROC křivky byly vypočteny u vybraných pacientů, u kterých je známa dobrá kvalita signálu, nebo vysoká přesnost lékařského označení.

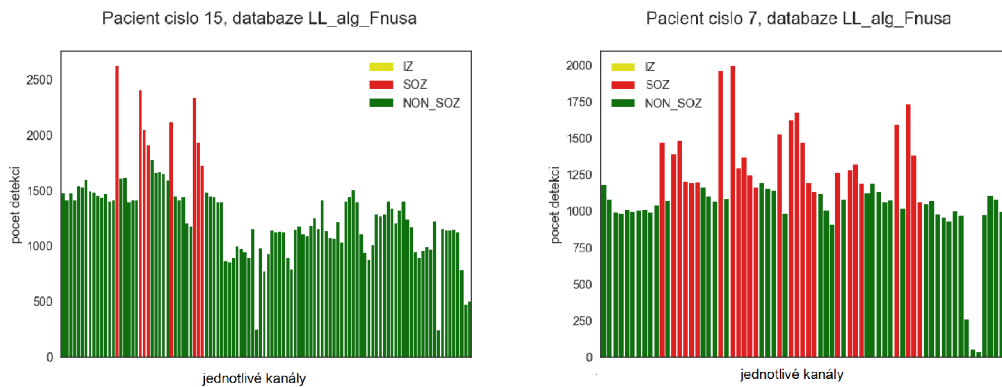
Algoritmus založený na výpočtu délky čáry

Prvním algoritmem, pro který byla ROC počítána, je algoritmus založený na výpočtu délky čáry 9.1. Tento algoritmus dosáhl průměrné hodnoty AUC 0,80, což odpovídá hodnocení velmi dobrá detekce.



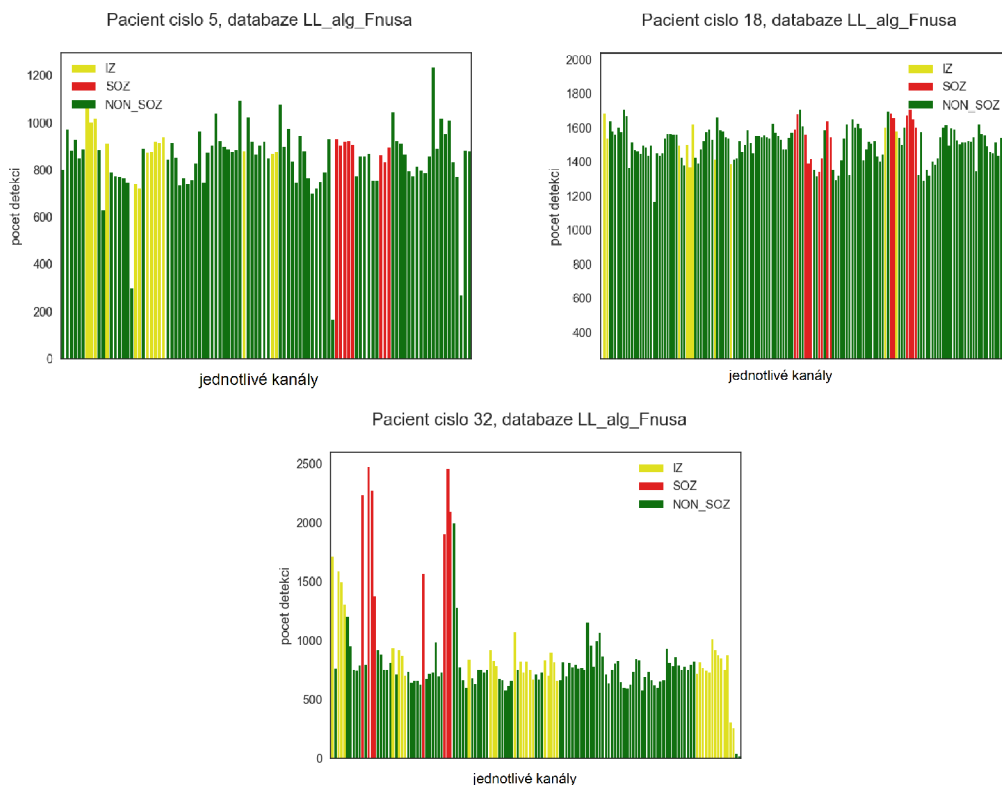
Obr. 9.1: Výsledná křivka pro vybrané pacienty, algoritmus založený na výpočtu délky čáry

Hodnota AUC je u pacienta č. 15 neobvykle vysoká, před zaokrouhlením nabývá hodnoty 0,999. Přesnost této detekce je odvozena od absolutně správné detekce SOZ oblastí, přičemž v tomto záznamu nebyly žádné oblasti označeny jako IZ. Stejný případ je i u pacienta č. 7 9.2.



Obr. 9.2: Výborná detekce: příklad označení kanálů a počtů detekcí u pacientů s velmi vysokou AUC hodnotou, pacienti 15 (vlevo) a 7 (vpravo)

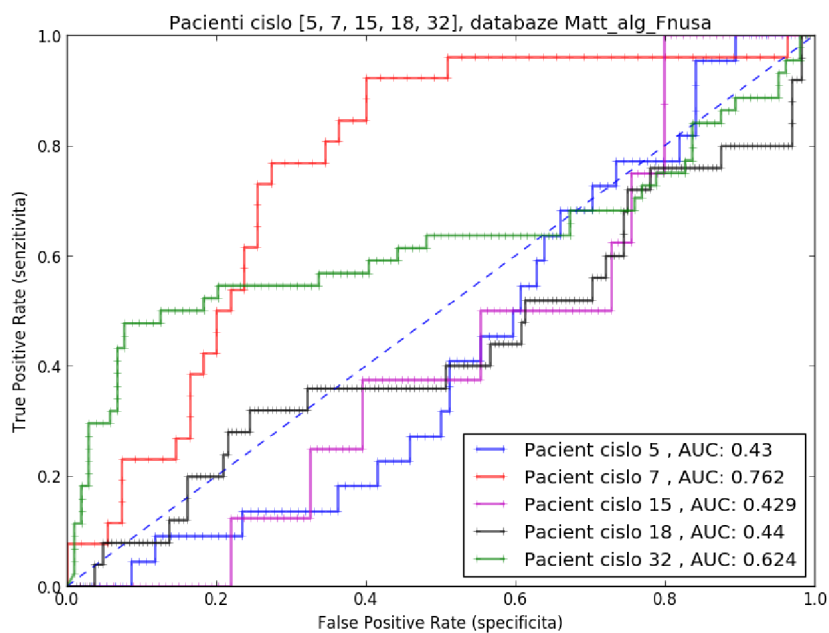
Naopak u pacientů č. 5 a č. 18 vychází hodnota AUC pod hodnotu 0,7, což odpovídá slovnímu hodnocení špatná detekce. U pacienta č. 32 je výsledek detekce dobrý 9.3.



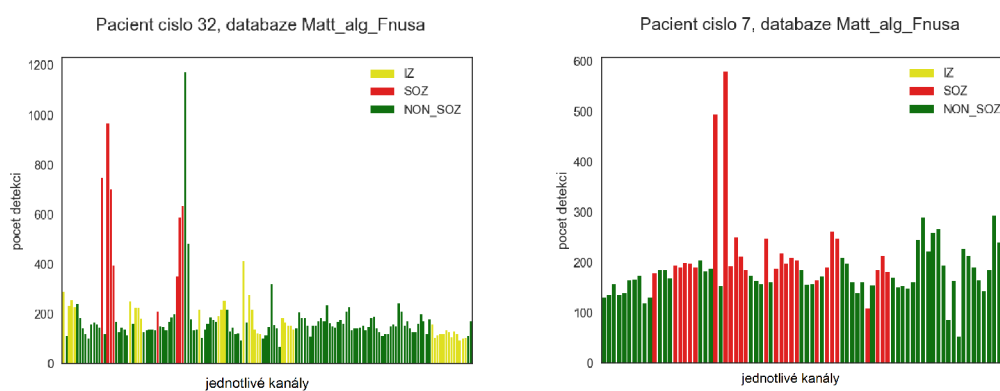
Obr. 9.3: Špatná detekce: Označení patologie kanálů a počet detekcí, pacient č. 5 (vlevo) a č. 18 (uprostřed), Dobrá detekce: pacient č. 32 (vpravo)

Algoritmus založený na výpočtu frekvenční homogenity a amplitudové obálky

Detekce vychází pro pacienty č. 15, 5 a 18 jako nedostačující. Pro pacienta č. 32 je detekce špatná a pro pacienta č. 7 dobrá 9.5.



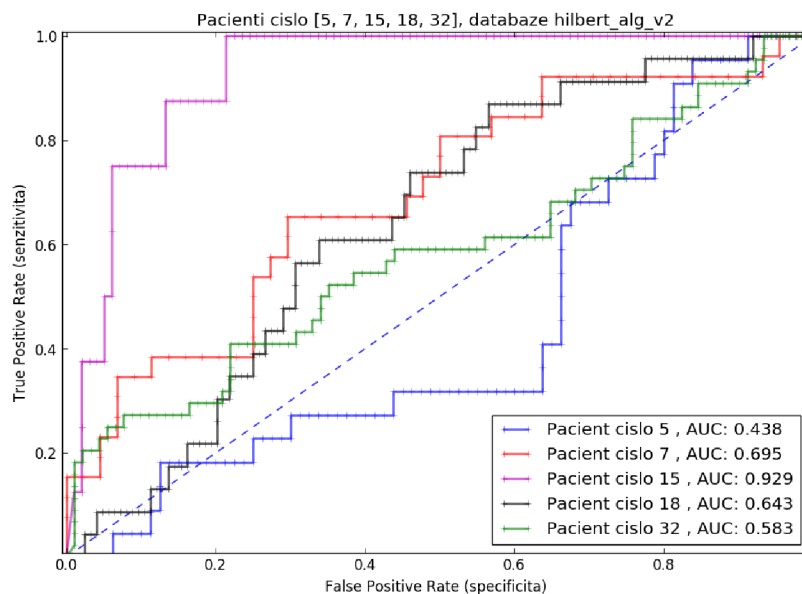
Obr. 9.4: Výsledná křivka pro vybrané pacienty, algoritmus založený na výpočtu frekvenční homogenity a amplitudové obálky



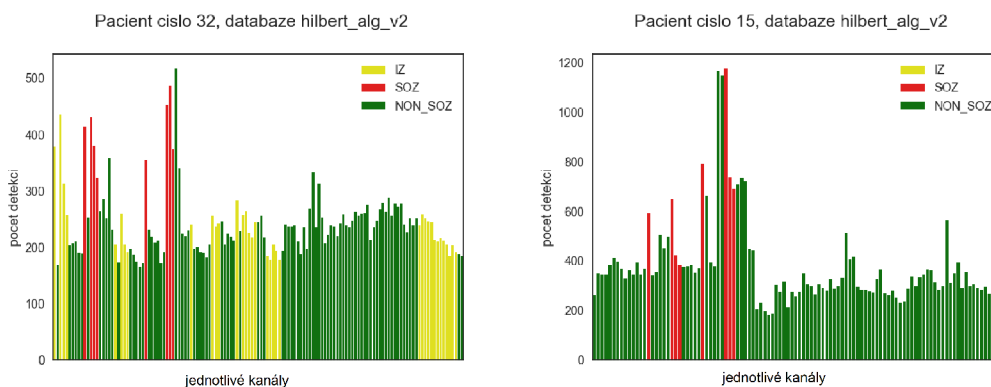
Obr. 9.5: Označení kanálů a počtů detekcí u pacienta č. 32 se špatným výsledkem detekce a u pacienta č. 7 s dobrým výsledkem

Algoritmus založený na Hilbertově transformaci

Při detekci pomocí algoritmu založeném na Hilbertově transformaci 9.1 vychází nejlépe pacient č. 15 se slovním hodnocením výborná detekce, další detekce vycházejí jako špatné a u pacienta č. 5 jako nedostačující 9.7.



Obr. 9.6: Výsledná křivka pro vybrané pacienty, algoritmus založený na výpočtu Hilbertovy transformace



Obr. 9.7: Označení kanálů a počtů detekcí u pacienta č. 32 se špatným výsledkem detekce a u pacienta č. 15 s výborným výsledkem detekce

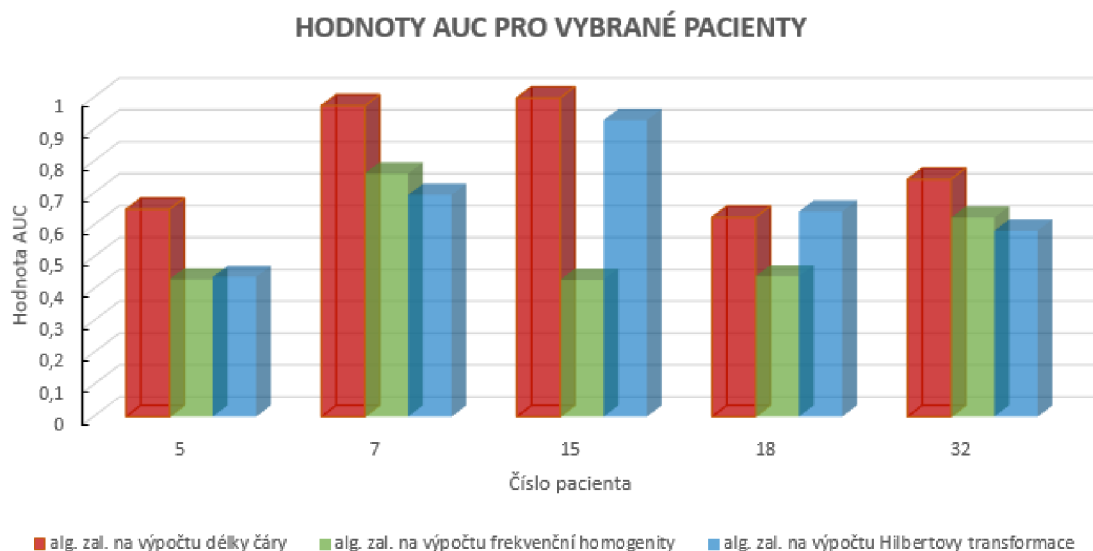
9.2 Plocha pod křivkou

Hodnoty AUC byly vypočteny z hodnot senzitivity a specificity na základě numerická integrace lichoběžníkovou metodou pomocí balíčku metrics ze scikit learn.

Tab. 9.1: Hodnoty AUC u vybraných pacientů

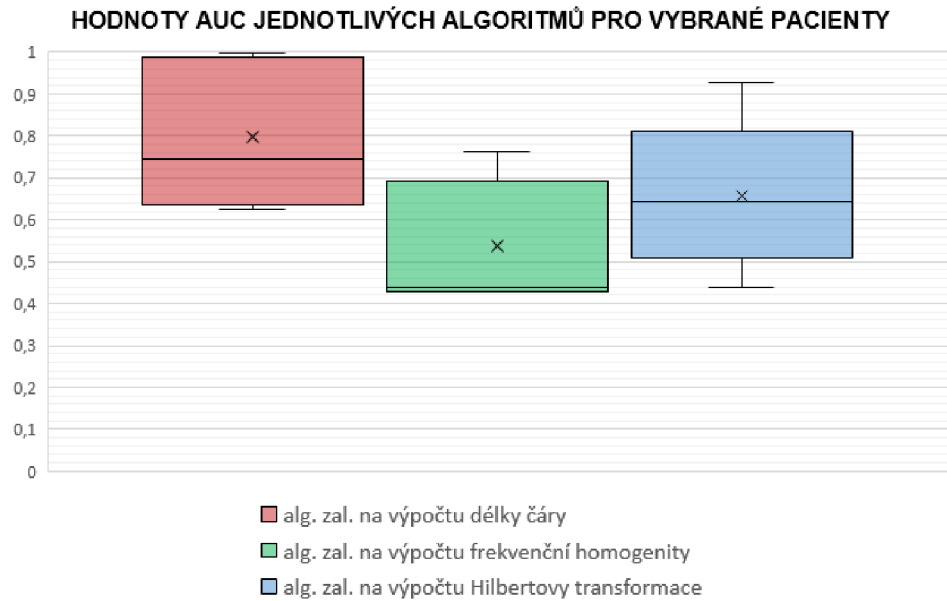
patient	hodnota AUC algoritmu založeném na výpočtu:		
	délky čáry	frekvenční homogenity	Hilbertovy transformace
5	0,65	0,43	0,44
7	0,97	0,76	0,70
15	1,00	0,43	0,93
18	0,63	0,44	0,64
32	0,74	0,62	0,58
průměr	0,80	0,54	0,66
normalizace	0,67	0,58	0,58

Na následujících obrázcích je vykresleno rozložení hodnot AUC v porovnání pro jednotlivé pacienty i algoritmy 9.2 a také celkové rozložení hodnot AUC v závislosti na použitém algoritmu 9.2.



Obr. 9.8: Hodnoty AUC u jednotlivých pacientů a algoritmů

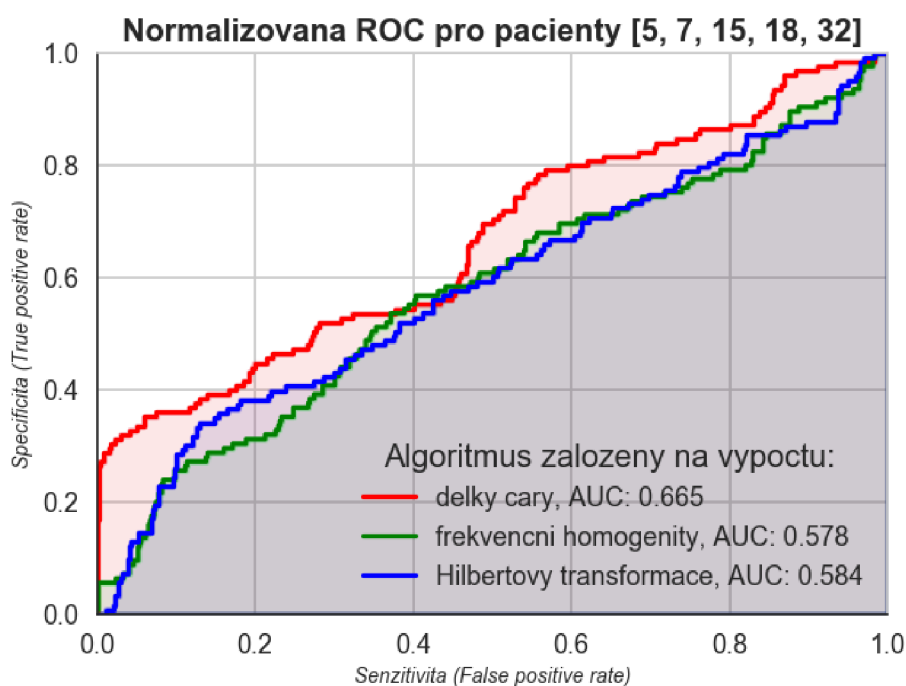
Celkové rozložení hodnot plochy pod křivkou je znázorněno s ohledem na jednotlivé algoritmy a je vykresleno pomocí exkluzivního mediánu. Křížkem uvnitř krabicového grafu je označena střední hodnota.



Obr. 9.9: Hodnoty AUC u jednotlivých algoritmů

Normalizovaná ROC

Normalizovaná ROC byla vypočtena tak, že byly nejprve u jednotlivých pacientů sečteny počty detekcí v jednotlivých kanálech. Dále byly tyto hodnoty pro normalizaci děleny celkovým součtem počtů všech detekcí u daného pacienta. Následovný postup pro výpočet hodnot TP, TN, FP, FN, senzitivity a specificity a následně výpočtu hodnot AUC 9.1 je obdobný jako u výpočtu ROC u jednotlivých pacientů, pouze s mnohem objemnějšími daty 9.2.

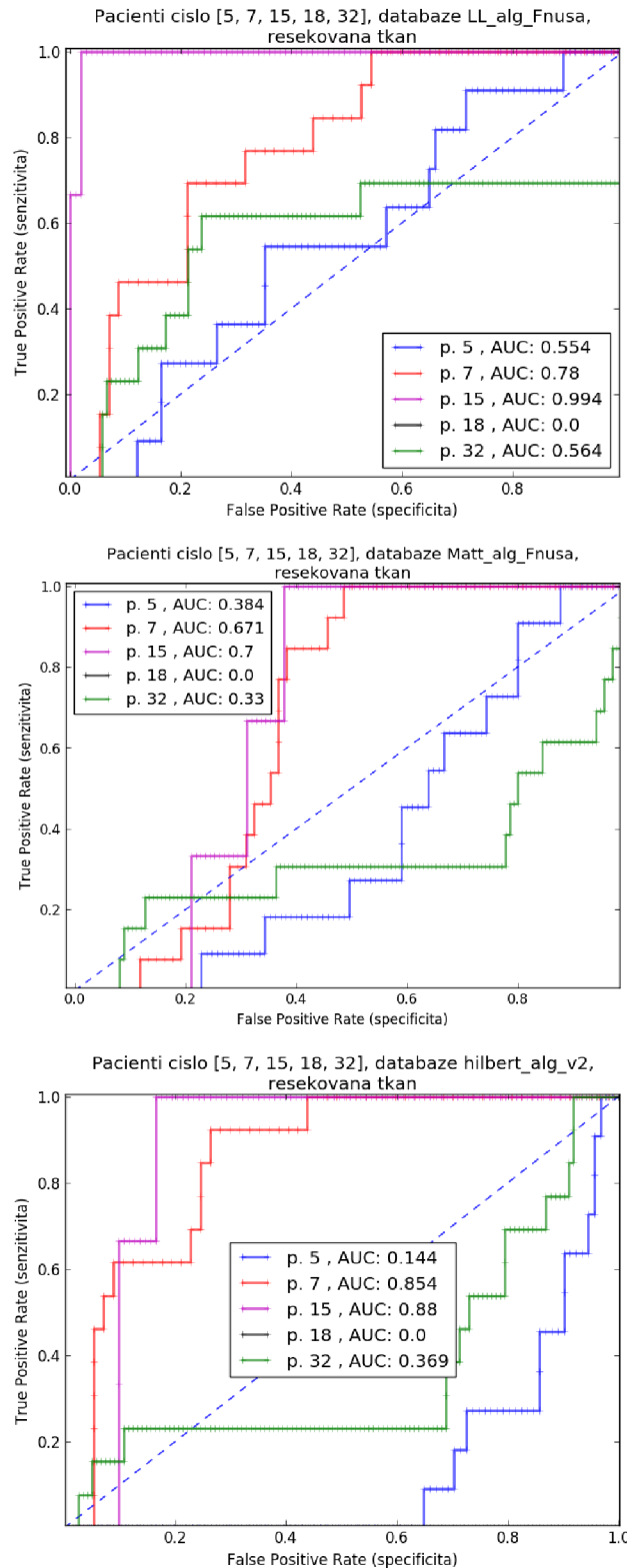


Obr. 9.10: Normalizovaná ROC pro vybrané pacienty u jednotlivých algoritmů

Porovnání výsledků pro resekovanou tkáň

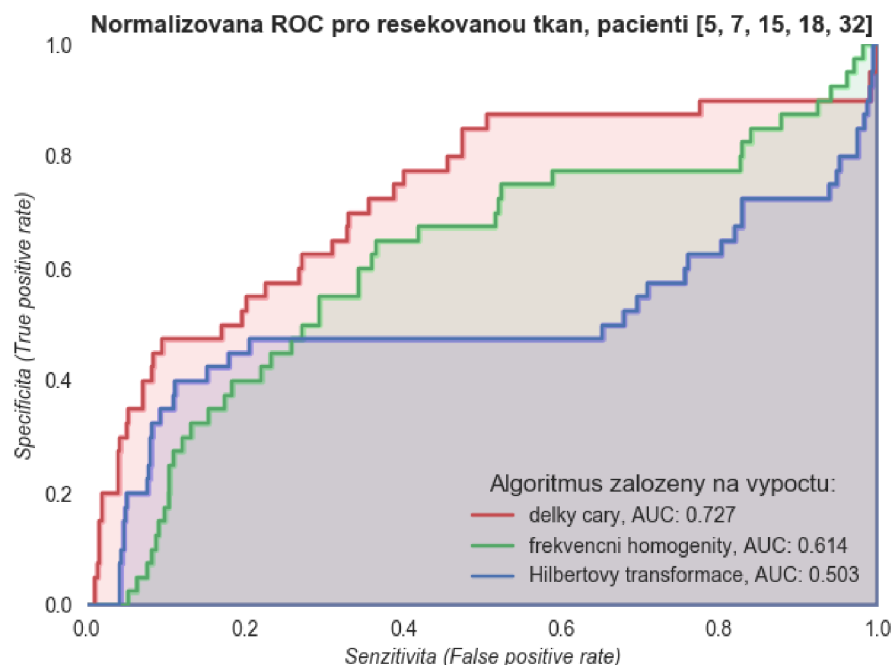
Pro porovnání úspěšnosti detekčních algoritmů byly resekované kanály označeny jako pravdivě pozitivní a neresekované kanály jako pravdivě negativní. Následně byly vypočteny hodnoty senzitivity a specificity a vykreslena ROC pro resekovanou tkáň u jednotlivých pacientů pro všechny algoritmy 9.11.

Z výsledků pro algoritmy počítané pro resekovanou tkáň vychází nejlépe algoritmus založený na výpočtu délky čáry u pacienta č. 15, který měl resekovány pouze některé z těch kanálů, které byly označeny jako patologické. Velmi zajímavý je také výsledek pro pacienta č. 32, kterému byly odstraněny pouze některé z kanálů označených jako oblasti výskytu epileptiformních abnormalit, což zapříčiňuje výrazný pokles hodnoty AUC. U pacienta č. 7 vychází velmi dobře algoritmus založený na výpočtu Hilbertovy transformace a to i oproti křivce vypočítané z dat, kterým byla informace o patologii kanálů přiřazena epileptologem. Nejhůře vychází detekce u pacienta č. 5, u kterého je také při porovnání analýzy kanálů vidět, že byl záznam vzhledem k poměrně špatnému lékařskému odhadu 7.2 pravděpodobně zarušen šumem nebo jinými abnormalitami 9.14.



Obr. 9.11: ROC křivka pro pacienty, u nichž byla tkáň resekována, algoritmus založený na výpočtu délky čáry (nahore), frekvenční homogenity a amplitudové obálky (střed) a Hilbertovy transformace (dole)

Stejně jako u dat označených epileptologem byla vypočtena normalizovaná křivka a hodnoty AUC 9.2 pro resekované kanály.



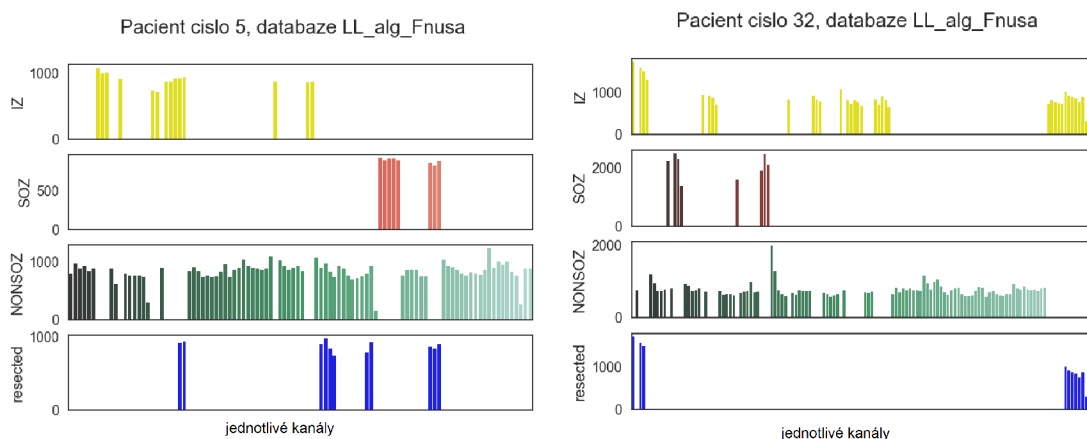
Obr. 9.12: Normalizovaná ROC pro vybrané pacienty u jednotlivých algoritmů

Hodnoty AUC po normalizaci vycházejí pro algoritmus založený na výpočtu délky čáry lépe, a to ze špatné detekce na dobrou detekci. Taktéž u algoritmu založeném na výpočtu frekvenční homogenity a amplitudové obálky se slovní hodnocení mění z nedostačující detekce na špatnou. U algoritmu založeném na výpočtu Hilbertovy transformace však nastává zhoršení pro detekci, proto stále zůstává nedostatečná.

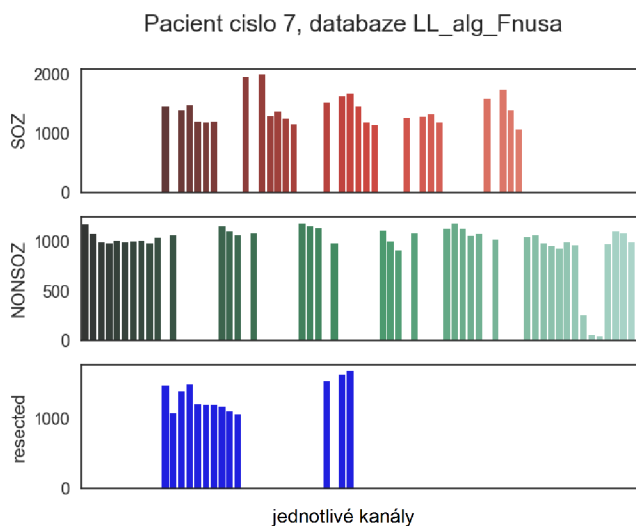
Tab. 9.2: Hodnoty AUC u vybraných pacientů pro resekovanou tkáň

patient	hodnota AUC pro resekovanou tkáň algoritmu zal. na výpočtu:		
	délky čáry	frekvenční homogenity	Hilbertovy transformace
5	0,55	0,38	0,14
7	0,78	0,67	0,85
15	0,99	0,70	0,88
32	0,56	0,33	0,37
průměr	0,72	0,52	0,56
normalizace	0,73	0,61	0,5

U každého pacienta bylo resekováno od tří do třinácti kanálů 7.2, krom pacienta č. 18, který operaci nepodstoupil. Podle resekovaných kanálů lze porovnat správnost lékařského označení kanálů. Například u pacienta č. 5 bylo 6/11 resekovaných kanálů označeno jako zdravé. Naopak u pacienta č. 32 byly resekovány všechny kanály, které byly označeny jako iritační zóna 9.14. Pacient č. 7 měl resekováno celkově 13 kanálů, z nichž 9 bylo označených jako patologické a pacient č. 15 měl resekovány pouze kanály označené jako patologické.



Obr. 9.13: Označení resekovaných kanálů v porovnání s lékařským označením u pacientů č. 5 a č. 32



Obr. 9.14: Označení resekovaných kanálů v porovnání s lékařským označením u pacientů č. 5, 7 a 32

9.3 Testování p-hodnoty pro jednotlivé algoritmy

Pro zjištění platnosti dat a statistické významnosti výsledků byl proveden t-test rozložení hodnot pro patologické i nepatologické kanály. Platí, že pokud je p-hodnota nižší než 0,01 nebo 0,05, můžeme nulovou hypotézu¹ zamítnout a potvrdit statistickou významnost testu 9.3.

Tab. 9.3: p-hodnoty jednotlivých algoritmů

dvojice oblasti tkáně	p-hodnota algoritmů založeném na výpočtu:		
	délky čáry	frekvenční homogenity	Hilbertovy transformace
patologická - zdravá	< 0,01	0,61	< 0,01
patologická - iritační zóna	< 0,01	< 0,01	< 0,01
iritační zóna - zdravá	< 0,05	< 0,01	0,09
resekovaná - neresekovaná	> 0,05	< 0,01	< 0,01

¹Nulová hypotéza vyjadřuje malý či žádný rozdíl mezi testovanými daty.

10 ANALÝZA KONEKTIVITY

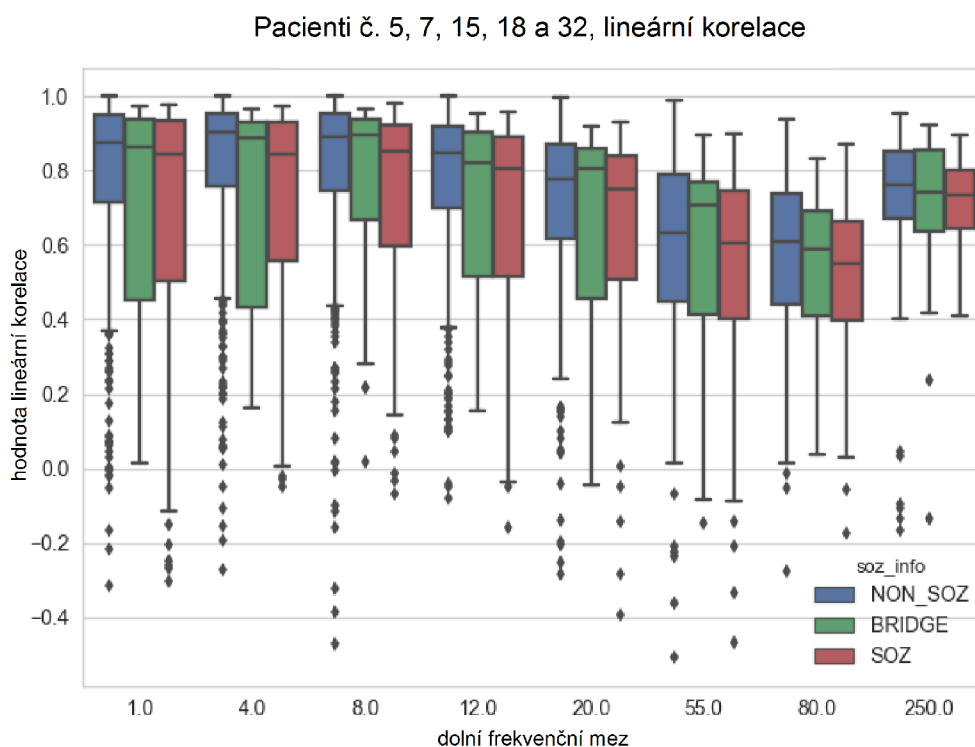
Pro funkční konektivitu byla analyzována metoda pro výpočet mediánu lineární korelace a metoda pro výpočet relativní entropie. Každému kanálu byla přiřazena data o patologii určené lékařem a následně byla označena každá dvojice jako patologická, nepatologická, či jako můstek 6.1. Z výpočtů byly nesousedící kanály odstraněny. Data byla analyzována s ohledem na informaci o patologii a jejich frekvenční rozmezí:

Jednotlivá frekvenční pásma [Hz]:

1 - 4; 4 - 8; 8 - 12; 12 - 20; 20 - 55; 55 - 80; 80 - 250; 250 - 600;

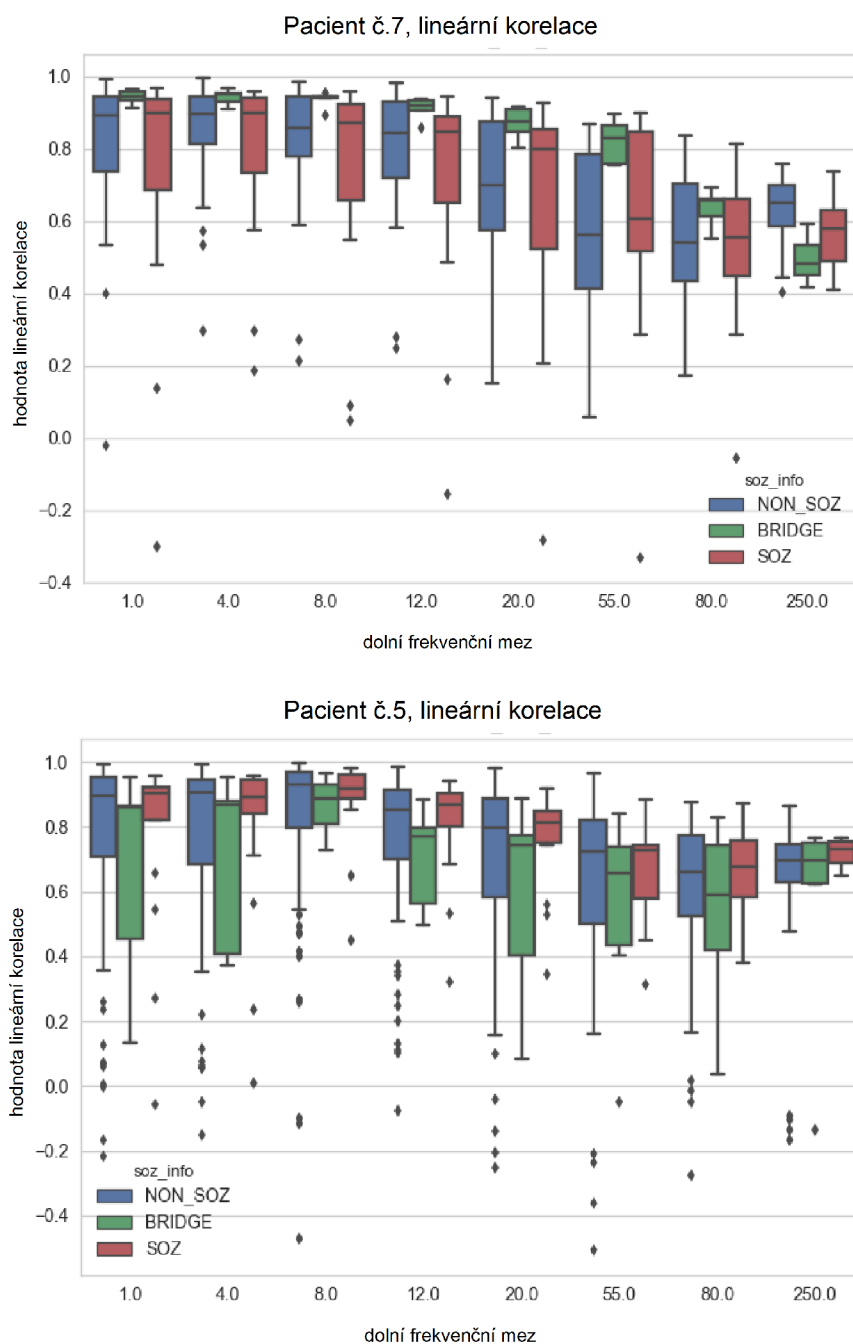
10.1 Lineární korelace

Do celkové analýzy rozložení pro lineární korelaci vstupují hodnoty z celkem 313 kanálů napříč všemi vybranými pacienty 10.1. Hodnoty pro nepatologickou tkáň mají nejvyšší hodnotu korelace, následují hodnoty pro můstky a poté patologickou tkáň. Zajímavá je taktéž klesající míra korelace se zvyšující se frekvencí.



Obr. 10.1: Rozložení hodnot vypočtených metodou lineární korelace v závislosti na jednotlivých frekvenčních pásmech

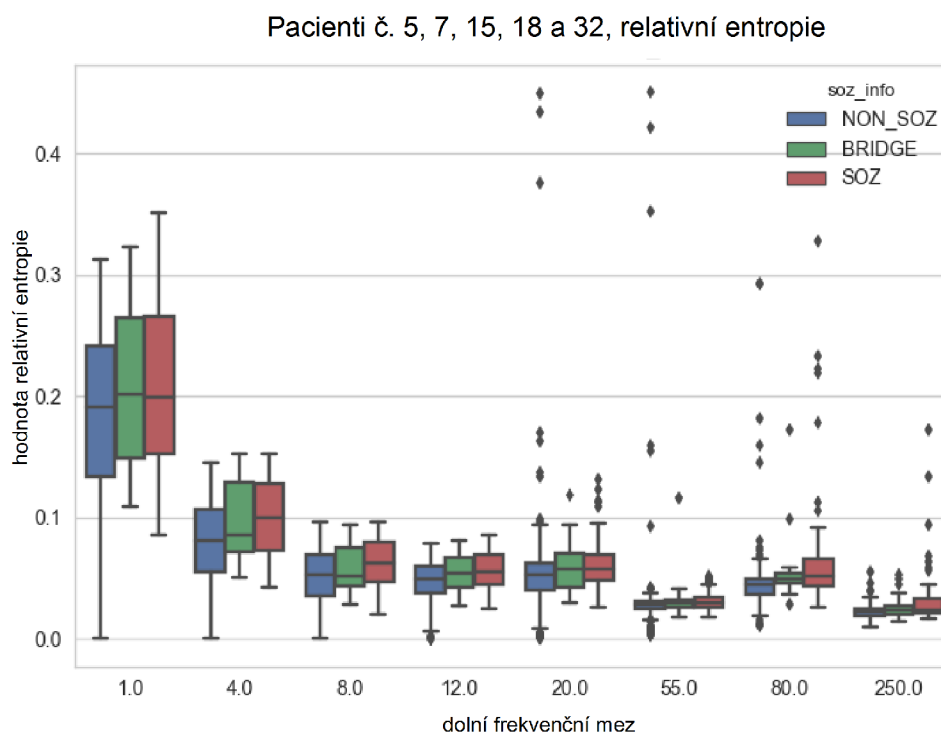
Hodnoty u pacienta č. 7 vycházejí téměř skrze všechny frekvence tak, že jsou můstky více korelované a mají menší rozptyl než u ostatních pacientů. U pacienta č. 5 lze pozorovat velmi zřetelný rozdíl mezi korelacemi u nepatologické tkáně a můstky, kdy jsou můstky výrazně posunuty směrem dolů. Korelace u patologické tkáně u tohoto pacienta je také poměrně dobře rozlišitelná 10.2.



Obr. 10.2: Výsledky pro lineární korelaci u pacienta č. 7 a 5

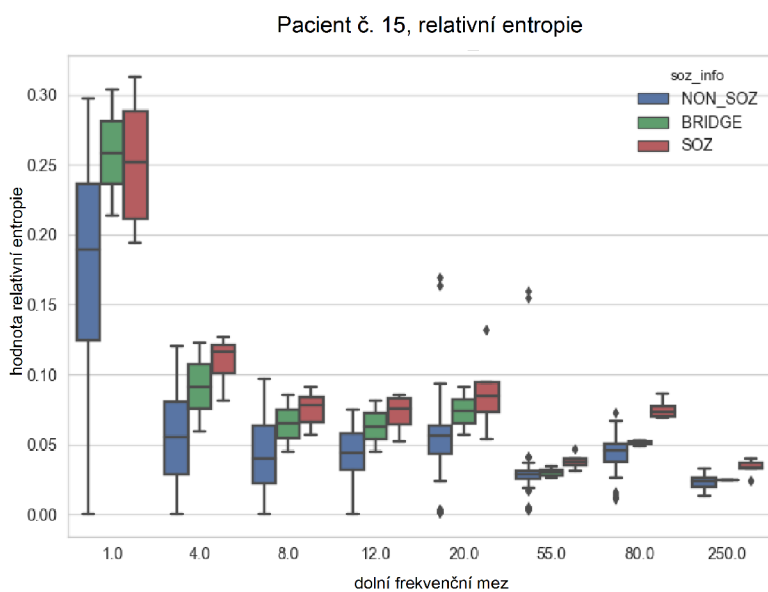
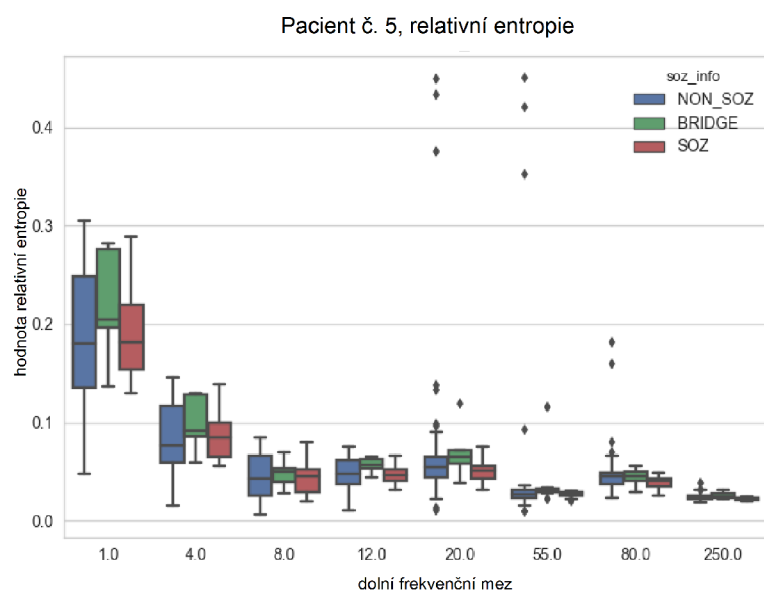
10.2 Relativní entropie

Nejvyšší hodnoty relativní entropie pro data počítaná z kanálů od pěti pacientů dosahují tkáň patologická a můstky. Na obrázku 10.3 může být pozorován přibližně exponenciálně klesající trend velikosti hodnot v závislosti na jednotlivá frekvenční pásma, přičemž si lze s rostoucí frekvencí povšimnout i jejich klesajícího rozptylu.



Obr. 10.3: Rozložení hodnot vypočtených metodou lineární korelace v závislosti na jednotlivých frekvenčních pásmech

Například u pacienta č. 5 je velmi dobře vidět zvýšení hodnot pro můstky a pokles variability signálu u patologické tkáně. U pacienta č. 15 je naopak relativní entropie pro patologickou tkáň vyšší a pro zdravou tkáň velmi nízká. U tohoto pacienta, jelikož nemá žádné kanály označeny jako iritační zónu, je dobře vidět rozlišení zdravé a patologické tkáně 10.4.



Obr. 10.4: Výsledky pro relativní entropii u pacienta č. 5 a 15

10.3 Testování p-hodnoty pro korelační analýzu a analýzu relativní entropie

Pro zjištění statistické významnosti testu byla u obou algoritmů vypočtena p-hodnota pro data kanálů označených jako zdravá tkáň, patologická a můstky s ohledem na jednotlivá frekvenční pásma.

Tab. 10.1: p-hodnoty pro výpočet lineární korelace

patologie tkáně dvojic kanálů:			
frekvenční pásmo	zdravá - můstek	můstek - patologická	zdravá - patologická
1 - 4	0,079	0,60	< 0,01
4 - 8	< 0,05	0,91	< 0,05
8 - 12	0,261	0,53	< 0,01
12 - 20	0,069	0,63	< 0,01
20 - 55	0,319	0,53	< 0,01
55 - 80	0,781	0,52	0,10
80 - 250	0,244	0,65	< 0,05
250 - 600	0,1582	0,81	0,057

Vysoká statistická významnost při analýze výpočtu pomocí lineární korelace i při výpočtu relativní entropie vychází mezi zdravou a patologickou tkání 10.1. U výpočtu relativní entropie také vychází poměrně nízká hodnota mezi tkání zdravou a můstkem 10.2.

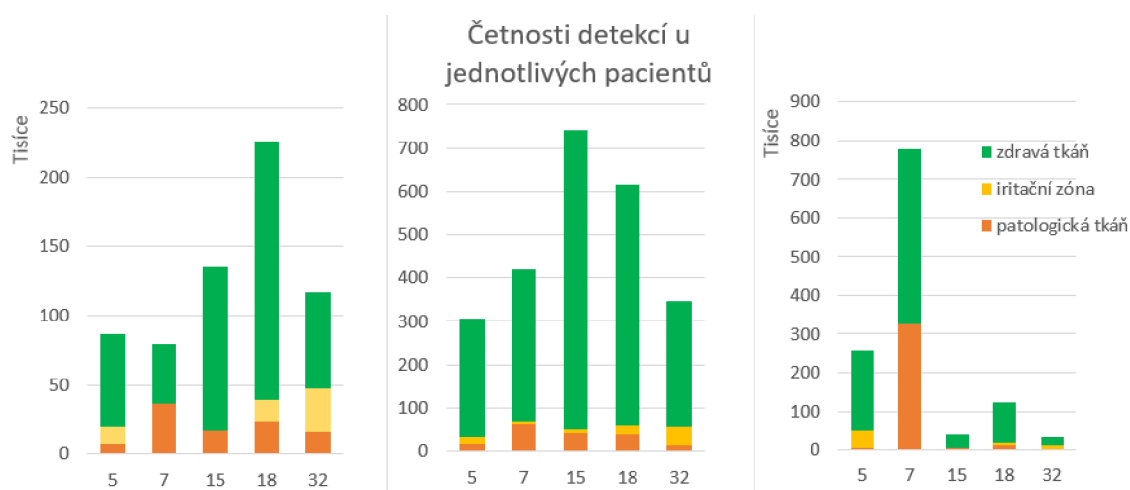
Tab. 10.2: p-hodnoty pro výpočet relativní entropie

patologie tkáně dvojic kanálů:			
frekvenční pásmo	zdravá - můstek	můstek - patologická	zdravá - patologická
1 - 4	0,06	0,92	< 0,01
4 - 8	< 0,05	0,51	< 0,01
8 - 12	0,07	0,56	< 0,01
12 - 20	< 0,05	0,53	< 0,01
20 - 55	0,62	0,39	0,10
55 - 80	0,88	0,81	0,91
80 - 250	< 0,05	0,18	< 0,01
250 - 600	< 0,01	0,14	< 0,01

11 ZHODNOCENÍ VÝSLEDKŮ A DISKUZE

11.1 Detekce vysokofrekvenčních oscilací

Neúčinnějším algoritmem pro detekci patologických oblastí mozku u těchto vybraných pacientů je jednoznačně algoritmus založený na výpočtu délky čáry. Tento algoritmus dosáhl při průměrování hodnot slovního hodnocení velmi dobrou detekci, při normalizaci poté vlivem četnosti chybných detekcí u zdravé tkáně pacienta č. 18 klesá na detekci dobrou. Algoritmus založený na výpočtu délky čáry je velmi spolehlivým detektorem vysokofrekvenčních oscilací. Jeho úskalí spočívá pouze při detekci nízkoamplitudových HFO.



Obr. 11.1: Četnosti detekcí u jednotlivých algoritmů; algoritmus založený na výpočtu délky čáry (vlevo), frekvenční homogenity a amplitudové obálky (střed), Hilbertovy transformace (vpravo)

Algoritmus založený na výpočtu frekvenční homogenity má hodnocení odpovídající nedostatečné detekci, a to jak při průměrování hodnoty jednotlivých křivek tak při normalizaci křivky. Tento algoritmus je vlivem výpočtu amplitudových obálek a frekvenční homogenity přes každé frekvenční pásmo velmi citlivý k šumu a artefaktům. Jednotlivé detekce jsou napříč jednotlivými pásmy sumovány, což zapříčiňuje vysoký výskyt počtu detekcí i v oblasti zdravé tkáně. Tento algoritmus je vysoce funkční, pokud je kombinován s detekcí šumu, nebo je doplněn o posouzení zkušené osoby při vhodném způsobu vizualizace. Konkrétně může být vysoký počet detekcí způsobený četnými artefakty viděn například na záznamu pacienta č. 15, kdy jsou ovlivněna téměř všechna frekvenční pásma v rozsahu přibližně od 102 do 280 Hz 11.1. Artefakty jsou v tomto případě způsobeny převážně svalovým tonem, mohou

však vzniknout i vlivem špatného kontaktu s mozkiem či umístěním elektrody mimo měřenou tkáň u krajních elektrod.

	44-62	52-73	62-86	73-102	86-121	102-143	121-169	143-199	169-237	199-280	237-332	280-392	332-464	392-549	464-650	549-769
A'1	38	7	16	16	15	48	108	86	86	53	25	5	7	19	0	0
A'2	15	21	94	231	157	94	156	124	124	81	32	6	7	25	1	1
A'3	20	16	151	272	136	69	106	119	130	98	30	8	10	30	5	0
A'4	17	19	170	255	159	120	175	136	135	84	28	7	8	28	2	1
A'5	27	43	426	494	308	242	347	314	278	173	63	17	5	14	3	0
A'6	10	8	32	31	32	65	134	84	92	65	28	5	6	16	1	0
A'7	37	6	17	17	25	72	122	106	105	75	44	10	16	28	1	0
A'8	43	6	13	16	22	70	131	100	101	88	31	7	9	23	1	0
A'9	23	14	88	69	36	75	125	93	113	109	40	8	16	24	2	1
A'10	23	12	84	72	35	78	121	98	118	104	35	6	15	25	3	2
A'11	51	23	55	35	23	53	90	72	96	88	50	16	18	30	3	1
A'12	20	24	166	254	150	129	190	140	151	83	31	10	9	24	0	0
A'13	16	9	45	132	112	118	174	122	124	66	32	10	12	27	0	0
B'1	14	9	23	18	38	67	48	35	87	121	112	56	33	39	1	0
B'2	7	27	331	517	274	163	229	188	157	85	18	2	4	24	2	0
B'3	25	51	386	525	285	190	238	218	212	132	26	6	5	21	3	0
B'4	13	6	23	22	35	49	46	53	116	193	184	109	69	71	2	0

Obr. 11.2: Příklad vhodné vizualizace při posuzování zašumění vlivem artefaktů napříč jednotlivými frekvenčními pásmy, pacient č. 15, algoritmus založený na výpočtu frekvenční homogenity [5]

Špatná detekce u algoritmu založeném na výpočtu Hilbertovy transformace může být ovlivněna jeho vysokou citlivostí k rušivým signálům. Tento detektor také často detekuje fyziologické vysokofrekvenční oscilace, tedy ty úseky signálu, které jsou epileptologem označeny jako nepatologické.

Hodnota AUC vypočtená normalizací pro resekovanou tkáň vychází nejlépe pro algoritmus line-length, poté pro algoritmus založený na výpočtu frekvenční homogenity a následně pro algoritmus založený na výpočtu Hilbertovy transformace.

11.2 Zhodnocení výsledků pro analýzu konektivity

Očekávané hodnoty pro lineární korelaci je především vysoká korelace, tedy synchronizované signály mezi sousedícími páry elektrod u zdravé tkáně napříč všemi frekvenčními pásmy. Dle předpokladů mají také nejvyšší hodnotu korelace nízkofrekvenční pásma, přičemž se zvyšující se frekvencí korelace klesá, a poté signály obsahující frekvenční pásmo od 250 Hz. Můstky by měly naopak mít nízké hodnoty korelace, což jde velmi dobře vidět u pacienta č. 5 10.2 a projevuje se i na výsledném grafu 10.1. Pacient č. 18 má korelaci u patologické tkáně velmi rozptýlenou, což může souviset s vysokým počtem detekcí (například u algoritmu line-length) ve

všech kanálech oproti ostatním pacientům. To může naznačovat složitost signálu i při jeho posuzování.

U výsledku pro relativní entropii připadají nejvyšší hodnoty na patologickou tkáň, poté pro můstky a nakonec pro tkáň zdravou. Ve výsledcích lze pozorovat nejvyšší míru relativní entropie u nízkofrekvenčních signálů, což je způsobeno jejich různorodostí. Naopak u vysokofrekvenčních signálů jsou hodnoty relativní entropie nízké, což znamená, že jsou si signály více méně podobné.

11.3 Limitace práce

Nutno podotknout, že některé kanály mohly být vzhledem k mnoha typům epilepsie a množství dat mylně lékařsky označeny. Resekované kanály také nelze považovat za ideální ukazatel patologie tkáně, jelikož některé oblasti, například tkáň nacházející se v blízkosti řečových a jiných center, nemohla být z důvodu rizika resekována. Chyba mohla nastat také při obrazovém zpracování pro určování resekovaných kanálů. Dále je dobré přihlédnout k zašumění některých elektrod, což významně ovlivňuje výsledky, například algoritmu založeném na výpočtu Hilbertovy transformace. Vzhledem ke všem těmto faktům, které mohou ovlivňovat jak detekční algoritmy, tak i výpočty konektivity, je nutné provádět analýzu na vzorku co nejvíce pacientů.

12 ZÁVĚR

Tato bakalářská práce shrnuje v první a druhé kapitole základní poznatky o epilepsii, klasifikacích epileptických záchvatů a možnostech její léčby. Třetí kapitola obsahuje rešerši diagnostických metod používaných k základnímu vyšetřování, včetně zobrazovacích metod. Zaměřuje se na elektrofyziologické metody, především intrakraniální elektroencefalografii a stereoencefalografii, popisuje typy elektrod používaných v prechirurgické epileptologické diagnostice a vliv některých typů na detekovaný signál.

Čtvrtá kapitola se zabývá vysokofrekvenčními oscilacemi jako vhodnými biomarkery pro diagnostiku epilepsie z elektroencefalografického skalpového i intrakraniálního záznamu. Dále popisuje jejich výskyt, tvarové a frekvenční vlastnosti a také problematiku rozlišení vysokofrekvenčních oscilací mezi fyziologickou a patologickou aktivitu.

Následující kapitola popisuje metody detekce vysokofrekvenčních oscilací, časovou náročnost při posuzování neurologem a zároveň problematiku při plně automatizované detekci a stanovuje jako optimální metodu detekci semiautomatickou. Dále se zabývá požadavky na detektor, parametry pro detekci a jmenuje nejčastější způsoby, kterých algoritmy využívají. Další část je věnována studiu číslicového zpracování dat naměřených ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně a způsobu posuzování patologie jednotlivých kanálů. Zaměřuje se také na jednotlivé používané detekční algoritmy, konkrétně na algoritmy založené na výpočtu délky čáry, výpočtu frekvenční homogenity a amplitudové obálky a na Hilbertově transformaci. Zmiňuje také jejich výhody a nevýhody při detekci.

Šestá kapitola vymezuje základní rozdíly mezi anatomickou, funkční a efektivní konektivitou mozkové tkáně. Jsou zde rozebrány jednotlivé metody pro analýzu funkční konektivity, především korelační analýzy a relativní entropie.

Následující kapitola popisuje způsoby získání naměřených dat, způsoby mapování polohy elektrod a rozdělení patologie oblastí, které jsou lékaři rozlišovány. Tato kapitola obsahuje základní informace o datech jednotlivých pacientů a popis práce s kanály a daty.

V osmé kapitole jsou popsány způsoby hodnocení úspěšnosti detektorů, konkrétně křivka závislosti senzitivity na specificitě a vyhodnocení úspěšnosti detektoru pomocí plochy pod křivkou. Navazuje kapitola s výsledky analýzy vysokofrekvenčních oscilací, zahrnující výsledky pro jednotlivé pacienty a analýzu kanálů pro všechny algoritmy, normalizovanou křivku všech pacientů a normalizované hodnoty plochy pod křivkou. Zabývá se porovnáním výsledků pro resekovanou tkáň u pacientů, kteří podstoupili operaci mozku. Je zde také obsaženo hodnocení statistické významnosti různých testů. Nelepším algoritmem je pro použitá data algorit-

mus založený na výpočtu délky čáry, který byl u dat označených lékařsky ověřen na hladině významnosti pod 0,05.

Desátá kapitola se zabývá analýzou konektivity při použití lineární korelace a relativní entropie za rozdělení do jednotlivých frekvenčních pásem. Obsahuje výsledky z testování p-hodnoty. Poslední kapitola je věnována diskuzi a zhodnocení výsledků detektorů vysokofrekvenčních oscilací a analýzy konektivity.

Výsledky této práce by mohly přispět ke zlepšení lokalizace patologické tkáně. Další analýzy by mohly být provedeny s ohledem na jednotlivé struktury mozku, na jednotlivé druhy patologií a na různé behaviorální stavy.

LITERATURA

- [1] Anon., *Lobes of the Brain*. MDhealth.com. Dostupné z URL: <<http://www.md-health.com/Lobes-Of-The-Brain.html/>>.
- [2] Anon., *ROC curve analysis with MedCalc*. Medcalc.com.
- [3] Anon., *Wickets and Surgical Delay*. Epilepsy.com Dostupné z URL: <<http://www.epilepsy.com/information/professionals/diagnosis-treatment/epilepsy-clinic%E2%80%93test-your-clinical-knowledge/wickets>>.
- [4] Bastos, A., M., Schoffelen, J., M., 2016. *A Tutorial Review of Functional Connectivity Analysis Methods and Their Interpretational Pitfalls* doi: 10.3389/fn-sys.2015.00175
- [5] Cimbálník, J., 2016. *Detekce vysokofrekvenční EEG aktivity u epileptických pacientů*
- [6] Cimbálník, J., Kucewicz, M., Worrel, G., 2016. *Interictal high-frequency oscillations in focal human epilepsy* Dostupné z URL: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4941960/>>.
- [7] Covanis, A., Guekht, A., Li, S., Secco, M., Shakir, R., Perucca, E., 2015. *From global campaign to global commitment: The World Health Assembly's Resolution on epilepsy*. *Epilepsia*, 56: 1651–1657. doi:10.1111/epi.13192 Dostupné z URL: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13192/full>>.
- [8] Faber, J., 2001. *Elektroencefalografie a psychofyziologie*, Praha: ISV.
- [9] Faber, J., Faber, V., *Vybrané kapitoly z neurofysiologie a psychofysiologie pro psychology, speciální pedagogy*
- [10] Fiest KM, Birbeck GL, Jacoby A, et al. *Stigma in epilepsy*. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:444. Dostupné z URL: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s11910-014-0444-x>>.
- [11] Girardeau G, Zugaro M., 2011. *Hippocampal ripples and memory consolidation*. *Curr Opin Neurobiol* 21:452–459. Dostupné z URL: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21371881>>.
- [12] Gotman J, Koffler DJ., 1989. *Interictal spiking increases after seizures but does not after decrease in medication*. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 72

- [13] Gotman J., Marciani MG., 1985. *Electroencephalographic spiking activity, drug levels, and seizure occurrence in epileptic patients*. *Ann. Neurol.* 17, 597–603 Dostupné z URL: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3927818>>.
- [14] Gotman, J., Kobayashi, E., Bagshaw, A. P., Bénar, C.-G. and Dubeau, F., 2006. *Combining EEG and fMRI: A multimodal tool for epilepsy research*. *J. Magn. Reson. Imaging*, 23: 906–920. doi:10.1002/jmri.20577 Dostupné z URL: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.20577/full>>.
- [15] Helmstaedter, Ch., 2004. *Neuropsychological aspects of epilepsy surgery*. *Epilepsy & Behavior*. vol. 5, pp. 45–55. Dostupné z URL: <[http://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(03\)00319-6/fulltext](http://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(03)00319-6/fulltext)>.
- [16] Horwitz, B., 2003. *The elusive concept of brain connectivity*. *NeuroImage*, 19, 466–470. Dostupné z URL: <[http://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00112-5](http://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00112-5)>.
- [17] Hovorka, J., 2003. *Klinická elektroencefalografie: základy klasifikace a interpretace*, Praha: Maxdorf.
- [18] Klimeš, P., 2017. *Stanovení vzájemných vazeb mezi mozkovými strukturami*. Brno.
- [19] Klimes, P., Duque, J. J., Brinkmann, B., Gompel, J. Van, Stead, S. M., St. Louis, E. K., ... Worrell, G. a., 2016. *The Functional Organization of Human Epileptic Hippocampus*. *Journal of Neurophysiology*, jn.00089.2016. Dostupné z URL: <<http://doi.org/10.1152/jn.00089.2016>>.
- [20] Kučerová A., 2012 *Numerická integrace lichoběžníkovou metodou*. Dostupné z URL: <<http://mech.fsv.cvut.cz/~anicka/teaching/ypv1/priklady/numint.pdf>>.
- [21] Menendez de la Prida, L., Staba, R., J., Dian, J., A., 2015. *Conundrums of High-Frequency Oscillations (80–800 Hz) in the Epileptic Brain*
- [22] Mizuseki K, Buzsáki G., 2013. *Preconfigured, skewed distribution of firing rates in the hippocampus and entorhinal cortex*. *Cell reports*. 2013;4(5):1010-1021. doi:10.1016/j.celrep.2013.07.039. Dostupné z URL: <[http://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247\(13\)00401-4.pdf](http://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247(13)00401-4.pdf)>.
- [23] Moráň, M., 1995. *Praktická elektroencefalografie*, Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví.

- [24] Nagasawa, T., Juhász, C., Rothermel, R., Hoechstetter, K., Sood, S., Asano, E., 2012. *Spontaneous and visually driven high-frequency oscillations in the occipital cortex: intracranial recording in epileptic patients. Hum Brain Mapp*33:569–583. Dostupné z URL: <<https://pdfs.semanticscholar.org/d6d0/6cb742849eb86a33c81d61343c4d23ae4800.pdf>>
- [25] Newton CR, Garcia HH. *Epilepsy in poor regions of the world. Lancet* 2012;380:1193–1201. Dostupné z URL: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23021288>>.
- [26] Ottman, R., Annegers, J. F., Hauser, W. A., Kurland, L. T., 1989. *Seizure Risk in Offspring of Parents with Generalized Versus Partial Epilepsy. Epilepsia*, 30: 157–161. doi:10.1111/j.1528-1157.1989.tb05448.x Dostupné z URL: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05448.x/full>>.
- [27] Penttonen, M., Kamondi, A., Acsády, L. and Buzsáki, G., 1998. *Gamma frequency oscillation in the hippocampus of the rat: intracellular analysis in vivo. European Journal of Neuroscience*, 10: 718–728. doi:10.1046/j.1460-9568.1998.00096.x Dostupné z URL: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1460-9568.1998.00096.x/full>>.
- [28] Radice, M. *Basic Structure of the Human Nervous System. Mikerbio.weebly.com*. Dostupné z URL: <<http://mikerbio.weebly.com/structure--function.html>>. [Accessed November 12, 2016].
- [29] Salinsky, M., Kanter, R. and Dasheiff, R. M., 1987. *Effectiveness of Multiple EEGs in Supporting the Diagnosis of Epilepsy: An Operational Curve. Epilepsia*, 28: 331–334. doi:10.1111/j.1528-1157.1987.tb03652.x Dostupné z URL: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1157.1987.tb03652.x/full>>.
- [30] Shafer P., O., Sirven, J., I., 2013. *Epilepsy statistics* [online]. Dostupné z URL: <<http://www.epilepsy.com/learn/epilepsy-statistics>>.
- [31] Spencer SS, Goncharova II, Duckrow RB, Novotny EJ, Zaveri HP., 2008. *Interictal spikes on intracranial recording: behavior, physiology, and implications. Epilepsia* 49Dostupné z URL: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18479398>>.

- [32] Spencer, S. S., 1994. *The Relative Contributions of MRI, SPECT, and PET Imaging in Epilepsy*. *Epilepsia*, 35: S72–S89. doi:10.1111/j.1528-1157.1994.tb05990.x Dostupné z URL: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1157.1994.tb05990.x/pdf>>.
- [33] Staba R.J., 2012. *Normal and Pathologic High-Frequency Oscillations*. In: *Nobel's JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., editors. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*, 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). Dostupné z URL: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98191/>>.
- [34] Stavros, D. *Dynamic functional brain connectivity: Perspectives and further directions* Dostupné z URL: <<http://slideplayer.com/slide/4351053/>>.
- [35] Valouchová, L., Michnová, M., Barabašová, P., Liška A., Boháč, J., Hovorka, J., Marusič, P., Nešpor, E., Novotná, I., Šatrová, I., Teysslerová, E., Vacovská, H., Zárubová, J. *Epilepsie a zaměstnání* [online]. Dostupné z URL: <http://www.clpe.cz/Epilepsie_a_zamestnani_zamestnavatele.pdf>.
- [36] Vanderwolf, C.H. *Are neocortical gamma waves related to consciousness?* Dostupné z URL: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899399023513>>.
- [37] Vojtěch Z., *Invazivní monitorování EEG - vyšetřování farmakorezistentních epilepsií před výkonem*. [Http://zdravi.euro.cz](http://zdravi.euro.cz) Dostupné z URL: <<http://zdravi.euro.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/invazivni-monitorovani-eeg-vysetrovani-farmakorezistentnich-epil-137978>>.
- [38] Wang, S., Wang, I. Z., Bulacio, J. C., Mosher, J. C., Gonzalez-Martinez, J., Alexopoulos, A. V., Najm, I. M. and So, N. K., 2013. *Ripple classification helps to localize the seizure-onset zone in neocortical epilepsy*. *Epilepsia*, 54: 370–376. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03721.x Dostupné z URL: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2012.03721.x/full>>.
- [39] Worrel, Gotman, 2011. *High-frequency oscillations and other electrophysiological biomarkers of epilepsy: clinical studies*
- [40] Worrell GA, Parish L, Cranstoun SD, Jonas R, Baltuch G, Litt B., 2004. *High-frequency oscillations and seizure generation in neocortical epilepsy*. *Brain*, 127:1496–1506. Dostupné z URL: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3254091/figure/F3/>>.

SEZNAM SYMBOLŮ, VELIČIN A ZKRATEK

CMP	cévní mozková příhoda
CT	výpočetní tomografie – computed tomography
DRE	farmakorezistentní forma epilepsie – drug-resistant epilepsy
EEG	elektroencefalografie – electroencephalography
fMRI	funkční magnetická rezonance – functional magnetic resonance imaging
FNUSA	Fakultní nemocnice u Sv. Anny, v Brně
FR	fast ripples
HFO	vysokofrekvenční oscilace – high frequency oscillation
IBE	International Bureau for Epilepsy
ICA	zobrazení pomocí analýzy nezávislých komponent – independent component analysis
iEEG	intrakraniální elektroencefalografie – intracranial electroencephalography
IIEA	aktivita v mezizáchvatovém intervalu – interictal epileptiform activity
ILAE	International League Against Epilepsy
IPSP	inhibiční post-synaptický potenciál – inhibitory postsynaptic potential
IZ	iritační zóna, oblast výskytu epileptiformních abnormit – irritative zone
LFP	elektrofyzilogické signály v malém objemu nervové tkáně – local field potential
LVFA	rychlé nízkonapěťové signály vycházející z mozkové kůry – low voltage fast neocortical activity
MEG	magnetoencefalografie – magnetoencephalography
MRI	magnetická rezonance – magnetic resonance imaging
NON_SOZ	oblast mimo epitogenní ložisko
PET	pozitronová emisní tomografie – positron emission tomography

REM	fáze spánku s rychlými pohyby očí – rapid eye movement
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie – single-photon emission computed tomography
spike	interiktální výboj projevující se jako ostrá vlna v záznamu EEG
SOZ	oblast epileptogenního ložiska – seizure onset zone
TLE	epilepsie v oblasti spánkového laloku – temporal lobe epilepsy
TN	pravdivě negativní detekce – true negative
TP	pravdivě pozitivní detekce – true positive
FN	falešně negativní detekce – false negative
FP	falešně pozitivní detekce – false positive
TPR	specifická – true positive rate
FPR	senzitivita – false positive rate

SEZNAM PŘÍLOH

A	Obsah přiloženého CD	76
B	Blokové schéma výpočtu ROC	78

A OBSAH PŘILOŽENÉHO CD

/	kořenový adresář přiloženého CD	
	obrázky.....	obrázky obsažené v bakalářské práci	
	teorie	obrázky obsažené v teoretické části práce	
		connectivity.png	
		fMRI_EEG.jpg	
		lichobeznikova_metoda.PNG	
		lobes.png	
		long.jpg	
		macroelectrodes_microwire.jpg	
		neuron.png	
		ref.jpg	
		sorted.PNG	
		taxonomy.PNG	
		thresholding2.PNG	
		TN_FN_FP_TP.png	
		tonicko_klonicky_generalizovany1.jpg	
		trans.jpg	
		zapojeni.jpg	
	connectivity-do-BP ...	vykreslení lineární korelace a relativní entropie	
		lin5.png	lineární korelace u jednotlivých pacientů
		lin7.png, lin15.png, lin18.png, lin32.png	
		ren5.png	relativní entropie u jednotlivých pacientů
		ren7.png, ren15.png, ren18.png, ren32.png	
		lin-vybrani.png	a po zprůměrování
		ren-vybrani.png	
	channel-analysis	analýza kanálů pro jednotlivé algoritmy	
		channel_map_5_hilbert.png	
		channel_map_5_ll.png	
		channel_map_5_mat.png	
		channel_map_7_hilbert.png	
		channel_map_7_ll.png	
		channel_map_7_mat.png	
		channel_map_15.png	
		:	
		channel_map_32_hilbert.png	
		channel_map_32_mat.png	
	resected	vykreslení normalizované ROC a ROC pro jednotlivé pacienty	
		normalized-oc-resected-hilbert.png ...	vykreslení normalizované ROC
		normalized-roc-resected-ll.png	
		normalized-roc-resected-mat.png	
		normalized-roc-resected.png	
		resected_15_ll.png	vykreslení patologických a resekovaných kanálů
		resected_32_ll.png	

- ├─ resected_5_ll.png
- ├─ resected_5_ll_verze2.png
- ├─ resected_7_ll.png
- ├─ roc-resected-hilbert-verze2.png . vykreslení ROC pro jednotlivé algoritmy
- ├─ roc_resected_ll_verze2.png
- ├─ roc_resected_mat_verze2.png
- └─ blokova-schemata bloková schémata algoritmu
 - ├─ algoritmy_hilbert.png
 - ├─ algoritmy_ll.png
 - ├─ algoritmy_mat.pdf
 - └─ blok_schema_roc.png bloková schémata funkce roc_function
- └─ kódy složka obsahující veškeré skripty
 - ├─ channel_analysis.py analýza patologických ložisek
 - ├─ vypis_kanalů_zvolených_pacientu.py
 - ├─ funkce2.py obsahuje všechny funkce potřebné pro výpočet ROC
 - ├─ roc_function.py výpočet hodnot specifity a senzitivity
 - ├─ roc_all_patients.py
 - ├─ resekce.py podrobná data o resekovaných kanálech
 - ├─ roc_all_patients_in_one_graph.py
 - ├─ ROC.py výpočet normalizované křivky
 - ├─ ROC_vykreslení.py
 - ├─ AUC.py výpočet hodnot AUC pro všechny algoritmy
 - ├─ vypis_poctu_detekci_zvolených_pacientu.py
 - ├─ funkce3.py obsahuje nové funkce pro analýzu konektivity
 - ├─ connectivity_vykreslení.py
 - └─ statistika.py provedení t-testů

B BLOKOVÉ SCHÉMA VÝPOČTU ROC

Blokové schéma principu vytváření ROC křivky

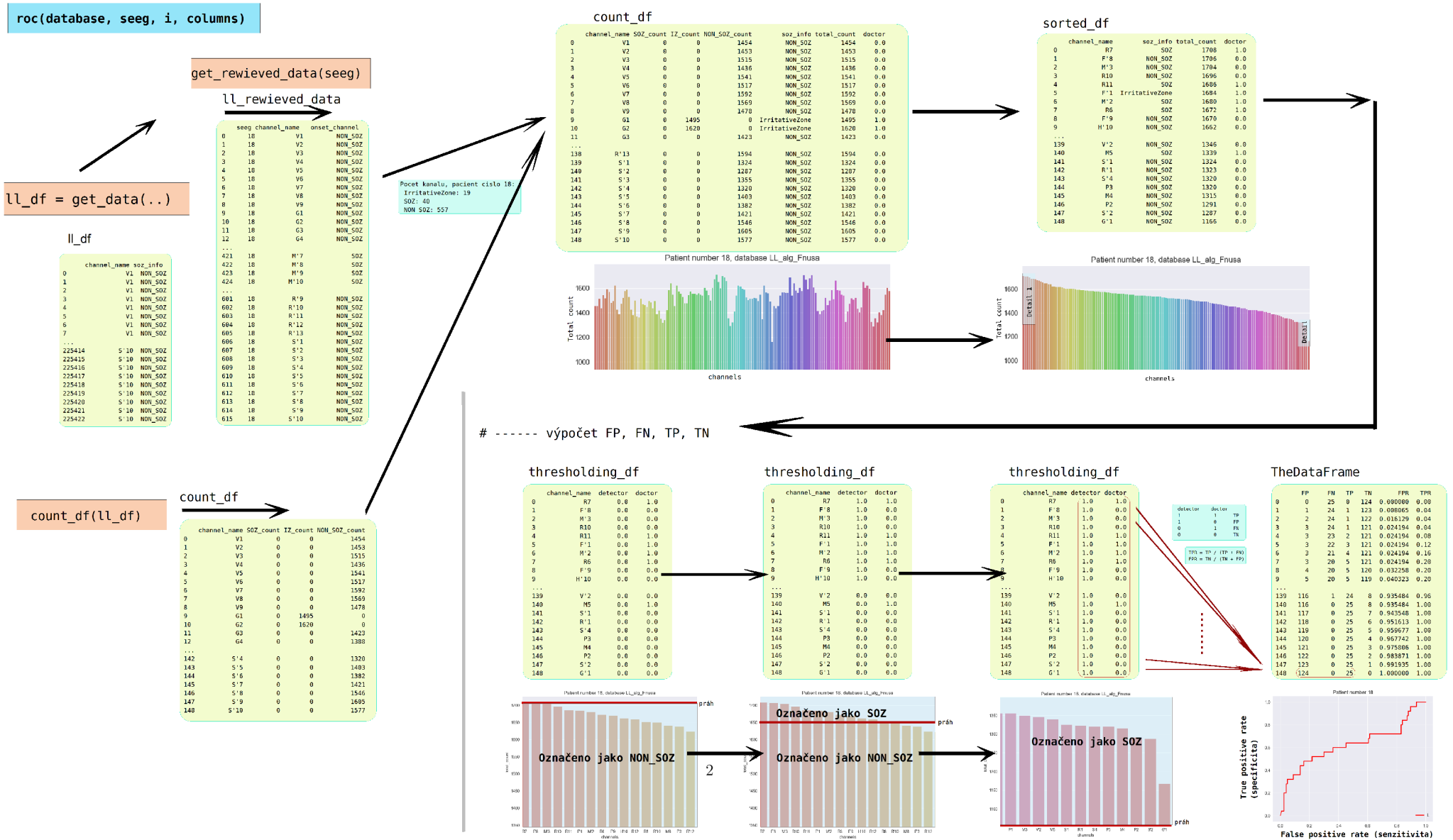


Figure 1: Funkce roc_one_patient_detail ze souboru roc_function_one_patient.py, použité funkce: get_data, get_rewieved_data, count_hfo_events ze souboru funkce2, pacient č.18, algoritmus LL_alg_fnusa