

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Brno, 2019

Bc. 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

KLASIFIKACE VYSOKOFREKVENČNÍCH OSCILACÍ V INTRAKRANIÁLNÍM EEG

CLASSIFICATION OF HIGH FREQUENCY OSCILLATIONS IN INTRACRANIAL EEG

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Bc. Magda Macíčková

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Marina Ronzhina, Ph.D.

BRNO 2019

Diplomová práce

magisterský navazující studijní obor **Biomedicínské a ekologické inženýrství**
Ústav biomedicínského inženýrství

Studentka: Bc. Magda Macíčková

ID: 174510

Ročník: 2

Akademický rok: 2018/19

NÁZEV TÉMATU:

Klasifikace vysokofrekvenčních oscilací v intrakraniálním EEG

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Proveďte literární rešerši detekce a klasifikace vysokofrekvenčních oscilací v intrakraniálním EEG. 2) Vytvořte datový soubor vysokofrekvenčních oscilací rozřazených do jednotlivých skupin pomocí manuální detekce v intrakraniálních stereo EEG (SEEG) datech. 3) Navrhněte metodiku pro výpočet příznaků a posouzení morfologie vysokofrekvenčních oscilací a jejich následnou klasifikaci. Navrženou metodiku implementujte v jazyce Python. 4) Dosažené výsledky interpretujte a diskutujte v kontextu jiných prací v dané oblasti.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

- [1] BLANCO, Justin A, et al. Unsupervised classification of high-frequency oscillations in human neocortical epilepsy and control patients. *Journal of neurophysiology* [online]. 2010, vol. 104, no. 5, pp. 2900–2912 [accessed. 2013-10-24]. ISSN 1522-1598.
- [2] BRÁZDIL, Milan, et al. Very high frequency oscillations: Novel biomarkers of the epileptogenic zone. *Annals of Neurology* [online]. 2017, vol. Aug 5, pp. 1–30. ISSN 15318249.
- [3] FRAUSCHER, Birgit, Fabrice BARTOLOMEI, et al. High-frequency oscillations: The state of clinical research. *Epilepsia* [online]. 2017, vol. 58, no. 8, pp. 1316–1329. ISSN 15281167.

Termín zadání: 4. 2. 2019

Termín odevzdání: 17. 5. 2019

Vedoucí práce: Ing. Marina Ronzhina, Ph.D.

Konzultant: Ing. Mgr. Jan Cimbálník, Ph.D. ; Ing. Petr Klimeš, Ph.D.

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



UPOZORNĚNÍ:

Autor diplomové práce nesmí při vytváření diplomové 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 diplomová práce se zabývá zkoumáním vysokofrekvenčních oscilací v intrakraniálním elektroencefalografickém záznamu u pacientů s farmakorezistentní formou epilepsie. Popisuje jednotlivé typy oscilací s ohledem na jejich frekvenční vymezení, zkoumá jejich fyziologické rozdíly a výskyt. Kromě klasických vysokofrekvenčních oscilací (přibližně do 600 Hz) se zaměřuje i na oscilace s frekvenční složkou nad 1kHz. Tyto oscilace by dle nedávných studií měly vykazovat vyšší specifitu pro stanovení patologické tkáně v epileptickém mozku.

Data pro zhotovení této práce byla získána manuálním značením a kategorizací přibližně 1500 úseků signálu stereoencefalografického záznamu pacientů, kteří podstoupili chirurgické odstranění epileptického ložiska (případně ložisek) a kteří byli následně monitorováni pro získání přehledu o úspěšnosti operace. Rozdíly mezi jednotlivými skupinami oscilací a resekovanou či neresekovanou tkání jsou v této práci zkoumány metodami využívajícími výpočty entropie signálů a cross frequency couplingu. Nejvýznamnějších výsledků práce dosahuje pro klasifikační skupinu (FR + vFR) vs. uFR, metody frequency-amplitude coupling a sample entropy 1. Při kategorizaci dle informace o resekcí kanálu je nejúspěšnějším klasifikačním parametrem metoda využívající výpočtu Shannonovy entropie.

KLÍČOVÁ SLOVA

Epilepsie, vysokofrekvenční oscilace (HFO, vHFO), entropie, cross-frequency coupling

ABSTRACT

This Master's thesis deals with investigation of high-frequency oscillations in intracranial electroencephalography in patients with pharmaco-resistant epilepsy. It describes individual types of oscillations with respect to their frequency definition, examines their physiological differences and occurrence. In addition to conventional high-frequency oscillations (up to about 600 Hz), it also focuses on oscillations with a frequency component above 1kHz. According to recent studies, these oscillations could have higher specificity for the determination of pathological tissue in the epileptic brain.

The data for this work was obtained by manual labeling and categorization of approximately 1500 sections of the stereoencephalographic record signals of patients undergoing surgical removal of the epileptic foci and subsequently monitored for success in the operation. Differences between individual groups of oscillations and resected or unresected tissues are investigated in this work by methods using calculations of entropy signals or cross frequency coupling. The most significant results were achieved for the classification group (FR + vFR) vs. uFR, methods frequency-amplitude coupling and sample entropy 1. When categorizing according to information about channel resection, the Shannon entropy is the most successful classification parameter.

KEYWORDS

Epilepsy, high and very high frequency oscillations (HFO, vHFO), entropy, cross-frequency coupling

MACÍČKOVÁ, Magda. *Klasifikace vysokofrekvenčních oscilací v intrakraniálním EEG*. Brno, 2019, 87 s. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ. Vedoucí práce: Ing. Marina Ronzhina, Ph.D.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou diplomovou práci na téma „Klasifikace vysokofrekvenčních oscilací v intrakraniálním EEG“ jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího diplomové 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 autorka uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této diplomové práce jsem neporušila autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhla nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědoma 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 autorky

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala své vedoucí diplomové práce paní Ing. Marině Ronzhině, Ph.D. za možnost konzultací, podnětné návrhy ke struktuře i samotnému obsahu práce a korektury textu. Dále mnohokrát děkuji Ing. Mgr. Janovi Cimbálníkovi, Ph.D. za poskytnutí kvalitního zázemí pro práci a možnost pravidelné docházky, diskuze nad vývojem práce a návrhy k dalším postupům. Děkuji také Ing. Petrovi Klimešovi, Ph.D., Ing. Pavlovi Jurákovi a jeho kolegům za ochotu při zodpovídání dotazů.

Brno

.....

podpis autorky

Obsah

Úvod	12
1 Lokalizace epileptického ložiska	13
1.1 Stanovení patologie oblasti	13
1.2 Fyziologické biomarkery epilepsie	13
2 Vysokofrekvenční oscilace	14
2.1 Značení vysokofrekvenčních oscilací	14
2.2 Frekvenční dělení vysokofrekvenčních oscilací	14
2.3 Spiky a vysokofrekvenční oscilace	16
3 Metody pro kategorizaci VHFO	18
3.1 Shannonova entropie	18
3.2 Power spectral entropy	19
3.3 Sample entropy	20
3.4 Cross frequency coupling	21
4 Klinická data	25
4.1 Intrakraniální elektroencefalografie	25
4.2 Značení úseků signálu a jejich řazení do příslušných skupin	26
4.3 Klasifikace postoperačních výstupů	29
4.4 Získaná označená data	29
5 Klasifikace HFO a vHFO na signálech s nižší vzorkovací frekvencí	32
5.1 Podvzorkování signálu	32
5.2 Expanze a následná decimace signálu	32
6 Hodnocení úspěšnosti parametrů při klasifikaci oscilací	34
6.1 Volba délky okna	34
6.2 Stanovení klasifikačních skupin	34
6.2.1 Dle typu oscilace	35
6.2.2 Dle informace o resekci	36
6.2.3 Dle typu oscilace a zároveň informace o resekci	37
6.3 Křivka ROC, Senzitivita a specificita	38
6.4 Hodnota AUC - plocha pod křivkou	40
6.4.1 Přizpůsobení referenčních hodnot	41

7	Dosažené výsledky	44
7.1	Výsledné hodnoty AUC	44
7.2	Výsledné ROC křivky	48
7.2.1	Křivky ROC pro klasifikaci dle typu oscilace	48
7.2.2	Křivky ROC pro klasifikaci dle resekce	48
7.2.3	Poznámka k výstupům operace	49
7.3	Porovnání hodnot AUC při snížení vzorkovací frekvence	50
8	Testování statistické významnosti	53
9	Diskuze	55
10	Závěr	60
	Literatura	61
	Seznam symbolů, veličin a zkratk	64
	Seznam příloh	65
A	Přehled výsledných AUC hodnot	66
B	Signály	69
C	Klasifikace dle typu oscilace, jednotliví pacienti	71
D	Přehled rozložení hodnot pro resekované a neresekované signály	73
E	Klasifikace dle resekce, jednotliví pacienti	74
F	Rozložení souhrnných hodnot	76
G	Křivky ROC dle typu oscilace	80
H	Křivky ROC dle informace o resekci	82
I	Výsledné p-hodnoty	83
J	Blokové schéma funkcí	85
K	Obsah přiloženého CD	87

Seznam obrázků

2.1	Vysokofrekvenční oscilace	15
2.2	Souvýskyt spiků a HFO	17
3.1	Signály pro dobrou klasifikaci Shannonovou entropií	19
3.3	Cross frequency coupling	21
3.4	Synchronizace fáze pomalých oscilací a amplitudy rychlých oscilací	22
3.5	Pearsonův koeficient	23
3.6	Signál o nízké a vysoké hodnotě frequency-amplitude couplingu	24
4.1	Výřez z PD matice pro ultra Fast Ripples	27
4.2	Odvození obálky vysokofrekvenčních složek signálu	27
4.3	Amplitudové obálky FR, vFR, uFR	28
4.4	Časově-frekvenční analýza vysokofrekvenčních oscilací	28
4.5	Zobrazení kontaktů podle MNI koordinátů	30
4.6	Počty značek u jednotlivých pacientů	31
5.1	Expanze a následná decimace signálu	33
6.1	Ukázka průběhu signálu a volba okna	34
6.2	Výsledné rozložení souhrnných hodnot kategorizovaných dle typu oscilace	35
6.3	Výsledné rozložení souhrnných hodnot kategorizovaných dle informace o resekcí	36
6.4	Ukázka rozdělení u pacienta č.15, frequency-amplitude coupling	37
6.5	Rozložení hodnot některých metod s ohledem na typ oscilace a zároveň informaci o resekcí	38
6.6	Ukázka výseku databáze	38
6.7	Označení a výpočet TP, FP, FN a FP	39
6.8	Hodnoty AUC před přizpůsobením referenčních hodnot	41
6.9	Ukázka rozdělení před změnou referenčních hodnot	42
7.1	Hodnoty AUC pro souhrnná data	45
7.2	Rozptyl hodnot AUC pro jednotlivé pacienty	45
7.3	Hodnoty AUC pro jednotlivé pacienty	46
7.4	Hodnoty AUC u klasifikace dle informace o resekcí	47
7.5	Křivky ROC pro jednotlivé pacienty, metoda frequency-ampl. coupling	48
7.6	Křivka ROC, klasifikace dle informace o resekcí	49
7.7	Několik signálů resekovaných a neresekovaných kanálů třízených dle typu oscilace	49
7.8	Změny hodnot AUC při podvzorkování signálu dle typů oscilace	51
7.9	Změny hodnot AUC při podvzorkování signálu, resekcce	52
A.1	Přehled hodnot AUC pro klasifikaci dle typů oscilace	66

B.1	Ukázka zkoumaných signálů kategorizovaných dle typu oscilace	69
B.2	Ukázka zkoumaných signálů kategorizovaných dle resekce	70
C.1	Rozložení výsledných hodnot pro jednotlivé typy oscilací, pacienti s výstupem operace IA a I	71
C.2	Rozložení výsledných hodnot pro jednotlivé typy oscilací, pacienti s výstupem operace IIIA a III	72
D.1	Rozložení hodnot klasifikovaných na základě informace o resekci . . .	73
E.1	Rozložení výsledných hodnot pro neresekované a resekované signály, pacienti s výstupem operace IA a I	74
E.2	Rozložení výsledných hodnot pro neresekované a resekované signály, pacienti s výstupem operace IIIA a III	75
F.1	Rozložení souhrnných hodnot pro klasifikační skupinu FR vs. vFR . .	76
F.2	Rozložení souhrnných hodnot pro klasifikační skupinu FR vs. (vFR + uFR)	77
F.3	Rozložení souhrnných hodnot pro klasifikační skupinu (FR + vFR) vs. uFR	78
F.4	Rozložení souhrnných hodnot pro klasifikaci dle informace o resekci .	79
G.1	Výsledné křivky ROC u jednotlivých pacientů pro metody cross- frequency couplingu a spektrální entropie	80
G.2	Výsledné křivky ROC u jednotlivých pacientů pro metody využívající výpočtu entropie	81
H.1	Výsledné křivky ROC u jednotlivých pacientů pro kategorizaci dle informace o resekci	82
J.1	Blokové schéma funkcí vybudovaných v prostředí Python 3.0	86

Seznam tabulek

4.1	Frekvenční rozlišení vysokofrekvenčních oscilací	26
4.2	Engelova klasifikace postoperačních výstupů v epilepsii	29
4.3	Přehled resekovaných a zkoumaných kanálů, počtů a kategorie označených úseků a postoperačních výstupů	30
6.1	Volba referenčních hodnot v závislosti na typu oscilace	35
6.2	Volba referenčních hodnot pro resekované a neresekované úseky signálu	36
6.3	Pravdivostní tabulka pro výpočet ROC křivky	40
6.5	Průměrné a souhrnné hodnoty AUC dle paramteru	42
6.6	Průměrné a souhrnné hodnoty AUC dle klasifikačních skupin	42
6.7	Průměrné a souhrnné hodnoty AUC dle informace o resekcii	43
7.1	Výsledné hodnoty AUC pro souhrnná data	44
7.2	Výsledné hodnoty AUC dle informace o resekcii	47
7.3	Rozdíl hodnot AUC počítaných pro souhrnná data při podvzorkování signálu z 5 kHz na 2 kHz	51
8.1	Výsledné p-hodnoty pro souhrnná data	54
A.1	Souhrn výsledných hodnot AUC pro jednotlivé parametry, klasifikační skupiny, pacienty a vzorkovací frekvence	67
A.2	Výsledné hodnoty AUC pro souhrnná data	68
I.1	Přehled vypočtených p-hodnot pro vzorkovací frekvence 5 a 2 kHz . .	84

Úvod

Epilepsie je jedno z nejčastějších neurologických onemocnění. Přibližně třetina epileptiků přitom trpí farmakorezistentní formou, kdy projevy epilepsie nelze potlačit doposud vyvinutými léky. Chronická epilepsie často vede k úpadku mentálních schopností, proto bývá u některých farmakorezistentních pacientů po neuropsychologickém vyšetření vyhodnocujícím rizikovost poškození kognitivních funkcí doporučována operace. Při operaci dochází k chirurgickému odstranění jednoho nebo více epileptogenních ložisek, přičemž úspěšnost operace značně závisí na kvalitě jejich lokalizace.

Pro značení epileptogenní tkáně bývá klinicky používána zóna počátku záchvatu, která je zjišťována z elektrofyziologie záznamu snímaného elektrodami implantovanými v mozku pacienta. V posledních letech vznikají studie na vysokofrekvenční oscilace, jejichž výskyt je pro patologickou oblast vysoce charakteristický a které byly pozorovány i mimo dobu vlastního epileptického záchvatu. Možnost lokalizace epileptogenního ložiska bez nutnosti přímého snímání epileptického záchvatu by tak mohla výrazně snížit čas invazivního EEG monitoringu pacientů. [1]

Vysokofrekvenční oscilace, které jsou zároveň nadějným biomarkerem pro přesnější lokalizaci patologické tkáně, byly doposud zkoumané a běžně popisované přibližně do frekvence 600 Hz. Dle nejnovějších studií prokazují oscilace obsahující frekvenční složky nad 1 kHz pro odlišení epileptogenní tkáně od zdravých oblastí mozku ještě vyšší specifitu [2].

Tato práce se zabývá problematikou klasifikace vysokofrekvenčních oscilací. Stanovuje způsob manuálního značení analyzovaných dat, následně navrhuje a implementuje metodiku pro kategorizaci oscilací dle klasifikačních skupin zvolených na základě rozlišování jednotlivých typů oscilace nebo informace o resekcí kanálu.

Implementované metody využívají výpočtu entropií signálu v časové a frekvenční oblasti nebo cross-frequency couplingu, tedy synchronizaci amplitudy, fáze či frekvence úseku signálu filtrovaného na dvou frekvenčních pásmech. Zkoumáno je také, zda dosahují signály o vzorkovací frekvenci 5 kHz oproti signálům podvzorkovaným na 2 kHz lepších výsledků, tedy jestli obsahují více informace užitečné k jejich správné kategorizaci.

Následně je provedeno statistické zpracování, vyhodnocení nevhodnější metody pro klasifikaci oscilací, stanovení klasifikační skupiny s nejlepšími výsledky. Práce v závěru diskutuje nad limitacemi a možnostmi dalšího zpracování.

1 Lokalizace epileptického ložiska

Jednou z možností lokalizace epileptického ložiska je použití **neinvazivních** vyšetřovacích metod, například elektroencefalografického záznamu v kombinaci s prostorovou informací z magnetické rezonance (MRI) nebo výpočetní tomografie (CT). Během tohoto zobrazení jsou mapovány zároveň funkční oblasti mozku, vzhledem ke kterým se vyhodnocuje rizikovitost operace (blízkost patologické tkáně apod.) [3, 4]. Přesnější lokalizace je však dosaženo zobrazení MRI/CT v kombinaci s **invazivní** metodou, kdy jsou pacientovi implantovány subdurální elektrody (tedy na povrch mozkové kůry) nebo jehlové elektrody. Jehlovými elektrodami je mapován vznik a elektrické šíření vzruchu z velmi malé oblasti patologické tkáně [5]. Vzhledem k invazivnosti implantace jehlových elektrod a tedy i riziku vzniku komplikací (krvácení, otok mozku nebo infekce) musí být však zákrok vyvážen pravděpodobným přínosem vyšetření pro pacienta.

1.1 Stanovení patologie oblasti

Oblasti mozku jsou kategorizovány do skupiny **oblasti zdravé tkáně**, **iritační zóny**¹ a **oblasti epileptogenního ložiska**. Stanovení oblastí je prováděno vizuálním lékařským prozkoumáním vzniku a šíření záchvatu z elektroencefalografických záznamů. Takto tříděná data bývají považována za referenční.

1.2 Fyziologické biomarkery epilepsie

Pro zkoumání a jako nadějný biomarker epilepsie získaný z seeg záznamu jsou používány spiky a vysokofrekvenční oscilace (HFO). Ačkoli jsou spiky pro mozek postižený epilepsií vysoce charakteristické, bylo zjištěno, že HFO jsou pro lokalizaci epileptického ložiska ještě lepšími (přesnějšími) ukazateli. V poslední době bývají zkoumány také oscilace s frekvencí nad 1 kHz (VHFO).

¹Iritační zóna je oblastí s výskytem epileptiformních abnormalit.

2 Vysokofrekvenční oscilace

Vysokofrekvenční oscilace jsou spontánní oscilace běžně popisované od 80 Hz do 500 Hz [6], nyní nově zkoumané i ve frekvencích do 2 500 Hz (s užitečnou složkou přibližně do 1 500 Hz). HFO lze pozorovat ve zvířecích i lidských intrakraniálních záznamech, a to při fyziologických i abnormálních aktivitách mozku [7], více specifické jsou však pro patologii. Jejich potenciál spočívá ve zmenšování či naopak rozšiřování oblasti epileptických ložisek, která jsou u farmakorezistentních osob odstraňována.¹

Vysokofrekvenční oscilace mohou být používány také jako vstupní signál implantabilních terapeutických zařízení u neoperabilních osob, tedy například těch, jejichž epileptické ložisko se nachází v oblastech mozku, která nelze resekovat bez rizika poruchy kognitivních schopností [7]. Zkoumání a klasifikace vysokofrekvenčních oscilací je také důležitá k bližšímu porozumění mechanismů epileptogeneze a vývoji nových antiepileptik.

2.1 Značení vysokofrekvenčních oscilací

Při značení vysokofrekvenčních oscilací přímo v oblastech epileptogenního ložiska mohou být oscilace značeny prohlížením a manuálním výběrem signálu nebo semi-automatickou metodou, kdy detektor oscilaci zařadí do některé ze skupin a neurolog kategorizaci poté schválí, či zamítne. Při semiautomatické detekci je vhodné přizpůsobit parametry typu detekce (pokud je posuzována patologie kanálů, je vhodné zvýšit senzitivitu automatického detektoru, kdežto při kategorizaci vysokofrekvenčních oscilací většinou - v závislosti na zpracování - nemusí být zachyceny všechny oscilace).

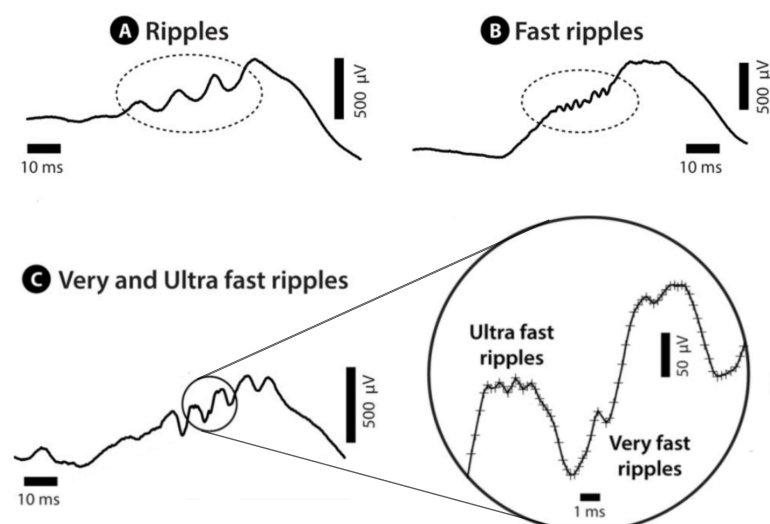
2.2 Frekvenční dělení vysokofrekvenčních oscilací

Vysokofrekvenční oscilace nad 80 Hz lze na základě jejich frekvencí přibližně dělit mezi ripples, fast ripples, very fast ripples a ultra fast ripples. Obecně však platí, že se frekvenční rozsah může u každého jedince mírně lišit a proto by jejich frekvenční meze neměly být posuzovány striktně, nýbrž s určitou tolerancí. Vzhledem ke snaze o objektivitu a množství dat však tento přístup nebývá vždy možný.

Ripples

Ripples jsou oscilace o frekvenci 80 - 200 Hz. Mohou být fyziologické i patologické. U zdravých osob je jejich výskyt o původu v hipokampu spojován s pamětovou

¹Kategorie úspěšnosti výstupů v sekci Klasifikace postoperačních výstupů.



Obr. 2.1: Typy vysokofrekvenčních oscilací, jejich zobrazení s ohledem na časové a amplitudové měřítko. Převzato a upraveno z [2]

konsolidací. Spontánní fyziologická aktivita těchto oscilací byla nedávno popsána v okcipitální oblasti ² [3, 6, 8, 10]. Fyziologické ripples vznikají sumací excitačních postsynaptických potenciálů, zatímco patologické reflektují sumované akční potenciály synchronně aktivovaných neuronů (jsou tedy pomalými fast ripples) [6]. Fyziologické a patologické ripples lze mimo porovnání amplitudy a trvání rozlišit například také na základě existence spřažení se spiky, pozadí EEG záznamu (ripple je fyziologický, pokud je na pozadí vidět aktivita pomalých vln, nebo patologický, je-li okolí záznamu téměř bez oscilace), lokalizace umístění elektrod v mozkové struktuře a jejich četnosti. Přesné rozlišení fyziologických a patologických ripples však stále ještě vzhledem k různorodosti povahy ripples, častému frekvenčnímu, amplitudovému překryvu a podobné době trvání možné není [6].

Fast ripples

Fast ripple je taková oscilace, která vzniká abnormální synchronizací spontánních aktivací shluků neuronů. Na seeg záznamu je tedy reprezentován superpozicí napětí z potenciálového pole mnoha spiků [3]. Frekvenční spektrum fast ripples se pohybuje mezi 250 a 500 Hz.

Tento typ oscilací se velmi často vyskytuje v oblastech značených jako zóna počátku záchvatu (SOZ) a četnost jejich výskytu přímo koreluje s počtem záchvatů. Vzhledem k elektrofyziologii jejich vzniku (spontánní aktivace velkých skupin pyramidových buněk se sníženou inhibicí interneuronů) jsou tedy považovány za biomarker

²Okcipitální oblast je zrakové centrum mozkové kůry.

epileptické tkáně. [11]

Pro správné stanovení jejich patologie je však nutné brát v potaz například původ jejich vzniku. Některé oscilace typu Ripples (tyto oscilace jsou fyziologické) mohou mít vyšší frekvence a být tedy zařazovány do třídy Fast Ripples. Rozlišit patologii oscilací kategorizovaných jako Fast Ripples lze například na základě analýzy signálu; patologické Fast Ripples mají oproti fyziologickým vyšší střední spektrální amplitudu, delší průměrnou dobu trvání a nižší průměrnou frekvenci. [12]

Very fast ripples a ultra fast ripples

Very fast ripples (500 - 1000 Hz) a ultra fast ripples (1000 - 2000 Hz) bývají souhrnně označovány také jako **very high-frequency oscillations** (VHFO). Very fast ripples byly v nedávné studii pozorovány u 23 ze 40 subjektů, ultra fast ripples (uFR) u 19. Zachytitelnost takto vysokých frekvencí již závisí na blízkosti umístění elektrody k epickému ložisku (fokusu). VHFO byly pozorovány pouze u osob s epilepsií v temporálním laloku a byly nahrány z mesiotemporálních struktur. Bylo zjištěno, že oscilace nad 1 kHz jsou více prostorově vymezeny než klasické HFO a mají vysoký potenciál v bližší lokalizaci epileptogenní tkáně, tedy jsou více specifickými markery. [2]

Tyto oscilace se interiktálně vyskytují často přerušené spikem, kdežto preiktálně bez výskytu spiků. Oproti klasickým vysokofrekvenčním oscilacím mají kromě vyšších frekvencí také vymezenější frekvenční distribuci a menší amplitudu [13].

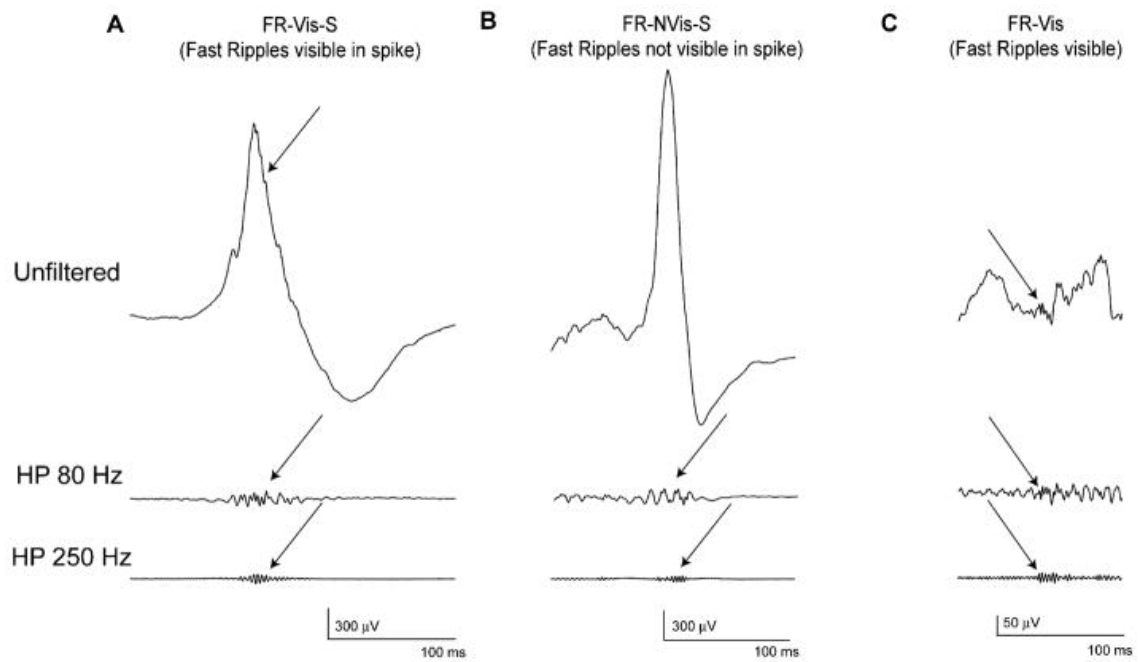
2.3 Spiky a vysokofrekvenční oscilace

Spiky jsou ostré vlny vysoce specifické pro mozek postižený epilepsií. Vyznačují se vyšší amplitudou, než jejich blízké okolí a vyskytují se v interiktální fázi ³, postiktálně poté ve zvýšené četnosti. Přestože je výskyt HFO často vázán s výskytem spiků (viz Obr. 2.2) (64 % HFO lze v nefiltrovaném signálu pozorovat přímo na spiku, 17 % HFO skryto ve spiku a 19 % nezávislý výskyt), obě tyto činnosti představují odlišný neurofyziologický mechanismus. Pokud se spiky a HFO vyskytují nezávisle na sobě, většinou poukazují na různé fáze epileptogeneze ⁴. Spiky, které se vyskytují zároveň s HFO nebo zcela bez HFO se mohou vyskytovat v různých oblastech mozku a jsou taktéž spojeny s patofyziologickou aktivitou. Při klinickém zpracování však bylo zjištěno, že se spiky i HFO vyskytují výrazně častěji v oblastech epileptogenního ložiska.

Zatímco četnost spiků roste postiktálně, četnost HFO je vyšší preiktálně. [6]

³Interiktální fáze je interval mezi dvěma záchvaty.

⁴Epileptogeneze je postupný proces, kdy zdravý mozek rozvíjí epilepsii.



Obr. 2.2: Souv ýskyt spiků a HFO: A - sp řažení spiku (80 Hz) s fast ripplem (250 Hz) viditelné již v nefiltrovaném záznamu, B - fast ripple skryt ve spiku, avšak jeho existenci lze prokázat filtrací horní propustí, C - výskyt HFO nezávislý na výskytu spiků, převzato z [9]

3 Metody pro kategorizaci VHFO

Pro zkoumání rozdílů mezi jednotlivými typy oscilací bylo zvoleno několika metod, mezi něž patří převážně výpočty entropie signálu a synchronizace amplitud, fáze a frekvencí. Veškeré použité metody jsou univariantní, tedy ke svému výpočtu používají pouze jediný úsek signálu, který může být buď nefiltrovaný (shannonova entropie), transformovaný do spektrální oblasti (power spectral entropy) nebo například filtrovaný ve dvou frekvenčních pásmech (cross-frequency coupling).

Metody byly počítány pro data kategorizovaná dle typu frekvence a zároveň i informace o resekci oblasti. Rozdíly byly pozorovány mezi resekovanými a neresekovanými kanály, hledáno bylo však i rozlišení skrze jednotlivé typy vysokofrekvenčních oscilací, převážně se zaměřením na rozdílnost fast ripplů a ultra fast ripplů, jakožto dvou frekvenčně nejméně prolínajících se složek.

3.1 Shannonova entropie

Entropie signálu reprezentuje určitou složitost signálu v časové i frekvenční doméně. Signál o sinusovém průběhu má entropii téměř nulovou, naopak signál stochastický nebo signál o širokém frekvenčním spektru má entropii vyšší. [3] Shannonova entropie je počítána dosazením pravděpodobnostní funkce (viz Rovnice 3.1), kde pravděpodobnostní funkce je počítána z délky a hodnot signálu.

$$se = - \sum_{n=0}^N p_n \cdot \log_2(p_n) \quad (3.1)$$

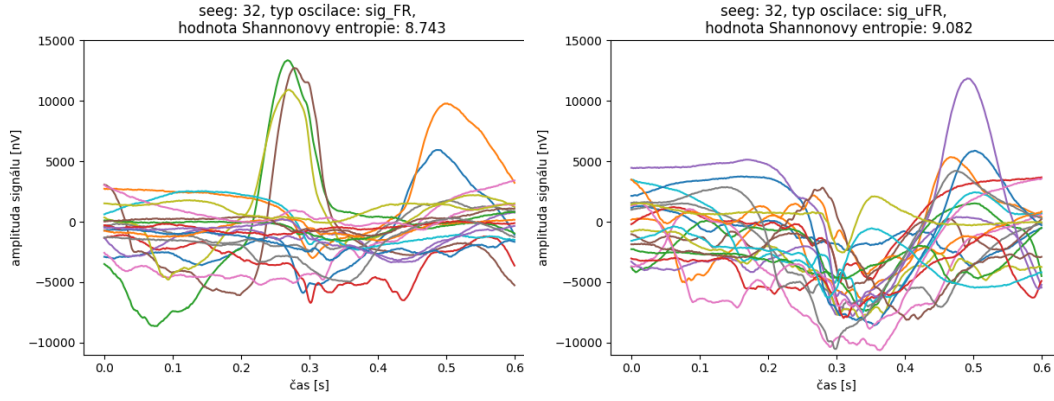
kde:

p_n = hodnota pravděpodobnostní funkce vzorku n

N = počet vzorků signálu

se = Shannonova entropie

Předpokladem tedy je, že signály obsahující širší frekvenční pásmo budou dosahovat vyšších hodnot Shannonovy entropie (viz Obr. 4.4). Nejvyšších hodnot bude dosahovat signál obsahující nekonečné množství frekvencí. Potenciál této metody spočívá v kategorizaci signálů dle typu oscilace z důvodů jejich frekvenčního vymezení.



Obr. 3.1: Dvacet náhodně vybraných úseků signálu, které byly označeny jako fast ripples (vlevo), ultra fast ripples (vpravo) u pacienta s velmi dobrou klasifikací dle typu oscilace. Fast ripples mají hodnoty Shannonovy entropie nižší, tedy je signál oproti ultra Fast Ripples více uspořádaný. V titulu obrázku jsou uvedeny průměrné hodnoty Shannonovy entropie pro vybraných dvacet vzorků.

3.2 Power spectral entropy

Entropii spektrálního výkonu lze spočítat sumací a logaritmicací normalizovaného výkonového spektra signálu a pravděpodobnostní distribuční funkce, respektive hustoty pravděpodobnosti (ve spojitě reprezentaci). Nejdříve byla vypočtena souborová střední hodnota kvadrátů spekter jednotlivých signálů stejného typu oscilace, tedy výkonové spektrum signálu. Funkce hustoty pravděpodobnosti je definována jako podíl normalizované hodnoty výkonového spektra a sumy všech jejích hodnot. V posledním kroku je aplikován výpočet Shannonovy informační entropie, tedy součin záporně vzatá suma pravděpodobnostní funkce a logaritmu pravděpodobnostní funkce (viz Rovnice 3.2).

$$\begin{aligned}
 S(\omega) &= \frac{|DFT(x(n))|^2}{N} \\
 P_n &= \frac{S(\omega)}{\sum S(\omega)} \\
 pse &= - \sum_{n=0}^N P_n \cdot \log_2(P_n)
 \end{aligned}
 \tag{3.2}$$

kde:

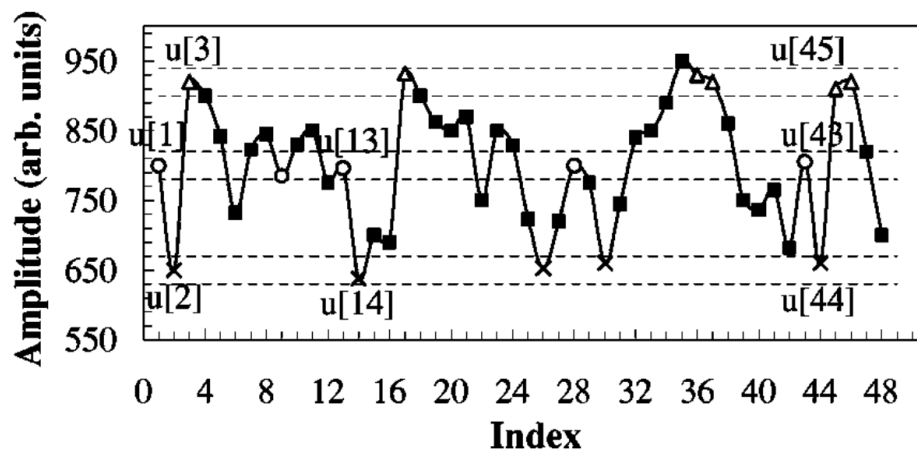
$S(\omega)$ = výkonové spektrum signálu
 $x(n)$ = hodnota vzorku v signálu
 DFT = diskrétní Fourierova transformace
 N = počet vzorků signálu
 P = pravděpodobnostní funkce
 pse = Power spectral entropy

3.3 Sample entropy

Sample entropy je metodou využívajících hodnocení komplexity (dynamiky) časových úseků signálu například při diagnostice patologií v kardiologii. [14]

Metoda vznikla modifikací Approximate entropie, její výhodou je v nižší závislosti na vstupní délce signálu a poměrně vyšší konzistenci při volbě různé délky okna m , počtu vstupních vzorků N nebo vzdálenosti r s tolerančním rozpětím τ , v němž je vzorek vyhledáván. [15]

V této práci byla zvolena délka okna $m = 2$, tedy byly v signálu vyhledávány dvojice a trojice vzorků o stejném rozložení a vzájemné vzdálenosti. Tolerance bývá standardně volena mezi 10 - 20 % směrodatné odchylky celého úseku signálu, ve výpočtech bylo zvoleno 10 %. Vzdálenosti r byly počítány jako rozdíl mezi amplitudou vzorku $u[n]$ a vzorku $u[n+1]$, případně $u[n+2]$ (viz Obr. 3.2).



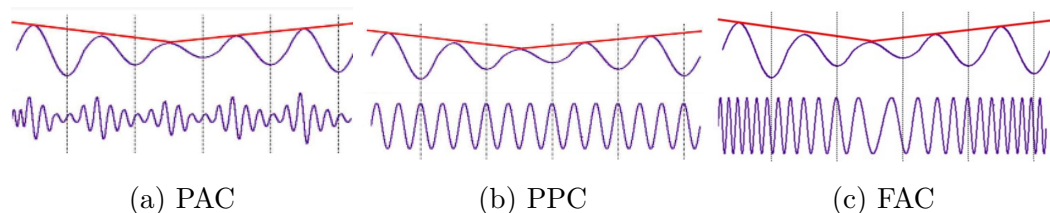
Obr. 3.2: Princip výpočtu sample entropy pro $m = 2$. Značky na signálu reprezentují jednotlivé vzorky úseku signálu, označení $u[n]$ poté konkrétní vzorek. Tečkované linie v okolí vzorků $u[1]$, $u[2]$ a $u[3]$ ohraničují toleranční rozsahy pro vyhledávání vzorků. Symbol \circ je použit pro reprezentaci dalších vzorků v signálu, které spadají do vzdálenosti s tolerančním rozsahem pro vzorek $u[1]$ a jsou s tímto vzorkem tedy shodné. Symboly \times a Δ jsou obdobně použity pro vzorky shodné se vzorky $u[2]$ a $u[3]$. Převzato z [15]

Algoritmus funguje na principu vyhledávání sekvencí, které svým rozložením a vzdáleností odpovídají šabloně. Pokud jsou za šablonu zvoleny první dva vzorky $u[1]$ a $u[2]$ (tedy $\circ - \times$), odpovídají těmto vzorkům například dvojice $u[13]$, $u[14]$ a $u[43]$, $u[44]$. Při volbě šablony o třech vzorcích - $u[1]$, $u[2]$, $u[3]$ (tedy $\circ - \times - \Delta$) odpovídá šablona vzorkům $u[43]$, $u[44]$, $u[45]$. Počet shodných kombinací je tedy pro dvojici dva a pro trojici jeden. Tento výpočet je v dalších krocích opakován s volbou následující dvojice ($u[n+1]$, $u[n+2]$) a trojice ($u[n+1]$, $u[n+2]$, $u[n+3]$) až do $u[N-m]$ vzorku signálu, včetně. Následně je vyhodnocen poměr mezi četností shodných dvojic a trojic. Sample entropy je vypočtena jako logaritmus tohoto poměru a vyjadřuje pravděpodobnost, s jakou bude shodná dvojice nalezena dále v signálu. [15]

Výpočetní náročnost algoritmu roste s délkou vstupního signálu a také výší počtu shodných dvojic a trojic v signálu (pro stochastický signál je poměrně svižný). Pro výpočet vzdáleností mezi dvěma po sobě jdoucími vzorky je v algoritmu použito Chebychevovy normy (zvolena pro svou výpočetní jednoduchost, alternativně lze využít například výpočtu Euklidovské vzdálenosti).

3.4 Cross frequency coupling

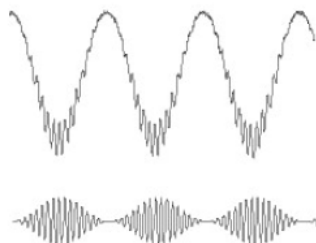
Cross frequency coupling (CFC) je metoda používaná pro zjišťování souvislostí a interakcí mezi oscilacemi ve dvou frekvenčních pásmech (získaných například použitím Butterworthova filtru). Nejznámějšími metodami CFC (viz Obr.3.3) jsou phase-amplitude coupling (PAC), phase-phase coupling (PPC), nebo frequency-amplitude coupling (FAC). [16] Níže jsou popsány především metody phase-amplitude coupling a frequency-amplitude coupling, která jsou poté používány i ve výpočtech.



Obr. 3.3: Cross frequency coupling - používané metody. Ukázka synchronizace fází a amplitudy v signálu filtrovaném na dvou frekvenčních pásmech (signál nahoře: použití pásmové propusti o nižších mezních frekvencích, dole: použití vyšších mezních frekvencí.) a): Phase-amplitude coupling, synchronizace fáze a amplitudy signálu; b): Phase-phase coupling, synchronizace fází filtrovaného signálu (signál je zde sfázovaný); c): Frequency-amplitude coupling, synchronizace frekvence a amplitudy (zde s amplitudou klesá frekvence). Převzato z [17].

Phase amplitude coupling

Phase-amplitude coupling (PAC), občas nazývána jako metoda 'vnořené oscilace' vychází z předpokladu, že oscilace o nižší frekvenci je oscilací nosnou a amplitudová obálka vyšších frekvencí tak bývá právě s fází nižších oscilací často synchronizována [16].



Obr. 3.4: Synchronizace fáze pomalých oscilací s amplitudovou obálkou rychlých oscilací u nefiltrovaného signálu; originální signál - sumace rychlých a pomalých oscilací (nahore), vysokofrekvenční složka signálu a jeho amplitudová variace v čase - signál po filtraci horní propustí pro vizualizaci bez pomalých vln (dole), převzato z [16]

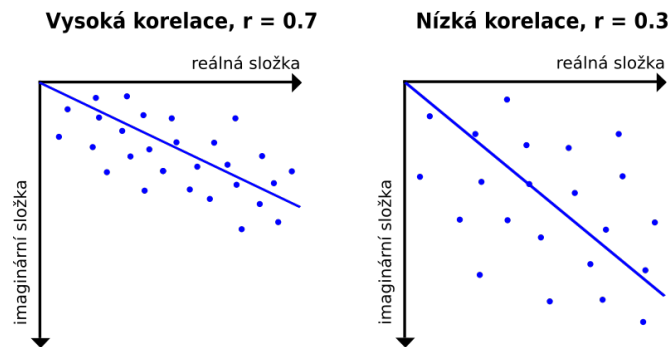
Vnořené oscilace byly pozorovány převážně při behaviorálních úkolech, mohou se však také vyskytovat při smyslové integraci, paměťových procesech a při pozorném či zamýšleném výběru [16]. Jejich výskyt byl popsán v několika oblastech lidského mozku; hippocampu¹, bazálních gangliích a neokortexu [16].

Výpočet střední délky vektoru - modulační index

Výpočet phase amplitude coupling lze uskutečnit například přes **výpočet střední délky vektoru**. Nejdříve je signál filtrován pásmovou propustí s mezními frekvencemi pro pomalou oscilaci, následně je přes Hilbertovu transformaci spočtena fázová složka signálu. Z rychlé oscilace, získané taktéž filtrací pásmovou propustí, je však přes Hilbertovu transformaci získána amplitudová obálka signálu. Každý časový okamžik (případně vzorek) signálu je poté reprezentován komplexním vektorem, kdy je fáze pomalé oscilace reprezentována úhlem vektoru a amplituda rychlé oscilace délkou vektoru. S růstem synchronizace pomalé a rychlé složky je výsledná délka sečtených vektorů větší (při nízké synchronizaci se vektory téměř vynulují). [16] Alternativou je provedení výpočtu Pearsonova korelačního koeficientu fázové složky

¹Hippocampus - oblast součástí limbického systému hrající velkou roli při uchovávání informací a při prostorové orientaci. V této oblasti jsou velmi často lokalizovány epileptiformní ložiska.

pomalé oscilace a amplitudové obálky rychlé oscilace. Pearsonův korelační koeficient vyjadřuje míru lineární asociace mezi dvěma proměnnými tak, že se pokouší nalézt lineární spojnicí a počítá vzdálenost jednotlivých bodů od této spojnice.



Obr. 3.5: Pearsonův koeficient, body znázorňují vrcholy jednotlivých vektorů, vlevo - silná korelace, vpravo - slabá korelace

Phase-phase coupling

Fázová synchronie je zkoumána převážně ve složkách pomalých oscilací (přibližně do 80 Hz). Bylo zjištěno, že je fázová synchronie α, β a γ složek výrazně zvýšená například při úlohách majících náročné požadavky na pracovní paměť člověka. Při dalším zvýšení náročnosti úlohy rostla fázová synchronizace převážně mezi α a γ složkou. [18]

Synchronizace neurální aktivity bývá považována za prostředek ke stanovení anatomické funkce mozku. V této práci metody využíváno není, protože bývá aplikována spíše na signály o nižších frekvencích.

Frequency amplitude coupling

Frequency amplitude coupling vyjadřuje změnu amplitudy filtrovaného signálu v závislosti na frekvencích ve zvoleném frekvenčním pásmu signálu. Při volbě dvou frekvenčních pásem lze tedy pozorovat, zda je frekvence signálu v pásmu prvním závislá na změně amplitudy v druhém pásmu (viz Rovnice 3.3).

$$FAC = cov \left(\frac{|H(x(n))| \cdot x(n)}{std|H(x(n))|} \cdot std(x(n)) \right) \quad (3.3)$$

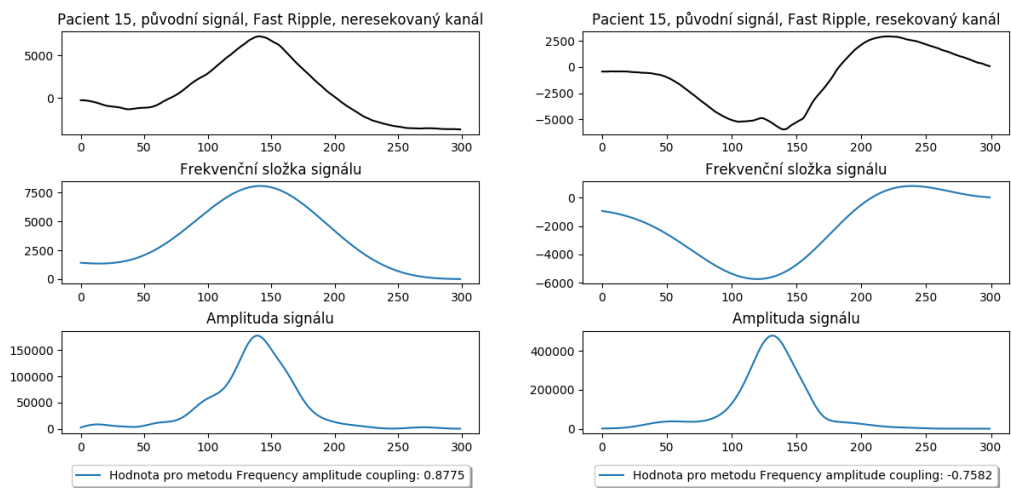
kde:

$x(n)$ = signál

H = Hilbertova transformace

std = směrodatná odchylka

cov = kovariance



Obr. 3.6: Ukázka signálu o vysoké (vlevo) a nízké (vpravo) hodnotě Frequency-amplitude coupling, synchronizace velikosti frekvenční složky signálu (filtrované na nižších frekvencích) a amplitudy signálu (filtrované na vyšších frekvencích)). Pozn.: ultra Fast Ripples lze v původním signálu obrázku vpravo pozorovat především na začátku a konci signálu, ve střední části signálu jsou překryty výraznými Fast Ripply.

Výběr frekvenčního pásma

Pro výpočet frekvenčních pásem metod phase-amplitude coupling a frequency-amplitude coupling byly stanoveny mezní frekvence 1 - 30 Hz a 65 - 180 Hz. Inspirací k volbě těchto frekvencí byl článek [1], v němž byly frekvence zvoleny 1 - 30 Hz a 65 - 115 Hz. Rozšíření horního frekvenčního pásma pokrylo rozmezí rychlých gamma oscilací, ale také i ripplů (přibližně 80 - 200 Hz). U frequency-amplitude couplingu je pozorováno spřažení frekvence signálu pásma 1 - 30 Hz s amplitudou pásma o vyšších frekvencích. U phase-amplitude couplingu je fáze signálu získávána filtrací na nízkých mezních frekvencích a amplituda na vyšších mezních frekvencích.

4 Klinická data

Ke zpracování byla použita velmi kvalitní stereoencefalografická (seeg) data farmakorezistentních pacientů s fokální formou epilepsie nahrávaných ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně. Hloubkové elektrody byly zavedeny do oblastí mozku s podezřením na epileptogenní ložisko nebo do jeho okolí. Přibližná délka jednoho klidového záznamu, kdy pacient neměl žádný zrakový či sluchový stimul je 30 minut, vzorkovací frekvence 5 kHz.

4.1 Intrakraniální elektroencefalografie

Intrakraniální elektroencefalografie je invazivní metodou snímání mozkových vln, při níž jsou do mozku zavedeny jehlové elektrody. Bývá používána například u osob trpících farmakorezistentní epilepsií¹ pro bližší lokalizaci epileptogenního ložiska. Výhodou zavedení hloubkových elektrod je možnost snímání rychlých či nízkoamplitudových potenciálů v malém okolí neuronů a také minimální zatíženost artefakty [3]. Hloubkové elektrody bývá používáno také v případě vyšetřování hluboko uložených struktur, například amygdaly², hippocampu³ nebo cingula⁴ v limbickém systému, které jsou častou oblastí pro vznik epilepsie s farmakorezistencí [3, 19].

Záznam snímáný pomocí intrakraniální elektroencefalografie se nazývá **stereoencefalografický (seeg)**. Pro zpracování se nejčastěji používají stereoencefalografické záznamy klidové, spánkové či například takové, kdy zkoumaný subjekt řeší nějaký úkol.

Parametry elektrod

Ke snímání záznamu analyzovaných v této práci byly použity semiflexibilní platinové intrakraniální hloubkové elektrody o 5, 10 a 15 kontaktech s kontaktní plochou 5,02 mm² a vzdáleností mezi kontakty 1,5 mm. Po aplikaci elektrod pacient podstoupil skenování pomocí magnetické rezonance pro upřesnění lokalizace elektrody pomocí stereotaxického Talairachova koordinačního systému (snadno převeditelný

¹Farmakorezistentní formou epilepsie trpí přibližně 30% epileptiků, její léčba je možná chirurgickým odstraněním patologických ložisek.

²Amygdala zodpovídá za zpracování paměti, rozhodování a některé emoční reakce (strach, úzkost, agrese).

³Hippocampus je úložištěm krátkodobé paměti a oblastí hrající významnou roli při prostorové orientaci. Vzrušovací aktivita hipokampu je základem složitých integračních dějů, například ukládání informací do dlouhodobé paměti.

⁴Cingulum je oblastí mozku důležitou při kognitivních operacích - přebírá informace o paměti a integruje je do dalších částí mozku.

do MNI souřadnic). Vzorkovací frekvence snímaného signálu byla použita 25 kHz, dynamický rozsah 25 mV s odchylkou 10 nV. Pro možnost dalšího zpracování byla data filtrována dolní propustí a podvzorkována na 5 kHz.

Montáž elektrod

Častým kompromisem mezi potlačením užitečných složek signálu a zvýšením kvality signálu je umístění referenční elektrody, nebo lépe průměrování signálů ze všech elektrod a následné odečtení tohoto průměrovaného signálu od signálů z jednotlivých kanálů. V našem případě je použita poslední zmiňovaná metoda, tedy odečtení průměrovaného signálu. Výhodou tohoto zpracování je například minimální zásah do zkoumaných vysokofrekvenčních složek. Za nevýhodu může být považováno neodstranění signálových artefaktů, které se většinou projeví jako vysokoamplitudový viditelný šum rozprostřený skrze několik kanálů. Při našem zpracování však tento nedostatek není podstatný, protože byly vybírány pouze krátké úseky signálu (0,06 sekund), které byly zřetelně mimo oblast artefaktů. Signál může být případně dále zpracován detektory šumu.

4.2 Značení úseků signálu a jejich řazení do příslušných skupin

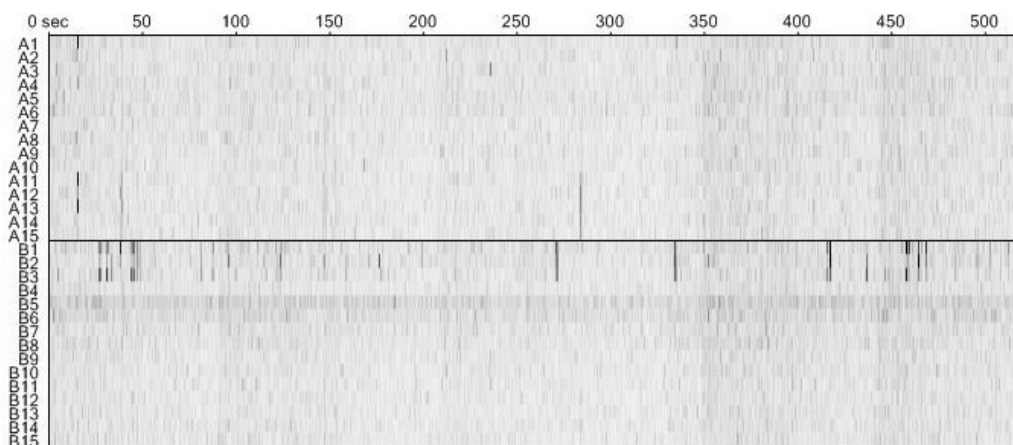
Pro vizualizaci a získání prvotních informací o záznamech byla ke každému záznamu a ke každé skupině oscilací vytvořena tzv. PD matice, tedy matice zobrazující velikosti amplitudové obálky v jednotlivých kanálech pomocí odstínů palety (viz Obr. 4.1).

Dle povahy PD matic pro FR, vFR a uFR byly vytipovány kanály, v nichž se tyto oscilace zřetelně vyskytují. Následně bylo v jednom kanálu manuálně označeno přibližně 250 středů úseků, které byly rozřazeny do tří skupin (viz Tab. 4.1) dle povahy oscilace.

Tab. 4.1: Frekvenční rozlišení vysokofrekvenčních oscilací

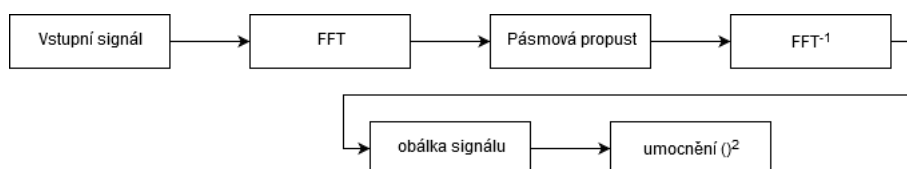
Skupina	Význam	Frekvence [Hz]
0	obsahuje pouze FR	250 - 500
1	obsahuje FR a vFR	500 - 1000
2	obsahuje FR a uFR, případně všechny tři složky	1000 a výše*

* Frekvence uFR je teoreticky měřitelná až do poloviny vzorkovací frekvence (2 500 Hz), nejčastěji se však ve zpracovávaných datech vyskytují do frekvence 1 750 Hz.



Obr. 4.1: Výřez z PD matice pro ultra Fast Ripples - zobrazen výkon signálů v kanálech dvou hloubkových elektrod v závislosti na čase, s vyšší intenzitou zabarvení do šeda roste velikost výkonu signálu - kanály B1-B3 patrně obsahují uFR oscilace (signál v těchto kanálech je vhodný k bližšímu zkoumání)

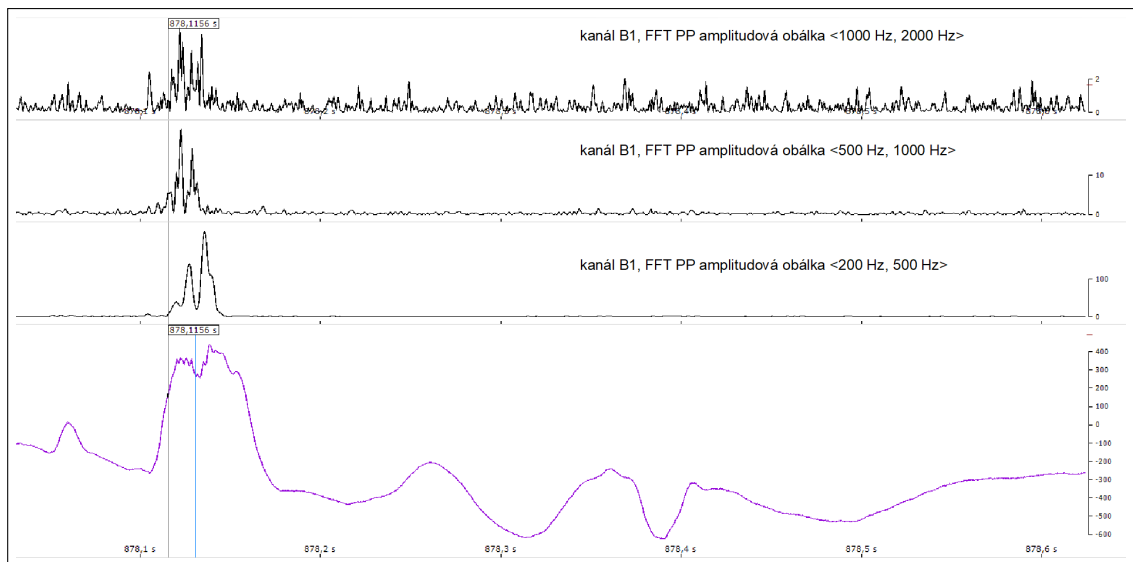
Pro usnadnění rozhodování, do které skupiny oscilace patří, byla současně provedena filtrace na jednotlivých frekvencích (viz Obr. 4.2, 4.3). Mezní frekvence pro pásmové propusti byly zvoleny dle tabulky (viz Tab. 4.1), přičemž pro horní mezní frekvenci uFR bylo použito 2 000 Hz. Oscilace, u kterých bylo pozorováno větší frekvenční rozmezí, byly zařazeny do kategorie dle nejvýraznější složky signálu. Například skupina ultra fast ripples velmi často obsahovala i složku fast ripples (oscilace byla vnořená do fast ripplu, lze pozorovat například v Obr. 4.3).



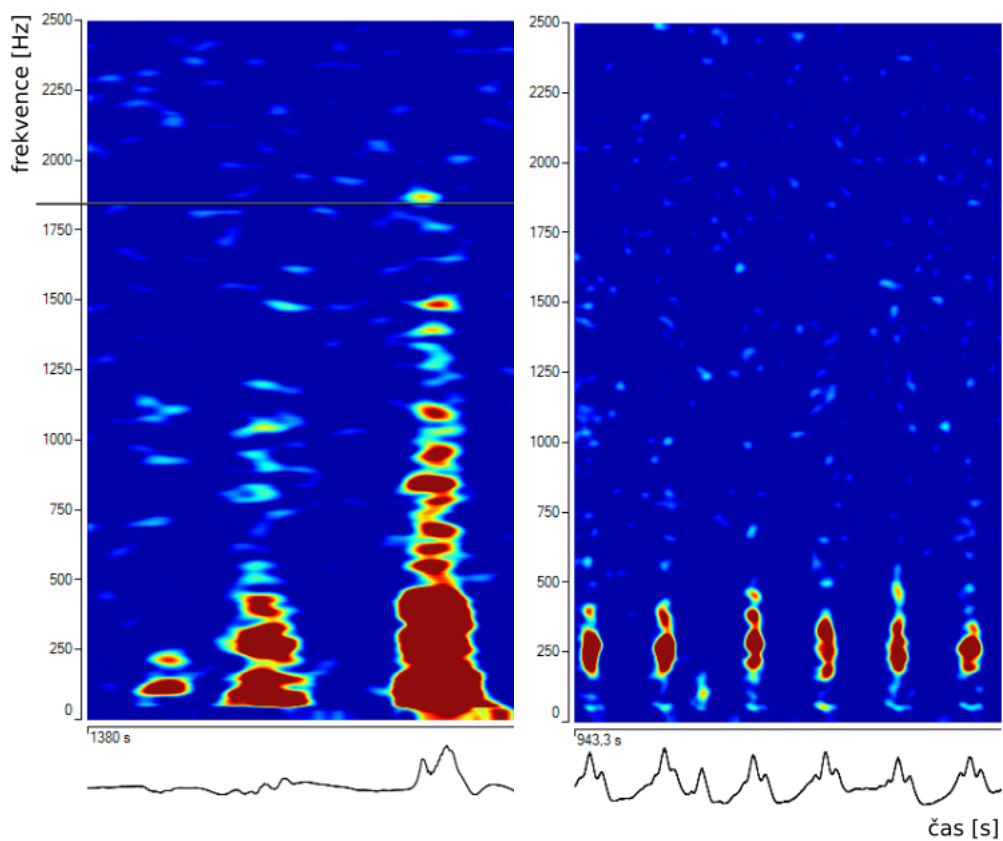
Obr. 4.2: Odvození obálky vysokofrekvenčních složek signálu

Peaky filtrovaných signálů sloužily kromě prvotního odhadu při určování povahy oscilací také jako ukazatele pro rychlejší pohyb a orientaci v záznamu. Krom filtrovaných signálů byl zobrazován také výstup z časově-frekvenční analýzy jednotlivých krátkých⁵ úseků. Pro přehlednost a jednotnost zobrazení byly po celou dobu značení parametry nastaveny na délku FFT okna 512 vzorků, frekvence do 2500 Hz, mediánová normalizace o pevných hodnotách a průměrování o okně 6 vzorků (viz Obr. 4.4).

⁵Jeden úsek s výskytem HFO trvá většinou do 0,05 sekund.



Obr. 4.3: Amplitudové obálky filtrovaného signálu, shora: uFR (1 000 - 2 000 Hz), vFR (500 - 1 000 Hz) a FR (200 - 500 Hz), fialově znázorněn původní signál (vykresleno v SignalPlant v.1.2.4.3)



Obr. 4.4: Časově-frekvenční analýza vysokofrekvenčních oscilací, vlevo: zobrazený úsek 0.5 sekundy, zřetelné ultravysokofrekvenční oscilace (nad 1 kHz), vpravo: zobrazeno 0.3 sekundy, pravidelné Fast Ripplý (200 - 500 Hz), mapa blue-cyan-green-yellow-red, vykresleno v SignalPlant v.1.2.4.3

Frekvenční a časové rozlišení spektra lze vypočítat pomocí rovnic:

$$\begin{aligned}\Delta f &= \frac{1}{T} = \frac{1}{NT_s} = \frac{f_s}{N} = \frac{5000}{512} \cong 0,98Hz, \\ \Delta t &= \frac{1}{\Delta f} = \frac{1}{0,98} \cong 1,02s\end{aligned}\tag{4.1}$$

kde:

f_s = vzorkovací frekvence

N = délka okna pro výpočet FFT

Vzhledem k frekvenčním a časovým charakteristikám vysokofrekvenčních oscilací (oscilace jsou kategorizovány do pásem o frekvenčním intervalu mezi 300 Hz až 1 kHz a trvají řádově desítky milisekund) je získané rozlišení naprosto dostačující.

4.3 Klasifikace postoperačních výstupů

Pro porovnání úspěšnosti výstupu po chirurgickém zákroku je v epilepsii používáno Engelovy klasifikace, případně klasifikace dle ILAE (International League Against Epilepsy). [20]. V námi zkoumaných datech byla pro přesnější popis použita klasifikace Engelova (viz Tab. 4.2).

Tab. 4.2: Engelova klasifikace postoperačních výstupů v epilepsii*

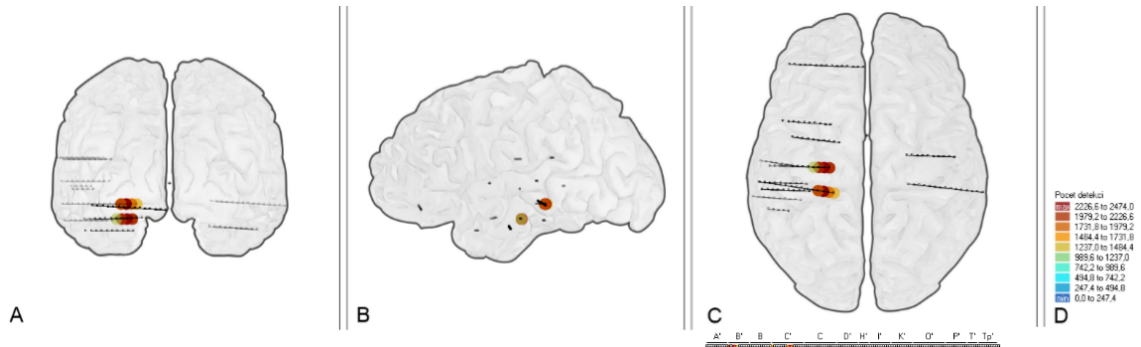
Skupina	Popis
I	Zcela bez záchvatů
II	Výskyt záchvatů pouze zřídka (téměř bez záchvatů)
III	Významné snížení četnosti záchvatů
IV	Malé snížení četnosti, beze změny či zhoršení stavu pacienta

* Zde je uveden pouze zkrácený výpis klasifikace epilepsie. Každá uvedená skupina obsahuje podskupinu s detailnějším popisem výstupu, obvykle v kategoriích A-D. Obecně platí, že čím je písmeno blíže začátku abecedy, tím je postoperační výstup lepší. Například kategorie IIA tedy značí stav zpočátku bez záchvatů, později vzácný výskyt. Do podskupiny IIB jsou řazeni jedinci s občasnými záchvaty již po operaci. Podrobné řazení je k dispozici v literatuře [20].

4.4 Získaná označená data

Pomocí manuálního značení bylo získáno přibližně 1500 úseků signálů kategorizovaných do jednotlivých skupin (viz Tab. 4.3). Výběr kanálů probíhal i s ohledem na

informaci o resekovaných oblastech i postoperačním výstupu tak, aby byly pokud možno rovnoměrně rozloženy (u některých nebyla informace o resekovaných oblastech či postoperačním výstupu předem dostupná). Pokud byly signály ve dvou kanálech podobné, došlo pravděpodobně k výběru kanálů ze dvou elektrod ležících blízko sebe a byl tedy zvolen kanál jiný (přehled o rozmístění elektrod lze získat například i prostřednictvím nahrání MNI koordinátů do programu ViziProbe, viz Obr. 4.5.)

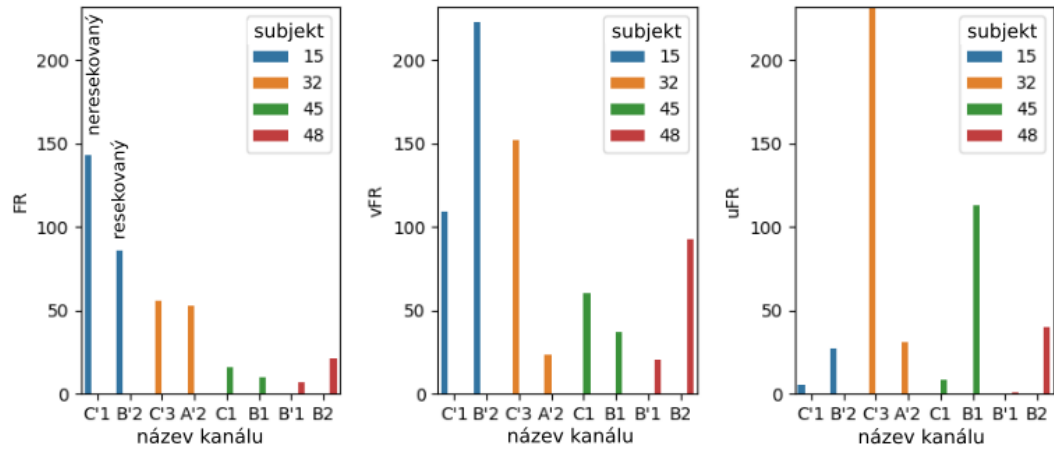


Obr. 4.5: Získání přehledu o rozmístění elektrod pomocí zobrazení MNI koordinátů v programu ViziProbe (zde vykresleno včetně označení počtu detekcí algoritmu založeném na výpočtu délky čáry - převzato z bakalářské práce autorky [3], upraveno)

Tab. 4.3: Přehled resekovaných a zkoumaných kanálů, počtů a kategorie označených úseků ve vybraných kanálech a postoperačních výstupů pacientů

Subjekt	Resekované kanály	Zkoumané kanály	FR [počet]	vFR [počet]	uFR [počet]	Postoperační výstup
15	B'1-B'3	B'2, C'1	86, 143	223, 109	27, 5	IA
32	Tp', A'1-A'3	A'2, C'3	53, 56	23, 152	31, 232	IIIA
45	Tp, B1-4	B1, C1	10, 16	37, 60	113, 8	I
48	Tp, A, B	B'1, B2	7, 21	20, 93	1, 40	III

Pro přibližné znázornění četnosti výskytů jednotlivých typů oscilací byly porovnány počty záznamů s ohledem na jednotlivé pacienty a resekci kanálu (viz Obr. 4.6). Zaměříme-li se na pacienty s dobrým výstupem operace (například 15 a 45), lze pozorovat výrazný nárůst počtu uHFO v resekovaném kanálu. U pacienta 32 se špatným výstupem operace je naopak významná četnost uHFO v neresekovaném kanálu. Četnost fast ripplů je v resekovaných a neresekovaných kanálech podobná. Pravděpodobně je to zapříčiněno faktem, že fast ripply mohou být patologické i nepatologické. Za předpokladu, že jsou resekované kanály patologické, by jejich rozlišitelnost mohla být zkoumána pomocí spřažení s uHFO.



Obr. 4.6: Počet označených úseků v jednotlivých skupinách oscilací (zleva: Fast Ripples, very Fast Ripples, ultra Fast Ripples) třízených dle seeg záznamů a názvů kanálů (seřazeno vždy neresekovaný, resekovaný kanál)

5 Klasifikace HFO a vHFO na signálech s nižší vzorkovací frekvencí

Vzorkovací frekvence klidových záznamů pořízených ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně je 5 kHz. Vysoká vzorkovací frekvence umožňuje kvalitní analýzu a možnost pozorování vHFO. Mnoho nemocnic celosvětově však snímá například z technických důvodů pouze na vzorkovací frekvenci 2 kHz, kde vHFO nebývají vidět. Proto bylo experimentálně provedeno snížení vzorkovací frekvence z 5 kHz na 2 kHz a následně analyzovány změny charakteristik jednotlivých typů oscilací. Vzhledem ke ztrátě poměrně velké části spektrální informace dojde jednoznačně ke zkreslení oscilací, v ideálním případě by však mohl být nalezen parametr, pomocí kterého lze například uFR stanovit s určitou přesností i na podvzorkovaných datech. Je však možné, že i po podvzorkování signálu (digitální zpracování) budou data stále kvalitnější, než data originálně snímaná o vzorkovací frekvenci 2 kHz (záleží na zkreslení signálu AD převodníkem, postprocessingem - filtrací apod.).

5.1 Podvzorkování signálu

V případě podvzorkování signálu na vzorkovací frekvenci 2 500 Hz by byl použit faktor $D=2$ (decimace s faktorem 2 znamená výběr každého druhého vzorku signálu). Samotným podvzorkováním by však mohl vzniknout aliasing, kdy dochází k překryvu frekvenčních spekter, což vede ke ztrátě informace v signálu. Konkrétně v případě decimace s faktorem 2 by došlo k přičtení spektra posunutého (doprava nebo doleva) o polovinu nového vzorkovacího kmitočtu $f_{vz}/4$ ke spektru původnímu. Aliasing se tedy neprojeví pouze tehdy, pokud původní signál neobsahoval žádné spektrální složky o intervalu $\langle f_{vz}/4, f_{vz}/2 \rangle$. [21]

Pokud původní signál obsahoval frekvenční složky v celém jeho spektru, je před samotnou decimací signálu vhodné použití decimačního (antialiasingového) filtru. Antialiasingový filtr má podobu dolní propusti o mezní frekvenci rovné polovině výsledného vzorkovacího kmitočtu, tedy $f_{vz}/2 * D$, kde D je faktor decimace. [21]

5.2 Expanze a následná decimace signálu

Za účelem zkoumání změn charakteristik oscilací HFO a vHFO byla na datech provedena decimace signálu s faktorem 2,5 (podvzorkování z 5 kHz na 2 kHz). V případě decimace s neceločíselným faktorem (viz Obr. 5.1) je nutné nejdříve nalézt nejmenší společný násobek vzorkovací frekvence původní a nové, požadované. Následně je provedena interpolace signálu na vzorkovací kmitočet o hodnotě společného násobku

vkládáním vzorků s nulovou hodnotou mezi původní vzorky signálu. Interpolační filtr by měl mít hodnotu mezní frekvence dolní propusti rovnu polovině původního vzorkovacího kmitočtu. Po interpolaci je signál filtrován dolní propustí decimačního filtru. Decimací dochází k transformaci vzorkovací frekvence o hodnotě společného násobku na vzorkovací frekvenci novou (viz Rovnice 5.1).

Schéma realizace expanze a následné decimace signálu:

vstupní signál ($f_{vz} = 5 \text{ kHz}$) \rightarrow \uparrow **expanze s faktorem $L=2$** (10 kHz) \rightarrow **interpolační filtr** ($f_{m_{DP_interp}} = 2,5 \text{ kHz}$) \rightarrow **decimační filtr** ($f_{m_{DP_dec}} = 1 \text{ kHz}$) \rightarrow \downarrow **decimace s faktorem $D=5$** ($f_{vzn} = 2 \text{ kHz}$) \rightarrow **výstupní signál**

$$f_{vz} = 5000 \text{ Hz}$$

$$f_{vzn} = 2000 \text{ Hz}$$

$$D = f_{vz}/f_{vzn} = 2,5$$

$$f_{m_{DP_dec}} = f_{vz}/(2 \cdot D) = 5000/5 = 1000 \text{ Hz} \quad (5.1)$$

$$f_{m_{DP_interp}} = f_{vz}/(2) = 5000/2 = 2500 \text{ Hz},$$

kde:

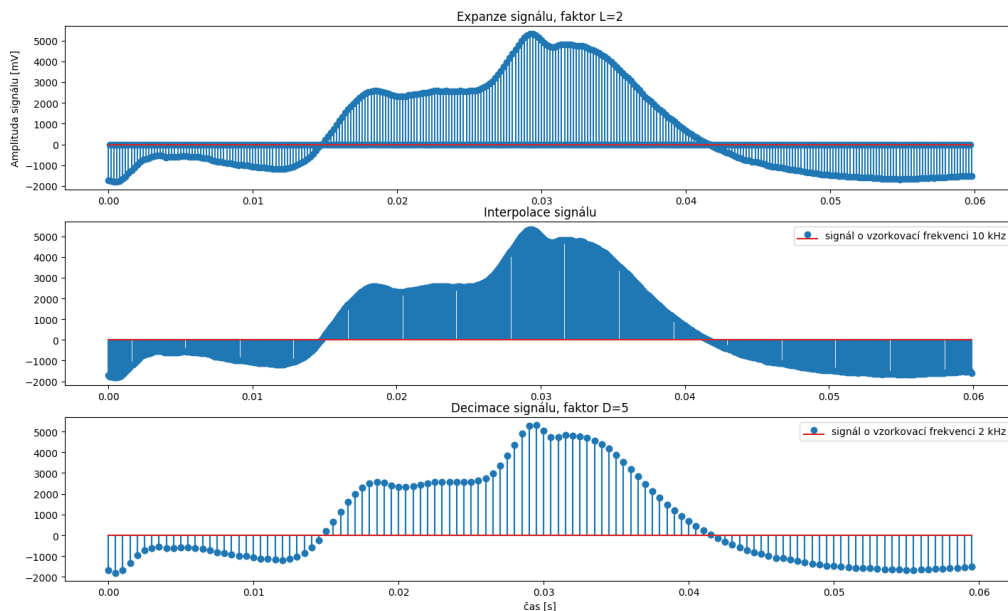
f_{vz} = vzorkovací frekvence původního signálu

f_{vzn} = vzorkovací frekvence výsledného signálu

D = decimační faktor

$f_{m_{DP_dec}}$ = mezní frekvence dolní propusti decimačního filtru

$f_{m_{DP_interp}}$ = mezní frekvence dolní propusti interpolačního filtru



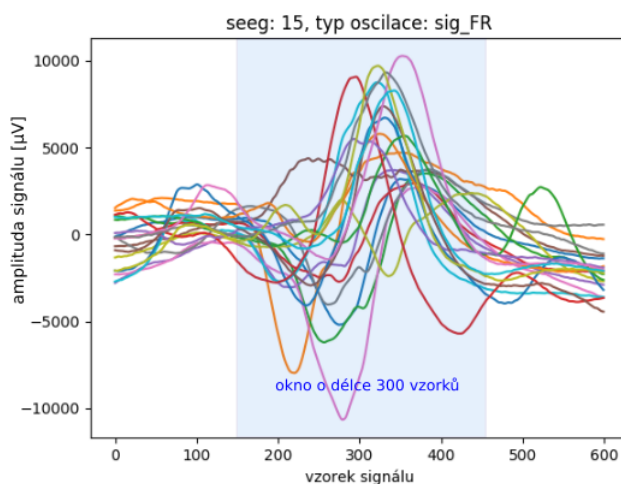
Obr. 5.1: Expanze a následná decimace signálu

6 Hodnocení úspěšnosti parametrů při klasifikaci oscilací

Úspěšnost metod byla hodnocena z hlediska schopnosti rozlišování jednotlivých typů oscilací, případně resekovaných a neresekovaných kanálů pomocí daného parametru metod využívajících výpočty entropie a frekvenčně-amplitudových charakteristik na úsecích signálů o daném počtu vzorků.

6.1 Volba délky okna

Po vizuálním zhodnocení bylo pro výpočty zvoleno časové okno 0,06 sekundy, při vzorkovací frekvenci 5000 kHz tedy 300 vzorků (viz Obr. 6.1).



Obr. 6.1: Ukázka průběhu dvaceti náhodně vybraných signálů pacienta č.15, fast ripples, volba počtu vzorků (resp. délky časového okna) pro další výpočty

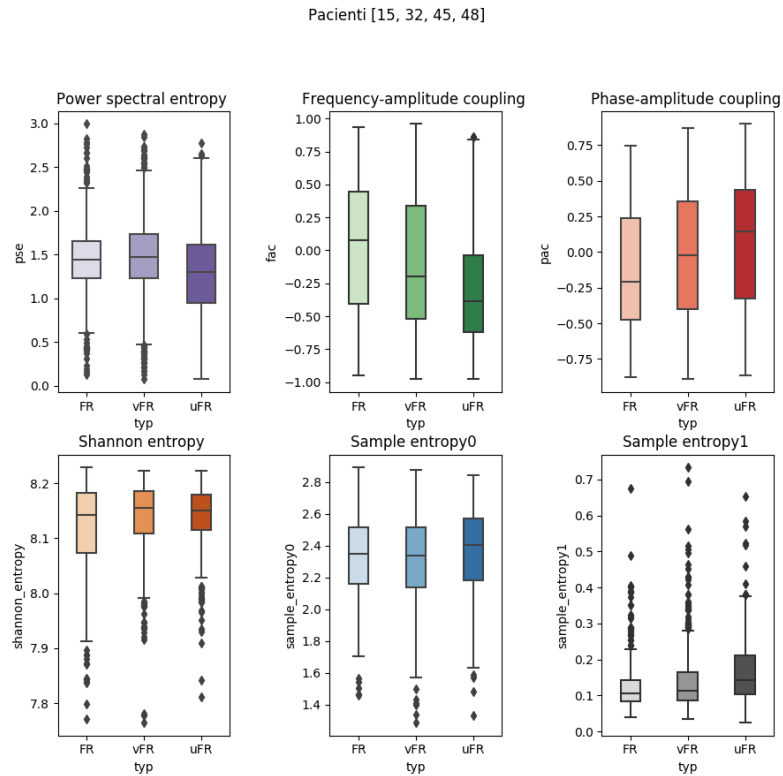
Signál byl značen vždy v maximu amplitudové obálky filtrovaného signálu (tedy ve středu úseku), proto lze délku okna snadno přizpůsobovat. Při zvolení jiné vzorkovací frekvence lze vybraný počet vzorků vypočítat vynásobením vzorkovací frekvence se zvoleným časovým oknem.

6.2 Stanovení klasifikačních skupin

Klasifikační skupiny byly voleny dvěma přístupy. Prvním z nich byl přístup pro rozlišování mezi jednotlivými typy oscilací bez ohledu na informaci o resekcí jednotlivých kanálů u pacienta (viz Obr. 6.2), druhým rozlišování klasifikace signálů na základě informace o resekcí, tedy bez ohledu na typ oscilace (viz Obr. 6.4).

6.2.1 Stanovení klasifikačních skupin dle typu oscilace

Rozlišování signálů dle typu oscilace s sebou nese výhodu jasného frekvenčního vymezení. Tyto oscilace obsahují jak resekované tak i neresekované kanály (tedy nezáleží na skutečné patologii signálu) a výsledky jsou tedy oproti klasifikaci dle typu resekce snadněji interpretovatelné.



Obr. 6.2: Výsledek výpočtu jednotlivých metod ze souhrnných hodnot všech pacientů - klasifikační skupiny dle typu oscilace. Ačkoli je klasifikace ze souhrnných dat o něco horší, než klasifikace u jednotlivých pacientů, lze si přesto povšimnout například výrazného snížení hodnot Frequency-amplitude couplingu u ultra Fast Ripples oproti zbývajícím dvěma skupinám, nebo naopak mírného nárůstu hodnot Phase-amplitude couplingu ultra Fast Ripples oproti very Fast ripples a Fast Ripples.

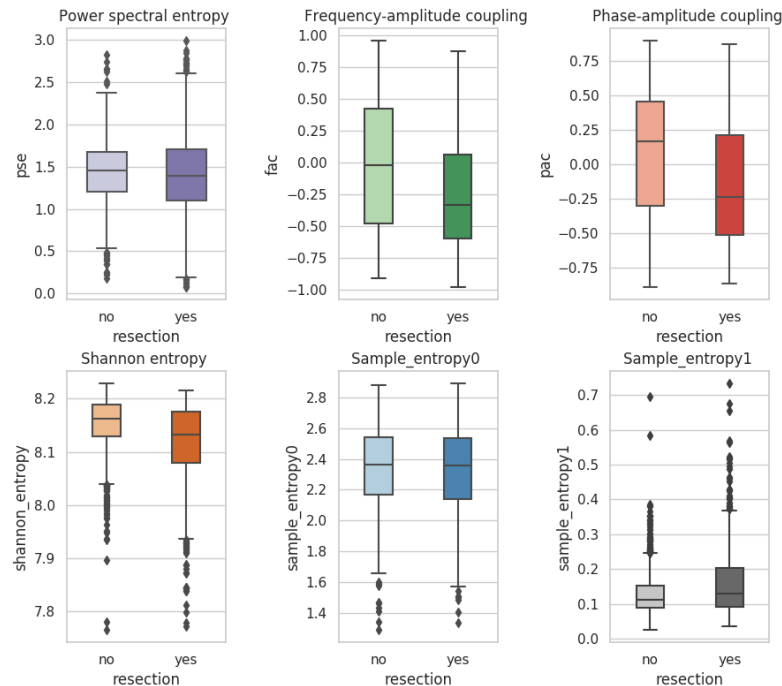
Tab. 6.1: Volba referenčních hodnot v závislosti na typu oscilace (tedy rozdělení na klasifikační skupiny), hodnoty 0 a 1 značí přítomnost či nepřítomnost typu oscilace

typ oscilace			
FR	0	0	0
vFR	0	1	1
uFR	1	1	-

6.2.2 Stanovení klasifikačních skupin dle informace o resekcii

Pro posuzování schopnosti rozlišit 'patologii' signálu byly všechny signály z daného kanálu označeny jako resekované, resp. neresekované. Klasifikací dle informace o resekcii bylo zkoumáno, jestli se oscilace bez ohledu na jejich frekvenční rozmezí chovají v resekovaných a neresekovaných kanálech jinak.

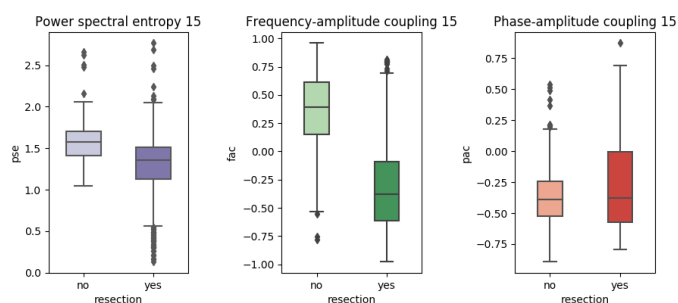
Pacient č. [15, 32, 45, 48]



Obr. 6.3: Výsledek výpočtu jednotlivých metod ze souhrnných hodnot všech pacientů - klasifikační skupiny dle informace o resekcii kanálu. Z grafu můžeme předvídat dobré výsledky při klasifikaci metodou Frequency-amplitude coupling, Phase-amplitude coupling a Shannonovy entropie. Ačkolí se zde zdá například Sample entropy 0 jako nevýznamná, při rozboru pro jednotlivé pacienty (viz Přílohy, Obr. E.1 a E.2) bylo zjištěno, že klasifikace je poměrně dobrá, souhrnná data jsou pak pouze ovlivněny rozdílnými posuvy (u pacientů č. 15 a 32 mají resekované kanály entropii nižší, u pacientů 45 a 48 mají entropii vyšší). Podobně tomu je například u metody power spectral entropy.

Tab. 6.2: Volba referenčních hodnot pro resekované a neresekované úseky signálu

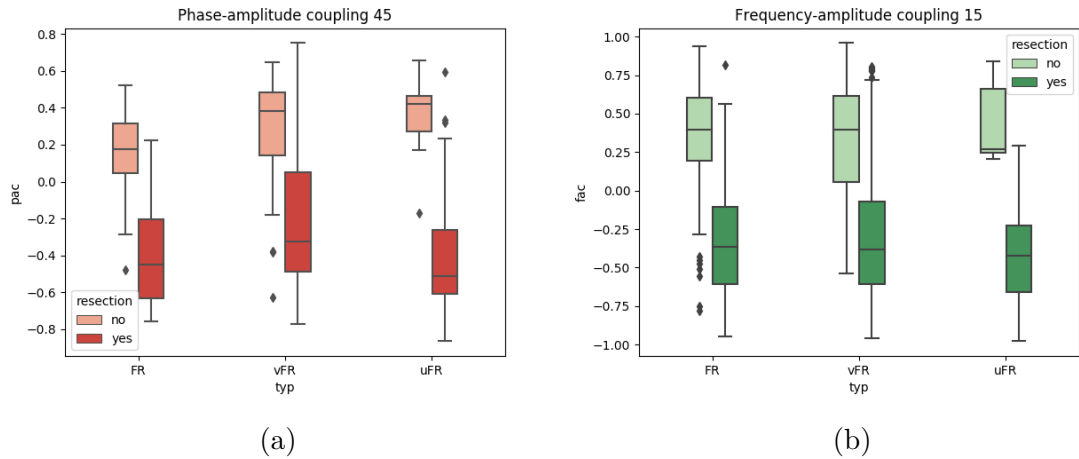
informace o resekcii	
neresekován	0
resekován	1



Obr. 6.4: Ukázka rozdělení u pacienta č.15 - například u metody Frequency-amplitude coupling lze podle odlišností hodnot pro resekovaná a neresekovaná data očekávat významné výsledky

6.2.3 Stanovení klasifikačních skupin dle typu oscilace a zároveň informace o resekcí

Klasifikace na základě kombinace klasifikace dle typu oscilace a zároveň informace o resekcí v této diplomové práci vzhledem k přesahu nebyla použita, nicméně se již dle viditelných rozdílů v grafech (viz Obr. 6.5) u některých metod a pacientů jeví jako klasifikace s vysokým potenciálem a bylo by zajímavé na tento postup navázat další práce, případně i s vyšším počtem vstupních dat. Pro interpretaci takových dat by však již zřejmě byla nutná bližší spolupráce s lékaři (porovnání výsledků s ohledem na výstup operace, druh epilepsie, lokalizaci epileptického ložiska či různé abnormality).



Obr. 6.5: Zobrazení rozložení vypočtených hodnot metod phase-amplitude couplingu (pacient 45, vlevo) a frequency-amplitude couplingu (pacient 15, vpravo) s ohledem na typ oscilace a zároveň informaci o resekcí

6.3 Křivka ROC, Senzitivita a specifita

ROC (Receiver operating characteristic) křivka je grafické zobrazení výstupu binárního klasifikátoru s proměnným tresholdem. Pro její konstrukci je nutný výpočet hodnot specificity (případně false positive rate) a senzitivity.

Z databáze obsahující jednotlivé úseky signálů s informací o čísle pacienta, kanálu, resekcí a skupině oscilace, byly pro každý úsek signálu vypočteny hodnoty entropií a cross frequency-couplingu.

	start	stop	group	ch_idx	ch_name	typ	resection	pse	fac	pac	shannon_entropy	sample_entropy0	sample_entropy1
21	280240	280240	0	95	B'1	FR	no	0.80263	0.65437	0.05659	8.15964	2.25917	0.09488
22	5319970	5319970	0	95	B'1	FR	no	1.48981	0.74251	0.04304	8.15297	2.19469	0.09022
23	6268899	6268899	0	95	B'1	FR	no	1.81355	0.74023	0.34232	8.12215	1.94484	0.07812
24	6199400	6199400	0	95	B'1	FR	no	1.55673	0.75915	-0.00386	8.18215	2.45941	0.08658
25	6350021	6350021	0	95	B'1	FR	no	1.33722	0.69901	0.16440	8.16882	2.18830	0.06385
26	6870858	6870858	0	95	B'1	FR	no	1.40648	0.68707	-0.07243	8.22882	2.53976	0.09418
27	9246064	9246064	0	95	B'1	FR	no	1.99427	0.73405	0.38463	8.12630	1.89512	0.08028
0	797950	797950	0	47	B2	FR	yes	1.48321	0.52198	-0.43437	8.13297	2.15678	0.11615
1	965578	965578	0	47	B2	FR	yes	1.42477	0.56326	-0.37422	8.16215	2.41130	0.12564
2	2765392	2765392	0	47	B2	FR	yes	2.60159	-0.71538	-0.11919	8.05460	2.27293	0.09531
3	4968651	4968651	0	47	B2	FR	yes	2.72279	-0.12519	0.47803	8.14215	2.62160	0.28891
4	4980592	4980592	0	47	B2	FR	yes	2.99472	-0.62500	0.44557	8.00794	2.24729	0.12095
5	6095568	6095568	0	47	B2	FR	yes	2.48858	-0.48526	0.10756	7.94957	2.06831	0.18384
6	6262123	6262123	0	47	B2	FR	yes	2.78393	-0.53964	-0.04464	8.05875	2.50041	0.15424
7	6269832	6269832	0	47	B2	FR	yes	1.43060	-0.54178	0.55638	8.04794	2.15794	0.13621
8	7519375	7519375	0	47	B2	FR	yes	2.33987	-0.57079	-0.18096	8.13045	2.30325	0.20233
9	7616882	7616882	0	47	B2	FR	yes	2.38783	-0.09722	-0.08236	7.97427	2.44209	0.32414
10	7620330	7620330	0	47	B2	FR	yes	1.91239	-0.50982	0.39861	8.14630	2.64111	0.28716
11	7622577	7622577	0	47	B2	FR	yes	1.68921	-0.74043	-0.10876	8.02794	2.12436	0.11035

Obr. 6.6: Ukázka výseku databáze, ze které byly počítány parametry pro hodnocení úspěšnosti metod, barevná škála zobrazuje velikosti vypočtených hodnot

Následně byl zvolen typ klasifikace a přidán sloupec binarizující zkoumanou informací (například referenční hodnoty FR:0, vFR:0, uFR:1). Vůči těmto hodnotám

byly při postupném snižování prahu vztahovány hodnoty z jednotlivých metod a počítány tak TP, TN, FP a FN z celého aktuálně porovnávaného souboru dat. Z hodnot TP, TN, FP a FN (viz Obr. 6.7) byly počítány FPR, TPR podle vzorce 6.1.

$$FPR = \frac{FP}{FP + TN} = 1 - TNR \quad (6.1)$$

$$TPR = \frac{TP}{TP + FN}$$

kde:

FPR = "1 - Specificita" - (false positive rate)

TPR = Senzitivita - (true positive rate)

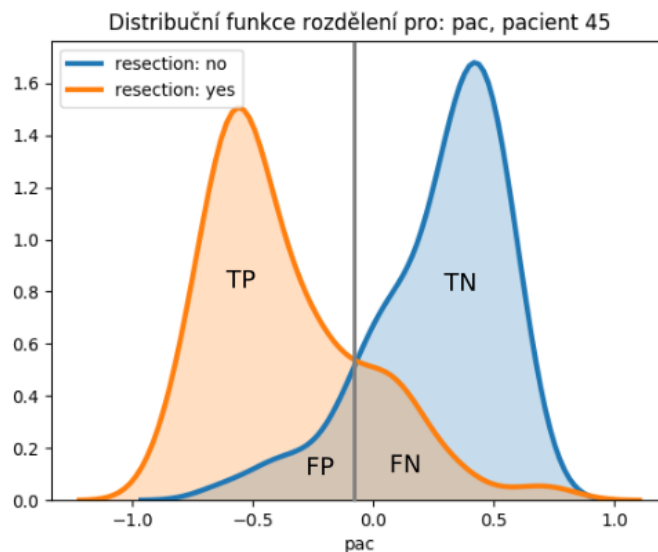
TNR = Specificita - (true negative rate)

TN = pravdivě negativní (true negative)

FP = falešně pozitivní (false positive)

TP = pravdivě pozitivní (true positive)

FN = falešně negativní (false negative)



Obr. 6.7: Distribuce hodnot PAC u pacienta č. 45 a označení TP, FP, FN a FP při volbě referenčních hodnot dle pravdivostní tabulky k informaci o resekcii (resekováno: 1, neresekováno: 0, viz. Tab 6.2)

Při volbě referenčních hodnot dle typu oscilace by pravdivostní hodnoty odpovídaly rozložení a překryvu dvojic typů oscilací v porovnání se současnou hodnotou parametru (entropie/cross-frequency coupling) převedenou do binární podoby v závislosti na aktuální hodnotě thresholdu (viz Tab. 6.3)

Tab. 6.3: Klasifikační skupiny dle kombinace referenční hodnoty a pravdivosti/nepravdivosti výsledků

	referenční hodnota	parametr	001	011	01-
TN	0	0	FR + vFR	FR	FR
FN	0	1	uFR	vFR + uFR	vFR
FP	1	0	FR + vFR	FR	FR
TP	1	1	uFR	vFR + uFR	vFR

6.4 Hodnota AUC - plocha pod křivkou

Hodnota AUC (area under curve) je bezrozměrná hodnota počítaná nejčastěji lichoběžníkovou metodou. Dosahuje hodnot od nuly do jedničky (viz Tab. 6.4), přičemž při hodnotách 0-0.5 jsou pouze zvolena opačné referenční hodnoty (přehození osy Sensitivity a 1 - Specificity v ROC křivce). Plocha pod křivkou je rovna pravděpodobnosti, s jakou klasifikátor zařadí počítaný parametr do příslušné skupiny. Pro výpočet v rámci jednotlivých pacientů i pro souhrnná data byla použita funkce `roc_auc_score` knihovny `scikit-learn`.

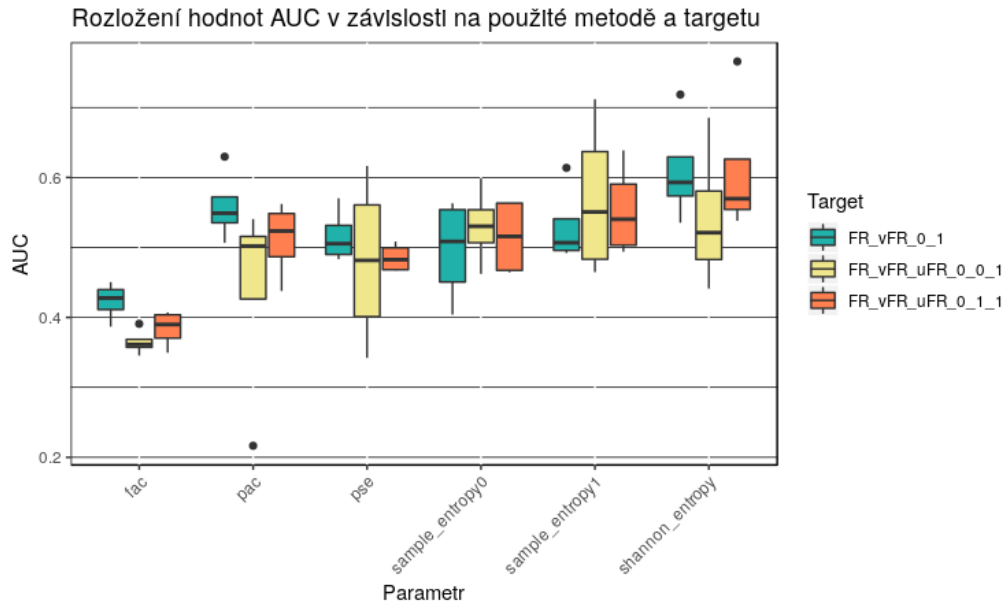
Tab. 6.4: text

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

K výpočtům hodnot AUC bylo přistupováno dvěma způsoby. Prvním z nich je výpočet hodnot AUC z dat jednotlivých metod pro každého pacienta zvlášť, kdy bylo možné zkoumat odlišnosti ve výpočtech metod skrze jednotlivé subjekty. Druhým je výpočet pro souhrnná data všech pacientů (hodnoty AUC počítány ze souboru všech označených úseků), kdy bylo možné pozorovat chování metod na širším vzorku dat.

AUC pro jednotlivé pacienty, s původními referenčními hodnotami

Pro možnost zobrazení větší variability rozložení hodnot AUC byla data nejdříve zpracována ze souhrnu dat pro jednotlivé pacienty. Porovnávalo bylo jejich rozložení v rámci všech metod i klasifikačních skupin (viz Obr.6.8).

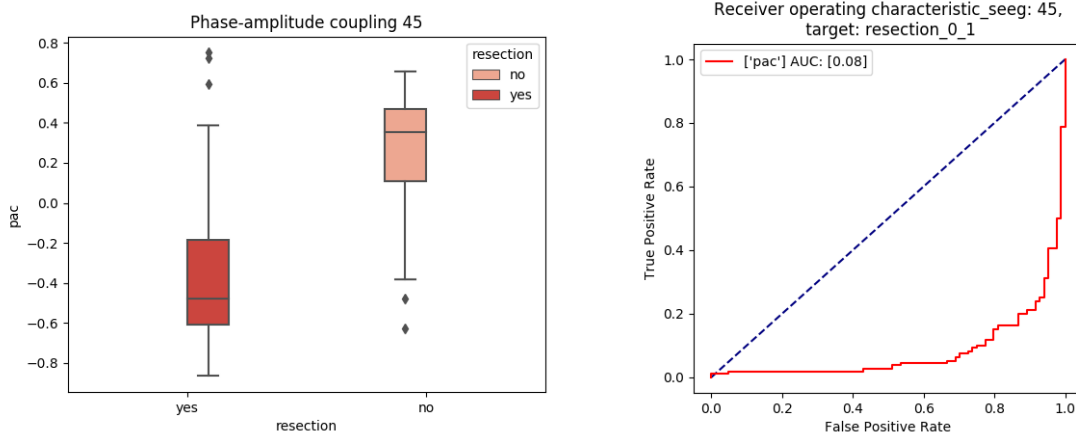


Obr. 6.8: AUC hodnoty před přizpůsobením referenčních hodnot - počítáno z dat pro jednotlivé pacienty.

Z vyobrazených dat bylo zřejmé, že hodnoty některých metod (v Obr. 6.8 nejzřejměji u metody frequency-amplitude coupling) leží výrazně pod hranicí 0.5. Proto byla další pozornost soustředěna na zkoumání, u kterých metod či klasifikačních skupin by bylo výhodnější zvolit referenční hodnoty opačně.

6.4.1 Přizpůsobení (změna) referenčních hodnot

Při volbě referenčních hodnot dle klasifikační tabulky (viz Tab. 6.3) vychází AUC hodnoty některých metod výrazně nízké. To je způsobeno tím, že ačkoli jsou skupiny navzájem velmi dobře rozlišitelné, referenční hodnoty byly zvoleny přesně opačně (viz Obr. 6.7, 6.9). Standardně se při výpočtu ROC křivek a hodnot AUC označují signály nad proměnlivým prahem za pozitivní a pod prahem za negativní. Z těchto hodnot jsou pak podle vzorce 6.1 vypočteny hodnoty senzitivity a 1-specificity, což v případě, kdy mají pravdivě pozitivní signály nižší průměrné hodnoty dané metody (například pokud mají resekovaná data u Phase-amplitude couplingu nižší průměrné hodnoty než neresekovaná kanály) vede k vykreslení obrácené ROC křivky.



Obr. 6.9: Ukázka rozdělení hodnot podle informace o resekcí u vybraného pacienta a metody (vlevo) a vlivu volby targetu pro neresekovanou oblast:0, pro resekovanou oblast:1 na ROC křivku (vpravo)

Bylo zkoumáno, u kterých metod, případně typu klasifikace by bylo výhodné zvolit referenční hodnoty opačně. Výsledky byly porovnávány jak pro průměry hodnot AUC příslušného parametru (viz Tab. 6.5) či klasifikačních skupin (viz Tab. 6.6) pro jednotlivé pacienty, tak i pro hodnoty získané ze souhrnného výpočtu metod (zde jsou výsledky ovlivněny nerovnoměrností počtů značek typů oscilací u jednotlivých pacientů).

Tab. 6.5: Hodnoty AUC dle paramteru: Průměry hodnot AUC z jednotlivých seegs (vlevo), hodnoty AUC vypočítané pro souhrn z jednotlivých seegs (vpravo)

Parametr-jednotlivá	AUC	Parametr-souhrn	AUC
fac	0.3906748	fac	0.3827023
pac	0.5034774	pac	0.5770085
pse	0.4938847	pse	0.4681797
sample_entropy0	0.5137282	sample_entropy0	0.5186612
sample_entropy1	0.5508534	sample_entropy1	0.5888644
shannon_entropy	0.5876517	shannon_entropy	0.5480296

Tab. 6.6: Hodnoty AUC dle klasifikačních skupin: Průměry hodnot AUC z jednotlivých seegs (vlevo), hodnoty AUC vypočítané pro souhrn z jednotlivých seegs (vpravo)

Klasifikační skupiny (jednotlivci)	AUC	Klasifikační skupiny-souhrn	AUC
FR vs. vFR	0.5222650	FR vs. vFR	0.5171405
(FR + vFR) vs. uFR	0.4878844	(FR + vFR) vs. uFR	0.5074641
FR vs. (vFR + uFR)	0.5099858	FR vs. (vFR + uFR)	0.5171182

Nejnižší jsou hodnoty AUC pro metody frequency amplitude coupling a power spectral entropy (viz Tab. 6.5). Z klasifikačních skupin poté pro rozlišování mezi very fast ripples a ultra fast ripples (viz Tab. 6.6). Hodnoty se však mírně zvýší při výpočtu ze souhrnných dat. Bylo tedy rozhodnuto, že ke změně referenčních hodnot dojde pro metody frequency amplitude coupling a power spectral entropy, a to pro všechny skupiny klasifikačních skupin.

Pro výpočet parametrů dle informace o resekci vychází většina hodnot AUC nižší, než 0.5 (viz Tab. 6.7). Možnosti, jak zkorigovat hodnotu AUC jsou tedy dvě; buď zvolit opačné referenční hodnoty u všech metod (nižší výsledný průměr), nebo změnit referenční hodnoty u všech metod kromě sample entropy. Zvolena byla možnost změny referenčních hodnot u vybraných metod.

Tab. 6.7: Průměry hodnot AUC z jednotlivých seegs pro klasifikaci dle informace o resekci (vlevo), ukázka modifikace hodnot AUC (vpravo)

Parametr - jednotliví	AUC		Parametr - jednotliví	nové AUC
fac	0.2672401	⇒	fac	0.7327599
pac	0.3623632		pac	0.6376368
pse	0.4519636		pse	0.5480364
sample_entropy0	0.5760173		shannon_entropy	0.7596813
sample_entropy1	0.7112860		průměr	0.6609030
shannon_entropy	0.2403187			
průměr	0.4386482			

Změna referenčních hodnot pro vybrané metody se u hodnot AUC seskupených podle názvů metod projeví u průměrů počítaných z jednotlivých skupin i pro souhrnná data pouze jako odečtení hodnoty od jedničky (viz Tab.6.7), pro seskupení dle klasifikačních skupin je nutno data přepočítat.

7 Dosažené výsledky

Úspěšnost klasifikace pro rozlišování dle typu oscilace a informace o resekcí kanálu je v této kapitole posuzována pomocí hodnot AUC a ROC křivek pro souhrnná data a pro signály z jednotlivých pacientů. Dále je přiblížen výsledný vliv na klasifikaci při podvzorkování signálů z 5 kHz na 2 kHz.

7.1 Výsledné hodnoty AUC

Klasifikace dle typů oscilace

Nejvyšší průměrné hodnoty AUC pro souhrnná data (počítaná pro všechny klasifikační skupiny) vyšly pro metody Frequency-amplitude coupling a sample entropy 1, nejnižší poté pro sample entropy 0 (viz Tab. 7.1, vlevo).

Z hlediska klasifikačních skupin byla nejúspěšnější skupina rozlišující Fast a very Fast Ripply od ultra Fast Ripplů (viz Tab. 7.1, vpravo). Při hodnocení úspěšnosti klasifikačních skupin je však vhodné přihlídnout na jejich úspěšnost pro jednotlivé metody (viz Obr. 7.1).

Tab. 7.1: Výsledné hodnoty AUC pro souhrnná data dle použité metody (vlevo) a dle klasifikačních skupin (vpravo)

Parametr-jednotlivá	AUC
fac	0.6093252
pac	0.5034774
pse	0.5061153
sample_entropy0	0.5137282
sample_entropy1	0.5508534
shannon_entropy	0.5876517

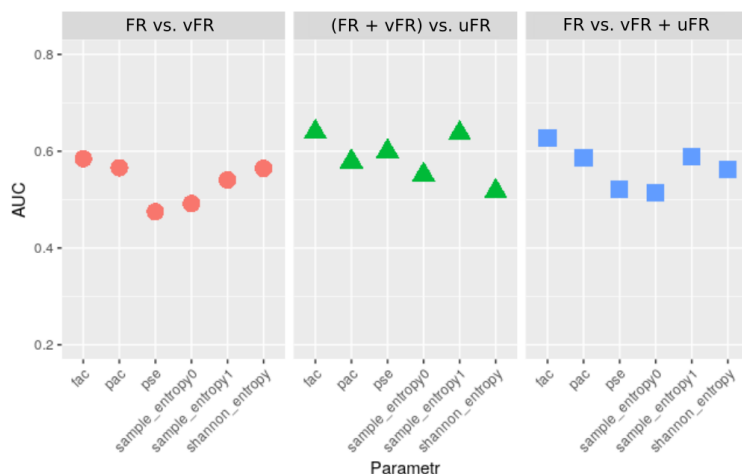
Klasifikační skupiny-souhrn	AUC
FR vs. vFR	0.5368905
(FR + vFR) vs. uFR	0.5871431
FR vs. (vFR + uFR)	0.5668073

Nejvyšších hodnot dosahuje metoda Frequency-amplitude coupling u skupin (FR + vFR) vs. uFR a FR vs. (vFR + uFR), u skupiny FR vs. vFR je pak hodnota mírně nižší, avšak pro souhrnná data přesto stále nejvyšší ze všech metod.

Metoda sample entropy 1 dosáhla nejvyšších hodnot u klasifikační skupiny (FR + vFR) vs. uFR.

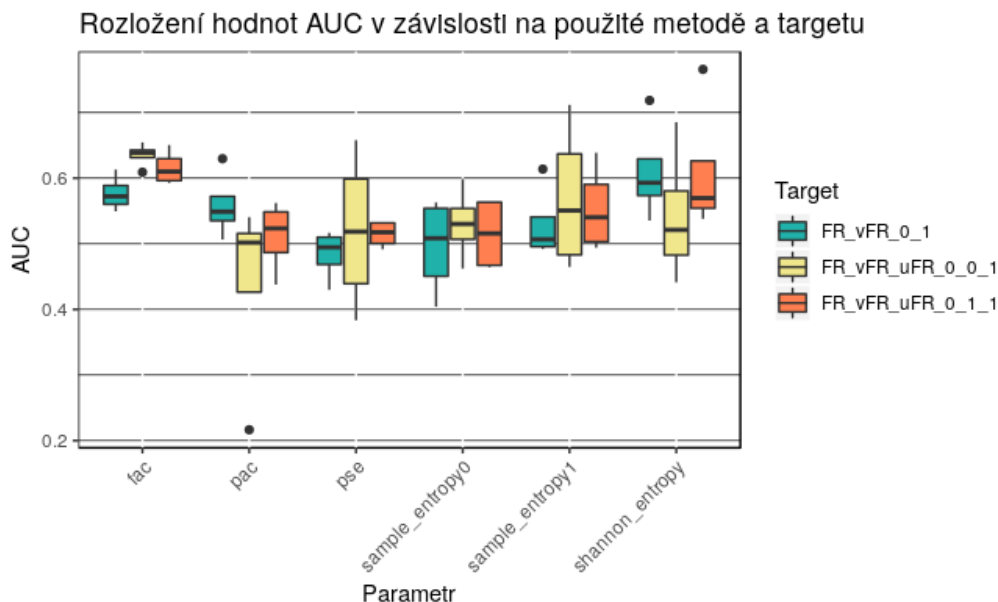
Z podrobnější analýzy pro souhrnná data (viz Obr. 7.1, Tab. A.2) si lze například povšimnout, že je klasifikační skupina (FR + vFR) vs. uFR lepší v klasifikaci pro všechny metody kromě Phase-amplitude coupling a Shannonovy entropie, kde je o něco lepší klasifikační skupina FR vs. (vFR + uFR). Klasifikační skupina FR vs. vFR si ve všech metodách vede nejhůře.

Úspěšnost klasifikace v závislosti na zvolené metodě a klasifikační skupině, vypočteno pro souhrnná data



Obr. 7.1: Hodnoty AUC pro jednotlivé metody a klasifikační skupiny, vypočteno pro souhrnná data.

Při vizuálním hodnocení z grafu pro jednotlivé pacienty si lze povšimnout například poměrně velkého rozptylu hodnot AUC metody Power spectral entropy a Sample entropy1 u klasifikační skupiny (FR + vFR) vs. uFR, (viz Obr. 7.2), nebo odlehklých hodnot u metody Phase-amplitude coupling a Shannonovy entropie. Naopak významně malý rozptyl má metody Frequency-amplitude coupling, a to u všech klasifikačních skupin.

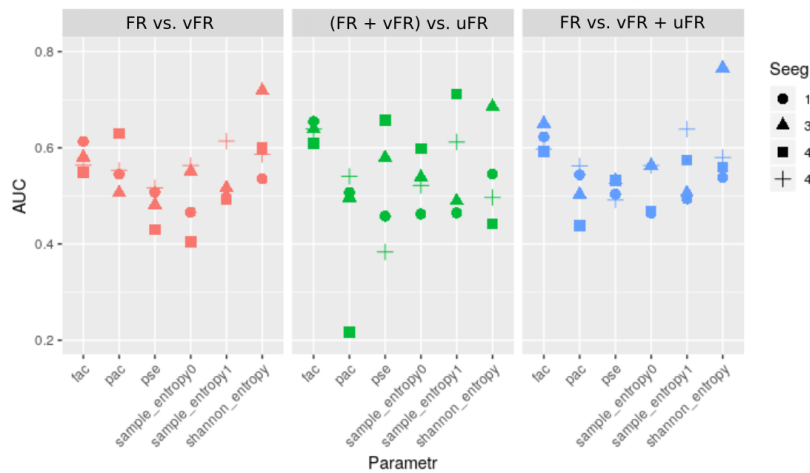


Obr. 7.2: Rozptyl hodnot AUC podle jednotlivých klasifikačních skupin a metod, počítáno z dat pro jednotlivé pacienty

Z detailního vykreslení lze následně pozorovat, že odlehlé hodnoty tvoří u Shannonovy entropie ve všech klasifikačních skupinách pacient č. 32 (viz Obr. 7.3, Tab. A.1 v příloze), přičemž jeho průměrná hodnota činí 0,72, což je poměrně signifikantní výsledek.

Další odlehlá hodnota je tvořena pacientem č.45 u klasifikační skupiny (FR + vFR) vs. uFR, kde je jeho AUC rovna 0,22. U dalších klasifikačních skupin má již hodnoty vyšší až průměrné. Například u pacienta č. 48, metody sample entropy 1 jsou hodnoty AUC u všech klasifikačních skupin velmi podobné (průměr 0,62).

Úspěšnost klasifikace v závislosti na zvolené metodě a klasifikační skupině, vypočteno pro jednotlivé pacienty



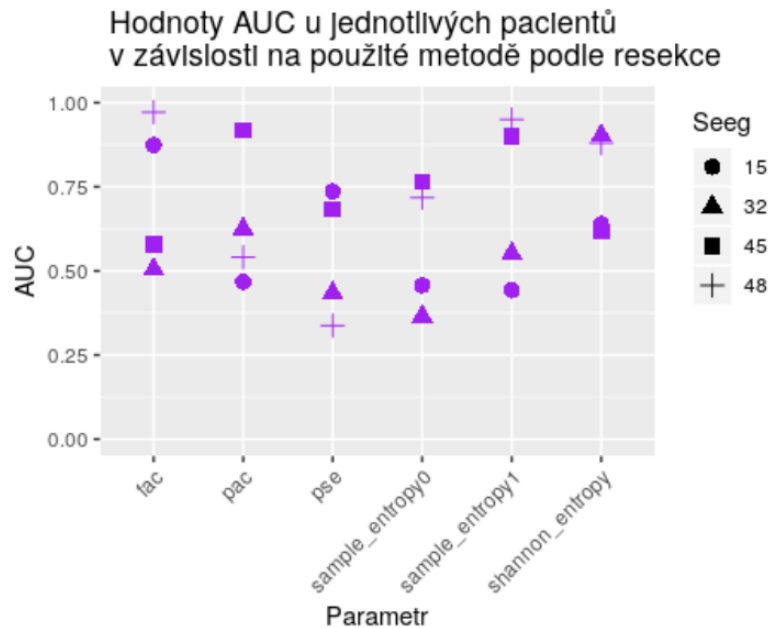
Obr. 7.3: Zobrazení hodnot AUC jednotlivých klasifikačních skupin a metod pro jednotlivé pacienty

Klasifikace dle informace o resekcí

Při hodnocení klasifikace dle informace o resekcí byly hodnoty u jednotlivých metod výrazně rozptýlené - vzhledem k rozdílnosti operačních outcomů a obtížnosti interpretace byla proto zkoumána pouze data jednotlivých pacientů, nikoli souhrnná.

Mezi pozoruhodné výsledky patří jednoznačně Phase amplitude coupling a sample entropy 1 u pacienta č.45, kde v obou případech přesahuje hodnotu 0.9 a vykazuje vysokou specificitu i senzitivitu (viz Obr. 7.6). Tento pacient má poměrně snadno rozlišitelné hodnoty i u klasifikační skupiny (FR + vFR) vs. uFR, ačkoli u něj volba přízpůsobení referenčních hodnot vedla ke změně hodnoty AUC na 0,22 (to znamená, že u tohoto pacienta, metody Phase-amplitude coupling, měly uFR mnohem nižší průměrné hodnoty, než FR a vFR). Podle grafického rozložení (viz Obr. E.1 v příloze) mají významně nižší hodnoty Phase-amplitude couplingu resekovaná data

(tedy je jejich fáze méně vázána na amplitudu), což by ve spojení s operačním výstupem I mohlo značit průkaz patologie resekovaného kanálu B1, obsahujícího složky uFR a vést k úvaze, zda-li takto nelze rozpoznat patologii i u ostatních pacientů.



Obr. 7.4: Hodnoty AUC u klasifikace dle informace o resekci, jednotliví pacienti. U některých metod a pacientů si lze povšimnout dosažení výrazně vyšších hodnot AUC, než u klasifikace dle typu oscilace (viz Obr. 7.3)

Tab. 7.2: Hodnoty AUC pro klasifikaci dle informace o resekci, jednotliví pacienti

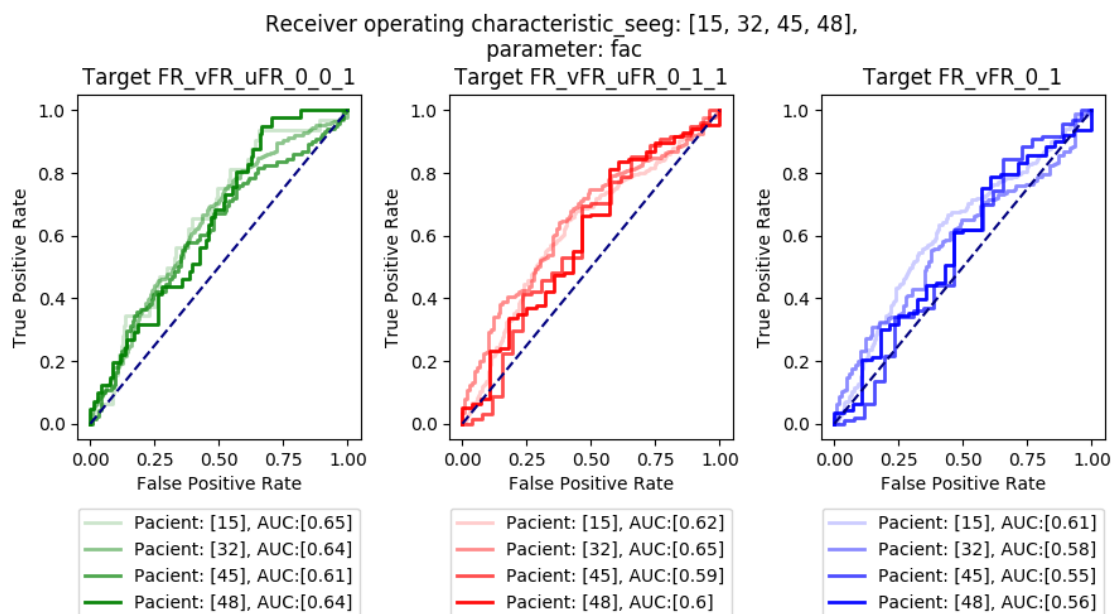
Parametr	Pacient č.			
	15	32	45	48
fac	0.8740	0.5058	0.5795	0.9717
pac	0.4676	0.6254	0.9167	0.5408
pse	0.7366	0.4345	0.6833	0.3377
sample entropy0	0.4573	0.3650	0.7641	0.7178
sample entropy1	0.4426	0.5519	0.9005	0.9501
shannon entropy	0.6395	0.9031	0.6162	0.8799

Shannonova entropie má u resekovaných všech pacientů entropii nižší (viz Obr. E.1, E.2 v příloze), liší se pouze rozložením a mírou překryvu hodnot. Nejvyšších hodnot dosahuje u pacientů č. 32 a 48 (viz Obr. 7.4, Tab. 7.2). Velmi pozoruhodné jsou poté i výsledky pro obě skupiny sample entropy, především pro pacienty 45 a 48, kde jejich resekované signály dosahují průměrně vyšších hodnot (viz Obr. E.1, E.2 v příloze).

7.2 Výsledné ROC křivky

7.2.1 Křivky ROC pro klasifikaci dle typu oscilace

Pro přehlednost i kontrolu byly vykresleny ROC křivky, které zobrazují míru senzitivity (TPR) a 1-specificity (FPR) klasifikace. Graf slouží převážně pro vizuální kontrolu, zda v datech nedochází k neočekávaným změnám (ROC křivky pro veškeré metody jsou uvedeny v příloze, Obr. G.1 a G.2).

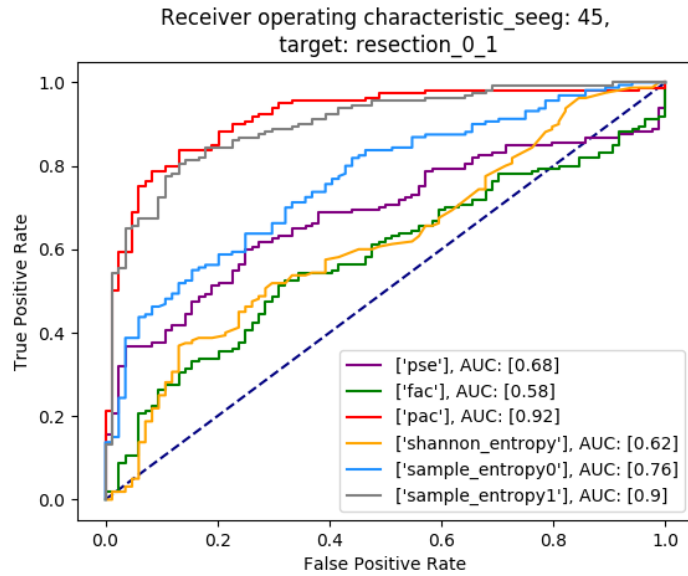


Obr. 7.5: Výsledné ROC křivky pro jednotlivé pacienty a klasifikaci dle typu oscilace, metoda frequency-amplitude coupling.

7.2.2 Křivky ROC pro klasifikaci dle resekcce

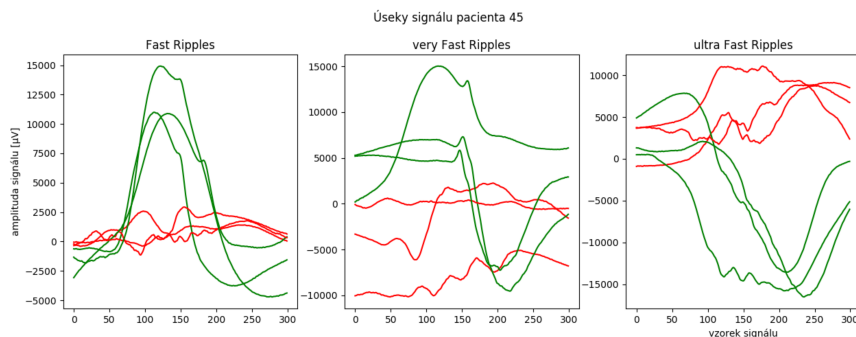
Velmi významných výsledků při klasifikaci dle resekcce dosáhl pacient č. 45 a to u všech použitých metod (hodnoty AUC v rozmezí od 0.58 do 0.92, viz Obr. 7.6).

Dosažení dobré klasifikace je zřejmě způsobeno výraznými odlišnostmi elektrických vlastností signálů resekované a neresekované tkáně. Oba zkoumané kanály (B1 - resekovaný a C1 - neresekovaný) se nachází v oblasti hipokampu, což by mělo zamítnout změny vlastností signálu způsobené snímáním z jiných mozkových struktur. Zároveň jsou v obou případech použity nejhlubší kontakty elektrod. Odlišnost vlastností signálů je tedy pravděpodobně způsobena správným označením resekovaného kanálu jako patologického a neresekovaného jako zcela zdravého.



Obr. 7.6: Křivka ROC u pacienta č. 45 s dobrou klasifikací dle informace o resekcii.

Při podrobnějším zkoumání signálu (viz Obr. 7.7) lze obecně posoudit, že výskyt Fast Ripplů, very Fast Ripplů i ultra Fast Ripplů neresekovaných kanálů byl více spřažen se spiky, kdežto oscilace resekované tkáně se vyskytovaly častěji bez jejich spřažení.



Obr. 7.7: Vykreslení několika signálů resekované (červeně) a neresekované (zeleně) tkáně u pacienta č. 45, kategorizovaných dle typu oscilace. Výrazné spiky jsou pozorovatelné například u zeleně označených (neresekovaných) Fast Ripplů.

7.2.3 Poznámka k výstupům operace

Při hodnocení signálů z hlediska resekcce je vhodné přihlídnout k jejich operačním výstupům. Předpokladem zároveň je, že kanál, ve kterém je nalezen četný výskyt ultra Fast Ripplů, je patologický. [1, 2]

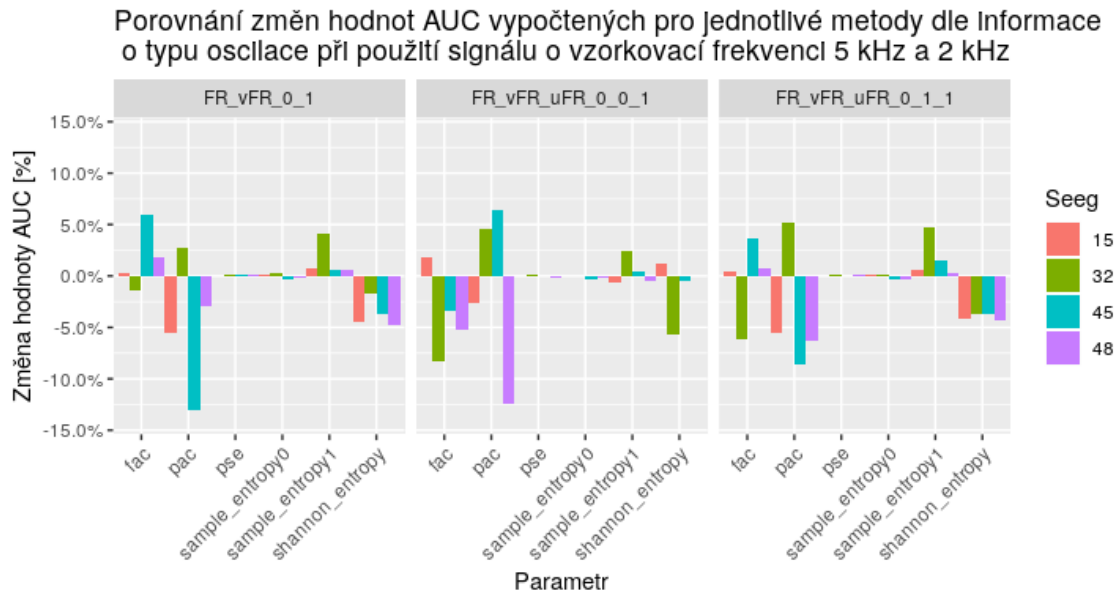
Při zhodnocení lékařských dat lze jejich porovnat výskyt ultra Fast Ripplů s informací o resekci; u pacienta č. 15 byly odstraněny všechny kanály, které obsahovaly ultra Fast Ripples (kromě kanálu C'2, jehož signál byl velmi podobný signálu z B'2 - kanály se tedy pravděpodobně nacházely v těsné blízkosti), operační výstup byl IA. Pacient č. 32 měl resekován kanál A'2 s nízkým výskytem uFR, kanál C'2 obsahující velmi četné uFR odstraněn nebyl. Operační výstup pacienta byl IIIA- Pacientovi č. 45 byly odstraněny všechny kanály (B1 - B4), kde byly zároveň pozorovány uFR, operační výstup I. U posledního pacienta - č. 48 byly ultra Fast Ripples zaznamenány pouze v kanálech B2-3. Odstraněn byl celý kanál A, B a Tp, avšak operační výstup byl stále III. U tohoto pacienta by mohlo být otázkou, zda-li byly resekovány všechny oblasti epileptogenní tkáně. Nález ultra Fast Ripplů pouze v kanálech B by mohl být vysvětlen například mírným posuvem elektrody od neuronů generujících uFR (tedy útlumu signálu), případně jejich úplné absenci. Jinou teorií by mohlo být, že u tohoto pacienta výskyt uFR nesouvisí s epileptickou tkání, případně vznikla nová epileptická ložiska, obojí je však málo pravděpodobné.

Shrnutím tohoto poznatku je, že byly resekovány celkově tři ze čtyř kanálů. u kterých byly ultra Fast Ripples nalezeny.

7.3 Porovnání hodnot AUC při snížení vzorkovací frekvence

Signál byl vzhledem k menšímu zkreslení filtrován funkcí `resample` a `decimate` z knihovny `scipy.signal`.

Dle analýzy podle klasifikačních skupin a metod pro jednotlivé pacienty lze pozorovat, že největší úbytek nastal u metody `phase-frequency coupling`, konkrétně pro signály pacientů 45 a 48 (viz Obr. 7.8). Zajímavé také je, že u Shannonovy entropie došlo pro klasifikační skupiny 01 a 011 ke zhoršení rozlišení u všech pacientů.



Obr. 7.8: Změny hodnot AUC při podvzorkování (lze si povšimnout převážně záporných hodnot změn, tedy zhoršení úspěšnosti v rozlišování jednotlivých druhů oscilací)

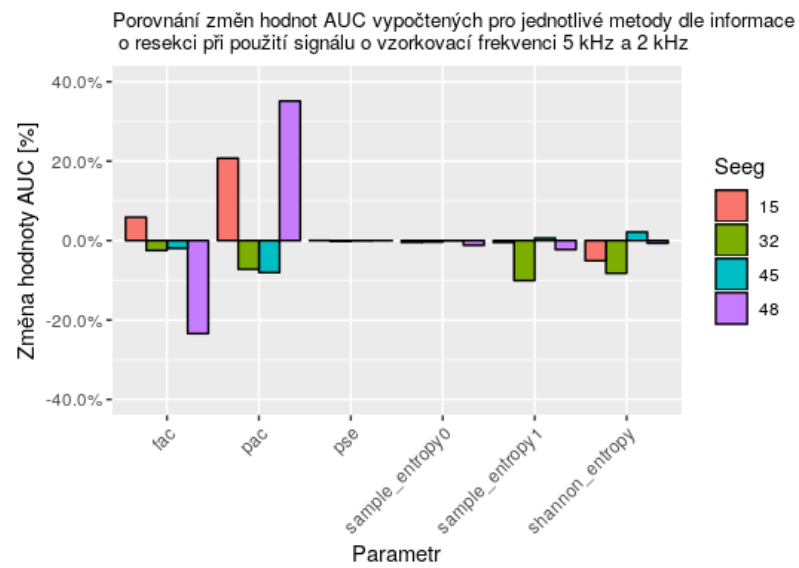
Změna hodnoty AUC byla zkoumána i pro souhrnná data. Největší úbytek v hodnotě AUC se pro souhrnná data projevil u těch klasifikačních skupin, kde je počítána úspěšnost rozlišení mezi kombinací dvou typů oscilací oproti třetí (tedy (FR + vFR) vs. uFR a FR vs. (vFR + uFR)). Oproti tomu úbytek při rozlišování mezi FR a vFR je pouze minimální (viz Tab. 7.3). Úbytek při posuzování podle jednotlivých metod byl největší u phase-amplitude couplingu, následně u frequency-amplitude couplingu a shannonovy entropie. U ostatních metod je úbytek či malý přírůstek víceméně zanedbatelný.

Tab. 7.3: Rozdíl hodnot AUC počítaných pro souhrnná data při podvzorkování signálu z 5 kHz na 2 kHz (červeně označeny vyšší průměrné hodnoty)

Parametr	FR vs. vFR	(FR + vFR) vs. uFR	FR vs. (vFR + uFR)	průměr
fac	0,0170	-0,0653	-0,0065	-0,0183
pac	-0,0496	-0,0291	-0,0521	-0,0436
pse	0,0001	0,0009	0,0004	0,0005
sample_entropy0	0,0005	-0,0034	-0,0009	-0,0012
sample_entropy1	0,0066	-0,0192	-0,0024	-0,0050
shannon_entropy	-0,0192	-0,0075	-0,0203	-0,0157
průměr	-0,0074	-0,0206	-0,0136	

Při zkoumání změny hodnoty AUC při podvzorkování dle informace o resekcí lze pozorovat nejvýraznější změny u pacienta č. 48, metody frequency-amplitude

coupling (negativní přírůstek) a pacienta 48 a 15, metody phase-amplitude coupling (pozitivní přírůstek, viz Obr. 7.9).



Obr. 7.9: Změny hodnot AUC při podvzorkování signálu pro data rozlišovaná dle informace o resekcí

Při podvzorkování dat z vzorkovací frekvence 5 kHz na 2 kHz došlo k průměrnému úbytku hodnot AUC u souhrnných dat o 0,02, kdežto nárůstu o pouhých 0,002 (viz Obr. 7.8, Tab. 7.3).

8 Testování statistické významnosti

Pro zjištění statistické významnosti klasifikace byla pro jednotlivé klasifikační skupiny a metody počítána p-hodnota. K volbě vhodného testu pro její výpočet byla nejdříve vizuálním posouzením rozložení distribučních funkcí (viz obr. F.1 v příloze) a následně kvantitativním zhodnocením za použití Shapirova-Wilkova testu zkoumána normalita rozložení dat. Ačkoli bylo rozložení pro souhrnná data většinou normální, normalita distribuce u jednotlivých pacientů byla často zamítnuta.

Normálního rozložení není vyžadováno při vyhodnocování statistické významnosti neparametrickými testy. Neparametrické testy jsou proto často používány například pokud data nejsou měřena přesně, ale spadají do určitých mezí (například jednotlivá frekvenční pásma pro stanovení typu oscilace). [22]

Pro výpočty p-hodnot byl zvolen Wilcoxonův rank-sum test. Při použití tohoto testu dochází k vzestupnému uspořádání hodnot obou srovnávaných skupin (informace o jejich zařazení do skupiny musí být zachována) a přiřazení hodnoti, tedy hodnoty od jedničky do celkového počtu vzorků. Následně jsou hodnoty pro jednotlivé skupiny sečteny a jsou z nich vypočítány průměrné hodnoty a směrodatné odchylky. [22]

P-hodnoty (viz Tab. 8.1) jsou následně vypočteny ze součtu hodnotí a jejich distribuce jako pravděpodobnost, zda-li nulová hypotéza platí. Nulovou hypotézou Wilcoxonova rank-sum testu je, že dva nezávislé vzorky (například hodnoty metod vypočtené pro signály z resekovaných a neresekovaných kanálů) mají totožné rozložení. Pokud je p-hodnota nižší, než-li stanovený práh (například 1 %, 5 % nebo 10 %), nulová hypotéza je vyvrácena a takový parametr je pro klasifikaci těchto dvou skupin vhodný. [23]

Nejméně statisticky významné výsledky měla u souhrnných dat metoda Power spectral entropy a sample entropy 0 (viz Tab. I.1). Při testování významnosti tyto metody uspěly pouze u klasifikační skupiny (FR + vFR) vs. uFR. Všechny další metody (krom Shannonovy entropie u klasifikační skupiny (FR + vFR) vs. uFR) již na vzorkovací frekvenci 5 kHz vykazují p-hodnoty dostatečně nízké pro potvrzení jejich statistické významnosti.

Při podvzorkování na 2 kHz byla statistická významnost u některých metod lehce snížena, avšak výsledky nebyly výrazně ovlivněny. Jediná změna nastala u metody Phase-amplitude coupling - klasifikační skupiny FR vs. vFR, kde byla p-hodnota zvýšena nad hranici stanoveného prahu.

Tab. 8.1: Vypočtené p-hodnoty pro souhrnná data a jednotlivé klasifikační skupiny, vzorkovací frekvence 5 a 2 kHz. P-hodnoty pro jednotlivé pacienty jsou uvedeny v příloze (viz Tab.). Výpočet p-hodnot byl realizován funkcí stats.ranksums z knihovny scipy.

Seeg	Parametr	Klasifikační skupina	p-hodnota	
			5 kHz	2 kHz
0	pse	resekce	0,1145	0,137
0	fac	resekce	<0,01	<0,01
0	pac	resekce	<0,01	<0,01
0	shannon entropy	resekce	<0,01	<0,01
0	sample entropy0	resekce	0,7092	0,5861
0	sample entropy1	resekce	<0,01	<0,01
0	pse	(FR + vFR) vs. uFR	<0,01	<0,01
0	fac	(FR + vFR) vs. uFR	<0,01	<0,01
0	pac	(FR + vFR) vs. uFR	<0,01	<0,01
0	shannon entropy	(FR + vFR) vs. uFR	0,2882	0,5535
0	sample entropy0	(FR + vFR) vs. uFR	<0,01	<0,01
0	sample entropy1	(FR + vFR) vs. uFR	<0,01	<0,01
0	pse	FR vs. (vFR + uFR)	0,2087	0,2001
0	fac	FR vs. (vFR + uFR)	<0,01	<0,01
0	pac	FR vs. (vFR + uFR)	<0,01	<0,05
0	shannon entropy	FR vs. (vFR + uFR)	<0,01	<0,05
0	sample entropy0	FR vs. (vFR + uFR)	0,4286	0,4595
0	sample entropy1	FR vs. (vFR + uFR)	<0,01	<0,01
0	pse	FR vs. vFR	0,165	0,1673
0	fac	FR vs. vFR	<0,01	<0,01
0	pac	FR vs. vFR	<0,01	0,3734
0	shannon entropy	FR vs. vFR	<0,01	<0,05
0	sample entropy0	FR vs. vFR	0,6404	0,6619
0	sample entropy1	FR vs. vFR	<0,05	<0,01

9 Diskuze

V této kapitole je kriticky zhodnocen výběr zkoumaných kanálů, možný vliv manuálního značení a volby délky analyzovaných úseků. Jsou zde sumarizovány výhody a nevýhody striktního frekvenčního vymezení jednotlivých typů oscilací a diskutovány způsoby jejich klasifikace dle kombinované informace. Obsahuje také celkové hodnocení úspěšnosti klasifikace se zaměřením na klasifikační skupiny, interpretuje výsledky některých metod a zvažuje možnosti navázání na práci.

Diskuze nad výběrem zkoumaných kanálů

K analýze dat byli vybráni celkově čtyři pacienti, z toho dva s dobrým výstupem operace a dva se špatným výstupem operace. U každého pacienta byly následně vybrány dva kanály tak, aby v jednom z nich byl výskyt ultra vysokofrekvenčních oscilací četný a v kanálu druhém co nejnižší. Požadavek na četnost ultravysokofrekvenčních oscilací poměrně omezil počet vyhovujících kanálů na tři až čtyři. Vybrán byl poté takový, ve kterém byly tyto oscilace nejvýraznější (stanoveno dle amplitudy v PD maticích). Výraznost takových signálů často souvisela s hloubkou zavedené elektrody - veškeré zvolené kanály se nacházely v meziotemporálních strukturách (konkrétně hipokampu a amygdale), kde jsou uHFO nejčastější, pro analýzu pak byl nejčastěji volen první nebo druhý kontakt elektrody. Výhodou této volby je výrazná limitace šumu v hlubokých strukturách (vzniká přibližně až od šestého či sedmého kontaktu).

Požadavkem na kanál, který neobsahuje nebo téměř neobsahuje uHFO bylo, aby byl nejlépe z opačné skupiny než kanál první, co se týče informace o resekcí kanálu. Tímto požadavkem byla zaručena možnost porovnávání dat u jednotlivých pacientů nejen z hlediska frekvenčního vymezení jednotlivých skupin oscilací, ale také dle resekování kanálu. Kanály byly vizuálně prověřeny na přítomnost artefaktů, které se daly poměrně snadno poznat častým prolutím do několika okolních kanálů současně.

Vliv manuálního značení

Výhodou manuálního značení je (například oproti semiautomatickému značení) odstranění rizika ovlivnění navrhovanou klasifikací a možnost rozhodování o typu oscilace čistě na základě kombinací zobrazení surových dat, signálech filtrovaných na třech pásmech a časově-frekvenční analýzy. Například charakteristika časově-frekvenční analýzy byla u každého pacienta vysoce individuální, po shlédnutí několika prvních vysokofrekvenčních oscilací tedy mohl být práh pro stanovení typu oscilace pomyslně přizpůsoben (někteří pacienti měli například uFR velmi výrazné a obsahovaly více frekvencí, u jiných pacientů tvořily pouze malé grafické ostrůvky

- může být způsobeno mírným posunem elektrody od neuronů generujících tyto oscilace). Další výhodou je také například zachycení více oscilací jedné klasifikační skupiny o různorodých amplitudách (což však lze naprogramovat prahováním i u automatické metody). V závislosti na nastavení automatického detektoru může být manuální detekce také senzitivnější (řešením může být semiautomatická detekce s nízkou vysokou senzitivitou a případnou manuální delecí úseku), případně mohou být úseky s nejasnou kategorizací vynechány. Při podezření na artefakt může být úsek signálu vizuálně prověřen zhodnocením okolních kanálů.

Spornou výhodou manuálního značení je možnost adaptivního prahování u relativně striktního frekvenčního dělení mezi jednotlivými typy oscilace. Pokud například některé very Fast Ripply pacienta mírně zasahovaly do spodní frekvenční hranice ultra Fast Ripplů, avšak ty byly v záznamu jasně rozlišitelné vyšší frekvencí a menší frekvenční distribucí (v časově-frekvenční analýze viditelné jako 'ostrůvky'), byly very Fast Ripply kategorizovány do své kategorie s přihlédnutím na možné mírné zvýšení jejich horní frekvenční meze.

Naopak největší nevýhodou manuálního značení je velmi vysoká časová náročnost (z čehož plyne získání menšího množství dat) a subjektivita při hodnocení signálů v rámci pacientů i hodnotitelů.

Změna volby délky okna

Délka okna byla zvolena tak, aby zachytila celý průběh vysokofrekvenční oscilace (signál značen ve středu úseku Fast Ripplu, případně very Fast Ripplu při jeho absenci, oscilace ultra Fast Ripple se mohla nejvýrazněji projevit při jejich píku, ale i těsně před nebo těsně za ním) a signál ve velmi blízkém okolí těchto oscilací pro pozorování případných změn v signálu. Hodnota byla zvolena na 0,06 sekund (tedy 300 vzorků při vzorkovací frekvenci 5 kHz).

Jelikož jsou úseky označeny většinou značeny přímo ve středu Fast Ripplu, dalo by se okno experimentálně snížit i na 0,05 sekund (250 vzorků), nebo 0,04 sekund. Nižší časový úsek však již nemá smysl volit, protože by vzniklo riziko oříznutí vysokofrekvenční oscilace nebo jiné důležité informace. V takovém případě by byla kategorizace zkreslená, protože by signál byl označený patřičnou skupinou, avšak by ji po oříznutí již nemusel obsahovat.

Při volbě většího okna by mohlo nastat riziko zaslepení dat a potlačení rozdílů mezi jednotlivými skupinami větším poměrem signálu mimo vysokofrekvenční oscilaci a vysokofrekvenční oscilace (například často se vyskytující téměř rovný signál před spikem či Fast Ripplem by byl u Shannonovy entropie hodnocen velmi vysokými hodnotami).

Klasifikační skupiny

Klasifikační skupiny byly zvoleny dle typu oscilace nebo informace o resekci. Zajímavá by však mohla být klasifikace podle kombinace těchto dvou parametrů. Pro její výpočet by však bylo vhodné použití mnohonásobně více označených úseků a vyšší spolupráce s lékaři pro správnou interpretaci dat (s ohledem na skutečnou patologii kanálu a výstup operace pacienta - při operaci bývají například vyříznuty i oblasti iritační zóny nebo zdravé tkáně, které se však nacházejí v těsné blízkosti oblasti zóny záchvatů).

Potenciálně vhodnou navazující metodou pro zpracování by mohlo být zavedení machine learningu s fuzzy logikou. V takovém případě by mohla kombinace výstupů z jednotlivých metod blíže upřesnit charaktery jednotlivých klasifikačních skupin. Tato metoda s sebou však nese mnoho možných rozcestí při různých nastavení a způsobů interpretace a byla by již nad rámec diplomové práce. Informaci o korelaci jednotlivých metod lze vyčíst (byť obtížněji) i porovnáním kombinací jednotlivých klasifikačních skupin.

Přizpůsobení referenčních hodnot

Optimální referenční hodnoty byly zvoleny podle souhrnných hodnot AUC pro jednotlivé metody. Takto byly referenční hodnoty přizpůsobeny tak, aby křivky ROC u souhrnných dat odpovídaly konvenčnímu rozložení.

Pokud bychom přizpůsobovali hodnoty u jednotlivých pacientů, došlo by sice k získání vyšších hodnot AUC, avšak by bylo nutné lékařské potvrzení, zda-li se například nejedná o výskyt abnormalit. Různosti rozložení hodnot by mohly být způsobeny například i tím, pokud by byly neresekované kanály patologické a naopak, nebo zkrátka růzností povahy signálu způsobenou jejich vysokou interindividuální variabilitou (různá etiologie fokální epilepsie či umístění elektrod). Interindividuální přístup je však vzhledem ke snaze o univerzálnost použití metod nežádoucí.

Celkové zhodnocení úspěšnosti klasifikace

Nejlepší klasifikační skupinou při klasifikaci dle typu oscilace byla skupina (FR + vFR) vs. uFR. Odlišnost ultra Fast Ripplů může být způsobena například nižší amplitudou signálu či menší frekvenční distribucí.

Pro souhrnná data vycházela pro tuto klasifikační skupinu nejlépe metoda frequency-amplitude coupling a sample entropy 1 (obě metody s hodnotou nad 0,63 (viz Tab. A.2), což je pro výpočet ze souhrnných dat pacientů s velmi různorodou povahou signálů poměrně pěkný výsledek). Úspěšnost metody frequency-amplitude

coupling u rozlišování ultra fast riplů pravděpodobně spočívá v jejich častém spřažení se spiky. [13] Metoda sample entropy 1 oscilace uFR rozlišuje dobře zřejmě z důvodů jejich výrazně nižší průměrné amplitudy a zároveň vyšší podobností v daném úseku signálu (vznik více shodných párů).

Druhou nejlepší klasifikační skupinou byla FR vs. (vFR + uFR), která se u metod Phase-amplitude coupling a Shannonovy entropie uplatnila nejlépe ze všech klasifikačních skupin dle typu oscilace. U metody Phase-amplitude coupling vyšlo významné rozlišení fáze FR a amplitudy VHFO pravděpodobně z důvodů větší podobností amplitudového rozsahu a svého výskytu oscilací vFR a uFR (tedy jako vnořené oscilace). Tato metoda je v kombinaci s dalšími biomarkery používána v některých pracích používána pro dobré výsledky při stanovení patologické tkáně. [1]

Předpokladem pro Shannonovu entropii bylo, že signály obsahující širší frekvenční pásmo budou dosahovat vyšších hodnot (tedy oscilace uFR budou mít entropii vyšší, než FR). Tato teorie byla potvrzena pouze u dvou pacientů. Obecně by se však dalo říci, že klasifikace pomocí výpočtu Shannonovy entropie fungovala velmi dobře u dat klasifikovaných dle informace o resekcí kanálu (průměrná hodnota AUC 0,76).

Nižší úspěšnost klasifikační skupiny FR vs. vFR může být způsobena například častým mírným frekvenčním přesahem oscilace označené jako Fast Ripple do skupiny very Fast Ripple nebo větší podobností těchto signálů obzvláště na jejich frekvenčním přelomu. Zároveň mohou být oscilace označené jako Fast Ripply patologické i nepatologické (rychlé Ripples). Klasifikace pro skupinu FR vs. uFR hodnocena nebyla - zde by totiž došlo k oříznutí středu frekvenčního spektra a klasifikace by tak nebyla dostatečně vypovídající.

Průměrná hodnota AUC u souhrnných dat byla při podvzorkování nižší pouze o 2 % (data obsahují podobné množství informací důležitých ke správné klasifikaci oscilací). Lze tedy očekávat, že úspěšnost klasifikace za použití metod implementovaných v této práci bude u dat o vzorkovací frekvenci 2 kHz velmi podobná.

Možnost navázání na další práci

Možnostmi navázání na diplomovou práci je získání většího množství dat nejlépe automatickou nebo semiautomatickou metodou a jejich kategorizace s ohledem na typ oscilace a zároveň informaci o resekcí. Ačkoli jsou tato data skrze jednotlivé pacienty více variabilní a zajištění dobrých výsledků ze souhrnných dat by nebyly tolik jisté, kategorizace je jednotlivců by pravděpodobně byla úspěšnější.

Teoreticky přínosné by mohlo být také testování metod phase-amplitude couplingu frequency-amplitude couplingu na dalších frekvenčních pásmech. Toto srovnání bylo

provedeno nad rámec diplomové práce, avšak pro většinu pacientů se zdál být největší rozdíl pro klasifikaci dle typů oscilace na nižších frekvencích, tedy u neresekované tkáně metody frequency amplitude-couplingu přibližně 1-8 Hz a 12-20 a pro metodu phase amplitude-coupling frekvence 1-4 Hz a 55-80.

Další možností by mohla být aplikace dalších metod cross-frequency couplingu, například vyzkoušení phase-phase při filtraci na jednotlivých kombinacích frekvenčních pásem. Ačkoli je tato aplikace používána spíše pro signály o nižších frekvencích, její účinnost při vysokofrekvenčních oscilacích by stálo za to prověřit.

10 Závěr

Tato diplomová práce byla zaměřena na popis a klasifikaci vysokofrekvenčních oscilací specifických pro epileptogenní ložiska nacházející se v meziotemporálních strukturách u pacientů s epilepsií temporálního laloku. V práci byl popsán jejich potenciál ve stanovení patologické tkáně a možný přínos oproti současnému způsobu lokalizace epileptických ložisek. Zkoumaná data byla získána ze stereoencefalografických záznamů pacientů s farmakorezistentní formou epilepsie, kteří podstoupili chirurgický zákrok a u nichž byla úspěšnost operace s odstupem času kontrolována. Manuální značení přibližně 1500 úseků signálu bylo provedeno vizuální kontrolou originálního signálu a jeho projekcí do časově frekvenční analýzy společně s posouzením velikosti amplitud signálu filtrovaného v příslušících frekvenčních pásmech.

Klasifikační skupiny byly stanoveny na základě informace o typu oscilace nebo informace o resekcí kanálu, přičemž samotná klasifikace byla provedena pro souhrnná data i data jednotlivých pacientů. Implementované metody jsou založeny na výpočtech entropie signálu nebo cross-frequency couplingu, jejich účinnost byla posouzena velikostí hodnot AUC, kontrolována ROC křivkami a statisticky ověřena Wilcoxonovým rank-sum testem.

Nejúspěšnějšími klasifikačními metodami byly vyhodnoceny frequency-amplitude coupling a sample entropy 1, které vycházely nejlépe pro klasifikační skupiny (FR + vFR) vs. uFR a následně pro skupinu FR vs. (vFR + uFR). Klasifikaci metodami phase-amplitude coupling a Shannonova entropie obstála nejlépe skupina FR vs. (vFR + uFR). Při rozlišování oscilací na základě informace o resekcí kanálu dosahovala nejvyšších hodnot metoda výpočtu Shannonovy entropie (průměr 0,76).

V práci je zkoumáno také ovlivnění klasifikace při podvzorkování dat z původních 5 kHz na 2 kHz. Bylo zjištěno, že průměrná hodnota AUC byla u souhrnných dat nižší pouze o 2 %, což znamená, že signály o obou vzorkovacích frekvencích obsahují přibližně stejné množství informací důležitých pro kategorizaci metodami použitými v této práci.

Hlavním přínosem diplomové práce je nalezení nejvhodnějších metod a skupin pro klasifikaci dat, ověření vlivu podvzorkování dat a návrh dalšího zpracování. Výsledky této práce by také mohly být použity k přizpůsobení parametrů datové analýzy a vést tedy ke zlepšení senzitivity a specificity další klasifikace.

Literatura

- [1] Y. Varatharajah et al 2018. *Integrating artificial intelligence with real-time intracranial EEG monitoring to automate interictal identification of seizure onset zones in focal epilepsy* Journal of Neural Engineering, 15 04603
- [2] Milan BRÁZDIL, Martin PAIL, Josef HALÁMEK, Filip PLEŠINGER, Jan CIMBALNIK, Robert ROMAN, Petr KLIMEŠ, Pavel DANIEL, Jan CHRAS-TINA, Eva BRICHTOVA, Ivan REKTOR, Gregory A WORRELL, Pavel JU-RÁK *Very high frequency oscillations: Novel biomarkers of the epileptogenic zone*. Annals of Neurology [online]. 2017, vol. Aug 5, pp. 1–30. ISSN 15318249. Available at: doi:10.1002/ana.25006
- [3] MACÍČKOVÁ, Magda *Analýza vysokofrekvenčních oscilací a konektivity v in-vazivní elek- trofyziologii 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., Ing. Mgr. Jan Cimbálník, Ing. Petr Klimeš
- [4] MERTO VÁ, Jiřina., Brno, 2009 *Vyhodnocení metod detekce a analýzy vysokofrekvenčních oscilací v intrakraniálním EEG záznamu u pacientů s farmakorezistentní epilepsií*. Bakalářská práce. Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta. Vedoucí práce Ing. Jiří Janeček. Dostupné z URL: <<https://theses.cz/id/e0raq0/>>
- [5] Cimbálník, J., 2016. *Detekce vysokofrekvenční EEG aktivity u epileptických pacientů*
- [6] FRAUSCHER, Birgit, Fabrice BARTOLOMEI, Katsuhiko KOBAYASHI, Jan CIMBALNIK, Maryse A. VAN 'T KLOOSTER, Stefan RAMPP, Hiroshi OT-SUBO, Yvonne HÖLLER, Joyce Y. WU, Eishi ASANO, Jerome ENGEL, Philippe KAHANE, Julia JACOBS and Jean GOTMAN *High-frequency oscillations: The state of clinical research*. Epilepsia [online]. 2017, vol. 58, no. 8, pp. 1316–1329. ISSN 15281167. Available at: doi:10.1111/epi.13829
- [7] BLANCO, Justin A, S Matt STEAD, Abba KRIEGER, Jonathan VIVENTI, W Richard MARSH, Kendall H LEE, Gregory A WORRELL, Brian LITT. *Unsupervised classification of high-frequency oscillations in human neocortical epilepsy and control patients*. Journal of neurophysiology [online]. 2010, vol. 104, no. 5, pp. 2900–2912 [accessed. 2013-10-24]. ISSN 1522-1598. Available at: doi:10.1152/jn.01082.2009

- [8] 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>>
- [9] JACOBS, J., STABA, R., ASANO, E., OTSUBO, H., WU, J. Y., ZIJLMANS, M., MOHAMED, I., KAHANE, P., DUBEAU, F., NAVARRO, V., GOTMAN, J. *High-frequency oscillations (HFOs) in clinical epilepsy.*, 2012 Progress in neurobiology, 98(3), 302-15. Dostupné z URL: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3674884/>>
- [10] 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>>
- [11] Bragin, A. , Engel, J. , Wilson, C. L., Fried, I., Buzsáki, G. (1999), *High-frequency oscillations in human brain. Hippocampus.* 9: 137-142. doi:10.1002/(SICI)1098-1063(1999)9:2<137::AID-HIPO5>3.0.CO;2-0
- [12] Andrew Matsumoto, Benjamin H. Brinkmann, S. Matthew Stead, Joseph Matsumoto, Michal T. Kucewicz, W. Richard Marsh, Frederic Meyer, Gregory Worrell *Pathological and physiological high-frequency oscillations in focal human epilepsy.* Journal of Neurophysiology 2013 110:8, 1958-1964
- [13] Naotaka Usui, Kiyohito Terada, Koichi Baba, Kazumi Matsuda, Fumihiro Nakamura, Keiko Usui, Takayasu Tottori, Shuichi Umeoka, Shigeru Fujitani, Tadahiro Mihara, Yushi Inoue *Very high frequency oscillations (over 1000 Hz) in human epilepsy* Clinical Neurophysiology 121 (2010) 1825–1831
- [14] *Sample Entropy estimation using sampen* PhysioNet, 2016 Dostupné z URL: <<http://physionet.incor.usp.br/physiotools/sampen/>>
- [15] Madelena Costa, Ary L. Goldberger, C.K. Peng, 2005 *Multiscale entropy analysis of biological signals* Dostupné z URL: <<http://physionet.mit.edu/physiotools/mse/papers/pre-2005.pdf>>
- [16] Anon., *Phase-amplitude coupling* Dostupné z URL: <<https://neuroimage.usc.edu/brainstorm/Tutorials/TutPac>>
- [17] Jirsa V, Müller V. *Cross-frequency coupling in real and virtual brain networks* Front Comput Neurosci. 2013; 7: 78. Published 2013 Jul 3.

doi:10.3389/fncom.2013.00078 Dostupné z URL: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3699761/>>

- [18] J. Matias Palva, Satu Palva, Kai Kaila *Phase Synchrony among Neuronal Oscillations in the Human Cortex* Journal of Neuroscience 13 April 2005, 25 (15) 3962-3972; DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4250-04.2005 Dostupné z URL: <<http://www.jneurosci.org/content/25/15/3962>>
- [19] Vojtěch Z., *Invazivní monitorování EEG - vyšetřování farmakorezistentních epilepsií před výkonem.* Dostupné z URL: <<http://zdravi.euro.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/invazivni-monitorovani-eev-vysetrovani-farmakorezistentnich-epil-137978>>
- [20] Anon., *Epilepsy Surgery Outcome Scales* Dostupné z URL: <<http://seizure.mgh.harvard.edu/engel-surgical-outcome-scale/>>
- [21] Kozumplík, J., 2005. *Multitaktní systémy* Skripta UBMI FEKT VUT v Brně
- [22] The university of Auckland, 2019 *Wilcoxon Rank-sum test* <<https://www.stat.auckland.ac.nz/~wild/ChanceEnc/Ch10.wilcoxon.pdf>>
- [23] Biostatistika, *Neparametrické testy* <<https://cit.vfu.cz/statpotr/POTR/Teorie/Predn4/MannWhit.htm>>

Seznam symbolů, veličin a zkratek

seeg	stereoencefalografie - Stereoelectroencephalography
TLE	epilepsie temporálního laloku - Temporal Lobe Epilepsy
HFO	vysokofrekvenční oscilace – high frequency oscillation
VHFO	velmi vysokofrekvenční oscilace – very high frequency oscillation
FNUSA	Fakultní nemocnice u Sv. Anny v Brně
FR	Fast Ripple
vFR	very Fast Ripple
uFR	ultra Fast Ripple
TFA	časově-frekvenční analýza - time-frequency analysis
PD	matice distribuovaného výkonu - power distributed (matrix)
ILAE	International League Against Epilepsy

Seznam příloh

A	Přehled výsledných AUC hodnot	66
B	Signály	69
C	Klasifikace dle typu oscilace, jednotliví pacienti	71
D	Přehled rozložení hodnot pro resekované a neresekované signály	73
E	Klasifikace dle resekce, jednotliví pacienti	74
F	Rozložení souhrnných hodnot	76
G	Křivky ROC dle typu oscilace	80
H	Křivky ROC dle informace o resekci	82
I	Výsledné p-hodnoty	83
J	Blokové schéma funkcí	85
K	Obsah přiloženého CD	87

A Přehled výsledných AUC hodnot

Parametr	seeg	FR vs. VFR	(FR + vFR) vs. uFR	FR vs. (vFR + uFR)
fac	0	0.5844	0.6396	0.6279
	15	0.6131	0.6546	0.6228
	32	0.5807	0.6387	0.6505
	45	0.5496	0.6092	0.5928
	48	0.5638	0.6388	0.5974
pac	0	0.5658	0.5788	0.5865
	15	0.5448	0.5074	0.5440
	32	0.5065	0.4963	0.5030
	45	0.6297	0.2166	0.4377
	48	0.5531	0.5406	0.5622
pse	0	0.4748	0.5995	0.5212
	15	0.5078	0.4578	0.5034
	32	0.4814	0.5792	0.5326
	45	0.4298	0.6579	0.5316
	48	0.5168	0.3835	0.4917
sample_entropy0	0	0.4915	0.5511	0.5133
	15	0.4661	0.4623	0.4644
	32	0.5509	0.5389	0.5633
	45	0.4040	0.5986	0.4682
	48	0.5631	0.5216	0.5633
sample_entropy1	0	0.5406	0.6369	0.5891
	15	0.4969	0.4647	0.4939
	32	0.5165	0.4893	0.5062
	45	0.4921	0.7117	0.5745
	48	0.6138	0.6120	0.6387
shannon_entropy	0	0.5642	0.5170	0.5628
	15	0.5353	0.5456	0.5380
	32	0.7185	0.6854	0.7658
	45	0.5997	0.4412	0.5596
	48	0.5863	0.4966	0.5797

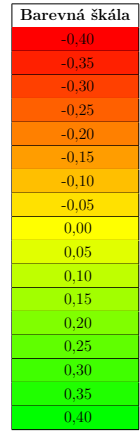
Obr. A.1: Přehled hodnot AUC pro klasifikaci dle typů oscilace, všechny metody a targety, jednotliví pacienti i souhrnná data (značeno číslem 0). Barevná škála s rozložením červená-žlutá-zelená dle percentilu 0-50-80.

Tab. A.1: Souhrn výsledných hodnot AUC pro jednotlivé parametry, klasifikační skupiny, pacienty a vzorkovací frekvence

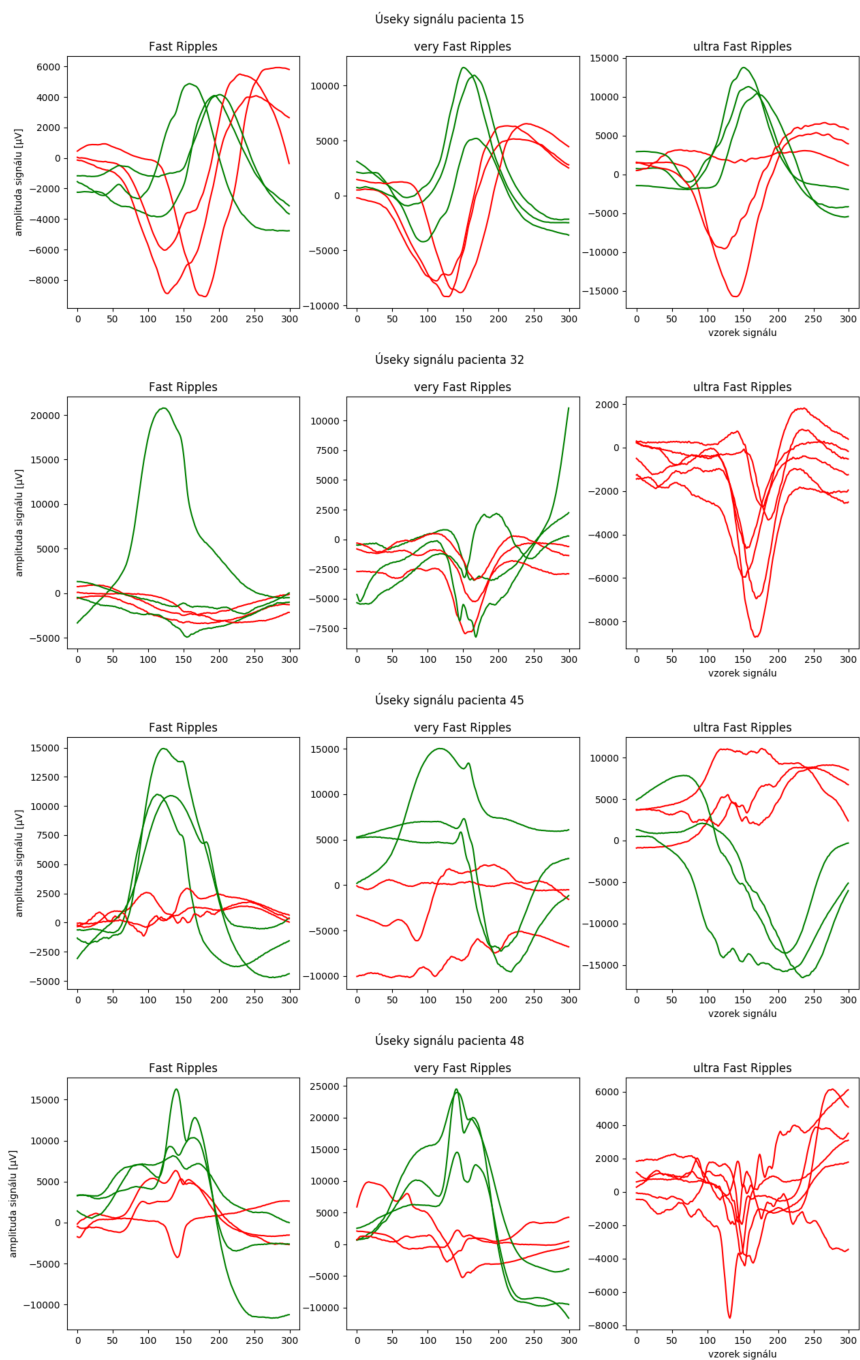
Parametr	Klasifikační skupina	AUC, Pacient č.15			AUC, Pacient č.32			AUC, Pacient č.45			AUC, Pacient č.48		
		5 kHz	2 kHz	Rozdíl	5 kHz	2 kHz	Rozdíl	5 kHz	2 kHz	Rozdíl	5 kHz	2 kHz	Rozdíl
fac	resekce	0,874	0,9326	0,0586	0,5058	0,4809	-0,025	0,5795	0,5599	-0,0196	0,9717	0,7375	-0,2342
pac	resekce	0,4676	0,6748	0,2072	0,6254	0,5531	-0,0723	0,9167	0,8362	-0,0805	0,5408	0,8922	0,3513
pse	resekce	0,7366	0,7369	0,0003	0,4345	0,4326	-0,0019	0,6833	0,6827	-0,0006	0,3377	0,3374	-0,0002
sample entropy0	resekce	0,4573	0,4528	-0,0045	0,365	0,3613	-0,0037	0,7641	0,7634	-0,0006	0,7178	0,7059	-0,0118
sample entropy1	resekce	0,4426	0,4378	-0,0048	0,5519	0,4512	-0,1007	0,9005	0,9068	0,0063	0,9501	0,9274	-0,0227
shannon entropy	resekce	0,6395	0,5887	-0,0509	0,9031	0,8207	-0,0824	0,6162	0,6377	0,0215	0,8799	0,8733	-0,0066
fac	FR vs. vFR	0,6131	0,6155	0,0024	0,5807	0,5668	-0,0139	0,5496	0,6086	0,0591	0,5638	0,5822	0,0183
pac	FR vs. vFR	0,5448	0,4897	-0,0551	0,5065	0,5342	0,0276	0,6297	0,4992	-0,1305	0,5531	0,5231	-0,03
pse	FR vs. vFR	0,5078	0,5079	0,0001	0,4814	0,4825	0,001	0,4298	0,4306	0,0008	0,5168	0,5186	0,0019
sample entropy0	FR vs. vFR	0,4661	0,4676	0,0015	0,5509	0,5535	0,0026	0,404	0,4009	-0,0032	0,5631	0,5613	-0,0017
sample entropy1	FR vs. vFR	0,4969	0,5036	0,0067	0,5165	0,5583	0,0418	0,4921	0,4984	0,0063	0,6138	0,6192	0,0054
shannon entropy	FR vs. vFR	0,5353	0,4909	-0,0444	0,7185	0,7013	-0,0171	0,5997	0,5634	-0,0363	0,5863	0,5392	-0,0471
fac	FR vs. (vFR + uFR)	0,6228	0,6277	0,0049	0,6505	0,5886	-0,0618	0,5928	0,63	0,0372	0,5974	0,6041	0,0067
pac	FR vs. (vFR + uFR)	0,544	0,4882	-0,0558	0,503	0,5552	0,0522	0,4377	0,3514	-0,0863	0,5622	0,4998	-0,0624
pse	FR vs. (vFR + uFR)	0,5034	0,5036	0,0001	0,5326	0,5335	0,0008	0,5316	0,5307	-0,0009	0,4917	0,4926	0,0009
sample entropy0	FR vs. (vFR + uFR)	0,4644	0,4658	0,0014	0,5633	0,5648	0,0014	0,4682	0,4644	-0,0038	0,5633	0,5605	-0,0028
sample entropy1	FR vs. (vFR + uFR)	0,4939	0,4997	0,0058	0,5062	0,5535	0,0473	0,5745	0,5898	0,0153	0,6387	0,6417	0,003
shannon entropy	FR vs. (vFR + uFR)	0,538	0,4962	-0,0418	0,7658	0,7293	-0,0365	0,5596	0,5234	-0,0363	0,5797	0,5361	-0,0436
fac	(FR + vFR) vs. uFR	0,6546	0,6734	0,0188	0,6387	0,5558	-0,0829	0,6092	0,5757	-0,0335	0,6388	0,5873	-0,0515
pac	(FR + vFR) vs. uFR	0,5074	0,4805	-0,0269	0,4963	0,5424	0,0461	0,2166	0,2807	0,0642	0,5406	0,4158	-0,1247
pse	(FR + vFR) vs. uFR	0,4578	0,4576	-0,0002	0,5792	0,5798	0,0006	0,6579	0,657	-0,0009	0,3835	0,3825	-0,001
sample entropy0	(FR + vFR) vs. uFR	0,4623	0,4616	-0,0007	0,5389	0,538	-0,0009	0,5986	0,5951	-0,0035	0,5216	0,5204	-0,0012
sample entropy1	(FR + vFR) vs. uFR	0,4647	0,4586	-0,0061	0,4893	0,5134	0,024	0,7117	0,7157	0,004	0,612	0,6073	-0,0047
shannon entropy	(FR + vFR) vs. uFR	0,5456	0,557	0,0113	0,6854	0,6284	-0,057	0,4412	0,4369	-0,0043	0,4966	0,4968	0,0002

Tab. A.2: Výsledné hodnoty AUC pro souhrnná data při volbě vzorkovací frekvence 5 kHz a 2 kHz. Vyobrazená barevná škála pro hodnoty AUC je platná i pro tabulku A.1.

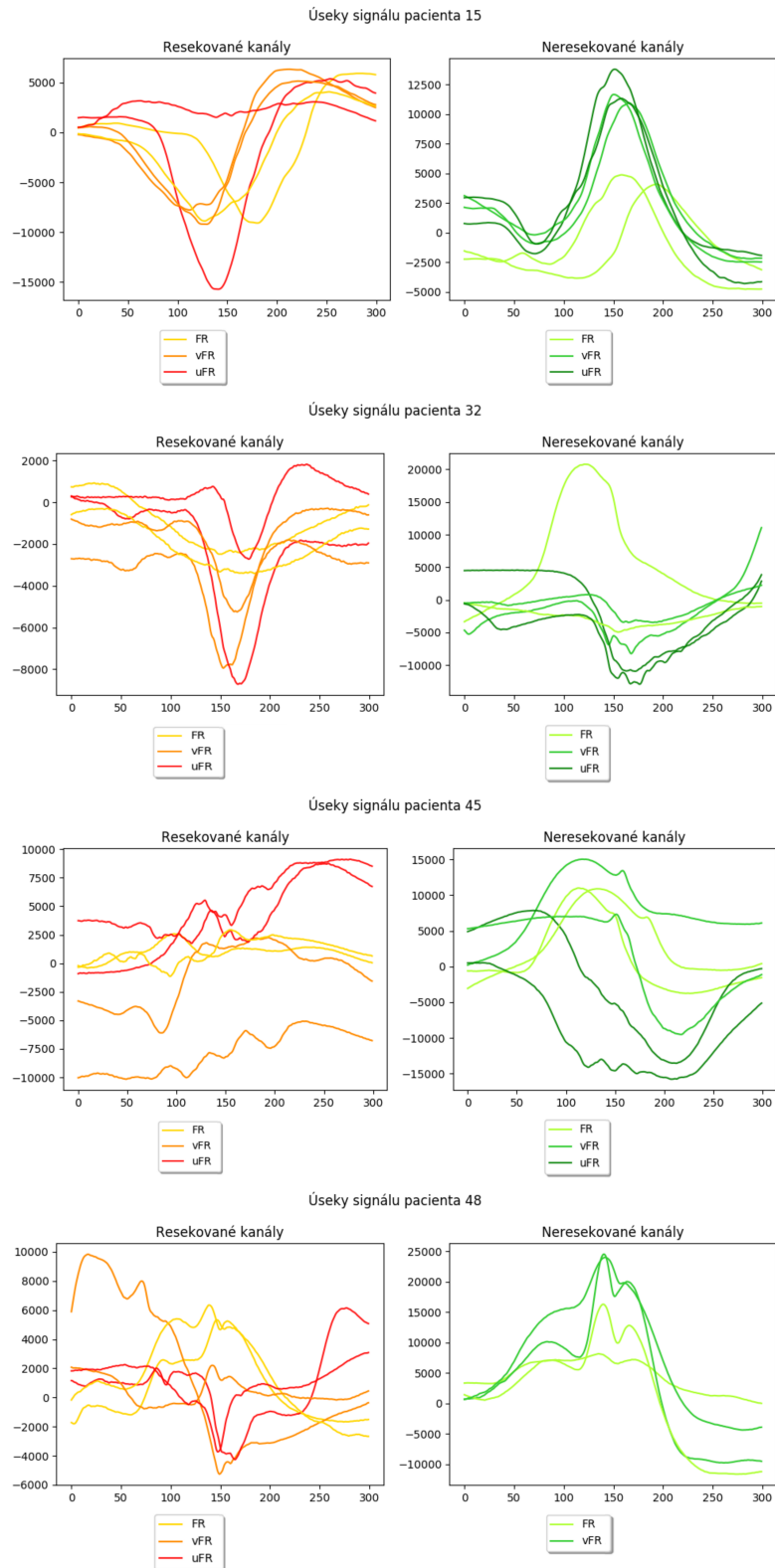
Parametr	Klasifikační skupina	AUC, 5 kHz	AUC, 2 kHz	Rozdíl
pac	FR vs. vFR	0,5658	0,5161	-0,0496
shannon entropy	FR vs. vFR	0,5642	0,5450	-0,0192
pse	FR vs. vFR	0,4748	0,4749	0,0001
sample entropy0	FR vs. vFR	0,4915	0,4921	0,0005
sample entropy1	FR vs. vFR	0,5406	0,5472	0,0066
fac	FR vs. vFR	0,5844	0,6014	0,017
fac	(FR + vFR) vs. uFR	0,6396	0,5742	-0,0653
pac	(FR + vFR) vs. uFR	0,5788	0,5496	-0,0291
sample entropy1	(FR + vFR) vs. uFR	0,6369	0,6176	-0,0192
shannon entropy	(FR + vFR) vs. uFR	0,5170	0,5095	-0,0075
sample entropy0	(FR + vFR) vs. uFR	0,5511	0,5477	-0,0034
pse	(FR + vFR) vs. uFR	0,5995	0,6003	0,0009
pac	FR vs. (vFR + uFR)	0,5865	0,5344	-0,0521
shannon entropy	FR vs. (vFR + uFR)	0,5628	0,5425	-0,0203
fac	FR vs. (vFR + uFR)	0,6279	0,6214	-0,0065
sample entropy1	FR vs. (vFR + uFR)	0,5891	0,5867	-0,0024
sample entropy0	FR vs. (vFR + uFR)	0,5133	0,5125	-0,0009
pse	FR vs. (vFR + uFR)	0,5212	0,5216	0,0004



B Signály

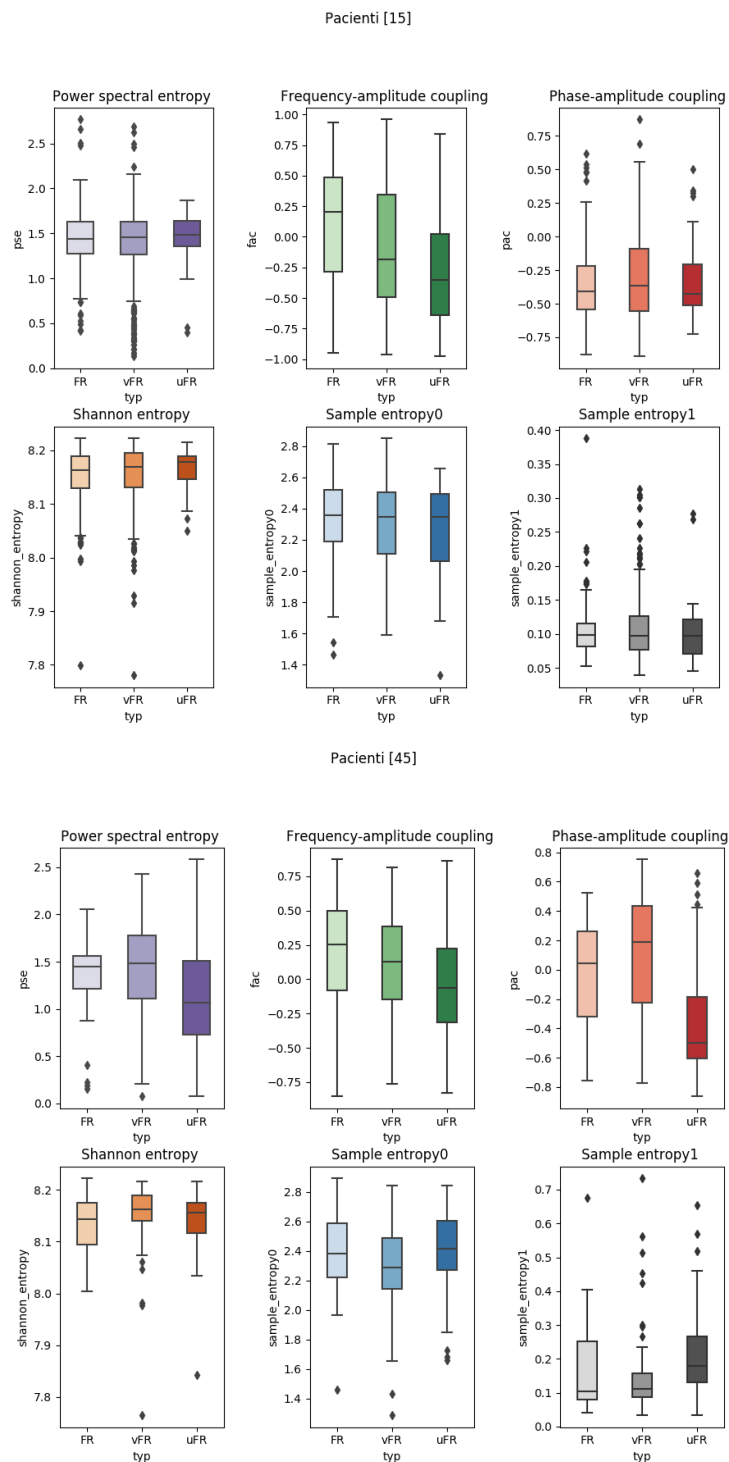


Obr. B.1: Ukázka zkoumaných signálů kategorizovaných dle typu oscilace, u jednotlivých pacientů (shora dolů: 15, 32, 45, 48), sloupce zleva: Fast Ripples, very Fast Ripples a ultra Fast Ripples. Pro zajímavost jsou barevně odlišeny i resekové kanály (červeně) a neresekové (zeleně).



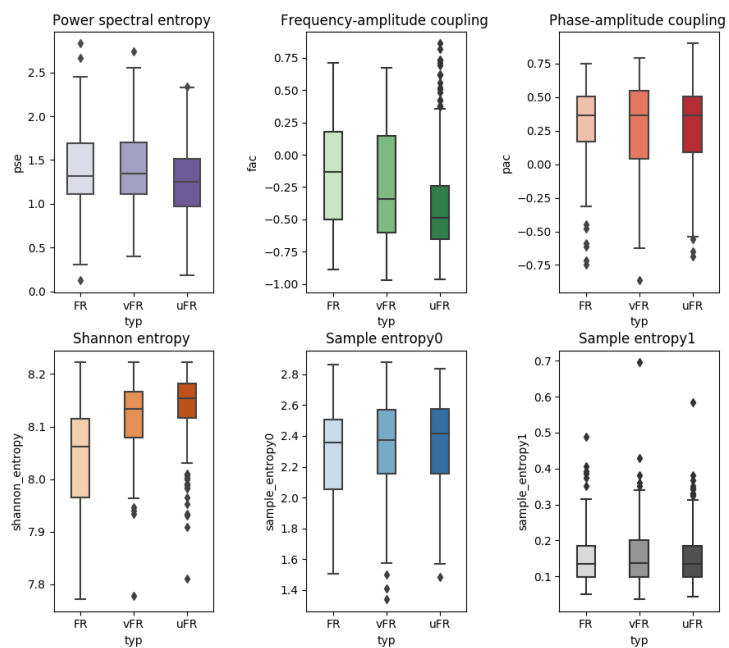
Obr. B.2: Ukázka zkoumaných signálů kategorizovaných dle resece u jednotlivých pacientů (shora dolů: 15, 32, 45, 48), vlevo resekované kanály, vpravo neresekované. Pro zajímavost jsou dle barevného odstínu odlišeny i jednotlivé typy oscilací (viz. legenda grafů)

C Klasifikace dle typu oscilace, jednotliví pacienti

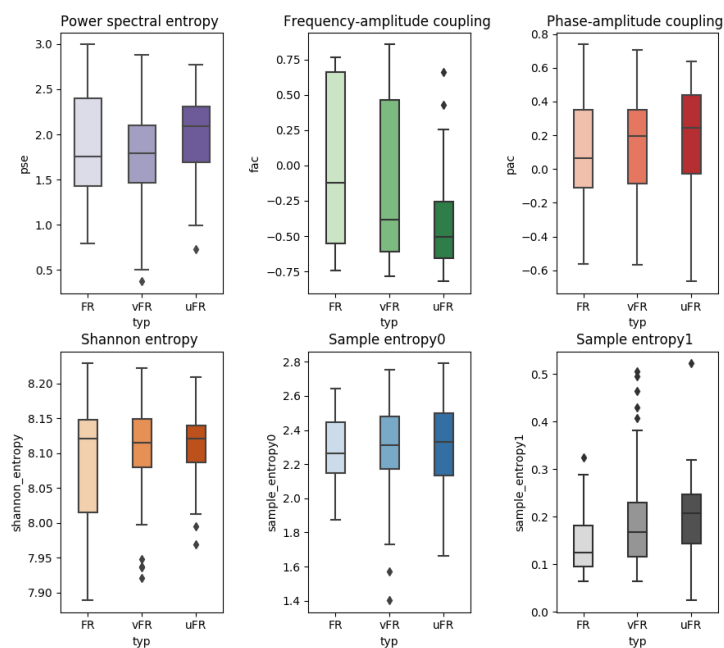


Obr. C.1: Rozložení výsledných hodnot pro jednotlivé typy oscilací, pacient č.15 a 45, oba s dobrým výstupem operace (IA a I)

Pacienti [32]



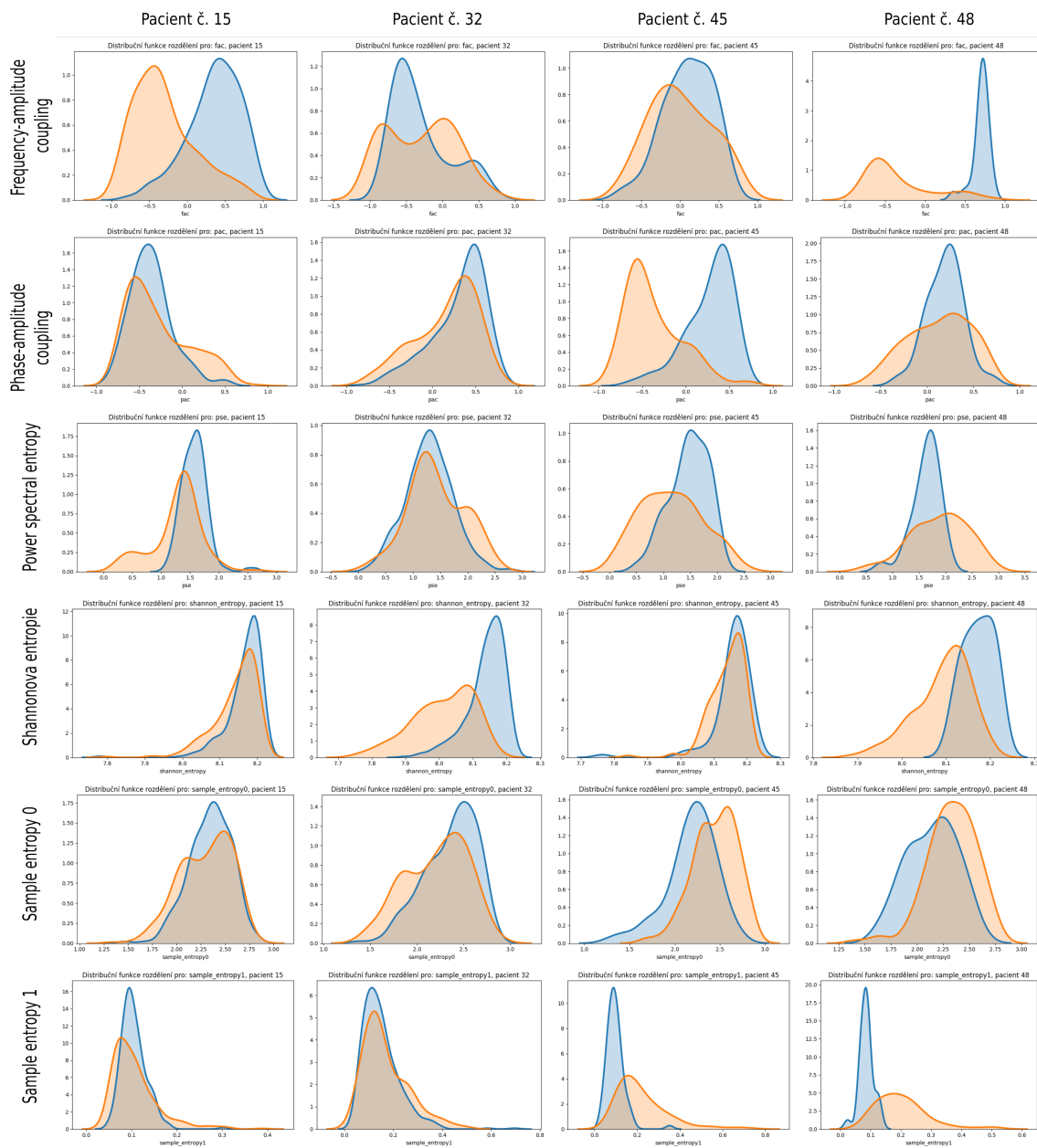
Pacienti [48]



Obr. C.2: Rozložení výsledných hodnot pro jednotlivé typy oscilací, pacient č.32 a 48, oba se špatným výstupem operace (IIIA a III)

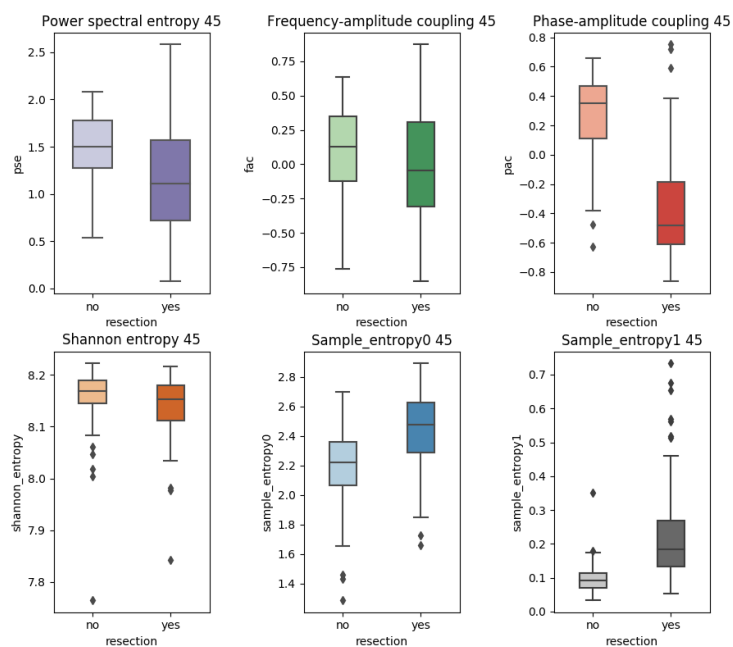
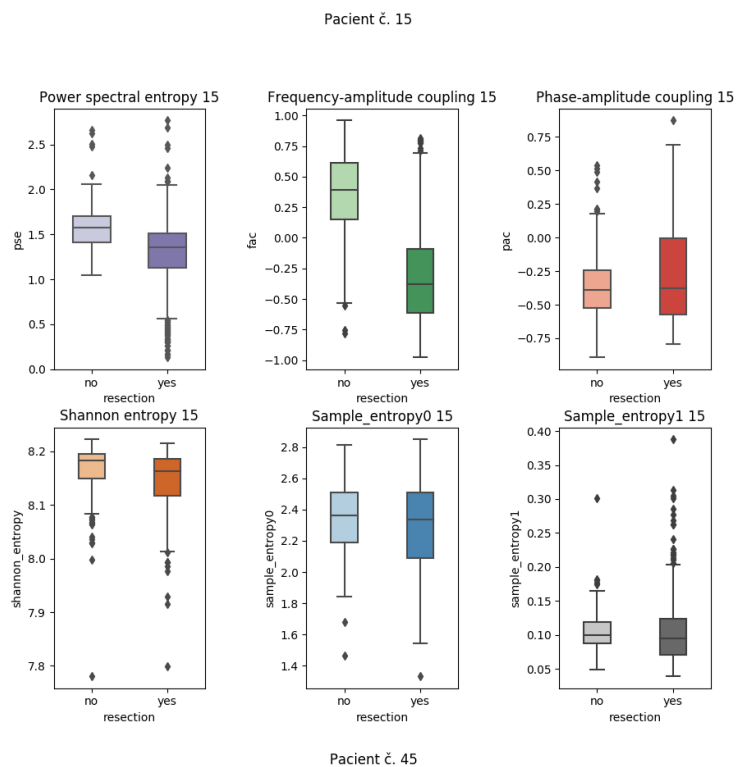
D Přehled rozložení hodnot pro resekované a neresekované signály

Distribuční funkce rozdělení hodnot vypočítaných s ohledem na informaci o resekcí



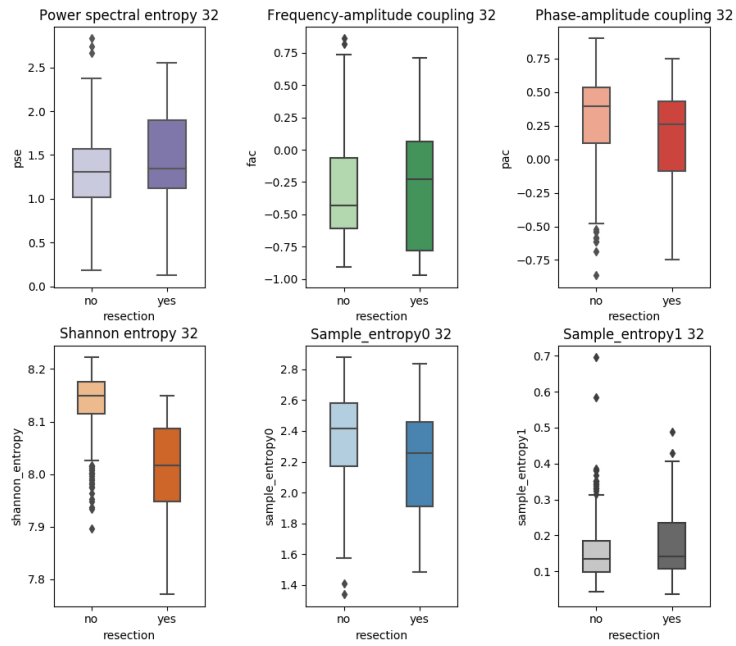
Obr. D.1: Ukázka rozložení hodnot klasifikovaných na základě informace o resekcí u jednotlivých metod a pacientů

E Klasifikace dle resekce, jednotliví pacienti

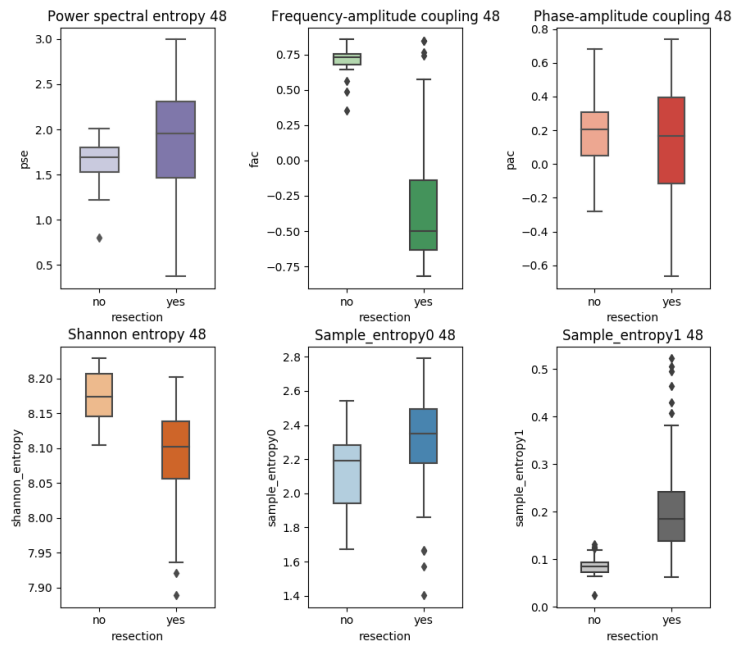


Obr. E.1: Rozložení výsledných hodnot pro neresekované a resekované signály, pacient č.15 a 45, oba s dobrým výstupem operace (IA a I)

Pacient č. 32



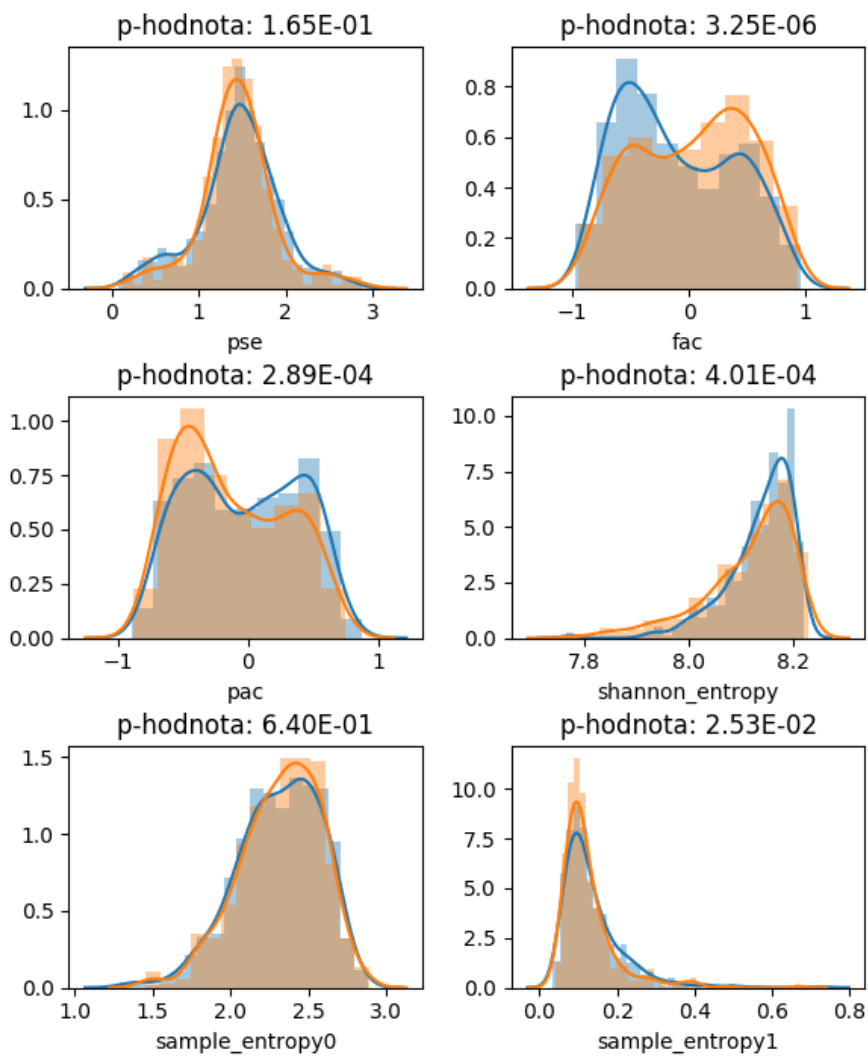
Pacient č. 48



Obr. E.2: Rozložení výsledných hodnot pro jednotlivé typy oscilací, pacient č.32 a 48, oba se špatným výstupem operace (IIIA a III)

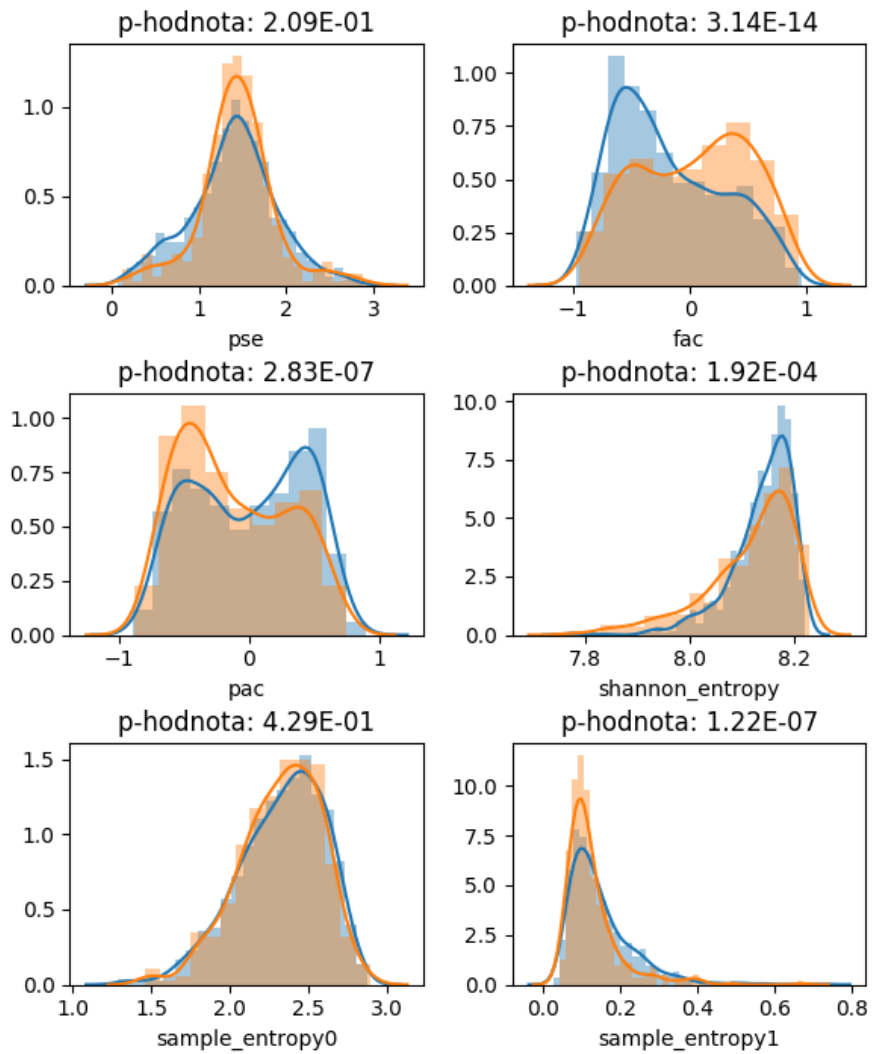
F Rozložení souhrnných hodnot

Rozložení hodnot pro jednotlivé metody,
Klasifikační skupina: FR vs. vFR



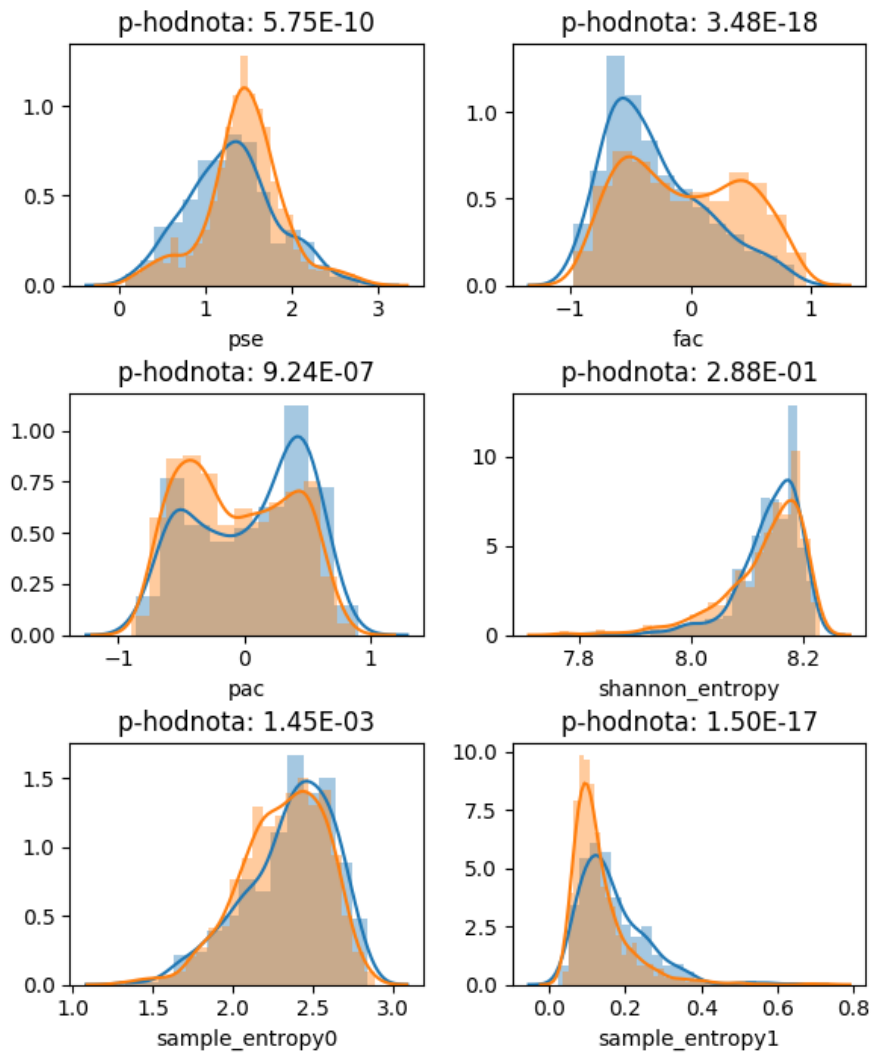
Obr. F.1: Rozložení souhrnných hodnot pro klasifikační skupinu FR vs. vFR

Rozložení hodnot pro jednotlivé metody,
 Klasifikační skupina: FR vs. (vFR + uFR)



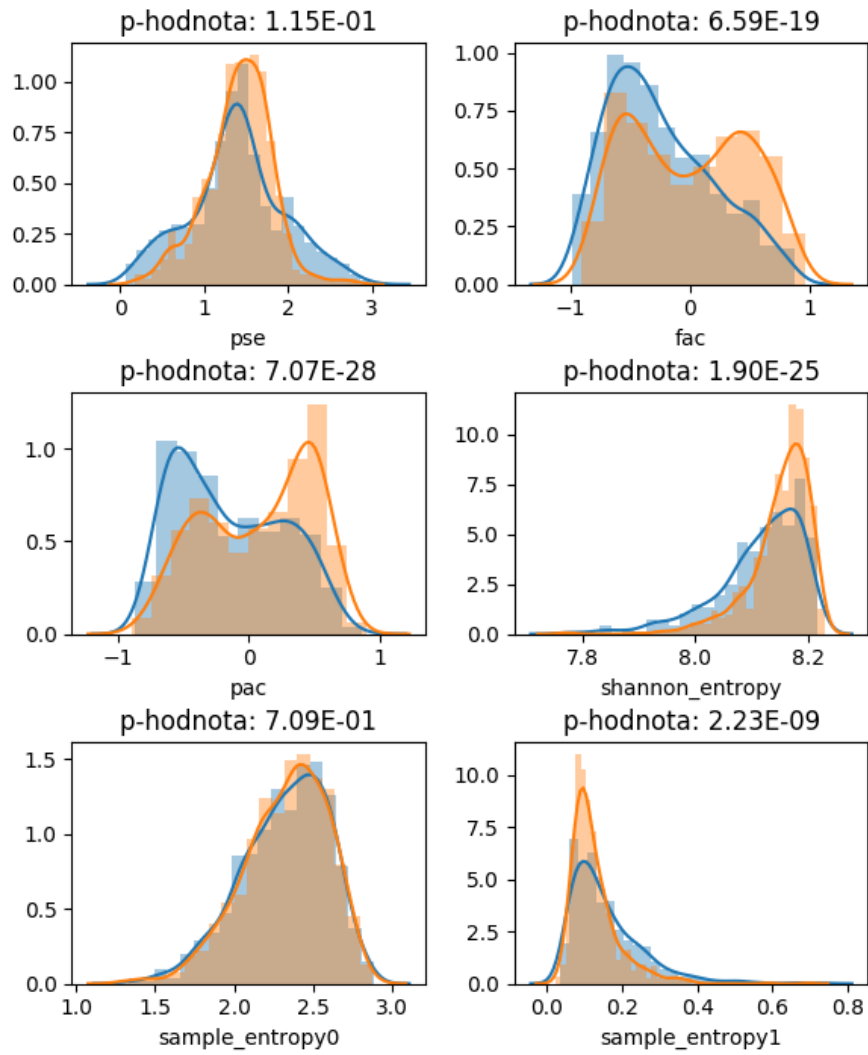
Obr. F.2: Rozložení souhrnných hodnot pro klasifikační skupinu FR vs. (vFR + uFR)

Rozložení hodnot pro jednotlivé metody,
 Klasifikační skupina: (FR + vFR) vs. uFR



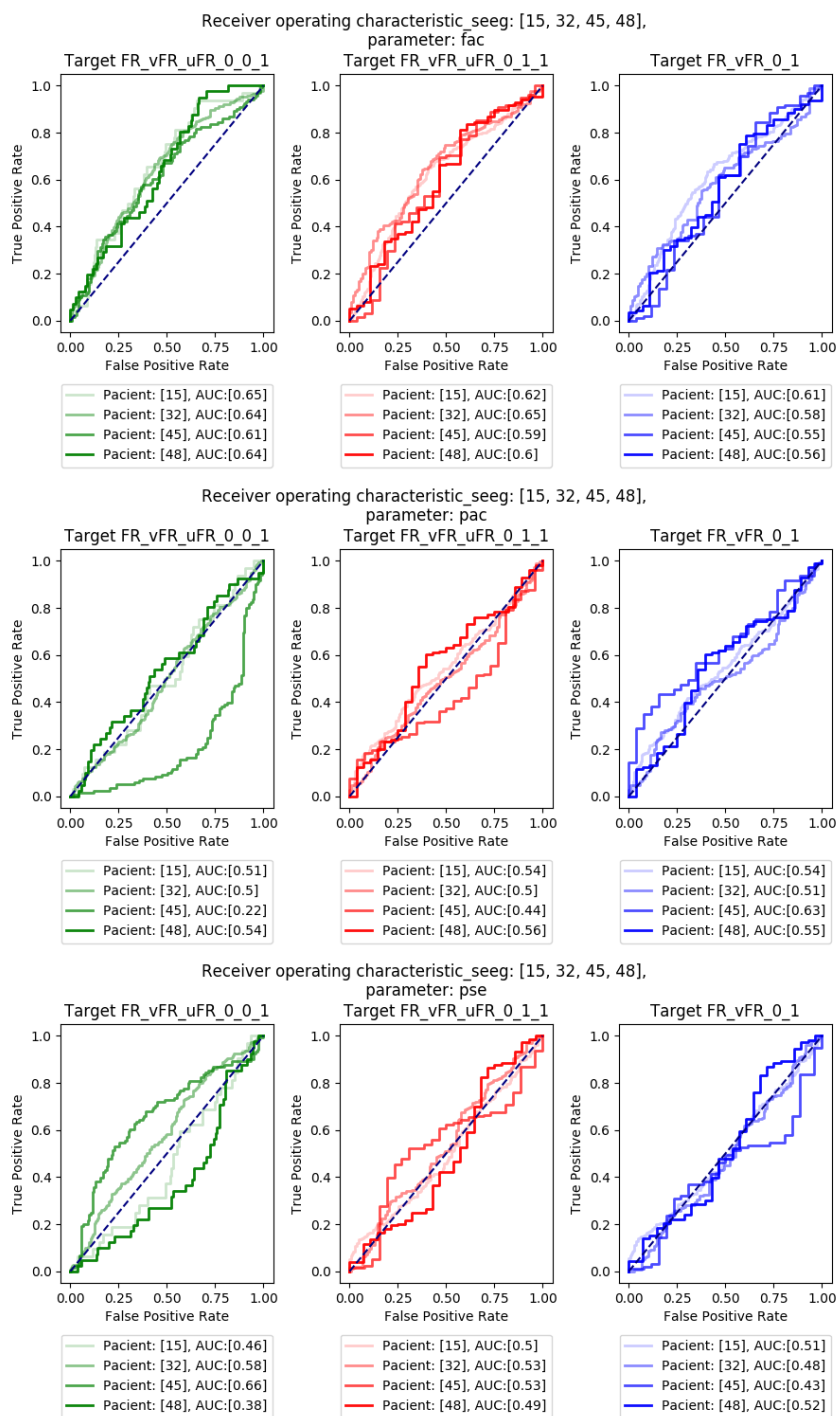
Obr. F.3: Rozložení souhrnných hodnot pro klasifikační skupinu (FR + vFR) vs. uFR

Rozložení hodnot pro jednotlivé metody,
Klasifikační skupina: Resekce

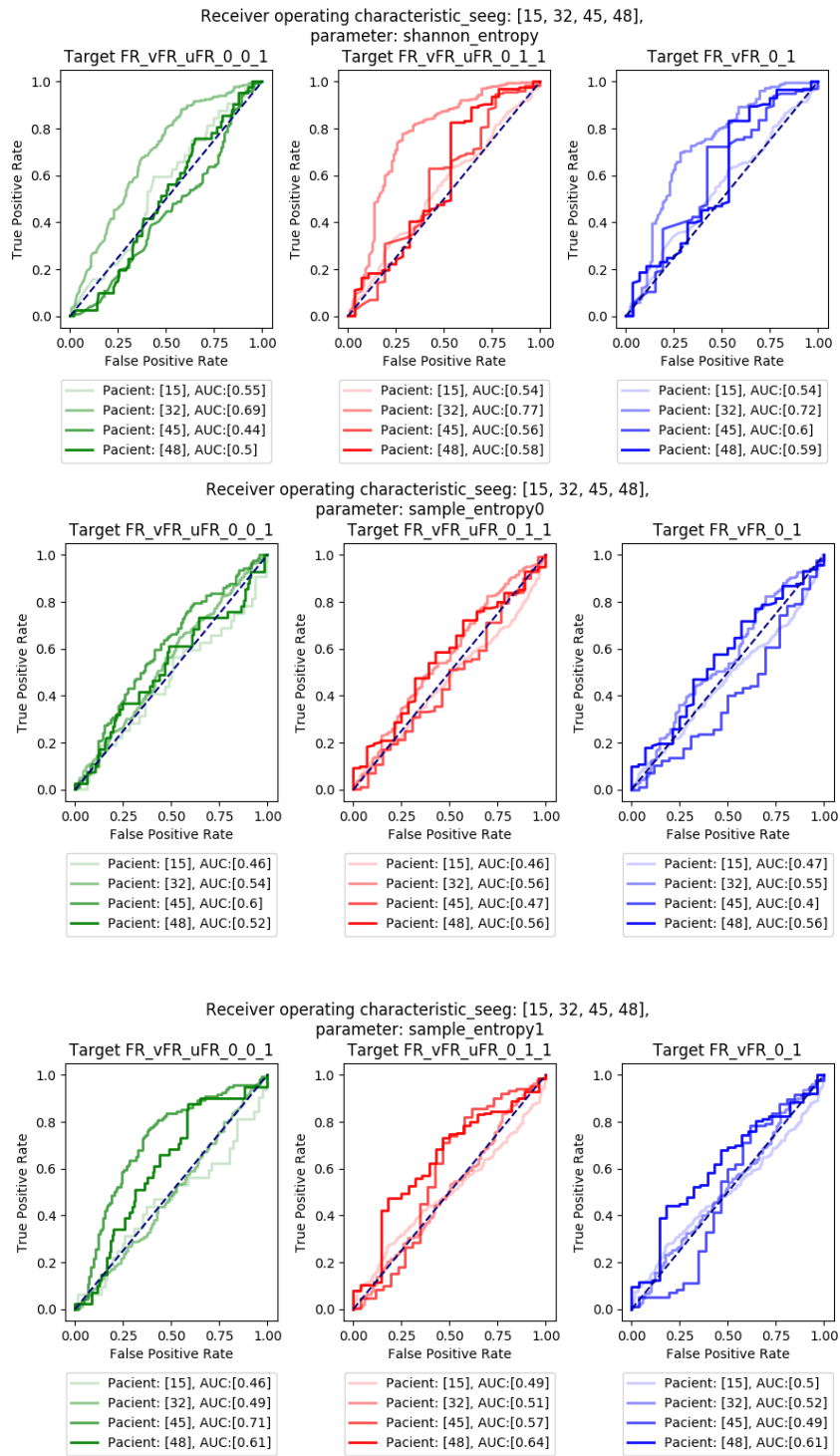


Obr. F.4: Rozložení souhrnných hodnot pro klasifikaci dle informace o resekcí

G Křivky ROC dle typu oscilace

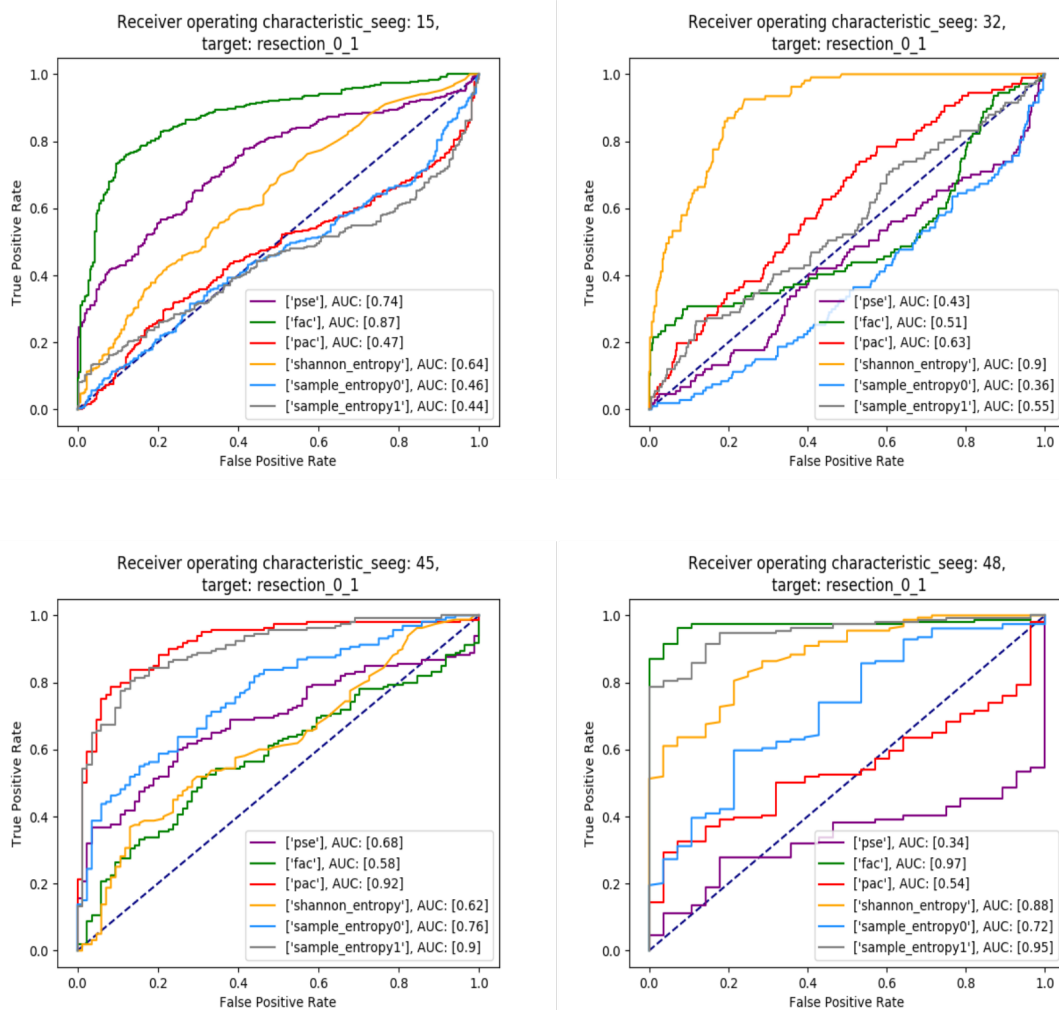


Obr. G.1: Výsledné křivky ROC u jednotlivých pacientů pro metody cross-frequency couplingu a spektrální entropie. Rozlišeno dle klasifikačních skupin; FR vs. vFR - zelená, FR vs. (vFR + uFR) - červená, (FR + vFR) vs. uFR - modrá. V popisu výsledné hodnoty AUC.



Obr. G.2: Výsledné křivky ROC u jednotlivých pacientů pro metody využívajících výpočtu entropie v časové oblasti. Rozlišeno dle klasifikačních skupin; FR vs. vFR - zelená, FR vs. (vFR + uFR) - červená, (FR + vFR) vs. uFR - modrá. V popisu výsledné hodnoty AUC.

H Křivky ROC dle informace o resekcí



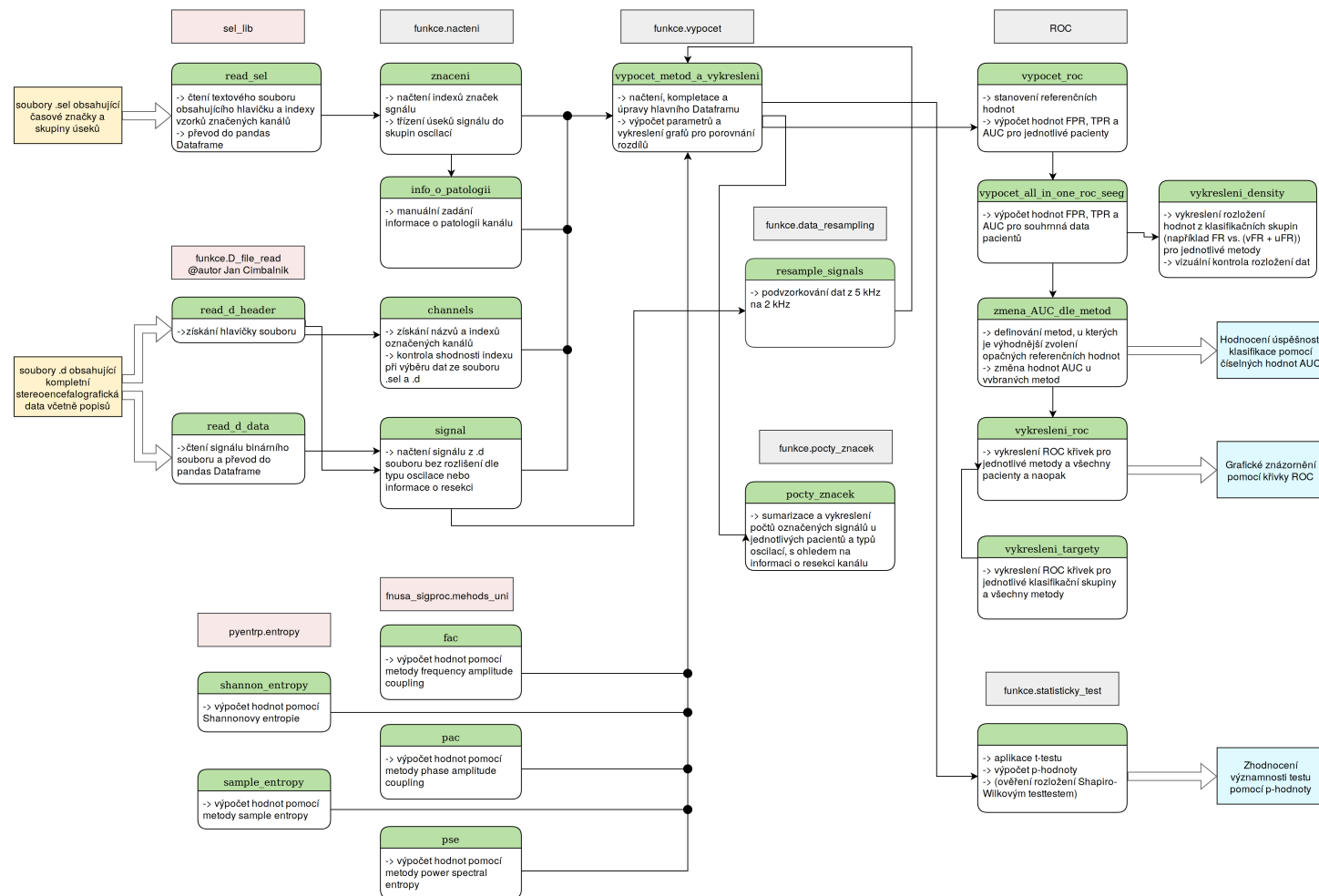
Obr. H.1: Výsledné křivky ROC u jednotlivých pacientů pro kategorizaci dle informace o resekcí. Zde jsou pro přehlednost a snazší možnost jejich porovnání hodnoty senzitivity a 1-specificity pro všechny metody vykresleny ke konkrétnímu pacientovi do jednoho grafu.

I Výsledné p-hodnoty

Tab. I.1: Vypočtené p-hodnoty pro jednotlivé klasifikační skupiny, metody a pacienty, vzorkovací frekvence 5 a 2 kHz

Parametr	Klasifikační skupina	Pacient č. 15		Pacient č. 32		Pacient č. 45		Pacient č. 48	
		5 kHz	2 kHz	5 kHz	2 kHz	5 kHz	2 kHz	5 kHz	2 kHz
pse	(FR + vFR) vs. uFR	0,6647	0,6663	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05
fac	(FR + vFR) vs. uFR	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01	<0,05	<0,01	<0,1
pac	(FR + vFR) vs. uFR	0,9166	0,6976	0,8401	0,1496	<0,01	<0,01	0,5021	0,1527
shannon entropy	(FR + vFR) vs. uFR	0,2522	0,1238	<0,01	<0,01	0,4822	0,2581	0,8869	0,7834
sample entropy0	(FR + vFR) vs. uFR	0,1515	0,1554	<0,1	<0,1	<0,01	<0,05	0,9949	0,9595
sample entropy1	(FR + vFR) vs. uFR	0,9117	0,6616	0,447	0,5304	<0,01	<0,01	0,1473	0,1936
pse	FR vs. (vFR + uFR)	<0,1	<0,1	0,2369	0,2309	0,7794	0,7823	0,8858	0,8958
fac	FR vs. (vFR + uFR)	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,1808	<0,05	<0,1	0,1144
pac	FR vs. (vFR + uFR)	<0,05	0,5712	0,8672	0,2593	0,2735	<0,05	0,3532	0,9922
shannon entropy	FR vs. (vFR + uFR)	0,3521	0,8511	<0,01	<0,01	0,2947	0,5142	<0,05	0,6535
sample entropy0	FR vs. (vFR + uFR)	<0,1	<0,1	<0,05	<0,05	0,6569	0,6012	0,4659	0,4671
sample entropy1	FR vs. (vFR + uFR)	0,3403	0,3076	0,9093	0,1181	0,9998	0,5752	<0,05	<0,05
pse	FR vs. vFR	<0,1	<0,1	0,6768	0,6776	0,2192	0,2193	0,5386	0,5442
fac	FR vs. vFR	<0,01	<0,01	<0,05	<0,1	0,673	0,1201	0,2623	0,2378
pac	FR vs. vFR	<0,05	0,6161	0,7678	0,6196	<0,1	0,9991	0,4225	0,7422
shannon entropy	FR vs. vFR	0,4728	0,6288	<0,01	<0,01	0,2113	0,2971	<0,05	0,5832
sample entropy0	FR vs. vFR	0,1162	0,1405	0,1694	0,1592	0,1804	0,1665	0,4406	0,4309
sample entropy1	FR vs. vFR	0,3138	0,2572	0,7872	0,1472	0,1849	0,3002	<0,1	<0,1
pse	resekce	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05
fac	resekce	<0,01	<0,01	0,98	0,5184	<0,1	0,1044	<0,01	<0,01
pac	resekce	<0,01	<0,01	<0,01	0,2074	<0,01	<0,01	0,3254	<0,01
shannon entropy	resekce	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01
sample entropy0	resekce	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
sample entropy1	resekce	0,6304	0,9911	<0,05	0,2111	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

J Blokové schéma funkcí vybudovaných v prostředí Python 3.0



Obr. J.1: Blokové schéma funkcí: vstupní data - ve žlutém obdélníku, název skriptu - v červeném (funkce knihovny patřící frusa) a šedém obdélníku, název funkce - zeleně, popis funkce - v obdélníku na bílém pozadí, některé výstupy - modrý obdélník

K Obsah přiloženého CD

Na přiloženém médiu jsou nahrány veškeré kódy použité ke zpracování této diplomové práce, dále veškeré grafy generované skripty, obrázky použité v této práci a samotná diplomová práce v .pdf souboru.

Funkce byly vyvíjeny v prostředí Pycharm, programovací jazyk Python 3.0. Ke správné funkci je nutná instalace balíčků: pandas, numpy, scipy, seaborn, pyentrp, fnusa_sigproc, matplotlib, sklearn.

Statistická reprezentace některých dat byla vytvořena v programu RStudio.

/ kořenový adresář přiloženého CD
Codes
	blokové diagramy
	codes_diagram.pdf přehled skriptů a popis funkcí
	znacky manuálně značená data
	ROC.py
	d_file.py načtení vybraných kanálů ze souboru .d
	pac_fac_all_frequency_bands.py ... analýza metod na více frekv. pásmech
	sel_lib.py knihovna ke čtení souborů .sel
	funkce funkce používané ke zpracování a výpočtům
	nacteni.py
	vypocet.py
	data_resampling.py
	pocty_znacek.py
	zkoumani_signalu.py
	statisticky_test.py
	Dataframes soubory .pkl pro rychlejší načtení databází
	Dataframes_2kHz
	Dataframes_5kHz
	Grafy grafická reprezentace dat
	Grafy_2_kHz
	Grafy_5_kHz
Obrazky obrázky použité v diplomové práci
Diplomová_práce diplomová práce v .pdf formátu