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

VYUŽITÍ STROJOVÉHO UČENÍ PRO KLASIFIKACI EPILEPTOGENNÍ TKÁNĚ PO ELEKTRICKÉ STIMULACI

THE CLASSIFICATION OF EPILEPTOGENIC TISSUE AFTER ELECTRICAL STIMULATION USING MACHINE LEARNING

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE — Bc. Zuzana Formánková

AUTHOR

VEDOUCÍ PRÁCE — Ing. Mgr. Jan Cimbálník, Ph.D.

SUPERVISOR

BRNO 2023

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ
FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

Diplomová práce

magisterský navazující studijní program **Biomedicínské inženýrství a bioinformatika**

Ústav biomedicínského inženýrství

Studentka: Bc. Zuzana Formánková ***ID:*** 203660

Ročník: 2 ***Akademický rok:*** 2022/23

NÁZEV TÉMATU:

Využití strojového učení pro klasifikaci epileptogenní tkáně po elektrické stimulaci

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Proveďte literární rešerši reakce mozkové tkáně na elektrickou stimulaci a metod intrakraniální mozkové stimulace. 2) Navrhněte vhodné markery pro posouzení elektrofyziologické odpovědi epileptického ložiska na elektrickou stimulaci a proveďte jejich detekci pomocí softwaru v jazyce python. 3) Proveďte kompletní analýzu naměřených dat. 4) Proveďte výběr vhodných příznaků pro využití ve strojovém učení. 5) Navrhněte vhodný algoritmus strojového učení, proveďte klasifikaci epileptických a normálních signálů na základě reakce na elektrickou stimulaci 6) Proveďte diskusi získaných výsledků a zhodnoťte jejich využitelnost v klinické praxi.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] JACOBS, Julia, Tilin GOLLA, Malenka MADER, Björn SCHELTER, Matthias DÜMPELMANN, Rudolf KORINTHENBERG a Andreas SCHULZE-BONHAGE. Electrical stimulation for cortical mapping reduces the density of high frequency oscillations. Epilepsy Research [online]. 2014. ISSN 18726844. Dostupné z: doi:10.1016/j.eplepsyres.2014.09.022

[2] MĂLÎIA, Mihai Dragos, Cristian DONOS, Andrei BARBORICA, Ioana MINDRUTA, Irina POPA, Mirela ENE a Sándor BENICZKY. High frequency spectral changes induced by single-pulse electric stimulation: Comparison between physiologic and pathologic networks. Clinical Neurophysiology [online]. 2017. ISSN 18728952. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2016.12.016

Termín zadání: 6.2.2023 ***Termín odevzdání:*** 22.5.2023

Vedoucí práce: Ing. Mgr. Jan Cimbálník, Ph.D.

Konzultant: Ing. Marina Filipenská, Ph.D.

prof. Ing. Valentine Provazník, Ph.D.
předseda rady studijního programu

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 práce se zabývá elektrofyziologickými biomarkery epileptické aktivity po přímé elektrické stimulaci v klasifikaci epileptogenní tkáně. Mezi vhodné biomarkery byly zařazeny vysokofrekvenční oscilace, interiktální spiky, změny v konektivitě a výkon signálu ve frekvenčních pásmech. Biomarkery byly detekovány v iEEG záznamech a jejich reakce na přímou elektrickou stimulaci byla analyzována statistickými testy. Analýza biomarkerů prokázala vliv přímé elektrické stimulace na elektrofyziologické biomarkery epileptické aktivity. Relevantními biomarkery byly selekčními metodami vybrány výkon signálu ve frekvenčním pásmu 80–250 Hz, relativní entropie ve frekvenčním pásmu 250–600 Hz a lineární korelace. Pro klasifikaci epileptogenní tkáně byly implementovány modely strojového učení, konkrétně logistická regrese, metoda podpůrných vektorů a rozhodovací lesy. Metoda podpůrných vektorů prokázala nejvyšší senzitivitu (70,5 %) mezi modely, avšak celkové výsledky jsou nedostatečné (PPV 38,5 %, F1 skóre 42,9 %). Přestože klasifikační modely nedosáhly očekávaných výsledků, tato práce naznačuje potenciál elektrofyziologických biomarkerů pro identifikaci epileptogenních ložisek a poskytuje základ pro další výzkum v této oblasti.

KLÍČOVÁ SLOVA

Epilepsie, elektrická stimulace mozku, intrakraniální EEG, zóna začátku záchvatu, biomarkery epilepsie, strojové učení.

ABSTRACT

This thesis addresses electrophysiological biomarkers of epileptic activity after direct electrical stimulation in the classification of epileptogenic tissue. Suitable biomarkers included high-frequency oscillations, interictal spikes, changes in connectivity and signal power across frequency bands. Biomarkers were detected in iEEG recordings and their response to direct electrical stimulation was analyzed by statistical tests. Biomarker analysis demonstrated the effect of direct electrical stimulation on electrophysiological biomarkers of epileptic activity. Relevant biomarkers were selected by selection methods as signal power in the frequency band 80–250 Hz, relative entropy in the frequency band 250–600 Hz and linear correlation. Machine learning models, namely logistic regression, support vector machines and decision forest, were implemented for epileptogenic tissue classification. The support vector machines method showed the highest sensitivity (70,5 %) among the models, but the overall results were insufficient (PPV 38,5 %, F1 score 42,9 %). Despite the limitations in the performance of the classification models, this work highlights the potential of electrophysiological biomarkers in identifying epileptogenic foci and establishes a foundation for further research in the field.

KEYWORDS

Epilepsy, electrical brain stimulation, intracranial EEG, siezure onset zone, epilepsy biomarkers, machine learning.

Vysázeno pomocí balíčku `thesis` verze 4.07; `http://latex.feec.vutbr.cz`

FORMÁNKOVÁ, Zuzana. *Využití strojového učení pro klasifikaci epileptogenní tkáně po elektrické stimulaci*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství, 2023, 65 s. Diplomová práce. Vedoucí práce: Ing. Mgr. Jan Cimbálník, Ph.D.

Prohlášení autora o původnosti díla

Jméno a příjmení autora:	Bc. Zuzana Formánková
VUT ID autora:	203660
Typ práce:	Diplomová práce
Akademický rok:	2022/23
Téma závěrečné práce:	Využití strojového učení pro klasifikaci epileptogenní tkáně po elektrické stimulaci

Prohlašuji, že svou závěrečnou práci jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucí/ho závěrečné 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 závěrečné práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této závěrečné 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*

*Autor podepisuje pouze v tištěné verzi.

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala vedoucímu bakalářské práce Ing. Mgr. Janovi Cimbálníkovi, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady, konzultace, trpělivost a přátelský přístup během zpracování mé diplomové práce. Dále děkuji konzultantce paní Ing. Marině Filipenské, Ph.D. za podnětné návrhy k práci, formátování textu, praktické rady a ochotu pomoci.

Obsah

Úvod **11**

1 Farmakorezistentní epilepsie a resekční chirurgie **12**
1.1 Definice a charakteristika epilepsie 12
1.2 Chirurgická léčba 12
1.3 Předoperační vyšetření pro lokalizaci epileptogenní zóny 14

2 Přímá elektrická stimulace mozku **17**
2.1 Intrakraniální elektroencefalografie 17
2.2 Metody přímé elektrické stimulace 18
2.3 Využití v předoperačním vyšetření 20

3 Elektrofyziologické biomarkery epileptické aktivity **23**
3.1 Interiktální epileptiformní výboje 23
3.2 Vysokofrekvenční oscilace 24
3.3 Změny v konektivitě mozku 24

4 Zpracování iEEG záznamů **26**
4.1 Měření dat 26
4.2 Příprava datasetu 27
4.3 Detekce biomarkerů epilepsie v jazyce Python 30

5 Analýza reakce epileptogenní tkáně na elektrickou stimulaci **34**
5.1 Klidové iEEG a iEEG během elektrické stimulace 35
5.2 Srovnání segmentů iEEG obklopující stimulační sekvenci 37

6 Strojové učení pro klasifikaci epileptogenní tkáně **45**
6.1 Logistická regrese 46
6.2 Metoda podpůrných vektorů 47
6.3 Rozhodovací les 49
6.4 Výsledky 50

7 Diskuze **52**

Závěr **53**

Literatura **54**

Seznam symbolů a zkratek **60**

Seznam příloh **61**

A Krabicové grafy a Precision–Recall křivky pro vybrané stimulace **62**

B Informace k zdrojovým kódům **65**

Seznam obrázků

1.1 Ilustrace rozložení kortikálních oblastí (upraveno z [13]) 14
1.2 Blokové schéma procesu předoperačních vyšetření (reprodukováno z [11]) 16
2.1 Ilustrace subdurálních stripových elektrod (převzato z [18]) 18
2.2 Ilustrace subdurální gridové elektrody, 64 kontaktů (převzato z [18]) 18
2.3 MR snímky zavedených intrakraniálních elektrod (převzato z [16]) 19
2.4 Umístění elektrod a funkčních oblastí, barevné kruhy indikují elektrody, jejichž stimulace způsobila funkční odezvu, bílé kruhy značí referenční elektrodu při monopolární stimulaci (upraveno z [21]) 22
3.1 Interiktální spiky snímané skalpovým EEG u fokální strukturální epilepsie (a) a fokální idopatické epilepsie (b) (převzato z [36]) 23
3.2 Příklady vysokofrekvenčních oscilací (převzato z [47]) 24
3.3 Přehled změn funkční konektivity epileptické tkáně (upraveno z [13]) 25
4.1 Blokový diagram předzpracování iEEG záznamů pro analýzu segmentů obklopující stimulační sekvence 26
4.2 Prostředí softwaru PySigView se zobrazeným dvěma iEEG kanály se stimulační sekvencí (červeně) 28
4.3 iEEG signál (zeleně) zobrazený v softwaru PySigView, červeně jsou označeny úseky o délce 1 sekunda vybrané pro analýzu 29
4.4 Blokové schéma detektoru spiků (upraveno z [55]) 31
4.5 Průměr a rozptyl výkonu signálu v kanálech iEEG záznamu pacienta 57 31
4.6 Průměr a rozptyl relativní entropie v kanálech iEEG záznamu pacienta 57 32
4.7 Průměr a rozptyl lineární korelace v kanálech iEEG záznamu pacienta 57 33
5.1 Krabicový graf pro hodnoty výkonu signálu všech pacientů 36
5.2 Krabicový graf pro hodnoty lineární korelace všech pacientů 36
5.3 Krabicový graf pro hodnoty relativní entropie všech pacientů 36
5.4 Sloupcové grafy zobrazující počet stimulačních sekvencí aplikovaných každému z pacientů (oranžově) a počet stimulačních sekvencí kolem nichž byly detekovány HFOs (modrě), pro srovnání jsou zobrazeny dva grafy, nalevo byly HFOs detekovány na úsecích délky 1 sekunda obklopující stimulační sekvenci, napravo na úsecích délky 5 sekund 39
5.5 Krabicový graf pro hodnoty výkonu signálu všech pacientů 39
5.6 Krabicový graf pro hodnoty lineární korelace všech pacientů 40
5.7 Krabicový graf pro hodnoty relativní entropie všech pacientů 40
5.8 Vlevo graf zobrazující Precision–Recall křivky jednotlivých stimulačních sekvencí a vpravo sloupcový graf s AUPRC hodnotami zobrazených křivek 42
5.9 Vlevo graf zobrazující Precision–Recall křivky jednotlivých stimulačních sekvencí a vpravo sloupcový graf s AUPRC hodnotami zobrazených křivek 42
5.10 Vlevo graf zobrazující Precision–Recall křivky jednotlivých stimulačních sekvencí a vpravo sloupcový graf s AUPRC hodnotami zobrazených křivek 43
5.11 Precision–Recall křivky pro výkon signálu ve frekvenčních pásmech, vlevo pro všechny stimulace, vpravo pro výběr stimulací 43
5.12 Precision–Recall křivky pro lineární korelaci ve frekvenčních pásmech, vlevo pro všechny stimulace, vpravo pro výběr stimulací 43
5.13 Precision–Recall křivky pro relativní entropii ve frekvenčních pásmech, vlevo pro všechny stimulace, vpravo pro výběr stimulací 44

6.1 Dendrogram zobrazující vztahy mezi biomarkery během výběru příznaků pro model logistické regrese . . . 46
6.2 Sloupcový graf zobrazující hodnocení úspěšnosti klasifikace logistickou regresí pro každý běh křížové validace . . . 47
6.3 Sloupcový graf zobrazující úspěšnost klasifikátoru SVM pro každý běh křížové validace 48
6.4 Sloupcový graf zobrazující úspěšnost klasifikátoru rozhodovací les pro každý běh křížové validace . . . 50
6.5 Sloupcový graf zobrazující úspěšnost klasifikace třemi implementovanými modely strojového učení . . . 51
A.1 Vlevo graf zobrazující Precision–Recall křivky jednotlivých stimulačních sekvencí a vpravo sloupcový graf s AUPRC hodnotami zobrazených křivek . . . 62
A.2 Vlevo graf zobrazující Precision–Recall křivky jednotlivých stimulačních sekvencí a vpravo sloupcový graf s AUPRC hodnotami zobrazených křivek . . . 62
A.3 Vlevo graf zobrazující Precision–Recall křivky jednotlivých stimulačních sekvencí a vpravo sloupcový graf s AUPRC hodnotami zobrazených křivek . . . 63
A.4 Krabicový graf pro hodnoty výkonu signálu vybraných stimulací všech pacientů . . 63
A.5 Krabicový graf pro hodnoty lineární korelace vybraných stimulací všech pacientů . 64
A.6 Krabicový graf pro hodnoty relativní entropie vybraných stimulací všech pacientů . 64

Seznam tabulek

2.1 Tabulka využívaných stimulačních parametrů [19] 20
4.1 Tabulka parametrů stimulačních sekvencí 27
5.1 Tabulka četností SOZ a NONSOZ kanálů jednotlivých pacientů 34
5.2 Legenda k výsledku statistického testu v krabicových grafech 35
5.3 Tabulka AUPRC hodnot pro klidové iEEG a iEEG během elektrické stimulace . . 35
5.4 Tabulka AUPRC ve frekvenčních pásmech (1 = 60–80 Hz, 2 = 80-250 Hz, 3 = 250–600 Hz) 37
5.5 Tabulka AUPRC ve frekvenčních pásmech pro vybrané stimulační sekvence (1 = 60–80 Hz, 2 = 80-250 Hz, 3 = 250–600 Hz) 41
6.1 Tabulka parametrů logistické regrese prohledávaná metodou Grid–search pro nalezení vhodných parametrů. 47
6.2 Tabulka parametrů SVM prohledávaná metodou Random–search pro nalezení vhodných parametrů 48
6.3 Tabulka parametrů rozhodovacího lesa prohledávaná metodou Random–search pro nalezení vhodných parametrů 49
6.4 Tabulka s výsledky implementovaných klasifikačních modelů 50

Úvod

Epilepsie představuje nejčastější chronické onemocnění mozku výrazně ovlivňující kvalitu života postižených jedinců. Celosvětově trpí epilepsií 1 % populace, z čehož 30 až 40 % pacientů nereaguje na léčbu medikamenty [3]. Chirurgický zákrok, při kterém jsou odstraněna epileptogenní ložiska, představuje nejvhodnější řešení pro pacienty s touto diagnózou.

Přesná lokalizace epileptogenních ložisek je nezbytná pro provedení resekce. Lokalizace epileptogenního ložiska vyžaduje provedení četných diagnostických vyšetření, jako rozbor anamnézy a semiologie záchvatů, neurologické vyšetření, neurozobrazovací metody a elektroencefalografické snímání. Jestliže tyto metody nepřinesou průkazné výsledky o umístění ložiska, je indikováno intrakraniální EEG vyšetření umožňující přímou elektrickou stimulaci mozku. Díky přímé elektrické stimulaci je možné identifikovat funkční oblasti mozku, které je třeba při resekční operaci zachovat.

Přímá elektrická stimulace umožňuje pozorování nejen funkčních reakcí zdravé tkáně, ale i reakcí patologické tkáně. Reakcemi epileptogenní tkáně na elektrickou stimulaci mohou být abnormální jevy na iEEG záznamu. Abnormality jsou detekovány metodami využívající filtraci signálu a jeho prahování, výpočet korelace, koherence a další. Tyto abnormality jsou označovány jako biomarkery epileptické aktivity. Patří mezi ně vysokofrekvenční oscilace, epileptiformní výboje a změny v konektivitě mozku. Detekce biomarkerů v iEEG záznamech epileptických pacientů může usnadnit lokalizaci epileptogenního ložiska, jelikož biomarkery se objevují zejména v patologické tkáni.

Cílem této diplomové práce je klasifikovat epileptickou tkáň pomocí strojového učení na základě elektrofyziologických biomarkerů epileptické aktivity. První tři kapitoly se zabývají teorií farmakorezistentní epilepsie a resekční operací, přímou elektrickou stimulací a elektrofyziologickými biomarkery epileptické aktivity. Dále je popsána metodika zpracování iEEG dat pro detekční algoritmy a základní principy detekce biomarkerů. Je provedena kompletní analýza reakce epileptogenní tkáně na elektrickou stimulaci a na základě získaných výsledků je vybrán vhodný dataset pro modely strojového učení. Jsou implementovány tři modely strojového učení a pomocí relevantních biomarkerů je provedena klasifikace epileptogenní tkáně.

1 Farmakorezistentní epilepsie a resekční chirurgie

Kapitola se zabývá úvodem do problematiky farmakorezistentní epilepsie. Představuje nejčastější léčebnou metodu farmakorezistentní epilepsie — resekční operaci, jejíž součástí je využití přímé elektrické stimulace pro diagnostické účely. V rámci přípravy k resekční operaci pacienti podstupují řadu vyšetření s cílem nalézt oblast k resekci. Mezi tato vyšetření patří i přímá elektrická stimulace mozku umožňující lokalizovat jak funkční oblasti mozku, jež musí být zachovány, tak oblast generující epileptické záchvaty.

1.1 Definice a charakteristika epilepsie

Epilepsie je nejčastější chronické neurologické onemocnění postihující centrální nervový systém. Je charakterizována opakujícími se, spontánními záchvaty, které jsou způsobené nadměrnou aktivitou mozkových neuronů. Epilepsie není jedna nemoc, nýbrž skupina poruch s různou příčinou, průběhem a prognózou. Dělí se podle typu záchvatů a etiologie nemoci. Určení typu epilepsie je nezbytné pro zahájení vhodné léčby. [1]

Příčiny vzniku epilepsie jsou v 60 % případů neznámé. Vyšetření dostupnými zobrazovacími metodami neprokáže žádné abnormality v mozku pacienta, a přesto je elektrická funkce narušena (lze prokázat pomocí EEG). Ve zbylých 40 % je epilepsie způsobena jiným onemocněním mozku (abnormality mozkových cév, nádor, cévní mozkové příhody, úrazy hlavy, alkoholismus). V dětství jde nejčastěji o vrozené genetické predispozice.

Léčebné metody se zaměřují na zmírnění projevů epilepsie, tedy na redukci epileptických záchvatů. Prvním terapeutickým postupem je medikamentózní léčba antiepileptiky. Prognóza u medikamentózní léčby je příznivá, u většiny pacientů dojde k vymizení záchvatů i k vymizení specifických projevů v elektroencefalogramu (EEG). Avšak 30 až 40 % pacientů na běžnou léčbu medikamenty nereaguje a řadí se tak do kategorie farmakorezistentní epilepsie[1]. Velkou část farmakorezistentních pacientů tvoří jedinci s epilepsií temporálního laloku, až 75 % z nich je refrakterní k farmakologické léčbě. [2, 3]

Podle Mezinárodní ligy proti epilepsii může být farmakorezistentní epilepsie definována jako selhání farmakoterapie alespoň dvěma adekvátními a tolerovanými antiepileptiky (v monoterapii či kombinované léčbě) podávaných v maximálních tolerovaných dávkách [4]. V současné době je na trhu dostupná řada antiepileptik, avšak po první neúspěšné léčbě vhodnými antiepileptiky se pravděpodobnost úspěšnosti další farmakoterapie snižuje na 11 %, po druhém selhání pouze na 3 % [5].

Neléčená farmakorezistentní epilepsie představuje pro pacienty trvání spontánních záchvatů a možné rozvíjení funkčních i strukturálních změn mozku, včetně vzniku sekundárních epileptických ložisek. Dochází k výraznému snížení kvality života a mohou se projevit kognitivní a psychické poruchy [6]. Nejvhodnějším řešením pro tyto pacienty je chirurgická léčba (podkapitola 1.2).

1.2 Chirurgická léčba

Cílem chirurgické léčby je úplné nebo částečné vymizení epileptických záchvatů. Nepostradatelnou součástí chirurgické léčby je přesná lokalizace epileptigenní zóny (EZ), které se věnuje podkapitola 1.3. EZ je definována jako oblast zodpovědná za vznik klinických záchvatů. Odstraněním EZ nebo odpojením této oblasti od okolní tkáně dojde ke snížení nebo úplnému vymizení záchvatů.

[1] Označuje se také jako refrakterní nebo intraktabilní.

Epileptochirurgické zákroky zle rozdělit na kurativní a paliativní. U paliativních výkonů nelze očekávat úplné vymizení záchvatů. provádí se, pokud se v mozku nachází více epileptogenních ložišek, není možné přesně lokalizovat EZ nebo se nachází v elokventních[2] oblastech mozku. Do této skupiny patří stimulační metody a diskonekční zákroky. Neurostimulace zahrnuje stimulaci periferních nervů, například vagovou stimulaci, stimulaci mozkové kůry nebo hlubokou mozkovou stimulaci. Diskonekční zákroky nezahrnují odstranění tkáně, nýbrž přerušení nervových spojení, po kterých se záchvat šíří dále do mozku. Druhou skupinou jsou kurativní zákroky, kam se řadí resekční operace mozku. [2, 7]

Resekční zákroky

Resekční zákrok je vhodný až pro polovinu pacientů s farmakorezistentní epilepsií, což představuje asi 4,5 % všech epileptických pacientů. Cílem zákroku je odstranění minimálního množství tkáně vedoucí k úplnému vymizení nebo redukci záchvatů bez poškození funkčně významných oblastí mozku. [8]

Úspěšnost operace je závislá na typu epilepsie, správné lokalizaci (podkapitola 1.3) a úplném odstranění EZ [8]. Dalším důležitým faktorem je včasná identifikace potenciálních kandidátů na operaci. V některých případech může oddalování zákroku zhoršit šance na úplnou eliminaci záchvatů [6]. Pravděpodobnost úplného vymizení záchvatů je výrazně závislá na zmíněných faktorech, může se pohybovat od 30 do 90 % [2].

Předpoklady k resekčnímu zákroku

Pro indikaci epileptochorurgické léčby jsou vyhodnoceny následující faktory. Každý z nich je posuzován individuálně ke stavu daného pacienta.

Farmakorezistence je základním kritériem pro resekční zákrok. Avšak u některých typů epilepsie je pravděpodobnost farmakorezistence vysoká. Dlouhé testování kombinace různých antiepileptik je v těchto případech neproduktivní a oddalování operace může zhoršit pooperační prognózu.

Zvýšení kvality života je faktor individuální pro každého pacienta. Úplné vymizení záchvatů není reálný cíl u všech kandidátů na operaci a je potřeba ho modifikovat s ohledem na jejich epileptickou poruchu. Významný pokles počtu záchvatů nebo vymizení pouze rizikového typu záchvatů může být dostatečná motivace k podstoupení operace.

Případná rizika nepřevyšují pravděpodobný přínos operace. Mortalita během chirurgického zákroku se pohybuje do 0,5 %. Celkové riziko vzniku závažnějších komplikací je 6 %. Komplikace během operace zahrnují krvácení, infekce, poškození hlavových nervů nebo mozkové tkáně. Základem je přesné plánování operace tak, aby nedošlo k poškození elokventních oblastí mozku. Rizika také závisí na rozsahu výkonu. Extratemporální korové resekce jsou jednodušší zákroky a doprovází je minimum komplikací oproti kalosotomii nebo funkční hemisferektomii. Proti těmto rizikům stojí nebezpečí života s nekompenzovanou epilepsií. Patří sem status epilepticus[3], úrazy a utonutí při záchvatech a náhlá smrt u epileptiků. [2, 11]

Epileptogenní zóna je lokalizovatelná. Před operací se provádí řada vyšetření, jež mají přesně určit oblast nutnou k resekci. O těchto metodách pojednává kapitola 1.3.

[2] Oblast přímo zodpovědná za určitou významnou funkci (např. motoriku, řeč).

[3] Záchvat trvající déle než 5 minut nebo opakující se záchvaty bez nabytí vědomí. Může vést k ireverzibilnímu poškození mozku.

Kontraindikace

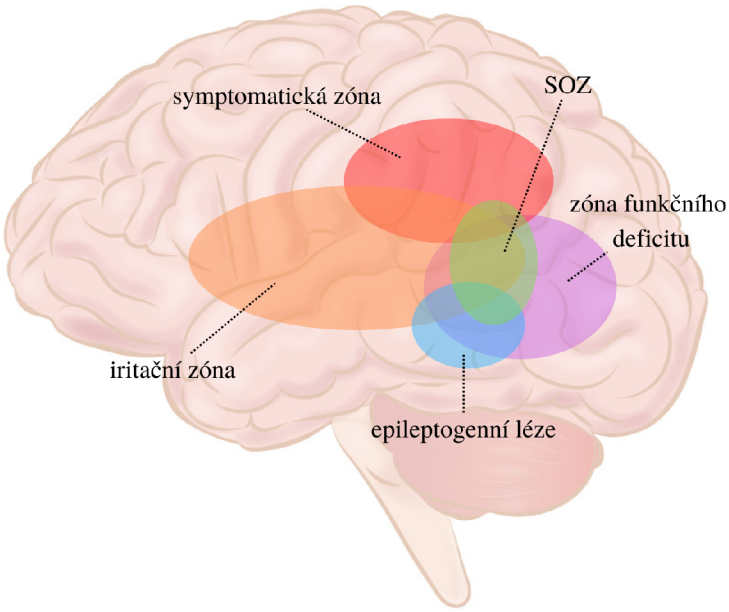
Kontraindikací k resekčnímu zákroku jsou neurodegenerativní a neurometabolické choroby [2]. Za relativní kontraindikaci se považuje aktivní psychóza a jiná souběžná onemocnění. Nemožnost lokalizovat EZ po kompletním předoperačním vyšetření vylučuje provedení resekce. Naopak identifikace více EZ nemusí být vždy kontraindikací. Pokud je možné lokalizovat dominantní EZ, může resekční výkon vést k významnému zlepšení kvality života. EZ nacházející se v elokventních oblastech mozku je ve většině případů považována za kontraindikaci [10, 12].

1.3 Předoperační vyšetření pro lokalizaci epileptogenní zóny

Cílem předoperačního vyšetření je lokalizace EZ. Použitím různých diagnostických metod jsou nalezeny kortikální oblasti, které mají význam pro umístění a rozsah EZ [8].

Kortikální oblasti

U každého pacienta je rozložení kortikálních oblastí odlišné a mohou se různě překrývat. Obrázek 1.1 zobrazuje ilustrativní rozložení kortikálních zón.



Obr. 1.1: Ilustrace rozložení kortikálních oblastí (upraveno z [13])

Symptomatická zóna (SZ) je oblast mozkové kůry zodpovědná za projevy záchvatu. Může být definována analýzou iktálních[4] projevů na základě konvergence dat z video–EEG nebo EEG a klinicky sledované záchvatové semiologie. Lokalizace SZ se také provádí pomocí přímé elektrické stimulace mozkové kůry, která napodobuje účinky epileptického záchvatu v mozku. Invazivním EEG bylo prokázáno, že se ve většině případů SZ a EZ nepřekrývají.

[4] Období během záchvatu.

Iritační zóna je definována jako část mozku generující interiktální[5] epileptiformní výboje (podkapitola 3) pozorované na EEG ze skalpových, semiinvazivních nebo invazivních elektrod. Iritační zóna je většinou rozsáhlejší než EZ. [2]

Zóna počátku záchvatu (SOZ, seizure onset zone) je oblast, ve které záchvaty začínají a je nepostradatelná pro lokalizaci EZ. Lokalizace se provádí iktálním skalpovým a invazivním EEG a iktálním SPECT. Přítomnost interiktálních výbojů je silným ukazatelem na přítomnost EZ.

Zóna funkčního deficitu je charakteristická sníženou úrovní nebo výpadkem určitých fyziologických funkcí po proběhlém záchvatu i v interiktálním období. Její rozsah se určuje pomocí funkčních zobrazovacích metod (SPECT, PET), neurologických a neuropsychologických vyšetření.

Epileptogenní léze je nejlépe lokalizovatelná pomocí neurozobrazovacích metod (MRI), jelikož se jedná o tkáň vykazující strukturální abnormality, například nádor. Epileptogenní léze bezprostředně souvisí s EZ a její lokalizace je klíčová pro resekční zákrok. Epileptogenní léze je přímou příčinou epileptických záchvatů, avšak nemusí mít přímo epileptogenní[6] charakter. Ve většině případů léze ovlivňuje okolní neurony a ty jsou zodpovědné za vznik záchvatu. Ne všechny léze nalezené pomocí MRI vyšetření jsou epileptogenní a pro jejich určení je potřeba rozsáhlejší vyšetření. [2, 8]

Postup předoperačního vyšetření

Mezi diagnostické metody využívané v předoperačním vyšetření patří rozbor anamnézy, neurologické a neuropsychologické vyšetření, analýza semiologie záchvatů, neurozobrazovací metody a elektroencefalografické snímání [2].

V první fázi se provádí rozbor anamnézy a semiologie záchvatů, všichni pacienti podstoupí MR vyšetření, rutinní a dlouhodobé skalpové video–EEG a neuropsychologické vyšetření. V případě, že jsou tato vyšetření dostačující k lokalizaci EZ a potenciální pooperační rizika jsou příznivá je pacientovi doporučena resekční operace [3]. Za dostačující pro resekční operaci se považuje nálezení léze na MR vyšetření, EEG záznam z proběhlého záchvatu a období mezi záchvaty spolu s dalšími neinvazivními testy podporucími teorii, že záchvaty vznikají z nalezené léze [11].

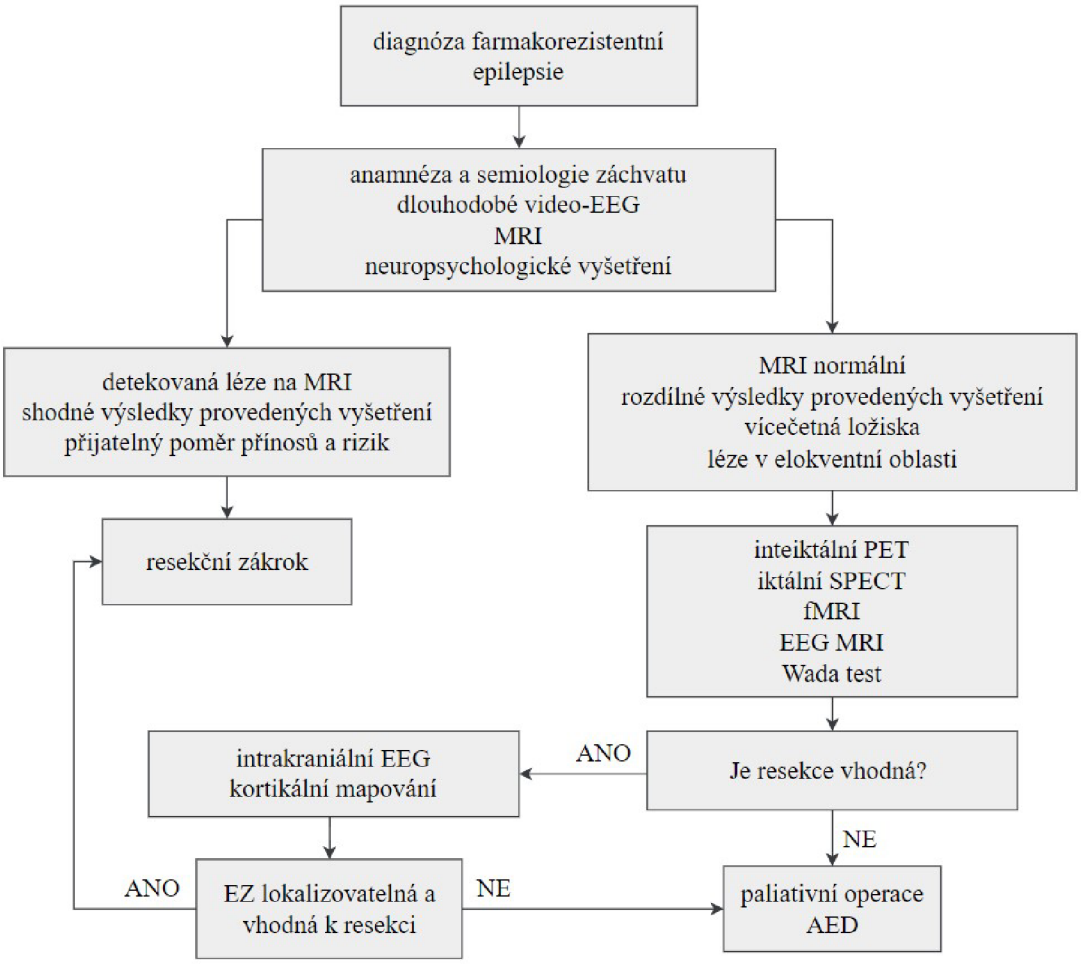
Pokud vyšetření z první fáze nejsou dostačující tzn. EZ není lokalizovaná s dostatečnou přesností, výsledky provedených diagnostických metod jsou nesouhlasné, je nalezeno více epileptogenních ložisek nebo je ložisko v blízkosti elokventních oblastí, provádí se další vyšetření. Mezi tyto patří zejména funkční zobrazovací vyšetření, jako jsou interiktální PET, iktální SPECT, funkční MRI, EEG fMRI, Wada test a další. [3]

Někteří pacienti jsou i po rozsáhlých neinvazivních vyšetřeních vyloučeni z kandidátů na resekční operaci. Důvodem k tomu může být nenalezení léze během MR vyšetření a rozdílné výsledky z většiny dalších vyšetření, nalezení více lézí nebo velké léze během MR snímání, přičemž výsledky dalších vyšetření se neshodují a je podezření na léze vzdálené od sebe nebo nemožnost resekovat celou lézi [14]. Naopak pokud je po rozsáhlých neinvazivních vyšetřeních pacient stále považován za vhodného k resekčnímu výkonu, provádí se invazivní EEG vyšetření (neboli intrakraniální EEE, iEEG) [3]. Přestože je iEEG indikováno v poslední fázi, provádí se v 30 až 40 % předoperačních vyšetření. iEEG se provádí zavedením intrakraniálních elektrod (podkapitola 2.1) po dobu několika dní, což umožní zachytit epileptický záchvat. Z iEEG záznamu záchvatu je vizuální inspekcí identifikována SOZ. Není vyžadováno pouze pokud je detekována jasná léze, všechna vyšetření mají shodné výsledky a EZ není v blízkosti elokventní kůry [14].

[5] Období mezi záchvaty.

[6] Vyvolávající epileptický záchvat.

Tento postup a indikace vyšetřovacích metod se může mírně lišit podle střediska, ve kterém je zákrok prováděn. Pro přehlednost je proces předoperačního vyšetření znázorněn v blokovém schéma na obrázku 1.2.



Obr. 1.2: Blokové schéma procesu předoperačních vyšetření (reprodukováno z [11])

2 Přímá elektrická stimulace mozku

Kapitola se věnuje intrakraniální elektroencefalografii, která slouží k aplikaci elektrických pulzů do mozkové tkáně, parametry elektrických pulzů a protokoly přímé elektrické stimulace mozku a nakonec využití elektrické stimulace v předoperačním vyšetření. Záznamy iEEG, použité v této práci, byly měřeny v rámci předoperačního mapování mozku.

Přímá elektrická stimulace mozku spočívá v průchodu slabého proudu přes implantované elektrody. Navzdory pokroku v neinvazivním vyšetřování mohou diagnostické metody dospět k rozporným výsledkům o umístění EZ. V takovém případě je vyžadováno dlouhodobé iEEG pro zpřesnění lokalizace EZ, které umožňuje přímou elektrickou stimulaci přes implatnovné elektrody. Zaznamenává se behaviorální a EEG odpověď na stimulaci. [17]

2.1 Intrakraniální elektroencefalografie

iEEG je metoda snímání elektrické aktivity přímo z mozkové kůry. Toto měření se provádí v rámci předoperačního vyšetření za účelem vymezení oblasti zodpovědné za vznik záchvatu a je indikováno v 30 až 40 % případů. Vyšetření má doplnit nebo objasnit nesouhlasné výsledky z neinvazivních testů. iEEG se provádí různými metodami — subdurálními elektrodami uspořádanými v matici nebo proužku, označované jako subdurální gridy a stripy a intracerebrálními elektrodami. V některých případech se používá kombinace subdurálních a intracerebrálních elektrod. [14]

Výhodou oproti skalpovému EEG je přesnější lokalizace, jelikož se elektrody nacházejí blíže místu vzniku signálu. Nevýhodou intracerebrálních elektrod je omezená schopnost popisu prostoru. Kvůli jejich nižšímu počtu dochází k řídkému vzorkování prostoru. Vzhledem k tomu je zásadní vhodné umístění elektrod. V případě nevhodně zvoleného rozmístění iEEG elektrod neposkytne vyšetření informace nutné k provedení resekce nebo poskytne informace chybné. Intrakraniální snímání není zatíženo svalovými artefakty, tlumením signálu lebkou, kolísáním nulové izolinie [14]. Umožňuje detekovat větší rozsah frekvencí než skalpové EEG, především pásmo gamma s frekvencemi vyššími než 70 Hz, jež je filtrováno mozkovými plenami, lebkou a kůží. Frekvence nad 70 Hz mohou korelovat s interiktálnimi výboji (podkapitola 3.1) a nesou informaci o umístění motorických a řečových funkcí [15].

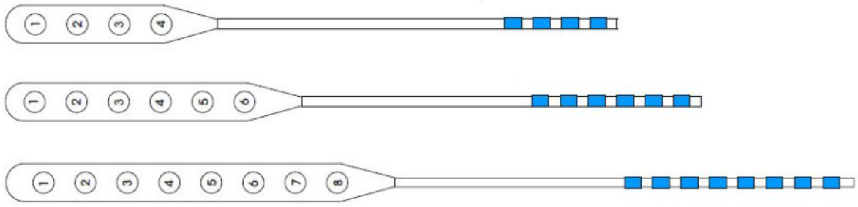
Elektrody implantované v rámci předoperačního vyšetření jsou zavedeny po několik dní. EEG je zaznamenáváno po celou dobu s cílem zachytit epileptický záchvat. Pro zvýšení pravděpodobnosti objevení záchvatu pacient během monitorování neužívá žádné antiepileptické léky. [14]

Intrakraniální elektrody jsou využívány ke kortikálnímu mapování pomocí přímé elektrické stimulace. Díky přímé elektrické stimulaci mozkové kůry jsou získány informace o umístění elokventních oblastí mozku. [14]

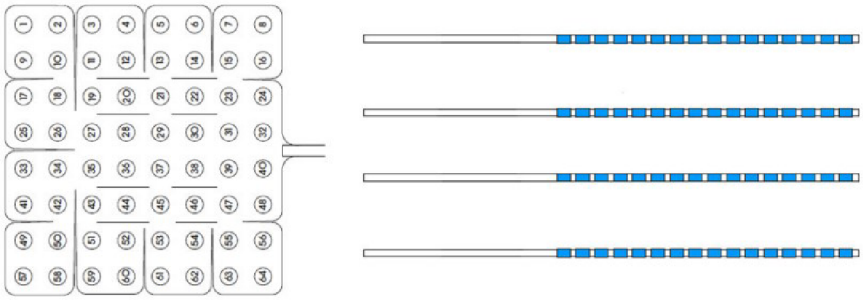
Subdurální elektrody

Subdurální (SD) elektrody jsou umístěny na obnaženou část mozkové kůry a umožňují přesnou lokalizaci v jejím povrchu. Rozlišují se dva základní typy elektrod — proužkové (stripy, Obr. 2.1) a maticové (gridy, Obr. 2.2). Stripy jsou tvořeny 4–8 kontakty umístěnými za sebou, gridy mají větší počet kontaktů (8, 16, 24, 32, 64) uspořádaných do matice. Kontakty jsou 4–5mm disky vyrobené z nerezové oceli nebo platiny umístěné v silikonovém pouzdře. Platinové elektrody nejsou magnetické a jsou tak kompatibilní s MR vyšetřením (Obr. 2.3b) [14]. Implantace se provádí v celkové anestezii, pro zavedení gridu je nutná kraniotomie, což znemožňuje bilaterální snímání. Stripové elektrody lze zavést trepanačním návrtem. Umístění elektrod je založeno na informacích

ze zobrazovacích vyšetření a skalpového EEG. Elektrody jsou většinou implantovány po dobu 1–2 týdnů [2].



Obr. 2.1: Ilustrace subdurálních stripových elektrod (převzato z [18])



Obr. 2.2: Ilustrace subdurální gridové elektrody, 64 kontaktů (převzato z [18])

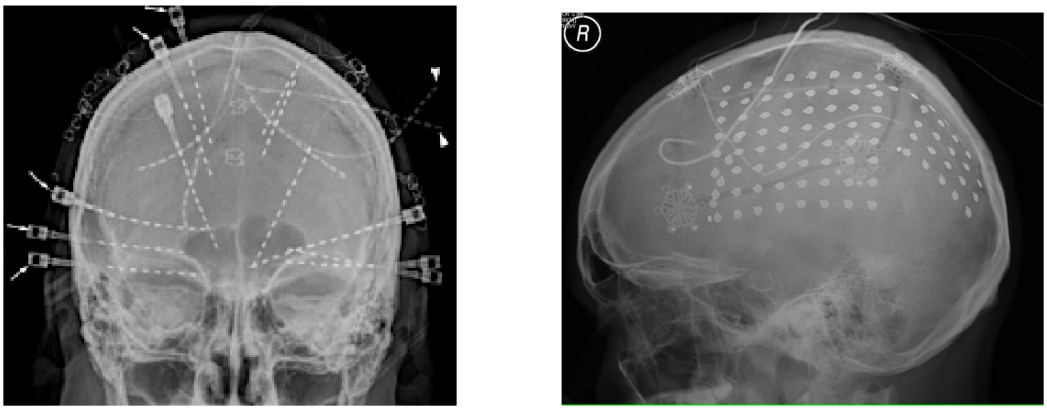
Intracerebrální elektrody

Intracerebrální elektrody jsou zaváděny do hlubokých struktur mozku. Nejčastěji se implantace provádí stereotakticky, proto se metoda označuje jako stereoelektroencefalografie (SEEG) [2]. Během implantace není vyžadována kraniotomie, která zvyšuje rizika operace, což je značnou výhodou oproti snímání SD elektrodami. SEEG je méně invazivní, umožňuje bilaterální snímání, vyšetření hlubokých struktur mozku a má výrazně nižší četnost infekcí, krvácení a dalších komplikací. Naopak neumožňuje snímání z povrchu mozku a má menší pokrytí (snímá menší objem tkáně) [14].

Elektroda je rigidní nebo flexibilní a tvoří ji 8–18 kontaktů ve vzdálenosti 1,5–3,5 mm. Kontakty jsou vyrobeny z platiny, jsou dlouhé 2 mm o průměru 1 mm s celkovou plochou 10 mm^2. Zavádí se 5–15 elektrod (Obr. 2.3a) na předem určené pozice podle výsledků z předchozích vyšetření. [15]

2.2 Metody přímé elektrické stimulace

Přímá elektrická stimulace mozku se mimo mapování elokventních oblastí mozku (podkapitola 2.3) využívá také k hodnocení konektivity mozkové kůry, propagace v povrchu kůry a reakce epileptického ložiska a zdravé tkáně na stimulaci [19]. V současné době neexistují standardizované postupy pro provádění elektrické stimulace. Provedení je závislé na oblasti stimulace, věku, použitých elektrodách, pozici elektrod a samotném pacientovi [20]. Dále jsou popsány různé metody, techniky a postupy, které se ve stimulaci praktikují.



(a) Hloubkové elektrody

(b) Subdurální elektrody

Obr. 2.3: MR snímky zavedených intrakraniálních elektrod (převzato z [16])

Extraoperativní a intraoperativní aplikace

Stimulace může být prováděna extraoperativně a intraoperatinvě. **Extraoperativní** stimulace je prováděna v rámci intrakraniálního EEG. Ke stimulaci jsou využívány implantované iEEG elektrody, jež jsou běžně zavedeny po několik dní, proto lze extraoperativní stimulaci provádět opakovaně a pečlivě analyzovat měření [20]. Tato technika je také méně časově omezená a umožňuje větší kooperaci pacienta, než intraoperativní stimulace [32]. **Intraoperativní** stimulace je technika sloužící k mapování elokventních oblastí a EZ v průběhu resekční operace přímo na operačním sále [20]. Během této stimulace může být pacient v bdělém stavu pro mapování řečových, motorických a senzorických reakcí nebo v celkové anestezii (motorické funkce). Intraoperativní stimulace umožňuje navádění resekce v reálném čase [22] a je více flexibilní ve výběru místa stimulace (oblast je omezena velikostí kraniotomie) [32]. Využívají se subdurální elektrody nebo sondové elektrody [22].

Zapojení elektrod

Stimulační pulzy mohou být aplikovány dvěma módy: monopolárně a bipolárně. Při **bipolární stimulaci** dochází k průchodu proudu mezi dvěma, nejčastěji sousedními, kontakty elektrod: katodou a anodou. V režimu **monopolární stimulace** je stimulován jeden kontakt na elektrodě proti referenčními kontaktu. Hustota lokálního proudu vyvolaná elektrickou stimulací závisí na vzdálenosti stimulovaných elektrod. Bipolární stimulace dokáže ve tkáni vyvolat vyšší lokální hustotu proudu, jelikož vzdálenosti dvou stimulovaných elektrod je nižší [17] (3 až 6 mm v závislosti na typu elektrody [20]). Z toho vychází, že pro navození stejné odezvy vyžaduje monopolární stimulace vyšší proud než stimulace bipolární [20]. Stejný závěr vychází i z mapování funkčních oblastí, při bipolární stimulaci je vyžadována nižší intenzita proudu pro vyvolání motorických a řečových reakcí než při stimulaci monopolární [21].

Parametry stimulace

Stimulace může být jednopulzová, párová nebo ve formě opakujících se pulzů — stimulační sekvence. Stimulační pulz má tvar čtvercové vlny o délce asi 300 μs se střídavou fází. Dvoufázové pulzy minimalizují polarizační efekt a jsou používány častěji než jednofázové, které mohou způsobit větší

Tab. 2.1: Tabulka využívaných stimulačních parametrů [19]

Parametry	Frekvence (Hz)	Trvání impulzu (ms)	Intenzita impulzu (mA)	Délka stimulační sekvence (s)
HF stimulace	50	0,5–1	0,5–8	3–8
LF stimulace	1	0,5–3	0,5–8	15–60

poškození tkáně. V případě použití sekvence stimulů jsou od sebe pulzy vzdáleny 20 ms, což odpovídá 50 pulzům za sekundu (50 Hz). Pulzy se opakují po dobu 2–5 s [20]. Intenzita stimulačního proudu se pohybuje mezi 0,5–8 mA, přičemž počáteční intenzita stimulačního proudu je 0,5–2 mA a postupně se zvyšuje s krokem 0,5–1 mA, dokud nedojde k požadované funkční odpovědi, vyvolání elektrické odezvy tkáně nebo záchvatu [17, 23, 25, 26]. Frekvence stimulačních pulzů může být nízká (1–10 Hz, LF stimulace) nebo vysoká (50 nebo 60 Hz, HF stimulace) a je závislá na oblasti stimulace a jejím prahu pro generaci následných výbojů. Shrnutí používaných stimulačních parametrů ukazuje tabulka 2.1. Stimulační parametry jsou voleny tak, aby nepřesáhly 30 μC/cm^2, což je mez stanovená jako maximální bezpečná hodnota aplikovaného elektrického náboje [19].

Stimulační parametry SD elektrod a SEEG jsou mírně odlišné. SEEG stimulace využívá obecně širší pulzy (odpovídající údajům v tabulce 2.1) ve srovnání s SD elektrodami (asi 0,3 ms). Naopak intenzita pulzu je u SEEG nižší (1–5 mA) než u SD stimulace (1–10 mA). Díky tomu zůstává hustota proudu u obou metod srovnatelná [32].

2.3 Využití v předoperačním vyšetření

Mapování mozkové kůry pomocí elektrické stimulace se provádí k nalezení řečových, motorických a senzorických oblastí mozku. Může se praktikovat extraoperativně i intraoperativně, v komplikovaných případech jsou prováděny obě metody [14]. Lokalizace pomocí známe anatomie není v případě resekční operace dostatečná. Během mapování je pacient při vědomí s lokální anestezií a je vyžadována jeho kooperace (větší možnosti spolupráce pacienta poskytuje extraoperativní technika stimulace [32]). Lokalizace motorického kortexu může být prováděna i pod celkovou anestezií [22].

V průběhu funkčního mapování jsou pozorovány dva efekty — pozitivní reakce a negativní reakce. Pozitivní reakce je aktivace funkce, jež je charakteristická pro stimulovanou oblast. Jedná se o tonické nebo klonické pohyby a záškuby svalů. Negativní reakce je definována jako neschopnost pokračovat v prováděném úkolu [31]. Implantované elektrody (nebo hůlková elektroda v případě intraoperativní stimulace) jsou postupně stimulovány v monopolárním nebo bipolárním režimu a jsou zaznamenány elektrody, jejichž stimulace vyvolala funkční odezvu. Na obrázku 2.4 je zobrazeno mapování pomocí subdurálních elektrod. Barevně jsou označeny kontakty na elektrodě, jejichž stimulace způsobila funkční odezvu, barevně jsou odlišeny řečové, motorické a senzorické reakce [21].

Navzdory tomu, že nejsou zavedeny žádné standardní postupy je přímá elektrická stimulace považována za nejlepší standart pro funkční mapování. Primární motorická kůra je spolu s předními a zadními řečovými centry nejčastěji zkoumanou oblastí [14].

Reakce tkáně na intrakraniální elektrickou stimulaci

Elektrická stimulace mozkové kůry poskytuje informace o funkčním významu stimulované oblasti a pomáhá definovat SOZ aktivací epileptických výbojů [20].

S největší pravděpodobností elektrická stimulace mění aktivitu neuronů přerušením synaptické integrace a ovlivňuje synchronizaci neuronů, což může vést ke zvýšené excitaci nebo inhibici [27]. Reakce tkáně může být fyziologická excitace, patologická excitace a inhibice. Typ odpovědi je částečně závislý na stimulované oblasti – stimulace v primárním motorickém kortexu vyvolá převážně aktivní odpověď (excitaci), stimulace v řečových oblastech způsobí primárně inhibici. Inhibice, označovaná jako negativní odpověď, je detekovatelná pouze pokud pacient provádí relevantní funkční činnost. Z toho důvodu je v literatuře zaznamenáno více aktivních odpovědí na elektrickou stimulaci než negativních.

Průchod stimulačního proudu mozkovou tkání je možné rozdělit na dvě části. První z nich je vedení proudu tkání a druhou je interakce proudu s buňkami a narušení jejich klidového membránového potenciálu. Výsledkem narušení stacionárního stavu buňky je pozorovaná funkční nebo elektrofyziologická reakce.

Mezi fyziologické odpovědi na stimulaci patří funkční aktivace související se stimulovanou oblastí (podkapitola 2.3). Za patologické projevy se považují epileptiformní výboje na EEG, označované jako Afterdischarges, nebo vyvolání záchvatu s behaviorální reakcí, která je pozorovatelná i na EEG záznamu [17].

Mapování řečových oblastí

Důležitým faktorem při mapování řečových oblastí je výběr vhodných úloh, které bude pacient během stimulace vykonávat. Řečové části mozkové kůry na stimulaci nereagují, pokud není prováděn určitý úkol, jež stimulace přeruší [32]. To znamená, že pokud je zadaný úkol proveden přesně, je oblast označena jako negativní, a tudíž je možné ji odstranit bez obav o ztrátu řeči [33]. Může tak snadno dojít k falešně negativním výsledkům kvůli chybně zvoleným úlohám.

Jednoduché úlohy, jako počítání nebo jmenování abecedy, mají nižší senzitivitu a neodhalí asi 2/3 řečových center. Ve většině případů se proto používají složitější úlohy — pojmenovávání obrázků a mluveného popisu (např. "co nosí na hlavě král"), čtení, porozumění větě, opakování nebo doplňování slov. Tyto úlohy mají vyšší senzitivitu a lze pomocí nich odlišit specifickou funkci různých řečových center.

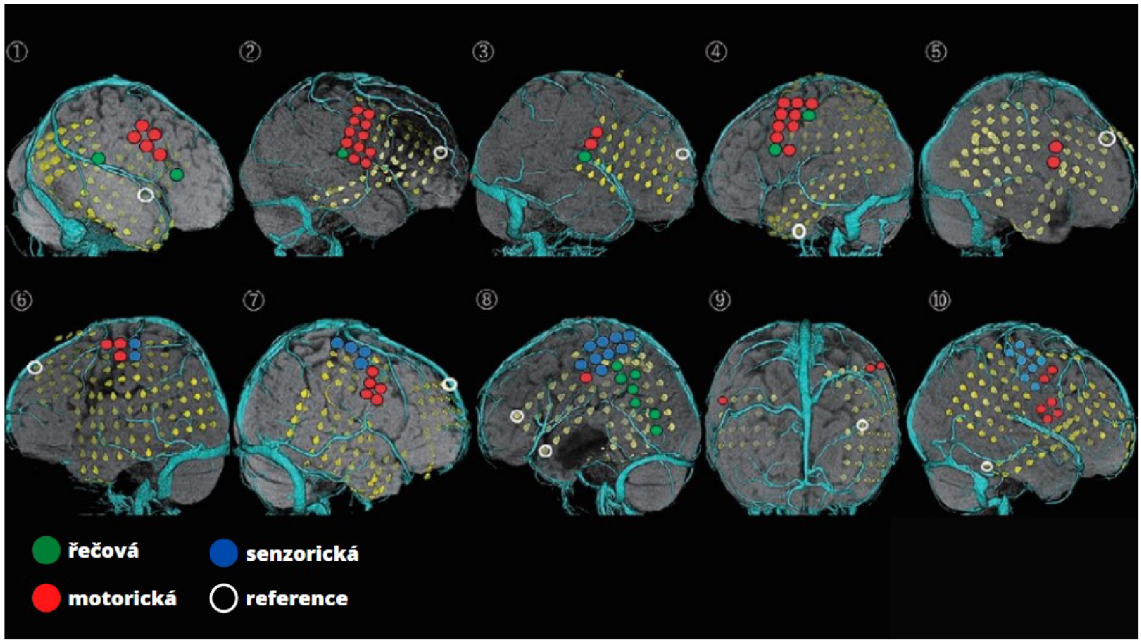
Stejně jako pro parametry stimulačního pulzu není ani pro výběr úloh a postup testování jednotný protokol. Obecně se udává, že by měly být použity různé úlohy související s cílenou mapovanou oblastí. Pojmenovávání vizuálních vjemů a čtení bylo označeno za nejvíce senzitivní úlohy, relevantní pro většinu řečových oblastí [32].

Mapování motorických a senzorických oblastí

Reakce primární motorické kůry na stimulaci je definována jako lokalizovaný pohyb těla na opačné straně, než probíhá stimulace, zatímco je pacient v klidu. Příkladem je jednoduchý pohyb, jako mrknutí, kontrakce tváře, jazyka, ruky nebo nohy. Pohyb ruky může představovat flexe nebo extenze několika prstů. Může dojít k pohybu paže v lokti nebo zápěstí [34]. Odezva motorické kůry na stimulaci může vyvolat i dysartrii, která se projeví poruchou artikulace, vyslovování nebo úplnou zástavou řeči [31]. Negativní reakce motorické kůry se projevují zastavením prováděného pohybu při stimulaci. Odstraněním části kůry s negativními motorickými reakcemi může dojít k postoperační akinezi a deficitům v jemné motorice [17].

Primární senzorické reakce jsou popsány jako smyslové prožitky lokalizované na konkrétní oblast na opačné straně těla, než dochází ke stimulaci. Typickým příkladem je brnění ústního koutku,

pacient tyto prožitky popisuje přítomným lékařům [34]. V případě lokalizace EZ v senzomotorických oblastech se extraoperativní mapování doplňuje intraoperativní stimulací pro přesnější definici hranic resekce [26].



Obr. 2.4: Umístění elektrod a funkčních oblastí, barevné kruhy indikují elektrody, jejichž stimulace způsobila funkční odezvu, bílé kruhy značí referenční elektrodu při monopolární stimulaci (upraveno z [21])

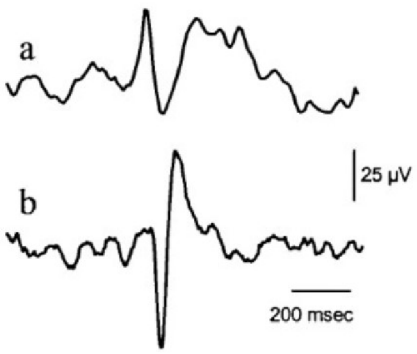
3 Elektrofyziologické biomarkery epileptické aktivity

Biomarker je měřitelná vlastnost normálního nebo patologického biologického procesu nebo reakce na intervenci [37]. Příkladem může být hemoglobin A1c u cukrovky [38]. Patologické elektrofyziologické abnormality vyskytující se v době mezi záchvaty u pacientů s epilepsií jsou nazývány elektrofyziologické biomarkery epilepsie. Mezi tyto biomarkery patří napříkld interiktální spiky, patologické vysokofrekvenční oscilace a změny v konektivitě mozku [39].

Detekce biomarkerů v iEEG záznamech je běžně využívána pro lokalizaci SOZ a resekované oblasti během předoperačního vyšetření. Během resekční operace je gridovými elektrodami z povrchu mozku snímána EEG aktivita a výskyt interiktálních epileptiformních výboju je pro neurochirurga ukazatelem oblasti vhodné k resekci. Biomarkery jsou využívány k hodnocení reakce na podaná antiepileptika [35], k lokalizaci EZ, hodnocení úspěšnosti operace a predikce záchvatů [38].

3.1 Interiktální epileptiformní výboje

Interiktální epileptiformní výboje představují základní elektrofyziologický ukazatel epilepsie. Interiktální výboje neboli spiky jsou morfologicky přesně definované jevy pozorovatelné na EEG záznamu epileptických pacientů rozpoznatelné od normální EEG aktivity [42]. Vyskytují se v období mezi záchvaty a jejich frekvence a amplituda koreluje s pravděpodobností vzniku záchvatu. Vznikají synchronickými výboji skupiny neuronů a šíří se dále mozkovou kůrou. Trvání se pohybuje od jednotek do stovek milisekund. Oblast generující spiky je často větší než SOZ a typicky se tyto oblasti překrývají. Interiktální spiky však mohou vznikat i mimo EZ. Lokalizace oblastí projevujích se interiktálními spiky se využívá v mapování epileptických zón. Výraznější vztah mezi interiktálními spiky a SOZ se projevuje u pacientů s fokální epilepsií, kdy záchvaty vznikají ve specifické oblasti mozku. V těchto případech může lokalizace spiků pomoci s identifikací EZ. Resekce oblastí, ve kterých interiktální spiky vznikají a mají vysokou četnost, vede k lepším pooperačním výsledkům [43].

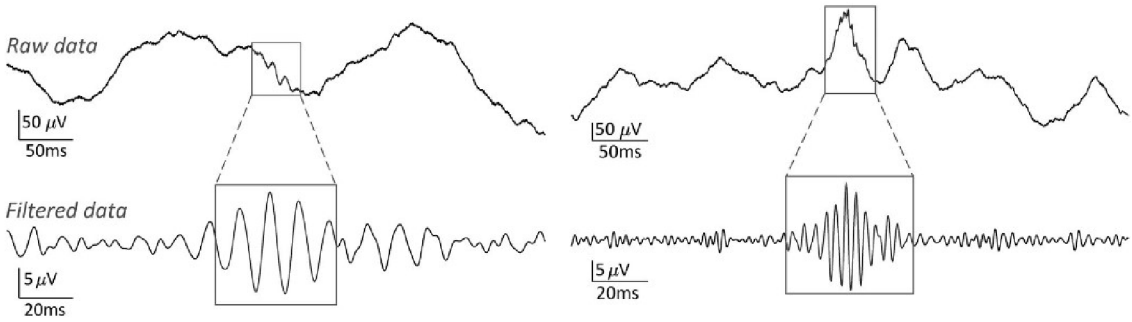


Obr. 3.1: Interiktální spiky snímané skalpovým EEG u fokální strukturální epilepsie (a) a fokální idopatické epilepsie (b) (převzato z [36])

3.2 Vysokofrekvenční oscilace

V roce 1999 Bragin a Engel [44] demonstrovali na širokospektrálním EEG přítomnost krátkých vysokofrekvenčních oscilací (HFOs, High Frequency Oscillations) v pásmu 200–600 Hz, které se objevovaly v epileptické tkáni u pacientů s mesiotemporální epilepsií. Normální hippokampus generuje HFOs v rozmezí 80–200 Hz, které reflektují inhibiční postsynaptické potenciály, ty jsou zapojeny v fyziologických procesech, jako posilování paměti [38].

Patologické HFOs (pHFOs) jsou silně vázané na SOZ a jsou považovány za potenciální biomarker EZ. pHFOs reprezentují sumační akční potenciály ze synchornně aktivovaných neuronů [38]. V posledním desetiletí se výzkum zaměřuje zejména na interiktální HFOs vyšší než 80 Hz. HFOs (fyziologické i patologické) jsou definované jako spontánní jevy na EEG v rozmezí 80–500 Hz, skládající se nejméně ze čtyř sinusových oscilací a jsou jasně rozpoznatelné od normální EEG aktivity. HFOs se dále dělí na *ripples* (Obr. 3.2a) s frekvencí 80–250 Hz a *fast ripples* s frekvencí > 250 Hz (viz Obr. 3.2b) [45]. Doba trvání HFOs závisí na nejnižší frekvenční složce, která HFOs ohraničuje. *Ripple* může trvat několik desítek milisekund, zatímco *fast ripple* několik jednotek milisekund [46].



(a) Ripples (b) Fast ripples

Obr. 3.2: Příklady vysokofrekvenčních oscilací (převzato z [47])

HFOs mohou být detekovány pomocí intrakraniálního i skalpového EEG. Převážně u skalpového EEG mohou časté artefakty a nízká úroveň signálu představovat problém při detekci. HFOs jsou v EEG záznamu detekovány v každém z kanálů a je zaznamenán jejich počet. Mnohé studie prokázaly, že odstranění oblastí s vysokou četností HFOs dosahuje lepších pooperačních výsledků než resekce oblastí s nízkou četností HFOs [47].

Srovnání HFOs a spiků ve schopnosti lokalizovat EZ se věnovala studie [40]. Autoři zjistili, že HFOs nejsou lepším ukazatelem EZ než spiky. Dále objevili potenciál společného výskytu spiků a HFOs. Je nepravděpodobné, že tkáň, jež produkuje vysoké množství pouze jednoho z biomarkerů (HFOs nebo spiky), je epileptogenní. Násobení četností HFOs a spiků detekovaných v EEG zlepšilo predikci EZ v porovnání s biomarkery posuzovanými samostatně. Tento postup však nemusí být vhodný pro všechny pacienty [40].

3.3 Změny v konektivitě mozku

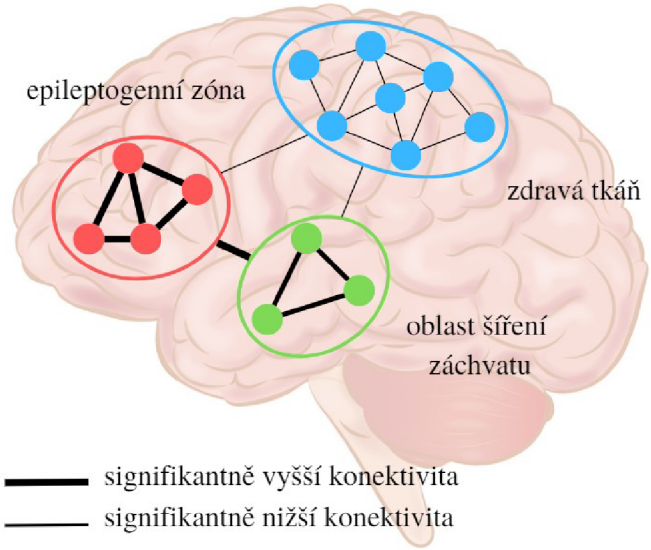
Obecně lze konektivitu mozku rozdělit do tří skupin: strukturální, funkční a efektivní konektivitu. Strukturální konektivita popisuje anatomické propojení mezi jednotlivými oblastmi mozku a je zkoumána pomocí difuzního MRI. Komunikaci mezi dvěma oblastmi mozku ukazuje funkční konektivita měřená pomocí statistických závislostí, která může identifikovat možné onemocnění.

Efektivní konektivita obajaňuje směr toku informací mezi danými oblastmi mozku. Funkční a efektivní konektivitu lze měřit pomocí funkčního MRI, EEG nebo EMG. [48]

Synchronizovaná aktivita lokálních a rozptýlených neuronů je považována za proces zodpovědný za základní funkce mozku, jako vnímání a učení. Neuronová synchronizace může být při neurologických onemocněních pozměněna a může hrát zásadní roli ve vzniku záchvatů u epileptických pacientů [49]. V epileptické tkáni se SOZ projevuje vyšší konektivitou v porovnání s okolními oblastmi mozku a výrazně nižší konektivitou mezi SOZ a okolními oblastmi. U pacientů s fokální epilepsií je oblast vyvolávající záchvaty funkčně izolovaná od okolních oblastí mozku [49]. Studie [51] ukázala, že synchronizace mezi elektrodami spojující SOZ a okolní oblasti je snížená, stejně jako funkční konektivita mezi nimi.

Pro měření funkční konektivity mozku existují různé metody odhalující linearitu a směrovost vazeb v časové nebo frekvenční oblasti. Výpočet ukazatelů je založen buď na amplitudě, nebo na fázi signálů. Mezi metody hodnocení funkční konektivity patří korelace a koherence, fázová synchronizace, teorie informace nebo Grangerova kauzalita. Korelace a koherence vyjadřují lineární závislost dvou signálů. Fázová synchronizace signálů zkoumá, jak jsou propojeny fáze uvažovaných signálů. Čím je synchronizace signálů vyšší, tím je jejich funkční konektivita silnější. Teorie informace pracuje s pravděpodobnostními funkcemi a nejčastěji se počítá vzájemná informace signálu a entropie. Relativní entropie (podkapitola 4.3) charakterizuje nahodilost a neuspořádanost signálů. Měření Grangerovy kauzality se provádí pomocí autoregresních modelů, jež predikují aktuální vzorky signálu pomocí lineární kombinace minulých vzorků. O jedné časové řadě lze říci, že je Grangerovou příčinou druhé řady, pokud zahrnutí minulých hodnot první řady do modelování druhé řady výrazně sníží rozptyl chyby modelování [52].

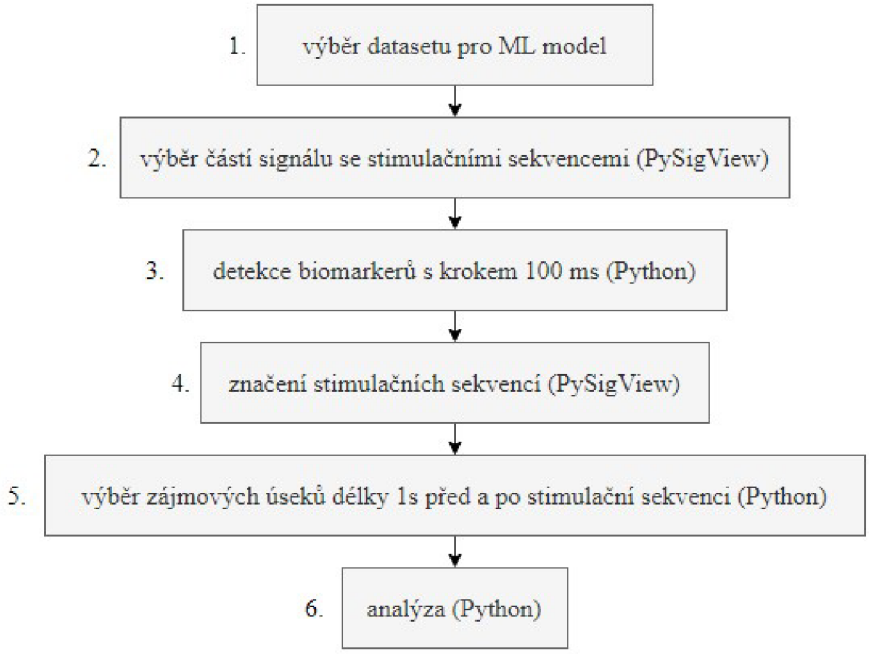
Na obrázku 3.3 je zobrazena funkční konektivita kortikálních oblastí epileptické tkáně. EZ, považovaná za oblast vzniku epileptických záchvatů, se projevuje výrazně vyšší funkční konektivitou (naznačeno silnými čarami na obrázku). Oblast, do níž se záchvat šíří má, vyšší konektivitu s EZ než se zdravou tkání a zároveň tato oblast vykazuje vyšší konektivitu než zdravá tkáň. Bylo zjištěno, že vazby mozkových struktur zásadně souvisí se šířením záchvatu [50]. Z těchto nálezů vyplývá, že SOZ je funkčně odpojena od okolních mozkových oblastí [49].



Obr. 3.3: Přehled změn funkční konektivity epileptické tkáně (upraveno z [13])

4 Zpracování iEEG záznamů

Tato kapitola popisuje měření iEEG záznamů a parametry elektrické stimulace, přípravu datasetu a použité detekční algoritmy. Z iEEG záznamů byly nejprve vybrány informativní úseky, na nichž byla provedena detekce biomarkerů. Pro kompletní analýzu reakce epileptogenní tkáně na elektrickou stimulaci byly z iEEG záznamů vytvořeny dva datasety. V prvním z nich byly z iEEG záznamů vybrány úseky o délce 1 sekunda předcházející a následující každou stimulační sekvenci (diagram na Obr. 4.1). V druhém případě byl vybrán 30 minutový úsek iEEG záznamu mezi stimulačnímu sekvencemi, který byl porovnáván s klidovým iEEG (podkapitola 4.2). Celkem bylo vybráno 16 pacientů. V rámci předzpracování byli vyřazeni 4 pacienti, u kterých nebyly nalezeny žádné stimulační sekvence nebo byl záznam vadný.



Obr. 4.1: Blokový diagram předzpracování iEEG záznamů pro analýzu segmentů obklopující stimulační sekvence

4.1 Měření dat

Vybraní pacienti podstoupili iEEG snímání ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně (FNUSA). Implantace elektrod proběhla v rámci předoperačního vyšetření, jelikož nebylo dosaženo požadované přesnosti lokalizace SOZ pomocí neinvazivních metod.

Ve FNUSA byly pacientům implantovány standardní platinové multikontaktní semiflexibilní hloubkové elektrody s 5, 10 a 15 kontakty. Plocha jednoho kontaktu zaujímala 5,02 mm^2 a vzdálenost mezi kontakty byla 1,5 mm. Všechna iEEG měření byla provedena se společnou referencí — průměrným signálem ze všech kontaktů. S vzorkovací frekvencí 25 kHz byly snímány všechny iEEG kanály a pro další zpracování byly podvzorkovány na 5 kHz. Umístění elektrod bylo provedeno srovnáním snímků z MRI před a po implantaci. [56]

Přímá elektrická stimulace byla aplikována přes zavedené elektrody. Výběr kontaktů pro stimulaci byl založen na výsledcích z předoperačního vyšetření a standardně se provádí v místech pravděpodobné lokalizace SOZ. Parametry použitých stimulačních sekvencí jsou uvedeny v tabulce 4.1. Ve většině případů byla zvoleným kontaktem na elektrodě nejprve aplikována LF stimulační sekvence a následovaly 1 až 3 HF stimulační sekvence s postupně se zvyšující intenzitou.

Tab. 4.1: Tabulka parametrů stimulačních sekvencí

Parametry	Frekvence (Hz)	Trvání impulzu (ms)	Intenzita impulzu (mA)	Délka stimulační sekvence (s)
HF stimulace	50	0,5	3	5
LF stimulace	1 nebo 5	1	1–3	15 nebo 30

Bipolární montáž

Data z intrakraniálních elektrod jsou zatížena artefakty a snímají i potenciály částí mozku vzdálených od elektrody. Cílem snímání jsou však elektrické projevy v jejím blízkém okolí. Pro potlačení rušivých elementů se využívá referenčního signálu z referenční elektrody a je měřen rozdíl potenciálů mezi elektrodami. Během snímání byla u všech pacientů byla provedena bipolární montáž kanálů. Tato metoda využívá dva sousední kanály namísto referenční elektrody a výsledným signálem je rozdíl mezi dvěma kontakty.

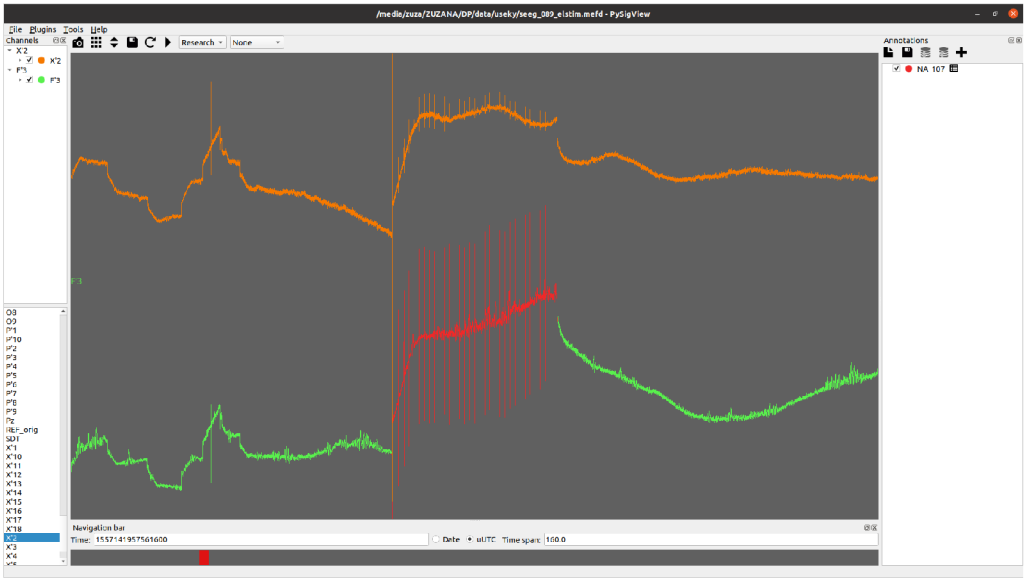
4.2 Příprava datasetu

Získaná data obsahují kompletní iEEG záznamy spolu s poznámkami vytvořenými během snímání. iEEG záznamy byly zobrazeny a předzpracovány v softwaru PySigView (Obr. 4.2), jež využívá knihovny programovacího jazyka Python pro zobrazení souborů formátu .mef (Multiscale Electrophysiology File) obsahujících velké množství dat z elektrofyziologických měření. Během snímání iEEG ve FNUSA byly uloženy časové značky, které značí aplikaci stimulační sekvence (opakující se pulzy na obrázku 4.2). V průběhu každého iEEG záznamu byly stimulační sekvence aplikovány v jednom nebo dvou časových oknech, z nichž každé trvalo průměrně 2 hodiny. Jelikož se práce zaměřuje na iEEG s elektrickými stimulacemi, jsou části signálu bez stimulačních sekvencí pro tuto práci bezvýznamné a byly před dalším zpracováním odstraněny (bod č. 2 v diagramu 4.1).

Výběr úseků iEEG obklopujících stimulační sekvenci

Zájmové části iEEG záznamu byly v tomto případě segmenty těsně předcházející a následující aplikované stimulační sekvence[1]. Za vhodný časový interval byla vybrána 1 sekunda z důvodu vzdálenosti mezi jednotlivými stimulačními sekvencemi, které mohou být aplikovány jednotky sekund za sebou. Jednotlivé stimulační sekvence byly označeny v softwaru PySigView (bod č. 4 v diagram 4.1), který umožňuje vkládat časové značky do zobrazeného signálu (Obr. 4.3). Značky vytvořené v softwaru PySigView byly použity k selekci zájmových úseků v jazyce Python (bod č. 5 v diagramu 4.1). Výsledný dataset tvoří tvoří 1sekundové úseky signálu vybrané před každou stimulační sekvencí a po ní.

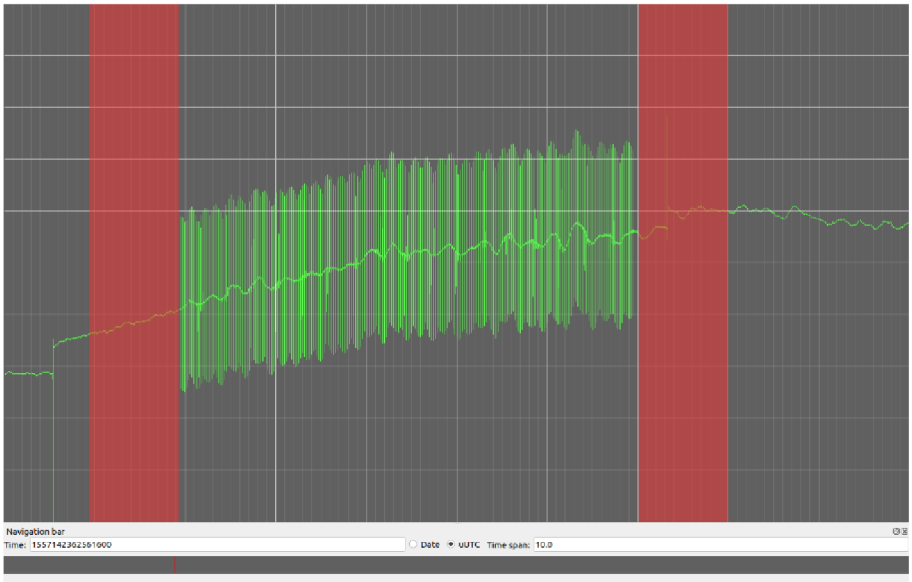
[1] Stimulační sekvencí je myšlena sekvence opakujících se pulzů o určité frekvenci po dobu několika sekund.



Obr. 4.2: Prostředí softwaru PySigView se zobrazeným dvěma iEEG kanály se stimulační sekvencí (červeně)

Klidové iEEG a stimulované iEEG

Druhý dataset byl vytvořen pro srovnání úseku iEEG, ve kterém probíhala elektrická stimulace s klidovými iEEG záznamy (tj. iEEG záznamy bez elektrických stimulací). Vybrané biomarkery byly počítány na 30minutových segmentech klidových iEEG. Aby bylo možné porovnat detekované biomarkery, byl vybrán 30minutový úsek z iEEG záznamu s elektrickými stimulacemi. Nejprve byly ze záznamů odstraněny samotné stimulační sekvence a bylo vybráno 30 minut záznamu před poslední aplikovanou stimulační sekvencí.



Obr. 4.3: iEEG signál (zeleně) zobrazený v softwaru PySigView, červeně jsou označeny úseky o délce 1 sekunda vybrané pro analýzu

4.3 Detekce biomarkerů epilepsie v jazyce Python

Detekce biomarkerů byla provedena pomocí softwaru vytvořeného v jazyce Python. Nasnímaná data byla převedena do struktury BIDS (Brain Imaging Data Structure), která sjednocuje formu ukládání neurozobrazovacích a neurofyziologických dat, čímž předchází nedorozumění a usnadňuje práci výzkumníkům [53]. Software využívá knihovnu EPYCOM, která obsahuje algoritmy pro zpracování iEEG signálu. Z knihovny byly použity funkce na detekci HFO, interiktálních spiků, výpočet výkonu ve frekvenčních pásmech, výpočet relativní entropie a lineární korelace. Detekce byla provedena na segmentech o délce 100 ms, což umožní zachycení rychlých oscilací ve frekvenčních pásmech gamma, ripple a fast rippple a zároveň poskytuje dostatek dat pro výpočet výkonu signálu. V následujících podkapitolách jsou popsány algoritmy, na jejichž základě aplikované detektory pracují.

Detekce HFOs

Algoritmus detekce HFOs je založený na výpočtu Hilbertovy transformace. Byl navržený pro zjištění odlišností ve výskytu fyziologických a patologických HFOs. Detektor provede filtraci sérií Butterworthových filtrů (typu pásmová propust) na frekvenčních pásmech, která se logaritmicky zvětšují. Pro filtrovaná data ve všech frekvenčních pásmech je individuálně vypočítáno z-skóre (podle rovnice 4.1) a výsledek je společně zobrazen v časově-frekvenčním spektrogramu. Za signifikantní jsou považovány hodnoty z–skóre nacházející se mimo interval tří směrodatných odchylek. [54]

$$z = \frac{x - \overline{x}}{\sigma} \tag{4.1}$$

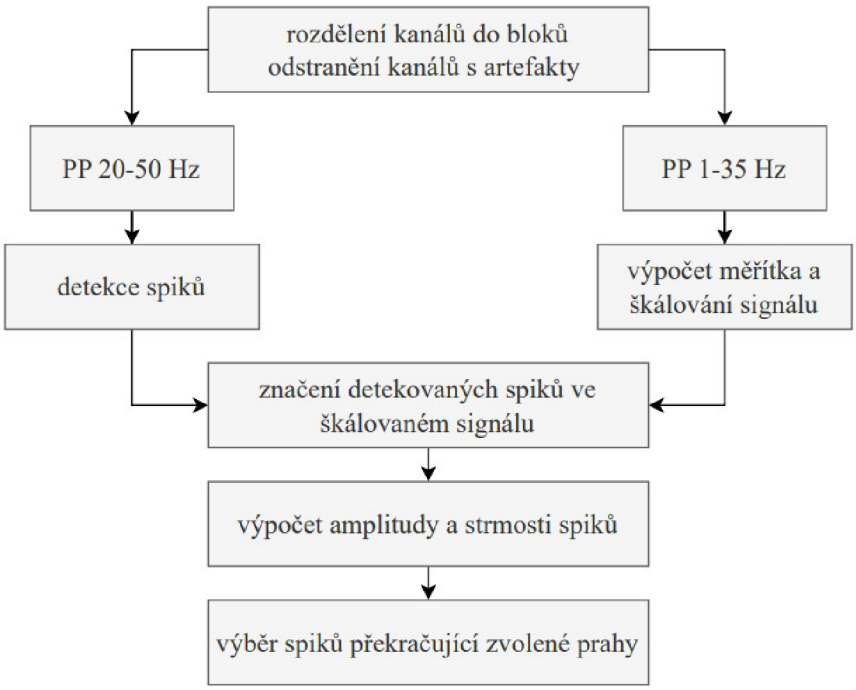
V rovnici 4.1 je x hodnota markeru, $\overline{x}$ průměrná hodnota a σ je směrodatná odchylka.

Detekce interiktálních spiků

Detekce spiků je realizována pomocí algoritmu navrženého D. T. Barkmeierem. Algoritmus pracuje se všemi snímanými kanály na rozdíl od ostatních detektorů, které se zaměřují pouze na analyzovaný kanál. Amplitudy signálů ze všech kanálů jsou uvedeny do jednotného měřítka, což lépe zachovává rozdíly mezi kanály s vysokou a nízkou frekvencí spiků. Blokové schéma algoritmu je zobrazeno na obrázku 4.4.

Algoritmus nejprve rozdělí data do bloků a odstraní kanály s artefakty. Dále jsou EEG kanály filtrovány pásmovou propustí (PP) o frekvenci 20–50 Hz, dané frekvenční rozmezí zvýrazní ostré vlny trvající 20–50 ms. Tento krok využívá základní definici pro interiktální spiky, jež říká, že ostrá vlna tvořící spike musí trvat 20–70 ms. PP 20–50 Hz dokáže zvýraznit spiky oproti pozadí i v případě hrotů, které by byly ztraceny kvůli velké pomalé vlně, která je následuje. Jako potenciální spiky jsou označeny hroty přesahující 4 směrodatné odchylky průměrné amplitudy signálu.

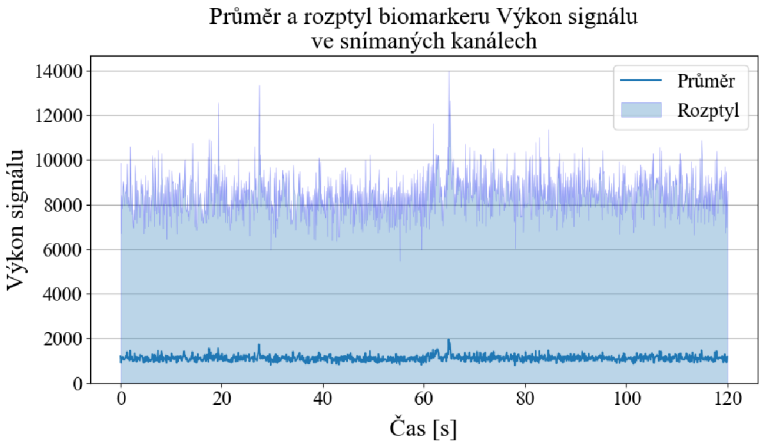
Původní data jsou také filtrována PP s propustným pásmem 1–35 Hz a filtrovaný signál se používá k určení měřítka. Měřítko je určeno tak, aby medián amplitud všech kanálů měl libovolnou statickou hodnotu (70 μV). Tento postup je zvolen, jelikož napodobuje, jak člověk upravuje amplitudu zobrazení při prohlížení záznamu. Měřítko je aplikováno na filtrovaný signál. Pokud ve škálovaném signálu překročí prvotně označené spiky prahové hodnoty, pak jsou označeny jako interiktální spiky. [55]



Obr. 4.4: Blokové schéma detektoru spiků (upraveno z [55])

Výpočet výkonu signálu ve frekvenčních pásmech

Výkon signálu patří mezi jednorozměrný příznak, který je počítaný individuálně pro každý iEEG kanál. Synchronizovaná aktivita neuronových synapsí se projeví zvýšenou amplitudou místního potenciálu, která poskytuje elektrofyziologické informace o zkoumané oblasti. Výkon signálu byl počítán ve frekvenčních pásmech v rozmezí 60–80 Hz (vlny gamma), 80–250 Hz (ripple) a 250–500 Hz (fast ripple) [56]. Výkon signálu je počítán jako kvadrát amplitudy signálu, tedy kvadrát snímaného napětí. Na obrázku 4.5 je zobrazena průměrná hodnota výkonu signálu v iEEG kanálech pacienta 57.



Obr. 4.5: Průměr a rozptyl výkonu signálu v kanálech iEEG záznamu pacienta 57

Výpočet konektivity

Funkční konektivita byla měřena výpočtem relativní entropie (Kullbackova–Leiblerova divergence) a lineární korelace signálů. Tyto příznaky jsou dvourozměrné a počítají se mezi dvěma iEEG signály ze dvou sousedních iEEG kanálů na hloubkové elektrodě. [56]

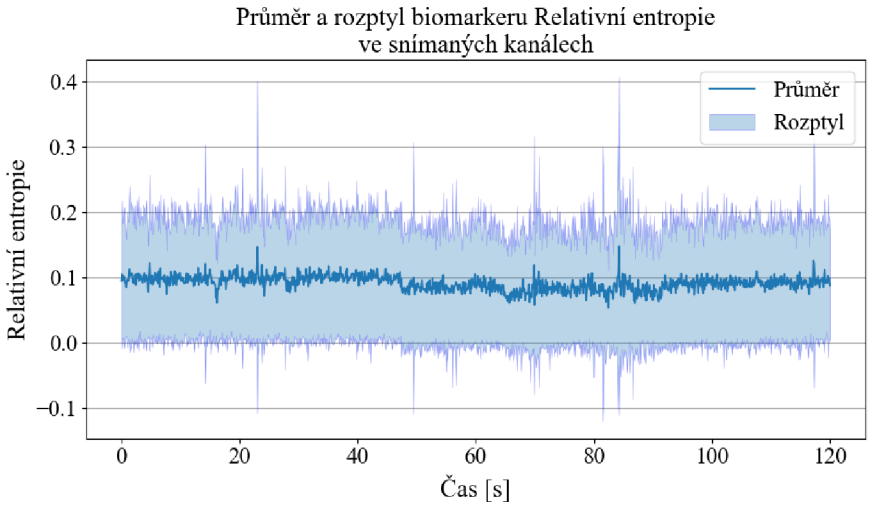
Relativní entropie

Relativní entropie (REN) nebo Kullback–Leiblerova divergence se využívá k měření odlišností dvou signálů. Pro výpočet relativní entropie dvou signálů jsou nejprve vypočítány jejich pravděpodobnostní funkce a z nich je vypočítána relativní entropie podle vzorce 4.2. Hodnota REN se pohybuje mezi 0 a ∞, nulová hodnota vyjadřuje shodu statistických rozdělení dvou signálů. REN > 0 značí, že signály nesou rozdílnou informaci. Výpočet je proveden mezi dvěma sousedními iEEG kanály podle rovnice 4.2. Kanály jsou v rovnici 4.2 označeny symboly X a Y a jejich pravděpodobnostní funkce potom $p(X)$ a $p(Y)$.

$$REN = \sum_{i=1}^{n} p(Xi) \log \left(\frac{p(Xi)}{p(Yi)} \right) \tag{4.2}$$

$$REN(X, Y) \neq REN(Y, X) \tag{4.3}$$

Rovnice 4.3 říká, že při obrácení pořadí kanálu není výsledek stejný, proto je REN počítána v obou směrech a vybrán je maximální výsledek bez ohledu na směr výpočtu [56]. Na obrázku 4.6 jsou zobrazeny průměrné hodnoty relativní entropie z iEEG kanálů pacienta 57.



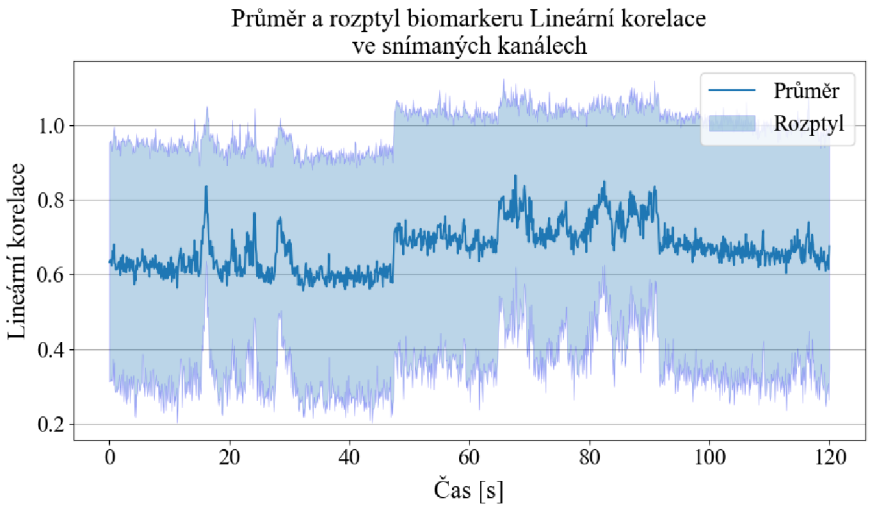
Obr. 4.6: Průměr a rozptyl relativní entropie v kanálech iEEG záznamu pacienta 57

Lineární korelace

Lineární korelace odráží lineární podobnosti dvou signálů a nabývá hodnot na intervalu <-1 , 1>. Lineární korelace je počítána pomocí Pearsonova korelačního koeficientu (rovnice 4.4), kde X a Y jsou hodnocené signály, cov je kovariance a σ je směrodatná odchylka.

$$\rho_{X,Y} = \frac{cov(X, Y)}{\sigma_X \sigma_Y} \tag{4.4}$$

Výsledná číselná hodnota reprezentuje míru podobnosti mezi dvěma signály. Výsledek $\rho_{X,Y} = 1$ vyjadřuje naprostou shodu mezi signály, $\rho_{X,Y} = 0$ označuje různé signály a $\rho_{X,Y} = -1$ ukazuje opačné signály [56]. Obrázek 4.7 zachycuje průměrné hodnoty lineární entropie v kanálech iEEG záznamu pacienta 57.



Obr. 4.7: Průměr a rozptyl lineární korelace v kanálech iEEG záznamu pacienta 57

5 Analýza reakce epileptogenní tkáně na elektrickou stimulaci

Detekované biomarkery byly analyzovány z hlediska významnosti pro klasifikaci SOZ kanálů po elektrické stimulaci. SOZ kanály byly označeny epileptology z FNUSA. Informace o umístění SOZ byla přiřazena ke každému z kanálů, v tabulce 5.1 je uveden počet SOZ a NONSOZ (kanály bez patologických projevů) kanálů pacientů.

Kompletní analýza reakce SOZ na elektrickou stimulaci byla provedena dvěma přístupy. Prvním z nich je srovnání úseků iEEG předcházejících a následujících každou stimulační sekvenci. Tento krok byl dále upraven a bylo posouzeno, zda je reakce SOZ na elektrickou stimulaci závislá na místě aplikace stimulační sekvence. Druhým přístupem bylo srovnání hodnot biomarkerů z klidových iEEG záznamů a z iEEG s elektrickými stimulacemi.

Tab. 5.1: Tabulka četností SOZ a NONSOZ kanálů jednotlivých pacientů

Číslo pacienta	57	60	61	62	64	67	68	71	82	85	89
SOZ kanály	7	2	25	10	4	6	3	9	28	25	9
NONSOZ kanály	89	138	110	45	23	117	137	146	46	135	127

Precision–Recall křivka

Kvůli značně nižšímu počtu SOZ kanálů oproti NONSOZ kanálům je dataset výrazně nevyvážený. Z toho důvodu byla k vyhodnocení výsledků použita Precision–Recall křivka (PR křivka), která není zkreslená nevyvážeností datasetu. Výpočet PR křivky vynechává kategorii TN (True Negative, správně negativní), jež v případě velkého počtu dat v negativní skupině zkresluje výsledky (rovnice 5.1). Křivka vykresluje senzitivitu (Recall) oproti pozitivní prediktivní hodnotě (PPV, neboli Precision) a může být vyhodnocena výpočtem plochy pod křivkou (AUPRC, Area Under the Precision–Recall Curve). Aby bylo možné porovnávat AUPRC mezi jednotlivými pacienty a biomarkery, byla vypočítaná hodnota upravena odečtením AUPRC odpovídající náhodnému odhadu. AUPRC náhodného odhadu se vypočte podílem počtu vzorků pozitivní třídy (SOZ kontakty) a všech vzorků (všechny kontakty). Výsledná křivka zobrazuje vztah mezi SOZ kanály a daným biomarkerem. [59]

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP} \tag{5.1}$$

Wilcoxonův test

Wilcoxonův test je jednovýběrový neparametrický test, který je testem mediánu sledované veličiny. Testy byly počítány funkcemi z balíčku STATANNOT [57] pro jazyk Python, který obsahuje algoritmy pro výpočet statistických testů a umožní jejich vykreslení do existujícího krabicového grafu. Výsledek testu je vykreslen nad boxy, kterým přísluší, a je zobrazen pomocí značky. Legendu s významem značek ukazuje tabulka 5.2. Hladina významnosti α byla zvolena $\alpha = 0{,}05$.

Bonferroniho korekce

Násobné testování hypotéz zvyšuje pravděpodobnost získání falešně pozitivních výsledků. Z tohoto důvodu se provádí korekční procedury, které do testového kritéria zahrnují počet provedených testů.

Balíček STATANNOT využívá při výpočtu p–hodnoty Bonferroniho korekci (rovnice 5.2), která upraví hladinu významnosti α.

$$\alpha^* = \frac{\alpha}{m} \tag{5.2}$$

Kde α^* je upravená hladina významnosti a m je počet provedených testů [**?**].

Tab. 5.2: Legenda k výsledku statistického testu v krabicových grafech

Značka	Význam
ns	0,05 < p <= 1
*	0,01 < p < = 0,05
**	0,001 < p < = 0,01
***	0,0001 < p < = 0,001
****	p <= 0,0001

5.1 Klidové iEEG a iEEG během elektrické stimulace

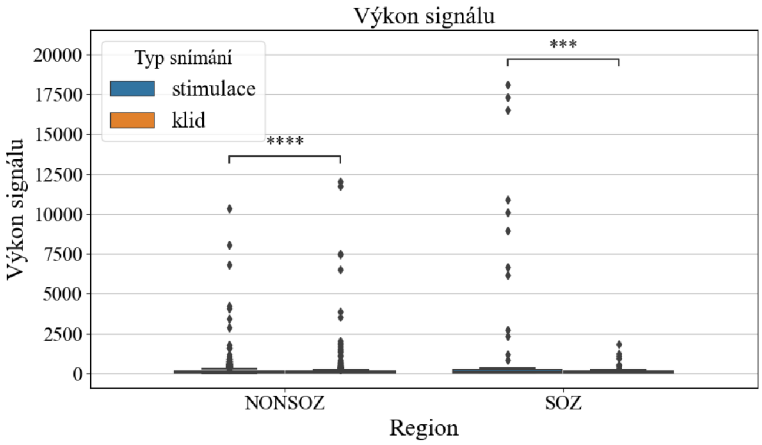
První provedenou analýzou bylo srovnání klidového iEEG a iEEG s elektrickými stimulacemi. Pro tento účel byly vybrány úseky o délce 30 minut a ty byly mezi sebou porovnávány. Pro posouzení statistického rozdílu mezi analyzovanými úseky byly použity Precision–Recall křivky a Wilcoxonův test, jehož výsledek byl zobrazen v krabicovém grafu. Krabicové grafy analyzovaných biomarkerů jsou na obrázcích 5.1, 5.2 a 5.3.

Wilcoxonův test pro výkon signálu ukazuje statisticky významný rozdíl mezi hodnotami v klidovém iEEG a iEEG během elektrické stimulace v NONSOZ i SOZ kanálech, zjištěná testová statistika je v případě NONSOZ kanálů p <= 0,0001 a SOZ kanálů 0,0001 < p < = 0,001. Výsledky statistického testu pro lineární korelaci jsou u obou skupin shodné s testovou statistikou p <= 0,0001. I přes signifikantní rozdíl mezi skupinami klidového a stimulovaného iEEG není tento rozdíl pozorovatelný mezi SOZ a NONSOZ kanály. Lze konstatovat, že lineární korelace není vhodným biomarkerem pro klasifikaci SOZ po elektrické stimulaci, při porovnávání s klidovým iEEG. Testování biomarkeru relativní entropie Wilcoxonovým testem prokázalo signifikantní rozdíly v obou kategoriích. Podobně jako v předchozích případech je testová statistika pro NONSOZ kanály p <= 0,0001. Pro SOZ kanály je 0,001 < p < = 0,01. Změna relativní entropie je mezi SOZ a NONSOZ kanály nejvyšší v reakci na elektrickou stimulaci z posuzovaných biomarkerů.

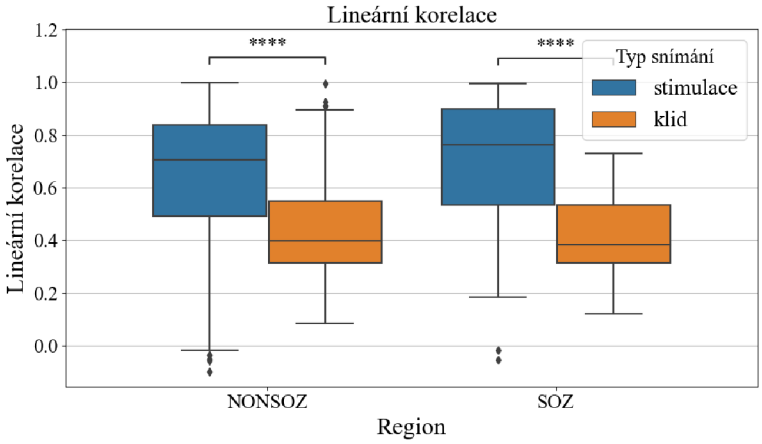
Precision–Recall křivky byly vypočítány zvlášť pro klidové iEEG a iEEG během elektrické stimulace. To umožnilo pozorovat, zda jsou hodnoty biomarkerů v SOZ a NONSOZ odlišné v klidovém iEEG a v iEEG během elektrické stimulace. Výsledné AUPRC jsou shrnuty v tabulce 5.3. Hodnota AUPRC pro výkon signálu v iEEG během elektrické stimulace vzrostla o 0,09, u lineární korelaci o 0,01 a u relativní entropie klesla o 0,04. Tyto výsledky neprokazují výrazný změnu hodnot biomarkerů v SOZ kanálech po elektrické stimulaci.

Tab. 5.3: Tabulka AUPRC hodnot pro klidové iEEG a iEEG během elektrické stimulace

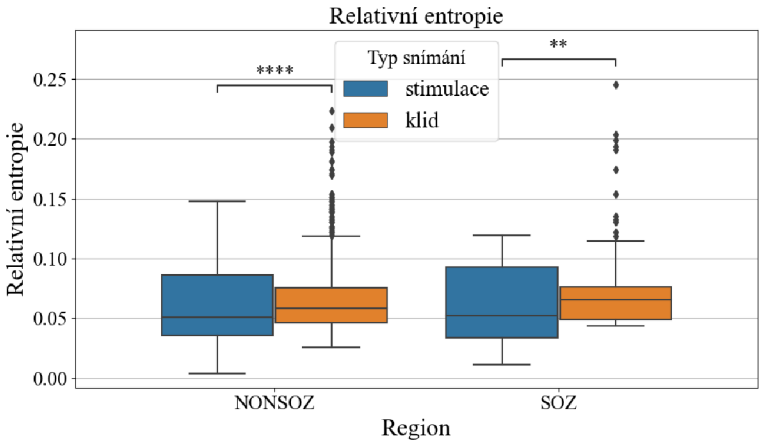
	Výkon signálu	Lineární korelace	Relativní entropie
Klid	0,07	0,05	0,11
Stimulace	0,16	0,06	0,07



Obr. 5.1: Krabicový graf pro hodnoty výkonu signálu všech pacientů



Obr. 5.2: Krabicový graf pro hodnoty lineární korelace všech pacientů



Obr. 5.3: Krabicový graf pro hodnoty relativní entropie všech pacientů

5.2 Srovnání segmentů iEEG obklopující stimulační sekvenci

Druhou metodou k určení reakce biomarkeru na elektrickou stimulaci bylo srovnání zájmových úseků obklopujících jednu stimulační sekvenci. Pro výpočet Precision–Recall křivky byly hodnot biomarkerů ze zájmového úseku před stimulační sekvencí byly odečteny hodnoty ze zájmového úseku po sekvenci a byl spočítán průměr pro každý kanál. Předpokladem je, že rozdíl hodnot u SOZ kanálů bude výrazně odlišný od rozdílu v NONSOZ kanálech. Vyhodnocení bylo provedeno pomocí Precision–Recall křivky a Wilcoxonova testu. Hlavním zdrojem pro hodnocení reakce biomarkeru na elektrickou stimulaci byly zvoleny PR křivky a výpočet AUPRC.

V tabulce 5.4 jsou uvedeny hodnoty AUPRC pro biomarkery výkon signálu, lineární korelace a relativní entropie ve frekvenčních pásech, které jsou označena čísly 1 pro 60–80 Hz, 2 pro 80–250 Hz a 3 pro 250–600 Hz. Hodnoty AUPRC větší než 0,4 jsou označeny zeleně, hodnoty větší než 0,2 světle zeleně, hodnoty větší než 0,1 žlutě a hodnoty větší než 0,05 v oranžově. Hodnoty AUPRC nižší než 0,05 jsou označeny červeně. Záporné hodnoty vznikly úpravou AUPRC, během které byla od AUPRC odečtena hodnota pro náhodný odhad. Legenda k barevným tabulkám: AUPRC > 0,4, AUPRC > 0,2, AUPRC > 0,1, AUPRC > 0,05, AUPRC < 0,05.

Tab. 5.4: Tabulka AUPRC ve frekvenčních pásmech (1 = 60–80 Hz, 2 = 80-250 Hz, 3 = 250–600 Hz)

	Výkon signálu			**Lineární korelace**			**Relativní entropie**		
Pacient	1	2	3	1	2	3	1	2	3
57	0,329	0,287	0,254	0,064	0,077	0,094	0,003	0,175	0,287
60	0,379	0,229	0,113	-0,003	-0,003	0,078	0,298	0,046	-0,003
61	-0,034	-0,004	0,051	-0,0	-0,022	0,094	0,032	0,061	0,06
62	0,724	0,642	0,283	0,153	0,265	0,077	0,413	0,602	0,619
64	0,152	-0,029	-0,03	0,238	0,13	0,24	0,143	-0,037	0,003
67	0,217	0,126	0,131	0,037	-0,009	-0,007	-0,005	0,151	0,264
68	0,013	0,03	0,332	0,067	0,407	0,307	-0,008	0,011	0,004
71	0,006	-0,006	-0,009	0,004	0,014	0,083	0,055	0,106	0,107
82	-0,031	0,041	0,12	0,118	0,113	0,066	-0,047	-0,029	0,038
85	0,306	0,02	-0,043	0,038	0,111	0,066	0,018	-0,017	0,062
89	-0,023	-0,025	-0,027	0,016	0,02	0,039	-0,019	-0,02	-0,016

Výkon signálu

U pacientů 57, 60, 62 a 67 nabývá AUPRC ve všech frekvenčních pásmech hodnot nad 0,1. Ve frekvenčním pásmu 60–80 Hz nad 0,2. Zmíněné výsledky u těchto pacientů indikují kladný vztah mezi elektrickou stimulací a výkonem signálu v SOZ.

Krabicový graf (Obr. 5.5) pro hodnoty výkonu signálu všech pacientů znázorňuje srovnání výkonu signálu před stimulační sekvencí a po stimulační sekvenci zvlášť pro SOZ a NONSOZ kanály. V grafu je zanesen výsledek Wilcoxonova testu počítaného pro všechny pacienty. Wilcoxonův test indikuje statisticky významný rozdíl mezi skupinami označenými v krabicovém grafu jako *pred* (segment iEEG před stimulací) a *po* (segment iEEG po stimulaci) v obou testovaných případech (SOZ a NONSOZ kanály). Zjištěná testová statistika je v v případě NONSOZ kanálů p <= 0,0001

a v případě SOZ kanálů 0,0001 < p < = 0,001. Pro lepší zobrazení krabicového grafu byly odstraněny odlehlé hodnoty, avšak v hodnotách výkonu signálu se objevuje velké množství extrémních hodnot a proto v grafu nejsou zobrazené boxy viditelné.

Lineární korelace

Upravené AUPRC všech pacientů jsou sepsány v tabulce 5.4. Pacienti 57, 62, 64 a 68 dosahují AUPRC vyšší než 0,05 ve všech frekvenčních pásmech. Nejvyšších hodnot AUPRC je dosaženo ve frekvenčním pásmu 250–600 Hz, u 9 z 11 pacientů jsou AUPRC hodnoty vyšší než 0,05.

Výsledky Wilcoxonova testu jsem zobrazeny v krabicovém grafu (Obr. 5.6). Krabicový graf zobrazuje hodnoty lineární korelace pro všechny pacienty. Výsledek statistického testu indikuje statisticky signifikantní rozdíl mezi dvěma výběry a to hodnotami lineární korelace před stimulační sekvencí a hodnotami po stimulační sekvenci. Testová statistika pro SOZ i NONSOZ kanály je p <= 0,0001.

Relativní entropie

Hodnoty AUPRC se výrazně liší ve frekvenčních pásmech u všech pacientů. Velmi vysokých hodnot AUPRC (AUPRC > 0,5) dosahuje pacient 62 ve všech frekvenčních pásmech. U pacientů 57, 61 a 67 přesahuje AUPRC hodnotu 0,05 ve frekvenčních pásmech 80–250 Hz a 250–600 Hz. Naopak pacienti 60, 63 a 64 mají AUPRC > 0,05 pouze ve frekvenčním pásmu 60–80 Hz.

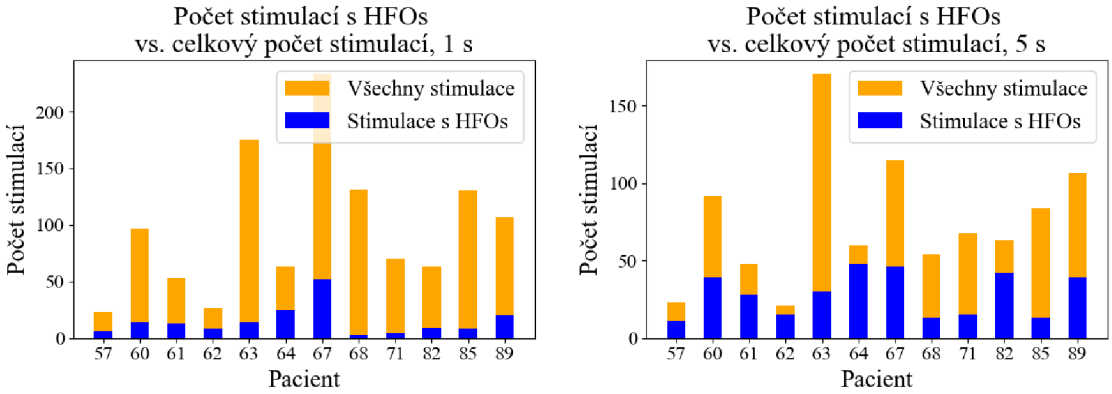
Wilcoxonův test indikuje statisticky významný rozdíl mezi hodnotami relativní entropie před a po stimulační sekvenci v SOZ i NONSOZ kanálech. V NONSOZ kanálech je testová statistika p <= 0,0001. V SOZ kanálech je testová statistika 0,05 < p <= 1, což značí insignifikantní rozdíl. V tomto případě lze usoudit, že mezi SOZ a NONSOZ kanály je významný rozdíl v reakci relativní entropie na elektrickou stimulaci. Krabicový graf (Obr. 5.7) zobrazuje výsledek testové statistiky a hodnoty relativní entropie pro všechny pacienty.

Vysokofrekvenční oscilace

Detektor HFOs označil jen velmi nízký počet HFOs v zájmovém úseku 1 sekundy. HFOs byly detekovány pouze kolem nízkého počtu stimulačních sekvencí, celkový počet stimulačních sekvencí a počet stimulačních sekvencí, kolem nichž byly detekovány HFOs, je zobrazen ve sloupcovém grafu (Obr. 5.4a). Pro srovnání byla detekce provedena na úsecích délky 5 sekund obklopujících stimulační sekvenci a výsledek byl zaznamenán ve sloupcovém grafu (Obr. 5.4b). Zvětšení analyzovaného úseku na 5 sekund nebylo dostačující k nalezení HFOs kolem všech stimulací. Vzhledem k vzdálenosti mezi stimulačními sekvencemi nebylo možné dále zvětšovat délku analyzovaného úseku. Kvůli nízkému počtu HFOs nebylo možné provést statistické testy. Z tohoto důvodu nebyl tento biomarker označen jako vhodný pro algoritmy strojového učení.

Interiktální epileptiformní výboje

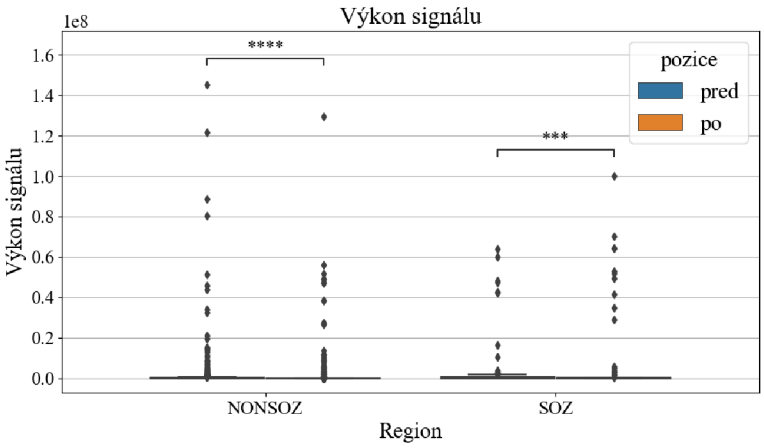
Během detekce interiktálnch spiků byl detekován jen minimální počet výbojů a nebylo možné provést statistickou analýzu. Rozšířením analyzovaného okna na 30 sekund se výsledek nezměnil. Problémem mohou být příliš malé rozstupy mezi stimulacemi, které výskyt tohoto biomarkeru překryjí nebo chyba během detekce.



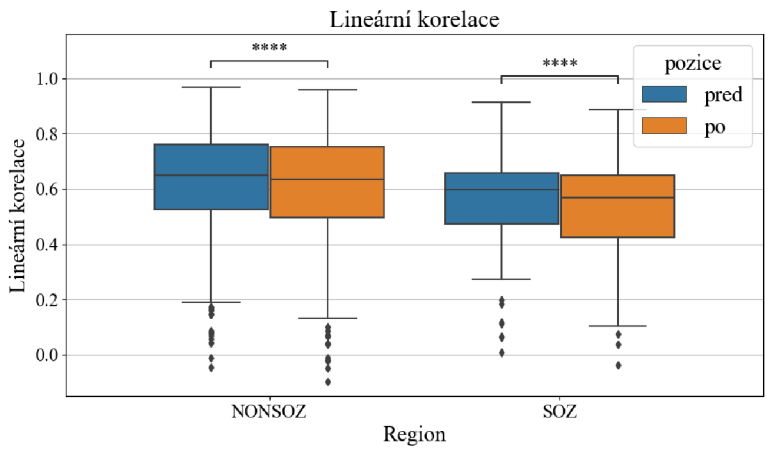
(a) Úsek délky 1 sekunda

(b) Úsek délky 5 sekund

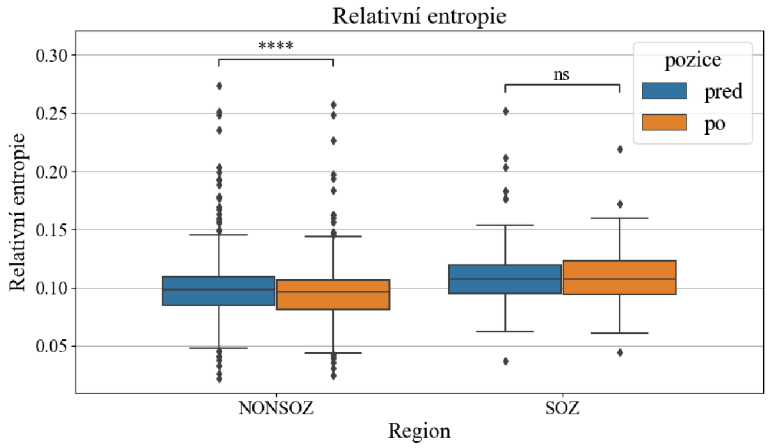
Obr. 5.4: Sloupcové grafy zobrazující počet stimulačních sekvencí aplikovaných každému z pacientů (oranžově) a počet stimulačních sekvencí kolem nichž byly detekovány HFOs (modrě), pro srovnání jsou zobrazeny dva grafy, nalevo byly HFOs detekovány na úsecích délky 1 sekunda obklopující stimulační sekvenci, napravo na úsecích délky 5 sekund



Obr. 5.5: Krabicový graf pro hodnoty výkonu signálu všech pacientů



Obr. 5.6: Krabicový graf pro hodnoty lineární korelace všech pacientů



Obr. 5.7: Krabicový graf pro hodnoty relativní entropie všech pacientů

Vybrané stimulační sekvence

Tato metoda měla ověřit teorii, že reakce SOZ na elektrickou stimulaci je závislá na místě aplikace stimulační sekvence. Stimulační sekvence jsou aplikovány zavedenými intrakraniálními elektrodami. Výběr elektrody, kterou je stimulační sekvence aplikována je volen podle předpokládaného umístění SOZ. Předpokladem je, že reakce SOZ je výraznější, pokud je stimulace aplikována v její blízkosti.

Stimulační sekvence pacientů byly hodnoceny jednotlivě výpočtem Precision–Recall křivek a AUPRC. Precision–Recal křivky byly zobrazeny v jednom grafu a jejich AUPRC hodnoty ve sloupcovém grafu (Obr. 5.8). Každá ze zobrazených Precision–Recall křivek byla vypočítána pro rozdíl segmentů obklopujících jednu stimulační sekvenci. Podle velikosti plochy pod křivkou (ve sloupcovém grafu) lze usoudit, jaký vliv má daná stimulační sekvence na SOZ. Za signifikantní stimulační sekvence byly označeny ty, jejichž hodnota AUPRC byla vyšší než 75% kvantil. Segmenty obklopující tyto stimulační sekvence tvoří nový dataset každého pacienta. Pro vytvořený dataset byly vypočítány Precision–Recall křivky pro všechny pacienty a biomarkery, v tabulce 5.5 jsou shrnuty získané AUPRC hodnoty.

Analýza byla provedena pouze pro biomarkery výkon signálu, lineární korelace a relativní entropie. Vysokofrekvenční oscilace a interiktální výboje byly vyloučeny vzhledem k nedostatečnému počtu detekcí.

Výsledky

Hodnoty AUPRC v tabulce 5.5 dosahují hodnot nižších než 0,05 u pacientů 71, 82 a 89 pro výkon signálu a u pacientů 61 a 71 pro lineární korelaci ve frekvenčním pásmu 80–250 Hz. V tabulce 5.5 pro vybrané stimulace se pouze 10,1 % hodnot nachází pod hranicí 0,05. Naproti tomu v tabulce 5.4 pro všechny stimulace je celkem 47,5 % hodnot AUPRC nižších než 0,05. V případě vybraných stimulací je 6,1 % hodnot AUPRC nižších než 0,1, zatímco při použití všech stimulací je tento podíl 15,2 %. Hodnoty AUPRC vyšší než 0,4 tvoří 39,4 % u vybraných stimulací a 6,1 % u všech stimulací.

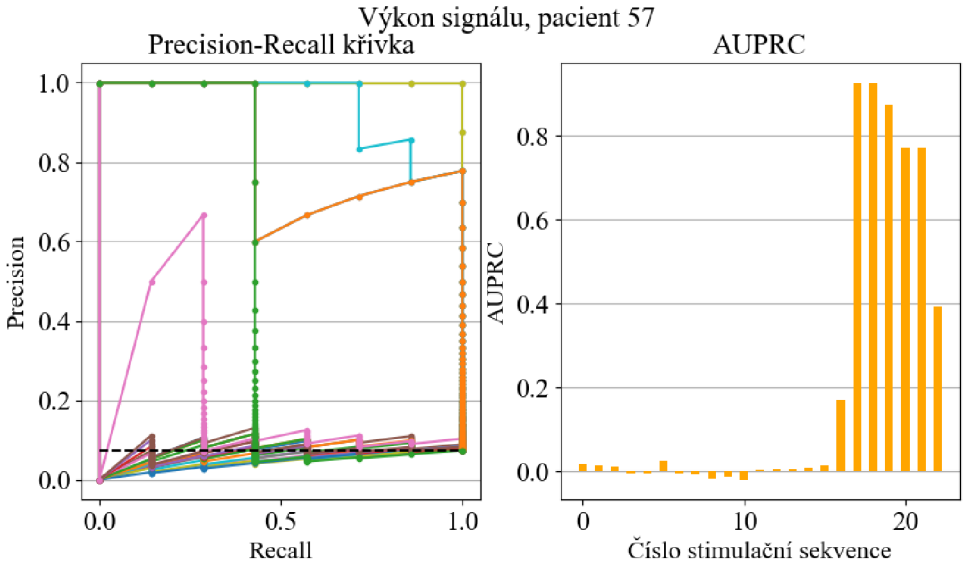
Tab. 5.5: Tabulka AUPRC ve frekvenčních pásmech pro vybrané stimulační sekvence (1 = 60–80 Hz, 2 = 80-250 Hz, 3 = 250–600 Hz)

	Výkon signálu			**Lineární korelace**			**Relativní entropie**		
Pacient	1	2	3	1	2	3	1	2	3
57	0,875	0,86	0,86	0,175	0,343	0,405	0,169	0,411	0,411
60	0,986	0,736	0,352	0,545	0,139	0,736	0,652	0,182	0,072
61	0,157	0,128	0,135	0,097	-0,001	0,112	0,294	0,237	0,311
62	0,809	0,774	0,771	0,307	0,335	0,151	0,278	0,741	0,818
64	0,74	0,815	0,815	0,654	0,726	0,715	0,593	0,686	0,691
67	0,567	0,442	0,39	0,493	0,368	0,27	0,176	0,717	0,851
68	0,209	0,259	0,532	0,704	0,631	0,503	0,103	0,243	0,262
71	0,033	0,027	0,015	0,164	0,04	0,131	0,119	0,154	0,138
82	0,049	0,041	0,139	0,218	0,386	0,394	0,068	0,056	0,092
85	0,543	0,55	0,475	0,208	0,344	0,211	0,054	0,293	0,319
89	0,033	0,017	0,02	0,102	0,196	0,603	0,131	0,166	0,424

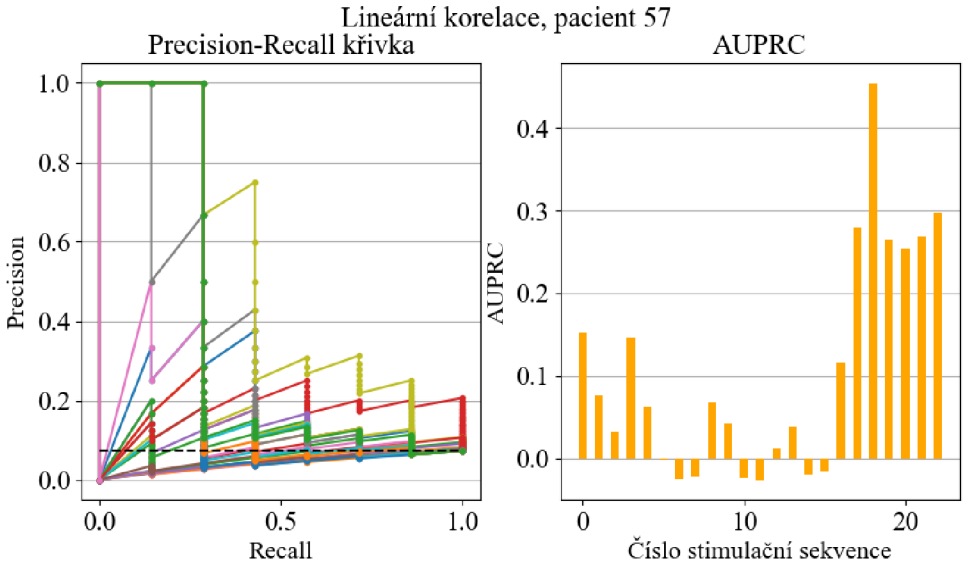
V grafu (Obr. 5.8) jsou vykresleny Precision–Recall křivky vlevo a jejich AUPRC hodnoty ve sloupcovém grafu vpravo pro pacienta 57. Vyšší hodnoty AUPRC pro konkrétní stimulační sekvence naznačují, že v SOZ kanálech byl rozdíl výkonu signálu před a po stimulační sekvenci odlišný od NONSOZ kanálů. V případě pacienta 57 jsou AUPRC hodnoty výrazně vyšší u stimulačních sekvencí 16–22. V grafech 5.9 a 5.10 jsou Precision–Recall křivky pro biomarkery lineární korelace a relativní entropie stejného pacienta. Stejně jako v případě výkonu signálu nabývá vyšších hodnot AUPRC posledních 7 stimulačních sekvencí. Tyto grafy pro dalšího pacienta jsou k nalezení v příloze A.

Byl vypočítán Wilcoxonův test přes všechny pacienty pro jednotlivé biomarkery. Tento test odhalil signifikantní rozdíly u relativní entropie v SOZ a NONSOZ kanálech. Rozdíl mezi hodnotami relativní entropie je v NONSOZ kanálech insignifikantní, zatímco v SOZ kanálech je $p <= 0{,}0001$. Krabicové grafy zobrazující výsledky Wilcoxonova testu jsou k nalezení v příloze A.

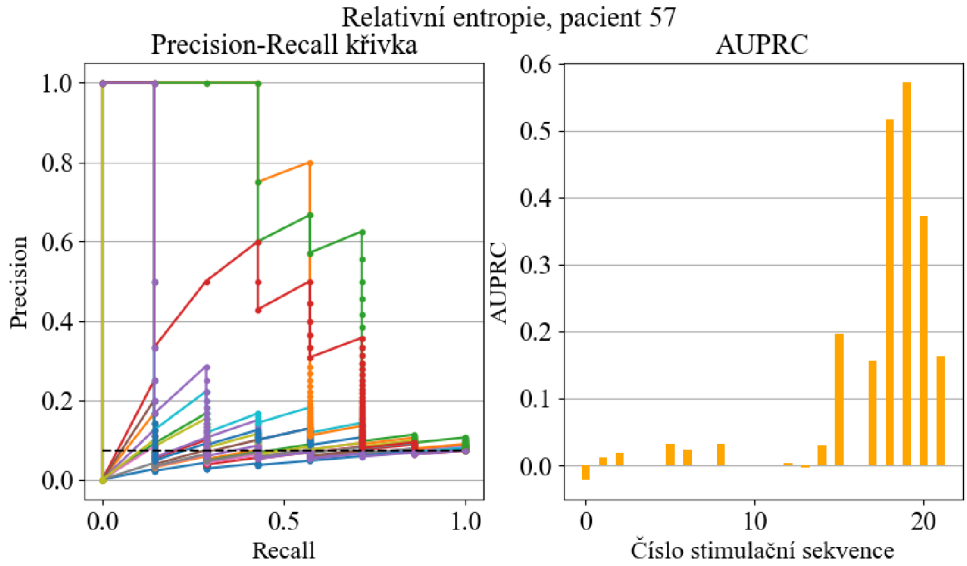
Získané výsledky naznačují, že reakce SOZ na elektrickou stimulaci je ovlivněna místem aplikace stimulační sekvence. Srovnání Precision–Recall křivek všech pacientů při použití datasetu obsahujícího všechny stimulace a datasetu s vybranými stimulacemi ukazují grafy na obrázcích 5.11, 5.12 a 5.13. U všech biomarkerů došlo k zvětšení plochy pod křivkou ve všech frekvenčních pásmech.



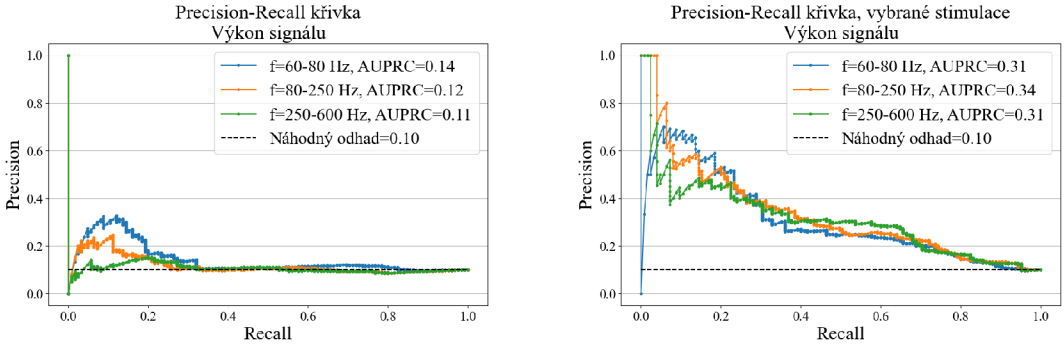
Obr. 5.8: Vlevo graf zobrazující Precision–Recall křivky jednotlivých stimulačních sekvencí a vpravo sloupcový graf s AUPRC hodnotami zobrazených křivek



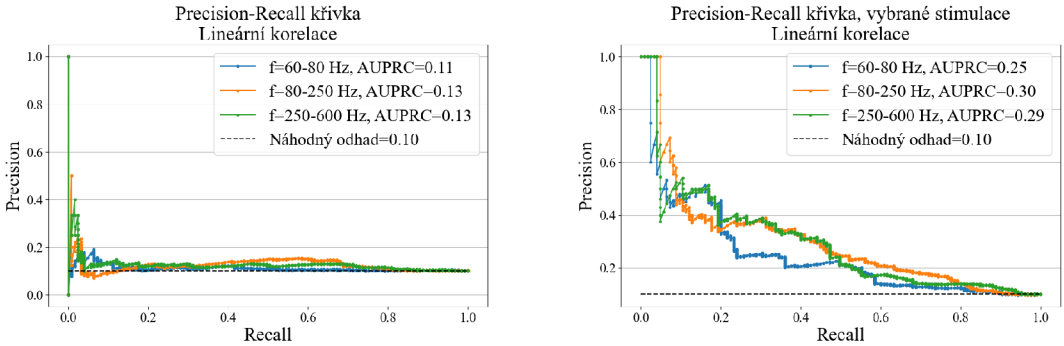
Obr. 5.9: Vlevo graf zobrazující Precision–Recall křivky jednotlivých stimulačních sekvencí a vpravo sloupcový graf s AUPRC hodnotami zobrazených křivek



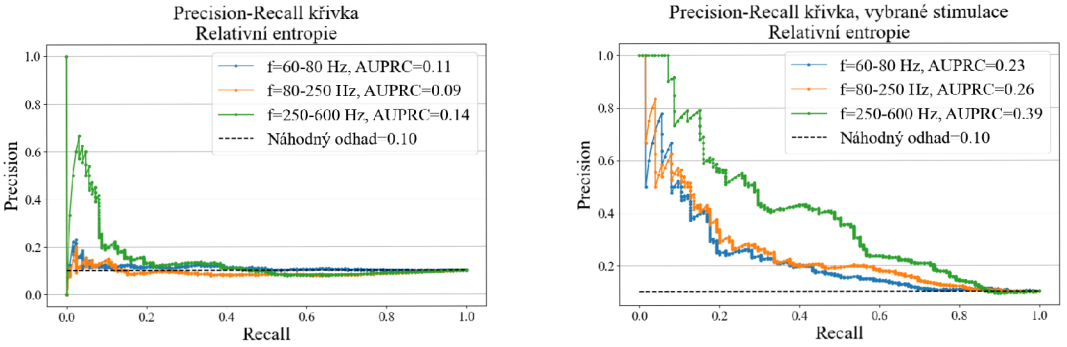
Obr. 5.10: Vlevo graf zobrazující Precision–Recall křivky jednotlivých stimulačních sekvencí a vpravo sloupcový graf s AUPRC hodnotami zobrazených křivek



Obr. 5.11: Precision–Recall křivky pro výkon signálu ve frekvenčních pásmech, vlevo pro všechny stimulace, vpravo pro výběr stimulací



Obr. 5.12: Precision–Recall křivky pro lineární korelaci ve frekvenčních pásmech, vlevo pro všechny stimulace, vpravo pro výběr stimulací



Obr. 5.13: Precision–Recall křivky pro relativní entropii ve frekvenčních pásmech, vlevo pro všechny stimulace, vpravo pro výběr stimulací

6 Strojové učení pro klasifikaci epileptogenní tkáně

Tato kapitola se zaměřuje na vývoj modelu strojového učení (ML, Machine Learning) založeného na analýze iEEG dat. Strojové učení se v současné době ve výzkumu epilepsie využívá zejména pro automatickou detekci a predikci epileptických záchvatů z EEG záznamů [60]. Má potenciální využití při lokalizaci EZ a v diagnóze při atypických nebo překrývajících se EZ [56]. Může se uplatnit v plánování resekčních operací a predikci výsledků operace [60].

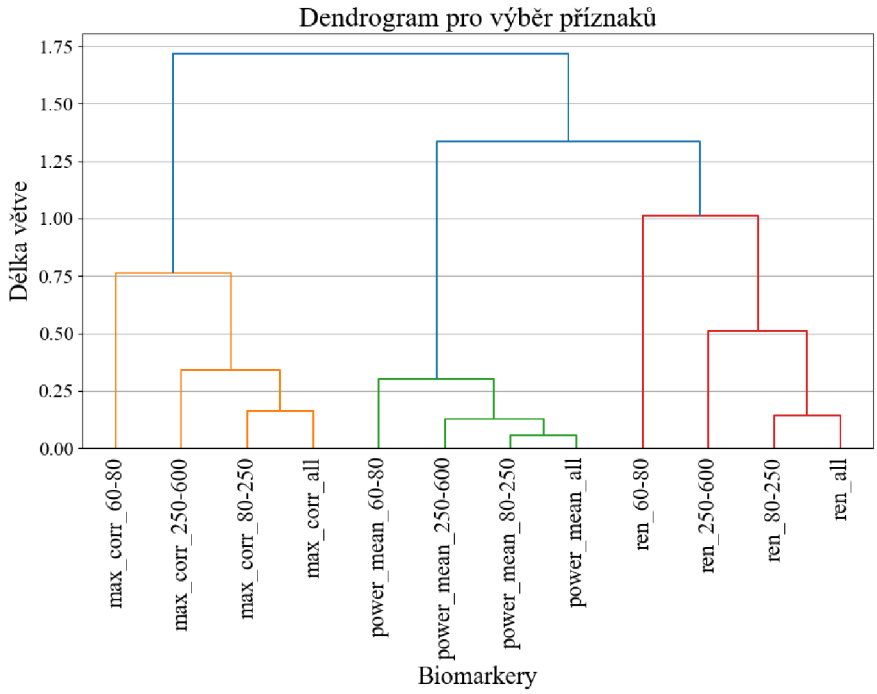
Komplexní analýza segmentů iEEG před stimulací a po ní, stejně tak porovnání klidového iEEG a iEEG během elektrické stimulace neprokázalo významné rozdíly biomarkerů v SOZ a NONSOZ kanálech po elektrické stimulaci. Při podrobnější analýze jednotlivých stimulačních sekvencí a jejich vlivu na změnu biomarkerů v SOZ kanálech po elektrické stimulaci, vykazovala podskupina stimulací pozorovatelné změny v segmentech před a po stimulaci. U každého z pacientů byla provedena selekce významných stimulací a tím bylo dosaženo výrazného zvýšení rozdílu hodnot biomarkerů v SOZ kanálech před a po elektrické stimulaci. Takto vytvořený soubor dat sloužil jako základ pro tvorbu ML modelů. Každý z biomarkerů představuje 4 samostatné příznaky a to hodnoty vypočítané ve frekvenčních pásmech 60–80 Hz, 80–250 Hz a 250–600 Hz a všechna frekvenční pásma dohromady. Příznaky byly normalizovány pomocí z–skóre.

Všechny modely byly trénovány a testovány metodou křížové validace. Byl zvolen přístup Leave–one–patient–out, kdy jeden z pacientů byl použit pro testování a zbylí pro trénování modelu. Celková úspěšnost byla vypočítána jako průměr ze všech iterací.

Výběr příznaků

Výběr příznaků byl proveden v každé iteraci křížové validace pomocí korelační matice a hierarchického shlukování. Pomocí Spearmanova korelačního koeficientu byla vypočítána korelační matice pro vstupní příznaky. Korelační matice byla převedena na matici vzdáleností, která reprezentuje rozdílnost mezi příznaky. Ze vzdálenostní matice byla Wardovou metodou vypočítána asociační matice a bylo realizováno hierarchické shlukování. Výsledný počet shluků, z nichž bylo vybráno po jednom příznaku, byl omezen maximální vzdáleností mezi příznaky v rámci shluku. Vzdálenost je v dendrogramu (Obr. 6.1) reprezentována délkou větve, která spojuje dané shluky (nebo příznaky). Dendrogram na obrázku 6.1 byl vytvořen pro jednu iteraci křížové validace při výběru příznaků pro model logistické regrese. Nejvhodnější příznak z každého shluku byl identifikován výpočtem ANOVA f–skóre. Na základě výsledků ANOVA testu byl z každého ze shluků vybrán příznak s nejnižší p–hodnotou. Výhodou hierarchického shlukování je, že podobné příznaky jsou sloučeny do jednoho shluku a z každého ze shluků je poté vybrán jeden příznak.

Příznaky vybrané během křížové validace se mírně lišily pro jednotlivá opakování. Nejčastěji byly společně vybrány příznaky: výkon signálu ve frekvenčním pásmu 80–250 Hz, relativní entropie ve frekvenčním pásmu 250–600 Hz a lineární korelace přes všechna frekvenční pásma. V Jednom případě byla vybrána relativní entropie přes všechna frekvenční pásma namísto relativní entropie ve frekvenčním pásmu 250–600 Hz a v dalším případě výkon signálu ve frekvenčním pásmu 60–80 Hz namísto frekvenčního pásma 80–250 Hz.



Obr. 6.1: Dendrogram zobrazující vztahy mezi biomarkery během výběru příznaků pro model logistické regrese

Hodnocení úspěšnosti klasifikace

Přesnost byla pro hodnocení zadaného klasifikačního problému upravena tak, aby odrážela značnou nevyváženost datasetu. Z toho důvodu byla počítána upravená přesnost (dále jen přesnost) podle rovnice 6.1. **PPV** vyjadřuje podíl pozitivních výsledků, které jsou skutečně pozitivní (podle rovnice 5.1). **Senzitivita** kvantifikuje schopnost testu identifikovat skutečně pozitivní vzorky. **F1 skóre** je harmonickým průměrem PPV a senzitivity (rovnice 6.3) a je často využíváno v případech nízkého počtu správně pozitivních vzorků.

$$Přesnost = \frac{Senzitivita + Specificita}{2} \tag{6.1}$$

$$Senzitivita = \frac{TP}{TP + FN} \tag{6.2}$$

$$F1 - skóre = \frac{2 * PPV * Senzitivita}{PPV + Senzitivita} \tag{6.3}$$

6.1 Logistická regrese

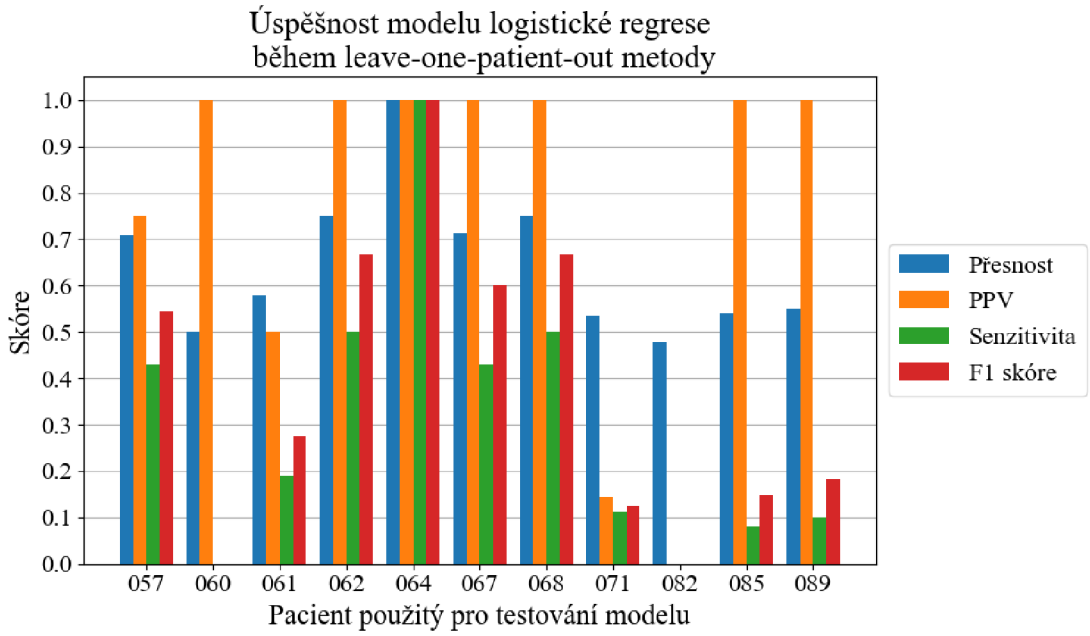
Logistická regrese je statistický model vhodný pro binární klasifikační úlohy, využívající logistickou funkci pro přiřazení tříd ke vstupním datům. Pro trénování modelu byly vybrány vhodné parametry logistické regrese metodou systematického prohledávání (Grid–search). Parametry byly vybrány

pro každou trénovací množinu z křížové validace. Nastaveny byly následující parametry: penalizace, síla penalizace (C) (nižší hodnoty C znamenají vyšší penalizaci), optimalizační algoritmus a maximální počet iterací pro konvergenci. [61]

Tab. 6.1: Tabulka parametrů logistické regrese prohledávaná metodou Grid–search pro nalezení vhodných parametrů.

Parametry	Hodnoty
Penalizace	L1, L2
C	10^{-4} až 10^{4} (v logaritmickém měřítku)
Algoritmus	liblinear
Maximum iterací	100, 1000, 2500, 5000

Graf (Obr. 6.2) zobrazuje úspěšnost klasifikace během křížové validace metodou leave–one–patient–out. Hlavním ukazatelem z vypočtených metrik je senzitivita, jež vyjadřuje schopnost modelu detekovat přítomnost sledovaného stavu. Senzitivita se pohybuje od hodnot 0 (pro testování na pacientech 60, 82 a 89) až po hodnotu 1 pro pacienta 64. V ostatních případech se pohybuje mezi 0,05 a 0,55. Pozitivní prediktivní hodnota (PPV) je vyšší než 50 %, s výjimkou pacientů 71 a 82. Skóre přesnosti se pohybuje mezi 0,45 a 1.



Obr. 6.2: Sloupcový graf zobrazující hodnocení úspěšnosti klasifikace logistickou regresí pro každý běh křížové validace

6.2 Metoda podpůrných vektorů

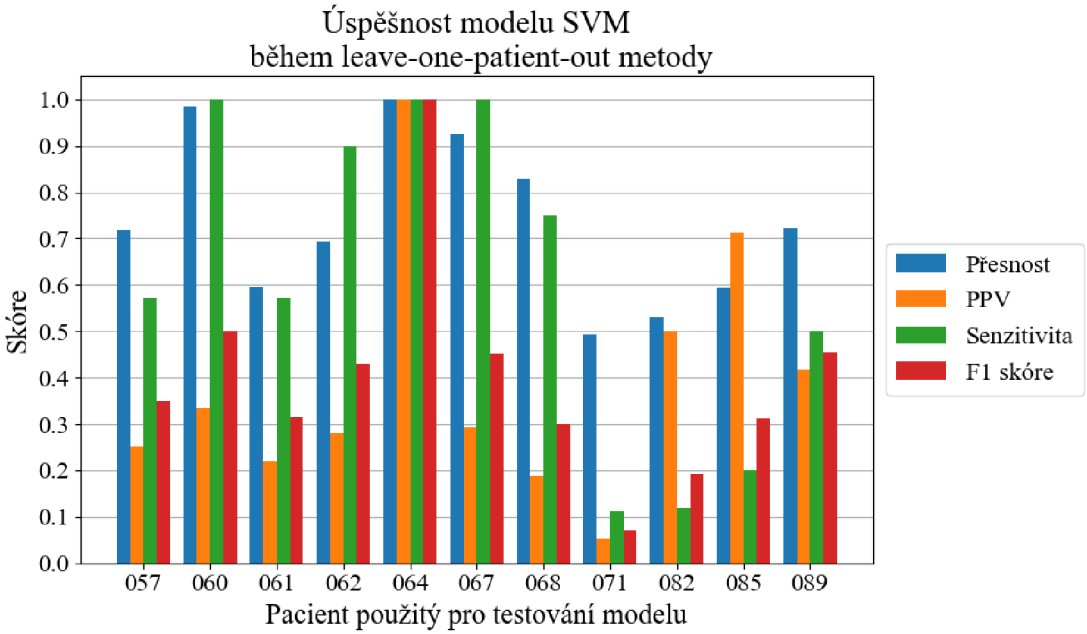
Metoda podpůrných vektorů (SVM, Suppoprt Vector Machines) funguje na principu nalezení optimální hyperroviny oddělující vstupní vzorky ve vícerozměrné rovině příznaků. Cílem je maximalizovat vzdálenost mezi hyperrovinou a vzorky. Tyto vzorky se nazývají podpůrné vektory a hrají

klíčovou roli v určování polohy rozhodovací hranice. Hyperrovina tvoří hranici pro klasifikaci vstupních dat. [60]

Parametry pro SVM byly vybrány náhodným prohledáváním parametrů vypsaných v tabulce 6.2. Parametr **C** určuje kompromis mezi nízkou trénovací chybou a složitostí rozhodovací hranice. Nízká hodnota C umožňuje větší vzdálenost mezi hyperrovinou a nejbližšími body, avšak může vést k chybné klasifikaci, vysoké hodnoty C mohou způsobit přeučení modelu. **Gamma** určuje vliv jednotlivých bodů na rozhodovací hranici. **Kernel** specifikuje kernel funkci použitou pro převedení vstupních dat do vícerozměrného prostoru příznaků. Parametry byly vybírány zvlášť pro každý běh křížové validace, stejně jako vhodné příznaky pomocí korelačních matic a hierarchického shlukování. **Váhy tříd** jsou nastavovány v klasifikačních modelech a jsou užitečné zejména u nevyvážených datasetů, kdy je třídě s nižší četností nastavena vyšší váha.[62]

Tab. 6.2: Tabulka parametrů SVM prohledávaná metodou Random–search pro nalezení vhodných parametrů

Parametry	Hodnoty
C	Exponenciální rozdělení s měřítkem 100
Gamma	Exponenciální rozdělení s měřítkem 0.01
Kernel	rbf, poly, sigmoid
Váhy tříd	balanced, None



Obr. 6.3: Sloupcový graf zobrazující úspěšnost klasifikátoru SVM pro každý běh křížové validace

Graf v obrázku 6.3 znázorňuje výkonnost modelu SVM při křížové validaci na jednotlivých pacientech. Senzitivita modelu se pohybuje mezi 0,1 a 1, přičemž nejlepší výsledky jsou dosaženy u pacienta 64 s 100% senzitivitou ve všech vypočítaných metrikách. Senzitivita přesahuje 50% u 8 z 11 iterací křížové validace. Pro testování na pacientech 60, 64 a 67 je senzitivita 100%, avšak

pozitivní prediktivní hodnota (PPV) u pacientů 60 a 67 se pohybuje kolem 30%. Přesnost modelu se pohybuje mezi 50% a 100%. F1 skóre nabývá hodnot od 0,08 po 1 u pacienta 64.

6.3 Rozhodovací les

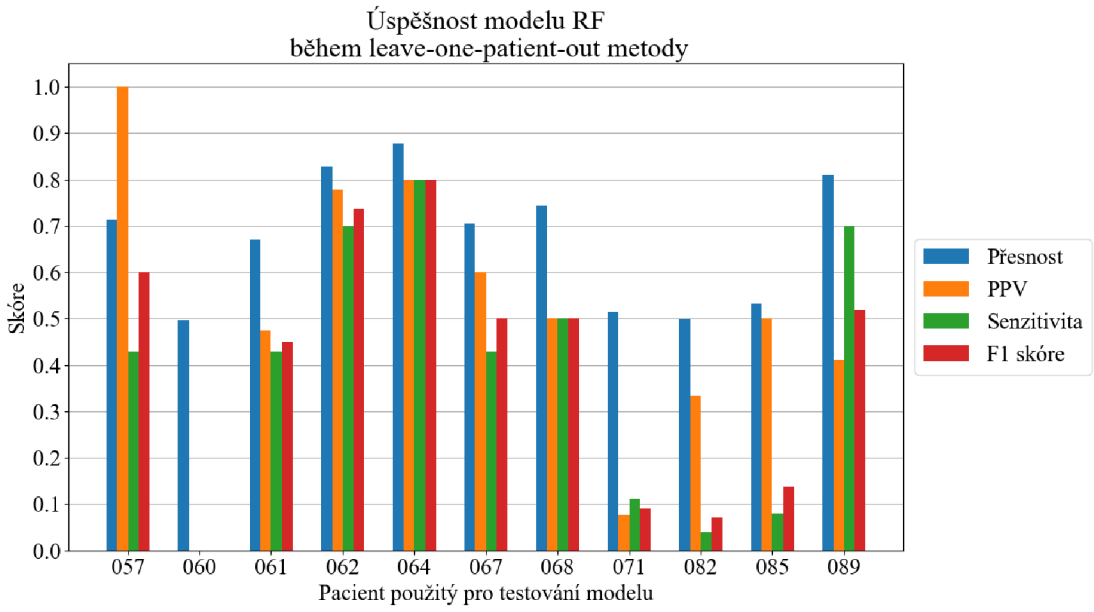
Jedná se o metodu využívanou pro klasifikaci i regresi, která provádí rozhodnutí na základě výstupu z více modelů. Každý z modelů je trénován na náhodně vybrané podmnožině vstupních dat. Rozhodovací les tvoří množství rozhodovacích stromů a výstupem je predikce, která byla mezi stromy zastoupena nejčastěji. Tento výsledek je přesnější a robustnější než predikce získaná z jediného rozhodovacího stromu. [60]

Parametry byly nejprve vybírány náhodným prohledáváním parametrů v tabulce 6.3. Následně bylo prohledáváno okolí vybraných parametru systematickým prohledáváním. **Bootstrap** parametr může nabývat hodnot True a False, jimiž je určeno zda má být proveden bootstrapový výběr během tvorby jednotlivých stromů. Bootstrap metoda představuje rozdělení datového souboru na několik částí, které jsou tvořené náhodným výběrem s opakováním. Tímto způsobem může být malý datový soubor rozdělen na velký počet trénovacích a testovacích výběrů. **Kriteriální funkce** se používá k hodnocení a měření kvality rozdělení uzlů během růstu stromu. **Počet stromů** — vyšší počet stromů může zlepšit úspěšnost klasifikace, ale trénování modelu je výpočetně a časově náročnější. Omezení **maximální hloubky stromu** předchází přeučení modelu tím, že omezí složitost každého stromu. **Minimální počet vzorků k rozdělení uzlu** během růstu stromu určuje kolik vzorků musí být v uzlu obsaženo, aby byl rozdělen. Menší počet vzorků než zvolená hodnota zastaví dělení a uzel se stává terminálním uzlem. Nižší hodnoty umožňují složitější stromy, které však mohou vést k přeučení modelu. **Minimální počet vzorků pro vytvoření listu** je parametr, který zabraňuje vytváření příliš malých terminálních uzlů (listů) s malým počtem vzorků, jež mohou vést k přeučení modelu.

Tab. 6.3: Tabulka parametrů rozhodovacího lesa prohledávaná metodou Random–search pro nalezení vhodných parametrů

Parametry	Hodnoty
Bootstrap	True, False
Kriteriální statistika	Gini index, Entropie
Počet stromů	50, 100, 200, 300, 400
Maximální hloubka stromu	5, 10, 20, 50, None
Minimální počet vzorků pro rozdělení uzlu	2, 5, 10
Minimální počet vzorků pro vytvoření listu	1, 2, 4, 6, 8

Výsledky získané během křížové validace klasifikátoru rozhodovacího lesa jsou prezentovány v sloupcovém grafu (Obr. 6.4). Senzitivita dosahuje hodnot pod 15% ve čtyřech iteracích. U pacientů 62, 64, 68 a 89 překračuje 50%. Pozitivní prediktivní hodnota (PPV) se pohybuje mezi 0% a 100%, se značnou variabilitou mezi iteracemi. Přesnost klasifikace se ve všech iteracích pohybuje v rozmezí 50% a 90%.



Obr. 6.4: Sloupcový graf zobrazující úspěšnost klasifikátoru rozhodovací les pro každý běh křížové validace

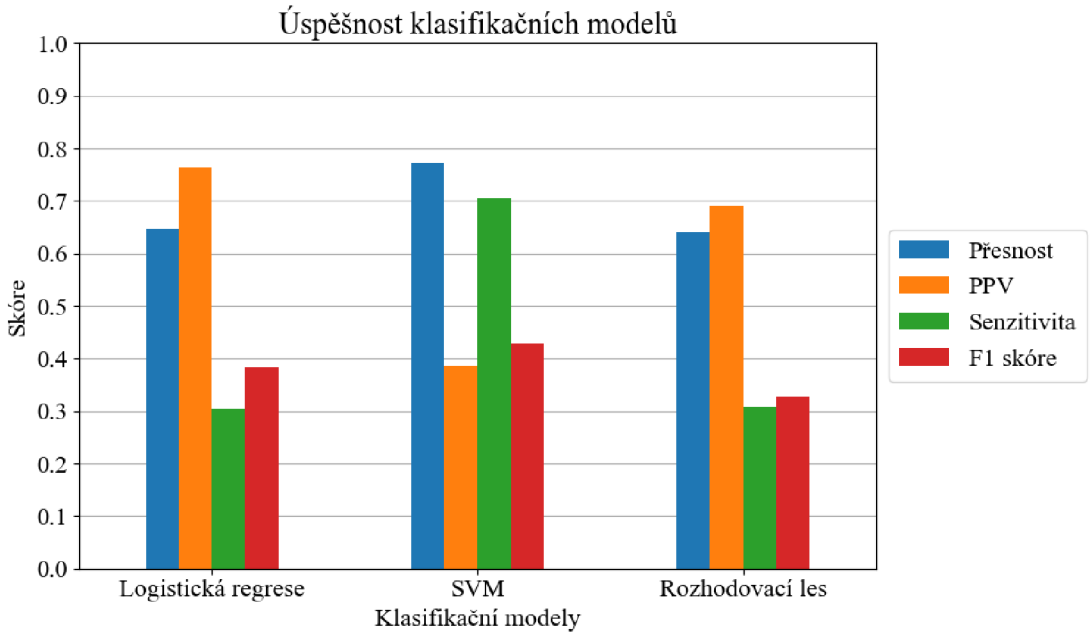
6.4 Výsledky

Graf na obrázku 6.5 a tabulka 6.4 prezentuje výsledky třech implementovaných klasifikačních modelů: logistické regrese, SVM a rozhodovacího lesa. Úspěšnost byla hodnocena výpočtem přesnosti, PPV, senzitivity a F1 skóre. Nejvhodnější metrikou pro posouzení daného problému je zvoleno F1 skóre, jež kombinuje senzitivitu a PPV. Model SVM dosáhl F1 skóre 0,429, a to je nejvyšší skóre ze všech modelů. Senzitivita SVM modelu je 70,5 % a PPV 38,5 %. Model logistické regrese dosáhl F1 skóre 0,383, což je o něco méně než u modelu SVM. PPV nabývá hodnoty 0,763 a senzitivita je 0,304. Nejnižší F1 skóre s hodnotou 0,327 dosahuje model rozhodovacího lesa. Naopak PPV tohoto modelu dosahuje 69 %. Model logistické regrese má nejnižší četnost falešně pozitivních predikcí z implementovaných modelů a je schopný správně identifikovat 76,3 % pozitivních případů.

Model SVM dokázal identifikovat nejvíce pozitivních případů (senzitivita 70,5 %), avšak nízká hodnota PPV značí vyšší počet falešně pozitivních detekcí. Navzdory nedostatečnému celkovému výsledku vykázal model SVM nejvyšší senzitivitu mezi modely (70,5 %), což naznačuje jeho potenciál pro účinné zachycení skutečně pozitivních případů. Tato dosažená hodnota senzitivity naznačuje, že model SVM dokázal správně identifikovat podstatnou část pozitivních případů.

Tab. 6.4: Tabulka s výsledky implementovaných klasifikačních modelů

	Přesnost	PPV	Senzitivita	F1 skóre
Logistická regrese	0.646	0.763	0.304	0.383
SVM	0.771	0.385	0.705	0.429
Rozhodovací les	0.641	0.691	0.309	0.327



Obr. 6.5: Sloupcový graf zobrazující úspěšnost klasifikace třemi implementovanými modely strojového učení

7 Diskuze

V diplomové práci bylo provedeno srovnání elektrofyziologických biomarkerů v klidovém iEEG a během elektrické stimulace, včetně srovnání hodnot biomarkerů před a po stimulaci.

Kompletní analýzou biomarkerů byl prokázán vliv elektrické stimulace na vybrané biomarkery, avšak se značnými individuálními rozdíly. Tento jev mohl být způsoben několika faktory. Implantace intrakraniálních elektrod je striktně řízena klinickými potřebami a počet implantovaných elektrod je určen ošetřujícím lékařem. To vede k rozdílnému počtu elektrod u jednotlivých pacientů a rozdílnému prostorovému vzorkování. U některých pacientů je tak explorován menší objem mozkové tkáně [14]. Kromě toho, vzhledem k náročnosti implantace elektrod, existuje možnost, že hloubkové elektrody nebyly u některých pacientů přesně umístěny v epileptogenní tkáni nebo nebyla implantací pokryta celá epileptogenní tkáň, což mohlo vést ke zhoršeným výsledkům. V neposlední řadě, konkrétní histopatologie, která je původcem epilepsie, může také ovlivnit úspěch operace [63].

Zásadním výsledkem této práce je prokázání zvýšeného lokalizačního potenciálu epileptogenní tkáně pomocí elektrické stimulace pouze v některých oblastech mozku. Tato práce se však nesoustředila na konkrétní oblasti mozku, které byly stimulovány, ani na stimulační parametry jednotlivých stimulačních sekvencí. Studie s implantabilními stimulátory již ukázaly, že frekvence a amplituda mají vliv na epileptogenní tkáň [64]. Další analýza těchto proměnných by mohla významně zlepšit lokalizační potenciál této metody.

V rámci analýzy reakce elektrofyziologických biomarkerů na epileptogenní tkáň byla provedena analýza biomarkerů v časovém okně 1 sekundy předcházející a následující každou stimulační sekvenci. Toto časové okno se ukázalo jako nedostatečné pro analýzu vysokofrekvenčních oscilací (HFO) a interiktálních epileptiformních výbojů (spiků). Pro dosažení lepších výsledků v budoucích studiích by měl být interval mezi jednotlivými stimulačními sekvencemi prodloužen. Tato analýza je také ovlivněna stimulačním artefaktem, jenž brání analýze iEEG signálu během stimulace. Jako možné řešení se nabízí využití moderních stimulačních metod, například stimulace pomocí interference signálů [65]. Tímto způsobem by bylo možné odstranit stimulační artefakt a umožnit přímé měření biomarkerů ihned po stimulaci. Použití této metody by také umožnilo přesnější zacílení stimulace na epileptogenní tkáň. V současnosti se tato metoda experimentálně zavádí ve FNUSA.

Stejně jako u jednotlivých biomarkerů, i metody strojového učení vykazovaly individuální rozdíly ve své úspěšnosti. Vylepšení úspěšnosti těchto metod by bylo možné dosáhnout zahrnutím informace o lokalizaci kontaktů v jednotlivých strukturách mozku a konkrétních stimulačních parametrech. Rozšíření datasetu by tak poskytlo větší trénovací a testovací množinu, což by vedlo k lepší generalizaci modelů a umožnilo uplatnění těchto výsledků při klinické evaluaci epilepsie.

Limitace

Počet pacientů využitých pro analýzu je značně omezený (11 pacientů) a v následujících studiích by měl být rozšířen. Jak již bylo zmíněno výše, v této práci nebyly brány v úvahu konkrétní stimulační parametry jednotlivých stimulací (frekvence/amplituda) ani lokalizace kontaktů použitých pro stimulaci, což mohlo ovlivnit výsledky analýzy.

Závěr

Práce shrnuje poznatky z problematiky farmakorezistentní epilepsie, její diagnostiky a možných terapeutických řešení. Zaměřuje se zejména na intrakraniální elektroencefalografii a elektrickou stimulaci pomocí iEEG elektrod.

V rámci této práce byly navrženy a popsány biomarkery vhodné pro posouzení elektrofyziologické odpovědi epileptického ložiska na elektrickou stimulaci. Mezi tyto patří interiktální výboje, vysokofrekvenční oscilace, výpočet výkonu ve frekvenčních pásmech a výpočet relativní entropie a lineární korelace pro posouzení konektivity. Detekce biomarkerů byla realizována v jazyce Python. Kompletní rozbor reakce biomarkerů na elektrickou stimulaci v SOZ (zóna epileptického ložiska) a NONSOZ (neepileptická zóna) kanálech byl proveden pomocí statistických metod, jako je Wilcoxonův test a Precision-Recall křivky. Analýza biomarkerů detekovaných v klidovém iEEG a biomarkerů detekovaných v iEEG s elektrickými stimulacemi neprokázala signifikantní rozdíly mezi SOZ a NONSOZ kanály. Srovnání biomarkerů detekovaných před a po stimulační sekvenci přineslo zajímavé výsledky, zejména při analýze jednotlivých stimulačních sekvencí. Bylo prokázáno, že reakce SOZ na stimulaci je závislá na místě aplikace stimulační sekvence. Některé stimulační sekvence vyvolaly výraznější reakci SOZ než jiné. Relevantními příznaky pro klasifikaci SOZ byly označeny výkon ve frekvenčních pásmech, relativní entropie a lineární korelace.

V rámci práce byly implementovány tři modely strojového učení — logistická regrese, metoda podpůrných vektorů a rozhodovací les. Ze tří testovaných modelů vykázal nejslibnější výsledky klasifikace model SVM (Support Vector Machine). Dosáhl senzitivity 70,5 %, což ukazuje na schopnost správně identifikovat pozitivní případy, pozitivní prediktivní hodnoty (PPV) 38,5 %, která odráží přesnost modelu při predikci skutečně pozitivních případů, a skóre F1 42,9 %. Navzdory celkově podprůměrným výsledkům vykazoval model SVM pozoruhodnou senzitivitu, oproti dalším modelům, což naznačuje jeho potenciál pro identifikaci epileptického ložiska.

Diplomová práce splňuje zadání v celém rozsahu a poznatky získané během vypracování mají potenciál vylepšit lokalizaci epileptického ložiska během resekční operace. V budoucnu je možné tyto výsledky dále rozvíjet a zkoumat další faktory ovlivňující elektrofyziologickou odpověď epileptického ložiska na elektrickou stimulaci mozku.

Literatura

[1] SHENG, Jiyao, Shui LIU, Hanjiao QIN, Bingjin LI a Xuewen ZHANG. Drug-Resistant Epilepsy and Surgery. *Current Neuropharmacology*. 2017, **16**(1), 12. ISSN 1570159X. Dostupné z: doi:10.2174/1570159X15666170504123316

[2] BRÁZDIL, Milan, Jan HADAČ a Petr MARUSIČ. *Farmakorezistentní epilepsie*. 2., dopl. a aktualiz. vyd. V Praze: Triton, 2011. ISBN 978-80-7387-495-7. Dostupné také z: http://www.digitalniknihovna.cz/mzk/uuid/uuid:c4dffad0-d99f-11e7-8d21-005056827e52

[3] BAUMGARTNER, Christoph, Johannes P. KOREN, Martha BRITTO-ARIAS, Lea ZOCHE a Susanne PIRKER. Presurgical epilepsy evaluation and epilepsy surgery. *F1000Research*. 2019, **8**, 13. ISSN 2046-1402. Dostupné z: doi:10.12688/f1000research.17714.1

[4] KWAN, Patrick, Alexis ARZIMANOGLOU, Anne T. BERG, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. John Wiley & Sons, 2010/06/01, **51**(6), 1069-1077. ISSN 0013-9580. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x

[5] ENGEL, Jerome. Approaches to refractory epilepsy. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2014, **17**(5), 6. ISSN 0972-2327. Dostupné z: doi:10.4103/0972-2327.128644

[6] FATTORUSSO, Antonella, Sara MATRICARDI, Elisabetta MENCARONI, Giovanni Battista DELL'ISOLA, Giuseppe DI CARA, Pasquale STRIANO a Alberto VERROTTI. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. *Frontiers in Neurology*. 2021, **12**, 15. ISSN 1664-2295. Dostupné z: doi:10.3389/fneur.2021.674483

[7] GREENBERG, Mark S. *Handbook of neurosurgery*. Eight edition. New York: Thieme, [2016]. ISBN 978-1-62623-241-9.

[8] ROSENOW, F. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. 2001, **124**(9), 1683-1700. ISSN 14602156. Dostupné z: doi:10.1093/brain/124.9.1683

[9] DONOS, Cristian, Ioana MÎNDRUŢĂ, Jean CIUREA, Mihai MALÎIA a Andrei BARBORICA. A Comparative Study of the Effects of Pulse Parameters for Intracranial Direct Electrical Stimulation in Epilepsy. *Clinical Neurophysiology*. 2015/03/02, **127**. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2015.02.013

[10] DBALÝ, Vladimír. *Epileptochirurgie dospělých*. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0598-2. Dostupné také z: http://www.digitalniknihovna.cz/mzk/uuid/uuid:3094f420-e446-11e5-8d5f-005056827e51

[11] RATHORE, Chaturbhuj a Kurupath RADHAKRISHNAN. Concept of epilepsy surgery and presurgical evaluation. *Epileptic Disorders*. 2015, **17**(1), 19-31. ISSN 1294-9361. Dostupné z: doi:10.1684/epd.2014.0720

[12] JETTE, Nathalie, Aylin Y. REID a Samuel WIEBE. Surgical management of epilepsy. *Canadian Medical Association Journal*. 2014, **186**(13), 997-1004. ISSN 0820-3946. Dostupné z: doi:10.1503/cmaj.121291

[13] Free Human Anatomy Images and Pictures. *Injurymap* [online]. [cit. 2022-10-21]. Dostupné z: https://www.injurymap.com/free-human-anatomy-illustrations

[14] KOVAC, Stjepana, Vejay N. VAKHARIA, Catherine SCOTT a Beate DIEHL. Invasive epilepsy surgery evaluation. *Seizure*. 2017, **44**, 125-136. ISSN 10591311. Dostupné z: doi:10.1016/j.seizure.2016.10.016

[15] HERFF, Christian, Dean J. KRUSIENSKI a Pieter KUBBEN. The Potential of Stereotactic-EEG for Brain-Computer Interfaces: Current Progress and Future Directions. *Frontiers in Neuroscience*. 2020, **14**. ISSN 1662-453X. Dostupné z: doi:10.3389/fnins.2020.00123

[16] ELSTER, Allen D. Safety: Cranial Electrodes. In: *QUESTIONS AND ANSWERS -IN MRI* [online]. [cit. 2022-12-19]. Dostupné z: https://mriquestions.com/cranial-electrodes.html

[17] GRANDE, Krista M., Sarah K. Z. IHNEN a Ravindra ARYA. Electrical Stimulation Mapping of Brain Function: A Comparison of Subdural Electrodes and Stereo-EEG. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2020, **14**, 14. ISSN 1662-5161. Dostupné z: doi:10.3389/fnhum.2020.611291

[18] Epilepsy: Subdural Electrodes. *AD-TECH Medical Instrument Corporation* [online]. [cit. 2023-05-20]. Dostupné z: https://adtechmedical.com/epilepsy

[19] GEORGE, Derek D., Steven G. OJEMANN, Cornelia DREES a John A. THOMPSON. Stimulation Mapping Using Stereoelectroencephalography: Current and Future Directions. *Frontiers in Neurology*. 2020, **11**. ISSN 1664-2295. Dostupné z: doi:10.3389/fneur.2020.00320

[20] SULLER MARTI, Ana, Seyed M. MIRSATTARI, David A. STEVEN, et al. Extraoperative electrical stimulation mapping in epilepsy presurgical evaluation: a proposal and review of the literature. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2022, **214**. ISSN 03038467. Dostupné z: doi:10.1016/j.clineuro.2022.107170

[21] TAKAHASHI, Yasuhiro, Rei ENATSU, Aya KANNO, et al. Comparison of Thresholds between Bipolar and Monopolar Electrical Cortical Stimulation. *Neurologia medico-chirurgica*. 2022, **62**(6), 294-299. ISSN 0470-8105. Dostupné z: doi:10.2176/jns-nmc.2021-0389

[22] RITACCIO, Anthony L., Peter BRUNNER a Gerwin SCHALK. Electrical Stimulation Mapping of the Brain. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2018, **35**(2), 86-97. ISSN 0736-0258. Dostupné z: doi:10.1097/WNP.0000000000000440

[23] BU, Linghao, Junfeng LU, Jie ZHANG a Jinsong WU. Intraoperative Cognitive Mapping Tasks for Direct Electrical Stimulation in Clinical and Neuroscientific Contexts. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2021, **15**. ISSN 1662-5161. Dostupné z: doi:10.3389/fnhum.2021.612891

[24] Packaged Ojemann OCS2 Cortical Stimulator Assembly. In: *Integra LifeSciences* [online]. [cit. 2022-11-12]. Dostupné z: https://www.integralife.com/packaged-ojemann-ocs2-cortical-stimulator-assembly/product/brain-mapping-stimulators-probes-packaged-ojemann-ocs2-cortical-stimulator-assembly

[25] AUNGAROON, Gewalin, Alonso ZEA VERA, Paul S. HORN, et al. After-discharges and seizures during pediatric extra-operative electrical cortical stimulation functional brain mapping: Incidence, thresholds, and determinants. *Clinical Neurophysiology*. 2017, **128**(10), 2078-2086. ISSN 13882457. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2017.06.259

[26] ARYA, Ravindra, Brian ERVIN, Timothy HOLLOWAY, et al. Electrical stimulation sensorimotor mapping with stereo-EEG. *Clinical Neurophysiology*. 2020, **131**(8), 1691-1701. ISSN 13882457. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2020.04.159

[27] JACOBS, Julia, Tilin GOLLA, Malenka MADER, Björn SCHELTER, Matthias DÜMPELMANN, Rudolf KORINTHENBERG a Andreas SCHULZE-BONHAGE. Electrical stimulation for cortical mapping reduces the density of high frequency oscillations. *Epilepsy Research*. 2014, **108**(10), 1758-1769. ISSN 09201211. Dostupné z: doi:10.1016/j.eplepsyres.2014.09.022

[28] CORLEY, Jacquelyn A., Pouya NAZARI, Vincent J. ROSSI, Nora C. KIM, Louis F. FOGG, Thomas J. HOEPPNER, Travis R. STOUB a Richard W. BYRNE. Cortical stimulation parameters for functional mapping. *Seizure*. 2017, **45**, 36-41. ISSN 10591311. Dostupné z: doi:10.1016/j.seizure.2016.11.015

[29] BLUME, Warren T, Daniel C JONES a Parbeen PATHAK. Properties of after-discharges from cortical electrical stimulation in focal epilepsies. *Clinical Neurophysiology*. 2004, **115**(4), 982-989. ISSN 13882457. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2003.11.023

[30] LIU, Chang, Tao YU, Zhi-Wei REN, et al. Properties of afterdischarges from electrical stimulation in patients with epilepsy. *Epilepsy Research*. 2017, **137**, 39-44. ISSN 09201211. Dostupné z: doi:10.1016/j.eplepsyres.2017.09.002

[31] KANNO, Aya, Rei ENATSU, Satoshi OOKAWA, Satoko OCHI a Nobuhiro MIKUNI. Location and Threshold of Electrical Cortical Stimulation for Functional Brain Mapping. *World Neurosurgery*. 2018, **119**, e125-e130. ISSN 18788750. Dostupné z: doi:10.1016/j.wneu.2018.07.059

[32] ARON, Olivier, Jacques JONAS, Sophie COLNAT-COULBOIS a Louis MAILLARD. Language Mapping Using Stereo Electroencephalography: A Review and Expert Opinion. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2021, **15**. ISSN 1662-5161. Dostupné z: doi:10.3389/fnhum.2021.619521

[33] HAMBERGER, Marla J. Cortical Language Mapping in Epilepsy: A Critical Review. *Neuropsychology Review*. 2007, **17**(4), 477-489. ISSN 1040-7308. Dostupné z: doi:10.1007/s11065-007-9046-6

[34] GUOJUN, Zhang, Ni DUANYU, Paul FU, Cai LIXIN, Yu TAO, Du WEI, Qiao LIANG a Ren ZHIWEI. The threshold of cortical electrical stimulation for mapping sensory and motor functional areas. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014, **21**(2), 263-267. ISSN 09675868. Dostupné z: doi:10.1016/j.jocn.2013.04.015

[35] LANZONE, Jacopo, Marilisa BOSCARINO, Lorenzo RICCI, Angelo INSOLA, Mario TOMBINI, Vincenzo DI LAZZARO a Giovanni ASSENZA. The effects of antiepileptic drugs on high-frequency oscillations in somatosensory evoked potentials. *Clinical Neurophysiology* [online]. 2020, **131**(8), 1917-1924 [cit. 2023-03-09]. ISSN 13882457. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2020.05.022

[36] DE CURTIS, Marco a Giuliano AVANZINI. Interictal spikes in focal epileptogenesis. *Progress in Neurobiology*. 2001, **63**(5), 541-567. ISSN 03010082. Dostupné z: doi:10.1016/S0301-0082(00)00026-5

[37] PITKÄNEN, Asla, Xavier EKOLLE NDODE-EKANE, Niina LAPINLAMPI a Noora PUHAKKA. Epilepsy biomarkers — Toward etiology and pathology specificity. *Neurobiology of Disease*. 2019, **123**, 42-58. ISSN 09699961. Dostupné z: doi:10.1016/j.nbd.2018.05.007

[38] ENGEL, Jerome, Anatol BRAGIN a Richard STABA. Nonictal EEG biomarkers for diagnosis and treatment. *Epilepsia Open*. 2018, **3**(S2), 120-126. ISSN 2470-9239. Dostupné z: doi:10.1002/epi4.12233

[39] STABA, Richard J., Matt STEAD a Gregory A. WORRELL. Electrophysiological Biomarkers of Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2014, **11**(2), 334-346. ISSN 1933-7213. Dostupné z: doi:10.1007/s13311-014-0259-0

[40] ROEHRI, Nicolas, Francesca PIZZO, Stanislas LAGARDE, et al. High-frequency oscillations are not better biomarkers of epileptogenic tissues than spikes. *Annals of Neurology*. 2018, **83**(1), 84-97. ISSN 03645134. Dostupné z: doi:10.1002/ana.25124

[41] KURODA, Naoto, Masaki SONODA, Makoto MIYAKOSHI, et al. Objective interictal electrophysiology biomarkers optimize prediction of epilepsy surgery outcome. *Brain Communications*. 2021, **3**(2). ISSN 2632-1297. Dostupné z: doi:10.1093/braincomms/fcab042

[42] STALEY, Kevin J. a F. Edward DUDEK. Interictal Spikes and Epileptogenesis. *Epilepsy Currents*. 2006, **6**(6), 199-202. ISSN 1535-7597. Dostupné z: doi:10.1111/j.1535-7511.2006.00145.x

[43] AZEEM, Abdullah, Nicolas ELLENRIEDER, Jeffery HALL, Francois DUBEAU, Birgit FRAUSCHER a Jean GOTMAN. Interictal spike networks predict surgical outcome in patients with drug-resistant focal epilepsy. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2021, **8**(6), 1212-1223. ISSN 2328-9503. Dostupné z: doi:10.1002/acn3.51337

[44] BRAGIN, A, J Jr ENGEL, CL WILSON, I FRIED a G BUZSÁKI. High-frequency oscillations in human brain. *Hippocampus*. 1999, **9**(2), 127-137. Dostupné z: doi:10.1002/(SICI)1098-1063(1999)9:2<137::AID-HIPO5>3.0.CO;2-0

[45] FRAUSCHER, Birgit, Fabrice BARTOLOMEI, Katsuhiro KOBAYASHI, et al. High-frequency oscillations: The state of clinical research. *Epilepsia*. 2017, **58**(8), 1316-1329. ISSN 00139580. Dostupné z: doi:10.1111/epi.13829

[46] ZIJLMANS, Maeike, Gregory A. WORRELL, Matthias DÜMPELMANN, et al. How to record high-frequency oscillations in epilepsy: A practical guideline. *Epilepsia*. 2017, **58**(8), 1305-1315. ISSN 00139580. Dostupné z: doi:10.1111/epi.13814

[47] REMAKANTHAKURUP SINDHU, Kavyakantha, Richard STABA a Beth A. LOPOUR. Trends in the use of automated algorithms for the detection of high-frequency oscillations associated with human epilepsy. *Epilepsia*. 2020, **61**(8), 1553-1569. ISSN 0013-9580. Dostupné z: doi:10.1111/epi.16622

[48] GALLOTTO, Stefano a Margitta SEECK. EEG biomarker candidates for the identification of epilepsy. *Clinical Neurophysiology Practice* [online]. 2023, **8**, 32-41 [cit. 2023-03-09]. ISSN 2467981X. Dostupné z: doi:10.1016/j.cnp.2022.11.004

[49] WARREN, Christopher P., Sanqing HU, Matt STEAD, Benjamin H. BRINKMANN, Mark R. BOWER a Gregory A. WORRELL. Synchrony in Normal and Focal Epileptic Brain: The Seizure Onset Zone is Functionally Disconnected. *Journal of Neurophysiology* [online]. 2010, **104**(6), 3530-3539 [cit. 2022-12-09]. ISSN 0022-3077. Dostupné z: doi:10.1152/jn.00368.2010

[50] LAGARDE, Stanislas, Nicolas ROEHRI, Isabelle LAMBERT, et al. Interictal stereotactic-EEG functional connectivity in refractory focal epilepsies. *Brain* [online]. 2018, **141**(10), 2966-2980 [cit. 2022-12-09]. ISSN 0006-8950. Dostupné z: doi:10.1093/brain/awy214

[51] KLIMES, Petr, Juliano J. DUQUE, Ben BRINKMANN, et al. The functional organization of human epileptic hippocampus. *Journal of Neurophysiology* [online]. 2016, **115**(6), 3140-3145 [cit. 2022-12-09]. ISSN 0022-3077. Dostupné z: doi:10.1152/jn.00089.2016

[52] VAN MIERLO, Pieter, Margarita PAPADOPOULOU, Evelien CARRETTE, Paul BOON, Stefaan VANDENBERGHE, Kristl VONCK a Daniele MARINAZZO. Functional brain connectivity from EEG in epilepsy: Seizure prediction and epileptogenic focus localization. *Progress in Neurobiology* [online]. 2014, **121**, 19-35 [cit. 2022-12-10]. ISSN 03010082. Dostupné z: doi:10.1016/j.pneurobio.2014.06.004

[53] About BIDS. *Brain Imaging Data Structure* [online]. [cit. 2020-05-20]. Dostupné z: https://bids.neuroimaging.io/

[54] KUCEWICZ, Michal T., Jan CIMBALNIK, Joseph Y. MATSUMOTO, et al. High frequency oscillations are associated with cognitive processing in human recognition memory. *Brain* [online]. 2014, **137**(8), 2231-2244 [cit. 2022-12-10]. ISSN 1460-2156. Dostupné z: doi:10.1093/brain/awu149

[55] BARKMEIER, Daniel T., Aashit K. SHAH, Danny FLANAGAN, Marie D. ATKINSON, Rajeev AGARWAL, Darren R. FUERST, Kourosh JAFARI-KHOUZANI a Jeffrey A. LOEB. High inter-reviewer variability of spike detection on intracranial EEG addressed by an automated multi-channel algorithm. *Clinical Neurophysiology* [online]. 2012, **123**(6), 1088-1095 [cit. 2022-12-10]. ISSN 13882457. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2011.09.023

[56] CIMBALNIK, Jan, Petr KLIMES, Vladimir SLADKY, et al. Multi-feature localization of epileptic foci from interictal, intracranial EEG. *Clinical Neurophysiology* [online]. 2019, **130**(10), 1945-1953 [cit. 2022-12-10]. ISSN 13882457. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2019.07.024

[57] WEBER, Marc. Statannot. In: *GitHub* [online]. 2022 [cit. 2023-05-21]. Dostupné z: https://github.com/webermarcolivier/statannot

[58] CIMBÁLNÍK, Jan. ICRC-BME / PySigView. *GitHub* [online]. [cit. 2022-12-15]. Dostupné z: https://github.com/ICRC-BME/PySigView

[59] FORMÁNKOVÁ, Zuzana. *Analýza reakce epileptogenní tkáně na intrakraniální elektrickou stimulaci* [online]. Brno, 2020 [cit. 2023-01-01]. Dostupné z: http://hdl.handle.net/11012/190309. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně. Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií. Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Jan Cimbálník.

[60] ABBASI, Bardia a Daniel M. GOLDENHOLZ. Machine learning applications in epilepsy. *Epilepsia* [online]. 2019, **60**(10), 2037-2047 [cit. 2023-03-09]. ISSN 0013-9580. Dostupné z: doi:10.1111/epi.16333

[61] Sklearn.linear_model.LogisticRegression. *Scikit-learn Machine Learning in Python* [online]. [cit. 2023-05-17]. Dostupné z: https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.linear_model.LogisticRegression.html

[62] LIU, Clare. SVM Hyperparameter Tuning using GridSearchCV. *Towards Data Science Blog* [online]. 10.3.2020 [cit. 2023-05-17]. Dostupné z: https://www.vebuso.com/2020/03/svm-hyperparameter-tuning-using-gridsearchcv/

[63] JEHI, Lara a Kees BRAUN. Does etiology really matter for epilepsy surgery outcome?. *Brain Pathology* [online]. 2021, **31**(4) [cit. 2023-05-22]. ISSN 1015-6305. Dostupné z: doi:10.1111/bpa.12965

[64] DENISON, Timothy, Mohamad KOUBEISSI, Esther KROOK-MAGNUSON, David MOGUL, Gregory WORRELL a Catherine SCHEVON. Stimulating Solutions for Intractable Epilepsy. *Epilepsy Currents* [online]. 2021, **21**(5), 315-319 [cit. 2023-05-22]. ISSN 1535-7597. Dostupné z: doi:10.1177/15357597211012466

[65] ACERBO, Emma, Aude JEGOU, Charlotte LUFF, et al. Focal non-invasive deep-brain stimulation with temporal interference for the suppression of epileptic biomarkers. *Frontiers in Neuroscience* [online]. 2022, **16** [cit. 2023-05-22]. ISSN 1662-453X. Dostupné z: doi:10.3389/fnins.2022.945221

Seznam symbolů a zkratek

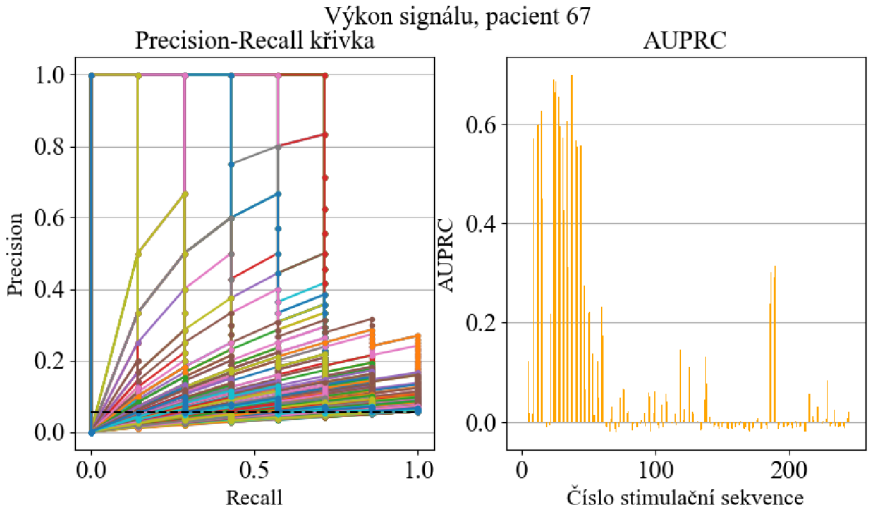
AUPRC	plocha pod Precision–Recall křivkou, Area Under the Precision–Recall Curve
EEG	elektroencefalografie
EMG	elektromyografie
EZ	epileptogenní zóna
fMRI	funkční magnetická rezonance, Functional Magnetic Resonance Imaging
FNUSA	Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
HF	vysokofrekvenční, High Frequency
HFOs	vysokofrekvenční oscilace, High Frequency Oscillations
iEEG	intrakraniální EEG
LF	nízkofrekvenční, Low Frequency
ML	strojové učení, Machine Learning
MRI	magnetická rezonance, Magnetic Resonance Imaging
NONSOZ	kanály bez patologických projevů, Non Seizure Onset Zone
PET	výpočetní tomografie, Computed Tomography
PP	pásmová propust
PPV	pozitivní prediktivní hodnota
PR	Precision–Recall
REN	relativní entropie
SD	subdurální elektrody
SEEG	stereoelektroencefalografie
SOZ	zóna počátku záchvatu, Seizure Onset Zone
SPECT	jednofotonová výpočetní tomografie, Single-photon Emission Computed Tomography
SZ	symptomatická zóna
TN	správně pozitivní, True Negative

Seznam příloh

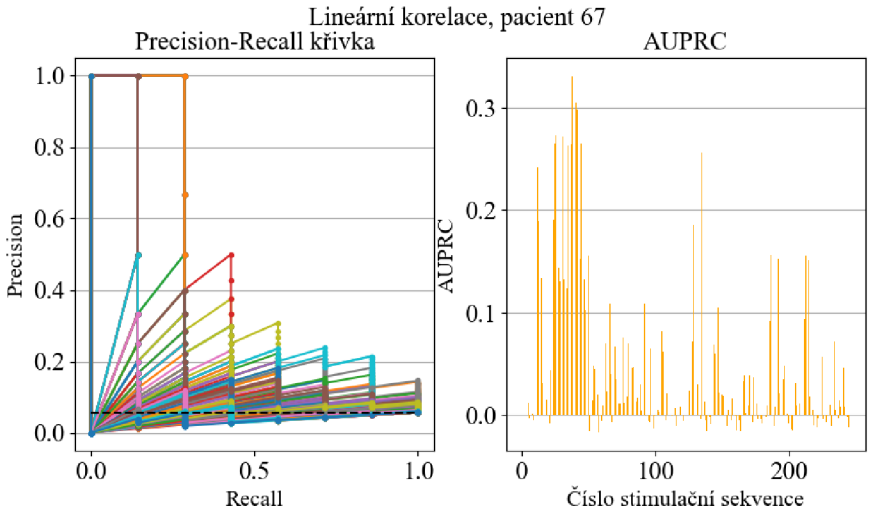
A Krabicové grafy a Precision–Recall křivky pro vybrané stimulace **62**

B Informace k zdrojovým kódům **65**

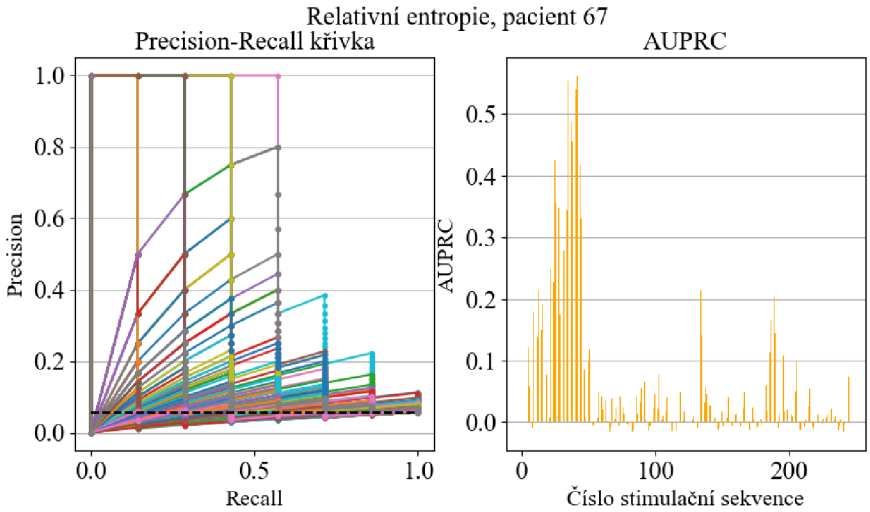
A Krabicové grafy a Precision–Recall křivky pro vybrané stimulace



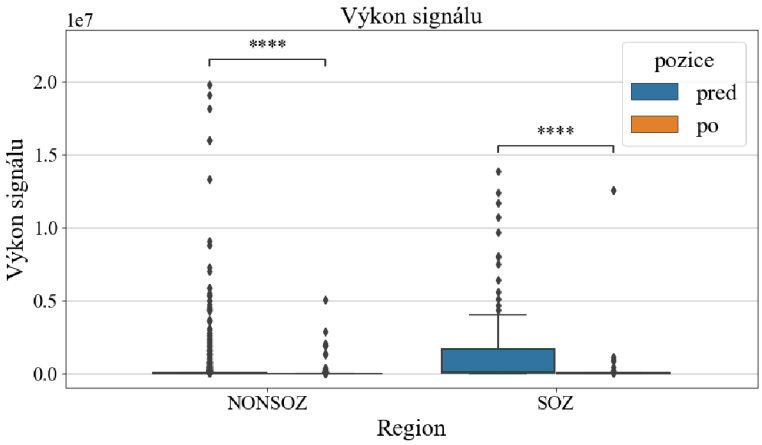
Obr. A.1: Vlevo graf zobrazující Precision–Recall křivky jednotlivých stimulačních sekvencí a vpravo sloupcový graf s AUPRC hodnotami zobrazených křivek



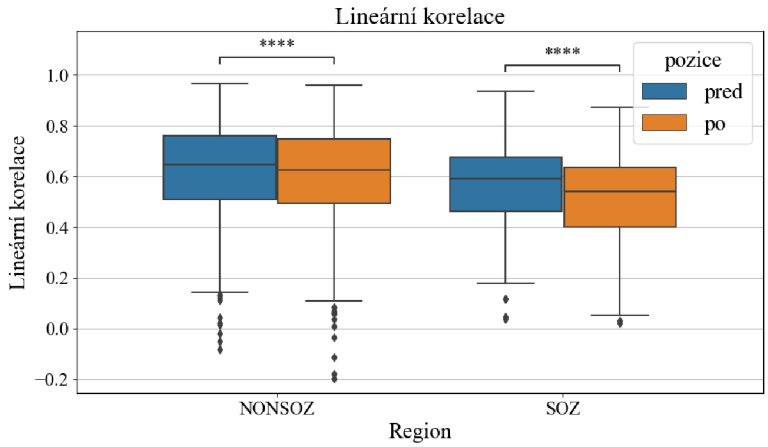
Obr. A.2: Vlevo graf zobrazující Precision–Recall křivky jednotlivých stimulačních sekvencí a vpravo sloupcový graf s AUPRC hodnotami zobrazených křivek



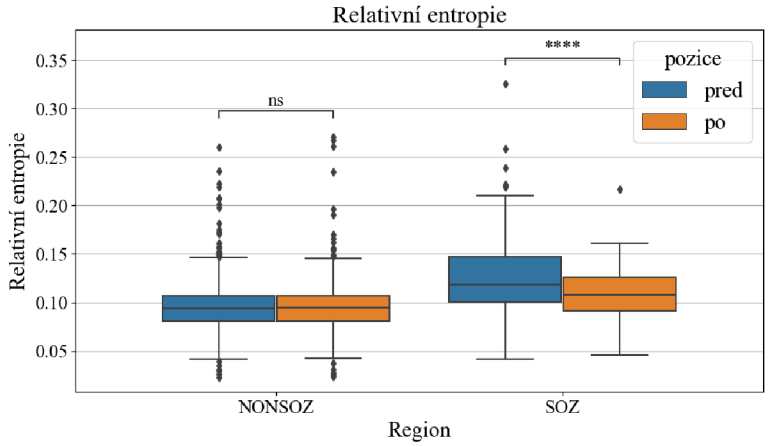
Obr. A.3: Vlevo graf zobrazující Precision–Recall křivky jednotlivých stimulačních sekvencí a vpravo sloupcový graf s AUPRC hodnotami zobrazených křivek



Obr. A.4: Krabicový graf pro hodnoty výkonu signálu vybraných stimulací všech pacientů



Obr. A.5: Krabicový graf pro hodnoty lineární korelace vybraných stimulací všech pacientů



Obr. A.6: Krabicový graf pro hodnoty relativní entropie vybraných stimulací všech pacientů

B Informace k zdrojovým kódům

Součástí práce je soubor obsahující zdrojové kódy pro zpracování a statistickou analýzu souborů obsahující biomarkery detekované v iEEG záznamech a zdrojové kódy implementovaných modelů strojového učení. Software byl implementován v integrovaném vývojovém prostředí PyCharm v programovacím jazyce Python. Příloha obsahuje tři složky: *processing*, *analysis* a *ml models* a *readme* soubor.