

České vysoké učení technické v Praze
Fakulta elektrotechnická

Katedra teorie obvodů
Specializace: Zpracování signálů



**Klasifikace typu fokální kortikální
dysplázie dle interiktální aktivity v
invazivním EEG**

**Subtype Classification of Focal Cortical
Dysplasia by Interictal Activity of
Invasive EEG**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vypracovala: Laura Shala
Vedoucí práce: Ing. Radek Janča, Ph.D.
Rok: 2020

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Shala** Jméno: **Laura** Osobní číslo: **441117**
Fakulta/ústav: **Fakulta elektrotechnická**
Zadávající katedra/ústav: **Katedra kybernetiky**
Studijní program: **Lékařská elektronika a bioinformatika**
Specializace: **Zpracování signálů**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Klasifikace typu fokální kortikální dysplázie dle interiktální aktivity v invazivním EEG

Název diplomové práce anglicky:

Subtype Classification of Focal Cortical Dysplasia by Interictal Activity of Invasive EEG

Pokyny pro vypracování:

- 1) Seznamte se s problematikou chirurgické léčby lezionální epilepsie, invazivním snímáním EEG, abnormální interiktální aktivitou způsobenou poruchou kortikálního vývoje - fokální kortikální dysplázií (FCD).
- 2) Statisticky porovnejte parametry četnosti, prostorové a časové distribuce interiktálních výbojů mezi skupinami pacientů s FCD typu I, II a IIIa.
- 3) Vyberte signifikantní parametry a pokuste se navrhnout rozpoznávač jednotlivých podtypů.
- 4) Proveďte křížovou validaci metody, ověřte zlepšení klasifikace začleněním dalších (externích) parametrů interiktální aktivity.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters H V., Palmieri A, et al: The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission 1. *Epilepsia* 52:158–174, 2011, doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x.
- [2] Janca R, Jezdik P, Cmejla R, Tomasek M, Worrell GAGA, Stead M, et al: Detection of Interictal Epileptiform Discharges Using Signal Envelope Distribution Modelling: Application to Epileptic and Non-Epileptic Intracranial Recordings. *Brain Topogr* 28:172–183, 2014.
- [3] Menezes Cordeiro I, von Ellenrieder N, Zazubovits N, Dubeau F, Gotman J, Frauscher B: Sleep influences the intracerebral EEG pattern of focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res* 113:132–139, 2015.
- [4] Jakub, Vybulka. Klasifikace fokální kortikální dysplázie z invazivního EEG. BS thesis. České vysoké učení technické v Praze. Vypočetní a informační centrum., 2019.

Jméno a pracoviště vedoucí(ho) diplomové práce:

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

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

Datum zadání diplomové práce: **29.01.2020**

Termín odevzdání diplomové práce: **22.05.2020**

Platnost zadání diplomové práce: **30.09.2021**

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

doc. Ing. Tomáš Svoboda, Ph.D.
podpis vedoucí(ho) ústavu/katedry

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

III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

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

Datum převzetí zadání

Podpis studentky

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracovala samostatně a použila jsem pouze podklady uvedené v příloženém seznamu. Dále prohlašuji, že sběr dat použitých v této diplomové práci proběhl se souhlasem etické komise a se souhlasem pacientů anebo jejich zákonných zástupců.

V Praze dne

.....

Laura Shala

Poděkování

Děkuji vedoucímu práce Ing. Radku Jančovi, Ph.D. za odborné a podnětné vedení a taky za jeho vstřícnost během tvorby této diplomové práce. Taky bych ráda poděkovala mojí dcerce Jindřišce za její trpělivost po celou dobu mého studia.

Tato práce vznikla v rámci grantu Ministerstva zdravotnictví České republiky NV19-04-00369.

Laura Shala

Název práce:

Klasifikace typu fokální kortikální dysplázie dle interiktální aktivity v invazivním EEG

Autor: Laura Shala

Studijní program: Lékařská elektronika a bioinformatika

Obor: Zpracování signálů

Druh práce: Diplomová práce

Vedoucí práce: Ing. Radek Janča, Ph.D.

Katedra teorie obvodů, Fakulta elektrotechnická, České vysoké učení technické v Praze

Abstrakt: Fokální kortikální dysplázie (FCD) je častou příčinou farmakorezistentní epilepsie. Určení podtypu FCD je zásadní při plánování resekčního výkonu u těchto pacientů. Cílem této práce je na základě parametrizace výskytu interiktálních výbojů IED v předoperačním iEEG záznamu predikovat podtyp FCD.

Byla navržena metodika pro parametrizaci a testování kvaziperiodického výskytu IED v denních a nočních záznamech. Pomocí 11 parametrů byly popsány data 40 pacientů trpících FCD podtypu I a II. Univarietním i multivarietním testováním byly hledány specifické parametry pro stratifikaci podtypů FCD, které byly posléze použity k tvorbě predikčního GLM modelu.

Podařilo se najít 6 parametrů stratifikujících pacienty mezi podtypy FCD I a II. Byl navržen klasifikátor s úspěšností 82,5% v křížové validaci. Noční data se ukázala jako nejvíce specifické pro stratifikaci podtypu FCD.

Navržená metodika může zvýšit výtěžnost předoperačního iEEG vyšetření, objektivizuje posouzení výskytu IED a umožňuje na jeho základě predikovat podtyp FCD s vysokou spolehlivostí.

Klíčová slova: Fokální kortikální dysplázie, iEEG, stratifikace podtypů, interiktální výboje

Title:

Subtype Classification of Focal Cortical Dysplasia by Interictal Activity of Invasive EEG

Author: Laura Shala

Abstract: Focal cortical dysplasia (FCD) is a frequent cause of drug-resistant epilepsy. Determining the FCD subtype is essential in planning resection surgery in those patients. The aim of this work is to predict the FCD subtype based on the parameterization of the occurrence of interictal discharges IEDs in the preoperative iEEG recording.

A methodology for parameterization and testing of the quasiperiodic occurrence of IEDs in day and night recordings was proposed. Data from 40 patients with FCD subtypes I and II were described using 11 parameters. Specific parameters for stratification of FCD subtypes were sought by univariate and multivariate testing, which were then used to create a predictive GLM model.

We have found 6 parameters stratifying between FCD subtypes I and II. A classifier with a cross validation performance of 82.5% was designed. Nocturnal data proved to be most specific for stratification of FCD subtypes.

The proposed methodology can increase the yield of preoperative iEEG examination, objectify the assessment of the occurrence of IEDs and allow to predict the FCD subtype with high reliability.

Key words: Focal Cortical Dysplasia, iEEG, subtype stratification, interictal discharges

Obsah

1	Úvod	13
1.1	Fokální farmakorezistentní epilepsie: charakteristika, příčiny	14
1.2	Podtypy FCD a jejich vlastnosti	14
1.3	Koncept epileptických zón	16
1.4	Iritační zóna	17
1.5	Chirurgická léčba	18
1.6	Intrakraniální EEG	18
1.7	Motivace	20
1.8	Poissonův proces a Weibullova distribuce	21
1.9	Zobecněný lineární model (GLM)	23
1.10	Postupná regrese	24
1.11	Leave-one-out křížová validace	24
2	Metodická část	25
2.1	Klinické hodnocení	25
2.2	Klinická data	25
2.3	Kvantitativní EEG	27
2.3.1	Detekce IED	27
2.3.2	Parametrizace výskytu IED	28
2.4	Univarietní analýza	34
2.4.1	Explorační analýza	35
2.4.2	Použité metody statistického testování	35
2.5	GLM	35
2.6	Multivarietní analýza	36
2.7	Křížová validace	36
2.8	Korekce vícenásobného testování	37
3	Výsledky	39
3.1	Soubor pacientů, klinický profil, odlehlé hodnoty	39
3.1.1	Odlehlé hodnoty	39
3.2	Parametrizace výskytu IED	41
3.3	Výsledky univarietní analýzy	41
3.3.1	Srovnání použití maxim, průměrů a mediánů SOZ	41
3.3.2	Explorační analýza	42
3.3.3	Porovnání rozdílů mezi cirkadiánními rytmy	44
3.3.4	Odvozené parametry	44
3.3.5	Srovnání podtypů FCD I a FCD II	46
3.3.6	Srovnání s pacienty s FCD IIIa a s duální patologií	48
3.4	Výsledky GLM modelů	51
3.4.1	Výsledky univarietních modelů	51

3.4.2	Výsledky multivarietních modelů	53
3.4.3	Klasifikace pacientů s FCD III	57
3.5	Shrnutí výsledků křížové validace	57
4	Diskuze	59
4.1	Limitace	60
4.2	Budoucí využití	61
	Závěr	63
	Literatura	64
	Přílohy	67
	A	67

Použité zkratky

CV	Cross Validation	Křížová validace
DP	Dual Pathology	Duální patologie
DTI	Diffusion Tensor Imaging	Difuzní tenzorové zobrazování
ECoG	Electrocorticography	Elektrokortikografie
EEG	Electroencephalography	Elektroencefalografie
EZ	Epileptogenic zone	Epileptogenní zóna
FCD	Focal Cortical Dysplasia	Fokální kortikální dysplázie
fMRI	Functional MRI	Funkční MRI
GLM	Generalized Linear Model	Zobecněný lineární model
iEEG	Intracranial Electroencephalography	Intrakraniální elektroencefalografie
IZ	Irritative Zone	Iritační zóna
LM	Linear Model	Lineární model
LOO CV	Leave-one-out Cross Validaton	Leave-one-out- křížová validace
MCD	Malformations of Cortical Development	Malformace kortikálního vývoje
MLE	Maximum Likelihood Estimate	Metoda maximální věrohodnosti
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Magnetická rezonance
PET	Positron Emission Tomography	Pozitronová emisní tomografie
REDS	Repetitive Epileptiform Discharges	Repetitivní výboje
SD	Subdural	Subdurální
SEEG	Stereoencephalography	Stereoencefalografie
SOZ	Seizure Onset Zone	Zóna počátku záchvatu
WMM	Weibull Mixture Model	Weibullovský mixture model

Pozn.: Pro zápis průměrných hodnot je v této práci použit formát **(průměr ± směrodatná odchylka) medián**.

Kapitola 1

Úvod

Epilepsie je souhrnný název pro skupinu chronických onemocnění mozku, projevujících se výskytem spontánních epileptických záchvatů. Jde o nejčastější ze závažných neurologických onemocnění. V populaci vyspělých krajín je 0,5 - 1% pacientů s aktivní epilepsií (t.j. kdy pacient v posledních pěti letech prodělal alespoň jeden epileptický záchvat). V Česku je takových pacientů v současnosti kolem 70 000. [1, 2]

Jednou z možností léčby epilepsie je léčba antiepileptiky. Farmakoterapie je účinná u přibližně dvou třetin pacientů s epilepsií, no zbylá část pacientů se projeví jako tzv. farmakorezistentní. U těchto pacientů se pak přistupuje k dalším možnostem léčby. Pokud je epilepsie fokální, kdy epileptické záchvaty vznikají v ohraničené části mozkové kůry, lze zvažovat epileptochirurgickou léčbu, kdy se po důkladném vymezení epileptogenní zóny přistoupí k její diskonekci či resekci. Při plánování zákroku je klíčové co nejpřesněji vymezit epileptogenní tkáň a důkladně zhodnotit její překryv s funkčně významnou tkání (tzv. elokventní zónou).

U početné skupiny farmakorezistentních pacientů, u kterých je příčinou epilepsie vrozené vývojové onemocnění fokální kortikální dysplázie (FCD), ukázal výzkum úspěšnosti resekci signifikantní rozdíl mezi pacienty s podtypem FCD I a FCD II. U FCD I dochází k úplnému vymizení záchvatů u nižšího podílu pacientů ve srovnání s FCD II. Důvodem se ukazuje být obtížněji vymezitelná epileptogenní léze u pacientů s FCD I, co může vést k neúplné resekci a následně k návratu záchvatů během několika let po operaci. V současnosti se podtyp FCD určuje až po zákroku z histopatologického vyšetření vzorku resekované tkáně. [3]

Cílem této diplomní práce je analyzovat soubor parametrů popisujících výskyt interiktálních výbojů v záznamech intrakraniálního EEG pacientů s FCD a posoudit, zda-li jsou tyto parametry vhodné ke stratifikaci podtypu FCD. Parametry nesoucí informaci charakterizující jednotlivé podtypy mohou v budoucnu vést k vytvoření klasifikátoru schopného predikovat podtyp FCD již před zákrokem a napomoci tak plánování rozsahu resekce.

1.1 Fokální farmakorezistentní epilepsie: charakteristika, příčiny

Farmakorezistentní epilepsii označujeme toto onemocnění, pokud u pacienta nedojde ani po léčbě vhodně vybranými a správně dávkovanými antiepileptiky k úplnému, resp. přijatelnému vymizení epileptických záchvatů. Takových pacientů je přibližně 20-30% ze všech aktivních pacientů s epilepsií. Farmakorezistentní epilepsii může provázet i postupný výskyt dalších změn na mozku a taky psychických změn. [1]

Fokální epilepsie je souhrnné pojmenování pro epileptické onemocnění, kdy epileptický záchvat vzniká v ohraničené části mozkové kůry. Pokud se v kůře nachází takovýchto ložisek víc, mluvíme o multifokální epilepsii.

Malformace kortikálního vývoje (MCD) patří mezi časté lezionální příčiny fokální epilepsie. Zároveň je u ní vysoký výskyt farmakorezistentních pacientů - udává se přibližně 65%. [1]

Fokální kortikální dysplázie (FCD) je lokalizovaná forma MCD. Jde o vrozenou poruchu, u které souhra jevů způsobí během prenatálního vývoje poruchy migrace skupiny buněk směrem k mozkové kůře, kde z nich posléze vznikají korové neurony. Rozsahově změny tkáně způsobené FCD pohybují od mikroskopických až po makroskopické, zasahující vícero laloků. Tyto poruchy narušují uspořádání neuronů do šesti korových vrstev a to vertikálně, horizontálně anebo obojí. Dle směru narušení laminace a dalších faktorů se FCD dále dělí na podtypy, podrobněji popsané v následující podkapitole. I když je FCD vrozená, epileptické záchvaty se nemusí nutně objevovat od časného dětství. [1, 4] FCD je pravděpodobně nejčastějším nálezem u farmakorezistentních pacientů, u kterých je možné se pokusit o operativní léčbu. [4]

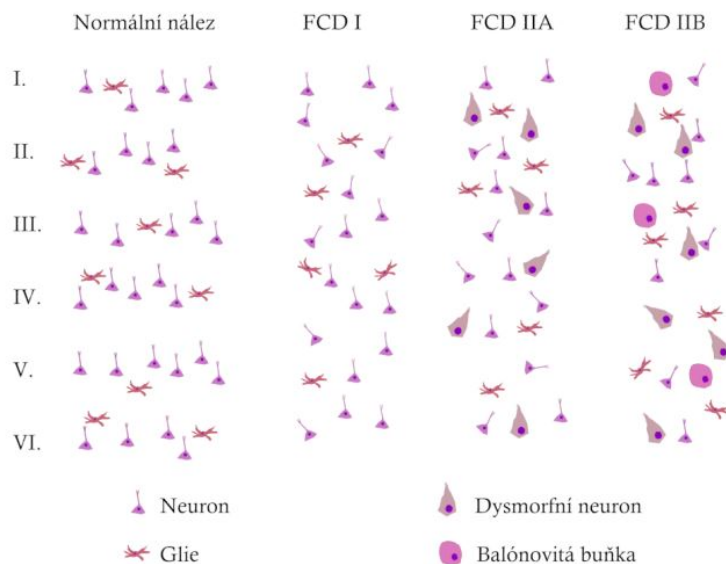
1.2 Podtypy FCD a jejich vlastnosti

Pacienti s fokální kortikální dysplázií se dle histopatologického nálezu dají rozdělit na 2 podtypy: FCD I, projevující se abnormalitami kortikální laminace v horizontálním (FCD Ia), vertikálním (FCD Ib) či v obou směrech (FCD Ic) a podtyp FCD II, který se na histologickém nálezu projevuje zejména přítomností dysmorfních neuronů (FCD IIa) a u FCD IIb taky přítomností balónovitých buněk (FCD IIb) (Obr. 1.1, 1.2). Aktuálně používaná klasifikace dle Blümckeho uvádí i podtyp FCD III jako kombinaci abnormalit kortikální laminace a hipokampální sklerózy (FCD IIIa), tumorů (FCD IIIb), cévních malformací (FCD IIIc) či jinou lézi (FCD IIId). Klasifikace podtypů FCD je shrnuta v tabulce 1.1. [5]

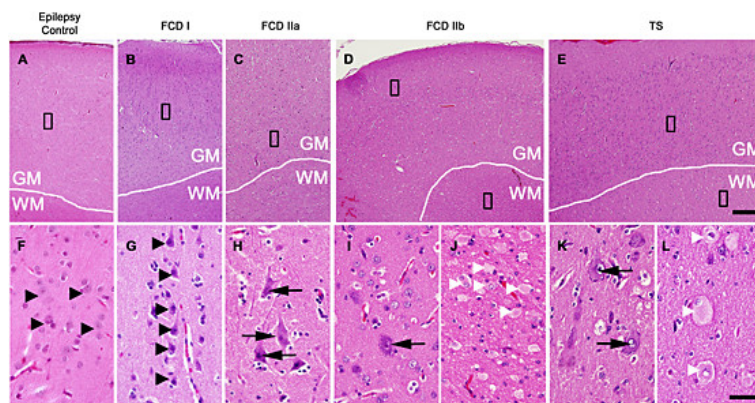
Podtyp FCD u pacienta lze determinovat z histopatologického nálezu po resekci. Jsou známy typické projevy podtypů na MRI zobrazeních a další faktory, ve kterých se pacienti s různými podtypy FCD liší. Chirurgická léčba je u pacientů s FCD I oproti pacientům s FCD II úspěšná (ep. záchvaty se již neobjeví) signifikantně méně, zejména z důvodu obtížnějšího vymezení epileptogenní tkáně. [3]

Tabulka 1.1: Blümckeho klasifikace podtypů FCD. Přeloženo z [5]

FCD I	
FCD Ia	Abnormální radiální kortikální laminace
FCD Ib	Abnormální tangenciální kortikální laminace
FCD Ic	Abnormální radiální i tangenciální kortikální laminace
FCD II	
FCD IIa	Narušení kortikální laminace s přítomností dysmorfních neuronů
FCD IIb	Narušení kortikální laminace s přítomností dysmorfních neuronů a balónovitých buňek
FCD III	
FCD I + jiná mozková léze	
FCD IIIa	Abnormality kortikální laminace v temporálním laloku spojené s hipokampální sklerózou
FCD IIIb	Abnormality kortikální laminace spojené s gliovým nebo glioneuronálním tumorem
FCD IIIc	Abnormality kortikální laminace spojené s cévní malformací
FCD IIId	Abnormality kortikální laminace spojené s jinou lézí získanou v raném věku (trauma, ischemie, encefalitída)



Obrázek 1.1: Ilustrace vrstev mozkové kůry zdravé (normální nález) a postižené FCD podtypu I, IIa a IIb. Při normálním nálezu jsou neurony orientovány vertikálně v šesti vrstvách. U FCD I je tato orientace narušena, u FCD II se vedle narušení laminace objevují dysmorfní neurony (FCD IIa) anebo dysmorfní neurony spolu s tzv. balónovitými buňkami (FCD IIb). Převzato z [6].



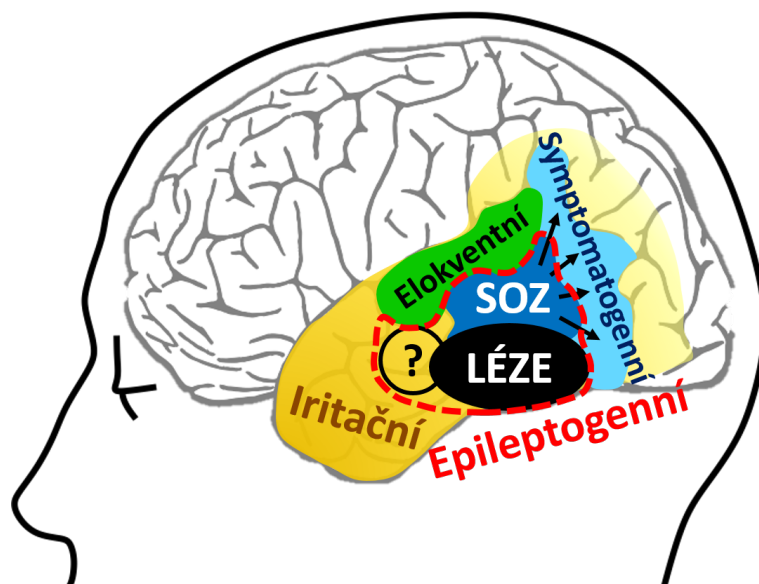
Obrázek 1.2: Ukázky histologických nálezů u různých podtypů FCD vč. ukázky nálezu u pacienta s tuberózní sklerózou (TS). Převzato z [6].

1.3 Koncept epileptických zón

Během desetiletí se koncept, popisující místa v mozku kde fokální epilepsie vzniká a kde se projevuje, měnil vlivem nových poznatků a technologií. V současnosti jsou zohledněny a dále zkoumány propojení neuronů v mozku a o fokální epilepsii se uvažuje z pohledu tzv. epileptických sítí. Pro zjednodušení se vedle epileptických sítí v epileptologii při fokálních epilepsiích a i v této práci používá koncept epileptických zón [7], zjednodušeně popisující následující zóny:

- **Zóna počátku záchvatu (SOZ, Seizure Onset Zone):** Oblast mozkové kůry s nejdřívejším výskytem záchvatové aktivity.
- **Iritační zóna (IZ, Irritation Zone):** Oblast kůry generující interiktální výboje.
- **Epileptogenní léze:** Změněná/poškozená tkáň kauzálně související s tvorbou záchvatů, viditelná pomocí zobrazovacích metod (MRI, PET, SPECT).
- **Epileptogenní zóna (EZ, Epileptogenic Zone):** Oblast zahrnující SOZ, lézi anebo její část, IZ anebo její část a taky neznámou oblast nepatřící ke třem výše zmíněným. Po resekci epileptogenní zóny zůstává pacient bez záchvatů.
- **Elokventní zóna:** Oblast kůry, odpovědná za kognitivní funkce.
- **Symptomatogenní zóna:** Oblast, do které se propaguje iktální aktivita. Je odpovědná za vnější projevy záchvatu.

Co nejpřesnější vymezení těchto zon je klíčové pro dobrý pooperační výsledek [8, 9]. Koncept epileptických zón je shrnut na obrázku 1.3.



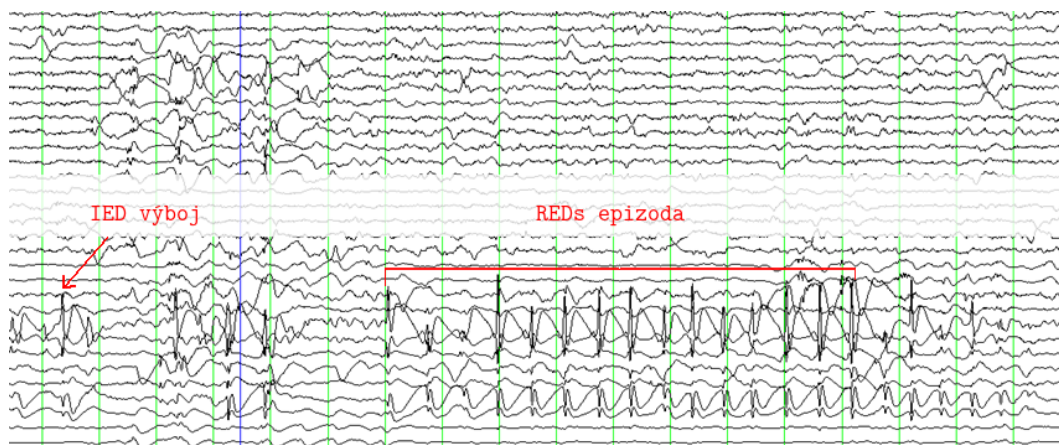
Obrázek 1.3: Koncept epileptických zón. *SOZ (Seizure Onset Zone)*: Oblast mozkové kůry s nejdřívějším výskytem záchvatové aktivity. *IZ (Iritiční zóna)*: Oblast kůry generující interiktální výboje. *Epileptogenní léze*: Změněná/poškozená tkáň kauzálně související s tvorbou záchvatů, viditelná pomocí zobrazovacích metod. *EZ (Epileptogenní zóna)*: Oblast zahrnující SOZ, lézi anebo její část, IZ anebo její část a taky neznámou oblast nepatřící ke třem výše zmíněným. Po resekci epileptogenní zóny zůstává pacient bez záchvatů. *Elokventní zóna*: Oblast kůry, odpovědná za kognitivní funkce. *Symptomatozenní zóna*: Oblast do které se propaguje iktální aktivita. Je odpovědná za vnější projevy záchvatu.

1.4 Iritiční zóna

Iritiční zóna je nejrozsáhlejší oblastí epileptické sítě, schopná generovat interiktální epileptiformní výboje (IED).

Jako výboj je definován ostrý transient trvající od 20 do 70 ms, rozeznatelný od aktivity v pozadí. Ve Fourierové doméně se tedy projeví jako nárůst energie ve frekvenčním pásmu 14,3–50 Hz (viz obrázek 1.4). [10, 11]

V případě, kdy se rytmizují IED po dobu alespoň 10 s s výskytem > 1 IED/s, je vzorec popisován jako REDs (Repetitive epileptiform discharges). Vyskytuje se interiktálně v kratších epizodách, ale je taky typický pro pozdější fáze epileptického záchvatu. (Obr.: 1.4)



Obrázek 1.4: IED výboj a REDs epizoda na iEEG záznamu.

1.5 Chirurgická léčba

V případě, že se pacient ukáže jako farmakorezistentní, lze zvažovat epileptochirurgickou léčbu. U pacientů, kteří nemůžou podstoupit chirurgický zákrok, je možno použít neurostimulační metody.

Pohledem předoperační přípravy se epileptochirurgické zákroky dělí na jednodobé a dvoudobé. K jednodobému zákroku lze přistoupit, pokud je možné vymezit epileptogenní zónu na základě neinvazivních vyšetření (MRI, EEG a.t.d.). V takovém případě se přistupuje rovnou k resekci za pomoci intraoperační kortikografie.

V případě, že nelze vymezit epileptogenní zónu neinvazivním vyšetřením, přistupuje se k implantaci nitrolebních elektrod (iEEG). Při dvoudobém výkonu předchází resekci implantace intrakraniálních elektrod a dlouhodobé invazivní video-iEEG monitorování. K dvoudobým výkonům se přistupuje v případě nesrovnalostí, příp. rozporů mezi výsledky neinvazivních testů, dále v případě normálního nálezu na magnetické rezonanci nebo v případě úzkého vztahu SOZ a funkčně významných center mozkové kůry.

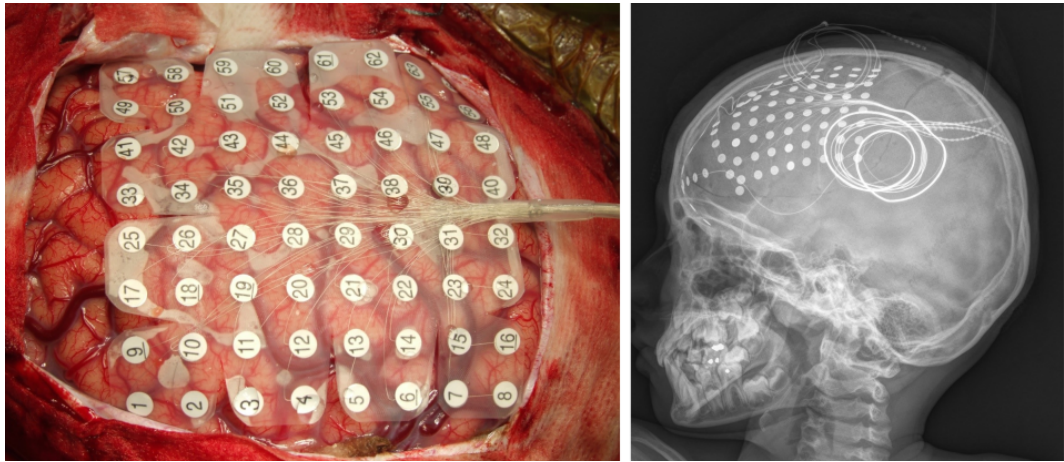
Po vymezení epileptogenní zóny se s ohledem na rizika kognitivních a funkčních deficitů přistoupí k jejímu odstranění nebo diskonekci.

1.6 Intrakraniální EEG

Pro invazivní monitorování v dvoudobých výkonech se používají dva základní typy elektrod: subdurální (SD) elektrokortikografie (ECoG, viz obr. 1.5) anebo intracerebrální stereotaktické elektrody (SEEG, viz obr. 1.6).

Zavedení ECoG elektrod vyžaduje kraniotomii a umožňuje snímání pouze povrchových struktur mozkové kůry. Výhodou ovšem je větší hustota pokrytí kůry. SEEG je zaváděno přes návrty v lebce do intracerebrálního prostoru tak, že je možno monitorovat hluboké

mozkové struktury. Elektrické potenciály na rozdíl od ECoG jsou snímány z blízkého okolí. Obecný trend směřuje k výhradnímu používání SEEG, které nese nižší riziko pooperačních komplikací a pacienty je monitorace lépe snášena.



Obrázek 1.5: Elektrokortikografie (ECoG). Kontakty jsou umístěny na silikonovém podkladu, čímž tvoří pásky (strip) nebo pole (grid). Implantace je prováděna pomocí kraniotomie. Převzato z [12].



Obrázek 1.6: Hloubkové stereotakticky zaváděné elektrody. Elektrody jsou chirurgem zaváděny přes návrť v lebce. Převzato z [12].

1.7 Motivace

Epileptochirurgická léčba může u farmakorezistentních pacientů s epilepsií vést k úplnému odstranění záchvatů. Pro úspěšnou predikci výsledku takové operace a tedy i determinaci pacientů vhodných k zákroku je zásadní správně vymežit epileptogenní tkáň v co nejúplnějším rozsahu [3]. U pacientů s FCD, kteří tvoří mezi farmakorezistentními pacienty početnou skupinu, je pro určení epileptogenní zóny zásadní znalost podtypu FCD. Retrospektivní výzkum pooperačních výsledků pacientů s FCD naznačuje, že u pacientů s podtypem FCD I je úspěšnost zákroku signifikantně nižší, zejména z důvodu obtížnějšího vymezení celého difuzního rozsahu tkáně postižené dysplázií [9].

V současnosti lze spolehlivě určit podtyp FCD teprve po zákroku z histologického vzorku resekované tkáně. Pro zlepšení predikce výsledku zákroku i samotných výsledků epileptochirurgické léčby je proto zásadním krokem rozlišit u jednotlivých pacientů podtyp FCD již při plánování zákroku. Předpokládáme, že jedním z ukazatelů mohou být vedle obrazových dat a genetické analýzy i data z předoperačních iEEG záznamů. Lze předpokládat, že různý strukturní charakter epileptogenní tkáně u jednotlivých podtypů FCD bude generovat i specifickou epileptiformní aktivitu. Pokročilou analýzou iEEG záznamů snímaných v lézi v kombinaci s umělou inteligencí bude možno provádět tzv. "iEEG biopsii", která umožní predikovat podtyp FCD již před resekčním výkonem a významně tak napomoci optimálnímu plánování zákroku.

Jedním z obecných projevů pacientů s epilepsií je výskyt interiktálních výbojů IED a repetitivních výbojů REDs. Ačkoliv jsou známé charakteristické rysy interiktální aktivity u FCD, typicky nábor repetitivních výbojů (recruiting/decruting) [13, 14], rozdíly mezi podtypy I a II nebyly systematicky doposud hodnoceny. Z prací zaměřených výhradně na podtyp IIb lze vyčíst vyšší výskyt aktivity typu "brushes", objevující se během non-REM spánku [15] anebo vyšší podíl výbojů během spánku oproti bdění [16]. Z těchto výzkumů lze soudit, že podtyp II má sklon k více rytmické genezi IED a tvorbě periodických vzorců.

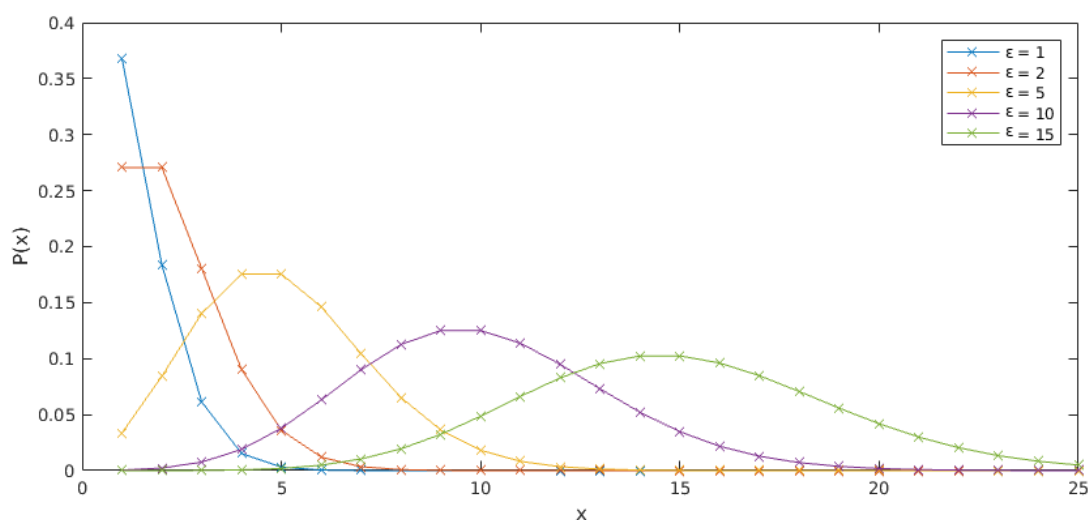
Cílem práce je tedy nalézt specifické parametry popisující zdánlivě stochastický výskyt IED a porovnat jejich schopnost charakterizovat a stratifikovat podtypy FCD I a II na ucelené klinické studii.

1.8 Poissonův proces a Weibullova distribuce

Poissonovým procesem je nazván matematický koncept, používaný k modelování diskretních náhodných jevů pozorovaných v čase $t \geq 0$, kdy známe průměrný čas mezi událostmi. Libovolný poissonovský proces můžeme charakterizovat pomocí Poissonova rozdělení pro všechny x z náhodné veličiny X :

$$P(x \in X) = \frac{\epsilon^x}{x!} e^{-\epsilon} \quad (1.1)$$

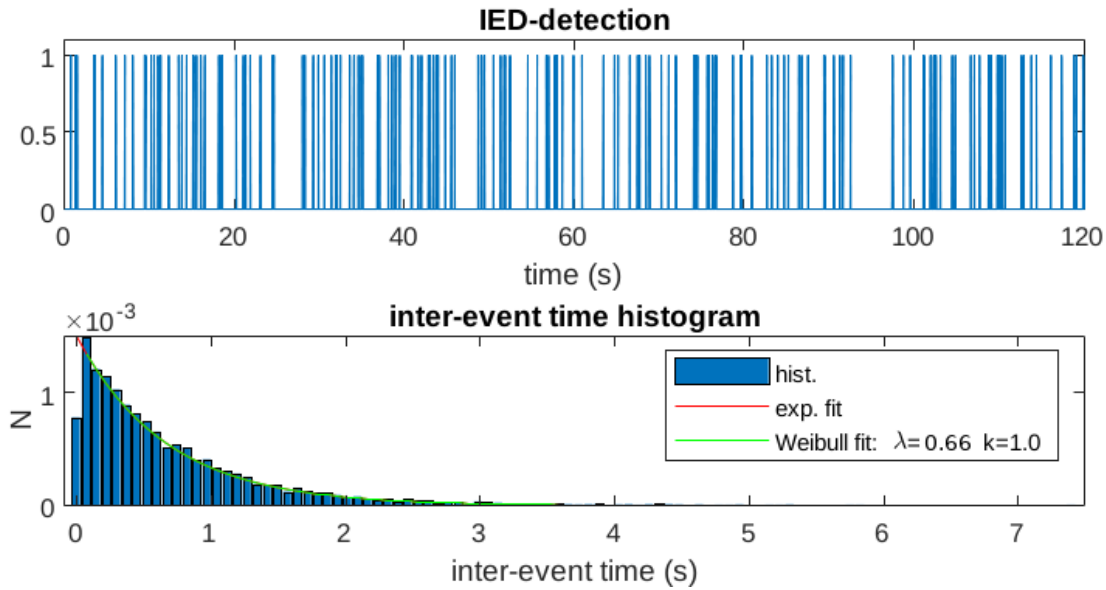
kde parametr $\epsilon > 0$ určuje tvar distribuce. Tento parametr obsahuje podmínku znalosti průměrného času mezi událostmi ($\epsilon = \frac{\text{události}}{\text{čas}} * \text{délka časového intervalu}$). Průměrný výskyt za jednotku času je výskytem s největší pravděpodobností (Obr.1.7).



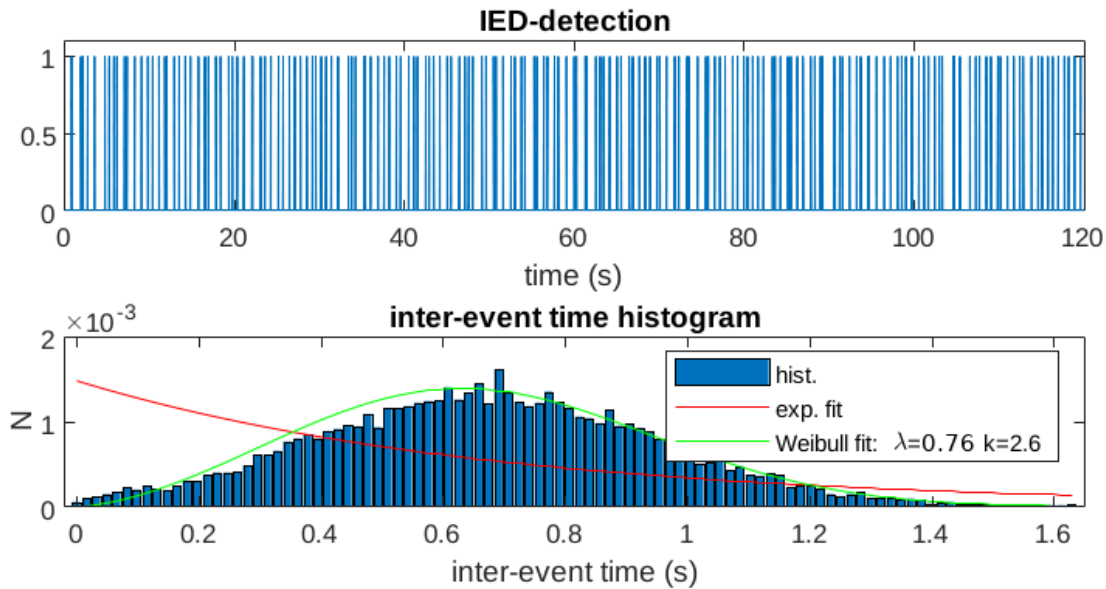
Obrázek 1.7: Změna tvaru pravděpodobnostní funkce Poissonova rozdělení v závislosti na parametru ϵ .

Weibullova distribuce je typ spojitého rozdělení pravděpodobnosti. Je charakterizována dvěma koeficienty $\lambda \geq 0$ (škála hodnot) a $k \geq 0$ (tvar). Weibullova distribuce w je popsána v rovnici (1.2). V případě, že $k \leq 1$, přibližuje se Weibullova distribuce tvarem exponenciální distribuci (ilustrováno na obr. 1.8), tzn. výskyt jevů je náhodný. Pokud je $k > 1$, blíží se tvar Weibullové distribuce tvaru normálního pravděpodobnostního rozdělení (viz obr. 1.9), tedy kvaziperiodickému výskytu jevů.

$$w(x, \lambda, k) = \begin{cases} \frac{k}{\lambda} \left(\frac{x}{\lambda}\right)^{k-1} e^{-(x/\lambda)^k} & x \geq 0 \\ 0 & x < 0 \end{cases} \quad (1.2)$$



Obrázek 1.8: Ilustrace odhadu Weibullové distribuce nad náhodnými daty (náhodný výskyt IED), kdy má histogram intervalů mezi událostmi (inter-event interval) tvar exponenciální distribuce. Koeficient k odhadnuté Weibullové distribuce je menší anebo roven jedné ($k \leq 1$).



Obrázek 1.9: Ilustrace odhadu Weibullové distribuce nad kvaziperiodickými daty (výboji IED), kdy se histogram intervalů mezi událostmi (inter-event interval) tvarem blíží normálnímu rozdělení. Koeficient k odhadnuté Weibullové distribuce je větší od jedné ($k > 1$).

1.9 Zobecněný lineární model (GLM)

Zobecněný lineární model (Generalized Linear Model, GLM) je metoda, umožňující použít lineární model na data, kde cílová (závislá) proměnná nepochází z normálního rozdělení. Generalizuje se tedy rozdělení cílové proměnné, lineární prediktor a spojovací funkce.

Rozdělení pravděpodobnosti cílové proměnné:

Lineární model:

$$Y_i \sim N(\mu_i, \sigma^2) \quad (1.3)$$

GLM:

$$Y_i \sim \text{distribuce z exponenciální rodiny} \quad (1.4)$$

Kde: Y - závislá proměnná, N - normální rozdělení, μ - střední hodnota, σ - směrodatná odchylka.

GLM tedy umožňuje použít lineární model na datech s nerovnoměrným rozptylem, spadá-li jejich předpokládané pravděpodobnostní rozložení do exponenciální rodiny (exponential family).

Lineární prediktor:

Lineární model:

$$\eta_i = \gamma + \beta x_i \quad (1.5)$$

GLM:

$$\eta_i = X_i \beta \quad (1.6)$$

Kde: η - lineární prediktor, X - nezávislé proměnné, γ - počátek (intercept), β - neznámé parametry.

Spojovací funkce g :

U lineárního modelu předpokládáme, že na odhadnuté přímce bude ležet střední hodnota závislé proměnné. Data z našeho výběru tedy leží s určitým rovnoměrným rozptylem kolem proložené přímky. Lineární prediktor je tedy roven střední hodnotě. Spojovací funkce při generalizaci mapuje lineární prediktor zpátky k střední hodnotě dané distribuce.

$$g(\mu) = X\beta \quad (1.7)$$

Lineární model:

$$g(\mu_i) = \mu_i = \gamma + \beta x_i \quad (1.8)$$

GLM:

$$g(\mu_i) = X_i' \beta \quad (1.9)$$

Kde: g - spojovací funkce.

Pro data použitá v práci, s binomiálním rozdělením cílové proměnné byla použita funkce *logit*:

$$X_i' \beta = \log\left(\frac{\mu_i}{1 - \mu_i}\right) \quad (1.10)$$

Spojovací funkce transformuje hodnoty pravděpodobností kategorických proměnných na spojitou škálu tak, aby šlo k modelování použít lineární predikci. [17, 18]

1.10 Postupná regrese

Postupná regrese (stepwise regression) je postup automatického výběru parametrů modelu postupným přidáváním a odebráním predikčních proměnných, který zároveň odhaduje koeficienty pro tyto proměnné. Takto tvořené submodely jsou srovnávány pomocí série F-testů nebo T-testů či jiných statistických kritérií.

1.11 Leave-one-out křížová validace

Křížová validace typu Leave-one-out (LOO CV) je limitním případem křížové validace, kdy počet podmnožin je roven počtu subjektů. Ze souboru všech subjektů se iterativně v N bězích vybere jeden testovací subjekt a ostatní slouží jako trénovací množina dat o velikosti $N-1$. Na těch se v každém běhu natrénuje model a následně se tímto modelem klasifikuje testovací subjekt. Toto proběhne v cyklu postupně pro všechny subjekty. Na konci je teda N validačních klasifikací, z kterých se určí úspěšnost modelu jako procento správných klasifikací.

Kapitola 2

Metodická část

2.1 Klinické hodnocení

Předoperační iEEG záznamy pacienta hodnotí vizuálně specialisté a finální označení IZ a SOZ je vždy určeno průnikem hodnocení nejméně dvojice elektrofyziologů. Při stanovení rozsahu epiletogenní zóny a resekce se přihlíží k výsledkům radiologických vyšetření (MRI, PET, fMRI, DTI aj.). Operační návrh je diskutován specialisty s mezioborovým zastoupením (elektrofyziologové, neurologové, neurochirurgové, radiologové atd.).

Hodnocení podtypu FCD se provádí pooperačním histopatologickým vyšetřením resekoované tkáně.

- SOZ je definována jako oblast v mozku s nejdřívějším výskytem záchvatové aktivity.
- IZ se definuje subjektivně jako oblast/oblasti, které generují největší počet interiktálních výbojů (IED), přičemž se také přihlíží k velikosti amplitudy.

2.2 Klinická data

V práci byly použity klinická data pacientů Neurologické kliniky a Kliniky dětské neurologie FN Motol. Pro práci byly poskytnuty data 60 pacientů, z nichž bylo 13 vyřazeno pro absenci vyhovujících denních anebo nočních iEEG záznamů. Data pacientů byly získávány v letech 2009 - 2019. Pro stratifikaci podtypů FCD I a FCD II byla použita data 17 pacientů s FCD I (prům. věk $29 \pm 15,6$ (27) let, prům. trvání epilepsie $16,3 \pm 11,4$ (13) let) a data 23 pacientů s FCD II ($31,7 \pm 14,7$ (36); $25,5 \pm 12,2$ (29)). Zbýlých 7 pacientů odpovídá diagnóze FCD IIIa anebo duální patologii ($39 \pm 8,8$ (38); $23,3 \pm 10$ (24)). Skupinu FCD I tvoří 10 mužů a 7 žen, poměr dětských k dospělým pacientům je 8:9. Ve skupině s FCD II je 12 mužů a 11 žen, poměr dětí a dospělých je 9:14. Skupinu FCD IIIa + duální patologie tvoří 4 muži a 3 ženy, všichni dospělí. Přehled vybraných charakteristik dohromady 47 anonymizovaných pacientů, s jejichž daty bylo pracováno, je uveden v tabulce 2.1.

Intrakraniální EEG (iEEG) záznamy jednotlivých pacientů, získávány během hospitalizace za účelem předoperačního vyšetření, byly snímány pomocí systémů Stellite Harmonie (vzorkovací kmitočet 1 kHz), Natus NicoletOneTM EEG System (512 Hz) nebo Natus

Tabulka 2.1: Přehled vybraných dat 47 pacientů. Podrobněji v příloze A.

id	FCD	Věk	Pohlaví	Část	Trvání epilepsie	Implantované elektrody	Nahrávací frekvence
P033	I	23	f	dětská	13	kombinace	1000
P060	I	65	m	dospělá	39	SEEG	1000
P063	I	51	f	dospělá	32	SEEG	1000
P068	I	37	m	dospělá	21	SEEG	512
P078	I	38	m	dospělá	28	SEEG	512
P079	I	38	f	dospělá	23	SEEG	512
P084	I	9	m	dětská	8	SEEG	1000
P097	I	34	m	dospělá	33	SEEG	512
P110	I	27	f	dospělá	7	SEEG	512
P127	I	11	m	dětská	5	SEEG	1000
P133	I	13	f	dětská	9	SEEG	1000
P143	I	16	m	dětská	5	SEEG	1000
P155	I	27	m	dospělá	11	SEEG	512
P177	I	19	m	dětská	17	SEEG	2048
P179	I	19	f	dětská	3	SEEG	2048
P183	I	18	m	dětská	4	SEEG	2048
P193	I	48	f	dospělá	19	SEEG	2048
P005	II	25	m	dětská	19	SEEG	1000
P012	II	48	f	dospělá	34	SD	1000
P030	II	24	f	dětská	22	SEEG	1000
P036	II	53	f	dospělá	36	SD	1000
P038	II	41	m	dospělá	35	SD	1000
P046	II	13	m	dětská	13	SEEG	1000
P066	II	41	f	dospělá	28	SEEG	512
P074	II	39	m	dospělá	29	SEEG	512
P075	II	18	m	dětská	13	kombinace	1000
P085	II	47	f	dospělá	42	kombinace	1000
P087	II	37	f	dospělá	32	kombinace	1000
P119	II	41	m	dospělá	35	kombinace	512
P125	II	16	m	dětská	13	SEEG	1000
P144	II	57	m	dospělá	47	SEEG	512
P147	II	32	f	dospělá	31	SEEG	512
P150	II	14	f	dětská	5	SEEG	1000
P160	II	36	m	dospělá	29	SEEG	512
P162	II	45	f	dospělá	30	SEEG	512
P163	II	5	m	dětská	5	SEEG	1000
P165	II	36	m	dospělá	35	SEEG	512
P176	II	20	f	dětská	13	SEEG	2048
P185	II	34	f	dospělá	34	SEEG	512
P186	II	8	m	dětská	6	SEEG	2048
P048	IIIa	52	m	dospělá	24	SEEG	512
P096	IIIa	34	f	dospělá	22	SEEG	512
P136	IIIa	35	m	dospělá	26	SEEG	512
P142	IIIa	31	m	dospělá	11	SEEG	512
P129	IIIa	31	f	dospělá	11	SEEG	512
P173	IIIa	40	f	dospělá	39	SEEG	512
P170	Ia+polymikrogyrie	50	m	dospělá	30	SEEG	512

Quantum (2048 Hz). Manuálně bylo po vizuální kontrole vyloučeno 8 ± 7 (5) referenčních kontaktů na pacienta obsahujících technické artefakty. Elektrické potenciály byly snímány za užití referenční montáže a následně přepočítány v montáži bipolární, zejména za účelem potlačení souhlasného rušení. Dále v práci bude kanálem iEEG myšlen bipolární pár.

Z kontinuálních záznamů byly vybírány tříhodinové úseky podle metodiky publikované v [16] tak, aby během 4 hodin před úsekem a hodinu po úseku neproběhl epileptický záchvat. Tyto úseky byly následně rozděleny do tří cirkadiánních skupin:

1. Denní záznamy
2. Záznamy nočních hodin
3. Denní i noční záznamy dohromady

2.3 Kvantitativní EEG

U vybraných úseků všech tří cirkadiánních skupin lze pomocí algoritmů detekovat výskyt epileptiformních grafoelementů. V této diplomové práci se pracovalo s interiktálními výboji IED, které byly detekovány z vybraných úseků iEEG záznamů a posléze parametrizovány.

2.3.1 Detekce IED

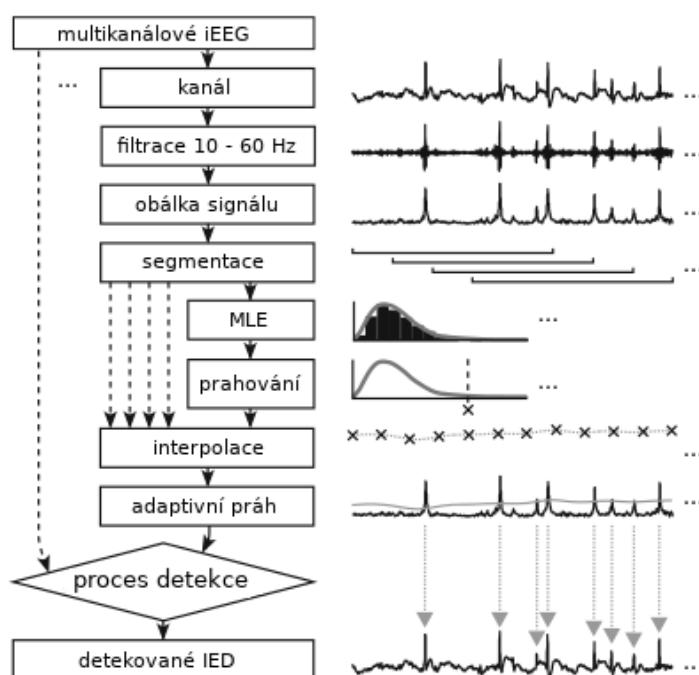
Pro detekci IED v záznamech byla použita metodika publikovaná v [19]. Jednotlivé kanály záznamů projdou digitální filtrací typu horní a dolní propusti v pásmu 10-60 Hz. Použit je Chebyshevův filtr II. typu, řád 8. Signály byly dále filtrovány notch biquad filtrem se dvěma póly na kružnici z-roviny o poloměru 0,985 pro odfiltrování síťového rušení na frekvenci 50 Hz.

Z filtrovaného signálu se pomocí absolutní hilbertovy transformace spočte obálka signálu. Ten se následně segmentuje na 5s úseky s 80% překryvem. Pro každý segment se spočte histogram hodnot obálky a na něj se nafiluje logaritmicko-normální distribuce pomocí algoritmu maximální věrohodnosti (Maximum likelihood estimation, MLE). Tvar této distribuce se liší, jsou-li v segmentu přítomny výrazné výboje. Tvar je pak více vychýlen doleva oproti distribuci segmentu bez výbojů. Za použití modu a mediánu této nafilované distribuce se adaptivně pro každý segment spočte prahová hodnota th jako:

$$th = 3,5 * [\text{modus} + \text{medián}] \quad (2.1)$$

Tyto prahové hodnoty jsou následně interpolovány pomocí tzv. Cubic spline algoritmu, čímž vytvoří adaptivní práh pro obálku signálu. Prah je vyhlazen filtrem klouzavých průměrů s klouzavým oknem o velikosti 5s. V okolí výbojů s vysokou amplitudou je práh vyšší a v oblastech, kde se výrazné výboje nevyskytují, klesá a detekuje tak i výboje s nižší amplitudou. Lokální maxima obálky signálu, které protínají práh jsou označeny jako detekce. Detekce vzdáleny od sebe méně než 120 ms jsou sloučeny.

Popsaný postup detekce je schematicky znázorněn na obrázku 2.1.



Obrázek 2.1: Schéma ilustrující postup detekce IED. Každý kanál zvlášť se filtruje horní a dolní propustí v pásmu 10-60 Hz. Pro filtrovaný signál se spočte obálka pomocí hilbertovy transformace. Obálka se segmentuje (5s, 80% překryv) a na distribuci každého segmentu se nafiťuje logaritmické normální rozdělení za pomoci MLE algoritmu. Z parametrů nafiťované distribuce se pro každý segment spočte prahová hodnota, která se po interpolaci a filtraci filtrem klouzavých průměrů (okno 5s) stává adaptivním prahem. IED jsou detekovány jako lokální maxima úseků obálky signálu, které tento práh přetínají. Upraveno z [19]

Detektor, vytvořen v programu MATLAB, je volně dostupný na adrese <http://isarg.fel.cvut.cz>[19].

2.3.2 Parametrizace výskytu IED

Parametrizace výskytu IED byla navržena vedoucím práce. Parametry byly navrženy tak, aby reflektovali četnost, časovou distribuci a periodicitu výskytu IED. Každý kanál iEEG záznamu byl parametrizován nezávisle na ostatních kanálech.

Data každého pacienta obsahují napočítané hodnoty parametrů pro každou nevyřazenou elektrodu. V rámci klinického hodnocení se některé elektrody označí jako SOZ (resp. snímající signál ze SOZ). Parametrizace probíhala pro každý jeden kanál separátně. U jednotlivých pacientů se počet kanálů v SOZ liší, proto byla vždy SOZ charakterizována sloučením parametrů z kanálům jako maximum, průměr nebo medián z hodnot. Soupis všech parametrů je uveden v tabulce 2.2.

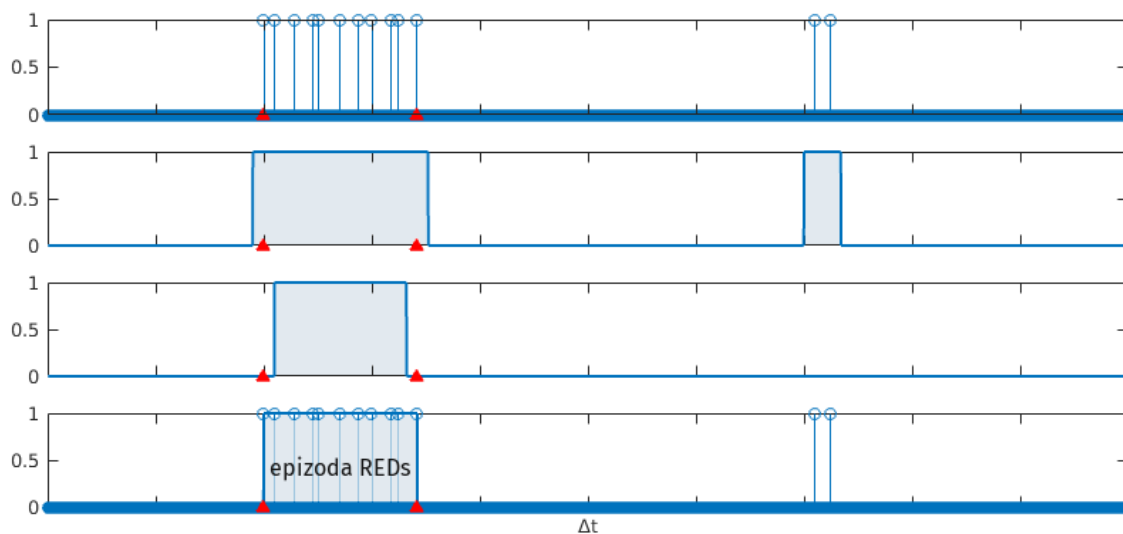
Frekvence výskytu IED

Pro úseky záznamů dle cirkadiálních skupin (denní, noční, denní+noční) byl stanoven průměrný výskyt IED za minutu. Parametr $IEDf_i$ reflektuje celkový výskyt IED ($nIED_i$) za čas t_i , kde i značí kanál iEEG.

$$IEDf_i = \frac{nIED_i}{t_i} \quad (2.2)$$

Repetitivní výboje REDs

REDs byly identifikovány jako IED opakující se v intervalech menších než 1s po dobu delší než 2s. Pro detekci spojitých REDs epizod se využilo morfologických operací binární dilatace a eroze. Detekované IED se v prvním kroku dilatovali o polovinu minimální délky REDs úseku stanovené na 2s. Každá detekce se tedy rozšířila o úsek 1s po každé straně. Detekce vzdálené od sebe méně než 1s splynou, počátky a konce úseků se rozšíří o 1s. Následně je provedena 2s eroze, kdy dojde k vymizení úseků původní délky menší než 2s. Na závěr je provedena opět 1s dilatace, kdy je dosaženo označení REDs epizod od první po poslední detekci. (Obr.2.2).



Obrázek 2.2: Ilustrace prvního kroku procesu parametrizace REDs grafoelementů. Jako REDs byly identifikovány IED opakující se po méně než 1 s po dobu více než 2s. A: Detekce IED. Červená šipka zdůrazňuje pozici prvního a posledního výboje epizody. B: Dilatace o 1s - detekce se dilatuje o 1 s úsek z každé strany. Objeví-li se dříve než o sekundu další výboj, detekce spolu splynou. Počátek a konec epizody se posunou. C: Eroze o 2s - Nenulové úseky se smrští o 2 s z každé strany. Úseky trvající 4s (dilatované epizody IED původně trvající 2s a méně) zmizí. D: Dilatace o 1s - časy počátku a konce epizod se vrátí na původní hodnoty.

Z tohoto výstupu označujícího shluky REDs v původním záznamu byly následně počítané následující parametry:

- Procentuální výskyt REDs epizod v záznamu (**REDs_perc_time**)
- Průměr délek epizod v záznamu (**REDs_ie_t_mean**)
- Medián délek epizod v záznamu (**REDs_ie_t_med**)
- Průměr délek úseků mezi epizodami v záznamu (**REDs_bc_t_mean**)
- Medián délek úseků mezi epizodami v záznamu (**REDs_bc_t_med**)

Periodicita výskytu IED

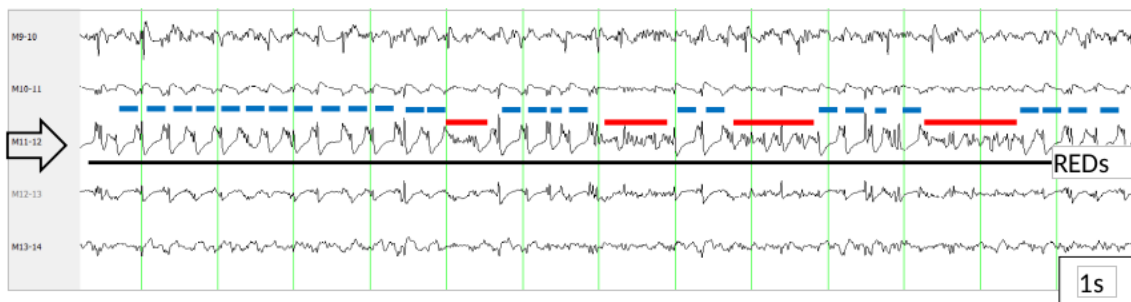
Jednou z charakteristik epileptiformní tkáně je schopnost generovat rytmickou aktivitu, která typická v průběhu zejména epileptického záchvatu. Rytmické REDs vzorce lze také pozorovat interiktálně. Ukázkový vzorec je zobrazen na obr. 2.3, jehož trvání přesahuje délku 10 sekund, i když v průběhu může dojít k vynechání některých IED. V některých úsecích signálů a u různých pacientů může být periodicita REDs sporná a vzorec se jeví spíše jako nakupení polyspike výbojů, viz obrázky 2.5, 2.6.

Pro objektivní vyhodnocení periodicity výskytu IED je využito vlastností poissonovských procesů. U náhodných procesů je doba mezi událostmi také náhodná, přičemž pravděpodobnostní distribuční funkce časů mezi jevy se blíží exponenciálnímu rozložení. Naopak kvaziperiodický proces se blíží normální distribuci, tj. má střední hodnotu periody a nestabilita procesu se projeví směrodatnou odchylkou. Obě distribuce lze modelovat dvouparametrickou Weibullovou distribucí (1.2), jejíž parametr λ definuje měřítko a k určuje sklon distribuce. Pro náhodný proces je $k \leq 1$, naopak pro kvaziperiodický proces bude $k > 1$.

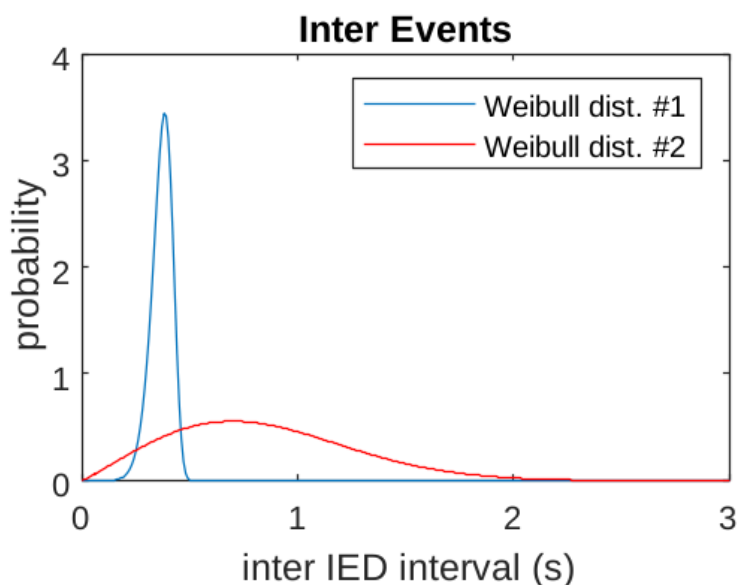
Parametr PII (Periodicity of Inter Interval)

Periodicita výskytu IED uvnitř úseku signálu označené dle předchozí definice jako REDs musí být hodnocena na více časových škálách. Krátké výpadky v rytmu REDs vedou k odchylkám v distribuci časů mezi jevy a hodnocení periodicity by tak bylo vychýlené, viz obr. 2.3. Pro maximalizaci věrohodnosti odhadu distribuční funkce (MLE) byl hledán model směsi dvou Weibullových distribucí (Weibull Mixture Model - WMM); viz rovnice (2.3), kde P je proporcionální zastoupení první distribuce. Nalezením směsi distribucí tak lze hodnotit periodicitu dvou jevů na různých časových škálách a odhalit např. periodický výskyt IED, ale také periodický výskyt po výpadku v rytmu, viz obrázek 2.4. Na tomto příkladu vidíme distribuci č. 1 s velmi periodickým výskytem ($k=8.9$) a průměrným intervalem mezi IED 0.39 s. Distribuce č. 2 popisující periodicitu výpadků je méně periodická ($k=2.1$) s průměrným intervalem 0.75 s.

$$WWM(x, P, \lambda_1, k_1, \lambda_2, k_2) = P \cdot w_1(x, \lambda_1, k_1) + (1 - P) \cdot w_2(x, \lambda_2, k_2) \quad (2.3)$$



Obrázek 2.3: Příklad epizody REDs (černá linka). Intervaly mezi jednotlivými IED jsou označeny modře. Červené intervaly označují krátkodobé výpadky v rytmické aktivitě.



Obrázek 2.4: Weibull Mixture Model (WMM). Nalezená směs Weibullových distribucí ukazují na periodicitu ve dvou časových škálách: modrá 390 ms s vysokou periodicitou ($k=8.9$), červená 750 ms s nižší periodicitou ($k=2.1$).

Míra epileptogenicity tkáně je obecně spojována se schopností generovat rychlou a rytmickou aktivitu. Čím bude interval mezi událostmi kratší a výskyt více rytmický, tím lze předpokládat i vyšší epileptogenicitu tkáně. Byl tedy odvozen parametr PII , jež přiřazuje větší váhu IED vyskytujících se v kratších intervalech. Naopak snižuje váhu IED, jejichž intervaly jsou náhodné, viz rovnice (2.4).

$$PII = P \frac{1}{\lambda_1} (k_1 - 1) + (1 - P) \frac{1}{\lambda_2} (k_2 - 1) \quad (2.4)$$

Parametr WPI (Weighted periodicity of Inter Interval)

Oproti jednokanálovému parametru $PII(k)$ byl definován vážený parametr WPI, jež popisuje průměrnou hodnotu všech $PII(k)$ v kanálech k vážených výskytem REDs v

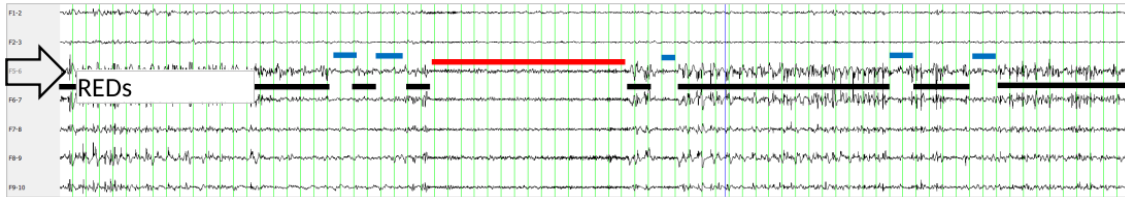
daném kanále $REDS_perc_time(k)$, rovnice (2.5).

$$WPI = \frac{\sum_k PII(k) \cdot REDS_perc_time(k)}{\sum_k REDS_perc_time(k)} \quad (2.5)$$

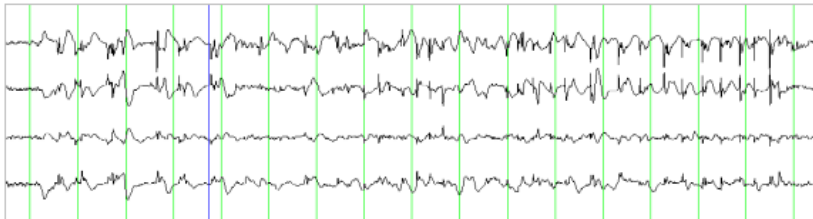
Parmetry PIC a WPIC (Periodocity of Inter Cluster)

Obdobným způsobem byl definován parametr PIC , který hodnotí periodicitu výskytu celých REDs epizod, obr. 2.5. Toto hodnocení měří periodicitu časových intervalů mezi posledním IED v REDs epizodě a prvním výbojem následné REDs epizody. Časová škála tedy může popisovat intervaly v rozsahu jednotek sekund, až po jednotky minut či hodin. Na Obr. 2.5 je příklad úseku signálu s několika REDs epizodami. Dle odhadu WMM distribuce nalezneme dvě časové škály intervalů mezi REDs, Obr. 2.7. Kratší interval má periodický charakter ($k=5.2$) s průměrnou hodnotou intervalu 2.5 s. Delší interval vykazuje velmi nízkou periodicitu ($k=1.5$) s periodou 10 s. Hodnota PIC je definována obdobně jako PII v rovnici (2.4). Globální parametr $WPIC$ je definován dle rovnice (2.6).

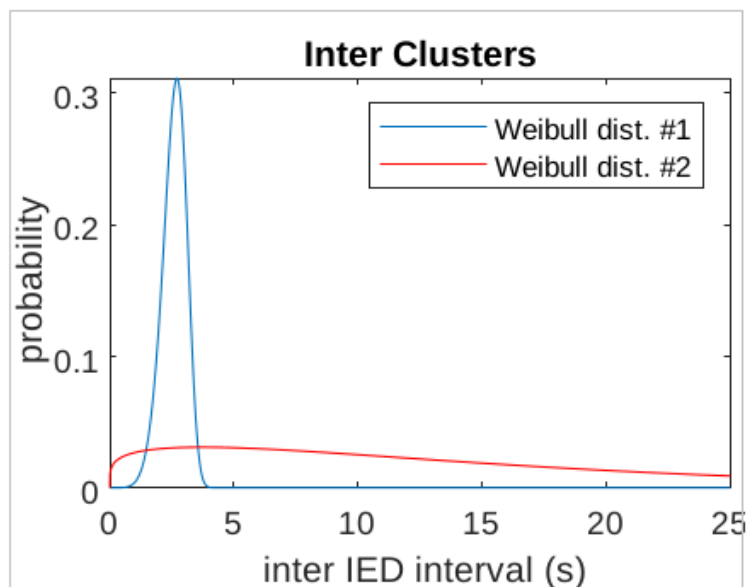
$$WPIC = \frac{\sum_k PIC(k) \cdot REDS_perc_time(k)}{\sum_k REDS_perc_time(k)} \quad (2.6)$$



Obrázek 2.5: Příklad intervalů mezi REDs vzorci (černá linka). Krátká pauza je značena modře, delší pauza červeně.



Obrázek 2.6: 2B Detail REDs vzorce.



Obrázek 2.7: Weibull Mixture Model (WMM). Nalezená směs Weibullových distribucí ukazují na periodicitu ve dvou časových škálách: modrá 2.5s s velkou periodicitou ($k=5.2$), červená 10 s s velmi nízkou periodicitou ($k=1.5$).

Odvozené parametry

Z explorační analýzy vyplynulo (viz. kap. Výsledky, obr. 3.4), že parametry $IEDf$ a $REDS_perc_time$ spolu úzce korelují - čím více výbojů se v záznamu vyskytuje, tím se dá očekávat vyšší procentuální poměr REDs epizod tvořených těmito výboji. Proto byl navržen sjednocující parametr, který normalizuje podíl REDs epizod ($REDS_perc_time$) mírou výskytu výbojů ($IEDf$) umocněnou proměnnou α :

$$REDSNorm(\alpha) = \frac{REDS_perc_time}{IEDf^\alpha} \quad (2.7)$$

Proměnná α byla optimalizována s ohledem na výslednou p -hodnotu Wilcoxonova testu porovnávající nově vzniklý parametr mezi skupinami pacientů s FCD I a FCD II (viz kap. Výsledky, 3.3.4).

Pro hodnocení změny parametrů v závislosti na cirkadiánním rytmu byly odvozeny poměrové a rozdílové parametry. U rozdílových parametrů byl testován rozdíl i absolutní hodnota změny.

Pro zhodnocení, jestli je míra rozdílu mezi dnem a nocí v jednotlivých parametrech schopna stratifikovat podtyp FCD, byl pro každý parametr par počítán rozdíl mezi denní (par_{den}) a noční (par_{noc}) hodnotou, absolutní hodnota tohoto rozdílu a podíl denní a noční hodnoty:

$$par_d = par_{den} - par_{noc} \quad (2.8)$$

$$par_D = |par_{den} - par_{noc}| \quad (2.9)$$

$$par_p = \frac{par_{den}}{par_{noc}} \quad (2.10)$$

Souhrn parametrů

V této diplomní práci byla posuzována schopnost stratifikovat podtyp FCD u desíti základních parametrů popisujících vlastnosti IED grafoelementů během dne, noci a dne+noci a jednoho odvozeného parametru *REDSNorm* pro den, noc a den+noc. Názvy a popisy těchto parametrů jsou shrnuty v tabulce 2.2. Taky byly počítány a posuzovány rozdíly, absolutní rozdíly a podíly mezi denní a noční hodnotou základních i odvozeného parametru.

Tabulka 2.2: Názvy a popis parametrů

Název	Popis
<i>IEDf</i>	Počet IED za minutu na kanál
<i>PIC</i>	Periodicita mezi epizodami
<i>PII</i>	Periodicita v rámci epizod
<i>WPIC</i>	Periodicita mezi shluky vážena <i>IEDf</i>
<i>WPPII</i>	Periodicita v rámci shluků vážena <i>IEDf</i>
<i>REDS_perc_time</i>	Procentuální poměr výskytu REDs bloků v záznamu
<i>REDS_ie_t_mean</i>	Průměrná délka REDs epizody
<i>REDS_ie_t_med</i>	Mediánová délka REDs epizody
<i>REDS_bc_t_mean</i>	Průměrná délka úseků mezi epizodami
<i>REDS_bc_t_med</i>	Mediánová délka úseků mezi epizodami
<i>REDSNorm</i>	<i>REDS_perc_time</i> normován výskytem IED

2.4 Univarietní analýza

Vlastní částí této práce je vybrat ze všech parametrů popisujících IED ty, které jsou co nejlépe schopny rozlišit, zda-li má pacient FCD podtypu I či II. Kvůli nízkému počtu pacientů s FCD IIIa a s duální patologií není tato skupina zahrnuta do explorační analýzy a návrhu klasifikačního algoritmu. Porovnání skupiny FCD IIIa s I. a II. podtypem bude uvedeno v samostatné podkapitole.

Po základní explorační analýze datasetu byly nalezeny nekorelované parametry tak, aby se minimalizovali redundantní parametry. Dále bylo provedeno univarietní testování parametrů, které mělo ověřit, zda-li existuje statistický rozdíl v hodnotách jednotlivých parametrů v závislosti na podtypu FCD, a tedy schopnost parametrů stratifikovat FCD podtyp.

U vypočtených parametrů nelze předpokládat, že pocházejí z normálního rozdělení. Byl proto zvolen neparametrický Wilcoxonův test pro testování pacientů obou podtypů FCD. Pro získání náhledu na to, jestli se u podtypu FCD I na rozdíl od FCD II mění výskyt parametrů ze dne na noc, byl použit Wilcoxonův párový test.

2.4.1 Explorační analýza

Pacientská data obecně jsou skupinou dat ze statistického pohledu velmi specifickou. Zejména pro typické vlastnosti jako jsou např. nízký počet subjektů, časté odchylky v datech (jejichž podstata může či nemusí být biologická) anebo subjektivní parametry - ku příkladu hodnocení stavu pacienta lékařem. V rámci této práce byla pomocí explorační analýzy posouzena zejména míra korelace parametrů a bylo provedeno odhalení a posouzení silně odlehlých hodnot.

2.4.2 Použité metody statistického testování

Při analýze zavádějících faktorů u klinických dat byl pro testování věku pacientů mezi podtypy a doby trvání epilepsie použit Wilcoxonův test. Kategorické proměnné pohlaví a dětská/dospělá část byly testovány pomocí Fisherova testu.

Po provedení základní průzkumové analýzy byly pro účely výběru parametrů jednotlivé parametry testovány mezi podtypy FCD Wilcoxonovým testem. Pro každý jeden nezávislý parametr datasetu byly testovány následující hypotézy:

- H1: Mezi pacienty s FCD I a FCD II je statisticky signifikantní rozdíl.
- H2: Mezi pacienty s FCD I a FCD II je statisticky signifikantní rozdíl během dne.
- H3: Mezi pacienty s FCD I a FCD II je statisticky signifikantní rozdíl během noci.
- H4: Existuje rozdíl v parametrech v závislosti na cirkadiálních rytmech.
- H5: Mezi pacienty s FCD I a FCD II je statisticky signifikantní rozdíl ve změně parametru v závislosti na cirkadiálních rytmech.

K testování prvních tří hypotéz a hypotézy $H5$ byl použit Wilcoxonův test. Hypotéza $H4$ se testovala Wilcoxonovým párovým testem pro každý podtyp a výsledky FCD I a FCD II byly mezi sebou porovnány. Pro výsledky testování byla ze z statistiky a celkového počtu subjektů M vypočtena velikost účinku (effect size) r jako:

$$r = \frac{z}{\sqrt{M}} \quad (2.11)$$

V práci bylo univariální testování realizováno implementací programu MATLAB, konkr. funkce `ranksum` pro Wilcoxonův test a `signrank` pro Wilcoxonův párový test, které jsou součástí knihovny Statistics and Machine Learning Toolbox [18].

2.5 GLM

Lze předpokládat, že univariální parametry iEEG nebudou samostatně dostatečně specifické pro stratifikaci podtypů FCD. Proto je výhodné použití multivariálních nástrojů, které kombinují statisticky významné parametry a ve výsledku zvyšují celkovou specificitu

klasifikace. Vhodnou volbou se jeví využití GLM, protože výstupem není pouze výsledek klasifikace, ale i model popsán svojí rovnicí a souborem koeficientů pro všechny vstupní parametry. Klasifikační úloha se tedy na rozdíl od např. neuronových sítí neutváří jako tzv. "black-box" a výsledky lze snadno zpětně interpretovat.

Stejná metoda již byla úspěšně využita na obdobných datech iEEG v práci [20].

V případě, kdy je dimenze vstupních dat neúměrně velká vzhledem k velikosti trénovací množiny (typicky $>10\%$), dochází k selhání odhadu GLM modelu, který konverguje k limitním hodnotám okrajových podmínek. Takový model se jeví jako přetrénovaný.

2.6 Multivarietní analýza

I v případě, kdy by byly jednotlivé parametry v GLM modelu schopny s dostatečnou úspěšností predikovat podtyp FCD, lze předpokládat, že se kombinací vybraných parametrů úspěšnost predikce zlepší. V rámci multivarietní analýzy byla použita metoda postupní regrese (stepwise regression). V práci byl použit algoritmus programu MATLAB, realizován funkcí *stepwiseglm*. Pro relativně nízký počet subjektů byly nejdříve v každé cirkadiánní skupině dat manuálně vybrány tři parametry s nejlepším výsledkem Wilcoxonova testu (p -hodnota, velikost účinku). Ty byly spolu s cílovou proměnnou dané za vstup metodě *stepwiseglm*. K proměnným, které algoritmus ponechal v modelu, byly postupně přidávány po jedné další, které pak algoritmus ponechal anebo vyloučil. Kromě výstupů funkce (X^2 statistika rozdílu mezi konst. a výsledným modelem a p -hodnota) byly srovnávány taky úspěšnosti predikce modelu a zejména úspěšnosti křížové validace. Hledán byl model s co nejlepší schopností predikovat nový subjekt při použití čo nejmenšího počtu proměnných, event. jejich kombinací. Takovýto model byl hledán pro proměnné každé z tří cirkadiánních skupin. Dále se k parametrům těchto modelů přidávali parametry signifikantních rozdílových proměnných a zjišťovalo se, jestli tyto jsou schopne vylepšit CV úspěšnost multivarietních modelů ve všech třech cirkadiánních skupinách.

V práci byly použity implementace postupní regrese a GLM programu MATLAB, konkrétně funkce *stepwiseglm*, *glmfit* a *predict*, které jsou součástí knihovny Statistics and Machine Learning Toolbox [18].

2.7 Křížová validace

Pro ověření, jak umí model klasifikovat nové subjekty byla provedena křížová validace typu LOOCV - Leave-one-out Cross Validation. Tahle metoda byla upřednostněna před běžně používanou metodou k-fold CV zejména pro relativně nízký počet subjektů.

V práci byla použita vlastní implementace LOO CV.

2.8 Korekce vícenásobného testování

Při testování souboru parametrů se přihlíželo i k výsledkům vzhledem ke korigované hladině významnosti. Použita byla tzv. Bonferroniho korekce, kde se stanovený prah významnosti $p = 0,05$ dělí počtem testovaných proměnných M :

$$p_b = \frac{p}{M} \quad (2.12)$$

Pro účely explorace dat a výběru parametrů pro tvorbu klasifikátorů nebyly výsledky testování korigovány. Bonferroniho korekce byla použita až pro klinickou interpretaci výsledků.

Kapitola 3

Výsledky

Během této diplomní práce se pracovalo s iEEG záznamy 47 pacientů s epilepsií způsobenou onemocněním FCD. Z těchto záznamů byly parametrizovány grafoelementy IED. Hledaly se parametry schopné rozlišit mezi podtypy FCD I a FCD II. Následně byly navrženy klasifikátory podtypu FCD na základě těchto parametrů pro denní, noční anebo denní+noční záznamy. Pomocí těchto klasifikátorů byli zařazeni taky pacienti s FCD IIIa a s duální patologií.

3.1 Soubor pacientů, klinický profil, odlehlé hodnoty

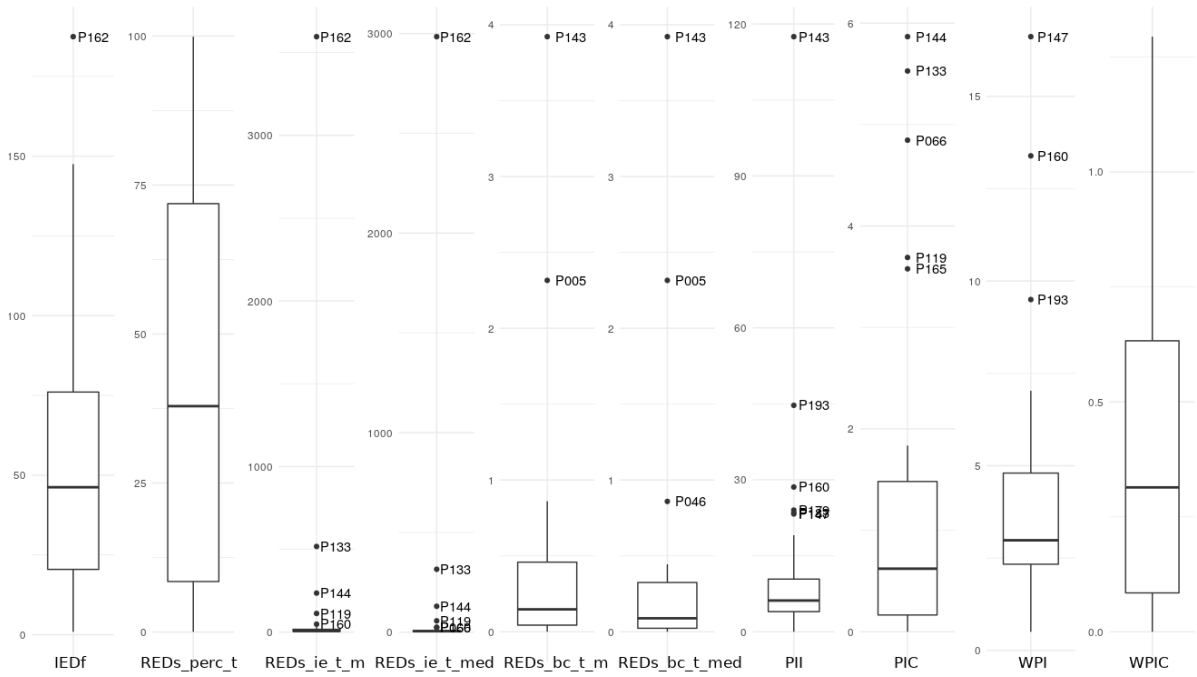
Před explorací vlastních iEEG parametrů byla provedena analýza zavádějících faktorů. Testovalo se, zda-li je mezi podtypy FCD I a FCD II statisticky signifikantní rozdíl ($p < 0.05$) ve věku pacientů, trvání epilepsie, klinickém oddělení (dětská/dospělá část) či ve složení pohlaví. Jako statisticky signifikantní se ukázal údaj o době trvání epilepsie ($p = 0.0206$). U testovaných pacientů s FCD I trvá onemocnění průměrně $16,3 \pm 11,4$ (13) let, u pacientů s FCD II je to $25,5 \pm 12,2$ (29) let.

FCD I : FCD II	Věk	Pohlaví	Dítě/Dospělý	Trvání epilepsie
<i>p</i> -hodnota	0.4937	0.7547	0.7492	0.0206
Test	Wilcoxonův test	Fisherův test	Fisherův test	Wilcoxonův test

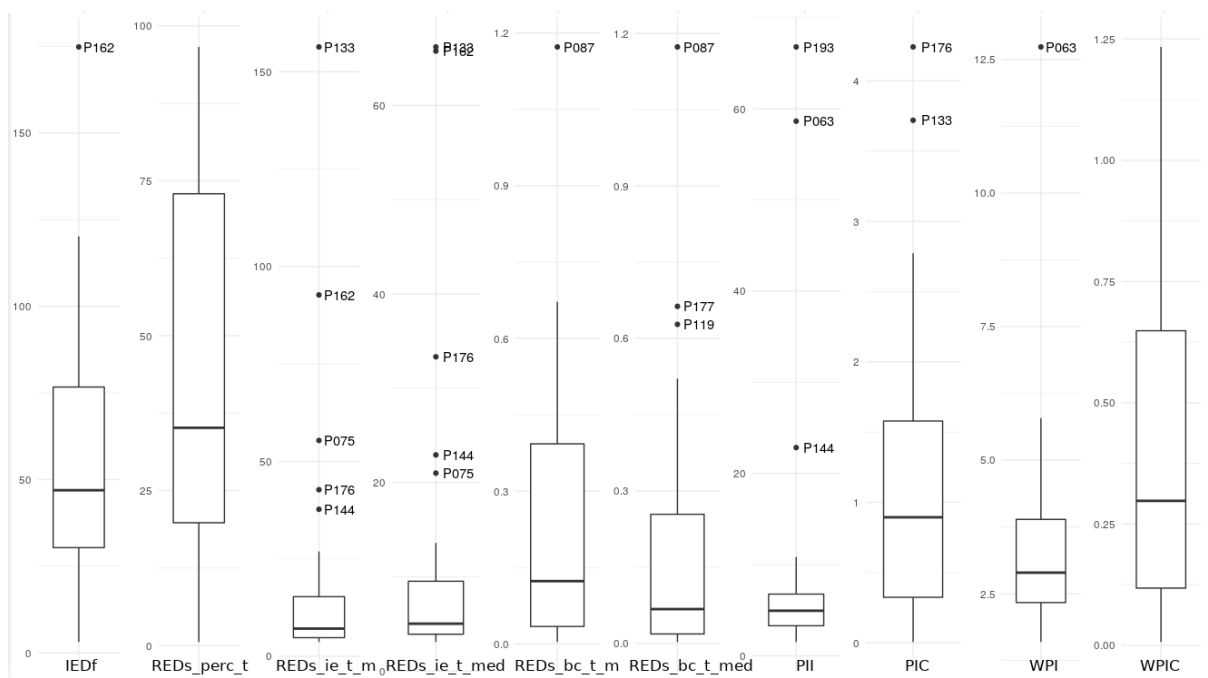
3.1.1 Odlehlé hodnoty

Během analýzy odlehlých hodnot se u většiny parametrů v souboru denních, nočních i denních+nočních dat objevily hodnoty vyšší než ve statistice standardně používaný práh detekce odlehlých hodnot (1,5-násobek kvartilového rozpětí). To se však dá očekávat, protože výskyt epileptické aktivity a IED se u jednotlivých pacientů zásadně liší. Z exploračních grafů znázorňujících odlehlé hodnoty (Obr. 3.1, 3.2 a 3.3) jsou vidět výrazné odlehlé hodnoty u parametru *REDS_ie_t_mean* a *REDS_ie_t_med*, a to zejména u denních dat (Obr. 3.1). U těchto nejvýraznějších odlehlých hodnot byla zpětně ověřena validita iEEG záznamů vizuální kontrolou. Všechny odchylky nad rámec již vyřazených artefaktových záznamů byly zhodnoceny jako fyziologické.

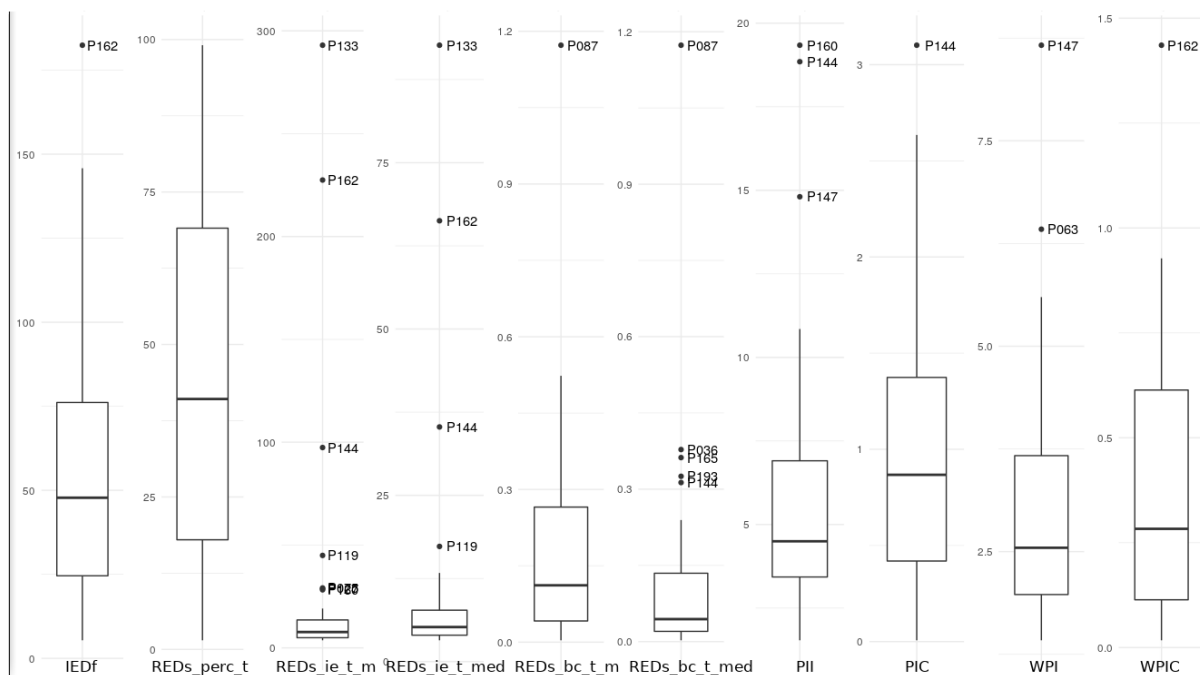
Všechny hodnoty označeny jako odlehlé byly v nezměněném stavu zahrnuty do datasetů. Jejich vyšší výskyt však spolu s metodikou výpočtu parametrů indikuje použití neparametrických testů během statistického testování.



Obrázek 3.1: Explorační přehled odlehlých hodnot u parametrů denních dat.



Obrázek 3.2: Explorační přehled odlehlých hodnot u parametrů nočních dat.



Obrázek 3.3: Explorační přehled odlehlých hodnot u parametrů denních+nočních dat.

3.2 Parametrizace výskytu IED

Z detekovaných IED byly pro všechny cirkadiální skupiny napočítány základní parametry uvedeny v tabulce 2.2 dle postupů uvedených v metodice. Parametry byly napočítány pro každý kanál iEEG záznamu jednotlivých pacientů. Tyto parametry vč. klinických parametrů jsou uvedeny v příloze A.

3.3 Výsledky univariétní analýzy

V prvním kroku se srovnávaly výsledky použití aritmetických průměrů, mediánů a maxim hodnot všech kanálů, označených u každého pacienta jako SOZ. Poté se během explorační analýzy posoudili jednotlivé parametry zejména z pohledu vzájemné korelace.

Pro každý parametr bylo provedeno srovnání mezi podtypy FCD pomocí Wilcoxonova testu. Dále byly pro oba podtypy srovnány parametry denní a noční pomocí Wilcoxonova párového testu a Wilcoxonův test byl taky aplikován na parametry počítané jako podíl, rozdíl a absolutní hodnota rozdílu mezi denním a nočním údajem. Na základě explorační analýzy a výsledků testování byl navržen odvozený parametr *REDsNorm*.

3.3.1 Srovnání použití maxim, průměrů a mediánů SOZ

Pomocí Wilcoxonova testu byly hledány maximální rozdíly v univariétním testování rozdílu v podtypech FCD I a II pro maxima, průměry a mediány kanálů SOZ (Tab. 3.1).

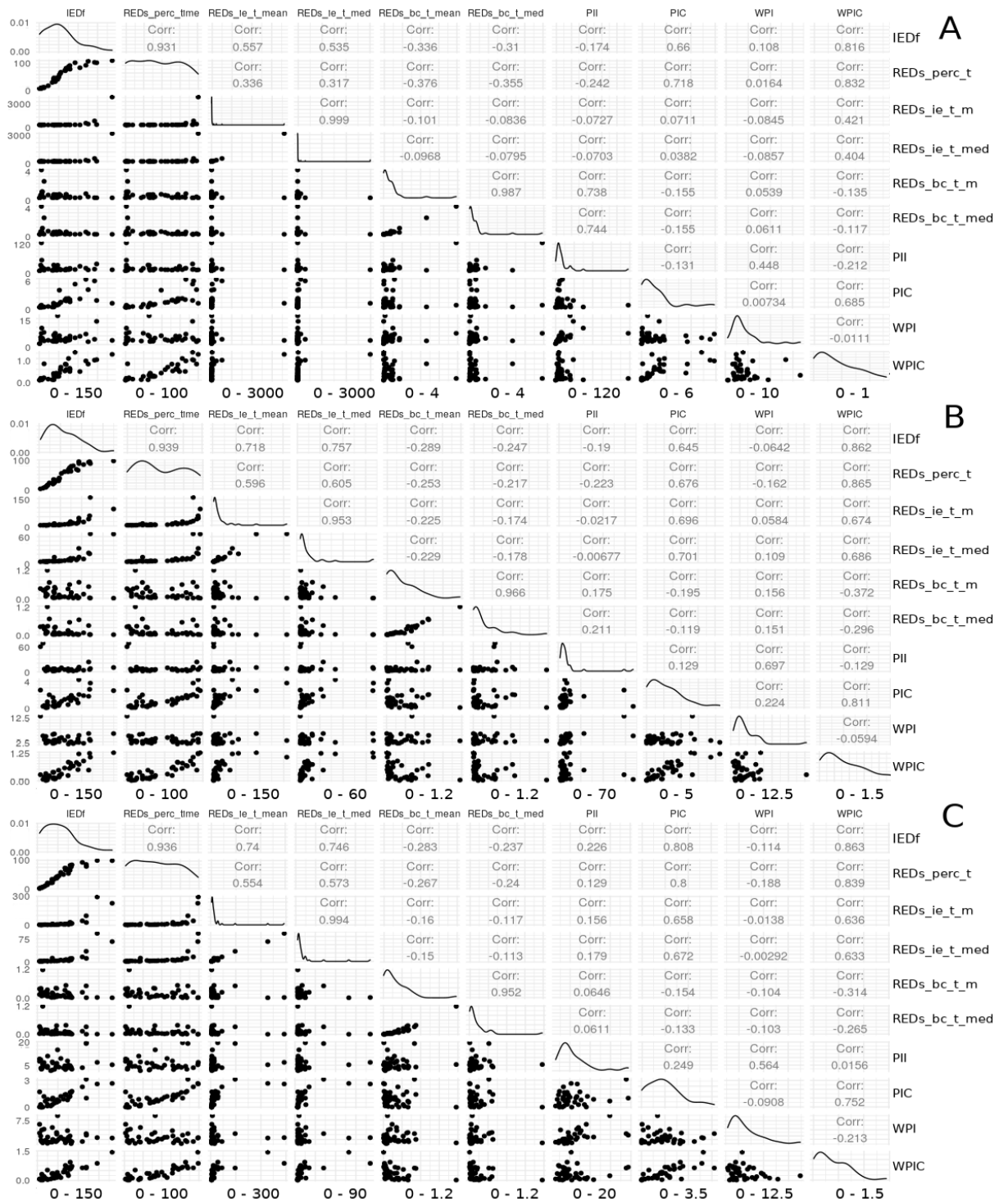
Výsledky ukazují, že nejlíp rozlišovat mezi podtypy lze použitím maxim v rámci kanálů SOZ, které byly následně použity ve zbytku práce.

Tabulka 3.1: Charakteristika SOZ pomocí maxim/průměrů/mediánů parametrů z kanálů a jejich závislost při univariálním testování odlišujících podtyp FCD I vs FCD II (výsledky testů $p < 0.05$ jsou vyznačeny tučně, bez Bonferroniho korekce). Nejlepších výsledků signifikantních parametrů bylo dosaženo vždy pro maximální hodnotu v SOZ.

Denní data	Maximum SOZ		Průměr SOZ		Medián SOZ	
	p	r	p	r	p	r
IEDf	0.0328	-0.34	0.3666	-0.14	0.3813	-0.14
REDS_perc_time	0.0753	-0.28	0.2183	-0.19	0.2860	-0.17
REDS_ie_t_mean	0.1629	-0.22	0.2505	-0.18	0.3523	-0.15
REDS_ie_t_med	0.2505	-0.18	0.2985	-0.16	0.3666	-0.14
REDS_bc_t_mean	0.3452	-0.15	0.7530	-0.05	0.9237	-0.02
REDS_bc_t_med	0.4518	-0.12	0.5381	-0.10	0.7529	-0.05
PII	0.7530	-0.05	0.5026	-0.11	0.2178	-0.19
PIC	0.1157	-0.25	0.1588	-0.22	0.2468	-0.18
Noční data						
IEDf	0.0068	-0.43	0.0232	-0.36	0.0429	-0.32
REDS_perc_time	0.0109	-0.40	0.0286	-0.35	0.0555	-0.30
REDS_ie_t_mean	0.0073	-0.42	0.0249	-0.35	0.0521	-0.31
REDS_ie_t_med	0.0073	-0.42	0.0200	-0.37	0.0521	-0.31
REDS_bc_t_mean	0.9346	-0.01	0.4601	0.12	0.0951	0.26
REDS_bc_t_med	0.8267	0.03	0.4118	0.13	0.0628	0.29
PII	0.4436	-0.12	0.2287	-0.19	0.1470	-0.23
PIC	0.3114	-0.16	0.2620	-0.18	0.1189	-0.25
Denní+noční data						
IEDf	0.0138	-0.39	0.0753	-0.28	0.0848	-0.27
REDS_perc_time	0.0173	-0.38	0.0458	-0.32	0.0429	-0.32
REDS_ie_t_mean	0.0173	-0.38	0.0328	-0.34	0.0555	-0.30
REDS_ie_t_med	0.0161	-0.38	0.0267	-0.35	0.0555	-0.30
REDS_bc_t_mean	0.8267	-0.03	0.5842	0.09	0.0710	0.29
REDS_bc_t_med	0.8481	-0.03	0.7221	0.06	0.1470	0.23
PII	0.2620	-0.18	0.1396	-0.23	0.4275	-0.13
PIC	0.1891	-0.21	0.0628	-0.29	0.0753	-0.28

3.3.2 Explorační analýza

V rámci základní explorační analýzy se posuzovalo zejména, nakolik mezi sebou jednotlivé parametry korelují. U dvojic *REDS_ie_t_mean*, *REDS_ie_t_med* a *REDS_bc_t_mean*, *REDS_bc_t_med* se vzájemná korelace dá očekávat a posoudit, zda se k rozlišení mezi podtypy FCD I a FCD II hodí spíše mediánová anebo průměrná hodnota, se bude dát po provedení testování. Z grafů na obrázky ?? pro denní (A), noční (B) a denní+noční (C) data je však patrná taky silná korelace mezi parametry *IEDf* a *REDS_perc_time*. Proto byl definován parametr *REDSNorm* (viz rovnici (2.7)).



Obrázek 3.4: Explorační analýza korelace dvojic parametrů pro: (A) denní, (B) noční a (C) denní+noční skupinu dat. Na diagonále je zobrazen graf odhadu distribuce hodnot parametrů napříč pacienty. Hodnota korelačního koeficientu je uvedena nad diagonálou pro všechny kombinace parametrů. Pod diagonálou jsou zobrazeny bodové grafy lineární závislosti parametrů, body odpovídají pacientům. Nejvyšší korelace byly dle očekávání pozorovány mezi parametry *REDs_ie_t_mean*, *REDs_ie_t_med* a *REDs_bc_t_mean*, *REDs_bc_t_med*. Významné korelace byly nalezeny také mezi parametry *IEDf* a *REDs_perc_time*.

3.3.3 Porovnání rozdílů mezi cirkadiálními rytmy

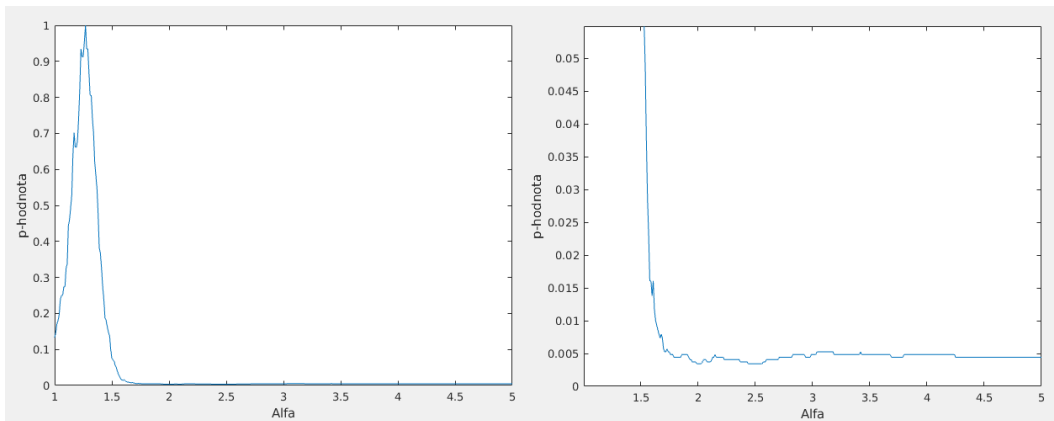
Pro testování změny parametrů mezi dnem a nocí v podtypech FCD byl proveden Wilcoxonův párový test. Hypotéza H_4 (mění se parametry mezi dnem a nocí?) byla potvrzena u parametrů $REDS_{ii_t_mean}$ a $REDS_{ii_t_med}$ na hraně statistické významnosti $p < 0.05$ pouze u podtypu FCD I (detailněji v tabulce 3.2).

Tabulka 3.2: Výsledky univariální analýzy - srovnání dat z cirkadiálních skupin den a noc u obou podtypů FCD.

	FCD1	FCD2
'IEDf'	0.3088	0.5633
'REDS_perc_time'	0.4074	0.4115
'REDS_ie_t_mean'	0.0495	0.6702
'REDS_ie_t_med'	0.0442	0.6051
'REDS_bc_t_mean'	0.6874	0.3944
'REDS_bc_t_med'	0.9058	0.5034
'PII'	0.3560	0.0885
'PIC'	0.8684	1
'WPI'	0.2097	0.4291
'WPIC'	0.7583	0.8791

3.3.4 Odvozené parametry

Parametry $REDS_{perc_time}$ a $IEDf$ dle výsledků univariální analýzy obě nesou v případě nočních a denních+nočních dat informaci rozlišující mezi pacienty obou podtypů FCD, jsou však vysoce korelované - při vyšším výskytu výbojů lze očekávat vyšší výskyt REDs epizod. Byl proto navržen odvozený parametr $REDS_{Norm}$, počítán z těchto parametrů dle rovnice (2.7). Obrázek 3.5 ilustruje optimalizaci koeficientu α pro tento parametr. V tabulce 3.3 jsou uvedeny optimální hodnoty koeficientů pro tento parametr v denní, noční a denní+noční verzi. Všechny tři verze parametru $REDS_{Norm}$ počítané pomocí optimálního koeficientu jsou statisticky signifikantní.

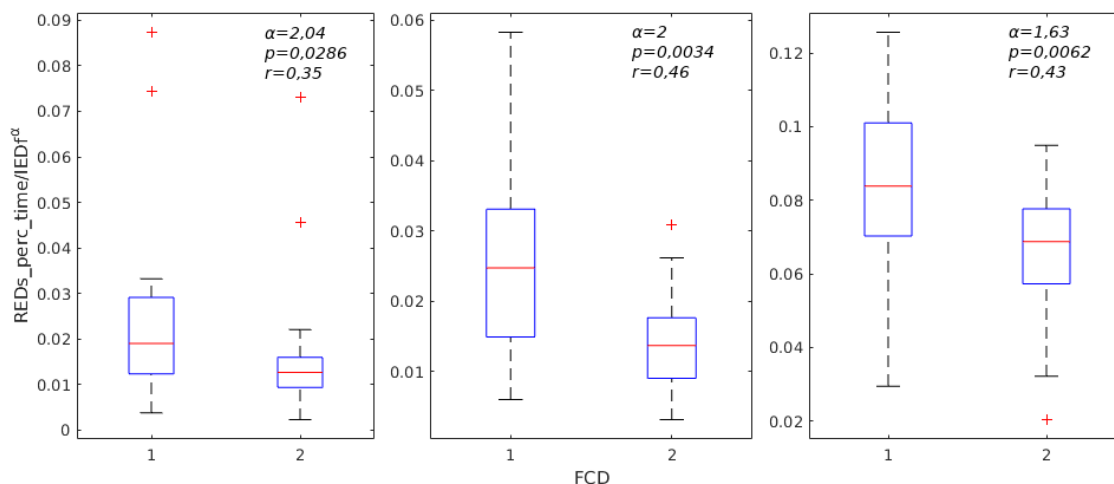


Obrázek 3.5: Optimalizace parametru $REDS_{Norm}$ pro noční data. Na osi x jsou hodnoty alfa, na osi y p -hodnoty Wilcoxonova testu parametru $REDS_{perc_time}/IEDf^\alpha$ mezi podtypy FCD I a II.

Tabulka 3.3: Výsledky univariální analýzy - srovnání p hodnot Wilcoxonových testů optimalizovaného odvozeného parametru $REDS_{Norm}$ pro denní, noční a denní+noční data.

Parametr	Optimální α	p	r
'REDS _{Norm} denní data'	2.04	0.0286	0.35
'REDS _{Norm} noční data'	2	0.0034	0.46
'REDS _{Norm} denní+noční data'	1.63	0.0062	0.43

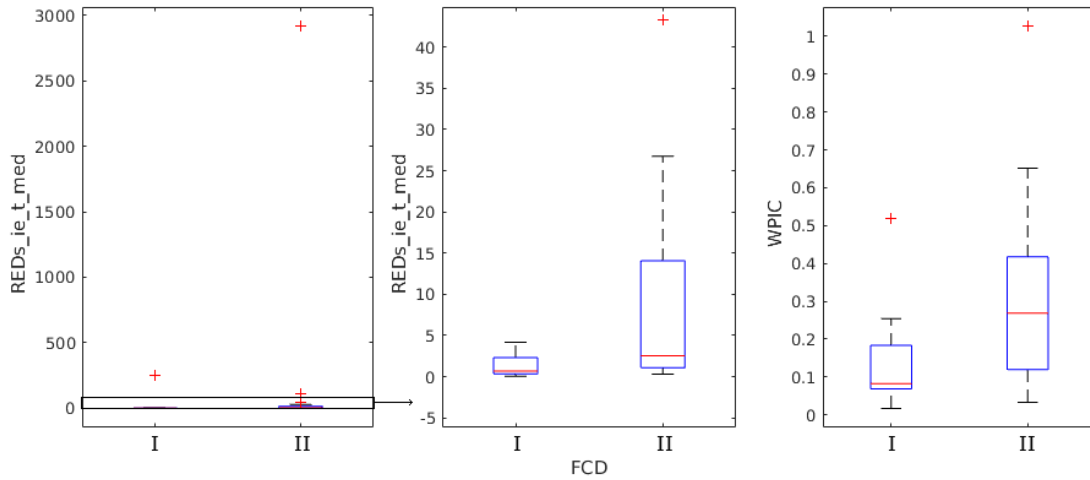
Základní statistiky optimalizovaného parametru $REDS_{Norm}$ mezi podtypy FCD pro denní, noční a denní+noční data jsou ilustrovány na obrázku 3.6



Obrázek 3.6: Srovnání parametru $REDS_{Norm}$ ($REDS_{perc_time}/IEDf^\alpha$ s optimálním koeficientem α) mezi oběma podtypy FCD, denní, noční a denní+noční data.

Při srovnávání změn mezi dnem a nocí u jednotlivých podtypů FCD byly parametry testovány dle výše uvedené metodiky Wilcoxonovým párovým testem. V tabulce 3.2 uvedené výsledky ukazují, že u parametrů $REDS_{ie_t_mean}$ a $REDS_{ie_t_med}$ se u podtypu FCD I denní a noční data liší, u FCD II nikoli. Byly proto testovány i podíly, rozdíly a absolutní hodnoty rozdílů mezi denní a noční hodnotou jednotlivých parametrů. V případě podílů a rozdílů test neoznačil jako statisticky signifikantní ani jednu hodnotu ($p > 0,05$), nebude s nimi proto v práci dále pracováno. V případě absolutní hodnoty rozdílu denních a nočních parametrů se jako statisticky signifikantní ukazují parametry $REDS_{ie_t_med}$ a $WPIC$ (viz tabulka 3.5).

Krabicové grafy na obr. 3.7 tyto statistiky ilustrují pro parametry, které test označil za statisticky signifikantní.



Obrázek 3.7: Krabicové grafy zobrazující základní statistiky statisticky signifikantních rozdílových parametrů $REDs_ie_t_med$ a $WPIC$ mezi podtypy FCD I a II. Tyto parametry jsou počítány jako absolutní hodnota rozdílu mezi denní a noční hodnotou parametru.

3.3.5 Srovnání podtypů FCD I a FCD II

Pro pozouzení schopnosti stratifikace podtypů FCD I a II byly testovány parametry v univaričních Wilcoxonových testech dle hypotéz: H_1 pro denní záznamy, H_2 pro noční, H_3 pro denní+noční a H_5 pro absolutní hodnotu rozdílu denních a nočních dat. Testovány byly pro všechny 4 případy i odvozené parametry $REDsNorm$. Výsledky testů jsou uvedeny v tabulce 3.4. Nulová hypotéza byla zamítnuta na hladině významnosti $p < 0,05$.

Parametry $IEDf$ a $WPIC$ se odlišují mezi testovanými podtypy FCD I a II u všech tří cirkadiálních skupin dat (H_1 , H_2 , H_3). Parametr $IEDf$ nejlépe stratifikuje podtypy FCD během nočních záznamů ($p = 0,007$, $r = -0,43$). $WPIC$ stratifikuje pacienty nejlépe během denních záznamů ($p = 0,019$, $r = -0,37$). U nočních a denních+nočních záznamů se mezi podtypy FCD liší také parametry $REDs_perc_time$ ($p = 0,011$, $r = -0,4$), $REDs_ie_t_mean$ ($p = 0,007$, $r = -0,42$) a $REDs_ie_t_med$ ($p = 0,007$, $r = -0,42$). Hodnoty v závorkách uvádějí výsledky testů pro noční data, které stratifikují podtyp FCD lépe, než denní+noční. Shrnutí výsledků je uvedeno v tabulce 3.4.

Po použití Bonferroniho korekce p -hodnot lze za statisticky signifikantní označit parametr $REDsNorm$ počítán z noční cirkadiální skupiny dat (tab. 3.4).

Tabulka 3.4: Výsledky univaričního testování mezi podtypy FCD I a II pomocí Wilcoxonova testu. Tučně jsou vyznačeny statisticky signifikantní hodnoty p bez Bonferroniho korekce. * označuje signifikantní parametr i po korekci ($p_k < 0.0045$)

Denní data		$\mu \pm \sigma$ (medián)			
Parametr	p	r	FCD I	FCD II	
IEDf	0.033	-0.34	41.377 \pm 39.35 (36.992)	65.141 \pm 45.992 (54.461)	
REDS_perc_time	0.075	-0.28	32.722 \pm 31.59 (31.029)	52.087 \pm 32.52 (54.493)	
REDS_ie_t_mean	0.163	-0.22	38.233 \pm 123.63 (5.547)	181.399 \pm 746.14 (7.349)	
REDS_ie_t_med	0.251	-0.18	23.593 \pm 75.22 (4.224)	144.351 \pm 619.72 (5.434)	
REDS_bc_t_mean	0.345	-0.15	0.406 \pm 0.93 (0.080)	0.363 \pm 0.5 (0.151)	
REDS_bc_t_med	0.452	-0.12	0.353 \pm 0.93 (0.036)	0.272 \pm 0.49 (0.106)	
PII	0.753	-0.05	16.516 \pm 28.46 (6.052)	8.492 \pm 6.6 (6.274)	
PIC	0.116	-0.25	0.884 \pm 1.36 (0.434)	1.444 \pm 1.57 (0.990)	
WPI	0.494	-0.11	3.621 \pm 2.33 (2.820)	4.385 \pm 3.67 (3.471)	
WPIC	0.019	-0.37	0.272 \pm 0.33 (0.110)	0.494 \pm 0.36 (0.487)	
REDSNorm.10 ²	0.029	0.35	2.567 \pm 2.24 (1.906)	1.635 \pm 1.51 (1.272)	
Noční data		$\mu \pm \sigma$ (medián)			
Parametr	p	r	FCD I	FCD II	
IEDf	0.007	-0.43	38.592 \pm 30.63 (32.458)	69.262 \pm 37.97 (67.928)	
REDS_perc_time	0.011	-0.40	30.207 \pm 26.84 (21.127)	56.056 \pm 30.04 (59.810)	
REDS_ie_t_mean	0.007	-0.42	15.685 \pm 36.58 (5.304)	18.989 \pm 20.92 (11.960)	
REDS_ie_t_med	0.007	-0.42	8.251 \pm 15.05 (4.097)	11.969 \pm 13.84 (7.212)	
REDS_bc_t_mean	0.935	-0.01	0.203 \pm 0.19 (0.140)	0.245 \pm 0.29 (0.107)	
REDS_bc_t_med	0.827	0.03	0.151 \pm 0.18 (0.076)	0.179 \pm 0.28 (0.043)	
PII	0.444	-0.12	11.333 \pm 19.52 (4.492)	6.168 \pm 4.33 (5.396)	
PIC	0.311	-0.16	0.974 \pm 1.01 (0.572)	1.243 \pm 1.03 (1.205)	
WPI	0.055	-0.30	3.218 \pm 2.57 (2.529)	3.578 \pm 1.31 (3.175)	
WPIC	0.040	-0.32	0.295 \pm 0.31 (0.166)	0.506 \pm 0.36 (0.462)	
REDSNorm.10 ²	0.003*	0.46	2.612 \pm 1.29 (2.547)	1.513 \pm 0.7 (1.432)	
Denní+noční data		$\mu \pm \sigma$ (medián)			
Parametr	p	r	FCD I	FCD II	
IEDf	0.014	-0.39	39.814 \pm 36.48 (32.765)	66.222 \pm 39.79 (63.638)	
REDS_perc_time	0.017	-0.38	31.139 \pm 29.52 (21.281)	53.029 \pm 28.59 (57.214)	
REDS_ie_t_mean	0.017	-0.38	24.455 \pm 69.46 (5.647)	26.120 \pm 48.25 (11.511)	
REDS_ie_t_med	0.016	-0.38	10.014 \pm 21.41 (4.119)	11.032 \pm 13.86 (6.674)	
REDS_bc_t_mean	0.827	-0.03	0.162 \pm 0.12 (0.140)	0.214 \pm 0.26 (0.110)	
REDS_bc_t_med	0.848	-0.03	0.091 \pm 0.09 (0.060)	0.143 \pm 0.25 (0.044)	
PII	0.262	-0.18	4.951 \pm 2.79 (4.293)	6.549 \pm 4.76 (4.644)	
PIC	0.189	-0.21	0.799 \pm 0.72 (0.683)	1.112 \pm 0.78 (1.005)	
WPI	0.367	-0.14	2.723 \pm 1.16 (2.306)	3.319 \pm 1.72 (2.868)	
WPIC	0.020	-0.37	0.261 \pm 0.30 (0.113)	0.455 \pm 0.3 (0.420)	
REDSNorm.10 ²	0.006	0.43	8.366 \pm 2.39 (8.381)	6.438 \pm 1.87 (6.879)	

Tabulka 3.5: Výsledky univaričního testování mezi podtypy FCD I a II pro absolutní hodnotu rozdílů mezi dnem a nocí pomocí Wilcoxonova testu. Tučně jsou vyznačeny statisticky signifikantní hodnoty p bez Bonferroniho korekce.

Parametr	Rozdílová data den-noc		$\mu \pm \sigma$ (medián)	
	p	r	FCD I	FCD II
IEDf	0.147	-0.23	15.616 \pm 19.39 (8.901)	22.546 \pm 20.36 (14.942)
REDS_perc_time	0.113	-0.25	13.431 \pm 16.35 (6.161)	18.800 \pm 15.07 (13.609)
REDS_ie_t_mean	0.059	-0.30	24.046 \pm 86.83 (1.638)	173.056 \pm 727.26 (6.229)
REDS_ie_t_med	0.022	-0.36	15.894 \pm 60.11 (0.680)	138.136 \pm 606.56 (2.545)
REDS_bc_t_mean	0.428	-0.13	0.335 \pm 0.91 (0.064)	0.264 \pm 0.47 (0.101)
REDS_bc_t_med	0.412	-0.13	0.300 \pm 0.92 (0.027)	0.257 \pm 0.51 (0.062)
PII	0.956	-0.01	14.351 \pm 28.31 (2.512)	5.017 \pm 5.37 (2.791)
PIC	0.067	-0.29	0.650 \pm 0.79 (0.230)	1.232 \pm 1.19 (0.750)
WPI	0.229	-0.19	1.462 \pm 1.83 (0.738)	2.175 \pm 3.05 (1.084)
WPIC	0.015	-0.39	0.137 \pm 0.12 (0.083)	0.306 \pm 0.24 (0.268)
REDSNorm.10 ²	0.180	0.21	111.354 \pm 429.86 (0.019)	0.344 \pm 0.77 (0.008)

3.3.6 Srovnání s pacienty s FCD IIIa a s duální patologií

Testovány byly taky hodnoty parametrů pacientů s FCD IIIa a s duální patologií oproti FCD I (tab. 3.6) a FCD II (tab. 3.7). U parametru *IEDf* se jako statisticky signifikantní ukazuje rozdíl jak mezi FCD IIIa+DP a FCD I ($p = 0,028$), tak mezi FCD IIIa+DP a FCD II ($p = 0,006$) (viz obr. 3.8). Na hraně statistické významnosti mezi FCD I a IIIa+DP je parametr *REDS_bc_t_med*, denní data ($p = 0,49$).

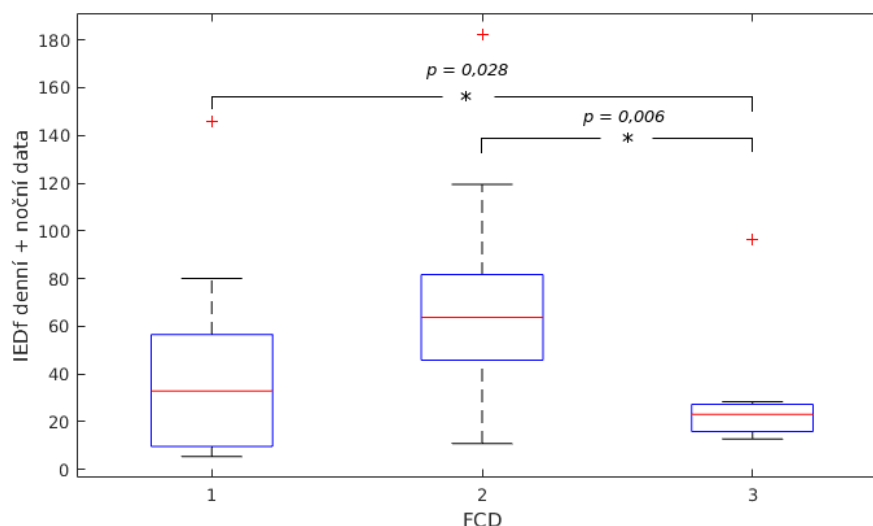
Mezi FCD II a IIIa+DP se jako statisticky signifikantní ukazují i parametry *REDS_perc_time* ($p = 0,019$), *REDS_ie_t_mean* ($p = 0,016$), *REDS_ie_t_med* ($p = 0,011$) a *REDS_bc_t_mean* ($p = 0,011$) v rámci nočních dat, a parametry *REDS_perc_time* ($p = 0,027$), *REDS_ie_t_mean* ($p = 0,035$) a *REDS_bc_t_mean* ($p = 0,031$) u denních+nočních dat. Na základě těchto výsledků se jeví, že pacienti s FCD IIIa a pacienti s DP se v iEEG projevech IED podobají více pacientům s podtypem FCD I než FCD II, no vzhledem k rozdílné frekvenci IED i vůči FCD I by měli z pohledu klasifikace na základě parametrizace IED nejspíš tvořit samostatnou skupinu.

Tabulka 3.6: Výsledky univaričního testování mezi podtypy FCD I a IIIa pomocí Wilcoxonova testu. Tučně jsou vyznačeny statisticky signifikantní hodnoty p .

Denní data		$\mu \pm \sigma$ (medián)		
Parametr	p	r	FCD I	FCD IIIa+DP
IEDf	0.028	0.35	41.38 \pm 39.35 (36.99)	31.83 \pm 29.33 (23.81)
REDS_perc_time	0.703	0.068	32.72 \pm 31.59 (31.03)	24.08 \pm 29.56 (14.86)
REDS_ie_t_mean	0.799	0.04	38.23 \pm 123.63 (5.55)	10.96 \pm 14.36 (5.56)
REDS_ie_t_med	0.849	0.03	23.59 \pm 75.22 (4.22)	6.35 \pm 5.23 (4.12)
REDS_bc_t_mean	0.849	0.03	0.41 \pm 0.93 (0.08)	1.10 \pm 0.95 (1.68)
REDS_bc_t_med	0.049	-0.31	0.35 \pm 0.93 (0.04)	1.18 \pm 1.09 (1.71)
PII	0.066	-0.29	16.52 \pm 28.46 (6.05)	9.28 \pm 6.05 (6.59)
PIC	0.849	-0.03	0.88 \pm 1.36 (0.43)	1.34 \pm 1.72 (0.43)
WPI	0.409	-0.13	3.62 \pm 2.33 (2.82)	3.46 \pm 1.60 (2.79)
WPIC	0.949	0.01	0.27 \pm 0.33 (0.11)	0.494 \pm 0.41 (0.07)
REDSNorm.10 ²	0.849	-0.03	2.57 \pm 2.24 (1.91)	2.22 \pm 1.02 (2.1)
Noční data		$\mu \pm \sigma$ (medián)		
Parametr	p	r	FCD I	FCD IIIa+DP
IEDf	0.028	0.35	38.59 \pm 30.63 (32.46)	34.35 \pm 28.79 (22.37)
REDS_perc_time	1	0.00	30.21 \pm 26.84 (21.13)	23.73 \pm 31.79 (10.61)
REDS_ie_t_mean	0.446	0.12	15.69 \pm 36.58 (5.30)	10.46 \pm 16.43 (4.50)
REDS_ie_t_med	0.310	0.16	8.25 \pm 15.05 (4.10)	6.30 \pm 7.40 (3.44)
REDS_bc_t_mean	0.310	0.16	0.20 \pm 0.19 (0.14)	0.42 \pm 0.35 (0.33)
REDS_bc_t_med	0.162	-0.22	0.15 \pm 0.18 (0.08)	0.25 \pm 0.21 (0.25)
PII	0.182	-0.21	11.33 \pm 19.52 (4.49)	7.56 \pm 4.05 (9.38)
PIC	0.341	-0.15	0.97 \pm 1.01 (0.57)	0.82 \pm 1.09 (0.58)
WPI	0.703	0.06	3.22 \pm 2.57 (2.53)	3.01 \pm 1.33 (2.36)
WPIC	1	0.00	0.29 \pm 0.31 (0.17)	0.26 \pm 0.52 (0.05)
REDSNorm.10 ²	0.253	0.18	2.61 \pm 1.29 (2.55)	1.9 \pm 0.92 (1.93)
Denní+noční data		$\mu \pm \sigma$ (medián)		
Parametr	p	r	FCD I	FCD IIIa+DP
IEDf	0.028	0.35	39.81 \pm 36.48 (32.77)	31.44 \pm 29.06 (23.09)
REDS_perc_time	0.657	0.07	31.14 \pm 29.52 (21.28)	22.61 \pm 30.50 (15.95)
REDS_ie_t_mean	0.409	0.13	24.46 \pm 69.46 (5.65)	10.92 \pm 15.43 (4.93)
REDS_ie_t_med	0.657	0.07	10.01 \pm 21.40 (4.12)	5.96 \pm 5.64 (3.79)
REDS_bc_t_mean	0.611	0.08	0.16 \pm 0.13 (0.14)	0.39 \pm 0.31 (0.30)
REDS_bc_t_med	0.075	-0.28	0.09 \pm 0.09 (0.06)	0.22 \pm 0.20 (0.19)
PII	0.075	-0.28	4.95 \pm 2.79 (4.29)	6.76 \pm 5.49 (5.05)
PIC	0.446	-0.12	0.80 \pm 0.72 (0.68)	0.69 \pm 0.83 (0.35)
WPI	0.657	0.07	2.72 \pm 1.16 (2.31)	3.04 \pm 1.31 (2.39)
WPIC	0.568	-0.09	0.26 \pm 0.30 (0.11)	0.25 \pm 0.45 (0.08)
REDSNorm.10 ²	0.525	0.10	8.37 \pm 2.39 (8.38)	7.59 \pm 3.26 (7.79)
Rozdílová data den-noc 		$\mu \pm \sigma$ (medián)		
Parametr	p	r	FCD I	FCD IIIa+DP
REDS_ie_t_med	0.899	0.02	15.89 \pm 60.11 (0.68)	1.56 \pm 1.97 (0.75)
WPIC	0.310	0.16	0.14 \pm 0.12 (0.8)	0.12 \pm 0.16 (0.02)

Tabulka 3.7: Výsledky univaričního testování mezi podtypy FCD II a IIIa pomocí Wilcoxonova testu. Tučně jsou vyznačeny statisticky signifikantní hodnoty p bez Bonferroniho korekce.

Denní data		$\mu \pm \sigma$ (medián)			
Parametr	p	r	FCD II	FCD IIIa+DP	
IEDf	0.006	0.43	65.14 \pm 45.99 (54.46)	31.83 \pm 29.33 (23.81)	
REDS_perc_time	0.056	0.30	52.09 \pm 32.52 (54.49)	24.08 \pm 29.56 (14.86)	
REDS_ie_t_mean	0.056	0.30	181.40 \pm 746.13 (7.35)	10.96 \pm 14.36 (5.56)	
REDS_ie_t_med	0.202	0.20	144.35 \pm 619.72 (5.43)	6.35 \pm 5.23 (4.12)	
REDS_bc_t_mean	0.259	0.18	0.36 \pm 0.50 (0.15)	1.10 \pm 0.95 (1.68)	
REDS_bc_t_med	0.186	-0.21	0.27 \pm 0.49 (0.11)	1.18 \pm 1.09 (1.71)	
PII	0.202	-0.20	8.49 \pm 6.59 (6.27)	9.28 \pm 6.05 (6.59)	
PIC	0.731	-0.05	1.44 \pm 1.57 (0.99)	1.34 \pm 1.72 (0.43)	
WPI	0.590	0.09	4.38 \pm 3.67 (3.47)	3.46 \pm 1.60 (2.79)	
WPIC	0.769	0.05	0.49 \pm 0.36 (0.49)	0.26 \pm 0.41 (0.07)	
REDSNorm.10 ²	0.096	-0.26	1.64 \pm 1.51 (1.27)	2.22 \pm 1.02 (2.1)	
Noční data		$\mu \pm \sigma$ (medián)			
Parametr	p	r	FCD II	FCD IIIa+DP	
IEDf	0.006	0.43	69.26 \pm 37.97 (67.93)	34.35 \pm 28.79 (22.37)	
REDS_perc_time	0.019	0.37	56.06 \pm 30.04 (59.81)	23.73 \pm 31.79 (10.61)	
REDS_ie_t_mean	0.016	0.38	18.99 \pm 20.92 (11.96)	10.46 \pm 16.43 (4.50)	
REDS_ie_t_med	0.011	0.40	11.97 \pm 13.83 (7.21)	6.30 \pm 7.40 (3.44)	
REDS_bc_t_mean	0.011	0.40	0.24 \pm 0.29 (0.11)	0.42 \pm 0.35 (0.33)	
REDS_bc_t_med	0.155	-0.22	0.18 \pm 0.28 (0.04)	0.25 \pm 0.21 (0.25)	
PII	0.186	-0.21	6.17 \pm 4.33 (5.40)	7.56 \pm 4.05 (9.38)	
PIC	0.281	-0.17	1.24 \pm 1.03 (1.20)	0.82 \pm 1.09 (0.58)	
WPI	0.259	0.18	3.58 \pm 1.31 (3.18)	3.01 \pm 1.33 (2.36)	
WPIC	0.186	0.21	0.51 \pm 0.36 (0.46)	0.26 \pm 0.52 (0.05)	
REDSNorm.10 ²	0.281	-0.17	1.5 \pm 0.7 (1.43)	6.44 \pm 1.87 (6.88)	
Denní+noční data		$\mu \pm \sigma$ (medián)			
Parametr	p	r	FCD II	FCD IIIa+DP	
IEDf	0.006	0.43	66.22 \pm 39.79 (63.64)	31.44 \pm 29.06 (23.09)	
REDS_perc_time	0.027	0.35	53.03 \pm 28.59 (57.21)	22.61 \pm 30.50 (15.95)	
REDS_ie_t_mean	0.035	0.33	26.12 \pm 48.25 (11.51)	10.92 \pm 15.43 (4.93)	
REDS_ie_t_med	0.056	0.30	6.44 \pm 1.87 (6.88)	5.96 \pm 5.64 (3.79)	
REDS_bc_t_mean	0.031	0.34	11.03 \pm 13.86 (6.67)	0.39 \pm 0.31 (0.30)	
REDS_bc_t_med	0.155	-0.22	6.55 \pm 4.76 (4.64)	0.22 \pm 0.20 (0.19)	
PII	0.155	-0.22	3.32 \pm 1.72 (2.87)	6.76 \pm 5.49 (5.05)	
PIC	0.883	0.02	1.11 \pm 0.78 (1.00)	0.69 \pm 0.83 (0.35)	
WPI	0.106	0.26	0.45 \pm 0.30 (0.42)	3.04 \pm 1.31 (2.39)	
WPIC	0.922	0.02	0.21 \pm 0.26 (0.11)	0.25 \pm 0.45 (0.08)	
REDSNorm.10 ²	0.405	-0.13	6.44 \pm 1.87 (6.88)	7.59 \pm 3.26 (7.79)	
Rozdílová data den-noc 		$\mu \pm \sigma$ (medián)			
Parametr	p	r	FCD II	FCD IIIa+DP	
REDS_ie_t_med	0.031	0.34	138.14 \pm 606.56 (606.55)	1.56 \pm 1.97 (0.75)	
WPIC	0.040	0.33	0.31 \pm 0.24 (0.27)	0.12 \pm 0.16 (0.02)	



Obrázek 3.8: Srovnání parametru $IEDf$ (denní+noční data) mezi podtypy FCD I, II a IIIa + DP. U podtypu FCD IIIa + DP se ukazuje být nižší výskyt IED výbojů než u zbylých dvou podtypů. Uvedené statistické srovnání je pro nekorigované p hodnoty.

3.4 Výsledky GLM modelů

Po explorační analýze a testování dat byla na datasetu tvořena série generalizovaných lineárních modelů. Nejdříve byli tvořeny univariétní modely pro všechny cirkadiální skupiny parametrů. Posléze se pro denní, noční a denní+noční parametry tvorili multivariétní modely, kdy byl na základě p -hodnoty modelu a výsledků křížové validace vybírán nejlepší model pro každou skupinu.

Dále byl hledán model, který by při kombinaci všech dostupných parametrů tří cirkadiálních skupin vykazoval lepší výsledky než nejlepší univariétní či multivariétní modely založené pouze na parametrech jedné cirkadiální skupiny. Na závěr byly tvořeny univariétní modely na rozdílových proměnných mezi dnem a nocí a tyto byly přidány k nejlepšímu multivariétnímu modelu skupiny denních+nočních dat.

3.4.1 Výsledky univariétních modelů

V následujících podsekcích jsou uvedeny výsledky těch univariétních modelů pro tři cirkadiální skupiny, jejichž p -hodnota byla nižší zvolené hladině významnosti $p < 0.05$.

Denní data

Proměnné počítané z denních dat se ukazují jako nejméně schopné rozlišit mezi podtypy FCD I a FCD II. Pouze jeden z parametrů, WPIC je schopen vytvořit signifikantní GLM model, který následně během křížové validace správně klasifikoval 70% modelu neznámých pacientů. P -hodnoty odhadu koeficientu pro parametr a pro počátek však nejsou nižší než požadovaná hladina $p < 0.05$. Pro model se signifikantními koeficienty by bylo pravděpodobně potřeba zahrnout větší počet pacientů anebo v datasetu korigovat odlehle hodnoty.

Výsledky modelu (p -hodnota, X^2 srovnání s konst. modelem, odhadovaný koeficienty pro parametr a počátek, výsledky predikce a křížové validace) jsou shrnuty v tabulce 3.8.

Tabulka 3.8: Výsledky statisticky signifikantních univariálních modelů pro denní data. Jako práh je uvedena nejnižší z optimálních prahových hodnot.

WPIC	$b: -0.46088$		$a: 2.0516$	
Model: p -hodnota	Model: X^2	Práh predikce	CV: úspěšnost	Model: úspěšnost
0.0412	4.17	0.45	70%	72,5%
Předpis modelu:	$\text{logit}(P(FCD = '2')) \sim b + a \cdot WPIC$			

Noční data

Signifikantní univariální model v případě noční cirkadiální skupiny tvoří proměnné $IEDf$, $REDs_perc_time$ a odvozený parametr $REDsNorm$. Tabulka 3.9 uvádí výstupy a výsledky ověření těchto modelů. Signifikantní koeficienty jsou tučně zvýrazněny.

Tabulka 3.9: Výsledky statisticky signifikantních univariálních modelů pro noční data. Jako práh je uvedena nejnižší z optimálních prahových hodnot.

IEDf	$b: -1.1984$		$a: \mathbf{0.0289}$	
Model: p -hodnota	Model: X^2	Práh predikce	CV: úspěšnost	Model: úspěšnost
0.00576	7.62	0.4	72,5%	72,5%
Předpis modelu:	$\text{logit}(P(FCD = '2')) \sim b + a \cdot IEDf$			
REDs_perc_time	$b: -1.0148$		$a: \mathbf{0.031014}$	
Model: p -hodnota	Model: X^2	Práh predikce	CV: úspěšnost	Model: úspěšnost
0.00576	7.35	0.38	67,5%	70%
Předpis modelu:	$\text{logit}(P(FCD = '2')) \sim b + a \cdot REDs_perc_time$			
REDsNorm	$b: \mathbf{2.674}$		$a: \mathbf{-124.32}$	
Model: p -hodnota	Model: X^2	Práh predikce	CV: úspěšnost	Model: úspěšnost
0.000862	11.1	0.23	72,5%	75%
Předpis modelu:	$\text{logit}(P(FCD = '2')) \sim b + a \cdot REDsNorm$			

Denní+noční data

Univariální GLM modely třetí cirkadiální skupiny byly signifikantní u proměnných $IEDf$, $REDs_perc_time$, $WPIC$ a $REDsNorm$. Signifikantní koeficienty modelů jsou tučně zvýrazněny.

Tabulka 3.10: Výsledky statisticky signifikantních univariálních modelů pro denní+noční data. Jako práh je uvedena nejnižší z optimálních prahových hodnot.

IEDf	b: -0.77611		a: 0.020987	
Model: p -hodnota	Model: X^2	Práh predikce	CV: úspěšnost	Model: úspěšnost
0.0271	4.89	0.53	72,5%	75%
Předpis modelu:	$\text{logit}(P(FCD = '2')) \sim b + a \cdot IEDf$			
REDS_perc_time	b: -0.79773		a: 0.026352	
Model: p -hodnota	Model: X^2	Práh predikce	CV: úspěšnost	Model: úspěšnost
0.0204	5.37	0.52	70%	72,5%
Předpis modelu:	$\text{logit}(P(FCD = '2')) \sim b + a \cdot REDs_perc_time$			
WPIC	b: -0.54043		a: 2.4315	
Model: p -hodnota	Model: X^2	Práh predikce	CV: úspěšnost	Model: úspěšnost
0.0398	4.23	0.46	72,5%	72,5%
Předpis modelu:	$\text{logit}(P(FCD = '2')) \sim b + a \cdot WPIC$			
REDSNorm	b: 3.7964		a: -47.032	
Model: p -hodnota	Model: X^2	Práh predikce	CV: úspěšnost	Model: úspěšnost
0.0049	7.92	0.51	75%	75%
Předpis modelu:	$\text{logit}(P(FCD = '2')) \sim b + a \cdot REDsNorm$			

Rozdílové parametry

U statisticky signifikantních parametrů tvoří signifikantní GLM model pouze rozdílový parametr $WPIC$ ($p = 0,0045$) s výsledkem CV 72,5% (tab. 3.11).

Tabulka 3.11: Výsledky statisticky signifikantních univariálních modelů pro rozdílové parametry, $p < 0,05$. Jako práh je uvedena nejnižší z optimálních prahových hodnot.

WPIC	b: -0.92145		a: 6.0903	
Model: p -hodnota	Model: X^2	Práh predikce	CV: úspěšnost	Model: úspěšnost
0.00445	8.09	0.52	72,5%	72,5%
Předpis modelu:	$\text{logit}(P(FCD = '2')) \sim b + a \cdot WPICR$			

3.4.2 Výsledky multivariálních modelů

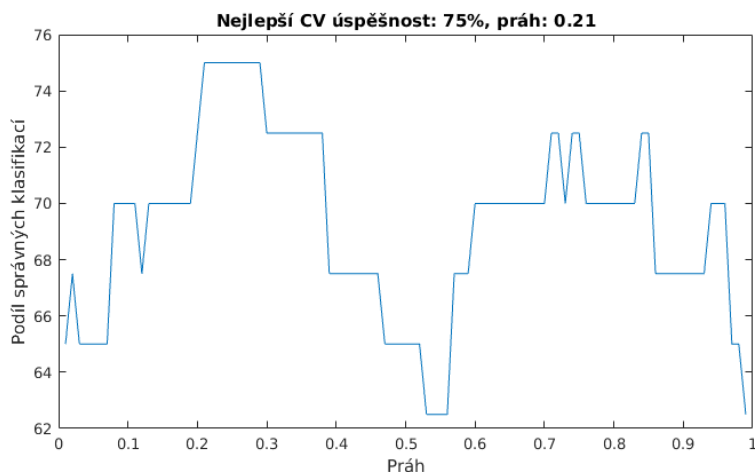
V rámci denních, nočních a denních + nočních dat byl hledán signifikantní multivariální model s co nejlepším výsledkem CV při č. nejmenším použitým počtu prediktorů. Pro optimalizaci výsledků křížové validace byl hledán optimální práh predikce.

Denní data

Nejoptimálnější model s prediktory z denní skupiny dat byl vytvořen funkcí stepwiseglm pomocí prediktorů $REDs_perc_time$, $REDs_bc_t_mean$, PII , WPI , $REDsNorm$ a lineární kombinace WPI a $REDsNorm$ (viz tabulka 3.12). Při LOO CV model správně klasifikoval 75% pacientů. Obrázek 3.9 ilustruje CV úspěšnost škály prahů během optimalizace prahu pro klasifikaci.

Tabulka 3.12: Parametry nejlepšího multivarietního modelu, denní data.

Prediktory	Výsledky
REds_perc_time	Model: p -hodnota 7.57e-05
REds_bc_t_mean	Model: X^2 vs. konst. mod. 28.5
PII	Práh predikce 0.21
WPI	CV: úspěšnost 75%
REdsNorm	Model: úspěšnost 85%
WPI:REdsNorm	



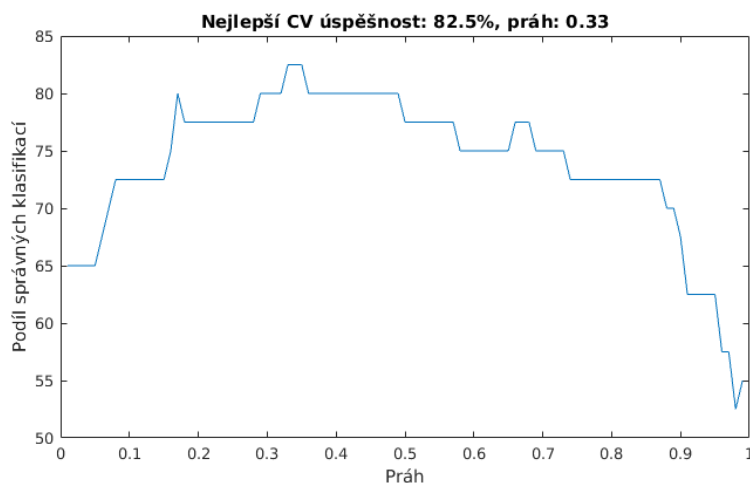
Obrázek 3.9: Optimalizace prahu predikce rozdělení do skupin pro výstup modelu z Tab.3.12. Na osi x jsou hodnoty CV úspěšnosti modelu, na osi z prahové hodnoty pro rozdělení v intervalu (0, 1). Jako "práh" je uvedena první z optimálních hodnot.

Noční data

Nejlepší multivarietní model s prediktory z noční skupiny dat je počítán pomocí prediktorů $REds_ie_t_mean$, $REds_bc_t_med$, PII , WPI a $REdsNorm$ (tab. 3.13). Úspěšnost tohoto modelu při křížové validaci dosáhla 82,5%. Úspěšnosti při všech prahových hodnotách jsou uvedeny v grafu na obr. 3.10.

Tabulka 3.13: Parametry nejlepšího multivarietního modelu, noční data.

Prediktory	Výsledky
REds_ie_t_mean	Model: p -hodnota 1.99e-05
REds_bc_t_med	Model: X^2 vs. konst. mod. 29.3
PII	Práh predikce 0.33
WPI	CV: úspěšnost 82,5%
REdsNorm	Model: úspěšnost 87,5%



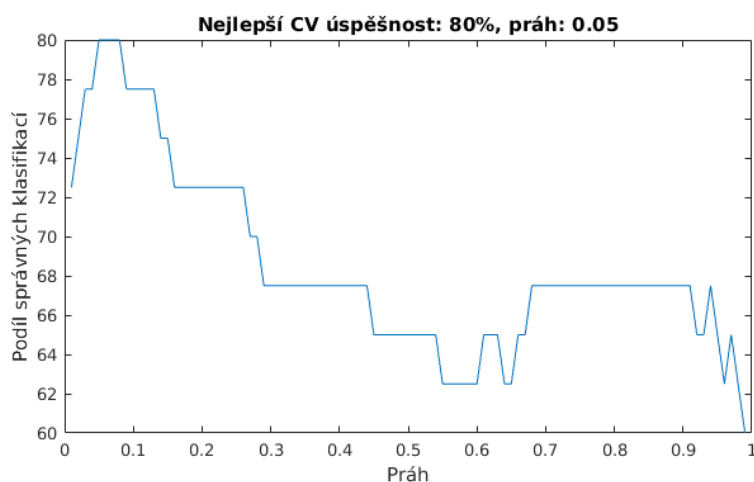
Obrázek 3.10: Optimalizace prahu predikce rozdělení do skupin pro výstup modelu z Tab.3.13. Na osi x jsou hodnoty CV úspěšnosti modelu, na osi y prahové hodnoty pro rozdělení v intervalu (0, 1). Jako "práh" je uvedena první z optimálních hodnot.

Denní+noční data

Nejúspěšnější model s prediktory denních+nočních parametrů dosáhl CV úspěšnosti 80%. Prediktory modelu jsou *REDS_perc_time*, *REDS_ie_t_mean*, *REDS_bc_t_med*, *WPI*, *WPIC*, *REDSNorm* a lineární kombinace *REDS_perc_time* : *WPIC* a *WPIC* : *REDSNorm*. Optimalizace prahové hodnoty je ilustrována na obrázku 3.11.

Tabulka 3.14: Parametry nejlepšího multivarietního modelu, denní+noční data.

Prediktory	Výsledky
<i>REDS_perc_time</i>	Model: <i>p</i> -hodnota 4.31e-05
<i>REDS_ie_t_mean</i>	Model: X^2 vs. konst. mod. 33.9
<i>REDS_bc_t_med</i>	Práh predikce 0.05
<i>WPI</i>	CV: úspěšnost 80%
<i>WPIC</i>	Model: úspěšnost 82,5%
<i>REDSNorm</i>	
<i>REDS_perc_time:WPIC</i>	
<i>WPIC:REDSNorm</i>	



Obrázek 3.11: Optimalizace prahu predikce rozdělení do skupin pro výstup modelu z Tab.3.14. Na osi x jsou hodnoty CV úspěšnosti modelu, na osi y prahové hodnoty pro rozdělení v intervalu (0, 1). Jako "práh" je uvedena první z optimálních hodnot.

Rozdílová data

Multivarietní modely založené na datech tří cirkadiánních skupin se v dále kombinovali se signifikantními rozdílovými parametry ($|\text{den}-\text{noc}|$). Hledán byl nejlepší model zahrnující alespoň jeden rozdílový parametr tak, aby výsledek CV byl lepší než u modelu bez jejich použití.

V případě denních dat se po přidání rozdílových parametrů povedlo najít takovou kombinaci parametrů, která vytvoří model se schopností klasifikovat neznámé pacienty v CV úspěšností 80% (viz Tab. 3.15). Takovýto model však nebude schopen klasifikovat pacienty, u kterých nejsou k dispozici noční data, na rozdíl od původního modelu tvořeného pouze proměnnými denní skupiny. Vedle parametrů nočních dat se nepovedlo najít kombinaci s rozdílovými parametry s výsledkem CV přesahujícím původních 82,5%. Nejlepší model s přidáním rozdílovými parametry k denní+noční skupině měl výsledek CV 82,5% oproti modelu s CV úspěšností 80%, tvořeném pouze na proměnných denních+nočních dat (Tab. 3.16).

Tabulka 3.15: Parametry nejlepšího multivarietního modelu kombinace denních dat a signifikantních rozdílových proměnných. Jako práh je uvedena nejnižší optimální hodnota. * Absolutní hodnota rozdílu denní a noční hodnoty parametru.

Prediktory	Výsledky
REDS_bc_t_mean	Model: p -hodnota 3.73e-06
PII	Model: X^2 vs. konst. mod. 37.5
WPI	Práh predikce 0.33
REDSNorm	CV: úspěšnost 80%
WPIC*	Model: úspěšnost 85%
REDS_bc_t_mean:WPIC*	
REDSNorm:WPIC*	

Tabulka 3.16: Parametry nejlepšího multivarietního modelu kombinace denních + nočních dat a signifikantních rozdílových proměnných. Jako práh je uvedena nejnižší optimální hodnota. * Absolutní hodnota rozdílu denní a noční hodnoty parametru.

Prediktory	Výsledky
REDS_perc_time	Model: p -hodnota 3.89e-05
REDS_ie_t_mean	Model: X^2 vs. konst. mod. 30
REDS_bc_t_med	Práh predikce 0.13
WPI	CV: úspěšnost 82,5%
REDS_ie_t_med*	Model: úspěšnost 85%
WPIC*	

Výsledky modelů s proměnnými všech cirkadiálních skupin

Během této diplomní práce se nepovedlo najít takový model obsahující proměnné všech cirkadiálních skupin, který by výsledkami křížové validace předčil nejlepší modely tvořeny pouze proměnnými denní, noční či denní+noční skupiny.

3.4.3 Klasifikace pacientů s FCD III

V zájmu další explorační práce dat sedmi pacientů s FCD IIIa a s FCD I + duální patologií byli tito pacienti klasifikováni pomocí nejúspěšnějších multivarietních modelů. Souhrn klasifikací jednotlivých modelů je uveden v tabulce 3.17.

Tabulka 3.17: Přehled klasifikace pacientů s FCD IIIa a s duální patologií(*) pomocí nejúspěšnějších modelů popsaných ve výsledcích s nejlepší schopností klasifikovat podtyp FCD I a FCD II. Výsledná klasifikace je označena jako: 1 - FCD I, 2 - FCD II. U jednotlivých modelů je uvedena reference na příslušnou tabulku. D - denní skupina, N - noční skupina, DN - denní + noční skupina, |D-N| - Přidané rozdílové parametry k základním modelům.

Pacienti	Multivarietní modely					
	Základní			D-N		μ
	D	N	DN	D	DN	
3.12	3.13	3.14	3.15	3.16		
P048	2	2	2	2	2	2
P096	1	1	1	1	1	1
P129	2	1	2	2	2	1.8
P136	2	2	1	2	1	1.6
P142	1	2	1	1	1	1.2
P170*	2	1	1	1	1	1.2
P173	2	2	2	2	2	2

3.5 Shrnutí výsledků křížové validace

V této práci byla vytvořena skupina univarietních i multivarietních klasifikačních GLM modelů pro klasifikaci mezi podtypy FCD I a FCD II na základě patametrizace IED grafoelementů iEEG záznamů pacientů a to denních, nočních anebo denních+nočních. V tabulce 3.18 jsou tyto modely srovnány z pohledu úspěšnosti klasifikace neznámých pacientů během LOO křížové validace. Nejlepší dosažený CV výsledek je 82,5% u multivarietních

modelů parametrů noční skupiny dat (podrobně v 3.13) a denní+noční skupiny dat v kombinaci se signifikantními parametry absolutní hodnoty rozdílu mezi dnem a nocí (3.16).

Tabulka 3.18: Shrnutí výsledků křížové validace pro nejlepší univariétní i multivariétní modely. V sloupci je reference na tabulku podrobněji popisující daný model.

Univariétní modely		
Denní data	Tab.	CV úspěšnost
WPIC	3.8	70%
Noční data		
IEDf	3.9	72,5%
REDs_perc_time	3.9	67,5%
REDsNorm	3.9	72,5%
Denní+noční data		
IEDf	3.10	72,5%
REDs_perc_time	3.10	70%
WPIC	3.10	72,5%
REDsNorm	3.10	75%
den-noc		
WPIC	3.11	72,5%
Multivariétní modely		
Denní data	3.12	75%
Noční data	3.13	82,5%
Den+noc	3.14	80%
Multivar. modely s rozdílovými parametry		
Denní data	3.15	80%
Den+noc	3.16	82,5%

Kapitola 4

Diskuze

V této diplomové práci se věnuji analýze parametrizace IED grafoelementů v iEEG záznamech pacientů trpících epilepsií způsobenou fokální kortikální dysplázií (FCD). Vysoké procento těchto pacientů je farmakorezistentní [1]. Možností léčby je epileptochirurgický výkon, který spočívá v odstranění tzv. epileptogenní zóny (EZ). K dosažení bezzáchvatového pooperačního výsledku je nezbytné přesné vymezení a kompletní odstranění EZ. Tento předpoklad je ovšem limitován typicky difuzním charakterem a rozsáhlejší lézí u FCD podtypu I [3]. Z těchto důvodů je rozsah resekce EZ plánován pouze na předpokladu podtypu FCD jako kompromis mezi možnými funkčními deficity a dosažením bezzáchvatového stavu. Ověření podtypu FCD je možné až pooperačně histopatologickým hodnocením odebrané tkáně. Včasná znalost konkrétního podtypu FCD již při plánování resekčního výkonu umožní optimalizovat chirurgický výkon. Doposud nebyla publikována metoda, která by spolehlivě určila podtyp FCD na základě jiných než histopatologických vyšetření.

V návaznosti na předešlý výzkum [19, 3, 9, 16] byla vedoucím práce navržena parametrizace výskytu IED grafoelementů včetně parametrizace repetitivních výbojů REDs. Analýza těchto parametrů v rámci řešení diplomové práce odhalila specifický výskyt IED, který je charakteristický pro podtyp FCD I a II a lze jej využít pro návrh expertního predikčního systému. Specifická jednotlivých parametrů umožňuje správně stratifikovat podtyp FCD u více než 2/3 pacientů. Multivarietní kombinací v GLM klasifikátoru lze zlepšit úspěšnost predikce až k úspěšnému určení podtypů FCD u 4/5 pacientů (82,5% v křížové validaci). Tato úspěšnost byla dosažena výhradně na signálech z nočních záznamů, kde graduje výskyt interiktální aktivity zejména u podtypu II [16].

Nejvýraznější rozdíl v iEEG aktivitě podtypu FCD I a II byl pozorován v četnosti výskytu IED. U více než 2/3 pacientů byl výskyt IED vyšší u podtypu II než I, v průměru téměř dvojnásobně. Výrazně vyšší četnost IED logicky vedla ke možnosti vzniku REDs epizod, což potvrdil i parametr hodnotící jejich procentuální podíl výskytu v záznamu. Po normalizaci byl nalezen významný statistický rozdíl, který prokázal u FCD podtypu II schopnost generovat REDs epizody větší délky s vyšší hustotou výbojů.

V hodnocení periodicity a náhodnosti výskytu IED nebyl nalezen statistický rozdíl, nicméně průměrné hodnoty ukazují na sklon k vyšší periodicitě u FCD typu II. Tato vlastnost je samostatně neschopná odlišit podtypy FCD, nicméně v multivarietních modelech zvyšuje schopnost stratifikace FCD podtypů až u 4/5 pacientů. Struktura výskytu

celých REDs epizod není náhodná a FCD II má tendence také k periodizaci. FCD I lze popsat spíše náhodným výskytem REDs epizod, oproti tomu u FCD II se REDs vyskytují v opakujících se epizodách se sklonem k tzv. klastrování.

Závilost parametrů výskytu IED na cirkadiálních rytmech byla pozorována na hraně statistické významnosti, a to pouze u FCD I, kde sklon k periodicitě nepatrně roste. U FCD II se jeví v průměru periodicitu neměnná. Pokud byla ale porovnána absolutní změna v parametrech mezi nocí a dnem, FCD II má sklon k výraznějším změnám směrem ke zvýšení nebo snížení periodicity výskytu REDs. Obousměrný trend ve změně výskytu IED byl již dříve pozorován [21, 22]. Pro využití v klasifikaci podtypů se tyto nepatrné rozdíly ale neuplatnily a měly by smysl pouze v GLM modelech výhradně pro denní záznamy, kam by přinesly informaci o noci. V těchto případech je ale výhodnější použít přímo noční model.

Blümcke ve své klasifikaci podtypů FCD uvedl podtyp FCD IIIa jako pacienty s FCD I spojenou s další mozkovou lézí [5]. Předběžné srovnání skupiny sedmi pacientů s FCD IIIa a s duální patologií (FCD I + polymikrogyrie) s pacienty s FCD I a II naznačuje, že se tato skupina v charakteru výskytu výbojů od prvních dvou podtypů FCD statisticky liší, nicméně průměrné hodnoty jsou srovnatelné s FCD I. Pro analýzu dat a predikci těchto pacientů v budoucnu se proto jeví vhodnější je posuzovat jako třetí oddělenou skupinu. Tento závěr nelze nyní potvrdit z důvodu nedostatečného vzorku dat.

4.1 Limitace

Parametry použité v této diplomní práci byly počítány nezávisle pro každý iEEG kanál u každého pacienta. Pro analýzu byly posléze testovány hodnoty maxim, průměrů a mediánů parametrů napříč SOZ kanály. Byly použity maxima jako nejprůkaznější pro stratifikaci podtypů FCD. Lze předpokládat, že SOZ se překrývá s lézí, avšak zvláště u pacientů s MRI negativní lézí tento předpoklad nemusí být vždy splněn. SOZ taky nemusí reprezentovat epileptogenní tkáň v celém jejím rozsahu. V budoucnu by proto bylo vhodné zhodnotit i data z kanálů označených jako IZ a další oblasti, které budou pokročilými metodami zahrnuté do EZ [7].

Všechny základní parametry iEEG záznamů byly počítány z denních, nočních i kombinace obou epizod. Toto rozdělení však nemusí plně odpovídat skutečným fázím bdění a spánku pacientů. Přímé vymezení doby spánku v iEEG datech by mohlo ještě zvýraznit schopnost nočních/spánkových dat stratifikovat mezi podtypy FCD. Toho lze dosáhnout další analýzou iEEG záznamu, hledající změny v základní iEEG aktivitě odpovídající nástupu REM/bdění a non-REM spánkové fáze. Pro spolehlivé rozpoznání spánkových fází je potřeba souběžného polygrafického vyšetření, které je obtížné realizovat společně s iEEG monitorací.

V analýze zavádějících faktorů byla nalezena souvislost mezi FCD podtypy a dobou trvání epilepsie. Ta byla u pacientů s FCD I nižší než u FCD II. To odporuje obecnému trendu, kdy se pacienti s FCD II (častěji MR pozitivní) dostávají k operaci dříve než pacienti s FCD I (častěji MR negativní). Tento faktor by však neměl mít na výsledky

vliv. Nicméně do budoucna by bylo vhodné ověřit například závislost četnosti interiktální aktivity na době trvání epilepsie.

Počet subjektů, jejichž data byla v práci použita, se ze statistického hlediska zdá jako dostatečný (> 30). Vzhledem k určitým faktorům by bylo vhodné dataset v budoucnu doplnit o další pacienty. Dataset obsahuje větší množství subjektů s odlehlými hodnotami výskytu interiktální aktivity. Ty mohou negativně ovlivňovat úspěšnost GLM klasifikátoru. To lze mimo doplnění dat dalších subjektů řešit také identifikací pacientů, jejichž data obsahují větší počet odlehlých hodnot a jejich vyloučení z trénovacího datasetu, anebo pro účely tvorby klasifikátoru nahradit odlehlé hodnoty hodnotami průměrnými. Databáze pacientů je z pohledu poměrů subjektů s FCD I a FCD II mírně nevyrovnaná (17:23).

V negativním ohledu může použitý soubor dat ovlivňovat taky limitace histopatologického vyšetření determinujícího podtyp FCD, kdy se v hodnoceném histologickém vzorku pacienta s FCD II nemusí nacházet dysmorfní neurony ani balónovité buňky a takový pacient je posléze hypoteticky zařazen mezi pacienty s FCD I. Pomocí parametrizace výskytu IED je možné označit pacienty s FCD I charakteristikami blízkými FCD II a následně zvážit rekvalifikaci podtypu na základě dalších nepřímých vyšetření.

Během detekce REDs epizod v iEEG záznamech byly jako REDs epizody detekovány již 2 s úseky oproti 10 sekundám plynoucím z definice REDs. Tento krok kompenzuje situace, kdy by z důvodu chybějící detekce jednoho z výbojů v REDs epizodě nebyla celá takováto epizoda detekována. Z výsledků vyplývá, že obecná definice 10 sekund nemusí být relevantní pro popis iEEG pacientů s FCD.

4.2 Budoucí využití

Nad rámec diplomové práce bylo testováno alternativní použití klasifikátoru typu support vector machine (SVM). Předběžné výsledky ukazují úspěšnost tohoto klasifikátoru v křížové validaci 95%. Výsledky této práce a výstup SVM klasifikátoru naznačují lineární neseparabilitu dat, což motivuje k jejich další analýze a k dalšímu testování alternativních klasifikátorů.

U parametrů popisujících periodicitu výbojů v záznamech se mezi podtypy FCD nepotvrdila statistická významnost, i když obsahují informaci výrazně zlepšující schopnost klasifikace u multivarietních modelů. Je proto vhodné detailněji prozkoumat tento fenomén a případně modifikovat přístup k parametrizaci periodicity.

Parametry analyzované v této práci se v budoucnu mohou podílet na tvorbě komplexního expertního systému schopného odlišit podtyp FCD. Takový systém může vedle parametrizace výskytu IED a REDs obsahovat taky parametrizace dalších epileptiformních grafoelementů, jako jsou např. vysokofrekvenční oscilace (HFO), delta brushes, repetitivní rytmická aktivita (RD) a další faktory.

Závěr

Tato diplomová práce prokázala schopnost stratifikovat podtyp FCD na základě parametrizace výskytu IED v iEEG záznamech. Největší rozdíl v IED aktivitě mezi podtypy je v nočních záznamech, zejména v četnosti výskytu IED a délce a pravidelnosti REDs epizod. Byl vyvinut expertní systém s 82,5% úspěšností predikce podtypu FCD, což je dostatečné pro zlepšení plánování chirurgického výkonu.

Literatura

- [1] M. BRÁZDIL, J. HADAČ, P. MARUSIČ, *Farmakorezistentní epilepsie. 2.*, dopl. a aktualiz. vyd. v Praze: Triton, 2011. ISBN:978-80-7387-495-7.
- [2] WHO: *Epilepsy [online]*. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>. cit. 20. 5. 2020.
- [3] P. KRSEK, B. MATON, P. JAYAKAR, P. DEAN, B. KORMAN, G. REY, C. DUNOYER, E. PACHECO-JACOME, G. MORRISON, J. RAGHEB, H. V. VINTERS, T. RESNICK, AND M. DUCHOWNY, *Incomplete resection of focal cortical dysplasia is the main predictor of poor postsurgical outcome*, *Neurology*, 72 (2009), pp. 217–223.
- [4] Y.-S. BAE, H.-C. KANG, H. D. KIM, AND S. H. KIM, *New Classification of Focal Cortical Dysplasia: Application to Practical Diagnosis*, *Journal of Epilepsy Research*, 2 (1970), pp. 38–42.
- [5] I. BLÜMCKE, M. THOM, E. ARONICA, D. D. ARMSTRONG, H. V. VINTERS, A. PALMINI, T. S. JACQUES, G. AVANZINI, A. J. BARKOVICH, G. BATTAGLIA, A. BECKER, C. CEPEDA, F. CENDES, N. COLOMBO, P. CRINO, J. H. CROSS, O. DELALANDE, F. DUBEAU, J. DUNCAN, R. GUERRINI, P. KAHANE, G. MATHERN, I. NAJM, Ç. ÖZKARA, C. RAYBAUD, A. REPRESA, S. N. ROPER, N. SALAMON, A. SCHULZE-BONHAGE, L. TASSI, A. VEZZANI, AND R. SPREAFICO, *The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission1*, *Epilepsia*, 52 (2011), pp. 158–174.
- [6] H. VOGEL, *Nervous System*, Cambridge University Press, Cambridge, 2009.
- [7] M. ZIJLMANS, W. ZWEIPHENNING, AND N. VAN KLINK, *Changing concepts in presurgical assessment for epilepsy surgery*, *Nature Reviews Neurology*, 15 (2019), pp. 594–606.
- [8] L. JEHI, *The Epileptogenic Zone: Concept and Definition*, *Epilepsy Currents*, 18 (2018), pp. 12–16.
- [9] P. KRSEK, T. PIEPER, A. KARLMEIER, M. HILDEBRANDT, D. KOŁODZIEJCZYK, P. WINKLER, E. PAULI, I. BLÜMCKE, AND H. HOLTHAUSEN, *Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II*, *Epilepsia*, 50 (2009), pp. 125–137.
- [10] P. GLOOR, *Contributions of electroencephalography and electrocorticography to the neurosurgical treatment of the epilepsies.*, *Advances in neurology*, 8 (1975), pp. 59–105.

- [11] E. NIEDERMEYER AND F. H. LOPES DA SILVA, *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields.*, vol. 1, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, nov 2004.
- [12] R. JANČA, *Analýza invazivních EEG signálů v epileptologii*, dissertation, České vysoké učení technické v Praze, 2014.
- [13] A. GAMBARDELLA, A. PALMINI, F. ANDERMANN, F. DUBEAU, J. C. DA COSTA, L. FELIPE QUESNEY, E. ANDERMANN, AND A. OLIVIER, *Usefulness of focal rhythmic discharges on scalp EEG of patients with focal cortical dysplasia and intractable epilepsy*, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 98 (1996), pp. 243–249.
- [14] C. H. FERRIER, E. ARONICA, F. S. LEIJTEN, W. G. SPLIET, A. C. VAN HUFFELEN, P. C. VAN RIJEN, AND C. D. BINNIE, *Electrocorticographic Discharge Patterns in Glioneuronal Tumors and Focal Cortical Dysplasia*, *Epilepsia*, 47 (2006), pp. 1477–1486.
- [15] L. TASSI, R. GARBELLI, N. COLOMBO, M. BRAMERIO, G. L. RUSSO, R. MAI, F. DELEO, S. FRANCIONE, L. NOBILI, AND R. SPREAFICO, *Electroclinical, MRI and surgical outcomes in 100 epileptic patients with type II FCD*, *Epileptic Disorders*, 14 (2012), pp. 257–266.
- [16] I. MENEZES CORDEIRO, N. VON ELLENRIEDER, N. ZAZUBOVITS, F. DUBEAU, J. GOTMAN, AND B. FRAUSCHER, *Sleep influences the intracerebral EEG pattern of focal cortical dysplasia*, *Epilepsy Research*, 113 (2015), pp. 132–139.
- [17] *Generalized Linear Models [online]*. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/help/stats/generalized-linear-regression.html>. cit. 15. 10. 2019.
- [18] *Statistics and Machine Learning Toolbox*. Dostupné z: https://www.mathworks.com/help/stats/index.html?s_tid=CRUX_lftnav. cit. 15. 10. 2019.
- [19] R. JANCA, P. JEZDIK, R. CMEJLA, M. TOMASEK, G. A. WORRELL, M. STEAD, J. WAGENAAR, J. G. R. JEFFERYS, P. KRSEK, V. KOMAREK, P. JIRUSKA, AND P. MARUSIC, *Detection of Interictal Epileptiform Discharges Using Signal Envelope Distribution Modelling: Application to Epileptic and Non-Epileptic Intracranial Recordings*, *Brain Topography*, 28 (2015), pp. 172–183.
- [20] J. VYBULKA, *Klasifikace fokální kortikální dysplazie z invazivního EEG*, PhD thesis, České vysoké učení technické v Praze, Fakulta elektrotechnická, Katedra teorie obvodů, 2019.
- [21] R. JANCA, P. KRSEK, P. JEZDIK, R. CMEJLA, M. TOMASEK, V. KOMAREK, P. MARUSIC, AND P. JIRUSKA, *The Sub-Regional Functional Organization of Neocortical Irritative Epileptic Networks in Pediatric Epilepsy*, *Frontiers in Neurology*, 9 (2018).
- [22] S. B. TOMLINSON, J. N. WONG, E. C. CONRAD, B. C. KENNEDY, AND E. D. MARSH, *Reproducibility of interictal spike propagation in children with refractory epilepsy*, *Epilepsia*, 60 (2019), pp. 898–910.

Příloha A

id	FCD	Věk	Pohlaví	Část	Trvání epilepsie	Implantované elektrody	Nahrávací frekvence	Počet kontaktů	Vyřazené kontakty	FCD
P033	I	23	f	dětská	13	kombinace	1000	94	1	1
P060	I	65	m	dospělá	39	SEEG	1000	40	24	1
P063	I	51	f	dospělá	32	SEEG	1000	16	0	1
P068	I	37	m	dospělá	21	SEEG	512	126	17	1
P078	I	38	m	dospělá	28	SEEG	512	126	4	1
P079	I	38	f	dospělá	23	SEEG	512	126	2	1
P084	I	9	m	dětská	8	SEEG	1000	122	9	1
P097	I	34	m	dospělá	33	SEEG	512	128	3	1
P110	I	27	f	dospělá	7	SEEG	512	128	2	1
P127	I	11	m	dětská	5	SEEG	1000	126	3	1
P133	I	13	f	dětská	9	SEEG	1000	112	2	1
P143	I	16	m	dětská	5	SEEG	1000	119	9	1
P155	I	27	m	dospělá	11	SEEG	512	114	1	1
P177	I	19	m	dětská	17	SEEG	2048	155	3	1
P179	I	19	f	dětská	3	SEEG	2048	152	1	1
P183	I	18	m	dětská	4	SEEG	2048	156	0	1
P193	I	48	f	dospělá	19	SEEG	2048	157	8	1
P005	II	25	m	dětská	19	SEEG	1000	65	2	2
P012	II	48	f	dospělá	34	SD	1000	64	0	2
P030	II	24	f	dětská	22	SEEG	1000	59	3	2
P036	II	53	f	dospělá	36	SD	1000	63	3	2
P038	II	41	m	dospělá	35	SD	1000	53	4	2
P046	II	13	m	dětská	13	SEEG	1000	50	0	2
P066	II	41	f	dospělá	28	SEEG	512	104	13	2
P074	II	39	m	dospělá	29	SEEG	512	128	3	2
P075	II	18	m	dětská	13	kombinace	1000	109	0	2
P085	II	47	f	dospělá	42	kombinace	1000	41	1	2
P087	II	37	f	dospělá	32	kombinace	1000	40	0	2
P119	II	41	m	dospělá	35	kombinace	512	118	10	2
P125	II	16	m	dětská	13	SEEG	1000	128	1	2
P144	II	57	m	dospělá	47	SEEG	512	119	2	2
P147	II	32	f	dospělá	31	SEEG	512	126	1	2
P150	II	14	f	dětská	5	SEEG	1000	126	0	2
P160	II	36	m	dospělá	29	SEEG	512	126	3	2
P162	II	45	f	dospělá	30	SEEG	512	121	4	2
P163	II	5	m	dětská	5	SEEG	1000	126	6	2
P165	II	36	m	dospělá	35	SEEG	512	126	1	2
P176	II	20	f	dětská	13	SEEG	2048	121	2	2
P185	II	34	f	dospělá	34	SEEG	512	126	8	2
P186	II	8	m	dětská	6	SEEG	2048	132	0	2
P048	IIIa	52	m	dospělá	24	SEEG	512	125	7	3
P096	IIIa	34	f	dospělá	22	SEEG	512	96	2	3
P136	IIIa	35	m	dospělá	26	SEEG	512	126	1	3
P142	IIIa	31	m	dospělá	11	SEEG	512	126	3	3
P129	IIIa	31	f	dospělá	11	SEEG	512	102	8	3
P173	IIIa	40	f	dospělá	39	SEEG	512	126	5	3
P170	DP	50	m	dospělá	30	SEEG	512	126	3	4

Denní data

id	IEDf	REDS perc time	REDS ie t mean	REDS ie t med	REDS bc t mean	REDS bc t med	PII	PIC	WPI	WPIC	REDSNorm
P033	66.09	64.83	11.31	6.90	0.052	0.029	4.002	1.487	2.918	0.424	0.0126
P060	33.58	21.69	4.58	3.62	0.023	0.013	1.829	0.034	2.046	0.024	0.0167
P063	12.01	4.67	5.55	3.76	0.080	0.016	9.189	0.026	7.030	0.110	0.0293
P068	36.99	33.74	6.47	4.48	0.020	0.008	2.298	0.844	1.829	0.305	0.0213
P078	37.86	37.78	5.28	4.22	0.474	0.284	6.052	0.516	1.939	0.204	0.0228
P079	4.38	1.78	4.08	3.47	0.374	0.063	3.876	0.007	2.820	0.079	0.0874
P084	67.21	63.65	16.72	7.49	0.045	0.036	3.004	1.479	1.811	0.742	0.0119
P097	104.64	74.19	10.86	7.82	0.040	0.027	19.054	1.758	4.769	0.398	0.0056
P110	45.10	38.02	5.95	4.15	0.021	0.011	2.442	0.514	2.109	0.171	0.0161
P127	75.32	78.06	31.76	12.84	0.112	0.066	4.818	1.836	2.511	1.002	0.0116
P133	142.17	93.53	517.22	315.31	0.021	0.009	6.921	5.528	3.046	0.926	0.0038
P143	5.65	1.14	3.72	3.35	3.922	3.922	117.499	0.434	6.492	0.079	0.0333
P155	1.27	0.05	5.10	5.10	0.000	0.000	0.000	0.000	0.617	0.000	0.0291
P177	23.10	9.74	3.53	3.11	0.400	0.444	7.572	0.160	2.489	0.047	0.0161
P179	37.53	31.03	4.92	4.03	0.441	0.323	24.020	0.043	5.479	0.019	0.0191
P183	3.93	1.21	3.68	3.49	0.383	0.383	23.492	0.315	4.150	0.082	0.0744
P193	6.58	1.18	9.25	7.92	0.500	0.375	44.706	0.053	9.498	0.016	0.0253
P005	12.53	2.75	3.30	2.98	2.316	2.316	2.235	0.076	2.144	0.757	0.0158
P012	41.08	24.41	5.91	4.25	0.146	0.125	10.129	0.603	6.539	0.173	0.0125
P030	0.90	0.06	2.12	2.12	0.000	0.000	0.000	0.000	0.505	0.000	0.0731
P036	69.04	71.85	18.17	12.31	0.490	0.293	4.581	1.800	3.340	0.723	0.0127
P038	78.98	69.00	18.13	9.20	0.151	0.091	9.346	1.139	4.871	0.504	0.0093
P046	8.30	3.42	5.25	3.42	0.860	0.859	11.506	0.167	3.610	0.049	0.0457
P066	92.13	92.26	30.75	24.94	0.011	0.007	5.307	4.846	3.914	1.294	0.0091
P074	78.58	82.07	17.65	10.99	0.046	0.031	10.227	1.597	3.471	0.403	0.0112
P075	39.26	35.18	5.79	4.53	0.121	0.087	5.348	0.617	2.792	0.174	0.0197
P085	50.24	40.34	5.73	4.40	0.142	0.079	8.226	0.627	3.748	0.176	0.0137
P087	7.01	1.17	3.33	2.93	0.847	0.269	15.706	0.002	2.618	0.085	0.0221
P119	125.72	97.62	112.68	56.91	0.149	0.104	3.524	3.690	1.638	0.745	0.0051
P125	69.36	71.93	10.41	7.55	0.476	0.346	7.685	1.335	3.485	0.490	0.0126
P144	119.92	82.92	235.68	129.88	0.584	0.329	10.918	5.867	6.061	0.891	0.0048
P147	47.31	32.38	6.87	4.75	0.076	0.050	23.260	0.479	16.616	0.226	0.0124
P150	43.75	33.90	5.11	4.01	0.453	0.348	3.413	0.485	1.772	0.323	0.0152
P160	147.51	92.15	47.90	23.22	0.004	0.003	28.578	1.418	13.390	0.947	0.0035
P162	187.46	99.89	3,596.03	2,984.35	0.005	0.004	4.223	0.831	2.397	1.195	0.0023
P163	54.46	54.49	7.56	5.71	0.370	0.277	4.533	0.990	2.907	0.487	0.0157
P165	51.79	49.00	7.24	5.06	0.505	0.385	5.869	3.578	5.076	0.328	0.0156
P176	78.22	70.50	12.32	6.59	0.059	0.025	6.274	1.442	2.736	0.549	0.0097
P185	55.51	57.98	7.35	5.43	0.293	0.112	4.467	1.036	2.446	0.603	0.0160
P186	39.16	32.73	6.88	4.50	0.236	0.106	9.948	0.579	4.777	0.239	0.0184
P048	7.64	1.33	3.50	3.33	1.892	2.003	13.906	0.382	5.773	0.061	0.0210
P096	22.23	14.86	4.41	3.71	0.054	0.015	4.224	0.044	1.804	0.031	0.0266
P136	17.08	12.48	6.54	4.58	1.691	1.894	15.616	1.206	2.724	0.423	0.0382
P142	23.81	7.84	8.57	6.86	1.685	1.711	4.635	0.372	3.875	0.053	0.0122
P129	96.35	89.09	43.32	17.92	0.087	0.041	6.592	2.035	1.890	1.133	0.0080
P173	29.72	20.76	4.79	3.93	0.138	0.083	2.804	0.428	2.790	0.071	0.0205
P170	25.97	22.18	5.56	4.12	2.127	2.531	17.160	4.929	5.361	0.068	0.0289

Noční data

id	IEDf	REDS perc time	REDS ie t mean	REDS ie t med	REDS bc t mean	REDS bc t med	PII	PIC	WPI	WPIC	REDSNorm
P033	46.93	36.82	7.09	4.98	0.140	0.076	3.888	0.460	2.529	0.170	0.0167
P060	32.46	21.13	4.73	3.70	0.033	0.014	1.517	0.263	1.833	0.102	0.0201
P063	3.11	0.56	3.91	3.08	0.404	0.333	58.631	2.655	12.734	0.261	0.0583
P068	34.17	32.75	6.88	4.99	0.019	0.011	4.837	0.879	1.908	0.368	0.0280
P078	20.25	13.31	4.22	3.56	0.447	0.357	3.540	0.375	2.734	0.122	0.0325
P079	16.01	6.35	3.64	3.13	0.205	0.077	2.151	0.006	1.943	0.007	0.0248
P084	68.76	66.74	9.86	6.92	0.030	0.019	2.209	1.433	1.595	0.813	0.0141
P097	46.87	33.46	5.74	4.16	0.068	0.022	4.492	0.572	3.449	0.166	0.0152
P110	37.89	30.25	5.30	4.10	0.027	0.013	2.507	0.390	2.166	0.077	0.0211
P127	73.57	73.40	23.58	10.67	0.095	0.055	3.292	1.403	2.350	0.766	0.0136
P133	120.17	87.37	156.39	66.19	0.011	0.006	7.541	3.719	3.000	1.032	0.0061
P143	74.57	61.05	11.62	6.06	0.102	0.070	4.860	1.057	2.424	0.597	0.0110
P155	16.32	8.66	3.74	3.22	0.396	0.153	3.200	0.014	2.804	0.017	0.0325
P177	24.00	20.74	6.91	4.47	0.663	0.663	5.905	1.937	2.667	0.215	0.0360
P179	19.47	12.95	4.72	3.73	0.145	0.105	10.850	0.871	2.316	0.074	0.0342
P183	12.34	5.23	4.56	3.52	0.319	0.239	6.473	0.325	3.412	0.165	0.0343
P193	9.19	2.77	3.74	3.76	0.343	0.348	66.772	0.193	4.838	0.056	0.0328
P005	45.83	28.00	4.77	4.02	0.060	0.041	3.786	0.313	2.896	0.457	0.0133
P012	35.68	21.00	13.33	13.33	0.229	0.114	7.139	0.909	5.617	0.072	0.0165
P030	15.84	6.41	4.12	3.34	0.080	0.040	2.791	0.074	4.620	0.309	0.0255
P036	71.56	72.75	11.96	8.04	0.574	0.521	3.679	1.507	2.203	0.536	0.0142
P038	67.93	59.81	11.45	7.21	0.392	0.178	6.826	0.448	4.602	0.225	0.0130
P046	32.57	17.03	7.09	4.84	0.054	0.026	6.740	1.535	5.413	0.370	0.0161
P066	80.15	79.67	15.67	10.55	0.013	0.008	1.888	1.474	1.771	0.642	0.0124
P074	34.38	30.95	7.91	5.10	0.285	0.065	2.572	0.321	3.088	0.134	0.0262
P075	118.53	93.85	55.38	20.99	0.020	0.009	5.207	2.773	3.479	1.201	0.0067
P085	47.36	37.82	6.00	4.82	0.033	0.018	5.518	0.646	3.795	0.226	0.0169
P087	19.27	11.46	3.97	3.45	1.173	1.173	4.310	0.009	2.891	0.029	0.0309
P119	93.67	87.36	26.89	13.58	0.672	0.628	10.702	1.989	5.033	0.712	0.0100
P125	75.54	78.27	15.15	8.44	0.240	0.089	5.396	1.858	2.402	0.667	0.0137
P144	116.37	92.18	37.71	22.92	0.486	0.382	22.841	1.711	5.786	0.462	0.0068
P147	52.38	53.62	6.99	5.05	0.059	0.037	9.217	0.951	4.175	0.287	0.0195
P150	59.83	59.61	8.52	5.65	0.064	0.043	5.031	1.235	3.065	0.555	0.0167
P160	91.35	64.49	17.81	10.07	0.010	0.005	6.754	0.707	3.649	0.481	0.0077
P162	174.84	96.61	92.73	65.76	0.004	0.003	9.969	2.573	5.769	1.234	0.0032
P163	36.43	27.32	5.34	3.96	0.463	0.298	2.739	0.110	2.339	0.101	0.0206
P165	37.83	25.64	6.46	4.42	0.405	0.322	6.035	0.179	3.175	0.107	0.0179
P176	93.30	94.03	42.73	33.33	0.035	0.014	5.861	4.242	2.277	1.175	0.0108
P185	104.47	84.01	21.63	9.34	0.173	0.080	3.562	1.816	1.901	0.863	0.0077
P186	87.88	67.40	13.10	7.05	0.107	0.034	3.305	1.205	2.355	0.797	0.0087
P048	20.75	4.98	3.59	3.16	0.631	0.407	11.777	0.215	5.303	0.046	0.0116
P096	25.88	17.82	4.70	3.85	0.031	0.016	1.774	0.184	1.873	0.039	0.0266
P136	17.98	10.61	3.92	3.44	0.335	0.247	9.384	0.337	2.177	0.028	0.0328
P142	22.37	4.79	4.50	3.39	0.494	0.367	10.745	0.584	2.697	0.057	0.0096
P129	98.31	94.09	47.71	23.06	0.087	0.047	4.356	3.254	2.159	1.442	0.0097
P173	35.38	24.13	4.91	3.82	0.301	0.082	4.022	0.610	2.364	0.183	0.0193
P170	19.76	9.71	3.91	3.38	1.070	0.587	10.853	0.577	4.478	0.053	0.0249

Denní + noční data

id	IEDf	REDs perc time	REDs ie t mean	REDs ie t med	REDs bc t mean	REDs bc t med	PII	PIC	WPI	WPIC	REDsNorm
P033	52.46	45.31	8.50	5.54	0.086	0.041	3.797	0.683	2.632	0.251	0.0713
P060	32.77	21.28	4.69	3.66	0.030	0.014	1.535	0.140	1.799	0.075	0.0721
P063	5.37	1.61	4.65	3.42	0.140	0.027	9.051	0.026	6.424	0.063	0.1037
P068	35.74	33.30	6.64	4.67	0.020	0.010	1.939	0.864	1.802	0.347	0.0979
P078	24.48	19.78	5.00	3.95	0.337	0.180	3.584	0.131	1.950	0.062	0.1078
P079	9.84	3.82	3.69	3.21	0.248	0.072	2.499	0.008	1.984	0.030	0.0919
P084	68.41	65.96	10.77	6.94	0.032	0.020	2.255	1.371	1.631	0.762	0.0673
P097	75.76	53.83	8.50	5.61	0.035	0.021	5.040	1.107	3.047	0.246	0.0465
P110	41.49	34.13	5.65	4.12	0.024	0.012	2.384	0.454	2.119	0.113	0.0787
P127	80.07	82.13	28.74	11.99	0.107	0.060	4.353	1.653	2.216	0.928	0.0648
P133	145.80	99.07	293.03	92.66	0.017	0.008	6.832	2.572	2.969	0.866	0.0294
P143	37.71	30.35	11.57	6.00	0.176	0.070	6.497	1.021	2.497	0.355	0.0818
P155	8.79	4.35	3.74	3.24	0.396	0.153	3.203	0.014	2.306	0.017	0.1257
P177	19.40	10.53	6.77	4.35	0.242	0.188	4.293	0.673	2.265	0.114	0.0838
P179	25.14	19.19	4.68	3.87	0.177	0.105	10.850	0.871	3.126	0.038	0.1001
P183	8.12	3.23	4.39	3.50	0.319	0.239	8.591	0.298	3.364	0.100	0.1064
P193	5.49	1.49	4.74	3.49	0.376	0.325	7.471	1.700	4.161	0.070	0.0930
P005	24.59	14.36	4.76	3.99	0.060	0.041	4.378	0.313	1.486	0.525	0.0776
P012	36.48	21.40	13.33	13.33	0.211	0.115	7.128	0.282	5.598	0.118	0.0609
P030	10.86	4.27	4.12	3.34	0.080	0.040	2.730	0.074	4.965	0.315	0.0875
P036	69.62	71.32	13.37	8.78	0.523	0.378	3.866	1.412	2.507	0.609	0.0707
P038	73.46	64.41	14.27	7.96	0.216	0.095	7.764	0.803	4.780	0.369	0.0585
P046	16.05	7.85	6.16	4.57	0.110	0.026	6.726	1.192	5.175	0.202	0.0851
P066	84.14	83.87	19.11	12.42	0.012	0.008	2.479	1.761	1.928	0.721	0.0611
P074	57.09	57.21	13.33	7.35	0.072	0.036	9.326	1.202	3.094	0.143	0.0784
P075	79.52	65.12	29.14	6.67	0.026	0.014	4.760	1.207	3.401	0.567	0.0520
P085	47.26	36.89	5.76	4.55	0.054	0.020	6.225	0.555	3.863	0.146	0.0688
P087	13.14	6.32	3.90	3.39	1.173	1.173	5.484	0.007	1.615	0.017	0.0949
P119	109.70	92.49	44.95	17.32	0.233	0.129	3.442	2.252	1.959	0.637	0.0437
P125	67.18	72.62	11.51	7.63	0.321	0.120	4.644	1.384	2.191	0.556	0.0763
P144	119.03	85.24	97.41	35.28	0.500	0.313	18.848	3.101	4.005	0.628	0.0353
P147	49.26	41.30	6.92	4.93	0.066	0.044	14.807	0.683	8.664	0.236	0.0720
P150	48.31	43.19	6.91	4.63	0.113	0.045	4.274	0.833	2.204	0.408	0.0777
P160	119.43	78.15	28.23	12.69	0.008	0.004	19.341	1.005	3.603	0.675	0.0322
P162	182.41	98.58	227.47	66.27	0.004	0.003	5.326	2.634	2.868	1.436	0.0203
P163	45.45	39.39	6.87	4.97	0.408	0.189	4.102	0.564	1.921	0.236	0.0783
P165	46.90	40.82	6.85	4.72	0.394	0.362	4.616	0.666	4.309	0.188	0.0771
P176	82.34	76.41	15.58	7.66	0.044	0.019	3.669	1.641	1.420	0.632	0.0576
P185	77.23	68.32	11.09	5.83	0.188	0.090	3.389	1.117	2.193	0.672	0.0572
P186	63.64	50.14	9.70	5.43	0.107	0.034	3.310	0.888	2.586	0.420	0.0576
P048	13.81	3.16	3.57	3.18	0.876	0.507	11.135	0.199	5.194	0.029	0.0437
P096	24.05	16.34	4.57	3.79	0.040	0.015	1.712	0.023	1.772	0.024	0.0916
P136	12.76	7.87	5.47	3.71	0.611	0.247	4.369	0.961	2.392	0.253	0.1240
P142	23.09	6.23	7.20	4.81	0.304	0.190	5.049	0.262	3.053	0.038	0.0374
P129	96.12	90.55	45.82	18.70	0.087	0.044	5.272	2.433	2.023	1.256	0.0531
P173	28.34	18.14	4.86	3.88	0.187	0.082	2.609	0.352	2.349	0.083	0.0779
P170	21.92	15.95	4.93	3.65	0.592	0.472	17.160	0.577	4.471	0.088	0.1040