

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Brno, 2023

Martin Pivnička



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

IMPLEMENTACE NOVÉ METODY DO MODELU STROJOVÉHO UČENÍ NA LOKALIZACI EPILEPTICKÉHO LOŽISKA U PACIENTŮ S FARMAKOREZISTENTNÍ EPILEPSIÍ

IMPLEMENTATION OF NEW METHOD TO MACHINE LEARNING MODEL FOR EPILEPTOGENIC ZONE
LOCALIZATION IN PHARMACORESISTANT EPILEPSY PATIENTS

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Martin Pivnička

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Marina Filipenská, Ph.D.

BRNO 2023

Bakalářská práce

bakalářský studijní program **Biomedicínská technika a bioinformatika**

Ústav biomedicínského inženýrství

Student: Martin Pivnička

ID: 230301

Ročník: 3

Akademický rok: 2022/23

NÁZEV TÉMATU:

Implementace nové metody do modelu strojového učení na lokalizaci epileptického ložiska u pacientů s farmakorezistentní epilepsií

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Provedte literární rešerši měření invazivního EEG v rámci preoperačního vyšetření u epilepsie a základní principy analýzy. 2) Popište problematiku lokalizace epileptických ložisek a publikovaných metod strojového učení. 3) Naprogramujte metodu lokalizace epileptického ložiska popsanou v článku Ren et al. 2015 v programovacím jazyce Python a implementujte ji do modelu strojového učení na analýzu předoperačního EEG, který je k dispozici na oddělení biomedicínského inženýrství, FNUSA-ICRC (Cimbalnik et al. 2019). 4) Otestujte metodu na minimálně deseti pacientech a její přínos v navrženém modelu strojového učení. 5) Provedte diskusi získaných výsledků.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] Ren, L., Kucewicz, M.T., Cimbalnik, J., Matsumoto, J.Y., Brinkmann, B.H., Hu, W., Marsh, W.R., Meyer, F.B., Stead, S.M. and Worrell, G.A., 2015. Gamma oscillations precede interictal epileptiform spikes in the seizure onset zone. *Neurology*, 84(6), pp.602-608.

[2] Cimbalnik, Jan, Petr Klimes, Vladimír Sladký, Petr Nejedlý, Pavel Jurak, Martin Pail, Robert Roman, et al. 2019. "Multi-Feature Localization of Epileptic Foci from Interictal, Intracranial EEG." *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 130 (10): 1945–53.

Termín zadání: 6.2.2023

Termín odevzdání: 29.5.2023

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

Konzultant: Ing. Petr Klimeš, Ph.D.

doc. Ing. Jana Kolářová, Ph.D.
předseda rady studijního programu

UPOZORNĚNÍ:

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

ABSTRAKT

Bakalářská práce rozebírá problematiku lokalizace epileptického ložiska u pacientů s farmakorezistentní epilepsií. Teoretická část ve své první části pojednává o podstatě epilepsie a její léčbě. Popisuje princip elektroencefalografického měření a jeho přínos v epileptologii. Taktéž nastiňuje různé varianty lokalizace epileptické zóny v mozku. Druhá polovina teoretického úvodu je zaměřena na principy strojového učení a jejich využití pro léčbu epilepsie.

V praktické části je popsána tvorba a funkce gamma metody, stejně jako její statistické ohodnocení. Výsledky zahrnují jak samostatnou funkčnost metody, tak i výkon v rámci existujícího modelu strojového učení. Bylo prokázáno, že gamma metoda představuje cenný specifický parametr pro lokalizaci epileptického ložiska. Její přidání do modelu strojového učení nevedlo k zásadnímu zlepšení práce modelu.

KLÍČOVÁ SLOVA

farmakorezistentní epilepsie, epileptické ložisko, elektroencefalografie, strojové učení, zóna vzniku záchvatu

ABSTRACT

The bachelor thesis describes the issue of the epileptogenic tissue localization considering patients with drug-resistant epilepsy. The first half of the theoretical part discusses the matter of epilepsy and its treatment. It describes the principle of electroencephalographic measurement and its contribution to epileptology as well as multiple foci localization approaches. The second theoretical part shows machine learning basics and its use for epilepsy treatment.

The practical part starts with the description of steps needed to create the gamma method. It continues with the statistical analysis of the method. This analysis contains both gamma method alone and as a part of existing machine learning algorithm. It has been shown that the gamma method is a valuable specific parameter for localizing epileptic foci. Its addition to the machine learning model did not lead to a significant improvement in the performance of the model.

KEYWORDS

pharmacoresistant epilepsy, epileptogenic foci, electroencephalography, machine learning, seizure onset zone

PIVNIČKA, Martin. *Implementace nové metody do modelu strojového učení na lokalizaci epileptického ložiska u pacientů s farmakorezistentní epilepsií*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství, 2023, 54 s. Bakalářská práce. Vedoucí práce: Ing. Marina Filipenská, Ph.D.

Prohlášení autora o původnosti díla

Jméno a příjmení autora:	Martin Pivnička
VUT ID autora:	230301
Typ práce:	Bakalářská práce
Akademický rok:	2022/23
Téma závěrečné práce:	Implementace nové metody do modelu strojového učení na lokalizaci epileptického ložiska u pacientů s farmakorezistentní epilepsií

Prohlašuji, že svou závěrečnou práci jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucí/ho závěrečné práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

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

Brno

.....
podpis autora*

*Autor podepisuje pouze v tištěné verzi.

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval své vedoucí bakalářské práce paní Ing. Marině Filipenské, Ph.D. za trpělivost, pochopení, pohotovost při vzájemné komunikaci a podnětné návrhy k práci. Rovněž bych rád poděkoval Ing. Petru Klimešovi, Ph.D. za odborné vedení práce, spoustu skvělých rad a pomoc při začátcích na poli vědy.

Obsah

Úvod	11
1 Epilepsie	12
1.1 Dělení epilepsie	12
1.2 Diagnostika epilepsie	12
1.3 Možnosti léčby	13
1.4 Farmakorezistentní epilepsie	13
1.5 Epileptické ložisko	13
2 Elektroencefalografie	15
2.1 Skalповé EEG	16
2.2 Intrakraniální EEG	16
2.3 Typy EEG záznamu	17
2.4 Magnetoencefalografie	17
2.5 Zobrazovací diagnostické techniky	18
3 Lokalizace epileptického ložiska	20
3.1 Předoperační vyšetření	20
3.2 Pooperační sledování	22
4 Metody strojového učení pro lokalizaci epileptických ložisek	23
4.1 Strojové učení	23
4.2 Využití v epileptologii	24
4.3 Výchozí model BME-FNUSA	26
4.4 Současný model BME-FNUSA	26
5 Výzkum frekvenčního pásma gamma	28
5.1 Původní studie	28
5.2 Navazující studie	29
6 Implementace gamma metody	31
6.1 Použité prostředky	31
6.2 Vlnková transformace	33
6.3 Výsledná metoda	36
7 Závěrečné testování	40
7.1 Klinická data	40
7.2 Výsledky samostatné analýzy	40
7.3 Výsledky modelové analýzy	46

8 Diskuze	48
Závěr	49
Literatura	50
Seznam symbolů a zkratk	54

Seznam obrázků

1.1	Různé druhy epileptických ložisek	14
2.1	EEG záznam z více elektrod	15
2.2	Standardní skalpové rozmístění elektrod	16
2.3	Varianty umístění elektrod při iEEG	17
2.4	MRI snímky mozku obsahující epileptické ložisko	18
3.1	Průměrné průběhy IED pro různé věkové kategorie	20
3.2	HFO ve vyfiltrovaném EEG signálu	21
4.1	Zjednodušený diagram tvorby modelu strojového učení	23
4.2	Diagramy SVM a neuronové sítě	25
4.3	Diagramy náhodného lesa a shlukování	25
5.1	Gamma-IED v záznamu EEG a spektrogramu	29
5.2	Schéma popisující kroky studie popsané v článku Thomas et al.	30
6.1	Blokové schéma původní metody	32
6.2	Průběhy vybraných mateřských vlnek	34
6.3	Dilatace a posun vlnky v čase	34
6.4	Příklady scalogramu	35
6.5	Blokové schéma metody vytvořené v Pythonu	36
6.6	Charakteristický průběh hrotu s vyznačenými body P1, N1, P2 a N2	37
6.7	Graf ukazující parametr hrotů <i>prominence</i>	38
7.1	Graf výsledků pacienta 583	42
7.2	Graf výsledků pacienta 93	44
7.3	Graf výsledků pacienta 61	45
7.4	Boxploty znázorňující rozdíly u jednotlivých metrik mezi modely	46

Seznam tabulek

6.1	Tabulka vybraných výstupních dat funkce <code>compute_gamma</code> .	39
7.1	Přehled pacientů s parametrem <code>outcome =< 14</code> .	41
7.2	Vybrané výsledky pacienta 583.	43
7.3	Vybrané výsledky pacienta 93.	45

Úvod

Epilepsie je neurologickou poruchou, která je u většiny pacientů léčitelná medikamenty. U některých jedinců však tato léčba nezabírá, a tito pacienti musí být léčeni chirurgicky. Pro tento způsob epilepsie, která se nazývá farmakorezistentní, je klíčovým krokem lokalizace epileptického ložiska v mozku, které se následně chirurgicky vyoperuje.

Lokalizace takového ložiska je však složitý proces, neboť epilepsie spíše než jednu nemoc zahrnuje skupinu nemocí s typickými záchvaty, jež mohou mít různý původ. Zobecnění postupu pro lokalizaci epileptického ložiska je tedy téměř nemožné a pro tento postup se v současné době využívá čím dál častěji strojového učení. To kombinuje výsledky několika různých metod pro lokalizaci a z nich získá výsledek na základě důležitosti jednotlivých příznaků.

Jako tyto příznaky se dají využít epileptické biomarkery. Ty představují grafoelementy v signálu, které poukazují na přítomnost patologické epileptogenní tkáně. Mezi tyto biomarkery patří i gamma hrot, jehož detekováním se zabývá praktická část práce.

Pomocí principu detekce gamma hrotů lze vytvořit efektivní metodu pro výběr epileptických kontaktů při elektroencefalografickém snímání. To může vést k lokalizaci epileptického ložiska, které díky tomu může být chirurgicky odstraněno, čímž můžeme pacienta zcela zbavit záchvatů.

1 Epilepsie

Epilepsie se řadí mezi nejhojněji se vyskytující neurologické poruchy. Je charakteristická svým typickým projevem – epileptickým záchvatem, jež nejčastěji zahrnuje ztrátu vědomí a nekontrolovatelné křeče. Tyto záchvaty jsou způsobeny abnormální aktivitou neuronů mozkové kůry, pod kterou si můžeme představit například časově synchronní činnost více neuronů, nebo i jejich hyperexcetabilitu. [1] [2]

Epileptický záchvat během svého života prodělá cca 5 % populace, ovšem pouze 0,5 % populace trpí opakovanými epizodami. Záchvaty mohou být způsobeny mnoha odlišnými druhy podnětů, ke kterým jedinec může přijít různými způsoby v různých stádiích vývoje. Některé z podnětů, například trauma hlavy při úrazu, způsobují epileptický záchvat jakožto vedlejší projev tohoto podnětu. V uvedeném případě může k epizodě dojít okamžitě, nebo naopak v rádech měsíců až let po úrazu. [3]

1.1 Dělení epilepsie

Epilepsie spíše než jedno onemocnění představuje více různých typů příčin, jež způsobují podobné projevy. Pro jednodušší pochopení lze tuto členitou skupinu rozdělit do několika skupin podle různých kritérií.

Jedním ze základních způsobů dělení epilepsie je na skupinu primární a sekundární. Primární skupinou rozumíme idiopatickou (samostatně vzniklou), geneticky podmíněnou epilepsii, kdy často některá z příbuzných osob pacienta trpěla záchvatovým onemocněním. Nejčastěji se tento typ onemocnění vyskytuje u dětí mezi 3-15 lety. Sekundární neboli symptomatická epilepsie je způsobena patologickým útvarem v mozku (například tumorem, zánětem). Tento útvar pak mění elektrické vlastnosti mozkové tkáně a epilepsie je pak pouze symptomem tohoto patogenu. [4] Dělení samotných záchvatů probíhá na základě místa vzniku patologického výboje v mozku. Jako generalizovaný se označuje záchvat, u něhož dochází k rychlému postupu vzniklého elektrického výboje do obou hemisfér, popřípadě je k jeho vzniku potřeba uzavřeného neuronového okruhu. Parciální (neboli fokální) záchvat popisuje takový výboj, jehož původem je jedno centralizované epileptické ložisko. Právě na fokální typ epileptického záchvatu se bude zaměřovat tato práce. [1] [2]

1.2 Diagnostika epilepsie

Diagnostika je převážně tvořena pečlivým sběrem anamnézy, využitím vhodných diagnostických zobrazovacích metod a záznamem elektroencefalografického (EEG) signálu (více v kapitole Elektroencefalografie). U anamnézy se ptáme na veškeré

podrobnosti ohledně záchvatů i stavu před nimi, dále na úrazy, spánkovou deprivaci a jiné rizikové faktory. Zobrazovací metody mohou sloužit k rozlišení primární a sekundární epilepsie, nejčastěji se využívá magnetická rezonance (Magnetic Resonance Imaging - MRI), výpočetní tomografie (Computed Tomography – CT) a pozitronová emisní tomografie (PET). [3]

1.3 Možnosti léčby

Následná léčba by měla být zajištěna na několika úrovních. I když je důležité předejít poraněním během samotných záchvatů (například odstranění nebezpečných předmětů z okolí a zajištění bezpečné polohy pacienta), naprosto zásadní je dlouhodobá léčba, která by v ideálním případě měla vést ke kompenzaci záchvatů bez negativních vedlejších účinků. Pro dlouhodobou úspěšnou léčbu je klíčové uzpůsobení životosprávy (žádný alkohol ani potenciálně nebezpečné aktivity, např. řízení dopravních prostředků). Dále se pacientům nasazují antiepileptika (= léky, potlačující projevy epilepsie) v závislosti na typu poruchy. Začíná se monoterapií, tedy léčbou jedním vybraným medikamentem s postupným zvyšováním dávky do nástupu účinnosti farmaka, či výskytu nežádoucích účinků. Pokud toto farmakum nedosáhne požadovaných výsledků, zvolí se vhodná náhrada, případně vhodná kombinace více léčiv. V případě, že se u konkrétního pacienta ukáží antiepileptika ve všech krocích jako neúčinná, nebo jinak nevhodná, mluvíme o tzv. farmakorezistentní epilepsii. [5]

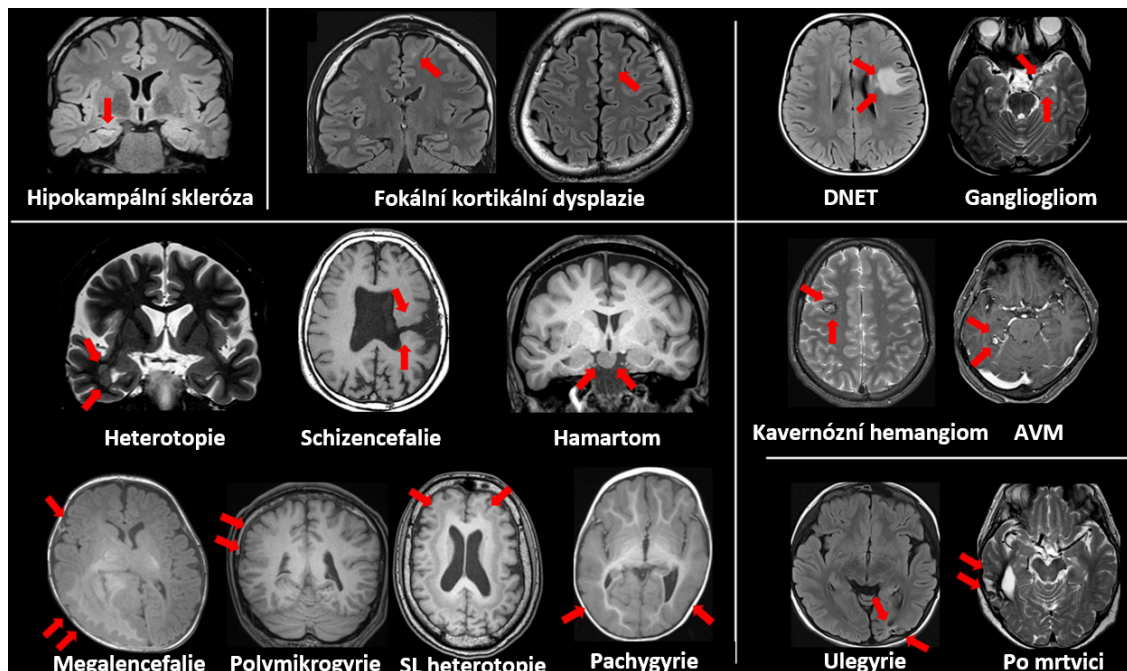
1.4 Farmakorezistentní epilepsie

Přesně definovat lze tento druh epilepsie jako takový, kdy záchvaty pacienta nelze účinně kompenzovat antiepileptikami, popřípadě je lze léčit výměnou za značné nežádoucí vedlejší účinky. Farmakorezistentní epilepsie tvoří 20-25 % všech epileptických případů. Tyto případy bývají brány v potaz jako kandidáti pro chirurgický zákrok, při jehož vhodném provedení by měl být pacient zbaven budoucích epileptických záchvatů. Bohužel jen asi necelou pětinu, tedy 4-5 % z celkového počtu epileptiků, lze připustit k epileptochirurgickému výkonu. [2]

1.5 Epileptické ložisko

Před samotnou definicí epileptického ložiska je nutno nejprve definovat několik různých mozkových oblastí, které mají s epileptickým ložiskem souvislost. První z nich je zóna podráždění (angl. irritative zone), která se nachází v kůře mozkové a je zodpovědná za tzv. interiktální epileptické výboje (Interictal Epileptiform Discharges –

IED), které lze nalézt v EEG záznamu. Tyto výboje představují patologické grafoelementy, které mohou sloužit jako biomarker pro lokalizaci epileptického ložiska. [6]



Obr. 1.1: Různé druhy epileptických ložisek (DNET - Dysembryoplastický neuroepiteliální tumor, AVM - Arteriovenózní malformace). Ložiska jsou vyznačena červenými šipkami. [7]

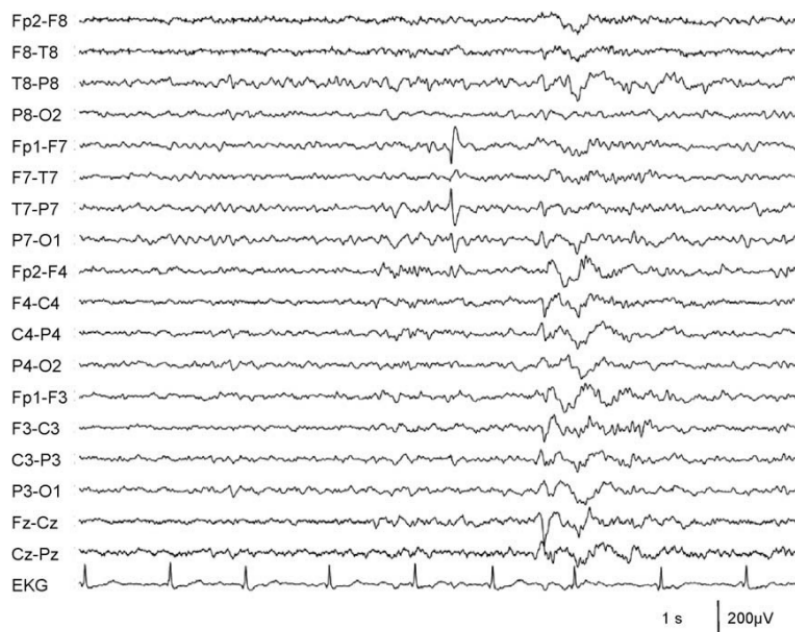
Zóna vzniku záchvatu (Seizure Onset Zone - SOZ) je část zóny podráždění, jejíž význam je zřejmý z jejího názvu. Od zbytku zóny podráždění se liší tím, že výboje, které zde vznikají, jsou schopny díky své speciální charakteristice vyprodukovat iktální (záchvatové) symptomy. [6]

Samotné epileptické ložisko (či zóna) je část mozkové kůry, která je nezbytná pro vznik záchvatů. Může zahrnovat část, která odpovídá SOZ a tvoří záchvaty před operací ložiska a druhou část, tzv. potenciální epileptickou zónu, jež by mohla být zodpovědná za vznik záchvatů po vyoperování první části. Epileptická zóna je spíše teoretický pojem a není ji možné měřením přímo lokalizovat (v praxi toto lze provést pro zónu podráždění či SOZ). Je však nutné patřičně zdůraznit, že i přesto je vyoperování epileptického ložiska (epileptické zóny) požadovaným zakončením celého procesu léčby farmakorezistentní epilepsie. [6]

Příklady různých druhů epileptických ložisek ukazuje Obrázek 1.1. Většina z uvedených typů byla způsobena malformací centrální nervové soustavy.

2 Elektroencefalografie

Elektroencefalografie (EEG) označuje diagnostickou metodu, která je využívána pro záznam elektrické aktivity mozku. Výstupem této metody je elektroencefalogram, jež představuje záznam změny polarizace neuronů v čase. Elektroencefalogram zachycující průběhy elektrické aktivity mozku na více elektrodách je ukázán na Obrázku 2.1. [1]



Obr. 2.1: EEG záznam z více elektrod. [8]

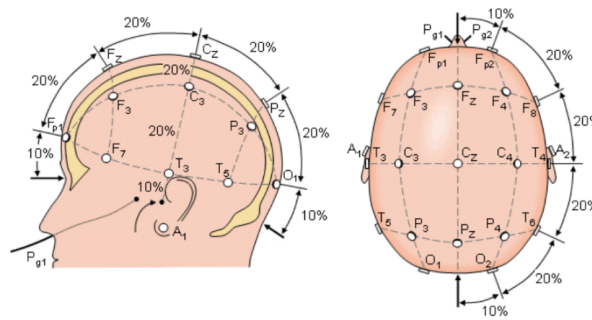
Díky své schopnosti obsáhnout jak normální, tak abnormální elektrickou mozkovou aktivitu je EEG považováno za jeden z klíčových diagnostických nástrojů v oblasti neurologie. Pro svůj záznam využívá elektrody, jejichž typ je zvolen v závislosti na typu EEG snímání. Výstupní hodnoty napětí bývají velmi nízké (desítky mikrovoltů), proto je dále potřeba signál zesílit pomocí zesilovače. Signál bývá taktéž zatížen značným rušením jak z technických, tak i svalových artefaktů, tudíž musí být v další fázi zpracován. Tento krok většinou zahrnuje výběr vhodných úseků signálu, následnou několika krokovou filtraci, atd. Výsledkem je pak v ideálním případě nezarušený čistý signál, jež odpovídá měřené elektrické aktivitě. [9] [10]

Velkou výhodou EEG je rychlost sběru dat, stejně jako možnost zkoumání vývoje elektrické aktivity v čase. Oproti tomu nevýhodou je relativně malá přesnost určení místa vzniku určitého grafoelementu, což je způsobeno omezeným počtem snímacích

elektrod na hlavě pacienta (standardně 21 kontaktů). Pro větší přesnost bývá EEG záznam kombinován například se snímky pořízenými pomocí MRI. [9] [10]

2.1 Skalповé EEG

Skalповé EEG je neinvazivním druhem elektroencefalografie. Elektrody jsou nalepeny na povrch hlavy, a tudíž nepůsobí pacientovi přílišný diskomfort. Rozmístění elektrod je pravidelné, a to takovým způsobem, aby každá z nich snímala elektrickou aktivitu lokalizovanou ve svém blízkém okolí (viz. Obrázek 2.2). Tato metoda je první volbu při EEG vyšetření, neboť je neinvazivní a ve většině případů poskytuje dostatečný přehled o mozkové aktivitě pacienta. Pochopitelnou nevýhodou oproti invazivnějším variantám měření je horší poměr signál/šum (Signal to Noise Ratio - SNR), neboť u skalповé varianty je signál částečně oslaben průchodem přes lebeční kost. [10]

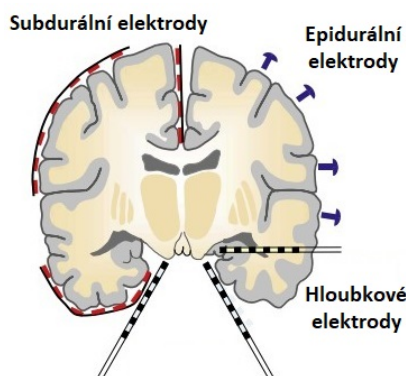


Obr. 2.2: Standardní skalповé rozmístění elektrod. [10]

2.2 Intrakraniální EEG

Intrakraniální EEG (iEEG) je v porovnání se skalповou metodou účinnější při využití pro lokalizaci epileptického ložiska (viz. Obrázek 2.3). Měření lze provést hloubkovými či subdurálními elektrodami. Hloubkové elektrody jsou vpichovány do mozkové tkáně (pod kontrolou MRI), subdurální elektrody jsou přikládány přímo na odhalenou mozkovou kůru, díky čemuž dosahují lepšího SNR. [8]

iEEG je méně zarušeno artefakty, ovšem dosah jednotlivých elektrod je podstatně kratší, což může vést k nedostatečnému pokrytí signálu. Proto se v některých výzkumech kromě standardních makroelektrod používají i mikroelektrody, které jsou umístěny kolem makroelektrod a znatelně zlepšují prostorové rozlišení záznamu. [11]



Obr. 2.3: Varianty umístění elektrod při iEEG. [8]

Hlavní nevýhoda však spočívá v řešení přístupu elektrod, pro jejichž implementaci je buď (v případě hloubkových elektrod) nutné provrtat lebeční kost, nebo (v případě subdurálních elektrod) dokonce odřezat část lebky (kraniotomie). Tato řešení mohou doprovázet různé potenciální zdravotní komplikace. Z tohoto důvodu jsou popsané přístupy využívány pouze v případech, kdy neinvazivní EEG nedokáže poskytnout uspokojivé informace nutné k přesné lokalizaci epileptického ložiska. [8]

2.3 Typy EEG záznamu

První EEG nezaznamená u 12-50 % epileptických pacientů žádnou patologickou aktivitu. Proto se vyšetření opakuje a zároveň se využívá dlouhodobých záznamů, které významně zvyšují šanci na detekci patologických prvků. EEG lze nahrávat jak přímo během záchvatu (= iktální záznam), tak v době mezi záchvaty (= interiktální záznam). Iktální EEG je diagnosticky cennějším typem a často bývá doplňován videonahrávkou ze stejného času. V této práci se však budeme zabývat detekcí prvků v interiktálním EEG, neboť se jedná o jednodušěji proveditelnou variantu, která má zároveň slušný potenciál do budoucna. [8]

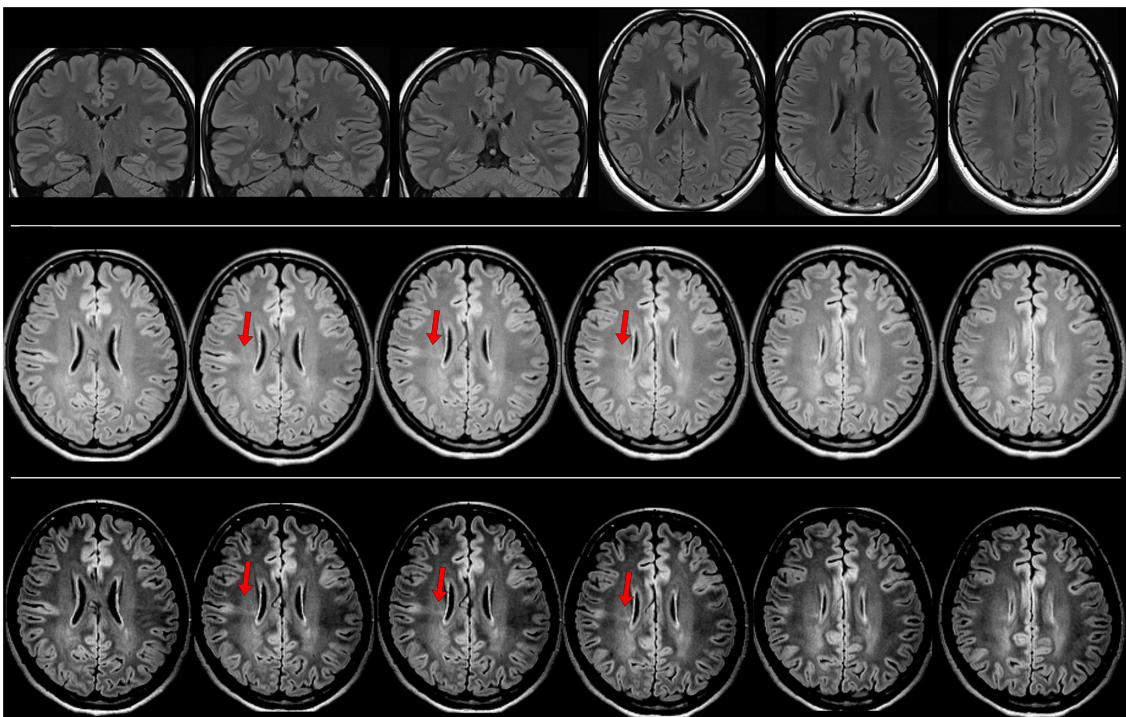
2.4 Magnetoencefalografie

Magnetoencefalografie (MEG) je neurodiagnostická metoda, jež bere snímaný signál ze stejného zdroje mozkové aktivity, jako signál EEG. Elektrická aktivita, měřena elektroencefalografickým vyšetřením, indukuje magnetické pole, které je měřeno metodou MEG. Obě tyto metody poskytují unikátní klinická data a navzájem se vhodně doplňují. V praxi se tedy ideálně využívají obě metody zároveň. [12]

Hlavní faktor, který drží MEG zpět, je nízký počet pracovišť se zastoupením této metody. Tato skutečnost je zřejmá hlavně v porovnání se značně rozšířenou elektroencefalografií. Na druhou stranu velkou předností magnetoencefalografie je slušné časové i prostorové rozlišení v porovnání s neinvazivním skalpovým EEG. Její další silnou stránkou je vysoká citlivost vůči povrchové kortikální aktivitě. [12]

2.5 Zobrazovací diagnostické techniky

Moderní zobrazovací vyšetřovací techniky mozku jsou schopny získat obrovské množství anatomických a metabolických informací. Tyto informace v minulosti již napomohly k lepšímu pochopení epilepsie z patofyziologického hlediska. V dnešní době je proto často vedle EEG u diagnostiky epilepsie používána i jedna ze zobrazovacích modalit, nejčastěji MRI. Výsledné snímky z vyšetření magnetickou rezonancí jsou pak vyhodnoceny zkušeným neurologem. Příklady MRI snímků pořízených při diagnostice epilepsie uvádí Obrázek 2.4. [8] [13]



Obr. 2.4: MRI snímky mozku obsahující epileptické ložisko (označeno vždy červenou šipkou). [7]

MRI je oproti CT senzitivnější i specifitější, a to hlavně při detekci nevýrazných abnormalit. CT je tedy sekundární volbou, která je použita spíše v případě kontraindikace k MRI (např. pokud pacient využívá implantovaný kardiostimulátor). [13]

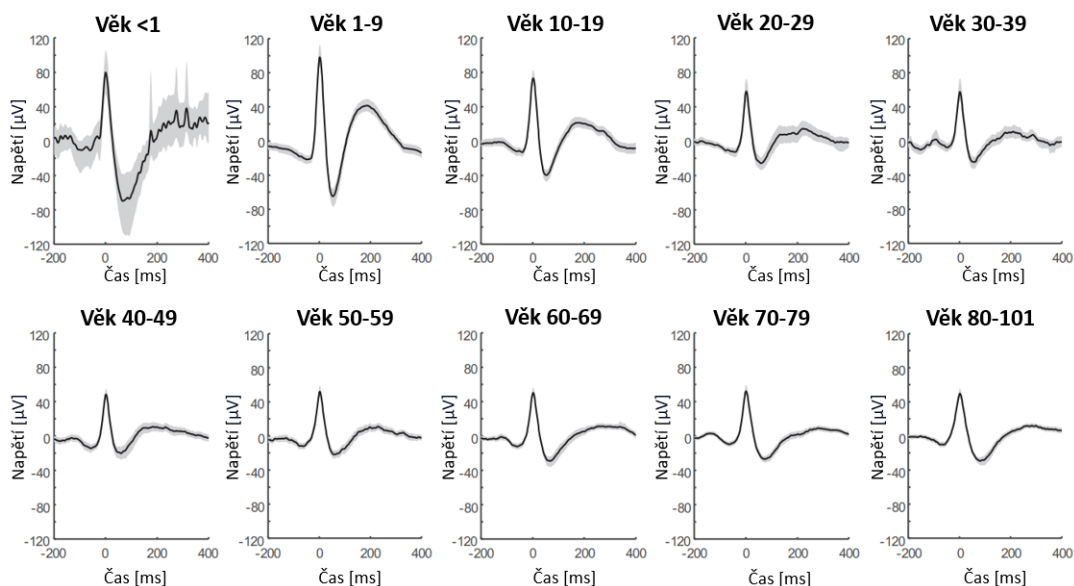
Další hojně využívanou modalitou je pozitronová emisní tomografie (PET) lokalizující SOZ. Při zobrazení se používá fluorodeoxyglukóza jako zářič. Tato látka v mozku nepřímo funguje jako ukazatel neuronové elektrické aktivity. Na výsledných snímcích je tedy viditelná SOZ jakožto místo s nejvyšší zaznamenanou aktivitou. [13]

3 Lokalizace epileptického ložiska

V předchozí kapitole byly představeny různé metody pro získání klinicky důležitých informací. Tyto údaje jsou nezbytné pro lokalizaci epileptického ložiska u farmakorezistentních pacientů - klíčového kroku celé léčby. Sběr dat a jejich použití pro lokalizaci probíhá během předoperačního vyšetření.

3.1 Předoperační vyšetření

Pacienti, kteří splnili podmínky pro připuštění k operačnímu zákroku, musí být nejprve podrobeni různým diagnostickým přístupům. Diagnostika zajišťuje sběr anatomických i signálových informací. Obě tyto složky jsou potřebné pro přesnou resekci (vyjmutí) epileptického ložiska během operace.



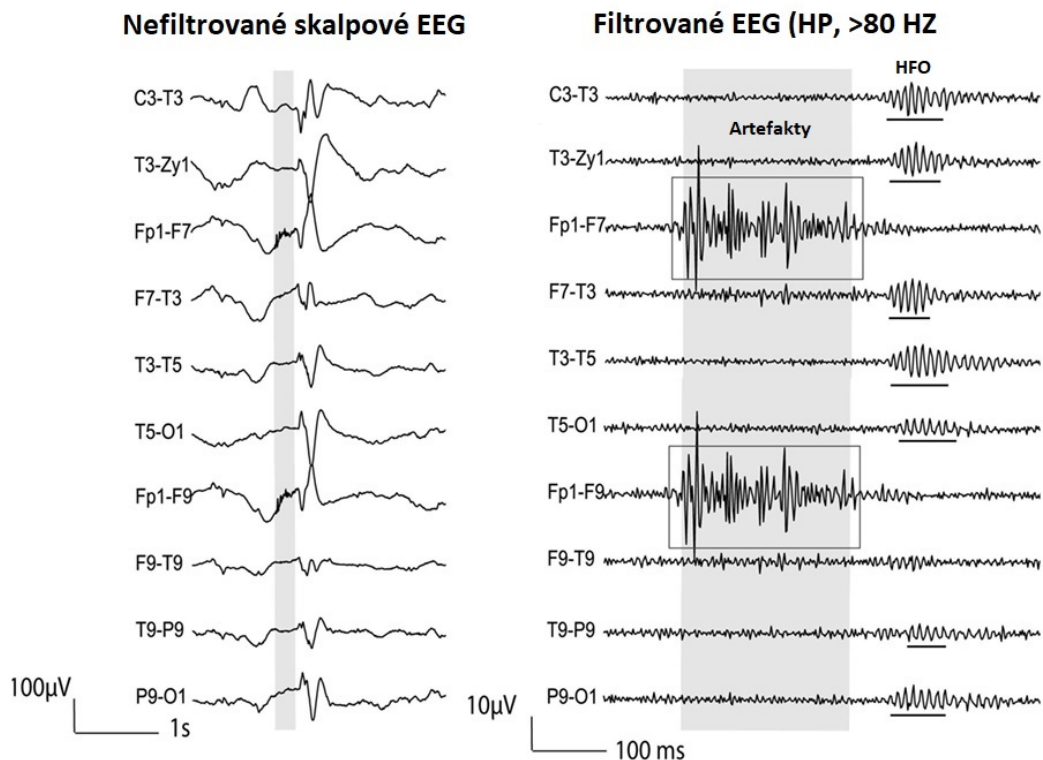
Obr. 3.1: Průměrné průběhy IED pro různé věkové kategorie. [18]

Při vyšetření epileptického pacienta se lze rozhodovat na základě absence či přítomnosti určitých epileptických signálových parametrů (biomarkerů). Ty fungují jako ukazatele daného onemocnění a mohou poukazovat i na podtyp nemoci. U epilepsie jich existuje spousta druhů, tato kapitola je zaměřena konkrétně na elektroencefalografické parametry, jež jsou představovány grafoelementy v záznamu EEG a jež mohou být nalezeny v interiktálním (mezizáchvatovém) záznamu. Mezi takové biomarkery patří například [14] [15]:

- interiktální epileptické výboje (Interictal Epileptiform Discharges – IED)
- vysokofrekvenční oscilace (High Frequency Oscillations - HFO)
- polyspike (skupina více hrotů)
- komplex hrot-vlna
- gamma aktivita

Interiktálním epileptickým výbojům se více věnuje praktická část práce. Typický průběh IED pro jednotlivé věkové kategorie přibližuje Obrázek 3.1.

Z uvedených patologických prvků je taktéž vhodné zmínit HFO, které v dnešní době představují trend, jímž se zabývá velké množství pracovišť. Jedná se o kmitání ve vysokofrekvenčním rozsahu (většinou se udává 80-600 Hz, rozpětí se v některých člancích drobně liší). Tento frekvenční rozsah se dělí na tzv. ripples (80-250 Hz) a fast ripples (250-600 Hz).



Obr. 3.2: HFO ve vyfiltrovaném EEG signálu. [19]

Nejjednodušeji jsou HFO zaznamenatelné v intrakraniálním EEG, ovšem studie poslední doby zaznamenaly možnost záznamu i pomocí standardního skalpového EEG i magnetoencefalografie. Jeden z problémů, který brání ideálnímu využití HFO při lokalizaci epileptického ložiska, je výskyt fyziologických HFO, neboť jejich rozlišení od těch patologických představuje obrovskou výzvu. I přesto je zvýšený výskyt vysoko-

frekvenčních oscilací v EEG signálu v současnosti úspěšně využíván jako ukazatel patologické mozkové aktivity. Příklady HFO ukazuje pravá část Obrázku 3.2. [16] [17] Na základě frekvence výskytu použitých biomarkerů na jednotlivých elektrodách lze vybrat ty elektrody, které nejspíše snímaly SOZ (tedy ty s největším počtem detekovaných prvků). Podle polohy těchto elektrod lze určit přibližnou polohu epileptického ložiska v mozku a tuto oblast resekovat během následné operace.

3.2 Pooperační sledování

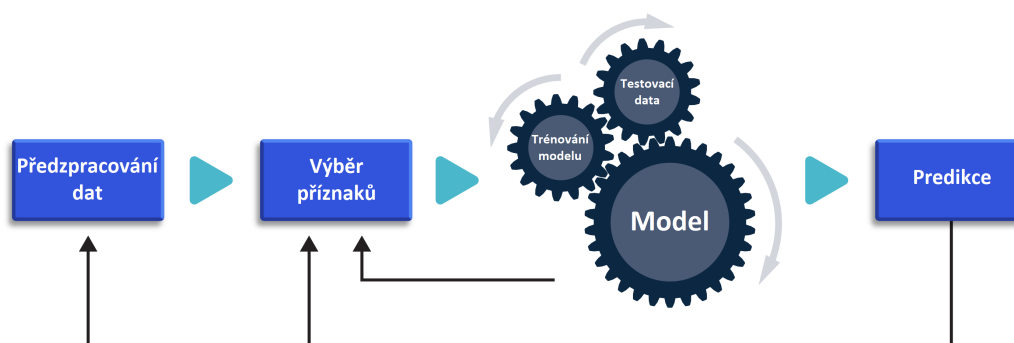
Během operace nemusí být vždy resekovány jen SOZ elektrody. V některých případech je potřeba vyoperovat větší množství tkáně, aby se k SOZ dalo dostat. Existují však naopak i situace, kdy nemůžeme odstranit všechny SOZ elektrody - resekci bychom mohli příliš riskovat ohrožením důležitých mozkových funkcí.

Po absolvování operativního zákroku bývá pacient pravidelně kontrolován (nejen kvůli jeho zdraví, ale i pro získání zpětné vazby o provedení vyšetření a zákroku). V případě, že pacient již netrpí žádnými záchvaty a zároveň resekce nepoškodila mozkové funkce, je operace zpětně prohlášena za úspěšnou. Úspěšnost zákroku je v klinických databázích označena parametrem *outcome* a jedná se o číselné ohodnocení zdraví pacienta po operaci. Tento atribut bude blíže popsán a využit v kapitole 7.

4 Metody strojového učení pro lokalizaci epileptických ložisek

4.1 Strojové učení

Strojové učení (Machine Learning - ML) je odvětví umělé inteligence, které se v posledních letech velmi rychle rozvíjí. Jedná se o trend, který začíná být kromě jiného implementován i do různých medicínských odvětví, včetně neurologie a konkrétněji epileptologie. ML se zabývá technikami, jež jsou schopny pomocí statistických analýz a počítačových algoritmů z dat vydolovat určitou informaci (například klasifikace pacienta do dané skupiny, predikce postupu nemoci, či diagnostika). Zjednodušený proces tvorby ML modelu demonstruje Obrázek 4.1. [20]



Obr. 4.1: Zjednodušený diagram tvorby modelu strojového učení. [22]

Jak plyne z názvu oblasti, modely strojového učení se učí z poskytnutých dat. Proces učení může být prováděn s učitelem, nebo bez učitele.

Příkladem učení s učitelem může být například klasifikace pacientů na zdravé a nemocné. V tomto případě by byl poskytnutý dataset rozdělen na trénovací a testovací data. Trénovací data by byla označena jako zdravá, nebo nemocná podle toho, kterým pacientům patří. Model by tedy při učení věděl, kam má být každý pacient správně zařazen. Tomuto referenčnímu výstupu se tedy snaží co nejvíce přiblížit. Naučený model je následně otestován na testovacích datech, která již postrádají informaci o referenčním výstupu a model se rozhoduje výhradně na základě toho, co se naučil na trénovacích datech. [21]

Při učení bez učitele neexistují referenční výstupy, kterým by se model mohl snažit přiblížit. Algoritmy využívající tento typ učení hledají podobnosti a souvislosti mezi vzorky poskytnutých dat a následně je shlukují do skupin na základě právě těchto kritérií. [21]

Zastoupení strojového učení v medicíně sebou nese jednu hlavní výhodu. Vzhledem k automatickosti celého procesu se při správné práci modelu zcela eliminuje lidský chybový faktor, který zrovna v medicíně může mít mnohdy devastující účinky. Modely ML by taktéž měly být v určitých situacích o dost efektivnější alternativou pro rozhodování, neboť kombinují více metod do jednoho celku, a jsou tedy schopny lépe analyzovat dataset, ze kterého data bereme. Jejich hlavní předností je rychlá extrakce důležitých informací a vzorů z poskytnutého datového celku a jejich interpretace. [20] [21] [23]

I když ML představuje velký technologický krok vpřed, pořád je toto odvětví svažováno řadou limitací. Například u většiny modelů je podmínkou pro získání efektivních výsledků rozsáhlý dataset. Dále se často naráží na dvojí standard při anotaci či způsobu ukládání dat. Jelikož jsou tyto modely navrhovány za účelem generalizovaného použití, různorodost dat na několika oddělených pracovištích může být v některých případech značným problémem. Nevýhodou ML je i vysoká výpočetní náročnost způsobená množstvím úkonů, které musí být v rámci práce modelu provedeny. [20] [23]

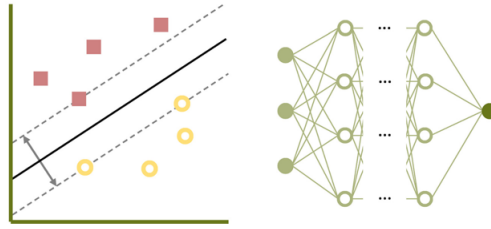
4.2 Využití v epileptologii

Strojové učení v epilepsii zahrnuje hlavně využití v podobě automatické predikce záchvatů pomocí analýzy klinických dat stejně jako plánování předoperačních postupů, predikci pooperačních výsledků či automatické vyhodnocování snímků z MRI a PET. [20]

Existuje více klasifikačních technik strojového učení pro použití v oblasti epileptologie. Jejich výběr závisí hlavně na velikosti datasetu a typu výstupu, který je vyžadován. Nejčastěji zastoupenými klasifikačními typy jsou:

- support vector machine (SVM)
- neuronová síť/hluboké učení (angl. deep learning)
- náhodný les (angl. random forest)

SVM je metoda pro klasifikaci, která funguje na principu podpůrných vektorů (viz. Obrázek 4.2 vlevo). Tyto vektory pomáhají definovat polohu nadroviny, jež dělí prostor příznaků dle určitých kritérií. Výhodou SVM je schopnost pracovat s vysokodimenzionálními daty a efektivně se zbavovat šumu. [24]

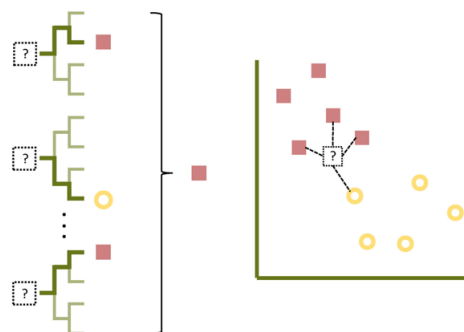


Obr. 4.2: Diagramy SVM (vlevo) a neuronové sítě (vpravo). [25]

Neuronová síť je typ modelu inspirovaný skutečnými biologickými neuronovými sítěmi v mozku. Skládá se z několika na sobě nezávislých vrstev, které jsou tvořeny jednotlivými neurony (viz. Obrázek 4.2 vpravo). Každý neuron je definován svými vlastními číselnými konstantami, které se v průběhu učení mění a určují jeho výstup. Neuronové sítě se dělí na více druhů (rekurzivní, umělá, konvoluční). [23]

Jako hluboké učení se označuje jakákoliv neuronová síť se třemi a více vrstvami. Vyžaduje rozsáhlé datasety pro trénování, což může představovat zvlášť při užití v medicíně značnou limitaci. I přesto je hluboké učení v současné době jednou z nejpopulárnějších metod ML, neboť má široké možnosti využití a dokáže si poradit i s komplexními úlohami. [23]

Náhodný les je složen z více rozhodovacích stromů. Tyto stromy jsou sice často přetrénované (angl. overfitting), ovšem při zkombinování více výstupů těchto stromů se této nežádoucí vlastností zbavíme. [24]



Obr. 4.3: Diagramy náhodného lesa (vlevo) a shlukování (vpravo). [25]

Vedle klasifikačních modelů se v epileptologii využívají i ještě tzv. support vector regression - SVR. Jedná se o nejpoužívanější regresní model strojového učení. Jeho schopností je predikce spojitě veličiny pomocí podobného principu, jako u SVM. [23]

4.3 Výchozí model BME-FNUSA

V roce 2019 vznikl na pracovišti týmu Biomedicínského inženýrství (BME) ve Fakultní nemocnici u Svaté Anny v Brně (FNUSA) model strojového učení, popsáný v článku [15]. Tento model měl za cíl přesně lokalizovat epileptické ložisko u pacienta s farmakorezistentní epilepsií jako součást předoperačního vyšetření.

Jako typ modelu byl zvolen SVM. Ten během svého rozhodování zkoumal vždy 30-minutový úsek interiktálního iEEG signálu. Výstup modelu pak určil, které použité elektrody nejspíše byly v SOZ a tedy nepřímou cestou i polohu oblasti. Statistické výsledky prováděné v rámci výzkumu potvrdily, že model dosahuje lepších výsledků, než jeden z použitých příznaků, jelikož žádný z těchto příznaků není konzistentně spolehlivý (např. HFO je v některých případech detekováno i ve fyziologické formě, která je zatím těžce odlišitelná od patologické). [15]

Model byl trénován na datech 77 vybraných pacientů. U všech těchto pacientů bylo provedeno interiktální iEEG a záznam byl následně zbaven šumu, technických artefaktů a svalových a pohybových artefaktů. Pro další kroky byly vybrány pouze kvalitní záznamy. [15]

Příznaky (deskriptory) pro trénování SVM modelu tvořily tři hlavní kategorie, a to HFO, univarierní a bivarierní. HFO příznaky jsou vypočtené z detekovaných oscilací. Univarierní jsou získány ze signálu jednoho kanálu hloubkové elektrody, zatímco bivarierní ze signálů dvou přilehlých kanálů na hloubkové elektrodě. Z těchto deskriptorů byly pomocí statistických testů vybrány ty nejrelevantnější, jež byly později využity při trénování a testování. [15]

4.4 Současný model BME-FNUSA

Z modelu popsáného v předchozí kapitole částečně vychází současná verze BME-FNUSA modelu. Pro tento model byly taktéž připraveny tři skupiny příznaků:

- univarierní
- bivarierní
- event-related

Univarierní atributy zahrnují spektrální výkon, entropii spektrálního výkonu, phase-amplitude coupling, frequency-amplitude coupling, zastoupení nízkých frekvencí, Hjorthovu složitost, fázovou synchronizaci, fázovou konzistenci a index fázového zpoždění.

Mezi bivarierní deskriptory patří lineární korelace, koherence a relativní entropie. Jak univarierní tak bivarierní příznaky byly spočteny pro tato frekvenční pásma:

- delta (1-4 Hz)
- theta (4-8 Hz)

- alpha (8-12 Hz)
- beta (12-20 Hz)
- gamma (20-45 Hz)
- high-gamma (65-80 Hz)
- ripples (80-250 Hz)
- fast-ripples (250-600 Hz)

Skupinu event-related atributů (tedy příznaků, které zachycují počet detekcí nějaké události v signálu) tvoří počty IED detekcí, a počty HFO detekcí v ripples (80-250 Hz) a fast-ripples (250-600 Hz) pásmech.

Veškeré příznaky byly normalizovány a vloženy do modelu logistické regrese pro lokalizaci epileptické zóny. Z těchto atributů byly během testování vybrány ty nejúčinnější.

Model je vytvořen tak, že je do něj možné jednoduše přidat nové užitečné deskriptory bez nutnosti zasahovat do nastavení funkcí modelu. O výzkumu a tvorbě jednoho z potenciálních vhodných příznaků pojednávají následující kapitoly.

5 Výzkum frekvenčního pásma gamma

Při hledání epileptických grafoelementů v EEG signálu lze nalézt prvky v různých frekvenčních oblastech. Dříve zmíněné HFO (high frequency oscillations) jsou jak již z názvu vyplývá vysokofrekvenční děje, které lze detekovat v rozmezí 100–600 Hz. Frekvenčně níže se nachází pásmo gamma (30–100 Hz, někdy se uvádí jen 30–80 Hz). Toto frekvenční rozmezí bylo některými výzkumy spojováno s možností přesné lokalizace SOZ. [26] [27]

Zmíněná frekvenční pásma jsou v současné době detailně zkoumána. Pro výzkum jejich vlivu na lokalizaci epileptického ložiska jsou využívány různé metody, jejichž prvním a zásadním krokem je výběr správné akviziční techniky. Pro tento účel se využívá iEEG, skalpové EEG, MEG, nebo dokonce jejich kombinace.

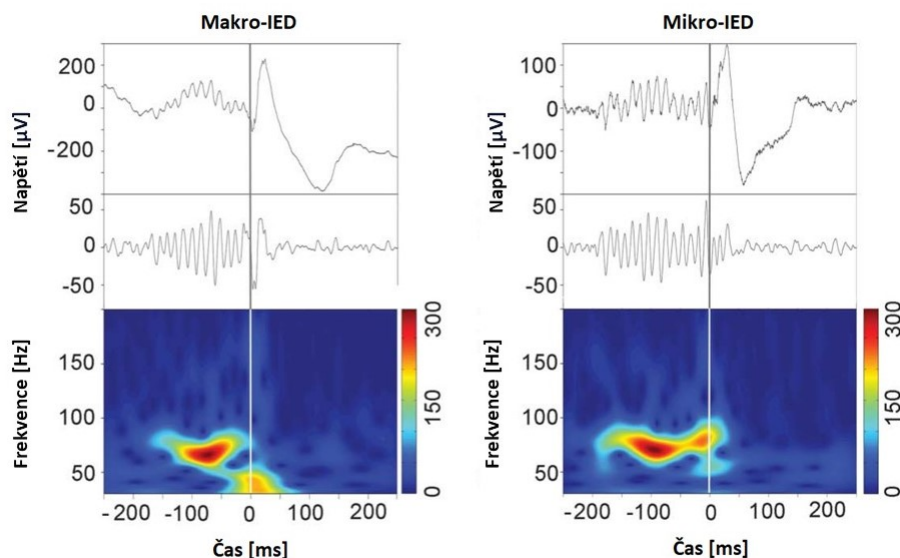
Měření pomocí iEEG je považováno za zlatý standard při akvizici signálu pro přesnou lokalizaci epileptického ložiska. Nese s sebou však značná zdravotní rizika, například v podobě infekce, rozsáhlejšího krvácení, či poškození mozku. Skalpové EEG a MEG sice tato rizika nepřináší, ovšem vzhledem k neinvazivní povaze těchto postupů jsou více náchylné k rušení z cizích zdrojů, stejně jako ke zhoršení kvality požadovaného signálu. Zmíněné nevýhody jsou způsobeny větší vzdáleností elektrod od mozku (zdroje elektrické aktivity), stejně jako tím, že v cestě signálu stojí lebeční kost. Ta funguje jako bariéra zabráňující přenosu požadovaného signálu, jenž pak elektrody naměří ve značně zeslabené formě. Výhodou MEG vůči skalpovému EEG je menší zarušení způsobené svalovou aktivitou a také menší zkreslení způsobené průchodem signálu přes lebeční kost. V současnosti jsou však uvedené neinvazivní akviziční přístupy stále zastíněny intrakraniálním EEG, jež zůstává nejčastěji využívanou metodou. [28]

5.1 Původní studie

Jak bylo řečeno výše, intrakraniální EEG představuje v současné době nejvyužívanější metodou pro záznam elektrické aktivity mozku pro lokalizaci epileptického ložiska. Článek Ren et al [26] z roku 2015 popisuje využití tohoto invazivního přístupu pro výzkum frekvenčního pásma gamma a jeho přínos pro detekci a lokalizaci epileptického ložiska. Výzkum popsáný v tomto článku byl prováděn na 17 pacientech trpících farmakorezistentní epilepsií temporálního laloku. Jeho cílem bylo zjistit více o gamma aktivitě, jež předchází interiktálním epileptickým výbojům (IED). Zúčastněným pacientům byly implantovány hloubkové a subdurální elektrody pro měření intrakraniálního EEG. Tyto elektrody zahrnovaly makro- i mikroelektrody. Vzorkovací frekvence měřeného signálu byla 32 kHz. [26]

Ze získaných nahrávek byl vybrán u každého pacienta hodinový segment, během

něhož byl pacient ve stavu bdělosti a zároveň naprostého klidu. Tyto segmenty byly dále filtrovány v prostředí MatLab (nejdříve pásmovou propustí 1-1000 Hz a následně přes Butterworthův filtr třetího řádu do gamma oblasti, tedy 30–100 Hz). [26]



Obr. 5.1: Gamma-IED v záznamu EEG (nahore) a spektrogramu (dole). [26]

Následně byla provedena analýza vybraných úseků signálu s detekovanými hroty a s HFO. Po získání analytických dat byla provedena statistická práce a diskutovány závěry studie. [26]

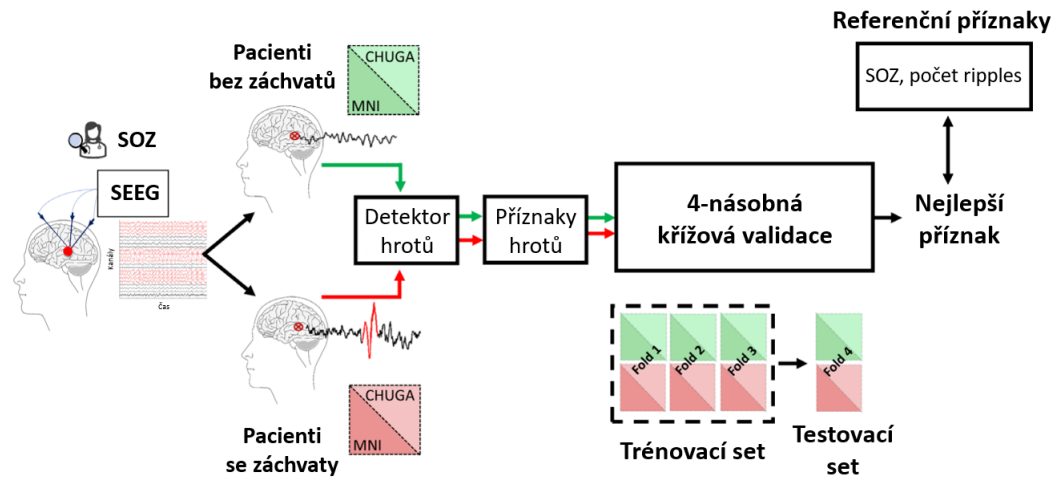
Výsledky statistické analýzy ukazují, že gamma oscilace předcházely 21,8 % všech IED (příklad gamma-IED je na Obrázku 5.1). Tyto oscilace byly většinou nasnímány jedinou makroelektrodou a přilehlými mikroelektrodami s tím, že mikroelektrody detekovaly nárůst gamma aktivity dříve než makroelektrody. Zhruba čtvrtina všech gamma-IED detekcí nebyla zaznamenána žádnou makroelektrodou, což poukazuje na vysoce lokalizovaný záznam těchto jevů. [26]

Nejdůležitějším závěrem vyplývajícím z výzkumu je zjištění, že 91,2 % všech gamma-IED detekcí se vyskytovalo na elektrodách uvnitř SOZ. Metoda tedy dosahuje vysoké specifity (což z ní dělá ideální atribut pro zahrnutí do modelu strojového učení pro lokalizaci SOZ, a to i přes její nízkou senzitivitu). [26]

5.2 Navazující studie

Článek Thomas et al [29] z roku 2023 navazuje na předchozí studii a rozšiřuje počet zkoumaných atributů (například přidává poměr klasických epileptogenních hrotů

a gamma hrotů. Ze všech zkoumaných atributů je pak vybrán ten statisticky nejvýznamnější a v závěru je porovnán s výsledky standardního způsobu detekce SOZ. Celý tento postup přehledně znázorňuje Obrázek 5.2.



Obr. 5.2: Schéma popisující kroky studie popsané v článku Thomas et al. [29]

Výzkumné práce popsané v této studii byly provedeny na záznamech 83 epileptogenních farmakorezistentních pacientů. Tyto záznamy byly získány během různých úrovní bdělosti. [29]

Vybraná data byla zpracována a analyzována v prostředí MatLab. Filtrace byla dvoukroková, nejprve byl použit notch filtr (50/60 Hz), poté pásmová propust 0,3-250 Hz pomocí Butterworthova filtru čtvrtého řádu. [29]

Hroty v signálu byly automaticky detekovány a výstupy detektoru byly následně ještě vizuálně zkontrolovány expertem. V datech byly automaticky detekovány vysokofrekvenční děje. Gamma aktivita předcházející nasnímaným hrotům byla identifikována principem převzatým z článku Ren et al [26]. [29]

Následně bylo vypočítáno několik různých metrik, které byly srovnány jak mezi sebou, tak s referenčními příznaky. Hlavní závěr studie byl jasný - gamma hroty snímané během stavu bdělosti představují nejlepší atribut pro předoperační vyšetření u resekce epileptického ložiska. Zároveň bylo zjištěno, že resekce místa s vysokým zastoupením gamma hrotů vede s vysokou pravděpodobností k tomu, že pacient bude zbaven epileptických záchvatů. [29]

6 Implementace gamma metody

Oba články pracující s algoritmem pro detekci gamma aktivity v signálu byly inspirovány pro tvorbu podobné metody v programovacím jazyce Python. Kód použitý ve studii popsané v článku Thomas et al [29] byl použit jako reference. Přechod z jazyku MatLab (ve kterém je původní kód napsán) byl motivován zejména požadavky na kompatibilitu výsledného skriptu s modelem strojového učení, do kterého má být metoda implementována. Sekundárním důvodem pak byl všeobecný trend přesunu práce výzkumných pracovišť k tomuto jazyku.

Cílem bylo vytvořit funkční algoritmus pro detekci gamma aktivity, která předchází IED. Skripty a funkce měly být vytvořeny tak, aby do nich musel vstupovat pouze předzpracovaný úsek EEG signálu a vzorkovací frekvence. Pro univerzálnost použití měl být skript nastaven pro testování jediného hrotu.

6.1 Použité prostředky

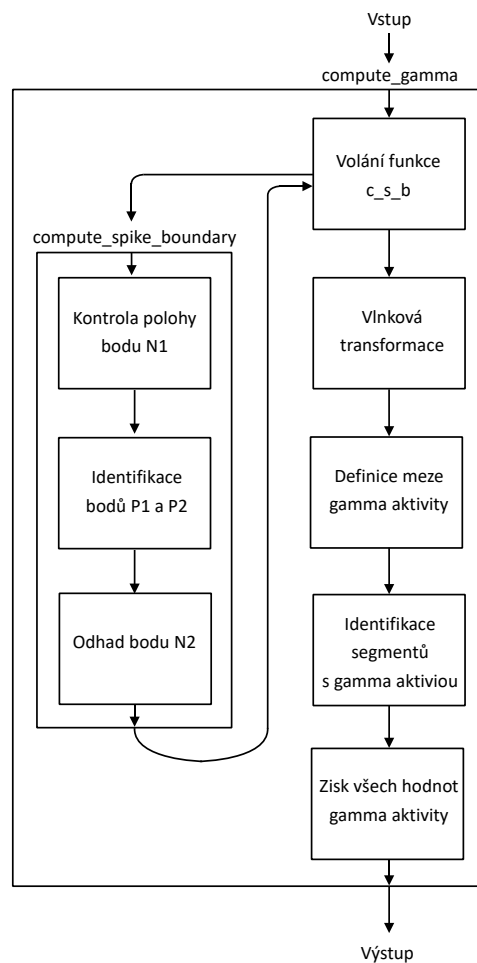
Na začátku celého procesu byly k dispozici dva skripty ve formátu .m (formát pro skript v prostředí MatLab). První z nich nesl název *compute_spike_boundary.m* a jeho funkcí bylo nalezení klíčových bodů hrotu, jenž byl obsažen ve vloženém úseku signálu. Druhý skript, *compute_gamma.m*, navazoval na postup předchozího skriptu. Jeho účelem byla analýza gamma aktivity před zkoumaným hrotem.

Tyto dva skripty dohromady tvořily referenční metodu, jež tvořila vzor pro implementaci gamma metody v programovacím jazyce Python. Finálním výstupem měl být pouze jeden skript, kombinující funkce obou vzorových skriptů. Výstupní data Python metody by ideálně měly číselně odpovídat výsledným datům referenční MatLab metody.

První krok celého pracovního postupu spočíval v analýze referenčních funkcí. Oba skripty (každý z nich obsahoval jednu funkci o stejném názvu jako daný skript) byly zanalyzovány nejdříve jako celky. Velký důraz byl zaměřen na vstupy a výstupy funkcí, například na délku a parametry vstupního úseku signálu. Následně byly obě funkce rozebrány na bloky kódu, z nichž každý měl na svědomí menší podúkol, který mohl být dále samostatně zkoumán. Blokové schéma znázorňující návaznost klíčových částí kódu je zakresleno na Obrázku 6.1 (do schématu jsou zahrnuty pouze klíčové bloky).

Po této analýze byly postupně implementovány jednotlivé funkční bloky. Některé z nich byly z větší části převzaty z reference a pouze upraveny pro Python (tedy například změna typu závorek či rozdíl v indexaci prvků mezi oběma jazyky). Velká

část kódu však musela být z různých důvodů razantněji upravena (většinou z důvodu absence některých MatLab funkcí v Pythonu). Pro tyto úpravy byly primárně využity funkce z pythonovské knihovny NumPy, jež stejně jako MatLab pracuje s maticemi a vektory jakožto typy proměnných, a proto je vhodná pro převod mezi těmito programovacími jazyky. Pro některé specifitější numerické operace byly použity balíčky Math a Statistics. I přes rozdílné přístupy řešení některých podproblémů zůstávalo hlavním cílem co největší výsledkové přiblížení mezi oběma metodami při testování na stejné množině úseků signálu.



Obr. 6.1: Blokové schéma původní metody (popsané v článcích [26] [29]).

Po dokončení implementace skriptu v Pythonu proběhlo testování funkčnosti. To bylo provedeno na 1000 úsecích signálu jednoho konkrétního pacienta. Každý z těchto úseků obsahoval jeden hrot. Byly porovnávány jak finální výsledky mezi metodou a referencí, tak i průběžné výstupy po téměř každém zmíněném bloku.

Při detailním pohledu na výsledná data bylo zjištěno, že finální výsledky se mezi vytvořenou a referenční metodou značně liší, a to i přes to, že si jednotlivé průběžné výstupy po většinu času téměř zcela odpovídaly. Data na výstupech bloků se začala lišit až po proběhnutí bloku, jejímž cílem byla vlnková transformace.

V reakci na toto zjištění byl na vstup kroku, který následuje vlnkovou transformaci, přiveden výstup vlnkové transformace obsažené v MatLab metodě. Byly spuštěny zbývající bloky a zkoumány výsledky. Tyto výsledky přesně odpovídaly výstupům referenční metody, čímž se potvrdila správnost provedení posledních kroků funkce. Zároveň se vlnková transformace ukázala jako jediný prvek metody, jenž v jejím výstupu tvořil znatelné rozdíly.

Po tomto zjištění následoval troubleshooting části kódu, zodpovědného za průběh vlnkové transformace. Tento blok představoval zdaleka největší překážku při tvorbě metody v Pythonu. Z tohoto důvodu je na místě bližší představení funkce tohoto bloku, které není možné bez vysvětlení samotné vlnkové transformace.

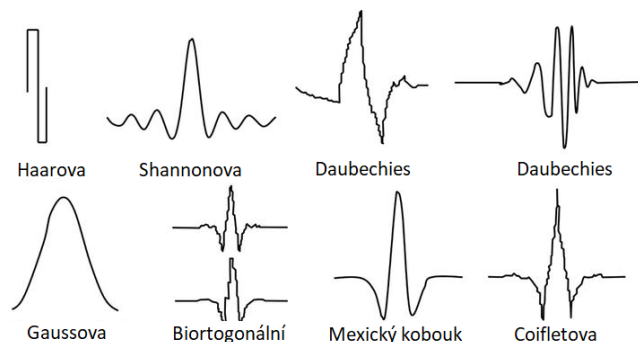
6.2 Vlnková transformace

Fourierova transformace je užitečný, avšak limitovaný způsob analýzy signálů. Její výstupy jsou průměrované v čase, což zabraňuje odhalení jakýchkoliv lokálních jevů (například změna zastoupení frekvencí v rámci průběhu signálu). Této limitace se částečně zbavuje krátkodobá Fourierova transformace, která využívá okno, jež se posouvá v čase a tím analýzu časově lokalizuje. [30]

Vlnková transformace (angl. Wavelet Transform - WT) přebírá tento postup a ještě jej upravuje – použitím okna o modulovatelné šíři. Obecně vzato je tato transformace nástrojem časově-frekvenční analýzy, používaným zejména pro vyhodnocování komplexních nestacionárních signálů. Její hlavní výhodou je zachování krátkodobé (vysokofrekvenční) i dlouhodobé (nízkofrekvenční) informace zároveň. [30]

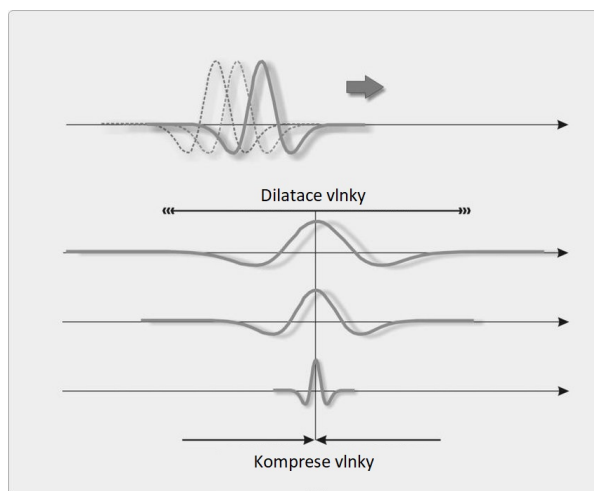
Pro signálovou analýzu obecně platí variace Heisenbergova principu neurčitosti – není možné současně přesně určit frekvenční i časovou informaci. WT tuto skutečnost obchází právě použitím okna o nastavitelné šíři. Důsledkem je pak proměnné časově-frekvenčního rozlišení. V nižších frekvenčních pásmech je vysoké frekvenční rozlišení, zatímco časové rozlišení je nižší. Ve vyšších frekvenčních pásmech je vysoké časové rozlišení, ovšem frekvenční rozlišení je nízké. Díky této proměnlivosti nabízí tento nástroj to nejužitečnější z obou rozlišení a tím získává velikou výhodu oproti krátkodobé Fourierově transformaci. [30] [31] [32]

Samotná transformace využívá vlnkovou funkci - jedná se v podstatě o korelaci zkoumaného signálu a použité vlnkové funkce. Mateřských vlnek (vlnkových funkcí) existuje mnoho druhů (některé příklady uvádí Obrázek 6.2).



Obr. 6.2: Průběhy vybraných mateřských vlnek. [33]

Výběr vlnky závisí především na charakteru zkoumaného signálu a dalších krocích práce se signálem. Vybraná vlnka se při použití může dilatovat (roztahovat či stlačovat) a posouvat v čase (viz. Obrázek 6.3). V případě, že dilatovaná vlnka posunutá do určitého úseku signálu bude odpovídat tomuto úseku (tedy bude se signálem korelovat), výstupem bude vysoká hodnota transformovaného signálu. V opačném případě bude hodnota korelace, a tedy i transformovaného signálu nízká. [31]

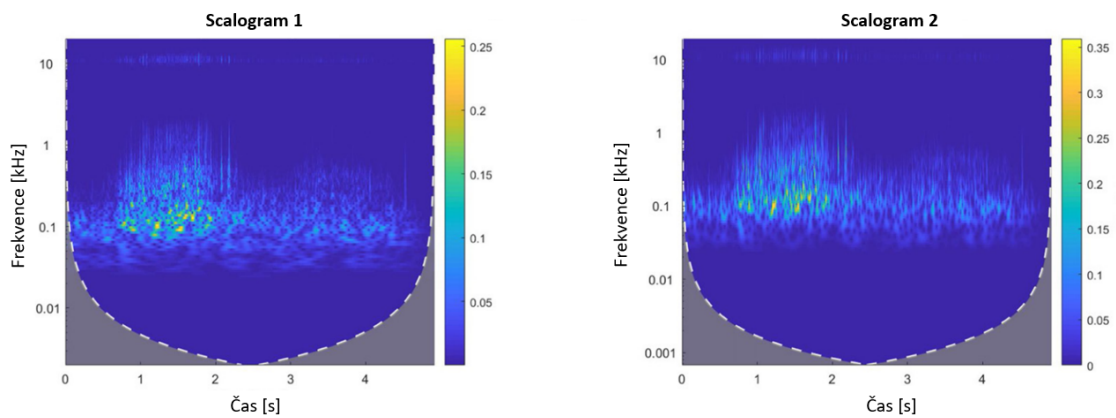


Obr. 6.3: Dilatace a posun vlnky v čase. [34]

Grafické znázornění výstupu WT se označuje jako scalogram (ukázka na Obrázku 6.4). Jedná se o 2D mapu, jejíž vodorovná osa odpovídá času a svislá osa popisuje frekvenci. Barevné (popřípadě číselné) zastoupení udává míru korelace původního signálu s použitou vlnkou pro danou frekvenci v daném čase.

Využití WT pro signálové operace s sebou přináší problém konečné délky signálu. Ten se projevuje zkreslením transformovaného signálu na jeho koncích. Tohoto zkreslení se lze zbavit několika způsoby, vždy se však jedná o určitý způsob prodloužení

signálu. Mezi nejpoužívanější varianty patří prodloužení signálu nulami (zeropadding), konstantou, periodizací (wraparound) a symetrizací. [32]



Obr. 6.4: Příklady scalogramu. Bílou přerušovanou čarou je vyznačena oblast, která není ovlivněna artefakty způsobenými konečnou délkou signálu. [35]

V rozpracovaném Python skriptu bylo zapotřebí pomocí WT určit zastoupení různých frekvencí v různých časových okamžicích (tedy vliv frekvencí v určitých částech zkoumaného signálu). Pro tyto účely byla konkrétně vybrána spojitá vlnková transformace (continuous wavelet transform, CWT). Ta se liší od diskrétní vlnkové transformace (DWT) tím, že hodnoty dilatace a posunu vlnky v čase nejsou diskrétní, nýbrž spojité. Problém konečné délky signálu je vyřešen načtením delšího úseku signálu, na kterém je provedena vlnková transformace. Přebytečné konce výstupního signálu jsou následně odříznuty.

Pro tvorbu CWT v Pythonu je možno využít mnoho různých knihoven. Každá z nich obsahuje různé nabídky vlnek a funkcí pro WT. Během testování kódu byly vyzkoušeny následující knihovny:

- Scipy (`scipy.signal`)
- PyWavelets
- SSqueezepy (GitHub knihovna)
- Ghost (GitHub knihovna)

U všech těchto knihoven bylo testováno mnoho různých kombinací funkcí i nastavení parametrů. Nakonec byla zvolena na základě výsledků testování knihovna Scipy (Scientific Python), konkrétně její toolbox `scipy.signal`, jenž je přímo určen pro zpracování signálů. Detailnější popis výsledného bloku WT stejně jako ostatních bloků popisuje následující kapitola.

6.3 Výsledná metoda

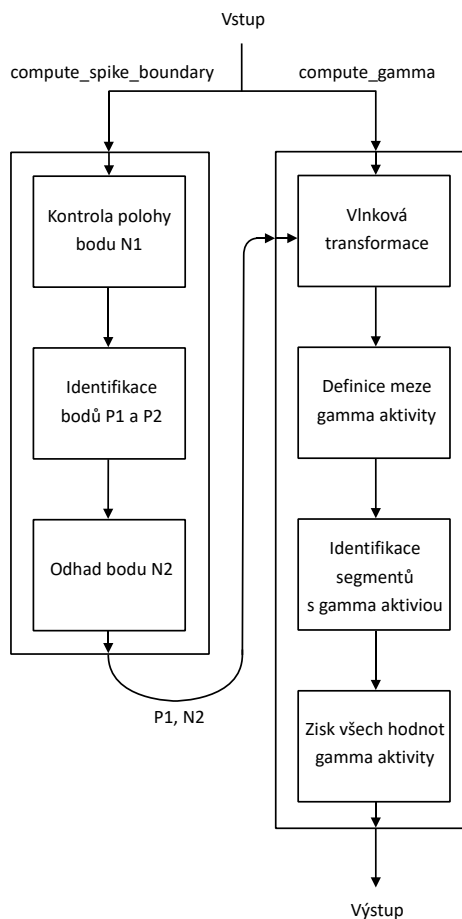
Finální verzi gamma metody tvoří jediný skript, obsahující dvě funkce:

- *compute_spike_boundary*
- *compute_gamma*

Hlavní funkcí je *compute_gamma*, která si druhou funkci volá v prvním kroku svého průběhu. Vstupy funkce jsou vzorkovací frekvence a úsek EEG signálu, jenž musí splňovat několik podmínek. V první řadě musí segment obsahovat hrot, jehož špička se nachází přesně uprostřed úseku. Segment musí mít délku 2000 ms a musí být předzpracován. Poslední podmínkou je nutnost datového typu `np.ndarray`.

Výstupem funkce je vektor tří čísel:

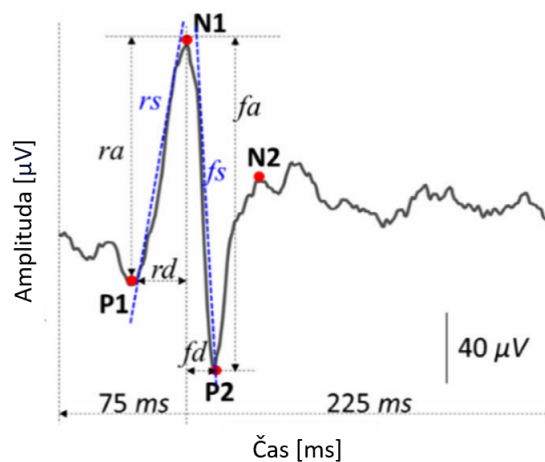
- Maximální gamma výkon
- Frekvence odpovídající tomuto naměřenému výkonu
- Doba trvání gamma aktivity



Obr. 6.5: Blokové schéma metody vytvořené v Pythonu.

Funkce je záměrně provedena v základu pro analýzu jednoho segmentu signálu, ovšem rozšíření pro větší množství dat je možno provést přidáním prostého for cyklu při volání funkce `compute_gamma`.

Jak lze vypožorovat z Obrázku 6.5, jako první blok proběhne volání funkce `compute_spike_boundary` (ve schématu taktéž označena zkráceně jako `c_s_b`). Tato funkce má typově stejné vstupy jako `compute_gamma`, tedy vzorkovací frekvenci a segment signálu. Vstupy obou funkcí se však mezi sebou liší parametry vstupního signálového úseku, jenž jsou popsány na Obrázku 6.6. Z něho vyplývá, že do funkce `compute_spike_boundary` vstupuje signál o délce pouze 300 ms a špička hrotu není uprostřed, nýbrž je umístěna v čase na 75 ms.

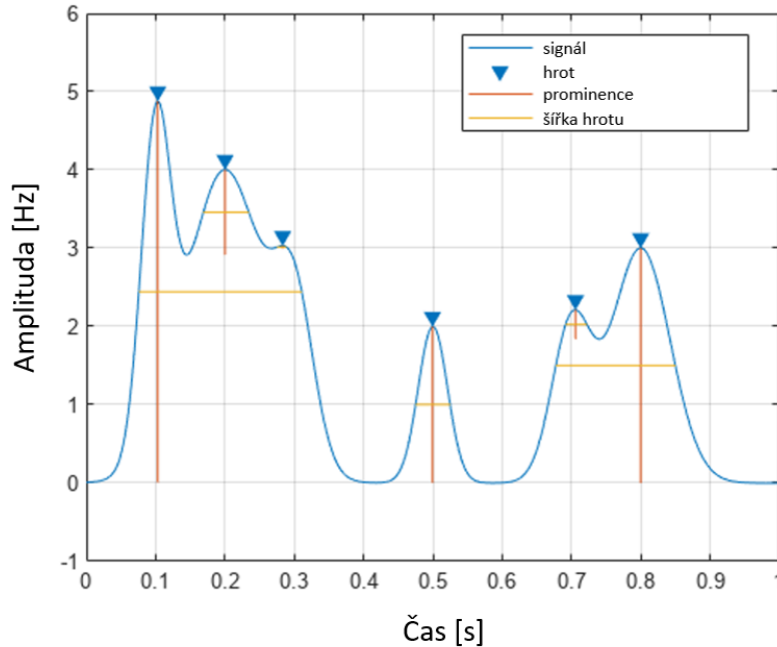


Obr. 6.6: Charakteristický průběh hrotu včetně vyznačených klíčových bodů P1, N1, P2 a N2. Kurzívou jsou popsány pomocné morfologické metriky hrotu. Parametr *ra* (*rise amplitude*) vyjadřuje nárůst amplitudy mezi body P1 a N1, *rd* (*rise duration*) zase dobu trvání tohoto nárůstu. Veličina *fa* (*fall amplitude*) značí naopak pokles amplitudy mezi body N1 a P2, *fd* (*fall duration*) dobu trvání poklesu. Parametry *rs* a *fs* (*rise slope* a *fall slope*) představují strmost nárůstu či poklesu křivky. [29]

Po načtení vstupů následuje část kódu zodpovědná za drobné korekce polohy špičky hrotu. Tyto změny korigují podvzorkování signálu a s ním spjatý potenciální posun špičky hrotu o pár vzorků. Špička hrotu se v kódu označuje jako bod N1, jehož hodnota vyjadřuje pořadí odpovídajícího vzorku v úseku signálu.

V dalším kroku hledáme pozici bodů P1 a P2. Stejně jako u N1 se jedná o body označující klíčová místa hrotu (grafické znázornění hrotu a v něm vyznačených bodů je k dispozici taktéž na Obrázku 6.6). K nalezení hledaných pozic používáme funkci balíčku knihovny SciPy, konkrétně `signal.findpeaks`. V rámci ní využíváme nepovinný parametr *prominence*, který popisuje, jak moc dané maximum signálu vy-

stupuje oproti okolním vzorkům (platí, že o čím izolovanější extrém se jedná, tím vyšší má hodnotu parametru *prominence*, viz. Obrázek 6.7). Postup se taktéž liší v závislosti na tom, jestli se jedná o negativní či pozitivní hrot.



Obr. 6.7: Graf ukazující parametr hrotů *prominence*. [36]

Pro lokalizaci bodu N2 využíváme podobný postup, jak v předchozím kroku, ovšem vliv mají i již získané hodnoty P1 a P2. Samotný blok je tvořen while cyklem, v rámci kterého se od nulové hodnoty neustále navyšuje hodnota parametru *prominence*, dokud není určeno N2.

Výstupy funkce *compute_spike_boundary* tvoří hodnoty P1 a N2 (N1 je zakomponován v pozici hrotu v rámci segmentu a P2 byl pouze pomocný bod pro lokalizaci N2 a dále již nemá žádné využití). V případě kladné orientace hrotu jsou body P1 a P2 pozitivními a N1 a N2 negativními extrémy hrotu, zatímco při opačné orientaci hrotu jsou role obrácené.

Jakmile funkce *compute_gamma* obdrží výstupní data ze zavolané funkce *compute_spike_boundary*, proběhne vlnková transformace signálu. Přesněji vzato se jedná o spojitou WT, představovanou funkcí `signal.cwt` z knihovny SciPy. Pro transformaci signálu byla použita Morletova vlnka. Dalším parametrem funkce pro WT je atribut *scales*, který udává míru dilatace vlnky. Tento parametr byl nastaven na interval hodnot 30 -100 (tedy tak, aby hodnoty odpovídaly rozsahu frekvenčního pásma gamma).

Z transformovaného signálu jsou odstraněny hodnoty příliš vzdálené od hrotu (tyto hodnoty sloužily jako pomoc proti problému konečné délky signálu). Na základě směrodatné odchylky a průměrné hodnoty úrovně signálu je odvozena mez (threshold) pro gamma aktivitu.

V dalším kroku se určí segmenty signálu překračující svou gamma aktivitou tuto mez. V potaz jsou brány pouze segmenty v úseku 500 ms před bodem P1, neboť je zkoumána pouze aktivita předcházející hrotu. Následně je pro každou frekvenci získána doba trvání gamma vln.

Výstupem funkce *compute_gamma* je pak (jak už bylo výše zmíněno) tři číselné hodnoty - maximální gamma výkon, frekvence odpovídající tomuto výkonu, doba trvání gamma aktivity. Příklady výstupních hodnot několika hrotů jsou k vidění v Tabulce 6.1. Nulové hodnoty u hrotu značí nulovou gamma aktivitu bezprostředně před daným hrotem.

Gamma výkon [-]	Gamma frekvence [Hz]	Doba trvání [ms]
0.000	0.000	0.000
9729.274	99.000	39.600
6824.496	94.000	34.000
0.000	0.000	0.000
0.000	0.000	0.000
0.000	0.000	0.000
0.000	0.000	0.000
0.000	0.000	0.000
0.000	0.000	0.000
10645.765	92.000	44.400
19154.427	99.000	42.000
0.000	0.000	0.000
15070.641	99.000	30.800
0.000	0.000	0.000
0.000	0.000	0.000

Tab. 6.1: Tabulka vybraných výstupních dat funkce *compute_gamma*.

7 Závěrečné testování

Ověření funkčnosti finální verze gamma metody vytvořené v jazyce Python proběhlo ve dvou hlavních fázích. Nejdříve byl vytvořený skript použit pro analýzu dat jakožto samostatný prvek a výstupem testování byly informace o počtu gamma hrotů na jednotlivých elektrodách iEEG testovaných pacientů. V druhé fázi hrála metoda roli atributu v modelu strojového učení BME-FNUSA, do něhož byla vložena. Následně byl hodnocen vliv tohoto atributu na efektivitu práce modelu.

7.1 Klinická data

Data pro oba typy testování byla získána od pacientů trpících farmakorezistentní epilepsií při předoperačním vyšetření. Zkoumaných pacientů bylo celkem 53 (19 z *Fakultní nemocnice u Svaté Anny v Brně* a 34 z pracoviště *Montreal Neurological Institute and Hospital*). Data z obou pracovišť se navzájem lišila ve vzorkovací frekvenci (Montreal = 2000 Hz, Brno = 5000 Hz) a taktéž v počtu a umístění elektrod.

Kromě samotných signálových průběhů data obsahovala i další informace, například jaké elektrody byly během předoperačního vyšetření prohlášeny za SOZ (oblast vzniku záchvatu), nebo okolí jakých elektrod byla u daného pacienta resekována. Dále byly zahrnuty i záznamy o počtu detekovaných hrotů a počtu detekovaných HFO (vysokofrekvenčních oscilací).

Posledním klíčovým parametrem zahrnutým v datasetu byl *outcome*. Jak již bylo zmíněno výše, data byla získána během předoperačních vyšetření pacientů. Následná operace je označena jako úspěšná, pokud se podařilo zcela resekovat epileptické ložisko a pacienta po operaci již neprovázejí epileptické epizody. Tyto pacienty lze brát jako vhodnou referenci a místo resekcce tkáně lze s přesvědčením prohlásit za lokaci epileptického ložiska. O pooperačním výsledku pacienta vypovídá právě atribut *outcome*, jenž je dostupný pro všechny subjekty v Tabulce číslo 7.1.

Tabulka 7.1 obsahuje výběr 24 pacientů z původních 53. Subjekty byly selektovány na základě podmínky $outcome \leq 14$, která při splnění nechává pouze pacienty s dobrým pooperačním výsledkem. Další kroky finálního testování pracují pouze s tímto výběrem.

7.2 Výsledky samostatné analýzy

Pro samostatnou analýzu byla vybrána data 24 pacientů. Jejich iEEG nahrávky byly interiktální a byla na nich provedena automatická detekce hrotů.

Z patientských nahrávek bylo u každého subjektu vybráno několik vhodných pěti-minutových úseků. Z těchto segmentů byly na základě časových údajů detekcí hrotů

vybrány vždy dvousekundové úseky kolem každého hrotu. Tyto dvousekundové signálové výseče byly následně jeden po druhém posílány na vstup funkcí gamma metody.

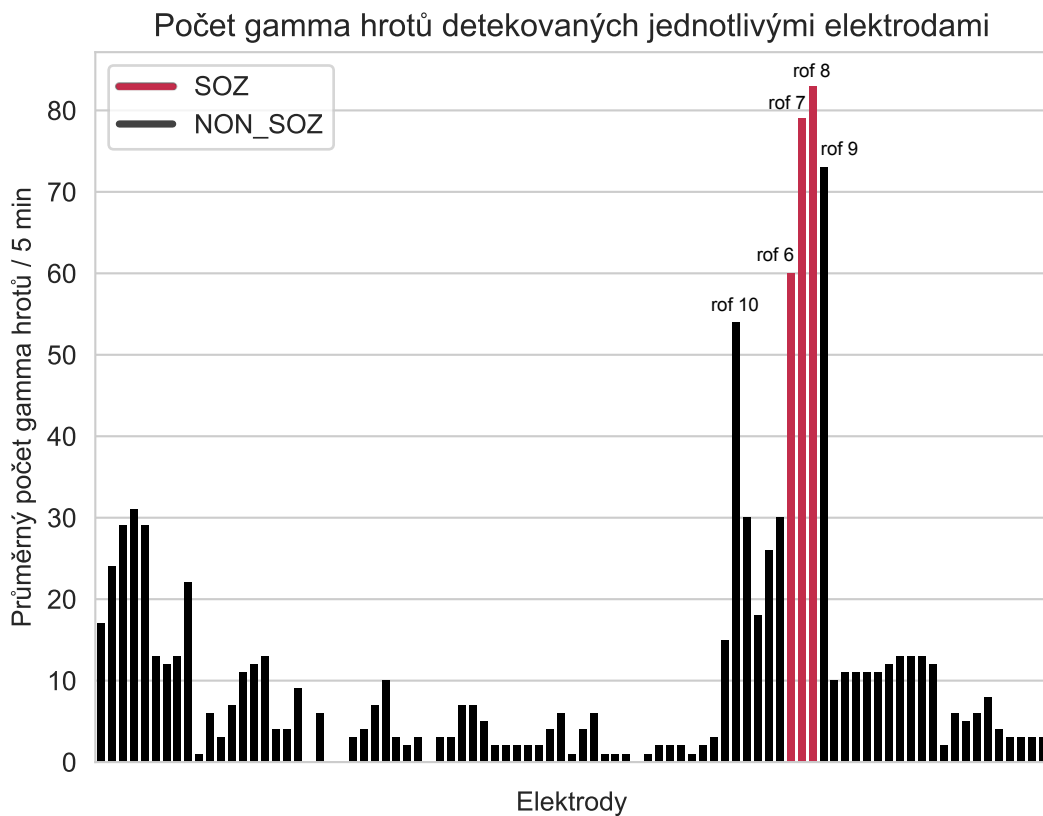
patient_id	outcome	resected	SOZ
61	11	22	9
63	11	5	3
71	11	18	9
77	11	5	2
82	11	31	11
84	12	6	3
89	11	8	9
93	11	6	6
583	11	10	3
657	11	5	8
717	11	13	10
723	11	11	15
873	12	6	12
953	11	11	7
965	11	3	6
1002	11	17	12
1021	11	18	18
1041	11	28	28
1043	11	20	9
1153	14	7	53
1233	12	16	7
1246	12	25	6
1630	11	37	10
1718	12	9	6

Tab. 7.1: Přehled pacientů s parametrem *outcome* = < 14 (úspěšný výsledek operace). Sloupce *resected* a *SOZ* označují počet resekovaných a počet SOZ kanálů. Subjekty s dvouciferným číslem *patient_id* pochází z pracoviště v Brně, zbylí pacienti z pracoviště v Montrealu.

Hodnotící skript o každé výseči rozhodoval, jestli se jedná o hrot, kterému předchází aktivita ve frekvenční oblasti gamma. Jakmile proběhla analýza všech úseků signálu daného pacienta, byly zkompletovány výsledky ve formě sloupcového grafu, jehož

příklad uvádí Obrázek 7.1.

Každý takový graf vyjadřuje průměrný počet detekovaných gamma hrotů na každé použité elektrodě iEEG zapojení během 5-minutového úseku. Vyšší hodnoty počtu gamma hrotů na dané elektrodě by měly poukazovat na existenci epileptického ložiska ležícího v bezprostřední blízkosti této elektrody. V případě pacienta 583 na Obrázku 7.1 tedy hodnoty indikují výskyt epileptického ložiska v blízkosti elektrod "rof6", "rof7", "rof8", "rof9" a "rof10". Červenou barvou jsou vyznačeny kanály, které byly při předoperačním vyšetření pacienta označeny jako SOZ (elektrody se tedy nejspíše nacházely v zóně vzniku záchvatu). Pro naše potřeby bereme takto označené kanály jako referenční. V ideálním případě by tedy červené sloupce představovaly maxima grafu, což je u pacienta 583 prakticky splněno.



Obr. 7.1: Graf výsledků pacienta 583 ukazující průměrný počet detekovaných gamma hrotů na jednotlivých elektrodách v 5-minutovém iEEG záznamu.

Tabulka 7.2 popisuje výsek z dat pacienta 583 (celkový počet použitých elektrod u tohoto subjektu byl 87). Sloupec *onset_channel* vyjadřuje, jaké kanály jsou refe-

renční. Místa okolo elektrod, pro které platí $resected = 1$, byla resekována v rámci operace. Sloupce HFO_L , HFO_H , $spike$ a $gamma$ vyjadřují postupně počet detekcí HFO ve frekvenční oblasti 80-250 Hz, počet detekcí HFO ve frekvenční oblasti 250-600 Hz, počet detekovaných hrotů a počet gamma hrotů.

channel	resected	onset_channel	HFO_L	HFO_H	spike	gamma
rof3	1	NON_SOZ	35	32	37	18
rof4	1	NON_SOZ	54	35	55	26
rof5	1	NON_SOZ	54	46	76	30
rof6	1	SOZ	66	107	154	60
rof7	1	SOZ	75	235	213	79
rof8	1	SOZ	75	266	221	83
rof9	1	NON_SOZ	74	239	198	73
rsmaa1	0	NON_SOZ	4	26	17	10

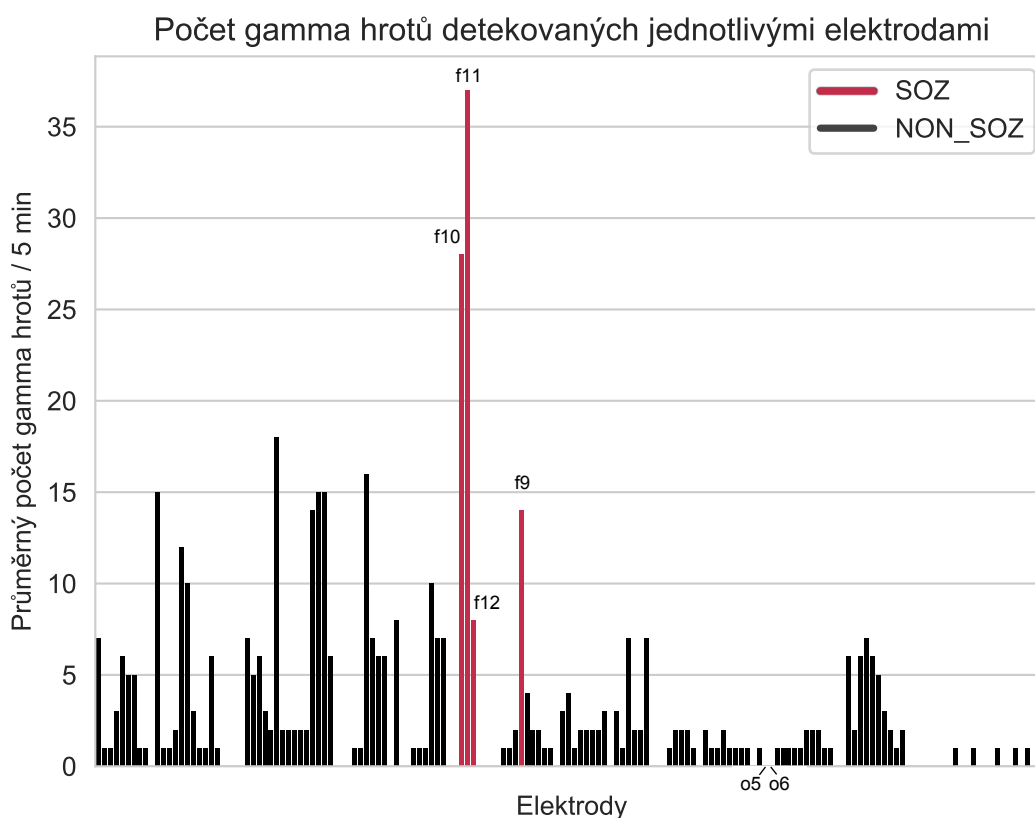
Tab. 7.2: Vybrané výsledky pacienta 583. V tabulce je uvedena jen malá část použitých kanálů (z důvodu přehlednosti). Sloupec $gamma$ ukazuje průměrný počet detekovaných gamma hrotů na jednotlivých elektrodách v 5-minutovém iEEG záznamu.

Tabulka 7.2 dokazuje závěry vyplývající z grafu na Obrázku 7.1. Hodnoty SOZ se nacházejí u elektrod "rof6", "rof7" a "rof8", jež všechny měly vysoký počet gamma hrotů. Hroty "rof9" a "rof10", které byly označeny jako "NON_SOZ", ale zároveň byly vybrány gamma metodou, jsou elektrody okolí SOZ a mají taktéž zvýšené hodnoty HFO a počtu hrotů. Lze tudíž prohlásit, že si výsledky předoperačního vyšetření a analýzy signálu gamma metodou u tohoto pacienta odpovídají.

Výsledky pacienta 583 patří do jedné ze 3 skupin subjektů, na které byly výsledky testování pro lepší názornost rozděleny. Toto dělení bylo provedeno na základě míry podobnosti mezi elektrodami SOZ a elektrodami, které detekovaly maximální počty gamma hrotů. výsledky jsou zúženy na tyto situace:

- Zvýšené hodnoty gamma odpovídají SOZ (pacienti 63, 583, 657, 717, 723, 873, 1002, 1246, 1630)
- Maximum grafu odpovídá SOZ (pacienti 71, 84, 93, 953, 965, 1021, 1043, 1153, 1718)
- Zvýšené hodnoty gamma neodpovídají SOZ (pacienti 61, 77, 82, 89, 1041, 1233)

První skupina již byla demonstrována pacientem 583, jehož graf je příkladem úspěšné analýzy signálu gamma metodou. Kladné extrémy grafu odpovídají kanálům SOZ.



Obr. 7.2: Graf výsledků pacienta 93 ukazující průměrný počet detekovaných gamma hrotů na jednotlivých elektrodách v 5-minutovém iEEG záznamu.

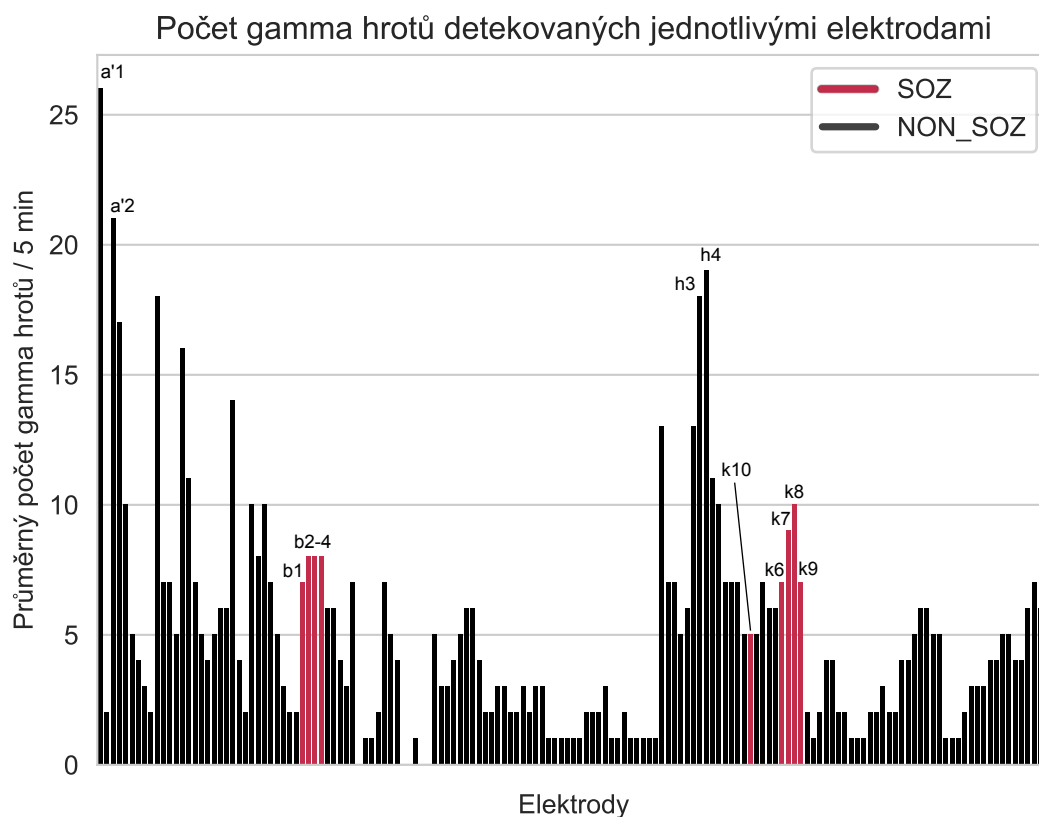
U druhé skupiny subjektů byla elektroda (nebo více elektrod) s nejvyšším počtem gamma detekcí taktéž elektrodou referenční. Příkladem je například záznam pacienta 93, jež byl snímán 160 elektrodami a jehož výsledné hodnoty ukazuje Obrázek 7.2. Zdaleka nejvyšší počty gamma hrotů byly nalezeny na elektrodách "f10" a "f11", což jsou kanály označeny referencí jako SOZ. Zatímco u pacienta 583 byly nejvyšší hodnoty grafu vedle sebe a tvořily jedno velké maximum, u pacienta 93 jsou hroty grafu více nahodilé a zdaleka ne vždy odpovídají SOZ.

Tabulka 7.3 ukazuje všechny SOZ elektrody a hodnoty měřených atributů na těchto kanálech. Elektrody "f10" a "f11" byly referenční, tudíž v tomto případě se gamma metoda trefila přesně. Na zbylých 4 SOZ elektrodách však nebyla detekována vyšší gamma aktivita, tudíž byla metoda u pacienta 93 úspěšná jen částečně. Například elektrody "o5" a "o6" nebyly v grafu vůbec znatelné (jejich detekce gamma hrotů byla nulová), a to i přes to, že hodnoty HFO jsou u těchto elektrod zvýšené stejně jako u ostatních SOZ.

channel	resected	onset_channel	HFO_L	HFO_H	spike	gamma
f10	1	SOZ	60	62	172	28
f11	1	SOZ	63	42	174	37
f12	1	SOZ	39	32	47	8
f9	1	SOZ	39	31	58	14
o5	1	SOZ	12	26	2	0
o6	1	SOZ	12	25	2	0

Tab. 7.3: Vybrané výsledky pacienta 93. V tabulce jsou uvedeny pouze SOZ elektrody (z důvodu přehlednosti).

Obrázek 7.3 ukazuje výsledky analýzy pacienta 61 - zástupce poslední skupiny. Grafy těchto subjektů neodpovídají referenčním předoperačním vyšetřením a výsledkově se tedy liší v lokalizaci epileptického ložiska.

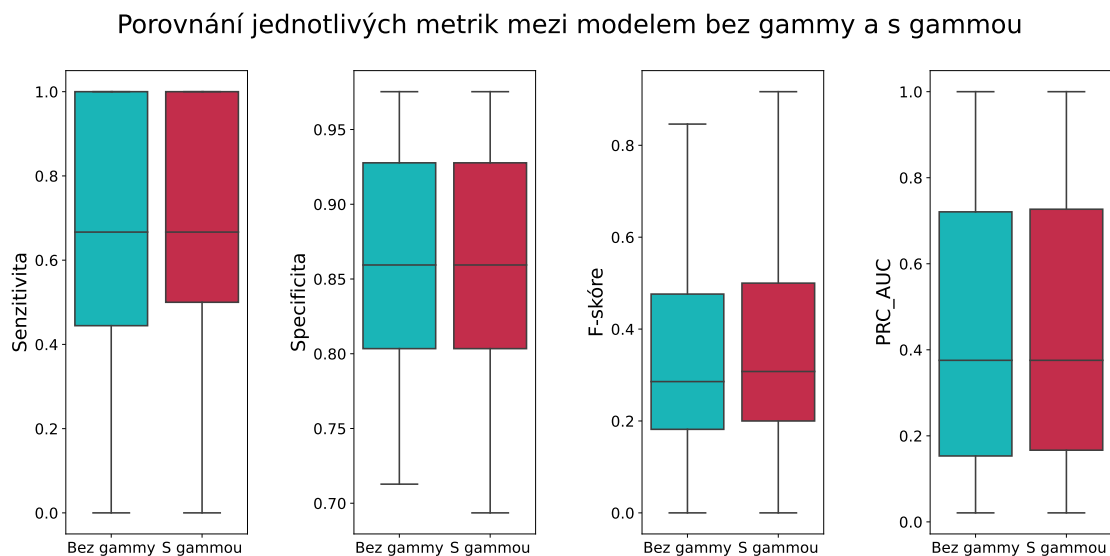


Obr. 7.3: Graf výsledků pacienta 61 ukazující průměrný počet detekovaných gamma hrotů na jednotlivých elektrodách v 5-minutovém iEEG záznamu.

Z grafu pacienta 61 je patrné, že SOZ elektrody sice mají mírně zvýšené hodnoty gamma detekcí oproti průměru, ovšem ani zdaleka nedosahují výše hodnot jako na elektrodách "a'1" a "a'2". Stejně tak jsou SOZ kanály znatelně převýšeny počty detekcí na elektrodách "h3" a "h4", které by metoda bez reference nejspíše označila jako SOZ. To mohlo být způsobeno falešnými detekcemi v maximech grafu, nebo neúplnou detekcí gamma hrotů v SOZ kanálech. Dalším důvodem pro výsledkové odchýlení od reference může být nevhodnost využití gamma parametru u tohoto pacienta a zbytku této skupiny.

7.3 Výsledky modelové analýzy

Druhá fáze závěrečného testování využila model BME-FNUSA popsáný v kapitole 4.4. Tento model byl nejdříve spuštěn na testovacích datech v základní podobě. Při druhém spuštění byla do modelu doplněna gamma metoda ve formě deskriptoru modelu. Data pro testování byla prakticky stejná jako pro samostatné testování metody na jednotlivých pacientech (navíc byl přidán 25. pacient - subjekt 953, jinak bez rozdílu).



Obr. 7.4: Boxploty znázorňující rozdíly u jednotlivých metrik mezi modelem bez zahrnuté gamma metody (modrá barva) a modelem se zahrnutou gamma metodou (červená barva).

V rámci vyhodnocení výsledků byly zkoumány rozdíly mezi oběma modely u různých metrik. Mezi pozorované veličiny byla zahrnuta senzitivita, specifická, f-skóre

a PRC AUC (area under the precision-recall curve). Senzitivita značí úspěšnost detekce přítomnosti pozorovaného jevu, specificita schopnost správné negativní detekce a f-skóre přesnost modelu. PRC AUC značí plochu pod křivkou, jejíž tvar je dán senzitivitou a pozitivní prediktivní hodnotou.

Pro každý atribut byl jakožto grafický výstup zvolen boxplot. Ten je složen z hlavní krabicové části, jehož spodní hrana označuje 1. kvartil, jeho horní hrana 3. kvartil a černá čára dělící krabicovou část reprezentuje medián. Čáry vycházející z krabicové části grafu se označují jako vousy a značí variabilitu hodnot pod 1. a nad 3. kvartilem. Vousy jsou na koncích zakončeny kolmými čarami, které značí minimální a maximální hodnotu.

Obrázek 7.4 ukazuje boxploty zmíněných veličin. Modře jsou vždy označeny hodnoty modelu bez přidaného gamma atributu (model 1) a červeně pak se zahrnutou gamma metodou (model 2). Při prvním pohledu na grafy je patrné, že přidání gamma příznaku ovlivnilo funkčnost modelu jen minimálně. U grafu senzitivity má model 2 o trochu větší zastoupení vyšších hodnot. Specificita zase vychází drobně lépe u prvního modelu (jeho nejnižší hodnota je vyšší než u druhého modelu, jinak jsou prakticky totožné). Pohled na f-skóre nabízí asi největší rozdíl, zde je krabicová část modelu 2 znatelně výše. Poslední metrika, tedy PRC AUC pak vychází téměř nepostřehnutelně lépe pro model s gamma metodou.

Obecně řečeno model neprojevil citelné zlepšení své funkce po přidání vytvořeného atributu. To mohlo být způsobeno špatnou kompatibilitou s ostatními použitými příznaky, popřípadě podobností s některým z atributů (například IED nebo HFO, které u samostatného testování gamma metody nebyly zas až tak rozdílné oproti detekcím gamma a mohly tedy obsahovat rámcově podobnou informaci).

8 Diskuze

Byla vytvořena metoda, která detekuje epileptogenní biomarker ve frekvenční oblasti gamma zkoumaného signálu. Tato metoda byla následně testována na 24 pacientech z 2 různých pracovišť.

U 75 % subjektů metoda detekovala nejvíce epileptogenních prvků na kanálu, který byl referenčně označen jako SOZ kanál. Polovina této skupiny (tedy 37,5 % z celku) byla téměř přesně nebo naprosto přesně analyzována - všechny elektrody se zvýšeným počtem detekcí byly součástí SOZ. Druhá polovina této skupiny pak úspěšně měla jednu nebo více elektrod s maximálními hodnotami detekcí správně přiřazenou k SOZ, ovšem jiné SOZ kanály neměly vysoké hodnoty detekcí nebo byly vysoké počty prvků na elektrodách, které nepatřily k SOZ.

Obecně vzato se zkoumaný parametr v první fázi testování potvrdil jako vysoce specifický a jeho správné využití v praxi zahrnuje kombinaci s jiným spíše senzitivním příznakem.

V druhé fázi byly vzájemně porovnávány výsledky metrik u modelu v základní podobě a modelu s přidáním atributem detekce gamma hrotů. Vizualizace výstupů ukázala, že tento příznak obecně vzato lehce zlepšil efektivitu modelu, ovšem jedná se o téměř nepostřehnutelné zlepšení. Minimální rozdíly v porovnání modelů mohou být dány podobností informace, kterou předává atribut gamma a například IED detektor, popřípadě jinými disfunkcemi mezi jednotlivými atributy.

Obě fáze pak mohou být zásadně ovlivněny výběrem reference a pacientů. I když se SOZ (zóna vzniku záchvatu) tradičně bere jako vzor pro ostatní metody, je nutno podotknout, že například parametr *outcome*, podle kterého vybíráme patientská data pro analýzu, je značně ovlivněn rozdíly mezi elektrodami SOZ a resekovanými elektrodami. Jak již bylo řečeno v kapitole 3.2, tyto skupiny elektrod si často plně neodpovídají, a tudíž tvoří zkreslení u vybraných pacientů. V mnoha případech se pak při vyhodnocování výsledků stávalo, že elektrody se zvýšeným počtem detekcí byly prohlášeny za falešně pozitivní, neboť se nejednalo o SOZ kanály, ale resekované kanály. Vzhledem k tomu, že SOZ neodpovídá epileptickému ložisku vždy stoprocentně, nejsme ani ex-post schopni určit, jestli například odstranění "NON_SOZ" kanálů nebyl důvod pro zbavení pacienta záchvatů, což by pak změnilo interpretaci výsledků těchto konkrétních elektrod.

V navazujícím výzkumu by bylo možné blíže prozkoumat přesné důvody, které zabránily znatelnějšímu zlepšení modelu při přidání vytvořeného atributu. Tato analýza by mohla zahrnovat i porovnání detekcí gamma-IED s IED a HFO (se zaměřením na hledání podobností). Taktéž by bylo vhodné testování rozšířit na početnější skupinu subjektů pro získání robustnější výsledkové základny.

Závěr

Tato bakalářská práce se zaměřuje na postupy při lokalizaci epileptického ložiska u pacientů s farmakorezistentní epilepsií. Předává základní povědomí o charakteru epileptických onemocnění a jejich léčbě. Vysvětluje různé přístupy využívající měření EEG a popisuje celkovou metodiku předoperačního vyšetření, které předchází resekci patologické tkáně. Dále popisuje současné trendy v této oblasti stejně jako dostupné metody strojového učení pro použití při lokalizaci epileptického ložiska. Práce zmiňuje dva vědecké články, které hrají klíčovou roli ve vzniku tématu této práce. Je vysvětlen vývoj metody a směr, kterým se bude výzkum ubírat v následujících letech.

Následně je v detailu představena samotná metoda, jež má potenciál pomoci s předoperační analýzou EEG u epileptických pacientů. Tato metoda zkoumá v současnosti jen málo využívané frekvenční pásmo gamma pro detekci epileptogenních prvků v signálu. její podstatou je detekce gamma vln, které předcházejí hrotům v signálu. Poslední studie naznačovaly, že by se mohlo jednat o užitečný atribut při detekci epileptogenní aktivity.

Tento přístup je v praktické části implementován v programovacím jazyce Python. Jsou popsány jednotlivé kroky této metody a jejich funkce v rámci celku. Zároveň je popsán proces tvorby výsledného příznaku.

Práci uzavírá kapitola pojednávající o statistickém testování výše zmíněné metody, a to jak samostatně, tak v rámci modelu strojového učení. Výsledky analýzy potvrdily, že detekce gamma aktivity v signálu je specifickým příznakem pro lokalizaci epileptického ložiska v mozku. Přidání tohoto příznaku do modelu strojového učení však zvýšilo jeho funkčnost jen minimálně. V diskuzi je pak podrobně popsáno shrnutí výstupních dat z tohoto testování a jsou vyvozeny odpovídající závěry.

Literatura

- [1] VOJTĚCH, Zdeněk. EEG v epileptologii dospělých. Praha: Grada, 2005. ISBN 80-247-0690-3.
- [2] NÁHLOVSKÝ, Jiří. Neurochirurgie. Praha: Galén, c2006. ISBN 80-726-2319-2.
- [3] SEIDL, Zdeněk a Jiří OBENBERGER. Neurologie pro studium i praxi. Praha: Grada, 2004. ISBN isbn80-247-0623-7.
- [4] SÝKORA, Pavol. Epilepsia a epileptické syndrómy v dětskom veku – diagnostika a liečba. Neurologie pro praxi. 2004, roč. 5, vol. 1, s. 30–35, dostupné také z <<http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2004/01/08.pdf>>. ISSN 1803-5280
- [5] Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. [Praha]: EpiStop, [2017]. ISBN 978-80-906982-0-8.
- [6] ROSENOW, F. Presurgical evaluation of epilepsy. Brain [online]. 124(9), 1683-1700 [cit. 2023-01-02]. ISSN 14602156. Dostupné z: doi:10.1093/brain/124.9.1683
- [7] SONE, Daichi. Making the Invisible Visible: Advanced Neuroimaging Techniques in Focal Epilepsy. Frontiers in Neuroscience [online]. 2021, 15 [cit. 2023-01-02]. ISSN 1662-453X. Dostupné z: doi:10.3389/fnins.2021.699176
- [8] NOAHTAR, Soheyl a Jan RÉMI. The role of EEG in epilepsy: A critical review. Epilepsy & Behavior [online]. 2009, 15(1), 22-33 [cit. 2022-11-25]. ISSN 15255050. Dostupné z: doi:10.1016/j.yebeh.2009.02.035
- [9] TEPLAN, Michal. Fundamentals of EEG measurement. Measurement Science Review. 2003, 2(2), 2002.
- [10] MALMIVUO, JAAKKO; PLONSEY, ROBERT. Bioelectromagnetism. 13. Electroencephalography. Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields, 1995, 247.
- [11] VAN GOMPEL, Jamie J., S. Matthew STEAD, Caterina GIANNINI, et al. Phase I trial: safety and feasibility of intracranial electroencephalography using hybrid subdural electrodes containing macro- and microelectrode arrays. Neurosurgical Focus [online]. 2008, 25(3) [cit. 2023-01-02]. ISSN 1092-0684. Dostupné z: doi:10.3171/FOC/2008/25/9/E23
- [12] BARKLEY, Gregory L.; BAUMGARTNER, Christoph. MEG and EEG in epilepsy. Journal of clinical neurophysiology, 2003, 20.3: 163-178.

- [13] FRAUSCHER, Birgit, Fabrice BARTOLOMEI, Katsuhiro KOBAYASHI, et al. High-frequency oscillations: The state of clinical research. *Epilepsia* [online]. 2017, 58(8), 1316-1329 [cit. 2022-11-25]. ISSN 00139580. Dostupné z: doi:10.1111/epi.13829
- [14] ENGEL, Jerome. Biomarkers in epilepsy: introduction. *Biomarkers in Medicine* [online]. 2011, 5(5), 537-544 [cit. 2023-01-02]. ISSN 1752-0363. Dostupné z: doi:10.2217/bmm.11.62
- [15] CIMBALNIK, Jan, Petr KLIMES, Vladimir SLADKY, et al. Multi-feature localization of epileptic foci from interictal, intracranial EEG. *Clinical Neurophysiology* [online]. 2019, 130(10), 1945-1953 [cit. 2023-01-02]. ISSN 13882457. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2019.07.024
- [16] THOMSCHEWSKI, Aljoscha, Ana-Sofía HINCAPIÉ a Birgit FRAUSCHER. Localization of the Epileptogenic Zone Using High Frequency Oscillations. *Frontiers in Neurology* [online]. 2019, 10 [cit. 2023-01-02]. ISSN 1664-2295. Dostupné z: doi:10.3389/fneur.2019.00094
- [17] JACOBS, J., R. STABA, E. ASANO, et al. High-frequency oscillations (HFO) in clinical epilepsy. *Progress in Neurobiology* [online]. 2012, 98(3), 302-315 [cit. 2023-01-02]. ISSN 03010082. Dostupné z: doi:10.1016/j.pneurobio.2012.03.001
- [18] AANESTAD, Eivind, Nils Erik GILHUS a Jan BROGGER. Interictal epileptiform discharges vary across age groups. *Clinical Neurophysiology* [online]. 2020, 131(1), 25-33 [cit. 2023-01-02]. ISSN 13882457. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2019.09.017
- [19] TAMILIA, Eleonora, Joseph R. MADSEN, Patricia Ellen GRANT, Phillip L. PEARL a Christos PAPADELIS. Current and Emerging Potential of Magnetoencephalography in the Detection and Localization of High-Frequency Oscillations in Epilepsy. *Frontiers in Neurology* [online]. 2017, 8 [cit. 2023-01-02]. ISSN 1664-2295. Dostupné z: doi:10.3389/fneur.2017.00014
- [20] SONE, Daichi a Iman BEHESHTI. Clinical Application of Machine Learning Models for Brain Imaging in Epilepsy: A Review. *Frontiers in Neuroscience* [online]. 2021, 15 [cit. 2023-01-02]. ISSN 1662-453X. Dostupné z: doi:10.3389/fnins.2021.684825
- [21] MAHESH, Batta. Machine learning algorithms-a review. *International Journal of Science and Research (IJSR)*. [online], 2020, 9: 381-386.

- [22] ML Development Pipeline. Qualcomm - Data collection and preprocessing techniques [online]. Qualcomm - Data collection and preprocessing techniques [cit. 2023-01-02]. Dostupné z: <https://developer.qualcomm.com/software/qualcomm-neural-processing-sdk/learning-resources/ai-ml-android-neural-processing/data-collection-pre-processing>
- [23] SI, Yang. Machine learning applications for electroencephalograph signals in epilepsy: a quick review. *Acta Epileptologica* [online]. 2020, 2(1) [cit. 2023-01-02]. ISSN 2524-4434. Dostupné z: [doi:10.1186/s42494-020-00014-0](https://doi.org/10.1186/s42494-020-00014-0)
- [24] BADILLO, Solveig, Balazs BANFAI, Fabian BIRZELE, et al. An Introduction to Machine Learning. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [online]. 2020, 107(4), 871-885 [cit. 2023-01-02]. ISSN 0009-9236. Dostupné z: [doi:10.1002/cpt.1796](https://doi.org/10.1002/cpt.1796)
- [25] ABBASI, Bardia a Daniel M. GOLDENHOLZ. Machine learning applications in epilepsy. *Epilepsia* [online]. 2019, 60(10), 2037-2047 [cit. 2023-01-02]. ISSN 0013-9580. Dostupné z: [doi:10.1111/epi.16333](https://doi.org/10.1111/epi.16333)
- [26] REN, L., M. T. KUCEWICZ, J. CIMBALNIK, et al. Gamma oscillations precede interictal epileptiform spikes in the seizure onset zone. *Neurology* [online]. 2015, 84(6), 602-608 [cit. 2023-01-02]. ISSN 0028-3878. Dostupné z: [doi:10.1212/WNL.0000000000001234](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001234)
- [27] JEONG, Woorim, June Sic KIM a Chun Kee CHUNG. Localization of MEG pathologic gamma oscillations in adult epilepsy patients with focal cortical dysplasia. *NeuroImage: Clinical* [online]. 2013, 3, 507-514 [cit. 2023-01-02]. ISSN 22131582. Dostupné z: [doi:10.1016/j.nicl.2013.09.009](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.09.009)
- [28] PAPADELIS, Christos, Eleonora TAMILIA, Steven STUFFLEBEAM, Patricia E. GRANT, Joseph R. MADSEN, Phillip L. PEARL a Naoaki TANAKA. Interictal High Frequency Oscillations Detected with Simultaneous Magnetoencephalography and Electroencephalography as Biomarker of Pediatric Epilepsy. *Journal of Visualized Experiments* [online]. 2016, (118) [cit. 2023-01-02]. ISSN 1940-087X. Dostupné z: [doi:10.3791/54883](https://doi.org/10.3791/54883)
- [29] THOMAS, John, Philippe KAHANE, Chifaou ABDALLAH, et al. A Subpopulation of Spikes Predicts Successful Epilepsy Surgery Outcome. *Annals of Neurology* [online]. 2023, 93(3), 522-535 [cit. 2023-05-27]. ISSN 0364-5134. Dostupné z: [doi:10.1002/ana.26548](https://doi.org/10.1002/ana.26548)

- [30] ADDISON, Paul S. Wavelet transforms and the ECG: a review. *Physiological Measurement* [online]. 2005, 26(5), R155-R199 [cit. 2023-05-27]. ISSN 0967-3334. Dostupné z: doi:10.1088/0967-3334/26/5/R01
- [31] ADDISON, Paul S. *The illustrated wavelet transform handbook: introductory theory and applications in science, engineering, medicine and finance*. New York: Taylor & Francis, c2002. ISBN 0750306920.
- [32] ŠMÍD, Radislav. Úvod do vlnkové transformace: Výukový materiál ČVUT FEL katedra měření [online]. Praha 6, 2001, 9 s [cit. 2023-05-27]. Dostupné z: <https://docplayer.cz/19249380-Uvod-do-vlnkove-transformace.html>
- [33] D.L. Fugal, *Conceptual wavelets in digital signal processing: an in-depth, practical approach for the nonmathematician*: Space & Signals Technical Pub., 2009
- [34] Popescu, Dana & Sterian, Paul. (2011). Nonlinear Interaction Modeling in Photonic Crystals. *ANNALS*. 4. 105.
- [35] JAYALAKSHMY, S. a Gnanou Florence SUDHA. Scalogram based prediction model for respiratory disorders using optimized convolutional neural networks. *Artificial Intelligence in Medicine* [online]. 2020, 103 [cit. 2023-05-28]. ISSN 09333657. Dostupné z: doi:10.1016/j.artmed.2020.101809
- [36] Prominence Graph. *MatLab Documentation - findpeaks* [online]. *MatLab Documentation - findpeaks* [cit. 2023-05-27]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/help/signal/ref/findpeaks.html>

Seznam symbolů a zkratek

AVM	Arteriovenózní Malformace
BME	Tým Biomedicínského inženýrství
CT	Computed Tomography, výpočetní tomografie
CWT	Continuous Wavelet Transform, spojitá vlnková transformace
DNET	Dysembryoplastický Neuroepiteliální Tumor
DWT	Discrete Wavelet Transform, diskrétní vlnková transformace
EEG	Elektroencefalografie
FNUSA	Fakultní nemocnice u Svaté Anny v Brně
HFO	High Frequency Oscillations, vysokofrekvenční oscilace
IED	Interictal Epileptiform Discharge, interiktální epileptický výboj
iEEG	Intrakraniální EEG
MEG	Magnetoencefalografie
ML	Machine Learning, strojové učení
MRI	Magnetic Resonance Imaging, magnetická rezonance
PET	Pozitronová Emisní Tomografie
PRC AUC	Area Under the Precision-Recall Curve, plocha pod křivkou, jejíž tvar je dán senzitivitou a pozitivní prediktivní hodnotou
SNR	Signal to Noise Ratio, poměr signál/šum
SOZ	Seizure Onset Zone, zóna vzniku záchvatu
SVM	Support Vector Machine
SVR	Support Vector Regression
WT	Wavelet Transform, vlnková transformace