

DETEKOVÁNÍ VYSOKOFREKVENČNÍCH GRAFOELEMENTŮ V iEEG ZÁZNAMU

T. Havel, P. Ježdík

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

Abstrakt

Vysokofrekvenční grafoelementy byly objeveny v EEG záznamech až poté, co měřící zařízení umožnily zaznamenat rychlou mozkovou aktivitu. Tyto události nazývané vysokofrekvenční oscilace (HFO) se v EEG záznamu objevují jak fyziologicky, tak patologicky. Větší význam jim neurologové přisuzují až v posledních dvou desetiletích. V tomto období byla také zjištěna spojitost mezi výskytem HFO a epilepsií. Za předpokladu, že tyto grafoelementy jsou vytvářeny právě epileptogenní tkání, bylo možné takovou oblast na základě jejich výskytu lokalizovat. Za tímto účelem naše výzkumná skupina implementuje detektor těchto událostí. Tento detektor by měl být schopen HFO detekovat a umožnit tak objektivní hodnocení EEG záznamů.

1 Úvod

Elektroencefalografie (EEG) je jedním z častých neurologických vyšetření, které má již dlouhou tradici v klinické praxi. Nejběžnější variantou pořízení záznamu mozkové aktivity je neinvazivní měření pomocí makroelektrod rozmístěných na povrchu hlavy. Další možností je invazivní metoda tzv. intrakraniální EEG (iEEG). K tomuto vyšetření se přistupuje především u pacientů trpících epilepsií, kde se nedaří zvládat onemocnění pomocí medikace a připadá v úvahu také chirurgická léčba.

V případech, kdy se zvažuje resekce mozkové tkáně obsahující epileptogenní ložisko je předoperační iEEG vyšetření indikováno. Pacientovi jsou dočasně implantovány nitrolební makroelektrody, které se umístí nad podezřelou oblast na mozkovou kůru nebo přímo do mozkové tkáně. iEEG vyšetření není zatíženo tolika problémy jako běžné EEG, neboť šíření elektrického potenciálu nebrání lebka. Ta způsobuje utlumení elektrického signálu, čímž snižuje citlivost měření. Také se zde prakticky nevyskytují biologické artefakty jako svalové potenciály nebo potenciály vyvolané pohybem očí.

S příchodem zapisovačů umožňujících zaznamenat aktivitu na vyšších frekvencích se v neurologii objevily také nové poznatky. Technické prostředky dnes umožňují běžně zaznamenávat mozkovou aktivitu pomocí makroelektrod při vzorkovací frekvenci 1000 Hz v několika desítkách kanálů. V takto získaných záznamech je možné pozorovat typické grafoelementy tzv. vysokofrekvenční oscilace (High Frequency Oscillations, HFO). Ty jsou charakteristické zejména svou vysokofrekvenční složkou.

2 EEG a Vysokofrekvenční oscilace

Záznam mozkové elektrické aktivity se v neurologii běžně rozlišuje do několika standardních pásem (Tabulka 1). Každé z těchto pásem je typické pro určitý typ mozkové činnosti a stav měřené osoby. Na základě frekvenčního zastoupení signálu v jednotlivých pásmech se tak dá hodnotit, zda je v daném stavu mozková činnost fyziologická nebo se v ní objevují nějaké odchylky.

Tabulka 1: EEG pásma

Pásmo	Delta (δ)	Theta (θ)	Alfa (α)	Beta (β)	Gama (γ)
Frekvence [Hz]	0,5 – 4	4 – 8	8 – 13	13 – 30	30 +

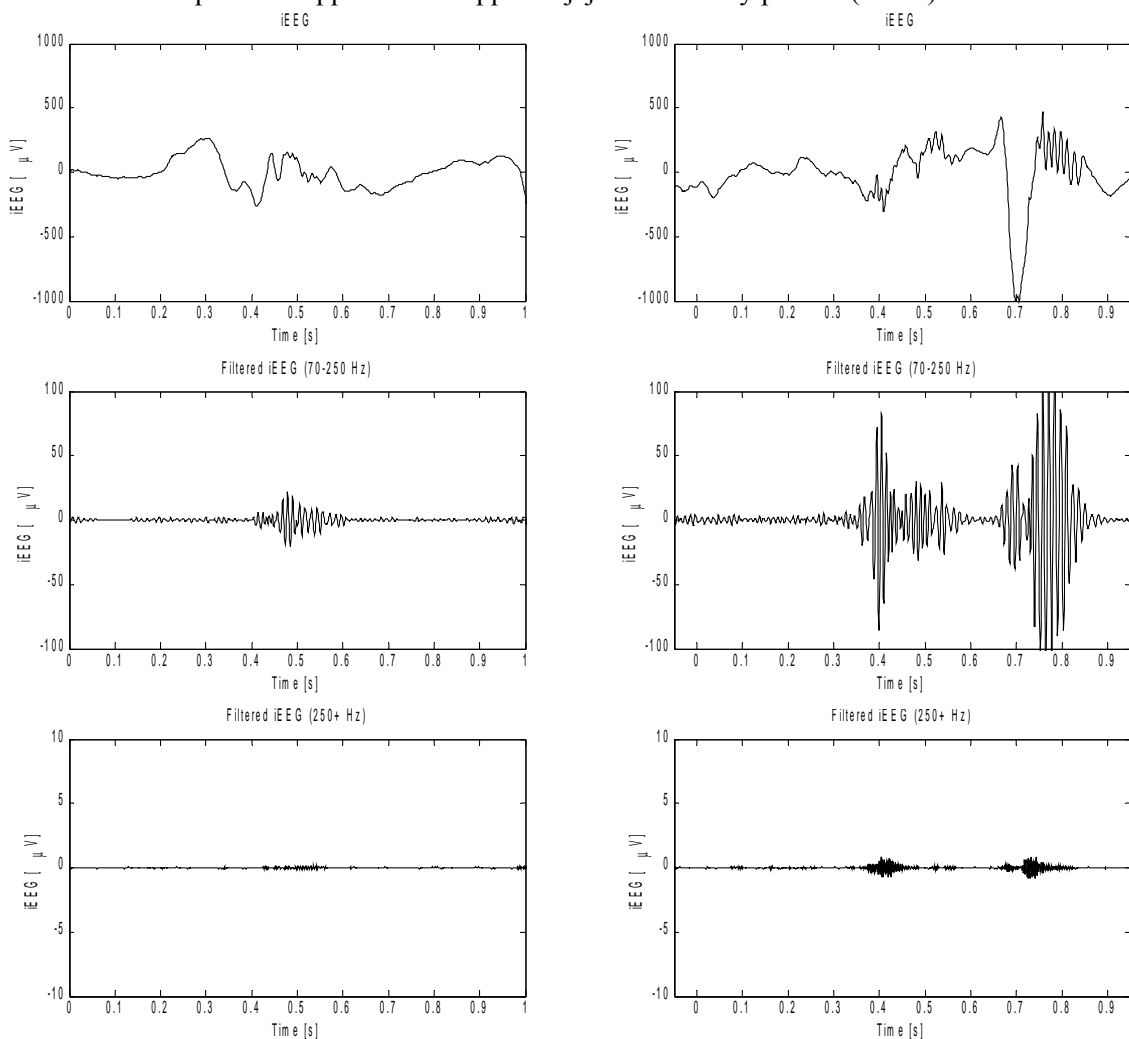
Pásmo gama, které koresponduje s rychlou mozkovou aktivitou není na rozdíl od ostatních pásem ohraničeno z obou stran. Spadají sem všechny projevy, které jsou rychlejší než 30 Hz. Mimo jiné se zde objevují tzv. Vysokofrekvenční oscilace (HFO). Není zcela zřejmé v jakém frekvenčním rozmezí se tyto oscilace pohybují a jednotliví autoři se v těchto názorech rozcházejí [1], [2]. Nejčastěji jsou uváděny hodnoty vyšší jak 70 Hz. Pod pojmem HFO se tak mohou skrývat rozličné projevy, jejichž společným jmenovatelem je vysokofrekvenční složka.

I přes to, že existence rychlé mozkové aktivity je známa již delší dobu, význam vysokofrekvenčních oscilací byl podrobněji zkoumán až v předešlých dvou desetiletích. Tímto tématem

se zabývá mnoho neurologických expertů po celém světě a vznikla již řada studií dotýkajících se této tematiky. Bylo zjištěno, že HFO se objevuje jak fyziologicky, tak patologicky. Fyziologický výskyt byl v mozku savců zaznamenán například v oblasti hypokampu, dále ve spojení se zrakovým vjemem v oblasti zrakového centra (vizuálního kortexu) nebo při pohybové činnosti v motorickém centru [1], [3]. Patologický výskyt je pak od devadesátých let významně spjatý s epilepsií a epileptickými záchvaty.

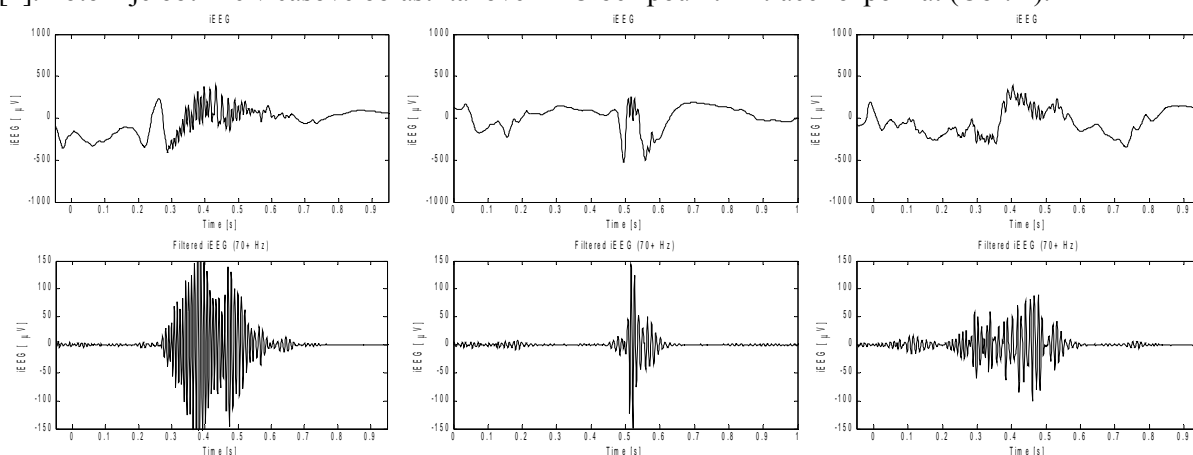
U pacientů trpících epilepsií se v EEG záznamu vyskytují HFO jak v iktální (záchvatové), tak interiktální (mezizáchvatové) fázi. Na základě četnosti výskytů a projevů těchto grafoelementů v jednotlivých fázích je možné hodnotit patologie dané oblasti. Předpokládá se, že patologické vzory HFO jsou generovány právě epileptogenní tkání. Díky tomu by mělo být možné využívat informace o výskytu v naměřeném EEG k lokalizaci epileptogenních ložisek. Aby bylo možné provádět objektivní hodnocení, je zapotřebí vysokofrekvenční události automaticky detekovat.

Vysokofrekvenční oscilace existují různého typu. Typy HFO se rozdělují na základě frekvenčních složek, které se v jejich průběhu vyskytují. Stejně jako u samotných HFO ani zde neexistují přesné definice jednotlivých kategorií. V materiálech různých autorů se skupiny liší jak v názvech, tak ve frekvenčních pásmech, kterými jsou určeny. Vyskytují se především názvy ripples a fast-ripples, které popisují pomalejší a rychlejší oscilace. Označení ripples mívají oscilace do frekvence 250 Hz a fast-ripples od 250 Hz do 500 Hz. Tato označení budou používána v následujícím textu. Mimo tyto kategorie existují také názvy LAFA (Low-amplitude Fast Activity) nebo Low-amplitude Fast Waves, které popisují z pravidla pásma nižších frekvencí, přibližně do 160 Hz. Pro ilustraci je uvedeno srovnání časového průběhu ripples a fast-ripples a jejich filtrovaný průběh (Obr 1).



Obr. 1: Srovnání ripples (vlevo) a fast-ripples (vpravo) v časové oblasti. První řádek neupravené iEEG záznamy, druhý řádek filtrované signály 70-250 Hz, třetí řádek filtrované signály 250+ Hz.

Kromě toho, že se od sebe jednotlivé HFO události liší svým frekvenčním obrazem, výrazně se liší také v oblasti časové. Zde jsou největší rozdíly dány tím, k jakému signálu se HFO superponují. Mohou se vyskytovat takřka osamoceně na pozadí běžné EEG aktivity (δ , θ , α , β) nebo ve spojení s některým z významnějších grafoelementů. Velmi často (až v 64% případů) se HFO objevuje ve spojení nebo v bezprostřední blízkosti rychlých tranzientů jako hrot, komplex hrot vlna nebo zvrát fáze [4]. Potom je obtížné v časové oblasti takové HFO bez použití filtrace rozpoznat (Obr. 2).



Obr. 2: Porovnání časového průběhu HFO ve spojení s jinými výraznými grafoelementy: vlevo HFO předchází rychlá vlna, uprostřed HFO bezprostředně předchází hrot, vpravo HFO se zvrátím fáze. První řádka jsou neupravené iEEG průběhy, druhá řádka filtrované 70+ Hz.

Zmíněné rychlé tranzienty mají ve frekvenčním spektru zastoupení i ve vyšších frekvencích než běžná EEG aktivita. Zasahují tak i do pásma, ve kterém se objevují právě vysokofrekvenční oscilace. Tyto události jsou stejně jako HFO patologickými projevy epilepsie. Patří mezi jevy, na základě kterých se posuzuje EEG záznam a v případě epileptologie jsou velmi důležitým ukazatelem. Slouží podobně jako HFO k lokalizaci epileptogenních ložisek.

3 Detekční algoritmus

K výše zmíněným účelům automatické detekce HFO jsme se v naší výzkumné skupině rozhodli vytvořit detektor. Cílem tohoto projektu je implementovat algoritmus, kterým by bylo možné analyzovat iEEG záznamy. Výsledkem analýzy by měly být označení vysokofrekvenčních grafoelementů v jednotlivých kanálech.

Detektor by měl do budoucna být nasazen k analýze iEEG záznamů epileptických pacientů, kteří jsou vyšetřováni v rámci předoperační procedury. V těchto případech je hlavním cílem rozhodnout o provedení chirurgického zákroku na základě zvážení rizik a potenciálních benefitů této léčby. Dalším hlavním záměrem je lokalizace epileptiformních center. V těchto úkolech by lékařům mohlo napomoci například objektivní kvantitativní hodnocení výskytu HFO grafoelementů v jednotlivých iEEG kanálech.

Aby mohl být systém použit ve výše zmíněné klinické praxi, je nutné, aby poskytoval dostatečně spolehlivé výsledky. Je tudíž potřeba dosahovat vysokého počtu správných detekcí (True Positive, TP) neboli maximalizovat senzitivitu (1). Zároveň nesmí být v záznamu vysoká míra falešných detekcí (False Positive, FP) neboli musí být maximalizována specificita (2). Rovnice popisující tyto vztahy jsou:

$$SEN = \frac{TP}{TP + FN} \quad (1)$$

kde SEN je senzitivita, TP je počet True Positive (skutečně pozitivních) a FN je počet False Negative (falešně negativních);

$$SPC = \frac{TN}{TN + FP} \quad (2)$$

kde SPC je specificita, TN je počet True Negative (skutečně negativních) a FP je počet False Positive (falešně pozitivních). Jelikož u těchto časových záchvatů je takřka nemožné relevantně stanovit

hodnotu TN, používá se pro hodnocení detektorů četnost falešně pozitivních detekcí (False Positive Rate, FPR) (3).

$$FPR = \frac{FP}{t} \cdot 60 \quad (3)$$

Výsledkem tohoto výpočtu je průměrný počet falešných detekcí za minutu. Hodnota je stanovena společně pro všechny kanály v celé délce signálu.

Pro implementaci našeho algoritmu je používán programovací jazyk MATLAB. V tomto prostředí také využíváme mnohé jeho toolboxy, především Signal Processing Toolbox, Statistics Toolbox, Parallel Computing Toolbox, ale i Image Processing Toolbox. S výhodou je využito optimalizace jazyka pro maticové operace. Zpracování signálu probíhá od záznamu iEEG k označení úseků obsahujících hledané grafoelementy následujícím způsobem (Obr. 5).

V prvním kroku algoritmu jsou ověřena vstupní data. Ověřuje se zda souhlasí délka časového vektoru s délkou signálu a spojitost signálů. Následně jsou iEEG signály filtrovány do zkoumaného pásma. Filtrace se provádí úpravou Fourierova obrazu a zpětnou FFT transformací (tzv. Frequency Domain Modification Filter [5]). Pro účely vyhledávání HFO grafoelementů se využívá především pásmo nad 70 Hz. Jelikož vzorkovací frekvence u nám dostupných iEEG záznamů je 1 kHz, v záznamech tak můžeme zkoumat pásmo 70 – 500 Hz. Toto pásmo by pro odhalování vysokofrekvenčních oscilací mělo být vyhovující, neboť většina doposud popsáných HFO se právě zde vyskytuje.

V této části algoritmu se předpokládá do budoucna možnost změny filtrovací techniky. Bylo by možné vyměnit filtraci ve frekvenčním spektru za některou z FIR nebo IIR variant filtrů s dostatečnou strmostí a potlačením v zádržném pásmu. Od možné záměny si slibujeme urychlení výpočtu a především menší paměťovou náročnost v průběhu výpočtu. Je potřeba provést řadu testů, abychom byli schopni kvalifikovaně rozhodnout pro nejlepší volbu.

Volba frekvenčních pásem, které se dále zpracovávají se v budoucnu bude pravděpodobně také vyvíjet. Tento parametr zásadně ovlivňuje citlivost detekce na různé typy grafoelementů. Čistě na základě teoretických předpokladů tudíž není výběr optimální. Očekává se, že bude prováděna analýza ve více pásmech a jednotlivé výsledky pak budou porovnány a vyhodnoceny na základě různých schodů.

V následném kroku je pro jednotlivé kanály iEEG signálu stanovena obálka. Ta se vypočítává z filtrovaného signálu. Odráží tak celkovou aktuální energii signálu v daném frekvenčním pásmu. K jejímu stanovení se využívá kubické interpolace maxim absolutní hodnoty filtrovaného signálu. Při vizuálním porovnání výsledků této metody s výsledky Hilbertovy transformace [6] dochází pouze k nepatrným rozdílům. Výhodou této metody je přibližně o třetinu rychlejší výpočet. Vliv této části algoritmu na celkovou kvalitu detekce doposud nebyl ověřen. Porovnání zmíněných metod je dalším z úkolů, které jsme si stanovili v dalším vývoji.

Dalším krokem je segmentace stanovených obálek do kratších časových úseků, které se budou dále zpracovávat. Tato operace se provádí metodou klouzavého okna. U této metody se stanovuje délka okna, tedy počet vzorků odpovídající časovému segmentu a překryv jednotlivých oken. Překryv je možné také vajířdit jako délku kroku (ve vzorcích nebo čase) mezi jednotlivými okny. Tyto parametry mají vliv na následující výpočty a jejich optimalizaci je potřeba provádět v závislosti na změnách ostatních parametrů detektoru, jako například filtrační frekvenci.

V každém časovém segmentu jsou pro obálku filtrovaného signálu stanoveny statistické parametry. Jelikož hodnoty, kterých obálka nabývá, odpovídají log-normálnímu rozdělení (4), využívá se postupů pro určení parametrů této distribuce. Pro každý segment se odhadnou hodnoty μ a σ , které danou distribuci matematicky popisují dle rovnice (4).

$$f(x|\mu, \sigma) = \frac{1}{x\sigma\sqrt{2\pi}} e^{\frac{-(\ln x - \mu)^2}{2\sigma^2}} \quad (4)$$

Z těchto dvou údajů jsou pak pomocí rovnic dopočítány střední hodnota E (5), medián Med (6) a modulus Mod (7).

$$E = e^{\mu + \frac{\sigma^2}{2}} \quad (5)$$

$$Med=e^{\mu} \quad (6)$$

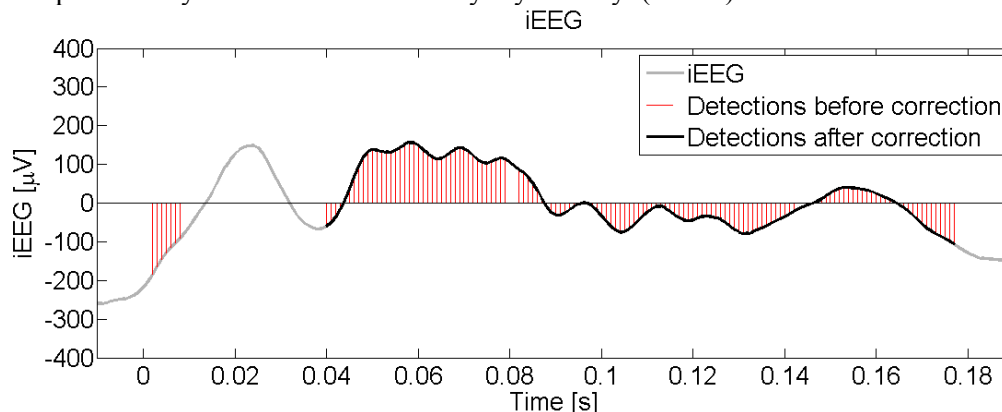
$$Mod=e^{\mu-\sigma^2} \quad (7)$$

Takto spočítané parametry, které popisují vlastnosti obálky v jednotlivých segmentech, se kubicky interpolují podle časového vektoru na celou délku signálu. Tím se získá spojité průběh, který poskytuje hodnoty zmíněných parametrů pro každý časový vzorek. Obálky všech kanálů tak jsou popsány vektory střední hodnoty **E**, mediánu **Med** a modu **Mod**

K detekování HFO je zapotřebí nějakým způsobem rozlišovat, kdy se jedná o běžnou mozkovou aktivitu (aktivitu pozadí) a kdy jde o podezřelou aktivitu. Toto rozdělení se v případě našeho detektoru řeší prahováním obálky filtrovaného signálu. Práh je nastavován dynamicky z výše popsaných statistických parametrů. Ty jsou stanovovány pro delší úsek a sledují tak spíše dlouhodobý trend, než náhlé odchylky. Toho se s výhodou využívá, neboť HFO mají v daných frekvenčních pásmech charakter právě náhlých výchylek. Správné nastavení prahu je velmi důležité, protože zásadně ovlivní jaké části budou označeny. Jelikož se práh **th** volí kombinací násobku střední hodnoty, modu a mediánu (8), optimalizace se stává nelehkým úkolem. V současném stavu byly hodnoty koeficientů jednotlivých složek c_E , c_{Med} a c_{Mod} voleny na základě vizuálního hodnocení výsledků detekce. Optimalizací se náš tým bude nadále zabývat. Optimalizace by měla probíhat na základě porovnávání ROC křivek.

$$th = c_E E + c_{Med} Med + c_{Mod} Mod \quad (8)$$

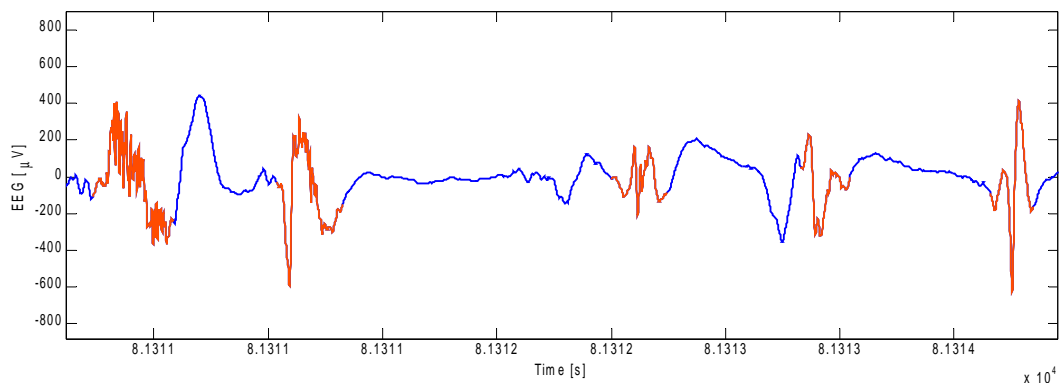
Poté co jsou po provedení prahování označeny podezřelé úseky, provádí se ještě další operace, které označení upravují. V případě, kdy obálka filtrovaného signálu překročí práh je v tomto místě zaznamenána detekce. Pokud dojde ke krátkým detekcím několikrát za sebou v krátkém intervalu, dá se předpokládat, že se ve skutečnosti jedná o jednu událost se slabším projevem. Za tohoto předpokladu je vhodné tyto detekce propojit do jedné delší. Naopak krátké osamocené detekce, v jejichž blízkém okolí se jiné nenacházejí, jsou pravděpodobně falešné, neboť v délce pouze několika vzorků se HFO neprokáže. Tyto detekce tak mohou být vynechány. (Obr. 3)



Obr. 3: Porovnání detekcí před a po provedení korekcí pomocí morfologických operací. Červeně označeny vzorky podezřelé na základě obálky filtrovaného signálu, černě úsek po korekci.

Detekce jsou pro celý iEEG záznam uvedeny ve sloupcové matici nabývající binárních hodnot. Vzorky, kde byla zaznamenána nadprahová hodnota obálky, jsou v matici detekcí zaznamenány binární jedničkou, ostatní binární nulou. Díky tomu může být tato matice upravena pomocí morfologických operací. Pro sjednocení blízkých detekcí se hodí operace uzavření, naopak pro odstranění osamocených krátkých detekcí operace otevření [7]. U těchto operací je zapotřebí nastavit pouze délku strukturního elementu. Ta odpovídá maximálnímu počtu vzorků mezi jednotlivými úseky, aby ještě došlo ke spojení, respektive maximálnímu počtu vzorků segmentu, který má být odstraněn.

Popsaný proces je pomocí blokového schéma naznačen na obrázku (Obr. 5). Po zpracování iEEG záznamu naším systémem vznikne sloupcová matice, ve které jsou detekované úseky označeny. Výsledkem je detekce HFO událostí ve všech iEEG kanálech samostatně. Detekované úseky v části signálu jednoho iEEG kanálu jsou vyobrazeny na ilustraci (Obr. 4).



Obr. 4: Neupravený iEEG záznam s označenými oblastmi detekcí. První zleva výrazné HFO, první zprava komplex hrot-vlna, zbytek kombinace HFO a dalších grafoelementů.



Obr. 5: Blokové schéma procesu detekce HFO.

4 Závěr

Detektor vysokofrekvenčních grafoelementů, který jsme implementovali v rámci naší výzkumné skupiny má sloužit k automatické detekci HFO. Při zpracování iEEG záznamů jsme narazili v tomto směru na několik problémů. Záznamy iEEG mají vzorkovací frekvenci 1000 Hz a několik desítek kanálů. V případě delších záznamů, které mají v některých případech i více jak hodinu, tak musí být zpracováno velké množství dat. Algoritmus proto musí být co nejlépe optimalizovaný, jinak nastávají problémy s nedostatkem fyzické paměti a také zpracování probíhá neúměrně dlouho. Z tohoto důvodu je naší snahou co nejvýhodněji využívat maticových operací, pro které je jazyk MATLAB optimalizovaný a tam kde je to možné využít paralelních výpočtů.

Dalším problémem je, že kromě HFO mají vysokofrekvenční složku i další grafoelementy. Mezi ty patří především rychlé tranzienty jako hroty, komplexy hrot vlna nebo zvraty fáze. Jelikož tento detektor je citlivý na přítomnost vyšší frekvence signálu, tak jsou v mnoha případech označeny i takovéto grafoelementy. Jelikož u epileptických pacientů jsou všechny zmiňované události patologické, pro tuto chvíli se nejedná o tolik závažný problém.

Tomuto projektu předcházela vývoj detektoru pro analyzování záznamů pořízených z mikroelektrod u zvířecích modelů chronické temporální epilepsie (laboratorních potkanů). Zde se dosahovalo senzitivity větší než 85% ve srovnání s neurologickými experty a četnosti falešně pozitivních detekcí méně než 2,5 FP/min. Současně vyvíjený detektor vychází z nabytých poznatků. Po zlepšení citlivosti úpravou současného nastavení a dodatečnou optimalizací by tak měl vzniknout detektor použitelný k analyzování iEEG záznamů epileptických pacientů. Postupně budeme vyvíjet také metody, které by umožnili roztřídit detekované úseky podle typu grafoelementu.

Poděkování

Práce výzkumného týmu je podporována granty Ministerstva Zdravotnictví ČR IGA NT 11460-4/2010, IGA NT13357-4/2012, studentským grantem SGS 10/272/OHK4/3T/13 a výzkumným programem MSM6840770012.

Citace

- [1] JEFFERYS, John G.R., Liset MENENDEZ DE LA PRIDA, Fabrice WENDLING, Anatol BRAGIN, Massimo AVOLI, Igor TIMOFEEV a Fernando H. LOPES DA SILVA. Mechanisms of physiological and epileptic HFO generation. *Progress in Neurobiology*. 2012, roč. 98, č. 3, s. 250-264. ISSN 03010082. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2012.02.005. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301008212000317>

- [2] JACOBS, Julia, Pierre LEVAN, Rahul CHANDER, Jeffery HALL, François DUBEAU a Jean GOTMAN. Interictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) are an indicator of seizure onset areas independent of spikes in the human epileptic brain. *Epilepsia*. 2008, roč. 49, č. 11, s. 1893-1907. ISSN 00139580. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01656.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1167.2008.01656.x>
- [3] OTSUBO, Hiroshi, Ayako OCHI, Katsumi IMAI, Tomoyuki AKIYAMA, Ayataka FUJIMOTO, Cristina GO, Peter DIRKS a Elizabeth J. DONNER. High-frequency oscillations of ictal muscle activity and epileptogenic discharges on intracranial EEG in a temporal lobe epilepsy patient. *Clinical Neurophysiology*. 2008, roč. 119, č. 4, s. 862-868. ISSN 13882457. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.12.014. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S138824570700908X>
- [4] ANDRADE-VALENCA, L. P., F. DUBEAU, F. MARI, R. ZELMANN a J. GOTMAN. Interictal scalp fast oscillations as a marker of the seizure onset zone. *Neurology*. 2011-08-08, roč. 77, č. 6, s. 524-531. ISSN 0028-3878. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318228bee2. Dostupné z: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e318228bee2>
- [5] HAVEL, Tomáš, Jiří BALACH a Petr JEŽDÍK. Biological Signals Filtering in Frequency Domain. In: 19th Annual Conference Proceedings Technical Computing Prague 2011 [CD-ROM]. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2011, s. 44-46. ISBN 978-80-7080-794-1.
- [6] BLINOWSKA-CIEŚLAK, Katarzyna J a J ZYGIEREWICZ. Practical biomedical signal analysis using MATLAB. Boca Raton, FL: CRC Press, c2012, xx, 293 p., [10] p. of plates. Series in medical physics and biomedical engineering. ISBN 14-398-1202-0.
- [7] ŠONKA, Milan, Václav HLAVÁČ a Roger BOYLE. Image processing, analysis, and machine vision. 3rd ed. Toronto: Thomson, 2008, xxv, 829 s. ISBN 978-0-495-08252-1.
-

Ing. Tomáš Havel
e-mail: havelto3@fel.cvut.cz

Ing. Petr Ježdík Ph.D.
e-mail: jezdi1@fel.cvut.cz