

DETEKCE VYSOKOFREKVENČNÍCH OSCILACÍ V CHRONICKÉM MODELU TEMPORÁLNÍ EPILEPSIE

R. Janča¹, P. Jiruška^{2,3,4}, R. Čmejla¹, P. Marusič³

¹Katedra teorie obvodů, Fakulta elektrotechnická, ČVUT v Praze, ČR

²Oddělení vývojové epileptologie, Fyziologický ústav AV ČR, Praha, ČR

³Neurologická klinika, Univerzita Karlova - 2. LF, Fakultní nemocnice v Motole, Praha, ČR

⁴Neuronal Networks Group, School of Clinical and Experimental Medicine, University of Birmingham, UK

Abstrakt

Vysokofrekvenční oscilace (HFO) hrají důležitou roli jak v normální funkci mozku, tak v patofyziologii neurologických onemocnění, především v epilepsii. Experimentálně a klinicky bylo prokázáno, že specifický typ vysokofrekvenčních oscilací je generován v oblastech mozku, ve kterých vznikají epileptické záchvaty. Tato vlastnost vysokofrekvenčních oscilací je v současnosti využívána v předoperační diagnostice za účelem zlepšení výsledků chirurgické léčby epilepsie. Předpokládá se, že vysokofrekvenční oscilace umožní přesnější určení oblasti mozku, kterou je nezbytné chirurgicky odstranit, aby došlo k vymezení záchvatů.

Úspěšné použití vysokofrekvenčních oscilací v klinické praxi však vyžaduje vývoj nových algoritmů, které umožní spolehlivě detekovat tyto oscilace. V této práci bylo vyvinuto a testováno využití automatického detekčního algoritmu založeného na odlišnosti statistických parametrů základní aktivity pozadí a vysokofrekvenčních událostí. Tyto parametry byly určeny použitím Hilbertovy transformace, následované nalezením vhodného modelu logaritmicko-normální distribuce transformovaného signálu. Navržený postup umožňuje identifikovat vysokofrekvenční úseky signálů, neboť jejich distribuce jsou statisticky významně odchýlené od distribucí základní aktivity.

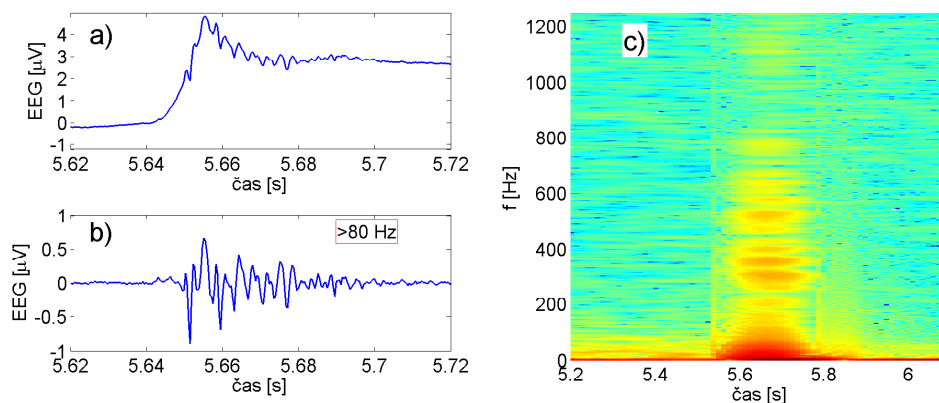
Vlastnosti detektoru byly testovány na intrakraniálních záznamech získaných z chronického zvířecího modelu temporální epilepsie. Detektor spolehlivě označil $86,3 \pm 9,2$ % vysokofrekvenčních událostí s průměrnou incidencí $0,88 \pm 1,23$ falešných detekcí za minutu (totální sensitivita je 89,9 % při 2,1 falešných detekcí za minutu). Výsledky také prokázaly adaptivní schopnost algoritmu, která je dána změnou detekčního prahu sledující statistický model aktivity pozadí v 5 sekundovém okolí. To omezuje falešné detekce při výskytu artefaktů nebo záchvatu. Spolehlivost navrženého algoritmu otevírá možnosti pro jeho další zkvalitnění a doplnění automatickým klasifikátorem, který umožní rozpoznání jednotlivých podtypů vysokofrekvenčních grafoelementů.

1 Úvod

Epilepsie je druhé nejčastější neurologické onemocnění postihující přibližně 1 % lidské populace. Jedním z projevů epilepsie jsou patologické změny v elektrické mozkové aktivitě (EEG) pozorované v průběhu záchvatů a v období mezi záchvaty. Vysokofrekvenční oscilace (HFO) reprezentují specifický typ patologické epileptické aktivity ve frekvenčním pásmu >80 Hz (Obrázek 1). Experimentálně bylo prokázáno, že přítomnost vysokofrekvenčních oscilací (především v kmitočtovém pásmu 250-600 Hz [1]) lze použít jako časný a spolehlivý ukazatel, který umožňuje predikovat rozvoj epilepsie. Prostorová distribuce oscilací koreluje s oblastmi mozku, ve kterých vznikají epileptické záchvaty. Této vlastnosti se využívá v předoperační diagnostice za účelem určení oblasti mozku, kterou je zapotřebí chirurgicky odstranit, aby došlo k vymizení záchvatů [2].

Většina získaných dat ohledně využití vysokofrekvenčních oscilací je experimentálního charakteru. Aby mohly být tyto oscilace v širší míře využívány v klinické praxi, je nezbytné vytvořit robustní algoritmy, které umožní automatickou detekci těchto grafoelementů v dlouhodobých

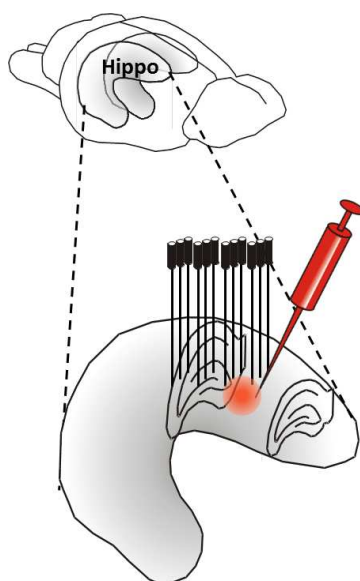
multikanálových signálech. Popis signálu expertem vykazuje vysokou míru subjektivity a v případě multikanálových záznamů je velmi časově náročný. Vlastností kvalitního detektoru by měla být detekce nejen vysokoamplitudových oscilací, ale také nízkoamplitudových či velmi krátkých oscilací s několika cykly. Detektor by měl také spolehlivě odlišit svalové, pohybové či filtrační artefakty.



Obrázek 1: Vysokofrekvenční oscilace HFO: a) EEG, b) EEG >80 Hz, c) spektrogram [dB]

2 Materiál a metody

Analyzované signály pocházely z chronického modelu temporální epilepsie laboratorních potkanů. Epilepsie byla indukována lokální intrahipokampální aplikací malého množství tetanus toxinu (2 ng). Bipolární mikroelektrody či tetrody byly stereotakticky implantovány do gyrus dentatus, CA1 a CA3 oblastí hipokampu bilaterálně, schematicky na Obrázku 2. U zvířat se spontánními a opakovanými epileptickými záchvaty byly intrakraniální signály nahrávány vzorkovacím kmitočtem 2 500 Hz nebo 24 kHz (algoritmem decimováno na 2 400 Hz). V každém signálu se nacházely HFO události, které byly zkušeným neurologem označeny. V signálech se vyskytovaly i úseky záchvatů obsahující vysokofrekvenční aktivitu, která nebyla expertem značena. Byly analyzovány 4 záznamy s celkovou dobou trvání 42 minut.



Obrázek 2: Schématické rozmístění elektrod v hipokampu potkana a místo aplikace toxinu.

K porovnání událostí označených expertem a detekovaných událostí, je potřeba výsledky vztáhnout k referenci. Jelikož hledané HFO události mají subsekundový charakter, lze si dovolit

vztáhnout značky k jedinému bodu. Referenční body událostí odpovídají maximu filtrované signálové obálky v označeném úseku (± 50 ms); detailněji v 2.1. Tímto způsobem lze porovnat jednotlivé události a zdefinovat hodnotící metriku:

- TP (true positive): neurologem označená událost je správně detekována
- FP (false positive): falešná detekce
- FN (false negative): neurologem označená událost nebyla detekována
- TN (true negative): správná detekce úseků bez HFO

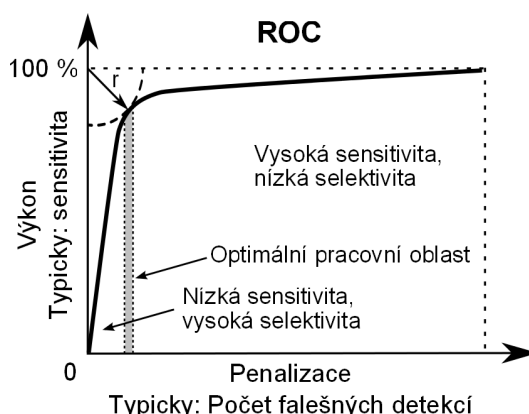
Počet událostí lze až na TN jasně definovat. Zelmann například definoval každých 200 ms bez HFO jako jednu událost TN. Nicméně počet TN je pak velmi závislý na délce signálu a její výpovědní hodnota je sporná. Z tohoto důvodu je výhodnější používat jako penalizaci např. FP/minutu [3]. Citlivost detekčního algoritmu v procentech vyjadřuje tzv. sensitivita

$$SEN = \frac{TP}{TP + FN} \cdot 100\%. \quad (1)$$

Pro průměrné hodnocení více signálů s různou délkou a incidencí HFO je potřeba zvolit vhodnou průměrovací metriku. Casson a kol. doporučuje používat časově-vážené průměrování [4]. Výpočet nicméně nejde aplikovat na souboru dat, kde se v signálu nevyskytuje žádná událost. Proto je praktičtější používat *totální sensitivity*, kde M značí počet záznamů

$$tSEN = \frac{1}{\sum_{i=1}^M (TP_i + FN_i)} \sum_{i=1}^M TP_i. \quad (2)$$

Výkonnost detektoru lze optimalizovat pomocí tzv. ROC (Receiver Operating Characteristic) křivky (Obrázek 3). ROC ukazuje závislost výkonnosti detektoru (sensitivita vs. FP/minutu) na jeho parametrech. Optimální pracovní bod se volí v místech, kde ROC je nejbližší k ideálnímu stavu ($\min(r)$), tj. 100% sensitivita při nulové penalizaci.



Obrázek 3: ROC křivka: Závislost výkonnosti na penalizační funkci.

2.1 Detekční algoritmus

Zelmann a kol. shrnují postupy při implementaci různých algoritmů [5]. Společným rysem všech detektorů je definice rozhodovacího pravidla pro odlišení základní aktivity a HFO. Až na výjimky slouží jako rozhodovací mez násobek směrodatné odchylky (STD) signálu. Nicméně STD validně popisuje množinu hodnot, která má normální distribuci. Signál EEG tuto podmínku

nesplňuje, tedy STD z principu nemůže dobře reprezentovat charakter pozadí. Blanco a kol. použili samoshlukové analýzy Exception-Maximization algoritmu pro třídění podtypů HFO [6]. Tímto způsobem lze eliminovat falešné detekce, nicméně problém primární detekce není vyřešen. Proto jsme navrhli způsob, který validně a adaptivně popisuje základní aktivitu statistickým modelem a detekce HFO lze snadněji určit bez komplikované následné analýzy.

V prvním kroku je signál filtrován bez posunu fáze horní propustí nad 100 Hz Butterworth filtrem 5. řádu. Frekvence 80 Hz začátku pásma HFO uvedená v [7] byla korigována dle optimalizace, viz 3. Frekvenční profil HFO je patrný na spektrogramu v Obrázku 1c). Následně je spočtena obálka signálu absolutní Hilbertovou transformací. Drobné fluktuace v obálce jsou vyhlazeny filtrem klouzavých průměrů délky masky odpovídající 10 ms. Obálka signálu je segmentována pětisekundovým oknem s 75% překryvem. Pro každý segment je napočítán statistický model distribuce hodnot, v kterém je definována statisticky odlehlá hodnota definující HFO aktivitu. Hodnoty jednotlivých segmentů jsou kubicky interpolovány na prahovou křivku, která svou délkou odpovídá délce signálů. V místech, kde obálka překračuje prahovou křivku, jsou detekovány HFO události.

2.2 Výpočet a vlastnosti modelu

Absolutní Hilbertova obálka filtrovaného signálu nabývá pouze kladných hodnot. Z tohoto důvodu není distribuce hodnot symetrická. Proto je nezbytné hledat model vychýlené distribuce. Bylo testováno množství vychýlených distribucí tak, aby co nejlépe charakterizovaly prvky obálky segmentů obsahujících jak pouze základní aktivitu, tak i HFO. Nejlepším z testovaných modelů se ukázaly být *generalizovaná extrémní hodnotová* a *alfa-stabilní* distribuce. Nicméně se jedná o tři a čtyř parametrické modely, jejichž výpočetní náročnost je velká. Proto byl zvolen dvojparametrový model *logaritnicko-normální* distribuce, který vykazoval jen zanedbatelně menší chybu. Distribuce nespĺňovaly Kolmogorov-Smirnov test o shodě s modelem, nicméně pro účely detekce je model dostatečný a v některých ohledech i výhodný.

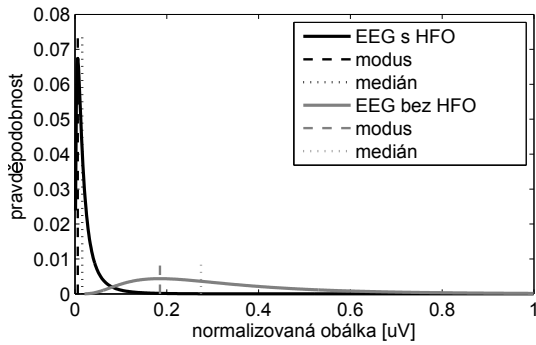
Parametry distribuce segmentů byly odhadnuty pomocí maximální věrohodnosti (MLE) [8]. Z odhadnutých parametrů byly zjištěny hodnoty modu a mediánu, jejichž násobek k slouží k definici prahové křivky ($k(\text{modus} + \text{medián})$). Velikost násobku je zjištěn optimalizací dle referenčních dat v kapitole 3.

Výhodou zvolené metody je adaptace na změnu základní EEG aktivity. Pokud v EEG nebudou přítomny HFO, distribuce nebude příliš vychýlená a bude mít tvar připomínající gausián (Obrázek 4). Hodnota modu a mediánu bude velká a tedy i odvozená prahová hodnota. To zabraňuje falešné detekci i v případě, že signál je zarušen například svalovými potenciály. Naopak v případě výskytu HFO dojde k vychýlení distribuce, což umožní detekci.

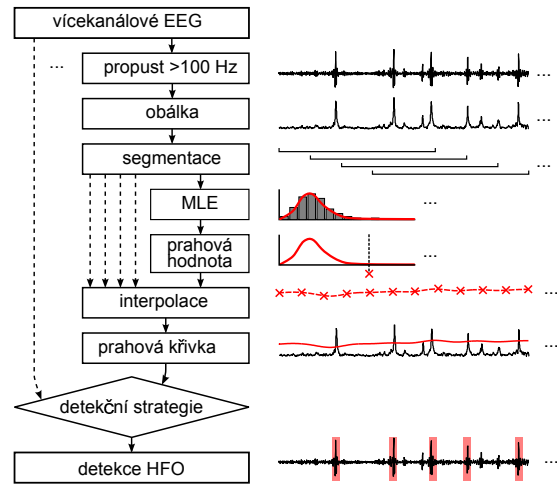
3 Výsledky

Detektor byl optimalizován pro různé parametry detekce tak, aby dosáhl kompromisu mezi citivostí a počtem falešných detekcí. Byly testovány parametry: frekvenční pásmo, multiplikatívni konstanta modu a mediánu, velikost okna segmentace. Optimální pracovní bod je určen nastavením frekvenčního pásma nad 100 Hz, segmentací 5 sekundovým oknem a multiplikatívni konstantou $k = 6,24$. Zde dosahuje detektor 89,9% totální senzitivity při 2,1 FP/minutu. Bez zvolené metriky bylo detekováno průměrně $86,3 \pm 9,2$ % vysokofrekvenční událostí s průměrnou incidencí $0,88 \pm 1,23$ falešných detekcí za minutu. Příklad ROC křivek je uveden na Obrázku 6. V záznamech bylo neurologem označeno celkem 137 HFO událostí.

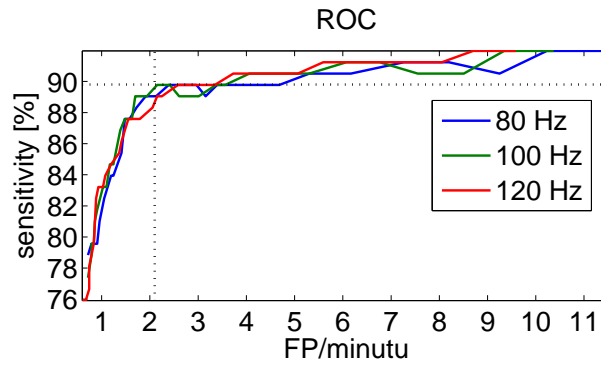
Adaptivní prahování je užitečné zejména během záchvatu nebo v přítomnosti artefaktů. Pokud je aktivita delší než HFO nebo srovnatelná s velikostí segmentačního okna, je považováno



Obrázek 4: Logaritmicke-normální distribuce na signálech s/bez výskytu HFO

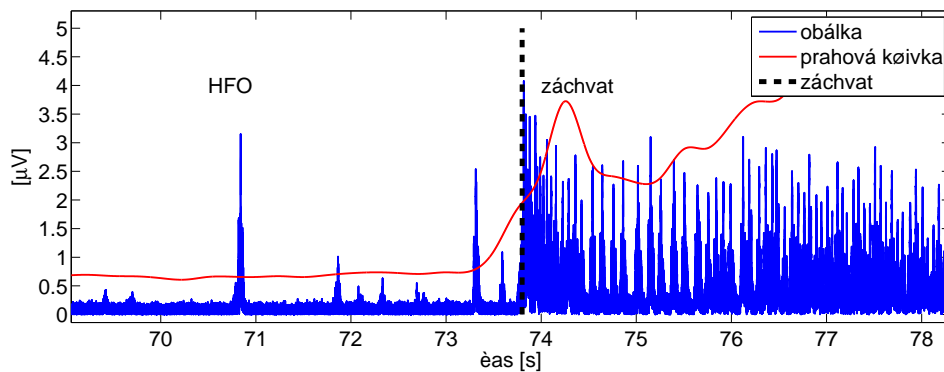


Obrázek 5: Blokové schéma algoritmu



Obrázek 6: Příklad optimalizace dle ROC. Tečkovaná čára vyznačuje zjištěný pracovní bod.

vána za součást základní aktivity. Omezí se tak počet falešných detekcí vznikajících při použití jednoduchých prahovacích pravidel. Prahová úroveň adaptivně stoupne, čímž jsou detekovány jen úseky signálů, nejvíce odchýlené od modelu, viz Obrázek 7.



Obrázek 7: Změna prahu při výskytu epileptického záchvatu

4 Diskuze

Optimální nastavení detektoru přináší kompromis mezi počtem přehlédnutých událostí a falešných detekcí. Zvýšení citlivosti by vedlo k nežádoucí registraci spektrálně se překrývajících

grafoelementů, kterými mohou být například epileptiformní hroty [9]. V tomto ohledu je vytvořený algoritmus nedostačující.

V použitých testovacích datech nelze jasně rozhodnout, zda-li falešné detekce byly způsobeny přítomností jiných grafoelementů, nebo se jednalo o možné přehlédnutí neurologem. Uvádí se, že 63 % HFO (ripples) se současně vyskytuje s epileptiformními hroty [10]. Proto je nezbytné doplnit vyvíjený detektor o klasifikátor, který dle spektrálního profilu detekovaných úseků rozhodne, zda-li se opravdu jedná o HFO nebo jiný grafoelement. Jedním z možných způsobů je využití samoshlukových analýz (Expectation-Maximization algoritmus, k-means, SOM - samoorganizujících se neuronových sítí apod.) obdobně, jako ve své práci použil [6]. Zde ale nastává problém s určením počtu klasifikačních tříd, kde pouhé kritériální podmínky nemusejí přesně ukazovat na skutečný počet variant grafoelementů.

Navrhovaná metoda odhadu separace pozadí dle statistického modelu sama osobě nedokáže bezchybně detekovat HFO, nicméně její adaptivní schopnosti jsou užitečné na datech, které obsahují artefakty nebo mění svůj charakter v čase. Své využití tedy detektor najde u elektrokor-tikografických záznamů (ECoG) snímaných velkoplošnými elektrodami, kde jsou změny základní aktivity výrazné a definice rozhodovacího prahu pomocí STD již nestačí.

V tomto projektu jsme vytvořili robustní detektor vysokofrekvenčních událostí, který je založen na statistickém rozdílu základní mozkové aktivity a úseků obsahujících i HFO. Popis základní aktivity statistickým modelem umožňuje adaptivní rozhodovací strategii, která není závislá na zesílení kanálů a je odolnější vůči přítomnosti nežádoucích artefaktů. Mnohé konkurenční detektory odvozuji rozhodovací strategii na základě amplitudových či výkonových charakteristik signálů. Tyto parametry jsou často rozdílné napříč měřeními subjekty, jednotlivými kanály či implantovanými mozkovými strukturami. Mnozí autoři používají semi-automatizovaný přístup, kdy detekce je posléze vizuálně korigována. Úseky signálů se záchvatem či rušením způsobující falešné detekce jsou případně manuálně odstraněny [7]. Z popsanych důvodů jsme vytvořili detektor, který je na energetických parametrech nezávislý a v mnohých ohledech se dá očekávat větší univerzálnost oproti konkurenčním řešením.

Poděkování

Práce výzkumného týmu Intracranial Signal Analysis Research Group (ISARG) 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.

Reference

- [1] P. Jiruska, G. Finnerty, A. Powell, N. Lofti, R. Cmejla, and J. Jefferys, "Epileptic high-frequency network activity in a model of non-lesional temporal lobe epilepsy.," *Brain: A Journal of Neurology*, vol. 133, no. 5, pp. 1380–90, 2010-05-01 00:00:00.0.
- [2] M. Zijlmans, P. Jiruska, R. Zelmann, F. S. Leijten, J. G. Jefferys, and J. Gotman, "High-frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy," *Annals of Neurology*, vol. 71, no. 2, pp. 169–178, 2012.
- [3] S. B. Wilson and R. Emerson, "Spike detection: a review and comparison of algorithms," *Clinical Neurophysiology*, vol. 113, no. 12, pp. 1873 – 1881, 2002.
- [4] A. J. Casson, E. Luna, and E. Rodriguez-Villegas, "Performance metrics for the accurate characterisation of interictal spike detection algorithms," *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 177, no. 2, pp. 479 – 487, 2009.

- [5] R. Zelmann, F. Mari, J. Jacobs, M. Zijlmans, F. Dubeau, and J. Gotman, “A comparison between detectors of high frequency oscillations,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 123, no. 1, pp. 106 – 116, 2012.
- [6] J. A. Blanco, M. Stead, A. Krieger, W. Stacey, D. Maus, E. Marsh, J. Viventi, K. H. Lee, R. Marsh, B. Litt, and G. A. Worrell, “Data mining neocortical high-frequency oscillations in epilepsy and controls,” *Brain*, vol. 134, no. 10, pp. 2948–2959, 2011.
- [7] R. J. Staba, C. L. Wilson, A. Bragin, I. Fried, and J. Engel, “Quantitative analysis of high-frequency oscillations (80-500 hz) recorded in human epileptic hippocampus and entorhinal cortex.,” *Journal of neurophysiology*, vol. 88, pp. 1743–52, 2002 Oct 2002.
- [8] I. J. Myung, “Tutorial on maximum likelihood estimation,” *Journal of Mathematical Psychology*, vol. 47, no. 1, pp. 90 – 100, 2003.
- [9] C. Bénar, L. Chauviere, F. Bartolomei, and F. Wendling, “Pitfalls of high-pass filtering for detecting epileptic oscillations: A technical note on ”false” ripples,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 121, no. 3, pp. 301 – 310, 2010.
- [10] L. Andrade-Valenca, F. D. F. Mari, R. Zelmann, and J. Gotman, “Interictal scalp fast oscillations as a marker of the seizure onset zone,” *Neurology*, vol. 77, no. 6, pp. 524 – 531, 2011.

Radek Janča
jancarad@fel.cvut.cz

Přemysl Jiruška
jiruskapremysl@gmail.com

Roman Čmejla
cmejla@fel.cvut.cz

Petr Marusič
Petr.Marusic@fnmotol.cz