



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

Fakulta elektrotechnická

Katedra kybernetiky

**Parametrizace a segmentace epileptiformních výbojů v záznamech
intrakraniálního elektroencefalografu**

**Parameterization and Segmentation of Epileptic Discharges
in Intracranial Electroencephalography Records**

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínské inženýrství a informatika

Studijní obor: Biomedicínské inženýrství

Vedoucí práce: Ing. Radek Janča

Bc. Pavel Vlk

Praha 2014

Poděkování

Rád bych poděkoval zejména vedoucímu mé diplomové práce, Ing. Radku Jančovi za rady, pomoc a vedení a mému odbornému konzultantovi doc. MUDr. Přemyslu Jiruškovi, Ph.D., za neocenitelné přispění svými znalostmi z oboru.

Dále bych rád poděkoval lékařům Neurologické kliniky a Kliniky dětské neurologie Univerzity Karlovy – 2. lékařské fakulty za poskytnutí klinických dat a ostatním členům výzkumné skupiny ISARG za motivaci k práci.

Nakonec, ale o nic méně, bych rád poděkoval své rodině za pevné nervy a stálou podporu, která nejde slovy ocenit.

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem předloženou práci vypracoval samostatně a že jsem uvedl veškeré použité informační zdroje v souladu s Metodickým pokynem o dodržování etických principů při přípravě vysokoškolských závěrečných prací.

V Praze dne 2. 1. 2014

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'F. V. E.', located at the bottom right of the page.

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

Student: Bc. Pavel Vlk
Studijní program: Biomedicínské inženýrství a informatika (magisterský)
Obor: Biomedicínské inženýrství
Název tématu: Parametrizace a segmentace epileptiformních výbojů v záznamech intrakraniálního elektroencefalografu

Pokyny pro vypracování:

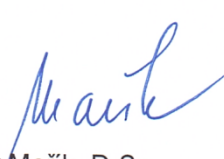
1. Prostudujte literaturu zabývající se problematikou výskytu epileptiformních hrotů v intrakraniálním EEG.
2. Zvolte a implementujte metody pro parametrizaci jednotlivých výbojů.
3. Využijte samoshlukových analýz k zařazení tvarově podobných výbojů do skupin.
4. Vyberte nejvhodnější parametry a výsledky demonstруйте na několika signálech pacientů.

Seznam odborné literatury:


- [1] Wilson, S. B.; Turner, C. A.; Emerson, R. G. & Scheuer, M. L.: Spike detection II: automatic, perception-based detection and clustering. *Clinical Neurophysiology*, 1999, 110, 404 - 411.
- [2] Pan, Y.; Ge, S. S.; Tang, F. R. & Al Mamun, A.: Detection of epileptic spike-wave discharges using SVM. *Proceedings of the 2007 IEEE International Conference on Control Applications, Suntec City, Singapore*: 467 – 472.
- [3] Ent, D. V.; Manshanden, I.; Ossenblok, P.; Velis, D.; de Munck, J.; Verbunt, J. & da Silva, F. L. Spike cluster analysis in neocortical localization related epilepsy yields clinically significant equivalent source localization results in magnetoencephalogram (MEG). *Clinical Neurophysiology*, 2003, 114, 1948 - 1962.

Vedoucí diplomové práce: Ing. Radek Janča

Platnost zadání: do konce letního semestru 2013/2014


prof. Ing. Vladimír Mařík, DrSc.
vedoucí katedry




prof. Ing. Pavel Ripka, CSc.
děkan

V Praze dne 10. 1. 2013

Abstrakt

U vybraných pacientů trpících farmakorezistentní epilepsií může pomoci chirurgická léčba. Hlavním účelem předoperačního vyšetření je identifikace a vymezení epileptogenních oblastí mozku, které by se měly odstranit, aby došlo k úplnému vymizení záchvatů. Tyto oblasti jsou určeny na základě lokalizace zóny počátku záchvatu a prostorové lokalizace specifických epileptických grafoelementů. Interiktální epileptiformní výboje (IED) jsou jedním z nich, ale jejich specifická pro označení epileptogenní tkáně je snížena faktem, že jsou pozorovány také mimo epileptogenní oblasti. Pro zlepšení lokalizačního přínosu IED je zapotřebí identifikace specifických vlastností výbojů generovaných v rámci epileptogenní oblasti. Hlavním cílem této práce bylo vyvinutí samoshlukovacího algoritmu pro separaci odlišných IED populací na základě jejich morfologie. Vyvinutý algoritmus extrahuje devět základních morfologických parametrů každého výboje. Ty jsou extrahovány ze záznamu intrakraniálního EEG filtrovaného pásmovou propustí (2 - 60 Hz). Analýza hlavních komponent je aplikována na určené parametry za účelem snížení jejich dimenze. Separace výbojů do jednotlivých shluků je následně provedena metodou GMD (Gaussian Mixture Distribution).

Vyvinutý algoritmus byl testován na modelu umělých intrakraniálních EEG záznamů a na datech pořízených na pacientech, kteří během předoperačního vyšetření prodělali intrakraniální monitoraci. Výsledky demonstrují schopnost algoritmu separovat jednotlivé IED do odlišných shluků. Klinický význam morfologického shlukování musí být určen v budoucnu.

Klíčová slova:

Epilepsie, elektroencefalografie, interiktální epileptiformní výboje, parametrizace, shlukování, PCA, GMD, intrakraniální záznam, předoperační vyšetření, epileptochirurgie.

Abstract

Selected patients with refractory epilepsy can benefit from surgical treatment. The main purpose of presurgical examination is to identify and delineate epileptogenic areas of the brain which should be removed. Those areas are determined according to the spatial distribution of seizure onsets and electrographic phenomena generated in epileptic brain. Interictal epileptiform discharges (IEDs) are one of them, but their specificity to mark epileptogenic tissue is decreased by the fact, that they are also observed outside the epileptogenic areas. To improve the localizing yield of IEDs, identification of specific features of the discharges generated only within the epileptogenic region is required. The main aim of this project was to develop self-clustering algorithm which will discriminate distinct populations of IEDs according to the morphology of their waveforms. Developed algorithm extracts nine basic morphological features of each discharge detected in band-pass filtered (2 - 60 Hz) intracranial recordings. Principal component analysis is applied on extracted features to reduce their dimension and Gaussian Mixture Distribution method is utilized to assign each discharge to appropriate cluster.

Developed algorithm was tested in the model of intracranial EEG signal and in data recorded in patients who underwent intracranial monitoring. Results demonstrate the ability of the algorithm to separate IEDs into distinguishable clusters. Clinical significance of the morphological clustering needs to be determined in future.

Key words:

Epilepsy, electroencephalography, interictal epileptiform discharges, parameterization, clustering, PCA, Gaussian Mixture Distribution, intracranial recordings, presurgical evaluation, epilepsy surgery.

Obsah

1	Úvod.....	10
1.1	Epilepsie	10
1.1.1	Interiktální epileptiformní výboje (IED)	12
1.2	EEG Elektrody	14
1.2.1	Neinvazivní a semiinvazivní	15
1.2.2	Invazivní	15
2	Metody	17
2.1	Zdroj dat	18
2.2	Detekce IED	19
2.3	Předzpracování signálu	20
2.3.1	Horní propust.....	20
2.3.2	Biquad Notch	21
2.3.3	Dolní propust	21
2.4	Parametrizace	21
2.4.1	Polarita.....	22
2.4.2	Průměrná hodnota.....	23
2.4.3	Délka křivky.....	23
2.4.4	Akumulovaná energie	23
2.4.5	Teager's energy.....	24
2.4.6	Entropie čtverce normalizované Teager's Energy	24
2.4.7	První spektrální moment	25
2.4.8	Druhý spektrální moment.....	25
2.4.9	Poměr globální/průměr-lokálních vrcholů	25
2.5	Shlukování	26
2.5.1	PCA.....	27
2.5.2	GMD	30
2.5.3	Optimální počet shluků.....	31
2.6	Algoritmus jako celek	33
2.7	Testování algoritmu	33
2.7.1	Umělý iEEG záznam.....	33
3	Výsledky.....	35
3.1	Vizualizace	35
3.2	Umělá data	36

3.3	Reálná data.....	41
3.3.1	Pacient P25: referenční vs. bipolární zapojení	41
3.3.2	Pacient P26: uspokojivá klinická korelace	43
4	Diskuze.....	46
4.1	Další možné využití a vylepšení do budoucna.....	48
5	Závěr	50
6	Reference.....	51
7	Přílohy.....	54

1 Úvod

Cílem této práce je vytvoření samoshlukovacího algoritmu, který je aplikován na konkrétní typ grafoelementů (epileptiformních výbojů) vyskytujících se v záznamech intrakraniálního elektroencefalografu (iEEG) u pacientů postižených epilepsií. Je řešena teze, zda výsledné shluky, separované na základě morfologických odlišností, mají vypovídající charakter ve spojitosti s lokalizací zdroje epileptického záchvatu.

1.1 Epilepsie

Epilepsie je onemocnění mozku, které se typicky projevuje spontánními a opakovanými záchvaty. Její příčiny mohou být různé a epilepsie dělíme na základní dva typy (fokální a generalizované). U fokální epilepsie svědčí počáteční klinické a/nebo elektrografické změny pro začátek záchvatu v ohraničené oblasti mozku jedné mozkové hemisféry. U generalizované není určení počátku možné, jelikož záchvaty začínají náhle a difúzně v rozsáhlých oblastech obou mozkových hemisfér. Další možné dělení je na symptomatické a idiopatické. U symptomatických známe přesnou příčinu jejího vzniku, kdežto u idiopatických příčina známa není. Za vznik epilepsie může celá řada faktorů. Jedná se o úrazy, nádory, vývojové vady, infekce, atd.

V rozvinutých zemích je epilepsií postiženo kolem 0,5 - 1 % populace [22]. Dle posledních průzkumů dokonce u každého 26. člověka ve Spojených Státech Amerických dojde během života k výskytu epileptického záchvatu [21]. I přes optimálně zvolenou léčbu dochází pouze u 40 % pacientů k plnému potlačení záchvatů [24].

V závislosti na typu epilepsie je kolem 30 % pacientů farmakorezistentní (nereagují na léčbu medikamenty) [24]. U přibližně 10 % těchto pacientů lze uvažovat o chirurgické léčbě. U vybraných pacientů splňujících podmínku dobře určitelné epileptogenní zóny následně dochází k její resekci. Epileptogenní zóna je oblast mozku, kterou je nutné resekovat nebo diskonektovat (odpojit), aby došlo k vymizení záchvatů. Problém spočívá v určení její přesné polohy, jelikož se jedná o teoretický koncept. Pro její přesné definování a lokalizaci neexistuje v současnosti spolehlivý

ukazatel. Rozsah epileptogenní zóny je proto určován nepřímo na základě prostorového uspořádání dalších zón.

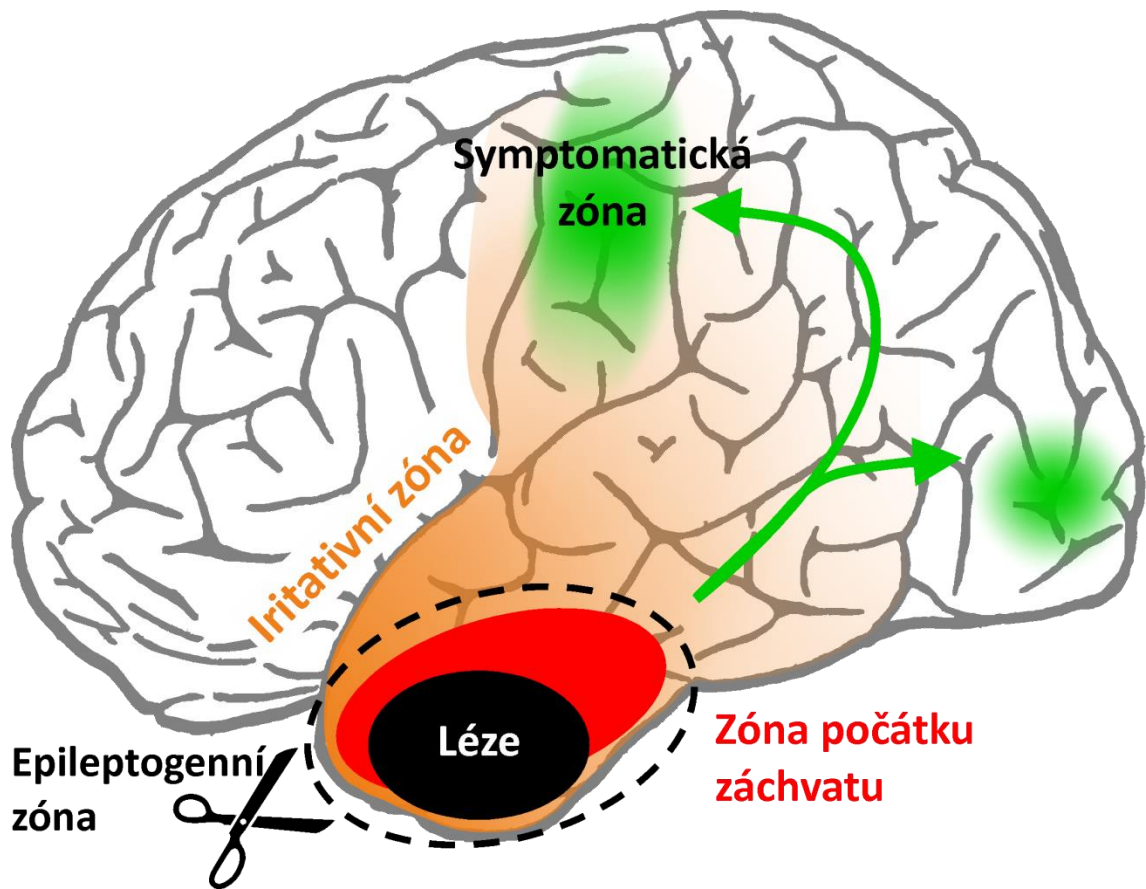
Na Obr. 1 můžeme vidět znázornění čtyř základních oblastí, na jejichž základě se určují hranice epileptogenní zóny a oblasti resekcce. Jedná se o iritativní zónu, zónu počátku záchvatu, symptomatickou zónu a také o epileptogenní lézi.

Epilepsie může být způsobena přítomností léze, jedná se například o nádory, cévní malformace, atd. Tuto lézi označujeme jako epileptogenní a ačkoliv se jedná o prvotní příčinu dané epilepsie, její odstranění nemusí být pro úspěšnou léčbu dostatečné. Epileptogenní léze může ve svém okolí vytvořit změny, které nejsme schopni detekovat, a přesto vyvolávají epileptickou aktivitu [25]. Samotná epileptická aktivita navíc způsobuje epileptoformní změny v mozkové tkáni, do níž se propaguje. Oblast v okolí léze je tedy po čase schopna samostatně generovat epileptickou aktivitu a ta tudíž může přetrvat i po odstranění prvotní příčiny. Může také dojít až ke vzniku sekundárních epileptogenních zón, které jsou na primární zóně nezávislé [26].

Pro popis dalších zón je třeba rozlišit iktální a interiktální období. Iktálním obdobím rozumíme časový úsek, během kterého probíhá samotný epileptický záchvat. Interiktální období značí dobu mezi těmito záchvaty. Jedná-li se o fokální epilepsii, jsme schopni odlišit zónu počátku záchvatů. Jedná se o oblast mozku, ve které se nejčastěji na základě encefalografu (EEG) a jiných metod (PET, SPECT, atd.) jako první rozvine záchvat. Tato oblast však nemusí být totožná s oblastí, ve které se jako první záchvat projeví klinickými příznaky. Pokud samotný záchvat vychází z funkčně němé oblasti mozku, tak se navenek projeví až ve chvíli, kdy dorazí například do motorického kortexu. Oblast zodpovědnou za klinické příznaky záchvatu označujeme jako symptomatickou zónu.

Poslední ze zmíněných oblastí se nazývá iritativní zóna. Jedná se o oblast mozku, která je schopna v interiktálním období generovat tzv. interiktální epileptiformní výboje (IED). Tyto grafoelementy jsme schopni detekovat ze skalpového EEG (snímáno elektrodami na povrchu skalpu), intrakraniálního EEG (iEEG) a magnetoencefalografu (MEG) [25]. Hlubší pochopení vztahu mezi prostorovým

výskytem epileptických grafoelementů a lokalizací epileptogenní oblasti mozku je v současné době otázkou probíhajícího výzkumu.



Obr. 1: Schéma vzájemné polohy zón odlišitelných v epileptickém mozku spolu se znázorněním léze, která se může vyskytnout v případě symptomatické epilepsie. Symbol nůžek u epileptogenní zóny značí nutnost odstranění této oblasti pro úplné vymizení záchvatů.

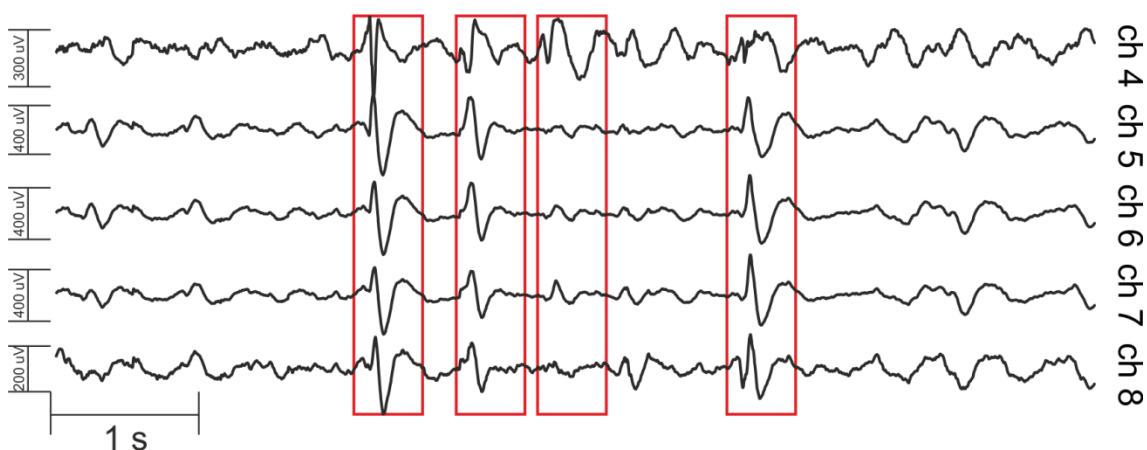
1.1.1 Interiktální epileptiformní výboje (IED)

V interiktálním období se epileptická aktivita projevuje v určitých oblastech mozku na záznamech EEG ve formě interiktálních epileptiformních výbojů (IED), jejichž příklad lze vidět na Obr. 2 a Obr. 3. IED jsou charakteristické svou vysokou amplitudou oproti aktivitě pozadí a velmi krátkou dobou trvání. Rozlišujeme jejich dva základní typy, jedná se o *hrot* a *ostrou vlnu*. *Hrot* je charakterizován trváním 20 – 70 ms a *ostrá vlna* trváním 70 – 200 ms. Oba typy mohou být následovány 3 – 5 Hz vlnou [27].

Princip vzniku IED spočívá v generování nadměrných a hypersynchronních výbojů hyperexcitabilními neurony v epileptické zóně. V extracelulárním záznamu (tedy EEG, iEEG, atd.) se tato hypersynchronní aktivita populace neuronů projeví ve formě

IED. Vzhled jednotlivých výbojů je odrazem dynamických změn v excitaci epileptických neuronů a v synchronizaci jejich aktivit [28].

Na intracelulárním záznamu jednotlivých neuronů, participujících na tvorbě IED, je pozorován PDS (paroxysmální depolarizační posun). Jedná se o abnormální aktivitu. PDS je tvořen náhlou, značnou (20 – 40 mV) a dlouhotrvající (50 – 200 ms) depolarizací, na kterou nasedá salva akčních potenciálů. Po vlně depolarizace zpravidla následuje vlna hyperpolarizace. Vlastnosti PDS, včetně následné hyperpolarizace, jsou určeny membránovými vlastnostmi daného neuronu spolu se synaptickými vstupy z excitačních a inhibičních neuronů [28].



Obr. 2: Znárodné IED v iEEG záznamu při referenčním zapojení.

Šíření IED do okolních oblastí probíhá na základě chemického synaptického přenosu, ale mohou se také uplatňovat i jiné mechanismy mezibuněčné komunikace (efaptické interakce a přenos přes těsná buněčná spojení). Šíření do rozsáhlejších oblastí mozku brání inhibiční mechanismy, nicméně není zcela potlačeno. Iritativní zóna proto nabývá větší rozlohy než epileptogenní zóna a jejich vzájemná poloha není pevně daná. Interiktální výbojová aktivita však převažuje v oblasti epileptogenní zóny a jejím blízkém okolí.

V současné době je stále hledán prostředek, díky němuž by se dala s co nejvyšší přesností určit epileptogenní zóna na základě IED aktivity. V této práci je rozvíjena teze, zda uspořádání interiktálních výbojů separovaných na základě morfologických odlišností, umožní odlišit IED generované v epileptogenní zóně od IED generovaných mimo tuto zónu. Tato hypotéza je vlastní pro tuto práci a její ověření není hlavním

cílem. Hlavním cílem je vytvoření algoritmu, který je sám schopen separovat IED do shluků na základě jejich morfologie.

V rámci realizace však vyvstává problém spjatý se samotnou podstatou zpracovávaných iEEG záznamů. Ty mohou být buď v referenčním (viz Obr. 2) nebo bipolárním (viz Obr. 3) zapojení. U referenčního zapojení může dojít ke zkreslení jednotlivých výbojů aktivitou pozadí, kdežto u bipolárního k deformaci tvaru v důsledku principu zapojení. Je proto zapotřebí navrhnout metodu, jež bude tuto situaci zohledňovat.



Obr. 3: Znárodné IED v iEEG záznamu při přepočteném bipolárním zapojení.

1.2 EEG Elektrody

Elektroencefalografie (EEG) je základní metoda pro snímání mozkové aktivity. Během měření dochází k záznamu sumace elektrických aktivit neuronů v oblasti měřících elektrod. Nejběžněji používaným typem je skalpové EEG, u kterého jsou, jak název napovídá, elektrody umístěny na povrchu skalpu. Vyznačuje se však několika nepříznivými vlastnostmi způsobenými přítomností lebky mezi neurony a měřícími elektrodami. Ta způsobuje utlumení elektrického signálu, ovlivňuje signál ve frekvenční rovině a způsobuje disperzi elektrického potenciálu do většího okolí. Z těchto důvodů není tento způsob snímání EEG vhodný pro lokalizaci epileptické aktivity v mozku.

Pro vyšší prostorové rozlišení je zapotřebí snímat EEG záznam přímo z těsné blízkosti samotných neuronů. Tento typ záznamu se nazývá intrakraniální EEG (iEEG) a jeho vlastnosti jsou závislé na použitých elektrodách. Dostupných elektrod lze najít

značné množství, ale ve svých kategoriích se výrazně neliší. EEG elektrody můžeme dělit na základě závažnosti procesu jejich umístění. Odlišujeme tři typy: *neinvazivní*, *semiinvazivní* a *invazivní* proces jejich umístění.

1.2.1 Neinvazivní a semiinvazivní

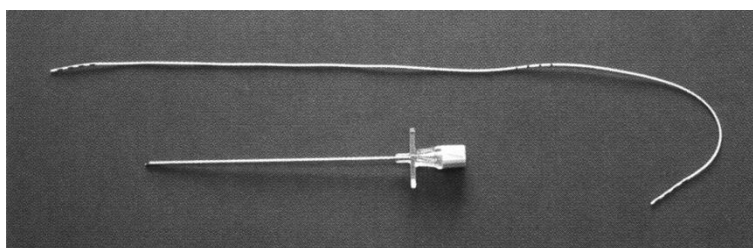
Elektrody pro neinvazivní účely jsou zejména ty, které se používají u klasického skalpového EEG. Musí být nepolarizovatelné, čemuž vyhovují vzácné kovy a některé slitiny (zlato, stříbro, argenchlorid, zinek, atd.). Pro snížení přechodového odporu se navíc používají elektrodové gely nebo přesycený fyziologický roztok.

Mezi elektrody pro semiinvazivní zákroky patří sfenoidální elektrody. Jsou používány pro zpřesnění lokalizace, či určení typu záchvatu. Redukují možnost komplikací a používají se v kombinaci se skalpovým EEG. Jsou umístěny oboustranně do blízkosti temporálního laloku, avšak neprochází mozkovou plénou. Jejich aplikace je prováděna pomocí jehlového zavaděče mezerou mezi zygomatickým obloukem a zářezem mandibuly do hloubky cca 4,5 cm mediálně (směrem do středu) [29].

1.2.2 Invazivní

Hlavním důvodem pro invazivní zavádění elektrod do mozku je lokalizace epileptogenní zóny. Jedná se o součást předoperačního vyšetření u pacientů určených pro chirurgickou léčbu. Jsou k dispozici tři základní druhy elektrod. Jde o *foramen ovale* elektrody, *intracerebrální* (hloubkové) elektrody a *subdurální* elektrody [29].

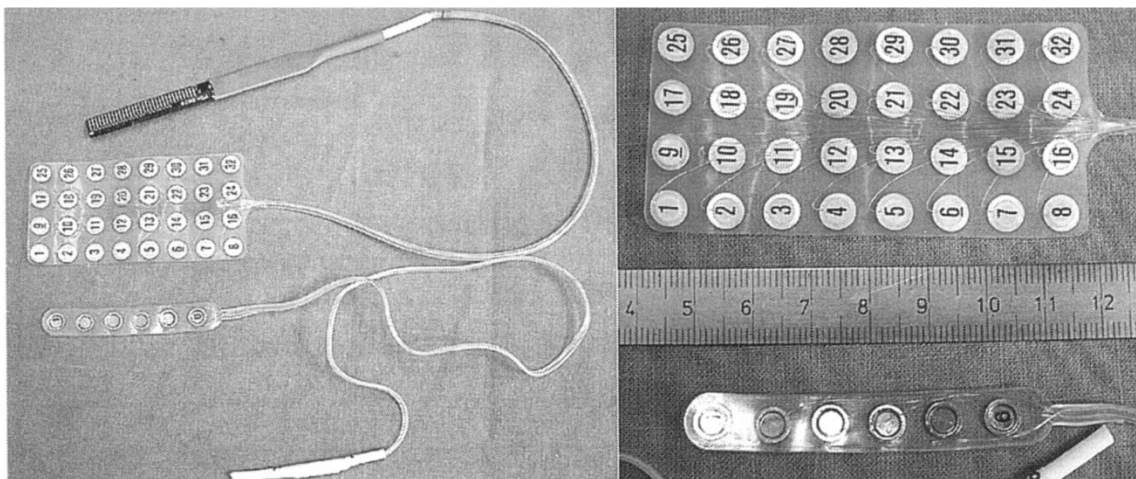
Elektrody foramen ovale (Obr. 4) se používají při určitých případech epilepsie temporálního laloku. Tyto vícekontaktové (4 - 6) elektrody se zavádějí punkční jehlou přes foramen ovale (otvor v dolní části kosti klínové) do těsné blízkosti parahipokampálního gyru.



Obr. 4: Foramen ovale elektroda se zaváděcí punkční jehlou [29].

Intracerebrální elektrody se používají k záznamu aktivity hlubších částí mozkové kůry. Mají tvar podobný elektrodám foramen ovale a navzájem se liší zejména průměrem a počtem snímacích kontaktů (5 - 18). Často jsou vyráběny z MRI kompatibilních látek, jako je platina a jsou zaváděny za použití stereotaktické navigace.

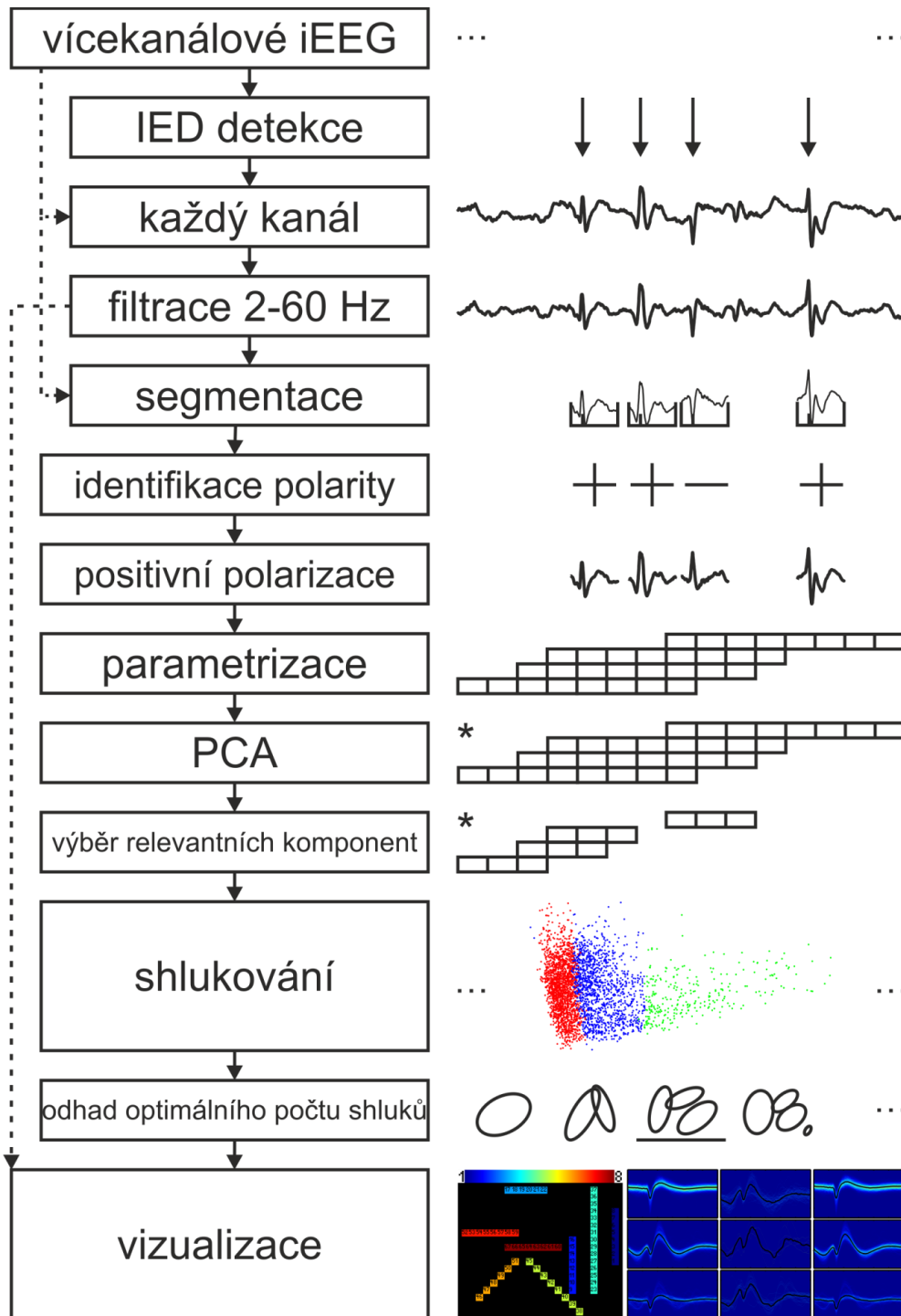
Subdurální elektrody se umísťují do subdurální oblasti, neboli pod tvrdou plenu mozkovou. Existují také typy, které mají oboustranně umístěné snímací kontakty a jsou implantovány do oblasti mezi hemisférami. Rozlišujeme proužkové (stripy) a mřížkové (gridy) elektrody (Obr. 5). Stripy mají zejména 4 – 8 kontaktů a lze je zavádět za pomoci většího návrtu lebky. Gridy mají oproti tomu 8 – 64 kontaktů a pro zavedení je zapotřebí provést kraniotomii (otevření lebky). Elektrody se liší pouze materiálem a vzdáleností mezi kontakty. Stejně jako v případě intracerebrálních elektrod je možné použít subdurální elektrody vyráběné z MRI kompatibilních látek.



Obr. 5: Subdurální elektrody – strip 6 kontaktů a grid 32 kontaktů [29].

2 Metody

Algoritmus navrhnutý v této práci sestává ze čtyř základních kroků. Jedná se o předzpracování signálu, extrakce parametrů s jejich následnou redukcí, shlukování a odhad optimálního počtu shluků. Podrobné schéma algoritmu s vizuálním znázorněním kroků nalezneme na Obr. 6.

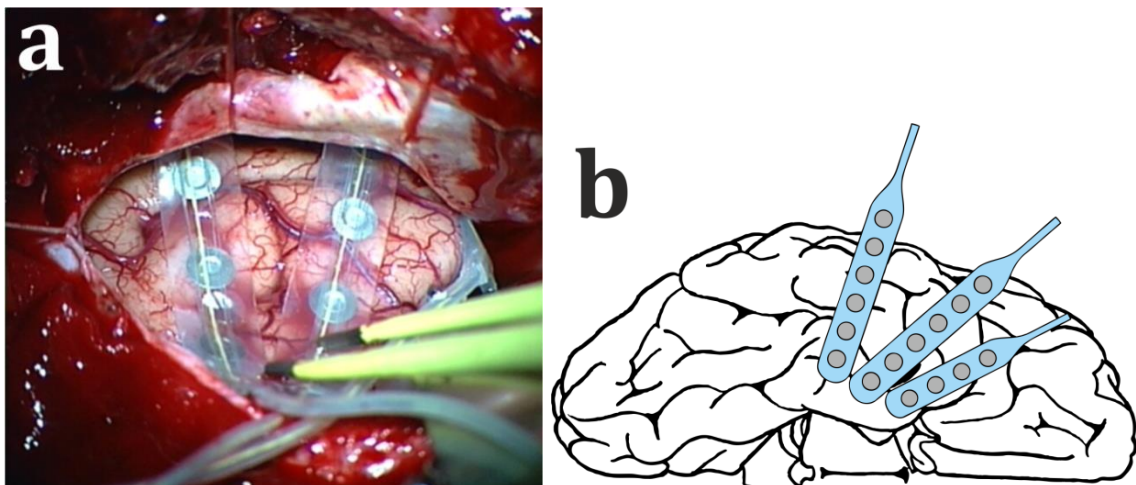


Obr. 6: Procesní diagram navrhnutého algoritmu.

2.1 Zdroj dat

Intrakraniální EEG (iEEG) data byla získána z databáze desítek pacientů trpících epilepsií rezistentní na medikamentózní léčbu. Tato databáze náleží Centru pro epilepsii Fakultní nemocnice v Motole a bylo z ní vybráno šest pacientů. Nahrávání proběhlo jako část dlouhodobého invazivního preoperačního vyšetření za účelem lokalizace epileptogenních oblastí mozku a vymezení hranic resekce. Výzkumné postupy a sběr dat byl odsouhlasen etickou komisí dané instituce a byl získán informovaný souhlas daného pacienta nebo rodiče/zákonného zástupce. Signály ze subdurálních a/nebo hloubkových makroelektrod (viz kapitola 1.2) byly zesíleny (Schwarzer GmbH, Heilbronn, Germany) a dále vzorkovány 1 kHz za použití antialiasing filtru na 330 Hz (Stellate Inc., Montreal, Canada). Záznam signálů probíhal v referenčním módu. Jako referenční elektroda byl použit průměr dvojice elektrod, na kterých nebyla pozorována epileptiformní aktivita. Bipolární záznamy byly získány přepočtem referenčního zapojení.

Přesné umístění elektrod ve vztahu k mozkovým strukturám bylo určeno na základě předoperačních MR zobrazení mozku, ve spojení s CT vyšetřením, které bylo provedeno krátce po zavedení elektrod do mozku. Znázornění umístění elektrod na schématu mozku a korespondující ukázka samotné implantace je zobrazena na Obr. 7.



Obr. 7: Implantace elektrod (a) a její schéma (b).

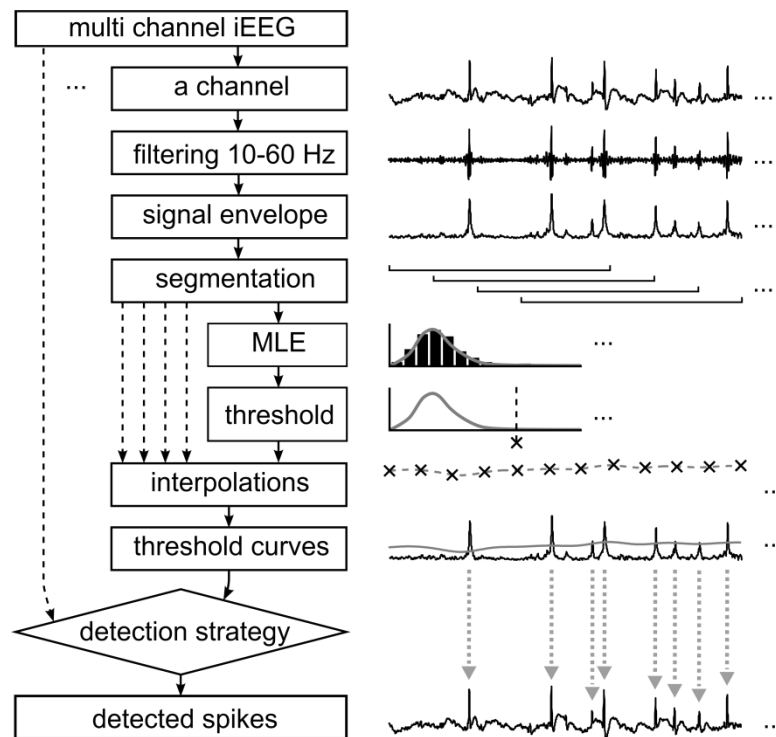
2.2 Detekce IED

Jelikož cílem této práce nebyla tvorba nového detekčního mechanismu, byl použit již existující detekční algoritmus. Jedná se o Hilbert Detektor, který se vyznačuje vysokou senzitivitou s nízkou mírou falešně pozitivních detekcí oproti jiným detektorům [1]. Autory doporučené nastavení bylo ponecháno.

Data jsou filtrována pásmovou propustí 10-60 Hz postupnou aplikací horní a dolní propusti (Chebishevův filtr 2. typu 8. řádu). Následně je odfiltrován případný síťový 50 Hz artefakt pomocí biquad notch filtru se šířkou pásma 2 Hz. Provedené filtrace jsou realizovány metodou pro nulový fázový posun (MATLAB funkce *filtfilt*). U každého kanálu je vypočítána obálka signálu z Hilbertovy transformace a signál je segmentován do 5 s dlouhých oken s překryvem 80 %. Pro každý segment je odhadnuta logaritmicko-normální distribuce pomocí MLE (Maximal-Likelihood Estimation). Součtem modu a mediánu této distribuce pro daný segment násobeným volitelným parametrem k_1 je získána hodnota prahu th tohoto segmentu. Tento vztah popisuje rovnice (1), kde μ a σ jsou sdružené parametry dané distribuce. Spojitý detekční práh pro každý kanál byl získán kubickou interpolací.

$$th = k_1 [e^{\mu - \sigma^2} + e^{\mu}] \quad (1)$$

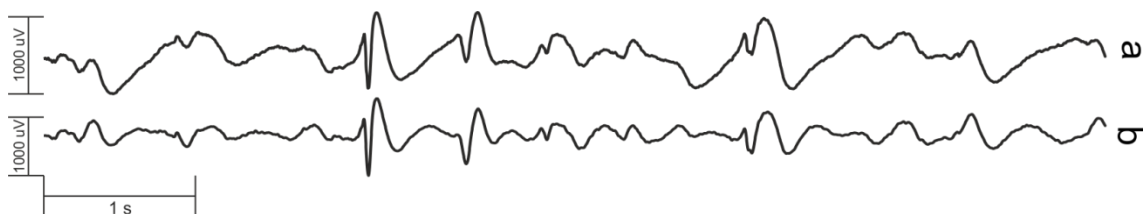
Časové indexy jednotlivých událostí jsou získány z pozic lokálních maxim úseků Hilbertovy obálky, které překračují detekční práh. Tyto pozice jsou jediným využívaným výstupem detektoru, který je použit v následných krocích této práce. Nadále jsou považovány za přesnou lokalizaci jednotlivých hrotů a nejsou nadále zpřesňovány. Tento předpoklad vychází z teorie detekčního mechanismu a je patrný z Obr. 8. Tento přístup řeší situace, kdy je třeba detekovat pozice bifazických hrotů a hrotů s nízkým SNR (odstup signálu od šumu). Běžně používané maximum amplitudy [20] hrotu je zde nevhodné pro určení jeho pozice.



Obr. 8: Schéma Hilber detektoru [1].

2.3 Předzpracování signálu

Z kapitoly 1.1.1 vyplývá, že pro účely parametrizace IED není potřeba celý dostupný rámec frekvenčního spektra. Zároveň je zapotřebí, i přes vysokou kvalitu zpracovávaných dat, zajistit potlačení případného síťového artefaktu biquad notch filtrem (50 Hz). Každý signál je dále filtrován postupnou aplikací filtrů horní propust (> 2 Hz) a dolní propust (< 60 Hz). Čímž je získáno pásmo 2-60 Hz (Obr. 9).



Obr. 9: Ukázka signálu před (a) a po (b) předzpracování.

2.3.1 Horní propust

Pro dosažení co nejstrmější přechodové charakteristiky filtru byla použita metoda odečtení isolinie. Jde o proces se třemi základními kroky. První krok sestává z převzorkování signálu na nižší vzorkovací frekvenci, v tomto případě 10 Hz (MATLAB

funkce *resample*, která v minimální míře ovlivňuje amplitudové, frekvenční a fázové charakteristiky signálu). Snížení vzorkovacího kmitočtu umožní navrhnout dolní propusti s nižším řádem a vysokou strmostí filtru. Druhým krokem je aplikování filtru dolní propusti pro extrakci hledané isolinie. Pro samotnou filtraci byl, po vyzkoušení řady filtrů o různých parametrech, vybrán Chebyshevův filtr 2. typu (zvlnění se vyskytuje v nepropustném pásmu). Vyznačuje se strmou přechodovou charakteristikou bez překmitu v oblasti přechodu. Parametry filtru byly zvoleny 10. řád, mezní frekvence 2 Hz se šířkou přechodového pásma 0,5 Hz (tedy do 2,5 Hz) s útlumem 70 dB (přenosová charakteristika je zobrazena v přílohách, kapitola 1.1). Posledním krokem je interpolace získané isolinie na původní vzorkovací frekvenci (opět funkce *resample*) a její odečtení od zpracovávaného signálu.

2.3.2 Biquad Notch

Tento typ filtru byl použit pro odstranění síťového rušení na frekvenci 50 Hz (v případě použití dat ze zemí s jinou frekvencí střídavého proudu v rozvodné síti, lze tento parametr upravit v nastavení algoritmu). Póly filtru leží na kružnici o poloměru 0,98 a nuly na jednotkové kružnici Z-roviny. Přenosová charakteristika filtru je zobrazena v přílohách, kapitola 1.2.

2.3.3 Dolní propust

Po zkušenostech s předchozí filtrací byl kvůli jeho parametrům opět použit Chebyshevův filtr 2. typu. Řád filtru byl určen pomocí MATLAB funkce *cheb2ord* a použité parametry byly následující: mezní frekvence 60 Hz, šířka přechodového pásma 5 Hz (tedy do 65 Hz), útlum 70 dB a maximální povolená ztráta 5 dB v propustném pásmu. Přenosová charakteristika filtru je zobrazena v přílohách, kapitola 1.3.

2.4 Parametrizace

Jelikož parametrizovaný úsek (segment) signálu musí z principu obsahovat celý nalezený IED, je zapotřebí určit jeho délku. K tomu je možné využít buď statický, nebo dynamický přístup.

U dynamického přístupu je nutno určit počátek a konec IED grafoelementu. Zde vyvstává možný problém s přesnou časovou lokalizací, jelikož i přes předzpracování může být signál zkreslen aktivitou pozadí či jiným rušením. Samotná detekce není stoprocentní a lze tedy předpokládat také existence artefaktů bez charakteristického tvaru. Úloha je dále ztížena skutečností, že detekované hroty mohou, ale nemusí být následovány vlnou (kapitola 1.1.1). Dynamická volba segmentů navíc neumožňuje jednoduché průměrování všech realizací.

V důsledku výše popsaných problémů byl použit statický přístup, kdy byly vždy extrahovány segmenty signálu v délce 600 ms (150 ms před a 450 ms za časovou značkou detektoru). Délka a umístění segmentu vzhledem k časové značce byly určeny tak, aby byla zaručena přítomnost celého IED viz kapitola 1.1.1.

Pro samotnou parametrizaci byly prostudovány desítky v literatuře navrhovaných parametrů pro tuto problematiku [2][3][8][9][14][15][19][20] a uvažovány také další vyplývající z teorie signálů. Nakonec bylo vybráno devět parametrů pro následné zpracování na základě jejich přínosu s přihlédnutím k výpočetní náročnosti. Jedná se o *polaritu* detekovaných segmentů, *průměrnou amplitudu*, *délku křivky*, *akumulovanou energii*, *Teager's energy*, *entropii čtverce normalizované Teager's energy*, *první a druhý spektrální moment* a *poměr globální/průměr-lokálních vrcholů* křivky uvnitř segmentu. Všechny parametry jsou normovány počtem vzorků v segmentu pro zaručení kompatibility při různých vzorkovacích frekvencích v budoucnu použitých záznamů.

2.4.1 Polarita

Základním využitím informace o polaritě detekovaných segmentů je normalizace detekcí na stejnou polaritu, zvláště pak v případech bipolárních záznamů. Ostatní použité parametry jsou až na poměr vrcholů necitlivé na polaritu a dávají stejný výsledek. U parametru poměru vrcholů je však informace o polaritě zásadní. Dalším využitím je při bipolárním zapojení elektrod potenciální určení zdroje výbojů díky fenoménu zvratu fáze. Jedná se tedy o parametr, který není použit při samotné samoshlukové analýze nýbrž jako podpůrný faktor. Je možné jej použít také při výsledném zobrazení výsledků.

Informace o polaritě je určena na základě předpokladu výskytu hrotu IED v segmentu. Polarita amplitudy hrotu určuje polaritu celého segmentu. Hrot je hledán v oblasti 35 ms v okolí časové značky detektoru. K tomu je využita MATLAB funkce *findpeaks*, která hledá kladná maxima v daném segmentu. Funkce je proto aplikována jak na původní segment, tak na segment vynásobený hodnotou -1. Hrot s maximální absolutní hodnotou se bere za určující. Pokud nejsou nalezeny hroty žádné, dochází k postupnému oboustranně symetrickému zvětšování okna o polovinu jeho původní velikosti. Při absenci hrotu v maximální velikosti okna detekce je segment označen za kladný (jedná se o hypotetickou situaci v rámci zajištění robustnosti kódu).

2.4.2 Průměrná hodnota

Parametr popisující základní charakter signálu, použitý například v [2], popsán rovnicí (2), kde x_i je amplituda v daném vzorku a N počet vzorků.

$$M = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |x_i| \quad (2)$$

2.4.3 Délka křivky

Základní parametr používaný v mnoha detektorech epileptických záchvatů a detektorů jednotlivých IED na základě parametrizace signálu pomocí plovoucích oken. Délka křivky je užitečný ukazatel pro pozorování amplitudových a frekvenčních změn [2]. Parametr se vyskytuje napříč literaturou pod několika názvy – „Line length“, prvně popsáno v [10], později použito jako „Curve length“ v [11]; „Coastline method“ nebo také „Coastline index“ prvně popsáno v [12]. Výpočet délky křivky CL proveden v rovnici (3).

$$CL = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N-1} |x_{i+1} - x_i| \quad (3)$$

2.4.4 Akumulovaná energie

Jedná se průměrnou hodnotu energie spadající na jeden vzorek daného segmentu. Jde o jeden ze základních používaných parametrů, použit například v [2]. Výpočet akumulované energie AE je proveden v rovnici (4).

$$AE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i^2 \quad (4)$$

2.4.5 Teager's energy

V literatuře můžeme najít tento nelineární způsob výpočtu energie pod více názvy – „Nonlinear energy“ použit v [2], odkazuje se však na původní název publikovaný v práci [13], která jako první zveřejnila použitý vzorec. Název vychází z úcty k řečeným autorům tohoto parametru (Herbert M. Teager a Shushan M. Teager), kteří však použitý vzorec nezveřejnili. Teager's energy vykazuje široké pole použití v analýze a zpracování signálů a výpočet její normalizované varianty (*NTE*) je popsán rovnicí (5). Okraje signálu jsou doplněny nulou.

$$NTE = \frac{1}{N} \sum_{i=2}^N (x_i^2 - x_{i-1}x_{i+1}) \quad (5)$$

Významem se jedná o aproximaci energie potřebné pro generování daného signálu za pomoci mechanické pružiny. Její hodnota tedy nabývá, na rozdíl od akumulované energie, také záporných hodnot. Obecně lze říci, že se jedná o energii proporcionálně závislou jak na amplitudě, tak i frekvenci signálu [2].

2.4.6 Entropie čtverce normalizované Teager's Energy

Použití navrženo v článku [3] jako parametr primárně určený pro separaci nežádoucích artefaktů. Výpočet na jednotku délky nenormalizované Teager's energy pro každý vzorek (na rozdíl od rovnice (5)) je popsán rovnicí (6). Okraje signálu jsou doplněny nulou.

$$TE(i) = x_i^2 - x_{i-1}x_{i+1} \quad (6)$$

Každý vzorek vypočtené Teager's energy je normalizován dle rovnice (7) a výpočet parametru je završen určením entropie daného segmentu *ETE* (8).

$$STE(i) = \frac{TE(i)^2}{\sum_{i=1}^{N-1} TE(i)^2} \quad (7)$$

$$ETE = - \sum_{i=1}^N (STE(i) \log_2 STE(i)) \quad (8)$$

2.4.7 První spektrální moment

Parametr ryze vycházející z frekvenční domény signálu. V angličtině známý jako „spektral centroid“ udává frekvenční „těžiště“ signálu [3]. Jeho hodnotu M_1 určíme z rovnice (9), kde f je frekvence s krokem odpovídajícím rozlišovací schopnosti Fourierovy transformace, jež je pro danou frekvenci značena jako $S(f)$.

$$M_1 = \frac{\sum_{f=0}^{f_s/2} f \times S(f)}{\sum S} \quad (9)$$

2.4.8 Druhý spektrální moment

Informace o rozptylu (konkrétně směrodatné odchylce) od prvního spektrálního momentu je získána výpočtem druhého spektrálního momentu M_2 ze vzorce (10).

$$M_2 = \sqrt{\frac{\sum_{f=0}^{f_s/2} f^2 \times S(f)}{\sum S} - M_1^2} \quad (10)$$

2.4.9 Poměr globální/průměr-lokálních vrcholů

Jedná se o druhý parametr zaměřený na separaci nežádoucích artefaktů [3]. Daný segment je přefiltrován filtrem klouzavých průměrů, kde šířka průměrovacího okna byla experimentálním způsobem určena na 10 ms. Filtrace je zavedena pro předejití detekce nízko-amplitudových vrcholů v signálu. Použitím MATLAB funkce *findpeaks* je nalezen set lokálních maxim \mathbf{G} (11), kde g značí jednotlivý vrchol a J je maximální počet vrcholů. Poměrem globálního maxima g^* a sumy zbylých lokálních maxim dostaneme výsledný parametr PR použitím rovnice (12).

$$\mathbf{G} = \{g_1, \dots, g_J\} \quad (11)$$

$$PR = \frac{g^*}{\frac{1}{J-1} \sum_{\{g_i \in \mathbf{G} | g_i < g^*\}} g_i} \quad (12)$$

Jelikož autoři nehledí na situace, kdy dochází k dělení nulou či číslem k ní divergujícím, je v použité implementaci od každého segmentu odečteno jeho minimum. V kombinaci s kladnou polarizací segmentů tedy lze předpokládat, že bude existovat alespoň jeden kladný vrchol v signálu (globální maximum) a žádné lokální maximum nebude nabývat nulové hodnoty. V případě výskytu pouze jednoho vrcholu, je místo součtu neexistujících lokálních maxim použito medián signálu.

Těmito dodatečnými rozšířeními navrhovaného postupu, pro výpočet daného parametru, bylo zajištěno kompaktního rozptylu bez extrémně odchylených hodnot za současného zachování informačního charakteru parametru.

2.5 Shlukování

Jedním ze zásadních problémů analýzy dat o velkých dimenzích je jejich separace do dílčích podskupin na základě jejich charakteristik. Při použití méně dimenzí (parametrů) je úkol zjednodušen – lze použít vizuální evaluaci pro výběr vhodné metody. Při použití vyšší dimenze dat však tento postup není možný. Použitou metodu pro shlukování je možné určit z charakteru dat, ale s limitací výpočetní náročnosti. Každý přidaný parametr (dimenze) může v závislosti na použité shlukovací metodě znamenat až exponenciální nárůst výpočetní náročnosti.

Problém optimálního počtu dimenzí lze řešit více přístupy. Dva základní jsou přímé odstranění dimenzí s nejmenším množstvím obsažené informace a druhým je například použití PCA (Principal Component Analysis), kdy dochází ke „zhuštění“ informace do prvních několika dimenzí. Druhý způsob má výhodu menší ztráty informace a je tudíž doporučován [14] a využit i v této práci.

Daný problém shlukování týkající se této práce v zásadě spadá do užší kategorie – spike sorting (třídění výbojů). Jedná se o aplikaci shlukovacích metod na záznamy signálů snímaných z oblasti blízké jednotlivým neuronům. Metody jsou aplikovány na výboje (spikes), neboli akční potenciály jednotlivých neuronů na základě jejich tvaru. Principiálně se předpokládá, že každý neuron má jiný charakteristický tvar výboje a tudíž se v záznamu dají jednotlivé neurony podle něj odlišit [15]. V této práci je tento

předpoklad generalizován na tezi, která říká, že různé epileptogenní zóny mají charakteristické epileptiformní výboje.

Metody spadající do kategorie spike sorting často předpokládají separovatelnost výbojů do shluků s Gaussovským rozdělením. Jsou proto převážně použity metody jako GMD (Gauss Mixture Distribution) v kombinaci s EM (Expectation maximization), nebo Bayesovské klasifikace [15]. Tento předpoklad byl pro tuto práci zděděn a byla použita metoda GMD (podrobněji viz kapitola 2.5.2).

2.5.1 PCA

PCA – Principle Component Analysis neboli analýza hlavních komponent je proces v teorii signálů, který slouží k transformaci dat do nového souřadného systému, jehož cílem je dekorelace dat. Často se používá pro snížení dimenze dat s minimální ztrátou informace, což je také důvod zvoleného využití. Transformace dat do nového souřadného systému je provedena následovně:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{XP}, \quad (13)$$

kde \mathbf{X} je centrovaná matice rozměru $n \times d$ (n řádků s d dimenzemi – parametry), \mathbf{Y} rozměrově shodná matice výstupních dat, kde sloupce jsou tvořeny hlavními komponentami. Matice \mathbf{P} ($d \times d$) je tvořena vlastními vektory kovarianční matice \mathbf{C}_x :

$$\mathbf{C}_x = \mathbf{P}\mathbf{\Lambda}\mathbf{P}^T, \quad (14)$$

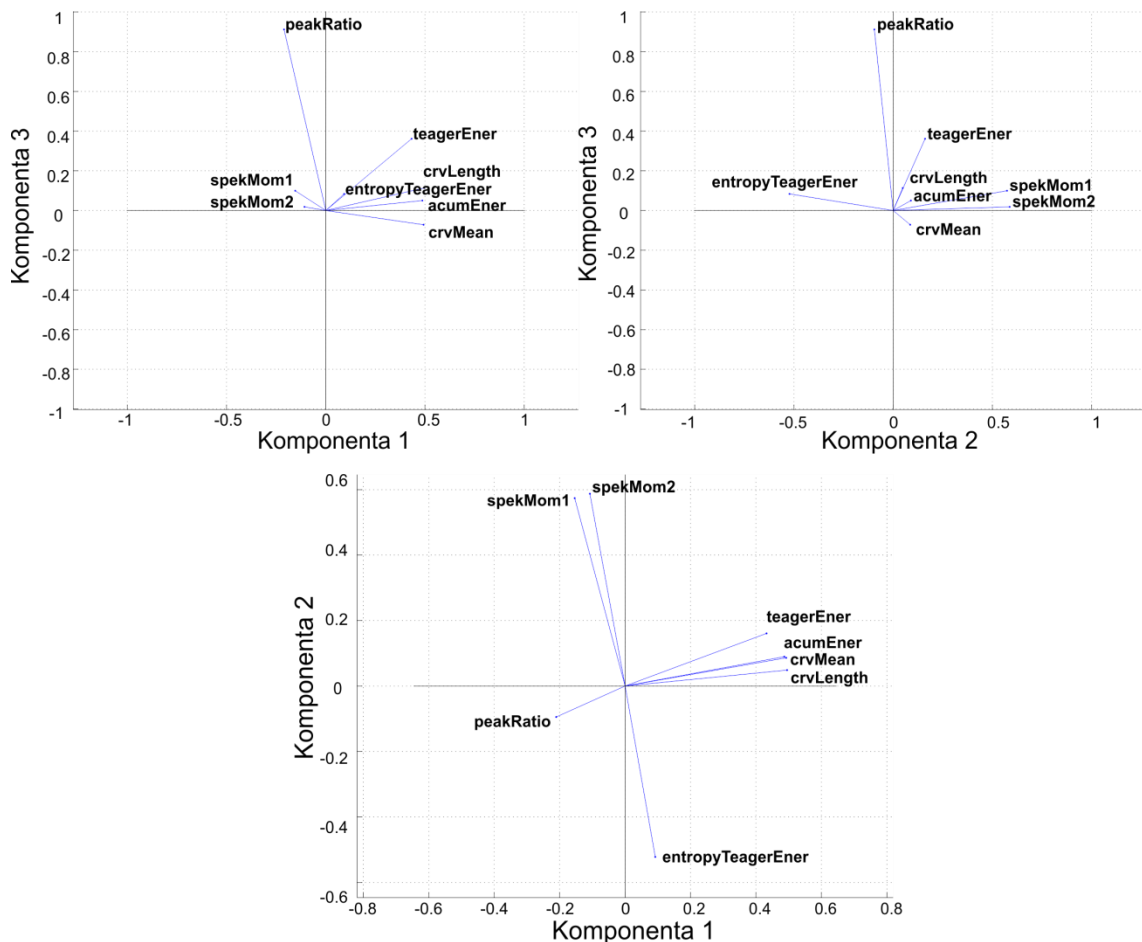
kde $\mathbf{\Lambda}$ je diagonální matice obsahující na diagonále vlastní čísla \mathbf{C}_x a matice vlastních vektorů \mathbf{P} je ortonormální (vektory mají jednotkovou velikost a jejich skalární součin je nulový, tj. jsou v prostoru navzájem kolmé):

$$\mathbf{P}^T\mathbf{P} = \mathbf{I}_d, \quad (15)$$

kde \mathbf{I}_d je jednotková matice o dimenzi d .

Před provedením PCA jsou rozsahy vypočtených parametrů normalizovány použitím MATLAB funkce *zscore*. Tato normalizace spočívá v odečtení průměru hodnot daného parametru od těchto hodnot. Normalizace rozsahu je řešena následným vydělením směrodatnou odchylkou vypočteného průměru.

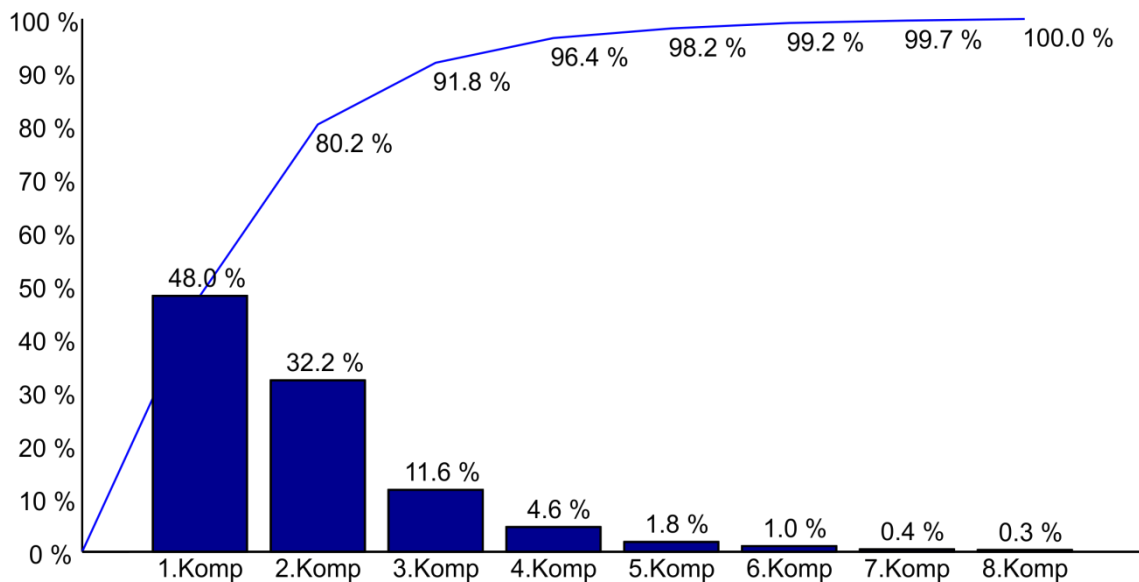
Příklad transformace zvolených parametrů do nové souřadné soustavy je znázorněn na Obr. 10. Ze znázornění a výše popsané teorie vyplývá, že každá komponenta sestává z různého zastoupení původních dimenzí (parametrů). Toto zobrazení lze tedy použít pro evaluaci informativní důležitosti použitých parametrů. Zde platí, že čím větší zastoupení v prvotních komponentách, tím větší důležitost. Žádný z námi použitých parametrů na tomto základě nelze jednoznačně vyloučit.



Obr. 10: Znázornění zastoupení jednotlivých parametrů v jednotlivých komponentách.

2.5.1.1 Použitý počet hlavních komponent.

Výsledné komponenty (dimenze), získané z PCA, se z principu a důvodu použití metody vyznačují klesající mírou rozptylu s vyšším číslem použité komponenty. Je proto použita křivka kumulativního rozptylu komponent, na jejímž základě lze odhadnout počet potřebných komponent, viz Obr. 11.



Obr. 11: Znázornění rozptylu jednotlivých komponent v procentech.

Nejjednodušším způsobem odhadu je stanovení pevné meze, nad kterou jsou další komponenty považovány za nadbytečné. Toto je v této práci zvolený způsob a mez byla stanovena na 80 % (empiricky a na základě [15]). Existuje velké množství sofistikovanějších metod popsanych v literatuře [16], ze kterých lze vybírat. Pro případ budoucího zkvalitnění algoritmu byla vybrána metoda „Random average under permutation“ [16]. Její implementace do současného algoritmu nebyla prioritní z důvodu předpokládané odchylky pouze v řádu jednotek procent od stanovené pevné meze a rapidního zvýšení výpočetní náročnosti.

2.5.2 GMD

Vícerozměrné normální (Gaussovo) rozdělení tvoří jednotlivé komponenty GMD (Gaussian Mixture Distribution), soubor těchto komponent tvoří výslednou distribuční směs, jež udává charakteristiku popisovaných dat v prostoru. Jednotlivé vícerozměrné distribuce jsou popsány matematicky následovně [17]:

$$\mathbf{X} = (X_1, X_2, \dots, X_k) \quad (16)$$

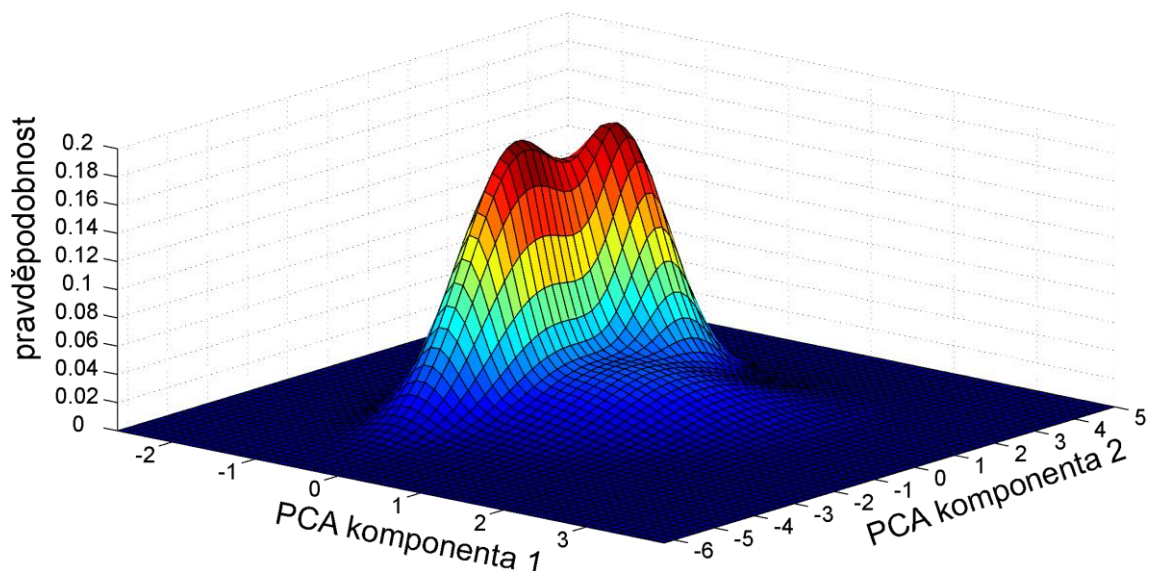
kde \mathbf{X} je k -rozměrný náhodný vektor, který můžeme zapsat jako:

$$\mathbf{X} \sim \mathcal{N}_k(\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}) \quad (17)$$

kde $\boldsymbol{\mu} = (\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_k)$ a $\boldsymbol{\Sigma}$ následovně:

$$\boldsymbol{\Sigma} = [\text{Cov}(X_i, X_j)]_{i=1}^k \quad (18)$$

GMD se třemi komponentami je zobrazeno na Obr. 12, ze kterého je patrný princip určení příslušnosti daného IED do relevantního shluku. Dochází k tomu na základě pravděpodobnosti příslušnosti jednotlivých IED do distribuce daných rozdělení (shluků).



Obr. 12: Znázornění principu klastrování pomocí GMD na modelu 3 vícerozměrných normálních rozdělení.

Parametry popisující jednotlivé vícerozměrné normální rozdělení nacházející se v GMD jsou získány pomocí EM (Expectation Maximization) algoritmu. Tento algoritmus iterativní metodou optimalizuje zprvu náhodně zvolené parametry

jednotlivých rozdělání až do stanoveného počtu iterací nebo dosažení situace, kdy změna parametrů již nepřesahuje minimální práh. Algoritmus pro svou funkci vyžaduje předem známý počet GMD komponent a sestává ze dvou základních kroků. Prvním je „Expectation“ krok, kdy dochází k přiřazení pravděpodobností příslušnosti k jednotlivým shlukům. Druhým je „Maximization“ krok, který provádí nové odhady parametrů jednotlivých rozdělání na základě předchozího kroku.

Použitím EM algoritmu tedy vyvstává nutná podmínka předem určit počet shluků, do kterých budou data klasifikována. Vzhledem k charakteru zpracovávaných dat není tato informace předem k dispozici. Lze pouze odhadnout přibližné limity, v jakých se daný počet bude pravděpodobně nacházet. Rozmezí bylo určeno na 1 až 10 shluků [4].

2.5.3 Optimální počet shluků

Nalezení optimálního počtu shluků, který se ve zpracovávaném souboru dat nachází, tvoří jeden z ožehavých problémů všech Spike sorting metod. Se stejným problémem se potýká většina metod pro dolování dat. Je proto logické, že pro odhadnutí optimálního počtu shluků vzniklo větší množství řešení, ze kterých s přihlédnutím na charakter zpracovávaných dat a výpočetní náročnost byly tři vybrány a implementovány.

V dnešní době pravděpodobně nejpřesnější a univerzální metoda má název *gap statistika* [4]. Její použití je však výpočetně náročné (s ohledem na použité parametry může na dnešních zařízeních trvat výpočet až v řádu dní) a tudíž pro základní verzi navrhnutého algoritmu nevhodné. Schůdným řešením se jeví použití Calinski-Harabasz metody, Krzanowski-Lai indexu a Hartiganovy metody.

Před popisem použitých metod je třeba definovat dvě základní proměnné, které se v následujících vzorcích vyskytují. První z nich je hodnota W počítaná pro každý shluk. Jedná se o sumu čtverců euklidovských vzdáleností jednotlivých pozorování od center shluků, do kterých náleží. Druhá proměnná B je suma čtverců euklidovských vzdáleností jednotlivých center shluků od průměrné pozice všech pozorování, poté násobených počtem pozorování v daném shluku.

2.5.3.1 Calinski-Harabasz

Jedna z nejnámějších metod pro odhad optimálního počtu shluků prvně popsána roku 1974 v [5] je popsána rovnicí (19), kde k je počet shluků v daném modelu a n počet pozorování.

$$CH(k) = \frac{B_k/(k-1)}{W_k/(n-k)} \quad (19)$$

Metoda spočívá na faktu, že hodnota W bude zprvu značná, ale s přibližováním k optimálnímu počtu shluků bude prudce klesat. Oproti tomu hodnota B bude naopak růst, ale méně příkře poté, co model dosáhne ideálního počtu shluků. Optimální počet shluků je určen jako bod, kde CH dosahuje lokálního či v lepším případě globálního maxima.

2.5.3.2 Krzanowski-Lai index

Metoda byla popsána roku 1988 v [6]. Jedná se o takzvanou metodu „knee/elbow finding“ neboli proces, kterým je hledán „prudký ohyb“ v křivce znázorňující chybovou funkci pro jednotlivé shluky. Krzanowski-Lai index používá dříve definovanou hodnotu W , jak je patrné ze vzorce, kterým je popsán (20). Optimální počet shluků je nalezen jako lokální/globální maximum výrazně přesahující ostatní hodnoty.

$$KL(k) = \frac{|(k-1)^{2/p}W_{k-1} - k^2W_k|}{|k^2W_k - (k+1)^{2/p}W_{k+1}|} \quad (20)$$

2.5.3.3 Hartiganova metoda

Roku 1975 zveřejnil John Hartigan [7] svou metodu pro odhad optimálního počtu shluků (21), kde řešení je určeno jako nejmenší k , pro $H(k)$ je menší jak 10.

$$H(k) = \left(\frac{W_k}{W_{k+1}} - 1 \right) (n - k - 1) \quad (21)$$

2.6 Algoritmus jako celek

Implementace shlukovacího algoritmu je založena na kaskádním řazení dílčích bloků, viz Obr. 6 str. 17. Každý blok je samostatně spustitelný a případná modifikace tedy nevyžaduje průchod celého algoritmu. Toto řešení také dovoluje rychlé zásahy do struktury. Tím je zaručena nekonfliktní možnost rozšíření použitých procesů a implementace nových.

Průběh samotné analýzy iEEG záznamu je zobrazen v textové formě. Algoritmus informuje o prováděných procesech a jejich stavu. Informace o nastavení jednotlivých procesů jsou ukládány do výsledného souboru a ty nejdůležitější jsou součástí zobrazených výsledků. Příklad textového výstupu vytvořeného algoritmu lze vidět v přílohách u pacienta P25 (kapitola 3.1.2.1).

2.7 Testování algoritmu

Pro ověření funkčnosti shlukování a lepší pochopení chování navrhnutého algoritmu byl použit model intrakraniálního elektroencefalografu pro tvorbu umělých záznamů iEEG s přesně definovanými parametry. Díky předem známému počtu shluků a tvaru vložených IEDs lze lépe pochopit jeho chování a díky tomu předvídat a přesněji evaluovat jeho výsledky na reálných datech.

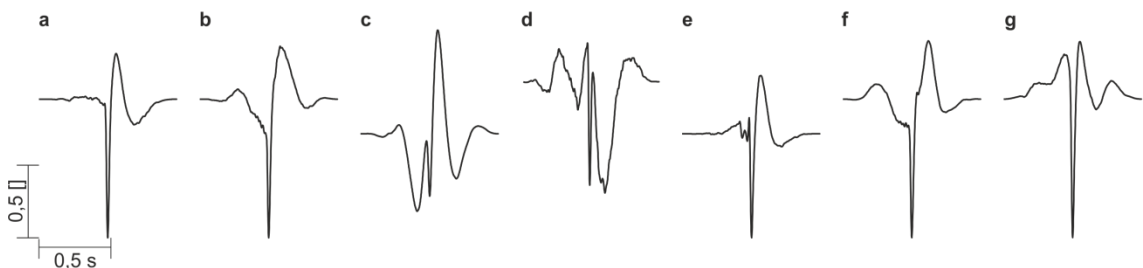
2.7.1 Umělý iEEG záznam

Záznam byl tvořen modelem, jenž byl poskytnut Ing. Radkem Jančou. Sestává z 10 minutového záznamu 80 kanálů obsahujících aktivitu pozadí s přidávanými IED v superpozici. Aktivita pozadí byla získána z 80 kanálového záznamu čtyř pacientů, kdy byla aplikována metoda „phase shuffling“ [18] pro odstranění jakýchkoliv kauzalit. Metoda spočívá v aplikaci Fourierovy transformace na záznamy každého pacienta pro získání komplexního spektra, kdy jsou následně randomizovány jeho fázové komponenty a signál je zpět rekonstruován do časové oblasti. Proces je opakován stokrát a na závěr jsou spektra jednotlivých pacientů zprůměrovány. Tím je získána aktivita pozadí se zachovaným spektrálním obsahem, ale příčinné souvislosti mezi jednotlivými kanály jsou odstraněny.

Jednotlivé IEDs byly vloženy ze sedmi vzorů (Obr. 13). Tyto vzory obsahují průměry grafoelementů (IED) ze záznamů sedmi pacientů. Každý IED byl označen zároveň minimálně dvěma zkušenými neurology [1]. Pro efektivní modelování iEEG je zapotřebí zvážit následující parametry: místo vzniku IED, počet vložených vzorů, SNR (odstup signálu od šumu), vzor propagace mezi kanály, časové zpoždění propagace, prostorový překryv a frekvence výskytu jednotlivých IED.

Pro potřeby testování navrhnutého algoritmu byl důležitý pouze počet použitých vzorů (a jejich tvar) spolu se SNR. Každý vložený vzor měl místo vzniku v jedné elektrodě s Gaussovskou distribucí jeho amplitudy do sousedních kanálů. Rozsah SNR byl nastaven na náhodné hodnoty mezi 2 dB a 10 dB (známo z IED použitých pro tvorbu vzorů) [1].

Ostatní parametry byly zvoleny následně: frekvence výskytu 10/min, časové zpoždění propagace 1 ms na kanál, odstup míst vzniku vložených vzorů 8 kanálů a směrodatná odchylka útlumu propagace 5 kanálů.



Obr. 13: Sedm IED vzorů (a – g) vkládaných do umělého iEEG záznamu.

3 Výsledky

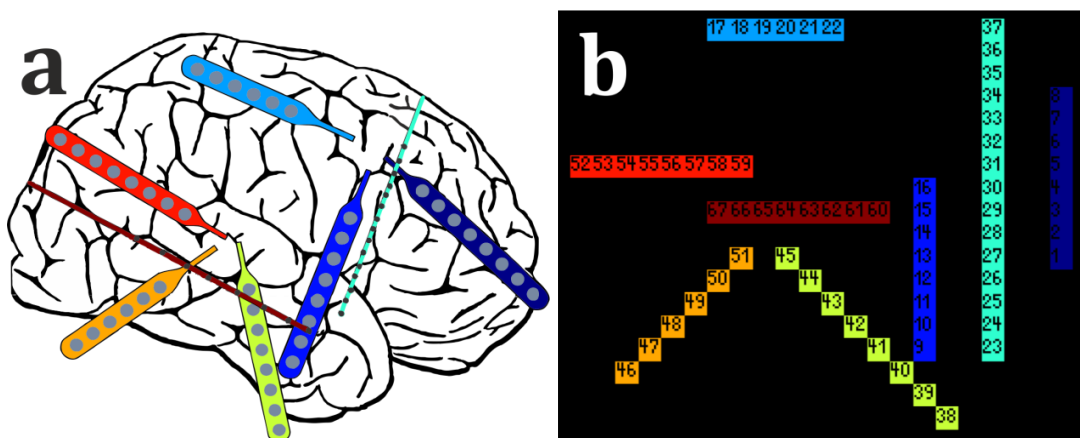
Navržený algoritmus byl aplikován na záznamy reálných pacientů i umělá data. Šest pacientů bylo vybráno z databáze poskytnuté neurologickým oddělením Fakultní nemocnice Motol (bylo ponecháno anonymní značení pacientů uvnitř databáze). Výsledky byly demonstrovány na pacientech P25 a P26. Výsledky pro zbylé čtyři pacienty jsou uvedeny v přílohách. Pro ověření funkčnosti shlukování byl přidán test na umělém iEEG záznamu.

Pro potřeby relevantního zobrazení byly vyřazeny malé shluky. Jsou za ně považovány takové, které obsahovaly méně jak 10 % počtu segmentů z počtu segmentů nejmohutnějšího shluku [8].

3.1 Vizualizace

Výsledky jsou prezentovány formou tří základních výstupů. Prvním je kortikální mapa, jež obsahuje informaci o množství detekovaných výbojů (IED) v daném kanále pro jednotlivý shluk. Z této mapy je patrné prostorové rozmístění elektrod a tudíž jednotlivých kanálů uvnitř mozku. Princip generování kortikální mapy je znázorněn na Obr. 14. Pro testovací data je kortikální mapa nahrazena její zjednodušenou variantou.

Druhým výstupem je zobrazení mediánu jednotlivých segmentů obsahujících výboje v jednotlivých shlucích. Posledním výstupem je histogram, kde četnost jednotlivých realizací je zobrazena barevnou škálou. Histogram zobrazuje variabilitu jednotlivých segmentů podél časové osy.



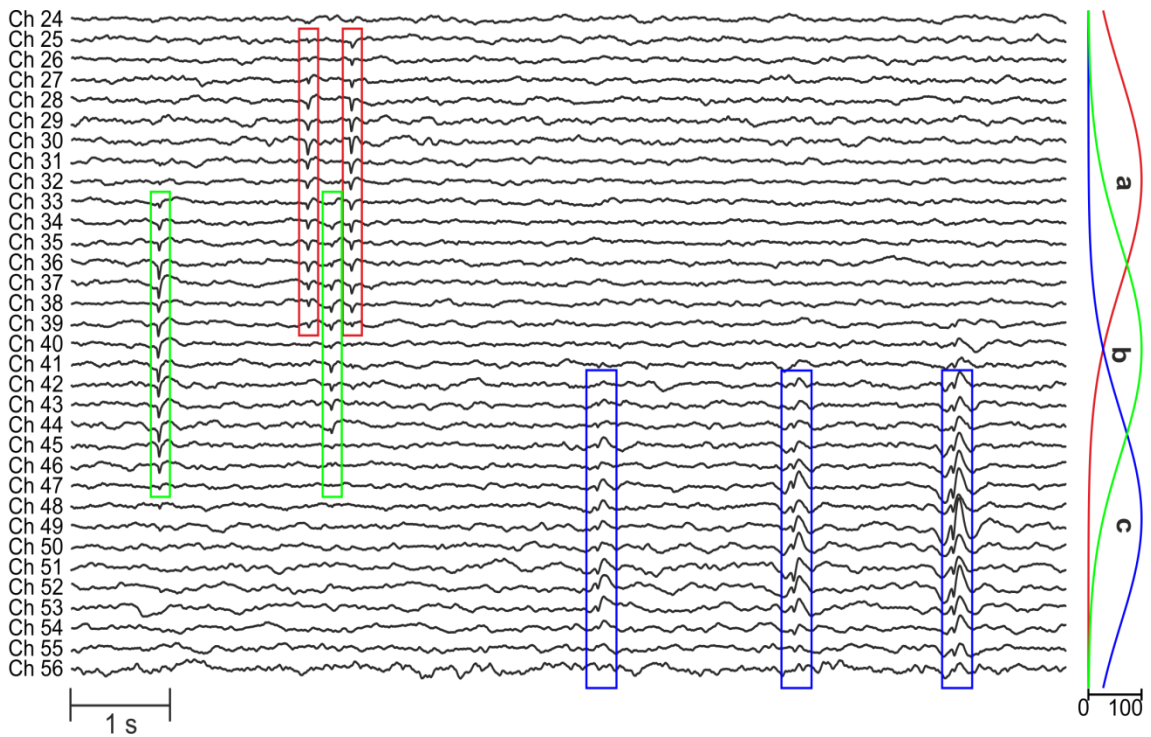
Obr. 14: Schéma implantace elektrod pacienta P26 (a) a jeho převod do kortikální mapy (b).

3.2 Umělá data

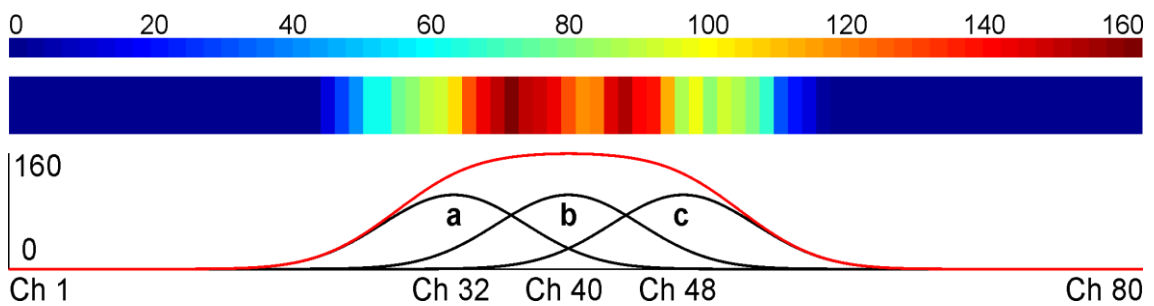
Algoritmus byl testován na umělých iEEG záznamech, do kterých bylo vloženo postupně jeden až sedm IED vzorů extrahovaných z expertního hodnocení. Až do počtu pěti vložených vzorů je algoritmus schopen separovat skupiny výrazněji odlišných vzorů (Obr. 13a, c), podobné vzory (Obr. 13b, e) jsou však sloučeny dohromady. S rostoucím počtem vložených vzorů (typicky > 5) dochází ke splývání shluků a vzniklá třída (výsledný shluk) tak obsahuje všechny typy grafoelementů. V případech, kdy jsou vloženy vzory s bifazickým charakterem, se projevuje deficit algoritmu v oblasti identifikace polarit výbojů. Díky tomu, je narušena vypovídající schopnost parametru *poměr vrcholů*, tudíž může dojít ke slučování více vzorů, a je ztíženo vizuální hodnocení výsledků, viz přílohy kapitola 2.1.

Chování algoritmu je demonstrováno na umělých datech se třemi vloženými vzory. Úsek použitého umělého iEEG záznamu v referenčním zapojení se třemi vloženými vzory je na Obr. 15). Kortikální mapa je nahrazena její analogií, která zobrazuje jeden řádek všech uměle vytvořených kanálů. Počet výbojů z daného kanálu je znázorněn barevnou škálou. Počet všech výbojů v jednotlivých kanálech koreluje s útlumem amplitudy vložených vzorů se vzrůstající vzdáleností od místa vložení (viz Obr. 16 pro referenční zapojení a Obr. 18 pro bipolární zapojení).

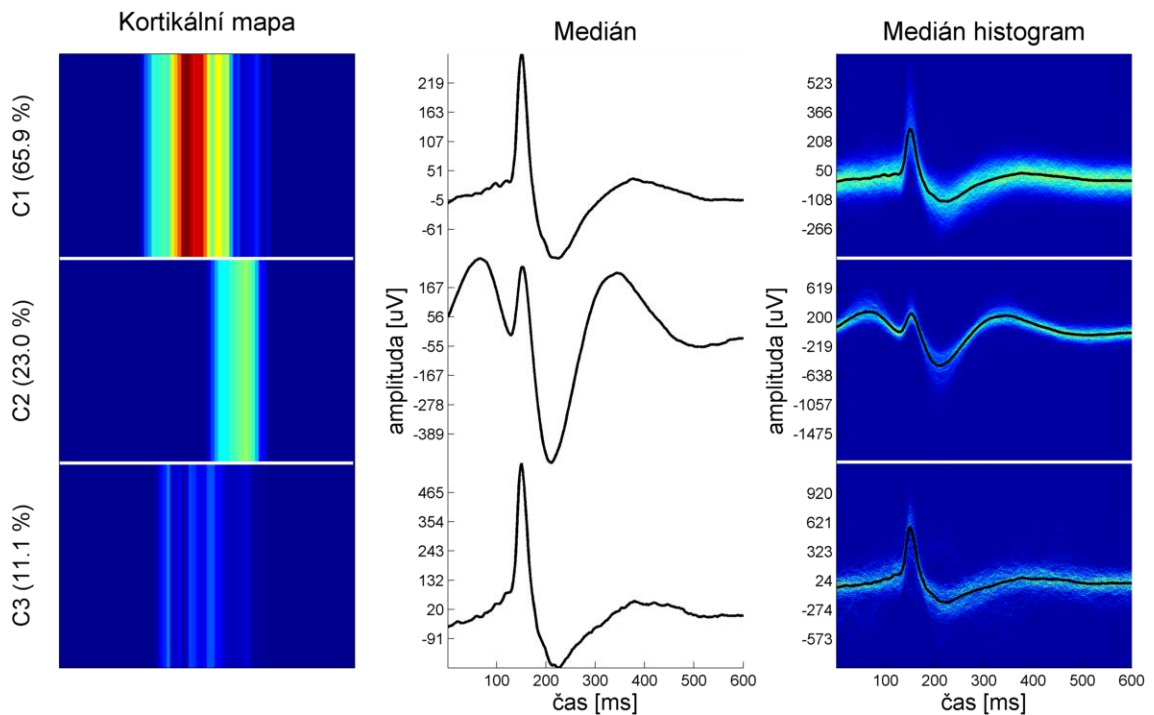
Souhrnný výsledek pro tři vložené vzory v referenčním zapojení (Obr. 17) zobrazuje dva kompaktní shluky (C1 a C2) a jeden pokrývající celou oblast vložených vzorů (C3). Shluk C1 (2212 výbojů) odpovídá sloučení vzorů *a* a *b* dohromady, kdežto shluk C2 (772 výbojů) odpovídá vzoru *c*. Vizuální hodnocení nicméně ukazuje podobnost mezi vzory *a* a *b*, tedy výsledek shlukování dopadl dle očekávání. Byla tak testována schopnost odlišení zanedbatelných změn mezi grafoelementy.



Obr. 15: Ukázka úseku umělého záznamu v referenčním zapojení se třemi vloženými vzory (a - c) s místem vzniku v kanálech 32 (a), 40 (b) a 48 (c). Křivky na pravé straně znázorňují útlum amplitudy jednotlivých vzorů, kdy jejich maximum koreluje s počtem detekcí daného vzoru.



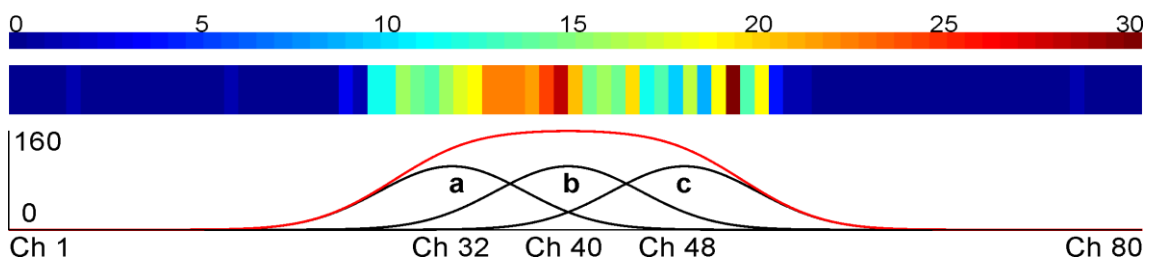
Obr. 16: Analogie kortikální mapy pro umělý záznam se třemi vloženými vzory (a - c) v referenčním zapojení. Křivky pod mapou znázorňují útlum amplitudy jednotlivých vzorů, kdy maximum koreluje s počtem detekcí (černá značí jednotlivé vzory a červená jejich součet).



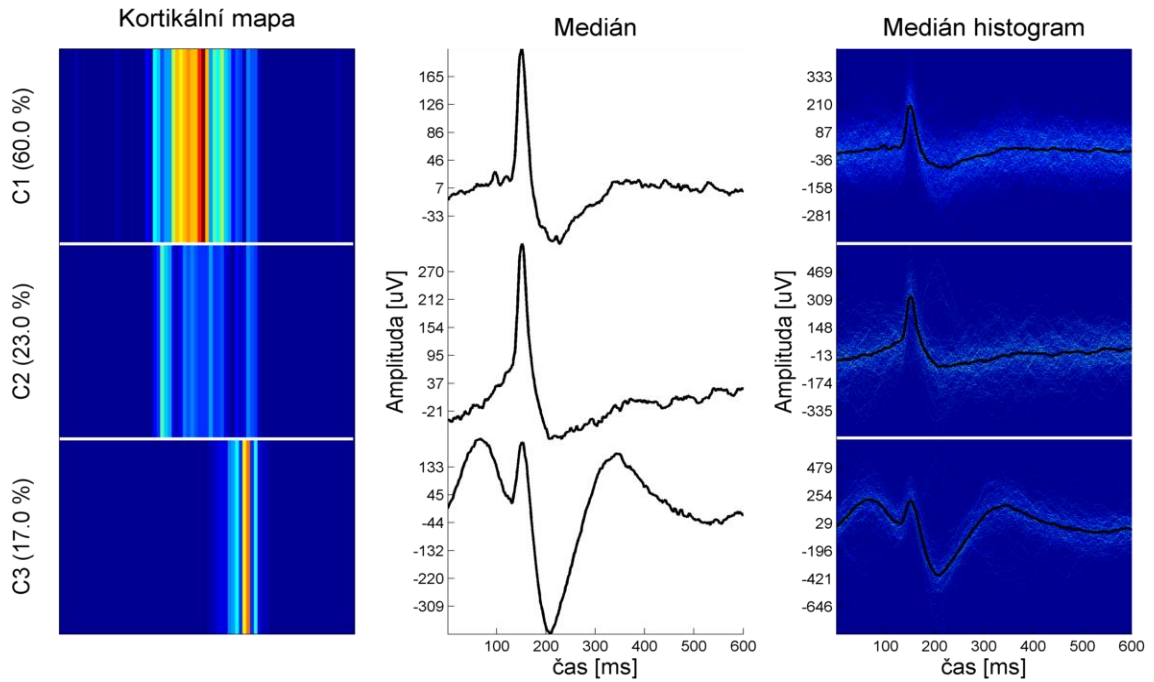
Obr. 17: Souhrnný výsledek pro umělý záznam se třemi vloženými vzory (a - c) v referenčním zapojení.

Oproti referenčnímu modelovanému záznamu bipolární přepočtení způsobí vlivem lineárního posunu 1 ms mezi kanály odečtení nejsilnějších výbojů a detekce je tak komplikována (viz přílohy kapitola 2.2). U reálných dat tento fenomén nebyl pozorován. Analogie kortikální mapy u umělých záznamů (Obr. 18) vykazuje pokles detekcí na pětinu oproti referenčnímu zapojení.

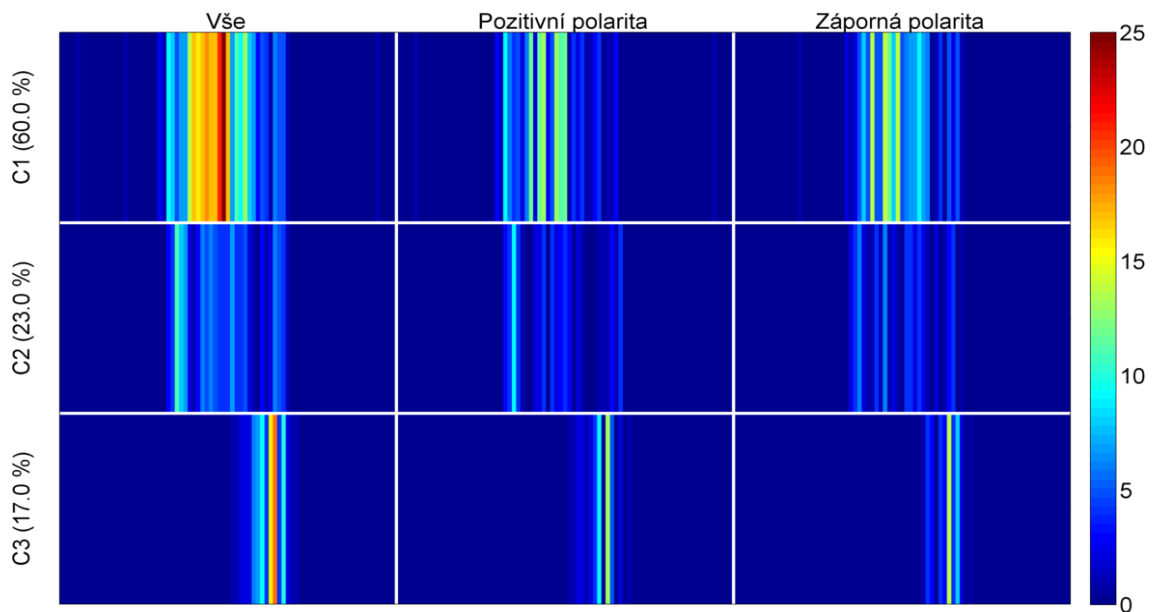
Souhrnné výsledky (Obr. 19), obdobně jako pro referenční zapojení, zobrazují dva kompaktní shluky (C1 a C3) a jeden pokrývající celou oblast vložených vzorů (C2). Shluk C1 (307 výbojů) odpovídá sloučení vzorů *a* a *b* dohromady, kdežto shluk C3 (87 výbojů) odpovídá vzoru *c*. Z variability polarity výbojů uvnitř jednotlivých shluků, navzdory očekávání nelze vyčíst místo vzniku jednotlivých vložených vzorů (viz Obr. 20). Tento negativní výsledek lze přisoudit nízkému simulovanému zpoždění mezi elektrodami, kdy jejich odečtením dochází pouze k malé změně v bipolárním přepočtu. Tento jev je totožný v reálných datech invazivního EEG, přičemž zvrát fáze je pozorovatelný u skalpových záznamů, kde zpoždění mezi snímanými oblastmi je principiálně větší.



Obr. 18: Analogie kortikální mapy pro umělý záznam se třemi vloženými vzory (a - c) v bipolárním zapojení. Křivky pod mapou znázorňují útlum amplitudy jednotlivých vzorů, kdy maximum koreluje s počtem detekcí (černá značí jednotlivé vzory a červená jejich součet).



Obr. 19: Souhrnný výsledek pro umělý záznam se třemi vloženými vzory (a - c) v bipolárním zapojení.



Obr. 20: Kortikální mapy pro umělý záznam se třemi vloženými vzory (a - c) v bipolárním zapojení. Jsou odlišeny segmenty podle polarita.

Záznam umělého iEEG byl použit také pro evaluaci optimálního počtu shluků. Chyba dané metody byla určena jako rozdíl mezi počtem vložených a počtem odhadnutých shluků. Všechny metody si vedly lépe na bipolárním zapojení záznamů, nicméně jejich všeobecné výsledky neměly dostatečný informativní charakter. Pro referenční i bipolární zapojení měla nejlepší výsledky metoda Krzanowski-Lai index (průměrná chyba $1,8 \pm 2,8$ shluku pro referenční zapojení a $1,3 \pm 2,5$ shluku pro bipolární). V Tab. 1 a Tab. 2 jsou uvedeny podrobné výsledky jednotlivých použitých metod. Vysoká variabilita kritérií není vhodná pro automatický odhad počtu shluků a musí být korigován vizuálním subjektivním hodnocením.

Tab. 1: Výsledky metod pro odhad optimálního počtu shluků pro referenční zapojení umělého záznamu.

Metoda	Rozdíl počtu vsazených IED vzorů od odhadu počtu shluků								
		1	2	3	4	5	6	7	Zhodnocení
Calinski-Harabasz	Δ	1	0	-1	-2	-3	-4	-5	$2,3 \pm 2,4$
Krzanowski-Lai	Δ	8	1	0	3	-2	-3	0	$1,8 \pm 2,8$
Hartigan	Δ	6	7	-1	2	0	0	2	$2,8 \pm 3,5$

Tab. 2: Výsledky metod pro odhad optimálního počtu shluků pro bipolární zapojení umělého záznamu

Metoda	Rozdíl počtu vsazených IED vzorů od odhadu počtu shluků								
		1	2	3	4	5	6	7	Zhodnocení
Calinski-Harabasz	Δ	3	2	3	0	0	-1	-2	$1,6 \pm 2$
Krzanowski-Lai	Δ	5	0	6	0	1	0	-2	$1,3 \pm 2,5$
Hartigan	Δ	3	3	4	1	3	-1	1	2 ± 3

3.3 Reálná data

Počet shluků byl určen na základě subjektivní vizuální evaluace pro konkrétního pacienta (viz předchozí kapitola). Bylo vybráno šest pacientů z databáze (viz kapitola 2.1), z nichž na dvou jsou detailně popsány typické výsledky použité metody.

Výsledky jednotlivých pacientů byly hodnoceny na subjektivní třibodové stupnici (1 – 3) na základě schopnosti oddělit kompaktní shluky, kde 1 značí separaci do kompaktních shluků, 3 značí rozdělení do shluků, které se navzájem z většiny překrývají a 2 značí stav mezi oběma stavy. Výsledky pro referenční a bipolární zapojení byly považovány za samostatné výsledky (2x šest pacientů). Jejich souhrn je následující: 1...7/12, 2...2/12, 3...3/12. Průměrný výsledek hodnocení je $1,67 \pm 0,85$, kdy vychází mírně lépe výsledky pro referenční zapojení ($1,67 \pm 0,75$) oproti bipolárnímu ($1,67 \pm 0,94$). Hodnocení jednotlivých pacientů můžeme vidět v Tab. 3.

Detailní výsledky jsou demonstrovány na pacientech P25 a P26, výsledky pacientů P27, P29, P33 a P43 jsou uvedeny v přílohách (kapitola 3.3 – 3.6).

Tab. 3: Subjektivní třibodové hodnocení výsledků jednotlivých pacientů.

Zapojení	Hodnocení výsledků algoritmu na pacientech							Zhodnocení	
	P25	P26	P27	P29	P33	P43			
Referenční	3	1	1	2	1	2	$1,67 \pm 0,75$	$1,67 \pm 0,85$	
Bipolární	1	1	1	3	3	1	$1,67 \pm 0,94$		

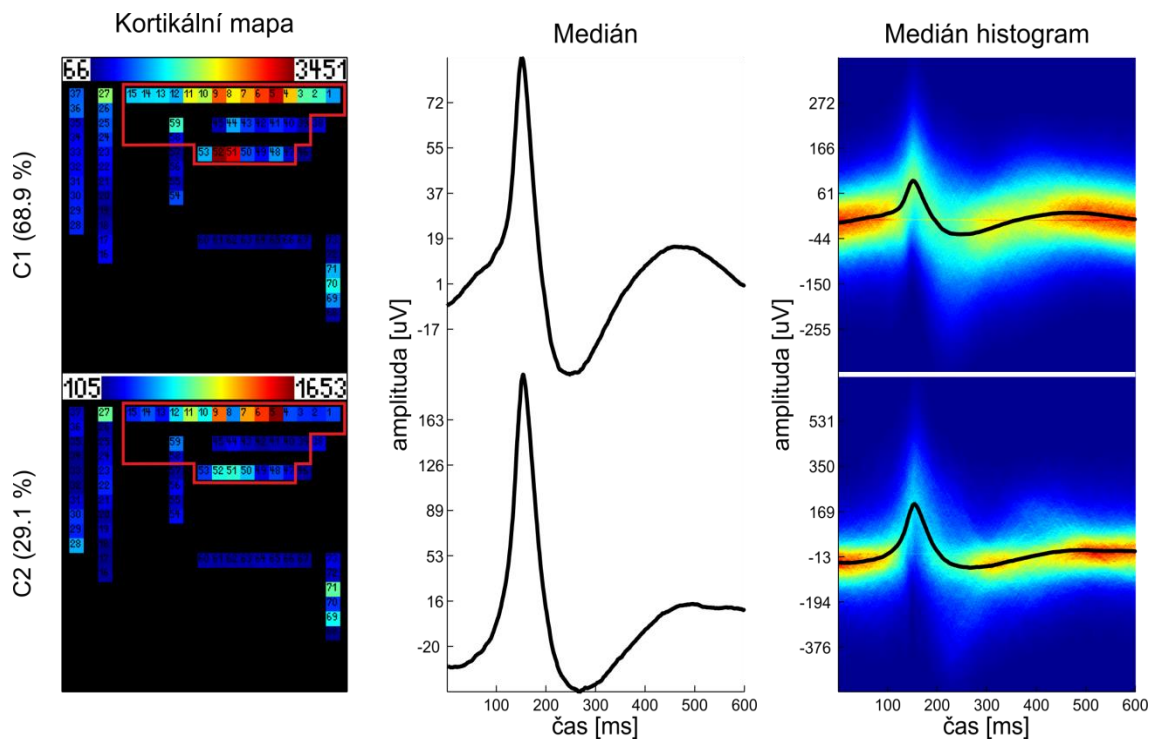
3.3.1 Pacient P25: referenční vs. bipolární zapojení

Pětiletý chlapec trpící epilepsií na základě tuberosní sklerózy podstoupil epileptochirurgický zákrok s dobrým výsledkem.

U referenčního zapojení výsledky (Obr. 21) ukazují dva prostorově se překrývající shluky odlišné amplitudou i tvarem. Jedná se o shluky C1 (64671 výbojů) a C2 (27281 výbojů). Dva shluky, které obsahovaly artefakty a neodpovídaly podmínce

minimální mohutnosti, byly vyřazeny (viz přílohy kapitola 3.1.1). Zdroje výbojů v obou relevantních shlucích se vyskytují napříč nezávislými strukturami mozku a zasahují mimo neurologem určenou oblast resekce. Výsledek byl hodnocen stupněm 3.

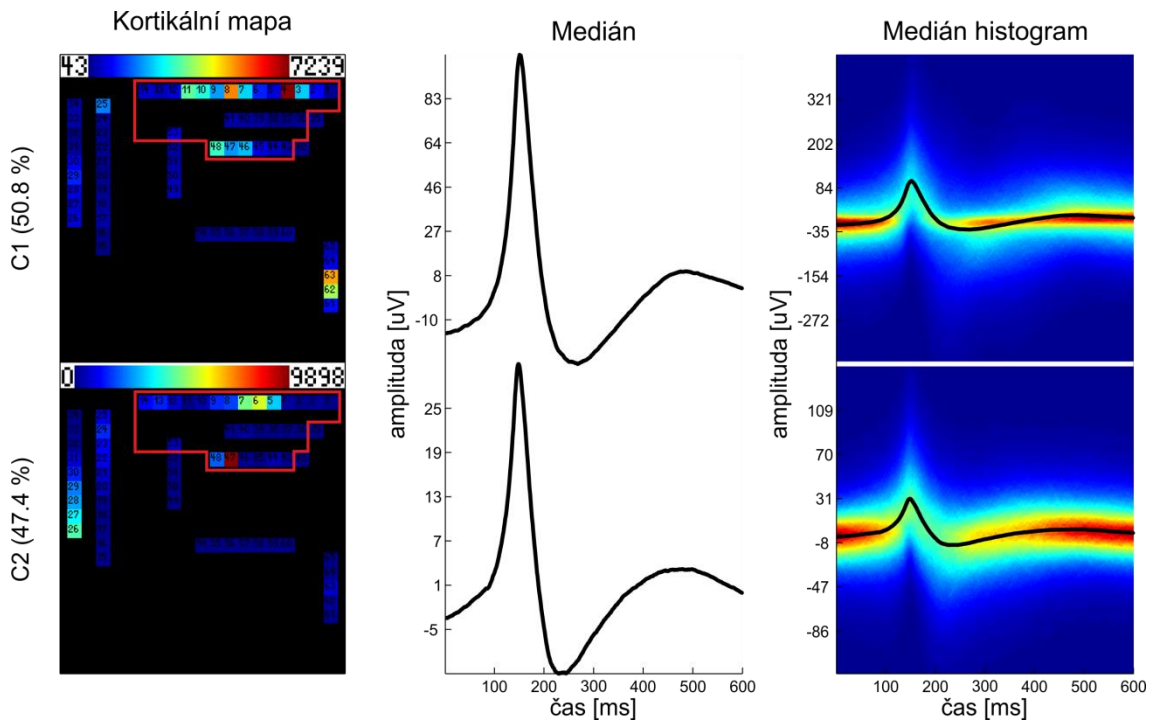
Vzhledem k používané referenční elektrodě 3 a 4, implantované bohužel v tomto případě v epileptogenní zóně, došlo ke kontaminaci ostatních elektrod. Výskyt výbojů je tedy přítomen na většině elektrod v blízkých mozkových strukturách. Z tohoto důvodu se nalezené shluky překrývají a rozdílný tvar výbojů je způsoben tkání v oblasti reference, která generuje dva typy výbojů. I když je prokázána přítomnost tří tuberózních ložisek (vzhledem k dominantnímu) je jejich epileptogenicita nepoměrně nižší, proto algoritmus nedokázal zbylé výboje korektně shlukovat.



Obr. 21: Souhrnný výsledek pro pacienta P25 v referenčním zapojení (4 shluky). Červeně je ohraničena oblast resekce.

Výsledky pro bipolární zapojení (Obr. 22) ukazují dva prostorově oddělené shluky. Jedná se o shluky C1 (64482 výbojů) a C2 (60246 výbojů). Jeden shluk, který obsahoval artefakty a neodpovídal podmínce minimální mohutnosti, byl vyřazen (viz přílohy kapitola 3.1.2.2). V návaznosti na výsledky v referenčním zapojení je dominantní oblast prvního shluku na elektrodě 4 (reference) s propagací do oblasti

elektrod 47 – 48, naopak druhý shluk zobrazuje propagaci v opačném směru. To by vysvětlovalo výskyt dvou typů výbojů v referenčních elektrodách. Výboje v okcipitální (el. 26) a levé temporální oblasti (el. 63) korespondují s dalšími minoritními epileptogenními oblastmi, které nicméně generují výboje stejného tvaru.



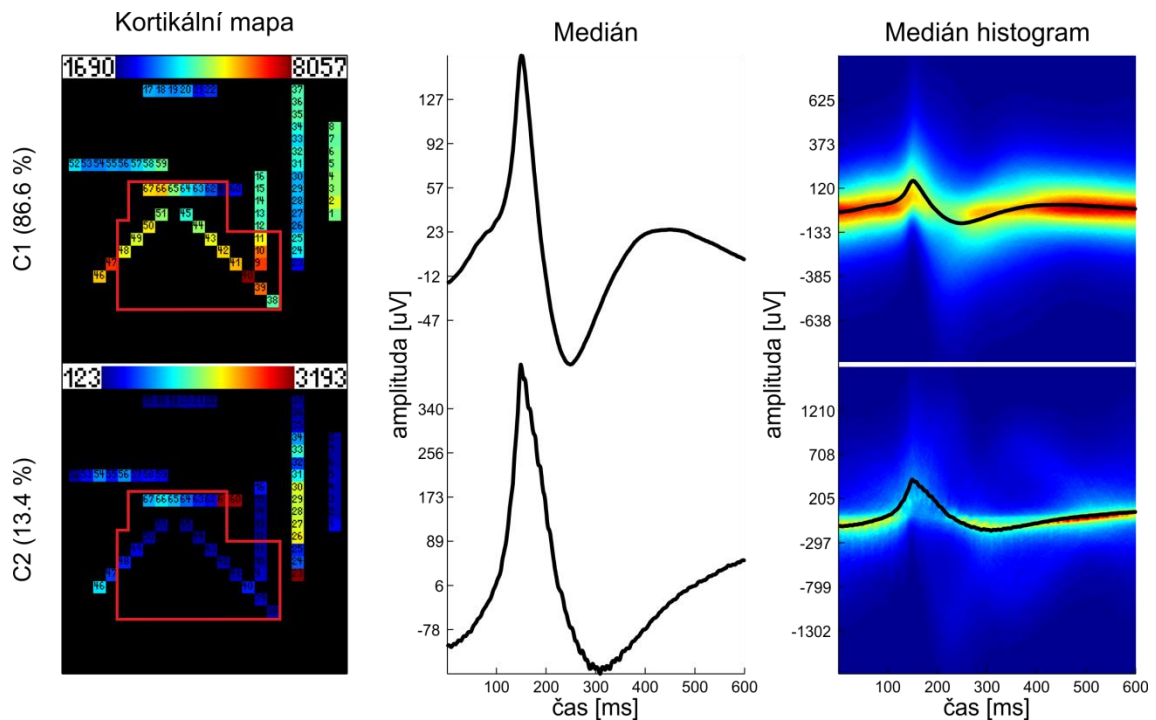
Obr. 22: Souhrnný výsledek pro pacienta P25 v bipolárním zapojení (3 shluky). Červeně je ohraničena oblast resekce.

3.3.2 Pacient P26: uspokojuv klinick korelace

Jedenctilet chlapec, u nějž se projevila farmakorezistentní epilepsie po prodlan meningoencefalitidě. Po 6 měsících od resekce velké části temporálního laloku a části baze frontálního laloku došlo k opetovnmu výskytu záchvatů. Reziduum zony poatku záchvatů bylo ponecháno v okcipito-temporln oblasti (el. 47 – 46). Tyto elektrody vykazují maximln výskyt výbojů v druhm (C2) bipolárním shluku (Obr. 24).

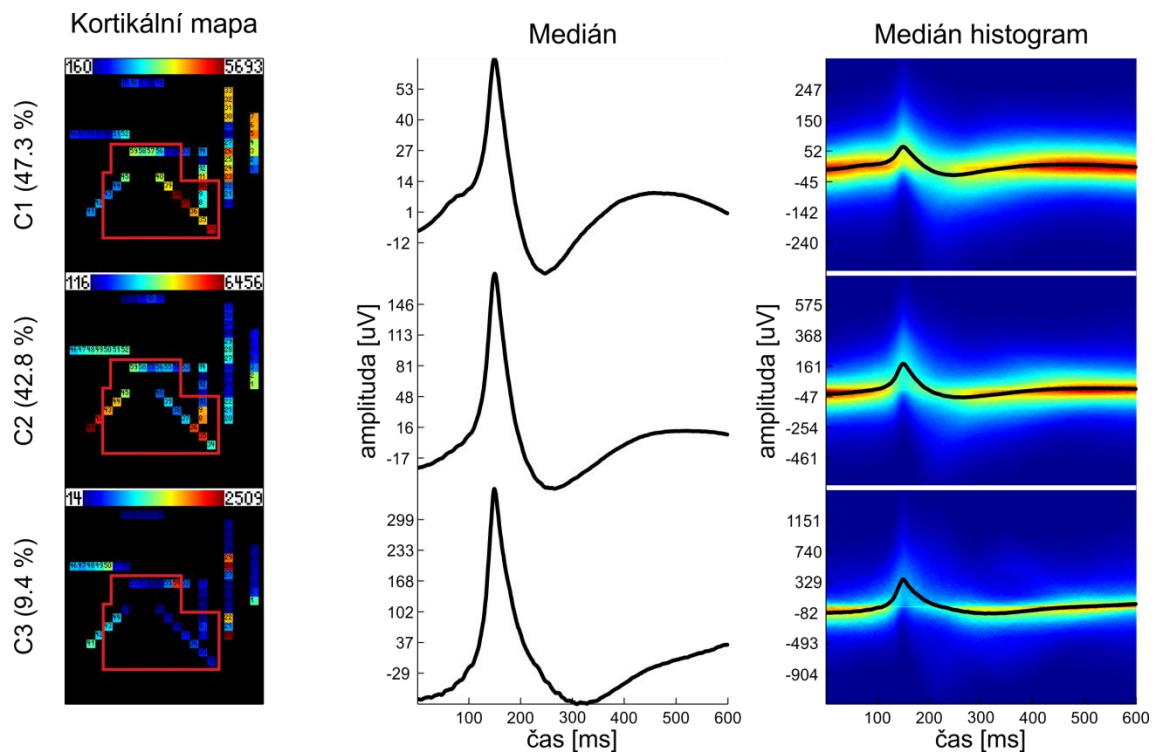
Pro referenční zapojení výsledky (Obr. 23) ukazují dva prostorov se asten překrývající shluky odlišn tvarem i amplitudou. Jedná se o shluky C1 (303465 výbojů) a C2 (46810 výbojů). Jeden shluk, který obsahoval artefakty a nedopovdal podmínce minimln mohutnosti, byl vyřazen (přilohy kapitola 3.2.1). Zdroje výbojů v obou

relevantních shlucích se vyskytují napříč nezávislými strukturami mozku. Výboje shluku C1 překrývají temporální oblast, výboje shluku C2 korelují s bazí frontálního laloku.



Obr. 23: Souhrnný výsledek pro pacienta P26 v referenčním zapojení (3 shluky). Červeně je ohraničena oblast resekce.

Výsledky pro bipolární zapojení (Obr. 24) ukazují tři prostorově se částečně překrývající shluky zejména s rozdílnou amplitudou. Jedná se o shluky C1 (147095 výbojů), C2 (133196 výbojů) a C3 (29336 výbojů). Jeden shluk, který obsahoval artefakty a nedopovídal podmínce minimální mohutnosti, byl vyřazen (přílohy kapitola 3.2.2). Zdroje výbojů ve všech relevantních shlucích se vyskytují i napříč nezávislými strukturami mozku. Shluk C1 koresponduje s resekovaným pólem temporálního laloku, nicméně velká část frontálních výbojů je zahrnuta. Druhý shluk C2 odpovídá lokalizaci reziduu neresekované oblasti počátku záchvatu, které je pravděpodobně zodpovědné za přetrvávající záchvaty. Poslední shluk C3 obsahuje minoritních 9.4 % výbojů a koresponduje s bazí frontálního laloku.



Obr. 24: Souhrnný výsledek pro pacienta P26 v bipolárním zapojení (4 shluky). Červeně je ohraničena oblast resekcce.

4 Diskuze

Navržený algoritmus je schopen identifikovat a separovat shluky interiktálních epileptiformních výbojů na základě jejich morfologie (parametricky popsané). Volbou použitých parametrů je dosažena rovnováha mezi separací výbojů na základě morfologických a energetických charakteristik. Výsledné shluky však vykazují zdroje výbojů napříč nezávislými strukturami mozku. Není proto pravděpodobná propagace IED mezi těmito oblastmi. Tento fakt nasvědčuje pro zamítnutí použití algoritmu jakožto nástroje pro přesnější lokalizaci epileptogenní zóny. Nicméně se může jednat také o problém spjatý s volbou použitých parametrů a shlukovací metody.

Výsledky na umělých datech podporují druhou variantu. Lze pozorovat slučování a difuzi nezávislých shluků při zvyšujícím se počtu vložených vzorů. K tomuto jevu nejspíše dochází na základě charakteru zvolených parametrů, kdy parametry popisující energii výbojů převáží nad morfologickými. Požadavek na přesnější separaci výbojů čistě podle tvarových parametrů však naráží na požadavek shlukování tvarově shodných výbojů, které se liší pouze amplitudou (dáno propagací od místa vzniku). Tyto požadavky jsou navzájem protichůdné a jejich vyvážení naráží na subjektivní hodnocení výsledků.

Prvním ze způsobů řešení daného problému může být optimalizace použitých parametrů. Lze například pozměnit způsob normalizace parametrů před použitím PCA, nebo upravit škálu některých parametrů z lineární na logaritmickou. Tyto přístupy nejsou ryze exaktní, ale jsou běžně používány v technikách dolování dat.

Druhým možným řešením je použití více parametrů pro popis detekovaných IED. Lze vybírat z několika vhodných, které byly v prvotním výběru zamítnuty. Jedná se například o použití vlnkové transformace s následným zprůměrováním energií po použití různých vlnek. Diskutabilní otázkou však zůstává výběr použitých vlnek. Dalšími parametry mohou být popisy strmosti náběžné hrany výboje, jeho trvání a další. Zde je však třeba vyřešit problém přesné detekce počátku výboje (prahování, trojúhelníková metoda, atd.).

Posledním možným řešením je změna použité shlukovací metody. Použitý přístup, kdy předpokládáme výskyt shluků s normálním rozdělením (GMD), byl zděděn z metod pro třídění výbojů. Vychází z předpokladu, že každý výboj má stejný tvar ovlivněný pouze šumem pozadí, který má rozdělení blízké normálnímu [15]. Tento předpoklad by při generalizaci na IED měl zůstat platný. Nicméně ani v metodách pro třídění výbojů stoprocentně platný není a výběr jiného shlukovacího mechanismu by mohl přinést lepší výsledky. Z jednodušších metod lze vybrat například různé typy hierarchického aglomerativního shlukování [20], k-means nebo SVM (Support Vector Machine). Z více sofistikovaných stojí za zmínku superparamagnetické shlukování, které se v posledních letech dostává do popředí zájmu v některých oblastech zpracování biologických signálů [15].

Na výsledcích ze zpracování umělých dat byla také testována schopnost algoritmu detekovat zdroje výbojů u bipolárního zapojení elektrod (na základě fenoménu zvratu fáze). Výsledky však tuto schopnost neprokázali a v tomto směru souhlasí s výsledky na reálných datech pacientů.

U umělých dat lze tento nedostatek vysvětlit krátkou dobou propagace výbojů do sousedních kanálů a nízkým poklesem jejich amplitudy mezi kanály v referenčním zapojení. Při přepočtu do bipolárního zapojení tedy dochází k potlačení amplitudy samotných výbojů a jejich polarita je tak určena do značné míry energií aktivity pozadí. U reálných dat pacientů může v některých případech nastat obdobná situace a přidružují se další faktory. Jedním z nich je například samotný mechanismus propagace IED do okolní tkáně. K tomu dochází nejen na základě elektrického přenosu, nýbrž také synaptického. Lze tedy předpokládat postupnou aktivaci více zdrojů výbojů (neuronálních populací), kdy z principu není použitou metodou možné odhalit prvotní zdroj.

Způsob propagace IED v rámci iritativní zóny předurčuje limity navržené metody. Zůstává totiž otázkou, zda tvar jednotlivých výbojů má opravdu vztah k lokalizaci epileptogenní zóny. Elektrická propagace IED může mít v závislosti na okolní tkáni nelineární přenosovou charakteristiku a tudíž bude měnit tvar snímaných výbojů.

Opět tedy narážíme na optimální nastavení citlivosti algoritmu na variabilitu tvaru výbojů.

Situace je navíc dále komplikována synaptickým přenosem vzruchů mezi neurony. Výsledný tvar IED je výsledkem synchronně pálicí populace neuronů, kdy cesty prostorového šíření mezi populacemi vykazují časovou variabilitu. Právě tato variabilita může být základním faktorem určujícím tvar IED [23]. Je tedy možné, že algoritmem generované shluky jsou spíše odrazem diverzity prostorového šíření IED v rámci mozkových struktur.

4.1 Další možné využití a vylepšení do budoucna

Navzdory odlišnému zamýšlenému využití, si navržený algoritmus ponechává většinu předpokladů metod pro třídění výbojů, kterými je ostatně inspirován. Z výsledků a předchozí části diskuze je patrné, že má potenciál pro využití jako plnohodnotný nástroj pro třídění výbojů. Je zapotřebí otestování tohoto předpokladu na relevantních datech a provedení případných korektur metody. Jelikož je algoritmus koncipován pro snadnou modifikaci, nejsou případné zásahy fatální. Naopak lze snadno optimalizovat algoritmus pro konkrétní situaci. Jedná se například o vytvoření vah pro nastavení citlivosti jednotlivých parametrů, či použití některé z výše zmíněných modifikací.

Využitím jiného detektoru není vyloučeno použití metody také na signály s jiným charakterem. Například segmenty HFO (další typ epileptických grafoelementů – vysokofrekvenční oscilace) a jiných nejen biologických signálů, ve kterých se předpokládá výskyt charakteristických vzorců, které lze detekovat.

Nezávisle na způsobu použití zůstává hlavní výhodou navrženého algoritmu jeho minimální závislost na uživateli. Jedná se o typ algoritmu bez dozoru, kdy jediným nutným uživatelským zásahem je počet zobrazených shluků. Funkčnost algoritmu také není ovlivněna počtem snímaných kanálů (stačí pouze jeden) a délkou dat (v závislosti na použité výpočetní stanici). Nezanedbatelnou kladnou vlastností zůstává také schopnost algoritmu separovat technické a také některé biologické artefakty do

minoritních shluků. Tyto shluky zpravidla zapadají do podmínky pro vyřazení a ve výsledcích tudíž nejsou zobrazeny.

Pro budoucí vývoj navrhnutého algoritmu je plánována implementace ryze tvarové samoshlukové analýzy pro porovnání s dosavadními výsledky. Pro tyto účely jsou vybrány dva typy porovnání. Jedná se o využití korelace segmentů a použití DTW (Dynamic Time Warping), neboli metody dynamického borcení časové řady. Na základě výsledků by mělo být možné dosáhnout lepší optimalizace současného algoritmu a dobrat se nových výsledků. Na závěr by bylo vhodné implementovat metodu *gap statistika* (kapitola 2.5.3) pro co nejpřesnější odhad optimálního počtu shluků.

5 Závěr

Schopnost metody odseparovat prostorově kompaktní shluky na základě jejich morfologie vykazuje značnou mezi patientskou diverzitu silně závislou na použitém zapojení elektrod. Zároveň ve většině případů výboje zařazené do jednoho shluku mají zdroj napříč nezávislými strukturami mozku.

Nicméně metoda je schopna oddělit tvarově a amplitudově odlišné shluky. Pro jednoznačné zhodnocení je třeba dalšího výzkumu na větším množství pacientů. Současně je třeba použití analýzy korelace výsledků mezi pacienty a zhodnocení výsledků zkušeným neurologem. Dále pak provést retrospektivní studii na pacientech, kteří podstoupili resekční zákroky s různým stupněm úspěšnosti léčby a porovnat, zdali v současnosti sporné výsledky této práce nemohou nést důležitou informaci o organizaci celé epileptogenní neuronové sítě.

Samotný algoritmus vykazuje širší pole využití, než pro přesnější lokalizaci epileptogenní zóny. Jde o otázku dalšího testování na více druzích dat. Z výsledků na testovacích záznamech lze předpokládat vhodnost pro použití jako nástroje pro třídění výbojů, jimiž byl navržený algoritmus v první řadě inspirován.

6 Reference

- [1] JANCA, R., P. JEZDIK, R. CMEJLA, P. KRSEK, J.G.R. JEFFERYS, P. MARUSIC a P. JIRUSKA. Automatic detection and spatial clustering of interictal discharges in invasive recordings. 2013 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA). IEEE, 2013, s. 219-223. DOI: 10.1109/MeMeA.2013.6549739.
- [2] PAN, Yaozhang, Shuzhi Sam GE, Feng Ru TANG a Abdullah AL MAMUN. Detection of Epileptic Spike-Wave Discharges Using SVM. 2007 IEEE International Conference on Control Applications. IEEE, 2007, s. 467-472. DOI: 10.1109/CCA.2007.4389275.
- [3] BLANCO, J. A., M. STEAD, A. KRIEGER, J. VIVENTI, W. R. MARSH, K. H. LEE, G. A. WORRELL a B. LITT. Unsupervised Classification of High-Frequency Oscillations in Human Neocortical Epilepsy and Control Patients. *Journal of Neurophysiology*. 2010-11-02, vol. 104, issue 5, s. 2900-2912. DOI: 10.1152/jn.01082.2009.
- [4] TIBSHIRANI, Robert, Guenther WALTHER a Trevor HASTIE. Estimating the number of clusters in a data set via the gap statistic. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*. 2001, vol. 63, issue 2, s. 411-423. DOI: 10.1111/1467-9868.00293.
- [5] CALINSKI, T. a J. HARABASZ. A dendrite method for cluster analysis. *Communications in Statistics – Theory and Methods*. 1974, vol. 3, issue 1, s. 1-27. DOI: 10.1080/03610927408827101.
- [6] KRZANOWSKI, W. J. a Y. T. LAI. A Criterion for Determining the Number of Groups in a Data Set Using Sum-of-Squares Clustering. *Biometrics*. 1988, vol. 44, issue 1, s. 23-. DOI: 10.2307/2531893.
- [7] HARTIGAN, John A. *Clustering algorithms*. New York: Wiley, 1975, xiii, 351 p. ISBN 04-713-5645-X.
- [8] YADAV, R., A. K. SHAH, J. A. LOEB, M. N. S. SWAMY a R. AGARWAL. A novel unsupervised spike sorting algorithm for intracranial EEG. 2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE, 2011, s. 7545-7548. DOI: 10.1109/IEMBS.2011.6091860.
- [9] FRANKE, Felix, Michal NATORA, Clemens BOUCSEIN, Matthias H. J. MUNK a Klaus OBERMAYER. An online spike detection and spike classification algorithm capable of instantaneous resolution of overlapping spikes. *Journal of Computational Neuroscience*. 2010, vol. 29, 1-2, s. 127-148. DOI: 10.1007/s10827-009-0163-5.

- [10] OLSEN, D., R. LESSER, J. HARRIS, R. WEBBER a J. CRISTION. Automatic detection fo seizures using electroencephalographic signals [patent]. U. S. Patent, 5 311 876.
- [11] ESTELLER, R., G. VACHTSEVANOS, J. ECHAUZ a B. LILT. A comparison of fractal dimension algorithms using synthetic and experimental data. ISCAS'99. Proceedings of the 1999 IEEE International Symposium on Circuits and Systems VLSI (Cat. No.99CH36349). IEEE, 1999, s. 199-202. DOI: 10.1109/ISCAS.1999.778819.
- [12] KORN, S. J., J. L. GIACCHINO, N. L. CHAMBERLIN a R. DINGLEDINE. Epileptiform burst activity induced by potassium in the hippocampus and its regulation by GABA-mediated inhibition. *Journal of Neurophysiology*. 1987, roč. 57, č. 1, s. 325-340.
- [13] KAISER, J.F. On a simple algorithm to calculate the 'energy' of a signal. International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing. IEEE, 1990, s. 381-384. DOI: 10.1109/ICASSP.1990.115702.
- [14] LEWICKI, Michael. A review of methods for spike sorting: the detection and classification of neural action potentials. *Network: Computation in Neural Systems*. 1998-11-1, vol. 9, issue 4, R53-R78. DOI: 10.1088/0954-898X/9/4/001.
- [15] QUIROGA, Rodrigo. Spike sorting. *Scholarpedia*. 2007, vol. 2, issue 12, s. 3583-. DOI: 10.4249/scholarpedia.3583. Dostupné z: http://www.scholarpedia.org/article/Spike_sorting
- [16] PERES-NETO, Pedro R., Donald A. JACKSON a Keith M. SOMERS. How many principal components? stopping rules for determining the number of non-trivial axes revisited. *Computational Statistics*. 2005, vol. 49, issue 4, s. 974-997. DOI: 10.1016/j.csda.2004.06.015.
- [17] ROGALEWICZ, Vladimír. *Pravděpodobnost a statistika pro inženýry*. Vyd. 2., přeprac. V Praze: Nakladatelství ČVUT, 2007c1998. ISBN 978-80-01-03785-0.
- [18] DING, Lei, Gregory A. WORRELL, Terrence D. LAGERLUND a Bin HE. Ictal source analysis: Localization and imaging of causal interactions in humans. *NeuroImage*. 2007, vol. 34, issue 2, s. 575-586. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.09.042.
- [19] YUAN, Yuan, Chenhui YANG a Jennie SI. The M-Sorter: An automatic and robust spike detection and classification system. *Journal of Neuroscience Methods*. 2012, vol. 210, issue 2, s. 281-290. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2012.07.012.
- [20] VAN 'T ENT, D, I MANSHANDEN, P OSSENBLOK, D.N VELIS, J.C DE MUNCK, J.P.A VERBUNT a F.H LOPES DA SILVA. Spike cluster analysis in neocortical localization related epilepsy yields clinically significant equivalent source localization results in magnetoencephalogram (MEG). *Clinical Neurophysiology*. 2003, vol. 114, issue 10, s. 1948-1962. DOI: 10.1016/S1388-2457(03)00156-1.

- [21] ENGLAND, Mary Jane. Epilepsy across the spectrum: promoting health and understanding. Washington, D.C.: National Academies Press, c2012, xxix, 537 p. ISBN 978-030-9259-538.
- [22] THURMAN, David J., Ettore BEGHI, Charles E. BEGLEY, Anne T. BERG, Jeffrey R. BUCHHALTER, Ding DING, Dale C. HESDORFFER, W. Allen HAUSER, Lewis KAZIS, Rosemarie KOBAU, Barbara KRONER, David LABINER, Kore LIOW, Giancarlo LOGROSCINO, Marco T. MEDINA, Charles R. NEWTON, Karen PARKO, Angelia PASCHAL, Pierre-Marie PREUX, Josemir W. SANDER, Anbesaw SELASSIE, William THEODORE, Torbjörn TOMSON a Samuel WIEBE. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 2011, vol. 52, s. 2-26. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x.
- [23] SABOLEK, H. R., W. B. SWIERCZ, K. P. LILLIS, S. S. CASH, G. HUBERFELD, G. ZHAO, L. STE. MARIE, S. CLEMENCEAU, G. BARSH, R. MILES a K. J. STALEY. A Candidate Mechanism Underlying the Variance of Interictal Spike Propagation. *Journal of Neuroscience*. 2012-02-29, vol. 32, issue 9, s. 3009-3021. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5853-11.2012.
- [24] EADIE, Mervyn J. Shortcomings in the current treatment of epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2012, vol. 12, issue 12, s. 1419-1427. DOI: 10.1586/ern.12.129.
- [25] ROSENOW, F. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. 2012, vol. 124, issue 9, s. 1683-1700. DOI: 10.1093/brain/124.9.1683.
- [26] MORRELL, F. Secondary Epileptogenesis in Man. *Archives of Neurology*. 1985-04-01, vol. 42, issue 4, s. 318-335. DOI: 10.1001/archneur.1985.04060040028009.
- [27] CHATRIAN, G. E., L. BERGAMINI, M. DONDEY, D. W. KLASS, M. LENNOX-BUCHTHAL a I. PETERSÉN. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1974, vol. 37, issue 5, s. 538-548. DOI: 10.1016/0013-4694(74)90099-6.
- [28] KANDEL, Eric R, James H SCHWARTZ a Thomas M JESSELL. Principles of neural science. 4th ed. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, c2000, xli, 1414 p. ISBN 08-385-7701-6.
- [29] BRÁZDIL, Milan, James H SCHWARTZ a Thomas M JESSELL. Farmakorezistentní epilepsie. 2., dopl. a aktualiz. vyd. Editor Jan Hadač, Petr Marusič. V Praze: Triton, 2011, 301 s. ISBN 978-807-3874-957.

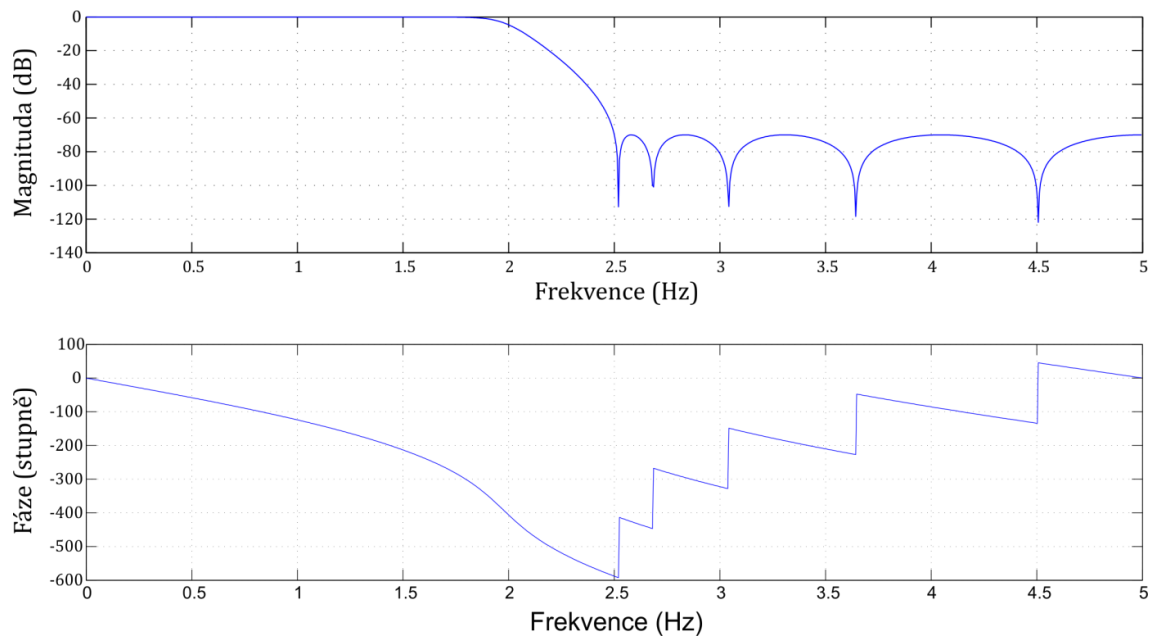
7 Přílohy

Obsah

1	Filtrace	55
1.1	Horní propust	55
1.2	Biquad Notch.....	55
1.3	Dolní propust.....	56
2	Testovací data.....	57
2.1	Referenční zapojení.....	57
2.2	Bipolární zapojení.....	61
3	Reálná data	62
3.1	Pacient P25.....	62
3.1.1	Referenční zapojení (4 shluky).....	62
3.1.2	Bipolární zapojení (3 shluky).....	63
3.2	Pacient P26.....	66
3.2.1	Referenční zapojení (3 shluky).....	66
3.2.2	Bipolární zapojení (4 shluky).....	66
3.3	Pacient P27.....	67
3.3.1	Referenční zapojení (2 shluky).....	67
3.3.2	Bipolární zapojení (3 shluky).....	67
3.4	Pacient P29.....	68
3.4.1	Referenční zapojení (5 shluků)	68
3.4.2	Bipolární zapojení (4 shluky).....	68
3.5	Pacient P33.....	69
3.5.1	Referenční zapojení (3 shluky).....	69
3.5.2	Bipolární zapojení (4 shluky).....	69
3.6	Pacient P43.....	70
3.6.1	Referenční zapojení (4 shluky).....	70
3.6.2	Bipolární zapojení (3 shluky).....	70

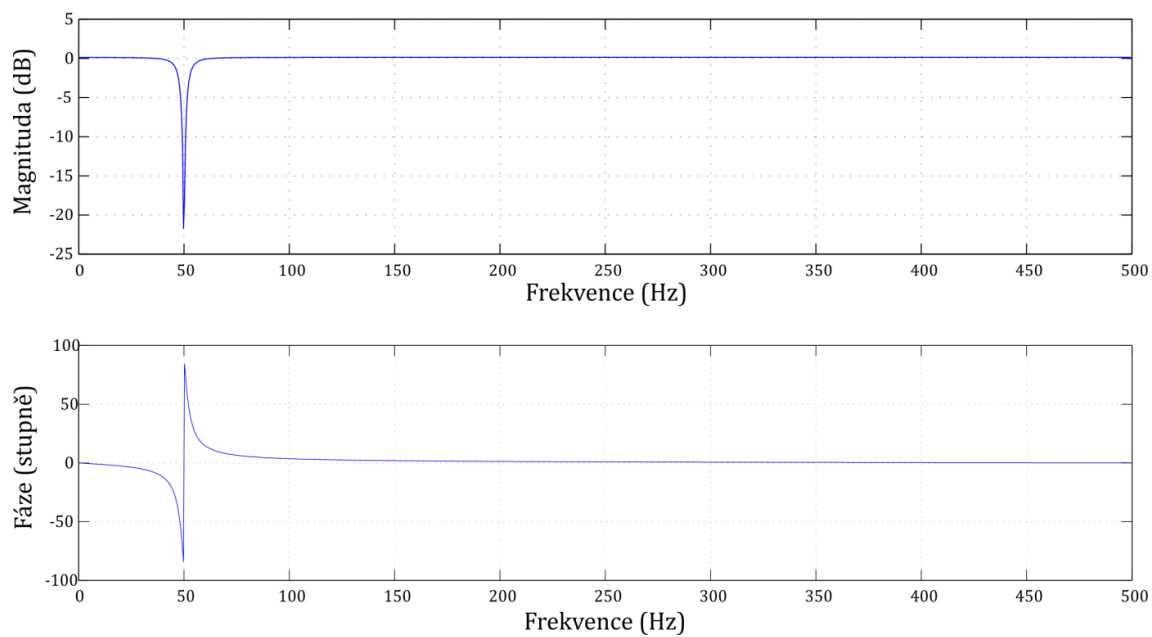
1 Filtrace

1.1 Horní propust



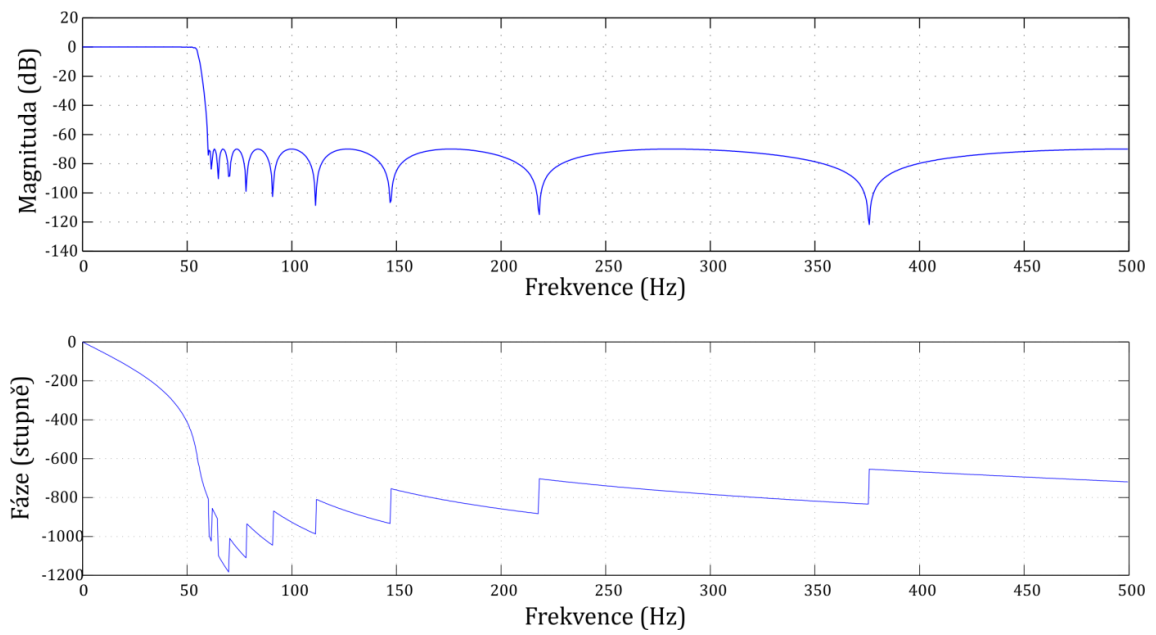
Obr. 1: Frekvenční charakteristika Chebysheva filtru 2. typu pro tvorbu isolinie po decimaci signálu.

1.2 Biquad Notch



Obr. 2: Biquad Notch filtr pro potlačení síťového rušení 50 Hz a jeho vyšších harmonických frekvencí.

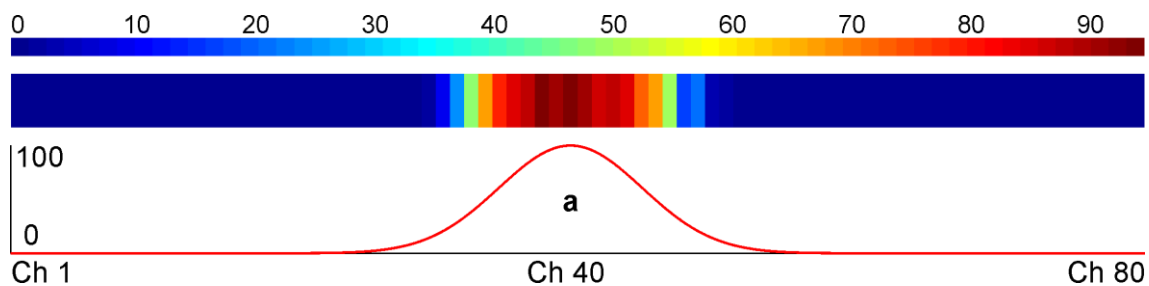
1.3 Dolní propust



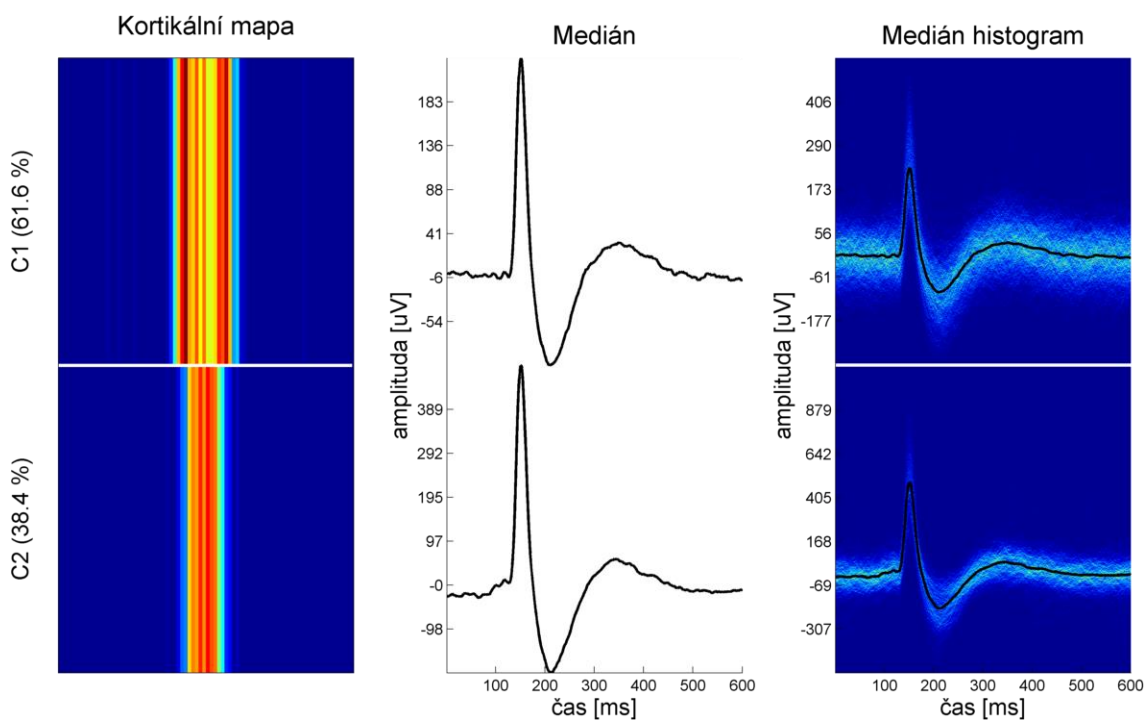
Obr. 3: Frekvenční charakteristika Chebysheva filtru 2. typu pro odfiltrování frekvencí nad 60 Hz.

2 Testovací data

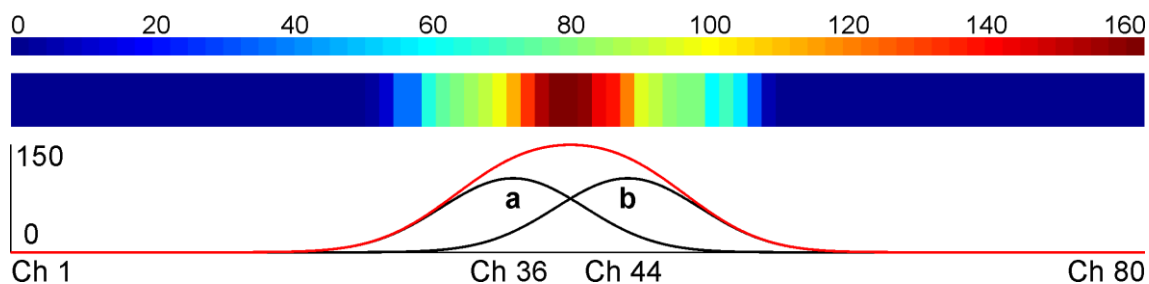
2.1 Referenční zapojení



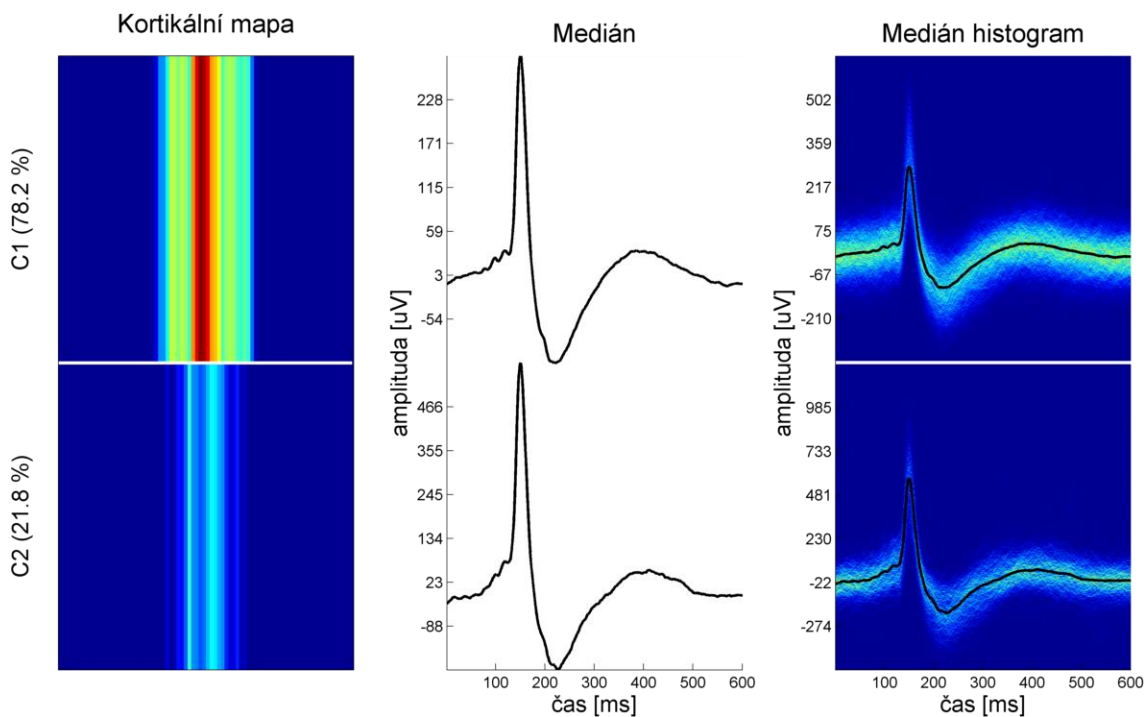
Obr. 4: Analogie kortikální mapy pro umělý záznam s jedním vloženým vzorem (a) v referenčním zapojení. Křivka pod mapou znázorňuje útlum amplitudy vzoru, kdy maximum koreluje s počtem detekcí.



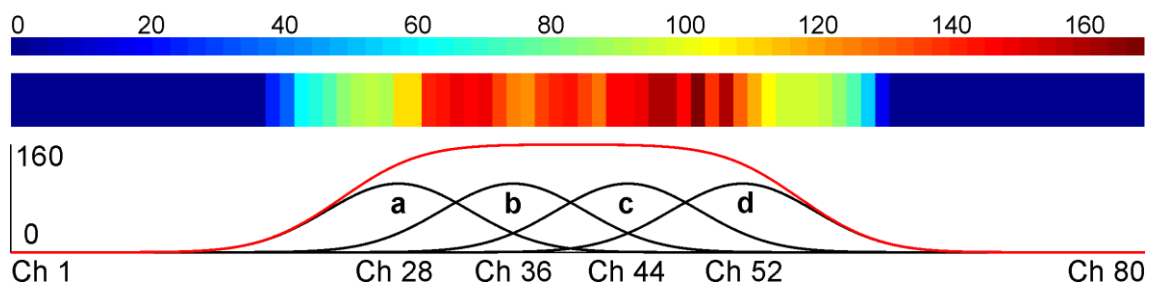
Obr. 5: Souhrnný výsledek pro umělý záznam s jedním vloženým vzorem (a) v referenčním zapojení. Díky zobrazení ve dvou sloupcích je vidět separování na základě amplitudy výboje.



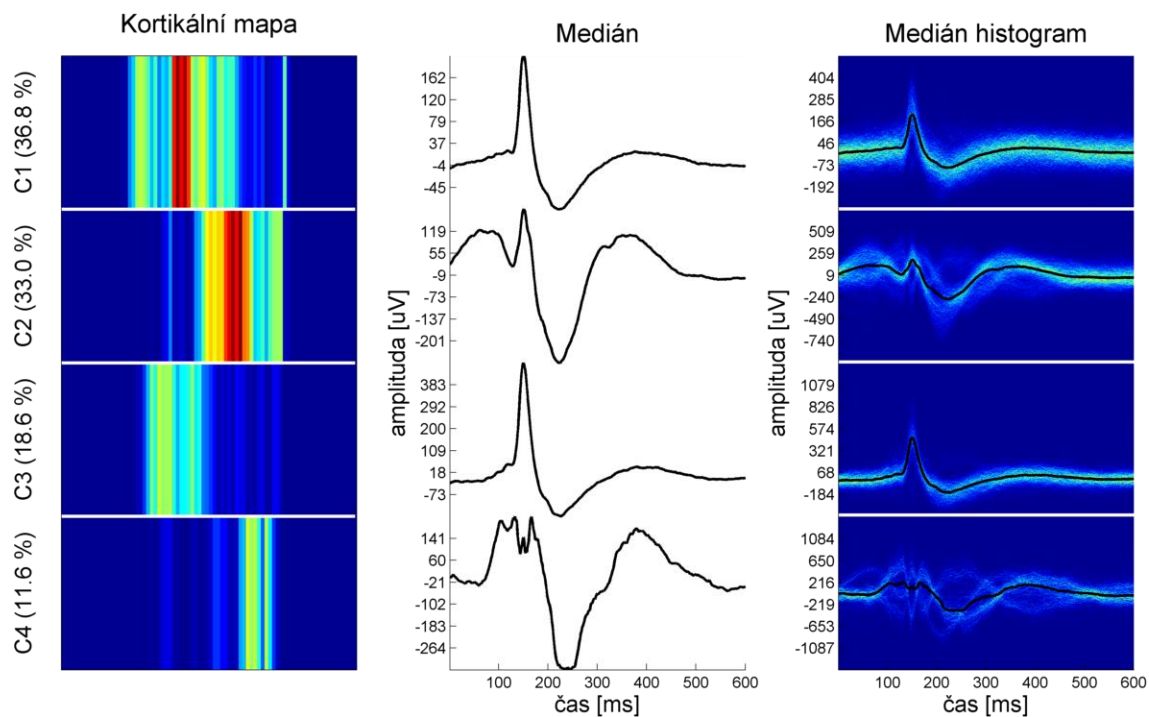
Obr. 6: Analogie kortikální mapy pro umělý záznam se dvěma vloženými vzory (a, b) v referenčním zapojení. Křivky pod mapou znázorňují útlum amplitudy jednotlivých vzorů, kdy maximum koreluje s počtem detekcí (černá značí jednotlivé vzory a červená jejich součet).



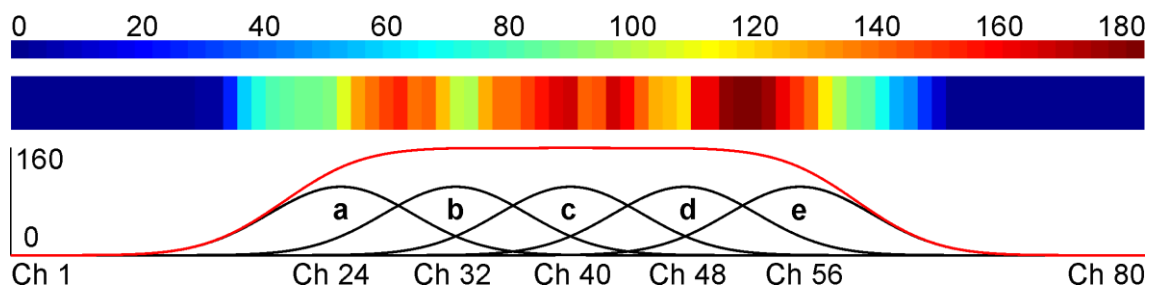
Obr. 7: Souhrnný výsledek pro umělý záznam se dvěma vloženými vzory (a, b) v referenčním zapojení.



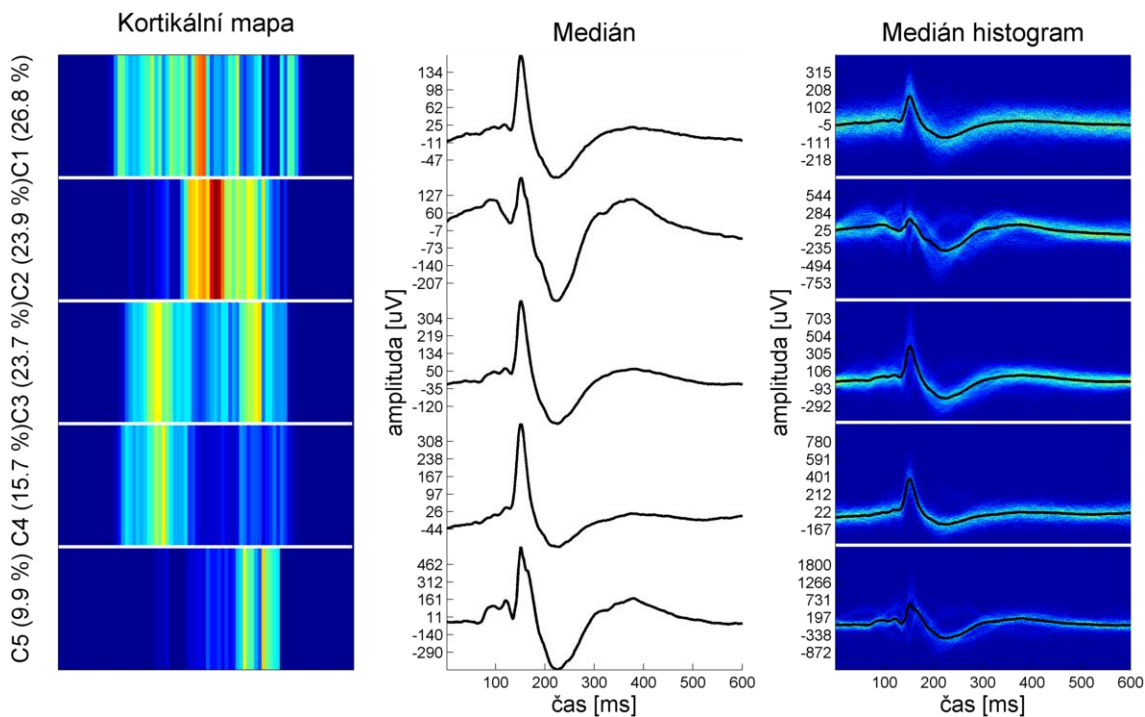
Obr. 8: Analogie kortikální mapy pro umělý záznam se čtyřmi vloženými vzory (a - d) v referenčním zapojení. Křivky pod mapou znázorňují útlum amplitudy jednotlivých vzorů, kdy maximum koreluje s počtem detekcí (černá značí jednotlivé vzory a červená jejich součet).



Obr. 9: Souhrnný výsledek pro umělý záznam se čtyřmi vloženými vzory (a – d) v referenčním zapojení.

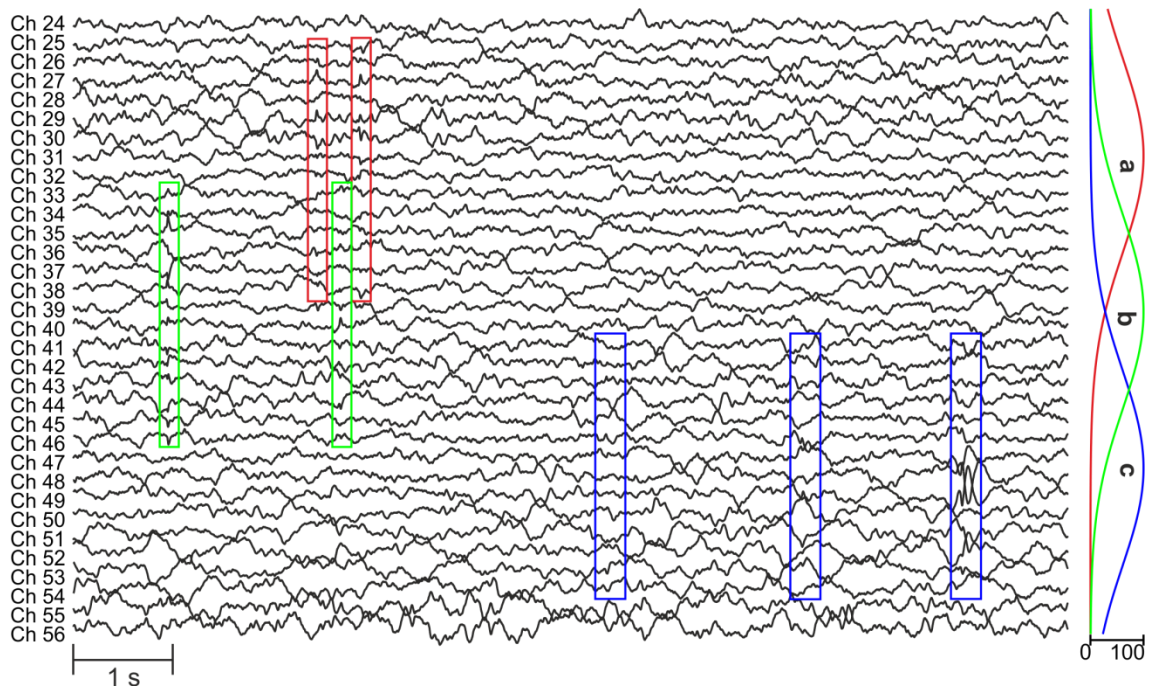


Obr. 10: Analogie kortikální mapy pro umělý záznam s pěti vloženými vzory (a – e) v referenčním zapojení. Křivky pod mapou znázorňují útlum amplitudy jednotlivých vzorů, kdy maximum koreluje s počtem detekcí (černá značí jednotlivé vzory a červená jejich součet).



Obr. 11: Souhrnný výsledek pro umělý záznam s pěti vloženými vzory (a – e) v referenčním zapojení.

2.2 Bipolární zapojení

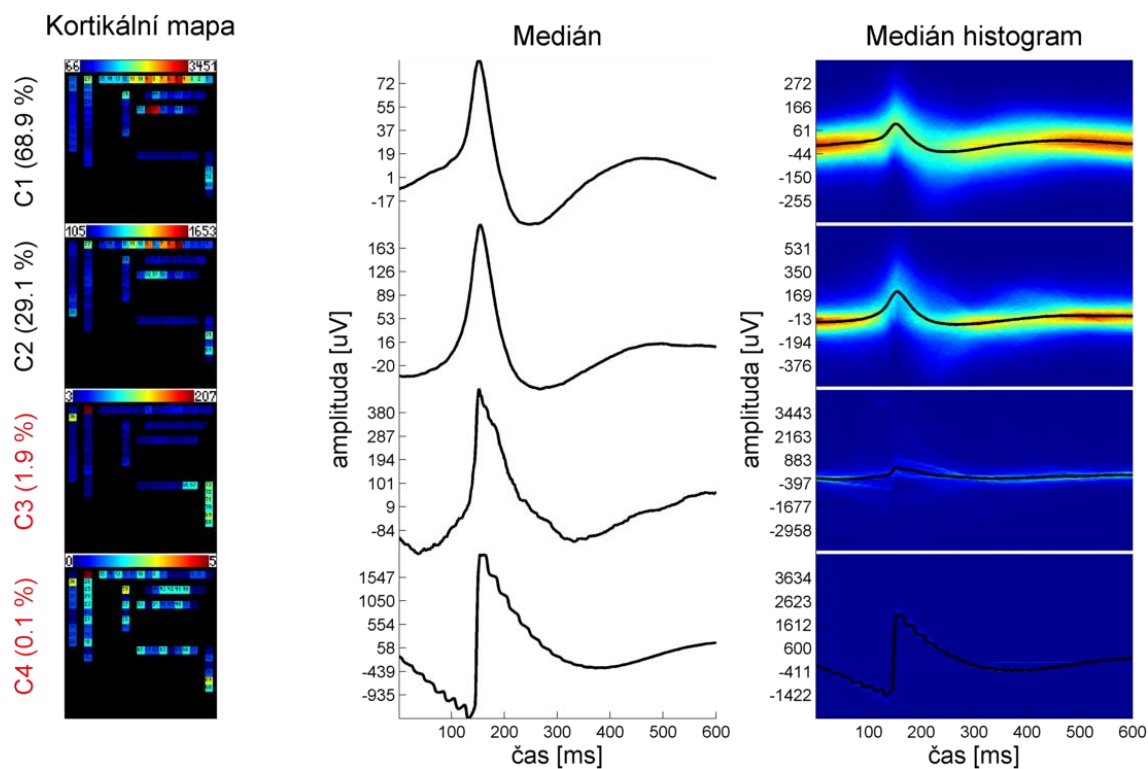


Obr. 12: Ukázka úseku umělého záznamu v bipolárním zapojení se třemi vloženými vzory (a – c) s místem vzniku mezi kanály 31 a 32 (a), 39 a 40 (b) a 47 a 48 (c). Křivky na pravé straně znázorňují útlum amplitudy jednotlivých vzorů, kdy jejich maximum koreluje s počtem detekcí daného vzoru.

3 Reálná data

3.1 Pacient P25

3.1.1 Referenční zapojení (4 shluky)



Obr. 13: Souhrnný výsledek pro pacienta P25 v referenčním zapojení (4 shluky).

3.1.2 Bipolární zapojení (3 shluky)

3.1.2.1 Textový výstup pro zobrazení tří shluků

```
>>> Patient name: P25 < P25_bip_resa.mat
>
---Description---
Sampling frequency: 1000 Hz
Number of channels: 65
Montage: bip
Number of files: 16 (127002 detections):
> P25_1_1_bip_spk.mat (8014 detections)
> P25_1_2_bip_spk.mat (6219 detections)
> P25_1_3_bip_spk.mat (8526 detections)
> P25_1_4_bip_spk.mat (8960 detections)
> P25_1_5_bip_spk.mat (6311 detections)
> P25_2_1_bip_spk.mat (7915 detections)
> P25_2_2_bip_spk.mat (9662 detections)
> P25_2_3_bip_spk.mat (10985 detections)
> P25_2_4_bip_spk.mat (9122 detections)
> P25_2_5_bip_spk.mat (8706 detections)
> P25_3_1_bip_spk.mat (8845 detections)
> P25_3_2_bip_spk.mat (12153 detections)
> P25_3_3_bip_spk.mat (6934 detections)
> P25_3_4_bip_spk.mat (5141 detections)
> P25_3_5_bip_spk.mat (5844 detections)
> P25_3_6_bip_spk.mat (3665 detections)

---Used detector---
Hilbert spike detector settings: default

---Used filtration---
Isoline
> Resampled to: 10 Hz
> Low pass filter: 2 Hz (Cheby2 - order: 10)
50/60 Hz
> Used filter: biquad filter (50 Hz)

Low pass filter
> Used: Cheby2 (60 Hz, order: 20)

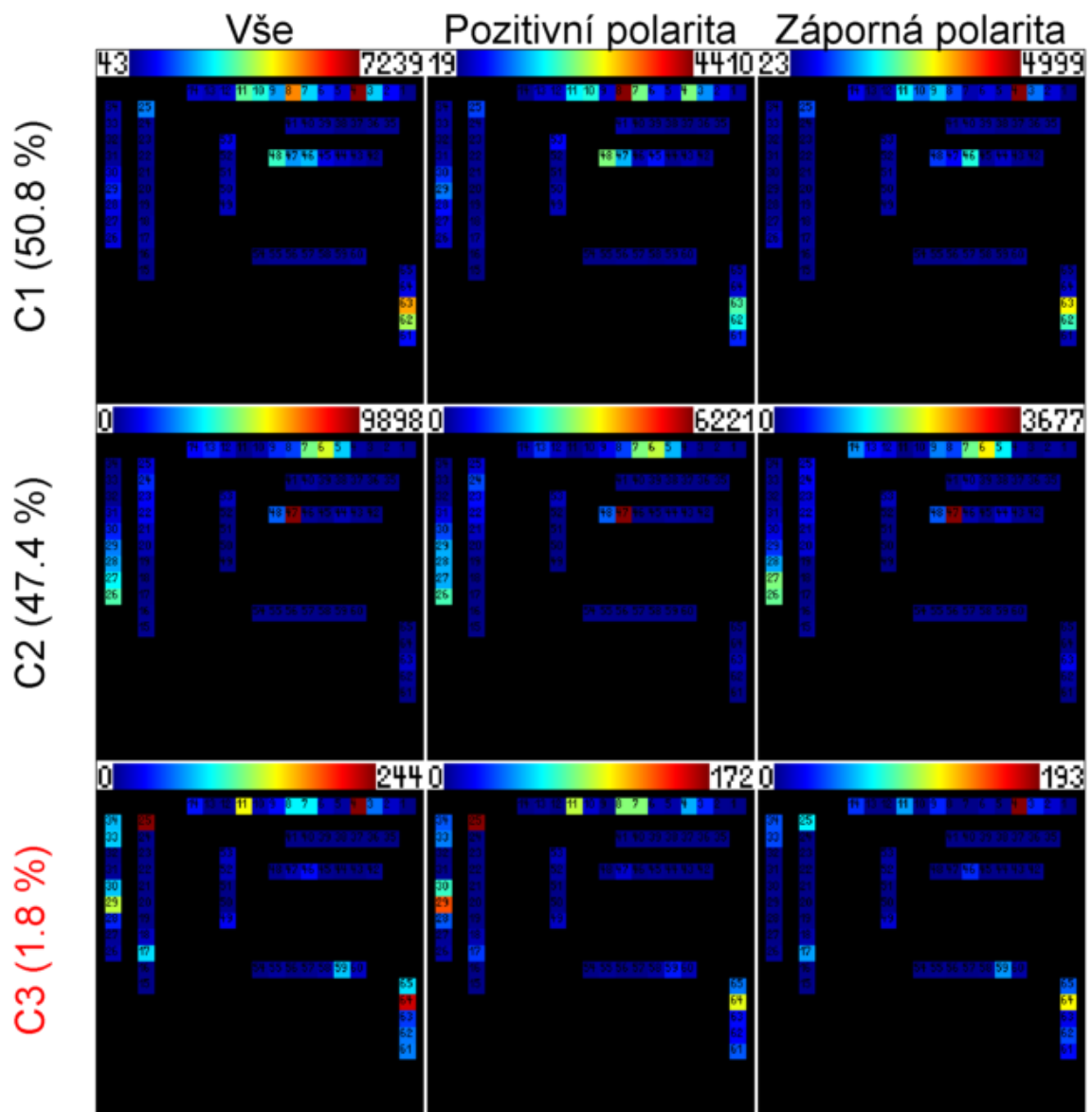
---Spike extraction---
Time before detected event: 0.150 s
Time after detected event: 0.450 s
Recorded spike duration: 0.600 s

---Parameterization---
Number of used parameters: 8
> crvMean
> acumEner
> crvLength
> teagerEner
> entropyTeagerEner
> spekMom1
> spekMom2
> peakRatio (lenMovAvg: 0.010 s)

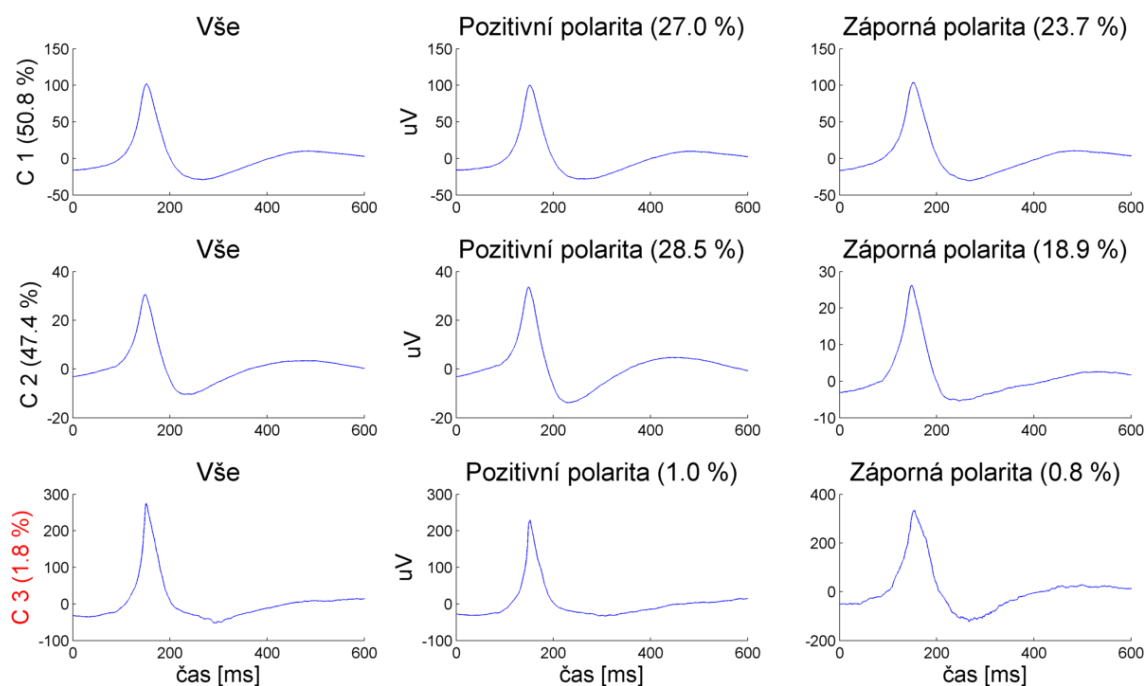
---RESULTS GMD---
Number of used PCA components: 3
(80Percent)
>> 10 (CalinskiHarabasz)
>> 5 (Krzanowski-Lai)
>> 8 (Hartigan)

Model for 3 clusters
> Number of valid clusters: 2 (above 10 %
of largest cluster)
>> Cluster 1 > 64482 detections (50.8 %)
>> Cluster 2 > 60246 detections (47.4 %)
> Number of discarded clusters 1 :
>> Cluster 3 > 2274 detections (1.8 %)
```

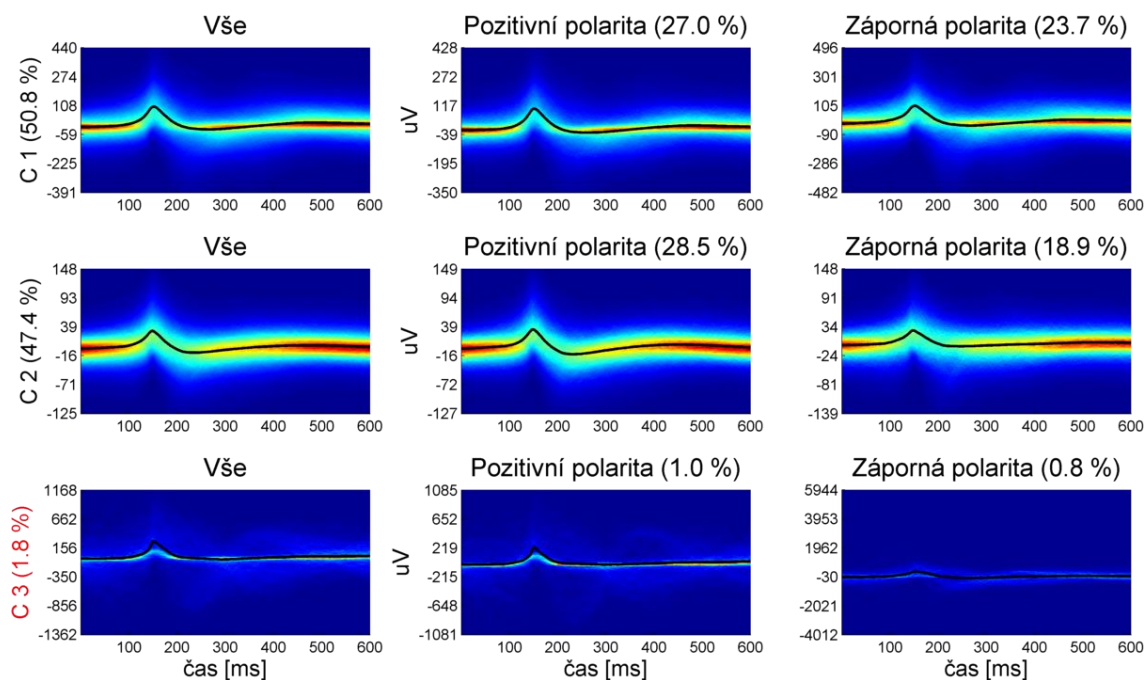
3.1.2.2 Výsledky



Obr. 14: Kortikální mapy pacienta P25 pro bipolární zapojení s rozlišením polarit segmentů uvnitř shluku. Jsou zobrazeny tři shluky, kdy červeně jsou zobrazeny příliš malé segmenty.



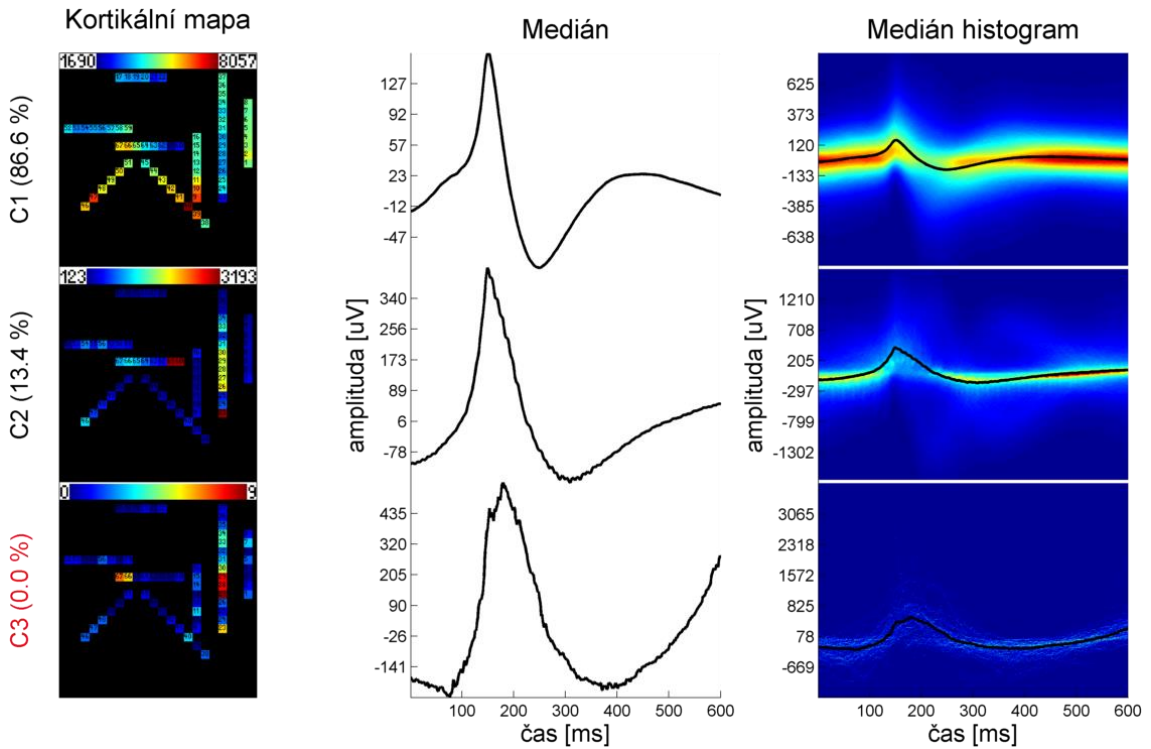
Obr. 15: Mediány jednotlivých shluků pacienta P25 pro bipolární zapojení s rozlišením polarity segmentů uvnitř shluku. Jsou zobrazeny tři shluky, kdy červeně jsou zobrazeny příliš malé segmenty.



Obr. 16 Histogramy mediánů jednotlivých shluků pacienta P25 pro bipolární zapojení s rozlišením polarity segmentů uvnitř shluku. Jsou zobrazeny tři shluky, kdy červeně jsou zobrazeny příliš malé segmenty.

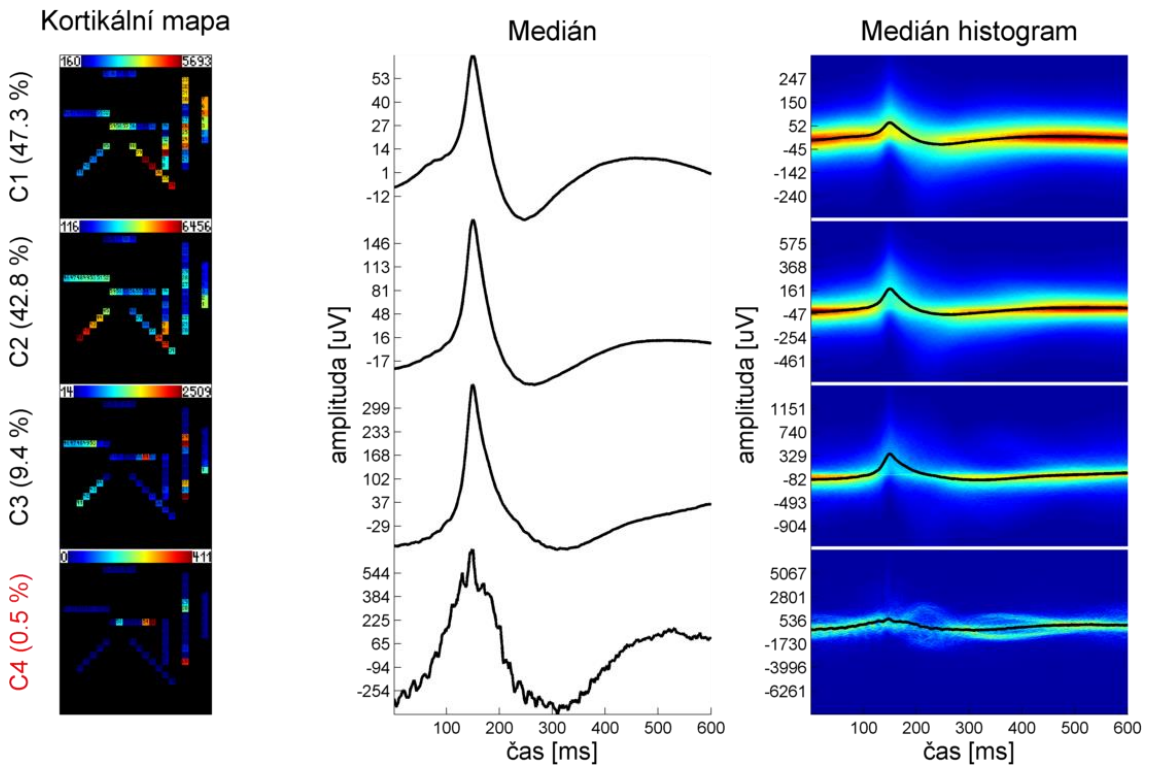
3.2 Pacient P26

3.2.1 Referenční zapojení (3 shluky)



Obr. 17: Souhrnný výsledek pro pacienta P26 v referenčním zapojení (3 shluky).

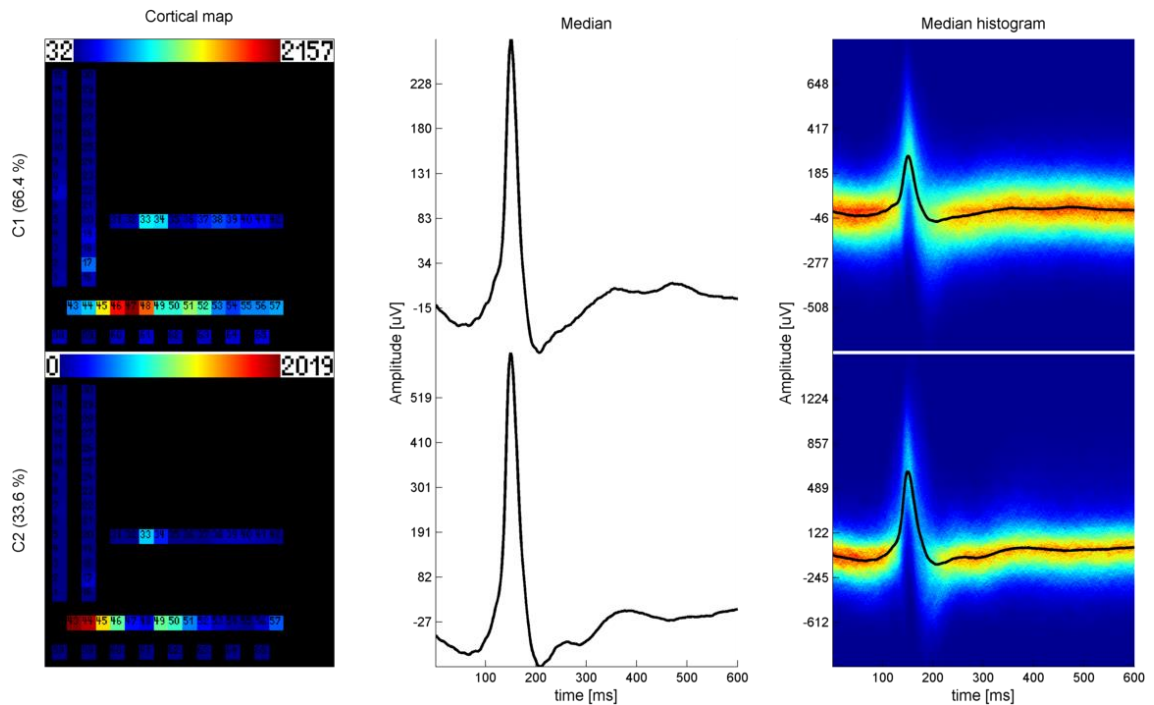
3.2.2 Bipolární zapojení (4 shluky)



Obr. 18: Souhrnný výsledek pro pacienta P26 v bipolárním zapojení (4 shluky).

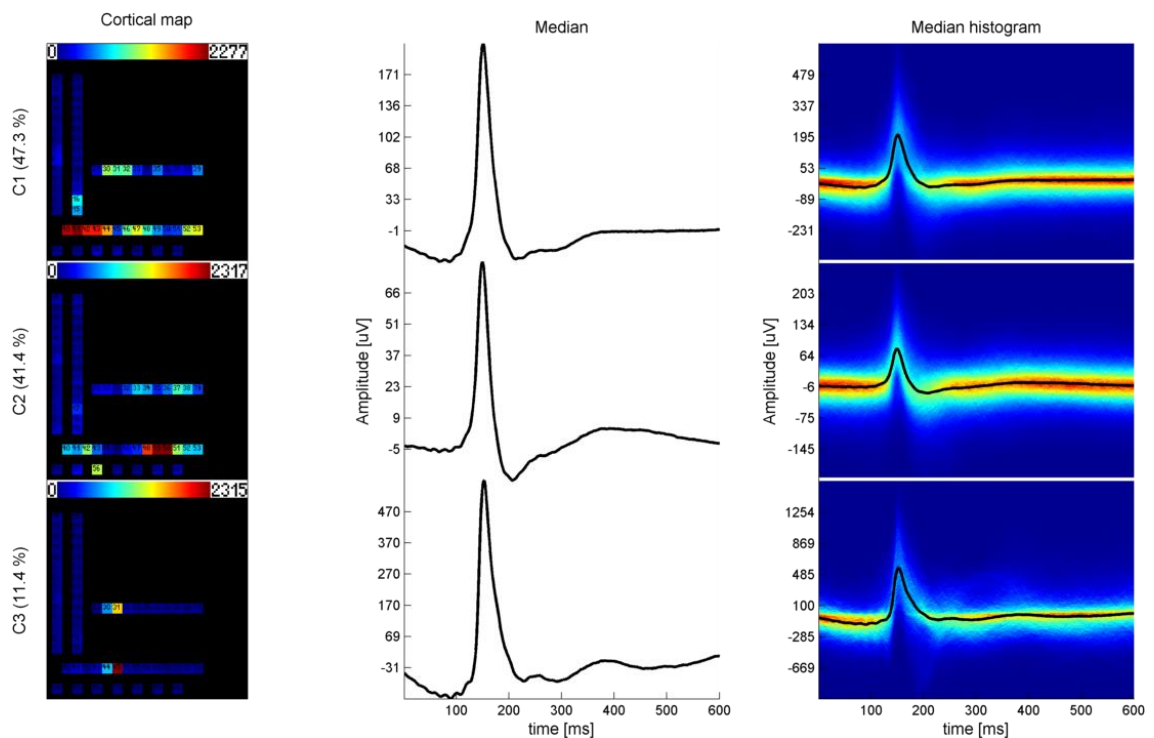
3.3 Pacient P27

3.3.1 Referenční zapojení (2 shluky)



Obr. 19: Souhrnný výsledek relevantních shluků pro pacienta P27 v referenčním zapojení (2 shluky).

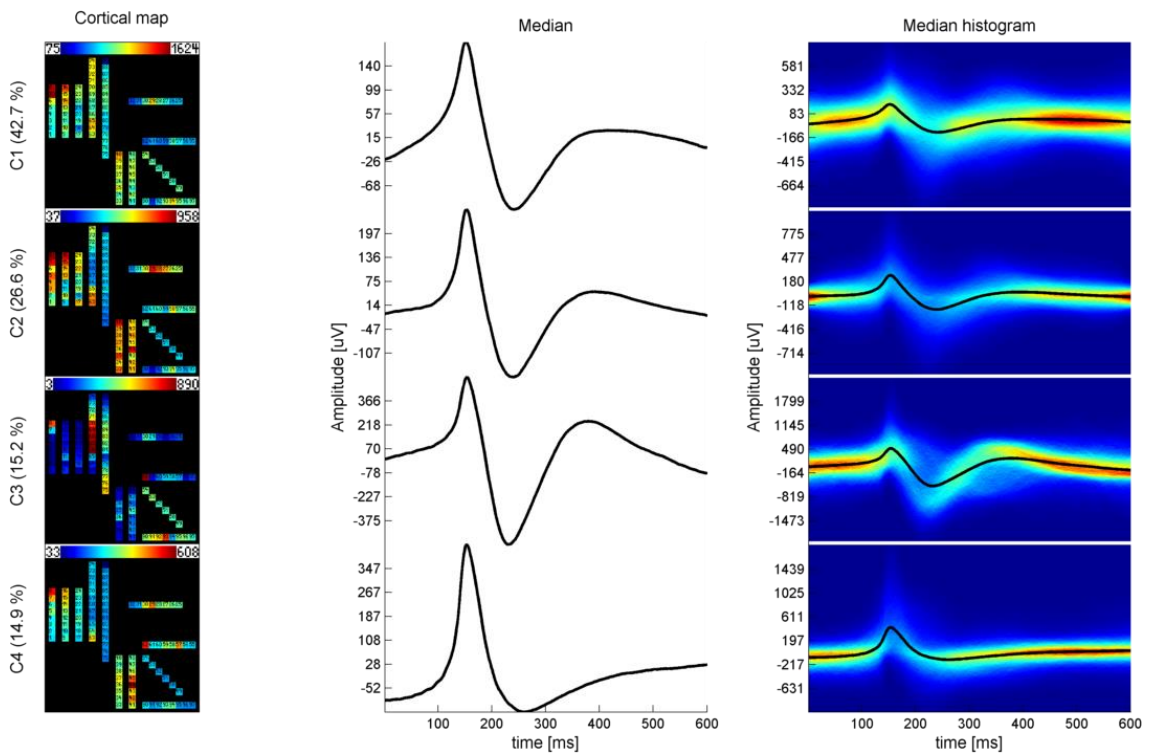
3.3.2 Bipolární zapojení (3 shluky)



Obr. 20: Souhrnný výsledek relevantních shluků pro pacienta P27 v bipolárním zapojení (3 shluky).

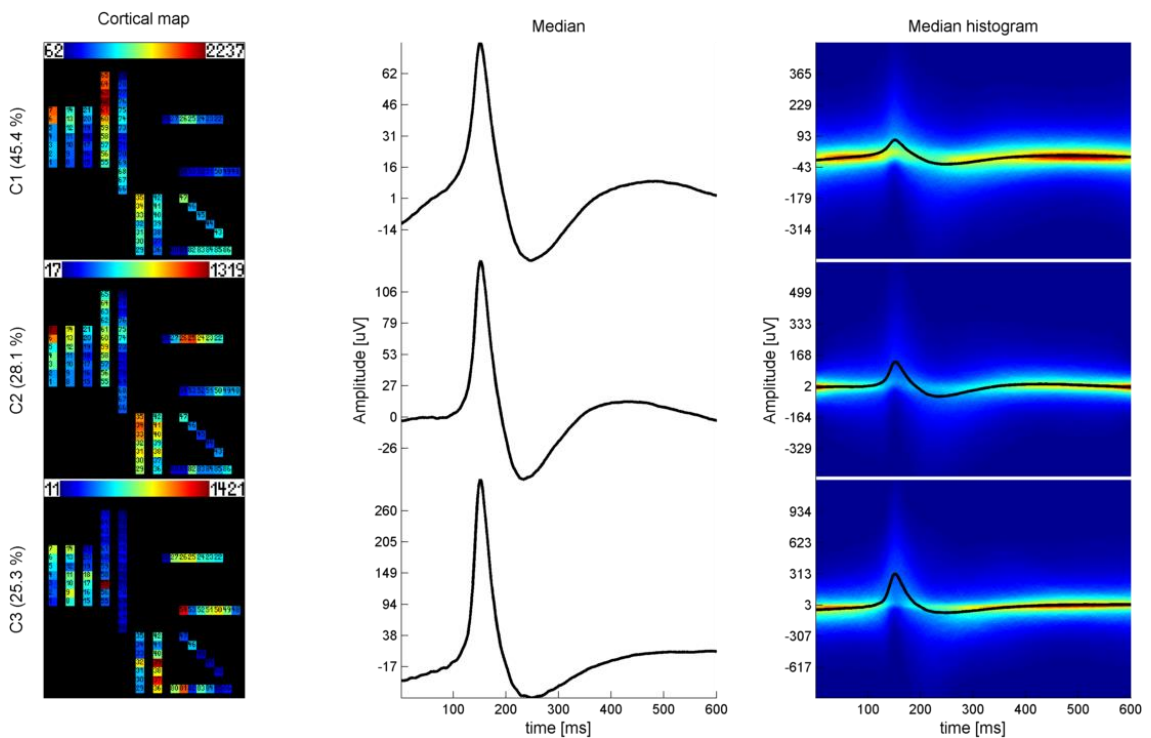
3.4 Pacient P29

3.4.1 Referenční zapojení (5 shluků)



Obr. 21: Souhrnný výsledek relevantních shluků pro pacienta P29 v referenčním zapojení (5 shluků).

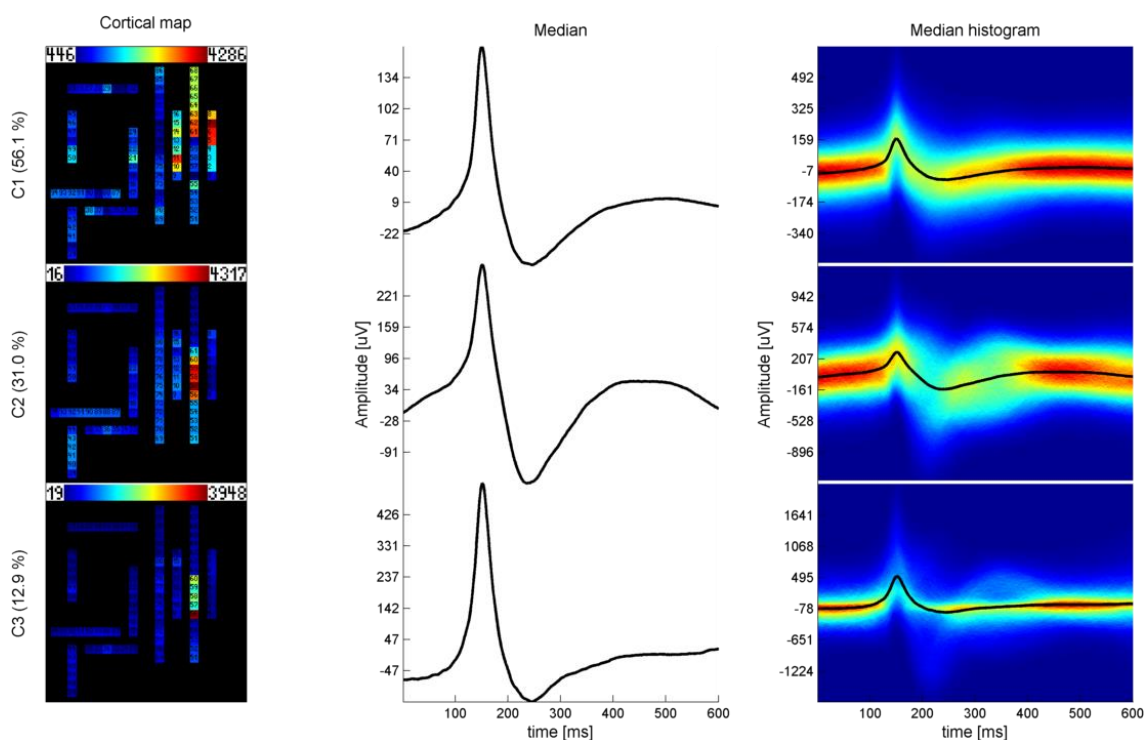
3.4.2 Bipolární zapojení (4 shluky)



Obr. 22: Souhrnný výsledek relevantních shluků pro pacienta P29 v bipolárním zapojení (4 shluky).

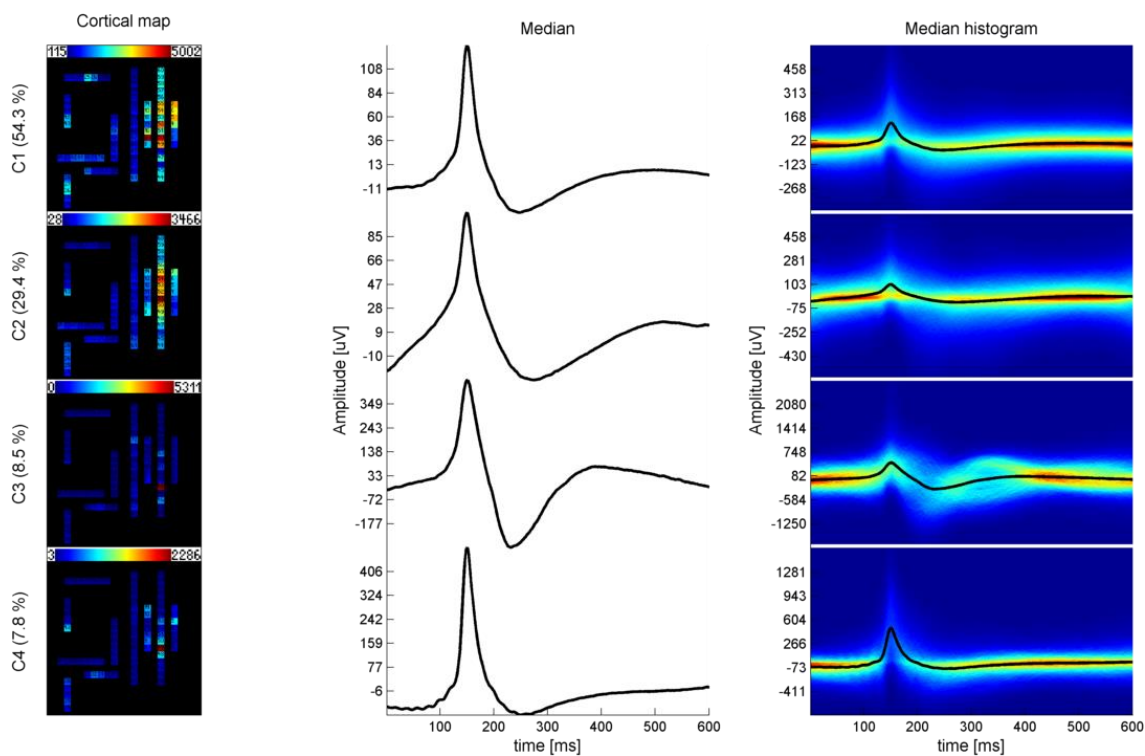
3.5 Pacient P33

3.5.1 Referenční zapojení (3 shluky)



Obr. 23: Souhrnný výsledek relevantních shluků pro pacienta P33 v referenčním zapojení (3 shluky).

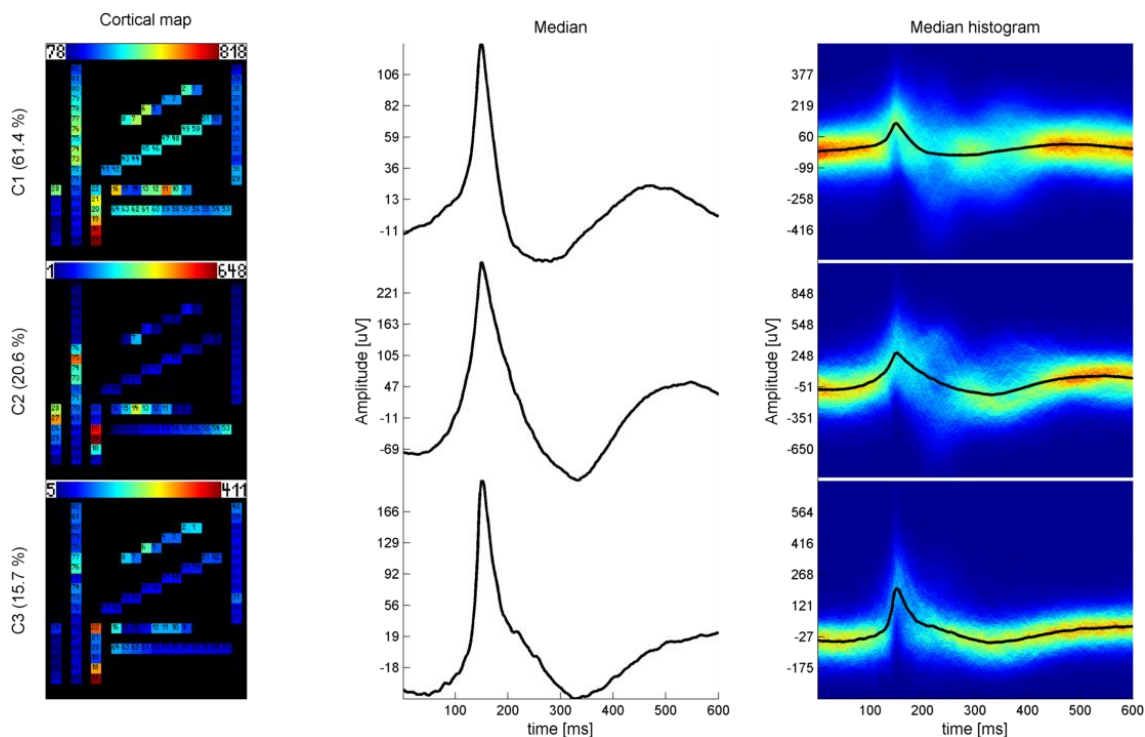
3.5.2 Bipolární zapojení (4 shluky)



Obr. 24: Souhrnný výsledek relevantních shluků pro pacienta P33 v bipolárním zapojení (4 shluky).

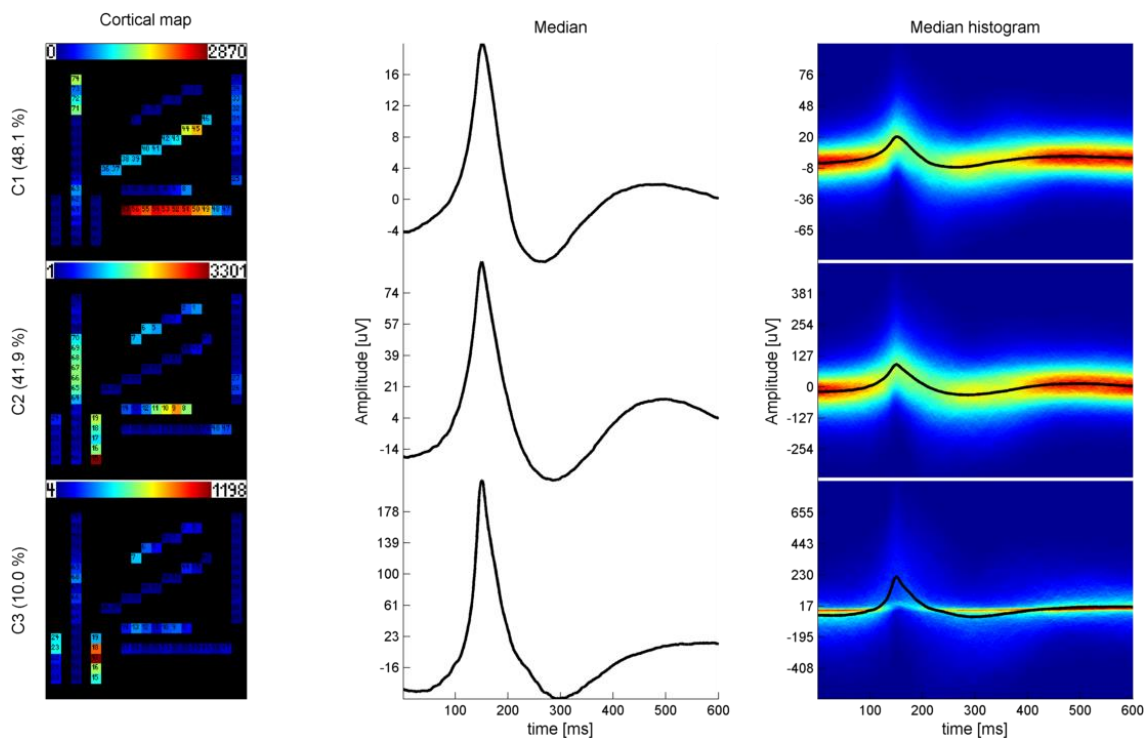
3.6 Pacient P43

3.6.1 Referenční zapojení (4 shluky)



Obr. 25: Souhrnný výsledek relevantních shluků pro pacienta P43 v referenčním zapojení (4 shluky).

3.6.2 Bipolární zapojení (3 shluky)



Obr. 26: Souhrnný výsledek relevantních shluků pro pacienta P43 v bipolárním zapojení (3 shluky).