

Exposé zur Bachelorarbeit

Arbeitstitel:

Automatische Erkennung von epileptischen Anfällen im neonatalen EEG

Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es, den in „Automated neonatal seizure detection mimicking a human observer reading EEG“ [1] beschriebenen Algorithmus zur automatischen Erkennung von Anfällen im neonatalen EEG (Elektroenzephalografie) zu implementieren und zu evaluieren. Dabei soll ein Vergleich mit einer Implementation, die auf der Idee von „Using simulated neuronal cell models for detection of epileptic seizures in foramen ovale and scalp eeg“ [7] basiert, erfolgen. Diese soll im Folgenden Referenzalgorithmus genannt werden.

Epileptische Anfälle

Ein Anfall im neonatalen EEG ist charakterisiert als eine plötzliche, sich wiederholende, sich entwickelnde und stereotypische Episode von anormalen Aktivitäten im EEG mit einer Minimumamplitude von $2\mu\text{V}$ (Spitze-Spitze-Amplitude) und einer Mindestlänge von 10s [3].

Epileptische Anfälle treten bei 1 - 3,5 von 1000 Frühgeborenen auf und stehen mit folgenden Pathologien in Verbindung: Bleibenden Schäden im zentralen Nervensystem [1], Hirnblutungen, Schlaganfällen, Meningitis und zerebraler Hypoxie [2]. Diese Anfälle bleiben klinisch oft unbemerkt und außerdem fehlt auf Intensivstationen für Frühgeborene oft die unmittelbare Expertise, neonatale EEGs zu deuten.

Deshalb erwartet man Vorteile durch den Einsatz eines zuverlässigen automatischen Algorithmus zur Erkennung von epileptischen Anfällen [2], da die Zeit bis zur Medikation ein kritischer Faktor ist. Eine zu überkommene Hürde in der Detektion sind ähnliche Charakteristika anderer Pathologien wie z.B.: Burst-Suppression oder Discontinuous EEG. Da diese Pathologien ähnliche Muster in den Daten abbilden, bei ausgelöster Detektion aber als falsch positiv gewertet werden, ist eine Abgrenzung dieser wichtig.

Anforderungen an den Algorithmus

Für die Auswahl des Algorithmus wurden neben einer guten Erkennungsrate von epileptischen Anfällen zwei weitere Kriterien festgelegt:

- 1) Der Algorithmus muss echtzeitfähig
- 2) und vollautomatisch sein.

Zu 1) Hierbei handelt es sich um eine weiche Echtzeitfähigkeit, welche sich aus der Online-Anwendung ergibt. Da die Minimallänge eines epileptischen Anfalles per Definition zehn Sekunden beträgt [3] wird auch frühestens nach zehn Sekunden nach einem Anfall ein Ergebnis geliefert. Hierbei kann der Algorithmus nur in der Vergangenheit liegende Daten nutzen.

Zu 2) Da auf Stationen für Frühgeborene für gewöhnlich kein Neurologe zur Interpretation des EEGs anwesend ist und das EEG-System als Unterstützung für die Neonatologen und Krankenschwestern dient, muss das System durch den Algorithmus befähigt werden, ein Ergebnis ohne etwaige Justierung von Schwellwerten durch Experten zu liefern.

Existierende Ansätze

Das EEG stellt die gemessenen Amplitudenwerte pro Kanal als Graph über die Zeit dar. Die entstehenden Signale können als Ergebnis eines Systems mit nicht linearen Elementen interpretiert werden. Die Auswertung dieser Signale kann zu einem verbesserten Bild der zugrunde liegenden Hirnprozesse führen [5].

Epileptische Anfälle mithilfe des EEGs zu erkennen gilt als goldener Standard [3], es gibt jedoch auch einige andere Ansätze z.B. das amplitudenintegrierte EEG (aEEG), welches die EEG-Daten von mehreren Stunden auf einen Blick darstellen kann. Hierbei werden jedoch nur wenige EEG-Kanäle komprimiert dargestellt, doch hat es an Popularität gewonnen, da dieses ohne spezielles Training und vor allem auch vom medizinischen Personal auf Neugeborenen Stationen interpretiert werden kann [3].

Klassische Ansätze zur Erkennung von Anfällen arbeiten mit Frequenz- und Amplitudenanalysen sowie der Autokorrelation und dem Leistungsdichtespektrum. Auch gibt es Vorgehen bei denen Merkmale im aEEG zur Anfallserkennung dienen. In [4] wird z.B. ein

gleitender Durchschnitt als Schwellwert genutzt, um Start und Ende eines Anfalls zu bestimmen.

Zu den Zeit-Frequenz-Methoden gehört der viel referenzierte Ansatz von Liu et. al. [6], welcher sich die Periodizität eines Anfalls und damit seine Selbstähnlichkeit ausnutzt. Diese wird durch Autokorrelation erfasst. Weitere Ansätze basieren auf der Varianz des Signals, linearen Vorhersagefiltern oder der diskreten Wavelet-Transformation [5].

Methoden aus dem Bereich der Informationstheorie gehen auf die Komplexität des Signals ein, wobei hier ein Anfall als Übergang von Chaos zu Ordnung angesehen wird, ähnlich wie bei Ansätzen aus der Informationstheorie, die verschiedene Entropien als Erkennungsmaß nutzen [5].

Auch Algorithmen aus dem Bereich des Maschine Learning (ML) finden Anwendung, z.B. wurden Features, die durch Zeit-Frequenzanalyse oder Untersuchung des Leistungsdichtespektrums erkannt wurden, einem Artificial Neural Network (ANN) eingespeist. Weiter verbreitet ist jedoch der Einsatz von Support Vektor Maschinen.

Der Referenzalgorithmus

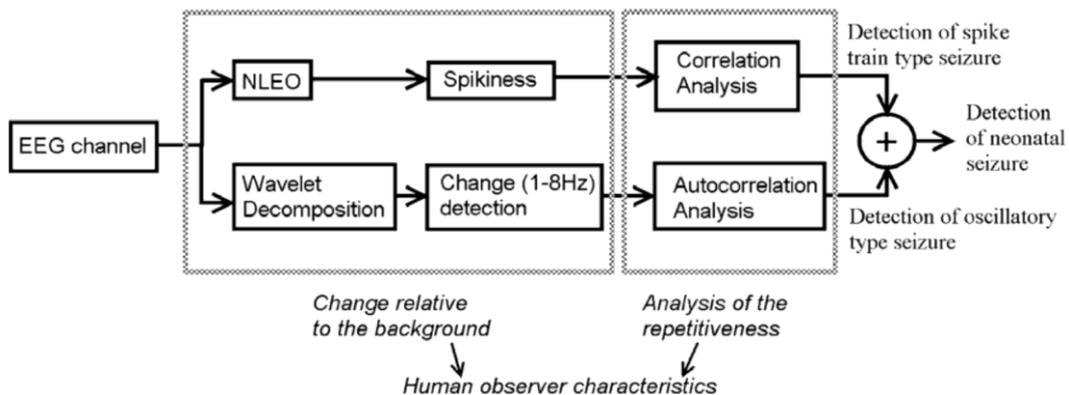
Der Referenzalgorithmus erkennt Anfälle nach der Vorverarbeitung durch die folgenden Metriken: Gradient, Amplitude (Spike), Spike-Rate. Diese Kriterien werden genutzt, um potenzielle Anfälle mit der Mindestdauer im EEG zu markieren. Hiermit werden die Anfallskriterien *plötzlich*, *wiederholend* und *Mindestdauer* abgedeckt, jedoch nicht *entwickelnd* oder *stereotypische Formen*, wie in [3] beschrieben. Resultierend zeigt der Referenzalgorithmus Schwächen in seiner Robustheit, da er von zu vielen Einzelparametern abhängt. Weiterhin zeigt er schlechte Leistungen bei einkanaligen EEG-Daten, da Artefakte, die durch Augen- oder Muskelbewegungen des Frühgeborenen oder einem Bewegen des Kabels verursacht werden, sofort ein falsch positives Ergebnis liefern. Eine Erhöhung der Kanalanzahl wiederum führt zu einer verminderten Erkennung von fokalen Anfällen, entsprechend hat sich die Anzahl der einbezogenen Kanäle als kritischer Parameter entpuppt.

Der Ansatz von Deburchgraeven

Einen einerseits klassischen und andererseits innovativen Ansatz finden wir im Artikel [1] von Deburchgraeven aus dem Jahr 2008, der als Grundlage dieser Arbeit dienen soll. In [5] wird dieser Ansatz der „Morphologischen Analyse“ zugeordnet, da er die Form des durch einen Anfall produzierten Signals mit in Betracht zieht. So zeichnet er sich dadurch aus, dass er die Signalcharakteristika nutzt, an denen auch Neurologen einen Anfall ausmachen. Laut den Autoren sind fast alle Signalcharakteristika, welche im neonatalen EEG durch epileptische Anfälle hervorgerufen werden, einem von zwei voneinander unabhängigen Typen oder einer Kombination derer zuzuordnen. Typ A bezeichnet als „spike train seizure“, also eine Folge von Spannungsspitzen und Typ B als eine niederfrequente Schwingung im Signal, welche als „oscillatory seizure“ bezeichnet wird [1].

Für die beiden Typen gibt es eine separate Detektion, die parallel auf jedem Kanal läuft. So wird das EEG-Signal über alle Kanäle hinweg für den Zeitraum von mindestens einer Detektion als Anfall gekennzeichnet. (Siehe Abbildung 1)

Abbildung 1[1] – Schematische Übersicht des Algorithmus



Wie die Abbildung 1 zeigt, setzt sich der Algorithmus aus einigen Komponenten zusammen, die im Folgenden etwas umrissen und für diese Arbeit implementiert werden:

Die Eingabe des Algorithmus sind alle EEG Kanäle, die vom Patienten abgeleitet werden. Für jeden Kanal wird dann nach *spike train seizures* und *oscillatory seizures* gesucht. Dies führt zu einer Ausgabe von Zeitintervallen, die die Anfallszeiträume beschreiben.

Um einen *spike train* zu erkennen ist es zuerst notwendig einen Spike zu erkennen, dies geschieht durch die Verwendung eines Non-Linear-Energy-Operator (NLEO). Mithilfe des NLEO wird die Energie berechnet die das signalerzeugende System benötigte, welche bei einem Spike im Vergleich zum Hintergrund größer ist. Im Gegensatz zu gewöhnlichen Energy-Operatoren wird sowohl Amplitude als auch Frequenz in seine Berechnung mit einbezogen [8]. Hierbei bleibt zu evaluieren, ob der nicht-negative frequenzgewichtete Energie Operator aus [8] dem vorgeschlagenen Teager-Kaiser Operator vorzuziehen ist. Der NLEO trennt hier den Hintergrund von den Spikes, um daraus das Maß *spikiness* berechnen. Wenn die *spikiness* groß genug ist, wird mithilfe der Korrelationsanalyse der wiederholende Charakter des potentiellen *spike trains* überprüft. Ab sechs ähnlichen Segmenten wird eine *spike train* Detektion signalisiert, wobei die Korrelation über die Länge hinweg abnehmen darf und der maximale Abstand der Segmente von der Länge des initialen Segments abhängt und auf 20s begrenzt ist [1].

Die *oscillatory seizures* zeichnen sich durch eine Aktivitätssteigerung im niederen Frequenzbereich (0,5Hz - 4Hz und 4Hz - 8Hz) aus. Mit der diskreten Wavelet-Transformation wird das Signal eines Kanals dafür mehrfach in zwei Teile zerlegt, wobei die niederfrequente Komponente *approximation* und die höherfrequente Komponente *detail* genannt wird. Mit einem drei Sekunden breitem Sliding-Window werden Änderungen im Vergleich zu den letzten 30s überwacht. Hier wird ein bestimmtes Mutter-Wavelet verwendet, das die oszillierende Morphologie in Betracht zieht. Um diesen niederen Frequenzbereich zu überwachen werden die Koeffizienten der korrespondierenden *approximation* verwendet. Bei Erkennung einer Aktivitätssteigerung wird dann mithilfe der Autokorrelation die Selbstähnlichkeit untersucht. Bei einem oszillierenden Signal führt dies zu einem symmetrischen Signal um den Nullpunkt. Dieses Signal wird nun auf annähernd äquidistante Nullpunktüberschreitungen sowie einer niedrigen Schiefe (*skewness* < 0,4) der Verteilung überprüft und führt somit zu einer Detektion [1].

An dieser Stelle wird klar, dass es bei diesem Ansatz einige freie Parameter gibt. Die Autoren verweisen „*spike train*“-Analyse auf den Schwellwert für die Korrelation. Bei der Untersuchung der „*oscillatory seizures*“ nennen sie den prozentuale Schwellwert, der die Nullpunktüberschreitung als äquidistant klassifiziert sowie die *skewness*.

Mit welchen Methoden sollen die Ziele erreichen werden?

Der Algorithmus wird in Python implementiert und aufkommende freie Parameter mit einem passenden Verfahren aus dem Bereich des ML optimiert.

Im Anschluss an Implementierung und Parameter-fitting werden beide Algorithmen zum einen mit artifiziellen Daten und zum anderen einigen neonatalen EEG-Daten, welche im Vorhinein durch Experten annotiert wurden, getestet. Die artifiziellen Daten decken einfache Sinusmuster ab, welche eine Detektion auslösen sollten. Sie sind in Länge, Amplitude und Frequenz justierbar. Aus kollaborativer Zusammenarbeiten liegen definierte zu erkennende Anfallsmuster, sowie Muster die keine Detektion auslösen dürfen vor. (EEG-Background, Burst-Suppression) Die annotierten Daten [9] stammen von Patienten im postkonzeptionellen Alter von 24 - 46 Wochen und bis maximal 28 Tage nach der Geburt. Weiterhin enthalten die Daten bis zu acht referentiell abgeleitete Kanäle. Hierbei werden sowohl der implementierte Algorithmus, als auch der Referenzalgorithmus den selben Prozess durchlaufen. Die folgenden Maße dienen als Vergleichsbasis:

	Zeitabschnitt ist als epileptischer Anfall annotiert	Zeitabschnitt ist nicht als epileptischer Anfall annotiert
Algorithmus erkennt Zeitabschnitt als epileptischen Anfall	richtig positiv	falsch positiv
Algorithmus erkennt Zeitabschnitt nicht als epileptischen Anfall	falsch negativ	richtig negativ

Weitere Vergleichsparameter sind die Antwortzeit und das Verhalten bei Artefakte in den Daten bei verschiedener Kanalanzahl.

Wann gelten die Ziele als erreicht?

Die Ziele sind erreicht, wenn eine Implementierung des Algorithmus erfolgt ist, die aussagekräftige Testergebnisse liefert und ein Vergleich zur aktuellen Implementierung gezogen und diskutiert wurde.

Literaturverzeichnis

- [1] „Automated neonatal seizure detection mimicking a human observer reading EEG“
Deburchgraven, W. et al.
Clinical Neurophysiology, Volume 119, Issue 11, 2447 – 2454.
- [2] “An evaluation of automated neonatal seizure detection methods”
Faul, S. et al.
Clinical Neurophysiology, Volume 116, Issue 7, 1533–1541, 03-2005.
- [3] “Neonatal seizures and status epilepticus”
Abend, et. al
J Clin Neurophysiol, 29(5):441–448, 08-2012.
- [4] “Amplitude-integrated eeg processing and its performance for automatic seizure detection” Satirasethawong, C. et al.
2015 IEEE International Conference on Signal and Image Processing Applications (ICSIPA), 551–556, 10-2015
- [5] “Methods for Seizure Detection and Prediction: An Overview “
Giannakakis, Giorgos et. al.
Modern Electroencephalographic Assessment Techniques: Theory and Applications, pages 131–157, 2015
- [6] “Detection of neonatal seizures through computerized eeg analysis”
Liu A. et al.
Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 82(1):30 – 37, 1992.
- [7] “Using simulated neuronal cell models for detection of epileptic seizures in foramen ovale and scalp eeg.”
Schindler, K. et. al
Clinical Neurophysiology, 112(6):1006–1017, Jun 2001.
- [8] “Assessing instantaneous energy in the eeg: A non-negative, frequency-weighted energy operator”
O’ Toole J. et al.
In 2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, pages 3288–3291, Aug 2014.
- [9] A dataset of neonatal EEG recordings with seizures annotations [Data set].
Nathan Stevenson, Karoliina Tapani, & Sampsä Vanhatalo. (2018).
<http://doi.org/10.5281/zenodo.1280684>

Daten

Patienten	79 Neugeborene des Helsinki University Hospitals
Aufnahmelänge	
Median	74 min
IQR	64 -96 min
Experten	3
Annotierte Anfälle pro Experte im Durchschnitt	460
Konsens	
Neugeborene mit Anfällen	39
Neugeborene frei von Anfällen	22
DOI	http://doi.org/10.5281/zenodo.1280684