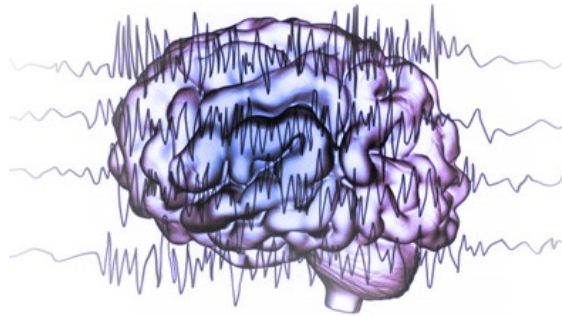




Μελέτη των υψηλών συχνοτήτων (HFO) του ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος στην εξέλιξη της επιληψίας



Διπλωματική Εργασία από την

ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΠΑΣΧΑΛΙΔΟΥ

Επιβλέπων Καθηγητής: Καθ. Μιχαήλ Ζερβάκης

Επιτροπή: Καθ. Γεώργιος Καρυστινός

Δρ. Βασίλειος Τσιάρας

*Διπλωματική εργασία που υποβλήθηκε στα πλαίσια της ολοκλήρωσης του διπλώματος
Ηλεκτρολόγου Μηχανικού και Μηχανικού Υπολογιστών*

Χανιά, 2022

©Copyright by Χριστίνα Πασχαλίδου 2022

Όλα τα δικαιώματα διατηρούνται

Κανένα μέρος αυτής της έκδοσης δεν μπορεί να αναπαραχθεί, να διανεμηθεί ή να μεταδοθεί σε οποιαδήποτε μορφή ή με οποιοδήποτε μέσο, συμπεριλαμβανομένων φωτοαντιγράφων, εγγραφής ή άλλων ηλεκτρονικών ή μηχανικών μεθόδων, χωρίς την προηγούμενη γραπτή άδεια του εκδότη, εκτός από την περίπτωση σύντομων αναφορών ενσωματωμένες σε κριτικές επισκοπήσεις και ορισμένες άλλες μη εμπορικές χρήσεις που επιτρέπονται από τον νόμο των πνευματικών δικαιωμάτων.

Abstract

The visual detection of High Frequency Oscillations (HFOs) by experts is a time demanding process, making automatic detection methods a necessity of major importance. Most of the methods that have been developed over the years, filter the signal and then detect whether special features of interest, such as energy, are above a given threshold. Recently, there has been proposed an HFO detector that is based on semi-supervised clustering. The idea is that the centers of HFOs and non-HFOs classes are determined by a small set of visually inspected HFO and non-HFO segments, and the rest of the segments are assigned to the closest center. Depending on the clustering algorithm, the centroids of clusters may be updated by the non-labeled segments. The main aim of this research project is to compare a semi-supervised HFO detector that uses the seeding k-means, with three threshold detectors, namely: the Root mean square detector, the Line-length detector, and the Hilbert detector. Encouraged by the success of the semi-supervised clustering to detect HFOs, there is a further investigation on whether a totally unsupervised clustering algorithm can be used to discriminate between HFO and non-HFO segments. In this regard there is an examination of the k-means algorithm at first, followed by the DEC algorithm, where an encoder, which reduces the dimensionality of the feature space, and the centers of the clusters are learned simultaneously. As far as we know, this is the first work that uses unsupervised clustering for HFO detection. Although some wrongly classified cases have been identified, the results with DEC are very encouraging. This study suggests that it is worth investigating whether more advanced and deep learning clustering algorithms in HFO detection could reach the performance of human experts.

Περίληψη

Η οπτική ανίχνευση των ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων από ειδικούς είναι πολύ χρονοβόρα, για το λόγο αυτό, έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι αυτόματης ανίχνευσης. Οι περισσότερες από τις μεθόδους που έχουν αναπτυχθεί όλα αυτά τα χρόνια, φιλτράρουν το σήμα και στη συνέχεια ανιχνεύουν εάν ειδικά χαρακτηριστικά ενδιαφέροντος, όπως η ενέργεια, υπερβαίνουν ένα δεδομένο όριο. Πρόσφατα, έχει προταθεί ένας ανιχνευτής ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων που βασίζεται σε ημι-εποπτευόμενη ομαδοποίηση. Η ιδέα αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι τα κέντρα των κατηγοριών των HFOs και των μη-HFOs, καθορίζονται από ένα μικρό σύνολο οπτικά επιθεωρημένων τμημάτων HFOs και μη-HFOs, καθώς τα υπόλοιπα τμήματα αντιστοιχίζονται στο πλησιέστερο κέντρο. Ανάλογα με τον αλγόριθμο ομαδοποίησης που χρησιμοποιείται, τα κέντρα των συστάδων μπορούν να ενημερώνονται από τα μη επισημασμένα τμήματα. Σε αυτήν την εργασία γίνεται σύγκριση ενός ημι-εποπτευόμενου ανιχνευτή ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων που χρησιμοποιεί το seeding k-means, με τρεις ανιχνευτές κατωφλίου, και συγκεκριμένα: τον ανιχνευτή μέσης τετραγωνικής ρίζας, τον ανιχνευτή μέσης γραμμής και τον ανιχνευτή Hilbert. Παρακινούμενοι από την επιτυχία της ημι-εποπτευόμενης ομαδοποίησης για την ανίχνευση των HFOs, υπάρχει μια περαιτέρω έρευνα σχετικά με το εάν ένας εντελώς μη εποπτευόμενος αλγόριθμος ομαδοποίησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση μεταξύ HFO και μη-HFO τμημάτων. Στην κατεύθυνση αυτή αρχικά γίνεται μια εξέταση του αλγορίθμου k-means, ακολουθούμενη από τον αλγόριθμο DEC, ο οποίος μαθαίνει ταυτόχρονα τις παραμέτρους ενός νευρωνικού κωδικοποιητή, που ελαττώνει την διάσταση των χαρακτηριστικών, και τα κέντρα των κλάσεων. Από όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη ερευνητική εργασία η οποία χρησιμοποιεί ομαδοποίηση χωρίς επίβλεψη για ανίχνευση HFOs. Τα αποτελέσματα με το DEC είναι πολύ ενθαρρυντικά, αν και έχουν εντοπιστεί ορισμένες περιπτώσεις με λανθασμένη ταξινόμηση. Αυτή η μελέτη υποδηλώνει ότι αξίζει να διερευνηθεί κατά πόσο πιο προηγμένοι αλγόριθμοι ομαδοποίησης που βασίζονται σε νευρωνικά δίκτυα, θα μπορούσαν να φτάσουν την ακρίβεια ανίχνευσης HFO των ειδικών.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις βαθύτερες ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ.Μιχαήλ Ζερβάκη, καθώς και στην επιτροπή καθηγητών που αποτελείται από τους κ.Γεώργιο Καρυστινό και κ.Βασίλειο Τσιάρα, οι οποίοι με καθοδήγησαν κατά τη συγγραφή της παρούσας εργασίας, και που χωρίς την πολύτιμη βοήθειά τους δεν θα είχα καταφέρει να φέρω εις πέρας αυτό το έργο.

Ιδιαίτερα σημαντική και αξιοσημείωτη ήταν επίσης και η βοήθεια του κ.Μάριου Αντωνακάκη.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους ανθρώπους του οικογενειακού μου περιβάλλοντος και τους φίλους μου, που η βοήθεια και η ψυχολογική στήριξη που μου παρείχαν κατά τη διάρκεια της έρευνας και συγγραφής της διπλωματικής μου εργασίας, ήταν ανεκτίμητης αξίας.

Περιεχόμενα

Abstract.....	ii
Περίληψη	iii
Ευχαριστίες.....	iv
Περιεχόμενα.....	v
Λίστα Εικόνων.....	viii
Λίστα Πινάκων	x
1. Εισαγωγή.....	11
1.1 Συναφείς έρευνες.....	12
1.2 Στόχος και καινοτομία της εργασίας.....	14
1.3 Δομή της Διπλωματικής Εργασίας.....	15
2. Βασικές Αρχές.....	16
2.1 Ανατομία και Φυσιολογία του Ανθρώπινου Εγκεφάλου.....	16
2.1.2 Εγκεφαλικές Περιοχές.....	17
2.2 Επιληψία	18
2.2.1 Βιοδείκτες (biomarkers) για την επιληπτογενή ζώνη.....	20
2.2.3 Κλινικές μέθοδοι για τον εντοπισμό της επιληπτογόνου ζώνης	22
Σημειολογία επιληπτικών κρίσεων	22
Τεχνικές νευροαπεικόνισης για την διάγνωση και τον εντοπισμό επιληπτικών κρίσεων	22
Ηλεκτροεγκεφαλογραφικά (EEG) μοτίβα για τον εντοπισμό της επιληπτογενούς ζώνης.....	24
Παροξυσμικές EEG.....	24
Τρόποι βελτίωσης της ανίχνευσης της επιληπτικής ζώνης	26
2.3 Ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων ως νέος βιοδείκτης επιληψίας	27
3. Κλινικός ορισμός και αλγόριθμοι ανίχνευσης των ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων	29
3.1 Κλινικός ορισμός των ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων (HFOs)	29

HFOs και παροξυσμική δραστηριότητα	30
HFOs και μεσοπαροξυσμική δραστηριότητα	30
HFOs και μεσοπαροξυσμικά αιχμηρά κύματα (spikes)	31
Πλεονεκτήματα της χρήσης HFOs στη σύζευξη μεταξύ των μεσοπαροξυσμικών εκκενώσεων	31
Ταλαντώσεις HFOs	32
Διαφοροποίηση μεταξύ των φυσιολογικών και των παθολογικών HFOs	35
3.2 HFO και τεχνικές καταγραφής.....	36
Επεμβατικές καταγραφές	37
Μη παρεμβατικές καταγραφές.....	38
Παράγοντες που επηρεάζουν την ανίχνευση και ταυτοποίηση των HFOs	39
4. Μεθοδολογία και Αποτελέσματα	40
4.1 Περιγραφή Δεδομένων	40
Περίληψη	40
Οι ασθενείς	40
Οι τύποι ηλεκτροδίων και οι θέσεις εμφύτευσης	41
4.2 Προεπεξεργασία	44
4.3 Αυτόματοι ανιχνευτές HFOs.....	44
Ο ανιχνευτής στιγμιαίας ενέργειας	461
Ο ανιχνευτής μήκους γραμμής	49
Ο ανιχνευτής Hilbert	55
Μετασχηματισμός του Hilbert	59
4.4 Περιγραφή των αλγορίθμων ομαδοποίησης	60
K-means ομαδοποίηση	60
Ημι-εποπτευόμενος αλγόριθμος k-means	61
Κατάταξη – Seeding.....	62
Seeded - k-means.....	62

Είσοδος στους αλγόριθμους ομαδοποίησης.....	65
Κανονικοποιημένο φασματογράφημα.....	65
Πίνακας αναλυτικών σημάτων.....	65
Ο αλγόριθμος Deep Embedded Clustering (DEC).....	67
(α) Αρχικοποίηση των παραμέτρων.....	68
(β) Ομαδοποίηση με κριτήριο την απόκλιση Kullback-Leibler.....	65
4.5 Προτεινόμενος Αλγόριθμος.....	71
4.6 Βελτιωμένος Αλγόριθμος.....	71
4.7 Αποτελέσματα.....	72
Επιλογή χαρακτηριστικών εισόδου.....	73
Υπολογισμός ακρίβειας εντοπισμού στους μη εποτευόμενους αλγόριθμους.....	73
Επιλογή συνόλου ελέγχου (τέστ).....	73
5. Συμπεράσματα.....	75
5.1 Συμπεράσματα.....	75
5.2 Μελλοντική Έρευνα.....	75
Βιβλιογραφία.....	75

Λίστα Εικόνων

Εικόνα.1. Πλευρική άποψη του εγκεφάλου (Shepherd Center, 2018)	16
Εικόνα.2. Δομή του Εγκεφάλου (ΚΑΣΤΟΡΙΝΗΣ κ.α., 2013)	17
Εικόνα 3. Δομικές και λειτουργικές απεικονίσεις επιληπτικής κρίσης (Shouri, 2020)	18
Εικόνα 4. Σχηματικό με παραδείγματα των ζωνών που εμπλέκονται στην εκτίμηση της θεωρητικής επιληπτογενούς ζώνης (Lüders, Najm, Nair, Widdess-Walsh&Bingman, 2006) ..	21
Εικόνα 5. Παράδειγμα μαγνητικής τομογραφίας ατόμου με επιληψία (Aydin κ.α., 2017)	23
Εικόνα 6. Τρόπος ανίχνευσης των παθολογικών HFOs (Cimbalnik κ.α., 2018)	35
Εικόνα 7. Ενδοκρανιακά δεδομένα EEG από ηλεκτρόδια βάθους ιππόκαμπου (Kaplan κ.α., 2019).....	41
Εικόνα 8. Τμήμα από iEEG.....	43
Εικόνα 9. Το σήμα μετά την εφαρμογή του Butterworth φίλτρου μέσης ζώνης από 80 έως 500 Hz.....	43
Εικόνα 10. Στο πεδίο συχνοτήτων παρατηρούμε μια ισχυρή αρμονική στα 250 Hz του θορύβου του εναλλασσόμενου ηλεκτρικού ρεύματος (50 Hz)..	43
Εικόνα 11. Αναπαράσταση στο πεδίο συχνοτήτων μετά την αφαίρεση της ενέργειας στην περιοχή 245 έως 255 Hz. Παρατηρούμε ότι υπάρχει θόρυβος του εναλλασσόμενου ηλεκτρικού ρεύματος και στις αρμονικές στα 350 Hz και στα 450 Hz και λιγότερο στην αρμονική στα 100 Hz. Ο θόρυβος αυτός είναι μικρός και δεν τον αφαιρούμε.....	43
Εικόνα 12. Τμηματικό Διάγραμμα της βασικής διαδικασίας EEG για την ανίχνευση της ζώνης φιλτραρίσματος των HFOs	45
Εικόνα 13. HFOs που ανιχνεύτηκαν από τον ανιχνευτή στιγμιαίας ενέργειας.....	41
Εικόνα 14. Πιθανά λάθη του τετραγωνικού ανιχνευτή. Το πρώτο και τρίτο τμήμα που ανιχνεύτηκαν ίσως αντιστοιχούν σε αρμονικές του ηλεκτρικού ρεύματος και όχι σε HFO. Το δεύτερο τμήμα είναι μάλλον HFO.	48
Εικόνα 15. Λάθη του ανιχνευτή στιγμιαίας ενέργειας.....	49
Εικόνα 16. (επάνω σειρά) Κατανομή της απόστασης μήκους γραμμής και των τιμών ενέργειας του ασθενή 1 (συμπαγής γραμμές μπλε χρώματος), και η διαφορά μεταξύ των κατανομών για τους ασθενείς 1 & 2 (διακεκομμένες γραμμές κόκκινου χρώματος). (κάτω σειρά) Οι αθροιστικές	

κατανομές της απόστασης γραμμής δρομολογίου και των τιμών ενέργειας για τον ασθενή 1 (συμπαγής γραμμές μπλε χρώματος), και τον ασθενή 2 (διακεκομμένες γραμμές κόκκινου χρώματος) που χρησιμοποιήθηκαν για την επιλογή ενός ορίου του αυτοματοποιημένου αλγόριθμου ανίχνευσης. (Gardner κ.α., 2007)	51
Εικόνα 17. HFOs που ανιχνεύτηκαν από τον ανιχνευτή μήκους γραμμής. Το πρώτο τμήμα αντιστοιχεί μάλλον σε κάποια άλλη ταλάντωση των νευρώνων που εμφανίζεται συχνότητες κοντά στα 50 Hz αλλά και σε υψηλότερες συχνότητες. Οπότε δεν αντιστοιχεί σε HFO. Το δεύτερο τμήμα είναι μάλλον αρμονική του ηλεκτρικού ρεύματος	53
Εικόνα 18: Λάθη του ανιχνευτή μήκους γραμμής. Καταχώρησε ως HFOs λάθη της μέτρησης του iEEG.	54
Εικόνα 19. Φασματογράφημα (spectogram) του φιλτραρισμένου iEEG	57
Εικόνα 20. Εικόνα που σχηματίζεται από τα πλάτη $wf = zf_2 + zf_{I2}$ των αναλυτικών σημάτων $wf = zf + izf_{I1}$, αν τα σχεδιάσουμε ταυτόχρονα για όλα τα διαστήματα συχνοτήτων που θεωρήσαμε.	57
Εικόνα 21. Η ασπρόμαυρη εικόνα ανίχνευσης μετά τη συνένωση και τη διαγραφή των μικρών νησίδων.	57
Εικόνα 22: HFO που ανιχνεύτηκε με τον παραπάνω αλγόριθμο.	58
Εικόνα 23: Ο αλγόριθμος σωστά δεν ανίχνευσε ως HFOs τα παραπάνω λάθη της μέτρησης του iEEG	58
Εικόνα 24. Φιλτραρισμένο iEEG με φίλτρο μέσης ζώνης, με ανιχνευμένες ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων	66
Εικόνα 25. Αντίστοιχο φασματογράφημα	66
Εικόνα 26. Αντίστοιχη φέτα του πίνακα Z	66
Εικόνα 27. Αναπαράσταση της αρχικοποίησης και της βελτιστοποίησης του αλγόριθμου DEC	67
Εικόνα 28. Αυτόματος κωδικοποιητής	68
Εικόνα 29. Η αρχιτεκτονική του κωδικοποιητή και του αποκωδικοποιητή	69
Εικόνα 30. Λάθη του ανιχνευτή των Burnos et al., 2016	72

Λίστα Πινάκων

Πίνακας 1. Τύπος HFO και η αντίστοιχη ζώνη συχνοτήτων του.....	29
Πίνακας 2. Seeded k-means	63
Πίνακας 3. Constrained K means	64
Πίνακας 4. Αποτελέσματα των πειραμάτων.....	73
Πίνακας 5. Ειδικότητα και ευαισθησία (Specificity and Sensitivity) κάθε αλγόριθμου.....	74

1. Εισαγωγή

Μια από τις πιο σημαντικές ανακαλύψεις της εποχής μας, που αφορά τον τομέα της επιληψίας, είναι η ταυτοποίηση των ταλαντώσεων υψηλής συχνότητας (HFOs), στον επιληπτογόνο ιστό. Οι τύποι των εγκεφαλικών δραστηριοτήτων, που μπορούν να συμβούν σε μια περιοχή συχνοτήτων που κυμαίνεται από 80Hz έως 600Hz, στην οποία αναφέρονται τα HFOs, ποικίλουν (Jefferys κ.α., 2012). Η ταξινόμηση των HFOs γίνεται μέσω των κυματομορφών, των οποίων οι συχνότητες είναι υψηλότερες από τη δραστηριότητα γάμμα (gamma, 30-80 Hz), και διαχωρίζονται σε γρήγορους κυματισμούς (80-250 Hz), και πολύ γρήγορους κυματισμούς (250-600 Hz) (Zijlmans κ.α., 2012).

Πλήθος ερευνών έχουν διενεργηθεί ανά καιρούς σχετικά με τις παθολογικές ταλαντώσεις υψηλής συχνότητας (pHFOs). Αρχικά οι pHFOs καταγράφηκαν από ερευνητές μέσω των ηλεκτροδίων που βρίσκονταν στον ιππόκαμπο των τρωκτικών και των ασθενών με επιληψία του μεσο-κροταφικού λοβού (Jiruska κ.α., 2017). Ωστόσο, βάσει σύγχρονων ερευνών, οι pHFOs έχουν καταγραφεί με ηλεκτρόδια πλέγματος που βρίσκονται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου ασθενών που πάσχουν από διάφορα είδη επιληψίας. Σύμφωνα με μια από τις ερευνητικές υποθέσεις, οι pHFOs αντανakλούν τα πεδία δυνατοτήτων υπερ-συγχρονισμένων δράσεων, μέσα από τα μικρά διακριτά νευρωνικά συμπλέγματα, οι οποίες ευθύνονται για τη δημιουργία των επιληπτικών κρίσεων. Όπως διαφαίνεται από τις διάφορες μελέτες που έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια, οι pHFOs έχουν την δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν ως ένας βιοδείκτης για την επιληπτογένεση, καθώς επίσης και για τον καθορισμό της επιληπτογούς περιοχής (Bragin, Engel & Staba, 2010).

Η επιτυχία της ημι-εποπτευόμενης ομαδοποίησης στον εντοπισμό των HFOs, από την εν λόγω διπλωματική εργασία δίνει ενθαρρυντικές ενδείξεις για την περαιτέρω διερεύνηση επάνω στη χρήση των μη εποπτευόμενων αλγορίθμων ομαδοποίησης, για τη διάκριση μεταξύ των HFO και των μη-HFO τμημάτων. Έτσι λοιπόν, για τον σκοπό αυτό, σε πρώτο στάδιο πραγματοποιείται εξέταση του αλγόριθμου k-means, και στη συνέχεια εξετάζεται ο αλγόριθμος DEC (Junyuan, Ross&Ali, 2016). Για την ανίχνευση των HFOs χωρίς επίβλεψη, τα αποτελέσματα που επέφερε η DEC (Deep Embedded Clustering–Βαθιά ενσωματωμένη ομαδοποίηση), μια μέθοδος η οποία μαθαίνει ταυτόχρονα τις αναπαραστάσεις των χαρακτηριστικών και την τοποθέτηση των ομαδοποιήσεων μέσω των νευρωνικών δικτύων, είναι αρκετά ενθαρρυντικά, αν και προτείνει

αρκετά ενθαρρυντικά, αν και προτείνει κάποιες λανθασμένα ταξινομημένες περιπτώσεις. Τέλος, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής υποδηλώνουν ότι αξίζει να διερευνηθεί εάν οι πιο προηγμένοι μαθησιακοί αλγόριθμοι ομαδοποίησης θα μπορούσαν να ανταγωνιστούν τους ανθρώπους-εμπειρογνώμονες στην ανίχνευση των HFOs.

1.1 Συναφείς έρευνες

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει εκπονηθεί εκτεταμένη έρευνα πάνω στο θέμα της επιληψίας σε γενικό πλαίσιο. Τα τελευταία χρόνια οι έρευνες τείνουν να εστιάζουν στον εντοπισμό της πηγής από την οποία προέρχεται η επιληψία, στον εντοπισμό των κρίσεων της επιληψίας, καθώς και στον καθορισμό μιας πολλά υποσχόμενης θεραπείας. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) μπορεί να παρέχει επιβεβαιωμένα στοιχεία για την ακριβή προέλευση των επιληπτικών κρίσεων, ενώ συγχρόνως υποδεικνύει την εστιακή ζώνη έναρξης, ταξινομεί τις επιληπτικές κρίσεις, ενώ καθορίζει μια σαφή διάγνωση και αξιολόγηση των επιδράσεων που έχει η θεραπεία στον ασθενή (Jacobs, κ.α., 2012). Οι ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων αποτελούν τις αλλαγές των ηλεκτρικών δυνατοτήτων των EEG σε συχνότητες ανώτερες των 80Hz (Gonen, 2014). Τα τελευταία χρόνια, ανακαλύφθηκε ότι οι ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων έχουν ύψιστη σημασία για τις φυσιολογικές διαδικασίες, αλλά και για την εκτίμηση των επιληπτογόνων περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού (Gonen, 2014). Επίσης, σύμφωνα με άλλες έρευνες, οι παθολογικές ταλαντώσεις υψηλής συχνότητας (HFOs) θα μπορούσαν να αποτελούν δυνητικούς βιοδείκτες της ζώνης έναρξης των επιληπτικών κρίσεων (SOZ), ενώ έχουν αποδειχθεί ότι είναι αρκετά ακριβείς στην οριοθέτηση των ανατομικών περιοχών σε περιπτώσεις μεσοπαροξυσμικών μορφών εκκρίσεων επιληψίας (Quitadamo κ.α., 2018).

Σύμφωνα με μια άλλη έρευνα, στην οποία εξετάστηκε εάν τα κανάλια υψηλότερου ρυθμού HFO, ενός αυτόματου ανιχνευτή, είναι συνεχή κατά τη διάρκεια διαφορετικών τμημάτων EEG διάρκειας 10 λεπτών, κατά τη διάρκεια του ύπνου των ασθενών, φαίνεται ότι οι μεσοπαροξυσμικές ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με την έναρξη των επιληπτικών κρίσεων (SOZ) (Gliske κ.α., 2018). Μέσα από την ίδια έρευνα προέκυψε επίσης ότι η ακριβής τοποθεσία της έναρξης της κρίσης βρισκόταν σε συνοχή με τα HFOs μόνο στο 22% των ασθενών. Αυτό υποδεικνύει ότι θα πρέπει να γίνει περεταίρω ανάλυση των HFOs σε συνάρτηση με άλλα κλινικά δεδομένα.

Από την άλλη πλευρά, όπως έχει ανακαλυφθεί από έρευνα που έχει γίνει πάνω στις μεσοπαροξισμικές HFOs (30-600 Hz), φαίνεται ότι αυτές θα μπορούσαν να αποτελέσουν έναν ανθεκτικό και ενιαίο ανιχνευτή των επιληπτικών κρίσεων (Jrad κ.α., 2017). Για την ακρίβεια, αυτό είναι δυνατόν να συμβεί διαχωρίζοντας τις HFOs σε τέσσερις κατηγορίες: Γάμμα (30-80 Hz), Υψηλά Γάμμα (80-120 Hz), αιχμηρά κύματα (120-250 Hz) και γρήγορα αιχμηρά κύματα (250-600 Hz). Μέσα από το διαχωρισμό αυτό λοιπόν, έχει ανακαλυφθεί ότι γίνεται εφικτή η διαφοροποίηση των HFOs, ενώ παράλληλα αποφεύγονται οι ψευδείς ανιχνεύσεις που προκαλούνται από τεχνικά σφάλματα (Jrad κ.α., 2017).

Μια ακόμη έρευνα που έχει την ίδια βαρύτητα είναι αυτή που εστιάζει σε έναν πλήρως αυτοματοποιημένο αλγόριθμο, ο οποίος ανιχνεύει τις HFOs και τις ταξινομεί ανάλογα με τη μορφολογία τους, μέσα από τύπους που ορίζονται σύμφωνα με την κανονικότητα του πλάτους και της συχνότητας τους (τύπος 1: με κανονικό πλάτος και συχνότητα, τύπος 2: με ακανόνιστο πλάτος, το οποίο μπορεί να προκύψει από το φιλτράρισμα των έντονων αιχμών, τύπος 3: με ακανόνιστη συχνότητα, τύπος 4: με ακανόνιστο πλάτος και συχνότητα) (Burnos κ.α., 2016). Μέσα από τη διερεύνηση των διαφορετικών τύπων ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων, κατά την έναρξη των επιληπτικών κρίσεων (SOZ), σε περιορισμένες περιοχές, φάνηκε ότι οι τύποι 1 και 2 αντικατοπτρίζουν εξίσου την επιληπτογένεση (ό.π.). Επίσης, όσων αφορά τις αυτόματα ανιχνευόμενες HFOs, η χειρουργική επέμβαση θα ήταν καλό να περιέχει τομές στα σημεία τα οποία παρατηρούνται υψηλότεροι ρυθμοί των HFO (ό.π.).

1.2 Στόχος και καινοτομία της εργασίας

Στόχος και καινοτομία αυτής της διπλωματικής εργασίας είναι να ερευνήσει ένα νέο δείκτη επιληπτικής δραστηριότητας, αλλά και να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα ενός ημι-εποπτευόμενου ανιχνευτή ταλαντώσεων υψηλής συχνότητας (HFO) που χρησιμοποιεί την τεχνική ομαδοποίησης k-means, με αυτή των τριών ανιχνευτών κατωφλίου, και συγκεκριμένα τον ανιχνευτή μέσης τετραγωνικής ρίζας (Root mean square detector), τον ανιχνευτή μέτρου γραμμής (Line-length detector), και τον ανιχνευτή Hilbert. Επίσης, σκοπός της εργασίας αυτής είναι να διευρύνει την έρευνα για τον εντοπισμό των HFOs με την χρήση μη εποπτευόμενων αλγορίθμων. Ο δείκτης HFO χρησιμοποιείται με σκοπό να εντοπιστεί η ζώνη έναρξης της κρίσης επιληψίας μέσα από τις μετρήσεις κρανιο-ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος (iEEG).

1.3 Δομή της Διπλωματικής Εργασίας

Η παρούσα εργασία ερευνά μεθόδους ανίχνευσης της επιληπτικής δραστηριότητας βασισμένων σε μεθόδους ομαδοποίησης. Τα αποτελέσματα συγκρίνονται με τις αντίστοιχες τιμές τριών κλασικών ανιχνευτών κατωφλίου. Ειδικότερα, η διπλωματική εργασία δομείται ως εξής.

Στο 2^ο κεφάλαιο ο αναγνώστης εισάγεται στη θεωρητική γνώση των θεμάτων που καλύπτονται σε αυτήν την εργασία. Το κεφάλαιο ξεκινά με τα βασικά χαρακτηριστικά της ανατομίας και της λειτουργικότητας του ανθρώπινου εγκεφάλου, και ειδικότερα στη περιγραφή της επιληψίας που είναι μια διαταραχή του εγκεφάλου.

Στην συνέχεια, στο 3ο κεφάλαιο παρουσιάζονται αναλυτικά και ορίζονται οι ταλαντώσεις υψηλής συχνότητας (HFOs). Παράλληλα γίνεται μια συνοπτική παρουσίαση του εγκεφαλογράφηματος (EEG). Στη συνέχεια περιγράφεται ο αλγόριθμος της ημι-εποπτευόμενης (semi-supervised) ομαδοποίησης που χρησιμοποιείται στην εν λόγω εργασία. Τέλος, περιγράφονται οι αλγόριθμοι μη-εποπτευόμενης ομαδοποίησης.

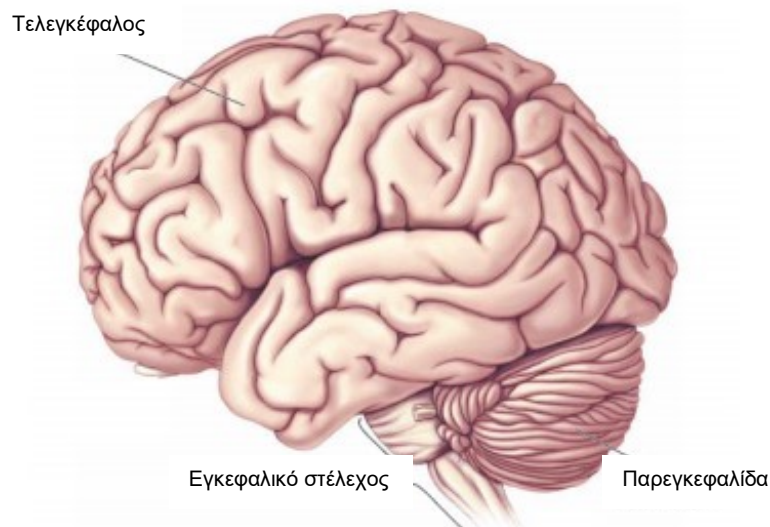
Στο 4ο κεφάλαιο εφαρμόζονται οι αλγόριθμοι για ανάλυση των δεδομένων και στη συνέχεια αναλύονται τα αποτελέσματα των πειραμάτων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής, οι εξελεγμένοι μαθησιακοί αλγόριθμοι ομαδοποίησης θα μπορούσαν να πετύχουν ανίχνευση των HFOs που να προσεγγίζει τα ποσοστά επιτυχίας των εμπειρογνομόνων.

Τέλος το 5ο κεφάλαιο περιέχει τον επίλογο και την αναφορά σε μελλοντικές έρευνες που θα μπορούσαν να ακολουθήσουν σε ό,τι αφορά την μελέτη μεθόδων χωρίς επίβλεψη για την ανίχνευση των HFOs στα άτομα με επιληψία, και οι οποίες θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε καλύτερα ποσοστά ανίχνευσης.

2. Βασικές Αρχές

2.1 Ανατομία και Φυσιολογία του Ανθρώπινου Εγκεφάλου

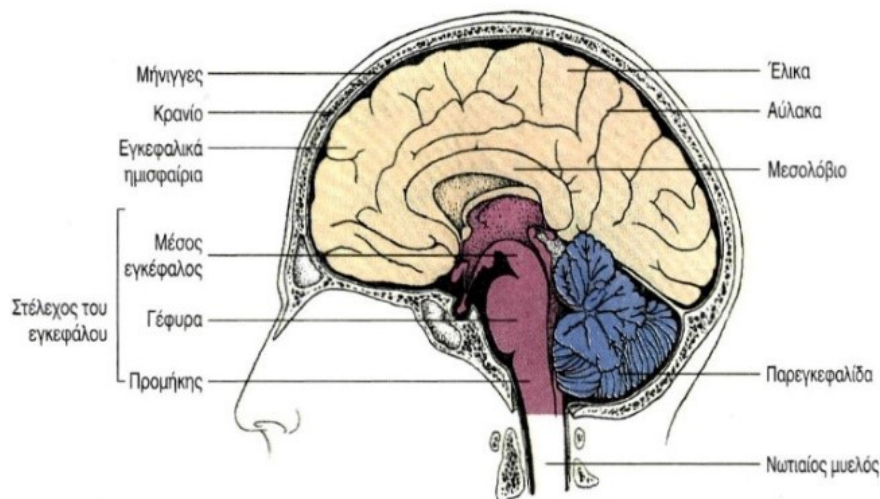
Ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι ένα πολύπλοκο όργανο το οποίο ελέγχει όλες τις λειτουργίες του σώματος και συντονίζει όλες τις ενέργειες και αντιδράσεις. Διαιρείται σε διάφορες ανατομικές και λειτουργικές περιοχές. Περιέχει ένα μεγάλο αριθμό νευρώνων, οι οποίοι δημιουργούν σχεδόν απεριόριστη δυνατότητα για τα νευρωνικά συστήματα και τα μοτίβα συνδεσιμότητας. Προστατεύεται από ένα οστεώδες κάλυμμα, το κρανίο. Στο εσωτερικό του κρανίου, ο εγκέφαλος περιβάλλεται από τρία στρώματα ιστού (Du κ.α., 2019). Ο εγκέφαλος μαζί με το στέλεχος του εγκεφάλου (brainstem) και το νωτιαίο μυελό, αποτελούν τα κύρια λειτουργικά συστατικά του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Οι δύο κύριες λειτουργίες του νωτιαίου μυελού είναι η μετάδοση των νευρικών ερεθισμάτων από και προς τον εγκέφαλο, ενώ λειτουργεί ταυτόχρονα ως ένα αντανakλαστικό κέντρο που ενσωματώνει τις αισθητηριακές και κινητικές οδούς (Du κ.α., 2019). Το στέλεχος του εγκεφάλου (brainstem), όπως φαίνεται στην εικόνα 1, όπου απεικονίζεται η πλευρική άποψη του εγκεφάλου, χρησιμεύει ως μοχλός ροής πληροφοριών μεταξύ της παρεγκεφαλίδας (cerebellum) και του νωτιαίου μυελού, ρυθμίζει τις θεμελιώδεις λειτουργίες του σώματος και εμπλέκεται με την εγρήγορση και τον ύπνο. Το εγκεφαλικό στέλεχος (brainstem) σχηματίζει επίσης μαζί με τις ομαδοποιήσεις νευρώνων ένα κέντρο ελέγχου για το αναπνευστικό, καρδιαγγειακό και για άλλα βασικά συστήματα του ανθρώπινου σώματος (Du κ.α., 2019).



Εικόνα.1. Πλευρική άποψη του εγκεφάλου (Shepherd Center, 2018)

2.1.2 Εγκεφαλικές Περιοχές

Ο εγκέφαλος χωρίζεται σε τρεις περιοχές: τον πρόσθιο εγκέφαλο (forebrain), τον μεσαίο εγκέφαλο (midbrain) και τον οπίσθιο εγκέφαλο (hindbrain). Ο πρόσθιος εγκέφαλος αποτελείται από τον εγκέφαλο (cerebrum) και τον διάμεσο εγκέφαλο (βασικά γάγγλια, θάλαμος, υποθάλαμος). Η εικόνα 2 απεικονίζει την τομή του εγκεφάλου. Το μεγαλύτερο συστατικό του πρόσθιου εγκεφάλου είναι ότι χωρίζεται σε δύο πλευρικές περιοχές, το αριστερό και το δεξί ημισφαίριο. Αυτά τα ημισφαίρια αποτελούνται από τον εγκεφαλικό φλοιό που είναι ένα εξωτερικό κέλυφος. Αντίστοιχα, στην εσωτερική περιοχή υπάρχουν μυελινωμένες ίνες. Ο μεσαίος εγκέφαλος μαζί με τη γέφυρα και τον προμήκη μυελό του οπίσθιου εγκεφάλου συνθέτουν τη λειτουργική περιοχή του εγκεφάλου. Τέλος, ο οπίσθιος εγκέφαλος αποτελείται από το μυελό, την γέφυρα και την παρεγκεφαλίδα, των οποίων οι λειτουργίες διαφέρουν από το εγκεφαλικό στέλεχος. Η παρεγκεφαλίδα βρίσκεται στην οπίσθια επιφάνεια του εγκεφάλου και περιλαμβάνει μια μικρογραφία του εγκεφάλου. Καλύπτεται από αύλακες (sulci) και έλικες (gyri) (Basu, Banerjee & Mooney, 2002). Η λειτουργία της παρεγκεφαλίδας είναι ο συντονισμός της κίνησης μέσω της αλληλεπίδρασης των σκελετικών μυών. Ωστόσο, δεδομένου ότι συνδέεται με τον εγκεφαλικό φλοιό εμπλέκεται επίσης σε γνωστικά καθήκοντα και γλωσσικές διαδικασίες. Οι ίνες από τον εγκέφαλο συνδέονται στη γέφυρα από μερικά κλαδιά και αυτοί οι νευρώνες προβάλλονται επίσης στην παρεγκεφαλίδα. Κατά συνέπεια, παρέχουν αντίγραφα των κινητικών εντολών και σημάτων του νωτιαίου μυελού στην παρεγκεφαλίδα. Επομένως, εάν η κίνηση δεν συντονίζεται λόγω των καιρικών συνθηκών, για παράδειγμα, η παρεγκεφαλίδα στέλνει μια διορθωτική εντολή για την αποκατάσταση της ισορροπίας.



Εικόνα.2. Δομή του Εγκεφάλου(ΚΑΣΤΟΡΙΝΗΣ) κ.α., 2013)

2.2 Επιληψία

Η επιληψία είναι μία από τις πιο γνωστές νευρολογικές παθήσεις, επηρεάζοντας περίπου 50 εκατομμύρια ανθρώπους ανά τον κόσμο (Basu κ.α., 2002) με 40-100 νέα κρούσματα ανά 100.000 ανθρώπους τον χρόνο (Gardner κ.α., 2007). Μια κρίση επιληψίας είναι μια παροδική εμφάνιση σημαδιών ή συμπτωμάτων λόγω μη φυσιολογικής υπερβολικής ή σύγχρονης νευρωνικής δραστηριότητας στον εγκέφαλο (Xie, Girshick & Farhadi, 2016). Οι επιληπτικές κρίσεις μπορούν να έχουν μεγάλο αρνητικό αντίκτυπο στις καθημερινές δραστηριότητες, να μειώσουν την ποιότητα ζωής και σε μερικές περιπτώσεις προκαλούν ακόμη και θάνατο στην διάρκεια μιας κρίσης (Kibble & Halsey, 2009).

Οι επιληπτικές κρίσεις υποδιαιρούνται σε γενικευμένες, εστιακές ή με άγνωστη προέλευση, υποδεικνύοντας το μέρος του εγκεφάλου που εμπλέκεται στην αρχή της κρίσης. Στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 3) φαίνονται οι δομικές λειτουργικές απεικονίσεις της επιληπτικής κρίσης. Οι κρίσεις μπορούν να προκύψουν από δομική, γενετική, μεταβολική, ανοσοποιητική ή άγνωστη αιτία (Ngugi κ.α., 2010). Υπάρχει μεγάλη ποικιλία στις επιληψίες και τις επιληπτικές κρίσεις, από αυτοπεριοριζόμενες (ή «καλοήθεις») επιληψίες, στις οποίες οι κρίσεις είναι σποραδικές ή μπορούν εύκολα να θεραπευτούν και οι οποίες επιλύονται μετά την εφηβεία, έως σοβαρές επιληψίες με συχνές κρίσεις και επηρεασμένες γνωστικές ικανότητες (Ngugi κ.α., 2010).



Εικόνα.3.Δομικές και λειτουργικές απεικονίσεις επιληπτικής κρίσης (Shouri, 2020)

Πλήθος ερευνών χρησιμοποιούνται για την διάγνωση της επιληψίας, τον εντοπισμό της αιτίας των επιληπτικών κρίσεων και τον καθορισμό της περισσότερο υποσχόμενης θεραπείας. Μέσω της

ηλεκτροεγκεφαλογραφίας (EEG) μπορεί να επιβεβαιωθεί η επιληπτική προέλευση της κρίσης και να υποδειχθεί μία εστιακή ζώνη έναρξης, να ταξινομηθούν οι επιληπτικές κρίσεις, να καθοριστεί μια συγκεκριμένη διάγνωση και να αξιολογηθεί η επίδραση της θεραπείας. Επιπλέον, η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιείται για την εύρεση διαρθρωτικών εγκεφαλικών ανωμαλιών οι οποίες θα μπορούσαν να εξηγήσουν τις κρίσεις.

Η επιληψία συνήθως θεραπεύεται με αντιεπιληπτικά φάρμακα που καταστέλλουν την δραστηριότητα της κρίσης (Epilepsy, 2019). Συνολικά, ποσοστό 70% των ανθρώπων με επιληψία μπορούν να ελέγξουν τις κρίσεις τους με αντιεπιληπτικά φάρμακα (AEDs) (Sander & Sander, 2003). Για τα άτομα με εστιακή επιληψία, στα οποία η φαρμακευτική αγωγή δεν έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα, η χειρουργική επέμβαση επιληψίας μπορεί να αποτελεί μια επιλογή θεραπείας (Fischer, Scheler & Stefan, 2005; Forsgren & Beghi, 2005). Ωστόσο, οι ασθενείς μπορούν να επωφεληθούν από αυτόν τον τύπο θεραπείας μόνο εάν προκαλούνται επιληπτικές κρίσεις σε μια καλά εντοπισμένη περιοχή. Ο στόχος της χειρουργικής επέμβασης είναι να αφαιρεθεί η επιληπτογενής ζώνη χωρίς να παρουσιαστεί βλάβη στις υπόλοιπες περιοχές του εγκεφάλου.

Η επιληπτογενής ζώνη (EZ) ορίζεται ως η ελάχιστη ποσότητα ιστού, η οποία πρέπει να αφαιρεθεί ώστε να επιτευχθεί ελευθερία κρίσεων (Fischer κ.α., 2014). Η επιτυχία της χειρουργικής επέμβασης επιληψίας κυμαίνεται μεταξύ 52% και 83%, όπου οι ασθενείς με μεσοχρονική σκλήρυνση ή με μικρό βαθμό όγκου έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ελευθερίας κρίσεων, από τους ασθενείς με άλλες παθολογίες και ασθενείς χωρίς δομική ανωμαλία στην MRI τους (Scheffer κ.α., 2017; Kwan & Brodie, 2000). Η θεραπεία της επιληψίας θεωρείται ως μια μεγάλη πρόκληση για τους ερευνητές του κλάδου, καθώς οι μηχανισμοί που δημιουργούν τις επιληπτικές κρίσεις δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως. Έτσι οι επιληπτολόγοι βρίσκονται σε μια μόνιμη αναζήτηση καλύτερης θεραπείας.

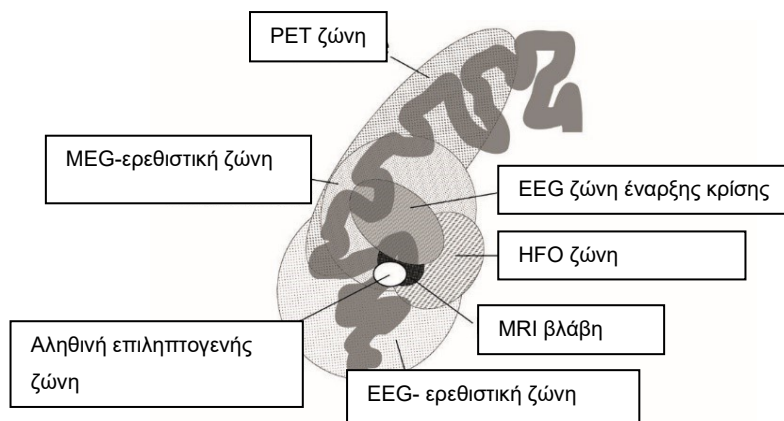
Η επιληψία του χρονικού λοβού είναι η πιο συνηθισμένη αιτία της δυσάρεστης επιληψίας και μπορεί να παρουσιαστεί με δύο κύριες μορφές: τον μεσαίο υποτύπο και τον εξω-χρονικό, πλευρικό ή υποτύπο νεοφλοιού (Neocortical - Mathern, Babb, Pretorius & Leite, 1995). Στη πρώτη περίπτωση, οι επιληπτικές κρίσεις προέρχονται από τις μεσαίες πτυχές των χρονικών περιοχών, ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο (Engel, 2001). Χειρουργικά δείγματα από αντίστοιχους ασθενείς συχνά εμφανίζουν σκλήρυνση ιππόκαμπου, η οποία χαρακτηρίζεται από νευρωνική απώλεια, γλοίωση, βλάστηση πορώδους οδοντωτού δακτυλίου (Kandratavicius κ.α., 2012), και δενδριτικές εκτός ιππόκαμπου, όπως γλοίωμα χαμηλού βαθμού και δυσπλασία του φλοιού, και ο ιππόκαμπος

μπορεί να μην εμφανίζει κάποια μικρή απώλεια κυττάρων κατά την παθολογική εξέταση (Mathern, Adelson, Cahan & Leite, 2002).

2.2.1 Βιοδείκτες (biomarkers) για την επιληπτογενή ζώνη

Υπάρχουν διάφορες μη επεμβατικές προ-εγχειρητικές τεχνικές, οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν από ειδικούς για την εκτίμηση της επιληπτογενούς ζώνης. Επιπλέον, οι δομικές εγκεφαλικές ανωμαλίες των ασθενών μπορούν να εντοπιστούν μέσω της Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού που είναι γνωστή στα διαγνωστικά κέντρα ως Μαγνητική Τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging ή MRI). Επίσης, συχνές εστιακές βλάβες οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν επιληπτικές κρίσεις περιλαμβάνουν μεσο-χρονική σκλήρυνση, εστιακή δυσπλασία του φλοιού, αγγειακές δυσπλασίες και (χαμηλού βαθμού) όγκους του εγκεφάλου. Αυτές οι βλάβες διαταράσσουν τη φυσιολογική φλοιώδη δομή, η οποία μπορεί να διευκολύνει την δημιουργία κρίσεων (Fischer κ.α., 2005). Όταν η Μαγνητική Τομογραφία δεν αποκαλύπτει σαφή βλάβη, αλλά υπάρχει η υπόνοια δυσπλασιών στην ανάπτυξη του φλοιού, όπως η εστιακή φλοιώδης δυσπλασία, λαμβάνονται υπόψη η αυξημένη MR δύναμη πεδίου ή οι MR τεχνικές μετεπεξεργασίας (Holden κ.α., 2005; DeTisi κ.α., 2011). Οι λειτουργικές εικόνες του εγκεφάλου, λαμβάνονται με υπολογιστική τομογραφία εκπομπής μονού ποζιτρονίου (SPECT), τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) ή το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) σε συνδυασμό με λειτουργική MRI (functional-MRI), μπορούν επίσης να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την επιληπτογενή ζώνη.

Καμία από τις επεμβατικές και μη επεμβατικές τεχνικές δεν είναι τέλειες για τον υπολογισμό της επιληπτογενούς ζώνης. Οι διαφορετικές τεχνικές μπορεί να δείχνουν αλληλοεπικάλυψη, αλλά μπορεί και να δίνουν αντιφατικές πληροφορίες (Lüders, Najm, Nair, Widdess-Walsh & Bingman, 2006). Ειδικά σε ασθενείς χωρίς σαφή δομική ανωμαλία, που έχουν λιγότερους βαθμούς ελευθερίας από τις κρίσεις μετά από χειρουργική επέμβαση, και οι οποίοι υποβάλλονται σε μη επεμβατικές έρευνες, τα αντιφατικά αποτελέσματα μπορούν να μην οδηγούν σε μια σαφή υπόθεση σχετικά με την επιληπτογενή ζώνη (Lüders, Najm, Nair, Widdess-Walsh & Bingman, 2006). Από την ανάλυση των ταλαντώσεων υψηλής συχνότητας, μπορούν να οριστούν περιοχές του εγκεφάλου που συνδέονται στενά με την επιληπτογενή ζώνη.



Εικόνα 4 Σχηματικό με παραδείγματα των ζωνών που εμπλέκονται στην εκτίμηση της θεωρητικής επιληπτογενούς ζώνης (Lüders, Najm, Nair, Widdess-Walsh&Bingman, 2006)

Στην εικόνα 4 φαίνεται το σχηματικό με παραδείγματα των ζωνών που εμπλέκονται στην εκτίμηση της θεωρητικής επιληπτογενούς ζώνης. Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται η ζώνη έναρξης των κρίσεων του EEG, η περιοχή με αιχμές στο EEG ή MEG (ερεθιστική ζώνη), η βλάβη του MRI, η περιοχή με χαμηλό μεταβολισμό PET ή η περιοχή με EEG ή MEG ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων. Όλες οι παραπάνω περιοχές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό της επιληπτογόνου ζώνης (Lüders κ.α., 2006). Αυτές οι ζώνες μπορεί να είναι αλληλεπικαλυπτόμενες ή διασκορπισμένες και μπορεί να εμφανίζονται με διαφορετικές ιδιότητες. Η πραγματική επιληπτογενής ζώνη μπορεί εξ ορισμού να προσδιοριστεί μόνο μετά από μια επιτυχή χειρουργική επέμβαση (Holden κ.α., 2005).

2.2.3 Κλινικές μέθοδοι για τον εντοπισμό της επιληπτογόνου ζώνης

Σημειολογία επιληπτικών κρίσεων

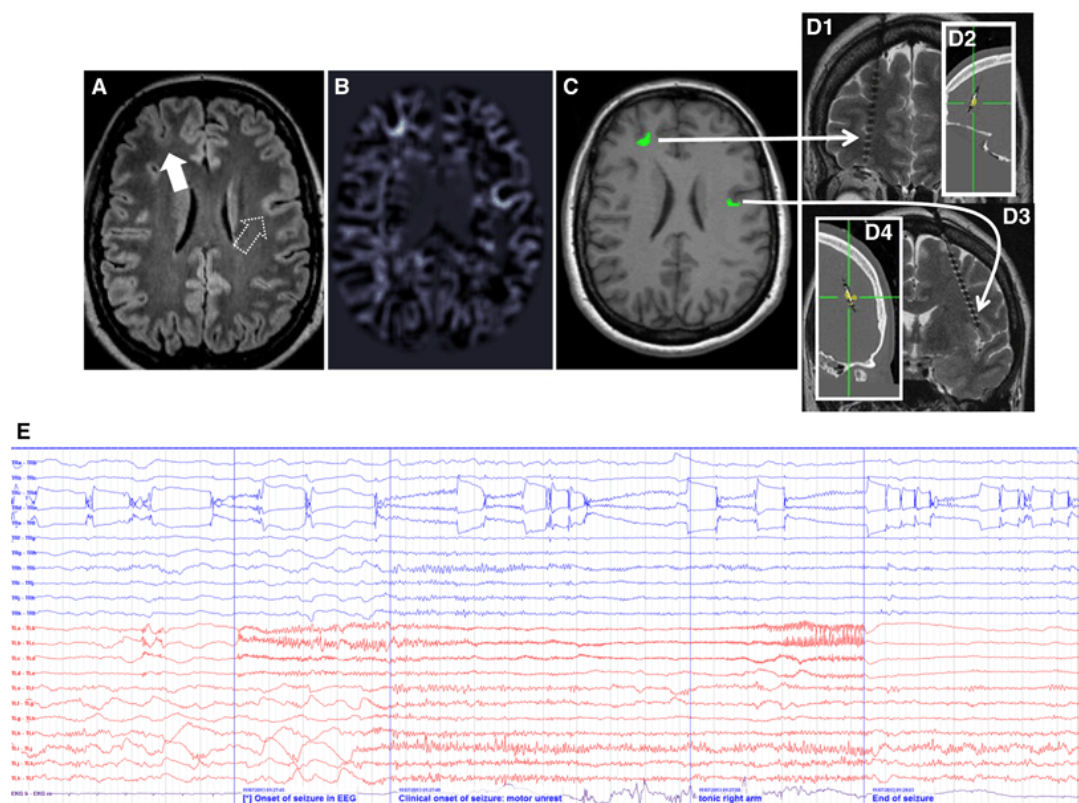
Η χρήση της κρίσης επιληψίας (ictal) για εγκεφαλικό εντοπισμό σε ασθενείς με εστιακή επιληψία έχει αναφερθεί για πρώτη φορά από τον Jackson πριν από σχεδόν 150 χρόνια (Jefferson, 1935), και παρέμεινε ως και τις ημέρες μας, ένας σημαντικός δείκτης της επιληπτογόνου ζώνης. Οι κλινικές εκκρίσεις εστιακών κρίσεων καθορίζουν τη συμπτωματογόνο ζώνη, η οποία συχνά αντανakλά την περιοχή και τον λοβό του εγκεφάλου, από την οποία προέρχεται η κρίση. Ωστόσο, δεν έχουν όλα τα συμπτώματα των κρίσεων επιληψίας το ίδιο βάρος για τον εντοπισμό της συμπτωματογόνου ζώνης. Το πρώτο σημάδι μιας επιληπτικής κρίσης είναι συχνά ο πιο σημαντικός δείκτης της προέλευσής της (Lüders, 2008). Η επακόλουθη χρονική αλληλουχία των κρίσεων επιληψίας συχνά περιλαμβάνει περιοχές περαιτέρω επιληπτικής εξάπλωσης, που δεν συνδέονται απαραίτητα με τη χωρική θέση της επιληπτογενούς ζώνης (Wyllie κ.α., 2012), ιδιαίτερα εάν η έναρξη της κρίσης είναι σε σιωπηλές περιοχές του φλοιού, οπότε και τα συμπτώματα προκαλούνται μόνο μετά την εξάπλωση σε εύγλωττες περιοχές.

Τεχνικές νευροαπεικόνισης για την διάγνωση και τον εντοπισμό επιληπτικών κρίσεων

Οι τεχνικές νευροαπεικόνισης είχαν τεράστια επίδραση στην κατανόηση, τη διάγνωση και τη διαχείριση των κρίσεων επιληψίας. Η ανίχνευση μιας εικονιζόμενης ανωμαλίας έχει καταστεί σημαντική όχι μόνο για τη διάγνωση και την ταξινόμηση της επιληψίας, αλλά και για την αξιολόγηση της πρόγνωσης και της κλινικής διαχείρισης (Semah κ.α., 1998). Οι σύγχρονες τεχνικές νευροαπεικόνισης έχουν τον ιδιαίτερο ρόλο τους στον εντοπισμό της εστίας της κρίσης και μπορούν να χωριστούν σε δομικές και λειτουργικές νευροαπεικονίσεις. Οι νευροαπεικονίσεις είναι οι μέθοδοι και τεχνικές που απεικονίζουν τις πληροφορίες που δέχονται οι νευρώνες και τις μεταβιβάζουν στους υπόλοιπους νευρώνες (Μαραθεύτης, 2016). Οι μέθοδοι νευροαπεικόνισης είναι δύο, οι αιμοδυναμικές και οι ηλεκτρομαγνητικές. Για τους σκοπούς της εργασίας αυτής εξετάζονται οι ηλεκτρομαγνητικές τεχνικές, μη επεμβατικής καταγραφής της εγκεφαλικής λειτουργίας.

Ο κύριος ρόλος της δομικής νευροαπεικόνισης είναι να εντοπίζει εγκεφαλικές ανωμαλίες που μπορεί να σχετίζονται με την υποκείμενη διαταραχή κρίσεων (Woermann & Labudda, 2010). Η υπολογισμένη τοπογραφία δεν είναι ευαίσθητη σε πολλές επιληπτογόνες ανωμαλίες όπως η

σκλήρυνση του ιππόκαμπου (HS) (Wieshmann, 2003). Επομένως, χρησιμοποιείται μόνο σε περιπτώσεις όπου η μαγνητική τομογραφία (MRI) αντενδείκνυται. Λόγω της εξαιρετικής ανάλυσης του χώρου και της αντίθεσης των χρωμάτων της, η μαγνητική τομογραφία (εικόνα 5) θεωρείται ο προτεινόμενος τρόπος απεικόνισης για την ανίχνευση και την οριοθέτηση της επιληπτογόνου βλάβης (Woermann, 2010). Τα κοινά ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας στην επιληψία περιλαμβάνουν συχνά δυσπλασίες της φλοιώδους ανάπτυξης (MCD), εστιακές φλοιώδεις δυσπλασίες (FCD), όγκους, σκλήρυνση των οστών, αγγειακές δυσπλασίες και σκλήρυνση του ιππόκαμπου, η οποία είναι η πιο κοινή παθολογία που σχετίζεται με τον τύπο επιληψίας που παρουσιάζει ανθεκτικότητα στα φάρμακα (Woermann, 2010).



Εικόνα 5. Παράδειγμα μαγνητικής τομογραφίας ατόμου με επιληψία (Aydin κ.α., 2017)

Παρά τη χρήση βέλτιστων υψηλής ανάλυσης, αποκλειστικών πρωτοκόλλων MRI επιληψίας, οι επιληπτικές αλλοιώσεις δεν εντοπίζονται σε σημαντικό ποσοστό ασθενών, ένας σημαντικός παράγοντας στη χειρουργική επέμβαση επιληψίας που δεν προσφέρεται ως θεραπευτική παρέμβαση (Woermann & Labudda, 2010).

Η λειτουργική απεικόνιση περιλαμβάνει την υπολογιστική τομογραφία των εκπομπών μονών φωτονίων (SPECT), την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων γλυκόζης (FDG-PET) και τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) (Laufs, 2012). Γενικά, υπάρχουν αποδεδειγμένα λειτουργικές τεχνικές νευροαπεικόνισης, οι οποίες βοηθούν τους ειδικούς να εντοπίσουν την εστία της επιληπτικής δραστηριότητας, ενώ είναι σε θέση να παρέχουν επίσης και μια μη επεμβατική πλευρική όψη, όπως και να εντοπίσουν άλλες σχετικές πληροφορίες σε μεγάλο αριθμό ασθενών (περίπου 50%-70%) (Uiji κ.α., 2007).

Ωστόσο, πολλαπλοί παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν σε μεταβαλλόμενα πρότυπα μεταβολισμού και διάχυσης που δεν μπορούν να εντοπίσουν το ακριβές σημείο της εκκίνησης κρίσης και την έκταση της επιληπτογόνου ζώνης (Blanco κ.α., 2011). Επιπλέον, τόσο το SPECT όσο και το PET έχουν μεταβλητή ευαισθησία που βασίζεται στον εντοπισμό των διαφορετικών σημείων της επιληψίας, η οποία είναι πιο εμφανής σε περιπτώσεις επιληψίας κροταφικού λοβού (Patil, Biassoni & Borgwardt, 2007). Δυστυχώς, στις εξωκροταφικές ομάδες, η ευαισθησία και των δύο μεθόδων μειώνεται, μειώνοντας την απόδοση των κλινικών πληροφοριών για τον εντοπισμό της επιληπτογενούς εστίασης που λαμβάνεται χρησιμοποιώντας αυτές τις μεθόδους (Kim κ.α., 2006).

Ηλεκτροεγκεφαλογραφικά (EEG) μοτίβα για τον εντοπισμό της επιληπτογενούς ζώνης

Το EEG του τριχωτού της κεφαλής και ιδίως η μακροχρόνια παρακολούθηση του EEG διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην κλινική αντιμετώπιση των ασθενών με επιληψία και υπήρξε θεμελιώδης για τον εντοπισμό των επιληπτικών κρίσεων κατά τη διάρκεια της προχειρουργικής αξιολόγησης (Mills κ.α., 2014). Η ευρεία χρήση της μακροχρόνιας παρακολούθησης EEG επέτρεψε την άμεση αξιολόγηση των επιληπτικών κρίσεων σε μονάδες παρακολούθησης της επιληψίας.

Σε γενικές γραμμές, τα μοτίβα EEG που καταγράφονται σε ασθενείς με εστιακή επιληψία μπορούν να διαχωριστούν σε αυτά που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των παροξυσμικών επιληπτικών κρίσεων και σε εκείνα που εμφανίζονται μεταξύ των μεσοπαροξυσμικών επιληπτικών κρίσεων (Mills κ.α., 2014).

Παροξυσμικές EEG

Οι εγγραφές του τριχωτού της κεφαλής κατά τη διάρκεια των επιληπτικών κρίσεων είναι ένα σημαντικό εργαλείο για την εκτίμηση της ζώνης έναρξης της κρίσης. Τα παροξυσμικά EEG μοτίβα που καταγράφηκαν κατά την έναρξη των επιληπτικών κρίσεων, συχνά αποκαλύπτουν μια απότομη έκρηξη ρυθμικής ημιτονοειδούς δραστηριότητας στο εύρος συχνοτήτων θήτα, άλφα ή βήτα ή με διαδοχικές επιληπτικές εκκρίσεις που εξελίσσονται σταδιακά, μετατοπίζονται σε πλάτος, μορφολογία, συχνότητα και πεδίο (Foldvary κ.α., 2001).

Η κλινική αξία των εγγραφών των παροξυσμικών EEG ενισχύεται με τη συσχέτιση των βιντεοκαταγραφών των παροξυσμικών κλινικών εκδηλώσεων με τα ηλεκτρογραφικά ευρήματα. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι οι παροξυσμικές EEG καταγραφές μπορεί να οδηγήσουν σε παραπλανητικό εντοπισμό με την παρουσία μεγάλων δομικών βλαβών και σε εξωχρονικές περιπτώσεις επιληψίας όπου ο ταχύς πολλαπλασιασμός μπορεί να αυξήσει το ρυθμό ψευδούς εντοπισμού (Foldvary κ.α., 2001).

Η ταυτόχρονη μακροχρόνια καταγραφή βίντεο και EEG (VEM) στοχεύει στο συγχρονισμό των εγγραφών του παροξυσμικού EEG με κλινικές εκδηλώσεις (Ghougassian, D'Souza, Cook & O'Brien, 2004) και εντοπίζεται σε ολοκληρωμένα κέντρα θεραπείας επιληψίας. Γενικά, οι κύριοι σκοποί του VEM είναι να: (1) επιβεβαιώσει τη διάγνωση της επιληψίας, (2) επιδείξει την επιληπτογένεση της υποτιθέμενης παθολογικής περιοχής, (3) αναγνωρίσει τυχόν επιληπτικές εστίες και (4) επιτρέπει την εκτίμηση της αντιστοιχίας μεταξύ των μη φυσιολογικών ηλεκτροκλινικών προτύπων με κλινική σημειολογία και διερεύνηση νευροαπεικόνισης (Fountas κ.α., 2005).

Το VEM είναι δαπανηρό, απαιτεί εξειδικευμένο εξοπλισμό και προσωπικό, ενώ φαίνεται να έχει σημαντικές ελλείψεις. Μέσα από αυτό μπορούν να προκύψουν ψευδείς ή μερικώς ψευδείς πληροφορίες εντοπισμού των περιοχών της έναρξης της επιληπτικής κρίσης, λόγω της ταχείας εξάπλωσης της παροξυσμικής δραστηριότητας (Alarcon κ.α., 1994). Αυτό το πρόβλημα μπορεί να αντιμετωπιστεί επαναλαμβάνοντας τη μελέτη με ενδοκρανικά ηλεκτρόδια και με προσεκτική ερμηνεία του VEM, παράλληλα με τη δομική και λειτουργική νευροαπεικόνιση. Το τελευταίο μείωσε σημαντικά την απαίτηση για την ενδοκρανική παρακολούθηση (Engel, 1996).

Μεταξύ των επιληπτικών κρίσεων, παρατηρούνται διαφορετικά παθολογικά μοτίβα νευρικής δραστηριότητας σε ασθενείς με επιληψία, συμπεριλαμβανομένων των παροδικών EEG

επιβραδύνσεων και των μεσοπαροξυσμικών εκκενώσεων επιληπτικής μορφής (IEDs, interictal epileptiform discharges) (Pillai & Sperling, 2006). Παρόλο που εστιακά ή γενικευμένα αργά κύματα είναι συχνά παρόντα σε ασθενείς με επιληψία, αυτό το μοτίβο δεν είναι συγκεκριμένο και μπορεί να υπάρχει σε άλλες κλινικές καταστάσεις, όπως εγκεφαλικό επεισόδιο και όγκος (Pillai & Sperling, 2006). Οι μεσοπαροξυσμικές εκκενώσεις, από την άλλη πλευρά, θεωρούνται ηλεκτρογραφικός δείκτης επιληψίας.

Οι μεσοπαροξυσμικές εκκενώσεις αναγνωρίζονται από τα μορφολογικά, χρονικά και χωρικά ηλεκτροκλινικά χαρακτηριστικά τους και ταξινομούνται σε αιχμηρά κύματα, ανάλογα με τη διάρκειά τους, η οποία αντικατοπτρίζει τον βαθμό του νευρικού συγχρονισμού, την εξάπλωση των μεσοπαροξυσμικών εκκενώσεων μέσω ανατομικών μονοπατιών και της εγγύτητας της περιοχής απόστασης με το ηλεκτρόδιο εγγραφής (Pillai & Sperling, 2006).

Σε ασθενείς με γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις, οι μεσοπαροξυσμικές εκκενώσεις είναι διμερείς, σύγχρονες και συμμετρικές, ενώ συχνά, αλλά όχι πάντα, έχουν μεγαλύτερο πλάτος στα μετωπικά ηλεκτρόδια. Ο ρυθμός έκκρισης έχει σχέση με τη ταξινόμηση και τις μεσοπαροξυσμικές εκκρίσεις των 3Hz ή υψηλότερων, υποδηλώνοντας ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία και συχνότητα μεγαλύτερη των 2,5Hz που σχετίζεται με συμπτωματική γενικευμένη επιληψία (Pillai & Sperling, 2006). Συγκεκριμένα στην εστιακή επιληψία, ο εντοπισμός των μεσοπαροξυσμικών εκκενώσεων παρέχει ενδείξεις για τον εντοπισμό του επιληπτογόνου ιστού (Fisher κ.α., 2014).

Τρόποι βελτίωσης της ανίχνευσης της επιληπτικής ζώνης

Η επιτυχία του VEM επηρεάζεται από την απρόβλεπτη εμφάνιση κρίσεων και η έρευνα κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου δεν εξαιρείται από κινδύνους για την υγεία που σχετίζονται με την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Η εγγραφή του παροξυσμικού EEG απαιτεί δαπανηρές και χρονοβόρες έρευνες. Η έλλειψη σαφούς και αξιόπιστου δείκτη της επιληπτογόνου ζώνης καθιστά την ακριβή οριοθέτηση του χειρουργικού στόχου μια δύσκολη και συχνά ανεπιτυχή εργασία (Berg, Zelko, Levy & Testa, 2012). Ως αποτέλεσμα, η χειρουργική επέμβαση επιληψίας παραμένει ως μια μη χρησιμοποιούμενη θεραπευτική τεχνική (Berg, Zelko, Levy & Testa, 2012), ειδικά σε περιπτώσεις σύνθετης μη βλαβερούς επιληψίας (Jehi κ.α., 2015), παρά τα τρέχοντα υψηλά επίπεδα ασφάλειας και την αποδεδειγμένη κλινική αποτελεσματικότητα (Engel, 2013). Επομένως, υπάρχει μια τρέχουσα ανάγκη να βρεθεί ένας αξιόπιστος βιοδείκτης στην επιληψία που όχι μόνο

υποδηλώνει την παρουσία της νόσου, αλλά προσφέρει επίσης χαμηλό κίνδυνο και οικονομικά αποδοτικό τρόπο για να εντοπίσει τη θέση του επιληπτογόνου ιστού (Engel, 2011).

Ένας ιδανικός βιοδείκτης στην επιληψία θα πρέπει να αποκαλύπτει μη επεμβατικά την παρουσία, τη σοβαρότητα και την επέκταση της επιληπτικής κατάστασης. Επομένως, ο βιοδείκτης αυτός θεωρείται ότι έχει υψηλή κλινική σημασία και αποτελεί σημαντικό επίκεντρο της τρέχουσας έρευνας της επιληψίας (Engel, 2011). Η ιδέα ότι ορισμένες επιληπτικές εκκρίσεις είναι πιο συγκεκριμένες για τον εντοπισμό του χειρουργικού στόχου, προτάθηκε πριν από αρκετές δεκαετίες από τον Rasmussen, ο οποίος σημείωσε ότι ορισμένα αιχμηρά κύματα, τα οποία αποκαλούσε «κόκκινα αιχμηρά κύματα» έδειξαν υψηλότερη συμφωνία με την επιληπτογόνο ζώνη από τα λιγότερο ειδικά «πράσινα αιχμηρά κύματα» (Rasmussen, 1983). Ο Rasmussen υπέθεσε ότι τα πράσινα αιχμηρά κύματα θα μπορούσαν να αντιστοιχούν σε πολλαπλασιασμένες μεσοπαροξυσμικές εκκενώσεις, με περιορισμένο ρόλο στον εντοπισμό της επιληψίας, αντανakλώντας διαφορετικά μοτίβα εξάπλωσης σε γειτονικές φλοιώδεις περιοχές (Rasmussen, 1983). Αντίθετα, πρότεινε ότι τα κόκκινα αιχμηρά κύματα μπορεί να αντιπροσωπεύουν φλοιώδη ενεργοποίηση, που παραμένει περιορισμένη σε επιληπτογενείς περιοχές, δείχνοντας μια μεσοπαροξυσμική εκκένωση πεδίου και τα μέγιστα πεδία τάσης που δεν αλλάζουν στη θέση και την έκταση. Έτσι λοιπόν, η ανίχνευση και η ταξινόμησή τους θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη διευκόλυνση του εντοπισμού της επιληπτογόνου περιοχής. Το πρόβλημα ωστόσο, είναι ότι οι ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες δεν μπόρεσαν να κάνουν διάκριση μεταξύ των αιχμηρών κυμάτων με μεγαλύτερη ή μικρότερη ακρίβεια εντοπισμού, για την επιληπτογενή ζώνη (Engel & Henshall, 2009). Πρόσφατα, οι ταλαντώσεις υψηλής συχνότητας (> 60Hz) εισήχθησαν ως νέος βιοδείκτης στην επιληψία, οι οποίες φαίνεται συχνά να εντοπίζουν την επιληπτογόνο ζώνη, ενώ η χρονική τους σχέση με τις μεσοπαροξυσμικές εκκενώσεις θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση μεταξύ κόκκινων και πράσινων αιχμηρών κυμάτων (Jehi κ.α., 2015).

2.3 Ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων ως νέος βιοδείκτης επιληψίας

Το πρόβλημα της υπολειτουργίας της χειρουργικής επιληψίας έχει συζητηθεί από πολλούς ερευνητές ανά καιρούς, αποκαλύπτοντας ότι οι σημερινοί βιοδείκτες επιληψίας έχουν ελλείψεις σε ό,τι αφορά τον ακριβή ορισμό του χειρουργικού στόχου σε ασθενείς με εστιακή επιληψία ανθεκτική στα φάρμακα (Jacobs κ.α., 2012). Αυτός ο τύπος νευρωνικής ταλάντωσης απέκτησε σημαντικό κλινικό ενδιαφέρον μετά από έρευνες οι οποίες έδειξαν ότι οι περιοχές που παράγουν ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων σχετίζονται χωρικά με τη ζώνη έναρξης επιληπτικής κρίσης (SOZ) (Worrell κ.α., 2004). Αυτή η πλήρης εκτομή των γεννητριών ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων συνδέθηκε με καλά μεταχειρουργικά αποτελέσματα (van Klink κ.α., 2014). Οι ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων περιγράφονται με μεγαλύτερη λεπτομέρεια στο επόμενο κεφάλαιο. Σε γενικές γραμμές η μεθοδολογία αυτή θεωρητικά ανήκει στο φάσμα της βιοϊατρικής περισσότερο, παρά στο φάσμα της κλινικής πρακτικής για την οποία έχει γίνει αναφορά παραπάνω.

3.Κλινικός ορισμός και αλγόριθμοι ανίχνευσης των ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων

Αυτό το κεφάλαιο ξεκινά καλύπτοντας τον ορισμό των νευροβιολογικών μηχανισμών και την κλινική σημασία των ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων στην επιληψία. Στη συνέχεια περιγράφονται οι τεχνικές καταγραφής και παρατίθενται διαφορετικές μέθοδοι ανίχνευσης που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό των ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων. Ακολούθως, γίνεται μια λεπτομερή επισκόπηση της τρέχουσας κατάστασης των ερευνητικών και κλινικών στοιχείων για τις ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων (HFOs) (> 60Hz), οι οποίες εμφανίστηκαν ως νέοι και πολλά υποσχόμενοι ηλεκτρογραφικοί βιοδείκτες για την επιληψία ενέχοντας τη δυνατότητα να αποκαλύψουν τον αληθή και ακριβή εντοπισμό, καθώς και την έκταση, του ιστού ικανού να προκαλεί αυθόρμητες κρίσεις. Για τους σκοπούς της εν λόγω εργασίας γίνεται σύγκριση του ημι-εποπτευόμενου HFO ανιχνευτή, ο οποίος χρησιμοποιεί seeding k-means, με τρεις ανιχνευτές κατωφλίου, τον ανιχνευτή μέσης τετραγωνικής ρίζας (Root mean square detector), τον ανιχνευτή μέτρου γραμμής (Line-length detector), και τον ανιχνευτή Hilbert.

3.1 Κλινικός ορισμός των ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων (HFOs)

Αν και δεν υπάρχει επίσημος ορισμός των ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων, οι περισσότερες μελέτες τις έχουν περιγράψει ως σύντομες (<100ms), αυθόρμητες, ημιτονοειδείς χαμηλού πλάτους εκφορτώσεις με συχνότητες υψηλότερες από 60Hz. Περιλαμβάνουν υψηλά γάμμα (high-gamma), κυματισμούς (ripples), γρήγορους κυματισμούς (fast-ripples) και ταλαντώσεις πολύ υψηλών συχνοτήτων (very high-frequency oscillations) (οι αντίστοιχες ζώνες συχνοτήτων φαίνονται στον Πίνακα 3.1) (Pail κ.α., 2017).

HFO type	Frequency band
High-gamma	60 – 80 Hz
Ripples	80 – 250 Hz
Fast-ripples	250 – 500 Hz
Very-high frequency oscillations	>500 Hz

Πίνακας 1 – Τύπος HFO και η αντίστοιχη ζώνη συχνοτήτων του.

HFOs και παροξυσμική δραστηριότητα

Τα παροξυσμικά HFOs περιγράφηκαν αρχικά ως αύξηση της φασματικής ισχύος των συχνοτήτων γάμμα και κυματισμών (35-150 Hz), σε επιληπτογενείς περιοχές κατά την έναρξη των επιληπτικών κρίσεων (Millichap, 2012). Οι έρευνες αυτές κατάφεραν να εντοπίσουν χωρικά τη δραστηριότητα υψηλής συχνότητας, χαμηλού πλάτους, που σχετίζεται με τον επιληπτογόνο ιστό, σε ασθενείς με εστιακή μετωπική και χρόνια επιληψία κροταφικού λοβού. Αρκετές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει έκτοτε, τη χρονική και χωρική σχέση μεταξύ των ταλαντώσεων υψηλής συχνότητας και των επιληπτικών κρίσεων, αποδεικνύοντας ότι η παροξυσμική δραστηριότητα υψηλής συχνότητας δεν πολλαπλασιάζεται συχνά και περιορίζεται στη ζώνη κατά τη διάρκεια της κρίσης (Kimura κ.α., 2015). Επιπλέον, σε περιπτώσεις όπου οι παροξυσμικές ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων πολλαπλασιάζονται χωρικά, η εξέλιξη των καναλιών με τις παροξυσμικές ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων αντιστοιχεί στην παροξυσμική σημειολογία (Akiyama κ.α., 2011). Παρόλο που οι έρευνες διερεύνησης του κλινικού ρόλου των παροξυσμικών ταλαντώσεων υψηλής συχνότητας είναι περιορισμένες, υπερτερούν σε μεγάλο βαθμό από τις μεσοπαροξυσμικές μελέτες. Απαιτούνται λοιπόν, περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση της κλινικής χρησιμότητας των παροξυσμικών ταλαντώσεων υψηλής συχνότητας.

HFOs και μεσοπαροξυσμική δραστηριότητα

Η πρώτη μεσοπαροξυσμική παρακολούθηση σε ασθενείς με επιληψία πραγματοποιήθηκε από τους Bragin κ.α. το 1999, οι οποίοι περιέγραψαν την ενδοκρανιακή ανίχνευση των μεσοπαροξυσμικών κυματισμών και των γρήγορων κυματισμών στον ενδορρινικό φλοιό των ασθενών που πάσχουν από μονόπλευρη επιληψία του κροταφικού λοβού. Η μελέτη αυτή ήταν η πρώτη που έδειξε ότι οι γρήγοροι κυματισμοί θα μπορούσαν να είναι πιο συγκεκριμένοι για τον εντοπισμό του επιληπτογόνου ιστού από τους μεσοπαροξυσμικούς κυματισμούς. Οι μεσοπαροξυσμικοί κυματισμοί εμφανίστηκαν επίσης σε μεσοπαροξυσμικές φυσιολογικές καταγραφές που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους με πιο απελευθερωμένη συμπεριφορά (Bragin κ.α., 1999). Μεταγενέστερες μελέτες επιβεβαίωσαν προηγούμενα μεσοπαροξυσμικά ευρήματα που καταδείκνυαν ότι τόσο οι μεσοπαροξυσμικοί κυματισμοί όσο και οι γρήγοροι κυματισμοί αυξήθηκαν σε περιοχές κατά τη διάρκεια της κρίσης (Urrestarazu, Chander, Dubeau & Gotman, 2007). Οι γρήγοροι κυματισμοί εντοπίστηκαν με ακρίβεια και σε μεγάλο βαθμό κάτω από το χιλιοστόμετρο στον επιληπτογόνο ιστό (Crepon κ.α., 2010) ενώ φαίνεται να

διαμορφώθηκαν στον κύκλο ύπνου-αφύπνισης (Staba κ.α., 2002). Ένα ζήτημα που αντιμετωπίζει η μελέτη των μεσοπαροξυσμικών ταλαντώσεων υψηλής συχνότητας είναι ότι οι μεσοπαροξυσμικοί κυματισμοί εμφανίζονται επίσης στον φυσιολογικό εγκεφαλικό φλοιό σε συνδυασμό με φυσιολογικές διαδικασίες. Η διαπίστωση ότι οι μεσοπαροξυσμικές ταλαντώσεις υψηλής συχνότητας συμβαίνουν ταυτόχρονα με τις εκφορτίσεις επιληπτικής φόρμουλας, προσέφερε μια νέα προσέγγιση για τη διαφοροποίηση και τη διευκόλυνση της μελέτης των παθολογικών μεσοπαροξυσμικών ταλαντώσεων υψηλής συχνότητας (Urrestarazu, Chander, Dubeau & Gotman, 2007).

HFOs και μεσοπαροξυσμικά αιχμηρά κύματα (spikes)

Η συνύπαρξη των ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων και των μεσοπαροξυσμικών επιληπτικών εκφορτίσεων θεωρείται συχνά μια καλή μέθοδος για τον συστηματικό διαχωρισμό των παθολογικών ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων από τους φυσιολογικούς αντίστοιχούς τους. Αυτή η υπόθεση βασίζεται στο γεγονός ότι οι μεσοπαροξυσμικές επιληπτικές εκφορτίσεις είναι ένα φυσιολογικό ηλεκτροφυσιολογικό συμβάν, και ως εκ τούτου τα αιχμηρά κύματα με ταυτόχρονες ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων είναι πιθανό να είναι παθολογικής φύσεως (Wang κ.α., 2012). Μέσα από τις έρευνες που μελετούν αυτήν τη σχέση, έχει διαπιστωθεί ότι οι ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων μπορούν να συμβούν σε τέσσερις διαφορετικές μεσοπαροξυσμικές καταστάσεις: (1) στην κορυφή ή “ίππευση” των μεσοπαροξυσμικών επιληπτικών εκκενώσεων (IED)· (2) να συνυπάρχουν με τις μεσοπαροξυσμικές εκκενώσεις χωρίς να γίνονται διακριτές στο μη φιλτραρισμένο EEG· (3) ανεξάρτητα από τις μεσοπαροξυσμικές εκκενώσεις· και (4) ως τεχνούργημα που παράγεται με φιλτράρισμα των οξέων EEG μεταβάσεων (Urrestarazu, Chander, Dubeau & Gotman, 2007). Μεταξύ όλων των καταστάσεων στις οποίες παρατηρούνται παθολογικές ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων, η πλειονότητα συνυπάρχει με τις παροξυσμικές επιληπτικές εκφορτίσεις των μεσοπαροξυσμικών εκκενώσεων, διευκολύνοντας έτσι την ταξινόμηση μεταξύ παθολογικών και φυσιολογικών ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων (Schevon κ.α., 2009).

Αν και υπάρχει μια σημαντική κροταφιαία σχέση μεταξύ των παθολογικών ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων και των μεσοπαροξυσμικών εκκενώσεων, δεν συνδέονται όλες οι μεσοπαροξυσμικές εκκενώσεις με τις ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων. Οι Andrade-Valenca κ.α. (2011), έδειξαν ότι το ποσοστό των αιχμηρών κυματισμών που συνυπήρχαν με ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων στη περιοχή γάμμα και στη συχνότητα κυματισμού, αντιστοιχούσε μόνο στο 15% και στο 6%

αντίστοιχα, όλων των αιχμηρών κυμάτων που παρατηρήθηκαν στο τριχωτό της κεφαλής (Andrade-Valenca κ.α., 2011). Αυτό το εύρημα έθεσε την πρόταση ότι οι κλινικά σχετικοί αιχμηροί κυματισμοί προέρχονταν από την επιληπτογενή περιοχή, οι οποίοι έχουν αναφερθεί και στο προηγούμενο κεφάλαιο ως «κόκκινα αιχμηρά κύματα», θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν την υποομάδα των αιχμηρών κυμάτων με ταυτόχρονες ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων (Engel & Henshall, 2009). Αντίθετα, τα αιχμηρά κύματα χωρίς ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων, ή αλλιώς επονομαζόμενα «πράσινα αιχμηρά κύματα», θα μπορούσαν να αντανακλούν περιοχές δευτερεύουσας εμπλοκής εντός του επιληπτογόνου δικτύου και, ως εκ τούτου, δεν θα είχαν την ειδικότητα εντοπισμού του επιληπτογόνου ιστού. Οι έρευνες που εξέτασαν αυτή την υπόθεση, είχαν ως αποτέλεσμα τη διαπίστωση ότι τα αιχμηρά κύματα με ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων εντοπίζουν την επιληπτογενή περιοχή με υψηλότερη ακρίβεια από τα αιχμηρά κύματα χωρίς ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων (Levesque, Salami, Gotman & Avoli, 2012). Πρόσφατες ηλεκτρογραφικές μελέτες, έχουν δείξει ότι τα αιχμηρά κύματα έχουν την τάση να είναι μικρότερα όταν σχετίζονται με τις ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων, ενώ είναι υψηλότερα σε πλάτος και με απότομη κλίση, σε σύγκριση με αιχμηρά κύματα χωρίς ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων. Συγχρόνως, τα αιχμηρά αυτά κύματα που υποδεικνύουν οι προαναφερθέντες έρευνες και οι σαφείς τιμές αποκοπής για την ταξινόμηση των μεσοπαροξυσμικών εκκενώσεων ως κόκκινων - ή πράσινων αιχμηρών κυμάτων δεν έχουν αξιολογηθεί ακόμη (van 't Klooster κ.α., 2015).

Πλεονεκτήματα της χρήσης HFOs στη σύζευξη μεταξύ των μεσοπαροξυσμικών εκκενώσεων

Η σύζευξη μεταξύ των μεσοπαροξυσμικών εκκενώσεων και των ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων, εντός περιοχών έναρξης επιληπτικών κρίσεων, υποδηλώνει ένα κοινό παθολογικό υπόστρωμα και για τα δύο προσωρινά ηλεκτρογραφικά. Ωστόσο, οι ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων έχουν δείξει χωρικά και χρονικά χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν ισχυρότερη σχέση μεταξύ ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων και επιληπτογενή ιστού από τα μεσοπαροξυσμικά αιχμηρά κύματα (Pizzo κ.α., 2016).

Σε αντίθεση με τα επιληπτικά αιχμηρά κύματα, οι ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων δεν πολλαπλασιάζονται (Cuellar-Oderiz, von Ellenrieder, Dubeau & Gotman, 2017) και ως επί το πλείστον περιορίζονται σε περιοχές έναρξης επιληπτικών κρίσεων (Andrade-Valenca κ.α., 2011). Παράλληλα, οι HFOs παραμένουν σταθερές με την πάροδο του χρόνου εντός του παθολογικού επιληπτογενή ιστού (Jefferys κ.α., 2012). Οι ταλαντώσεις γάμμα και κυματισμού έχουν

ιδιαιτερότητα 68% και 89% αντίστοιχα, και ακρίβεια 70% και 81% αντίστοιχα του καθορισμού της ζώνης επιθετικής κρίσης. Αυτοί οι αριθμοί ήταν σημαντικά υψηλότεροι από την 30% ιδιαιτερότητα και 43% ακρίβεια των μεσοπαροξυσμικών αιχμηρών κυμάτων για τον καθορισμό της ζώνης επιθετικής κρίσης (Andrade-Valenca κ.α., 2011). Επιπρόσθετα, σε περιπτώσεις διμερών σύγχρονων εκφορτίσεων, οι μεσοπαροξυσμικές ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων παραμένουν περιορισμένες σε ένα εγκεφαλικό ημισφαίριο (Pizzo κ.α., 2016).

Οι ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων δεν είναι κλειδωμένες στο χρόνο στην κορυφή των μεσοπαροξυσμικών εκκενώσεων και συχνά προηγούνται του αιχμηρού κύματος, αποδεικνύοντας ότι οι ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων δεν προκαλούνται από τις μεσοπαροξυσμικές εκκενώσεις (van 't Klooster κ.α., 2015). Αυτό είναι απόδειξη ότι οι ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων δεν είναι λιγότερο σημαντικές από τις μεσοπαροξυσμικές εκκενώσεις, ενώ θα μπορούσαν να έχουν διαφορετικές παθοφυσιολογικές προελεύσεις και νευροφυσιολογικούς μηχανισμούς. Ο συνδυασμός και η ενσωμάτωση των πληροφοριών από ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων και επιληπτικά αιχμηρά κύματα θα μπορούσε, επομένως, να αυξήσει τις πληροφορίες σχετικά με την επιληπτογόνο εστίαση, σε μεμονωμένους ασθενείς, πέρα από εκείνες που παρέχονται μόνο από τις μεσοπαροξυσμικές εκκενώσεις (Andrade-Valenca κ.α., 2011).

Ταλαντώσεις HFOs

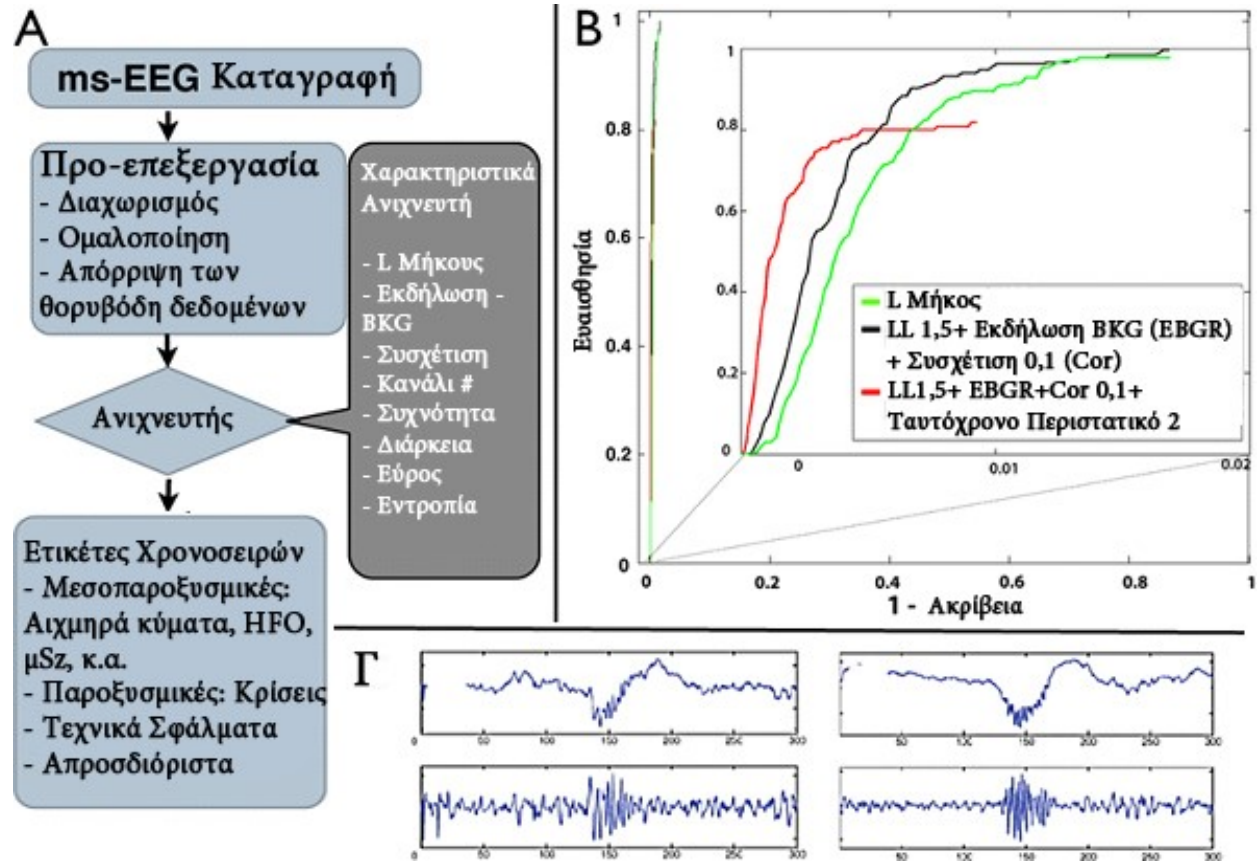
Οι φυσιολογικές και παθολογικές ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων παράγονται από διαφορετικούς μηχανισμούς σε κυτταρικό επίπεδο και επίπεδο δικτύου, που οδηγούν σε υψηλό νευρωνικό συγχρονισμό, σε μια κοινή ζώνη συχνοτήτων και σε μια χωρική κλίμακα που κυμαίνεται από χιλιοστά έως εκατοστά (Nolan & Fink, 2018). Οι φυσιολογικές ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων πιστεύεται ότι αντανakλούν συντονισμένα ανασταλτικά μετασυναπτικά δυναμικά των κυριότερων κυττάρων που μεσολαβούν από σύγχρονα δίκτυα εσωτερικών νευρώνων (Gaspard κ.α., 2014). Οι παθολογικές ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων μπορούν να χρησιμοποιηθούν κλινικά ως βιοδείκτες για τον εντοπισμό της επιληψίας (Bragin, Mody, Wilson & Engel, 2002). Σε πρόσφατη έρευνα που εξέτασε τη χωρική κατανομή των φυσιολογικών ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων, διαπιστώθηκε ότι οι αυθόρμητες ταλαντώσεις στη ζώνη κυματισμού παρατηρούνται συχνά στον εύγλωττο φλοιό, ιδιαίτερα στον μεσαίο και τον πλευρικό ινιακό φλοιό, τον εγκάρσιο κροταφικό γύρο και τον πλασμικό κροταφικό, προ- και μετακεντρικό γύρο και μεσαίο βρεγματικό λοβό (Frauscher & Gotman, 2019).

Αντίθετα με τις φυσιολογικές, οι παθολογικές ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων προκύπτουν από τον επιληπτογόνο ιστό (Staba, 2012) κατά την έναρξη των επιληπτικών κρίσεων ή, συχνότερα κατά τη διάρκεια της μεσοπαροξυσμικής περιόδου, κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου ύπνου χαμηλών κυμάτων (Frauscher, von Ellenrieder, Dubeau & Gotman, 2017). Το νευρικό υπόστρωμα των ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων, είναι ένας τοπικός πληθυσμός νευρώνων που εκρήγνυνται και συγχρονίζουν τη δραστηριότητα πυροδότησής τους κατά τη διάρκεια ενός παραθύρου 2 έως 5 χιλιοστών του δευτερολέπτου (Jiruska κ.α., 2010). Αυτό στη συνέχεια δημιουργεί μια ταλάντωση υψηλής συχνότητας σε φασματική συχνότητα που καθορίζεται από το ρυθμό της σύγχρονης πυροδότησης (Ibarz κ.α., 2010).

Τόσο οι συναπτικοί όσο και οι μη-συναπτικοί κυτταρικοί μηχανισμοί μπορεί να εμπλέκονται στη δημιουργία ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων. Η διεγερτική σύζευξη έχει προταθεί ως ένας συναπτικός μηχανισμός (Dzhala & Staley, 2004). Αυτός ο προτεινόμενος μηχανισμός για την έναρξη της δραστηριότητας υψηλής συχνότητας θα μπορούσε επιπλέον να επιδεινωθεί από μορφολογικές αλλαγές, όπως βλάστηση αξόνων (Bragin, Mody, Wilson & Engel, 2002). Μη συναπτικοί μηχανισμοί που μπορούν να δημιουργήσουν ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων περιλαμβάνουν ηλεκτρική σύζευξη πυραμιδικών κυττάρων μέσω αξονικών διασταυρώσεων και εφαπτική σύζευξη (Jefferys κ.α., 2012).

Στην παρακάτω εικόνα (6) φαίνεται ο τρόπος ανίχνευσης των παθολογικών HFOs. Στην περιοχή **A**, φαίνεται ο σχηματικός ανιχνευτής HFO πολλαπλών λειτουργιών. Στη φάση αυτή γίνεται προεπεξεργασία δεδομένων (φιλτράρονται, τμηματοποιούνται και αφαιρείται η μέση τιμή) (Cimbalnik κ.α., 2018). Η απόρριψη σφαλμάτων, αφαιρεί τα τμήματα των δεδομένων με υψηλό θόρυβο 60Hz και τα ανώμαλα υψηλά πλάτη. Στην περιοχή **B**, που φαίνεται στην παρακάτω εικόνα, περιγράφονται οι καμπύλες διαχείρισης λειτουργικών χαρακτηριστικών (ROC curves) ακολουθώντας τα παθολογικά HFOs (pathHFOs), τα οποία προσδιορίζονται από την ειδική οπτική αναθεώρηση, και η οποία με τη σειρά της κατασκευάζεται μεταβάλλοντας το όριο του λόγου του συμβάντος προς το BGR (αναλογία παρασκήνιου – background ratio). Το ROC ως ανιχνευτής πολλαπλών λειτουργιών που βρίσκονται σε πτώση ξεπερνά τους ανιχνευτές μεμονωμένων λειτουργιών (σύμφωνα με το ένθετο, προσθέτοντας επιπλέον λειτουργίες στο ROC μπορεί να επιφέρει βελτίωση της απόδοσης) (Cimbalnik κ.α., 2018). Η απόδοση των πτωτικών ανιχνευτών pathHFOs υποδηλώνουν μια βελτίωση στην ευαισθησία και την ακρίβεια κάθε φορά που προστίθεται ένας επιπλέον ανιχνευτής χαρακτηριστικών. Στην περιοχή **Γ**, φαίνονται κάποια

παραδείγματα περιστατικών pathHFOs (Cimbalnik κ.α., 2018): ακατέργαστα δεδομένα (πάνω), και εύρος συχνοτήτων των φιλτραρισμένων δεδομένων (κάτω) (Cimbalnik κ.α., 2018).



Εικόνα 6 - Τρόπος ανίχνευσης των παθολογικών HFOs (Cimbalnik κ.α., 2018)

Τις δύο τελευταίες δεκαετίες, αρκετά βασικά ευρήματα αποκάλυψαν τους μηχανισμούς που διέπουν την παραγωγή ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων σε διαφορετικές συχνότητες. Από τις πρώτες έρευνες, ήταν σαφές ότι η ζώνη συχνοτήτων των ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων ήταν ευρεία, παρουσιάζοντας συχνά μια κορυφή συχνότητας πάνω από 300Hz (Bragin κ.α., 1999). Το νευρικό υπόστρωμα των γρήγορων κυματισμών πιστεύεται ότι είναι μικρά νευρωνικά συμπλέγματα που πυροδοτούν εκτός φάσης μεταξύ τους με ένα μονό νευρωνικό σύμπλεγμα να πυροδοτεί σε χαμηλότερες συχνότητες από τη καταγεγραμμένη εξωκυτταρική ταλάντωση υψηλής συχνότητας (Jefferys κ.α., 2012). Αυτή η υπόθεση οδήγησε στη διάκριση μεταξύ «καθαρών» παθολογικών ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων (Foffani κ.α., 2007). Επίσης, οι «αναδυόμενες» ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων από συστάδες που εκρήγνυνται σε χαμηλότερες συχνότητες

είναι μια διάκριση η οποία υποστηρίχθηκε από υπολογιστικά μοντέλα και πειραματικά δεδομένα (Demont-Guignard κ.α., 2012).

Διαφοροποίηση μεταξύ των φυσιολογικών και των παθολογικών HFOs

Η έλλειψη τυποποιημένης και σαφούς διαδικασίας για διάκριση μεταξύ παθολογικών και φυσιολογικών ταλαντώσεων έχει περιορίσει τη χρήση αυτού του τύπου ηλεκτρογραφικών ταλαντώσεων ως κλινικού βιοδείκτη (Scholly κ.α., 2019). Η δυσκολία διάκρισης μεταξύ των δύο, κατά την προσπάθεια ταξινόμησης των ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων σύμφωνα με τις φασματικές τους συχνότητες, είναι εμφανής, καθώς οι φυσιολογικές αλλά και οι παθολογικές ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων μοιράζονται μια παρόμοια ζώνη συχνοτήτων (Nolan & Fink, 2018). Ωστόσο, απαιτούνται υψηλότερα επίπεδα συνοχής πυροδότησης στα επίπεδα των νευρώνων και των συμπλεγμάτων για τη δημιουργία γρήγορων κυματισμών, που διευκολύνονται από τις λειτουργικές και τις δομικές ανωμαλίες που υπάρχουν στον επιληπτογενή ιστό (Frauscher κ.α., 2018). Συνεπώς, οι γρήγοροι κυματισμοί θεωρούνται ότι είναι ένας πιο συγκεκριμένος δείκτης επιληπτικού ιστού. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται από παρατηρήσεις των Frauscher κ.α. (2018), οι οποίοι διαπίστωσαν ότι οι φυσιολογικές ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων στο εύρος γρήγορου κυματισμού είναι πολύ λιγότερο συχνές από το παθολογικό τους αντίστοιχο (ό.π.).

Όσον αφορά τη μορφολογία των ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων, δεν υπάρχει σαφής τιμή αποκοπής που να επιτρέπει τη διάκριση μεταξύ των υποομάδων· αν και οι παθολογικές ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων, έχουν συχνά περιγραφεί ως μικρότερες σε διάρκεια και υψηλότερες σε πλάτος από τις φυσιολογικές ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων (Pail κ.α., 2017). Και οι δύο τύποι ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων διαμορφώνονται από το στάδιο του ύπνου, και έχουν το υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης κατά τη διάρκεια περιόδων ύπνου χαμηλών κυματισμών (SWS) και το χαμηλότερο κατά τη διάρκεια του non-REM ύπνου (DumpeImann κ.α., 2015). Ωστόσο, έχει ανακαλυφθεί ότι μόνο οι παθολογικές ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων έχουν σημαντικές παραλλαγές σε διαφορετικούς κύκλους ύπνου, με έντονα αυξημένο ποσοστό εμφάνισης κατά τον πρώτο κύκλο ύπνου (Frauscher, von Ellenrieder, Dubeau & Gotman, 2017). Αυτό υποδηλώνει ότι η καταγραφή κατά τη διάρκεια αυτού του κύκλου ύπνου είναι καλύτερη για τη μελέτη των παθολογικών ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων (ό.π.).

3.2 HFO και τεχνικές καταγραφής

Η καταγραφή προσωρινών ηλεκτρογραφικών συμβάντων χαμηλού πλάτους είναι δύσκολη. Από τις πρώτες καταγραφές των ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων υπήρξε μια σημαντική εξέλιξη στον τρόπο με τον οποίο καταγράφονταν και ανιχνεύονταν από ενδοκρανιακές καταγραφές, με μικροηλεκτρόδια (μεσοπαροξυσμικές καταγραφές με μικροηλεκτόδια) (Bragin κ.α., 1999), σε μη επεμβατικά ηλεκτρόδια τριχωτού της κεφαλής (Kobayashi κ.α., 2010) χρησιμοποιώντας χειροκίνητους και αυτόματους ανιχνευτές. Οι ακόλουθες ενότητες παρέχουν μια επισκόπηση των τρεχουσών τεχνικών που χρησιμοποιούνται για την καταγραφή και τον εντοπισμό των ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων στο κλινικό περιβάλλον.

Επεμβατικές καταγραφές

Σύγχρονα συστήματα EEG ευρείας ζώνης σε υψηλά ποσοστά δειγματοληψίας ($> 1\text{kHz}$) έχουν διευκολύνει τη μελέτη των παθολογικών ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων στις ημέρες μας. Οι αρχικές έρευνες χρησιμοποίησαν μικροηλεκτρόδια μικρής διαμέτρου 40-60 μm εμφυτευμένα σε μεσαίες δομές ασθενών με επιληψία κροταφικού λοβού (Bragin κ.α., 1999). Αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι μικρές φλοιώδεις περιοχές $\leq 1\text{mm}^3$ θα μπορούσαν να προκαλέσουν παθολογικές ταλαντώσεις μικρού πλάτους (ό.π.). Μεταγενέστερες μελέτες που χρησιμοποιούν ηλεκτρόδια βάθους και πλέγματος, όχι μόνο έδειξαν ότι οι ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων μπορούσαν να ανιχνευθούν χρησιμοποιώντας ηλεκτρόδια με μεγαλύτερη διάμετρο, αλλά επίσης επέκτειναν τις χωρικές ιδιότητες των ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων, υποδεικνύοντας ότι οι φλοιώδεις γεννήτριές τους μπορούσαν να καλύψουν ακόμη και αρκετά τετραγωνικά εκατοστά παθολογικού ιστού (Urrestarazu, Chander, Dubeau & Gotman, 2007). Παρά την επεμβατική τους ιδιότητα, οι ενδοκρανιακές καταγραφές οι οποίες χρησιμοποιούν τα ηλεκτρόδια που εμφυτεύθηκαν κοντά σε περιοχές που δημιουργούν επιληπτικές κρίσεις, έχουν παραμείνει ως η πιο χρησιμοποιούμενη μέθοδος για τη διερεύνηση παθολογικών υψηλών ταλαντώσεων γάμμα, κυματισμών και γρήγορων κυματισμών (Zelmann κ.α., 2014). Οι ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων που καταγράφηκαν από αυτήν την προσέγγιση, επωφελούνται από την υψηλή αναλογία σήματος προς τον θόρυβο και τη δυνατότητα υπέρβασης της υψηλής αντίστασης του κρανίου και του σφάλματος από τη μυϊκή δραστηριότητα.

Η βέλτιστη ρύθμιση ενδοκρανιακής εγγραφής χρησιμοποιεί ηλεκτρόδια βάθους, λόγω της υψηλής χωρικής επιλεκτικότητάς τους, επιτρέποντας την άμεση εγγραφή από φλοιώδεις και χρονικές δομές (Urrestarazu κ.α., 2007, Amiri & Hansen, 2015).

Τα υποσκληρίδια δικτυακά ηλεκτρόδια, από την άλλη πλευρά, δεν μπορούν να τοποθετηθούν κοντά σε γεννήτριες βαθιάς κρίσης και είναι πιο ευάλωτα στο να προκαλέσουν σφάλματα στους μύς από ότι τα βαθιά ηλεκτρόδια (Hirozawa κ.α., 2017). Ωστόσο, διαπιστώθηκε μετά από έρευνες πως καταγράφουν αξιόπιστα παροξυσμικές και μεσοπαροξυσμικές ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων σε ασθενείς με νεοφλοιώδη επιληψία (ό.π.).

Μη παρεμβατικές καταγραφές

Η δυνατότητα ανίχνευσης ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων μη επεμβατικά φαινόταν, με την πρώτη ματιά, αντιφατική (Jones-Gotman κ.α., 2010). Αυτό δεν οφειλόταν μόνο στα εγγενή χαρακτηριστικά των ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων, δηλαδή, των μικρών φλοιικών γεννητριών, του μικρού πλάτους, της χαμηλής αναλογίας σήματος προς θόρυβο, και της μικρής διάρκειας (Jones-Gotman κ.α., 2010, Menendez de la Prida, Staba & Dian, 2015). Ένας ακόμη λόγος είναι η υπόθεση ότι για να ανιχνευθεί ηλεκτρικό δυναμικό στο τριχωτό της κεφαλής, απαιτείται τουλάχιστον 6 έως 20cm² σύγχρονης νευρικής δραστηριότητας (Hashiguchi κ.α., 2007). Παραδόξως, κατά τη διάρκεια αυτής της δεκαετίας, μέσα από μια σειρά κλινικών ερευνών έχει αποδειχθεί ότι οι ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων μπορούν να ανιχνευθούν μη επεμβατικά στο τριχωτό της κεφαλής EEG (Kobayashi κ.α., 2010, Andrade-Valenca κ.α., 2011), επεκτείνοντας τις πιθανές κλινικές εφαρμογές των ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων σε ασθενείς με γενικευμένη επιληψία και άτομα με εστιακή επιληψία που δεν είναι απαραίτητα υποψήφιοι για εμφύτευση ηλεκτροδίων (Pizzo κ.α., 2016).

Καθώς ο αριθμός των μελετών που ανιχνεύουν ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων μη επεμβατικά συνεχίζει να αυξάνεται, αυξάνεται επίσης η ανάγκη τυποποίησης των μεθοδολογιών καταγραφής και ανίχνευσης αυτών. Τα κλινικά άρθρα που έχουν δημοσιευτεί μέχρι το 2020, σχετικά με το ρόλο των ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων ως μη επεμβατικού βιοδείκτη για τον εντοπισμό της επιληψίας, γενικά έχουν ως αποτέλεσμα τη διαπίστωση ότι τα αιχμηρά κύματα HFOs συσχετίζονται άμεσα με τον υψηλό κίνδυνο των επιληπτικών κρίσεων (Kramer κ.α., 2019, Boran κ.α., 201, Wu κ.α., 2009), ενώ οι ρυθμοί των παροξυσμικών HFOs συσχετίζονται με τη σοβαρότητα των κρίσεων, και συγχρόνως προβλέπουν δευτερογενή γενίκευση (Schoenberger

κ.α. 2019). Επιπλέον, τα υψηλά HFOs συνδέονται επίσης με το χρόνο της επερχόμενης κρίσης (Kobayashi κ.α., 2011), ενώ η ισχύς της πηγής του HFO συσχετίζεται με την συχνότητα των κρίσεων (Tang κ.α., 2016)

Σύμφωνα με άλλες έρευνες, τα HFOs στους πιθανούς αισθητήρες που τα προκαλούν είναι περισσότερα στην καλοήγη επιληψία με κεντροχρονικά αιχμηρά κύματα (Kubota κ.α., 2014), ενώ τα HFOs εμφανίζονται πιο συχνά σε ασθενείς με άτυπη καλοήγη μερική επιληψία από ότι σε αυτούς με καλοήγη επιληψία με κεντροχρονικά αιχμηρά κύματα (Qian κ.α., 2016). Περαιτέρω, σύμφωνα με άλλες έρευνες, φαίνεται ότι τα HFOs είναι πιο υψηλά σε άτυπες περιπτώσεις, όπου ο διμερής ασύγχρονος κυματισμός εμφανίζεται σε άτυπη καλοήγη μερική επιληψία (Ikemoto κ.α., 2018), ενώ η σύζευξη του γρήγορου και του αργού κυματισμού υποδεικνύει τη σοβαρότητα των επιληπτικών κρίσεων (Ilmura κ.α., 2018), και τα αδιάκοπα συνεχόμενα κύματα (CSWS) παρουσιάζουν υψηλότερα HFOs (Ohuchi κ.α., 2019).

Οι ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων εξαρτώνται από το πρότυπο EEG (Yamazaki κ.α., 2009), ενώ σύμφωνα με άλλες μελέτες προκύπτει ότι οι γρήγοροι κυματισμοί συσχετίζονται άμεσα με τη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων (Bragin κ.α., 2003, Zijlmans κ.α., 2009), και εμφανίζονται πιο έντονα σε περιοχές με μεγαλύτερη ατροφία (Staba κ.α., 2007).

Παράγοντες που επηρεάζουν την ανίχνευση και ταυτοποίηση των HFOs

Η ανίχνευση και η ταυτοποίηση των γρήγορων ταλαντώσεων στο τριχωτό της κεφαλής είναι δύσκολη λόγω της σύντομης φύσης, του μικρού πλάτους και της παρουσίας διαφόρων πηγών σφαλμάτων, που μπορούν να μιμηθούν παθολογικές ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων. Η οπτική ανίχνευση των ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων είναι το τρέχον «χρυσό πρότυπο» για την ταυτοποίηση και την επισήμανση των ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων, γεγονός που το καθιστά μια χρονοβόρα και εντατική εργασία (Staba, Stead & Worrell, 2014).

4.Μεθοδολογία και Αποτελέσματα

4.1 Περιγραφή Δεδομένων

Περίληψη

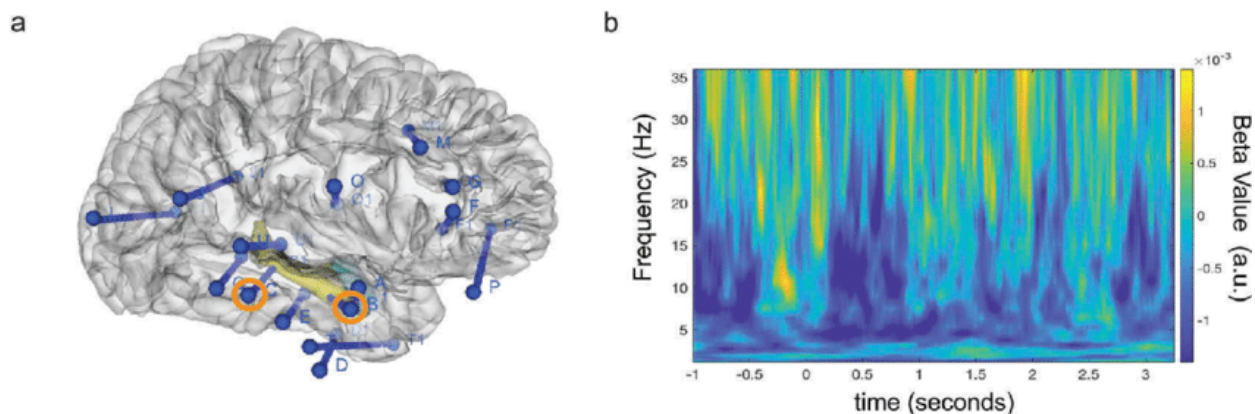
Το σύνολο των δεδομένων περιέχει δείγματα μακροχρόνιων επεμβατικών εγγραφών (iEEG), από 20 ασθενείς, οι οποίοι στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση επιληψίας. Οι καταγραφές έγιναν χρησιμοποιώντας ηλεκτρόδια υπογείων ταινιών, ηλεκτρόδια πλέγματος, καθώς και ηλεκτρόδια βάθους. Από κάθε νυχτερινή καταγραφή, επιλέχθηκαν έως και έξι διαστήματα δειγμάτων. Το κάθε δείγμα περιείχε πέντε λεπτά μεσοπαροξυσμικού ύπνου αργού κύματος το οποίο έχει συμπεριληφθεί στο σύνολο των δεδομένων. Στα διαστήματα δειγμάτων εντοπίστηκαν οι ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων (HFOs), καθώς και οι ώρες έναρξης και λήξης αυτών των συμβάντων, οι οποίες, επίσης, περιλαμβάνονται στο σύνολο των δεδομένων. Τα συμβάντα ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων εντοπίστηκαν χρησιμοποιώντας έναν προηγουμένως επικυρωμένο, αυτοματοποιημένο αλγόριθμο στη ζώνη συχνότητας κυματισμού (80-250Hz) και γρήγορου κυματισμού (FR, 250-500Hz) (Burnos κ.α., 2016). Οι επαφές με το υψηλότερο ποσοστό κυματισμών που συνυπάρχουν με γρήγορους κυματισμούς, σε διάφορα χρονικά διαστήματα πέντε λεπτών, είναι αυτά που χαρακτηρίζουν την περιοχή ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων.

Οι ασθενείς

Για τους σκοπούς της εν λόγω διπλωματικής εργασίας αναλύθηκαν μακροχρόνιες επεμβατικές καταγραφές (iEEG), 20 διαδοχικών ασθενών οι οποίοι στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση επιληψίας. Η ηλικία των ασθενών που συμμετείχαν στην έρευνα κυμαίνεται από 17 έως 52 ετών, εκ των οποίων οι 14 είναι άνδρες και οι 6 είναι γυναίκες. Τα προσωπικά δεδομένα των ασθενών δεν αναφέρονται σε κανένα σημείο της εργασίας, ούτως ώστε να πιστοποιηθεί η προστασία των προσωπικών τους δεδομένων. Τα βασικότερα χαρακτηριστικά τα οποία έπαιξαν τον σημαντικότερο ρόλο για την διεκπεραίωση αυτής της διπλωματικής εργασίας ήταν αυτά που χαρακτηρίζουν τον τύπο επιληψίας που έχει ο κάθε ασθενής. Από τους 20 ασθενείς που περιλαμβάνει η έρευνα αυτή, οι 9 έχουν διαγνωστεί με επιληψία μεσο-χρονικού λοβού (TLE) και οι υπόλοιποι 11 με εξωχρονική επιληψία (ETE).

Οι τύποι ηλεκτροδίων και οι θέσεις εμφύτευσης

Για τους σκοπούς της εν λόγω εργασίας τοποθετήθηκαν ηλεκτρόδια υπογείων λωρίδων και πλέγματος, καθώς και ηλεκτρόδια βάθους σύμφωνα με τα ευρήματα της μη επεμβατικής προχειρουργικής αξιολόγησης (Fedele κ.α., 2017). Σε ασθενείς με επιληψία μεσο-χρονικού (TLE), ηλεκτρόδια βάθους (διάμετρος 1,3mm, 8 επαφές μήκους 1,6mm, απόσταση μεταξύ των κέντρων των επαφών 5mm, ADTech®) εμφυτεύθηκαν διμερώς στην αμυγδαλή (ετικέτες AL, AR), στον ενδορρινικό φλοιό (ECL, ECR), στον πρόσθιο ιππόκαμπο (AHL, AHR) και στον οπίσθιο ιππόκαμπο (PHL, PHR) (Ad-Tech Medical, 2021). Σε ασθενείς με ETE, ένας συνδυασμός ηλεκτροδίων βάθους και ηλεκτροδίων υπογείων λωρίδων και πλέγματος (διάμετρος επαφής 4mm με έκθεση 2,3mm, απόσταση μεταξύ των κέντρων της επαφής 10mm, ADTech®) τοποθετήθηκαν μετά την κρανιοτομή (Ad-Tech Medical, 2021). Η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων σε κάθε ασθενή απεικονίζεται σχηματικά στην παρακάτω εικόνα (7). Χρησιμοποιήθηκαν εικόνες MR μετά την εμφύτευση για τον εντοπισμό κάθε επαφής ανατομικά κατά μήκος της τροχιάς του ηλεκτροδίου.



Εικόνα 7. Ενδοκρανιακά δεδομένα EEG από ηλεκτρόδια βάθους ιππόκαμπου α. Απεικόνιση των θέσεων των ηλεκτροδίων στον ασθενή επικαλυμμένο με τρισδιάστατο πρότυπο εγκεφάλου. Τα δεξιά ηλεκτρόδια βάθους ιπποκάμπου με επαφές επισημαίνονται με πορτοκαλί χρώμα. b Το διάγραμμα χρονικής συχνότητας που δείχνει μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ του χρόνου αντίδρασης (RT) και της ισχύος 4-8Hz κατά τη διάρκεια της διαδοχικής περιόδου προγραμματισμού κατά μέσο όρο και στις δύο επαφές του ιππόκαμπου (Karlan κ.α., 2019).

4.2 Προεπεξεργασία

Βήμα 1: Ομαλοποίηση δεδομένων. Αυτό είναι ένα προαιρετικό βήμα που χρησιμοποιείται σε ορισμένα πειράματα που αναπαράγουν τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας. Σε αυτά τα πειράματα η ομαλοποίηση δεδομένων γίνεται στον τομέα χρόνου. Ωστόσο, σύμφωνα με τις νέες μεθόδους που προτείνονται, η ομαλοποίηση δεδομένων γίνεται στον τομέα συχνότητας μετά την εξαγωγή των χαρακτηριστικών. Ο σκοπός της ομαλοποίησης δεδομένων είναι να μειώσει τα δεδομένα σε ένα μικρό και συγκεκριμένο διάστημα. Σε αυτήν την εργασία, χρησιμοποιείται η μέθοδος ελάχιστου-μεγαλύτερου για την ομαλοποίηση δεδομένων.

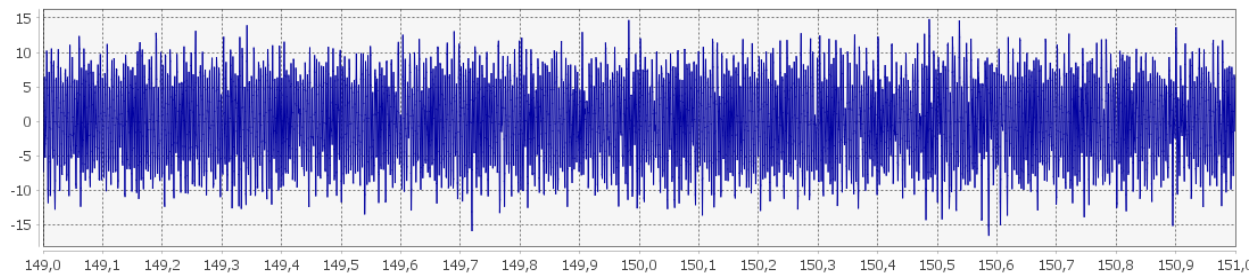
Έστω ότι $X \in R^{C \times T}$ είναι ο πίνακας μη επεξεργασμένων δεδομένων, το x_{max} είναι το μέγιστο και το x_{min} η ελάχιστη τιμή στον πίνακα δεδομένων. Τα δεδομένα ομαλοποιούνται σε διάστημα $[l_1, l_2]$ χρησιμοποιώντας μια μέθοδο μετατροπής γραμμικής συνάρτησης.

$$Y[i, j] = (l_2 - l_1) \frac{X[i, j] - x_{min}}{x_{max} - x_{min}} + l_1, \quad i = 1: C, j = 1: T$$

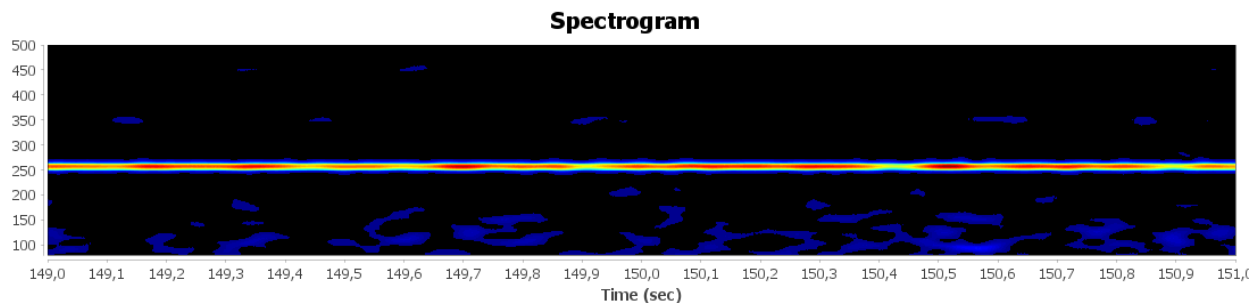
Βήμα 2: Φιλτράρισμα. Το σήμα περάστηκε μέσα από ένα φίλτρο μέσης ζώνης από 80 έως 500 Hz με την χρήση ενός φίλτρου Butterworth 4ης τάξης, προς τα εμπρός και προς την αντίθετη κατεύθυνση για να αποφευχθεί η παραμόρφωση φάσης. Στη συνέχεια, μια ισχυρή αρμονική γραμμή στα 250 Hz μετριάστηκε με την χρήση ενός φίλτρου εγκοπής Butterworth 4ης τάξης (μηδενική φάση δύο περασμάτων) με ζώνη διακοπής 245-255 Hz. Το αποτέλεσμα της διαδικασίας φαίνεται στις επόμενες εικόνες.



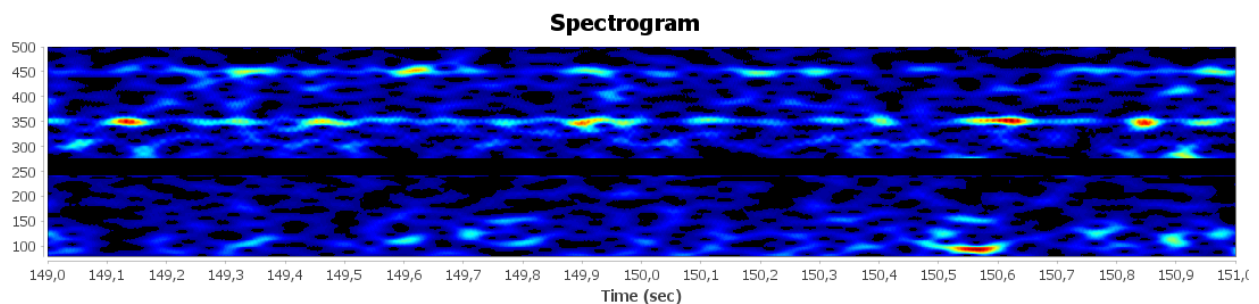
Εικόνα 8: Τμήμα από iEEG σήμα.



Εικόνα 9: Το σήμα μετά την εφαρμογή του Butterworth φίλτρου μέσης ζώνης από 80 έως 500 Hz.



Εικόνα 10: Στο πεδίο συχνοτήτων παρατηρούμε μια ισχυρή αρμονική στα 250 Hz του θορύβου του εναλλασσόμενου ηλεκτρικού ρεύματος (50 Hz).



Εικόνα 11: Αναπαράσταση στο πεδίο συχνοτήτων μετά την αφαίρεση της ενέργειας στην περιοχή 245 έως 255 Hz. Παρατηρούμε ότι υπάρχει θόρυβος του εναλλασσόμενου ηλεκτρικού ρεύματος και στις αρμονικές στα 350 Hz και στα 450 Hz και λιγότερο στην αρμονική στα 100 Hz. Ο θόρυβος αυτός είναι μικρός και δεν τον αφαιρούμε.

4.3 Αυτόματοι ανιχνευτές HFOs

Οι αυτόματοι ανιχνευτές των ταλαντώσεων υψηλής συχνότητας βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στη σύγκριση της στιγμιαίας ενέργειας ή του πλάτους σήματος με την αντίστοιχη μέση τιμή υπολογισμένη σε όλο το EEG σήμα. Η κύρια διαφορά μεταξύ αυτών των ανιχνευτών είναι ο τύπος της ενεργειακής συνάρτησης που υπολογίζεται στο φιλτραρισμένο σήμα και η μετεπεξεργασία που χρησιμοποιείται για την απόρριψη ψευδών ανιχνεύσεων.

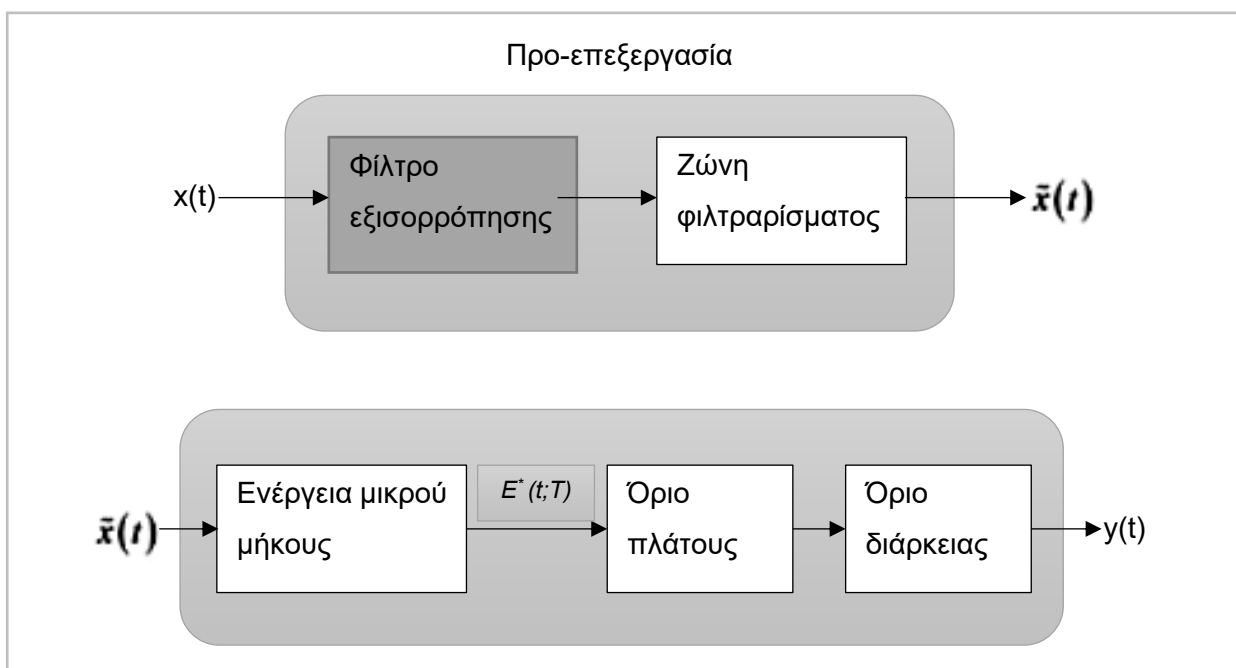
Στην εργασία αυτή χρησιμοποιήθηκαν τρεις ανιχνευτές ταλαντώσεων υψηλών συχνοτήτων: ο ριζικός μέσος τετραγωνικός ανιχνευτής ή ανιχνευτής στιγμιαίας ενέργειας, ο ανιχνευτής στιγμιαίου μήκους γραμμής και ο ανιχνευτής που στηρίζεται στον μετασχηματισμό Hilbert.

Οι Staba κ.α. (2002) ανέπτυξαν έναν ανιχνευτή που βασίζεται στην τετραγωνική ρίζα του κινούμενου μέσου όρου του τετραγωνικού πλάτους του φιλτραρισμένου σήματος. Τα τμήματα πάνω από πέντε φορές την τυπική απόκλιση (SD) συν τη μέση ενέργεια που διαρκεί περισσότερο από 6ms θεωρούνται πιθανές ταλαντώσεις υψηλής συχνότητας.

Ο ανιχνευτής στιγμιαίου μήκους γραμμής (SLL) υπολογίζει την ενέργεια μήκους γραμμής ενός συρόμενου παραθύρου που εφαρμόζεται σε ένα φιλτραρισμένο σήμα πρώτης τάξης προς τα πίσω διαφοροποίηση και ένα πέρασμα ζώνης (Gardner κ.α., 2007). Η ανίχνευση διατηρείται εάν το πλάτος της είναι μεγαλύτερο από το $97,5^\circ$ εκατοστημόριο της εμπειρικής λειτουργίας αθροιστικής κατανομής και μεγαλύτερο από 12ms (Gardner κ.α., 2007).

Ο ανιχνευτής Hilbert υπολογίζει το φάκελο του φιλτραρισμένου σήματος χρησιμοποιώντας το Hilbert Transform. Τα τοπικά μέγιστα που υπερβαίνουν τις 5 τυπικές αποκλίσεις του φακέλου ολόκληρου του σήματος, με ελάχιστο χρονικό διάστημα 10ms, επισημαίνονται ως ταλαντώσεις υψηλής συχνότητας με τρεις αρχικούς ανιχνευτές (Roehri κ.α., 2017). Ένα γενικό μπλοκ διάγραμμα που περιγράφει και τους τρεις ανιχνευτές φαίνεται στην Εικόνα 12. Τα συμβάντα προσδιορίζονται με ανάλυση του EEG σε δύο στάδια: προ-επεξεργασία και ανίχνευση. Κατά την προ-επεξεργασία, τα δεδομένα EEG φιλτράρονται στη ζώνη φιλτραρίσματος για να περιορίσουν το εύρος των υπό εξέταση συχνοτήτων. Επιπρόσθετο φιλτράρισμα μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί, όπως είναι λόγου χάρη η φασματική εξίσωση (επίσης γνωστή ως προ-έμφαση, λεύκανση και προλεύκανση), μέσω πρώτης τάξης οπισθοδρομικής διαφοροποίησης (Usui & Amidror, 1982). Η ανίχνευση αποτελείται από τη μέτρηση της βραχυπρόθεσμης ενέργειας (ή παρόμοιου σήματος) και του κατωφλίου, πρώτα από το πλάτος (π.χ., είναι οι τιμές πλάτους του

συμβάντος «σημαντικά» υψηλότερες από αυτές που αντιστοιχούν στο κανονικό υπόβαθρο EEG;) και στη συνέχεια από τη διάρκεια (π.χ., είναι αυτό το συμβάν φυσιολογικά σημαντικής διάρκειας;). Μερικές φορές το φιλτράρισμα μετά την ανίχνευση, όπως η καταμέτρηση κυματισμών (δεν φαίνεται στην Εικόνα 12. Τμηματικό Διάγραμμα της βασικής διαδικασίας EEG για την ανίχνευση της ζώνης φιλτραρίσματος των HFOs), πραγματοποιείται ως περαιτέρω επιβεβαίωση των ανιχνεύσεων.



Εικόνα 12. Τμηματικό Διάγραμμα της βασικής διαδικασίας EEG για την ανίχνευση της ζώνης φιλτραρίσματος των HFOs.

Ο ανιχνευτής στιγμιαίας ενέργειας

Οι Staba κ.α. (2002) ανέπτυξαν έναν ανιχνευτή που βασίζεται στην τετραγωνική ρίζα του κινούμενου μέσου όρου του τετραγωνικού πλάτους του φιλτραρισμένου σήματος.

Αρχικά το σήμα κάθε καναλιού φιλτράρεται στο διάστημα συχνοτήτων 80-500 Hz.

Έπειτα υπολογίζεται το μέσο τετραγωνικό πλάτος στα δείγματα που περιλαμβάνονται σε ένα κινούμενο παράθυρο μήκους T δειγμάτων.

Αν x_1, x_2, \dots, x_n είναι το φιλτραρισμένο σήμα ενός καναλιού και θεωρήσουμε κινούμενο παράθυρο μήκους T δειγμάτων, μπορούμε να γράψουμε

$$y_j = \sqrt{\frac{1}{T} \sum_{i=j-T+1}^j x_i^2}, \quad j \geq T$$

Στην εργασία των Staba et al. (2002), η ανίχνευση των HFOs από τις τιμές y_j γίνεται ως εξής:

Αν $E[y]$ και $Std(y)$ είναι η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση των δειγμάτων y_j έχουμε:

Τα τμήματα με τιμές πλάτους πάνω από την μέση τιμή συν πέντε φορές την τυπική απόκλιση ($y_j > E[y] + 5Std(y)$) και διάρκεια μεγαλύτερη από 6 ms θεωρούνται πιθανές ταλαντώσεις υψηλής συχνότητας (HFOs).

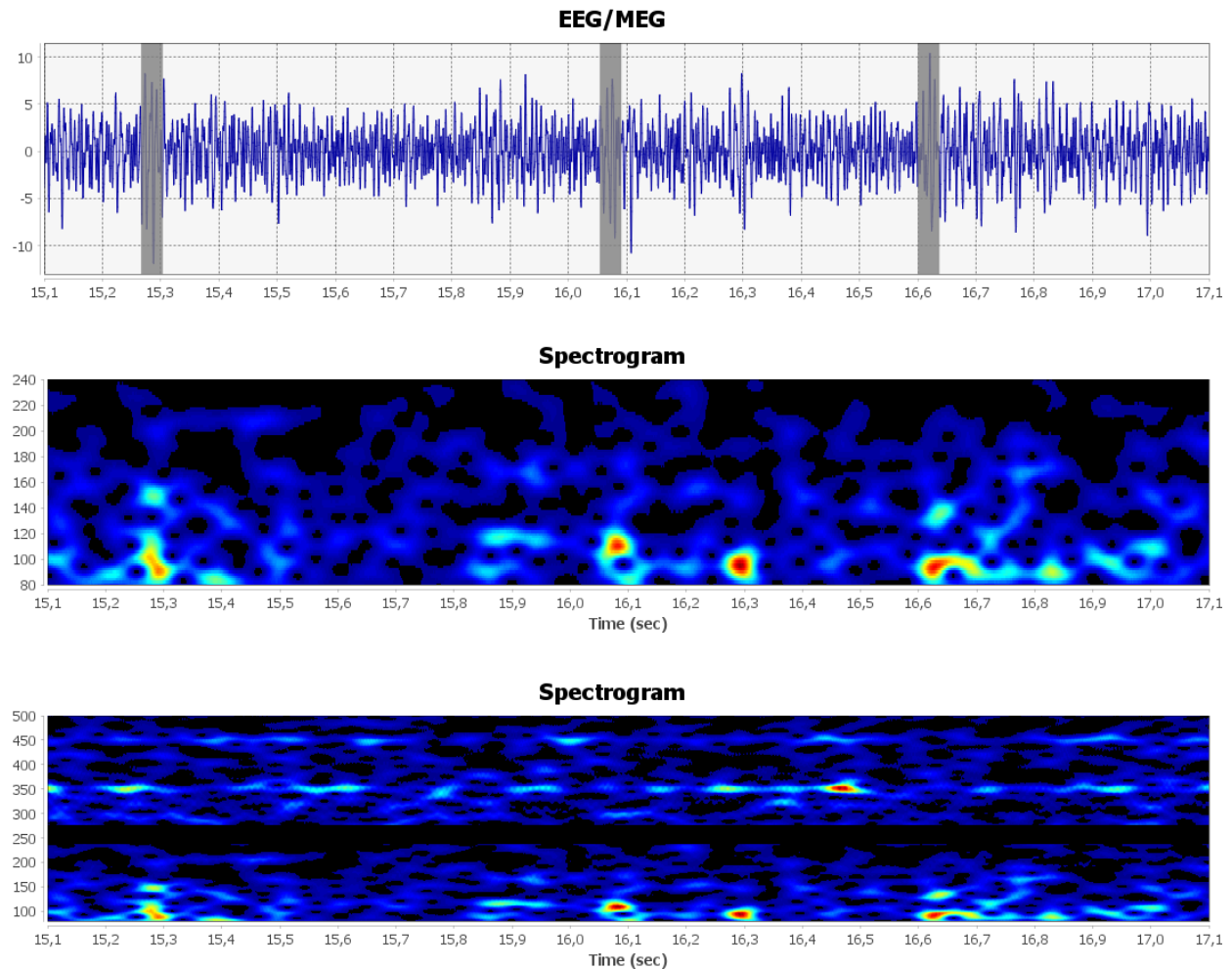
Επίσης τα γειτονικά τμήματα ενός τμήματος, που έχει χαρακτηριστεί HFO, επίσης χαρακτηρίζονται ως HFO αν η τιμή του αντίστοιχου y_j είναι 3 φορές μεγαλύτερη από την τυπική απόκλιση πάνω από τη μέση τιμή του πλάτους του φιλτραρισμένου σήματος.

Διαδοχικά υποψήφια HFO τμήματα που απέχουν χρονικά λιγότερο από 10 ms ενώνονται σε ένα υποψήφιο τμήμα.

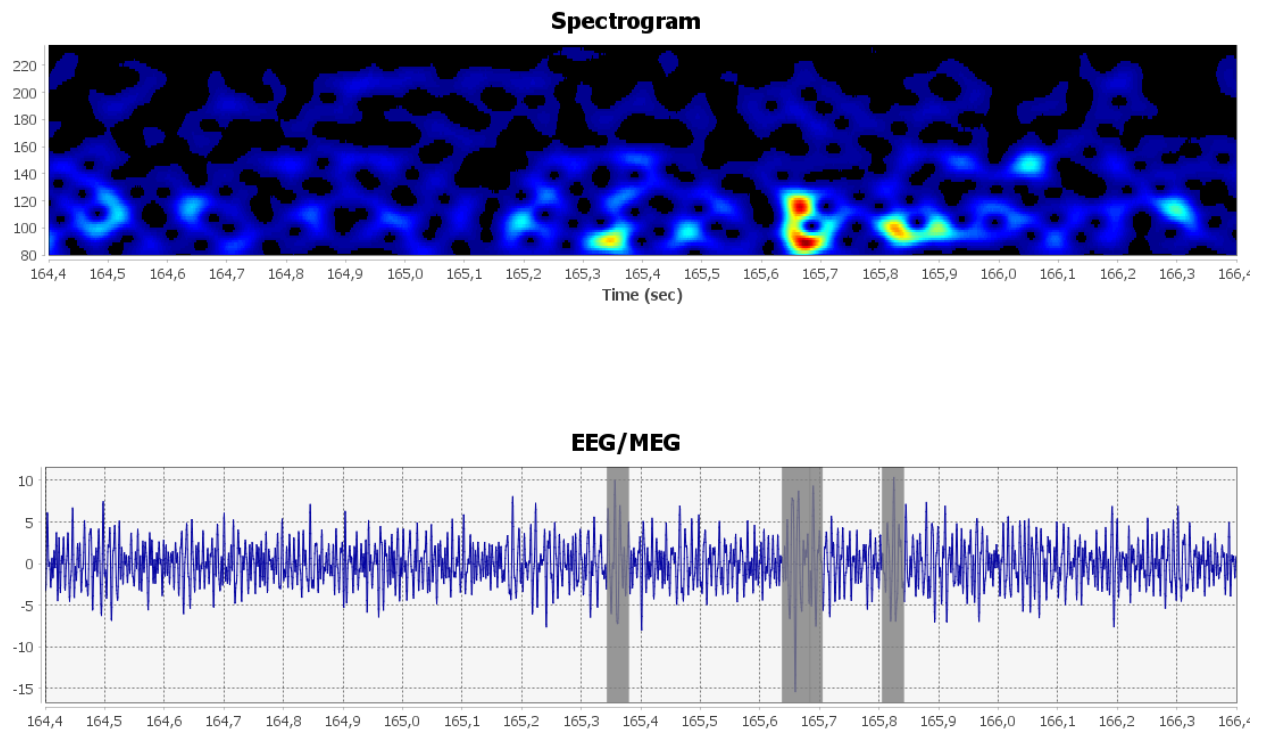
Από τα υποψήφια τμήματα διατηρούνται μόνο αυτά που περιέχουν περισσότερες από 6 κορυφές μεγαλύτερες από 3 φορές την τυπική απόκλιση πάνω από τη μέση τιμή του πλάτους του φιλτραρισμένου σήματος (Staba κ.α., 2002).

Στην Εικόνα 13 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα επιτυχούς ανίχνευσης HFOs χρησιμοποιώντας τον παραπάνω αλγόριθμο. Στην Εικόνα 14 παρουσιάζονται περιπτώσεις όπου οι αρμονικές του

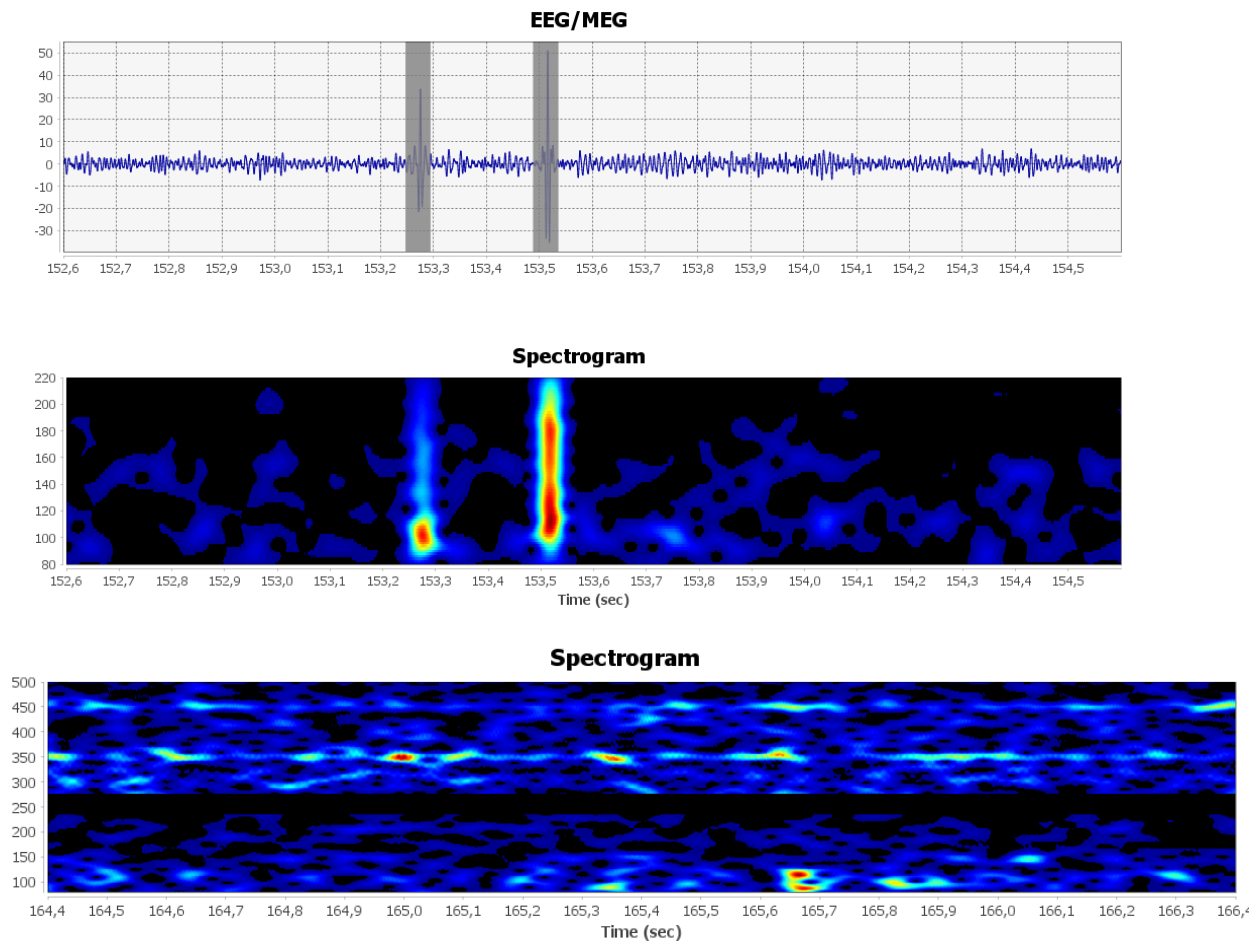
ενναλασσόμενου ρεύματος χαρακτηρίζονται ως HFOs. Στην Εικόνα 15 παρουσιάζονται περιπτώσεις όπου ασυνέχειες ή/και θόρυβος στο σήμα iEEG ανιχνεύονται ως HFOs.



Εικόνα 13. HFOs που ανιχνεύτηκαν από τον ανιχνευτή στιγμιαίας ενέργειας.



Εικόνα 14. Πιθανά λάθη του ανιχνευτή στιγμιαίας ενέργειας. Το πρώτο και τρίτο τμήμα που ανιχνεύτηκαν ίσως αντιστοιχούν σε αρμονικές του ηλεκτρικού ρεύματος και όχι σε HFO. Το δεύτερο τμήμα είναι μάλλον HFO.



Εικόνα 15: Λάθη του ανιχνευτή στιγμιαίας ενέργειας. Καταχώρησε ως HFOs λάθη της μέτρησης του iEEG.

Ο ανιχνευτής μήκους γραμμής

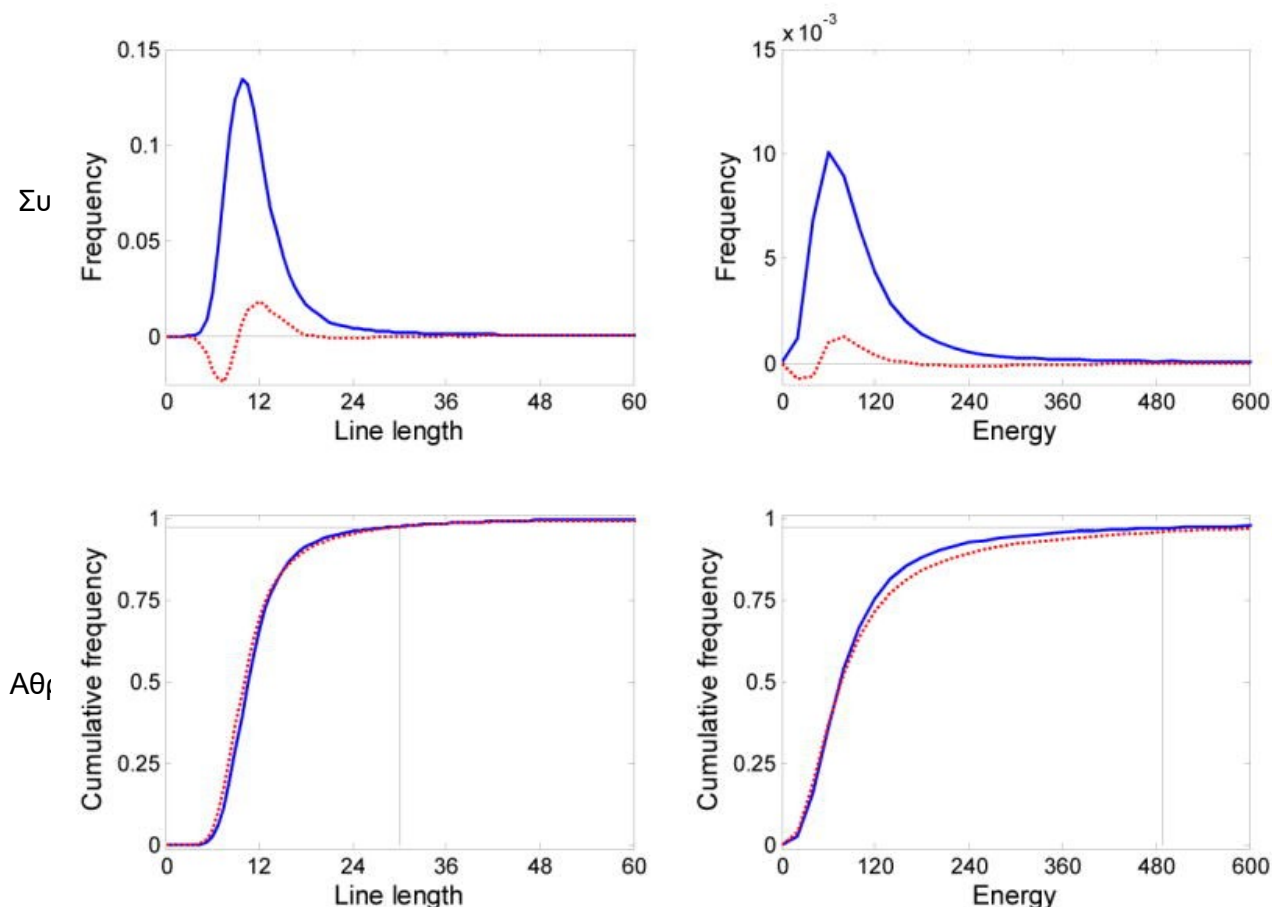
Ο αλγόριθμος του ανιχνευτή μήκους γραμμής (Gardner κ.α., 2007) είναι παρόμοιος με τον ανιχνευτή της τετραγωνικής ρίζας του κινούμενου μέσου όρου του τετραγωνικού πλάτους του φιλτραρισμένου σήματος. Η διαφορά είναι ότι αντί του μέσου τετραγώνου χρησιμοποιεί την απόσταση δύο διαδοχικών δειγμάτων. Η υπόθεση στην οποία στηρίζεται είναι ότι σε περιοχές υψηλών ταλαντώσεων, το συνολικό μήκος θα είναι μεγαλύτερο από τον μέσο όρο.

Αν x_1, x_2, \dots, x_n είναι το φιλτραρισμένο σήμα ενός καναλιού και θεωρήσουμε κινούμενο παράθυρο μήκους T δειγμάτων, μπορούμε να γράψουμε

$$y_j = \frac{1}{T-1} \sum_{i=j-T+2}^j |x_i - x_{i-1}|, \quad j \geq T$$

Τα υπόλοιπα βήματα του αλγορίθμου είναι παρόμοια με αυτά του ανιχνευτή στιγμιαίας ενέργειας σήματος με την διαφορά ότι στην εργασία του Gardner κ.α., 2007, υπάρχει επιπλέον η ανάλυση της επιλογής του βέλτιστου κατωφλιού. Η ανάλυση αυτή έχει ως εξής:

Αρχικά προσεγγίζεται η εμπειρική συνάρτηση αθροιστικής κατανομής (cdf) των στιγμιαίων τιμών μήκους γραμμής από ένα μικρό σετ εκπαίδευσης (που δεν περιλαμβάνεται σε περαιτέρω ανάλυση) και επιλέγεται το 97,5^ο εκατοστημόριο. Στην Εικόνα 16 στην επάνω σειρά φαίνεται η Κατανομή της απόστασης μήκους γραμμής και των τιμών ενέργειας του ασθενή 1 (συμπαγής γραμμές μπλε χρώματος), και η διαφορά μεταξύ των κατανομών για τους ασθενείς 1 & 2 (διακεκομμένες γραμμές κόκκινου χρώματος). Στην κάτω σειρά φαίνονται οι αθροιστικές κατανομές της απόστασης γραμμής δρομολογίου και των τιμών ενέργειας για τον ασθενή 1 (συμπαγής γραμμές μπλε χρώματος), και τον ασθενή 2 (διακεκομμένες γραμμές κόκκινου χρώματος) που χρησιμοποιήθηκαν για την επιλογή ενός ορίου του αυτοματοποιημένου αλγόριθμου ανίχνευσης. (Gardner κ.α., 2007)). Μια δοκιμή Kolmogorov-Smirnov για ένα δείγμα σε τιμές μήκους γραμμής, για παράδειγμα, δείχνει ότι δεν είναι κανονικά κατανεμημένες ($p \ll 0,01$) (Gardner κ.α., 2007). Αυτό υποδηλώνει ότι η χρήση των κατώτατων ορίων που προκύπτουν από την τυπική απόκλιση (π.χ., παραμετρικό κατώφλι) μπορεί να είναι ακατάλληλα, τουλάχιστον για εγγραφές χαμηλού εύρους ζώνης.

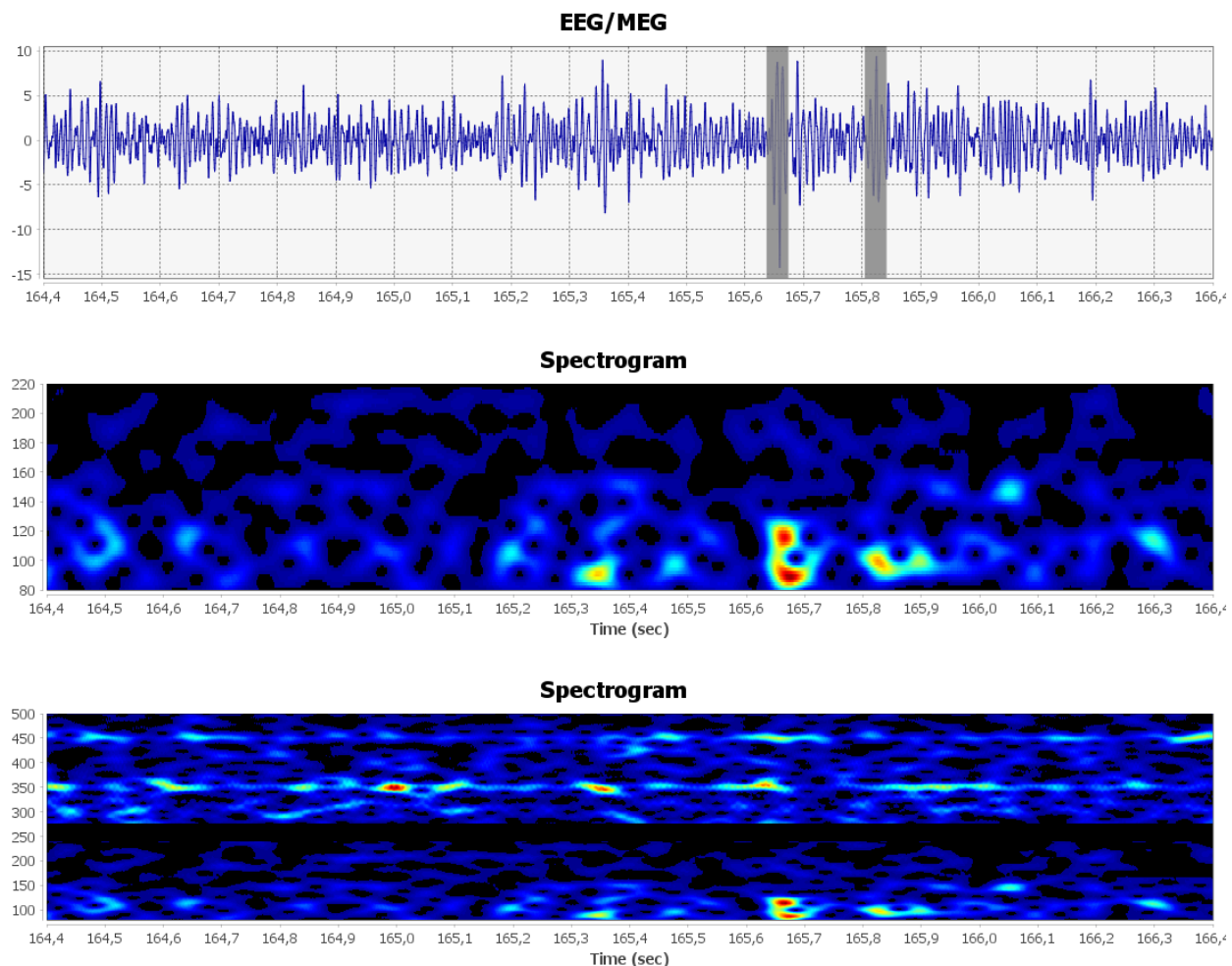


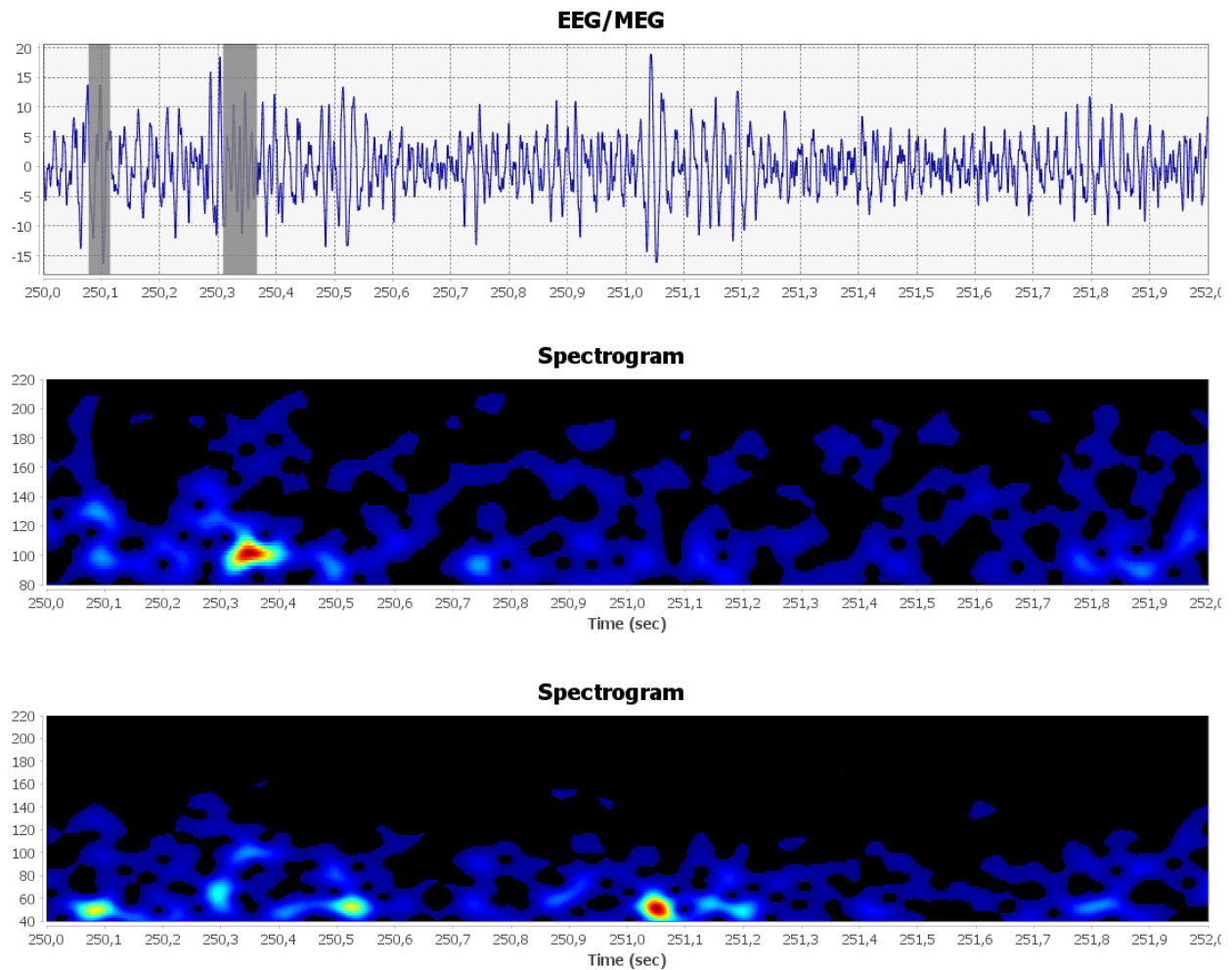
Εικόνα 16. (επάνω σειρά) Κατανομή της απόστασης μήκους γραμμής και των τιμών ενέργειας του ασθενή 1 (συμπαγής γραμμές μπλε χρώματος), και η διαφορά μεταξύ των κατανομών για τους ασθενείς 1 & 2 (διακεκομμένες γραμμές κόκκινου χρώματος). (κάτω σειρά) Οι αθροιστικές κατανομές της απόστασης γραμμής δρομολογίου και των τιμών ενέργειας για τον ασθενή 1 (συμπαγής γραμμές μπλε χρώματος), και τον ασθενή 2 (διακεκομμένες γραμμές κόκκινου χρώματος) που χρησιμοποιήθηκαν για την επιλογή ενός ορίου του αυτοματοποιημένου αλγόριθμου ανίχνευσης. (Gardner κ.α., 2007).

Στην εργασία των Gardner κ.α., 2007, που έγινε με δεδομένα EEG, αναφέρεται ότι ο ανιχνευτής κινούμενου μήκους γραμμής έχει υψηλότερη ακρίβεια ανίχνευσης των HFOs από τον τετραγωνικό ανιχνευτή. Συγκεκριμένα, το κριτήριο του στιγμιαίου μήκους γραμμής βαραίνει τις τιμές του εξωτερικού πλάτους λιγότερο από το κριτήριο της στιγμιαίας ενέργειας (τετραγωνικός ανιχνευτής). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ότι η στατιστική του μήκους γραμμής να είναι πιο ανθεκτική έναντι ψευδών θετικών ανιχνεύσεων, που παράγονται από αιχμές, ασυνέχειες και αρμονικές του εναλλασσόμενου ηλεκτρικού ρεύματος. Αντίθετα τα παραπάνω γεγονότα παράγουν μεγάλες τιμές της στατιστικής ενέργειας. Η ακριβής σχέση μεταξύ μήκους γραμμής, ενέργειας και συχνότητας

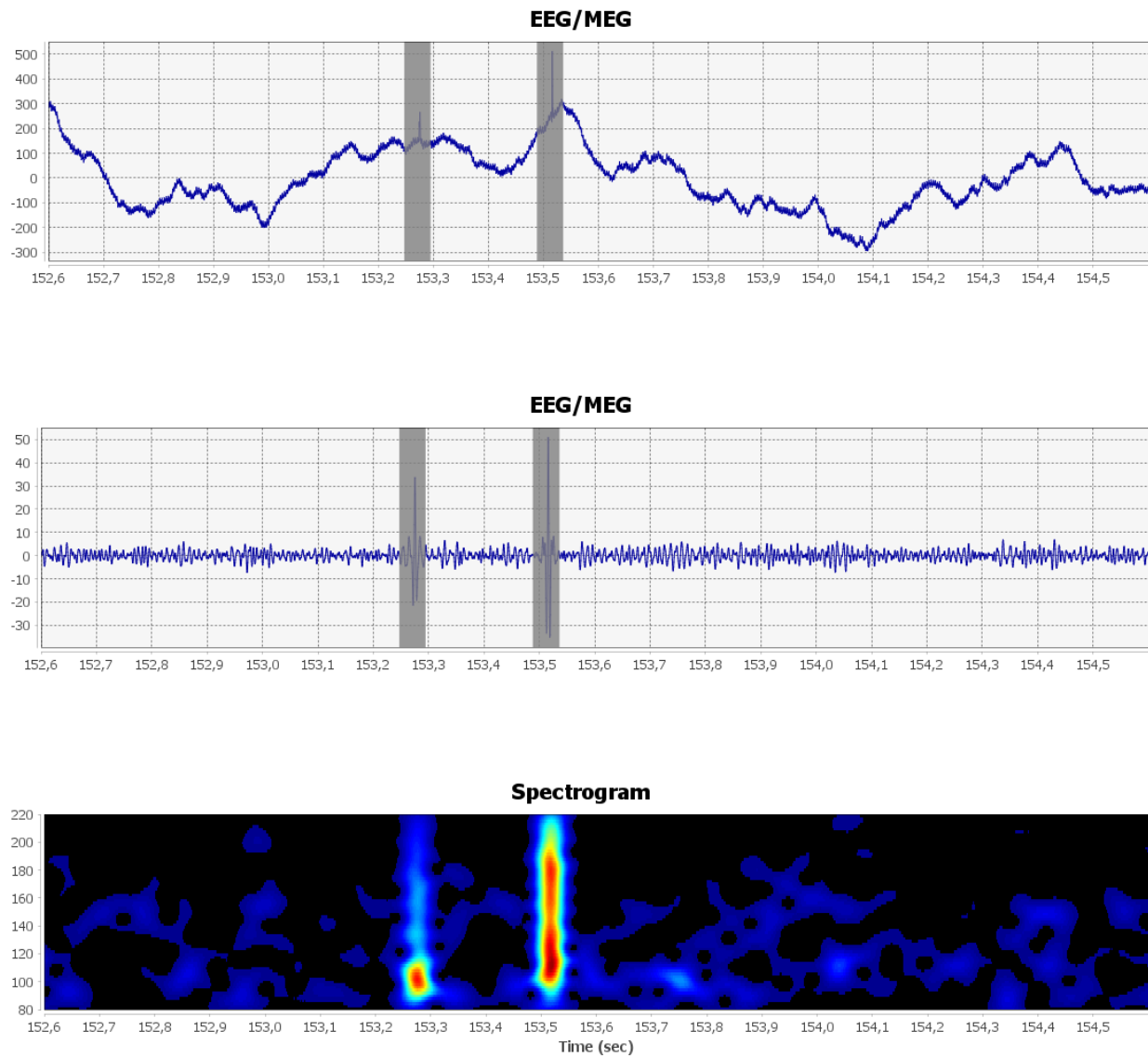
σήματος είναι περίπλοκη, αλλά η στατιστική του στιγμιαίου μήκους γραμμής έχει αποδειχθεί ισχυρή και ευρέως εφαρμόσιμη στο κλινικό EEG, όπως για παράδειγμα, στην ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων (Esteller κ.α., 2001).

Όμως στα πειράματα που έγιναν στην τρέχουσα εργασία με δεδομένα iEEG βρήκαμε ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην ακρίβεια των δύο ανιχνευτών (μήκους γραμμής και ενέργειας). Και οι δύο ανιχνευτές κάνουν κάποια λάθη με τον τετραγωνικό ανιχνευτή κάποιες φορές να χαρακτηρίζει την ενέργεια των αρμονικών του ηλεκτρικού ρεύματος σαν HFOs και τον ανιχνευτή μήκους γραμμής να ανιχνεύει ψευδώς HFOs όταν υπάρχει θόρυβος που είναι βιολογικής προέλευσης. Συγκρίνοντας τις Εικόνες 17 με την Εικόνα 15 βλέπουμε ότι ο ανιχνευτής κινούμενου μήκους γραμμής απέφυγε ένα σφάλμα του τετραγωνικού ανιχνευτή. Ενώ στην Εικόνα 18 φαίνεται ότι ο ανιχνευτής μήκους γραμμής βρήκε ως HFO ταλαντώσεις των νευρώνων που μάλλον δεν αντιστοιχούν σε HFO.





Εικόνα 17. HFOs που ανιχνεύτηκαν από τον ανιχνευτή μήκους γραμμής. Το πρώτο τμήμα αντιστοιχεί μάλλον σε κάποια άλλη ταλάντωση των νευρώνων που εμφανίζεται συχνότητες κοντά στα 50 Hz αλλά και σε υψηλότερες συχνότητες. Οπότε δεν αντιστοιχεί σε HFO. Το δεύτερο τμήμα είναι μάλλον αρμονική του ηλεκτρικού ρεύματος.



Εικόνα 18: Λάθη του ανιχνευτή μήκους γραμμής. Καταχώρησε ως HFOs λάθη της μέτρησης του iEEG.

Ο Ανιχνευτής Hilbert

Ο HFO ανιχνευτής Hilbert πρωτοπαρουσιάστηκε σε ένα άρθρο από τον Crown κ.α., το 2009. Στη μελέτη αυτή το σήμα EEG μελετήθηκε πρώτα χρησιμοποιώντας ένα τοπικό διπολικό μοντάζ με βάση την πιθανή διαφορά μεταξύ ζευγών γειτονικών επαφών. Ένα μέσο μοντάζ αναφοράς στη συνέχεια αποδείχθηκε ότι εντοπίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια δραστηριότητα υψηλής συχνότητας. Πρώτον, μετά το φιλτράρισμα δεδομένων στο εύρος υψηλής συχνότητας μεταξύ 180 και 400 Hz (χρησιμοποιώντας τη λειτουργία MATLAB Signal Processing Toolbox «fir2», ένα ψηφιακό φίλτρο απόκρισης πεπερασμένης ώθησης με κέρδος μεγέθους κοντά σε ένα μεταξύ 180 και 400 Hz και σχεδόν μηδέν παρακάτω 170 Hz και πάνω από 420 Hz), η περιβάλλουσα του σήματος υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το μετασχηματισμό Hilbert.

Στη συνέχεια, τα τοπικά μέγιστα της περιβάλλουσας (που αντιστοιχούν σε πιθανά συμβάντα ταλαντώσεων υψηλής συχνότητας) εντοπίστηκαν αυτόματα χρησιμοποιώντας ένα κατώφλι που ορίστηκε σε 5 τυπικές αποκλίσεις (SD) του φακέλου που υπολογίστηκαν σε ολόκληρη την εγγραφή. Αυτή η τιμή του 5 χρησιμοποιήθηκε προηγουμένως από τους Staba κ.α. (2004) στην ανίχνευση ταλαντώσεων υψηλής συχνότητας. Επιβεβαιώθηκε περαιτέρω η εγκυρότητα αυτού του κατωφλίου πραγματοποιώντας μια ανάλυση ευαισθησίας / εξειδίκευσης, χρησιμοποιώντας μια πλήρη οπτική οθόνη των ταλαντώσεων υψηλής συχνότητας σε epochs ενός καναλιού από πέντε ασθενείς. Μια ομάδα 148 ταλαντώσεων υψηλής συχνότητας, οπτικά αναγνωρισμένη από έναν ανθρώπινο κριτή (B.C.), χρησιμοποιήθηκε ως σημείο αναφοράς για τη μέτρηση της απόδοσης του αλγορίθμου (Crépon κ.α., 2009).

Η καμπύλη του Λειτουργικού Χαρακτηριστικού του Δέκτη (ROC) έδειξε ότι ένα κατώφλι 5 SD συσχετίστηκε με ευαισθησία 100% και ειδικότητα 90,5% . Παρόμοια με τους Worrell κ.α. (2008), επιλέχθηκε ένα κατώφλι χαμηλής ειδικότητας για να δημιουργήσουμε μια διαδικασία ανίχνευσης με υψηλή ευαισθησία. Συγκρίθηκε η απόδοση του αλγορίθμου με εκείνη που αποκτήθηκε από άλλη μέθοδο ανίχνευσης ταλαντώσεων υψηλής συχνότητας και τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια (Gardner κ.α., 2007).

Το σήμα ενός καναλιού EEG φιλτράρεται σε στενά διαστήματα συχνοτήτων πλάτους ~4 Hz. Σε κάθε ένα από τα σήματα, x_f , που προκύπτουν μετά το φιλτράρισμα υπολογίζεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση και κανονικοποιείται το σήμα αφαιρώντας την μέση τιμή και διαιρώντας με την τυπική απόκλιση $z_f = \frac{x_f - \mu_f}{\sigma_f}$.

Στο κανονικοποιημένο σήμα z_f εφαρμόζεται ο μετασχηματισμός Hilbert με σκοπό τον υπολογισμό του φανταστικού μέρους, $z_{f,I}$, του αναλυτικού σήματος $w_f = z_f + iz_{f,I}$.

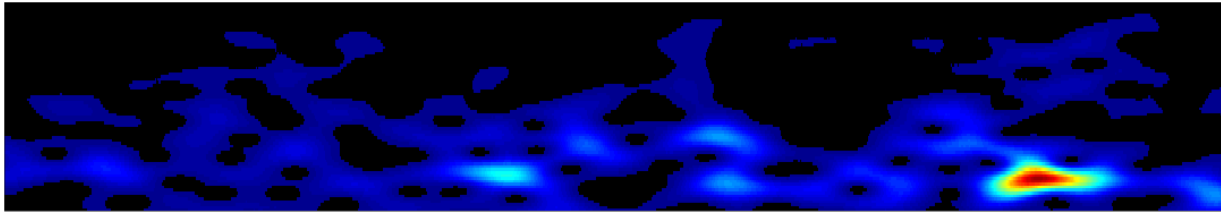
Έπειτα, υπολογίζεται το πλάτος του σήματος $|w_f| = \sqrt{z_f^2 + z_{f,I}^2}$

Κατόπιν εντοπίζονται τα μέρη του σήματος που το πλάτος είναι μεγαλύτερο από ένα κατώφλι. Εφόσον το σήμα είναι ήδη κανονικοποιημένο και η τυπική απόκλιση είναι 1, η τιμή του κατωφλιού αντιστοιχεί σε τιμές τυπικής απόκλισης.

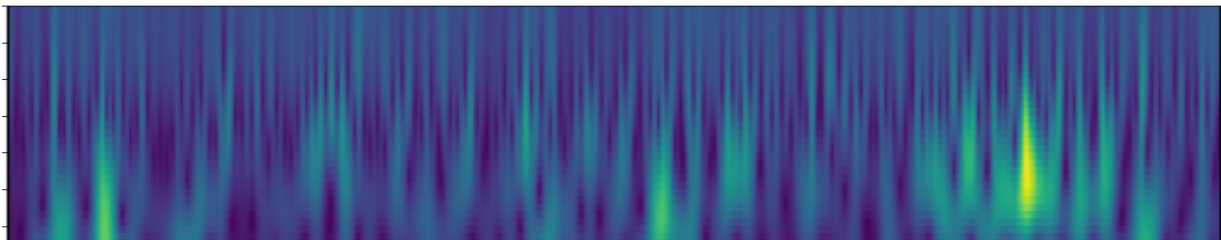
Αν παραστήσουμε με 0 τα δείγματα του σήματος που η παραπάνω τιμή είναι κάτω από το κατώφλι και με 1 αυτά που είναι πάνω από το κατώφλι, τότε για το σήμα κάθε καναλιού EEG, σχηματίζεται μια ασπρόμαυρη εικόνα όπου οι γραμμές αντιστοιχούν στα διαστήματα συχνοτήτων και οι στήλες στο χρόνο.

Σε μια τέτοια εικόνα οι νησίδες με 1 είναι υποψήφια σημεία HFOs. Αρχικά συνενώνονται οι γειτονικές νησίδες που απέχουν απόσταση μικρότερη από 12.5 msec στον άξονα του χρόνου (1 κύκλος της ταλάντωσης στην συχνότητα των 80 Hz αντιστοιχεί σε $1/80 = 12.5$ msec). Έπειτα, διαγράφουμε τις νησίδες που έχουν πλάτος μικρότερο από 37.5 msec, και τις νησίδες που έχουν ύψος μεγαλύτερο από 60 Hz, διότι τα HFOs είναι εντοπισμένα σε μια μικρή περιοχή στο πεδίο συχνοτήτων.

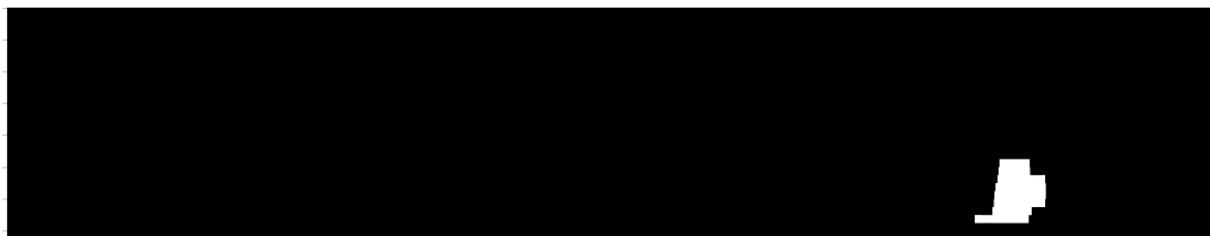
Ότι απομένει χαρακτηρίζεται ως HFO, και απεικονίζεται στις εικόνες που ακολουθούν.



Εικόνα 19: Φασματογράφημα (spectrogram) του φιλτραρισμένου iEEG

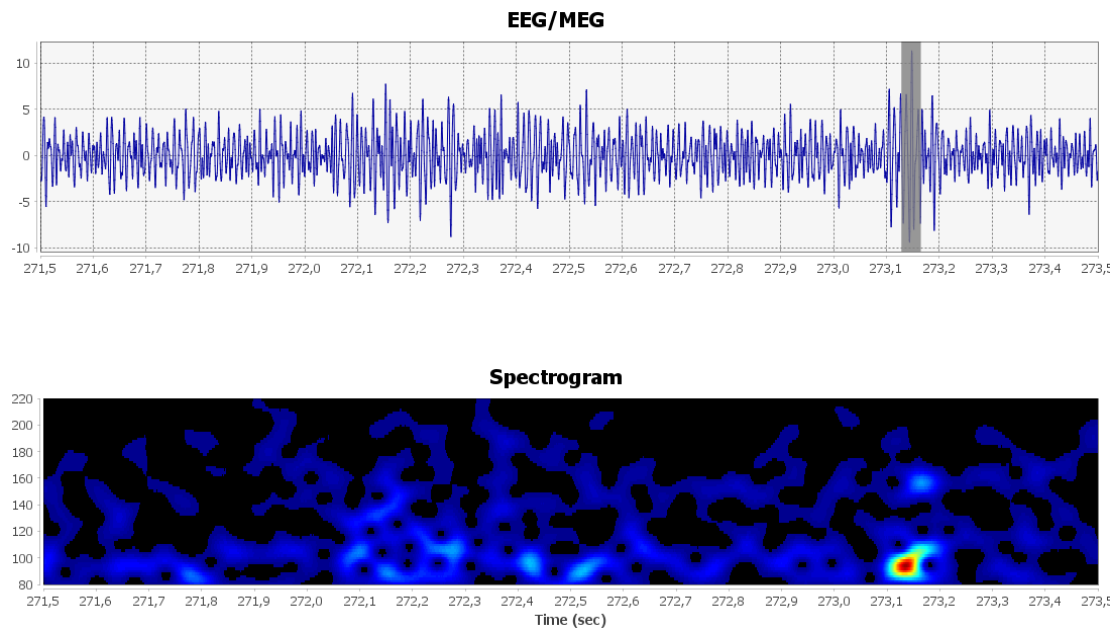


Εικόνα 20: Εικόνα που σχηματίζεται από τα πλάτη $|w_f| = \sqrt{z_f^2 + z_{f,I}^2}$ των αναλυτικών σημάτων $w_f = z_f + iz_{f,I}$, αν τα σχεδιάσουμε ταυτόχρονα για όλα τα διαστήματα συχνοτήτων που θεωρήσαμε.

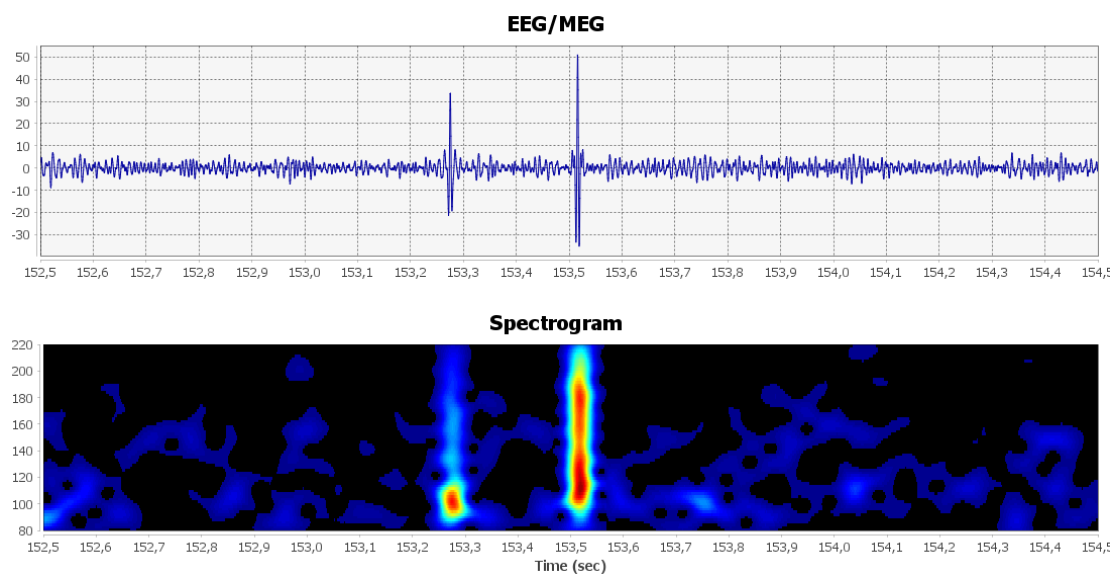


Εικόνα 21: Η ασπρόμαυρη εικόνα ανίχνευσης μετά τη συνένωση και τη διαγραφή των μικρών νησίδων.

Ακολουθούν τρία παραδείγματα με την απόδοση του ανιχνευτή Hilbert



Εικόνα 22: HFO που ανιχνεύτηκε με τον παραπάνω αλγόριθμο.



Εικόνα 23: Ο αλγόριθμος σωστά δεν ανίχνευσε ως HFOs τα παραπάνω λάθη της μέτρησης του iEEG.

Ο ανιχνευτής Hilbert βασίζεται στον μετασχηματισμό Hilbert, ο οποίος περιγράφεται στην επόμενη παράγραφο.

Μετασχηματισμός του Hilbert (Hilbert Transform – HT)

Ο μετασχηματισμός Hilbert (HT) χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της περιβάλλουσας του σήματος στον αλγόριθμο ανίχνευσης HFO. Το HT είναι ένα μέρος του μετασχηματισμού Hilbert Huang (Liu κ.α., 2021) και για ένα δεδομένο σήμα $x(t)$ ορίζεται ως:

$$\hat{x}(t) = H[X(t)] = \frac{1}{\pi} p. v. \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(\tau)}{t - \tau} d\tau = x(t) * \frac{1}{\pi t}$$

Το αναλυτικό σήμα μπορεί να οριστεί ως:

$$z(t) = x(t) + j\hat{x}(t) = a(t)e^{j\theta(t)},$$

$$\text{Όπου } j = \sqrt{-1} \text{ και } a(t) = \sqrt{x(t)^2 + \hat{x}(t)^2} \text{ και } \theta(t) = \arctan\left(\frac{\hat{x}(t)}{x(t)}\right).$$

Εδώ, το $a(t)$ αντιπροσωπεύει το στιγμιαίο πλάτος και $\theta(t)$ για τη στιγμιαία φάση. Από την παραπάνω εξίσωση προκύπτει ότι το αναλυτικό σήμα αποτελείται από ένα πραγματικό μέρος $x(t)$, το οποίο είναι τα αρχικά δεδομένα, και ένα φανταστικό μέρος $\hat{x}(t)$ που περιέχει το HT. Το φανταστικό μέρος είναι η πρωτότυπη χρονική σειρά μετά από μια $\frac{\pi}{2}$ περιστροφή. Η στιγμιαία συχνότητα δίνεται από $\omega = \frac{d\theta}{dt}$. Το φάσμα του Hilbert φακέλου ορίζεται ως:

$$h(f) = \int_{-\infty}^{\infty} \sqrt{x(t)^2 + \hat{x}(t)^2} e^{(-j2\pi ft)} dt$$

Πρακτικός Υπολογισμός του αναλυτικού σήματος

Στην πράξη, το αναλυτικό σήμα, $z(t)$, υπολογίζεται με τα ακόλουθα βήματα:

1. Ο μετασχηματισμός Fourier, $X(\omega)$, του $x_r(t)$ υπολογίζεται.
2. Ο μετασχηματισμός Fourier του αναλυτικού σήματος, $x(t)$, κατασκευάζεται ως

$$X(\omega) = \begin{cases} 2X_r(\omega), & 0 \leq \omega < \pi \\ 0, & -\pi \leq \omega < 0 \end{cases}$$

3. Το αναλυτικό σήμα, $x(t)$, ανακτάται από το $X(\omega)$ χρησιμοποιώντας τον αντίστροφο μετασχηματισμό Fourier.

Το πλάτος (magnitude) του σύνθετου αναλυτικού σήματος παρέχει τον φάκελο του x_r . Αυτός ο φάκελος είναι χρονικά ομαλός εάν το σήμα περιοριστεί σε ζώνη με στενό εύρος και αναμένεται να είναι αιχμηρό εάν το σήμα φιλτραριστεί εντός ευρύτερου εύρους συχνοτήτων.

4.4 Περιγραφή των αλγορίθμων ομαδοποίησης

K-means ομαδοποίηση

Η ομαδοποίηση K -means είναι ένας επαναληπτικός αλγόριθμος που χωρίζει τα δεδομένα και εκχωρεί τις παρατηρήσεις σε μια από τις k συστάδες που ορίζονται από τα κεντροειδή (μέσο ή κέντρο ομάδας) (Lloyd, 1982). Ο αριθμός των ομάδων k είναι μία από τις εισόδους του αλγορίθμου.

Τα βήματα του αλγορίθμου είναι τα εξής:

1. Η επιλογή των k αρχικών κέντρων ομάδας, τα οποία είναι τα κεντροειδή. Η αρχικοποίηση του κέντρου της ομάδας μπορεί να εφαρμοστεί επιλέγοντας k τυχαίες παρατηρήσεις ή χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο K -means ++ (Vassilvitskii, 2007).
2. Ο υπολογισμός τις αποστάσεις των σημείων προς τη πλησιέστερη κεντροειδή ομάδα.
3. Η ανάθεση των παρατηρήσεων μπορεί να πραγματοποιηθεί με δύο διαφορετικούς τρόπους:
 - i. Κάθε παρατήρηση ανατίθεται στο σύμπλεγμα με το πλησιέστερο κεντροειδές (k-means clustering - MATLAB kmeans, 2021).
 - ii. Αντιστοίχιση μεμονωμένων παρατηρήσεων σε ένα διαφορετικό κεντροειδές, εάν η επανατοποθέτηση μειώνει το άθροισμα των αποστάσεων εντός της ομάδας, άθροισμα τετραγώνων από σημείο σε ομάδα-κεντροειδές (k-means clustering - MATLAB kmeans, 2021).
4. Ο υπολογισμός του μέσου όρου των παρατηρήσεων σε κάθε ομάδα για την απόκτηση k νέων κεντροειδών θέσεων.

5. Η επανάληψη των βημάτων 2-4 έως ότου να μην εντοπιστούν αλλαγές στις αντιστοιχίσεις των ομάδων ή ο αλγόριθμος να έχει φτάσει στο μέγιστο αριθμό των επαναλήψεων.

Ημι-εποπτευόμενος αλγόριθμος *k-means*

Δεδομένου ότι συλλέγονται δεδομένα EEG, μεγάλη ποσότητα δεδομένων δημιουργείται σε κάθε κανάλι. Σε γενικότερο πλαίσιο, υπάρχουν λίγα δεδομένα με ετικέτα και περισσότερα δεδομένα χωρίς αυτήν.

Σε σύγκριση με τον αλγόριθμο *K-means*, η διαφορά έγκειται στο ότι ο συγκεκριμένος αλγόριθμος δεν επιλέγει τυχαία σημεία k ως το κέντρο της ομάδας αρχικοποίησης, αλλά επιλέγει το αρχικό κέντρο της ομάδας από το σύνολο δεδομένων με ετικέτα (García, García-Ródenas & Gómez, 2015, Hanmin, Hao & Qianting, 2016).

Τα βήματα του ημι-εποπτευόμενου αλγορίθμου *k-means* είναι τα εξής:

1. Γίνεται η υπόθεση ότι από τα συνολικά δείγματα $X = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ ένα μικρό σύνολο δειγμάτων, S , έχουν σαν ετικέτα έναν ακέραιο από τους $\{1, 2, \dots, K\}$. Αν $S_j \neq \emptyset$ είναι το σύνολο των δειγμάτων με ετικέτα j , τότε $S = \bigcup_{j=1}^K S_j$:

$$\mu_j = \frac{1}{|S_j|} \sum_{x \in S_j} x, \quad (j = 1, 2, \dots, k) \quad (1)$$

2. Υπολογισμός της απόστασης μεταξύ x_i και κάθε κέντρου ομάδας για το σύνολο δεδομένων $X = (x_1, x_2, \dots, x_n)$:

$$d_{ij} = \|x_i - \mu_j\|_2 \quad (2)$$

3. Εύρεση του κέντρου της ομάδας που βρίσκεται πιο κοντά στο x_i :

$$j = \operatorname{argmin}_j d_{ij}, \quad j = (1, 2, \dots, k) \quad (3)$$

Ταξινόμηση του x_i στην ομάδα S_h .

4. Ενημέρωση του κέντρου της ομάδας σύμφωνα με τον τύπο (1).

Επανάληψη των βημάτων 2-4 έως ότου διασταυρωθούν όλα τα δεδομένα. Επειδή ο ημι-εποπτευόμενος αλγόριθμος K -means χρησιμοποιείται για τη διάκριση των φυσιολογικών HFOs και των ύποπτων παθολογικών HFOs, ο αριθμός των συστάδων είναι $K = 2$ (Du κ.α., 2019).

Επίσης, ανάλογα με το αν ενημερώνουμε ή όχι τα κέντρα των κλάσεων σε κάθε επανάληψη έχουμε δύο παραλλαγές του αλγορίθμου: τον seed K -means και τον constrained K -means.

Η διαφορά μεταξύ των δύο αλγορίθμων είναι ότι οι ετικέτες στα αρχικά δείγματα δεν αλλάζουν στον constrained K -means κατά τη διάρκεια των επαναλήψεων του αλγορίθμου, ενώ μπορεί να αλλάξουν στον seed K -means.

Κατάταξη – Seeding

Δίνεται ένα σύνολο δεδομένων X , όπως προαναφέρθηκε, η K -means ομαδοποίηση του συνόλου δεδομένων, παράγει ένα K -διαμερισμό $\{X_l\}_{l=1}^K$ του X , έτσι ώστε ο στόχος του K -means να ελαχιστοποιηθεί τοπικά. Έστω ScX , ονομάζεται το σύνολο κατάταξης (seed), είναι το υποσύνολο των στοιχείων δεδομένων στο οποίο παρέχεται εποπτεία ως εξής: για κάθε $x_i \in S$, ο χρήστης παρέχει την X_l ομάδα του διαμερισμού στον οποίο ανήκει. Υποθέτουμε ότι αντίστοιχα του κάθε διαμερισμού X_l του X , υπάρχει τυπικά τουλάχιστον ένα σημείο κατάταξης (seedpoint) $x_i \in S$. Σημειώνεται ότι παίρνουμε έναν διαχωρισμό K -διαμερισμού $\{S_l\}_{l=1}^K$ του συνόλου κατάταξης (seed) S , έτσι ώστε όλα τα $x_i \in S$ να ανήκουν στο X_l σύμφωνα με την εποπτεία. Αυτός ο διαμερισμός του συνόλου (seed) S διαμορφώνει την κατάταξη (seed) ομαδοποίησης και χρησιμοποιείται σαν οδηγός στον K -means αλγόριθμο.

Seeded - k-means

Στο Seeded - K -means, η κατάταξη (seed) ομαδοποίησης χρησιμοποιείται για να αρχικοποιήσει τον K -means αλγόριθμο. Έτσι, αντί να αρχικοποιεί τον K -means με K τυχαίους μέσους, ο μέσος της λ-οστής ομάδας αρχικοποιείται με τον μέσο του λ-οστού διαμερισμού S_l της κατάταξης (seed)

συνόλου. Η κατάταξη (seed) ομαδοποίησης χρησιμοποιείται μόνο για αρχικοποίηση και οι κατατάξεις (seeds) δεν χρησιμοποιούνται στα επόμενα βήματα του αλγορίθμου. Ο αλγόριθμος παρουσιάζεται με λεπτομέρεια στον πίνακα 2.

Στο seeded -k-means, η αρχική εποπτεία είναι ισοδύναμη με τον καθορισμό των υπο όρων κατανομών $p(z_l|x_i, \mu_l)$ για τα seed στοιχεία $x_i \in S$. Οι καθορισμένες κατανομές υπό όρους των κατατάξεων (seed) δεδομένων χρησιμοποιούνται στο αρχικό Μ-βήμα του αλγορίθμου και το $p(z_l|x_i, \mu_l)$ ξαναυπολογίζεται για όλα τα $x_i \in X$ στα ακόλουθα Ε-βήματα του αλγορίθμου.

Περιγραφή του ημι-εποπτευόμενου ανιχνευτή HFO που χρησιμοποιεί τα (Seeding) k-means

Αλγόριθμος: Seeded K-means

Είσοδος: Σύνολο σημείων δεδομένων $X = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}, x_i \in \mathbb{R}^d$, αριθμός συστάδων K , σύνολο $S = \bigcup_{l=1}^K S_l$ των αρχικών δεδομένων με ετικέτες seeds

Έξοδος: Διαχωρισμός K -διαμερισμού $\{X_j\}_{j=1}^K$ του X έτσι ώστε ο στόχος της K Means λειτουργίας να έχει βελτιστοποιηθεί

Μέθοδος:

1. Αρχικοποίηση : $\mu_h^{(0)} \leftarrow \frac{1}{|S_h|} \sum_{x \in S_h} x$, για $h = 1, \dots, K$; $t \leftarrow 0$

2. Επαναλάβετε μέχρι την σύγκλιση

2α. Ανάθεση_ομάδας : Αναθέστε κάθε σημείο δεδομένων x στη h^* ομάδα (δηλαδή στο σύνολο $X_{h^*}^{(t+1)}$), για $h^* = \arg \min_h \|x - \mu_h^{(t)}\|_2^2$

Πίνακας 2. Seeded k-means

Περιγραφή του ημι-εποπτευόμενου ανιχνευτή HFO που χρησιμοποιεί τα (Constrained) k-means

Αλγόριθμος: Constrained K -means

Είσοδος: Σύνολο σημείων δεδομένων $X = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}, x_i \in \mathbb{R}^d$, αριθμός συστάδων K , σύνολο $S = \bigcup_{l=1}^K S_l$ των αρχικών δεδομένων με ετικέτες seeds

Έξοδος: Διαχωρισμός K -διαμερισμού $\{X_j\}_{j=1}^K$ του X έτσι ώστε ο στόχος της KMeans λειτουργίας να έχει βελτιστοποιηθεί

Μέθοδος:

1. Αρχικοποίηση : $\mu_h^{(0)} \leftarrow \frac{1}{|S_h|} \sum_{x \in S_h} x$, για $h = 1, \dots, K$; $t \leftarrow 0$

2. Επαναλάβετε μέχρι την σύγκλιση

2α. Ανάθεση_ομάδας : Για $x \in S$, εάν $x \in S_h$ αναθέστε το x στη ομάδα h (δηλαδή στο σύνολο $X_h^{(t+1)}$). Για $x \notin S_h$ αναθέστε το x στη h^* ομάδα (δηλαδή στο σύνολο $X_{h^*}^{(t+1)}$),

για $h^* = \arg \min_h \|x - \mu_h^{(t)}\|_2^2$

Πίνακας 3. Constrained K means

Είσοδος στους αλγορίθμους ομαδοποίησης

Σε όλους τους αλγορίθμους ομαδοποίησης δοκιμάσαμε σαν είσοδο είτε τμήματα του κανονικοποιημένου φασματογραφήματος είτε τμήματα του πίνακα των πλατών των αναλυτικών σημάτων.

Κανονικοποιημένο φασματογράφημα

Το σήμα μετασχηματίζεται με τον βραχέως χρόνου μετασχηματισμό Fourier (Short Time Fourier Transform) με διάσταση (nfft) 512, παραθύρου μήκους 32msec (64 δείγματα) και επικάλυψη γειτονικών παραθύρων 31msec (62 δείγματα). Κατόπιν, το φασματογράφημα υπολογίζεται ως το τετράγωνο του μέτρου της 2-διάστατης εξόδου του παραπάνω μετασχηματισμού. Το φασματογράφημα έχει διάσταση 257×2999968 . Για να μειώσουμε τη διάσταση των δεδομένων, χωρίζουμε το διάστημα των 257 συχνοτήτων σε 32 υποδιαστήματα πλάτους 8 και αθροίζουμε τις 8 αντίστοιχες τιμές, σχηματίζοντας ένα νέο πίνακα διάστασης 32×2999968 . Στη συνέχεια κανονικοποιούμε τα δεδομένα με τον εξής τρόπο: Για κάθε μια από τις 32 γραμμές του πίνακα υπολογίζουμε την μέση τιμή και την τυπική απόκλιση, και από τις τιμές της γραμμής αφαιρούμε την μέση τιμή και διαιρούμε με την τυπική απόκλιση. Τέλος, αποθηκεύουμε τον πίνακα στον δίσκο. Τα προγράμματα ομαδοποίησης διαβάζουν αυτούς τους πίνακες από τον δίσκο και τους χωρίζουν σε $\frac{2999968}{32} = 9374$ εικόνες διάστασης 32×32 . Οι εικόνες αυτές είναι η είσοδος στους αλγορίθμους ομαδοποίησης.

Πίνακας αναλυτικών σημάτων

Το εύρος συχνοτήτων 80-500 Hz χωρίζεται γραμμικά σε έναν αριθμό, B , των ζωνών (συνήθως 64). Έστω $[low_i, high_i]$ είναι το εύρος συχνοτήτων της ζώνης i . Στη συνέχεια, το σήμα περνάει μέσα από φίλτρο χαμηλής διέλευσης (προς τα δεξιά και μετά προς τα αριστερά του σήματος για να μην αλλάξει η φάση) το οποίο είναι 3ης τάξης με συχνότητα αποκοπής $high_i$. Έπειτα, το σήμα περνάει μέσα από φίλτρο υψηλής διέλευσης (προς τα δεξιά και μετά προς τα αριστερά) το οποίο είναι 3ης τάξης με συχνότητα αποκοπής low_i . Ακολούθως, το σήμα που προκύπτει κανονικοποιείται αφαιρώντας το μέσο όρο και διαιρώντας με την τυπική απόκλιση.

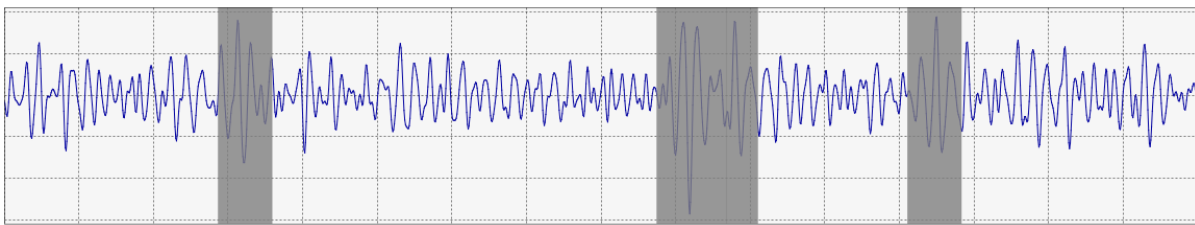
$$z_r[t] = \frac{x_r[t] - \text{mean}(x)}{\text{std}(x)}$$

Κατόπιν, υπολογίζεται το αναλυτικό σήμα, $z[t]$, του $z_r[t]$. Οι τιμές του αναλυτικού σήματος είναι μιγαδικοί αριθμοί, αλλά το πλάτος $|z[t]|$, έχει πραγματική τιμή και αντιπροσωπεύει το φάκελο του $z_r[t]$.

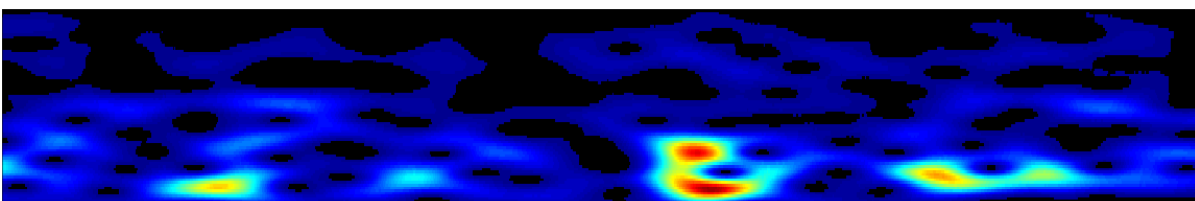
Τα παραπάνω βήματα επαναλαμβάνονται για κάθε ζώνη και οι φάκελοι αποθηκεύονται σε ένα πίνακα $Z \in \mathbb{R}^{B \times T}$.

Η είσοδος στους αλγόριθμους νευρωνικής ομαδοποίησης είναι οι $\left\lfloor \frac{T}{W} \right\rfloor$ φέτες του πίνακα Z μεγέθους $B \times W$.

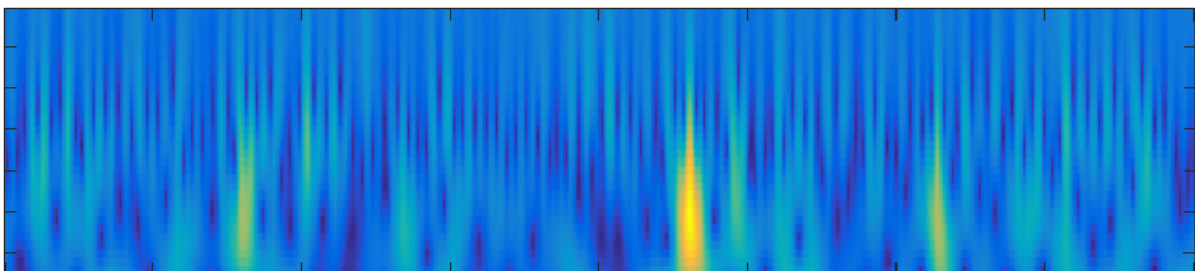
Οι παρακάτω εικόνες απεικονίζουν ένα παράδειγμα των δεδομένων που λαμβάνονται από την παραπάνω διαδικασία.



Εικόνα 24. Φιλτραρισμένο iEEG με φίλτρο μέσης ζώνης, με ανιχνευμένες ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων



Εικόνα 25. Αντίστοιχο φασματογράφημα

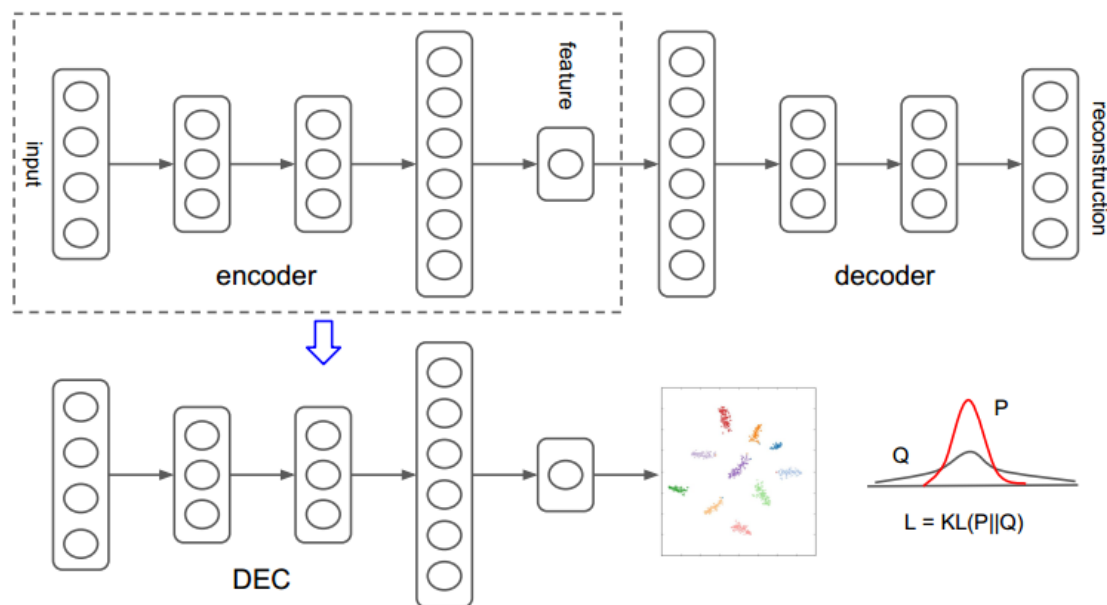


Εικόνα 26. Αντίστοιχη φέτα του πίνακα Z

Ο αλγόριθμος Deep Embedded Clustering (DEC)

Ο αλγόριθμος DEC παρουσιάστηκε από τους J. Xie κ.ά. το 2016 και απεικονίζει τον χώρο των δεδομένων X σε χώρο μικρότερης διάστασης Z όπου βελτιστοποιεί ένα κριτήριο ομαδοποίησης. Σε αντίθεση με προγενέστερους αλγορίθμους χρησιμοποιεί βαθιά νευρωνικά δίκτυα για την απεικόνιση από τον χώρο X στον χώρο Z , και εκπαιδεύει ταυτόχρονα τα βάρη του νευρωνικού δικτύου και τα κέντρα των κλάσεων.

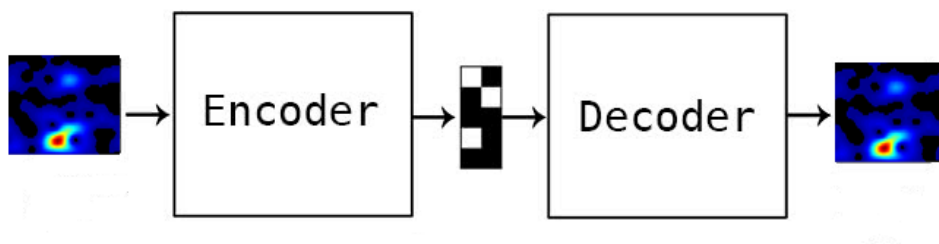
Θεωρούμε το πρόβλημα ομαδοποίησης των n δειγμάτων $\{x_i \in X\}_{i=1}^n$ σε k κλάσεις, όπου η κάθε κλάση αντιπροσωπεύεται από το κέντρο της μ_j , $j = 1, \dots, k$. Αντί να γίνει η ομαδοποίηση απευθείας στο χώρο δεδομένων X , τα δεδομένα πρώτα μετασχηματίζονται με μια μη-γραμμική απεικόνιση $f_\theta: X \rightarrow Z$, όπου θ είναι οι παράμετροι που μαθαίνονται και Z είναι ο λανθάνων χώρος των χαρακτηριστικών. Η διάσταση του χώρου Z είναι πολύ μικρότερη από τη διάσταση του χώρου X . Ο αλγόριθμος DEC ομαδοποιεί τα δεδομένα με την ταυτόχρονη μάθηση του συνόλου των k κέντρων των κλάσεων $\{\mu_j \in Z\}_{j=1}^k$ στον χώρο της παραμέτρου Z και των παραμέτρων θ του νευρωνικού δικτύου που απεικονίζει τα δεδομένα στο Z . Ο αλγόριθμος έχει δύο φάσεις: (α) αρχικοποίηση των παραμέτρων της απεικόνισης με έναν αυτόματο κωδικοποιητή (autoencoder) και (β) βελτιστοποίηση των παραμέτρων (ομαδοποίηση), όπου υπολογίζεται μια βοηθητική κατανομή και ελαχιστοποιείται η απόκλιση Kullback-Leibler (KL) από αυτή.



Εικόνα 27 Αναπαράσταση της αρχικοποίησης και της βελτιστοποίησης του αλγόριθμου DEC

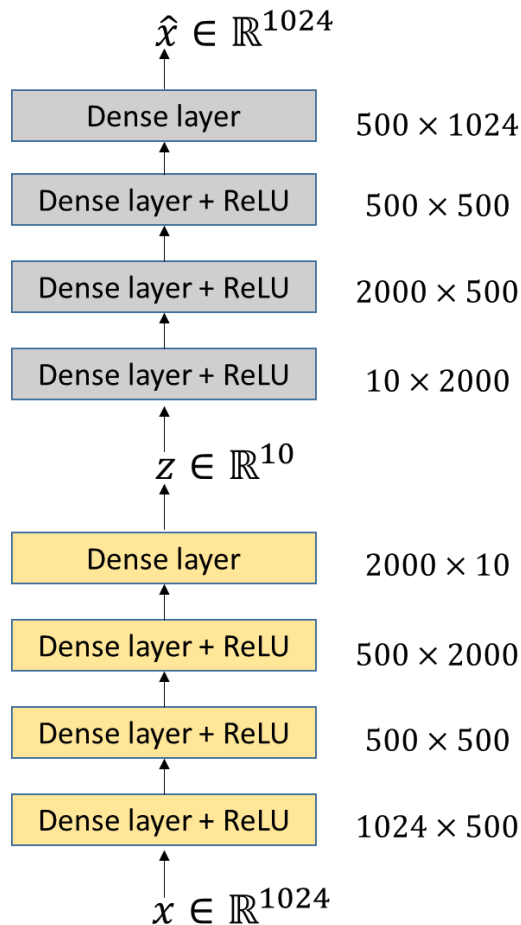
(α) Αρχικοποίηση των παραμέτρων.

Η αρχικοποίηση των παραμέτρων της απεικόνισης γίνεται από έναν αυτόματο κωδικοποιητή (autoencoder). Ο αυτόματος κωδικοποιητής είναι ένας αλγόριθμος συμπίεσης δεδομένων όπου υπάρχουν δύο κύρια μέρη: ο κωδικοποιητής και ο αποκωδικοποιητής. Η δουλειά του κωδικοποιητή είναι να συμπίεσει τα δεδομένα εισόδου σε χαμηλότερες διαστάσεις. Για παράδειγμα, ένα δείγμα μιας εικόνας 32x32 έχει 1024 εικονοστοιχεία συνολικά. Ο κωδικοποιητής που κατασκευάσαμε μπορεί να το συμπίεσει σε έναν πίνακα με μόνο δέκα αριθμούς κυμαινόμενων σημείων, γνωστοί και ως χαρακτηριστικά μιας εικόνας. Το τμήμα του αποκωδικοποιητή, από την άλλη πλευρά, παίρνει τα συμπιεσμένα χαρακτηριστικά ως είσοδο και αναδημιουργεί μια εικόνα όσο το δυνατόν πιο κοντά στην αρχική εικόνα. Ο Autoencoder είναι ένας αλγόριθμος μάθησης χωρίς επίβλεψη, καθώς κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσής παίρνει μόνο τις ίδιες τις εικόνες και δεν χρειάζεται ετικέτες.



Εικόνα 28 Αυτόματος κωδικοποιητής

Ο αυτόματος κωδικοποιητής που χρησιμοποιήθηκε στα πειράματα αποτελείται από πλήρως συνδεδεμένα επίπεδα, και είναι ένα μοντέλο συμμετρικό ως προς τον τρόπο συμπίεσης και αποσυμπίεσης μιας εικόνας με ακριβώς αντίθετους τρόπους. Η αρχιτεκτονική του φαίνεται στο επόμενο σχήμα. Η συνάρτηση κόστους που χρησιμοποιήθηκε για την εκπαίδευσή του είναι το μέσο τετραγωνικό σφάλμα μεταξύ της εισόδου x και της εξόδου \hat{x} .



Εικόνα 29 Η αρχιτεκτονική του κωδικοποιητή και του αποκωδικοποιητή

Για την αρχικοποίηση των k κέντρων των κλάσεων $\{\mu_j \in Z\}_{j=1}^k$, τα δεδομένα περνάνε από τον κωδικοποιητή για να παραχθούν τα αντίστοιχα συμπιεσμένα χαρακτηριστικά και μετά τρέχουμε τον αλγόριθμο K -means στον χώρο Z για να βρούμε τα αρχικά κέντρων των κλάσεων $\{\mu_j \in Z\}_{j=1}^k$

(β) Ομαδοποίηση με κριτήριο την απόκλιση Kullback-Leibler

Ξεκινώντας από μια αρχική εκτίμηση της μη γραμμικής απεικόνισης f_θ και των αρχικών κέντρων των κλάσεων $\{\mu_j \in Z\}_{j=1}^k$, η ομαδοποίηση βελτιώνεται χρησιμοποιώντας έναν μη εποπτευόμενο αλγόριθμο που εναλλάσσεται μεταξύ δύο βημάτων. Στο πρώτο βήμα, υπολογίζεται μια μερική ανάθεση των σημείων και των κέντρων των κλάσεων, όπου ένα σημείο μπορεί να σχετίζεται με περισσότερα από ένα κέντρα. Στο δεύτερο βήμα, ενημερώνονται οι παράμετροι θ της απεικόνισης f_θ , καθώς και τα κέντρα των κλάσεων.

Μερική ανάθεση

Χρησιμοποιούμε την κατανομή Student για να μετρήσουμε την ομοιότητα μεταξύ των σημείων z_i και των κέντρων μ_j .

$$q_{ij} = \frac{(1 + \|z_i - \mu_j\|^2 / a)^{-\frac{a+1}{2}}}{\sum_{j'} (1 + \|z_i - \mu_{j'}\|^2 / a)^{-\frac{a+1}{2}}} \mu_j.$$

όπου $z_i = f_\theta(x_i) \in Z$ αντιστοιχεί στο $x_i \in X$, a είναι οι βαθμοί ελευθερίας της κατανομής Student και q_{ij} μπορεί να ερμηνευτεί ως η πιθανότητα να αναθέσουμε το δείγμα i στην κλάση j . Σε όλα τα πειράματα χρησιμοποιήσαμε την τιμή $a = 1$.

Ελαχιστοποίηση της απόκλισης KL

Οι ομάδες βελτιώνονται επαναληπτικά, μαθαίνοντας από τις αναθέσεις υψηλής εμπιστοσύνης τους με τη βοήθεια μιας βοηθητικής κατανομής. Συγκεκριμένα, το μοντέλο εκπαιδεύεται ταιριάζοντας την μερική εκχώρηση με την βοηθητική κατανομή. Για το σκοπό αυτό, ορίζεται ως κριτήριο βελτιστοποίησης η ελαχιστοποίηση της απόκλισης KL μεταξύ των μερικών αναθέσεων q_i και της βοηθητικής κατανομής p_i ως εξής:

$$L = KL(P||Q) = \sum_i \sum_j p_{ij} \log \frac{p_{ij}}{q_{ij}}$$

Η εκλογή της βοηθητικής συνάρτησης P είναι πολύ σημαντική για την επιτυχία του αλγορίθμου DEC. Στα πειράματα, η κατανομή p_i υπολογίζεται υψώνοντας το q_i στο τετράγωνο και μετά κανονικοποιώντας με τη συχνότητα ανά κλάση:

$$p_{ij} = \frac{q_{ij}^2 / f_j}{\sum_{j'} q_{ij'}^2 / f_{j'}}$$

όπου $f_j = \sum_i q_{ij}$

4.5 Προτεινόμενος Αλγόριθμος

Όλες οι μέθοδοι που έχουν αναλυθεί στο προηγούμενο υποκεφάλαιο χρησιμοποιούνται σε αυτό το σημείο διαδοχικά ώστε να δημιουργηθεί ο προτεινόμενος αλγόριθμος.

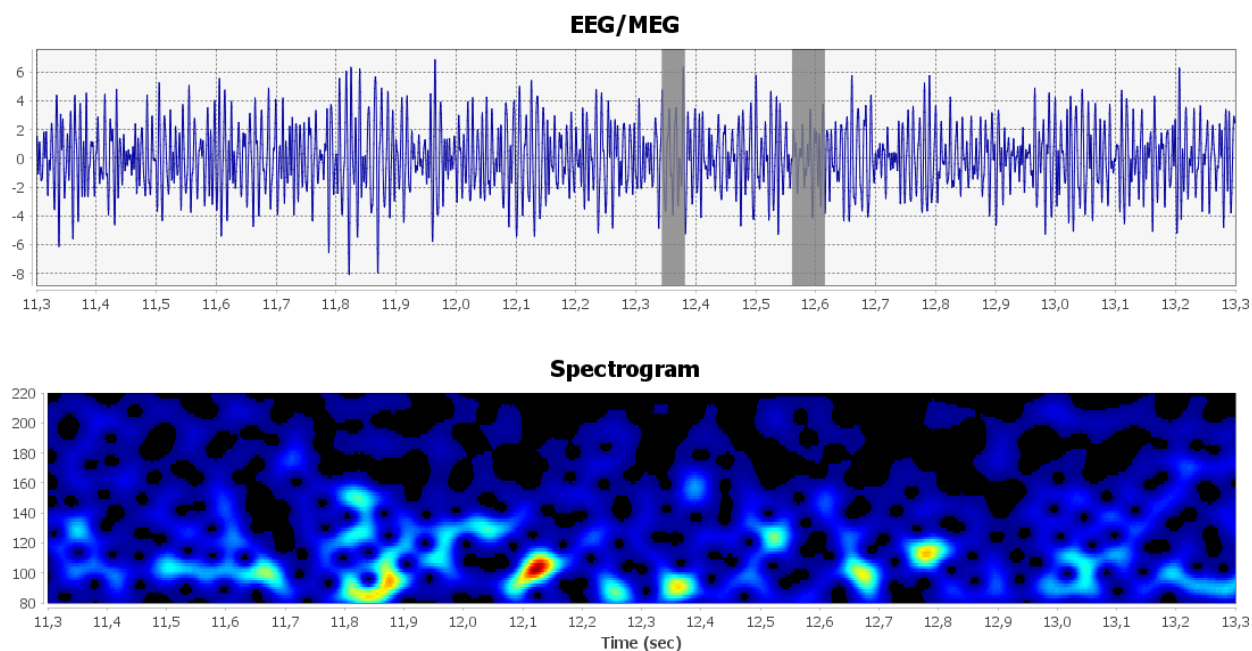
Ο αλγόριθμος που προτείνεται στην εργασία αυτή είναι ο ακόλουθος: το σήμα πρώτα θα πρέπει να περαστεί από τον k-means αλγόριθμο, όπως αυτός περιγράφεται στο υποκεφάλαιο 4.3, και έπειτα να περαστεί από τον DEC αλγόριθμο, ο οποίος περιγράφηκε και αυτός με λεπτομέρεια στο υποκεφάλαιο 4.3.

4.6 Βελτιωμένος Αλγόριθμος

Επίσης θεωρήσαμε τον αλγόριθμο Constrained-DEC όπου ένα μικρό μέρος των δειγμάτων έχει ετικέτες οι οποίες δεν αλλάζουν κατά την διάρκεια εκτέλεσης του αλγορίθμου, παρόμοια με τον αλγόριθμο Constrained-kmeans.

4.7 Αποτελέσματα

Για ετικέτες HFO, non-HFO χρησιμοποιήσαμε τις ετικέτες που παρέχονται μαζί με τα δεδομένα. Οι ετικέτες αυτές δημιουργήθηκαν με αυτόματο τρόπο χρησιμοποιώντας τον ανιχνευτή που περιγράφουν οι Burnos κ.ά. 2016. Αυτός ο ανιχνευτής χρησιμοποιεί την περιβάλλουσα του σήματος που υπολογίζεται με τον μετασχηματισμό Hilbert και θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι είναι μια απλή έκδοση του ανιχνευτή Hilbert. Όπως κάθε ανιχνευτής, και ο ανιχνευτής των Burnos κ.ά. κάνει λάθη στους χαρακτηρισμούς των HFOs. Ένα παράδειγμα φαίνεται στην επόμενη εικόνα όπου το πρώτο τμήμα αντιστοιχεί στην αρμονική 100 Hz του εναλλασσόμενου ηλεκτρικού ρεύματος και το δεύτερο τμήμα δεν είναι HFO.



Εικόνα 30 Λάθη του ανιχνευτή των Burnos et al., 2016

Για να βρούμε και να διορθώσουμε κάποια λάθη χρησιμοποιήσαμε ένα πρόγραμμα σε Java που οπτικοποιεί τις χρονοσειρές, καθώς και την αναπαράστασή τους στο πεδίο συχνοτήτων. Το πρόγραμμα επιτρέπει να αλλάξουμε τις ετικέτες σε τμήματα του σήματος επιλέγοντας ανάμεσα σε HFO, non-HFO και ARTIFACT. Με τον τρόπο αυτόν δημιουργήσαμε ετικέτες σε 28 αρχεία με καταγραφές iEEG διάρκειας 5 ωρών που περιέχει 50 κανάλια το καθένα.

Η σύγκριση των αλγορίθμων έγινε θεωρώντας τις ετικέτες των παραπάνω αρχείων ως σωστές.

Επιλογή χαρακτηριστικών εισόδου

Βρήκαμε από τα αρχικά πειράματα ότι το κανονικοποιημένο φασματογράφημα οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα από ότι οι πίνακες των πλατών των αναλυτικών σημάτων. Επομένως, επικεντρωθήκαμε σε αυτή την αναπαράσταση στα επόμενα πειράματα.

Υπολογισμός ακρίβειας εντοπισμού στους μη εποπτευόμενους αλγορίθμους

Για να υπολογιστεί η ακρίβεια εντοπισμού χρησιμοποιώντας τις ετικέτες και τις κλάσεις που εκτιμήθηκαν από έναν μη εποπτευόμενο αλγόριθμο χρησιμοποιήθηκε μια μέθοδος που βρίσκει την καλύτερη αντιστοίχιση μεταξύ τους. Η καλύτερη αντιστοίχιση μπορεί να υπολογιστεί με τον αλγόριθμο Hungarian ο οποίος υλοποιείται στο scikit-learn με την συνάρτηση `linear_assignment`.

Επιλογή συνόλου ελέγχου (τεστ)

Για το τεστ χρησιμοποιήθηκαν 2000 τμήματα HFO και 2000 τμήματα non HFO. Όλα τα τμήματα έχουν ίση διάρκεια 30ms και επιλέχθηκαν με τυχαίο τρόπο από καταγραφές iEEG του ασθενή 1 που δεν χρησιμοποιήθηκαν στην εκπαίδευση των αλγορίθμων ομαδοποίησης.

Τα αποτελέσματα των πειραμάτων συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα (4).

	Energy	LL	Hilbert	kmeans	Seeded-kmeans	Constrained-kmeans	DEC	Constrained-DEC
Accuracy	74%	72%	79%	49%	55%	61%	84%	89%

Πίνακας 4 Αποτελέσματα των πειραμάτων

Παρατηρούμε ότι ο αλγόριθμος kmeans συγχέει τα HFOs με τα artifacts ενώ ο Constrained-DEC έχει την καλύτερη απόδοση.

Στον παρακάτω πίνακα (5) φαίνονται η ειδικότητα και η ευαισθησία (specificity and sensitivity), του κάθε αλγορίθμου.

	Specificity	Sensitivity	Accuracy
Energy	0.729	0.829	0.739
LL	0.717	0.747	0.72
Hilbert	0.7749	0.918	0.79
Kmeans	0.489	0.508	0.793
Seeded k-means	0.535	0.704	0.554
Con k-means	0.589	0.777	0.61
DEC	0.835	0.899	0.842
Constr DEC	0.855	0.927	0.891

Πίνακας 5 Ειδικότητα και ευαισθησία (Specificity and Sensitivity)κάθε αλγόριθμου

Αν συγκρίνουμε τα αποτελέσματα του παραπάνω πίνακα με αντίστοιχα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας (π.χ. Fedele κ.ά. 2017) που χρησιμοποιούν τα ίδια δεδομένα, βλέπουμε ότι η ακρίβεια που βρήκαμε σε όλους αλγορίθμους είναι μικρότερη από τις ακρίβειες που αναφέρονται στα περισσότερα άρθρα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στην βιβλιογραφία δεν παρατήρησαν την επίδραση των αρμονικών του εναλλασσόμενου ηλεκτρικού ρεύματος στα αποτελέσματα των ανιχνευτών.

Επίσης, τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα της έρευνας των Quitadamo κ.α. (2018), οι οποίοι μελετώντας τις παθολογικές ταλαντώσεις υψηλής συχνότητας (HFOs), ως δυνητικούς βιοδείκτες της ζώνης έναρξης των επιληπτικών κρίσεων (SOZ), ανακάλυψαν ότι μπορούν να οριοθετήσουν με ακρίβεια τις ανατομικές περιοχές των μεσοπαροξυσμικών μορφών εκκρίσεων επιληψίας.

Ακόμη, τα ευρήματα της έρευνας αυτής συμπίπτουν με τα ευρήματα της έρευνας των Gliske κ.α. (2018), οι οποίοι ανακάλυψαν ότι οι μεσοπαροξισμικές ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με την έναρξη των επιληπτικών κρίσεων (SOZ).

5. Συμπεράσματα

5.1 Συμπεράσματα

Όπως έχει αναφερθεί στην εν λόγω εργασία, υπάρχουν αρκετές μελέτες που έχουν ερευνήσει τις ταλαντώσεις υψηλών συχνοτήτων HFO, τη σχέση τους με τον τομέα της επιληψίας και ειδικότερα στον καθορισμό της επιληπτογενούς περιοχής. Μέσα από την μελέτη που έχει πραγματοποιηθεί σε αυτή τη διπλωματική εργασία, ερευνάται ένας νέος δείκτης επιληπτικής δραστηριότητας, ο οποίος συγκρίνει έναν ημι-εποπτευόμενο ανιχνευτή ταλαντώσεων υψηλής συχνότητας (HFO), ο οποίος κάνει χρήση της τεχνικής διαχωριστικής ομαδοποίησης k-means, με αυτή των τριών ανιχνευτών κατωφλίου, που συμπεριλαμβάνουν τον ανιχνευτή μέσης τετραγωνικής ρίζας (Root mean square detector), τον ανιχνευτή μέτρου γραμμής (Line-length detector), και τον ανιχνευτή Hilbert. Μέσα από την έρευνα αυτή διακρίνεται ότι ο εντοπισμός των HFOs μπορεί να γίνει εφικτός με τη χρήση ενός μη εποπτευόμενου αλγορίθμου, ώστε να εντοπιστεί η ζώνη έναρξης της επιληψίας, μέσα από τις μετρήσεις που λαμβάνονται με μη επεμβατικές ηλεκτροεγκεφαλογραφικές (EEG) μεθόδους. Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής ήταν αρκετά ενθαρρυντικά, καθώς υποδηλώνουν ότι οι προηγμένοι μαθησιακοί αλγόριθμοι ομαδοποίησης είναι αρκετά ανταγωνιστικοί. Ωστόσο, μέσα από την εν λόγω εργασία προκύπτει, επίσης, ότι υπάρχουν και ορισμένες περιπτώσεις όπου έχει παρατηρηθεί λανθασμένη ταξινόμηση.

5.2 Μελλοντική Έρευνα

Στο μέλλον οι ειδικευόμενοι ερευνητές θα μπορούσαν να μελετήσουν διάφορες μεθόδους ανίχνευσης των HFOs χωρίς επίβλεψη, στα άτομα που πάσχουν από επιληψία, οι οποίες θα οδηγούν σε καλύτερα και πιο ενθαρρυντικά ποσοστά ανίχνευσης. Έτσι, μέσα από τη διερεύνηση των πιο προηγμένων αλγορίθμων ομαδοποίησης, θα μπορέσει να δημιουργηθεί και ένα αποδοτικότερο περιβάλλον στην ανίχνευση των HFOs, το οποίο θα μπορεί με τη σειρά του να συμβάλλει στην εργασία των ανθρώπων-εμπειρογνομόνων που παίζουν τον πρωταρχικό ρόλο στην ανίχνευση των υψηλών συχνοτήτων του εγκεφαλογράφηματος στην εξέλιξη της επιληψίας στις ημέρες μας.

Βιβλιογραφία

Adtechmedical.com. 2021. *Ad-TechMedical*. [online] <<https://adtechmedical.com/>>.

Akiyama, T., McCoy, B., Go, C., Ochi, A., Elliott, I., Akiyama, M., Donner, E., Weiss, S., Snead, O., Rutka, J., Drake, J. and Otsubo, H., 2011. Focal resection of fast ripples on extraoperative intracranial EEG improves seizure outcome in pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 52(10), pp.1802-1811.

Alarcon, G., Guy, C., Binnie, C., Walker, S., Elwes, R. and Polkey, C., 1994. Intracerebral propagation of interictal activity in partial epilepsy: implications for source localisation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 57(4), pp.435-449.

Amiri, M. and Hansen, C., 2015. The interictal dysphoric disorder in patients with epilepsy: A doubtful disorder lacking diagnostic tools. *Seizure*, 24, pp.70-76.

Andrade-Valenca, L., Dubeau, F., Mari, F., Zelmann, R. and Gotman, J., 2011. Interictal scalp fast oscillations as a marker of the seizure onset zone. *Neurology*, 77(6), pp.524-531.

Aydin, Ü., Rampp, S., Wollbrink, A., Kugel, H., Cho, J., Knösche, T., Grova, C., Wellmer, J. and Wolters, C., 2017. Zoomed MRI Guided by Combined EEG/MEG Source Analysis: A Multimodal Approach for Optimizing Presurgical Epilepsy Work-up and its Application in a Multi-focal Epilepsy Patient Case Study. *Brain Topography*, 30(4), pp.417-433.

Basu, S., Banerjee, A. and Mooney, R., 2002. Semi-supervised Clustering by Seeding. *Proceedings of the Nineteenth International Conference on Machine Learning*, pp.27-34.

Baumgartner C., 2004. Controversies in clinical neurophysiology. MEG is superior to EEG in the localization of interictal epileptiform activity. *Con. Clin Neurophysiol.* 115(5), pp.1010–1020.

Bautista RED, Cobbs MA, Spencer DD, Spencer SS., 1999. Prediction of surgical outcome by interictal epileptiform abnormalities during intracranial EEG monitoring in patients with extrahippocampal seizures. *Epilepsia*. 40(7), pp.880–890.

Bellman, R., 2016. *Adaptive Control Processes*. Princeton, NJ: Princeton University Press.

Bengio, Y., Courville, A. and Vincent, P., 2013. Representation Learning: A Review and New Perspectives. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 35(8), pp.1798-1828.

Berg, A., Zelko, F., Levy, S. and Testa, F., 2012. Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes: A prospective cohort study. *Neurology*, 79(13), pp.1384-1391.

Bernasconi A, Antel SB, Collins DL, Bernasconi N, Olivier A, Dubeau F, et al. 2001. Texture analysis and morphological processing of magnetic resonance imaging assist detection of focal cortical dysplasia in extra-temporal partial epilepsy. *Ann Neurol.*, 49(6), pp.770–775.

Blanco, J., Stead, M., Krieger, A., Stacey, W., Maus, D., Marsh, E., Viventi, J., Lee, K., Marsh, R., Litt, B. and Worrell, G., 2011. Data mining neocortical high-frequency oscillations in epilepsy and controls. *Brain*, 134(10), pp.2948-2959.

Bragin, A., Engel, J. and Staba, R., 2010. High-frequency oscillations in epileptic brain. *Current Opinion in Neurology*, 23(2), pp.151-156.

Bragin, A., Engel, J., Wilson, C., Fried, I. and Buzsáki, G., 1999. High-frequency oscillations in human brain. *Hippocampus*, 9(2), pp.137-142.

Bragin, A., Engel, J., Wilson, C., Fried, I. and Mathern, G., 1999. Hippocampal and Entorhinal Cortex High-Frequency Oscillations (100-500 Hz) in Human Epileptic Brain and in Kainic Acid-Treated Rats with Chronic Seizures. *Epilepsia*, 40(2), pp.127-137.

Bragin, A., Mody, I., Wilson, C. and Engel, J., 2002. Local Generation of Fast Ripples in Epileptic Brain. *The Journal of Neuroscience*, 22(5), pp.2012-2021.

Burnos, S., Frauscher, B., Zelmann, R., Haegelen, C., Sarnthein, J. and Gotman, J., 2016. The morphology of high frequency oscillations (HFO) does not improve delineating the epileptogenic zone. *Clinical Neurophysiology*, 127(4), pp.2140-2148.

Burnos, S., Frauscher, B., Zelmann, R., Haegelen, C., Sarnthein, J. and Gotman, J., 2016. The morphology of high frequency oscillations (HFO) does not improve delineating the epileptogenic zone. *Clinical Neurophysiology*, 127(4), pp.2140-2148.

Cascino, G., 2002. Video-EEG Monitoring in Adults. *Epilepsia*, 43, pp.80-93.

Cimbalnik, J., Brinkmann, B., Kremen, V., Jurak, P., Berry, B., Gompel, J., Stead, M. and Worrell, G., 2018. Physiological and pathological high frequency oscillations in focal epilepsy. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 5(9), pp.1062-1076.

Cimbálník, J., Hewitt, A., Worrell, G. and Stead, M., 2018. The CS algorithm: A novel method for high frequency oscillation detection in EEG. *Journal of Neuroscience Methods*, 293, pp.6-16.

Crépon, B., Navarro, V., Hasboun, D., Clemenceau, S., Martinerie, J., Baulac, M., Adam, C. and Le Van Quyen, M., 2010. Mapping interictal oscillations greater than 200 Hz recorded with intracranial macroelectrodes in human epilepsy. *Brain*, 133(1), pp.33-45.

Cuello-Oderiz, C., von Ellenrieder, N., Dubeau, F. and Gotman, J., 2017. Influence of the location and type of epileptogenic lesion on scalp interictal epileptiform discharges and high-frequency oscillations. *Epilepsia*, 58(12), pp.2153-2163.

de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WFJ, Sander JW, et al. 2011. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet.*, 378(9800), pp.1388–1395.

Demont-Guignard, S., Benquet, P., Gerber, U., Biraben, A., Martin, B. and Wendling, F., 2012. Distinct hyperexcitability mechanisms underlie fast ripples and epileptic spikes. *Annals of Neurology*, 71(3), pp.342-352.

Du, Y., Sun, B., Lu, R., Zhang, C. and Wu, H., 2019. A method for detecting high-frequency oscillations using semi-supervised k-means and mean shift clustering. *Neurocomputing*, 350, pp.102-107.

Duez L, Beniczky S, Tankisi H, Hansen PO, Sidenius P, Sabers A, et al. 2016. Added diagnostic value of magnetoencephalography (MEG) in patients suspected for epilepsy, where previous, extensive EEG workup was unrevealing. *Clin Neurophysiol.*, 127(10), pp. 3301–3305.

Dümpelmann, M., Jacobs, J. and Schulze-Bonhage, A., 2015. Temporal and spatial characteristics of high frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy. *Epilepsia*, 56(2), pp.197-206.

Dzhala, V. and Staley, K., 2004. Mechanisms of Fast Ripples in the Hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 24(40), pp.8896-8906.

Engel, J., 1996. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 26(1), pp.141-150.

Engel, J., 2001. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42(6), pp.796-803.

Engel, J., 2011. Biomarkers in epilepsy: introduction. *Biomarkers in Medicine*, 5(5), pp.537-544.

Engel, J., 2013. *Seizures and epilepsy*. New York: Oxford University Press.

Engel, T. and Henshall, D., 2009. Apoptosis, Bcl-2 family proteins and caspases: the ABCs of seizure-damage and epileptogenesis?. *Int J PhysiolPathophysiolPharmacol.*, 1(2), pp.97-115.

Esteller, R., Echauz, J., Tcheng, T., Litt, B. and Pless, B., 2001. Line length: an efficient feature for seizure onset detection. *Engr Med Biol Soc;Proc 23rd Intl Conf*, pp.1707–1710.

Fedele T, Burnos S, Boran E, Krayenbühl N, Hilfiker P, Grunwald T, Sarnthein J., 2017. High frequency oscillations detected in the intracranial EEG of epilepsy patients during interictal sleep, patients' electrode location and outcome of epilepsy surgery. CRCNS.org, <http://dx.doi.org/10.6080/K06Q1VD5>

Fedele, T., Burnos, S., Boran, E., Krayenbühl, N., Hilfiker, P., Grunwald, T. and Sarnthein, J., 2017. Resection of high frequency oscillations predicts seizure outcome in the individual patient. *Scientific Reports*, 7(1).

Fedele, T., Burnos, S., Boran, E., Krayenbühl, N., Hilfiker, P., Grunwald, T. and Sarnthein, J., 2017. Resection of high frequency oscillations predicts seizure outcome in the individual patient. *Scientific Reports*, 7(1).

Fischer MJM, Scheler G, Stefan H., 2005. Utilization of magnetoencephalography results to obtain favourable outcomes in epilepsy surgery. *Brain.*, 128, pp. 153–157

Fischer RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al., 2014. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.*, 55(4), pp.475–475.

Foffani, G., Uzcategui, Y., Gal, B. and Menendez de la Prida, L., 2007. Reduced Spike-Timing Reliability Correlates with the Emergence of Fast Ripples in the Rat Epileptic Hippocampus. *Neuron*, 55(6), pp.930-941.

Foldvary, N., Klem, G., Hammel, J., Bingaman, W., Najm, I. and Luders, H., 2001. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology*, 57(11), pp.2022-2028.

Forsgren L, Beghi E., 2005. The epidemiology of epilepsy in Europe - A systematic review. *Eur J Neurol.*, 12, 245–253.

Fountas, K., Smith, J., Murro, A., Politsky, J., Park, Y. and Jenkins, P., 2005. Implantation of a Closed-Loop Stimulation in the Management of Medically Refractory Focal Epilepsy. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 83(4), pp.153-158.

Frauscher, B. and Gotman, J., 2019. Sleep, oscillations, interictal discharges, and seizures in human focal epilepsy. *Neurobiology of Disease*, 127, pp.545-553.

Frauscher, B., von Ellenrieder, N., Dubeau, F. and Gotman, J., 2017. Different seizure-onset patterns in mesiotemporal lobe epilepsy have a distinct interictal signature. *Clinical Neurophysiology*, 128(7), pp.1282-1289.

Frauscher, B., von Ellenrieder, N., Zelman, R., Doležalová, I., Minotti, L., Olivier, A., Hall, J., Hoffmann, D., Nguyen, D., Kahane, P., Dubeau, F. and Gotman, J., 2018. Atlas of the normal intracranial electroencephalogram: neurophysiological awake activity in different cortical areas. *Brain*, 141(4), pp.1130-1144.

García, M., García-Ródenas, R. and Gómez, A., 2015. K-means algorithms for functional data. *Neurocomputing*, 151, pp.231-245.

Gardner A. B., Worrell G. A., Marsh E., Dlugos D., and Litt B., 2007. Human and automated detection of high-frequency oscillations in clinical intracranial EEG recordings. *Clinical Neurophysiology*. 2007, 118, pp. 1134–1143.

Gaspard, N., Alkawadri, R., Farooque, P., Goncharova, I. and Zaveri, H., 2014. Automatic detection of prominent interictal spikes in intracranial EEG: Validation of an algorithm and relationship to the seizure onset zone. *Clinical Neurophysiology*, 125(6), pp.1095-1103.

Ghugassian, D., D'Souza, W., Cook, M. and O'Brien, T., 2004. Evaluating the Utility of Inpatient Video-EEG Monitoring. *Epilepsia*, 45(8), pp.928-932.

Gliske, S., Irwin, Z., Chestek, C., Hegeman, G., Brinkmann, B., Sagher, O., Garton, H., Worrell, G. and Stacey, W., 2018. Variability in the location of high frequency oscillations during prolonged intracranial EEG recordings. *Nature Communications*, 9(1).

Gonen, O., 2014. High-Frequency Oscillations and Their Importance in Epilepsy. *Journal of Neurological Disorders*, 02(06).

Hanmin, Y., Hao, L. and Qianting, S., 2016. An improved semi-supervised K-means clustering algorithm, in : Proceeding of Information Technology. Chongqing, China: Electronic and Automation Control Conference.

Hashiguchi, K., Morioka, T., Yoshida, F., Miyagi, Y., Nagata, S., Sakata, A. and Sasaki, T., 2007. Correlation between scalp-recorded electroencephalographic and electrocorticographic activities during ictal period. *Seizure*, 16(3), pp.238-247.

Hauptman JS, Pedram K, Sison CA, Sankar R, Salamon N, Vinters H V, et al., 2012. Pediatric epilepsy surgery: long-term 5-year seizure remission and medication use. *Neurosurgery.*, 71(5), pp. 985–993.

Hirozawa, D., Terada, K., Matsuda, K., Usui, K., Usui, N., Tottori, T., Kondo, A., Araki, Y., Omote, Y., Kashida, Y., Mochizuki, H. and Inoue, Y., 2017. Characteristics of EEG Seizure-Onset Patterns Recorded From Subdural Electrodes Over MRI-Visible Frontal Focal Cortical Dysplasia Type IIb Lesions. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 34(5), pp.427-433.

Holden EW, Nguyen HT, Grossman E, Robinson S, Nelson LS, Gunter MJ, et al., 2005. Estimating Prevalence, Incidence, and Disease-related Mortality for Patients with Epilepsy in Managed Care Organisations. *Epilepsia.*, 46(2), pp. 311–319.

Hornik, K., 1991. Approximation capabilities of multilayer feedforward networks. *Neural Networks*, 4(2), pp.251-257.

Huppertz HJ, Grimm C, Fauser S, Kassubek J, Mader I, Hochmuth A, et al., 2005. Enhanced visualization of blurred graywhite matter junctions in focal cortical dysplasia by voxel-based 3D MRI analysis. *Epilepsy Res.*, 67(1–2), pp.35–50.

Ibarz, J., Foffani, G., Cid, E., Inostroza, M. and Menendez de la Prida, L., 2010. Emergent Dynamics of Fast Ripples in the Epileptic Hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 30(48), pp.16249-16261.

Jacobs, J. and Zijlmans, M., 2020. HFO to Measure Seizure Propensity and Improve Prognostication in Patients With Epilepsy. *Epilepsy Currents*, 20(6), pp.338-347.

Jacobs, J., LeVan, P., Chander, R., Hall, J., Dubeau, F. and Gotman, J., 2008. Interictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) are an indicator of seizure onset areas independent of spikes in the human epileptic brain. *Epilepsia*, 49(11), pp.1893-1907.

Jacobs, J., LeVan, P., Moeller, F., Boor, R., Stephani, U., Gotman, J. and Siniatchkin, M., 2009. Hemodynamic changes preceding the interictal EEG spike in patients with focal epilepsy investigated using simultaneous EEG-fMRI. *NeuroImage*, 45(4), pp.1220-1231.

Jacobs, J., Staba, R., Asano, E., Otsubo, H., Wu, J., Zijlmans, M., Mohamed, I., Kahane, P., Dubeau, F., Navarro, V. and Gotman, J., 2012. High-frequency oscillations (HFOs) in clinical epilepsy. *Progress in Neurobiology*, 98(3), pp.302-315.

Jacobs, J., Wu, J., Perucca, P., Zelman, R., Mader, M., Dubeau, F., Mathern, G., Schulze-Bonhage, A. and Gotman, J., 2018. Removing high-frequency oscillations. *Neurology*, 91(11), pp. 1040-1052.

Jacobs, J., Zijlmans, M., Zelman, R., Chatillon, C., Hall, J., Olivier, A., Dubeau, F. and Gotman, J., 2010. High-frequency electroencephalographic oscillations correlate with outcome of epilepsy surgery. *Annals of Neurology*, 67(2), pp.209-220.

Jefferson, G., 1935. Jacksonian Epilepsy: A background and a post-script. *Postgraduate Medical Journal*, 11(114), pp.150-162.

Jefferys, J., Menendez de la Prida, L., Wendling, F., Bragin, A., Avoli, M., Timofeev, I. & Lopes da Silva, F., 2012. Mechanisms of physiological and epileptic HFO generation. *Progress in Neurobiology*, 98(3), pp.250-264.

Jehi, L., Yardi, R., Chagin, K., Tassi, L., Russo, G., Worrell, G., Hu, W., Cendes, F., Morita, M., Bartolomei, F., Chauvel, P., Najm, I., Gonzalez-Martinez, J., Bingaman, W. and Kattan, M., 2015. Development and validation of nomograms to provide individualised predictions of seizure outcomes after epilepsy surgery: a retrospective analysis. *The Lancet Neurology*, 14(3), pp.283-290.

Jeong, K., Kim, J., Choi, Y., Lee, M. and Kim, S., 2013. Influence of Aspirin on Pilocarpine-Induced Epilepsy in Mice. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 17(1), p.15.

Jiang, Y., Deng, Z., Chung, F., Wang, G., Qian, P., Choi, K. and Wang, S., 2016. Recognition of Epileptic EEG Signals Using a Novel Multiview TSK Fuzzy System. *IEEE Transactions on Fuzzy Systems*, 25(1), pp.3-20.

Jiruska, P., Alvarado-Rojas, C., Schevon, C., Staba, R., Stacey, W., Wendling, F. and Avoli, M., 2017. Update on the mechanisms and roles of high-frequency oscillations in seizures and epileptic disorders. *Epilepsia*, 58(8), pp.1330-1339.

Jiruska, P., Finnerty, G., Powell, A., Lofti, N., Cmejla, R. and Jefferys, J., 2010. Epileptic high-frequency network activity in a model of non-lesional temporal lobe epilepsy. *Brain*, 133(5), pp.1380-1390.

Jobst BC, Cascino GD., 2015. Resective Epilepsy Surgery for Drug-Resistant Focal Epilepsy. *JAMA.*, 313(3), pp.285.

Jones-Gotman, M., Smith, M., Risse, G., Westerveld, M., Swanson, S., Giovagnoli, A., Lee, T., Mader-Joaquim, M. and Piazzini, A., 2010. The contribution of neuropsychology to diagnostic assessment in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 18(1-2), pp.3-12.

Jrad, N., Kachenoura, A., Merlet, I., Bartolomei, F., Nica, A., Biraben, A. and Wendling, F., 2017. Automatic Detection and Classification of High-Frequency Oscillations in Depth-EEG Signals. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 64(9), pp.2230-2240.

JunyuanXie, Ross Girshick, Ali Farhadi, 2016. Unsupervised Deep Embedding for Clustering Analysis, Proceedings of The 33rd International Conference on Machine Learning. *PMLR.*, 48, pp. 478-487

Kandratavicius, L., Lopes-Aguiar, C., Bueno-Júnior, L., Romcy-Pereira, R., Hallak, J. and Leite, J., 2012. Psychiatric Comorbidities in Temporal Lobe Epilepsy: Possible Relationships between Psychotic Disorders and Involvement of Limbic Circuits. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 34(4), pp.454-466.

Kaplan, R., Tauste Campo, A., Bush, D., King, J., Principe, A., Koster, R., Ley Nacher, M., Rocamora, R. and Friston, K., 2019. Human hippocampal theta oscillations reflect sequential dependencies during spatial planning. *Cognitive Neuroscience*, 11(3), pp.122-131.

Kerber, K., LeVan, P., Dümpelmann, M., Fauser, S., Korinthenberg, R., Schulze-Bonhage, A. and Jacobs, J., 2013. High frequency oscillations mirror disease activity in patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 54(8), pp.1428-1436.

Kibble, J. and Halsey, C., 2009. *Medical physiology*. New York: McGraw-Hill.

Kim, M., Heo, K., Choo, M., Cho, J., Park, S., Lee, J., Yun, M., Park, H. and Lee, B., 2006. Relationship between bilateral temporal hypometabolism and EEG findings for mesial temporal lobe epilepsy: Analysis of 18F-FDG PET using SPM. *Seizure*, 15(1), pp.56-63.

Kimura, Y., Sato, N., Saito, Y., Ito, K., Kamiya, K., Nakata, Y., Watanabe, M., Maikusa, N., Matsuda, H. and Sugimoto, H., 2015. Temporal Lobe Epilepsy with Unilateral Amygdala Enlargement: Morphometric MR Analysis with Clinical and Pathological Study. *Journal of Neuroimaging*, 25(2), pp.175-183.

- Kobayashi, K., Agari, T., Oka, M., Yoshinaga, H., Date, I., Ohtsuka, Y. and Gotman, J., 2010. Detection of seizure-associated high-frequency oscillations above 500Hz. *Epilepsy Research*, 88(2-3), pp.139-144.
- Kobayashi, K., Yoshinaga, H., Toda, Y., Inoue, T., Oka, M. and Ohtsuka, Y., 2011. High-frequency oscillations in idiopathic partial epilepsy of childhood. *Epilepsia*, 52(10), pp.1812-1819.
- Kuruvilla A, Flink R., 2003. Intraoperative electrocorticography in epilepsy surgery: useful or not? *Seizure.*, 12, pp. 577–584.
- Kwan P, Brodie MJ., 2000. Early identification of Refractory Epilepsy. *N Engl J Med.*, 342(5), pp. 314–319.
- Laufs, H., 2012. Functional imaging of seizures and epilepsy. *Current Opinion in Neurology*, 25(2), pp.194-200.
- Levesque, M., Salami, P., Gotman, J. and Avoli, M., 2012. Two Seizure-Onset Types Reveal Specific Patterns of High-Frequency Oscillations in a Model of Temporal Lobe Epilepsy. *Journal of Neuroscience*, 32(38), pp.13264-13272.
- Liu, X., Hu, L., Xu, C., Xu, S., Wang, S., Chen, Z. and Shen, J., 2021. An Automatic HFO Detection Method Combining Visual Inspection Features with Multi-Domain Features. *Neuroscience Bulletin*, 37(6), pp.777-788.
- Lloyd, S., 1982. Least squares quantization in PCM. *IEEE Transactions on Information Theory*, 28(2), pp.129-137.
- Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W., 2006. The epileptogenic zone: general principles. *Press R, Epileptic Disord*. New York;, 8(2), pp. S1-9.
- Lüders, H., 2008. *Textbook of epilepsy surgery*. London: Informa Healthcare.
- Mathern, G., Babb, T., Pretorius, J. and Leite, J., 1995. Reactive synaptogenesis and neuron densities for neuropeptide Y, somatostatin, and glutamate decarboxylase immunoreactivity in the epileptogenic human fascia dentata. *The Journal of Neuroscience*, 15(5), pp.3990-4004.
- Mathern, J., Adelson, P., Cahan, L. and Leite, J., 2002. Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. *Progress in Brain Research*, 135, pp.237-251.
- Mathworks.com. 2021. *k-means clustering - MATLAB kmeans*. [online] <<https://www.mathworks.com/help/stats/kmeans.html>>.

McGurk, V., 2013. Visual Essentials of Anatomy and Physiology – International Edition, Essentials of Interactive Physiology CD-ROM/Visual Essentials of Anatomy and Physiology – International Edition, Essentials of Interactive Physiology CD-ROM. *Nursing Standard*, 27(50), pp.28-28.

Menendez de la Prida, L., Staba, R. and Dian, J., 2015. Conundrums of High-Frequency Oscillations (80–800 Hz) in the Epileptic Brain. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 32(3), pp.207-219.

Millichap, J., 2012. High-Frequency EEG Oscillations: New Biomarker in Epilepsy. *Pediatric Neurology Briefs*, 26(4), p.27.

Mills, P., Camuzeaux, S., Footitt, E., Mills, K., Gissen, P., Fisher, L., Das, K., Varadkar, S., Zuberi, S., McWilliam, R., Stodberg, T., Plecko, B., Baumgartner, M., Maier, O., Calvert, S., Riney, K., Wolf, N., Livingston, J., Bala, P., Morel, C., Feillet, F., Raimondi, F., Del Giudice, E., Chong, W., Pitt, M. and Clayton, P., 2014. Epilepsy due to PNPO mutations: genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. *Brain*, 137(5), pp.1350-1360.

Nariai, H., Nagasawa, T., Juhász, C., Sood, S., Chugani, H. and Asano, E., 2010. Statistical mapping of ictal high-frequency oscillations in epileptic spasms. *Epilepsia*, 52(1), pp.63-74.

Neuralynx.com. 2020. Neuralynx - Advanced Electrophysiology Solutions. [online] <<https://neuralynx.com/>> .

Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR., 2010. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy : A meta-analytic approach. *Epilepsia*., 51(5), pp.883–890.

Nolan, D. and Fink, J., 2018. Chapter 30 - Genetics of epilepsy. *Handbook of Clinical Neurology*, 148, pp.467-491.

Pail, M., Řehulka, P., Cimbálník, J., Doležalová, I., Chrastina, J. and Brázdil, M., 2017. Frequency-independent characteristics of high-frequency oscillations in epileptic and non-epileptic regions. *Clinical Neurophysiology*, 128(1), pp.106-114.

Patil, S., Biassoni, L. and Borgwardt, L., 2007. Nuclear Medicine in Pediatric Neurology and Neurosurgery: Epilepsy and Brain Tumors. *Seminars in Nuclear Medicine*, 37(5), pp.357-381.

Pillai, J. and Sperling, M., 2006. Interictal EEG and the Diagnosis of Epilepsy. *Epilepsia*, 47(s1), pp.14-22.

Pitkänen, A. and Lukasiuk, K., 2011. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *The Lancet Neurology*, 10(2), pp.173-186.

Pizzo, F., Ferrari-Marinho, T., Amiri, M., Frauscher, B., Dubeau, F. and Gotman, J., 2016. When spikes are symmetric, ripples are not: Bilateral spike and wave above 80 Hz in focal and generalized epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 127(3), pp.1794-1802.

Pizzo, F., Ferrari-Marinho, T., Amiri, M., Frauscher, B., Dubeau, F. and Gotman, J., 2016. When spikes are symmetric, ripples are not: Bilateral spike and wave above 80 Hz in focal and generalized epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 127(3), pp.1794-1802.

Quek, A., Britton, J., McKeon, A., So, E., Lennon, V., Shin, C., Klein, Watson, Kostenas, Lagerlund, Cascino, Worrel, Wirrel, Nickels, Aksamit, Noe and Pittock, 2012. Autoimmune Epilepsy. *Archives of Neurology*, 69(5), p.582.

Quitadamo, L., Mai, R., Gozzo, F., Pelliccia, V., Cardinale, F. and Seri, S., 2018. Kurtosis-Based Detection of Intracranial High-Frequency Oscillations for the Identification of the Seizure Onset Zone. *International Journal of Neural Systems*, 28(07), p.1850001.

Ramachandrannair R, Ochi A, Imai K, Benifla M, Akiyama T, Holowka S, et al., 2008. Epileptic spasms in older pediatric patients : MEG and ictal high-frequency oscillations suggest focal-onset seizures in a subset of epileptic spasms. *Epilepsy Res.*, 78, pp. 216–224.

Rasmussen, T., 1983. Characteristics of a Pure Culture of Frontal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*, 24(4), pp.482-493.

Richard J. Staba, Charles L. Wilson, Anatol Bragin, Itzhak Fried and Jerome Engel. 2002. Quantitative Analysis of High-Frequency Oscillations (80 – 500 Hz) Recorded in Human Epileptic Hippocampus and Entorhinal Cortex. *Journal of neurophysiology*, 88, pp. 1743–1752.

Roehri, N., Pizzo, F., Bartolomei, F., Wendling, F. and Bénar, C., 2017. What are the assets and weaknesses of HFO detectors? A benchmark framework based on realistic simulations. *PLOS ONE*, 12(4), p.e0174702.

Salami, P., Lévesque, M., Benini, R., Behr, C., Gotman, J. and Avoli, M., 2014. Dynamics of interictal spikes and high-frequency oscillations during epileptogenesis in temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of Disease*, 67, pp.97-106.

Sander L, Sander JW., 2003. The epidemiology of the Epilepsies revisited The epidemiology of epilepsy revisited. *CurrOpin Neurol.*, 16, pp. 165–170

Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al., 2017. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), pp. 512–521.

Schevon, C., Trevelyan, A., Schroeder, C., Goodman, R., McKhann, G. and Emerson, R., 2009. Spatial characterization of interictal high frequency oscillations in epileptic neocortex. *Brain*, 132(11), pp.3047-3059.

Scholly, J., Pizzo, F., Timofeev, A., Valenti-Hirsch, M., Ollivier, I., Proust, F., Roehri, N., Bénar, C., Hirsch, E. and Bartolomei, F., 2019. High-frequency oscillations and spikes running down after SEEG-guided thermocoagulations in the epileptogenic network of periventricular nodular heterotopia. *Epilepsy Research*, 150, pp.27-31.

Schwartz TH, Bazil CW, Forgiione M, Bruce JN, Goodman RR., 2000. Do reactive post-resection “injury” spikes exist? | 187 *A Epilepsia*, 41(11), pp. 1463–1468.

Semah, F., Picot, M., Adam, C., Broglin, D., Arzimanoglou, A., Bazin, B., Cavalcanti, D. and Baulac, M., 1998. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence?. *Neurology*, 51(5), pp.1256-1262.

Shepherd Center, 2018. *Learn About the Anatomy of the Brain and How Each Part Functions*. [εικόνα] <<https://www.myshepherdconnection.org/disorders-consciousness/Intro-disorders-of-consciousness/brain-anatomy>> .

Shouri, R., 2020. *Types of epileptic seizures*. [εικόνα] <<https://www.verywellhealth.com/epilepsy-treatments-1204498>> .

Spencer S, Huh L., 2008. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol.*, 7, pp. 527–537.

Staba, R., Frighetto, L., Behnke, E., Mathern, G., Fields, T., Bragin, A., Ogren, J., Fried, I., Wilson, C. and Engel, J., 2007. Increased Fast ripple to ripple Ratios Correlate with Reduced Hippocampal Volumes and Neuron Loss in Temporal Lobe Epilepsy Patients. *Epilepsia*, 48(11), pp.2130-2138.

Staba, R., Stead, M. and Worrell, G., 2014. Electrophysiological Biomarkers of Epilepsy. *Neurotherapeutics*, 11(2), pp.334-346.

Staba, R., Wilson, C., Bragin, A., Fried, I. and Engel, J., 2002. Quantitative Analysis of High-Frequency Oscillations (80–500 Hz) Recorded in Human Epileptic Hippocampus and Entorhinal Cortex. *Journal of Neurophysiology*, 88(4), pp.1743-1752.

Staba, R., Wilson, C., Bragin, A., Jhung, D., Fried, I. and Engel, J., 2004. High-frequency oscillations recorded in human medial temporal lobe during sleep. *Annals of Neurology*, 56(1), pp.108-115.

Stefan H, Hopfengärtner R, Kreiselmeier G, Weigel D, Rampp S, Kerling F, et al., 2008. Interictal triple ECoG characteristics of temporal lobe epilepsies: An intraoperative ECoG analysis correlated with surgical outcome. *Clin Neurophysiol.*, 119(3), pp. 642–652.

Tripathi M, Garg A, Gaikwad S, Bal CS, Chitra S, Prasad K, et al., 2010. Intra-operative electrocorticography in lesional epilepsy. *Epilepsy Res.*, 89(1), pp. 133–141.

Uijl, S., Leijten, F., Arends, J., Parra, J., van Huffelen, A. and Moons, K., 2007. The Added Value of [18F]-Fluoro-D-deoxyglucose Positron Emission Tomography in Screening for Temporal Lobe Epilepsy Surgery. *Epilepsia*, 48(11), pp.2121-2129.

Urrestarazu, E., Chander, R., Dubeau, F. and Gotman, J., 2007. Interictal high-frequency oscillations (100–500 Hz) in the intracerebral EEG of epileptic patients. *Brain*, 130(9), pp.2354-2366.

Usui, S. and Amidror, I., 1982. Digital Low-Pass Differentiation for Biological Signal Processing. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-29(10), pp.686-693.

van Klink, N., van 't Klooster, M., Leijten, F., Jacobs, J., Braun, K. and Zijlmans, M., 2016. Ripples on rolandic spikes: A marker of epilepsy severity. *Epilepsia*, 57(7), pp.1179-1189.

van Klink, N., van'tKlooster, M., Zelmann, R., Leijten, F., Ferrier, C., Braun, K., van Rijen, P., van Putten, M., Huiskamp, G. and Zijlmans, M., 2014. High frequency oscillations in intra-operative electrocorticography before and after epilepsy surgery. *Clinical Neurophysiology*, 125(11), pp.2212-2219.

van 't Klooster, M., van Klink, N., Leijten, F., Zelmann, R., Gebbink, T., Gosselaar, P., Braun, K., Huiskamp, G. and Zijlmans, M., 2015. Residual fast ripples in the intraoperative corticogram predict epilepsy surgery outcome. *Neurology*, 85(2), pp.120-128.

Vassilvitskii, D., 2007. *K-means++: The advantages of careful seeding*. In *18th annual ACM-SIAM symposium on Discrete algorithms (SODA)*.

Vincent, P., Larochelle, H., Lajoie, I., Bengio, Y. and Manzagol, P., 2010. Stacked denoising autoencoders: Learning useful representations in a deep network with a local denoising criterion. *Journal of Machine Learning Research*, 11, pp.3371-3408.

Wang, S., Wang, I., Bulacio, J., Mosher, J., Gonzalez-Martinez, J., Alexopoulos, A., Najm, I. and So, N., 2012. Ripple classification helps to localize the seizure-onset zone in neocortical epilepsy. *Epilepsia*, 54(2), pp.370-376.

WHO. 2017. Epilepsy, Fact sheet No 999.: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html>:

Who.int. 2019. *Epilepsy*. <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html>>

Wieshmann, U., 2003. Clinical application of neuroimaging in epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(4), pp.466-470.

Woermann, F. and Labudda, K., 2010. Clinical application of functional MRI for chronic epilepsy. *Der Radiologe*, 50, pp.123-130.

Worrell, G., Gardner, A., Stead, S., Hu, S., Goerss, S., Cascino, G., Meyer, F., Marsh, R. and Litt, B., 2008. High-frequency oscillations in human temporal lobe: simultaneous microwire and clinical macroelectrode recordings. *Brain*, 131(4), pp.928-937.

Worrell, G., Gardner, A., Stead, S., Hu, S., Goerss, S., Cascino, G., Meyer, F., Marsh, R. and Litt, B., 2008. High-frequency oscillations in human temporal lobe: simultaneous microwire and clinical macroelectrode recordings. *Brain*, 131(4), pp.928-937.

Worrell, G., Parish, L., Cranstoun, S., Jonas, R., Baltuch, G. and Litt, B., 2004. High-frequency oscillations and seizure generation in neocortical epilepsy. *Brain*, 127(7), pp.1496-1506.

Wyllie, E., Gidal, B., Goodkin, H., Jehi, L. and Loddenkemper, T., 2012. *Wyllie's treatment of epilepsy, principles and practice*. 5th ed. Lippincott: Wolters Kluwer.

Xie, J., Girshick, R. and Farhadi, A., 2016. Unsupervised Deep Embedding for Clustering Analysis. PML, pp.478-487.

Zelmann, R., Lina, J., Schulze-Bonhage, A., Gotman, J. and Jacobs, J., 2014. Scalp EEG is not a Blur: It Can See High Frequency Oscillations Although Their Generators are Small. *Brain Topography*, 27(5), pp.683-704.

Zijlmans, M., Jacobs, J., Zelmann, R., Dubeau, F. and Gotman, J., 2009. High-frequency oscillations mirror disease activity in patients with epilepsy. *Neurology*, 72(11), pp.979-986.

Zijlmans, M., Jiruska, P., Zelmann, R., Leijten, F., Jefferys, J. and Gotman, J., 2012. High-frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy. *Annals of Neurology*, 71(2), pp.169-178.

Μαραθεύτης, Ν., 2016. Νευροαπεικόνιση | Νευροχειρουργός Νίκος Μαραθεύτης. [online] Νευροχειρουργός Νίκος Μαραθεύτης.: <<https://www.maratheftis.gr/?s=%CE%BD%CE%B5%CF%85%CF%81%CE%BF%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%B9%CE%BA%CF%8C%CE%BD%CE%B9%CF%83%CE%B7>>

ΚΑΣΤΟΡΙΝΗΣ, Α., ΚΩΣΤΑΚΗ-ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ, Μ., ΜΠΑΡΩΝΑ-ΜΑΜΑΛΗ, Φ., ΠΕΡΑΚΗ, Β. and ΠΙΑΛΟΓΛΟΥ, Π., 2013. *Εγκέφαλος*. [εικόνα] : <http://ebooks.edu.gr/ebooks/v/html/8547/2666/Biologia_A-Lykeiou_html-empl/index9.html>