

Univerzitet u Beogradu - Elektrotehnički fakultet

-diplomski rad-

Projektovanje platforme za obradu motornih evociranih potencijala

Mentor: prof. dr Mirjana B. Popović

Komentor: dr Nadica S. Miljković

Student: Ognjen Milićević

Septembar, Beograd

Zahvalnica

Kao što je zahvalnica dobar uvod svakog diplomskog rada, tako je izvinjenje dobar uvod svake zahvalnice. Izvinjavam se svim prijateljima, profesorima i porodici što moja zahvalnica nema sto strana i hiljadu prvih mesta. Izvinjavam se naviše što ova zahvalnica nije onoliko dobra koliko bih ja to želeo, a pomenuti zaslužili.

Zahvaljujem se svojoj mentorki profesorki Mirjani Popović što sam bio deo njene prosvetne vizije - ona je krunski dokaz da lice vrhunske nauke može da bude prijatno, nasmejano i strpljivo. Zahvaljujem se mom mentoru iz senke, dr Nadici Miljković, čiju ljubav prema studentima zasenjuje jedino ljubav prema nauci. Moje mentorke su me usmerile na početku puta, oblikovale sa svakim korakom i ispratile do samog kraja.

Zahvaljujem se lan-u iz Rutgers univerzitetske bolnice u Nju Džerziju, koji mi je omogućio ovaj rad svojim podacima, idejama i podrškom.

Zahvaljujem se svojoj majci što je činila apsolutno sve za mene od dana kada smo se upoznali u Kuvajtu. Ja nikada neću biti onoliko dobar koliko je ona ponosna na mene.

Zahvaljujem se svome ocu što me je podržao da krenem putem kojim se ređe ide.

Zahvaljujem se profesorki Neveni Lukić što je verovala da sam dobar matematičar, i verovala da ću biti dobar doktor. Bez nje nikada ne bih pokušao da budem i jedno i drugo.

Zahvaljujem se Darku i Lazi što su moje dve ruke, moje dve noge, moje dve konstante i moje dve pogonske sile.

Zahvaljujem se Milici što smo zajedno pleli pletenice i pričali o fakultetu.

Zahvaljujem se svoj svojoj deci što su učinili ove godine studiranja najboljim provodom u mom životu.

Zahvaljujem se Maši, Marku, Ćomiju, Ljubici, Jeli, Kostu i nebrojenim drugima bez čije podrške bi se sve odigralo sporije i lošije.

Zahvaljujem se Goci i Radi što su me razmazile dovoljno da pokušam nemoguće.

Zahvaljujem se Vukadinu koji me je učio da mislim pre nego što sam naučio da govorim.

Zahvaljujem se celoj katedri za Signale i sisteme sa nadom da će jednog dana biti ponosni na mene onoliko koliko smo svi mi sada ponosni na njih.

Sadržaj

Zahvalnica	2
Sadržaj.....	3
Spisak skraćenica	4
Rezime rada	5
1 Biološko poreklo i klinički značaj merenja i analize evociranih potencijala.....	6
2 Tehnički aspekti.....	11
2.1 Transkranijalna magnetna stimulacija	11
2.2 Registrovanje MEP na mišiću od interesa	12
2.3 Uparena asocijativna stimulacija	13
3 Metodologija i algoritmi.....	14
3.1 Format i opis signala	15
3.1.1 Kontinuirani zapis sa višestrukim potencijalima	15
3.1.2 Pojedinačni zapisi.....	15
3.2 Projektovani algoritmi za analizu	17
4 Rezultati	21
4.1 Projektovani grafički korisnički interfejs i funkcionalnost	21
5 Diskusija	26
6 Zaključak.....	26
7 Literatura.....	27

Spisak skraćenica

EP – evocirani potencijal

SEP – senzorni evocirani potencijal

MEP – motorni evocirani potencijal

TMS – transkranijalna magnetna stimulacija

AP – akcioni potencijal

PAS – eng. *paired associative stimulation* - uparena asocijativna stimulacija

SP – eng. *silent period* - period fiziološke tišine

GUI – eng. *graphic user interface* - grafički korisnički interfejs

Rezime rada

Biološka saznanja i klinička praksa nam pokazuju da je u analizi evociranih potencijala prisutna velika interpersonalna varijabilnost, pa je od neobično velikog značaja za praćenje vremenske evolucije različitih stanja bitna analiza pre i posle nekog događaja od interesa. Parametri od značaja kod motornih evociranih potencijala su intenzitet praga stimulacije, amplituda, period latence i period fiziološke tišine.

Ukoliko posedujemo veći broj snimaka poreklom od istog ispitanika i želimo da analiziramo njegove mišićne odgovore, praktično je imati program u kome se oni mogu simultano obrađivati i porediti. U okviru ovog diplomskog rada projektovan je program u MATLAB okruženju koji nam omogućava jednostavno učitavanje i prikazivanje regije od interesa, omogućava usrednjavanje i sa kontinuiranim prikazom, a predloženi su i implementirani algoritmi za detekciju svih parametara od značaja osim intenziteta praga, jer se on ne može proceniti sa zapisa motornog odgovora. Takođe, program je posebno prilagođen analizi snimaka dobijenih uparenom asocijativnom stimulacijom (PAS) jer indukovana lokalna električna struja izaziva artefakt koji je superponiran sa korisnim signalom. Nezavisno od vrste snimljenog signala, podaci se u samom programu mogu automatski ili manuelno menjati i na taj način se dobijaju test-signali za proveru funkcionalnosti programa.

Nakon projektovanja softverske platforme, sve uočene sintaksne i algoritamske greške su popravljene, a tačnost detekcije vizuelno proverena. Realizovano je poređenje između dve metode za analizu PAS signala i dobijene su apsolutne vrednosti razlike u amplitudi od $10,32 \pm 4,51\%$ i apsolutne vrednosti razlike u latenci $2,11 \pm 1,43$. Snimci za testiranje perioda fiziološke tišine nisu bili dostupni ali je algoritam za detekciju dao zadovoljavajuće rezultate na veštački dobijenim signalima koji su generisani sintetizovanim funkcijama i implementirani u projektovanom programu. Ovako projektovana i testirana platforma čini pogodnu osnovu za dalje razvijanje ili prilagođavanje analizi drugih vrsta evociranih potencijala.

Ključne reči: evocirani potencijali, transkranijalna magnetna stimulacija, uparena asocijativna stimulacija, MATLAB

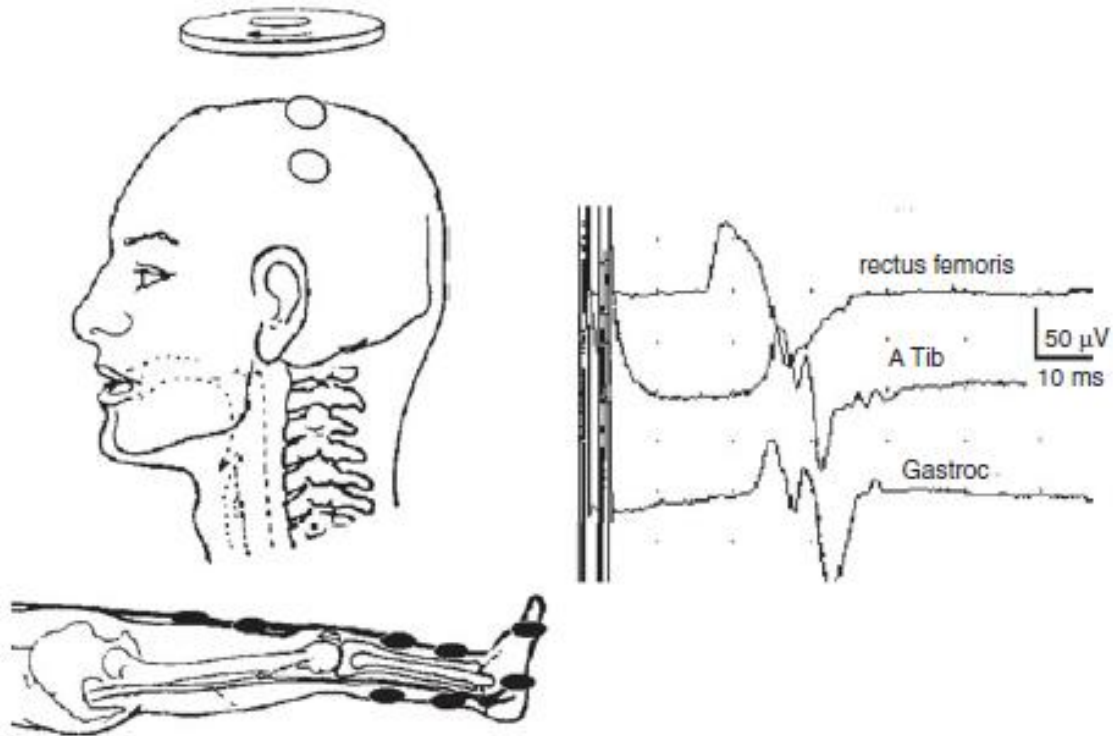
1 Biološko poreklo i klinički značaj merenja i analize evociranih potencijala

Metode merenja evociranih potencijala (EP) su grupa dijagnostičkih procedura u kojima se snima električna aktivnost u nervu ili efektoru kao odgovor na spoljašnju stimulaciju. Osnovni cilj merenja EP je da se izdvoji i analizira samo jedan modalitet nervnog sprovođenja po kome dati EP dobija prefiks. Ukoliko testiramo ascendentne nervne puteve u pitanju su senzorni EP (SEP) koji se prema vrsti stimulacije mogu podeliti na vizuelne, auditivne ili somatosenzorne. Koristan signal je često vrlo male amplitude u odnosu na normalnu fiziološku aktivnost (koja u ovom slučaju ne predstavlja komponentu signala od interesa), pa se po pravilu koriste metode usrednjavanja nad ansamblom snimaka. Dva osnovna parametra koja su potrebna za grubo definisanje dobijenog EP su vremenska latenca (vremenski interval od trenutka stimulacije do pojave odgovora) i amplituda odziva. Uobičajeno se za pozitivni i negativni pik koriste skraćenice P i N, respektivno. Sistemska nomenklatura uključuje oznaku vrednosti latence u ms za svaki od pikova na signalu. Tako oznaka P100 predstavlja pozitivni pik sa latencom od 100 ms, a N400 negativni pik sa latencom od 400 ms [1]. Parametar koji je takođe indikativan je vrednost praga stimulacije koja dovodi do perifernog odgovora.

Motorni evocirani potencijali (MEP) su druga kategorija testova u kojima se testiraju descendentni putevi stimulacijom centralnog nervnog sistema, dok se odgovor meri duž površinske projekcije nervnog puta (elektroneurografija) ili na mišiću od interesa (elektromiografija). Stimulacija se može vršiti promenljivim magnetnim poljem (transkranijalna magnetna stimulacija – TMS) ili električnom strujom (transkranijalna električna stimualcija – TES). TMS se navodi kao praktičnija metoda za budne pacijente jer ne izaziva neprijatne propratne kontrakcije mišića i posledičnog bola, dok se intraoperativna TES smatra korisnijim dok je pacijent pod miorelaksacijom i ne oseća bol, a proizvodi pouzdanije rezultate [1,2]. U narednom tekstu razmatrani su isključivo TMS-MEP.

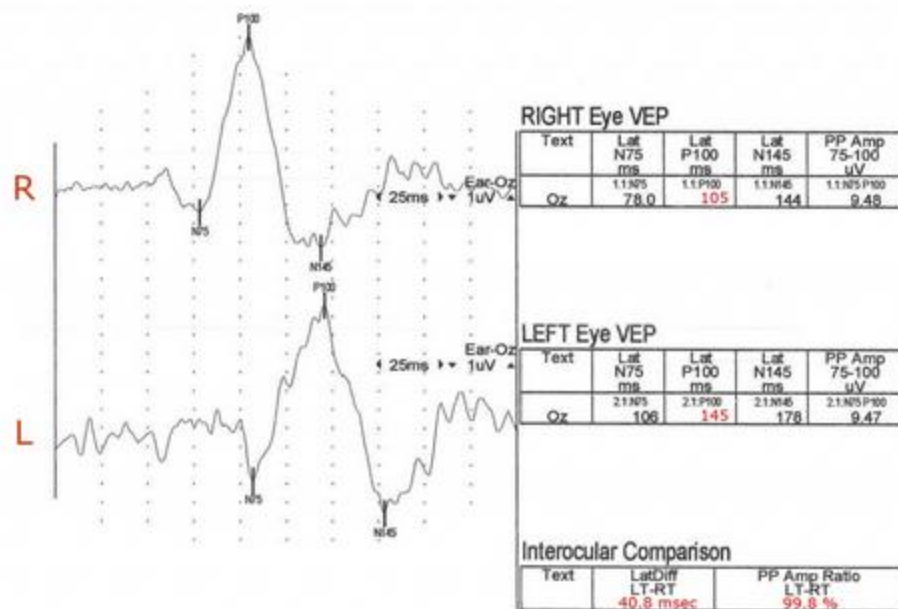
EP predstavlja sumirani odgovor pojedinačnih akcionih potencijala (AP). Svi AP koji se generišu pri navedenim stimulacijama se prenose takozvanim „brzim“ mijelinizovanim vlaknima. U ovom tipu vlakana se primećuje da akcioni potencijal „skače“ sa jednog na drugi Ranvijeov čvor, deo aksona između Švanovih ćelija, i ovo se naziva saltatorno provođenje. Efekat mijelinskog omotača na brzinu provođenja se najbolje može oslikati poređenjem malih nemijelinizovanih sa velikim mijelinizovanim vlaknima – brzina prenošenja AP varira od 0.25 m/s kod prvih do 100 m/s kod najbržih neurona iz druge grupe [3]. Jednostavno računanje navodi na zaključak da pri normalnom nervnom sprovođenju kod ljudi latentni period mora biti između 15 i 20 ms, ali mora se uzeti u obzir da se, u slučaju centralne stimulacije i merenja na efektoru, AP sprovodi polisinaptičkim putem submaksimalnim brzinama. Eksperimenti i klinička praksa pokazuju da su

srednje normalne vrednosti latentnog perioda za gornje ekstremitete oko 22 ms (*abductor pollicis brevis*) tj. oko 31ms za donje ekstremitete (*tibialis anterior*) [4]. Period latence je proporcionalan udaljenosti od tačke stimulacije, Slika 1.



Slika 1 - Snimanje motornih evociranih potencijala na različitim udaljenostima duž neuralnog puta [2]. Sa snimljenih MEP-ova na različitim pozicijama vidimo zavisnost perioda latence od udaljenosti efekorskog mesta od mesta stimulacije – mišići buta imaju manju latencu od mišića potkolenice. Gastroc – *M.Gastrocnemius*, A Tib – *M.Tibialis Anterior*

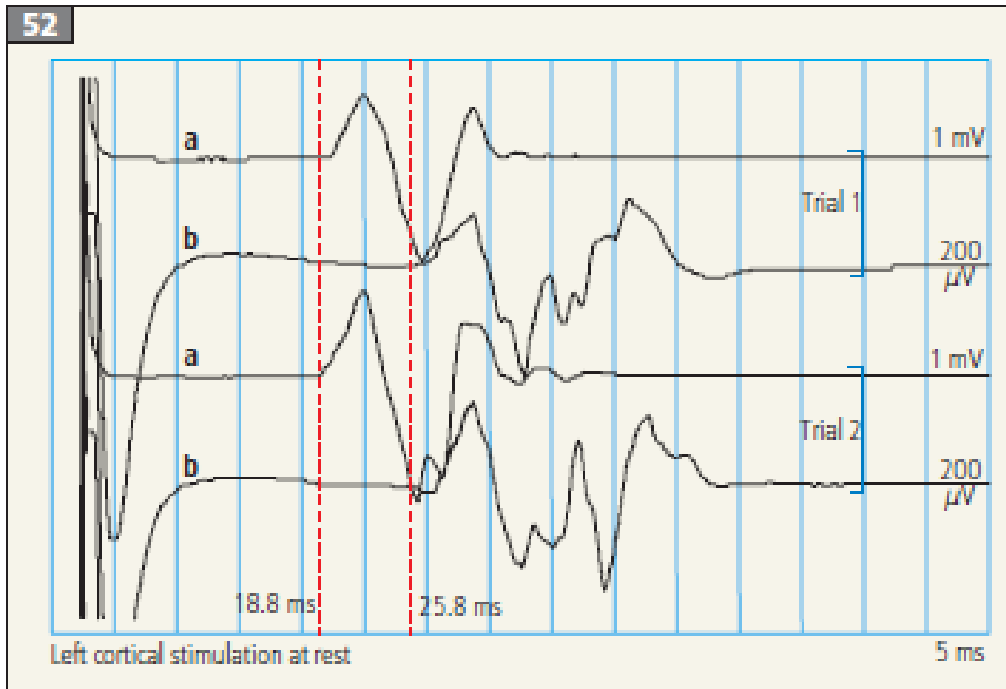
Iz navednih razmatranja o brzini provođenja jasno je da bilo kakvo oštećenje može produžiti latencu, povećati vrednost pragovne draži i smanjiti amplitudu odgovora, pa se merenje MEP može koristiti za dijagnostikovanje i lokalizaciju različitih lezija. Međutim, jasno je da je prisustvo netaknutog mijelinskog omotača centralno za brzinu sprovođenja u zdravom opsegu, pa je sumnja na demijelinizacione patološke procese najvažnija indikacija za analizu MEP [2].



Slika 2 - Ralika u merenim MEP između dva oka kod pacijenta sa retrobulbarnim neuritisom. Crvenom bojom su obeležene patološke vrednosti (preuzeto sa interneta od Donnel J. Creel)

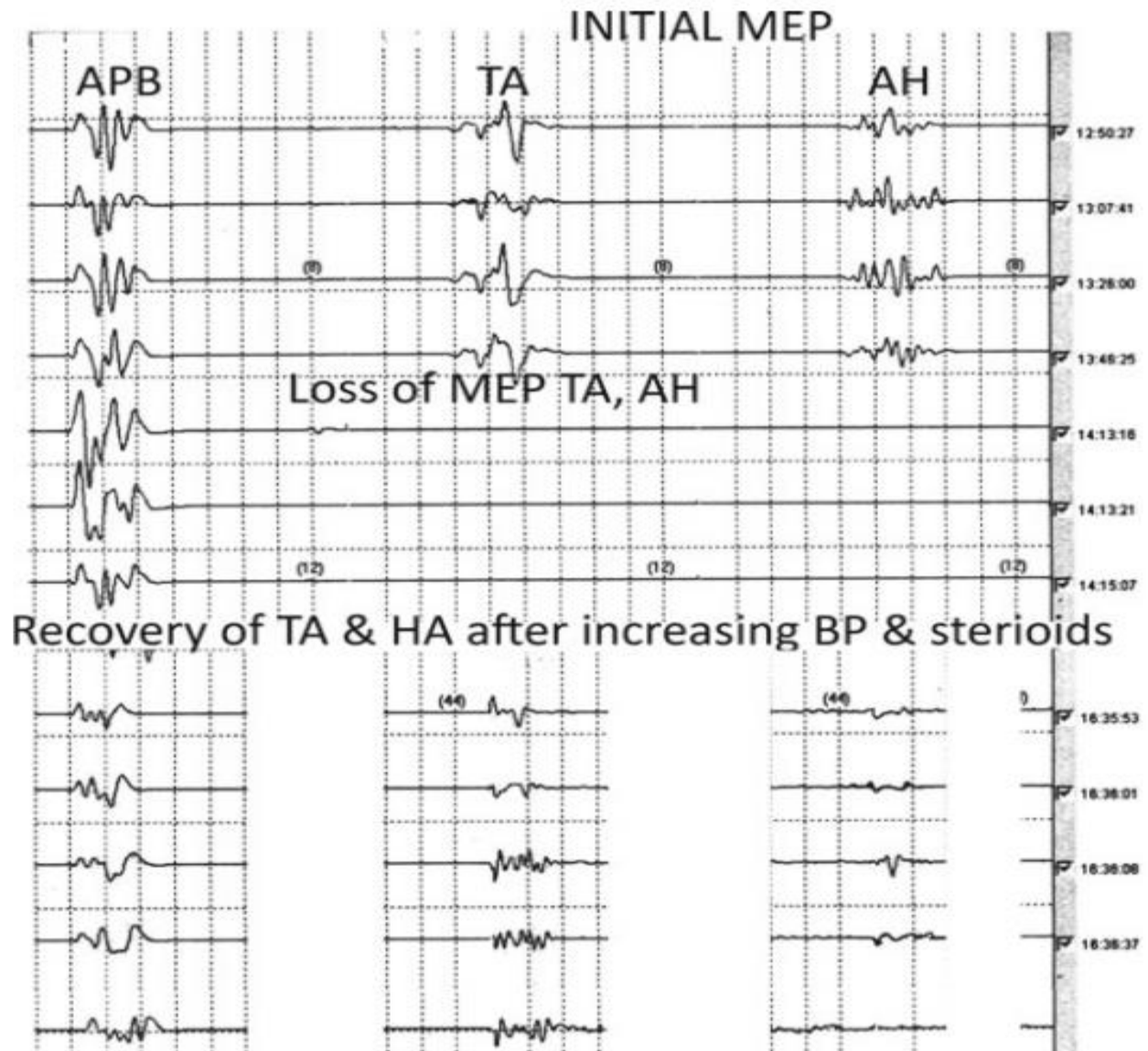
Ove promene se pojavljuju i kod drugih vrsta EP osim motornih, pa se, na primer, kod pacijenata sa multiplom sklerozom često pojavljuje retrobulbarni neuritis sa promenama u vizuelnim EP [5], Slika 2.

Prisustvo lezije motornog neurona se može pokazati u zapisu MEP, međutim takve lezije su često praćene kliničkim znakovima motorne disfunkcije. Oboljenje ili povreda se stoga retko otkrivaju snimanjem MEP, ali mogu imati presudnu ulogu u otkrivanju uzroka – kao primer je naveden MEP zapis kod psihogenih pareza i paraliza koje otkrivaju odsustvo fizioloških ili morfoloških poremećaja u sprovodnom i efektorskom sistemu, uprkos pacijentovoj percepciji da je dati deo tela oboleo [1], Slika 3.



Slika 3 - MEP snimak na gornjim (a) i donjim (b) ekstremitetima kod 26-godišnje pacijentkinje sa paralizom gornjih udova. Normalan MEP je pokazatelj očuvanosti funkcije nerava i mišića što ukazuje na psihogene uzroke poremećaja ili simulaciju bolesti[1]

Svi dosada navedeni uzroci pojave patoloških MEP su spadali u kategoriju stanja i stoga bili posledica relativno dugotrajnih dejstava i promena na neuronu. Zato je važno spomenuti da neuroni relativno brzo reaguju na promene u prilivu krvi, kompresiju i metaboličke promene, koji spadaju u privremena stanja koja mogu brzo nastati i nestati. Ukoliko postoje uslovi za to, ove promene se takođe mogu registrovati kao promena u mišićnom odgovoru pri stimulaciji centralnog nervnog sistema, pa zato mogu imati široku primenu u intraoperativnom monitoringu. Kao primer se navodi operacija kičmenog stuba u kojoj dolazi do pada amplitude i nemogućnosti registrovanja MEP tokom nekoliko sati, nakon čega dolazi do oporavka i normalizacije registrovanog signala posle primene kortikosteroida i porasta krvnog pritiska, Slika 4. U ovom slučaju se primenjuje kontinuirani monitoring, uz poštovanje kontraindikacija i praćenje pojave eventualnih neželjenih dejstava, koja su retka i često se mogu preduprediti različitim preventivnim metodama [6].



Slika 4 - Zapisi MEP tokom različitih vremenskih trenutaka (vertikalna vremenska osa) u jednom danu intraoperativnog (gornji panel) i postoperativnog toka (donji panel). Uočen je gubitak vidljivih potencijala tokom nekoliko časova usled dejstva anestezije, a zatim nakon regulacije krvnog pritiska i davanja kortikosteroida dolazi do postepene normalizacije signala [6].
 APB – M.Abductor pollicis brevis, TA – M.Tibialis Anterior, HA – M.Abductor hallucis

Navedeni primeri i osobine MEP ukazuju da je u većini slučajeva potrebno praćenje odgovora pre i posle vremenskog trenutka ili perioda od interesa. Klinička istraživanja pokazuju da je sama vrednost amplitude od umerenog kliničkog značaja i vrednosti se stoga retko navode, ali se kao značajan pokazatelj uzima promena amplitude veća od 50% [2]. Trenutak od interesa može biti terapija, intervencija, pojava ili progresija bolesti, i veoma je važno imati praktično okruženje u kome je moguće procesiranje i poređenje snimaka „pre“ i „posle“, što je i bila motivacija za razvijanje platforme koja je tema ovog diplomskog rada.

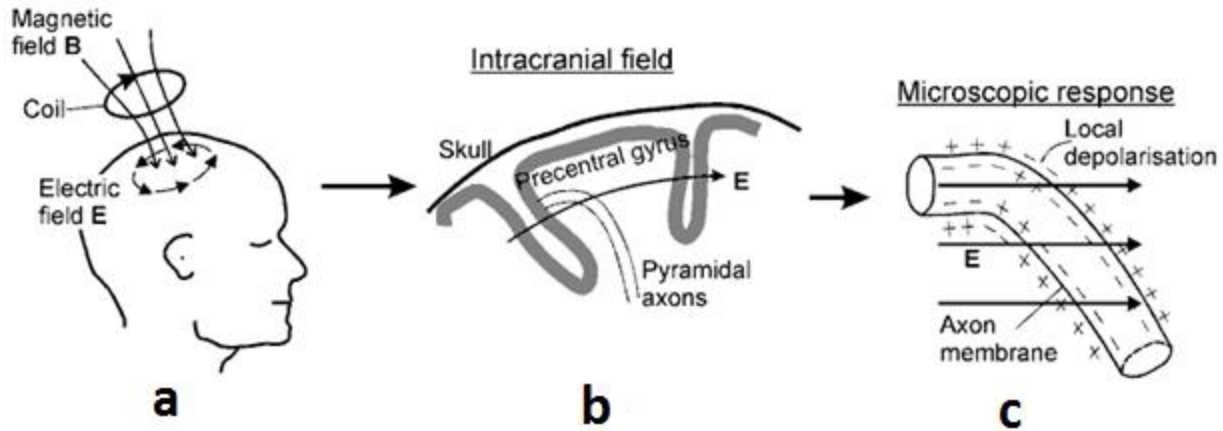
2 Tehnički aspekti

U daljem tekstu su detaljno obrađeni tehnički aspekti procedura spomenutih u prošlom poglavlju, počevši od iniciranja stimulusa pa do registrovanja mišićnog odgovora. Ovde je takođe objašnjena i bitna modifikacija klasične metode registrovanja MEP-a pozanta kao uparena asocijativna stimulacija (Paired associative stimulation – PAS) za koju je program takođe prilagođen, i predstavlja važan modalitet snimanja MEP.

2.1 Transkranijalna magnetna stimulacija

Aplikacija električne struje na neurone je u drugoj polovini dvadesetog veka bila uveliko poznata, i koristila se u sklopu elektrokonvulzivne terapije poznate po dramatičnim i bolnim efektima. Kao značajno unapređenje u odnosu na stariju metodu moždane stimulacije, Antoni Barker iz UK je uveo novu metodu koja se oslanja na principe elektromagnetne indukcije prema principima koje je definisao Majkl Faradej još u 19.veku [7].

Promenljivo magnetno polje velikog intenziteta se proizvodi pomoću kalemova različitih oblika koji se prilagođavaju kliničkoj upotrebi [2]. Većina izvora se slaže da magnetni pulsni talasi stvaraju jonske struje koje dovode do depolarizacije neurona, kao i da centralna kortikalna stimulacija može proizvesti sve vrste različitih talasa: direktne D-talase depolarizacijom baze aksona piramidnih neurona dugih motornih puteva ili indirektno I-talase modulacijom aktivnosti lokalnih interneurona[2,7,8], Slika 5. Oko izvesnih detalja ne postoji konsenzus, i osnovna teorija kaže da TMS izaziva I-talase dok su D talasi karakteristični za TES[8], ali postoje dokazi da TMS može proizvesti obe vrste talasa istovremeno [2,7]. Ovi talasi se mogu videti na putu gornjeg motoneurona, jer se ovi talasi sabiraju u prednjem rogu odgovarajućeg segmenta kičmene moždine do dostizanja praga okidanja [2]. Ovo okidanje se dalje prenosi kao jedinstveni impuls koji aktivira mišić od interesa.

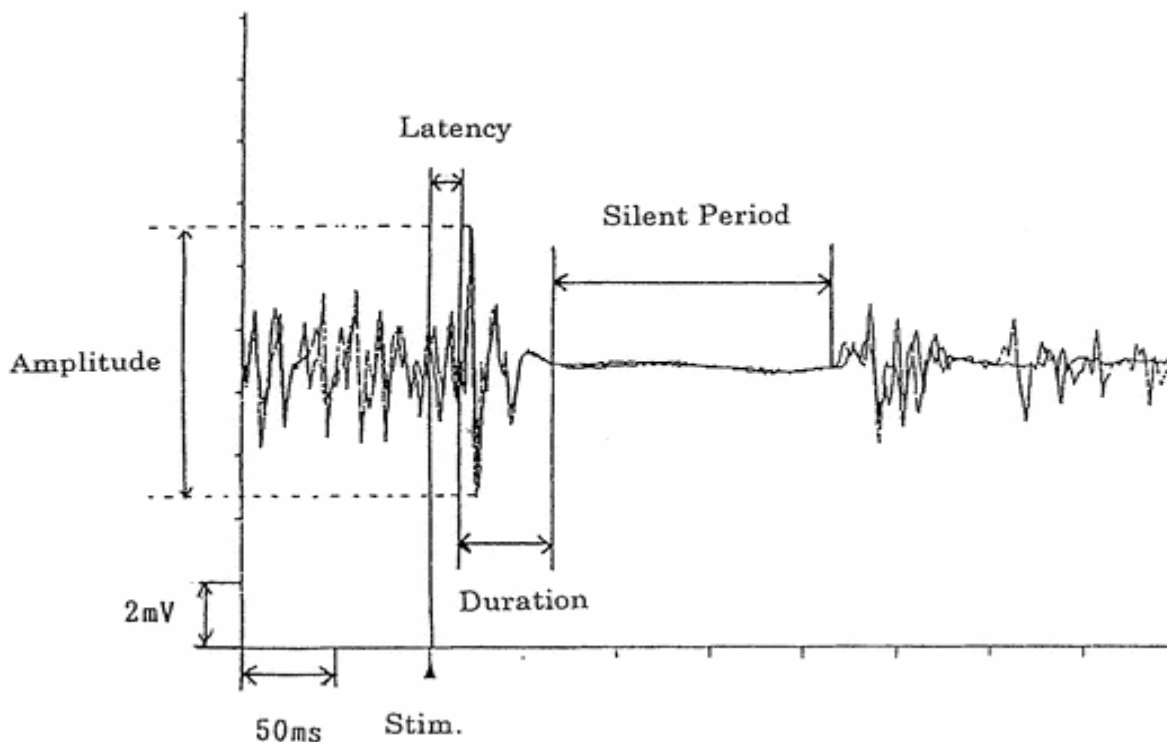


Slika 5 - Princip TMS od makroskopskog do mikroskopskog nivoa. Slika (a) prikazuje linije elektromagnetne indukcije i indukovano cirkularnog električnog polja u odnosu na površinu lobanje. Slika (b) pokazuje pružanje indukovano električnog polja u odnosu na makroskopski posmatrano moždano tkivo. Najverovatniji kandidati za generisanje akcionih potencijala su neuroni čija se ćelijska tela nalaze u moždanom usecima. Slika (c) pokazuje pojedinačni akson piramidne ćelije i efekat pretpostavljenog polja na njega [7].

Iz navedenih razmatranja sledi da je morfologija registrovanih potencijala različita duž neuralnog puta, pa su potrebni različiti algoritmi za njihovu automatsku detekciju i obradu. Algoritmi korišćeni u predloženoj programu su specijalizovani za MEP signale snimljene na mišiću.

2.2 Registrovanje MEP na mišiću od interesa

Tehnika snimanja mišićnog odgovora je u tehničkom smislu potpuno istovetna klasičnom registrovanju EMG površinskim elektrodama. Sam MEP ima oblik bifaznog talasa čija se amplituda računa kao zbir apsolutnih vrednosti maksimuma i minimuma, dok se latenca određuje kao vreme od početka TMS stimulacije do pojave karakterističnog talasa na mišiću. Ukoliko ispitanik tokom snimanja pokušava da održava voljnu kontrakciju, registruje se još jedan interesantan fenomen koji se može kvantifikovati i koristiti za istraživanje.

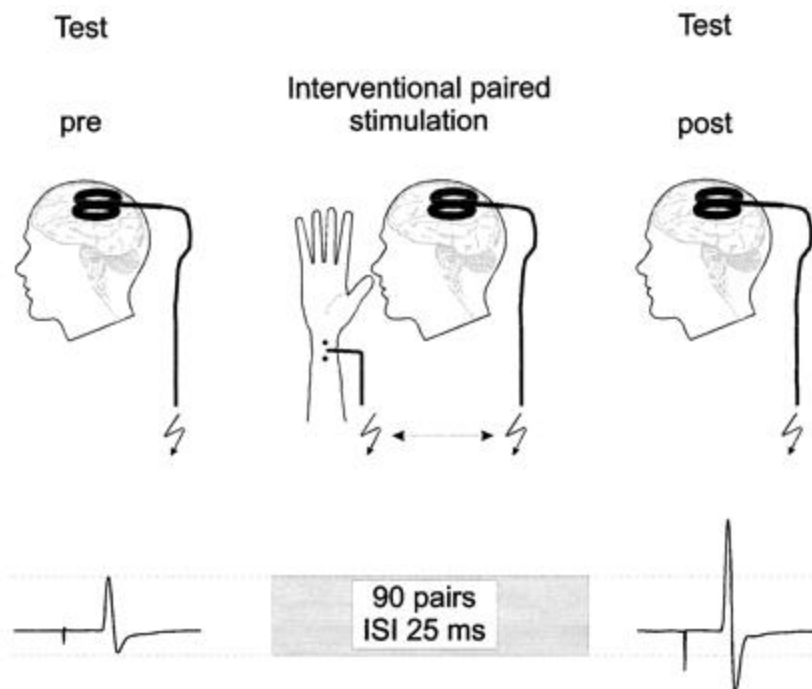


Slika 6 - Morfološke karakteristike mišićnog odgovora na TMS ukoliko ispitanik pokušava da održava voljnu kontrakciju. Na slici su obeleženi amplituda, latenca i period fiziološke tišine koji prati pojavu MEP-a. [9]

Nakon pojavljivanja MEP-a koji se superponira na normalni EMG zapis proizveden prethodnom voljnom kontrakcijom, registruje se period „fiziološke tišine“ (silent period – SP), Slika 6. Nakon izvesnog vremena se ponovo uspostavlja kontrakcija i EMG normalne amplitude [9]. Ovaj period tišine se ne može registrovati pri stimulaciji mišića u miru, tako da za razliku od amplitude i latence nije stalan parametar u karakterizaciji motornog odgovora na centralnu stimulaciju.

2.3 Uparena asocijativna stimulacija

Kontrakcija voljne muskulature u velikoj meri zavisi od aferentnih impulsa iz dubokih receptorskih struktura u mišiću, čime se zatvara povratna sprega i omogućava efikasna kontrola pokreta. Formirana je hipoteza po kojoj bi bilo moguće promeniti maksimalni intenzitet odziva centralnih neuronskih kola pomoću periferne stimulacije mišića, i u tom cilju je TMS uparena sa lokalnom električnom stimulacijom nerva ili mišića neposredno pred pojavu MEP-a, i ustanovljeno je da se amplituda odgovora na centralnu stimulaciju povećava uz produženje perioda fiziološke tišine, ali bez uticaja na voljnu kontrakciju, Slika 7. Ovaj fenomen se naziva indukcija plastičnosti motornog korteksa, i može imati značajne naučne i terapijske implikacije [10].



Slika 7 - Ilustracija PAS metode između dva testiranja motornog odgovora na TMS. Uočena je povećana amplituda MEP nakon lokalne stimulacije medijanusa [10].

S obzirom na to da amplituda električnog lokalnog stimulusa po pravilu višestruko prevazilazi amplitudu samog MEP-a, značajan deo programa je posvećen analizi i pravilnoj ekstrakciji upravo ovakvih kombinovanih PAS snimaka. Glavni problem predstavlja činjenica da odgovori na lokalnu i centralnu stimulaciju imaju vrlo morfološke odlike, pa je egzaktno razdvajanje umnogome otežano.

Specifičnost svih navedenih numeričkih karakteristika je da se nalaze u vremenskom domenu, pa se i kompletna analiza obavlja bez prevođenja signala u frekvencijski domen.

3 Metodologija i algoritmi

Za testiranje su korišćeni MEP zapisi iz RAVR Lab, Rutgers University Hospital, NJ, USA, koji su stavljeni na raspolaganje za pisanje ovog diplomskog rada. Podaci su smešteni u .mat fajlovima. Pošto su sesije snimanja rađene u dužim akvizicijama do 250 okidanja TMS, za testiranje je korišćena velika baza podataka od preko 3000 MEP zapisa na oko 20 ispitanika. U ovu bazu su uključene i klasični MEP i PAS MEP zapisi. Ceo program je implementiran u MATLAB 2013b okruženju (The Mathworks, Natick, USA).

3.1 Format i opis signala

U početnim razmatranjima o evociranim potencijalima je napomenuto da su tehnike usrednjavanja vrlo korisne za procesiranje, pa je često potreban veći broj snimaka sa istog ispitanika. Praktično je da se to jednokratno obavi kontinuiranim snimanjem potencijala uz intermitentnu aplikaciju TMS da ne bi došlo do zamora ekscitabilnih struktura. Ovom metodom se dobija jedan veliki zapis koji u sebi može sadržati desetine i stotine MEP-ova, i zgodno je podeliti ga na pojedinačne segmente koji se dalje obrađuju. Program može učitati i kontinuirane i pojedinačne fajlove, i svaki od njih mora zadovoljiti izvesne kriterijume da bi rezultat bio ispravan.

3.1.1 Kontinuirani zapis sa višestrukim potencijalima

Pošto ovi kontinuirani zapisi nisu primereni za vizualizaciju zbog velikog broja odbiraka i snimljenih MEP-ova, ukoliko program učitava veliki fajl pretpostavlja se da je potrebno automatski segmentirati ovaj snimak na pojedinačne odgovore. Da bi ovo bilo moguće, definisane su dve varijable:

- **„TMS“** - Predstavlja signal struje kroz kalem, i pokazuje pulsni periodični karakter. Trenutak kratkotrajnog skoka struje se uzima za početni trenutak u računanju latence i prosleđuje se u pojedinačni fajl kao TmsTTL za svaki MEP.
- **„EMG“** – Kompozitni EMG zapis sniman paralelno sa TMS. Segmentira se paralelno sa TMS i u toj formi prebacuje u novu EMG promenljivu koja se snima u pojedinačni fajl.

Navedene promenljive se zajedno sa imenom pojedinačnog fajla snimaju u novi fajl sa istim imenom kao i kontinuirani zapis ali uz broj na kraju.

3.1.2 Pojedinačni zapisi

Snimljeni pojedinačni signali se prosleđuju programu u formi .mat datoteka koje moraju imati unapred određenu strukturu i sadržati izvesne promenljive potrebne za pravilno prikazivanje i obradu signala. Od velike važnosti je i ime samog fajla jer je postignut izvestan stepen automatizacije u zavisnosti od tipa MEP zapisa koji se određuje iz ključnih reči prisutnih u imenu.

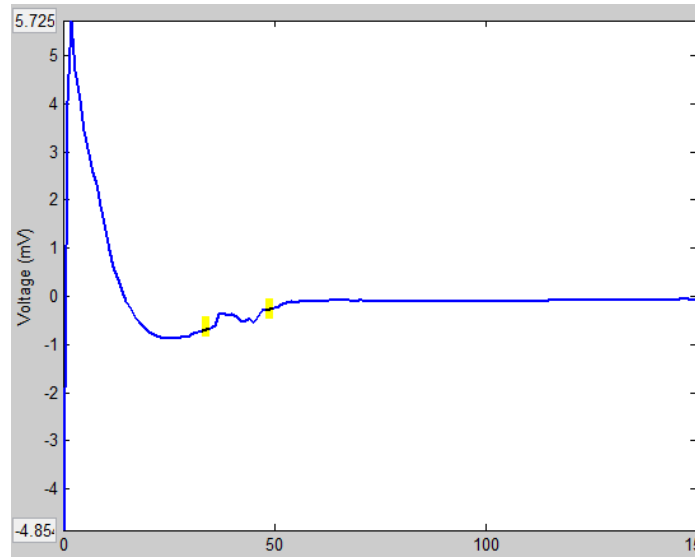
Iako se tokom akvizicije vrlo često dobijaju sekundarne promenljive koje se mogu čuvati u okviru .mat datoteka u cilju specifičnih potreba i istraživanja, postoje tri promenljive koje su neophodne za funkcionisanje programa, odabrane zbog svog značaja u daljoj obradi:

- **„EMG“** – promenljiva koja sadrži n-kanalni zapis dobijen klasičnim EMG snimanjem površinskim elektrodama sa n kanala, zbog čega promenljiva predstavlja $L \times n$ matricu. Dužina (L) zavisi od frekvencije odabiranja koja se može menjati, ali uz pretpostavku EMG korisnog spektra do 500Hz uobičajeno se koristi odabiranje od 1000Hz pri čemu jedan odbirak odgovara 1ms.
- **„TmsTTL“** – promenljiva koja definiše odbirak koji se vremenski poklapa sa okidanjem TMS stimulacije, i koristi se za vizuelizaciju MEP-a i računanje latence.
- **„FileName“** – iako deluje suvišno beležiti ime fajla u samom fajlu, napomenuto je da osobine samog MEP-a suštinski zavise od stanja u kome su snimane i primene dodatnih tehnika, pri čemu su ove informacije kodirane u imenu fajla. Da se ove informacije ne bi izgubile slučajnim preimenovanjem fajla, kao dodatna sigurnost postoji i promenljiva koja čuva originalno ime, i upravo ona se koristi kao „ime“ MEP-a pri obradi, a ne ime same .mat datoteke.

Od imena datoteka se ne očekuje da budu strogo formatirane, ali postoje izvesne pretpostavke koje su načinjene u automatskim algoritmima programa, i one se moraju ispoštovati da bi se dobili adekvatni rezultati.

Spomenuto je u prošlom poglavlju da je suština analize MEP-ova poređenje individualnih motornih odgovora pre i posle određenog događaja ili perioda, pa je očekivano da svaka datoteka u imenu sadrži ili „pre“ ili „post“, čime će se nakon učitavanja snimci adekvatno razvrstati. Druga opcija je učitavanje grupe fajlova koji se nalaze u direktorijumu koji se zove „PRE“/„POST“ i u tom slučaju imena datoteka su proizvoljna. Ukoliko ništa od navedenog nije ispunjeno, dati MEP se i dalje može vizuelizovati i procesirati u mnogim funkcijama, ali neće biti uključen u poređenje MEP-ova.

Program takođe proverava da li u imenu fajla postoji reč „PAS“, jer takav EMG zapis ima izvesne specifičnosti. Ne mogu se tražiti pikovi kao prosti minimumi ili maksimumi segmenta jer je artefakt električne lokalne stimulacije za red veličine veći od samog korisnog signala. Ukoliko je latenca u normalnom opsegu, MEP se neće potpuno poklopiti sa električnim artefaktom ali će u većini slučajeva biti na delu sporopromenljivog oporavka bazne linije signala, pa su razvijeni posebni algoritmi za ekstrakciju i karakterizaciju ovog tipa MEP-a, Slika 8. Ukoliko osim reči „PAS“ sadrže i „PRE/POST“ u imenu datoteke, mogu se razvrstavati kao i obični snimci, mada to nije obavezno.



Slika 8 - Prikaz snimljenog PAS MEP-a. Sa leve strane se vidi artefakt stimulacije, dok se između žutih markera vidi detektovan MEP.

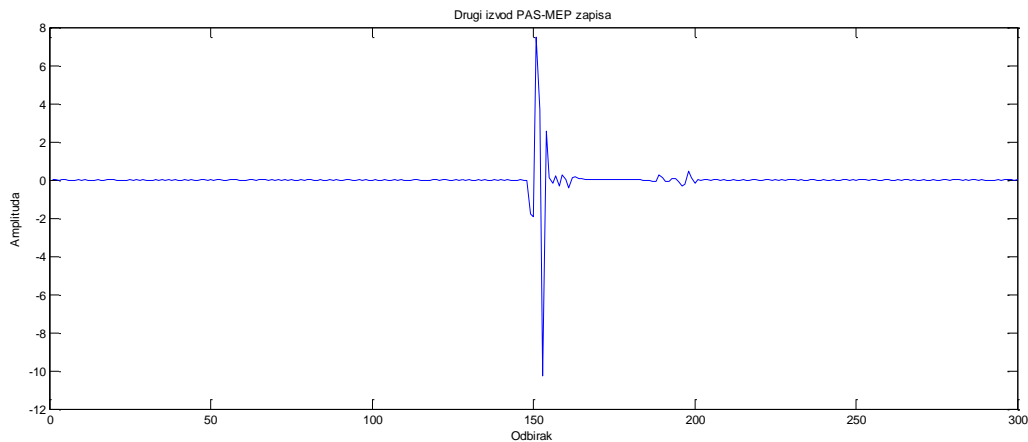
Sve navedene ključne reči mogu biti kompletno velikim ili malim slovima, uz dozvoljenu kombinaciju prvog velikog i ostalih malih slova, ali ne i druge varijante mešanja, kao predostrožnost lažnog prepoznavanja neke druge konstrukcije u imenu.

3.2 Projektovani algoritmi za analizu

Detekcija parametara uobičajenog MEP-a nije zahtevna. Amplituda je računata kao zbir apsolutnih vrednosti maksimuma i minimuma. U daljoj analizi algoritam kreće od pikova unapred i unazad kroz vreme do tačaka gde se dostiže srednja vrednost signala. Leva pomenuta tačka je kraj latentnog perioda koji se računa kao razlika položaja ove tačke i TmsTTL signala. U literaturi se takođe sreće uzimanje prvog pika za kraj latentnog perioda, što omogućava veću ponovljivost i manji uticaj šuma, ali se mora paziti da se ove vrednosti ne smeju mešati jer se mogu znatno razlikovati. SP je računat kao interval od prvog dostizanja srednje vrednosti nakon MEP-a do kraja intervala gde je varijansa upola manja nego pred pojavu MEP-a. Ukoliko SP ne postoji jer nema voljne kontrakcije, dobijena vrednost će biti pogrešna, a program to neće prijaviti.

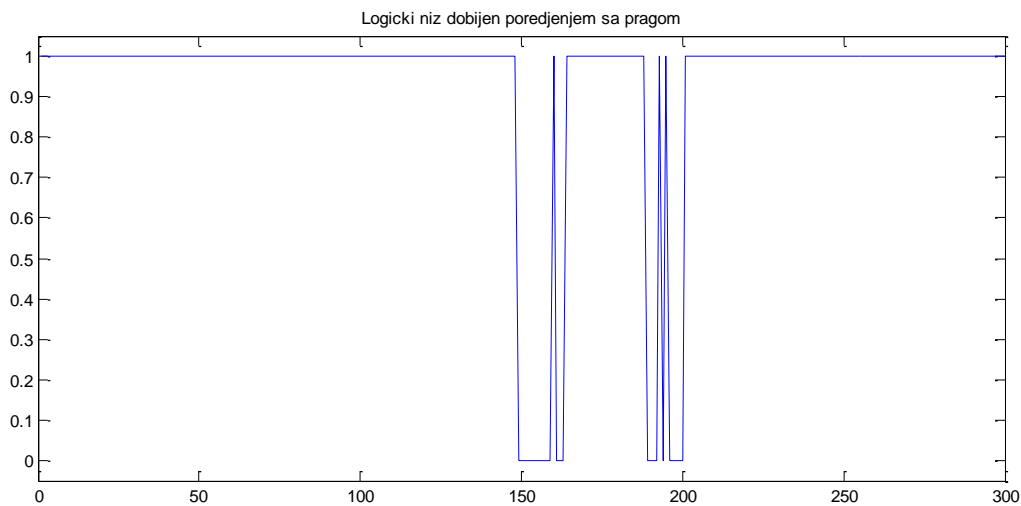
U detekciji MEP-a uz PAS svi koraci su kompleksniji, jer stimulacioni artefakt potpuno maskira motorni odgovor. Ukoliko imamo dovoljan broj snimljenih stimulacionih artefakata bez aplikacije TMS-a, možemo ih usrednjiti i oduzeti od pojedinačnih PAS-MEP zapisa, a zatim signal obrađivati kao i pre. U suprotnom, detekcija MEP-a se vrši preko drugog izvoda tj. u diskretnom slučaju drugih razlika, koje su odabrane jer se korisni signal nalazi na delu u kome se signal

podigne sa minimuma ka baznoj liniji postepeno u gotovo pravouj liniji, pa je prvi izvod različit od nule, dok je drugi izvod gotovo nula – sledi da su bilo kakva veća odstupanja drugog izvoda od nule u ovoj oblasti izazvana MEP-om, Slika 9.



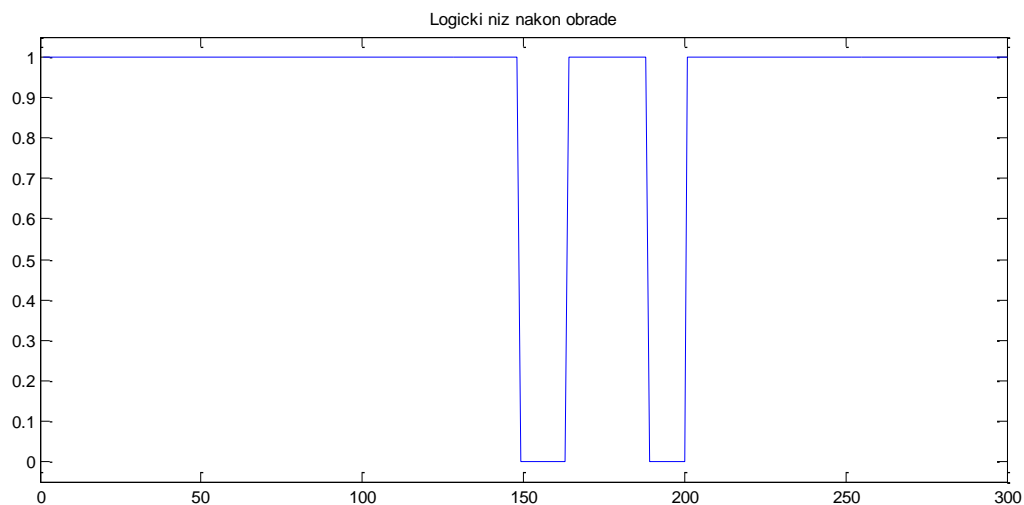
Slika 9 - Grafik drugih razlika PAS-MEP zapisa. TmsTTL signal za uključenje kalema se nalazi na odbirku 150.

Ovu osobinu koristimo za detekciju MEP-a na sledeći način – druge razlike zapisa poredimo sa unapred zadatim pragom, i dobijamo niz logičkih promenljivih koje pri crtanju izgledaju kao nepravilni češalj. Oblasti gde je vrednost u nizu nula predstavljaju mesta drugog izvoda iznad unapred određene granice, Slika 10.



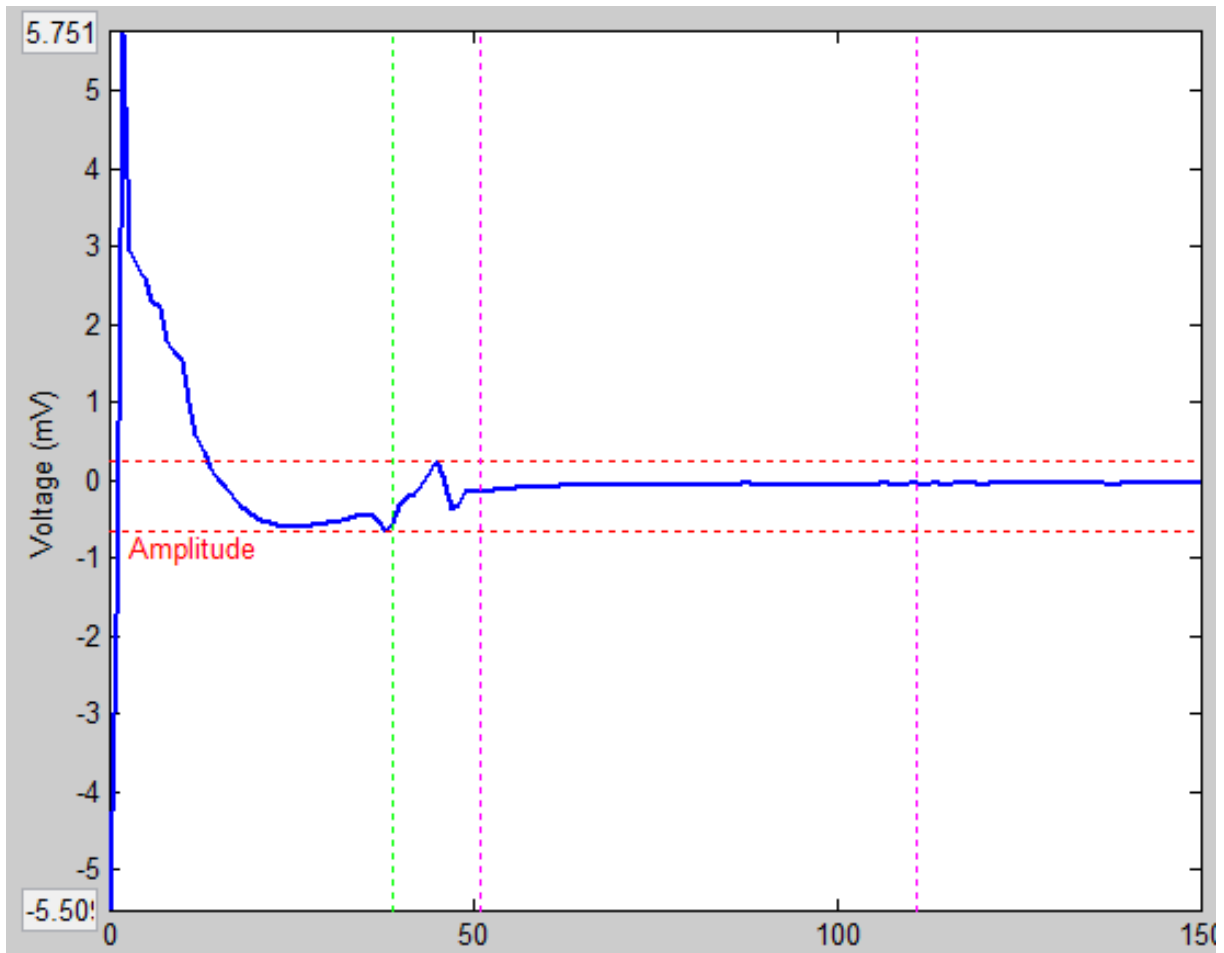
Slika 9 - Logički niz dobijen relacijom poređenja drugog izvoda MEP signala sa unapred definisanom granicom. Nule u nizu su oblasti gde relacija nije zadovoljena, drugi izvod je veliki i ta oblast je kandidat za MEP.

Ovaj niz logičkih promenljivih obrađujemo nekoliko puta uklanjajući izolovane zupce i popunjavajući šupljine. Kao rezultat date su povezane oblasti koje su kandidati za MEP, Slika 11.



Slika 10 – Rezultat detekcije MEP-a na signalu: procesirani logički niz gde postoje samo dve grupe nula - na mestu artefakta i na mestu MEP-a.

Leva šupljina uvek predstavlja artefakt lokalne električne stimulacije, dok je desna oblast pretpostavljenog MEP-a, Slika 14. Ukoliko postoji više od dve šupljine na kraju ove faze, jedna po jedna se uklanjaju u oblastima koje u originalnom signalu imaju najmanju snagu do trenutka kada je ostalo samo dve šupljine. Kada su prepoznate prva i poslednja tačka MEP-a, izračunavanja su jednostavna – vreme pojavljivanja prve tačke pretstavlja latencu, tihi period je od druge tačke do dostizanja bazne linije (prestanak delovanja električne stimulacije), dok se amplituda računa u odnosu na pravu koja spaja prvu i poslednju tačku, Slika 12. U ovom slučaju pretpostavljena je ravna bazna linija, dok je ona u realnosti blago konveksna ka baznoj liniji.



Slika 11 - Rezultat detekcije jednog PAS MEP zapisa u obliku projektovane platforme za analizu MEP-a. Zelena linija predstavlja početak MEP-a i kraj latentnog perioda, dok ljubičaste isprekidane linije definišu period vraćanja vrednosti signala na baznu liniju

4 Rezultati

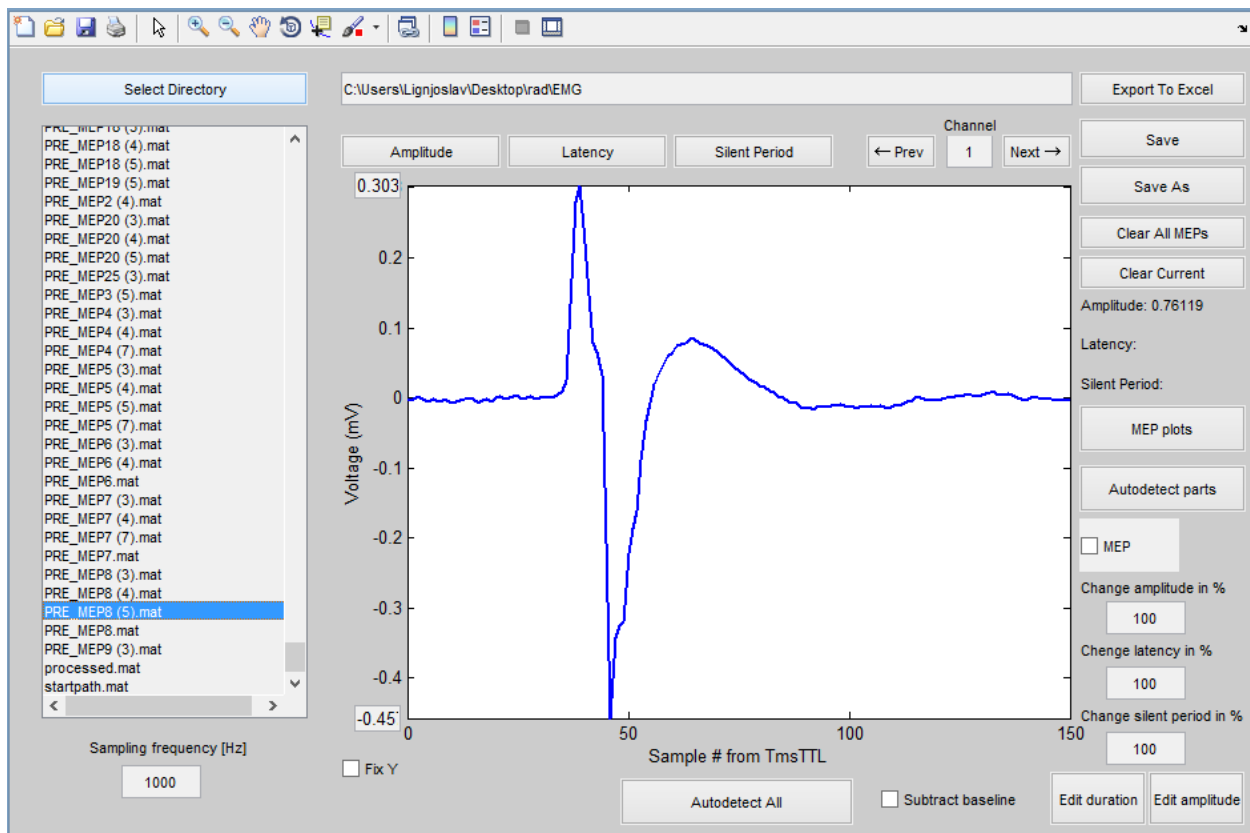
Program je testiran na bazi podataka radi otklanjanja sintaksnih grešaka načinjenih tokom projektovanja i provere rada predloženih algoritama. U konačnoj verziji projektovanog programa svi testirani algoritmi su dali zadovoljavajuće rezultate na definisanim procedurama.

Kod običnih MEP zapisa amplituda i latenca su pravilno detektovane kod svih zapisa korišćenih za testiranje, nezavisno od zašumljenosti signala. Period fiziološke tišine nije postojao u testirajućim snimcima, pa je testiran na posebnom setu u kome je šum sintetički generisan funkcijama za modifikaciju signala i pojačan da simulira EMG kao odraz voljne kontrakcije. Mogli su se postići zadovoljavajući vizuelni rezultati, ali za podešavanje parametara je potrebno poznavanje tačnih vrednosti pravog snimka sa voljnom kontrakcijom, što u trenutku pisanja rada nije bilo dostupno. Numerička analiza nije mogla biti sprovedena zbog nedostatka zlatnog standarda koji bi se koristio za poređenje.

Kod PAS-MEP snimaka poređene su vrednosti dobijene oduzimanjem usrednjenog artefakta sa ponuđenom tehnikom detekcije preko drugog izvoda. Na uzorku od 284 snimka na kojima je MEP uspešno vizuelno detektovan na oba načina, primećene su apsolutne vrednosti razlike u amplitudi od $10,32 \pm 4,51\%$ i apsolutne vrednosti razlike u latenci $2,11 \pm 1,43$. SP se nije mogao numerički porediti jer kod MEP-PAS on predstavlja vreme povratka na normalni rad nakon pojave MEP-a, a on se ne može računati oduzimanjem usrednjenog artefakta.

4.1 Projektovani grafički korisnički interfejs i funkcionalnost

Glavni prozor korisničkog interfejsa (end. *graphic user interface* – GUI) je namenjen obradi pojedinačnih signala, modifikaciji i računanju parametara od značaja, Slika 13.



Slika 13 - Izgled glavnog prozora korisničkog interfejsa. Na levoj strani se vidi lista koja se koristi za brzi odabir signala koji se vizuelizuje. Donji desni ugao sadrži funkcionalnosti za automatsko i manuelno menjanje signala. Detekcija se vrši na jednom MEP-u manuelno funkcijama „Amplitude“, „Latency“ i „Silent Period, ili automatski za sva tri parametra dugmetom „Autodetect parts“. Ista funkcija autodetekcije se može vršiti na celom setu podataka za zadati kanal preko dugmeta „Autodetect All“ na donjoj ivici korisničkog ekrana. „MEP plots“ otvara prozor za prikaz usrednjenih signala.

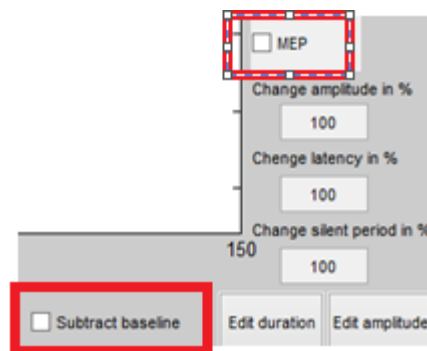
Radni direktorijum se bira u gornjem delu pritiskom na dugme „Select Directory“ čime se otvara standardni prozor za odabir direktorijuma, ili direktnim unošenjem lokacije direktorijuma u susedni *box*. Svi .mat fajlovi u direktorijumu su prikazani na listi sa leve strane i prikazuju se u glavnom prozoru odmah nakon odabira, i to centriran oko nule bez promene osnovnih podataka. Pošto je samo mali broj odbiraka prikazan u odnosu na ceo zapis, potrebno je pravilno uneti frekvenciju odabiranja u *box*-u ispod liste. Različiti kanali se mogu posmatrati pritiskom na strelice u gornjem desnom uglu, ili se željeni kanal upisuje u *box* između.

Ukoliko je odabran kontinuirani snimak sa više mišićnih odgovora signal neće biti prikazan, već će izaći prozor sa porukom o detektovanom dugačkom signalu i mogućnošću da se klikom na „yes“ signal podeli na pojedinačne fajlove koji se dalje normalno prikazuju kao što je navedeno.

Karakterizacija MEP-a preko amplitude, latence i perioda tišine se može obavljati ručno ili automatski. Klikom na bilo koje od dugmića iznad osa se mogu kursom postaviti odgovarajući markeri, a dobijene vrednosti se prikazuju desno od prozora. Klikom na „Autodetect parts“ se markeri za sve tri veličine automatski postavljaju i računaju za prikazani fajl, dok se pritiskom

„Autodetect All“ procesiraju svi fajlovi u direktorijumu. Sve vrednosti tri promenljive se automatski čuvaju u fajlu „processed.mat“ u istom direktorijumu, i mogu se za dati kanal proslediti u excel tabelu pritiskom na dugme u gornjem desnom uglu, odakle se dalje mogu obrađivati u prikladnom formatu. Bitno je naglasiti da se fiziološka tišina uvek automatski procenjuje, ali ima vrednost samo u slučaju snimanja uz voljnu kontrakciju.

Ukoliko se u setu podataka nalazi puno snimaka koji su prazni, ili su u .mat fajlu snimljeni kanali koji nisu korišćeni za akviziciju, postoji potreba da se definiše koji zapisi zaista predstavljaju MEP, a koji ne. U tom slučaju, štikliranjem opcije „MEP“, Slika 14, se može definisati koji su zapisi korisni a koji ne, a zatim analiza vršiti samo na signalima proglašenim za MEP-ove.

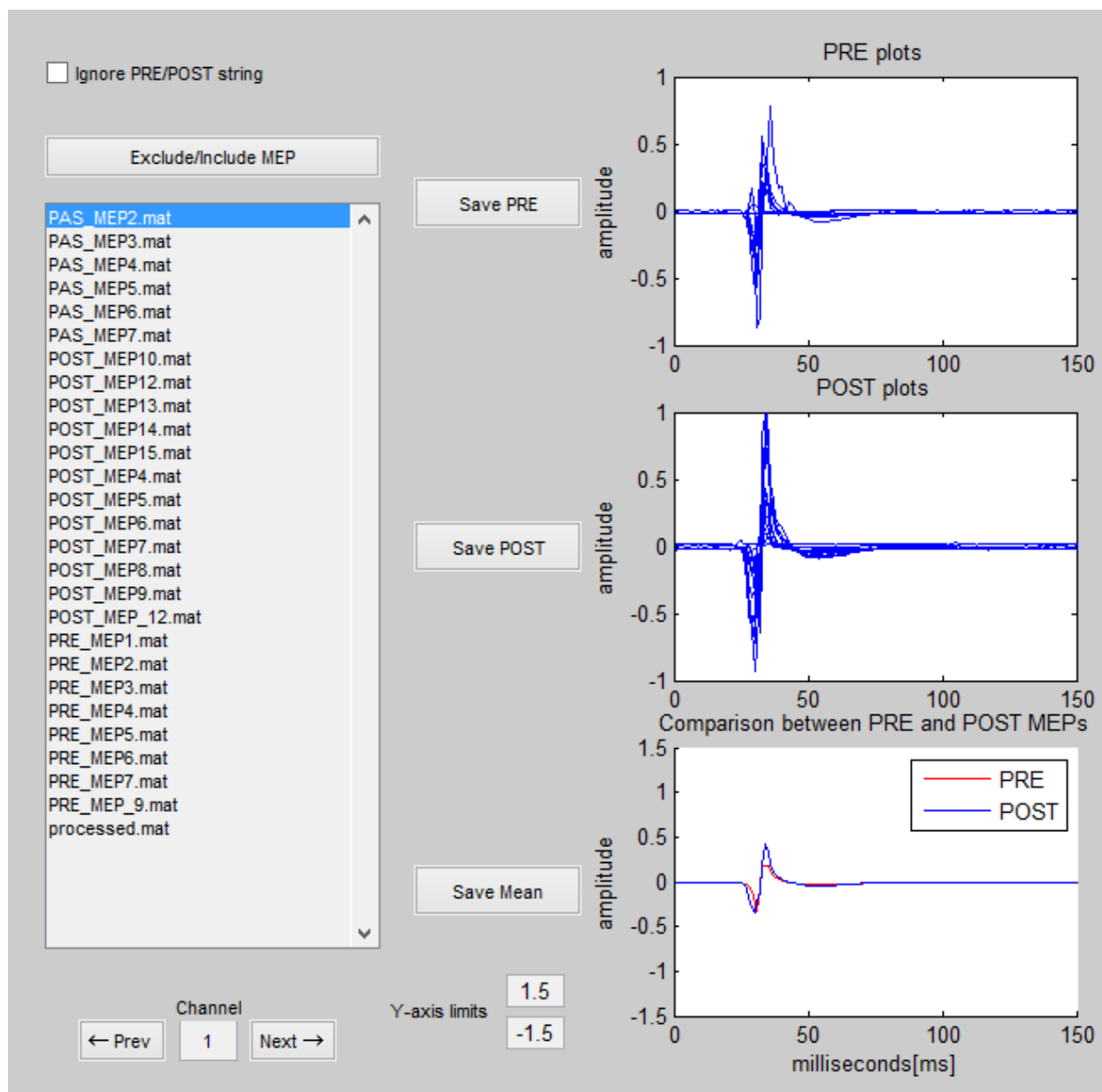


Slika 12 - Opcija za obeležavanje MEP-a od interesa (gore) i uključivanje oduzimanja bazne linije (dole)

Već su spomenute osobenosti procesiranja PAS metode, i kao što se korisni signal može izolovati usrednjavanjem, tako se i artefakt električne stimulacije može usrednjiti a zatim oduzeti od snimaka. Ukoliko korisnik poseduje dovoljno snimaka artefakta bez primene TMS, štikliranjem opcije „Subtract baseline“ se pri računanju predefinisani broj snimaka čistog artefakta usrednji i zatim oduzima od svih ostalih (trenutno u kodu 25 prilagođenu dostupnim testirajućim snimcima).

Poslednji set funkcija na glavnom prozoru se odnosi na modifikaciju samog signala. Ukoliko su markeri već postavljeni i tri glavna parametra pronađena, upisom željenog faktora za skaliranje u *box*-ove se signal može autoamtski skalirati u vremenu (latenca i fiziološka tišina) i po amplitudi. Funkcije „Edit duration“ i „Edit amplitude“ pomoću tri klika vrše skaliranje na prikladnim osama u tri korisnička klika: prva dva klika određuju interval na kome se skaliranje vrši, dok treći klik postavlja signal kroz tu tačku (za amplitudu) ili kontrahuje/dilatira vremenski period do te tačke. Sve promene su privremene, i nestaju odabirom drugog signala, ali se mogu snimiti u drugi fajl korišćenjem funkcija „Save“ i „Save As“ u gornjem desnom uglu. Ovako modifikovani signali se mogu koristiti za testiranje algoritama i u nastavne svrhe, ali se mora naznačiti da su signali menjani u odnosu na fiziološke.

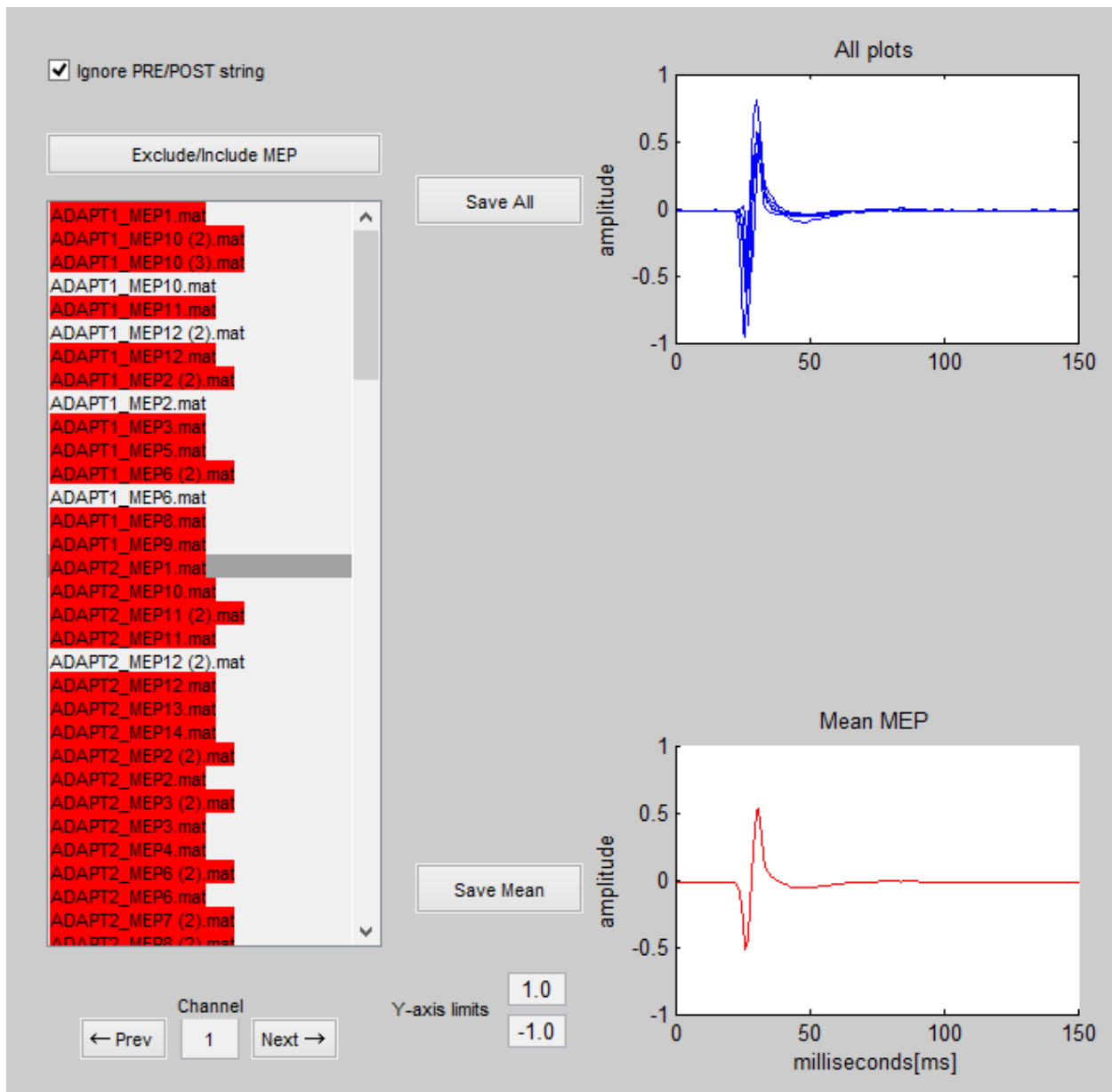
Pritiskom na dugme „MEP plots“ se otvara prozor za poređenje signala, Slika 15:



Slika 13 - Prikaz prozora projektovanog korisničkog interfejsa za poređenje MEP zapisa jednog direktorijuma. U zavisnosti od imena .mat fajla snimci se razvrstavaju na PRE ili POST osu, orijentišu po potrebi i prikazuju usrednjeno na donjem grafiku. Primećuju se nešto smanjene srednje vrednosti zbog varijabilnosti latenci.

Svi MEP zapisi u datom kanalu se prikazuju automatski na PRE/POST dijagramima, usrednjavaju se i zatim prikazuju u posebnom prozoru gde se mogu porediti. Zbog varijabilne latence usrednjeni signal je nešto manji od očekivanog. Svi zapisi se proveravaju i invertuju ukoliko je potrebno da minimum dolazi u vremenu pre maksimuma. Svaka od slika se može pojedinačno snimiti u željeni fajl.

Ukoliko korisnik želi da isključi automatsku detekciju reči PRE i POST u imenu i naprosto prikaže srednju vrednost signala bez razvrstavanja, može se štiklirati ta opcija u gornjem levom uglu.



Slika 14 - Prikaz prozora za poređenje MEP zapisa nakon isključenja opcije automatske klasifikacije u okviru projektovane platforme za analizu MEP signala. Fajlovi označeni crvenom bojom su isključeni sa grafika i ne učestvuju u usrednjavanju. Srednji grafik nestaje a svi odabrani MEP-ovi se usrednjavaju i prikazuju.

U programu je implementirana opcija pojedinačnog isključenja i uključivanja pojedinačnog ili grupe MEP-ova, tako da se na brzom i jednostavnom interfejsu može ispitati populacija zapisa i očitati usrednjeni signal, Slika 16.

5 Diskusija

Odsustvo statističkih rezultata koje bi pokazalo uspešnost karakterizacije običnih MEP-ova ostavlja malo prostora za egzaktnu diskusiju. Vizuelno prepoznavanje govori da su rezultati u pravom opsegu. Fiziološka tišina nije mogla biti proverena zbog odsustva snimaka sa voljnom kontrakcijom, i zato se parametri algoritma prepoznavanja ne mogu pravilno podesiti.

Za PAS-MEP snimke je teško reći koja od dve primenjene metode daje tačnije rezultate da bi se uzela za referentnu. Sam električni artefakt pokazuje oscilacije i usrednjavanje koje je uobičajena metoda analize kod evociranih potencijala unosi grešku koja se ne može zanemariti, ali čini detekciju i dalju analizu jednostavnom i proverljivom. Prepoznavanje preko drugih razlika se prilagođava svakom konkretnom slučaju, ali se ti rezultati ne mogu vizuelno verifikovati, jer je nije jednostavno prepoznati tačan početak i kraj. Aproksimacija bazne linije pravom unosi grešku, ali je tu grešku teško kvantifikovati. Pošto nema razloga da pretpostavimo korelaciju greške u dva potpuno različita algoritma, primećena razlika u dve metode je prihvatljiva. Varijabilnost u parametrima karakteristična za merenje bioloških signala onemogućava korišćenje željenih parametarskih metoda, pa je postignuta preciznost dovoljna za mnoge kliničke i laboratorijske procene. Svakako, postoji veliki prostor za napredak jer su primenjeni algoritmi jednostavni i moguće ih je unaprediti.

I pored navedenih nepreciznosti, grafici za poređenje MEP-ova nedvosmisleno pokazuju razlike u prosečnim vrednostima parametara tamo gde se očekuju, tako da se već na ovom nivou može naći izvesna primena. Ovaj program je projektovan za potrebe RAVR Laboratorije, *Rutgers University Hospital*, NJ, USA, i tamo se uspešno koristi već 6 meseci.

6 Zaključak

Predloženi program bi svakako mogao biti od koristi za obradu i prikazivanje velikog broja sistematski snimljenih MEP-ova, ali uz određene modifikacije i drugih vrsta EP. Algoritmi su jednostavni i stoga postoji dovoljno prostora za znatna unapređenja. Pri unapređenju bi trebalo imati na umu da varijabilna priroda ovih snimaka čak i unutar jedne sesije otežava tačna izračunavanja i uspešnu primenu velikog broja metoda. Naročito je teško osmisliti i verifikovati algoritam u situacijama u kojima je vizuelno kompleksno prepoznati tačne karakteristike. Važno je istaći da je najveći doprinos ovog diplomskog rada u tome što je postavljena osnova za implementaciju naprednih metoda koje bi se koristile za egzaktna izračunavanja i dalje istraživanje.

7 Literatura

- 1 P.B.Gorelick, F.D.Testai, G.J.Hankey, J.M.Wardlaw - Hankey Clinical Neurology 2nd Ed, Ch1, 62-66 (2014)
- 2 J. Daube, D. Rubin - Clinical Neurophysiology 3rd Ed. , Ch 25, 385-396 (2009)
- 3 J.E.Hall - Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Ed, Ch 5, 68-69 (2010)
- 4 V. Rohde, M. Neubert, P. Reinacher, M. Weinzierl, I. Kreitschmann-Andermahr, J. M. Gilsbach - Motor evoked potentials following highly frequent transcranial magneto-electrical motor cortex stimulation: normal data and potential modulation by stimulation-dependent inhibitory and activating mechanisms, Zentralbl Neurochir, 66(3):105-111 (2005)
- 5 D. Sisto, M. Trojano, M. Vertugno, T. Trabucco, G. Iliceto, C. Sborgia - Subclinical Visual Involvement in Multiple Sclerosis: A Study by MRI, VEPs, Frequency-Doubling Perimetry, Standard Perimetry, and Contrast Sensitivity, Invest Ophthalmol Vis Sci 46:41264-1268 (2005)
- 6 A. Koht, T.B.Sloan, J.Richard - Monitoring the Nervous System for Anesthesiologists and Other Health Care Professionals, 1st Ed, Ch 2, 27-45 (2012)
- 7 M.Kobayashi, A.Pascual-Leone - Transcranial magnetic stimulation in neurology, THE LANCET Neurology, 2:145-156 (2003)
- 8 Y. Terao, Y. Ugawa - Basic mechanisms of TMS, J Clin Neurophysiol. 19(4):322-43 (2002)
- 9 N. Suyama, H. Shindo, T. Iisuka - Study of the silent period following motor evoked potential by magnetic stimulation method, J Orthop Sci Vol, 1(5):301-306 (1996)
- 10 K. Stefan, E. Kunesch, L. G. Cohen, R. Benecke, J.Classen - Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation, Brain, 123(3):572-584 (1999)