VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ
BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ
ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

ANALÝZA ELEKTRICKÝCH BIOLOGICKÝCH SIGNÁLŮ V EXPERIMENTÁLNÍ KARDIOLOGII

ANALYSIS OF BIOSIGNALS IN CARDIOVASCULAR RESEARCH

ZKRÁCENÁ VERZE DOKTORSKÉ PRÁCE
SUMMARY OF DOCTORAL THESIS

AUTOR PRÁCE Ing. OTO JANOUŠEK
AUTHOR

VEDOUCÍ PRÁCE doc. Ing. JANA KOLÁŘOVÁ,Ph.D.
SUPERVISOR

BRNO 2013

Klíčová slova: pohybový artefakt, odstranění pohybového artefaktu, metoda nezávislých komponent, optická metoda.

Keywords: motion artifact, motion artifact supression, independent component analysis, optical method.

Název pracoviště: Ústav biomedicínského inženýrství

OBSAH

1 ÚVOD 6
2 ZPŮSOBY ODSTRANĚNÍ POHYBOVÉHO ARTEFAKTU 7
3 METODA NEZÁVISLÝCH KOMPONENT (ICA) 8
4 VARIANTY ICA A ALGORITMUS WASOBI 9
5 REGISTRACE ELEKTRICKÉ AKTIVITY SRDCE 11
6 POTLAČENÍ POHYBOVÉHO ARTEFAKTU POMOCÍ ICA 13
7 OVĚŘENÍ PLATNOSTI PODMÍNEK MODELU ICA PRO OPTICKÝ ZÁZNAM AKČNÍHO NAPĚTÍ 14
8 OVĚŘENÍ KOREKTNOSTI SEPARACE 18
8.1 První způsob ověření výsledků ICA: mnohonásobně opakovaná ICA 18
8.2 Druhý způsob ověření výsledků ICA: srovnání ICA a poměrové metody 21
9 VLIV ŠUMU NA KOREKTNOST SEPARACE 22
10 ZÁVĚR 23
11 PROHLÁŠENÍ 23
12 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY 24
13 CURRICULUM VITAE 27
14 ABSTRACT 29

1 ÚVOD

Šíření vzruchu buněčnými membránami hraje ústřední roli ve fungování buňky. Změny napětí na membráně srdeční buňky v průběhu excitace mají charakteristický průběh, známý jako akční napětí (AN). Měřením AN je možné nepřímo sledovat fyziologické a biochemické pochody uvnitř buňky, případně její interakci s vnějším prostředím. Změny v kinetice, tvaru a velikosti AN vypovídají o procesech probíhajících v srdečních buňkách.

Nejvhodnější metodou pro záznam AN srdečních buněk je optická metoda. Principem optické metody je převod změny membránového napětí buňky na změnu optických vlastností registrovaného světelného signálu [1]. Převod zajišťuje napěťově citlivé barvivo (VSD; z anglického voltage sensitive dye). Změna membránového napětí se projeví posuvem emisního spektra, což umožňuje napěťové jevy na membráně buňky snímat opticky. Snímací systém zaznamenává emisní posun jako změnu celkové intenzity světla ve spektrálním pásmu vymezeném optickým filtrem [1].

Optická metoda umožňuje zaznamenat AN srdečních buněk s vysokým časovým i prostorovým rozlišením, a přitom její použití nevyžaduje mechanickou intervenci s měřenou tkání. Její použití je preferováno řadou kardiologických experimentálních pracovišť [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9].

Na druhou stranu je použití optické metody svázáno s výskytem pohybového artefaktu (PA). Pohybovým artefaktem je označováno nežádoucí zkreslení optického záznamu elektrické aktivity srdečních buněk [10], [5]. PA vzniká při kontrakci srdce především díky změně vzdálenosti mezi srdeční stěnou a fotodetektorem a díky natočení srdeční stěny vzhledem k statickému fotodetektoru. Na vzniku PA se podílí i další faktory, které dosud nebyly zcela objasněny a ani nebyl uzavřen jejich výčet. PA znehodnocuje signály natolik, že v současnosti představuje nejvýznamnější limitaci použití optické metody.

Cílem této práce je odstranění, nebo alespoň významné potlačení PA tak, aby nebyl omezen volný pohyb srdce, ani nemusely být použit farmakologické blokátory.

2 ZPŮSOBY ODSTRANĚNÍ POHYBOVÉHO ARTEFAKTU

Odstranění nebo alespoň potlačení PA je v současnosti dosahováno následujícími skupinami metod [11]:

- **Farmakologické blokátory** pohybu omezují přenos elektrického vzruchu na kontraktilní aparát buňky, a proto dochází k potlačení kontrakce srdce. Optický záznam elektrické aktivity srdce je pak přímým záznamem AN. Mezi nejčastěji používané farmakologické blokátory pro potlačení srdeční kontraktility patří 2,3-butandion monoxim (BDM), cytochalasin-D a blebbistatin [10].

- **Mechanická restrikce** je dosahována sevřením izolovaného srdce v kroužku [12], nebo přitisknutím srdce ke stěně vaničky, v níž je srdce umístěno [13], [14]. Fyziologie srdce se zdá být neovlivněna [1], [3], [15], [9]. Na druhou stranu, v místech, kde je srdce přitisknuto ke stěně nebo kroužku, může docházet k zúžení nebo úplnému uzavření koronárních žil. Snížený průtok krve pak vyústí v lokální ischemii. Pro studium ischemických změn na izolovaném srdci proto tento způsob není vhodný.

- **Techniky zpracování signálu** umožňují odstranit PA ze zaznamenaného signálu. V současnosti je nejvyužívanějším technikou odstranění PA poměrová metoda. Poměrová metoda využívá toho, že molekula VSD reaguje na zvýšení napětí na buněčné membráně posunem emisního spektra směrem k vyšším vlnovým délkám. Při záznamu je optický signál úměrný AN snímán simultánně ve dvou odlišných pásmech emisního spektra a poměrem signálů je nežádoucí vliv PA odstraněn. Výsledný signál odpovídá pouze elektrické aktivitě srdce [16].

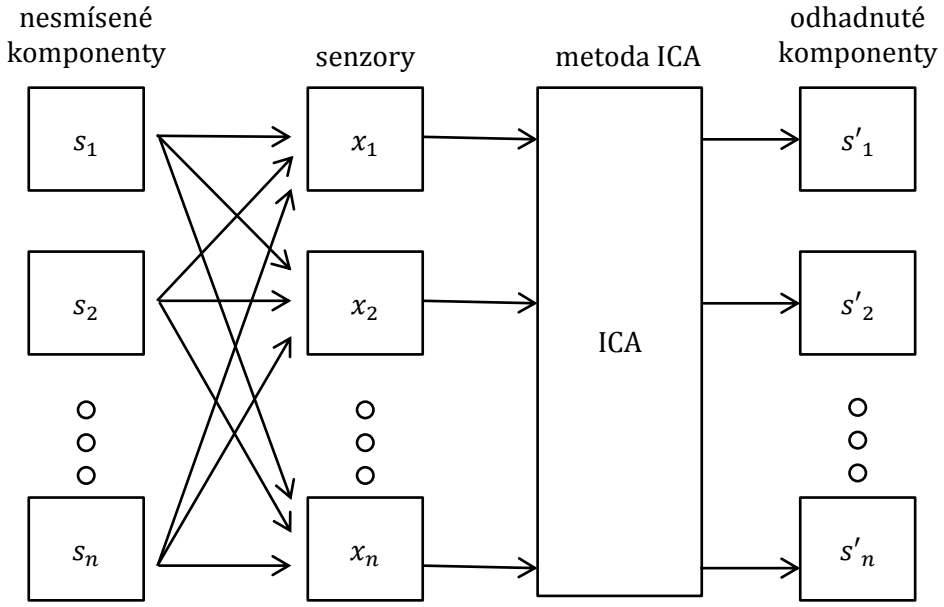
V této práci je PA odstraněn pomocí metody nezávislých komponent.

3 METODA NEZÁVISLÝCH KOMPONENT (ICA)

ICA pracuje s modelem popisujícím předpokládaný vznik naměřených signálů. Matematicky je model ICA definován jako model pracující se skrytými proměnnými, kterými jsou parametry prostředí a komponenty:

$$x_i(t) = a_{i1}s_1(t) + a_{i2}s_2(t) + \cdots + a_{in}s_n(t), \text{ pro všechna } i. \qquad 3.1$$

kde $x_i(t)$ reprezentuje zaznamenané signály, a_{i1} prvky mixážní matice, a $s_1(t)$ až $s_1(t)$ komponenty signálu. Index i vyjadřuje pořadí komponent, a index t vzorek signálu v čase. Model zobrazuje Obrázek 3.1.



Obrázek 3.1: Obecný model ICA.

Cílem ICA je odhadnout separační (demixážní) matici $\boldsymbol{A}^{-1}$, která je inverzí mixážní matice $\boldsymbol{A}$. Odhad prvků separační matice $\boldsymbol{A}^{-1}$ probíhá iterativně. Po každém novém odhadu je změřena míra vzájemné statistické nezávislosti nově odhadnutých komponent. Postup je opakován až do nalezení maxima vzájemné statistické nezávislosti odhadovaných komponent. Vzájemnou statistickou nezávislost vyjadřuje účelová funkce ICA, takže hledání maxima nezávislosti je hledáním globálního extrému této účelové funkce.

4 VARIANTY ICA A ALGORITMUS WASOBI

ICA ve skutečnosti nepředstavuje jedinou metodu, ale skupinu metod. Všechny varianty ICA jsou si podobné v tom, že separaci komponent zakládají na hledání globálního extrému kritéria vyjadřujícího vzájemnou závislost odhadovaných komponent. Jednolivé varianty se však vzájemně liší ve formulaci tohoto kritéria. Jednotlivá kritéria jsou nestejně citlivá k charakteristikám zpracovávaného signálu a to se odráží v míře úspěšnosti separace. Díky tomu je možné vybrat variantu ICA, jenž je pro separaci AN a PA z optických záznamů $R(t)$ a $G(t)$ nejvhodnější z hlediska vlastností účelové funkce, determinující korektnost, konzistenci a robustnost separace.

Varianty ICA se dají rozdělit na dvě základní skupiny: (a) modely ICA pracující se signály jako s náhodnými veličinami, (b) modely ICA využívající časovou strukturu signálu, jako jsou například metody AMUSE [17], využívající dekompozici kovarianční matice signálů, metoda SOBI [18] a její modifikace SOBI-RO [19], SOBI-BPF [20], SONS [21], a WASOBI [22] s modifikací EWASOBI [23], které využívají sdruženou diagonalizaci skupiny kovariančních matic signálů.

Pro separaci AN a PA se nejlépe hodí model využívající časovou strukturu signálu, konkrétně pak algoritmus WASOBI.

Algoritmus WASOBI je jedním z rodiny ICA algoritmů. Využívá pro odhad separační matice nelineární váhovanou metodu nejmenších čtverců. Ta odhaduje neznámou mixážní matici $\boldsymbol{A}$ a $\boldsymbol{K}$ neznámých diagonálních matic $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_K$ takových, aby jejich kombinace co nejlépe odpovídala sérii známých korelačních matic $\boldsymbol{R}_x[\tau_k]$:

$$\boldsymbol{R}_{\boldsymbol{x}}[\tau_k] \sim \boldsymbol{A}\boldsymbol{\lambda}_K\boldsymbol{A}^T, \qquad 4.1$$

kde $\boldsymbol{R}_{\boldsymbol{x}}[\tau_k]$ je série korelačních matice, $\boldsymbol{A}$ je odhadovaná mixážní matice, a $\boldsymbol{\lambda_1}, \boldsymbol{\lambda_2}, \dots, \boldsymbol{\lambda_K}$ jsou dosud neznámé diagonální matice.

Prvky matic $\boldsymbol{A}$ a $\boldsymbol{\lambda_1}, \boldsymbol{\lambda_2}, \dots, \boldsymbol{\lambda_K}$ představují neznámé proměnné, které jsou cílem odhadu a předem nejsou známy. Odhad korelačních matic známý je, neboť lze spočítat z pozorovaných signálů:

$$\boldsymbol{R}_{\boldsymbol{x}}[\boldsymbol{\tau_k}] = \frac{1}{\mathrm{T}}\sum_{t=1}^{T} \boldsymbol{x}[t]\boldsymbol{x}^T[t+\tau_k], \qquad 4.2$$

kde $\boldsymbol{R_x}[\tau_k]$ je K korelačních matic pozorovaného signálu pro časy $\tau = 1, \dots, k$, T označuje počet vzorků signálu, $\boldsymbol{x}$ je pozorovaný signál, jehož počet vzorků musí být alespoň $T + \tau_k$. Protože odhady korelačních matic $\boldsymbol{R_x}[\tau_k]$ nemusí být symetrické, na rozdíl od $\boldsymbol{A\lambda_K A^T}$, je potřeba je nejprve symetrizovat. Symetrická varianta korelační matice $\boldsymbol{y}_k$ by se měla co nejvíce rovnat $\boldsymbol{A\lambda_K A^T}$, vyjádřené jako

$$\boldsymbol{y}_k \sim \begin{bmatrix} a_1^2 & a_3^2 \\ a_1 a_2 & a_3 a_4 \\ a_2^2 & a_4^2 \end{bmatrix} \boldsymbol{\lambda}_k = \boldsymbol{G}(a)\boldsymbol{\lambda}_k, \qquad 4.3$$

kde $\boldsymbol{y}_k$ je symetrická korelační matice, $\boldsymbol{G}(a)$ zajišťuje symetričnost matice $\boldsymbol{A}$ a $\boldsymbol{\lambda}_k$ jsou diagonální matice.

Zřetězením všech symetrických variant korelačních matic $\boldsymbol{y}_k$ do jediné matice $\mathbf{y} = [\, \boldsymbol{y_1^T}, \boldsymbol{y_2^T}, \dots, \boldsymbol{y_k^T}]^{\boldsymbol{T}}$ a zároveň zřetězením všech diagonálních matic $\boldsymbol{\lambda}_k$ do jediné matice $\boldsymbol{\lambda} = [\, \boldsymbol{\lambda}_{\boldsymbol{1}}^{\boldsymbol{T}}, \boldsymbol{\lambda}_{\boldsymbol{2}}^{\boldsymbol{T}}, \dots, \boldsymbol{\lambda}_{\boldsymbol{k}}^{\boldsymbol{T}}]^{\boldsymbol{T}}$je získán vztah:

$$\boldsymbol{y} \sim [\boldsymbol{I_K} \otimes \boldsymbol{G}(a)]\boldsymbol{\lambda} = \boldsymbol{G}'(\boldsymbol{a})\boldsymbol{\lambda}, \qquad 4.4$$

kde $\boldsymbol{I_K}$ je jednotková matice, $\boldsymbol{G}(a)$ je symetrizovaná matice $\boldsymbol{A}$, symbol $\otimes$ označuje Kroneckerův součin a $\boldsymbol{G}'(a)$ označuje rozšíření $\boldsymbol{G}(a)$ vzniklé Kroneckerovým součinem s jednotkovou maticí.

Míru okamžité shody mezi odhadem a skutečností udává váhované minimalizační kritérium. Váhované minimalizační kritérium je dáno rozdílem symetrizovaných korelačních matic $\boldsymbol{y}$ a odhadnutých prvků $\boldsymbol{G}'(\boldsymbol{a})\boldsymbol{\lambda}$ a má tvar:

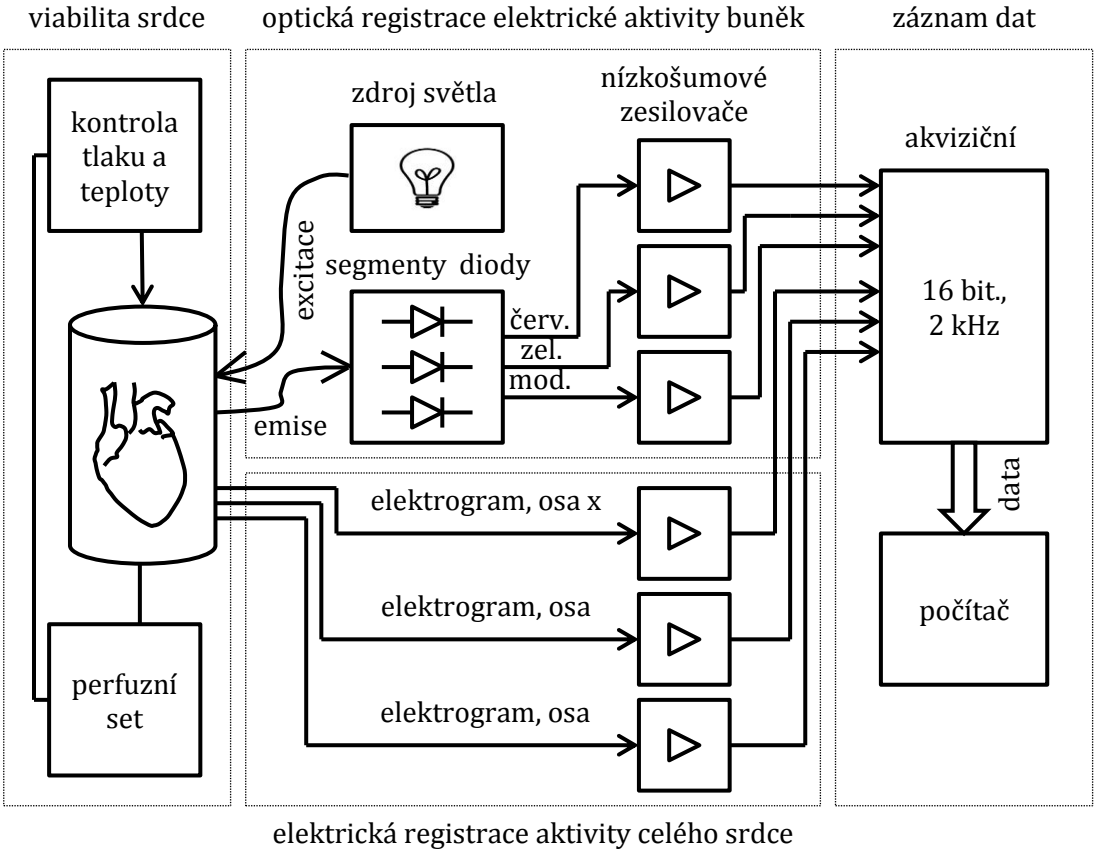
$$C_{VNC} = [\boldsymbol{y} - \boldsymbol{G}'(\boldsymbol{a})\boldsymbol{\lambda}]\boldsymbol{W}[\boldsymbol{y} - \boldsymbol{G}'(\boldsymbol{a})\boldsymbol{\lambda}]^{\boldsymbol{T}}, \qquad 4.5$$

kde C_{VNC} je váhované minimalizační kritérium, $\boldsymbol{G}'(a)$ je rozšířená symetrizovaná matice $\boldsymbol{A}$ a $\boldsymbol{W}$ je symetrická váhová matice, daná inverzí kovarianční matice $\mathbf{y}$.

Kritérium C_{VNC} je algoritmem WASOBI iteračně minimalizováno nelineární Gaussovou metodou [24]. Hledaná separační matice $\boldsymbol{A^{-1}}$ je rovna inverzi odhadnuté matice $\boldsymbol{A}$.

5 REGISTRACE ELEKTRICKÉ AKTIVITY SRDCE

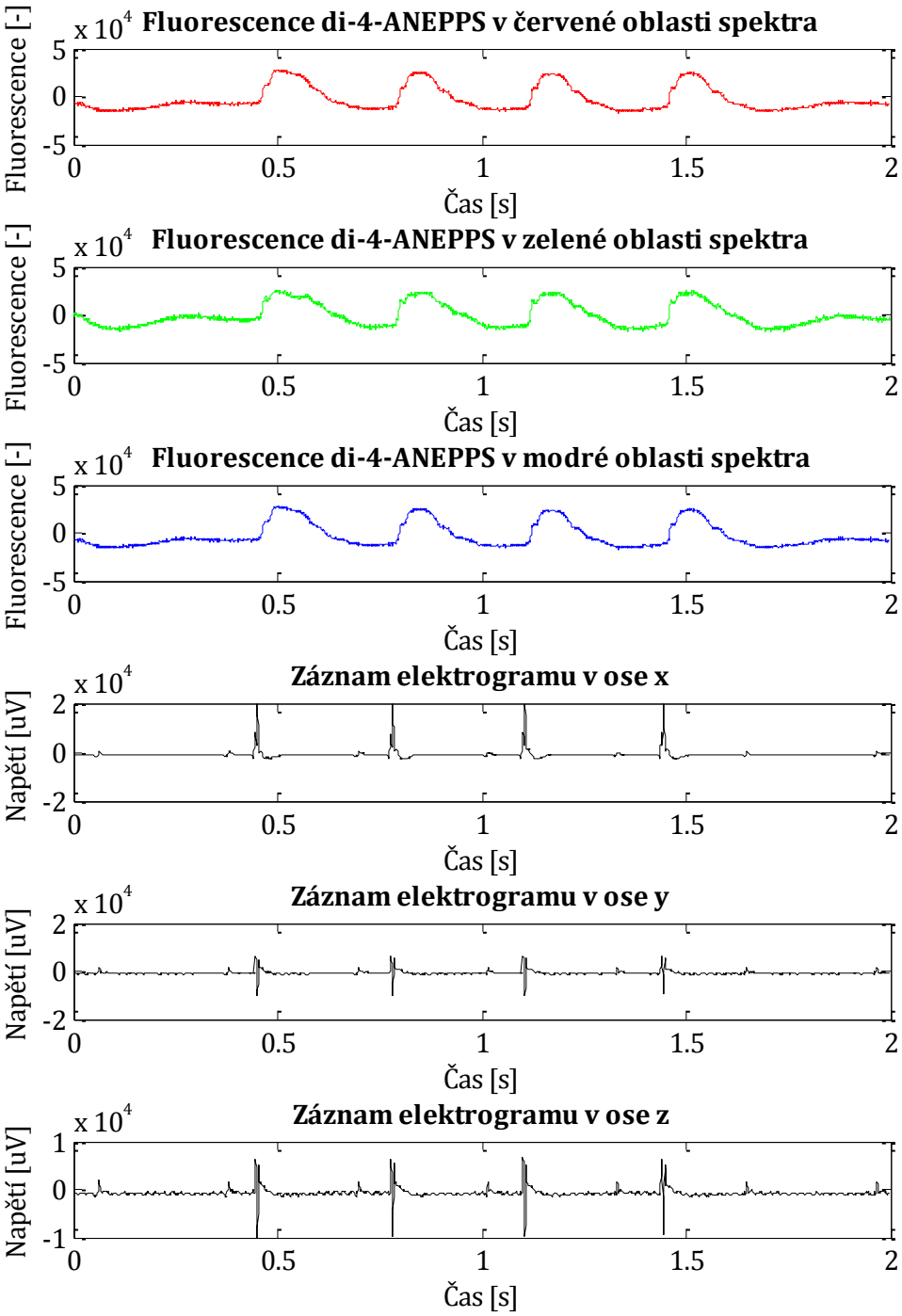
Elektrická aktivita srdečních buněk byla zaznamenána optickou metodou. Záznamový systém je zobrazen na obrázku (Obrázek 5.1). Průběh AN byl pomocí uvedeného optického systému zaznamenáván s vzorkovací frekvencí f_{vz} = 2000Hz, a kvantován analogově-digitálním převodníkem s 16-ti bitovým rozlišením. Snímací systém obsahuje zdroj excitačního světla (λ = 506 ± 30nm), pracující srdce, na jehož tkáň je navázáno barvivo (di-4-ANEPPS), a fotodetektor snímající emisní světlo. Snímání emisního světla bylo zajištěno opticko-elektrickým převodníkem, na jehož vstupu je trojsegmentová světlocitlivá křemíková fotodioda S9032-02 [25] firmy Hamamatsu. Emisní světlo VSD bylo snímáno segmenty fotodiody v oblasti červeného (590 – 720nm), zeleného (480 – 600nm) a modrého (380 – 530nm) světla.



Obrázek 5.1: Měřící systém, převzato a upraveno z [26].

Měření probíhalo dlouhodobě (1,5 – 2hod.), s použitím VSD, bez dalších farmakologických přípravků pro omezení pohybu. Optické signály v horní části obrázku (Obrázek 5.2) byly zaznamenány současně s vzájemně ortogonálními elektrogramy v dolní část obrázku (Obrázek 5.2). Obrázek (Obrázek 5.2) ukazuje, že

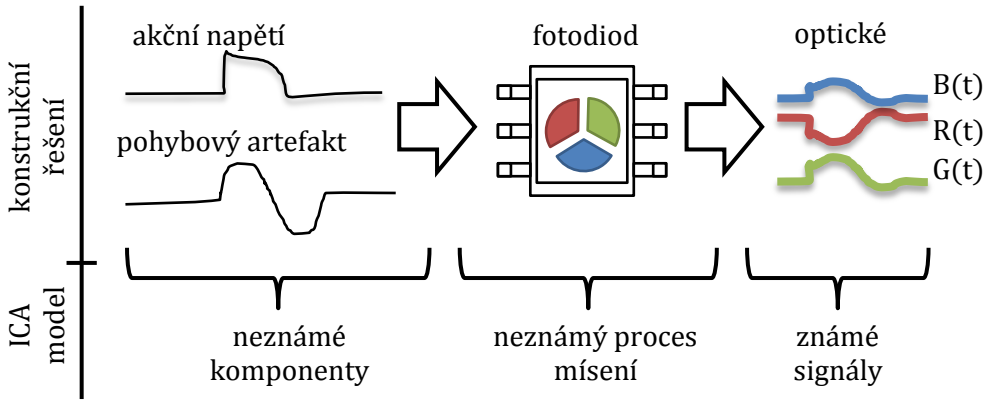
jsou optické signály zarušené šumem a znehodnocené PA, který v zaznamenaných signálech převládá. Dále byl pro záznam PA použit segment fotodiody snímající modrou část spektra. Signál úměrný modrému světlu odpovídal odraženému excitačnímu světlu a tudíž reflektoval pohyb srdeční stěny.



Obrázek 5.2: Záznam optických signálů v červené, zelené a modré oblasti spektra (horní tři záznamy) a simultánní záznam tří elektrogramů (dolní tři záznamy).

6 POTLAČENÍ POHYBOVÉHO ARTEFAKTU POMOCÍ ICA

Vztah mezi modelem ICA a zaznamenanými optickými signály vysvětluje obrázek (Obrázek 6.1). Směs AN a PA je detekována segmentovou fotodiodou, přičemž mísení AN a PA představuje neznámý proces. Emisní světlo di-4-ANEPPS je detekováno v jednotlivých segmentech fotodiody. Výstupem jsou tři optické signály $R(t), G(t), B(t)$, které odpovídají záznamu změny intenzity světla v jednotlivých částech spektra (oblast červené, zelené a modré barvy). V případě využití ICA lze ze signálů $R(t), G(t), B(t)$ oddělit maximálně tři komponenty, jelikož počet komponent musí být menší nebo roven počtu vstupních signálů. Pro účely separace dvou komponent AN a PA jsou použity dva optické signály, zelený a červený.



Obrázek 6.1: Vztah konstrukčního řešení záznamové aparatury a modelu ICA

Matematicky lze vznik obou optických signálů $R(t)$ a $G(t)$ popsat soustavou dvou rovnic:

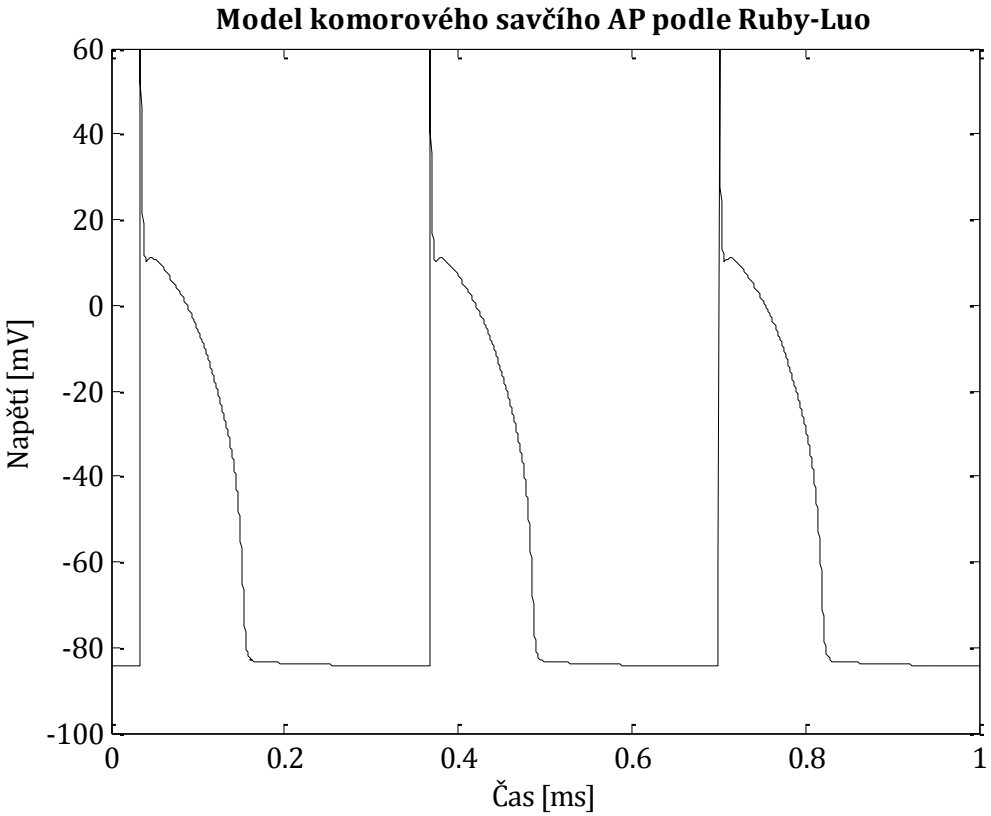
$$R(t) = a_{11}AN(t) + a_{12}PA(t)$$
$$G(t) = a_{21}AN(t) + a_{22}PA(t) \qquad 6.1$$

kde $R(t)$ je signál zaznamenaný v červené oblasti spektra, $G(t)$ signál zaznamenaný v zelené oblasti spektra, $a_{11}, a_{12}, a_{21}, a_{22}$ představují v čase neměnné prvky mixážní matice vyjadřující proces smíchání komponent ve fotodiodě, a $AN(t)$ a $PA(t)$ jsou časové průběhy komponent představující průběhy AN a PA. Demixážní matice byla odhadnuta algoritmem WASOBI a odhady AN a PA byly získány vynásobením optických signálů demixážní maticí.

7 OVĚŘENÍ PLATNOSTI PODMÍNEK MODELU ICA PRO OPTICKÝ ZÁZNAM AKČNÍHO NAPĚTÍ

Pro ověření platnosti podmínek ICA byly vytvořeny simulované optické signály, složené z kombinace modelového průběhu AN a PA.

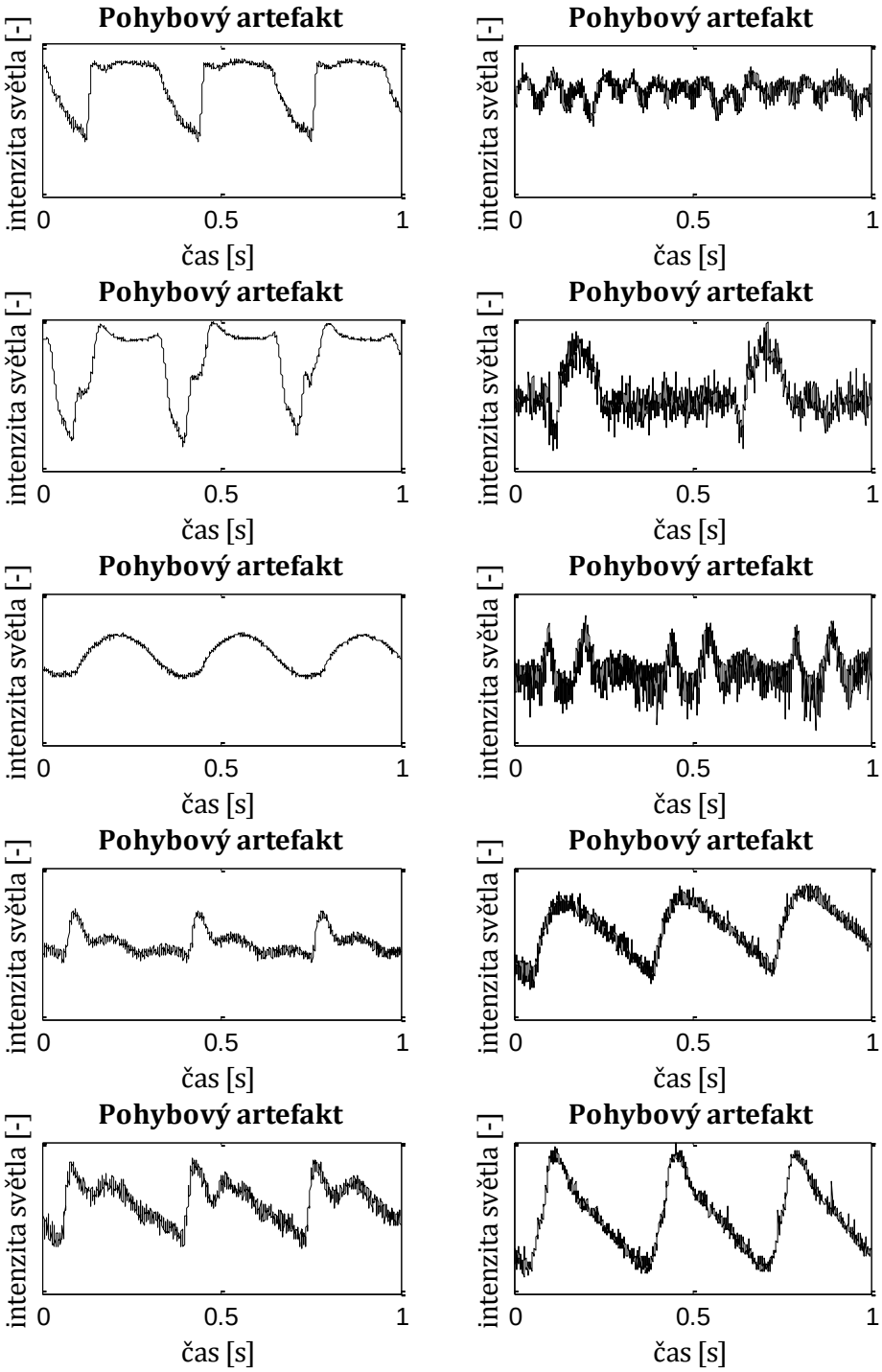
Modelový průběh AN byl vytvořen pomocí modelu autorů Luo-Rudy z roku 1991 [27]. Jedná se o matematický model komorového srdečního AN, poskytující dostatečně detailní průběh membránového napětí buňky s využitím šesti iontových kanálů. Model Luo-Rudy 1991 byl implementován v prostředí OpenCell [28]. Z OpenCell prostředí byl model přenesen do prostředí Matlab [29]. Průběh AN je zobrazen na obrázku (Obrázek 7.1).



Obrázek 7.1: Modelový průběh akčního napětí.

Charakteristické průběhy PA byly získány z optických záznamů v době před nabarvením srdce VSD. V této době nevyzařovalo srdce žádné emisní světlo a při excitaci srdce mohlo být detekováno pouze odražené excitační světlo. Intenzita odraženého světla se měnila v závislosti na pohybu srdce, a tak bylo možné PA zaznamenat. Pro účely analýzy ICA bylo vybráno deset reprezentativních průběhů PA. Byly vybrány maximálně odlišné průběhy, aby ověření schopnosti separace

jednotlivých ICA variant pokrývalo celé spektrum změn PA. Deset vybraných reprezentantů je zobrazeno na obrázku (Obrázek 7.2).

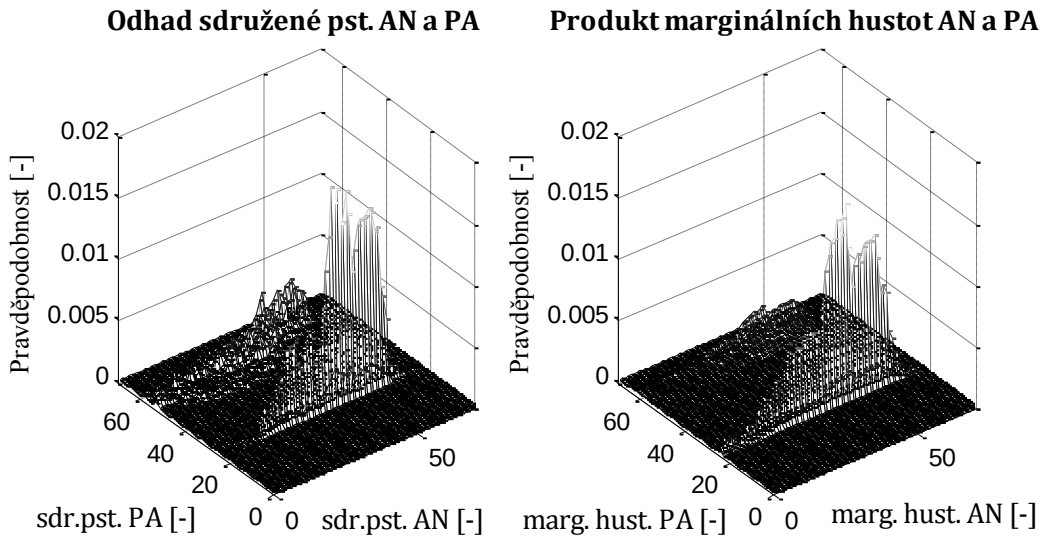


Obrázek 7.2: Deset vybraných záznamů pohybového artefaktu.

Statistická nezávislost komponent AN a PA, která je požadovaná pro korektní separaci pomocí ICA, byla posouzena pomocí odhadu funkcí hustoty pravděpodobnostního rozdělení komponent AN a PA. Matematicky je statistická nezávislost dvou komponent x a y definována pomocí hustot rozdělení pravděpodobnosti [30]:

$$p_{x,y}(x,y) = p_x(x)p_y(y) \qquad 7.1$$

kde $p_{x,y}(x,y)$ je sdružená hustota pravděpodobnosti veličin x a y, a $p_x(x)$ a $p_y(y)$ jsou marginální hustoty těchto veličin. Odhady byly téměř shodné, viz Obrázek 7.3, což prozrazuje statistickou nezávislost AN a PA.



Obrázek 7.3: Vlevo - odhad sdružené pravděpodobnosti (sdr. pst.) AN a PA; vpravo - součin odhadu marginálních hustot (marg. hust.) pro AN a PA.

Statistická nezávislost byla také kvantifikována vzájemnou informací. Vzájemná informace dvou náhodných funkcí X a Y byla spočítána podle vztahu [30]:

$$I(\mathrm{X};\mathrm{Y}) = \iint_{X,Y} p(x,y) \log\left(\frac{p(x,y)}{p(x)p(y)}\right) dxdy \qquad 7.2$$

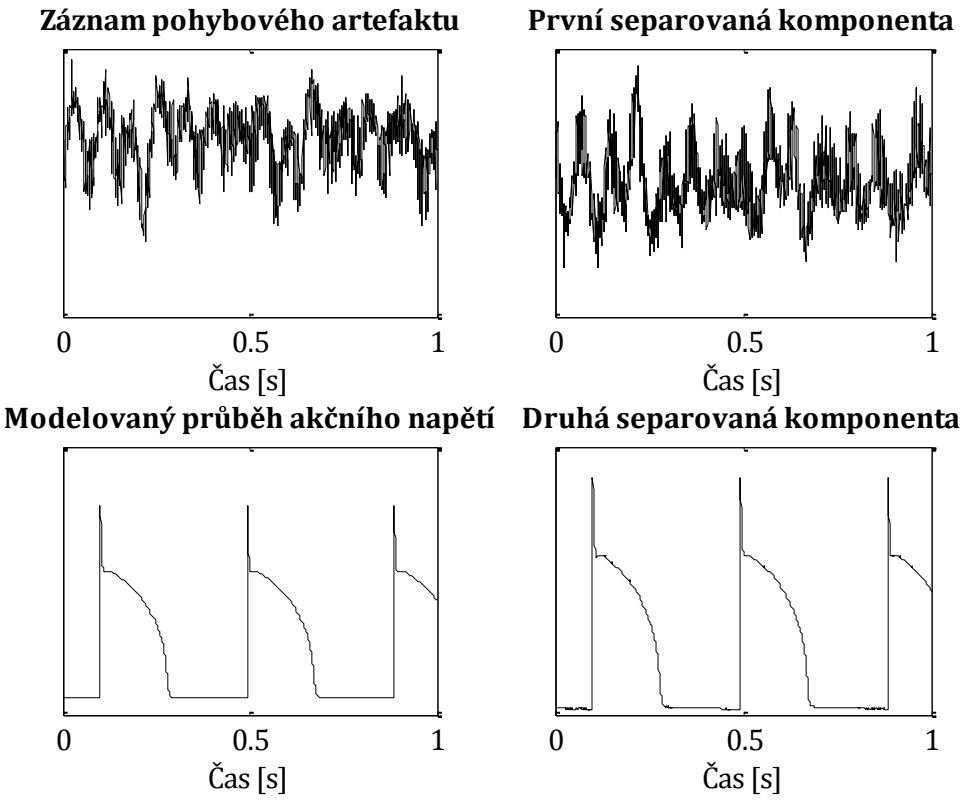
kde $I(X;Y)$ je vzájemná informace, $p(x,y)$ je sdružená hustota pravděpodobnosti náhodných veličin X a Y, a $p(x)$ a $p(y)$ jsou marginální pravděpodobnostní hustoty funkcí X a Y. Vzájemná nezávislost AN a PA je vyjádřena vzájemnou informací, jejíž hodnota by měla být nulová, nebo by měla být alespoň dostatečně malá. Vzájemná informace vzorových deseti kombinací AN a PA byla určena na základě odhadnuté hustoty pravděpodobnosti [31]. Hodnoty jsou uvedeny v tabulce (Tabulka 7.1).

Tabulka 7.1: Odhad vzájemné informace I(AN,PAi) pro deset kombinací AN a PA.

	PA1	PA2	PA3	PA4	PA5	PA6	PA7	PA8	PA9	PA10
I(AN,PAi)	0,51	0,77	0,77	0,16	0,31	0,86	0,52	0,40	0,44	0,66
	Průměrná vzájemná informace									
I(AN,PA)	0,54 ± 0,21									

Vzájemná informace dosahovala průměrné hodnoty I(AN,PA) = 0,54 ± 0,21. Číslo je uváděno bez jednotky, neboť vzájemná informace je bezrozměrná. Z průměrné hodnoty vzájemné informace plyne, že jsou AN a PA mírně závislé, ale ne v takové míře, aby to bránilo jejich korektní separaci pomocí WASOBI.

Výsledek separace modelových dat ilustruje Obrázek 7.4, který srovnává simulované průběhy vlevo s jejich korespondujícími odhady vpravo.



Obrázek 7.4: Vlevo - původní komponenty, vlevo; vpravo - komponenty separované pomocí WASOBI.

8 OVĚŘENÍ KOREKTNOSTI SEPARACE

Ověření korektnosti separace AN a PA bylo provedeno dvěmi způsoby:

- ověřením konzistence výsledků při opakovaném použití ICA
- srovnáním průběhů separovaných komponent s průběhy získanými poměrovou metodou

8.1 PRVNÍ ZPŮSOB OVĚŘENÍ VÝSLEDKŮ ICA: MNOHONÁSOBNĚ OPAKOVANÁ ICA

Ověření korektnosti separace a současně ověření schopnosti metody WASOBI tohoto výsledku opakovaně dosáhnout bylo provedeno Monte Carlo analýzou. Monte Carlo analýza byla provedena pro (a) poměr užitečného signálu k interferenci definovaný pro separované komponenty (SIR_S), pro (b) poměr užitečného signálu k interferenci definovaný pro mixážní matici (SIR_A) a (c) pro index separability.

Monte Carlo analýzou bylo vyhodnoceno deset uměle smísených signálů. Každý signál byl tvořen směsí jednoho ze zaznamenaných PA a modelového AN. Mixážní matice byla pokaždé sestavena tak, aby obsahovala náhodně generované prvky, a byla nesingulární. Toto nastavení mixážní matice odpovídá reálnému prostředí. Monte Carlo analýza byla spouštěna pokaždé pro 100 běhů metody WASOBI.

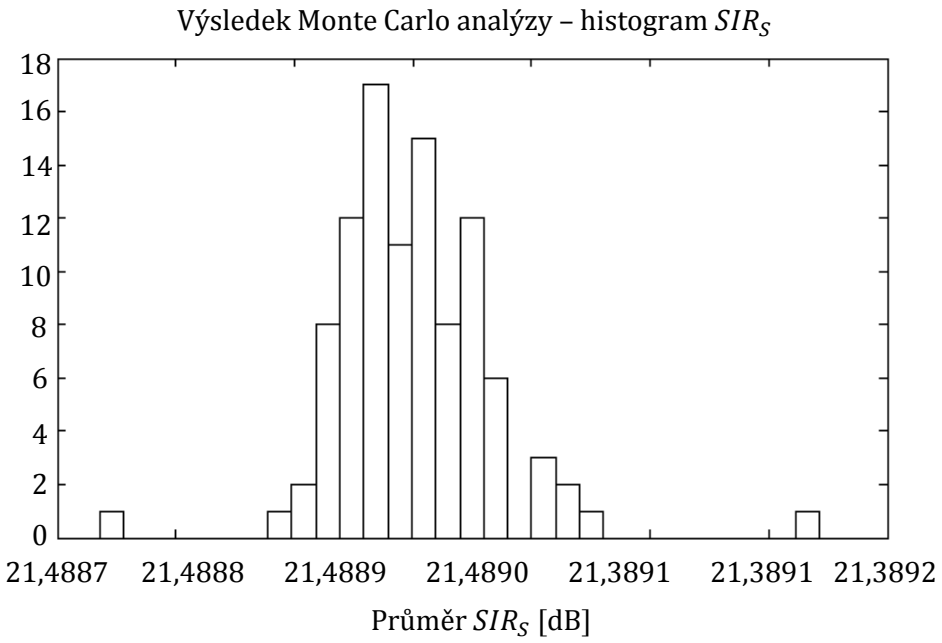
ICA je považována za efektivní a konzistentní, jsou-li splněny pro střední hodnotu SIR_S a SIR_A dvě podmínky [20]:

$$\bar{x}(SIR_S) > 16dB \tag{8.1}$$

$$\sigma(SIR_S) < \pm\frac{\bar{x}(SIR_S)}{10}\% \tag{8.2}$$

kde $\bar{x}(SIR_S)$ označuje průměrnou hodnotu SIR_S a $\sigma(SIR_S)$ jeho směrodatnou odchylku.

Výsledky Monte Carlo analýzy pro SIR_S i SIR_A podmínky 8.1 a 8.2 splňují. Jednotlivé hodnoty SIR_S i SIR_A zobrazuje tabulka Tabulka 8.1 a Tabulka 8.2. Proto lze uzavřít, že metoda WASOBI funguje velmi dobře pro všechny zkoumané typy kombinací AN s AP.



Obrázek 8.1: Výsledek Monte Carlo analýzy pro první směs průběhů akčního napětí a pohybového artefaktu pro parametr SIR získaný ze separovaných zdrojů.

Korektnost separace byla dále kvantifikována indexem separability. Index separability určuje kvalitu separace srovnáním známé mixážní matice $\boldsymbol{A}$ a odhadnuté separační matice $\boldsymbol{W}$. Je vypočítán z prvků matice $\boldsymbol{G} = \boldsymbol{WA}$, určující zkreslení dané procesem umělého smísení signálů s následnou opětovnou separací. [32], [33], [34], [35], [36]. Index separability je definován vztahem:

$$PI(\boldsymbol{G}) = \frac{1}{m(n-1)} \sum_{i=1}^{m} \sum_{j=1}^{n} \left(\frac{[G]_{i,j}}{max_j [G]_{i,j}} - 1 \right) \qquad 8.3$$

kde PI je index separability, m, n jsou rozměry dvojdimenzionální matice $\boldsymbol{G}$ a $G_{i,j}$ jsou její prvky. Vzorec vychází z myšlenky, že pro ideální odhad by měla být matice $\boldsymbol{G}$ tvořena pouze prvky na diagonále.

Index separace pro metodu WASOBI je uveden v tabulce (Tabulka 8.3). Parametry mixážní matice a Monte Carlo analýzy zůstaly stejné jako u SIR_S a SIR_A. Pro ideálně odhadnutou separační matici by měl být index separace rovný nule. Hodnoty indexu separace v tabulce (Tabulka 8.3) se k nule blíží, což indikuje správný odhad separační matice.

Tabulka 8.1: Hodnoty SIRS.

Číslo kombinace AN a PA	Průměrná hodnota SIRS (dB)	Směrodatná odchylka SIRS (%)
1	21,48	$6{,}13 \cdot 10^{-7}$
2	30,34	$1{,}96 \cdot 10^{-6}$
3	48,23	$3{,}46 \cdot 10^{-5}$
4	39,63	$1{,}57 \cdot 10^{-6}$
5	50,48	$5{,}63 \cdot 10^{-7}$
6	37,48	$4{,}57 \cdot 10^{-4}$
7	29,39	$9{,}46 \cdot 10^{-8}$
8	27,44	$5{,}30 \cdot 10^{-5}$
9	32,12	$4{,}48 \cdot 10^{-7}$
10	29,18	$9{,}72 \cdot 10^{-8}$

Tabulka 8.2: Hodnoty SIRA.

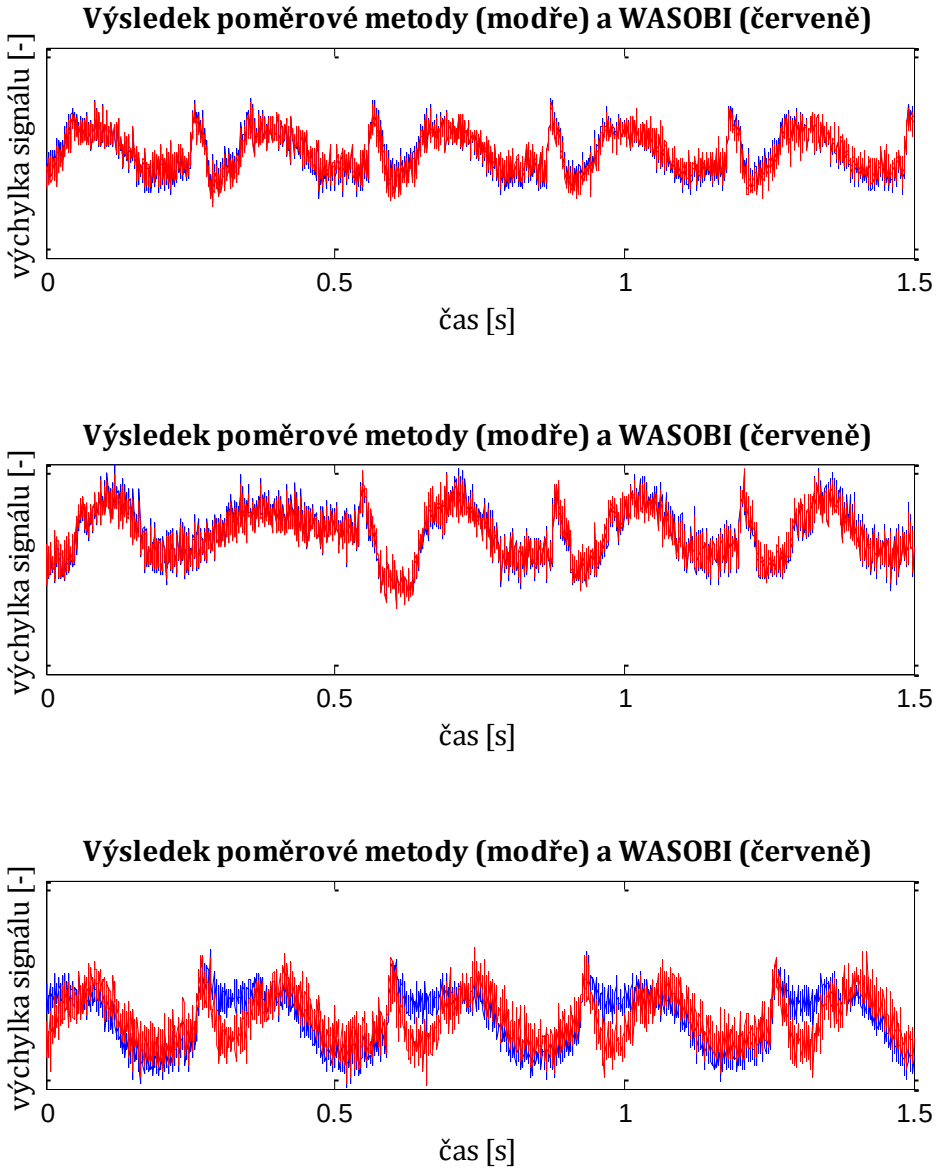
Číslo kombinace AN a PA	Průměrná hodnota SIRA (dB)	Směrodatná odchylka SIRA (%)
1	21,38	$6{,}10 \cdot 10^{-7}$
2	29,62	$1{,}89 \cdot 10^{-6}$
3	45,39	$9{,}48 \cdot 10^{-5}$
4	39,53	$1{,}56 \cdot 10^{-6}$
5	50,43	$5{,}62 \cdot 10^{-8}$
6	35,47	$4{,}32 \cdot 10^{-6}$
7	29,29	$9{,}46 \cdot 10^{-8}$
8	27,35	$5{,}36 \cdot 10^{-5}$
9	31,73	$4{,}50 \cdot 10^{-7}$
10	28,8	$7{,}06 \cdot 10^{-8}$

Tabulka 8.3: Index separace metody WASOBI pro deset kombinací AN a PA.

Číslo kombinace AN a PA	Index separability [-]
1	0,08
2	0,05
3	0,01
4	0,02
5	0,01
6	0,02
7	0,04
8	0,04
9	0,02
10	0,03

8.2 DRUHÝ ZPŮSOB OVĚŘENÍ VÝSLEDKŮ ICA: SROVNÁNÍ ICA A POMĚROVÉ METODY

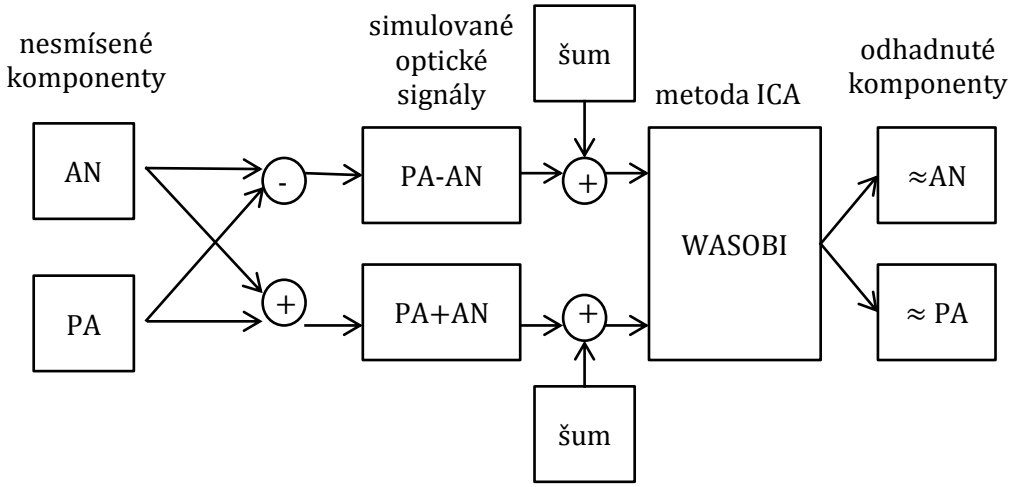
Druhým způsobem ověření správnosti separace bylo srovnání výsledků metody WASOBI s výsledky poměrové metody. Výsledky jsou zobrazeny na obrázku (Obrázek 8.2). Průběh AN získaný poměrovou metodou je zobrazen modře a průběh získaný metodou WASOBI červeně. Obrázek zobrazuje v horní části normální průběh AN, v prostřední části průběh AN s arytmiemi, a v dolní části průběh AN původně podstatně znehodnocený PA. První dva průběhy se od sebe prakticky neliší, třetí průběh AN získaný WASOBI je dokonce lepší než průběh AN získaný poměrovou metodou. Metoda WASOBI je proto srovnatelná s poměrovou metodou, a představuje její vhodnou alternativu.



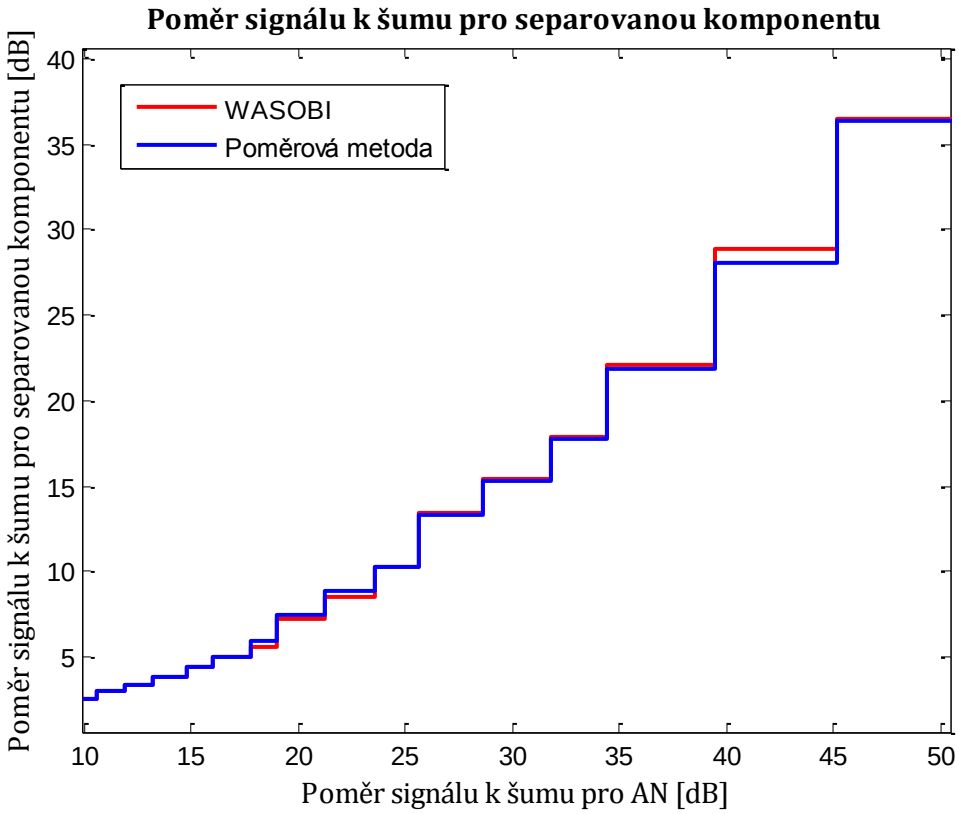
Obrázek 8.2: Srovnání výsledků poměrové metody a metody ICA

9 VLIV ŠUMU NA KOREKTNOST SEPARACE

Vliv šumu byl ověřen na uměle zarušených datech, vytvořených kombinací modelového AN a reálného PA, viz (Obrázek 9.1). Srovnání SNR průběhu AN získaného pomocí WASOBI a pomocí poměrové metody je zobrazeno na obrázku (Obrázek 9.2). Metoda WASOBI je ekvivalentní poměrové metodě i v případě významného zašumění vstupních signálů.



Obrázek 9.1: Schéma výroby umělých optických signálů a jejich opětovné oddělení.



Obrázek 9.2: Srovnání poměru signálu k šumu AN.

10 ZÁVĚR

Práce popisuje způsoby záznamu elektrické aktivity izolovaného srdce, a zvlášť se věnuje popisu AN, jehož záznam slouží k diagnostice vlivu experimentálních podmínek na elektrofyziologii srdce. AN je zaznamenáváno optickou metodou. Optická metoda využívá VSD di-4-ANEPPS k převodu elektrické aktivity na změnu optických vlastností snímaného světla. Při záznamu AN optickou cestou však dochází k zarušení záznamu PA, jehož odstranění je jádrem předkládané dizertační práce.

PA se časově i frekvenčně překrývá s repeticemi AN a proto není možné je od sebe oddělit prostředky běžného zpracování signálu. Kvůli požadavkům daným experimentálním protokolem není možné potlačit pohyb srdce farmakologickými blokátory pohybu, ani postupy mechanického omezení pohybu, jenž bývají použity pro zmírnění, nebo úplné potlačení pohybu srdeční stěny vzhledem k fotodetektoru. Jediným vhodným způsobem potlačení PA je využití poměrové metody. Tato metoda však má své omezení, a proto je v této práci navržen pro odstranění PA zcela nový přístup, založený na ICA.

ICA, dokáže ze simultánně zaznamenaných optických signálů oddělit vzájemně statisticky nezávislé složky, reprezentující AN a PA. Z variant ICA je vybrána nejvhodnější varianta pro separaci AN a PA. Výběr byl proveden na základě teoretických vlastností variant ICA a dále empiricky. Nejlepší variantou pro separaci AN a PA je WASOBI.

Teoretická schopnost separace AN a PA pomocí ICA byla prokázána splněním podmínek separace a shodou modelu vzniku optických signálů s modelem ICA. Prakticky bylo ověření korektnosti separace AN a PA provedeno dvojím způsobem: Monte Carlo analýzou, a srovnáním výsledků ICA a poměrové metody. Bylo dokázáno, že ICA dokáže zcela potlačit PA v záznamech AN, dokonce i v prostředí vysokého šumu.

Přístup k odstranění PA založený na použití ICA může nalézt uplatnění v kardiologických experimentech zabývajících se základní elektrofyziologii izolovaného srdce, vlivem farmak, vlivem ischemie, a v experimentech, u nichž je cílem zaznamenávat současně AN a migraci vápníku.

11 PROHLÁŠENÍ

Experimenty na zvířecích srdcích byly prováděny v Laboratoři experimentální kardiologie na Lékařské fakultě Masarykovy university v souladu se směrnicemi pro práci se zvířaty stanovenými českou a evropskou legislativou.

12 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

[1] I. EFMOV, V. NIKOLSKI a G. SALAMA, „Optical Imaging of the Heart," *Circ Res.,* sv. 94, pp. 21-33, 2004.

[2] D. S. ROSENBAUM a J. JALIFE, Optical Mapping of Cardiac Excitation and Arrhythmias, Boston: Blackwell Publishing, 2001.

[3] I. EFIMOV, D. HUANG, J. RENDT a G. SALAMA, „Optical mapping of repolarization and refractoriness from intact hearts," *Circulation,* sv. 90, pp. 1469-1480, 1994.

[4] C. HYATT, S. MIRONOV, F. VETTER, C. ZEMLIN a A. PETRSOV, „Optical Action Potential Upstroke Morphology Reveals Near-Surface Transmural Propagation Direction," *Circ Res,* sv. 97, pp. 277-284, 2005.

[5] M. INAGAKI, I. HIDAKA, T. AIBA, T. TATEWAKI, K. SUNAGAWA a M. SUGIMACHI, „High resolution optical mapping of cardiac action potentials in freely beating rabbit hearts," v *Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS,* San Francisco, 2004.

[6] S. DILLON, T. KERNER a J. HOFFMAN, „A system for in-vivo cardiac optical mapping," *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine,* sv. 1, pp. 95-108, 1998.

[7] J. KOLÁŘOVÁ, K. FIALOVÁ, O. JANOUŠEK, M. NOVÁKOVÁ a I. PROVAZNÍK, „Experimental Methods for Simultaneous Measurement of Action Potentials and Electrograms in Isolated Heart," *Physiol. Res.,* sv. 59 (Suppl. 1), 2010.

[8] K. LAURITA a A. SIGNAL, „Mapping action potentials and calcium transients simultaneously from the intact heart," *Am J Physiol Heart Circ Physiol,* sv. 280, pp. 2053-2060, 2001.

[9] A. NYGRAN, C. KONDO, R. CLARK a R. GILES, „Voltage-sensitive dye mapping in Langendorff-perfused rat hearts," *Am J Physiol Heart Circ Physiol.,* sv. 3, pp. 892-902, 2003.

[10] V. FEDOROV, I. LOZITSKY, E. SOSUNOV, E. SOSUNOV, E. ANYUKHOVSKY, M. ROSEN, W. BALKE a I. EFIMOV, „Application of blebbistatin as an excitation-contraction uncoupler for electrophysiological study of rat and rabbit hearts, Heart Rhythm, 2007 May;4(5):619-26.," *eart Rhythm,* sv. 4, pp. 619-626, 2007.

[11] S. KNISLEY, R. JUSTICE, W. KONG a P. JOHNSON, „Ratiometry of transmembrane voltage-sensitive fluorescent dye emission in hearts," *Am J Physiol Heart Circ Physiol.,* sv. 279, pp. 1421-1433, 2000.

[12] I. PROVAZNÍK, M. NOVÁKOVÁ, M. BLAHA, M. CHMELAŘ a Z. VESELÝ, „Fibre Optic Sensor for Recording of Action Potentials," v *Intelligent Sensors, Sensor Networks and Information Processing.*, Melbourne, Austrálie, 2004.

[13] N. D. H. BROWN, D. GAUTHIER a P. WOLF, „A Fiber-Based Ratiometric Optical Cardiac Mapping Channel Using a Diffraction Grating and Split Detector," *Biophys J.,* sv. 1, pp. 254-263, 2007.

[14] L. BAKER, B. LONDON, B. CHOI, G. KOREN a G. SALAMA, „Enhanced dispersion of

repolarization and refractoriness in transgenic mouse hearts promotes reentrant ventricular tachycardia.,“ *Circ Res.*, sv. 4, pp. 396-407, 2000.

[15] S. GIROUARD, K. LAURITA a D. ROSENBAUM, „Unique Properties of Cardiac Action Potentials Recorded with Voltage-Sensitive Dyes,“ *J Cardiovasc Electrophysiol*, č. 7, pp. 1024-1038, 1996.

[16] D. HIMEL a S. KNISLEY, „Imaging of Cardiac Movement Using Ratiometric and Nonratiometric Optical Mapping: Effect of Ischemia and 2, 3-Butaneodione Monoxime,“ *IEEE transaction of medical imaging*, sv. 25, pp. 122-126, 2006.

[17] L. TONG, R. LIU, V. SOON a Y. HUANG, „Indeterminacy and identifiability of blind identification,“ *IEEE Trans. on Circuits and Systems*, pp. 499-509, 1991.

[18] A. BELOUCHRANI, K. ABED-MERAIM, J. CARDOSO a E. MOULINES, „A Blind Source Separation Technique Using Second-Order Statistics,“ *IEEE Trans. on signal processing*, sv. 2, pp. 343-444, 1997.

[19] A. BELOUCHRANI a A. CICHOCKI, „Robust whitening procedure in blind source separation context.,“ *Electronics Letters*, sv. 24, pp. 2050-2053, 2000.

[20] A. CICHOCKI a A. SHUN-ICHI, Adaptive Blind Signal and Image Processing, Chichester: John Wiley a Sons., 2002.

[21] S. CHOI a A. CICHOCKI, „Blind separation of nonstationary sources in noisy mixtures,“ *Electronics Letters*, pp. 848-849, 2000.

[22] A. YEREDOR, „Blind Separation of Gaussian Sources via Second-Order Statistics with Asymptotically Optimal Weighting,“ *IEEE signal processing letters*, sv. 7, č. 7, pp. 197-200, 2000.

[23] P. TICHAVSKY, E. DORON, A. YEREDOR a J. NIELSEN, „A Computationally Affordable Implementation an Asymptotically Optimal BSS algorithm for AR Sources,“ v *EUSIPCO*, Florence, Italy, 2006.

[24] H. SORENSON, Parameter Estimation, New York: Marcel-Dekker, 1980.

[25] J. BARDOŇOVÁ, I. PROVAZNÍK, M. NOVÁKOVÁ, K. NOGOVÁ a J. SEKORA, „New Recording Setup for Ratiometric Recording of Action Potentials by Optical Means,“ v *Computers in Cardiology*, 2008.

[26] J. KOLÁŘOVÁ, „Metody měření a analýzy elektrické aktivity srdce v základním kardiologickém výzkumu. Habilitační práce.,“ 2009.

[27] C. LUO a Y. RUDY, „A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction,“ *Circ. Res.*, sv. 68, pp. 1501-1526, 1991.

[28] A. GARNY, N. D.P., J. COOPER, R. SANTOS, A. MILLER, S. McKEEVER, P. NIELSEN a P. HUNTER, „CellML and associated tools and techniques,“ *Phil. Trans. R. Soc. A.*, pp. 3017-3043, 2008.

[29] A. REEVE, A. GARNY, A. MILLER a R. BRITTEN, „Biological Modelling Using CellML and MATLAB,“ *The Open Pacing, Electrophysiology & Therapy Journal*, sv. 3, pp. 60-65, 2010.

[30] A. HYVARINEN, J. KARHUNEN a E. OJA, Independent Component Analysis, New York: John Wiley & Sons, 2001.

[31] R. MODDEMEIJER, „On Estimation of Entropy and Mutual Information of Continuous Distributions,“ *Signal Processing,* sv. 3, pp. 233-246, 1989.

[32] V. CALHOUN, T. ADALI, G. PEARLSON a J. PEKAR, „Spatial and Temporal Independent Component Analysis of Functional MRI Data Containing a Pair of Task-Related Waveforms,“ *Human Brain Mapping,* pp. 43-53, 2001.

[33] R. VAZQUES, H. VELEZ-PEREZ, R. RANTA, V. DORR, D. MAQUIN a L. MAILLARD, „Blind source separation, wavelet denoising and discriminant analysis for EEG artefacts and noise cancelling,“ *Biomedical Signal Processing and Control,* sv. 7, č. 4, pp. 389-400, 2012.

[34] A. CICHOCKI a S. AMARI, Adaptive Blind Signal and Image Processing Learning Algorithms and Applications, New York, USA: John Wiley & Sons, 2002.

[35] C. MELLISANT, A. YPMA, E. FRIETMAN a C. STAM, „A method for detection of Alzheimer’s disease using ICA-enhanced EEG measurements,“ *Artificial Intelligence in Medicine,* sv. 3, p. 209–222, 2005.

[36] J. ESCUDERO, R. HORNERO a S. ABASOLO, „Consistency of the blind source separation computed with five common algorithms for magnetoencephalogram background activity,“ *Medical Engineering & Physics,* sv. 10, pp. 1137-1144, 2010.

13 CURRICULUM VITAE

Osobní údaje	Oto Janoušek Habřinova 779/6 62400 Brno, Česká Republika

Vzdělání

2008 – současnost	Doktorské studium, Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínské techniky. Studijní program Biomedicínská elektronika a biokybernetika.
2006 – 2008	Magisterské studium, Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínské techniky. Studijní program Biomedicínské a ekologické inženýrství.
2003 - 2006	Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav radioelektroniky. Studijní program Elektronika a sdělovací technika.

Profesní zkušenosti

2013	Kurz Základy receptorové neurofyziologie, AV ČR.
2012	Kurz Funkce a struktura buněčných membrán, AV ČR.
2012	Osvědčení o odborné způsobilosti k řízení, provádění a kontrole pokusů na zvířatech
2009	Zahraniční stáž, Ryerson University, Kanada.
2008	Kurz základů vědecké práce, AV ČR

Akademická ocenění

2008	Cena děkana Fakulty elektrotechniky a komunikačních technologií Vysokého učení technického v Brně za diplomovou práci.
2006	Cena děkana Fakulty elektrotechniky a komunikačních technologií Vysokého učení technického v Brně za bakalářskou práci.

Projekty

2011	JANOUŠEK, O., KOLÁŘOVÁ, J., ČMIEL V. Realizace terapeutických úloh využívajících biologickou zpětnou vazbu, FRVŠ 3258/G3, zahájení: 01.01.2011, ukončení: 31.12.2011

Vybrané publikace

in press	JANOUŠEK, O.; KOLÁŘOVÁ, J.; RONZHINA, M.; NOVÁKOVÁ, M.; PROVAZNÍK, I.; Motion artefact in voltage-sensitive fluorescent dye emission during repeated ischemia of isolated heart. Physiological Research. In press.
2012	JANOUŠEK, O.; KOLÁŘOVÁ, J.; RONZHINA, M.; NOVÁKOVÁ, M.; KRISHNAN, S. Suppression of Motion Artifacts in Optical Action Potential Records by Independent Component Analysis. In Computing in Cardiology. Computing in Cardiology 2012. 39. 2012. s. 641-644. ISBN: 978-1-4673-2076- 4. ISSN: 2325- 887X
2010	JANOUŠEK, O.; KOLÁŘOVÁ, J.; NOVÁKOVÁ, M.; PROVAZNÍK, I. Three-Dimensional Electrogram in Spherical Coordinates: Application to Ischemia Analysis. Physiological Research, 2010, roč. 59, Suppl 1, s. S51. ISSN: 0862- 8408.

14 ABSTRACT

Optical signals reflect electrical changes in the heart; however, the presence of motion artifact complicates the evaluation. The new approach for motion artifact suppression in action potential records is presented and evaluated in this work. Proposed approach is based on independent component analysis utilization and may be used for analysis of isolated animal heart's action potential records. Suppression of motion artifact by independent component analysis was compared with results obtained by state-of-the-art signal processing method, the ratio method. Based on this comparison, the ICA was found as highly precise and useful method for motion artifact removal.