

順列エントロピーとモジュラリティ解析に基づく てんかん焦点ネットワーク抽出

北海道大学 大学院理学院 数学専攻
岸本 勇太 (YUTA KISHIMOTO) *

概要

てんかんは、脳内における異常な電気活動によって反復的な発作を引き起こす神経疾患である。抗てんかん薬が効かない難治性てんかんにおいては、外科的切除が治療の選択肢となる場合があるが、機能温存の観点から切除範囲を可能な限り限定する必要がある。本研究では、順列エントロピーがてんかん発作の判別およびてんかん焦点の同定に有効であることを示す。さらに、順列エントロピーの相関に基づいて電極間ネットワークを構築し、モジュラリティに基づくコミュニティ分割を行うことで、てんかん焦点領域の抽出が可能であることを示す。

1 背景・目的

てんかんは、脳内神経細胞の過剰な放電に起因する異常な電気活動により、反復性の発作を引き起こす神経疾患である。世界保健機関 (World Health Organization: WHO) の報告によれば、世界全体で約 5,000 万人がてんかんに罹患しており、全年齢層において最も一般的な神経疾患の一つとされている [1]。てんかん発作の症状は、意識消失や全身痙攣などの運動症状に加えて、感覚異常や記憶障害などと多岐にわたる。これらの発作は突発的に発生することが多く、患者の日常生活や社会活動に深刻な影響を及ぼす。てんかん患者の約 30% は標準的な抗てんかん薬では十分な発作の抑制効果が得られない難治性てんかんと診断される。このような症例に対しては、発作の原因となる脳部位を切除する外科治療が検討される。てんかん発作の起点となる異常な電気活動が最初に発生する脳領域は、てんかん焦点と呼ばれる。この焦点において生じた異常な神経活動が、脳内の複雑な神経ネットワークを介して周辺領域へ伝播することで発作へと発展する。したがって、てんかん焦点を高精度に同定するとともに、正常な脳機能を温存するため切除範囲を最小限に抑えることが、外科治療の成功において極めて重要である。一方で、多チャネル計測によって得られる脳波信号は、高次元かつ非定常性を有するため、視診や従来の線形解析手法のみでは、てんかん焦点の同定は容易ではない。そこで本研究では、非線形動力学に基づく指標である順列エントロピーを用いて脳波信号の複雑性を定量化し、さらにグラフ理論におけるモジュラリティ解析を適用することで、脳全体の動的結合構造に基づいたてんかん焦点ネットワーク抽出手法を提案する。

* E-mail:kishimoto.yuta.b8@elms.hokudai.ac.jp

2 手法

2.1 脳波データ

本研究で使用する脳波データは、京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座において、0.01 Hz から 600 Hz までの広帯域周波数を同時に記録した高精度なデータである。右側頭葉てんかん患者（以下、Pt1）に関しては、全 50 個の硬膜下電極を用いて皮質脳波（ECoG）を記録している。電極の留置は以下の 4 つの領域に分類されている。

- A 領域（右側頭葉前部）：20 個の電極を格子状に留置
- B 領域（右側頭葉後部）：20 個の電極を格子状に留置
- C 領域（側頭葉底面）：6 個の電極を線状に留置
- D 領域（シルビウス裂）：4 個の電極を線状に留置

てんかん焦点は、D01（D 領域の 1 番目の電極）および B13（B 領域の 13 番目の電極）周辺で確認されている。これらの脳波データは、サンプリングレート 2000 Hz で、600 Hz の高周波フィルターを使用して記録されており、難治性てんかん焦点の新しいバイオマーカーとして注目している DC 電位が観測されている（[2], [3]）。図 1 は、Pt1-ictal1 の脳波データ（上段）およびスペクトログラム（下段）である。横軸は時間（分）、縦軸は上段が電位 [μV]、下段が周波数 [kHz] を表している。また、赤破線で囲まれた領域は発作区間であり、発作開始前 5 分から発作終了後 5 分までをプロットしている。D01, B13 電極はてんかん焦点周辺の電極であり、A04 電極は焦点から離れた位置に留置されている。これに基づいて、各電極の発作時の特徴を以下に述べる。

1. てんかん焦点電極（D01, B13）

図 1 に示すように、D01, B13 電極の脳波（上段）は、発作直前において明確な振幅の増大を示している。これが DC 電位であり、この直後に発作が発生している。また、スペクトログラム（下段）では、発作時の各周波数帯域においてエネルギーが顕著に増加していることが確認できる。

2. 非焦点電極（A04）

A04 電極は焦点から離れた位置に留置されており、D01, B13 電極と比較すると、発作期においても脳波に大きな変化は見られない。

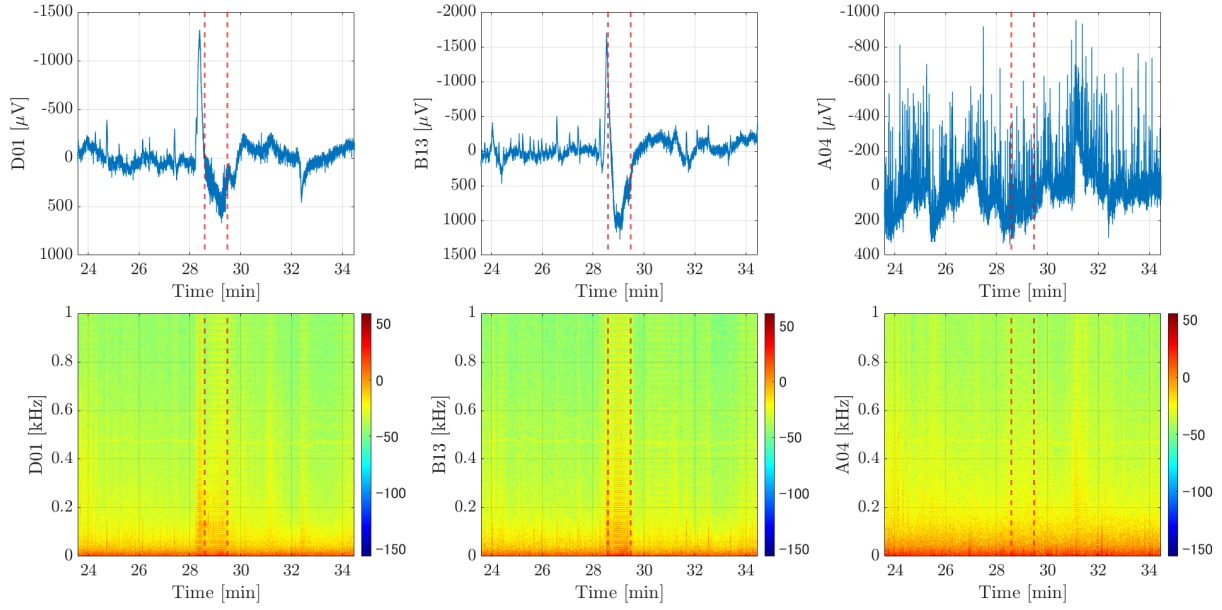


図1 脳波データとスペクトログラム（左から D01, B13, A04 電極）

2.2 順列エントロピー

順列エントロピー（Permutation Entropy; PE）は，時系列データの非線形性や複雑性を評価するための指標である．2002 年に Bandt と Pompe によって提案された手法 [6] で，計算がシンプルかつ効率的である点が特徴である．この手法は，時系列データの値そのものではなく，値の大小関係（順序）に基づいてエントロピーを計算する．順列エントロピーは，時系列データの局所的な順序構造を用いて，その情報量を測定する．シャノンエントロピーが確率分布に基づいて計算されるのに対し，順列エントロピーはデータの順序関係に着目し，その多様性をエントロピーとして定量化する．以下に，順列エントロピーの具体的な計算手順を示す．

2.2.1 遅延座標系の構築

本研究では，観測された時系列データがもつ何らかの動的構造を抽出するため，遅延座標系を用いた状態空間の再構成を行う．本手法は，単一の変数として得られる時系列データを高次元空間へ射影することにより，構造を調べる手法である．まず，観測された 1 次元の時系列データを $\{x(t)\}_{t=0}^{N-1}$ とする．ここで， t は時刻を表す整数値であり，データ総数は N 個である．例えば，サンプリング周波数 2,000 Hz で 1 秒間記録された脳波データの場合， $N = 2,000$ となる．この時系列データから遅延座標系を構成するために，まず埋め込み次元 M と遅延時間 τ を定める．これらのパラメータに基づき，時刻 t における M 次元の再構成ベクトル $X(t)$ を以下のように定義する．

$$X(t) = (x(t), x(t + \tau), x(t + 2\tau), \dots, x(t + (M - 1)\tau)) \quad (1)$$

時系列データ全体に対して，この操作を適用することで，以下の式で示される $N - (M - 1)\tau$ 個

の M 次元データ列が得られる．

$$\{(x(t), x(t + \tau), x(t + 2\tau), \dots, x(t + (M - 1)\tau))\}_{t=0}^{N-(M-1)\tau} \quad (2)$$

本手法を臨床データに適用した先行研究 [4] では，てんかん患者の皮質脳波（ECoG）から，発作時の高周波振動（High-Frequency Oscillations; HFOs）を記述する数理モデルを力学系の枠組みで構成している．この報告では，本来は大自由度なダイナミクスを持つ脳活動が，発作時には低自由度な力学系として記述され得ることを示しており，発作という現象の特異性を力学的な観点から裏付けている．

2.2.2 順列による記号化

2.2.1 で構成した遅延座標系 $X(t)$ から，高周波振動（High-Frequency Oscillations; HFOs）の動的構造に抽出するため，時系列の順序関係に基づく記号化を行う．脳波データが持つ情報は極めて膨大であるが，本手法を用いることで，振幅そのものの変動に対するロバスト性を保ちつつ，振動の本質的な挙動を簡略化して記述することが可能となる．

遅延座標系における M 次元のベクトル

$$X(t) = (x(t), x(t + \tau), x(t + 2\tau), \dots, x(t + (M - 1)\tau)) \quad (3)$$

に対し，各成分の大小関係に基づき，順序パターン π を割り当てる．次元 M に対して存在する順序パターンの総数は $M!$ 通りである．例えば $M = 3$ の場合，各成分の大小関係は $3! = 6$ 通りのパターンに分類され，各々に固有の記号が対応付けられる．埋め込み次元 M を大きく取るとパターン数が爆発的に増大し，計算負荷の観点から， $M = 5$ 程度とするのが妥当である．次に，与えられた時間窓内において，特定の順序パターン π が出現する確率分布 $p(\pi)$ を算出する．この分布に対し，時系列の複雑性を定量化する指標として，以下の順列エントロピー（Permutation Entropy; PE ）を定義する．

$$PE = - \sum_{\pi} p(\pi) \log_2 p(\pi) \quad (4)$$

PE は，時系列データが決定論的かつ規則的な構造を有するほど小さな値を取り，一方で，ノイズ成分を多く含むランダムな挙動を示すほど大きな値を取るという性質を持つ．本研究では，発作時および発作間欠期においてそれぞれ PE を算出し，両者のエントロピーの変化を比較することで，脳波に内在する振動現象の本質的な動的挙動を抽出する．

2.3 モジュラリティ

重み付き無向グラフを考える．ノード i, j 間のエッジの重みを R_{ij} ，ノード i の重み付き次数（強度）を $k_i = \sum_j R_{ij}$ ，全エッジ重みの総和を $2m = \sum_{i,j} R_{ij}$ とする． c_i をノード i の所属するコミュニティとし， $\delta(i, j)$ をクロネッカーのデルタとすると，モジュラリティ Q は次式で与えられる．

$$\begin{aligned}
Q &= \frac{1}{2m} \sum_{i,j} \left(R_{ij} - \frac{k_i k_j}{2m} \right) \delta(c_i, c_j) \\
&= \frac{1}{2m} \sum_{i,j} R_{ij} \delta(c_i, c_j) - \frac{1}{2m} \sum_{i,j} \frac{k_i k_j}{2m} \delta(c_i, c_j)
\end{aligned} \tag{5}$$

ここで、第 1 項 はネットワークの与えられた分割に対するコミュニティ内のノード同士の接続強度、第 2 項 はランダムネットワークにける接続強度の期待値を表す。したがってモジュラリティは、ランダムな接続と比較してコミュニティ内部の結合がどれだけ強いかを定量化する指標であり、 Q が大きいほど良い分割であると解釈される。

2.4 Louvain 法

ネットワークのクラスタリングにおいては、ノード集合が内部で密に結合し、外部とは疎に結合する部分集合（コミュニティ）に分割することを目的とする。Louvain 法は、モジュラリティを局所的に最大化するヒューリスティックなアルゴリズムであり、以下の 2 つのフェーズを繰り返すことでコミュニティ分割を更新する [2]。

フェーズ 1：局所的モジュラリティ最大化 初期状態として、すべてのノードがそれぞれ独立したコミュニティに属すると仮定する。各ノードについて、隣接ノードが属する別のコミュニティへ移動させた場合のモジュラリティの変化量を計算し、最もモジュラリティが増加する移動を選択する。この操作を全ノードに対して繰り返し、いずれの移動によってもモジュラリティが増加しなくなった時点でフェーズ 1 を終了する。

フェーズ 2：ネットワークの縮約 フェーズ 1 で得られた各コミュニティを 1 つの縮約ノードとみなし、新たな縮約ネットワークを構成する。同一コミュニティ内のエッジは縮約ノードの自己ループとして集約され、異なるコミュニティ間のエッジは対応する縮約ノード間の重み付きエッジとして集約される。この縮約ネットワークに対して、再びフェーズ 1 を適用する。

フェーズ 1 およびフェーズ 2 を交互に適用し、縮約後のネットワークにおいてモジュラリティがそれ以上増加しなくなった時点でアルゴリズムを停止する。この反復過程により、Louvain 法はネットワークの階層的なコミュニティ構造を自動的に抽出する。Louvain 法は、局所的なモジュラリティ改善とネットワーク縮約を組み合わせることで、大規模ネットワークに対しても高い計算効率を有するという利点を持つ。また、重み付きネットワークに自然に適用可能であり、階層的なコミュニティ構造を獲得できる点も特徴である。

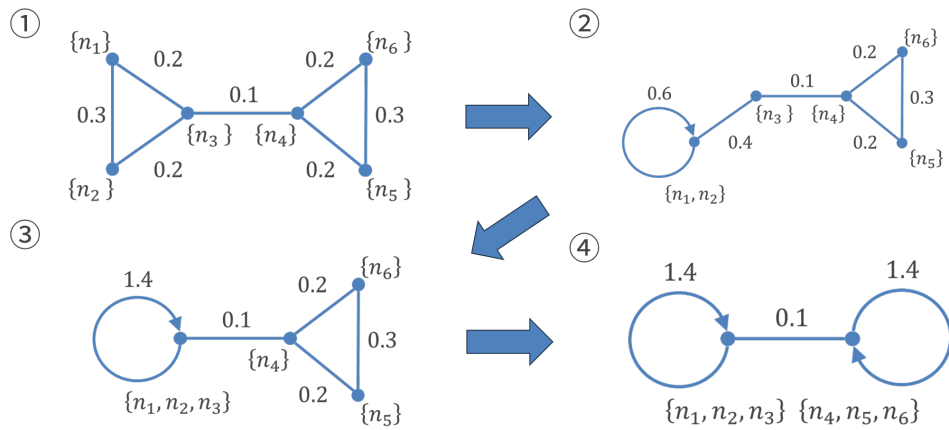


図 2 Louvain 法の概要図

3 結果

難治性てんかん (Pt1) の脳波データから得られた順列エントロピーについて以下の成果を得た。

1. 順列エントロピーを用いて脳波データの複雑性を評価した結果、発作開始に先行して PE 値が有意に減少することを確認した。
2. 各電極の順列エントロピーの相関に基づいて電極間ネットワークを構築することで、てんかん焦点を含むコミュニティと焦点以外のコミュニティを明確に分離できることを確認した。また、Louvain 法によって、これらのコミュニティの自動抽出が可能であることが分かった。

3.1 順列エントロピーによる脳波データの複雑性評価

本研究における適用例として、てんかん焦点領域である D01 電極から記録された脳波データの順列エントロピーの推移を示す。解析パラメーターは埋め込み次元 $M = 5$ ，遅延時間 $\tau = 10$ とした。図 3 より、発作開始 (3,430,641 [pts]) に先行して PE の値が明瞭に減少しており、非てんかん焦点電極のエントロピー挙動 (図 4) と比較して動的な複雑性が低下していることが確認できる。この結果は、順列エントロピーが発作の抽出に加えて、てんかん焦点を特定にする上で非常に有効な指標であることを示唆している。

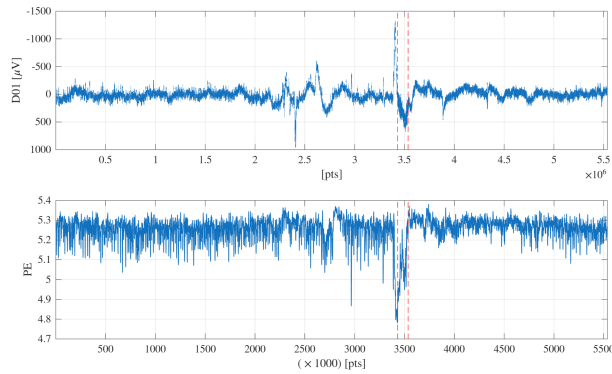


図3 Pt1-D01 電極における脳波データ（上段）と順列エントロピー（下段）. 赤破線で囲まれた領域は発作期間を示す．

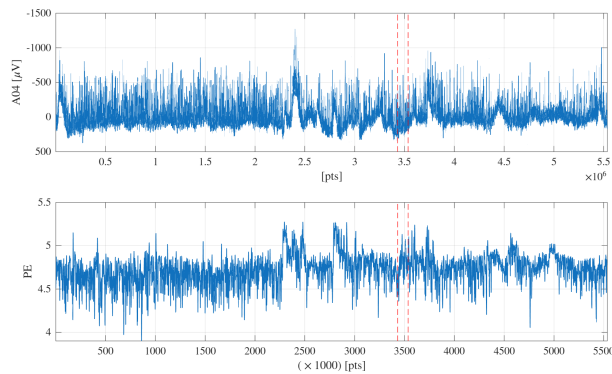


図4 Pt1-A04 電極における脳波データ（上段）と順列エントロピー（下段）. 赤破線で囲まれた領域は発作期間を示す．

3.2 モジュラリティ解析によるてんかん焦点ネットワークの抽出

電極間の相互作用を評価するため、各電極における順列エントロピー間の相関解析を行った．図5は、Pt1の脳波データに対して発作時に順列エントロピーを算出し、相関係数が0.65を超える電極対を結合した相関ネットワークを示している．同図より、てんかん焦点を含む電極群と、焦点以外の電極群とが明確に分離されたコミュニティ構造を形成していることが確認でき、発作時には焦点間で強い相関が顕著に現れることが分かる．一方、発作間欠期においては、てんかん焦点と焦点以外の電極との結合も強く現れ、発作時に見られたような明瞭なコミュニティ構造は形成されない．これらの結果から、順列エントロピーの相関ネットワークは、発作時におけるてんかん焦点特有の結合構造を反映していることが示唆される．

しかしながら、上記のネットワーク構築では相関係数の閾値を設定する必要があり、その選択には一定の恣意性が含まれる可能性がある．そこで次に、順列エントロピーの相関ネットワークに対してLouvain法を適用し、閾値設定に依存しないコミュニティ分割を行った結果を図6に示す．発作時のネットワークにLouvain法を適用したところ、前述の閾値処理を施した場合と同様に、てんかん焦点を含むコミュニティと焦点以外のコミュニティとに自動的に分割された．

以上の結果より，順列エントロピーの相関に基づくネットワーク解析と Louvain 法によるコミュニティ検出を組み合わせることで，相関係数の閾値を恣意的に定めることなく，てんかん焦点ネットワークを自動的に抽出できることが確認された．

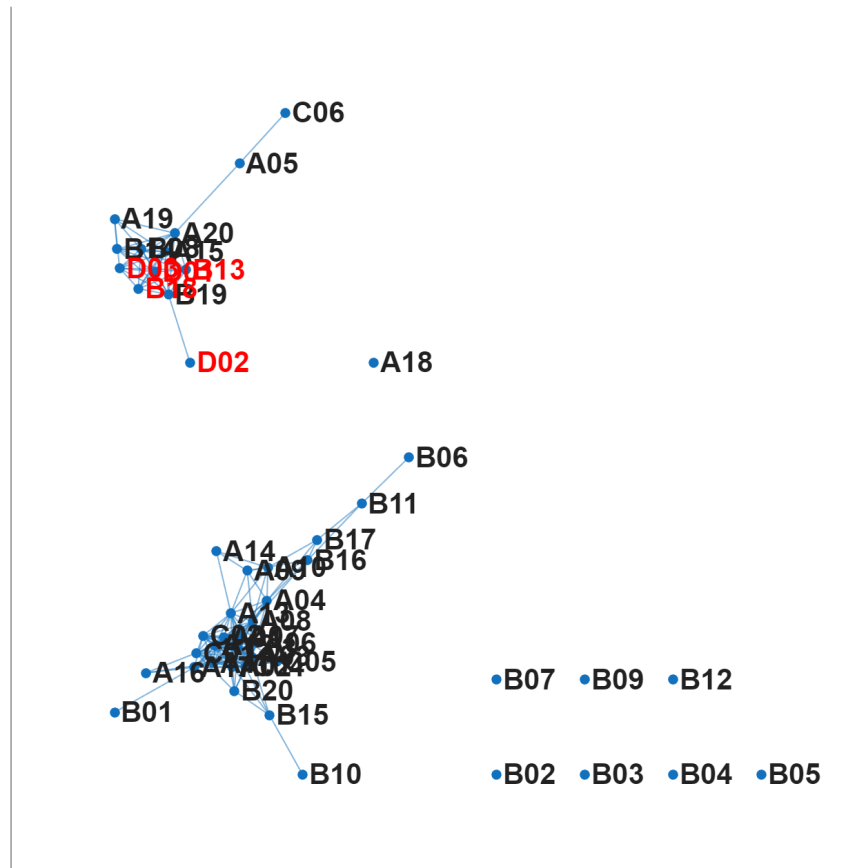


図 5 発作時における順列エントロピーの相関ネットワーク．相関係数が 0.65 を超える電極間を結合している．赤ラベルはてんかん焦点電極を示す．

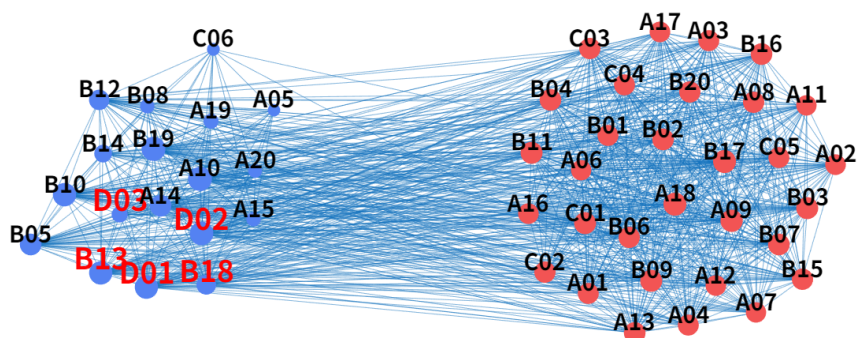


図 6 Louvain 法による発作時の順列エントロピー相関ネットワークのコミュニティ分割結果．赤ラベルはてんかん焦点電極を示す．

参考文献

- [1] World Health Organization. "Epilepsy: a public health imperative." (2019).
- [2] Ikeda A, Terada K, Mikuni N, Burgess R, Comair Y, Taki W, Hamano T, Kimura J, Lders HO, Shibasaki H, "Subdural recording of ictal DC shifts in neocortical seizures in human". Epilepsia 37 (1996) : 662-674.
- [3] Ikeda A, Taki W, Kunieda T, Terada K, Mikuni N, Nagamine T, et al., "Focal ictal direct current shifts in human epilepsy as studied by subdural and scalp recording", Brain 122 (1999) : 827-838.
- [4] 行木孝夫, 津田一郎, 発作時脳波データの数理モデル化の試み. Epilepsy 14 (2020) : 27-31.
- [5] Mormann, Florian, et al. "On the predictability of epileptic seizures." Clinical neurophysiology 116.3 (2005) : 569-587.
- [6] Bandt, Christoph, and Bernd Pompe. "Permutation entropy: a natural complexity measure for time series." Physical review letters 88.17 (2002) : 174102.