

Bioelektromos képalkotás: Az új modalitás mérnöki kihívásai

Prof. Dr. Kozmann György, Pannon Egyetem, Műszaki Informatikai Kar

A dolgozat a bioelektromos képalkotó létrehozása érdekében kifejlesztett K+F tevékenység fontosabb elvi és gyakorlati mérnöki feladatait foglalja össze. Az új modalitás létrehozásának elvi nehézségei abból adódnak, hogy itt nem alkalmazható a Radon-transzformáció, amely a többi ismert orvosi képalkotó működésének elvi megalapozását adja. A bioelektromos képalkotók esetében a vizsgált szerv (szív vagy agy) felszínén kialakuló potenciál-eloszlás ill. radiális árameloszlás meghatározása lehet a reális cél. A gyakorlati megvalósításhoz ezen túlmenően a cikk röviden foglalkozik az adatgyűjtés gyors és reprodukálható mérési technológiájával valamint a számítások gyors elvégzésével kapcsolatos egyes kérdésekkel.

This paper briefly outlines the theoretical and practical problems of the new bioelectrical imaging technology. Theoretical difficulties originate from the fact, that in this modality the necessary conditions of the Radon-transformation based image reconstruction doesn't hold. Instead of that the estimation of organ surface (cortical or epicardial) potential and/or radial current distribution might be the reasonable goal. Beyond the theoretical problems new measurement and computation technologies are required for the practical realization of the modality. A short summary of the R&D efforts in these directions are given.

BEVEZETÉS

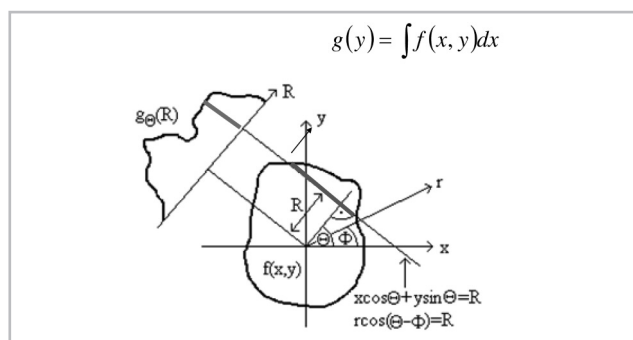
Napjainkban a képalkotó rendszerek világában még mindig létezik egy fontos lefedetlen terület, a bioelektromos jelenségek területe, ahol a mai napig nem létezik képalkotó eljárás a diagnosztika segítése érdekében. A helyzet tarthatatlanságát jól jellemzi Y. Rudy professzornak a biomérnöki tudományterület egyik legnevezetesebb képviselőjének az értékelése: „Cardiac arrhythmias are a major cause of death and disability. Despite the clinical need and the importance of studying arrhythmia mechanisms in humans, a noninvasive imaging modality for cardiac electrophysiology is not yet available for routine application” [1]. A helyzet hasonlóan kritikusnak tekinthető a neurológiai vizsgálatok területén is.

A TÁMOP 4.2.2. projekt keretében a Pannon Egyetem Műszaki Informatikai Karán az Egészségügyi Informatikai Kutató-Fejlesztő Központja az előbbieken említett hiányt igyekszik csökkenteni/pótolni A kutatás-fejlesztés kiterjed mind a kardiológiai, mind a neurológiai képalkotó területre, ezen belül foglalkozunk a testfelszíni (skalp ill. thorax felszí-

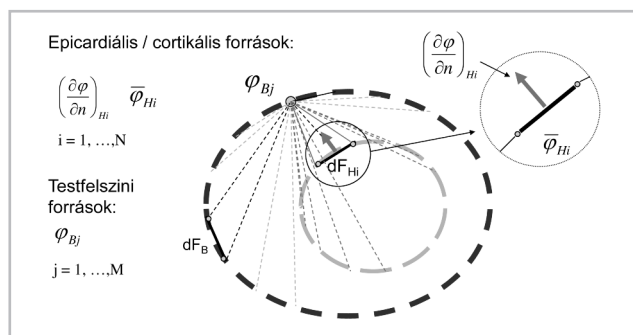
ni), ill. az epicardiális valamint a corticalis forráseloszlások meghatározásával és értékelésével is. A feladat megoldás részét képezi a testnek mint térfogati vezetőnek a vizsgálata is, annak érdekében, hogy az „inverz feladatot” személyre szabottan lehessen végrehajtani. Jelen változatban a test vezetőképeségi tulajdonságait irodalmi adatok alapján vesszük figyelembe.

A BIOELEKTROMOS KÉPALKOTÁS KÜLÖNLEGESSÉGE

A gyakorlatból jól ismert képalkotó eljárások (CT, MRI, fMRI, PET stb.) alapját a Radon-transzformáció alkalmazhatósága jelenti. Bizonyítható, hogy létezik egyértelmű képrekonstrukció minden olyan esetben, amikor a kísérleti eszközökkel gyűjtött vetületek összefüggésbe hozhatók az 1. ábrán látható „vonalintegrálokkal”. Emlékeztetünk rá, hogy a CT vizsgálatoknál egy-egy keskeny, a testen áthaladó γ sugár intenzitásának gyengülése a Lambert törvény általánosított alakjának értelmében exponenciális törvényszerűséget követ, az exponensében a megkívánt vonalintegrállal. A Radon-féle transzformáción alapuló képrekonstrukció elő-



1. ábra „Vetület” definíciója a Radon-transzformáción alapuló CT képrekonstrukciónál



2. ábra A testfelszíni potenciálértéket befolyásoló források

szőr éppen a röntgen tomográfiával kezdődött, de azóta az összes ismert képalkotónál alkalmazást nyert. Sajnálatos módon a testfelszínén végezhető potenciálmérések nem hozhatók kapcsolatba az említett vonalintegrálokkal, helyette egy tetszőleges pontban mérhető potenciál a 2. ábrán látható módon minden testfelszíni és minden szerv (pl. szív)-felszíni potenciál és radiális irányítottságú áramnak (potenciál deriváltak) a függvénye.

A BIOELEKTROMOS KÉPALKOTÁS ELMÉLETI ALAPJAI

Bizonyítható, hogy a testfelszíni potenciálmérésekből az azt létrehozó forráseloszlás nem határozható meg egyértelműen, számos forráselrendezés eredményezhet azonos testfelszíni potenciáeloszlást. Fontos tudni azonban, hogy a végtelen sok lehetséges elrendezés között olyan is van, amely kísérletileg is ellenőrizhető biofizikai jelentéssel bír. Ilyen a vizsgált szervet teljesen beborító felületen „elhelyezhető” ekvivalens szimpla és kettősréteg. Ezek közül az első arányos a szerv felületére minden pontban mérőleges árameloszlással, a másik pedig a szerv felületén (invazív módon) mérhető potenciáeloszlással.

A bioelektromos képalkotás alapvető célja a fenti ekvivalens források valamelyikének (esetleg mindegyikének) meghatározása. Ennek az az előnye, hogy noninvazív mérések alapján a testfelszíni potenciálméréseket matematikai eszközökkel „megszabadítja” a test szöveteinek szűrő, a szerv szinten még jól kivethető eseményeket „elmosódottá tevő” hatásától. Ezt a matematikai műveletet a szakirodalom az elektrokardiológiai ill. az elektroneurológiai inverz-feladat megoldásaként említi. Az inverz feladat kindulási összefüggései a Maxwell egyenletekből származtathatók, amely a lehetséges egyszerűsítő feltételek figyelembevételét követően végül a Laplace egyenletre redukálódik. Ebből kiindulva a Green tétel alkalmazásával a számítások közvetlen alapjául szolgáló integrál egyenletek származtathatók, amelynek az alkalmazásával kapcsolat írható fel egy tetszőleges pontban mérhető potenciál és a testet valamint a vizsgált szervet (szív vagy cortex) lefedő háromszög háló csúcspontjaiban mérhető potenciálok, ill. radiális áramok (potenciál deriváltak) között. A jelzett műveletek minden felülelelemre történő alkalmazásával a bioelektromos képalkotási probléma megoldása az alábbi mátrix egyenletre redukálódik [2]:

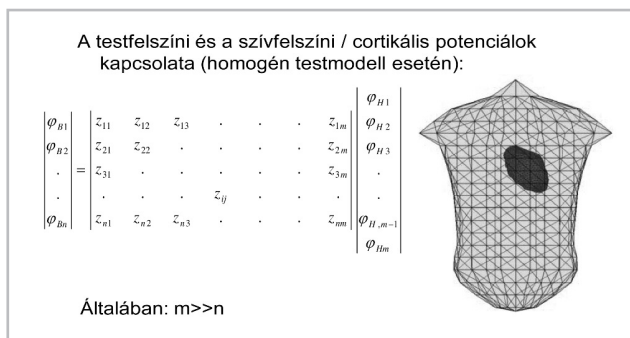
$$\Phi_B = T_{BO} \Phi_O$$

ahol:

Φ_B és Φ_O a test felszínén, ill. a vizsgált szerv felszínén mért potenciálok vektorát jelöli

T_{BO} mátrix kapcsolatot teremt a két felszínen mérhető potenciál vektorok között. A legegyszerűbb esetben (homogén testmodell feltételezése) a mátrix elemei kizárólag a geometriai adatoktól függenek.

A fenti egyenlet részletezve a 3. ábrán látható.



3. ábra

A „háromszög-hálóval közelített test és szívfelszín, valamint a megoldandó mátrix egyenlet részletesebb felírása

Matematikailag az okoz nehézséget, hogy a megoldandó egyenletrendszer alul határozott (ill-posed), ami annak a következménye, hogy rendszerint az ismeretlenek száma lényegesen nagyobb mint az egyenletek száma. Ez gyakorlatilag azt jelenti, hogy a feladatnak nincs egyértelmű megoldása, hanem éppen ellenkezőleg, végtelen sok megoldása van. Ahhoz, hogy a végtelen sok megoldásból megtaláljuk azt amelyik az orvosilag értelmes megoldást adja (ill. azt jól közelíti), további megkötések megfogalmazására van szükség.

A KARDIOLÓGIAI INVERZ PROBLÉMA MEGFOGALMAZÁSA, A MÓDSZEREK ÁTTEKINTÉSE

Nem kellő gondossággal megalkotott megoldási módszerek következménye az lehet, hogy a megoldás biológiailag értelmezhetetlen nagy kilengéseket, „oszcillációkat” fog tartalmazni. Ezek az oszcillációk létrejöhetnek például annak következtében, ha az egyenletrendszerbe valamilyen módon „zaj” kerül be. A zaj forrása lehet például a mért potenciálokra szuperponálódott elektronikus zaj, vagy a geometriai adatokra szuperponálódott geometriai pontatlanság, zaj [3]. A megoldás értékét lerontó oszcillációk hatásának minimalizálása érdekében komoly elméleti munka folyt azért, hogy az eredeti egyenletet átírassuk egy kevésbé alulhatározott (ill-posed) alakra (pl. [4]), esetleg átalakíthassuk egy jól meghatározott feladattá, valamilyen járulékos információ „beépítésével” (pl. [5] és [6]).

A klasszikus EKG inverz probléma megoldására többnyire a Tikhonov által kidolgozott valamelyik „regularizációs” eljárást szokták alkalmazni a kutatócsoportok. Ennek értelmében beszélhetünk nullad-, első-, és másodrendű Tikhonov regularizációról [2]. A kísérletes validáló eljárások eredménye szerint a Tikhonov eljárással elérhető megoldás korrelációja a valóságos epicardiális eloszlással a 0.7-0.8 tartományban mozog, ami a tapasztalatok szerint a potenciáeloszlások morfológiáját lényegében helyesen írja le, de ugyanakkor a numerikus értékekben komoly hibák is előfordulhatnak. Néhány újabb módszerben teljesítmény tovább volt javítható [7-10].

A TIKHONOV REGULARIZÁCIÓ ELVE

A Tikhonov regularizáció úgy próbálja mérsékelni (regularizálni) a megoldásokban megjelenő oszcillációt, hogy bevezet egy „regularizációs paramétert”, (γ) és minimalizálja az alábbi kifejezés értékét [2]:

$$R_\gamma = \left\| \tilde{\Phi}_B - T_{BO} \Phi_O \right\|^2 + \gamma \left\| \Phi_O \right\|^2$$

Ez a nullad-rendű regularizáció. Sajnálatos módon önmagában az oszcilláció minimalizálása nem garantálja azt, hogy a megoldás kielégíti az eredeti egyenletet. Továbbá meg kell jegyezni, hogy (γ) aktuális megválasztása nagymértékben befolyásolja azt, hogy a kapott megoldás mennyire képes megközelíteni az orvosilag helyes megoldást.

AZ ELEKTRONEUROLÓGIAI KÉPALKOTÁS INVERZ MEGOLDÁSAI

Elméletileg az agyvizsgálatoknál megjelenő inverz feladatokra hasonló nehézségek jellemzők mint az a kardiológiai esetben láttuk.

Biofizikailag a skalpon mérhető EEG potenciálok az ún. postszínaptikus aktivitással hozhatók kapcsolatba [9]. Az ún. mikrokolumnális szinten az EEG jelek forrásai az agykéregre merőleges orientációjú áramdipólusok. Az EEG mérésekhez kapcsolódó inverz feladatok megoldásától azt várjuk, hogy direkt információt szolgáltatassanak az agykéregben lejátszódó folyamatok tér-, és időtartománybeli lejátszódásáról. A feladatnak ebben az esetben sincs egyértelmű megoldása, bár a diagnosztika számára hasznos lenne, ha valamely tevékenységhez kapcsolódó „pontoszerű” aktív források azonosíthatók lennének. A „low-resolution brain electromagnetic tomography” (LORETA) éppen ezt a célt szolgálja. Fejlesztői szerint a módszer képes az aktív helyek standardizált áramsűrűségeit meghatározni, zérus várható értékű lokalizációs hibával [10]. A LORETA ennek ellenére csak közelítő eljárást ad, hiszen nem használ személyre szabott fej és agymodellt, valamint a számításoknál használt konduktivitási értékek is irodalmi adatok. A LORETA dinamikus variánsa ellentétben az első megvalósítással, tér-, és időbeli megoldást is szolgáltat. Ez mindenképpen jelentős előrelépést jelent az alkalmazhatóság terén [11]. A számítási alapelveket illetően a LORETA a klasszikus inverz-számítási utat követi, miként azt az elektrokardiológiai megoldásoknál ismertettük. A LORETA közelítő jellege magyarázza, hogy számos csoport, ehelyett a módszer helyett az ún. Laplace térképek segítségével közelíti a radiális agyi árameloszlást. Mivel a Laplace térképek számítása nem igényli a különböző rétegek vezetőképességének ismeretét, ezek hiánya gyakorlatilag nem okoz problémát [12]. Egyszerűsített fej és agymodell segítségével a módszer verifikálása aránylag könnyen elvégezhető.

A BIOELEKTROMOS KÉPALKOTÁS TOVÁBBI MÉRNÖKI FELADATAI

A dolgozat eddigi részei elsősorban a probléma elvi részleteire koncentráltak. Az elvi feladatok mellett azonban kiemelkedő fontossággal bírnak azok a műszaki-számítás-technikai megoldási részletek, amelyek biztosítják a mérések lehetőségét klinikai körülmények között. Ezek közül most a gyors és reprodukálható mérési körülményeket, valamint a számításigényes kiértékelés gyors elvégzését szükséges kiemelni.

Mind a két alkalmazásnál (kardiológiai és neurológiai) az első probléma a sokcsatornás testfelszíni potenciál adatgyűjtés elvégzéséhez szükséges. A neurológiai mérések céljára a kereskedelembe is kapható mérősapkák állnak rendelkezésre, amelyek segítségével a mérések relatíve gyorsan elvégezhetők a sokcsatornás biológiai erősítőrendszerrel. A kardiológia mérések céljára kereskedelmi forgalomban a fentihez hasonló elektródahordozó nem áll rendelkezésre. Az Innomed Zrt-vel közösen végzett fejlesztés keretében mára elkészült egy speciális mérőmellény, amely néhány mozdulattal biztosítja az elektródák felhelyezését az anatómiailag meghatározott pontokra.

A fentiekben leírt mérősapkával ill. mérőmellénnyel gyorsan és reprodukálhatóan biztosítható a villamos adatgyűjtés és ennek az alapján a testfelszíni szinten a képalkotás. A cél azonban nyilván nem ez, hanem a visszaszámolás a vizsgált szerv felszínére. Miként a 3. ábra szimbólikusan megmutatta, ehhez ismerni kell az összes szív-, ill. testfelszíni pont koordinátáját ugyanabban a koordináta rendszerben. Ugyanez a kívánalom a neurológiai alkalmazásnál is, a scalp ill. az agyfelszín esetében. Ezek az információk CT vagy MRI képalkotók képeinek feldolgozásával nyerhetők ki.

A test és a szerveometriát bemutató képek kiértékelése számításigényes feladat, ami az egyébként szintén számításigényes inverz-megoldás mellett újszerű technológiai hátteret igényel. Saját kutatási programunkban a kétféle feladat párhuzamosított megoldása külön fejezetet jelent, annak részleteit jelen dolgozat nem tárgyalja.

ÖSSZEFOGLALÁS

A TÁMOP 4.2.2. projekt keretében kutatócsoportunk az alábbi „frontokon” kíván áttörést elérni:

- A kardiológiai és a neurológiai villamos adatgyűjtés gyors és reprodukálható módjának kidolgozása.
- A kardiológiai és neurológiai inverz számítás elvi, majd ezt követően a gyakorlati problémáinak megoldása, különös tekintettel a nagy pontosságú geometriai adatgyűjtésre.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kutatást támogatta a TÁMOP 4.2.2-08/1/2008-0018 sz. projekt. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásában valósul meg.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Rudy Y. Noninvasive imaging of cardiac electrophysiology and arrhythmia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Feb;1188:214-21.
- [2] Gulrajani RM: *Bioelectricity and Biomagnetism*, Wiley, New York, 1998.
- [3] Messinger-Rapport BJ, Rudy Y.: Noninvasive recovery of epicardial potentials in realistic heart-torso geometry. Normal sinus rhythm. *Circ Res.* 1990 Apr;66(4):1023-39.
- [4] Horáček BM, Clements JC. The inverse problem of electrocardiography: a solution in terms of single- and double-layer sources of the epicardial surface. *Math Biosci.* 1997 Sep; 144(2):119-54.
- [5] Greensite F.: Well-posed formulation of the inverse problem of electrocardiography. *Ann Biomed Eng.* 1994 Nunez PL, Srinivasan R. *Electric Fields of the Brain – The Neurophysics of EEG*, Oxford University Press, 1981. Mar-Apr; 22(2):172-83.
- [6] Jiang M, Xia L, Shou G, Tang M. Combination of the LSQR method and a genetic algorithm for solving the electrocardiography inverse problem. *Phys Med Biol.* 2007 Mar 7;52(5):1277-94.
- [7] Shou G, Xia L, Jiang M, Wei Q, Liu F, Crozier S. Truncated total least squares: a new regularization method for the solution of ECG inverse problems. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2008 Apr; 55(4):1327-35.
- [8] He B, Wu D.: A bioelectric inverse imaging technique based on surface Laplacians. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1997 Jul;44(7):529-38.
- [9] Nunez PL, Srinivasan R. *Electric Fields of the Brain – The Neurophysics of EEG*, Oxford University Press, 1981.
- [10] Pascual-Marqui RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2002;24 Suppl D:5-12.
- [11] Yamashita O, Galka A, Ozaki T, Biscay R, Valdes-Sosa P. Recursive penalized least squares solution for dynamical inverse problems of EEG generation. *Hum Brain Mapp.* 2004 Apr;21(4):221-35.
- [12] He B, Yao D, Lian J, Wu D. An equivalent current source model and Laplacian weighted minimum norm current estimates of brain electrical activity. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2002 Apr;49(4):277-88.

Prof. Dr. Kozmann György bemutatása lapunk VIII. évfolyamának Képkalkotó diagnosztikai különszámában olvasható.



Az Eötvös Loránd Tudományegyetem Társadalomtudományi Kara
Gyógyszerpolitika és gyógyszergazdaságtan
 szakirányú továbbképzést indít a 2011/12-es tanévben

Végzettség:
gyógyszerpolitikai és gyógyszergazdaságtani elemző

Szakfelelős oktatók:
 Dr. Kaló Zoltán, Dr. Nagy Balázs

Képzési idő, hely: 2 félév, Budapest
 Jelentkezési határidő: 2011. március 3-tól június 15-ig.

Bővebb információ:
<http://egk.tatk.elte.hu/> Oktatási tevékenység: graduális és posztgraduális),
www.tatk.elte.hu
 E-mail: nagyeva79@caesar.elte.hu