

Bioelektromos képalkotás fejlődése és alkalmazása a neurológiában

Magos Tibor, Prof. Dr. Nagy Zoltán, Végső Balázs,
Pannon Egyetem, Egészségügyi Informatikai Kutató-fejlesztő Központ,
Semmelweis Egyetem, Vascularis Neurológiai Tanszéki Csoport

Az agy bioelektromos jeleinek diagnosztikai felhasználása hosszú múltra tekint vissza. Az EEG technika jövője szoros kapcsolatban áll az fMRI fejlődésével, mivel a két módszer térbeli és időbeli felbontóképessége ellentétes tulajdonságokat mutat. Komplementer tulajdonságaik kihasználásával jelentős előrelépés várható a bioelektromos képalkotás fejlődésében.

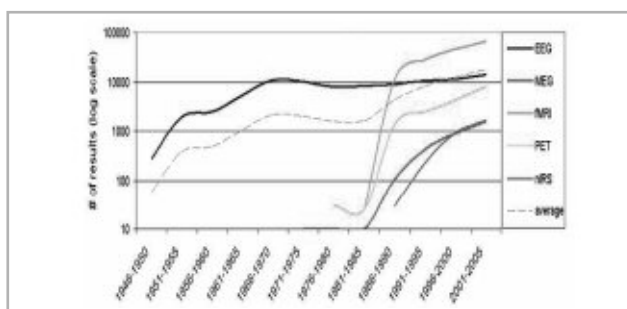
The diagnostic use of the brain's bio-electric signals has a long history. There is a strong connection between the future of EEG technology and the development of fMRI as the two methods show inverse characteristics in terms of spatial and temporal resolution. By exploiting their complementary nature we can expect a significant leap in the development of bio-electric imaging.

Idősebb Bush amerikai elnök 1990-ben meghirdette az agykutatás évtizedét. Kezdeményezése nagy nemzetközi visszhangot váltott ki, és rövidesen számos ország csatlakozott kampányához. Bár ez az évtized már az ezredfordulóval lezárult, témája mit sem veszített aktualitásából. Az agy betegségeinek gyógyítása ma is jelentős odafigyelést és anyagi áldozatot követel a társadalomtól. Egy 2004-ben publikált tanulmány Európa 28 országában mérte fel az agy- és elmebetegségek kezelésének éves költségeit. A szakértők évi 386 milliárd euróra becsülték azt az összeget (ez a gyógyításra költött teljes összeg 35%-a), melyet ennek a betegségcsoportnak a kezelése igényelt [1].

Az agy leggyakoribb betegségei közül az első 12 helyet részben organikus (stroke, Alzheimer-kór, epilepszia, szklerózis multiplex, Parkinson-kór, agytumor, traumák), részben funkcionális betegségek (fejfájás, hangulatbetegségek, szorongás, függőség, skizofrénia) foglalják el [2]. Érthető tehát az a fokozott erőfeszítés, mely a képalkotó diagnosztikai eljárások (CT, MRI, MEG, SPECT, PET) fejlesztésére irányul. Segítségükkel pontosan meghatározható a stroke, a tumor vagy a trauma helye és kiterjedése, illetve betekinthetünk azokba az átlagostól eltérő kóros agyi folyamatokba és strukturális aránytalanságokba, melyek a funkcionális betegségek jellemzői. Más szóval olyan információk birtokába juthatunk, melyek egyrészt a gyógyításban, másrészt a jövő technikai fejlesztéseiben fontos szerepet játszanak.

A bioelektromos képalkotás fejlődése és jövője szoros kapcsolatban áll a tudomány más területeinek [3] fejlődésével. Ez különösen igaznak tűnik az MRI (Magnetic Resonance Imaging) technikával kapcsolatban, mely az elmúlt néhány évtizedben a képalkotó eljárások között a leglátványosabb fejlődést mutatja. Az első humán vizsgálatokat 1977-

ben végezték ezzel a metodikával. A módszer jelentőségét mutatja a rohamosan emelkedő közlemények száma (1. ábra) és az, hogy 2003-ban az MRI fejlesztésében végzett tevékenységükért Paul C. Lauterbur és Peter Mansfield megosztott Nobel díjat kaptak.

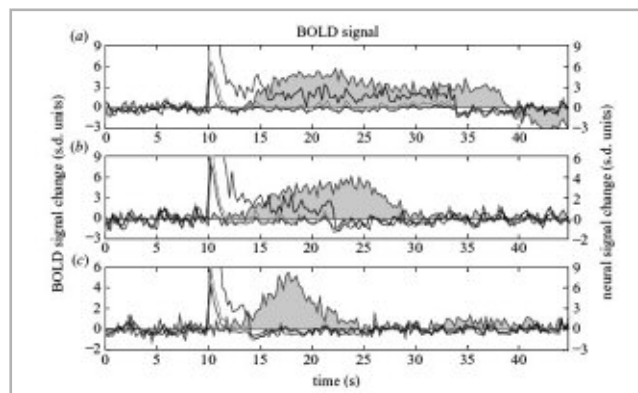


1. ábra
PubMed-Medline keresés eredményei az „Electroencephalography”, „Magnetoencephalography”, „Functional Magnetic Resonance Imaging”, „Positron Emission Tomography”, and „near Infrared Spectroscopy” kifejezésekre. Az 1945-2005 periódusban talált közlemények számát 5 éves blokkokba rendezve és simítva logaritmus skálán ábrázolja a grafikon

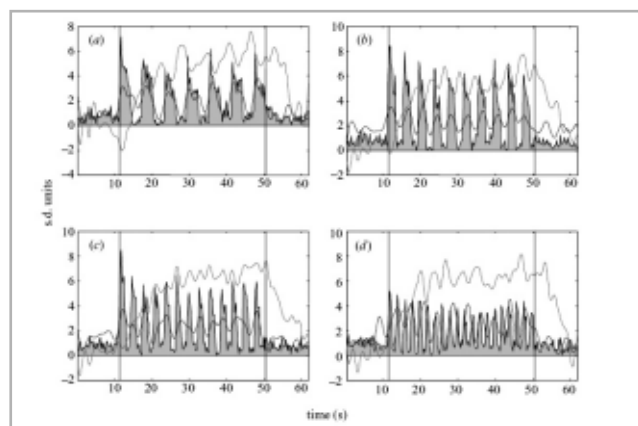
1990-ben az MRI vizsgálatok történetében új fejezetet nyitott Dr. Seiji Ogawain felfedezése, amely kimutatta, hogy a neuronális hálózatok aktivizálódását kísérő hemodinamikai reakciókban az oxigenizált és dezoxigenizált vörösvértestek arányának eltolódása (azok eltérő mágneses szuszeptibilitása miatt) változást okoz a mágneses jelben (erről áruklódik a módszer neve, BOLD-fMRI, vagy Blood-Oxygen-Level-Dependent fMRI). A neuronális aktivitás területén az idegsejtek fokozódó oxigén és glukóz szükséglete miatt megnő az oxigenizált vér átáramlása és csökken a paramágneses dezoxihemoglobin aránya. Ez a változás a T2-súlyozott MRI felvételeken lokális jelszintemelkedést okoz. Az emelkedés nem jelentős, mindössze 1-2%, de a nyugalmi és aktivizált állapotban végzett mérések ismétlésével, illetve megfelelő statisztikai módszerek alkalmazásával nagy térbeli felbontású funkcionális képet kapunk az adott feladatban mozgósított agyi területekről. A módszer tehát lehetőséget ad arra, hogy az agyban zajló funkcionális események, – mint pl. a mozgás, szenzoros folyamatok, beszéd, gondolkodás – szervezésében résztvevő agyi területek működése láthatóvá váljon.

Az így kapott kép azonban az fMRI technikák rossz időbeli felbontása miatt az idegrendszeri változások dinamikájáról keveset mond. Ez a hátrány főként a „lomha” hemodinamikai reakcióknak köszönhető. Kimutatták, hogy a különböző időtartamú ingereket kísérő neuronális tüzelést csak bizonyos késéssel követi a BOLD reakció (2. ábra). A hemodinamikai válaszok lomhaságának következménye az is,

hogy míg az alacsony frekvenciával villogó fényingerre (0.16 Hz) adott BOLD és LFP (local field potential) válaszok csúcsa időben egybeesik (3a ábra), addig az ingerlési frekvencia növelésével a BOLD jól azonosítható csúcsai eltűnnek (3b-c ábra).



2. ábra
24, 12 és 4 sec időtartamú inger-impulzusokkal kiváltott, párhuzamosan mért neuronális és hemodinamikai transziens válaszok képe a vizuális kérgen (a-c). A hemodinamikai választ (BOLD) a világosszürkével fedett terület jelzi. Az egy, vagy sok sejt tüzelését integráló görbék (SDF, MUA) az ingerlés megkezdése után néhány másodperc múlva adaptálódnak, egyedül a lokális mező-potenciált (LFP) jelző görbe mutat korrelációt a BOLD válasszal (Logothetis NK., 2002)



3. ábra
A BOLD válaszok dekonvolúciója. Alacsony (0.16 Hz) villogási frekvenciánál a neuronális válaszok becslése viszonylag pontos. A villogási frekvencia növelése erőteljesen növeli a becslési hibát, míg 0.21 Hz felett a becslés lehetetlenné válik. A szürke terület diagram a mért LFP jeleket reprezentálja, a világosszürke vonal a mért BOLD választ képviseli, a középszürke görbe a becsült neuronális válaszokat képviseli. (a) villogási frekvencia =0.16 Hz, contrast=100%; (b) villogási frekvencia =0.21 Hz, contrast=100%; (c) villogási frekvencia =0.25 Hz, contrast=100%; (d) villogási frekvencia =0.4 Hz, contrast=100% (Logothetis NK., 2002)

Az MRI technika említett hátrányának kiküszöbölésére komoly erőfeszítéseket tesznek. A fejlesztések egyik iránya a mágnesek erősségének növelése. Ma már több helyen 9T erősségű készülékeket üzemelnek be (University of Illinois, Chicago, vagy az Oxfordi Egyetem, de állatkísérletes laboratóriumokban ennél jóval erősebb mágneses térrel is folynak kísérletek.

A másik fejlesztési irány az MRI és a közel 80 éves múlt-r visszatekintő EEG technika ötvözése. A bioelektromos je-

lek analizésénél az előny-hátrány egyensúly az MRI-nél említettnek pont a fordítottja. Itt a folyamatosan mérhető EEG jelek időbeli felbontása igen jó, a térbeli felbontása viszont nem kedvező. Ebből a szempontból tehát a két technika egymás komplementerének tekinthető, ezért ötvözésüktől jelentős előrelépés várható.

Az agy dinamikus változó potenciálingadozásokat generál. Ebben az aktivitásban azonban jelentős genetikus hatás manifesztálódik. A skalpon hasonló tér-frekvencia mintázatok figyelhetők meg nemtől, fajtól és kultúrától függetlenül, továbbá az EEG tükrözi az élet során végbemenő biológiai érési folyamatokat, a bioelektromos jelek jellemzőinek intraperszonális stabilitása pedig különösen nagy. Ez a stabilitás tette lehetővé már a 70-es évek során, hogy normatív adatbázist hozzanak létre nagyszámú spektrális elemzés alapján [4].

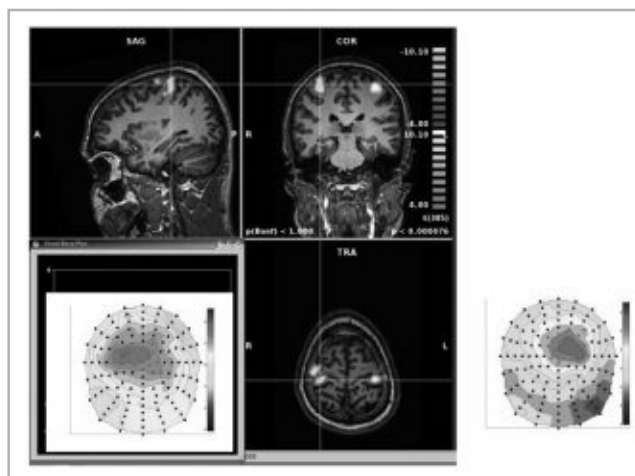
Ezek az ismeretek összekapcsolva a funkcionális anatómia ismereteivel jelentősen növelték az EEG diagnosztikai értékét.

A rossz térbeli felbontás azonban határt szab a finom térbeli diszkriminációnak. Ezért az EEG módszertani kutatásai főként a térbeli felbontás hatékonyságának növelésére irányultak az utóbbi másfél évtizedben. A skalpra erősített elektródák számának növelése csak részben javított a helyzeten (napjainkban már 512 csatornás EEG készülékeket is használnak kutatási célokra).

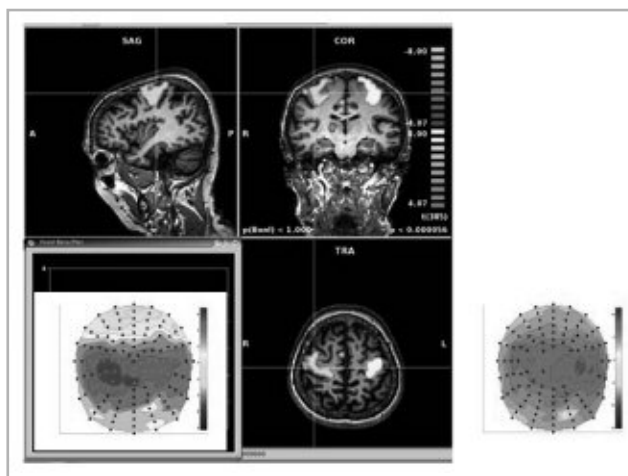
A csatornaszám növelését új forráselemzési eljárások egészítették ki. Az elsők között kell megemlíteni a felszíni Laplace térképezést, mely a skalpon mért potenciál eloszlásból számolja vissza az agykéreg radiális irányú áram-eloszlását, pontosítva ezáltal a jelek keletkezési helyét az agyban [5]. A forrás-lokalizáció hatékonyságának javítására termékenyítőleg hatottak más tudományágak kutatás eredményei is. Ebben a munkában felhasználták pl. az antenna rendszerek hullámformálási törvényszerűségeire vonatkozó mérnöki kutatások eredményeit [6]; a hullámok terjedésével foglalkozó szeizmológiai kutatások eredményeit [7], vagy a vak forrás szeparáció (Blind Source Separation) módszerét [8], mely adott típusú jelforrások (pl. hang, rádióadó) interferáló jeleinek szétválasztásával foglalkozik. Ilyen módszer pl. a független komponens analízis (Independent Component Analysis, ICA), melyben többféle – neuronális hálózaton alapuló – modell felhasználásával is elvégezhető az elemzés, csak a források függetlenségét kell előre feltételezni.

Ezek a fejlesztések számottevően javították a forrásbecslés pontosságát az agyban, s az elektromágneses tomográfia kialakulásához vezettek, mely az agy bioelektromos jelein alapuló háromdimenziós funkcionális képének megformálására képes.

Az utóbbi években megjelentek a piacon azok az EEG készülékek, melyek az MRI laboratóriumok rendkívül erős mágneses terének ingadozásából adódó artefaktumok kiszűrésére is képesek. Ezzel a technikai fejlesztéssel megnyílt az út az fMRI és EEG felvételek szimultán készítéséhez és a két képalkotó technika előnyeinek ötvözéséhez.



4. ábra
24 éves személy fMRI képe és EEG felvételének Laplace térképe. A kísérleti helyzetben jobb, majd bal mutatóujj dobolás alatt készültek a felvételek. Az elsődleges motoros kéreg aktivizálódó területe szignifikánsan kisebb mint az idős személyé (5. ábra).



5. ábra
68 éves személy fMRI képe és EEG felvételének Laplace térképe. A kísérleti helyzetben jobb, majd bal mutatóujj dobolás alatt készültek a felvételek. Az elsődleges motoros kéreg aktivizálódó területe szignifikánsan nagyobb mint a fiatal személyé (4. ábra).

A Pannon Egyetem Műszaki Informatika Kara ebbe a munkába kapcsolódott be. A Csolnoky Ferenc Megyei Kórházzal kötött együttműködési szerződés keretében 2008 szeptemberében létrejött az Agyi Bioelektromos Képkalkotó Kutatólaboratórium a kórház épületében, mely elektromosan árnyékolat vizsgáló fülkével (Faraday-kalitka) van felszerelve. A 128 csatornás EEG-vel részben egészséges személyeket, részben stroke-os betegeket vizsgálunk. Az előbbi vizsgálatok fókuszában a fiatal és idős személyek EEG aktivitásának összehasonlítása áll (4-5. ábra), az utóbbiban az elsődleges motoros kéreg sérüléseit vizsgáljuk az agyi plaszticitás és reparáció szempontjából. A klinikai kutatások

célja, az a.) post-stroke károsodás/repair evolúciójának követése, b.) plaszticitást fokozó molekulák hatásának követése farmako-hpEEG-vel, és a c.) plaszticitást fokozó eljárások tesztelése/követése pl. gyógyszerjelölt molekulák, vagy őssejtek felhasználásával végzett speciális rehabilitációs eljárások esetében.

Ezeknek a céloknak a megvalósításához szorosan kapcsolódik a már említett fMRI-EEG metodikák informatikai háttérének kutatása és fejlesztése, melynek a szakmai vezetését Kozmann György professzor látja el a Pannon Egyetem Információs Rendszerek Tanszékén.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Cost of Disorders of Brain in Europe, European Journal of Neurology, 2005, 12, Supplement 1,
- [2] Consensus document on European brain research, Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry, 2006 vol. 77, Supplement 1,
- [3] Kozmann György: Gondolatok a bioelektromos képkalkotó rendszerek szükségességéről. Képkalkotó diagnosztikai különszám, IME, 2006 V. évf., 34-38.
- [4] John, E.R., Pritchep, L.S., and Easton, P.: Normative Data Banks and Neurometrics. Basic Concepts, Method and Results of Norm Constructions. in Method of Analysis of brain Electrical and Magnetic Signals. EEG Handbook (revised series. Vol. 1). (Gevins, A. S., and Remond, A. Ed.). Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division) 1987.
- [5] Hjorth, B.: Principles for transformation of scalp EEG from potential field into source distribution. Journal of Clinical Neurophysiology 1991, 8(4), 391-6.
- [6] Van Veen, B.D., Buckley, M.: Beamforming: A Versatile Approach to Spatial Filtering. IEEE ASSP Magazine 1988, 5, 4-24.
- [7] Backus, G., Gilbert, F.: The resolving power of gross earth data. Geophysical Journal of Royal Astronomic Society 1968, 16, 169-205.
- [8] Jutten, C., Herault, J.: Blind separation of sources, Part 1: an adaptive algorithm based on neuromimetic architecture. Signal Processing, 1991, 24(1), 1-10.
- [9] Pascual-Marqui, R.D. (2002) Standardized Low Resolution brain electromagnetic Tomography (sLORETA): technical details. Methods Findings in Experimental Clinical Pharmacology, 24(D), 5-12.

[10] Pascual-Marqui, R.D., Michel, C.M., and Lehmann, D. (1994) Low Resolution Electromagnetic Tomography: a New Method for Localizing Electrical Activity in the Brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18, 49-65.

[11] Logothetis, N.K., (2002) The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 1003-1037.

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Dr. Magos Tibor Ph.D. 1974-ben az Eötvös Lóránd Tudomány Egyetem Pszichológia Karán klinikai pszichológusi diplomát szerzett. 1974-2007 között az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézetben dolgozott. Ugyanott 1994-től a Pszichofiziológiai Kutató laboratórium vezetője. Fő kutatási terüle-

te a centrális monoaminerg rendszerek aktivitásának összefüggése az agy bioelektromos aktivitásával és a személyiség interperszonális különbségeivel. Két alkalommal dolgozott az Oxfordi Egyetem Kisérleti Pszichológiai Tanszékén ugyanebben a témában. 2008-tól a Pannon Egyetem Műszaki Informatika Karának Agyi Bioelektromos Képző Kutatólaboratóriumában folytatja kutató munkáját.



Dr. Nagy Zoltán egyetemi tanár a Semmelweis Egyetem Vascularis Neurológiai Tanszéki Csoport vezetője ideggyógyász professzor, a Pannon Egyetem, Műszaki Informatikai Kar Egészségügyi Informatikai Kutató-fejlesztő Központjának kutató professzora. A Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola alapító tagja, program

kandidátusa lett, 1992-ben orvostudományok doktora címet nyert el. Számos nemzetközi és hazai tudományos társaság tagja, illetve vezetőségi tagja. A Magyar Stroke Társaság alapító elnöke, jelenleg tiszteletbeli elnöke, a Közép-Európai Stroke Társaság alapítója. Megszűnésig az Agyérbetegségek Országos Központja igazgatója az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet főigazgatója. Tudományos érdeklődési területei: keringés eredetű agykárosodás mechanizmusa, agyi reparatív folyamatok, bioelektromos (EEG alapú) képző és ennek alkalmazása a post-stroke állapotokban.

és témavezető. Általános orvosi diploma után négy szakorvosi képesítést szerzett, 1981-ben az orvostudományok



Végső Balázs mérnök-informatikus, Veszprémi Egyetem 2004. Jelenleg a Pannon Egyetem Információs Rend-

szerek Tanszékének ügyvivő szakértője. Kutatási területe: agyi bioelektromos forrás-térképezés, távmonitorozó rendszerek fejlesztése.

IME.

VIII. Kontrolling Konferencia

2008. december 3.

Helyszín: Best Western Hotel Hungaria (1074 Budapest, Rákóczi út 90.)

LARIX Kiadó Kft.

1089 Budapest, Kálvária tér 3. • Telefon/fax: 333 2434, 210 2682
www.imeonline.hu • ime@imeonline.hu • www.larix.hu • larix@larix.hu