

Epileptikus gócok EEG alapú lokalizálását támogató szoftver környezet

Vassányi István, Juhász Zoltán, Kozmann György, Pannon Egyetem
Fabó Dániel, Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet

Az epileptogén zónák azonosítása jelentős mértékben segítheti az epilepsziás műtéti beavatkozások tervezését. A cikk a CSI projektben kifejlesztett SOLO szoftvert mutatja be, amely a szakértő számára lehetővé teszi az EEG-n interiktális tüskék azonosítását, a mért elektróda-potenciálok interaktív 3D fejmodellen való vizualizálását, Laplace-térképek készítését és az agykéregre vetítését, illetve forrás-lokalizációs algoritmusok futtatását. A szoftvert a CSI konzorcium által készített EEG mérőrendszer validálására tervezzük felhasználni 2013. májusától.

The paper describes the SOLO EEG processing software framework designed for performing validation tests in the ENIAC-CSI FP7 project clinical tests for wireless EEG measurement sensors. The project aims at improving imaging devices and processing methods used in the localisation of epileptogenic zones in epileptic patients. The developed software allows specialist to view multi-channel EEG signals, identify epileptic features and perform source localisation operations based on realistic head models, and generate equivalent dipole data that can be used in localisation accuracy and reproducibility error analysis.

BEVEZETÉS

Az epilepszia a lakosság kb. 1%-át érintő betegség, ezen belül kb. 60% a szimptómás fokális epilepsziás betegek aránya. Ezekben az esetekben az agy egy korlátozott része, a fókus (vagy góc), felelős az epilepsziás rohamok kialakulásáért. A fókuszt alkotó ún. epileptogén zónák meghatározását számos diagnosztikai eszköz segíti, melyek közül az EEG a legfontosabb. Az EEG-vel nyomon követhető mind a roham alatti (iktális), mind a rohamok közötti (interiktális) elektromos aktivitás, és feltérképezhetők a roham kialakulásáért és továbbterjedéséért felelős zónák [1]. Ez az információ felhasználható az epileptogén zónák eltávolítását célzó műtét tervezéséhez, ami a későbbi rohamok kialakulását megelőzheti. A gyógyszeres kezeléssel szemben rezisztens betegek átlagosan 60%-a válik a műtét hatására rohammentessé, míg műtét nélkül, kiegészítő gyógyszerekkel ez az arány 2-3% [2]. A műtéti beavatkozás eredménytelenségét az epileptogén zónák helyének téves meghatározása (lokalizációja) okozza. A lokalizáció pontosságának növelése érdekében esetenként a fejbőrön mért EEG mellett az agyfelszínre invazív módon beültetett, intrakraniális elektródákat is alkalmaznak a vizsgált zónák felett.

Az EEG alapú forrás-lokalizáció

A forrás-lokalizációs célú, ún. video-EEG felvétel során a megfigyelt beteg gyógyszeres kezelését megszüntetik, majd 30...128 elektródás, hosszú idejű, folyamatos EEG felvételt készítenek video-megfigyelés mellett. A rohamok közötti időközökben elszórta jelentkező ún. epileptiform inter-iktális kisülések vagy tüskék (angol rövidítéssel IED) forrásának pontos meghatározása az EEG manuális és gépi feldolgozásának az egyik legfontosabb célja, mivel ez alapján jól közelíthető a műtét által eltávolítandó zóna helye, vagy legalábbis közelebbi támpontot nyerünk arra nézve, melyik területen érdemes további intrakraniális elektródákkal pontosabb forrás-lokalizációt végezni [3]. Műszaki szempontból a lokalizációs probléma alapfeltevése, hogy az agy elektromos tere egy adott pillanatban modellezhető az agykéreg felszínére merőleges irányú, az agykéregben lévő egy vagy több elektromos dipólussal. A vizsgált pillanat általában egy karakterisztikus inter-iktális tüske (vagy több átlagolt tüske) gyors felfutású szakaszán, a csúcshoz közel van. A lokalizációs problémát tehát úgy fogalmazhatjuk meg, hogy a mért EEG alapján keressük az EEG-t legkisebb hibával produkáló dipólusok helyét és erősségét. Ennek az ún. inverz feladatnak az egzakt megoldása nem lehetséges, azonban a fordított feladat, egy vagy több feltételezett dipólushoz a kialakuló potenciáltér számítása (az ún. „forward” feladat) többféle numerikus módszerrel is megoldható, bár a számításigény az elvárt pontosságtól és az alkalmazott fejmodelltől függően nagyon nagy lehet. Az inverz probléma közelítőleg megoldása egy forward megoldó segítségével úgy lehetséges, hogy a klinikai szempontból releváns agykérgi tartományban (az úgynevezett ROI-ban) sok különböző forrásdipólus-konfigurációt modellezünk, kiszámítjuk ezek potenciáltérét a forward megoldóval, és a konfigurációk közül azt tekintjük az inverz probléma megoldásának, melyhez tartozó potenciáltér a legjobban közelíti a mért EEG-t (az „inverz keresés” módszere). A ROI általában meghatározható a klinikai megfontolások és egyéb modalitásokból származó információk (pl. fMRI) alapján, illetve használható erre az EEG áramsűrűség-eloszlásának vizualizálása az agykéreg felszínére vetítve az ún. spline-Laplace térképekkel [4]. A dipólus-konfigurációk közti keresés a ROI-n belül többféle stratégia alapján történhet, a leggyakoribb egyszerűsítés az egyetlen dipólus feltételezése.

A fejmodell

Az inverz keresés által szolgáltatott eredmény megbízhatóságát és pontosságát az elektródák száma mellett alapvetően befolyásolja a számításokhoz használt fejmodell. A leggyakoribb modell egy különböző vezetőképességű réte-

gekből álló gömb, a rétegek száma általában 3-5 (fejbőr, koponyacsont, agyvíz, szürkeállomány, fehérállomány). A modell rétegeinek vastagsága egy adott beteg esetén különböző képalkotókkal (pl. MRI) testre szabható. Lehetséges azonban a modell finomítása is egyrészt a beteg valós (nem gömbi) fejgeometriájával, másrészt a rétegenként homogén és izotrop, becsült vezetőképesség helyett a Diffusion Tensor Imaging (DTI) képalkotóval nyert nagy felbontású, anizotrop, ténylegesen térfogat-elemenként mért vezetőképességek felhasználásával. A két modell közötti különbség a forrás-lokalizáció tekintetében számos tanulmány szerint jelentős, centiméterekre rúghat az egyszerű gömbi modell rovására [5], azonban a klinikai gyakorlatban használt szoftver csomagokban (pl. BESA) mégis általában a gömbi modellt alkalmazzák. Ennek oka egyrészt lehet a DTI adatok hiánya, de sokkal inkább a valós geometriájú és vezetőképességű modell számításához szükséges kezelhetetlenül hosszú futási idő: egyetlen forward megoldás percekig, egy egy dipólusos inverz lokalizáció 10-12 óráig tarthat.

MÓDSZER

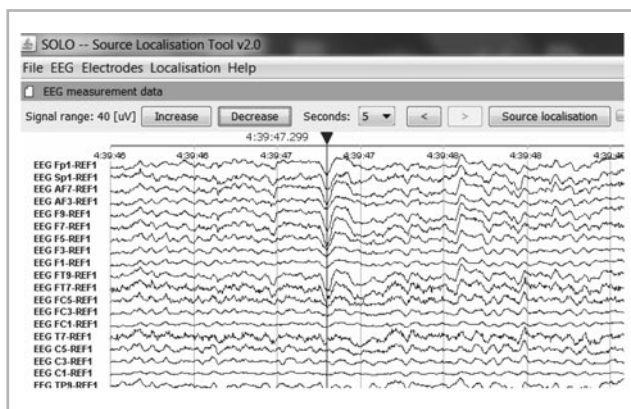
A cikkben bemutatott munka a Central nervous System Imaging (CSI) című, nemzetközi ENIAC K+F projektben a Pannon Egyetem Egészségügyi Informatikai K+F Központján (EIKFK) készült [6]. A projekt célkitűzése új agyi képalkotó szenzorok, mérés technika, jelfeldolgozó- és továbbító berendezések és adatfeldolgozási módszerek kifejlesztése. Ezen belül az EIKFK egyik feladata egy hollandiai epilepsziás műtéti klinikán folyó klinikai kísérlet támogatása, melynek célja a konzorcium által fejlesztett vezeték nélküli EEG berendezés validálása egy hagyományos EEG rendszerhez, többek között a forrás-lokalizációs pontosság és reprodukciós képesség tekintetében. A kísérlet során közös elektródával készítenek EEG felvételt 10 betegről a kétféle mérés technikával, majd az EEG-eket a holland klinikai szakértők annotálják és kijelölik az IED forrás-lokalizáció szempontjából érdekes szakaszokat. A mi feladatunk az érintett szakaszokon több IED forrás-lokalizációját elvégezni. Az IED-k automatikus módszerekkel csak nehezen azonosíthatók, ezért ehhez, illetve a kísérleten belül a lokalizálás konkrét időpillanatának kijelöléséhez humán szakértő interaktív közreműködése szükséges.

A SOLO forráslokalizációs környezet

Bár számos ingyenes program és függvénykönyvtár érhető el ezen a területen, a fenti feladat megoldására a speciális igények (interaktivitás, lokalizációs számítások) miatt új szoftvert készítettünk Source Localizer (SOLO) néven. A SOLO tartalmaz egy szokásos EEG böngésző felületet, interaktív grafikus felületen a beteg 3 dimenziós realisztikus fejmodelljét a források, elektródák és agyi aktivitás vizualizációjával, és a lokalizációs számításokat végző modul.

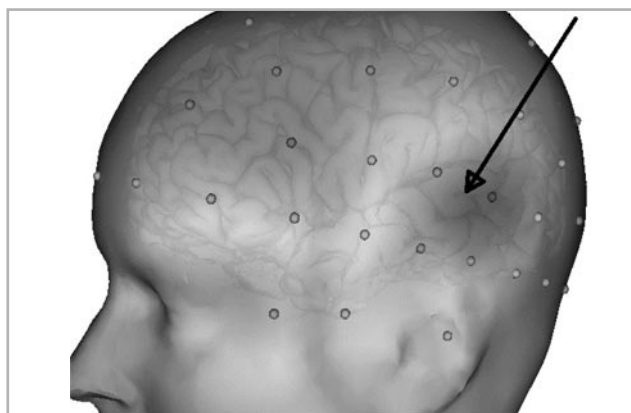
A szoftver bemenetei a vizsgálni kívánt szakaszokat tartalmazó EEG felvételek, az ezekhez használt elektróda-konfigurációk (montázsok), a beteg MRI felvétele alapján készí-

tett szegmentált 3D geometriai fejmodell, és – ha rendelkezésre áll, – a mért térfogati vezetőképességeket tartalmazó DTI felvétel (a holland kísérlet esetén ilyen mérés nem történik, irodalmi vezetőképesség-adatokat használunk). Az EEG böngésző felületen a szokásos funkciók (elektródák választása, erősítés változtatása, zoom, szűrés) mellett a szakértőnek lehetősége van az IED vizuális azonosítására és marker elhelyezésére, mely a lokalizálás időpontját jelöli ki (1. ábra).



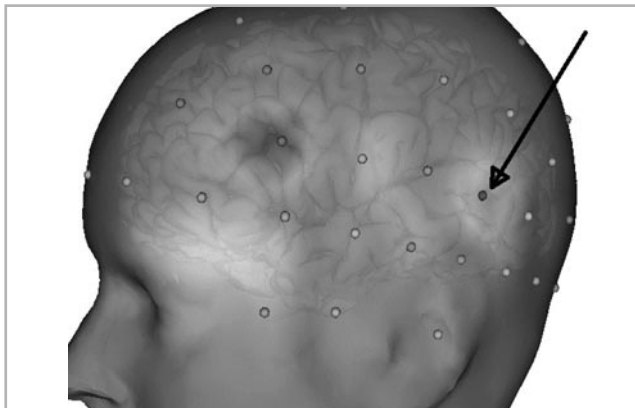
1. ábra
Az EEG böngésző felület egy részlete egy IED-re mutató markerrel

A geometriai fejmodell négy poligonhálóból áll, melyek az agyfelszín és a fejbőr, illetve koponyacsont belső és külső felszínét írják le. Ezek előállítására a beteg MRI felvételéből az FSL illetve a FreeSurfer ingyenes szoftvereket használjuk. A SOLO-ba töltött 3D fejmodell forgatható, nagyítható, az egyes rétegek átlátszósága állítható. A fejbőrön láthatóak az elektródák az aktuális montázs szerint. Ha a szakértő az EEG böngésző ablakban mozgatja a markert, ezzel egy időben színkódokkal jelezzük az elektródák potenciál-értékeit a fejmodellen, illetve gömbi spline interpoláció felhasználásával az elektródák közötti fejbőrön is, ezáltal segítve az aktív régió (nyíllal jelölve) gyors felismerését (2. ábra).



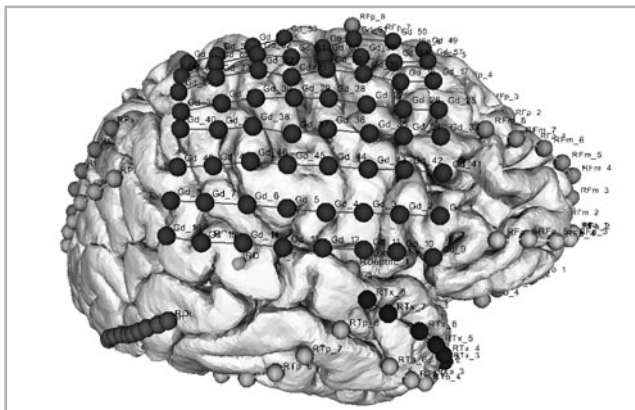
2. ábra
A 3D realisztikus fejmodell egy IED-csúchoz tartozó potenciál-eloszlással.
A kis körök az elektródák, a koponyacsont átlátszó, az agyfelszín halványan látszik

Az agyfelszíni elektromos aktivitás az agyvíz és a koponyacsont diszperziós hatásának következtében elmosódottan és eltolódva jelenik meg a fejbőrön, ezért megvalósítottuk a spline-Laplace térképek számítását is az agyfelszín mélységében. Ezek a térképek lényegében az áramsűrűség-eloszlásról tájékoztatnak. Ezzel a fejbőrön elmosódottan jelentkező aktív régió (nyílal jelölve) koncentráltabban jelenik meg (3. ábra).



3. ábra
A 2. ábra fejmodelljének aktív régiója a Laplace-térképpel kiemelve

A szakértő feladata a fenti grafikus támogatással kiválasztani a lokalizáció tartományát (a ROI-t), ami az agyfelszín egy területe. Ezen a területen fogjuk keresni a mért EEG-t legjobban produkáló egyetlen dipólus forrást az inverz keresés módszerével. A keresés során az agy tényleges felszínét járjuk be, követve az agykéreg redőit a geometriai modellen, hiszen előfordulhat, hogy a dipólus forrás mélyen egy redőben található. Feltételezzük, hogy a dipólus irányultsága mindig merőleges a helyi agykéreg-felszínre. Forward megoldónak a SOLO egy ún. Boundary Element elven működő módszert használ, amely külső modulban került megvalósításra. A lokalizációt a szakértő indítja el, és eredményét, azaz a legjobb EEG-közelítést adó dipólust az irányultságával együtt megjelenítjük az agy felszínén. Az



4. ábra
Agyfelszínre beültetett (intrakraniális) elektródafüzérek a SOLO interaktív, realiztikus agymodelljén, az egyes elektródák nevének feltüntetésével.

egy-egy időpillanatokhoz és ROI-khez számított lokalizációs eredményeket adatbázisban tároljuk a reprodukibilitási elemzések céljára.

A SOLO fenti funkcionalitáson kívül az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézetben (OITI) folyó munka segítségével céljából képes az intrakraniális elektródák megjelenítésére és ezeken a fenti funkciók támogatására is. Ez olyan hiányt pótló funkció, amely jelentősen könnyíti az epilepsziás műtétek tervezését (4. ábra).

EREDMÉNYEK

A CSI K+F projekt végrehajtása folyamatban van, 2013 májusának végére várhatók az első valódi, két mérőrendszeres EEG felvételek a klinikai kísérletből. Ennek ellenére az előkísérletekbe bevont betegek felvételeivel volt alkalmunk tesztelni a megvalósított rendszer funkcióit, az intrakraniális elektródákkal kapcsolatos funkciókat pedig az OIT-ben. Az összes fent leírt funkció jól működik. Jelenleg a forward megoldás futásidejének a csökkentésén dolgozunk, mivel ez határozza meg az egész lokalizáció időszükségletét. Jelentős gyorsulás várható a számítás grafikus gyorsítókarttyás (GPU-s) párhuzamos végrehajtásától, amit az egyszerű gömbi fejmodellre már sikerrel végrehajtottunk. Egy N = 2500 illetve 25 000 pontból álló (finom felbontású) ROI teljes keresése, tehát ennyi forward megoldás ezen az egyszerű modellen, az 1. táblázatban látható gyorsulást eredményezte.

N	Futási idő (sec)			
	Matlab BE	C	C optimalizált	C GPU
2500	300	27.5	5	0.18
25000	3000	275	50	0.43

1. táblázat
A ROI teljes keresésének futásideje (sec), egyszerű fejmodellen. Matlab BE: Matlab Bioelectromagnetism toolbox [7], C: C nyelvű saját megvalósítás, GPU: C GPU-val párhuzamosított C nyelvű megvalósítás

Bár a realiztikus fejmodell párhuzamos feldolgozása nehezebben megoldható, jelenleg zajló próbálkozásaink ezen a területen biztatóak.

Érdeemes megemlíteni, hogy az elvileg egyszerűen definiálható Laplace-térkép számításának különböző mérvadó irodalmi megvalósításai jelentős relatív hibával rendelkeznek. A relatív hibát úgy számítjuk, hogy az analitikus (elméletileg elvárt) megoldás és a különféle numerikus algoritmusok által produkált megoldás területegységenként számított eltérését osztjuk az elméletileg elvárt értékkel. Ezt a hibát a saját megvalósításunkban jelentősen csökkenteni tudtuk az 2. táblázat szerint.

Az interneten szabadon elérhető szoftverekkel és publikált módszerekkel szemben tehát nem árt bizonyos mértékű óvatosság.

Relatív hiba	SOLO	CSDToolbox	Matlab BE	Nunez
átlag	2.72%	48.22%	212.96%	14.55%
medián	2.58%	40.36%	183.63%	8.70%
minimum	0.05%	2.02%	16.74%	0.00%
maximum	8.63%	131.28%	758.46%	217.65%

2. táblázat

A Laplace számítás relatív hibája a SOLO-ban más megvalósításokhoz képest. CSD Toolbox: [8], Matlab BE: Matlab Bioelectromagnetism toolbox [7], Nunez: [9]

ÖSSZEFOGLALÁS

A cikk áttekintette az epileptogén zónák lokalizálására használatos, EEG alapú módszereket és bemutatta a

Pannon Egyetem, EIKFK által a CSI projektben vállalt feladatokat. A munka fő eredménye a SOLO forrás-lokalizációt támogató környezet. A SOLO az interaktív EEG-feldolgozást és -bőngészést 3D vizualizációs funkciókkal ötvözi, és lehetőséget ad különböző forrás-lokalizációs módszerek használatára. A szoftvert 2013 májusától a CSI projekt klinikai kísérletében validációs célra fogjuk használni, azonban reményeink szerint a projekt vége után is hasznos lesz az EEG alapú forrás-lokalizáció kutatására és az OITI-ben folyó munka támogatására.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A cikkben bemutatott munkát a CSI-Central Nervous System Imaging c. projekt (ENIAC_08-1-2011-0002) keretében az Európai Unió és a magyar állam támogatta.

IRODALOMJEGYZÉK

[1] Rosenow F, Lüders H: Presurgical evaluation of epilepsy, Brain, 124(Pt 9), 1683–1700 (2001), doi:10.1093/brain/124.9.1683

[2] Tellez-Zenteno J F: Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis, Brain, 128(5), 1188–1198 (2005) doi:10.1093/brain/awh449

[3] Yamazaki, M et al: Comparison of dense array EEG with simultaneous intracranial EEG for interictal spike detection and localization, Epilepsy Res., 2012 Feb;98(2-3):166-73

[4] Perrin F, Pernier J, Bertrand O, Echallier J F. Spherical splines for scalp potential and current density mapping, Electroencephalogr Clin Neurophysiol. (1989 Feb), 72(2):184-7.

[5] Hallez H, Staelens S, Lemahieu I: Dipole estimation errors due to not incorporating anisotropic conductivities in realistic head models for EEG source analysis, Phys Med Biol. (2009 Oct) 21;54(20):6079-93.

[6] A CSI projekt honlapja: <http://www.eniac-csi.org/CSI/> (2013. május)

[7] <http://eeg.sourceforge.net/bioelectromagnetism.html> (2013. május)

[8] Kayser J, Tenke C E: Principal components analysis of Laplacian waveforms as a generic method for identifying ERP generator patterns: I. Evaluation with auditory oddball tasks, Clinical Neurophysiology, 117(2), 348-368.

[9] Nunez P L, Srinivasan R: Electric Fields of the Brain. The Neurophysics of EEG. 2nd ed. Oxford University Press 2006.

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Vassányi István PhD, informatikus. 1993-ban szerzett villamosmérnöki oklevelet a Budapesti Műszaki Egyetemen. 1993-97 között a KFKI Mérés- és Számítástechnikai Kutató Intézet képfeldolgozó csoportjában programozható logikákkal dolgozott. 2000-ben szer-

zett informatikai PhD-fokozatot a BME-n. 1997-től dolgozik a Pannon Egyetem Információs Rendszerek Tanszékén, jelenleg docens. Számos kutatási projekt vezetője illetve résztvevője. Kutatási területe: adatbázis-kezelés, adatmodellezés, adattárházak, rendszertervezés. 2011-től az IME Szerkesztőbizottságának a tagja.



Dr. Fabó Dániel, neurológus szakorvos, PhD. 2002-től az OPNI epilepszia centrumban, majd annak megszűnése után ugyanazon az osztályon az OITI-ben dolgozik. Fő tevékenységi köre: epilepszia kezelés, gondozás, műtét előtti kivizsgálás, epileptológiai kutatás.

Juhász Zoltán bemutatása lapunk X. évfolyamának képalakító külöszámában, **Dr. Kozmann György** bemutatása pedig lapunk XI. évfolyamának 4. számában olvasható.