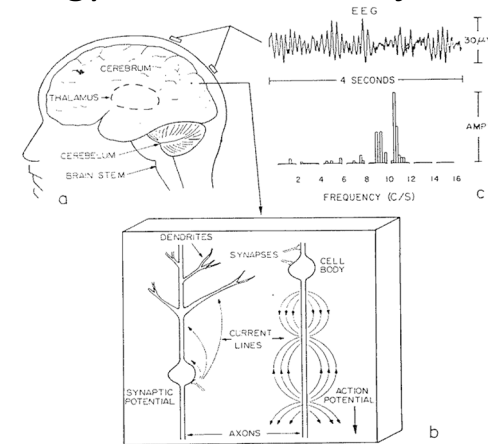


## Agyi bioelektromos jelek genezise

2017. április 6.

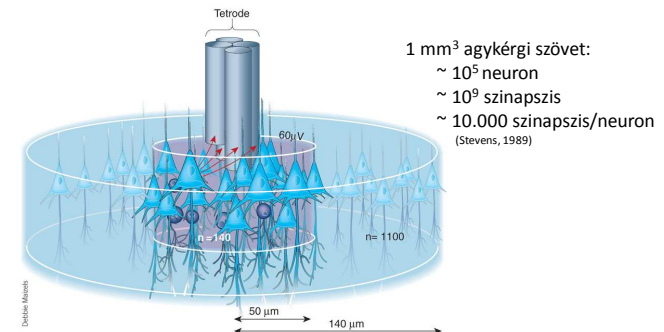
## Agyi bioelektromos jelek



## Agyi bioelektromos jelek

- Az agyi bioelektromos jeleket különböző típusú elektródákkal regisztrálhatjuk: skalp EEG elektródok, agyfelszíni ECoG elektródok, agyszövetbe ültetett elektródok
- Az így regisztrált agyi bioelektromos jelek információval szolgálnak az agy működéséről és patológiájáról.
- Probléma: a jelalak illetve a jel egyéb jellemzői rengeteg tényezőtől függenek
- Ilyen tényezők lehetnek: regisztráló elektród tulajdonságai, felvevő rendszer tulajdonságai, agy-elektrod kapcsolat tulajdonságai, agyi celluláris szerkezet

## Az agyi elektromos jelek celluláris forrásai

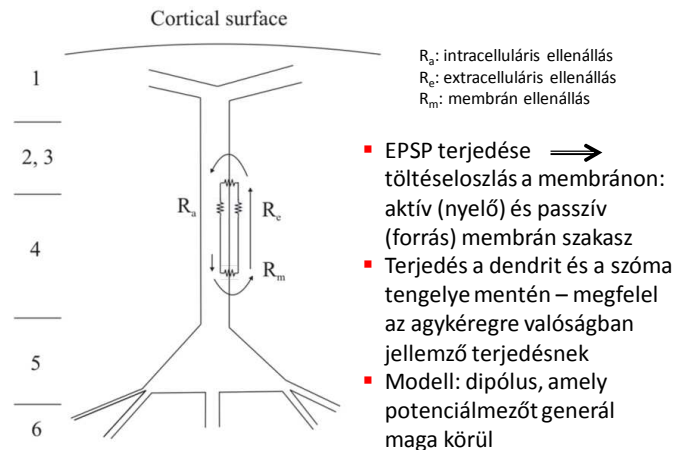


G. Buzsáki, Large-scale recording of neuronal ensembles, Nature neuroscience, Vol. 7, No. 5. (May 2004), pp. 446-451

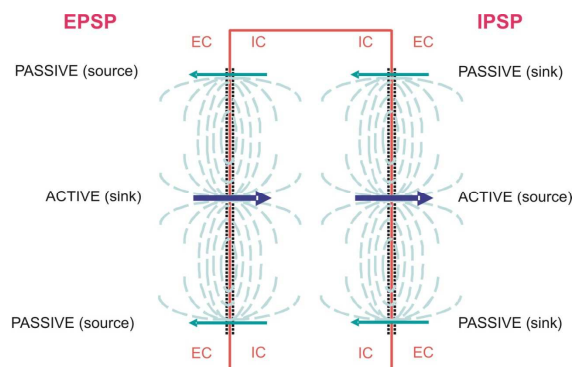
## Az idegsejtek kétféle tipikus aktivitása

- Idegimpulzus (akciós potenciál):
  - Minden vagy semmi
  - „Digitális” jel
  - Rövid időtartam: 0,5-3 ms
  - Nem vezetődik távolra az extracelluláris térben
- Küszöb alatti membránpotenciál változások
  - Időbeli és térbeli szummáció
  - „Analog” jel
  - Hosszú időtartam: 10-100 ms
  - Távolra vezetődnek az extracelluláris térben

## Az idegsejt membrán hálózati modellje

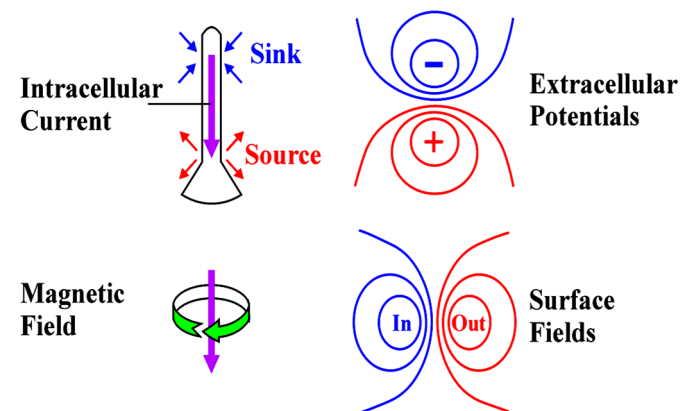


## Szinaptikus membránáramok

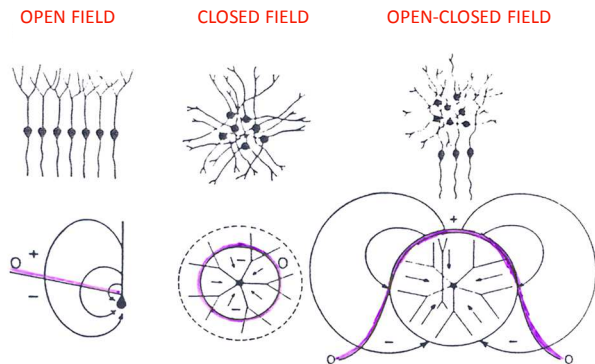


EC: extracelluláris médium. IC: intracelluláris tér. EPSP: excitatory postsynaptic potential – serkentő poszt-szinaptikus potenciál. IPSP: inhibitory postsynaptic potential – gátló poszt-szinaptikus potenciál.

## Membránáramok által keltett mezők



Sejtek különböző együtteseinek által keltett mezők



Volumen vezetett jel amplitúdóváltozása az agyban a távolság függvényében

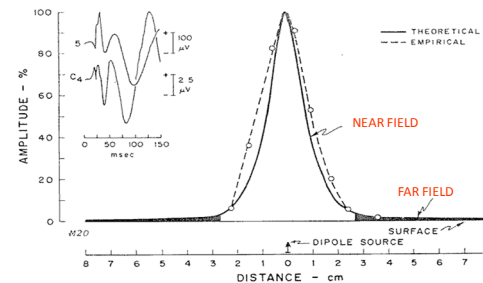
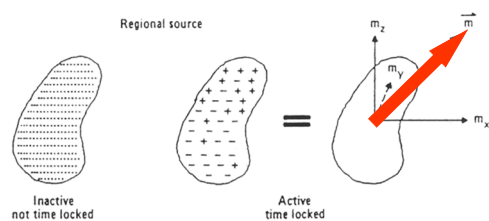


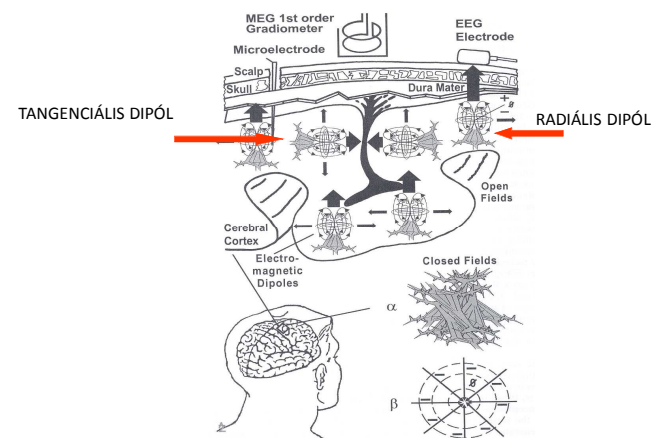
Fig. 21. Theoretical potential distribution along a plane surface produced by a dipole source, compared to an empirical distribution of SN55 recorded from the pial surface. Inter-electrode distances were determined from photographs made during surgery. Inset: SEPs to left median nerve stimulation (3 ma above thumb twitch threshold) recorded from pial surface of right postcentral gyrus (electrode 5) and scalp (C<sub>4</sub>) to linked-ear reference. N55 is the negativity at 80-90 msec. Scalp recording was preoperative. Adapted from Allison (in press).

Sejtegyüttesek ekvivalens dipól modellje

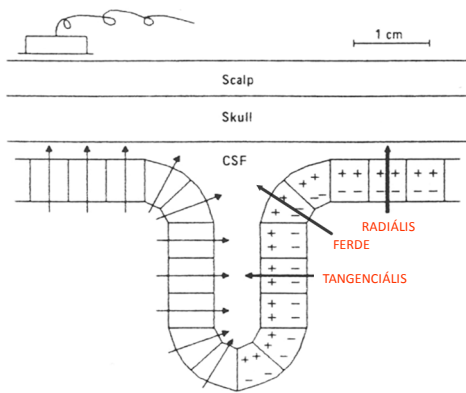


- Bonyolult töltéseloszlású agyi területek aktivitása modellezhető egyszerűen
- A korábban bevezetett mezők is megadhatók az ekvivalens dipóljaikkal

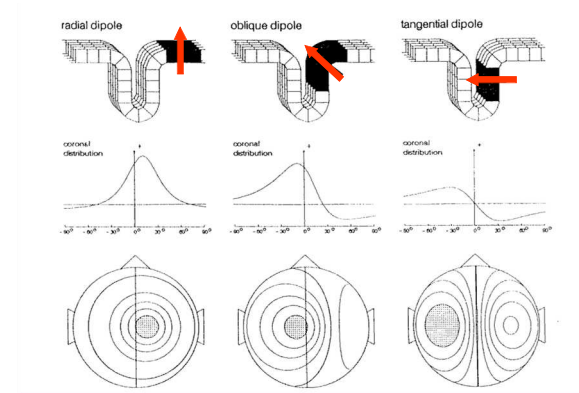
Elektromágneses mezők kérgi generátorai



Agykérgi oszlopok ekvivalens dipóljainak irányai



Potenciál mezők a skalpon különböző irányú ekvivalens dipólok esetén



Két ökölszabály a generáló dipólok és a generált potenciál mezők összefüggésének megértéséhez:

- Minél nagyobb a generáló dipólok száma, annál nagyobb a regisztrált jel amplitúdója.
- Minél inkább radiális a generáló dipól irány, annál nagyobb a regisztrált jel amplitúdója.

Potenciál eloszlás a fejen különböző mélységben elhelyezkedő radiális dipóloknál

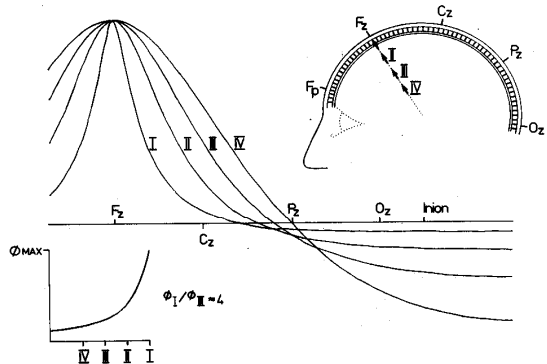


Figure 2 Potential distribution of a dipole located between  $F_z$  and the center of the head with a radially projecting dipole moment. Potential curves were superimposed so that the maxima coincided. The course of the maxima of potentials  $\Phi_{max}$  that are related to the depths (I-IV) of dipole sources for dipoles with equal intensity is illustrated in the lower left part.

Potenciál eloszlás a fejen különböző kiterjedésű radiális kérgi dipóloknál

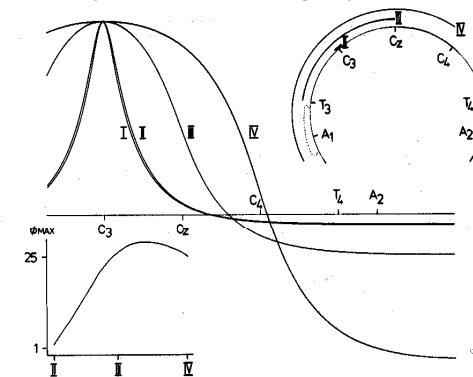


Figure 3 Potential distribution for dipole fields with circular (calotte) shape of various extents. Again the gains of potentials are adjusted so that the maxima coincide. The relation of maximal potentials  $\Phi_{max}$  for uniform polarisations of the same voltage but different extents is shown in the insert on the lower left.

Potenciál eloszlás a fejen különböző elhelyezkedésű tangenciális dipóloknál

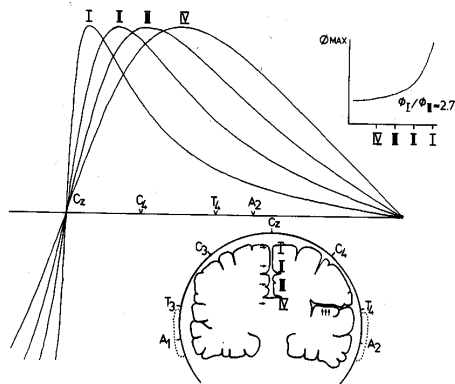
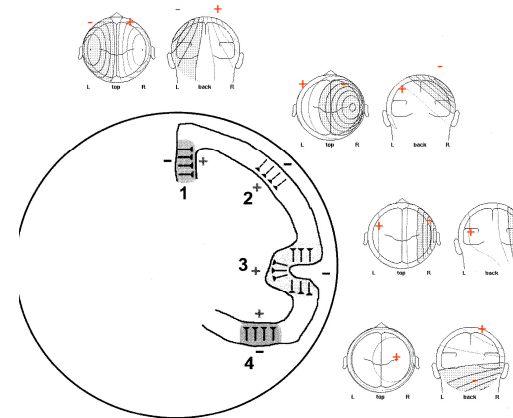


Figure 4 Potential distribution of tangential dipoles depending on the depths of dipole sources (comparisons as described for Figure 2).

Potenciál mezők a skalpon különböző irányú ekvivalens dipólok esetén



Az agy „gömb” modellje

- Az EEG elektródák elhelyezésének szempontjai:
- Az egyes pácienseken végzett mérések összehasonlíthatók legyenek
- A lehető legtöbb generátorból származó jelet regisztráljuk
- Megoldás: Nemzetközi 10-20 rendszer

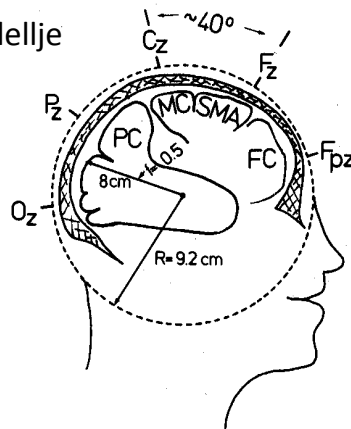


Figure 1 Spherical model of the head. The radius of the head was assumed to be  $r = 9.2$  cm, the radius of the brain  $r = 8$  cm. If the angle between nasion and inion is assumed to be  $200^\circ$  the distance between two electrodes mounted according to the 10/20 system reaches  $40^\circ$ .

Matematikai leírás: Forward probléma

- A skalp elektródákon mért potenciálkülönbség kiszámítása a neuronális generátorok által létrehozott áramsűrűség függvényeként:

$$\Phi = KJ$$

$\Phi$ : mért potenciálkülönbség

$K$ : transzformációs mátrix (fej alakja és vezetési tulajdonságai)

$J$ : áramsűrűség

## Honnan erednek a regisztrált potenciál mezők? – Inverz probléma

- A neuronális generátorok meghatározása a skalp elektródákon mért potenciálkülönbségek függvényeként:

$$J = T\Phi$$

J: áramsűrűség

T: transzformációs mátrix (K) inverze

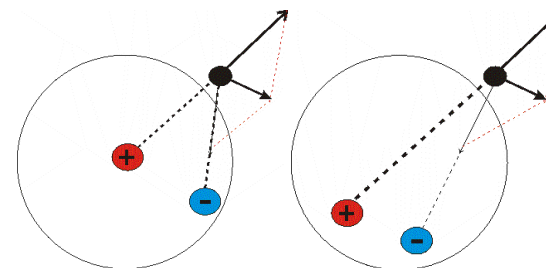
$\Phi$ : mért potenciálkülönbség

- Nehézség: a mi esetünkben végtelen lehetséges megoldása van az inverz problémának
- Következmény: meg kell szabni a kezdeti feltételeket a potenciál mezők forrásainak számát, típusát illetve elhelyezkedését illetően. Ezeket a kezdeti feltételeket forrás modellnek (source model) nevezzük.

## Út az inverz probléma megoldásához

- A végtelen számú megoldásból a valósághoz legközelebb állót kell választani
- Matematikai módszerek:
  - Modell alapú: forrás modellt használnak
    - Lineáris
    - Nem lineáris
  - Modell független
- A forrás modellen kívül figyelembe veendő tényezők:
  - Műtermék
  - Zaj
  - A vezető közeg változásai

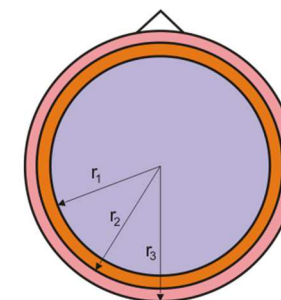
## Az inverz probléma nem egyértelmű megoldása



## Az agy „gömb” modellje

Resistivity	
Scalp:	2.3 $\Omega\text{m}$
Skull:	150 $\Omega\text{m}$
Brain:	5.8 $\Omega\text{m}$

$r_1 = 8$  cm  
 $r_2 = 8.5$  cm  
 $r_3 = 9.2$  cm



Három különböző vezető közeg: agy, koponya és fejbőr  
 A koponya vezetőképessége lényegesen kisebb, mint a másik két közegé.  
 Reálisabb modell készíthető végeselem-módszerrel.  
 MEG-nél nem szükséges

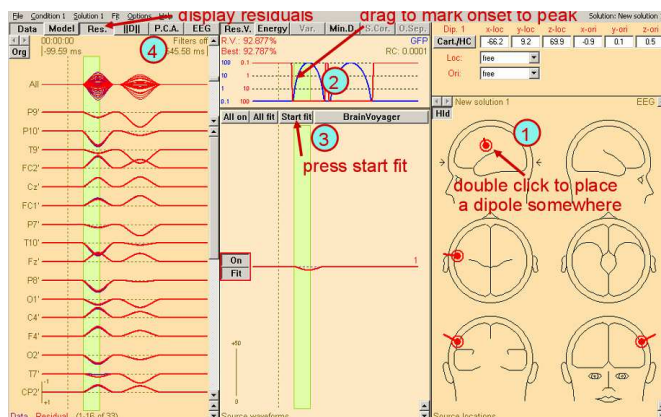
## Az inverz probléma megoldása

- Modell alapú módszerek
  - Lineáris módszerek
    - Alulhatározott (elosztott) modell
      - Minden lehetséges forrást figyelembe vesz, a források számát illetően nincs szükség a priori feltételezésekre
      - A mérések (elektrodák) száma száz alatti, viszont az ismeretlenek száma tízezres nagyságrendű
      - Megszorítások szükségesek a megoldáshoz (az agy anatómiájáról, fiziológiájáról meglévő általános vagy egyedi ismereteink)
    - Túlhatározott (dipól) modell
      - feltételezi, hogy kis számú diszkrét forrás hozza létre az EEG/MEG jeleket
      - nagy mértékben függ a dipólok számától
  - Nemlineáris módszerek
    - Egy vagy több forrás dipólt feltételeznek
    - A forrás dipól modell különböző paraméterei (hely, irány, erősség) rögzíthetők vagy változtathatók
- Modell független módszerek

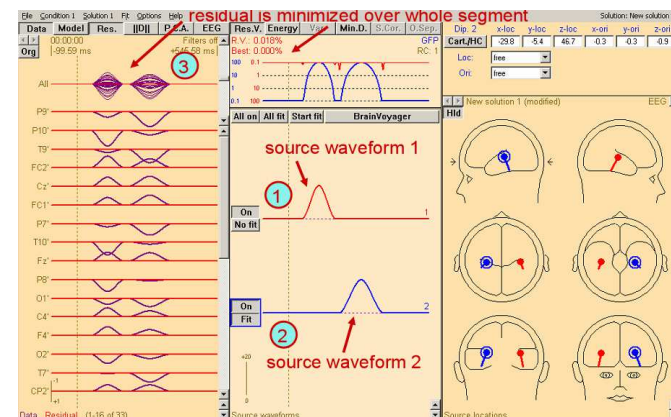
## Spatiotemporal Multiple Source Analysis – FOCUS módszer

- Michael Scherg, 1996
- BESA (Brain Electrical Source Analysis)
- Túlhatározott modell
- Több dipól forrás megtalálásához bevezette az időtartomány elemzését is
- Egy meghatározott időintervallumban megkeresi a forrás dipólt, majd az egész adatra alkalmazza a least square fit módszert ezzel a forrással
- További forrás dipólokat ad hozzá a modellhez a következő időintervallumokon, amíg az aktivitásnak van olyan része, amit az eddigi források nem magyaráznak meg
- <http://www.besa.de/>

### BESA



### BESA



## Minimum Norm

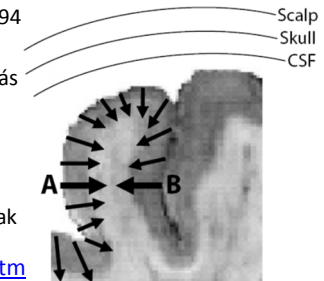
- Alulhatározott modell
- A fejmodellt egy 3-D hálóra vetítik, a háló minden egyes pontjában három merőleges dipól áramforrással
- A cél a dipólok eloszlásának és erősségének becslése
- A módszer lényege a legkisebb energiával (minimális áramsűrűséggel) rendelkező megoldás megtalálása
- Matematikailag ez a legkisebb L2-normájú megoldást jelenti:

$$||x|| = \sqrt{\sum_{k=1}^n |x_k|^2}$$

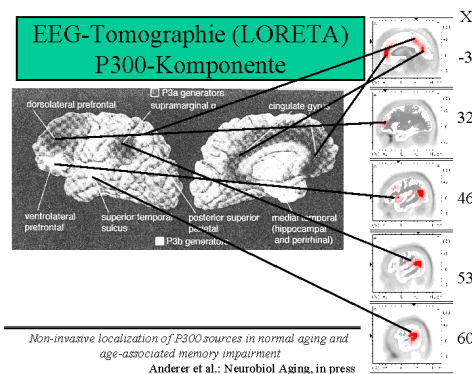
- Szimulációk azt mutatják, hogy az MN megoldás tipikusan gyenge és lokalizált aktivációs mintázatokat részesít előnyben, továbbá a mélyebben fekvő forrásokat a felszínre helyezi (súlyozással kompenzálható)

## LORETA

- Low-resolution Electromagnetic Tomography
- Roberto Domingo Pascual-Marqui, 1994
- Alulhatározott modell
- Megkötés: sima téri eloszlású megoldás keresése
- Matematikailag: a súlyozott források második deriváltjának (Laplacian) minimumát keresi
- Fiziológiai indoklás: szomszédos neuronok szinkron aktiválódnak és csak fokozatosan változik az orientációjuk
- <http://www.uzh.ch/keyinst/loreta.htm>



## LORETA



## sLORETA

- Két lépcsős algoritmus alapján:
  - Áramsűrűség becslése MN megoldással
  - Áramsűrűség standardizálása a szórás felhasználásával (két helyről jön: forrás szórása, mérés zaja)
- Nincs második téri derivált a simaság eléréséhez
- Szimulációk alapján zéró lokalizációs hiba

### Az inverz probléma más megoldási lehetőségei

- LAURA (Local Autoregressive Average): fizikai törvények alkalmazása (jel erőssége csökken a távolsággal)
- EPIFOCUS: fokális epilepsziás aktivitás elemzésére készült, jól alkalmazható egy domináns forrás esetén
- Sokváltozós statisztikai módszerek: PCA vagy ICA alkalmazása az EEG lineárisan független komponensekre bontására
- Bayes-i megközelítések: a priori információ beépítése valószínűségi eloszlások használatával (pl. a forrás a szürkeállományban található, a kéregre merőleges, stb.)

### Mérés beültetett elektródákkal

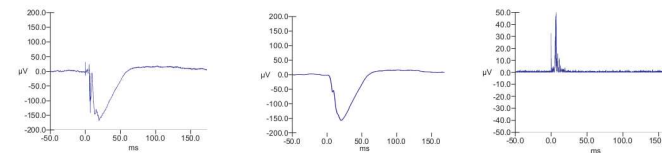
Az idegsejtek kétféle tipikus aktivitása (ismétlés)

- Idegimpulzus (akciós potenciál):
  - Minden vagy semmi
  - „Digitális” jel
  - Rövid időtartam: 0,5-3 ms
  - Nem vezetődik távolra az extracelluláris térben – mikro szint
  - Multiunit (MUA), single unit (SUA) aktivitás
- Küszöb alatti membránpotenciál változások (szinaptikus potenciálok)
  - Időbeli és térbeli szummáció
  - „Analog” jel
  - Hosszú időtartam: 10-100 ms
  - Távolra vezetődnek az extracelluláris térben – makro szint
  - Mezőpotenciál aktivitás

### Mérés beültetett elektródákkal

- Eddig volt szó:
- Szinaptikus membránáramokról és az általuk keltett potenciál mezőkről
- A skalpon mért potenciál mezők generátorainak meghatározásáról
- Az agyba ültetett elektródák számára nem probléma a koponya rossz vezetése, ugyanakkor nem képesek akkora területről információt rögzíteni, mint az EEG
- Az eddig tárgyalt módszerek EEG, MEG-nél használhatók

### Lokális mezőpotenciál és unit aktivitás



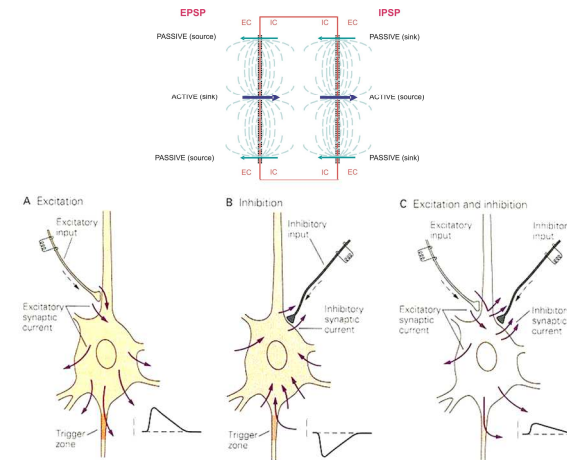
### Mikro és makro szint kapcsolata

- A fő kérdés hasonló, mint az EEG-nél: honnan ered a regisztrált jel?
- Extracelluláris elektródákkal nagyrészt mezőpotenciált, azaz szinaptikus potenciálok összegét regisztráljuk
- A regisztrált jel eredete: a szinaptikus potenciálok kialakító membrán áramok
- A membrán áramokra jellemző az irányuk és az eloszlásuk
- Ezt a két jellemzőt írja le az áramforrás sűrűség, azaz current source density (CSD)

### CSD

- CSD: transzmembrán áramok összege egy adott térrész minden neuronján
- A pozitív és negatív áramok kiolthatják egymást, ezért makro szintű analízis
- Az extracellulárisan regisztrált mezőpotenciálból kiszámítható
- Kiszámításának módja: a lokális mezőpotenciálok második térbeli deriváltja

### Szinaptikus membránáramok



### A CSD kiszámítása

- Kiszámításának módja: a lokális mezőpotenciálok második térbeli deriváltja

The CSD at electrode contact  $j$  is:

$$CSD_j = -(i_j - i_{j+1})/h$$

where  $i_j$  is the estimated current and  $h$  is the intercontact distance.

$$i_j = (u_j - u_{j-1})/rh$$

where  $u_j$  is the field potential at contact  $j$  and  $r$  is the tissue resistance.

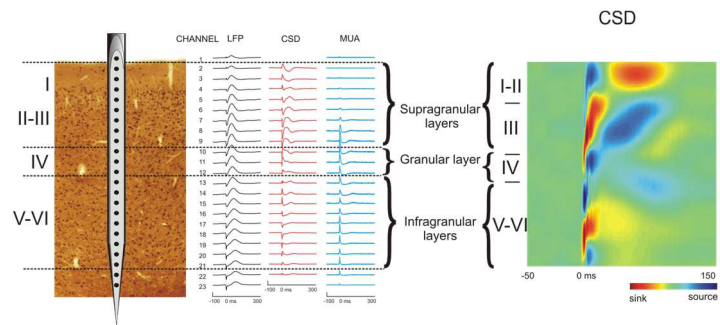
So the *Three point formula* is:

$$CSD_{(j)} = -(u_{(j-1)} - 2u_{(j)} + u_{(j+1)})/rh^2$$

And the *Five point formula*:

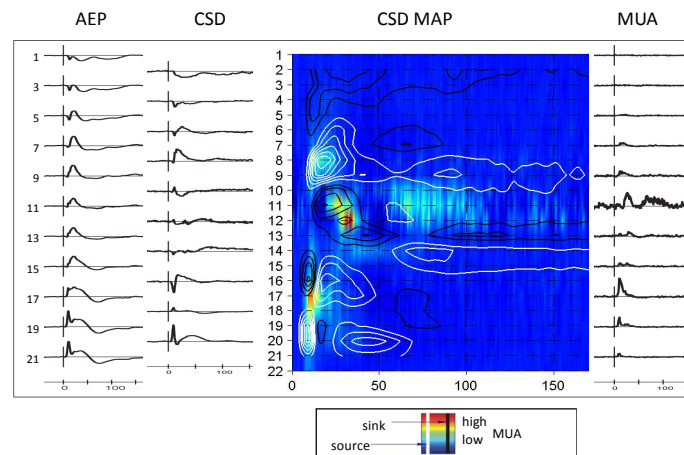
$$CSD_{(j)} = -(2u_{(j-2)} - u_{(j-1)} - 2u_{(j)} + u_{(j+1)} + 2u_{(j+2)})/rh^2$$

### A CSD alkalmazása

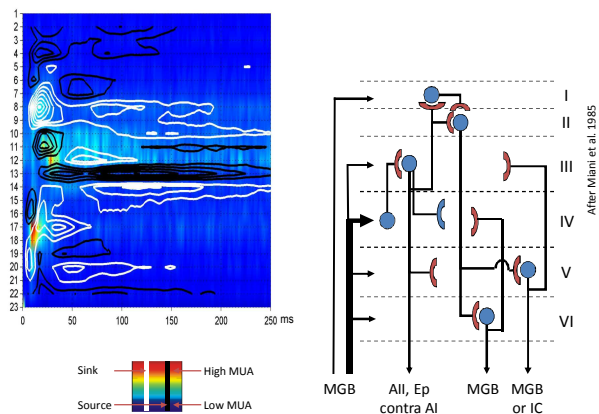


Akusztikus kiváltott potenciál macska hallókérgén

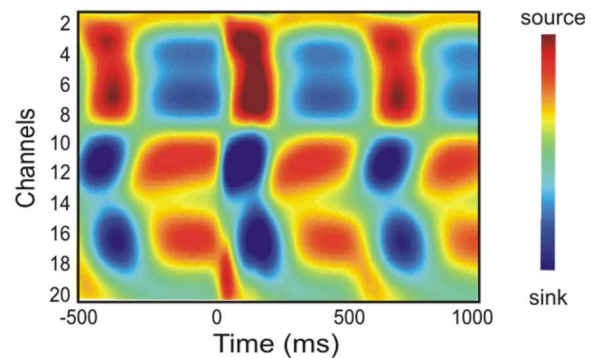
### A CSD alkalmazása



### A CSD alkalmazása



### A CSD alkalmazása



Nyelők (sink) és források (source) váltakozó mintázata patkány szomatoszenzoros kérgén ketamin-xylozin altatás alatt