

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

結合腦波圖(EEG)與核磁共振影像(MRI)於視覺誘發電位(VEP)之研究

The Study of Visual Evoked Potential (VEP) Based on the Combination of Electroencephalograph (EEG) and Magnetic Resonance Image (MRI)

計畫編號：NSC 90-2213-E-041-001-

執行期限：90年8月1日至91年7月31日

主持人：劉育寰 嘉南藥理科技大學 資訊管理系

協同主持人：陳家進 國立成功大學 醫學工程研究所

協同主持人：蔡景仁 國立成功大學 附設醫院

協同主持人：林宙晴 國立成功大學 附設醫院

中文摘要

視覺誘發電位(VEP)為臨床常用之誘發電位檢查之一。主要用途在於偵測視覺路徑上可能之病灶。通常臨床上只注意記錄到的訊號延遲(delay)是否正常以及波形是否正常，對於訊號出現的位置則無法精確的定位，因此只能粗略的知道視覺路徑有病灶。假如能夠精確的定位，則對於疾病的症狀能有更準確的掌握。因此，本計畫擬結合 EEG 訊號與 MRI 影像，發展一套 Single Trial 的 VEP 訊號即時擷取、VEP 源定位及顯示系統，提供視覺化的 VEP 源之時空(Spatial-Temporal)訊息，以輔助臨床醫師之診斷。

結合多種類醫學影像的研究在近年來已是相當熱門的研究課題，而結合生醫訊號與醫學影像的構想目前才方興未艾。尤其是包含時空訊息的 VEP 訊號更是迫切需要視覺化的顯示。本系統之建立不但可整合 VEP 訊號與 MRI 影像，亦可輕易應用於其他 EEG 訊號的應用(如癲癇源定位)。此外，所建構的模型結構與顯示法也可應用於腦部的手術模擬，兼具臨床與實用的價值。

關鍵詞：視覺誘發電位、3D 模型重構、EEG 與 MRI 之座標對映

Abstract

Visual evoked potential (VEP), a clinical routine procedure, is used to diagnose the disease of the ocular path. From the 2D EEG signal, the delay and wave from of the signal can easily be observed, but the signal sources are difficult to be exactly localized. In order to diagnosing the disease more accurately, the source location must be exactly estimated. Thus, the combination of EEG signal and MRI image is proposed in this study to develop a system for the localization of VEP source and the visualization of the VEP spatial-temporal signal based on the real brain model. This system is very useful for the clinical diagnosis.

The combination of multi-modalities medical images has recently become very important research topic, however, fewer investigators focused on the

combination of biomedical signal and biomedical images. Especially, the visualization of the VEP signal, which contains spatio-temporal signal, is urgently needed. Our system can not only combine the VEP signals and MRI images, but also apply on the other EEG tasks. Besides, the proposed structure and rendering method can also be extended to perform the surgical simulation of brain, and also provide valued clinical applications.

Keywords: Color Normalization, Hough Transform, Renal Biopsy

Introduction

視覺誘發電位(VEP)為臨床常用之誘發電位檢查之一。主要用途在於偵測視覺路徑上可能之病灶。在一些醫療中心裡，VEP 是用來監控手術過程中結構的情形。而在擴散病變的案例中，VEP 可能用來顯示特定感覺路徑的相連性。另外，在眼科研究中，亦可特別用於檢測評估嬰兒或無法溝通之對象。目前臨床上有用來診斷的病徵有：脫髓鞘症(demyelination)、青光眼(glaucoma)、軸突神經病變(axonal neuropathy)、黃斑病變(maculopathy)、胞突結合障礙(synaptic malfunction)、多硬化症(multiple sclerosis)以及巴金森氏症(Parkinson's disease)。

通常臨床上只注意記錄到的訊號延遲(delay)是否正常以及波形是否正常，對於訊號出現的位置則因為只能貼少數幾個電極而無法精確的定位，因此只能粗略的知道視覺路徑有病灶。假如能夠精確的定位，則對於疾病的症狀能有更準確的掌握。由於腦波是功能性的檢查，假如能配合 MRI 影像，則對疾病的解剖位置能有進一步的了解，對於許多與視覺有關的症狀，如臉失認症或視幻覺，能更了解其受損的位置。

但 VEP 訊號通常伴著背景腦波(background EEG) 或一些其它生理電訊號(如眼動圖、肌電圖)的干擾。一般採用 coherent averaging 方式重覆上百次的刺激後，以提升其訊號雜訊比(signal-to-noise ratio)，取其平均 VEP 作為診

斷的依據。但平均 VEP 卻也因此失去 EEG 有較佳之動態反應的優點，因此諸多訊號處理的方法，如適應性濾波器^[1]、時變濾波器(time-varying filtering)、subspace modeling^[2]等持續地發展出來，以強調單一掃瞄之 VEP，以保有其較佳時間解析(temporal resolution)的優點，以便與核磁共振影像結合，構成最佳時空解析(spatio-temporal resolution)之診斷方式。

因此，本計劃擬發展 EEG 訊號與 MRI 影像結合(fusion)之技術，應用於 VEP 之臨床研究上。同時利用 3D 模型重構(3D model reconstruction)技術重構出比較細緻的頭部外廓，配合 EEG 與 MRI 的結合影像將 VEP 源定位於真正的頭部模型中。如此可同時觀察 VEP 的時空(spatio-temporal)訊號於真實的頭部與腦部模型中。

本計劃的研究重點可分為下列二個主要部份：一、VEP 訊號之即時擷取；二、VEP 源之定位；三、EEG 電極位置與 MRI 影像之座標對映。茲就各項之研究背景分述如下：

一、VEP 訊號之即時擷取

即時擷取系統設備分成兩大部分：視覺刺激系統以及訊號處理系統。視覺刺激樣本由視覺刺激系統經使用者調控參數而產生，傳輸至受測者所佩帶的頭戴式顯示器，進行刺激，而在給予刺激的同時，則經由串列埠傳輸一脈波至訊號處理系統，告知其刺激的時間；另一方面，訊號處理系統則經由腦波儀擷取視覺誘發電位(VEP)，進行訊號的粹取，如Figure 1所示。

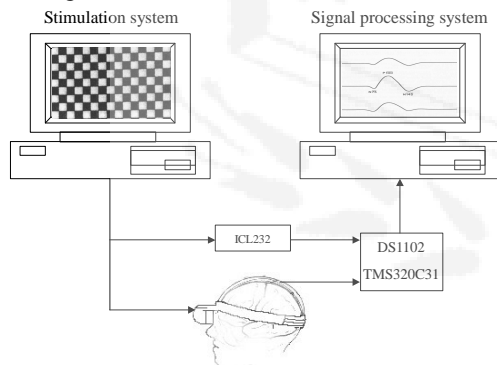


Figure 1 整體系統架構圖

A. 視覺刺激系統

刺激系統要滿足許多必要條件：此系統必須能提供廣闊範圍的視覺刺激，且能調控所有需求的變數，在這些控制下，此系統能夠產生任何可能的視覺刺激；而系統未來調整的適應性是重要的，亦即能在經常改變的環境下使用；另外，程式碼必須對將來的調變具有足夠的彈性，使其他研究學者不用加強程式碼的翻譯；最後，此系統對其他人來說必須能夠容易上手，無困難地操作，使重心可放在實驗研究上，而不是視覺刺激源的產生。本視覺刺激系統的部分包含：Pentium 個人電腦、SONY 頭戴式顯示器以及位準轉換與脈波延遲電路。

使用者介面可依需求的不同進行參數的調控，包括：刺激樣本格的尺寸(50、25、10、5)、刺激顯示的區域位置(全域、半域、四分之一域)、刺激的模式(開始、顛倒)、刺激的顏色(白、紅、綠、藍)、預備時間以及刺激的頻率；而刺激樣本的時間變化特性，則如Figure 2所示。

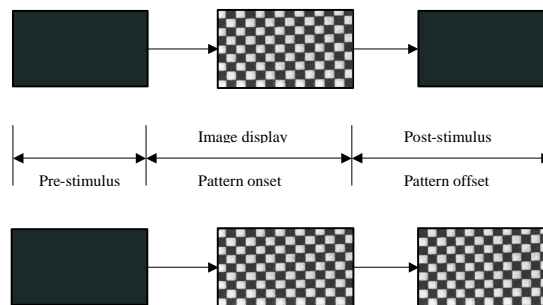


Figure 2 視覺刺激樣本的時間特性

B. 訊號處理系統

數位訊號處理(DSP)在過去三十年來一直在科學及工程領域中快速地發展。DSP 在多媒體、數位通訊及消費電子商務上已變得很重要，它可以幫助我們將雜訊清除、加快通訊速度、儲存更多的資料...等等。不幸的是，訊號處理邏輯運算發展的即時目的仍舊困難且常需要針對硬體給予特定的組合語言訓練。此外，即便此技能已具備，發展的過程仍會因複雜程度的增加而變得冗長且耗費時間。因此，為了縮短設計循環的新決定性應用需求，能對 DSP 新的邏輯運算法進行測試的快速發展工具是必要的(Figure 3)。

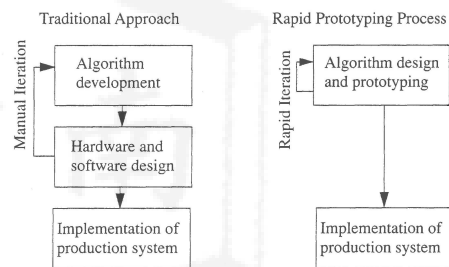


Figure 3 傳統與快速建立架構之比較

二、VEP 源之定位：

在研究 VEP 源定位的模擬過程中，都以電偶極模型(current dipole model)當做頭部 VEP 源放電的模型，以電偶極模型求出焦點位置所在即為 VEP 源的位置^{[3]-[8]}。電偶極模型包括前問題(forward problem)和還原問題(inverse problem)的兩大程序^{[9]、[10]}；一般而言 forward problem 即假設頭顱中一電偶極焦點將電位頭射到頭殼表面的一個過程。而 inverse problem 主要是利用實際量測頭皮上所得的電極電位與用理論方式所得的電極電位之間有最小平方誤差(minimum square error)的原理來找出電偶極焦點位置及偶極矩方向的過程。

而不論是 forward problem 或是 inverse problem，所使用的頭顱模型均會影像到 VEP 源位置的準確度。而頭顱模型的設計本身就有很大困難點，頭顱是至少包含有頭皮(scalp)、頭蓋骨(skull)、蜘蛛膜(dura)及腦髓(brain)的四層同心球狀體，每一層的介電係數及均質性(homogeneity)均不一樣，而且每一個頭顱的幾何形狀、大小也有很大的差別。因而在先前學者的研究即有朝頭顱模型的層數，頭顱模型的幾何形狀，各層介電係數等的探討^{[6]、[8]}。大致而言，均採三至四層表示，各層均為均質性導電體以簡化問題，而介電係數大都採用實驗統計出的平均結果。除此之外，在電偶極模型的假設上亦是困難重重，因為腦中組織的複雜性及幾何形狀多樣化造成的各式各樣大小形狀不一的病灶，所以電偶極模型的假設就很難適應各種情

況。

在先前研究中採用三層頭顱模型，以六個參數(x, y, z, Dx, Dy, Dz)定義電偶極模型，其中前三個參數表示病灶位置，另三個參數為偶極矩(dipole moment)用以表示病灶放電強度放電方向^[9]。利用頭皮電位映射法^[11]，利用三層頭顱模型將人體頭部以三層同心球殼、體等效之。

三、EEG 電極位置與 MRI 影像之座標對映

Levin 等提出使用頭部明顯的解剖表面標記(anatomic landmarks)，如鼻底(nasion)、pre-auricular notches、onion 等，而如何決定這些標記在那一點，無法排除人為主觀的因素，其結果將影響到映射的準確度^[12]；Singh 等人提出在 MRI 造影時，使用一以牙齒咬住固定的輔具(dental bite-bars)(如Figure 4所示)，內填油性液體，以在 MRI 上顯像，增加準確性^[13]。但是對於病人來說，要在造影時緊咬不動約 30 分鐘，實在相當不舒服；而 Huppertz 等人在 1998 年提出表面吻合技術(surface matching technique)，使用三維超音波定位系統(3-D ultrasound localization device)(ZEBRIS[®])去定位電極和頭顱表面之空間坐標，再和 MRI 分割出的頭顱表面做映對(如Figure 5 所示)^[14]，不過這種方法是非常耗時的，而且用超音波定位頭皮時，無法避免頭髮所造成的影響。而本計劃提出頭皮電極映射法，由實際 MRI 影像中求得電極位置(如Figure 6所示)，同時利用三度空間定位儀(3 space)去量測 EEG 電極的位置，然後再以座標對位的方式將 EEG 電極位置映射到 MRI 座標系統上^[11]。

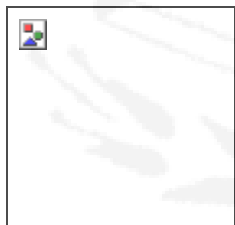


Figure 4 Bite-Bar Device



Figure 5 Surface Match

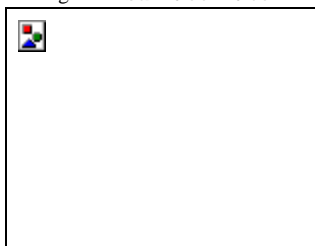


Figure 6 MRI 影像之電極標記定位

Method

一、原始訊號與影像的截取

A. VEP 訊號的擷取：

本計劃受測者為 occipital lobe lesion 的患者，受測者由成大神經科轉介，預期為 10 名受測者，所使用的視覺樣式為黑白相間的方格花紋板，受測重覆進行左、右單眼的半螢幕(half screen)

刺激及全螢幕刺激(full screen)。腦波採用一般 10-20 的 Montage，利用現有多頻道腦波儀透過一台處理速度較快的筆記型電腦，配合兩片 16 通道的 12 bits A/D 擷取卡，以 256 Hz 頻率取樣，於每次視覺刺激前後擷取 500 ms 的訊號，總共給 200 次視覺刺激。VEP 取得後以大容量的硬碟與光碟燒錄機，擷取與儲存 EEG 訊號以便後續訊號處理。

B. MRI 影像的擷取：

MRI 造影條件的為 1.5 Tesla，使用頭部表面接收線圈(head surface receive coil)，由頭頂切到顱底 T1 weighting (TR=40; TE=6)連續影像，包括橫切面(axial section) 30 張，成像厚度為 3mm，間隔距離是 1.5mm，照野為 260*260 mm²，和縱切面(sagittal section) 18 張，成像厚度為 5mm，間隔距離是 5mm，照野(field of view)為 260*260 mm²，每種切面的影像的成像像素為 256*256 pixels/slice，所以每一像素所具有的解析度為 260/256=1.0156 mm/pixel。擷取 MRI 影像時只需一顆行動碟至成大醫院 MRI 室，透過一台 PC 與 MRI 主機連線，便可透過網路取得 MRI 影像。

C. 頭部外廓模型的建立：

利用三度空間定位儀，以特殊解剖位置為特徵點，然後利用這些特徵點可將頭部外廓模型重構出來。

二、VEP 訊號分析與電偶極定位：

VEP 訊號處理分成下列幾個步驟：

(A)首先以數位 FIR 低通濾波器(0-30 Hz)排除高頻雜訊干擾；

(B)coherent average：以 stimulus 的起始點為基準，將 200 次刺激所得的 VEP，取其平均值。再由其平均 VEP 偵測波峰(peak)及波谷(valley)的 latency。此傳統平均 VEP 的處理方式將與下述的單一測試之 VEP 檢測法相比較。

電偶極定位：以 VEP 中 P100 之前後 16 點的訊號進行連續的電偶極定位，電偶極定位將以成大醫工所(協同主持人)先前發展之癲癇源定位配合較佳的頭顱模型，即可轉移至 VEP 源之定位(9)。首先可映證的是當左、右眼單眼刺激時，其電偶極是否發生於對側做為初步檢測法，並且比較全螢幕刺激與半螢幕刺激強度及方向性等關係。

(C)單一掃瞄 VEP (single trial VEP)分析：擷取 85-115 ms(即 P100 前後 15 ms)的 VEP 訊號作 single trial 的分析，分析的方法將延用先前的 single value decomposition 方式，假設 VEP 的 template 為埋在 background EEG 的主要成份，經取得 VEP 於上述電偶極分析過程中的第一主軸成份(first principal component)，即可排除其它訊號源干擾。連續取得的單一 VEP 結果可與平均 VEP 比較，如此可探討人是否因連續光刺激產生適應性，因而改變其 latency 的長短。

三、EEG 電極位置與 MRI 影像之座標對映

使用三度空間定位儀(3 space)去量測 EEG 電極的位置，然後即刻進行核磁共振掃瞄，分割出影像的電極標記和位置(如Figure 6所示)，以進行座標系對映，用疊代法找尋最適解。但是因為每個電極具有位移的變異量，使得最適解可能不存在或不是唯一。所以吾人提出一轉換參數初始值的估計方法，包括轉換角度和位移參數，如此可限制轉換

的條件和縮短時間，防止結果發散，以找到最適化的解。而在本計劃中將對於初始值的估計、點對點對映的方法與旋轉角度順序做更進一步的探討。

Results

所有處理的流程以及對位轉換的結果以一建立於 Matlab 上的圖形式使用者介面(graphic user interface)來顯示，首先使用者可選擇欲觀看病人的資料，即可進入對位處理流程的畫面(Figure 7)。進入對位處理流程的畫面後，會出現四個按鈕，可展示包括(1)原始 MRI 資料及其三度空間重建的結果，(2)EEG 電極位置貼圖(montage)和原始腦波圖，(3) MRI 和 EEG 對位結果，(4) 電偶極定位結果，個別介紹如下。

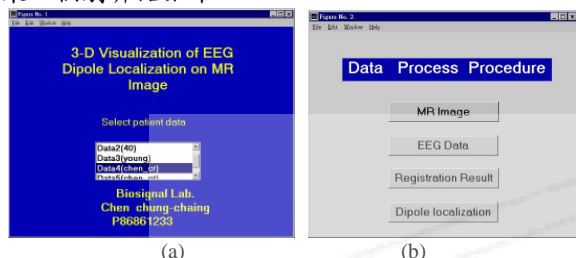


Figure 7圖形式使用者介面 (a)病人資料列表 (b)資料處理流程
選擇按鈕(一)—MR Image 時，可展示出包括(Figure 8)：

(1) 不同切面的平面影像，包括矢狀切面(sagittal section)、冠狀切面(coronal section)、橫切面(transverse section)、斜切面(oblique section)等，其中除了橫切面為原始 MRI 資料外，其餘切面皆由橫切面的影像經由分割(segmentation)、內插(interpolation)和平滑化(smoothing)處理而得，因此可為連續的影像。

(2) 三度空間重建的結果，可展示包括前後、左右、以及上下投影的呈現方式，深度(depth)的表示法以與光源的距離平方呈反比為加權因子，平行光光源設於正前下方中央，沒有對眼睛和耳朵等細部做材質貼圖(texture)，只顯示原始三維影像和電極位置。

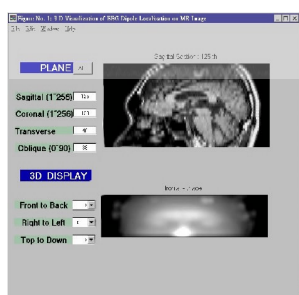


Figure 8 MRI 影像的展示

選擇按鈕(二)—EEG Data 時，可展示出包括(Figure 9)：

(1) 所有頻道的腦波圖，已經過濾除雜訊處理，可清楚的分辨出棘波發生的時間和記錄到的頻道，初步判斷出致癲癇焦點的位置。

(2) EEG 電極位置貼圖(montage)，可做三度空間的旋轉，以做為判定出致癲癇焦點發生位置的參考用。

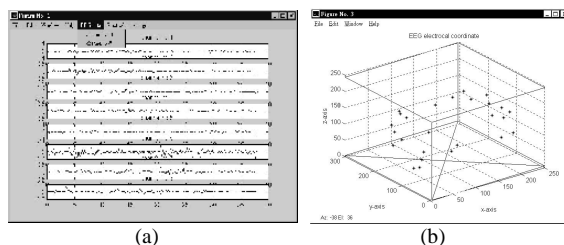


Figure 9 (a)濾除雜訊後的腦波圖；(b)EEG 電極位置貼圖(montage)

選擇按鈕(三)—Registration result 時，可展示出預先計算好的 EEG 與 MRI 座標系對位轉換的結果，如Figure 10。

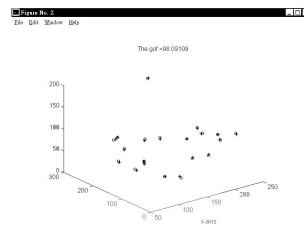


Figure 10 EEG 與 MR 座標系對位轉換的結果

選擇按鈕(四)—Dipole localization 時，可直接在 MRI 影像上顯現電偶極模型所找到的致癲癇焦點，經過相同的轉換函式做轉換後，映射到 MRI 座標系上的位置，如下圖 3.25。

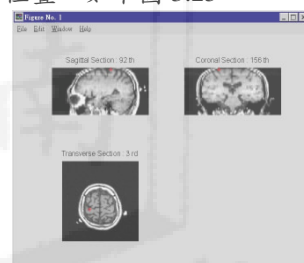


Figure 11在 MRI 上顯現致癲癇焦點

Conclusion

本研究所提出的方法經由模擬電極位置轉換的結果可驗證，不論兩座標系的轉動順序為何，均能適用於所有的情形，將兩座標系做對位映射。此外，初始值的準確度對變異量相當敏感，當變異量變大時，誤差會急速的上升，當變異量大到 30% 時，其估計出的初始角度誤差可達 100%，而位移的變異量主要來自於病人躺下時，因壓力而擠壓電極，造成位移量的不同，因此在進行 MRI 造影時，須儘量使各電極平均受力，減少變異量的產生。而收斂所須之疊代的次數與結果，並不與資料的原始相似性有絕對的相關，反而與變異量的大小有較大的影響。

本研究的結果亦證明，若經由適當的初始值轉換，可使疊代的次數及時間均大幅縮短，加速收斂，並可藉由限制轉換的範圍，去防止結果發散或收斂到局部最小。此外，因為疊代法可修正兩座標的誤差，所以可以不必於每次記錄 EEG 後旋即做 MRI 造影，只須記錄 EEG 頭罩的戴法及固定的幾個標記(FP1、FP2、OZ)即可，減低臨床的負擔，降低成本。

相較於只使用解剖表面標記(landmarker)，因為重複的決定這些標記，會影響到映射的準確度，使誤差變大，且如何決定這些標記須要有良好的訓練，再加上表面標記的點不多，不足以代表整個座標系的旋轉及移動的情形，因此會使轉換的誤差加

大，降低準確度。

相較於使用表面吻合技術，因 3-D scanner 對於頭部表面不平坦處(例如眼窩、枕骨凹窩等)會有較大的誤差以及重建表面模型很耗費時間，解析度有限等限制，本研究直接使用原始的 EEG 和 MRI 資料做轉換，可大幅減少因運算產生的誤差，並估計使用初始轉換參數，使問題簡單化，減少運算時間。

未來發展可朝直接使用 MRI 資料去定位致癲癇焦點源，並加入虛擬實境的技術，去模擬癲癇外科手術的歷程，以更經確的評估手術之可行性及其預後。

Reference

- [1] M. R. Saatchi, C. Gibson, J. W. K. Rowe, and E. M. Allen, "Adaptive multiresolution analysis based evoked potential filtering," *IEE Proce. - Sci. Meas. Technol.*, Vol. 144, No. 4, pp. 149-155, 1997.
- [2] P. A. Karjalainen, J. P. Kaipio, and M. Vauhkonen, "Sub-space regularization method for the single-trial estimation of evoked potentials," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 46, No. 7, pp. 849-860, 1999.
- [3] A. Achim, F. Richer, and J. M. Saint-Hilaire, "Methodological considerations for the evaluation of spatio-temporal source models," *Electroenceph. and clinical Neurophysiology*, Vol. 79, pp. 227-240, 1991.
- [4] J. Hara, T. Musha, and W. R. Shankle, "Approximating dipoles from human EEG activity: the effect of dipole source configuration on dipolarity using single dipole models," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 46, No. 2, pp. 125-129, 1999.
- [5] J. P. Ary, S. A. Klein, and D. H. Fender, "Localization of sources of evoked scalp potentials: corrections for skull and scalp thickness," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 28, No. 6, pp. 447-452, 1981.
- [6] Y. Wang and F. Yang, "Dynamic extraction of visual evoked potentials through spatial analysis and dipole localization," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 42, No. 8, pp. 762-768, 1995.
- [7] T. Yamazaki, B. W. V. Dijk, and H. Spekreijse, "The accuracy of localizing equivalent dipoles and the spatio-temporal correlations of background EEG," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 45, No. 9, pp. 1114-1121, 1996.
- [8] J. Blimke, H. Volkmer, M. Spilker, and J. Myklebust, "Comparison of evoked potential source localization and functional MRI in a four-shell ellipsoidal volume conductor," *19th International Conference-IEEE/EMBS*, pp. 470-473, 1997.
- [9] J. J. Chen, J. G. Yeh, and J. J. Tsai, "Initial estimation methods for dipole modeling in localization of epileptogenic focus," *Medical Engineering & Physics*, Vol. 20, pp. 11-20, 1998.
- [10] J. C. Mosher, R. M. Leahy, and P. S. Lewis, "EEG and MEG: forward solutions for inverses methods," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 46, No. 3, pp. 245-259, 1999.
- [11] Chung-Chuang Chen, Jia-Jin Chen, Yuh-Hwan Liu, "Combination of EEG mapping technique and MR image of epilepsy," *The Biomedical Engineering Society 1999 Annual Symposium*, pp. 64-65, Dec. 1999.
- [12] D. N. Levin, C. A. Pelizzari, and G. TY. Chen, et al, "Retrospective geometric correlation of MR, CT, and PET image," *Radiology*, Vol. 169, No. 3, pp. 817-823, 1988.
- [13] K. D. Singh, I. E. Holliday, and G. F. A. Harding, "Evaluation of MRI-MEG/EEG co-registration strategies using Monte Carlo simulation," *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Vol.102, pp. 81-85, 1997.
- [14] H. J. Huppertz, M. Otte, and C. Grimm, et al, "Estimation of the accuracy of a surface matching technique for registration of EEG and MRI data," *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Vol. 106, pp. 409-415, 1998.
- [15] 劉育寰, "多種類醫學影像立體重構、登錄及融合之研究", 博士論文, 國立成功大學電機工程研究所, 1996。
- [16] D. J. Williams and M. Shah, "A faster algorithm for active contours and curvature estimation," *CVGIP: Image Understanding*, Vol. 55, No. 1, pp. 14-26, 1992.
- [17] L. D. Cohen, "On active contour models and balloons," *CVGIP: Image Understanding*, Vol. 53, No. 2, pp. 211-218, 1990.
- [18] L. D. Cohen and I. Cohen, "Finite-element methods for active contour models and balloons for 2-D and 3-D images," *IEEE Trans. Patt. Anal. Mech. Intell.* PAMI-15, No. 11, 1993.
- [19] D. H. Laidlaw, K. W. Fleischer, and A. H. Barr, "Partial-volume bayesian classification of material mixtures in MR volume data using voxel histograms," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol. 17, No. 1, pp. 74-86, Feb. 1998.
- [20] J. K. Udupa and D. Odhner, "Fast visualization, manipulation, and analysis of binary volumetric objects," *IEEE Computer Graphics & Applications*, pp. 53-62, Nov. 1991.