

## Natasha Maurits

Academisch Ziekenhuis Groningen  
Afdeling Neurologie, V4  
Postbus 30.001  
9700 RB Groningen  
n.m.maurits@neuro.azg.nl

### Vakantiecursus 2002

# Een wiskundige kijk in de hersenen

Jaarlijks organiseert het Centrum voor Wiskunde en Informatica (CWI) onder auspiciën van de Nederlandse Vereniging van Wiskundeleraars een vakantiecursus voor wiskundeleraars en andere belangstellenden. Bij deze gelegenheid verschijnt steeds een syllabus met teksten bij de voordrachten. Die syllabi zijn ook afzonderlijk bij het CWI verkrijgbaar. Het NAW heeft een serie gestart waarin geselecteerde teksten uit recente syllabi worden geplaatst. Dit artikel is afkomstig uit de syllabus van de vakantiecursus 2002 met het thema 'Wiskunde en Gezondheid'. Het onderwerp is het detecteren en zo goed mogelijk lokaliseren van elektrische activiteit in de hersenen. Natasha Maurits is biomedisch informaticus en UD bij de afdeling neurologie van het Academisch Ziekenhuis Groningen.

Het functioneren van de hersenen is een van de grootste onopgeloste raadsels van deze tijd. Hoe is het bijvoorbeeld mogelijk dat de gezamenlijke activiteit van miljarden zenuwcellen er voor zorgt dat we denken en slapen? Waar bevinden zich de ziel en het verstand in de hersenen? Waarom zie je bepaalde veranderingen in het gedrag en de vaardigheden van mensen als er een klein deel van de hersenen stuk is? Tegenwoordig zijn er steeds meer technieken beschikbaar waarmee we naar de hersenen kunnen kijken en aan de hersenen kunnen meten, zodat we langzaam maar zeker het mysterie van de hersenen kunnen ontrafelen en dichter bij antwoorden op bovenstaande vragen komen. Bij het gebruik en de interpretatie van al deze technieken, zoals bijvoorbeeld (f)MRI ((functionele) magnetische resonantie imaging), PET (positronen emissie tomografie) en EEG (elektro-encefalografie), spelen wiskundige methoden en modellen een grote rol.

Wiskundige modellen zijn in het algemeen te gebruiken voor het verkrijgen van meer inzicht en het vergroten van het begrip van een systeem. Daarnaast worden modellen natuurlijk ook gebruikt om voorspellingen te kunnen doen, zoals bij het weer of bij beurskoersen. Een voorbeeld van de eerste toepassing is het gebruik van wiskundige modellen om het EEG beter te kunnen interpreteren.

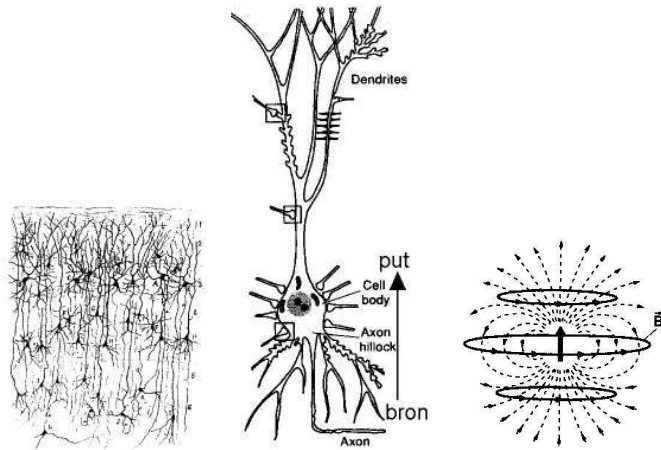
#### Het EEG

Het EEG is een weergave van elektrische hersenactiviteit, gegenereerd in de neuronen (zenuwcellen) en gemeten met behulp van op het hoofd geplaatste elektroden (kleine metalen schijfjes). Als techniek bestaat het EEG al bijna een eeuw; in 1929 publiceerde Hans Berger in Jena de eerste EEG's van mensen. In figuur 1 is in een voorbeeld hiervan het alpha-ritme (8–13 Hz) te zien.

Bij een EEG-registratie wordt het zwakke elektrische signaal door een elektronische versterker honderden malen versterkt en op papier geschreven, of zoals tegenwoordig, digitaal opgeslagen. Het signaal is altijd een weergave van het momentane potentiaalverschil tussen twee elektroden, weergegeven in een kanaal. Een standaard EEG-registratie maakt gebruik van 20 tot 32



Figuur 1 Eén van de eerste EEG's



**Figuur 2** Van links naar rechts: neuronen in de grijze stof; neuron en dipool; elektrisch- en magnetisch veld van een dipool.

elektroden. Tegenwoordig wordt ook gemeten met 64 tot zelfs 128 elektroden. In die vroegste EEG-jaren werd al bekend dat specifieke aandoeningen, zoals epilepsie, slaapproblemen, hersentumoren en dementie, voor typische veranderingen in het EEG zorgen. Jarenlang is de beoordeling van EEGs daarom gebaseerd geweest op het herkennen van patronen horend bij bepaalde ziektebeelden. Maar met de komst van computers is daarin het één en ander veranderd. Door gebruik te maken van digitale filtertechnieken, frequentie- en amplitudeanalyse en kleurenweergaves van potentiaalvelden, wordt het de arts of onderzoeker makkelijker gemaakt patronen te achterhalen in de enorme hoeveelheid getallen van het EEG. Sinds een aantal jaren wordt daarnaast succesvol klinisch gebruik gemaakt van bronlokalisatiemethoden.

### Bronlokalisatie en het inverse probleem

Bij deze methoden wordt geprobeerd op grond van het op het hoofd gemeten EEG (uitgedrukt in potentiaalverschillen) te achterhalen waar in de hersenen de bijbehorende elektrische activiteit zich precies bevindt. Zo kan dan bijvoorbeeld op basis van in het EEG gemeten epileptische piekgolfjes geprobeerd worden te achterhalen waar het begin van de epilepsie precies in de hersenen plaatsvindt. Als dit beginpunt goed aangewezen kan worden is het soms mogelijk om bij een operatie dit stukje hersenen te verwijderen. Andere toepassingen van bronlokalisatie komen later in dit verhaal aan de orde. Wat probeer je bij bronlokalisatie nu precies te doen?

Bij bronlokalisatie moet een inverse probleem opgelost worden: gegeven de elektrische potentiaalverdeling op het hoofd, waar liggen dan de veroorzakende bronnen in de hersenen? Al in 1853 is door Helmholtz bewezen dat dit probleem geen unieke oplossing heeft. Dat betekent dat verschillende combinaties van elektrische bronnen in de hersenen dezelfde potentiaal op het hoofdoppervlak kunnen opleveren. Gelukkig heeft het voorwaartse probleem wel een unieke en vaak berekenbare oplossing. Dat wil dus zeggen dat bij een gegeven aantal elektrische bronnen, maar één potentiaalverdeling op het hoofd hoort.

De wetten van Ohm en Maxwell maken het mogelijk het verband tussen potentiaalverdeling en bronnen in formules weer te geven.

Het oplossen van het voorwaartse probleem blijkt equivalent te zijn met het oplossen van een Poissonprobleem. In principe kan de potentiaal  $V$  (het op het hoofd gemeten EEG) uit de Poisson-

vergelijking berekend worden, mits de primaire stroom  $J^p$  (de bronstroom) en de geleidbaarheid  $\sigma$  van het hoofd bekend zijn. Soms kan dit analytisch, maar in de praktijk moet het meestal numeriek, met de hulp van computers. Vaak zijn daarbij ook nog randvoorwaarden nodig. Het oplossen van de Poissonvergelijking valt onder de potentiaaltheorie.

### De wetten van Ohm en Maxwell

De wetten van Maxwell geven het verband tussen de elektrische en magnetische velden die door een stroom(pje) veroorzaakt worden. Omdat de verplaatsingssnelheid van elektromagnetische golven veroorzaakt door potentiaalveranderingen in het brein zo hoog is ( $10^5$  m/sec), dat ze vrijwel overal tegelijk op de schedel gedetecteerd kunnen worden, wordt verondersteld dat de stroompjes zich stationair, dat wil zeggen tijdsafhankelijk, gedragen. Er wordt dus nergens lading opgeslagen. Hierdoor is het voldoende de stationaire Maxwell-vergelijkingen te bekijken voor het elektrisch veld  $E$  en het magnetisch veld  $B$ :

$$\nabla \cdot E = \rho / \epsilon_0$$

$$\nabla \times E = 0$$

$$\nabla \cdot B = 0$$

$$\nabla \times B = \mu_0 J.$$

Hierbij is  $\rho$  de ladingsdichtheid,  $\mu_0$  de elektrische permeabiliteit van vacuüm,  $\epsilon_0$  de diëlektrische constante van vacuüm en  $J$  de stroomdichtheid (vector, dus met richting en grootte). Omdat  $\nabla \times E = 0$  geldt dat het elektrisch veld te schrijven is als de gradient van een potentiaalveld  $V$ :

$$E = -\nabla V.$$

De stroomdichtheid  $J(\mathbf{r})$  bestaat volgens de wet van Ohm uit twee gedeeltes: één deel ten gevolge van de passieve volumestroom  $\sigma(\mathbf{r})E(\mathbf{r})$  en een deel ten gevolge van de primaire stroom  $J^p(\mathbf{r})$ :

$$J(\mathbf{r}) = J^p(\mathbf{r}) - \sigma(\mathbf{r})\nabla V(\mathbf{r}).$$

Hierbij is  $\sigma(\mathbf{r})$  de geleidbaarheid van het medium (in dit geval de hersenen, schedel, huid etc) die bepaalt hoe moeilijk het is voor de stroom om zich te verplaatsen. Deze scheiding is handig omdat de activiteit van de neuronen aanleiding geeft tot de primaire stroom met name in of bij de cel, terwijl de volumestroom passief overal in het medium stroomt. Door nu de primaire stroom te lokaliseren wordt de bron van de gemeten hersenactiviteit gevonden.  $J^p(\mathbf{r})$  is dus als het ware de 'drijvende batterij' van het gemeten EEG. Door nu de divergentie te nemen van de vergelijking hierboven en te gebruiken dat de divergentie van een rotatie nul is en dus  $\nabla \cdot J = 0$  (zie laatste Maxwell vergelijking) vinden we:

$$\nabla \cdot J^p = \nabla \cdot (\sigma \nabla V)$$

Dit is een Poissonvergelijking voor de potentiaal  $V(\mathbf{r})$ .

**Oplossen van de Poissonvergelijking: theorie**

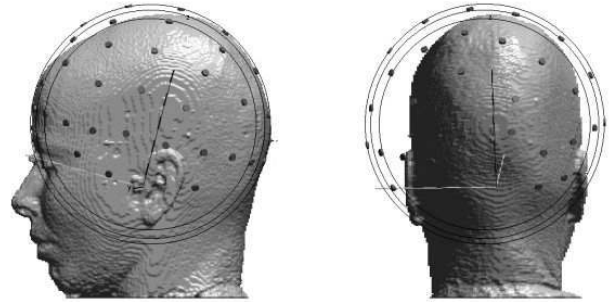
De analytische oplossing van de Poissonvergelijking in het eerste kader is bekend als  $\sigma$  niet van de plaats afhangt en het medium oneindig en in alle richtingen hetzelfde is:

$$V(\mathbf{r}_0) = -\frac{1}{4\pi\sigma} \iiint_{\text{volume}} \frac{\nabla \cdot \mathbf{J}^p}{R} d\mathbf{r},$$

$$R = |\mathbf{r} - \mathbf{r}_0| = \sqrt{(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 + (z - z_0)^2}.$$

In het hoofd is de geleidbaarheid helaas plaatsafhankelijk, het hoofd is eindig en natuurlijk niet in alle richtingen hetzelfde. Dat betekent dat deze oplossing niet direct bruikbaar is. Bovendien representeert de volume-integraal hier de sommatie over alle in het volume gelegen stroombronnen en dat is lastiger dan het lijkt. Het is daarom nodig bepaalde vereenvoudigende aannames te maken over de stroombronnen en de geleider.

De eerste aannames die we maken betreffen de stroombronnen. Over het algemeen wordt aangenomen dat stroombronnen door één of meer dipolen gerepresenteerd kunnen worden. Een



**Figuur 3** Hoofd en concentrisch bolmodel

dipool is fysisch interessant, omdat je kunt aantonen dat de potentiaal ten gevolge van een volume waarin zich meerdere elektrische bronnen bevinden, zoals bijvoorbeeld groepjes neuronen, te schrijven is als een oneindige reeksontwikkeling van monopolen, dipolen, tripolen et cetera. In de meeste gevallen is het gelukkig voldoende de stroombronnen te benaderen door een verzameling dipolen. Een dipool bestaat uit twee tegengestelde maar even grote ladingen, die oneindig dicht bij elkaar staan. De dipoolstroombichtheid van een dipool op positie  $\mathbf{r}_Q$  en met sterkte  $\mathbf{Q}$  wordt wiskundig uitgedrukt als:

$$\mathbf{J}_{dip}(\mathbf{r}) = \mathbf{Q}\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_Q).$$

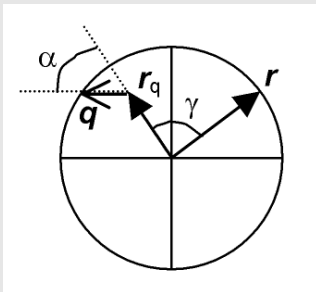
Hierbij is  $\delta(\cdot)$  de Dirac-delta functie. Naast fysisch interessant zijn dipolen ook fysiologisch relevant, als model voor populaties van neuronen. In de grijze stof van de hersenen bevinden zich namelijk de pyramidaal neuronen (figuur 2a). Wat je meet bij het EEG is met name de elektrische activiteit van deze cellen. Door hun parallelle oriëntatie wordt bij (voldoende synchrone) activatie van meerdere cellen (in ruimte en tijd) de effectieve stroom sterk genoeg om aan het oppervlak gemeten te kunnen worden. De werking van zo'n neuron is simpel gezegd als volgt: een stimulus van buitenaf (bijvoorbeeld warmte aan je vinger) genereert door verplaatsende ionen een intracellulaire stroompje en ten gevolge daarvan een secundaire extracellulaire volume stroom. Dat maakt de lus van stromende ionen rond. Dit rondstromen van ionen in groepjes van neuronen (figuur 2c) kan gemodelleerd worden door een dipool, die ook wel 'equivalente dipool' (figuur 2b) wordt genoemd. Meestal representeert een dipool een paar  $cm^2$  cortex (hersenooppervlak).

Om de oplossing van de Poissonvergelijking uitrekenbaar te maken moeten niet alleen aannames worden gemaakt over de bronnen, maar ook over de volumegeleider. Dat is de geometrie van het hoofd met alle geleidbaarheden erbij. De simpelste aanname is dat het hoofd een bol is. Het mooie van aannemen dat het hoofd een bol is, is dat dan opeens een analytische uitdrukking bestaat voor de oplossing van het Poissonprobleem. Dat is dus in dit geval de potentiaal ergens óp een bol ten gevolge van een dipool ergens ín die bol. Dit is de allersimpelste oplossing van het voorwaartse probleem, maar wel heel bruikbaar.

De potentiaal voor meerdere dipolen in een bol is gemakkelijk door optellen te verkrijgen, omdat de Poissonvergelijking lineair is. Een iets betere benadering voor het hoofd als geleider is een meerlaags bolmodel, bestaande uit een centrale bol voor het brein en de cerebrospinale vloeistof, een laag voor de schedel en een

**Een analytische uitdrukking voor de oplossing van het Poisson-probleem**

De potentiaal op een bolvormige homogene geleider op plaats  $\mathbf{r}$  ten gevolge van een dipool in de bol op plaats  $\mathbf{r}_q$  zie er als volgt uit. De dipoolsterkte wordt hierbij ontbonden in zijn radiële en tangentiële componenten  $q_r = q \cos \alpha$  en  $q_t = q \sin \alpha$ :



$$v(\mathbf{r}; \mathbf{r}_q, \mathbf{q}) = v_r(\mathbf{r}; \mathbf{r}_q, \mathbf{q}) + v_t(\mathbf{r}; \mathbf{r}_q, \mathbf{q})$$

$$v_r(\mathbf{r}; \mathbf{r}_q, \mathbf{q}) = \frac{q_r}{4\pi\sigma} \left( \frac{2(r \cos \gamma - r_q)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_q|^3} + \frac{1}{r_q|\mathbf{r} - \mathbf{r}_q|} - \frac{1}{rr_q} \right)$$

$$v_t(\mathbf{r}; \mathbf{r}_q, \mathbf{q}) = \frac{q_t}{4\pi\sigma} \cos \beta \sin \gamma \times$$

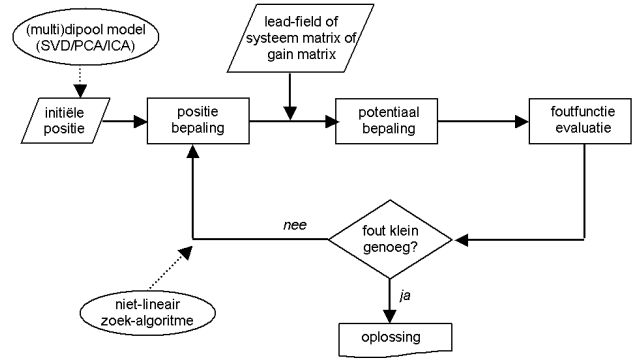
$$\times \left( \frac{2r}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_q|^3} + \frac{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_q| + r}{r|\mathbf{r} - \mathbf{r}_q|(r - r_q \cos \gamma + |\mathbf{r} - \mathbf{r}_q|)} \right)$$

Hierbij zijn de vetgedrukte letters vectoren en betreft de gewone variant de lengte van de vector. Verder is  $\beta$  de hoek die gevormd wordt tussen het vlak gevormd door  $\mathbf{r}_q$  en  $\mathbf{q}$  en het vlak gevormd door  $\mathbf{r}_q$  en  $\mathbf{r}$ . De simpelste vorm van het voorwaartse probleem is hiermee dus opgelost: de potentiaal op het oppervlak ten gevolge van een dipool in een bol is bekend.

laag voor de hoofdhuid (figuur 3). Ook dan kan de potentiaal nog analytisch uitgedrukt worden, hoewel de uitdrukking wel iets ingewikkelder wordt.

Een bol is helaas echter niet zo'n goed model voor een echt, onregelmatig gevormd hoofd. In figuur 3 van het bolmodel is goed te zien dat de bol met name niet past aan de zijanten van het hoofd en onderop. De hersenen zelf en ook de schedel zijn namelijk nogal plat aan de onderkant. Hoewel men zich dit probleem al veel langer realiseerde was daar lange tijd niet zoveel aan te doen omdat de rekenkracht beperkt was. Nu zelfs een desktop PC over flinke reken capaciteit beschikt, wordt voor een betere benadering van hersenen, schedel en hoofdhuid tegenwoordig vaak gebruik gemaakt van driehoeksbeleggingen of een verdeling in volume-elementen voor een realistisch hoofdmodel (figuur 5).

Zoals in figuur 5 te zien is, is de vorm van het hoofd goed te volgen met driehoekjes. De driehoeksbeleggingen blijken erg nuttig te zijn omdat de potentiaal op het hoofd (en elk van de andere grensvlakken tussen de verschillende geleiders) uitgedrukt kan worden in een integraalvergelijking op de grensvlakken. Dit komt omdat de oplossing van de Poissonvergelijking geschreven kan worden als een volume-integraal, die met behulp van de identiteit van Green weer als oppervlakte-integraal uitgedrukt kan worden. De integraalvergelijking kan weer vertaald worden in een (discrete) matrixvergelijking, omdat je bij driehoeksbeleggingen (of volume-elementjes) slechts te maken hebt met een eindig aantal punten waarop je de potentiaal wilt weten. Hierdoor kan de



Figuur 4 Stroomschema voor het oplossen van het inverse probleem met behulp van het voorwaartse probleem

boundary element methode gebruikt worden om numeriek de oplossing te bepalen.

**Het inverse probleem in de praktijk**

Nu we weten hoe het voorwaartse probleem uitgerekend kan worden, wordt het tijd te gaan kijken hoe dit gebruikt kan worden om het inverse probleem op te lossen. We proberen daarbij dus de veroorzakende bronnen te vinden voor een gegeven elektrische potentiaalverdeling op het hoofd.

Dat doen we 'iteratief': het voorwaartse probleem wordt heel vaak uitgerekend en elke keer vergeleken met de gemeten po-

**De boundary element methode om numeriek de oplossing te bepalen van de Poissonvergelijking**

Voor de potentiaal  $V(\mathbf{r})$  op een grensvlak  $S_{ij}$  tussen geleider  $i$  (bijvoorbeeld de lucht) en geleider  $j$  (bijvoorbeeld de hoofdhuid) geldt:

$$(\sigma_i + \sigma_j)V(\mathbf{r}) = 2\sigma_0 V_0(\mathbf{r}) + \frac{1}{2\pi} \sum_{ij} (\sigma_i - \sigma_j) \int_{S_{ij}} V(\mathbf{r}') d\Omega_r(\mathbf{r}')$$

$$V_0(\mathbf{r}) = \frac{1}{4\pi\sigma_0} \iiint_{\text{oneindig volume}} \frac{\nabla' \cdot \mathbf{J}^p}{R} d\mathbf{v}'$$

$$d\Omega_r(\mathbf{r}') = -\frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} \cdot d\mathbf{S}'_{ij}$$

Hierbij moet het een en ander uitgelegd worden over de notatie: de sommatie  $\sum_{ij}$  gaat over alle randen tussen geleiders  $i$  en  $j$  (dus in het realistisch hoofdmodel lucht en hoofdhuid, hoofdhuid en schedel en schedel en brein), ( $\sigma_i$  is de geleidbaarheid van geleider  $i$  en  $\sigma_0$  is de geleidbaarheid van vacuüm.  $V_0(\mathbf{r})$  is de potentiaal ten gevolge van bron  $\mathbf{J}^p$  in een oneindig, homogeen medium met eenheids geleidbaarheid.  $d\Omega_r(\mathbf{r}')$  wordt gedefinieerd als de ruimtehoek waaronder het oppervlakte-element  $d\mathbf{S}'_{ij}$  met daarin  $\mathbf{r}'$  gezien wordt vanuit  $\mathbf{r}$ . De oppervlakte-integraalvergelijkingen hierboven kunnen in het geval van driehoeksbeleggingen vertaald worden in een matrixvergelijking, waaruit met behulp van een computer dan de potentiaal als gevolg van een gegeven stroombron in een realistisch hoofdmodel uit te rekenen is. In de boundary element methode (BEM) wordt elk oppervlak  $S_i, i = 1 \dots m$ , in  $n_i$  driehoekjes  $\Delta_1^i \dots \Delta_{n_i}^i$  verdeeld, waarbij in eerste instantie

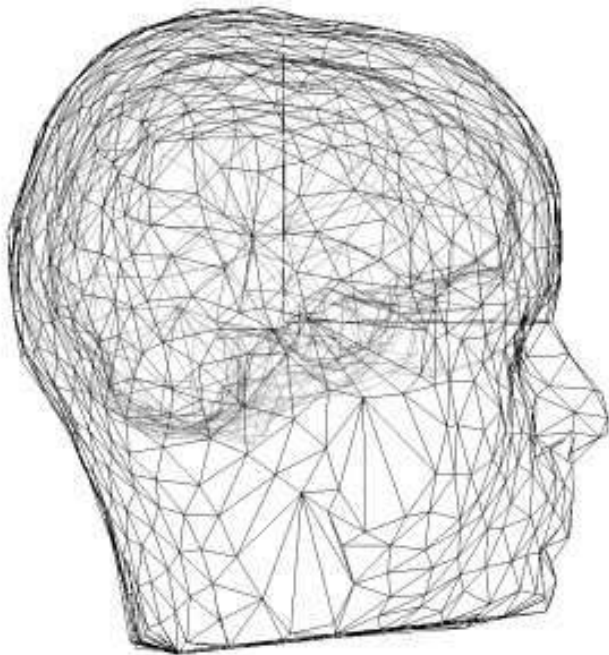
wordt aangenomen dat de potentiaal  $V(\mathbf{r} = V_k^i$  constant is op elk driehoekje. Voor nauwkeuriger benaderingen kunnen hier trouwens ook lineaire of hogere orde interpolaties van de potentiaal op de hoekpunten van een driehoekje worden gebruikt. Als je nu de oppervlakte-integraalvergelijking voor de potentiaal integreert over een van deze driehoekjes, dan krijg je een stelsel van  $n_i$  lineaire vergelijkingen voor  $V_k^i$  voor driehoekjes die liggen op oppervlak  $i, k = 1 \dots n_i$ :

$$\mathbf{V}^i = \sum_{j=1}^m \mathbf{H}^{ij} \mathbf{V}^j + \mathbf{g}^i \text{ met}$$

$$g_k^i = \frac{1}{\mu_k^i} \frac{2}{\sigma_i^- + \sigma_i^+} \int_{\Delta_k^i} V_0(\mathbf{r}') dS'_i \text{ en}$$

$$H_{kl}^{ij} = \frac{1}{2\pi} \left[ \frac{\sigma_j^- - \sigma_j^+}{\sigma_i^- + \sigma_i^+} \right] \frac{1}{\mu_k^i} \int_{\Delta_k^i} \Omega_{\Delta_l^i}(\mathbf{r}') dS'_i.$$

Hierbij zijn  $\mathbf{V}^i$  en  $\mathbf{g}^i$  nu kolomvectoren en  $\mathbf{H}^{ij}$  is een matrix,  $\sigma_i^-$  en  $\sigma_i^+$  zijn de geleidbaarheden binnen en buiten oppervlak  $S_i$ ,  $\mu_k^i$  is het oppervlak van het  $k$ -de driehoekje  $\Delta_k^i$  op  $S_i$  en  $\Omega_{\Delta_l^i}(\mathbf{r}')$  is nu de discrete ruimtehoek. Vaak wordt in de praktijk deze laatste waarde benaderd door de waarde ervan in het zwaartepunt van het betreffende driehoekje  $\Delta_k^i$ . De matrixelementen  $H_{kl}^{ij}$  hangen alleen maar af van de geometrie van de geleider (het hoofd) en hoeven dus voor elke geleider maar een keer uitgerekend te worden. Alleen de bronterm  $g_k^i$  verandert voor elke verandering in de stroombronnen en moet dan wel steeds opnieuw uitgerekend worden.



**Figuur 5** Hoofd en realistisch hoofdmodel (driehoeksbelegging)

tentiaal of EEG. Voor het overzicht staat in figuur 4 daarvan een stroomschema.

Om te beginnen moet er een aanname gemaakt worden over de bronnen en de volumegeleider, vervolgens wordt voor deze geometrie en bronconfiguratie de potentiaal uitgerekend (het voorwaartse probleem). Dan wordt de zo gevonden potentiaal vergeleken met de gemeten potentiaal. Is de afwijking klein genoeg, dan is een oplossing gevonden. Is de afwijking nog niet klein genoeg, dan wordt op een slimme manier een andere positie van de bronnen bepaald en begint het hele rondje opnieuw. Elk van de belangrijke stappen zal hierna apart toegelicht worden.

De eerste vraag is nu hoe je handig de potentiaal uitrekent bij gegeven bronnen en geleider (het voorwaartse probleem), zonder dat je al te veel werk dubbel moet doen. Dat uitrekenen moet immers in elke iteratiestap opnieuw gebeuren. Zoals eerder aangetoond werd, is het uitrekenen van de potentiaal geen probleem. Voor dipolen in een bol is er een gesloten uitdrukking en voor realistische hoofdmodellen moet er een matrixvergelijking opge-

lost worden. In de praktijk wordt niet steeds op die manier bij elke nieuwe stroombron- (of dipool-)configuratie de potentiaal opnieuw uitgerekend, maar worden een aantal slim uitgekozen berekeningen van tevoren uitgevoerd en steeds hergebruikt.

Al eerder hebben we gezien dat de Poissonvergelijking lineair is; de potentiaal ten gevolge van stroombronnen gedraagt zich lineair. De gemeten potentiaal is dus de som over de bijdragen van alle stroombronnen. Het is daarom mogelijk om voor de potentiaal van een elektrode(paar)  $i$  een lineaire vergelijking als functie van de stroomdichtheid op te schrijven:

$$V_i = \int L_i(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{J}^p(\mathbf{r}) dv.$$

$L_i$  is de lead-field operator die afhangt van de geleidbaarheden in de geleider en de elektrodeconfiguratie. Als nu de stroombron een dipool met sterkte  $\mathbf{Q}$  op plaats  $\mathbf{r}_Q$  is ( $\mathbf{J}^p(\mathbf{r}) = \mathbf{Q}\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_Q)$ ), zoals meestal wordt aangenomen, dan geldt:

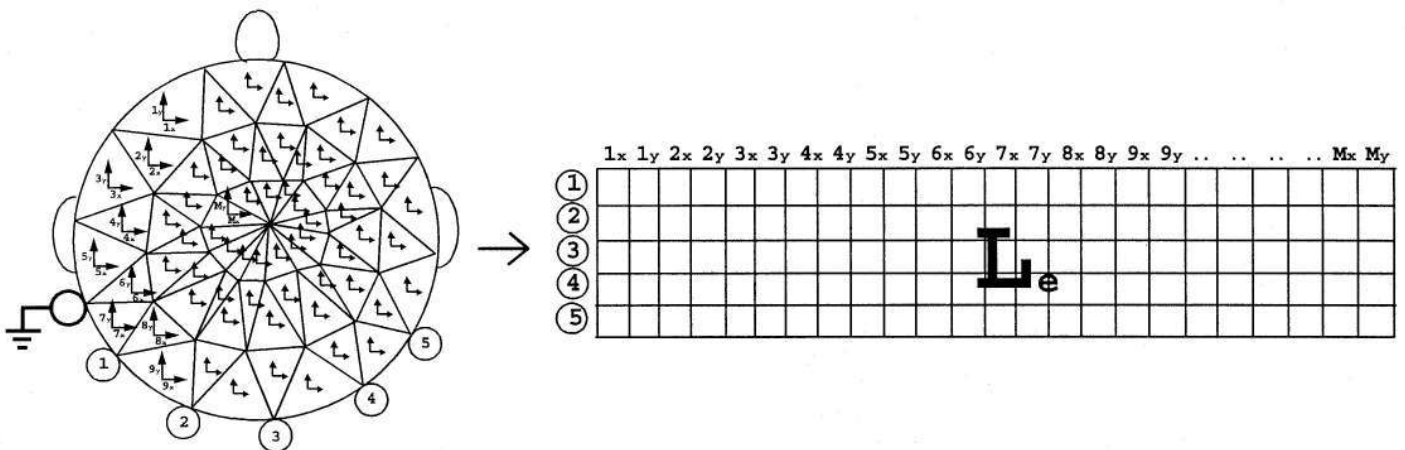
$$V_i(\mathbf{Q}, \mathbf{r}_Q) = \int L_i(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{Q}\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_Q)(\mathbf{r}) dv = \mathbf{Q} \cdot \mathbf{L}_i(\mathbf{r}_Q).$$

In principe krijg je de lead-field operator dus door de potentiaal uit te rekenen op elk punt óp het hoofdmodel, ten gevolge van een dipool  $\mathbf{Q}$  op elke mogelijke plaats  $\mathbf{r}_Q$  in het hoofdmodel. Als  $L_i$  eenmaal bekend is, kan deze elke keer hergebruikt worden als de potentiaal in datzelfde hoofdmodel ten gevolge van een ander bronmodel berekend moet worden. Voor een bolmodel is dit relatief gemakkelijk om te doen. Bij een realistisch gevormd hoofdmodel is dit een veel lastiger berekening die erg lang kan duren. Er zijn gelukkig wel slimmere methoden om de lead-field operator uit te rekenen voor realistische hoofdmodellen.

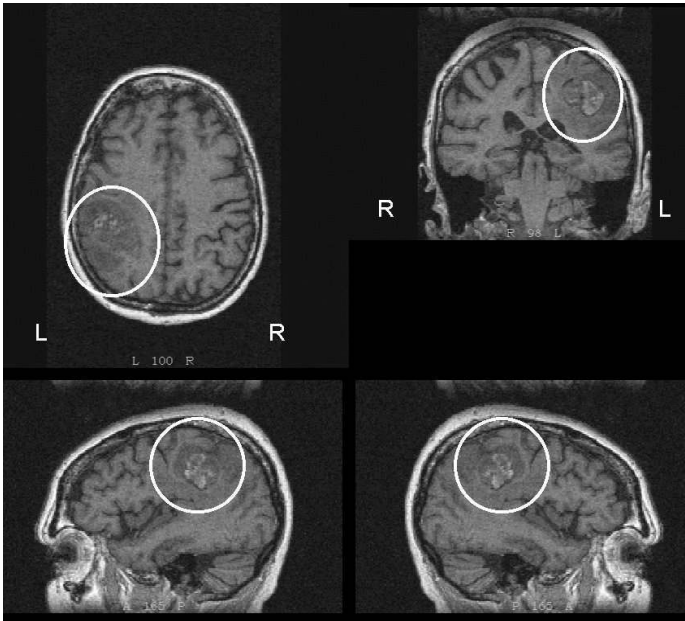
In de praktijk ziet de lead-field vergelijking er voor een bepaalde bronnenconfiguratie  $\mathbf{s}$ , de gemeten waarden op de elektrodes  $\mathbf{d}$  en de ruis in het systeem  $\mathbf{n}$ , er op een bepaald moment als volgt uit:

$$\mathbf{d} = \mathbf{L} \cdot \mathbf{s} + \mathbf{n}.$$

De lead-field matrix heeft nu evenveel rijen als er elektrodes zijn en evenveel kolommen als er mogelijke bronposities zijn. Omdat het hoofd gediscretiseerd wordt, is dit laatste een eindig aantal. Om de lead-field matrix uit te rekenen voor een hoofd bestaande uit  $16^3$  elementen met in elk element 3 orthogonale dipoolcompo-



**Figuur 6** M (2D-)dipolen in FEM-elementen, 5 elektroden en grondelektrode leveren een 5 bij 2M lead-field matrix op [4].



Figuur 7 MRI van 65-jarige vrouw met hersentumor (omcirkeld)

nenten zou een computer al meer dan een dag moeten rekenen, als een standaard numerieke voorwaartse berekening zou worden uitgevoerd. Een mooi eindigvolumemodel voor het hoofd kan wel 300.000 elementen hebben met 60.000 knooppunten; als je dan in elk element een dipool zou willen kunnen plaatsen is de lead-field matrix dus niet meer (traditioneel) te berekenen. Door het reciprociteitsprincipe (Helmholtz, 1853) te gebruiken is hier een oplossing voor te vinden. Het principe zegt dat, gegeven een (equivalente) dipool  $\mathbf{p}$  en de vraag naar het resulterende potentiaal verschil  $V_A - V_B$  tussen twee punten (elektroden)  $A$  en  $B$ , dit gelijk is aan het inproduct van  $\mathbf{p}$  en het elektrisch veld  $\mathbf{E}$  op de dipoollocatie, ten gevolge van een eenheidsstroom  $I$  tussen  $A$  en  $B$ :

$$\frac{\mathbf{E} \cdot \mathbf{p}}{-I} = V_A - V_B.$$

Dit kan gebruikt worden om  $\mathbf{L}$  makkelijk te berekenen. Door een eenheidsstroombron op een gekozen grondelektrode te plaatsen en een eenheidsstroomput op een andere elektrode, kan het potentiaalveld ten gevolge van dit stroompje in alle elementen berekend worden. Door vervolgens de gradient te nemen wordt het elektrisch veld in elk element verkregen. De componenten van het elektrisch veld voor alle elementen vormen dan een rij van de lead-field matrix [4]. Er hoeven nu slechts evenveel voorwaartse potentiaalberekeningen uitgevoerd te worden als er elektroden zijn (één elektrode van elk paar is steeds dezelfde grondelektrode), in plaats van evenveel als het aantal mogelijke dipoolposities (figuur 6). Anders gezegd: elke voorwaartse berekening levert nu een rij van de lead-field matrix op in plaats van een kolom.  $\mathbf{L}$  zelf hoeft zo maar één keer uitgerekend te worden. Bij elke iteratiestap in het oplosproces wordt de lead-field vergelijking wel opnieuw uitgerekend, maar is  $\mathbf{L}$  al bekend.

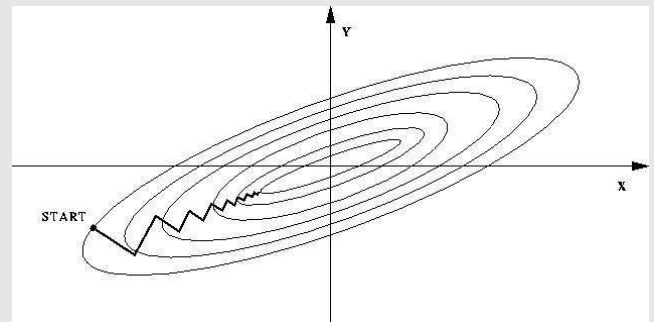
De volgende stap in de iteratieve oplossing van het inverse probleem is het toepassen van de iteratieve methode zelf. Hierbij moeten steeds nieuwe bronposities gevonden worden, zolang het verschil tussen de gemeten en berekende potentiaal nog te groot is. Dit heet een niet-lineair optimalisatieprobleem. Dit probleem

wordt in meer takken van wiskunde opgelost. Er zijn dan ook veel methoden die gebruikt kunnen worden [8]. Bij bronlokalisatie wordt vaak gebruik gemaakt van het Marquardt-algoritme, een variant van de 'steepest-descent'-methode.

Tot slot moet bij elke methode om het inverse probleem op te lossen op een gegeven moment gekozen worden hoeveel dipolen nodig zijn voor een goed model. Hierbij moet zowel het aantal bronnen als het type bronnen gekozen worden en ook moet een beginpositie van de bronnen voor het iteratieve zoekproces wor-

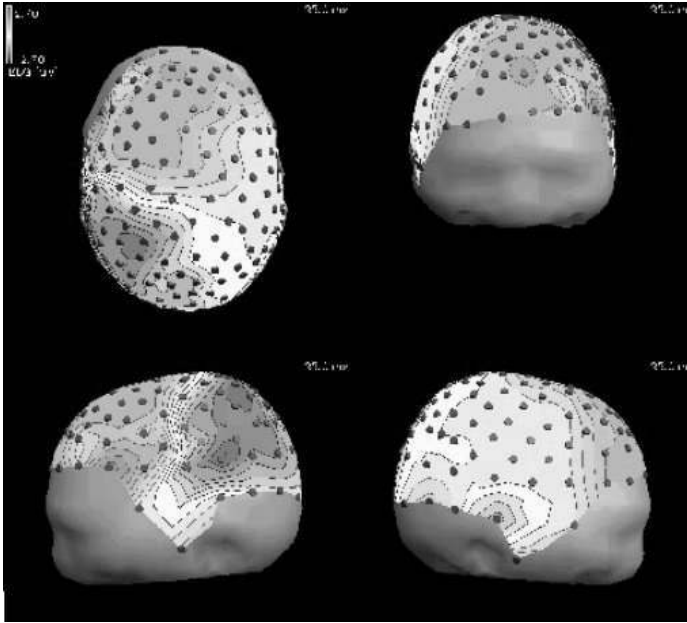
#### Het Marquardt-algoritme, een variant van de 'steepest-descent'-methode

Om het Marquardt-algoritme te begrijpen is het handig de foutfunctie die geminimaliseerd moet worden voor te stellen als een heuvelandschap, waarbij de dalen de kleinere fouten voorstellen en de pieken de grotere. De bedoeling is om het diepste dal te vinden zonder in een lokaal minimum te blijven hangen. Bij de steepest-descent-methode is het zo, dat vanuit een bepaalde startpositie heuvelafwaarts (in de richting tegengesteld aan de gradient) wordt gezocht. Je maakt dan een stap heuvelafwaarts die zo groot is dat bij een nog grotere stap je weer heuvelopwaarts zou gaan. Het bepalen van deze stapgrootte is een zoekproces op zich en niet zo efficiënt. Bovendien ga je met de steepest-descent-methode zig-zaggend naar beneden en bij lange na niet in een rechte lijn op het minimum af (figuur 8).



Figuur 8 Hoogtelijnen en steepest-descent zoekpad bij een foutfunctie met één minimum

Het Marquardt-algoritme doet het beter dan de steepest-descent-methode door ook de lokale kromming te gebruiken om iets meer te kunnen zeggen over hoe groot de stap is, die in de richting tegengesteld aan de gradient genomen moet worden. Hierbij varieert de methode eigenlijk tussen twee uitersten; als de foutfunctie lokaal heel erg op een kwadratische vorm lijkt wordt het minimaliseren gebaseerd op de lokale kromming. Als de foutfunctie helemaal niet op een kwadratische vorm lijkt, wordt steepest-descent gebruikt. De steepest-descent-variant wordt dan vooral ver van het minimum gebruikt, terwijl de krommings-variant dicht bij het minimum wordt ingeschakeld. Bij de Marquardt-methode wordt meestal niet door geïtereerd tot convergentie, omdat de methode nogal eens rondom het minimum heen en weer blijft wandelen. Meestal wordt dan ook gestopt met itereren als de foutfunctie nog maar met een minimale hoeveelheid afneemt.



Figuur 9 N20-veld van medianus-SEP bij 65-jarige vrouw met hersentumor

den opgegeven. Dit laatste gebeurt vaak met behulp van resultaten uit andere onderzoeken zoals bijvoorbeeld fMRI. Daarnaast is soms ook al bekend uit fysiologisch-anatomische gegevens welke plaatsen in het brein bij de activiteit betrokken zijn.

Vaak gebeurt ook het bepalen van het aantal bronnen in het model door gebruik te maken van resultaten uit andere onderzoeken zoals bijvoorbeeld fMRI, EEG of PET. Soms is ook al bekend uit fysiologisch-anatomische gegevens hoeveel plaatsen in het brein (tegelijk) actief zouden moeten zijn. Daarnaast kan het aantal dipolen ook op een puur wiskundige manier bepaald worden, met behulp van een SVD- (singular value decomposition), PCA- (principal components analysis) of ICA- (independent components analysis) methode.

Bij de SVD-methode wordt met behulp van de belangrijkste singuliere waarden van de matrix met gemeten waarden, een aantal ruimtelijke componenten of topografieën berekend, zodanig dat de eerste component het grootste deel van de ruimtelijke en tijdsvariatie verklaart. De tweede component staat loodrecht op de eerste component en verklaart een maximaal deel van de overblijvende variatie, enzovoorts. Een nadeel van deze methode is bijvoorbeeld dat de componenten geacht worden loodrecht op elkaar te staan terwijl dat fysiologisch gezien helemaal niet zo hoeft te zijn. Het is in het algemeen dan ook niet zo dat er een 1-op-1 overeenkomst is tussen de SVD-componenten en de activiteit van de daadwerkelijke (dipool)bronnen, maar meestal geeft het aantal belangrijke componenten (met de grootste singuliere waarden) wel een goede indicatie van het aantal actieve bronnen. De PCA-methode is vergelijkbaar met de SVD-methode, waarbij de componenten alleen ten opzichte van elkaar geroteerd kunnen zijn. De ICA-methode wordt tegenwoordig steeds vaker gebruikt omdat daarbij niet verondersteld wordt dat de componenten loodrecht zijn; ze hoeven alleen maar onafhankelijk van elkaar te zijn. De resultaten zijn over het algemeen dan ook veel beter [5].

### Praktische overwegingen en een toepassing

Het is niet altijd even gemakkelijk om daadwerkelijk een oplossing van het inverse probleem te vinden die nauwkeurig genoeg

is. Dit komt doordat de potentiaal maar op een beperkt aantal plaatsen gemeten wordt (alleen waar elektroden zitten), de potentiaal met name door de aanwezigheid van het bot in de schedel erg uitgesmeerd wordt en er meestal veel storing (ruis) zit op de meting. Bronlokalisatie werkt pas goed als het interessante signaal in het EEG voldoende sterk is ten opzichte van het achtergrond EEG signaal (grote signaal-ruis-verhouding). Er zijn een aantal manieren om de signaal-ruis-verhouding te verbeteren. Als het interessante signaal meerdere malen gemeten kan worden, zoals bijvoorbeeld bij het vóórkomen van epileptische pieken of bij evoked potentials (EPs), kan gebruik gemaakt worden van middeling. Bij evoked potentials wordt meestal honderden keren dezelfde prikkel gegeven, zoals een elektrische prikkel bij pols of enkel (somato-sensorische EP) of een visuele prikkel (visuele EP). Het idee is dat de verwerking van de prikkel steeds dezelfde hersenactiviteit (en dus EEG) geeft, terwijl het achtergrond EEG bij elke prikkel anders is. Door de stukjes EEG van elke prikkel te middelen, versterk je dan het EEG dat hoort bij de prikkel ten opzichte van het achtergrond-EEG en krijg je een goede signaal-ruis-verhouding.

Het is van een aantal EPs bekend welke hersengebieden betrokken zijn bij de verwerking van de stimuli. Dit maakt het mogelijk om bijvoorbeeld vóór een risicovolle hersenoperatie te kijken waar belangrijke functionele gebieden in de hersenen liggen, zodat deze tijdens de operatie ontzien kunnen worden. Als voor-

### Singular Value Decomposition

Mathematisch gezien doet een SVD-methode losgelaten op een matrix  $\mathbf{M}$  met meetwaarden het volgende:

$$\mathbf{M} = \mathbf{U}\mathbf{\Lambda}\mathbf{V}^T$$

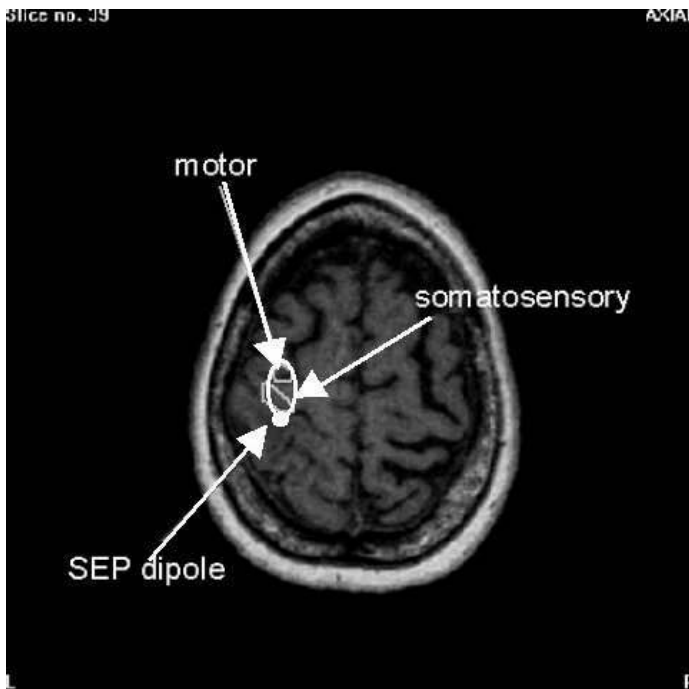
waarbij  $\mathbf{\Lambda}$  een diagonaalmatrix is met singuliere waarden  $\lambda_k$  van  $\mathbf{M}$  en  $\mathbf{U}$  en  $\mathbf{V}$  unitaire matrices ( $\mathbf{U} \cdot \mathbf{U}^T = \mathbf{I}$ ) zijn, opgebouwd uit de singuliere vectoren van  $\mathbf{M}$ . Je kunt dan aantonen dat het verschil  $S$  tussen de gemeten waarden en de waarden die voorspeld worden op basis van een dipool model met  $r$  vrijheidsgraden (een vaste dipool heeft 1 vrijheidsgraad) gedefinieerd door

$$S = \|\mathbf{M} - \mathbf{B}\|_F^2, \text{ met } \|\mathbf{A}\|_F^2 = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m A_{ij}^2$$

altijd groter of gelijk is aan

$$\sum_{k=r+1}^{\text{rang}(\mathbf{M})} \lambda_k^2.$$

Hierbij is  $\mathbf{A}$  een willekeurige matrix en staan de singuliere waarden in afnemende grootte volgorde. Dit betekent dus dat de fout afhangt van het aantal singuliere waarden dat niet wordt meegenomen, maar ook dat er een optimaal aantal singuliere waarden en dus vrijheidsgraden in je dipool-model is, waarboven de fout niet noemenswaardig meer afneemt.



Figuur 10 Resultaten van pre-operatieve fMRI- en SEP-experimenten

beeld volgt hier het geval van een 65-jarige dame met een hersentumor. Zij had problemen met het gevoel en de functie van haar rechterhand en ook ging het spreken niet meer zo gemakkelijk. Naar aanleiding van deze problemen werd uiteindelijk een MRI gemaakt waarop een tumor te zien was die inderdaad de hersengebieden die betrokken zijn bij de rechterhandfunctie en een deel van de spraak, in gevaar bracht (figuur 7).

Deze tumor moest operatief verwijderd worden, maar voordat dat gedaan werd wilde de neurochirurg graag weten waar de belangrijke hersengebieden voor gevoel en beweging lagen ten opzichte van de tumor. Daarvoor is toen onder andere pre-operatief een SEP van de polszenuw gedaan. Bij deze SEP wordt 500 keer een elektrisch schokje aan de polszenuw gegeven, dat zo'n 20 msec later in de hersenschors aankomt in een gebied dat de somatosensorische schors heet. Hier wordt het schokje het eerst verwerkt. De golf in de EP die hiermee overeenkomt heet de N20-golf en het tijdstip waarop deze golf maximaal was (fi-

guur 9), is geanalyseerd met bronlokalisatie. Omdat de somatosensorische schors vrij oppervlakkig in de hersenen ligt en de potentiaal daardoor minder uitgesmeerd wordt op het hoofdoppervlak dan bij diepliggende bronnen het geval is, is het lokaliseren van de bron van de N20 met een goede nauwkeurigheid uit te voeren. Gekozen is voor het modelleren van de bron door één dipool met een vaste positie en oriëntatie. Deze dipool representeert dus het stukje hersenschors dat 20 msec na een elektrisch schokje aan de pols, met de verwerking hiervan bezig is.

Het hoofdmodel dat gebruikt is, is gebaseerd op de anatomische MRI van de patiënte, waarbij gebruik is gemaakt van segmentatietechnieken om de drie lagen (hersenen, schedel, huid) te bepalen. Ook de posities van de elektroden zijn daadwerkelijk van de SEP-meting bij de patiënte afkomstig. Dat is dan ook essentieel om een betrouwbare lokalisatie van de bron te krijgen. De techniek die gebruikt is om de positie te bepalen past onder andere het Marquardt-algoritme toe. Uiteindelijk leverde dit een positie voor de dipool op die vergeleken kon worden met de hot-spot van een pre-operatief fMRI-experiment waarbij over de vingers gestreken werd. Dit kwam erg goed overeen (figuur 10). Tijdens de operatie is dan ook geprobeerd om de geïdentificeerde gebieden te ontzien met behulp van neuronavigatietechnieken, waarbij tijdens de operatie op een weergave van de MRI zichtbaar is waar de operateur zich bevindt.

### Conclusie

Bij bronlokalisatie wordt dus een scala aan wiskundige technieken toegepast; zowel voor het modelleren van het hoofd als de elektrische bronnen, als voor het oplossen van de onderliggende vergelijkingen. Behalve de hier toegelichte technieken zijn er al veel meer methoden bedacht om op een fysiologisch verantwoorde manier de bron van een op het hoofd gemeten EEG te bepalen, die hier natuurlijk niet allemaal aan de orde konden komen. Door het verder ontwikkelen van meettechniek en analysemethoden zullen de toepassingen van bronlokalisatie, zeker in combinatie met andere beeldvormende technieken zoals fMRI en MEG (magneto-encefalografie), de komende jaren alleen nog maar toenemen. Misschien dat het mysterie van de hersenen daardoor weer iets verder ontrafeld kan worden, zodat het beeld dat wij van de hersenen hebben steeds beter kan worden ingevuld. ◀

### Referenties

- 1 R.N. Kavanagh et al., 'Evaluation of methods for three-dimensional localization of electrical sources in the human brain', *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 25(5):421-429, 1978.
- 2 J.C. Mosher et al., 'EEG and MEG: Forward solutions for inverse methods', *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 46(3):245-259, 1999.
- 3 E. Kreyszig, *Advanced engineering mathematics*, Wiley, New York, 1988.
- 4 D. Weinstein et al., 'Lead-field bases for electroencephalography source imaging', *Ann. Biomed. Eng.*, 28(9):1059-1065, 2000.
- 5 J. Kastner et al., *Comparison between SVD and ICA as preprocessing tools for source reconstruction*, <http://biomag2000.hut.fi/papers/0865.pdf>.
- 6 R. Plonsey, *Bioelectric phenomena*, McGraw-Hill Series in Bioengineering, New York, 1969.
- 7 E. Niedermeyer et al., *Electroencephalography*, Urban & Schwarzenberg, Baltimore, 1987 (i.h.b. H3: Biophysical aspects of EEG and magnetoencephalogram generation, F. Lopes da Silva et al.).
- 8 W.H. Press et al., *Numerical recipes*, Cambridge University Press, Cambridge, 1992.
- 9 M. Hämäläinen et al., 'Magnetoencephalography — theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain', *Rev. Mod. Phys.*, 65(2):413-497, 1993.