

Bennie Mols

Kijkduinstraat 121-2

1055 XW Amsterdam

benniemols@gmail.com

Studiegroep Wiskunde met de Industrie 2008

# Patroonherkenning in pulsen van vurende hersencellen

**De gemeten elektrische activiteit op een bepaalde plek in de hersenen is de optelsom van duizenden vurende hersencellen. Aan wiskundigen de taak om in die chaos orde te ontdekken.**

Onze hersenen bestaan naar schatting uit honderd miljard hersencellen. Elke cel communiceert met duizend tot tienduizend andere cellen. Dat gebeurt deels elektrisch en deels chemisch. Elke keer wanneer een hersencel vuurt, stuurt de cel een elektrisch signaal naar zijn uitlopers. Wanneer het elektrische signaal aan het uiteinde is aangekomen, wordt een chemisch signaal opgewekt, dat via een nauwe spleet naar een volgende hersencel loopt. Zo praat de ene hersencel met de andere, en meestal met vele andere tegelijk.

Een hersenchirurg moet precies weten op welke plek in de hersenen hij een biopt neemt, een tumor verwijdert, een klein hersengebiedje lam legt, of een elektrode implanteert. Op moderne hersenscanners is de locatie alleen maar binnen een paar millimeter nauwkeurig te zien. Om preciezer te weten waar de chirurg bezig is, observeert hij het elektrische signaal. Dat gebeurt via een paar ingebrachte micronealden. Op een scherm ziet de chirurg dan hoe de hersencellen vuren, en tegelijkertijd luistert hij naar het vuurpatroon. Omdat deze patronen afhangen van de locatie in de hersenen, beoordeelt de chirurg aan de hand van deze patronen of hij de goede plek te pakken heeft of niet. Daar heeft hij veel ervaring voor nodig, maar dan nog heeft hij niet altijd de juiste plek te pakken.

Het Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam onderzoekt of het mogelijk is

om de chirurg bij deze patroonherkenning te helpen via een stuk software dat de patroonherkenning automatisch uitvoert. Het AMC is vooral geïnteresseerd in een toepassing bij Deep Brain Stimulation (DBS). Bij DBS wordt lokaal in de hersenen een elektrode geïmplanteerd, die als een soort pacemaker subtiele stroomstootjes kan geven. Vooral patiënten met bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson, epilepsie, dwangstoornissen of een zeer ernstige depressie kunnen daar baat bij hebben. DBS behoort inmiddels tot een standaard protocol bij de behandeling van de ziekte van Parkinson.

## Geroezemoes

Het analyseren van de patronen waarmee nieuwcellen vuren is een klassiek en uitgebreid vakgebied. “Helaas is veel van dat werk niet toepasbaar in de hersenen”, vertelt Lo Bour van het AMC. “In de hersenen hebben we een veel beperktere meettijd: niet meer dan tien tot twintig seconden om met een elektrode de vuurpatronen van hersencellen te meten. Dat maakt een statistische analyse veel moeilijker dan wanneer je een veel langere meettijd zou hebben.”

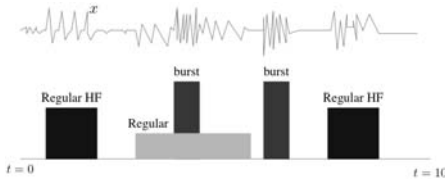
Voor de positiebepaling bij DBS gebruikt het AMC momenteel drie tot vijf elektroden die elk een tipdiameter van tien micrometer hebben (een micrometer is een duizendste millimeter). Deze elektroden meten tegelijkertijd het vuren van hersencellen. Wanneer een

hersencel vuurt — dat wil zeggen: een signaal doorgeeft aan een naburige hersencel — dan meet een elektrode een elektrische puls, een zogeheten *spike*. De globale vorm van zo'n spike lijkt op een volle periode van een sinus. De precieze vorm varieert per spike. Elke elektrode pikt niet alleen de elektrische signalen op tijdens het vuren van een of een paar hersencellen direct bij de elektrode (binnen honderd micrometer van de tip), maar ook een achtergrond van duizenden vurende hersencellen in de omgeving (binnen een tot twee millimeter van de tip). Het is alsof je met een richtingsmicrofoon naar een persoon in een drukke, grote zaal wilt luisteren. Naast het geluid van die ene persoon hoor je ook het geroezemoes van de honderden mensen daar omheen.

“Wij hebben zelf al uitgebreid onderzoek gedaan naar de analyse van de vuurpatronen”, zegt Bour, “Het fundamentele probleem is dat in een enkele opname zoveel tegelijk gebeurt. Hersencellen genereren spikes met verschillende vormen en in verschillende frequenties. Bovendien kan het vuurpatroon in de tijd veranderen. De grote vraag is hoe we uit deze veelheid van overlappende gegevens de informatie kunnen halen die ons vertelt op welke plek in de hersenen de elektrode zit. Wij wilden graag dat een groep wiskundigen er eens met een frisse blik naar zou kijken om zo misschien met nieuwe ideeën te komen.”

## Vuurpatronen

Als basismateriaal kregen de wiskundigen de beschikking over meetgegevens van het AMC:



**Figuur 1** Hersencellen genereren elektrische vuurpatronen met verschillende vormen en in verschillende frequenties.

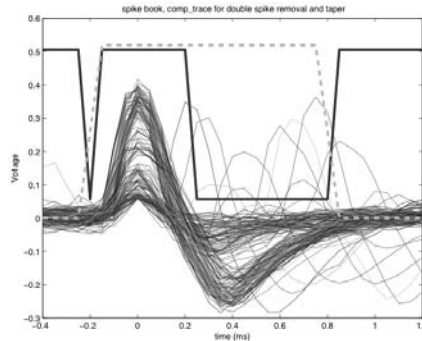
tijdreeksen van tien seconden, met daarin typisch zes- tot zevenhonderd spikes. Het doel was om deze tijdreeksen binnen maximaal vijf seconden te kunnen analyseren. Want binnen die tijd wil de neurochirurg beslissen of de naald al dan niet op de goede plek zit.

“We hebben het probleem in vier stappen aangepakt”, legt wiskundige Gjerrit Meinsma van de Universiteit Twente, en lid van de studiegroep, uit. “Het begint met het verwijderen van de achtergrondruis. Daarna blijven de spikes waarin we geïnteresseerd zijn over. Die spikes verdelen we in klassen die overeenkomen met verschillende hersencellen. Vervolgens bepalen we voor elke klasse tot welk van drie typen vuurpatronen ze behoren. En ten slotte visualiseren we de resultaten.”

De drie typen vuurpatronen corresponderen met drie verschillende vuurfrequenties: cellen die vuren met een frequentie tussen 5 en 50 hertz; cellen die vuren met een frequentie tussen 50 en 150 hertz; en tenslotte cellen die vuren bij de typische frequentie van 100 hertz: *bursts*. Bursts hebben het kenmerk dat een actieve periode gevolgd wordt door een inactieve periode. Deze driedeling is een vrij grove, maar voor de praktijk handige indeling, zie Figuur 1.

De achtergrondruis hebben de wiskundigen uit het signaal verwijderd door een drempelwaarde te definiëren; een bekende methode. Spikes onder de drempelwaarde liggen worden uit het signaal verwijderd. Wat overblijft, zijn de spikes afkomstig van hersencellen het dichtst bij de naald. Het gefilterde signaal wordt vervolgens gekarakteriseerd door de vorm van de spikes en door hun gedrag in de tijd.

Voor het classificeren van de spikes gebruikten de wiskundigen Principal Component Analysis (PCA), een veel gebruikte techniek in de signaalverwerking. Meinsma: “Het PCA-algoritme haalt uit deze data automatisch de parameters die een spike het beste karakteriseren. Aan elke spike worden zo karakteristieke getallen toegekend. In de praktijk bleek de spikeamplitude de belangrijkste bepalende parameter. Vervolgens sorteert PCA de spikes in clusters die qua spikevorm



**Figuur 2** In dit voorbeeld werden 674 spikes in een data-reeks van tien seconden aangetroffen.

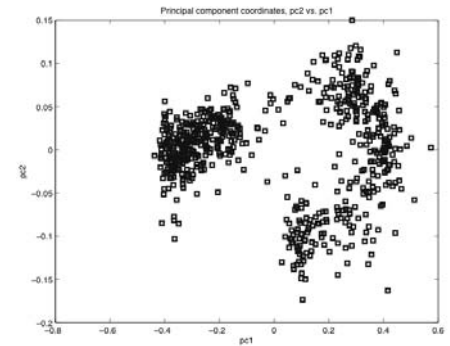
overeenkomen. De meeste opnamen bleken in twee clusters uiteen te vallen, maar sommige in drie clusters. Weer andere opnamen bleken geen duidelijke clustering te vertonen.”

De volgende stap was om te bepalen tot welk van de drie typen vuurpatronen elke klasse behoort. De wiskundigen gebruikten een variant van de autocorrelatiefunctie om dat probleem aan te pakken, het zogeheten Interspike Interval Histogram. Meinsma: “Deze variant is beter dan de autocorrelatiefunctie in staat om het begin- en het eindpunt van een spikereeks in de data te ontdekken, zelfs wanneer een vuurpatroon gevolgd wordt door een periode van inactiviteit. Het histogram laat de tijdsverschillen zien tussen de maxima van de spikes. Daaruit volgt dan vrij eenvoudig de frequentie van een bepaalde spikereeks.”

Wanneer verschillende spikereeksen elkaar niet overlappen, blijkt deze methode vrij goed te werken. Maar in de praktijk kunnen verschillende spikereeksen elkaar wel degeleijk overlappen. Het is nog onbekend hoe de methode in dat geval uitpakt.

### Frequentie verraadt locatie

“De studiegroep is met twee interessante ideeën gekomen, waar wij graag mee verder gaan”, zegt Lo Bour over de resultaten van de studiegroep. “Het belangrijkste resultaat is het idee om tegelijkertijd informatie over de tijdreeks en informatie over de vorm van de spikes uit het opgenomen signaal te halen. Dan hoeven we niet eerst te bepalen welk deel van het signaal van welke hersencel afkomstig is. Dat is namelijk iets wat bemoeilijkt wordt door het feit dat we maar een vrij korte opname hebben en bovendien doordat dat signaal in die korte tijd ook nog verandert. Hersencellen vuren niet steeds hetzelfde. Maar we hoeven in feite ook niet te weten welke hersencel welk piekje genereert. Het enige wat we willen weten is met wel-



**Figuur 3** Het PCA-algoritme sorteert de spikes in clusters die qua spikevorm overeenkomen. De meeste opnamen bleken in twee clusters uiteen te vallen, maar sommige in drie clusters, zoals in dit voorbeeld.

ke frequentie de cellen vuren. Dat vertelt ons de locatie in de hersenen. De wiskundigen suggereren een aanpak die informatie uit het signaal kan halen zonder dat we weten welk piekje van welke cel afkomstig is. Hoewel er nog wel wat werk moet gebeuren voor we dit idee kunnen toepassen, ben ik over dit idee het meest optimistisch.”

Een tweede resultaat dat mogelijk toepasbaar is, is het gebruiken van discrete wiskunde voor de clustering van spikes. Bour: “Met discrete wiskunde kun je aan elke spike gehele getallen toekennen die de belangrijkste eigenschappen van een spike karakteriseren, zoals de breedte, de hoogte en hoe snel de spike daalt. Dat lijkt op een gewone clusteranalyse, maar het blijkt dat het gebruik van discrete wiskunde voordelen biedt wanneer het om een kleine dataset gaat, zoals bij ons altijd het geval is. Dit is een idee waar ik zelf nooit aan had gedacht, en typisch een voorbeeld van een resultaat dat kan ontstaan als je mensen vanuit een andere achtergrond naar het probleem laat kijken.”

Een concreet product, dat de hersenchirurg helpt in zijn beoordeling van de spikes, ligt nog niet in het verschiet. Daarvoor is nog meer onderzoek nodig.