

# Localización de fuentes electroencefalográficas empleando modelos inversos distribuidos basados en norma mínima

Victoria Eugenia Montes Restrepo



Universidad Tecnológica de Pereira  
Facultad de Ingenierías Eléctrica, Electrónica, Física y  
Ciencias de la Computación  
Programa de Ingeniería Eléctrica  
2009



Localización de fuentes electroencefalográficas  
empleando modelos inversos distribuidos basados en  
norma mínima

Victoria Eugenia Montes Restrepo

Trabajo de grado para optar al título de  
Magíster en Ingeniería Eléctrica

Director  
Prof. Álvaro Ángel Orozco Gutiérrez

Universidad Tecnológica de Pereira  
Facultad de Ingenierías Eléctrica, Electrónica, Física y Ciencias de la  
Computación  
Programa de Ingeniería Eléctrica  
2009



Electroencephalographic source localization through  
distributed source models based on minimum norm  
estimates

Victoria Eugenia Montes Restrepo

Thesis for the degree of  
Master in Electrical Engineering

Supervisor  
Prof. Álvaro Ángel Orozco Gutiérrez

Technological University of Pereira  
Faculty of Electrical, Electronic, Physical and Computing Engineering  
Program of Electrical Engineering  
2009



# Resumen

Se estudia el problema de reconstrucción de las fuentes bioeléctricas del cerebro, a partir de sus potenciales generados en el cuero cabelludo. El problema es mal condicionado debido a que existen diferentes fuentes que producen una misma medición de potencial superficial. Además, pequeñas variaciones en los datos de entrada pueden producir variaciones significativas en la localización de la fuente. La localización de fuentes electroencefalográficas debe resolver dos problemas fundamentales: el directo y el inverso. El *problema directo* está relacionado con determinar los potenciales superficiales a partir de las fuentes dentro del cerebro. Por el contrario, el proceso de predecir las ubicaciones de las fuentes del EEG a partir de las mediciones de los potenciales superficiales se denomina el *problema inverso*. Este trabajo se centra en el desarrollo de una metodología de localización de fuentes electroencefalográficas, empleando modelos inversos distribuidos basados en norma mínima.

La metodología desarrollada emplea como solución al problema directo un modelo de cabeza esférico de tres capas. La solución al problema inverso se basa en la estimación de la norma mínima, aplicando regularización de *Tijonov* mediante filtración espectral. Con el objeto de encontrar la fuente que de mejor forma representa el potencial observado en la superficie, se emplean tanto la magnitud como la varianza de la densidad de corriente estimada. Dado que la metodología es evaluada sobre señales EEG reales, la actividad EEG de fondo es removida con el fin de disminuir el efecto que ésta tiene sobre la localización real de la fuente. Los resultados obtenidos permiten concluir que si bien la varianza es un criterio de localización más robusto ante la incorporación de ruido aditivo, no presenta mejor desempeño que la magnitud.

Posteriormente, se realiza una comparación entre la metodología desarrollada y otras soluciones inversas distribuidas dadas por norma mínima ponderada (WMNE), tomografía electromagnética de baja resolución (LORETA) y LORETA estandarizado (sLORETA). El análisis se hace para diferentes niveles de ruido y empleando dipolos simulados ubicados a diferentes profundidades dentro del cerebro. Para analizar el efecto que la regularización tiene sobre las soluciones, éstas se calculan sin y con regularización. Adicionalmente, se hacen pruebas con dos modelos de cabeza diferentes: esférico y de elementos de frontera (BEM). Los resultados confirman lo presentado en el estado del arte, en el sentido de que sLORETA presenta los menores errores de localización. La metodología desarrollada, al estar basada en la solución con la norma mínima, tiende a favorecer las fuentes superficiales.



# Abstract

The problem of recovering bioelectrical sources on the cerebral volume, from measurement of the potential generated by these sources on the scalp, is studied. This problem is ill-posed due to the existence of different sources producing the same scalp potential. Also, small variations in the input data can produce significant variations in the source localization. Electroencephalographic source localization involves the solution of two problems: forward and inverse. The *forward problem* is related to predicting scalp potentials from current sources inside the brain. Conversely, the process of predicting the locations of the sources of the EEG from measurements of the scalp potentials is called the *inverse problem*. This work focuses on the development of a methodology for electroencephalographic source localization, by using distributed inverse models based on minimum norm estimates.

The method developed uses a three-shell spherical head model as solution to the forward problem. The solution to the inverse problem is based on minimum norm estimate, applying *Tijonov* regularization through spectral filtering. In order to find the source accounting for the measured scalp potential, magnitude and variance of current density estimate are used. Since the methodology is evaluated with real EEG signals, EEG background activity is removed with the purpose of reducing its effect over actual source localization. The obtained results indicate that although variance is a robust criterion against incorporation of additive noise, it does not yield a better performance than magnitude criterion.

Later, a comparison between the developed methodology and other distributed inverse solutions given by weighted minimum norm (WMNE), low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) and standardized LORETA (sLORETA) is done. The analysis is performed for different noise levels and placing simulated dipoles at different depths within the brain. In order to analyze the effect that regularization has on estimated solutions, these are applied without and with regularization. Also, two different head models are tested: spherical and boundary elements (BEM). The results confirm what is stated in literature, in the sense that sLORETA gives the lowest localization errors. The developed method in this work, as it is based on the minimum norm solution, tends to favor superficial sources.



# Agradecimientos

Agradezco a los profesores Germán Castellanos y Álvaro Orozco por su apoyo durante el desarrollo de esta maestría. A los profesores Carlos Daniel Acosta y Eduardo Giraldo por su interés en este trabajo. Al profesor y neurocirujano Hans Carmona por haber despertado la inquietud en el desarrollo de esta investigación.

A los miembros del Grupo de Control e Instrumentación de la Universidad Tecnológica de Pereira y del Grupo de Control y Procesamiento Digital de Señales de la Universidad Nacional de Colombia sede Manizales, por su compañerismo y paciencia. En especial agradezco a Franklin Sepúlveda, Diego Peluffo, Jorge Gómez, Paula Ramos, Rubén Pinzón y Mauricio Morales por brindarme su amistad sincera.

A mi familia por ser mi apoyo y mi luz en los momentos difíciles, por hacer de mí la persona que soy e impulsarme a seguir adelante.

Este trabajo se realiza en el marco del proyecto *Sistema de identificación de fuentes localizadas epileptogénicas empleando modelos espaciotemporales de representación inversa*, financiado por Colciencias con código 111940520343.



# Índice general

<b>Resumen</b>	<b>vii</b>
<b>Abstract</b>	<b>ix</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>xi</b>
<b>Lista de figuras</b>	<b>xv</b>
<b>Lista de tablas</b>	<b>xvii</b>
<b>1 Introducción</b>	<b>1</b>
1.1 Estado del arte en la localización de fuentes cerebrales	2
1.1.1 Problema directo	2
1.1.2 Problema inverso	4
1.2 Objetivos	6
1.2.1 Objetivo general	6
1.2.2 Objetivos específicos	7
1.3 Organización de la tesis	7
<b>2 Modelo matemático en la localización de fuentes electroencefalográficas</b>	<b>9</b>
2.1 Problema directo	9
2.1.1 Condiciones cuasi-estáticas	9
2.1.2 Operador de divergencia	10
2.1.3 Ley de Ohm y conductividades anisotrópicas/isotrópicas	11
2.1.4 La ecuación de Poisson	11
2.1.5 Condiciones de frontera	12
2.1.6 El dipolo de corriente	13
2.1.7 Formulación algebraica general del problema directo	14
2.1.8 Soluciones al problema directo	14
2.2 Problema inverso	17
2.2.1 Formulación Bayesiana del problema inverso	18
2.2.2 Regularización	18
2.2.3 Soluciones inversas basadas en norma mínima	21
<b>3 Metodología general de solución al problema inverso</b>	<b>25</b>
<b>4 Metodología de localización de fuentes empleando regularización</b>	<b>27</b>
4.1 Introducción	27
4.2 Esquema de regularización basado en filtración espectral empleando Tijonov	28
4.2.1 Descomposición en valores singulares	28
4.2.2 Solución de filtración espectral empleando regularización de Tijonov	28
4.3 Criterios de localización de fuentes	29
4.3.1 Estimación de la magnitud	29
4.3.2 Estimación de la varianza	29
4.4 Marco experimental	29

4.4.1	Análisis de sensibilidad . . . . .	29
4.4.2	Refinamiento adaptativo . . . . .	31
4.5	Resultados . . . . .	32
4.5.1	Análisis de sensibilidad . . . . .	32
4.5.2	Refinamiento adaptativo . . . . .	35
4.6	Discusión . . . . .	36
<b>5</b>	<b>Evaluación de diferentes soluciones inversas</b>	<b>39</b>
5.1	Introducción . . . . .	39
5.2	Marco experimental . . . . .	39
5.3	Resultados . . . . .	41
5.3.1	Modelo esférico de tres capas . . . . .	41
5.3.2	Modelo de elementos de frontera . . . . .	44
5.4	Discusión . . . . .	47
<b>6</b>	<b>Conclusiones y trabajo futuro</b>	<b>49</b>
6.1	Conclusiones . . . . .	49
6.2	Futuras líneas de trabajo . . . . .	50
<b>A</b>	<b>Preliminares fisiológicos de la actividad cerebral</b>	<b>51</b>
A.1	Neurofisiología . . . . .	51
A.2	La señal electroencefalográfica . . . . .	52
A.2.1	Ritmos del EEG . . . . .	53
A.2.2	Formas de onda del EEG . . . . .	54
A.2.3	Adquisición del EEG . . . . .	56
A.3	La epilepsia . . . . .	59
A.3.1	Manifestaciones electroencefalográficas . . . . .	59
<b>B</b>	<b>Publicaciones científicas</b>	<b>63</b>
B.1	Artículos en revistas especializadas . . . . .	63
B.2	Ponencias en eventos científicos y tecnológicos . . . . .	63
	<b>Bibliografía</b>	<b>65</b>

# Lista de figuras

1.1	Relación entre las fuentes en el cerebro (izquierda) y el EEG (derecha).	2
2.1	Frontera entre dos compartimientos.	12
2.2	Parámetros del dipolo (Hallez et al., 2007).	13
2.3	Modelo esférico de la cabeza de $N$ capas.	16
2.4	Modelo de cabeza basado en elementos de frontera.	17
2.5	L-curva.	20
3.1	Diagrama de la metodología de solución del problema inverso en EEG.	25
4.1	Segmentos de análisis.	30
4.2	Rejilla de 512 fuentes distribuidas en la superficie del cerebro.	31
4.3	Densidad de corriente $\mathbf{S}_f$ para el segmento EEG de fondo $\mathbf{V}_f$ .	32
4.4	Densidad de corriente $\hat{\mathbf{S}}_f$ para el segmento $\hat{\mathbf{V}}_f$ .	33
4.5	Posiciones de la fuente artificial (*) y de la fuente localizada (*) para el segmento $\hat{\mathbf{V}}_f$ .	33
4.6	Densidad de corriente $\tilde{\mathbf{S}}_f$ para el segmento $\tilde{\mathbf{V}}_f$ .	34
4.7	Densidad de corriente $\mathbf{S}_p$ para el segmento EEG con descargas epileptiformes $\mathbf{V}_p$ .	34
4.8	Localización de la actividad patológica para el paciente analizado.	35
4.9	Localización empleando el esquema de refinamiento adaptativo con base en el criterio de la magnitud. Fuente artificial (*) y fuente localizada (*).	36
4.10	Localización empleando el esquema de refinamiento adaptativo con base en el criterio de la varianza. Fuente artificial (*) y fuente localizada (*).	37
5.1	Capas individuales en las que yacen las fuentes simuladas para el modelo esférico. Fuentes superficiales: + (57 en total), fuentes intermedias: + (37 en total) y fuentes profundas: + (14 en total).	41
5.2	Capas individuales en las que yacen las fuentes simuladas para el modelo BEM. Fuentes superficiales: + (71 en total), fuentes intermedias: + (47 en total) y fuentes profundas: + (15 en total).	42
5.3	ED para los algoritmos sin regularización empleando el modelo esférico.	43
5.4	ED para los algoritmos con regularización empleando el modelo esférico.	44
5.5	ED para los algoritmos sin regularización empleando el modelo BEM.	45
5.6	ED para los algoritmos con regularización empleando el modelo BEM.	46
A.1	Señal EEG multicanal con complejos espiga-onda.	55
A.2	Esquema de ubicación de electrodos en el sistema 10-20.	57
A.3	Señal EEG mostrando una crisis parcial secundariamente generalizada.	60
A.4	Señal EEG mostrando el inicio de una crisis generalizada a partir de los 2 s.	61



# Lista de tablas

2.1	Diferentes valores para $\mathbf{D}$ . . . . .	23
4.1	Propiedades del modelo esférico de tres capas (Grech et al., 2008). . . . .	30
4.2	Error de localización para el esquema de refinamiento adaptativo con base en el criterio de la magnitud. . . . .	35
4.3	Error de localización para el esquema de refinamiento adaptativo con base en el criterio de la varianza. . . . .	36
5.1	Propiedades del modelo de elementos de frontera. . . . .	39
5.2	ED para los algoritmos sin regularización empleando el modelo esférico. . . . .	43
5.3	ED para los algoritmos con regularización empleando el modelo esférico. . . . .	44
5.4	ED para los algoritmos sin regularización empleando el modelo BEM. . . . .	45
5.5	ED para los algoritmos con regularización empleando el modelo BEM. . . . .	46
A.1	Características esenciales de las cuatro etapas del sueño no-REM y el sueño REM (Niedermayer, 2005c). . . . .	56



# 1. Introducción

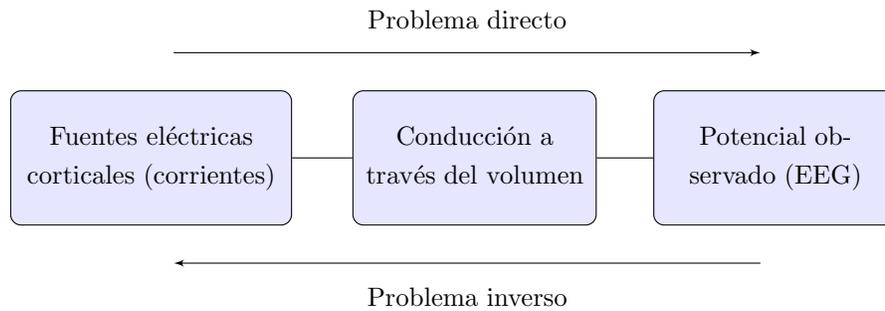
Varios métodos de representación anatómica y funcional se han desarrollado para el estudio del cerebro de manera no invasiva. Una primera clase de métodos registra imágenes estructurales (anatómicas) del cerebro de alta resolución espacial e incluyen la tomografía computarizada y la resonancia magnética. Otra clase de métodos entrega la información funcional acerca de las regiones del cerebro, activadas en un instante de tiempo dado. Los métodos más conocidos de mapeo funcional del cerebro incluyen la tomografía por emisión de positrones y la resonancia magnética funcional (fMRI – *Functional Magnetic Resonance Imaging*), que detectan los cambios en la actividad metabólica (Boor et al., 2007; Bagshaw et al., 2006). Sin embargo, la resolución en el tiempo de las técnicas de tomografía por emisión de positrones y fMRI es limitada, debido a la demora en la respuesta metabólica del cerebro, que está en el rango de unos pocos segundos. Otro tipo de métodos de representación funcional del cerebro mide directamente su actividad eléctrica: la electroencefalografía y la magnetoencefalografía, y se caracterizan por una alta resolución temporal, que provee información sobre la dinámica temporal de la actividad neuronal, a costa de una menor resolución espacial que en la fMRI (Hyvärinen et al., 2001).

El electroencefalograma (EEG) se construye a partir del registro de las oscilaciones presentes en los potenciales de campo electromagnético de las neuronas, que son captadas mediante electrodos ubicados en el cuero cabelludo. Éste entrega una representación instantánea de la actividad eléctrica del cerebro, lo que significa que no hay retraso entre la actividad cerebral y el EEG observado. En la interpretación del EEG surgen dos preguntas importantes: qué áreas del cerebro se relacionan con una función determinada y cómo las diferentes áreas del cerebro trabajan juntas para realizar tales funciones.

Interpretar las diferencias de potencial del EEG en términos de los generadores neuronales subyacentes o fuentes, requiere una descripción de los procesos físicos de generación y conducción de corrientes a través del volumen de la cabeza.

El primer problema que se debe solucionar es cómo deberá ser la distribución de potencial en el cuero cabelludo, dado un modelo para el volumen conductor y para una fuente con parámetros conocidos. Esto se conoce como el *problema directo*.

La principal motivación para investigar acerca del modelado de fuentes del EEG estriba en saber qué regiones del cerebro están involucradas en la generación de un EEG medido. Esto se llama el *problema inverso*, es decir la estimación de las fuentes desconocidas en el cerebro dada una distribución de potencial conocida sobre el cuero cabelludo. La Figura 1.1 ilustra la relación entre las fuentes en el cerebro y el potencial superficial.



**Figura 1.1:** Relación entre las fuentes en el cerebro (izquierda) y el EEG (derecha).

Debido a limitaciones físicas fundamentales no hay una solución única al problema inverso, dado que un número infinito de configuraciones de la fuente dan origen a una distribución de potencial idéntica. Para encontrar una solución inversa única se deben incluir restricciones adicionales. Aun así el problema inverso sigue siendo mal condicionado, lo que significa que una pequeña perturbación en la señal puede originar soluciones inversas completamente diferentes.

En general, la solución al problema inverso se halla al resolver de manera repetida el problema directo, mientras se cambian los parámetros del modelo de la fuente. Para resolver el problema inverso se necesita la solución directa, por lo tanto la precisión en el cálculo del modelo directo es un ingrediente esencial del cálculo inverso de los parámetros especificando las fuentes (Oostenveld, 2003).

## 1.1 Estado del arte en la localización de fuentes cerebrales

### 1.1.1 Problema directo

El cálculo de la distribución de potencial en el cuero cabelludo, originado por una fuente en el cerebro, se realiza a partir de un modelo que describa la forma en que se generan las corrientes en el cerebro. Este aspecto se denomina el *modelo de la fuente*. Además, es necesaria una descripción de cómo se propagan las corrientes a través de los tejidos de la cabeza, el *modelo del volumen conductor*.

#### Modelo de la fuente

Dado que la mayor parte de la actividad neuronal relevante para el EEG tiene lugar en la capa IV de la corteza, el generador para el EEG se puede describir como un modelo físico usando una capa de dipolos. Sin embargo, si la distancia entre la fuente y los puntos de observación del potencial es significativamente mayor que el tamaño de la región de la fuente, un dipolo simple en el centro de masa de la región de la fuente provee una buena aproximación para la fuente completa. Para las fuentes fisiológicas compactas el dipolo de corriente equivalente (ECD –*Equivalent Current Dipole*) puede ser usado como un modelo con una distribución de potencial equivalente a la fuente real.

Si la fuente fisiológica está distribuida de forma extensa, la descripción del dipolo como una fuente puntual no es válida. La capa de dipolos formada por una población activa de neuronas en la corteza se puede describir mediante una capa doble uniforme o no uniforme. De forma alternativa, se puede

usar una expansión multipolo en la que el primer término del dipolo describe el centro de masa del generador y la magnitud de los términos de más alto orden se puede interpretar como la representación de la extensión de la región de la fuente (Jerbi et al., 2002). Como alternativa al modelo multipolo, un modelo más usado es el de fuentes distribuidas que describe el área cortical extendida usando múltiples dipolos, cada uno representando un área pequeña de corteza. La orientación de estos dipolos se puede restringir para que sea ortogonal a la corteza (Dale y Sereno, 1993). El modelo de fuente resultante consta de una descripción geométrica de la superficie cortical completa con un dipolo ortogonal para cada elemento de superficie. De manera similar, áreas más pequeñas de la superficie cortical se pueden usar para fuentes distribuidas con una extensión limitada (Kincses et al., 1999).

### **Volumen conductor**

Como primera aproximación al modelo de la cabeza se puede usar una esfera. Dentro de la esfera las corrientes pueden fluir, pero ninguna corriente puede fluir a través de la interfaz entre la esfera y el aire. Además, el potencial es continuo en todas partes. Usando estas condiciones de frontera y asumiendo una conductividad homogénea e isotrópica dentro de la esfera, se puede hallar una expresión analítica para el potencial en la superficie exterior de la esfera originado por una fuente dentro de la esfera (Brody et al., 1973). Sin embargo, la cabeza contiene múltiples tejidos con diferentes conductividades. En particular, el cráneo tiene baja conductividad en comparación con los otros tejidos, se ubica entre las fuentes en el cerebro y los electrodos de registro y por lo tanto tiene una gran influencia en la distribución de potencial sobre el cuero cabelludo. Consecuentemente, un mejor modelo de la cabeza consta de tres esferas concéntricas que describen el cuero cabelludo, el cráneo y el cerebro, cada una con su propia conductividad homogénea e isotrópica. Otra vez usando las condiciones de frontera en las interfaces, el potencial en la superficie se puede resolver de forma analítica para una fuente de dipolo de corriente (Kavanagh et al., 1978). El potencial en la superficie se puede calcular usando esta solución sin mucha complejidad computacional y hasta una precisión deseada. Algunas técnicas de aproximación a la solución analítica se han desarrollado para que el cálculo sea más rápido (Zhang, 1995; Berg y Scherg, 1994; Ary et al., 1981).

Una aproximación más satisfactoria a la forma de la cabeza se obtiene al usar información anatómica proveniente de las técnicas de imagenología tales como la tomografía computarizada y la resonancia magnética. Aunque no es posible resolver el potencial analíticamente para objetos de formas complejas, se pueden aplicar métodos numéricos para obtener una solución. Éstos requieren una descripción de la geometría de la cabeza usando un gran número de elementos de volumen, tales como cubos o tetraedros. Dada una fuente dentro de la cabeza, el potencial necesita ser calculado en cada elemento de volumen. Dos técnicas numéricas que se pueden aplicar para resolver este problema son el método de elementos finitos (FEM –*Finite Element Method*) y el método de diferencias finitas (FDM –*Finite Difference Method*). Un enfoque alternativo donde se especifican únicamente las fronteras entre las áreas de conductividad homogénea e isotrópica es el método de elementos de frontera (BEM –*Boundary Element Method*). Al determinar las fronteras entre el cerebro y el cráneo, el cráneo y la piel y el exterior de la cabeza, empleando una descripción consistente en una malla con pequeños elementos de superficie, por ejemplo triángulos, se obtiene un modelo con una forma realista de la cabeza. El potencial en cada una de las fronteras debido a una fuente dada se puede resolver de forma

numérica por medio del BEM, dado que éste permite una separación del cálculo directo en una parte del volumen de conducción, la cual sólo se hace una vez, y una parte que está relacionada con la fuente (De Munck, 1992; Roth et al., 1997).

### 1.1.2 Problema inverso

Las soluciones al problema inverso, es decir, determinar las fuentes en el cerebro dada una distribución de EEG en la superficie, se pueden aproximar de diferentes formas, pero todas se basan en el mismo principio: la distribución de EEG observada experimentalmente se compara con la distribución de potencial generada por un modelo directo y se define una medida de la diferencia entre estas dos. De acuerdo con las propiedades específicas del modelo directo, los valores de los parámetros del modelo de la fuente se determinan de forma tal que esta diferencia sea mínima (Oostenveld, 2003).

En la estimación de los parámetros de la fuente, se debe hacer una clara distinción metodológica entre un número pequeño de fuentes discretas y fuentes distribuidas en todo el cerebro, como se explica a continuación.

#### Métodos paramétricos

La estimación de fuentes basada en un modelo con una sola fuente discreta o un número pequeño de fuentes discretas se conoce como *métodos paramétricos* o *métodos de dipolo de corriente equivalente* o *fuentes concentradas* o *modelos espacio-temporales de ajuste de dipolos*. En estos modelos, el ajuste de dipolos se puede realizar en la distribución espacial del EEG en un instante de tiempo específico o sobre un intervalo de tiempo (espacio-temporal). La inclusión de información temporal en el modelo tiene la ventaja de que las fuentes pueden separarse más fácilmente si la fuerza de las diferentes fuentes varía independientemente en el tiempo. Además, un número grande de puntos ofrece una ventaja en la estimación de los parámetros de la fuente en tanto que el ruido en los datos estará, al menos parcialmente, no correlacionado en el tiempo.

El modelo de la fuente para los métodos paramétricos contiene un número fijo de dipolos, donde cada dipolo tiene los parámetros posición, orientación y fuerza. La orientación y la fuerza del dipolo especifican su momento. Al usar el principio de superposición de los potenciales eléctricos, el momento del dipolo se puede solucionar usando una estimación lineal (Pascual-Marqui et al., 1994) resultando en una solución óptima y directa (Oostendorp y van Oosterom, 1989). La posición del dipolo está relacionada de manera no lineal con el potencial superficial a través del modelo del volumen conductor, y se debe usar un algoritmo de optimización no lineal o de búsqueda para los parámetros de la posición.

Si el número de parámetros no lineales en un modelo dipolar es relativamente bajo, es decir tres para la posición de un solo dipolo, los parámetros óptimos se pueden determinar mediante una búsqueda exhaustiva. El dipolo se ubica en cada posición de una rejilla regular cubriendo el cerebro entero, y para cada ubicación se calcula el error entre el potencial observado y el potencial del modelo. Subsecuentemente, la distribución tridimensional del error se puede visualizar y se puede determinar el mínimo.

La estimación por mínimos cuadrados es el modelo básico en los métodos paramétricos y consiste en la estimación de los parámetros del dipolo (Kavanagh et al., 1978) que pueden explicar de mejor manera los potenciales superficiales observados, en el sentido de los mínimos cuadrados. Debido

a las características no lineales del espacio de los parámetros, se deben emplear procedimientos de minimización multidimensional no lineal a expensas de un incremento en el costo computacional. Los métodos de minimización van desde búsquedas basadas en el algoritmo *símplex* como Levenberg—Marquardt y Nelder—Meade hasta esquemas de optimización globales, algoritmos genéticos y recocido simulado.

Un problema común con la estimación de fuentes por mínimos cuadrados es que se deben escoger a priori el número de fuentes. Además, la no convexidad de la función de costo usada en el algoritmo de mínimos cuadrados se hace más severa y la búsqueda no lineal se hace poco práctica a medida que se incrementa el número de fuentes. Las alternativas descritas a continuación evitan tales dificultades al buscar una región de interés.

Los enfoques de conformación de haz (*beamforming*) realizan un filtrado espacial en los datos a partir de un arreglo de los sensores para separar las señales entre las que llegan de una ubicación de interés y las que se originan en los demás lugares. El enfoque de varianza mínima restringida linealmente (LCMV—*Linearly Constrained Minimum Variance*) provee una versión adaptativa en la que se ubican ceros en la respuesta en las posiciones correspondientes a fuentes de interferencia. Otra alternativa es un grupo de métodos denominados localización de fuentes en subespacios tales como el algoritmo MUSIC (*Multiple Signal Classification*) (Mosher et al., 1992), el cual estima múltiples ubicaciones de los dipolos usando una búsqueda en 3D. El procedimiento de los métodos de localización de fuentes en subespacios se puede dividir en dos pasos. El primer paso es estimar los subespacios de señal y ruido a partir del EEG medido y como segundo paso aplicar una proyección sobre el subespacio de ruido estimado con el fin de obtener los extremos de su función de costo. Después de MUSIC, se introdujo RAP—MUSIC (*Recursively Applied and Projected MUSIC*) (Mosher y Leahy, 1999), el cual tuvo mejores soluciones para las fuentes en problemas de localización de fuentes altamente correlacionados.

### Métodos no paramétricos

Los métodos no paramétricos también conocidos como *modelos de fuentes distribuidas* consisten en ubicar un gran número de dipolos a través del volumen total del cerebro, o en la superficie cortical. La posición de cada dipolo es fija, sólo se deben estimar los momentos, lo que se puede hacer al aplicar métodos de estimación lineal. Para el ajuste de dipolos el número de parámetros desconocidos es más pequeño que el número de datos, resultando en una solución única para el modelo de la fuente. Para los modelos de fuentes distribuidas el número de parámetros es mayor, resultando en un sistema lineal de ecuaciones sobre-determinado. Existe un número infinito de configuraciones de la fuente que tienen una distribución de potencial idéntica a la distribución medida. Para conseguir un espacio de solución restringido, se deben imponer restricciones adicionales en la solución (Oostenveld, 2003).

Algunas restricciones anatómicas han sido propuestas tales como localizar las fuentes en la superficie cortical basada en la observación de que los generadores corticales de las señales EEG están localizados en la materia gris y orientados perpendicularmente a la hoja cortical (Nunez, 1981). Este enfoque, denominado fuente de corriente cortical, se desarrolla para estimar la fuerza de la capa del dipolo de corriente cortical equivalente a partir de los potenciales de superficie (Hämäläinen y Ilmoniemi, 1994; He et al., 2002; Babiloni et al., 2003, 2005). Hay dos formas de reconstruir la capa del dipolo de corriente cortical equivalente. Una es modelar la corteza como una superficie aplanada sin la

información detallada de los surcos y los giros con la capa del dipolo de corriente cortical equivalente definida en una superficie muy cercana a la corteza aplanada (He et al., 2002; Hori et al., 2004). Otra es modelar la corteza como una superficie plegada donde los surcos y los giros se preservan (Babiloni et al., 2003, 2005; Fuchs et al., 1999; Dale et al., 1999). Se deben emplear modelos directos como BEM y FEM ya que se requiere información anatómica detallada. Además, la integración con la resonancia magnética funcional (fMRI –*Functional Magnetic Resonance Imaging*) está disponible en las técnicas de corriente cortical restringidas (Dale y Sereno, 1993; Liu et al., 1998).

Otra restricción empleada es escoger la solución con la norma mínima (MN –*Minimum Norm*) de la energía (Hämäläinen y Ilmoniemi, 1994). La solución MN muestra una dependencia en la profundidad que no es deseada pues favorece las fuentes superficiales. Entonces, otras dos soluciones de ponderación, la solución de norma mínima con matriz diagonal ponderada (WMN –*Weighted MN*) (Jeffs et al., 1987; Gorodnitsky et al., 1995) y la solución de norma mínima ponderada Laplaciana (LWMN –*Laplacian WMN*), también conocida como tomografía electromagnética del cerebro de baja resolución (LORETA –*Low Resolution brain Electromagnetic Tomography*) (Pascual-Marqui et al., 1994), fueron introducidas para compensar ese sesgo. Adicionalmente, estas variantes de las soluciones MN se pueden representar en la estructura Bayesiana (Baillet y Garnero, 1997). Los métodos iterativos, tales como el sistema de solución focal indeterminado (FOCUSS –*Focal Undetermined System Solution*) (Gorodnitsky et al., 1995), usando MN como estimación inicial, y el algoritmo de realce de auto-coherencia (SCEA –*Self-Coherence Enhancement Algorithm*), usando LORETA u otros como estimación inicial (Yao y He, 2001), también están disponibles para encontrar las soluciones localizadas. Otros enfoques son: promedio local autorregresivo (LAURA –*Local Autoregressive Average*) (Grave-de-Peralta y Gonzalez-Andino, 1998) que incluye restricciones físicas en las soluciones y EPI-FOCUS (Grave-de-Peralta y Gonzalez-Andino, 2002) que es una solución quasi-lineal inversa.

Todas las soluciones al problema inverso requieren una cantidad de suposiciones con respecto al modelo directo subyacente. Se debe describir el volumen conductor y se debe seleccionar un modelo de fuente específico. Si se escoge un modelo basado en dipolo de corriente equivalente, se tiene que determinar el número de dipolos en el modelo. Además, se deben realizar múltiples escogencias en el procesamiento del EEG. Sigue siendo un reto basar estas escogencias y suposiciones en hallazgos científicos sólidos. A menudo las hipótesis básicas que subyacen la motivación del experimento tienen que usarse como suposiciones para el modelado de la fuente, lo que complica una evaluación de los resultados del análisis basada en hipótesis (Oostenveld, 2003).

## 1.2 Objetivos

### 1.2.1 Objetivo general

Desarrollar una metodología tendiente a la localización de fuentes electroencefalográficas, que asista el diagnóstico por parte del especialista, en pacientes con epilepsia focal empleando modelos inversos distribuidos basados en norma mínima.

### 1.2.2 Objetivos específicos

1. Desarrollar una metodología basada en métodos de norma mínima que, mediante la incorporación de restricciones adicionales en la forma de un esquema de regularización, permita hallar las densidades de corriente de las fuentes en la solución del problema inverso.
2. Determinar, mediante el análisis de las densidades de corriente calculadas, los puntos de activación correspondientes a las fuentes.
3. Desarrollar un método de evaluación de la metodología propuesta, comprobando su funcionalidad en la localización de fuentes electroencefalográficas.

## 1.3 Organización de la tesis

Esta tesis está organizada como sigue. En el Capítulo 2 se presenta la deducción matemática de la formulación algebraica general de los problemas directo e inverso y se analizan algunas de sus posibles soluciones. En el Capítulo 3 se muestra el diagrama que representa la metodología general de solución al problema inverso. El Capítulo 4 describe la metodología de localización de fuentes, basada en regularización mediante filtración espectral, desarrollada en este trabajo. En el Capítulo 5 se hace una evaluación de desempeño de la metodología desarrollada en comparación con la de otras soluciones inversas distribuidas basadas en norma mínima. Finalmente, en el Capítulo 6 se presentan las conclusiones generales del trabajo y se discuten las futuras líneas de trabajo.



## 2. Modelo matemático en la localización de fuentes electroencefalográficas

La localización de fuentes electroencefalográficas consta de dos problemas: el directo y el inverso. El problema directo consiste en el cálculo de los potenciales en los electrodos ubicados sobre el cuero cabelludo, dada una fuente dentro del cerebro. Se describe cómo se calculan los potenciales en los electrodos y se deriva una expresión matemática para calcular la distribución de potencial causada por una fuente dipolar. El problema inverso consiste en estimar la fuente dentro del cerebro que mejor se ajusta al EEG medido en la superficie. En este capítulo se presenta una formulación matemática del problema y posteriormente se discuten las soluciones al problema inverso basadas en norma mínima.

### 2.1 Problema directo

Los generadores del EEG son los potenciales sinápticos a lo largo de las dendritas apicales de las células piramidales de la materia gris de la corteza. El EEG refleja la actividad eléctrica de un subgrupo de neuronas, especialmente células neuronales piramidales, donde la dendrita apical está orientada sistemáticamente de forma ortogonal a la superficie del cerebro. Ciertos tipos de neuronas no están orientadas sistemáticamente de forma ortogonal a la superficie del cerebro. Por lo tanto, los campos de potencial de las corrientes sinápticas en las diferentes dendritas de las neuronas se pueden cancelar entre sí. En ese caso la actividad neuronal no es visible en la superficie y sus potenciales de acción no tienen influencia en el EEG (Hallez et al., 2007). Para realizar un enfoque matemático del modelo directo se llegará a las ecuaciones de Poisson y sus condiciones de frontera.

#### 2.1.1 Condiciones cuasi-estáticas

El volumen extracelular conductor no puede acumular carga para el rango de frecuencia de las señales medidas en el EEG (Plonsey y Heppner, 1967). En un instante de tiempo todos los campos son desencadenados por la fuente eléctrica activa. Por lo tanto, no se introducen efectos de retardo en el tiempo. Todos los campos y las corrientes se comportan como si fueran estacionarias en cada instante. Estas condiciones también son llamadas *cuasi-estáticas*; no son estáticas porque la actividad neuronal cambia con el tiempo. Sin embargo, los cambios son pequeños comparados con los efectos de propagación.

### 2.1.2 Operador de divergencia

La ecuación de Poisson entrega una relación entre los potenciales en cualquier posición en un volumen conductor y las fuentes de corriente aplicadas, esta ecuación se deduce mediante el operador de divergencia.

La densidad de corriente es un vector de campo y puede ser representado por  $\mathbf{J}(x, y, z)$ . La divergencia se define como la derivada del flujo neto del vector de campo  $\mathbf{J}$  a través de la superficie de una pequeña región relativa al volumen de dicha región. De manera formal,

$$\nabla \cdot \mathbf{J} = \lim_{G \rightarrow 0} \frac{1}{G} \oint_{A(G)} \mathbf{J} d\mathbf{A} \quad (2.1)$$

La integral sobre una superficie cerrada  $A(G)$  representa un flujo o una corriente. Esta integral es positiva cuando una corriente neta deja el volumen  $G$  y es negativa cuando una corriente neta entra al volumen  $G$ . El vector  $d\mathbf{A}$  para un elemento de superficie de  $A(G)$  con área  $dA$  y normal  $\mathbf{e}_n$  hacia el exterior, también puede ser escrito como  $\mathbf{e}_n dA$ . La divergencia de  $\mathbf{J}$  se denomina densidad de fuente de corriente y se simboliza como  $I_m$ . De forma general se puede escribir (Plonsey, 1969):

$$\nabla \cdot \mathbf{J} = I_m \quad (2.2)$$

La aplicación del operador de divergencia a la densidad de corriente extracelular se realiza teniendo en cuenta tres casos. Primero se considera un volumen pequeño en el espacio extracelular, que encierra una fuente y un sumidero de corriente. La corriente que fluye dentro de este volumen debe ser igual a la que sale. Esto se debe a que el espacio extracelular no puede acumular carga. Entonces, la integral de superficie de la ecuación (2.1) es cero,  $\nabla \cdot \mathbf{J} = 0$ .

En el segundo caso se supone un volumen encerrado por el sumidero de corriente con parámetros de posición  $\mathbf{r}_1(x, y, z)$ . El sumidero de corriente representa la remoción de iones cargados positivamente en la dendrita apical de la célula piramidal. La integral de la ecuación (2.1) se mantiene igual a  $-I$  mientras que el volumen  $G$  en el denominador se vuelve infinitesimalmente pequeño. Esto da una singularidad para la densidad de la fuente de corriente. Esta singularidad se puede escribir como una función delta  $-I\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_1)$ . El signo negativo indica que la corriente es removida del volumen extracelular. La función delta indica que la corriente es removida en un punto del espacio.

Para el tercer caso se construye un volumen pequeño alrededor de la fuente de corriente en la posición  $\mathbf{r}_2(x_2, y_2, z_2)$ . La fuente de corriente representa la inyección de iones cargados positivamente en el cuerpo celular de la célula piramidal. La densidad de la fuente de corriente se hace igual a  $I\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_2)$ .

Usando los tres casos mencionados anteriormente, se obtiene:

$$\nabla \cdot \mathbf{J} = I\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_2) - I\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_1) \quad (2.3)$$

### 2.1.3 Ley de Ohm y conductividades anisotrópicas/isotrópicas

La relación entre la densidad de corriente  $\mathbf{J}$  y el campo eléctrico  $\mathbf{E}$  está dado por la ley de Ohm:

$$\mathbf{J} = \boldsymbol{\sigma}\mathbf{E}, \quad (2.4)$$

donde  $\boldsymbol{\sigma}(\mathbf{r}) \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$  es el tensor de conductividad dependiente de la posición, dado por:

$$\boldsymbol{\sigma} = \begin{bmatrix} \sigma_{11} & \sigma_{12} & \sigma_{13} \\ \sigma_{12} & \sigma_{22} & \sigma_{23} \\ \sigma_{13} & \sigma_{23} & \sigma_{33} \end{bmatrix} \quad (2.5)$$

con unidades  $\mathcal{U}/m$ . Existen tejidos en la cabeza humana que tienen una conductividad *anisotrópica*. Esto significa que la conductividad no es igual en todas las direcciones y que el campo eléctrico puede inducir una componente de densidad de corriente perpendicular a ésta con el  $\boldsymbol{\sigma}$  apropiado en la ecuación (2.4).

El cráneo está constituido por tres capas: una capa esponjiforme entre dos capas más rígidas. La conductividad tangencial a la superficie del cráneo es 10 veces mayor que la conductividad radial. La anisotropía del cráneo tiene un efecto de desvanecimiento en el cálculo del potencial directo. Mientras más profunda sea la fuente, ésta estará más rodeada de tejido anisotrópico y por lo tanto la influencia de la anisotropía en el campo eléctrico resultante será mayor (Wolters et al., 2006). La materia blanca está constituida por axones, agrupados en haces. La conductividad a lo largo del haz de nervios es 9 veces mayor que la perpendicular al haz de nervios. Por lo tanto, en los modelos del volumen conductor de la cabeza se deben incorporar compartimientos con conductividad anisotrópica en cuanto sea posible (Hallez et al., 2005; Haueisen et al., 2002).

En la materia gris, el cuero cabelludo y el líquido cefalorraquídeo (CSF –*cerebro-spinal fluid*) la conductividad es igual en todas las direcciones. El tensor de conductividad dependiente de la posición se convierte en una escalar dependiente de la posición, llamado tejido conductor *isotrópico*.

### 2.1.4 La ecuación de Poisson

Se introduce el campo de potencial escalar  $V$ , cuya unidad es el voltio. Bajo las condiciones cuasi-estáticas, la ley de Faraday es igual a cero ( $\nabla \times \mathbf{E} = \mathbf{0}$ ). La relación entre el campo de potencial y el campo eléctrico se da mediante el operador gradiente,

$$\mathbf{E} = -\nabla V \quad (2.6)$$

El vector  $\nabla V$  en un punto da la dirección en la que el campo escalar  $V$  crece más rápidamente. El signo negativo en la ecuación (2.6) indica que el campo eléctrico está orientado de un área de potencial alto a una con potencial bajo.

Cuando se combinan las ecuaciones (2.2), (2.4) y (2.6), se obtiene la ecuación diferencial de Poisson en forma general:

$$\nabla \cdot (\boldsymbol{\sigma}\nabla V) = -I_m \quad (2.7)$$

Para el problema en cuestión, las ecuaciones (2.3), (2.4) y (2.6) se combinan y se obtiene:

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla V) = -I\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_2) + I\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_1) \quad (2.8)$$

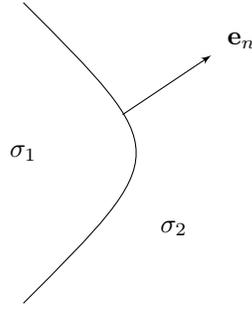
Los potenciales  $V$  se calculan mediante la ecuación (2.8) para una densidad de fuente de corriente  $I_m$  dada dentro de un modelo de volumen conductor.

### 2.1.5 Condiciones de frontera

En la interfaz entre dos compartimientos, se encuentran dos condiciones de frontera. La Figura 2.1 ilustra tal interfaz. Una primera condición se basa en la incapacidad de acumular carga en la interfaz. Toda la corriente (carga por segundo) que deja un compartimiento con conductividad  $\sigma_1$  a través de la interfaz entra al compartimiento vecino con conductividad  $\sigma_2$ :

$$\begin{aligned} \mathbf{J}_1 \cdot \mathbf{e}_n &= \mathbf{J}_2 \cdot \mathbf{e}_n \\ (\sigma_1 \nabla V_1) \cdot \mathbf{e}_n &= (\sigma_2 \nabla V_2) \cdot \mathbf{e}_n \end{aligned} \quad (2.9)$$

donde  $\mathbf{e}_n$  es la componente normal sobre la interfaz.



**Figura 2.1:** Frontera entre dos compartimientos con conductividades  $\sigma_1$  y  $\sigma_2$ . Se muestra el vector  $\mathbf{e}_n$  normal a la interfaz (Hallez et al., 2007).

Ninguna corriente puede ser inyectada en el aire fuera de la cabeza humana debido a la baja conductividad del aire. Por lo tanto, la densidad de corriente en la superficie de la cabeza es:

$$\begin{aligned} \mathbf{J}_1 \cdot \mathbf{e}_n &= 0 \\ (\sigma_1 \nabla V_1) \cdot \mathbf{e}_n &= 0 \end{aligned} \quad (2.10)$$

Las ecuaciones (2.9) y (2.10) se llaman la condición de frontera de Neumann y la condición de frontera homogénea de Neumann, respectivamente.

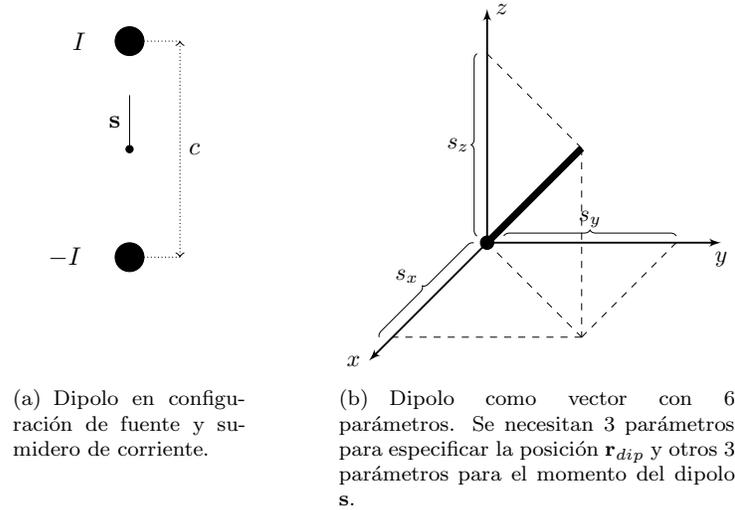
La segunda condición de frontera sólo se mantiene para interfaces no conectadas mediante el aire. Al cruzar la interfaz el potencial no puede tener discontinuidades,

$$V_1 = V_2 \quad (2.11)$$

La ecuación (2.11) representa la condición de frontera de Dirichlet.

### 2.1.6 El dipolo de corriente

Las fuentes y los sumideros de corriente inyectan y remueven la misma cantidad de corriente  $I$  y representan una célula piramidal activa en el nivel microscópico. Éstos se pueden modelar como un dipolo de corriente (Figura 2.2(a)). El parámetro de posición del dipolo  $\mathbf{r}_{dip}$  se escoge típicamente en la mitad de los dos monopolos.



**Figura 2.2:** Parámetros del dipolo (Hallez et al., 2007).

El momento del dipolo  $\mathbf{s}$  se define mediante un vector unitario  $\mathbf{e}_s$  (dirigido desde el sumidero a la fuente de corriente) y una magnitud dada por  $s = \|\mathbf{s}\| = I \cdot c$ , siendo  $c$  la distancia entre los dos monopolos. Entonces se puede escribir:

$$\mathbf{s} = I \cdot c \mathbf{e}_s \quad (2.12)$$

A menudo un dipolo se descompone en tres dipolos ubicados en la misma posición del dipolo original y cada uno orientado a lo largo de uno de los ejes cartesianos. La magnitud de cada uno de estos dipolos es igual a la proyección ortonormal en el eje respectivo como se ilustra en la Figura 2.2(b) y se puede escribir como:

$$\mathbf{s} = s_x \mathbf{e}_x + s_y \mathbf{e}_y + s_z \mathbf{e}_z \quad (2.13)$$

siendo  $\mathbf{e}_x$ ,  $\mathbf{e}_y$  y  $\mathbf{e}_z$  los vectores unitarios a lo largo de los ejes. Además,  $s_x$ ,  $s_y$  y  $s_z$  son llamadas los componentes vectoriales del dipolo. El potencial  $V$  en un punto de medición arbitrario  $\mathbf{r}$ , debido a un dipolo en la posición  $\mathbf{r}_{dip}$  con momento  $\mathbf{s}$ , se puede expresar como:

$$V(\mathbf{r}, \mathbf{r}_{dip}, \mathbf{s}) = s_x V(\mathbf{r}, \mathbf{r}_{dip}, \mathbf{e}_x) + s_y V(\mathbf{r}, \mathbf{r}_{dip}, \mathbf{e}_y) + s_z V(\mathbf{r}, \mathbf{r}_{dip}, \mathbf{e}_z) \quad (2.14)$$

Un grupo grande de células piramidales debe estar más o menos activo sincrónicamente en un parche cortical para tener una señal EEG medible. Todas estas células además están orientadas con su eje longitudinal ortogonal a la superficie cortical. Debido a este arreglo la superposición de la actividad eléctrica individual de las neuronas resulta en una amplificación de la distribución de potencial. Un gran grupo de células piramidales eléctricamente activas en un pequeño parche de corteza puede ser

representado como un dipolo equivalente a nivel macroscópico (De Munck et al., 1988). Es muy difícil estimar la extensión del área activa de la corteza ya que la distribución de potencial sobre el cuero cabelludo es casi idéntica a la de un dipolo equivalente (Hara et al., 1999).

### 2.1.7 Formulación algebraica general del problema directo

En términos simbólicos, el problema directo en EEG se trata de encontrar, en un tiempo razonable, el potencial superficial  $m(\mathbf{r}, \mathbf{r}_{dip}, \mathbf{s})$  en un electrodo ubicado sobre el cuero cabelludo en  $\mathbf{r}$  debido a un dipolo con momento  $\mathbf{s} = s\mathbf{e}_s$  (con magnitud  $s$  y orientación  $\mathbf{e}_s$ ), posicionado en  $\mathbf{r}_{dip}$ . Esto equivale a resolver la ecuación de Poisson para encontrar los potenciales  $V(\mathbf{r})$  sobre el cuero cabelludo para diferentes configuraciones de  $\mathbf{r}_{dip}$  y  $\mathbf{s}$ . Para múltiples fuentes dipolares, el potencial en los electrodos debe ser

$$V(\mathbf{r}) = \sum_i m(\mathbf{r}, \mathbf{r}_{dip_i}, \mathbf{s}_i) = \sum_i m(\mathbf{r}, \mathbf{r}_{dip_i}, \mathbf{e}_{s_i}) s_i$$

Para  $N$  electrodos y  $p$  dipolos:

$$\mathbf{V} = \begin{bmatrix} V(\mathbf{r}_1) \\ \vdots \\ V(\mathbf{r}_N) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} m(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_{dip_1}, \mathbf{e}_{s_1}) & \cdots & m(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_{dip_p}, \mathbf{e}_{s_p}) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ m(\mathbf{r}_N, \mathbf{r}_{dip_1}, \mathbf{e}_{s_1}) & \cdots & m(\mathbf{r}_N, \mathbf{r}_{dip_p}, \mathbf{e}_{s_p}) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} s_1 \\ \vdots \\ s_p \end{bmatrix} = \mathbf{M}(\{\mathbf{r}_j, \mathbf{r}_{dip_i}, \mathbf{e}_{s_i}\}) \begin{bmatrix} s_1 \\ \vdots \\ s_p \end{bmatrix} \quad (2.15)$$

donde  $i = 1, \dots, p$  y  $j = 1, \dots, N$ .

Para  $N$  electrodos,  $p$  dipolos y  $T$  muestras de tiempo discreto:

$$\mathbf{V} = \begin{bmatrix} V(\mathbf{r}_1, 1) & \cdots & V(\mathbf{r}_1, T) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ V(\mathbf{r}_N, 1) & \cdots & V(\mathbf{r}_N, T) \end{bmatrix} = \mathbf{M}(\{\mathbf{r}_j, \mathbf{r}_{dip_i}, \mathbf{e}_{s_i}\}) \begin{bmatrix} s_{1,1} & \cdots & s_{1,T} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ s_{p,1} & \cdots & s_{p,T} \end{bmatrix} = \mathbf{M}(\{\mathbf{r}_j, \mathbf{r}_{dip_i}, \mathbf{e}_{s_i}\}) \mathbf{S} \quad (2.16)$$

donde  $\mathbf{V}$  es la matriz de las mediciones,  $\mathbf{M}$  es la matriz de ganancia y  $\mathbf{S}$  es la matriz de las magnitudes de los dipolos en diferentes instantes de tiempo.

De forma más general, se añade una matriz de perturbación  $\boldsymbol{\varepsilon}$ ,

$$\mathbf{V} = \mathbf{MS} + \boldsymbol{\varepsilon} \quad (2.17)$$

En general, para simulaciones y para medir la sensibilidad al ruido, la distribución del ruido se define como gaussiana con media cero y desviación estándar variable. Sin embargo en la realidad, el ruido no es blanco y su distribución de frecuencias depende de múltiples factores como el paciente, la configuración de las mediciones, la patología, entre otros.

### 2.1.8 Soluciones al problema directo

#### Campo de un dipolo en un conductor isotrópico homogéneo e infinito

Se introduce el campo de potencial generado por un dipolo de corriente con momento  $\mathbf{s} = s\mathbf{e}_s$  ubicado en la posición  $\mathbf{r}_{dip}$  dentro de un conductor infinito con conductividad  $\sigma$ . El campo de potencial está

dado por:

$$V(\mathbf{r}, \mathbf{r}_{dip}, \mathbf{s}_i) = \frac{\mathbf{s} \cdot (\mathbf{r} - \mathbf{r}_{dip})}{4\pi\sigma\|\mathbf{r} - \mathbf{r}_{dip}\|^3} \quad (2.18)$$

siendo  $\mathbf{r}$  la posición donde se calcula el potencial. Asumiendo que el dipolo está ubicado en el origen del sistema coordenado cartesiano y orientado a lo largo del eje  $z$ , la ecuación (2.18) se puede reescribir como:

$$V(\mathbf{r}, \mathbf{0}, s\mathbf{e}_z) = \frac{s \cos \theta}{4\pi\sigma r^2} \quad (2.19)$$

donde  $\theta$  representa el ángulo entre el eje  $z$  y  $\mathbf{r}$ , y  $r = \|\mathbf{r}\|$ .

### El modelo de $N$ esferas concéntricas

Los primeros modelos de volumen conductor de la cabeza humana estuvieron constituidos por una esfera homogénea (Frank, 1952). Sin embargo pronto se observó que el tejido del cráneo tenía una conductividad significativamente menor que la conductividad de los tejidos del cuero cabelludo y el cerebro. Por consiguiente el modelo de volumen conductor de la cabeza tuvo que ser refinado y se introdujo el modelo de cabeza de múltiples esferas concéntricas (De Munck, 1988). Para esta geometría existe una solución semi-analítica a la ecuación de Poisson dada por (2.7) (Ary et al., 1981; Sarvas, 1987; Salu et al., 1990).

El modelo de cabeza esférico está constituido por esferas concéntricas con radios  $r_1 < r_2 < \dots < r_{N-1} < r_N$  (Figura 2.3). Las capas  $C_i$  para  $i = 1, \dots, N$  están definidas como las regiones entre las fronteras de dos esferas. En cada capa  $C_i$  se definen conductividades radial  $\sigma_i$  y tangencial  $\eta_i$ . Un dipolo con momento  $\mathbf{s}$  se ubica en  $\mathbf{r}_{dip}$  dentro de la capa más interna  $C_1$ ,  $\|\mathbf{r}_{dip}\| = r_{dip} < r_1$ . Entonces, el potencial observado en la superficie exterior en  $\mathbf{r}_e$  ( $\|\mathbf{r}_e\| = r_e = r_N$ ) es (De Munck, 1988)

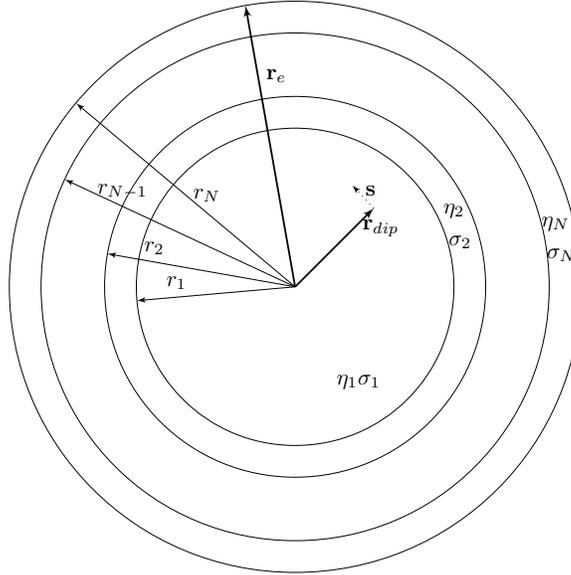
$$V(\mathbf{r}_{dip}, \mathbf{s}, \mathbf{r}_e) = \frac{s}{4\pi\sigma_N r_e^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2n+1}{2n} \left(\frac{r_{dip}}{r_e}\right)^{n-1} (f_n n \cos \alpha P_n \cos \gamma + g_n \cos \beta \sin \alpha P_n^1(\cos \gamma)) \quad (2.20)$$

donde  $s$  es la norma  $L_2$  del momento del dipolo  $\mathbf{s}$ ,  $\alpha$  es el ángulo entre la ubicación del dipolo  $\mathbf{r}_0$  y el momento del dipolo  $\mathbf{s}$ ,  $\gamma$  es el ángulo entre  $\mathbf{r}_{dip}$  y  $\mathbf{r}_e$ ,  $\beta$  es el ángulo entre los planos P1 y P2. El plano P1 está definido por los vectores  $\mathbf{r}_{dip}$  y  $\mathbf{s}$  y el plano P2 está definido por los vectores  $\mathbf{r}_{dip}$  y  $\mathbf{r}_e$ . Los términos  $P_n$  y  $P_n^1$  son los polinomios de Legendre y asociados a Legendre, respectivamente. Los otros símbolos son:

$$\begin{aligned} f_n &= \frac{\nu_1}{n} g_n \\ g_n &= \frac{n(2\nu_N + 1)}{(2\nu_N + 1)(\nu_N m_{22} + (\nu_N + 1)m_{21})} \left(\frac{r_{dip}}{r_e}\right)^{2\nu_1 - n} \prod_{k=1}^N \left(\frac{r_{k-1}}{r_k}\right)^{-\nu_k} \\ \nu_i &= \frac{\sqrt{1 + 4n(n+1)\eta_i/\sigma_i} - 1}{2}, \quad \forall i = 1, 2, \dots, N \end{aligned}$$

$$\begin{bmatrix} m_{11} & m_{12} \\ m_{21} & m_{22} \end{bmatrix} = \prod_{k=1}^{N-1} \begin{bmatrix} \nu_{k+1} + \frac{\sigma_k}{\sigma_{k+1}}(\nu_k + 1) & \left(\frac{\sigma_k}{\sigma_{k+1}}(\nu_k + 1) - (\nu_{k+1} + 1)\right) \left(\frac{r_e}{r_k}\right)^{2\nu_{k+1} + 1} \\ \left(\frac{\sigma_k}{\sigma_{k+1}}(\nu_k + 1) - (\nu_{k+1} + 1)\right) \left(\frac{r_e}{r_k}\right)^{2\nu_{k+1} + 1} & \left((\nu_{k+1} + 1) + \frac{\sigma_k}{\sigma_{k+1}}\nu_k\right) \left(\frac{r_e}{r_k}\right)^{2(\nu_{k+1}\nu_k)} \end{bmatrix}$$

La ecuación (2.20) entrega los potenciales superficiales generados por un dipolo. En la práctica, la suma infinita se transforma en finita. Diferentes métodos de simplificación han sido implementados (de Munck y Peters, 1993; Zhang, 1995), reduciendo significativamente el número de términos necesarios para el cálculo de los potenciales. Recientemente, se ha vuelto más notorio el hecho de que



**Figura 2.3:** Modelo esférico de la cabeza de  $N$  capas.

la geometría real de la cabeza junto con las variaciones en los grosores y las curvaturas del cráneo afectan la solución de forma considerable (Roth et al., 1997; Huiskamp et al., 1999; Cuffin, 1993). Los modelos realistas se han vuelto mucho más comunes en la literatura; sin embargo, los requerimientos computacionales para un modelo realista de la cabeza son mucho mayores que para uno de múltiples esferas concéntricas (Hallez, 2008).

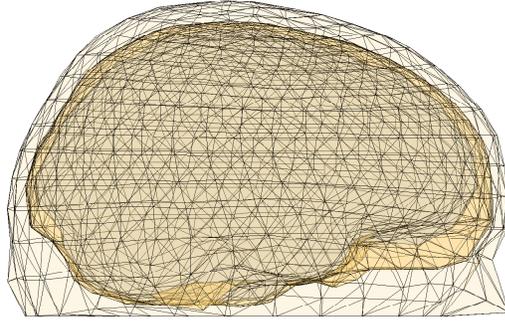
### El método de elementos de frontera (BEM)

El método de elementos de frontera (BEM -*Boundary Element Method*) es una técnica numérica para calcular los potenciales superficiales generados por fuentes de corriente ubicadas en un volumen conductor con múltiples compartimientos, cada uno con conductividad isotrópica y homogénea. Las superficies de frontera entre los compartimientos están conformadas mediante mallas de triángulos cerrados, como se muestra en la Figura 2.4.

La formulación del BEM ha sido descrita en detalle en (Meijs et al., 1989; Oostendorp y van Oosterom, 1989). El resultado principal está dado por la siguiente expresión:

$$\mathbf{V} = \mathbf{A}\mathbf{V}_{\infty} \quad (2.21)$$

Esta ecuación muestra la separación dentro del BEM del efecto de conducción del volumen y el efecto que la fuente tiene sobre el potencial superficial  $\mathbf{V}$ . La matriz  $\mathbf{A}$  depende únicamente de las propiedades geométricas y conductoras del volumen conductor. El vector  $\mathbf{V}_{\infty}$  es el valor de potencial en un medio infinito de conducción homogénea debido a una fuente. Para calcular el potencial debido



**Figura 2.4:** Modelo de cabeza basado en elementos de frontera.

a una fuente, basta con calcular el potencial en el medio infinito debido a esa fuente, seguido por la multiplicación con la matriz  $\mathbf{A}$ . Esta matriz sólo se calcula una vez, lo que facilita las evaluaciones repetitivas del potencial superficial usando el BEM (Oostenveld, 2003).

## 2.2 Problema inverso

De acuerdo con la notación de la ecuación (2.17), el problema inverso consiste en encontrar un valor estimado de la matriz de las magnitudes de los dipolos  $\hat{\mathbf{S}}$  dadas las posiciones de los electrodos y las mediciones en el cuero cabelludo  $\mathbf{V}$  y usando la matriz de ganancia  $\mathbf{M}$  calculada en el problema directo. En lo que sigue,  $T = 1$  sin pérdida de generalidad.

El problema inverso en EEG es mal condicionado debido a que para todos los voltajes de salida, la solución no es única (dado que  $p \gg N$ ) y es inestable (altamente sensitiva a pequeños cambios en el ruido de los datos).

Existen dos enfoques principales a la solución inversa: *Métodos de optimización no paramétrica* y *Métodos paramétricos*. Los primeros son también llamados modelos de fuentes distribuidas, soluciones inversas distribuidas o métodos de imagenología. En estos modelos numerosas fuentes de dipolos con ubicaciones fijas y orientaciones posiblemente fijas están distribuidas en todo el volumen del cerebro o la superficie cortical (Grech et al., 2008). Como se asume que las fuentes son corrientes intracelulares en los troncos dendríticos de las neuronas corticales piramidales, que tienen orientación perpendicular hacia la superficie, los dipolos con orientación fija están ubicados generalmente en alineación perpendicular. Entonces es necesario estimar las amplitudes (y direcciones) de estos dipolos. Dado que no se estima la ubicación del dipolo, el problema es lineal. Esto significa que en la ecuación (2.17),  $\{\mathbf{r}_{dip_i}\}$  y posiblemente  $\mathbf{e}_i$  han sido determinados previamente, haciendo que  $p \gg N$  y que por tanto el problema sea sub-determinado.

Por otro lado, en el enfoque paramétrico se asumen pocos dipolos en el modelo cuya ubicación y orientación es desconocida. La ecuación (2.17) se resuelve para  $\mathbf{S}$ ,  $\{\mathbf{r}_{dip_i}\}$  y  $\mathbf{e}_i$ , dados  $\mathbf{V}$  y lo que se conoce de  $\mathbf{M}$ . Este es un problema no lineal debido a que los parámetros  $\{\mathbf{r}_{dip_i}\}$  y  $\mathbf{e}_i$  aparecen de forma no lineal en la ecuación.

En este trabajo, se estudiarán los métodos de optimización no paramétrica y se describirán desde la perspectiva Bayesiana.

### 2.2.1 Formulación Bayesiana del problema inverso

En general, esta técnica consiste en encontrar un estimador  $\hat{\mathbf{S}}$  de  $\mathbf{S}$  que maximice la distribución posterior de  $\mathbf{S}$  dadas las mediciones  $\mathbf{V}$  (Baillet y Garnero, 1997). Este estimador se puede escribir como

$$\hat{\mathbf{S}} = \arg \max_{\mathbf{S}} p(\mathbf{S}|\mathbf{V})$$

donde  $p(\mathbf{S}|\mathbf{V})$  denota la densidad de probabilidad condicional de  $\mathbf{S}$  dadas las mediciones  $\mathbf{V}$ . Este estimador es el más probable con respecto a las mediciones y a las consideraciones *a priori*.

De acuerdo con el teorema de Bayes,

$$p(\mathbf{S}|\mathbf{V}) = \frac{p(\mathbf{V}|\mathbf{S})p(\mathbf{S})}{p(\mathbf{V})} \quad (2.22)$$

Suponiendo que la densidad posterior tiene una distribución gaussiana, se tiene que:

$$p(\mathbf{S}|\mathbf{V}) = \frac{\exp[-F_\alpha(\mathbf{S})]/z}{p(\mathbf{V})} \quad (2.23)$$

donde  $z$  es una constante de normalización llamada la función de partición,  $F_\alpha = U_1(\mathbf{S}) + \alpha L(\mathbf{S})$  donde  $U_1(\mathbf{S})$  y  $L(\mathbf{S})$  son funciones de energía asociadas con  $p(\mathbf{V}|\mathbf{S})$  y  $p(\mathbf{S})$  respectivamente, y  $\alpha$  (un escalar positivo) es un parámetro de sintonización o de regularización. Entonces

$$\hat{\mathbf{S}} = \min_{\mathbf{S}} F_\alpha(\mathbf{S}) \quad (2.24)$$

Si se asume que el ruido de medición es blanco, gaussiano y con media cero, se puede escribir  $U_1(\mathbf{S})$  como

$$U_1(\mathbf{S}) = \|\mathbf{M}\mathbf{S} - \mathbf{V}\|^2 \quad (2.25)$$

donde  $\mathbf{M}$  es un operador lineal compacto que representa la solución directa y  $\|\cdot\|$  es la norma  $L_2$ . El término  $L(\mathbf{S})$  se puede escribir como  $U_a(\mathbf{S}) + U_t(\mathbf{S})$  donde  $U_a(\mathbf{S})$  introduce la información anatómica previa y  $U_t(\mathbf{S})$  la temporal. Combinando el término de los datos adjuntos con el de la información previa,

$$\hat{\mathbf{S}} = \min_{\mathbf{S}} F_\alpha(\mathbf{S}) = \min_{\mathbf{S}} \{\|\mathbf{M}\mathbf{S} - \mathbf{V}\|^2 + \alpha L(\mathbf{S})\} \quad (2.26)$$

Esta ecuación refleja un compromiso entre la fidelidad a los datos y el suavizado espacio-temporal que depende de  $\alpha$ .

### 2.2.2 Regularización

El propósito de la teoría de regularización numérica es proveer métodos eficientes y numéricamente estables para incluir restricciones adecuadas que conlleven a soluciones correctas, y que provean métodos robustos para seleccionar el peso óptimo dado a estas restricciones, tales que la solución regularizada sea una buena aproximación de la solución deseada.

En la regularización de *Tijonov*,  $L(\mathbf{S}) = \|\mathbf{DS}\|^2$  y se llega al siguiente problema de minimización

$$\min_{\mathbf{S}} \{\|\mathbf{MS} - \mathbf{V}\|^2 + \alpha\|\mathbf{DS}\|^2\}, \quad (2.27)$$

donde  $\mathbf{D}$  es una matriz de regularización cuidadosamente seleccionada que a menudo es una aproximación a un operador de derivada. Este problema de minimización se interpreta como la búsqueda de una solución regularizada que balancee el tamaño de los dos términos de la ecuación (2.27) (Hansen et al., 2006):

- El primer término  $\|\mathbf{MS} - \mathbf{V}\|^2$  es el cuadrado de la norma residual y mide la bondad de ajuste de la solución  $\mathbf{S}$ . Si el residual es muy grande, entonces  $\mathbf{MS}$  no se ajusta muy bien a los datos  $\mathbf{V}$ ; por otro lado, si el residual es muy pequeño, entonces es muy probable que  $\mathbf{S}$  esté muy influenciado por el ruido en los datos.
- El segundo término  $\|\mathbf{DS}\|^2$  se denomina el término de regularización e involucra una norma de suavizado. Esta norma es la norma  $L_2$  de la solución cuando  $\mathbf{D}$  es igual a la matriz identidad. Se escoge  $\mathbf{D}$  de forma tal que el término de regularización sea pequeño cuando  $\mathbf{S}$  cumpla con las expectativas de comportamiento de una solución de buena calidad. Dado que la inversión de la componente de ruido es la que destruye la calidad de la reconstrucción,  $\mathbf{D}$  se debe escoger de forma que el término de regularización sea grande cuando la reconstrucción contiene una gran componente de ruido invertido.

La solución del problema de minimización expuesto en (2.27) está dada por:

$$\hat{\mathbf{S}} = (\mathbf{M}^T\mathbf{M} + \alpha\mathbf{D}^T\mathbf{D})^{-1}\mathbf{M}^T\mathbf{V}$$

El factor  $\alpha$  controla el balance entre la minimización de estas dos cantidades y existen múltiples métodos para seleccionar este factor. Si  $\alpha$  es muy pequeño, entonces se pone mucho énfasis en el primer término, y  $\mathbf{S}$  estará muy influenciada por el ruido en los datos. Por otro lado, si  $\alpha$  es muy grande, se pone mucho énfasis en el segundo término y la solución obtenida es muy suave y con pocos detalles.

### Métodos de escogencia del parámetro de regularización

Los métodos de regularización requieren de un balance entre los errores de perturbación y de regularización. Dicho balance debe proporcionarse mediante una escogencia adecuada del parámetro de regularización. Normalmente, esto implica hacer suposiciones adicionales que facilitan los cálculos pero pueden comprometer el rango de aplicabilidad.

Los métodos de escogencia de parámetros se dividen principalmente en las siguientes categorías:

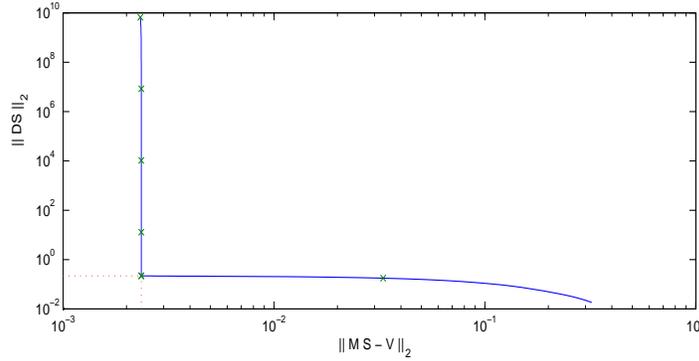
- Aquellos que requieren algún conocimiento del tamaño de la perturbación presente en las mediciones  $\mathbf{V}^\varepsilon = \mathbf{V} + \varepsilon$ .
- Aquellos que no requieren una estimación de  $\|\varepsilon\|$ .

El método de *discrepancia de Morozov* es el más importante de los métodos basados en  $\|\varepsilon\|$ . Se escoge  $\alpha$  tal que la norma residual de la solución regularizada satisface la siguiente condición:

$$\|\mathbf{MS}_\alpha - \mathbf{V}^\varepsilon\| = \|\varepsilon\|$$

Existen otros métodos de estimación del parámetro de regularización y estos se encuentran dentro de la segunda categoría. Estos son:

**L-curva.** Provee una gráfica en escala log-log de la seminorma  $\|\mathbf{DS}_\alpha\|$  de la solución regularizada contra la norma residual correspondiente  $\|\mathbf{MS}_\alpha - \mathbf{V}^\varepsilon\|$  (Figura 2.5). La curva resultante tiene la forma de una L, de ahí su nombre, y muestra claramente el compromiso entre la minimización de estas dos cantidades. Para valores de  $\alpha$  cercanos al origen,  $\|\mathbf{DS}_\alpha\|$  decae rápido cuando  $\alpha$  crece. Cuando  $\|\mathbf{DS}_\alpha\|$  ya es pequeño, obliga a  $\|\mathbf{MS}_\alpha - \mathbf{V}^\varepsilon\|$  a crecer rápido. Por lo tanto, el balance ha de estar cerca de la esquina de la L, punto caracterizado como el de mayor curvatura (Hansen, 2001).



**Figura 2.5:** L-curva.

**Validación cruzada generalizada.** El principio de validación cruzada examina la capacidad de una escogencia  $\alpha_0$  por su capacidad para predecir datos que se remueven de la información. La validación cruzada generalizada (GCV – *Generalized Cross Validation*) (Golub et al., 1979) es una extensión de ese principio.

El método determina el parámetro  $\alpha$  que minimiza la función GCV,

$$G(\alpha) = \frac{\|\mathbf{MS}_\alpha - \mathbf{V}^\varepsilon\|^2}{(\text{traza}(\mathbf{I} - \mathbf{MM}^\#))^2} \quad (2.28)$$

donde  $\mathbf{M}^\#$  es la inversa regularizada de  $\mathbf{M}$ . Por lo tanto el numerador mide la discrepancia entre la señal estimada y la señal medida  $\mathbf{V}$  mientras que el denominador mide la discrepancia entre la matriz  $\mathbf{MM}^\#$  y la matriz identidad.

**CRESO.** El parámetro de regularización estimado mediante el método CRESO (*Composite Residual and Smoothing Operator*) (Cheng et al., 2003) es el que maximiza la derivada de la diferencia entre

la norma residual y la seminorma, es decir la derivada de  $B(\alpha)$ :

$$B(\alpha) = \alpha^2 \|\mathbf{DS}_\alpha\|^2 \cdot \|\mathbf{MS}_\alpha - \mathbf{V}^\varepsilon\|^2 \quad (2.29)$$

**Producto mínimo.** Este método busca minimizar el límite superior y del residual simultáneamente. En este caso el parámetro de regularización óptimo es el correspondiente al valor mínimo de la función  $P(\alpha)$  dada por el producto entre la norma de la solución y la norma del residual (Lian et al., 1998):

$$P(\alpha) = \|\mathbf{DS}_\alpha\| \cdot \|\mathbf{MS}_\alpha - \mathbf{V}^\varepsilon\|$$

**Cruce por cero.** El método de cruce por cero (Cheng et al., 2003) busca el parámetro de regularización óptimo al resolver  $B(\alpha) = 0$  donde  $B$  está definido en la ecuación (2.29). Entonces el cruce por cero es básicamente otra forma de encontrar la esquina de la L-curva.

### 2.2.3 Soluciones inversas basadas en norma mínima

#### Norma mínima (MNE)

El algoritmo de norma mínima (MNE – *Minimum Norm Estimates*) (Hämäläinen y Ilmoniemi, 1994) está basado en la búsqueda de la solución con potencia mínima. Esta clase de estimación es apropiada para los modelos de fuentes distribuidas donde la actividad de los dipolos se extiende sobre algunas áreas de la superficie cortical. La función  $L(\mathbf{S})$  se escoge como:

$$L(\mathbf{S}) = \|\mathbf{S}\|^2$$

y la densidad de corriente estimada por MNE queda:

$$\hat{\mathbf{S}}_{MNE} = \mathbf{M}^T (\mathbf{M}\mathbf{M}^T + \alpha \mathbf{I}_N)^{-1} \mathbf{V}$$

La solución inversa por norma mínima produce una estimación pobre de las verdaderas ubicaciones de las fuentes empleando modelos tanto realistas como esféricos (Pascual-Marqui, 1999; Baillet, 1998).

#### Norma mínima ponderada (WMNE)

El algoritmo de norma mínima ponderada (WMNE – *Weighted Minimum Norm Estimates*) (Jeffs et al., 1987; Gorodnitsky et al., 1995) compensa la tendencia de MNE a favorecer las fuentes débiles y superficiales. Esto se hace mediante la introducción de una matriz de ponderación  $3p \times 3p$ :

$$L(\mathbf{S}) = \|(\boldsymbol{\Omega} \otimes \mathbf{I}_3) \mathbf{S}\|^2$$

donde  $\otimes$  denota el producto de Kronecker. La densidad de corriente estimada mediante WMNE se calcula como:

$$\hat{\mathbf{S}}_{WMNE} = [(\boldsymbol{\Omega} \otimes \mathbf{I}_3)^T (\boldsymbol{\Omega} \otimes \mathbf{I}_3)]^{-1} \mathbf{M}^T [\mathbf{M} ((\boldsymbol{\Omega} \otimes \mathbf{I}_3)^T (\boldsymbol{\Omega} \otimes \mathbf{I}_3))^{-1} \mathbf{M}^T + \alpha \mathbf{I}_N]^{-1} \mathbf{V}$$

El cálculo de la matriz diagonal  $\mathbf{\Omega} \in \mathbb{R}^{p \times p}$  está basado en la norma de las columnas de la matriz  $\mathbf{M}$ ,

$$\Omega_{ii} = \sqrt{\sum_{j=1}^N \mathbf{m}(\mathbf{r}_j, \mathbf{r}_{dip_i}) \cdot \mathbf{m}(\mathbf{r}_j, \mathbf{r}_{dip_i})^T} \quad \forall i = 1, \dots, p.$$

### Tomografía electromagnética de baja resolución (LORETA)

El algoritmo LORETA (*Low Resolution Electromagnetic Tomography*) (Pascual-Marqui, 1999; Baillet, 1998) combina la normalización de la matriz  $\mathbf{M}$  con el operador Laplaciano, entregando una solución inversa compensada en profundidad bajo la restricción de fuentes distribuidas de manera homogénea. Está basado en la uniformidad máxima de la solución. Éste normaliza las columnas de  $\mathbf{M}$  para darles a todas las fuentes (cercanas a la superficie y más profundas) la misma oportunidad de ser reconstruidas. Esto es mejor que los métodos basados en MNE en los que las fuentes más profundas no pueden ser reconstruidas debido a que son privilegiados los dipolos ubicados en la superficie del espacio solución cuyas magnitudes son más pequeñas. En LORETA, las fuentes están distribuidas en todo el volumen interno de la cabeza. En este caso,

$$L(\mathbf{S}) = \|\mathbf{B}(\mathbf{\Omega} \otimes \mathbf{I}_3)\mathbf{S}\|^2$$

donde la matriz  $\mathbf{B}$  es un operador Laplaciano espacial discreto. La densidad de corriente estimada es:

$$\hat{\mathbf{S}}_{LOR} = ((\mathbf{\Omega} \otimes \mathbf{I}_3)\mathbf{B}^T\mathbf{B}(\mathbf{\Omega} \otimes \mathbf{I}_3))^{-1}\mathbf{M}^T(\mathbf{M}((\mathbf{\Omega} \otimes \mathbf{I}_3)\mathbf{B}^T\mathbf{B}(\mathbf{\Omega} \otimes \mathbf{I}_3))^{-1}\mathbf{M}^T + \alpha\mathbf{I}_N)^{-1}\mathbf{V}$$

Para un espacio de solución dado por una rejilla regular cúbica 3D, con distancia inter-voxel  $d$ , el operador Laplaciano usado en la práctica se define como (Pascual-Marqui, 1999):

$$\mathbf{B} = \frac{6}{d^2}(\mathbf{A} - \mathbf{I}_{3p}) \text{ con: } \mathbf{A} = \mathbf{A}_0 \otimes \mathbf{I}_3, \quad \mathbf{A}_0 = \frac{1}{2}(\mathbf{I}_p + [\text{diag}(\mathbf{A}_1 \mathbf{1}_p)]^{-1})\mathbf{A}_1$$

$$[\mathbf{A}_1]_{ij} = \begin{cases} 1/6, & \text{si } \|\mathbf{r}_{dip_i} - \mathbf{r}_{dip_j}\| = d; \\ 0, & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

donde  $d$  es la distancia inter-voxel.

### Tomografía electromagnética de baja resolución estandarizada

El algoritmo sLORETA (*Standardized Low Resolution Electromagnetic Tomography*) (Pascual-Marqui, 2002) suena como una modificación de LORETA pero el concepto es un poco diferente y en este caso no se usa el operador Laplaciano. En este método la localización está basada en imágenes de densidad de corriente estandarizada. Se usa la densidad de corriente estimada dada por el método de norma mínima  $\hat{\mathbf{S}}_{MNE}$  y se estandariza usando su varianza:

$$\mathbf{K}_{\hat{\mathbf{S}}} = \mathbf{M}^T(\mathbf{M}\mathbf{M}^T + \alpha\mathbf{I}_N)^{-1}\mathbf{M}$$

La solución dada por sLORETA se calcula para cada fuente  $i = 1, \dots, p$  a partir del subvector  $\hat{\mathbf{S}}_{MNE,i}$  y del bloque de elementos diagonales de la matriz de varianza  $[\mathbf{K}_{\hat{\mathbf{S}}}]_{ii}$  como

$$\hat{\mathbf{S}}_{MNE,i}^T \{[\mathbf{K}_{\hat{\mathbf{S}}}]_{ii}\}^{-1} \hat{\mathbf{S}}_{MNE,i}$$

donde  $\hat{\mathbf{S}}_{MNE,i}^T \in \mathbb{R}^{3 \times 1}$  es la estimación de la densidad de corriente en el  $i$ -ésimo voxel dado por el algoritmo MNE y  $[\mathbf{K}_{\hat{\mathbf{S}}}]_{ii} \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$  es el  $i$ -ésimo bloque diagonal de la matriz  $\mathbf{K}_{\hat{\mathbf{S}}}$ .

La Tabla 2.1 muestra en resumen las diferentes matrices de ponderación usadas en los algoritmos basados en norma mínima.

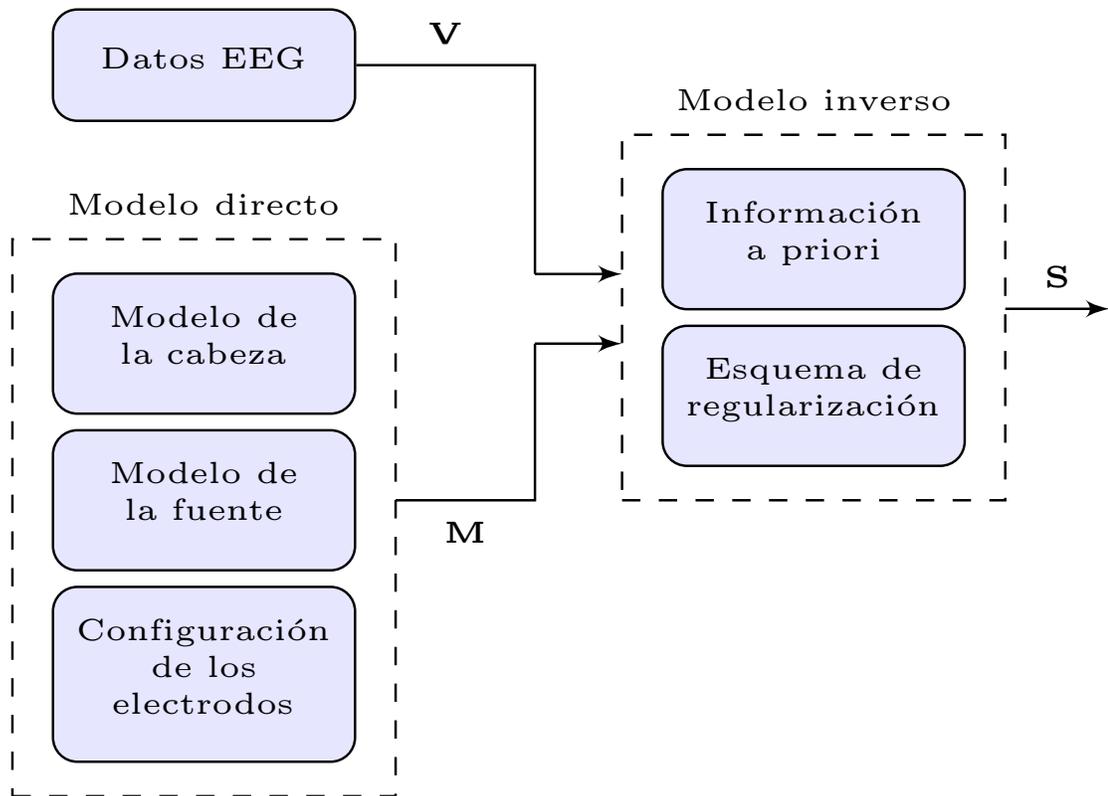
Algoritmo	Matriz de ponderación $\mathbf{D}$
MNE	$\mathbf{I}_{3p}$
WMNE	$\boldsymbol{\Omega} \otimes \mathbf{I}_3$
LORETA	$\mathbf{B}(\boldsymbol{\Omega} \otimes \mathbf{I}_3)$

**Tabla 2.1:** Diferentes valores para  $\mathbf{D}$ .



### 3. Metodología general de solución al problema inverso

La metodología general para obtener una estimación de las magnitudes de los dipolos  $\mathbf{S}$  se muestra en la Figura 3.1.



**Figura 3.1:** Diagrama de la metodología de solución del problema inverso en EEG.

En este trabajo, se desarrollaron los procedimientos descritos a continuación:

- *Metodología de localización de fuentes empleando regularización:* Para esta metodología se emplean señales EEG reales de 19 canales con diagnóstico de epilepsia focal, adquiridas de acuerdo con el estándar 10–20. El modelo de la cabeza empleado es esférico de tres capas y las fuentes se distribuyen sobre la superficie del cerebro. El esquema de regularización se basa en filtración espectral empleando Tijonov. La descripción de esta metodología junto con los resultados obtenidos se presentan en el Capítulo 4.

- *Evaluación de diferentes soluciones inversas:* En esta evaluación se emplean datos EEG simulados en 32 electrodos ubicados de acuerdo con el estándar 10–20, la distribución de las fuentes en el espacio solución se hace mediante una rejilla rectangular al interior de la corteza. Las soluciones inversas a comparar son: WMNE, LORETA, sLORETA y la metodología implementada en el Capítulo 4 que para este análisis se denomina  $MN_{SVD}$ . El análisis se realiza para el modelo esférico de tres capas así como para el modelo BEM. La descripción de esta metodología junto con los resultados obtenidos se presentan en el Capítulo 5.

# 4. Metodología de localización de fuentes empleando regularización

## 4.1 Introducción

La epilepsia es una patología cerebral que se manifiesta clínicamente por crisis de repetición (síntomas y/o signos neurológicos positivos). Afecta aproximadamente a 40 millones de personas en el mundo, el 10% sufre más de una convulsión al mes y el 80% de estos vive en países en desarrollo, por lo que representa un problema importante de salud, con evidente repercusión en la vida laboral y social del individuo que la padece (Bauzano-Poley y Rodríguez-Barrionuevo, 2001). El tratamiento farmacológico para el control de la epilepsia no es efectivo en todos los casos y la remoción quirúrgica de la parte del cerebro que inicia la actividad epiléptica es el modo de tratamiento a considerar. Cabe anotar que los pacientes con crisis parciales son los más susceptibles de intervención quirúrgica. En cualquier caso, se hace necesario identificar con la mayor precisión posible, la región cerebral donde se originan las crisis, determinando de paso hasta qué grado la cirugía puede afectar las funciones vitales, tales como las sensores/motoras y las habilidades lingüísticas. El EEG juega un papel crucial en esta tarea debido a su excelente resolución temporal ( $\sim 1$  ms); sin embargo, su interpretación visual provee una localización imprecisa indicando, en el mejor de los casos, cuál es el lóbulo involucrado durante la descarga epiléptica (Grova et al., 2006).

La solución al problema inverso en EEG consiste en calcular las magnitudes de los dipolos a partir de los potenciales medidos en el cuero cabelludo y la matriz calculada en el problema directo. Los métodos inversos distribuidos buscan localizar la activación neuronal en un gran número de fuentes dados pocos sensores. El problema es altamente sub-determinado y se deben adicionar restricciones adicionales en la forma de un esquema de regularización (Tikhonov y Arsenin, 1977). Se han propuesto algunas restricciones como ubicar las fuentes sobre la superficie cortical (Dale y Sereno, 1993), así como escoger la solución con la energía mínima (Hämäläinen y Ilmoniemi, 1994), con el fin de obtener una solución única.

En este capítulo se presenta una metodología de localización de fuentes electroencefalográficas que emplea un modelo esférico de la cabeza con fuentes ubicadas sobre la superficie del cerebro. La estimación de las densidades de corriente se hace aplicando regularización basada en filtración espectral empleando Tikhonov. Mediante el cálculo de la magnitud y de la varianza de estas densidades, se determina la fuente que contribuye en mayor proporción al potencial medido en la superficie.

## 4.2 Esquema de regularización basado en filtración espectral empleando Tijonov

### 4.2.1 Descomposición en valores singulares

La descomposición en valores singulares (SVD –*Singular Value Decomposition*) revela todas las dificultades asociadas con el mal condicionamiento de la matriz  $\mathbf{M}$ , que representa el modelo directo en la ecuación (2.17).

Sea  $\mathbf{M} \in \mathbb{R}^{N \times 3p}$  una matriz rectangular con  $3p > N$ . Entonces la SVD de  $\mathbf{M}$  es una descomposición de la forma

$$\mathbf{M} = \mathbf{P}\mathbf{\Lambda}\mathbf{Q}^T = \sum_{i=1}^N \mathbf{p}_i \lambda_i \mathbf{q}_i^T \quad (4.1)$$

donde  $\mathbf{P} \in \mathbb{R}^{N \times N}$  y  $\mathbf{Q} \in \mathbb{R}^{3p \times 3p}$  son matrices ortogonales tales que  $\mathbf{P}^T \mathbf{P} = \mathbf{Q}^T \mathbf{Q} = \mathbf{I}$  y  $\mathbf{\Lambda} \in \mathbb{R}^{N \times 3p}$  es una matriz diagonal con elementos diagonales no negativos que aparecen en orden decreciente tal que

$$\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \lambda_N \geq 0$$

Los números  $\lambda_i$  son los *valores singulares* de  $\mathbf{M}$  mientras que las columnas  $\mathbf{p}_i$  de  $\mathbf{P}$  y  $\mathbf{q}_i$  de  $\mathbf{Q}$  son los vectores singulares izquierdo y derecho de  $\mathbf{M}$ , respectivamente. El número de condición de  $\mathbf{M}$  es igual a la proporción  $\lambda_1/\lambda_N$ .

### 4.2.2 Solución de filtración espectral empleando regularización de Tijonov

La regularización mediante filtración espectral se basa en la SVD de la matriz  $\mathbf{M}$  cuya pseudoinversa, denotada por  $\mathbf{M}^+$ , está dada por

$$\mathbf{M}^+ = \mathbf{Q}\mathbf{\Lambda}^+\mathbf{P}^T \quad (4.2)$$

La solución clásica al problema  $\mathbf{V} = \mathbf{M}\mathbf{S}$  es:

$$\hat{\mathbf{S}} = \mathbf{M}^+\mathbf{V} \quad (4.3)$$

Al aplicar regularización de Tijonov mediante filtración espectral, la solución queda expresada como (Hansen et al., 2006):

$$\hat{\mathbf{S}}_{reg} = \sum_{i=1}^N \frac{\lambda_i}{\lambda_i^2 + \alpha^2} \mathbf{p}_i^T \mathbf{V} \mathbf{q}_i \quad (4.4)$$

El parámetro de regularización  $\alpha$  se calcula mediante el método de validación cruzada generalizada (GCV). La expresión de  $G(\alpha)$  dada por la ecuación (2.28) para el caso de Tijonov queda expresada como:

$$G(\alpha) = \frac{\sum_{i=1}^N \left( \frac{\mathbf{u}_i^T \mathbf{V}}{\lambda_i^2 + \alpha^2} \right)^2}{\left( \sum_{i=1}^N \frac{1}{\lambda_i^2 + \alpha^2} \right)^2}$$

## 4.3 Criterios de localización de fuentes

### 4.3.1 Estimación de la magnitud

La estimación de la magnitud consiste en el cálculo de la norma  $L_2$  de la matriz  $\mathbf{S}$  de los momentos de los dipolos:

$$\|\mathbf{S}\| = \sqrt{\mathbf{S}_x^2 + \mathbf{S}_y^2 + \mathbf{S}_z^2}. \quad (4.5)$$

### 4.3.2 Estimación de la varianza

La estimación de la varianza se hace mediante un algoritmo recursivo con suavizado por ventana, mediante la siguiente expresión:

$$\text{var}\{\mathbf{S}(t)\} = \frac{\beta}{m} \sum_{i=1}^m g_i \mathbf{S}(t-i)^2 + (1-\beta) \text{var}\{\mathbf{S}(t-1)\} \quad (4.6)$$

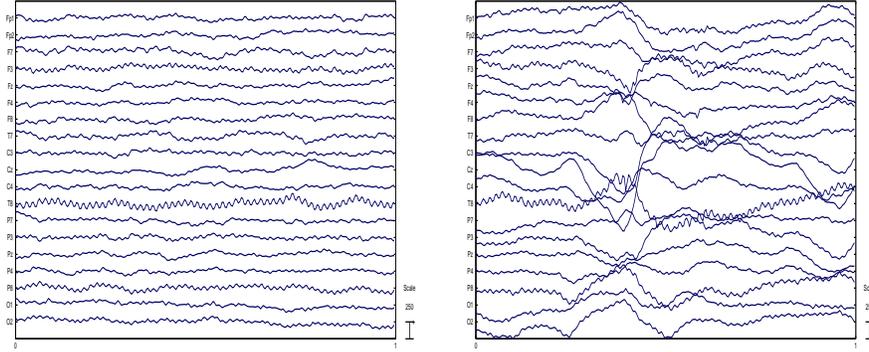
siendo  $\mathbf{g} = [g_1 \dots g_M]$  una función ventana de suavizado, que permite obtener valores con menor cantidad de componentes de alta frecuencia. El término  $m$  es la cantidad de ventanas de estimación utilizadas y  $\beta$  es otro término de suavizado que evita que haya un cambio muy alto entre los estimados en el instante  $t$  y  $t-1$ .

## 4.4 Marco experimental

### 4.4.1 Análisis de sensibilidad

Este análisis busca evaluar la solución regularizada mediante Tijonov y los criterios de la magnitud y de la varianza como métodos para localizar fuentes de actividad cerebral. El parámetro de regularización  $\alpha$  se calcula mediante el método GCV (Golub et al., 1979) descrito en la sección 2.2.2. La metodología consta de los siguientes pasos:

- *Base de datos:* La base de datos de señales EEG está conformada por registros adquiridos en el Instituto de Epilepsia y Parkinson del Eje Cafetero (Neurocentro). Las señales fueron adquiridas a una frecuencia de muestreo de 256 Hz empleando el formato 10–20 de 19 canales. Los registros cuentan con un diagnóstico de epilepsia, que ha sido confirmado por neurólogos quienes han analizado el registro EEG desde el punto de vista clínico.
- *Determinación de los segmentos de análisis:* Para el experimento, se tomó una señal con diagnóstico de epilepsia focal y se extrajo, para un mismo paciente, un segmento que no presentaba actividad eléctrica significativa relacionada con la epilepsia focal (Figura 4.1(a)) y otro segmento que sí la presentaba (Figura 4.1(b)), cada uno con una duración de 1 s. La señal de 19 canales se adecuó al esquema de referencia promedio (Ferree, 2000).
- *Modelo de la cabeza:* El modelo de cabeza empleado es esférico de tres capas, con las propiedades mostradas en la Tabla 4.1.

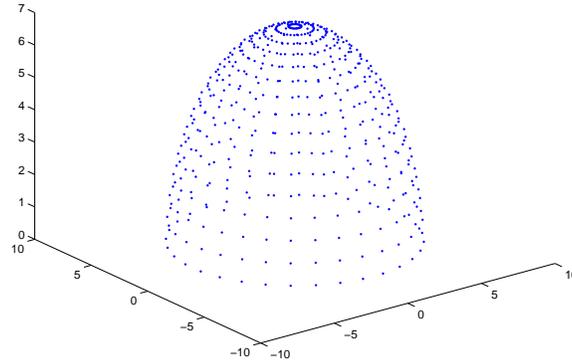
(a) EEG de fondo  $\mathbf{V}_f$ .(b) EEG con descargas epileptiformes  $\mathbf{V}_p$ .**Figura 4.1:** Segmentos de análisis.

Capa	Conductividad ( $\mathcal{U}/\text{cm}$ )	Radio (cm)
Piel	0.0286	8
Cráneo	0.000358	7.55
Cerebro	0.0286	6.96

**Tabla 4.1:** Propiedades del modelo esférico de tres capas (Grech et al., 2008).

- *Modelo de las fuentes:* La rejilla de distribución de las fuentes contiene 512 puntos ubicados de forma superficial sobre el cerebro, tal como se observa en la Figura 4.2.
- *Densidad de corriente para EEG de fondo:* A partir de la matriz de campo  $\mathbf{M}_{512}$  que se obtiene con la aplicación del modelo directo, y del segmento de señal EEG de fondo seleccionado  $\mathbf{V}_f$ , se calcula la densidad de corriente  $\mathbf{S}_f$  como la solución regularizada por Tijonov de  $\mathbf{V}_f = \mathbf{M}_{512}\mathbf{S}_f$ . (Golub et al., 1979).
- *Densidad de corriente para EEG con fuente artificial:* Se adiciona una perturbación artificial  $\xi$  a una de las fuentes  $\mathbf{s}_i$  de la densidad de corriente  $\mathbf{S}_f$ . Con la densidad perturbada se calcula el EEG reconstruido  $\hat{\mathbf{V}}_f$ , a partir del cual se halla nuevamente la densidad de corriente  $\hat{\mathbf{S}}_f$  como la solución regularizada por Tijonov de  $\hat{\mathbf{V}}_f = \mathbf{M}_{512}\hat{\mathbf{S}}_f$ .
- *Densidad de corriente para EEG con fuente artificial más ruido aditivo:* Con el fin de verificar la sensibilidad al ruido de la solución, se adiciona ruido gaussiano normalizado a la señal EEG reconstruida  $\hat{\mathbf{V}}_f$ , así:  $\tilde{\mathbf{V}}_f = \hat{\mathbf{V}}_f + \boldsymbol{\eta}$ . Posteriormente se obtiene  $\tilde{\mathbf{S}}$  usando Tijonov en  $\tilde{\mathbf{V}}_f = \mathbf{M}_{512}\tilde{\mathbf{S}}$ .
- *Error de localización:* El error de localización está basado en la distancia entre la ubicación de la fuente localizada mediante el algoritmo  $\mathbf{r}_{diploc}$  y la posición  $\mathbf{r}_{dipert}$  de la fuente perturbada artificialmente.

$$ED = \|\mathbf{r}_{diploc} - \mathbf{r}_{dipert}\| \quad (4.7)$$



**Figura 4.2:** Rejilla de 512 fuentes distribuidas en la superficie del cerebro.

- *Densidad de corriente para EEG con descargas epileptiformes:* Se calcula la densidad de corriente para el segmento con descargas epileptiformes  $\mathbf{V}_p$  como la solución regularizada por Tijonov de  $\mathbf{V}_p = \mathbf{M}_{512}\mathbf{S}_p$ .
- *Criterio de la magnitud:* La estimación de la magnitud para las densidades de corriente calculadas en cada uno de los pasos anteriores se hace mediante la ecuación (4.5). La selección de fuentes se hace hallando el máximo de la magnitud obtenida y escogiendo las fuentes de acuerdo a la cantidad de veces que se repiten durante todo el intervalo de tiempo.
- *Criterio de la varianza:* Para la estimación de la varianza se usa la ecuación (4.6) con  $\beta = 1$  y  $m = 8$ . Posteriormente se calcula la magnitud de la varianza estimada y se hallan sus máximos. Las fuentes se escogen de acuerdo a la cantidad de veces que se repiten durante todo el intervalo de tiempo.
- *Determinación de fuentes patológicas:* Con el fin de determinar las fuentes que se presentan únicamente durante las descargas epilépticas, se hace una comparación entre las fuentes calculadas para el EEG de fondo y las fuentes para el EEG con descargas epileptiformes. Las fuentes comunes en ambos casos se descartan y así se obtienen las que están activas únicamente durante la descarga.
- *Correlación con el diagnóstico médico:* Correlacionar con el diagnóstico realizado por el especialista.

#### 4.4.2 Refinamiento adaptativo

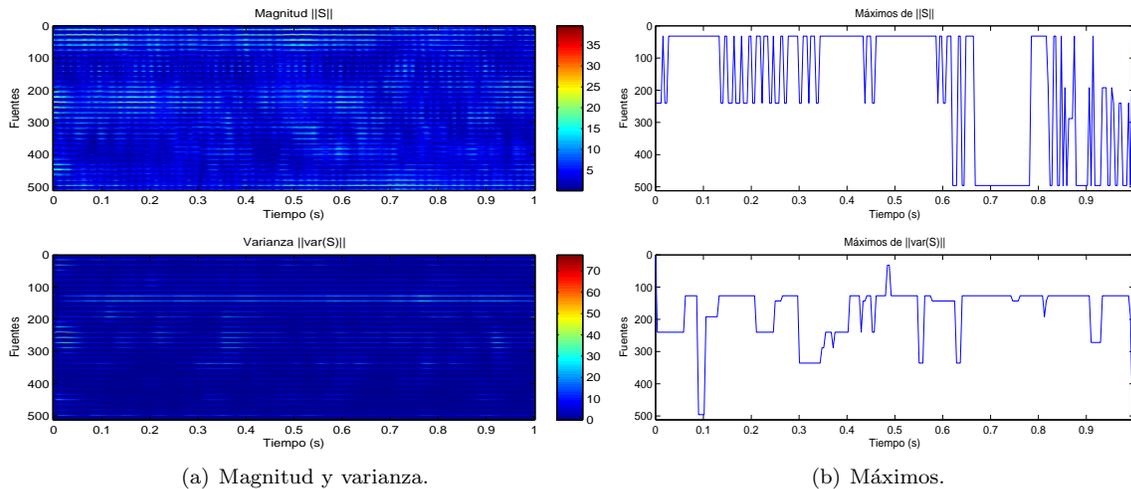
El esquema de refinamiento adaptativo emplea el mismo modelo de cabeza y de fuentes que para el análisis anterior. Sin embargo, el objetivo es perturbar una fuente artificial dentro de una rejilla de alta densidad de fuentes y posteriormente, empleando una rejilla de baja densidad, tratar de localizarla calculando la solución regularizada mediante filtración espectral y empleando los criterios de magnitud y varianza. En cada iteración se van adicionando fuentes alrededor de la fuente localizada y de esta forma se busca un acercamiento cada vez mayor a la posición de la fuente artificial.

- *Selección de una fuente artificial:* Se escoge una rejilla de 2048 fuentes ubicadas de forma superficial sobre el cerebro y se calcula la densidad de corriente, empleando el segmento EEG de fondo empleado en el apartado anterior, como la solución regularizada por Tijonov de  $\mathbf{V}_f = \mathbf{M}_{2048}\mathbf{S}$ . A la densidad de corriente hallada, se le adiciona una perturbación artificial y se calcula el EEG reconstruido  $\hat{\mathbf{V}}_f$ . Se debe tener en cuenta que la posición de la fuente artificial en la rejilla de 2048 fuentes no debe coincidir con ninguna de las posiciones de la rejilla de baja densidad, que para este caso se escoge de 128 fuentes.
- *Iteración con esquema de malla adaptativa:* Se calcula la densidad de corriente a partir de la rejilla de 128 fuentes y del EEG perturbado artificialmente  $\hat{\mathbf{V}}_f$ , como la solución regularizada por Tijonov de  $\hat{\mathbf{V}}_f = \mathbf{M}_{128}\hat{\mathbf{S}}$ . Posteriormente, se empieza una etapa de refinamiento de la rejilla alrededor de la fuente que se determina como más probable de acuerdo con los criterios de la magnitud y de la varianza y se van ubicando fuentes cercanas con el fin de determinar si mediante la adición de nuevas fuentes alrededor del punto de interés y el cálculo de la matriz  $\mathbf{M}$  para la nueva rejilla, es posible ubicar correctamente la fuente artificial.
- *Error de localización:* En cada iteración se calcula el error de localización de acuerdo con (4.7).

## 4.5 Resultados

### 4.5.1 Análisis de sensibilidad

En la Figura 4.3 se observan la magnitud y la varianza de la densidad de corriente  $\mathbf{S}$  con sus respectivos máximos, para el segmento EEG de fondo.

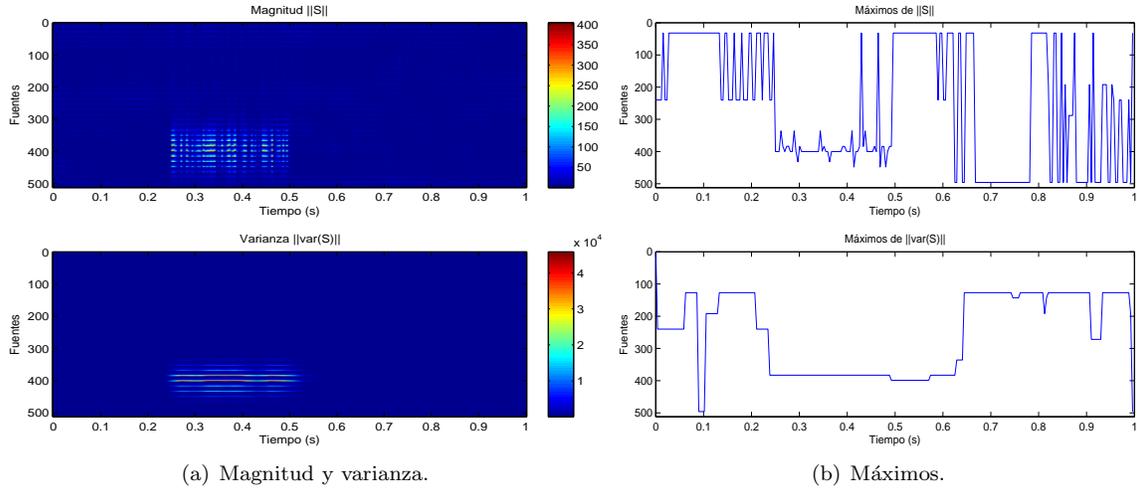


**Figura 4.3:** Densidad de corriente  $\mathbf{S}_f$  para el segmento EEG de fondo  $\mathbf{V}_f$ .

Al observar las posiciones de los máximos de la magnitud de la densidad de corriente del segmento EEG de fondo (Figura 4.3(b)), el algoritmo indica múltiples fuentes activas durante el intervalo de tiempo. Cuando se emplea el criterio de la varianza, se pueden ver del mismo modo diferentes fuentes

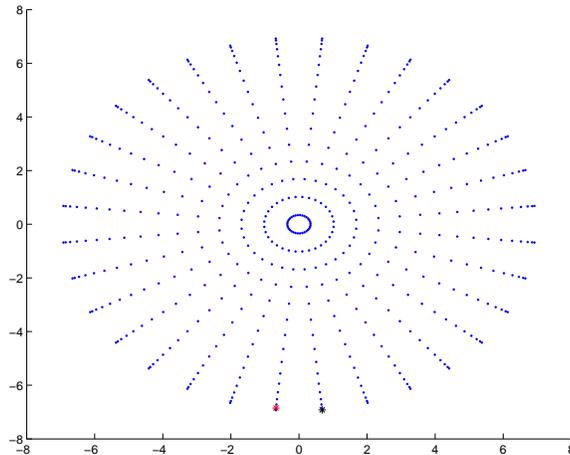
que permanecen activas la mayor parte del tiempo. Este resultado es útil al momento de determinar las fuentes del segmento anormal ya que entonces se descartan como fuentes posibles las obtenidas para el segmento  $\mathbf{V}_f$ , denominadas fuentes de fondo.

Cuando se adiciona una fuente artificial a la densidad de corriente calculada previamente, se obtiene la densidad de corriente  $\hat{\mathbf{S}}_f$  que se muestra en la Figura 4.4. En este caso, la selección de la fuente a perturbar se hace de forma tal que esté en un lugar de poca actividad de acuerdo con  $\mathbf{S}_f$ . Así, la fuente artificial se adiciona en la posición 400 durante el intervalo  $0.25 - 0.5$  s.



**Figura 4.4:** Densidad de corriente  $\hat{\mathbf{S}}_f$  para el segmento  $\hat{\mathbf{V}}_f$ .

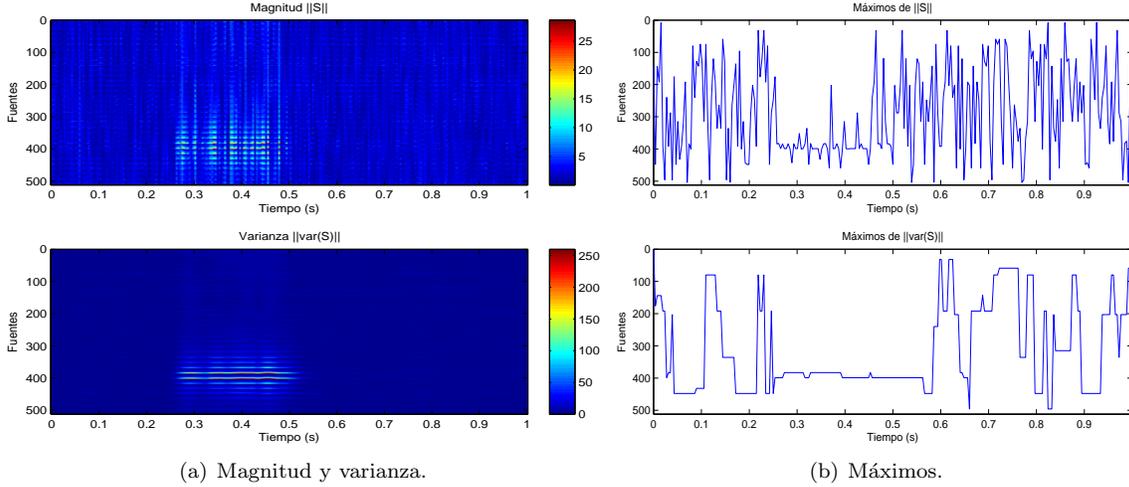
En la Figura 4.4(b) se observa que aunque el criterio de la magnitud localiza como fuente principal a la 383 en el intervalo perturbado, se manifiestan diversos picos correspondientes a otras fuentes; igualmente, la varianza localiza la fuente 383 durante el intervalo perturbado de  $0.25 - 0.5$  s, pero se evidencia que se presentan menos picos que para el caso de la magnitud. Las posiciones tanto de la fuente perturbada como de la localizada se muestran en la Figura 4.5, donde se aprecia una vista



**Figura 4.5:** Posiciones de la fuente artificial (\*) y de la fuente localizada (\*) para el segmento  $\hat{\mathbf{V}}_f$ .

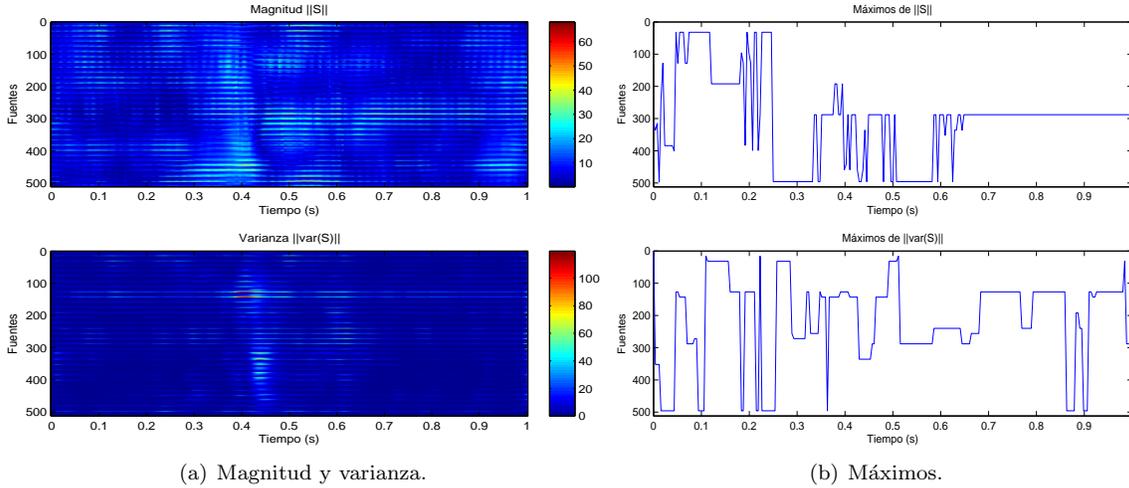
superior de la rejilla de las fuentes. El error de localización en este caso fue de  $ED = 1.5185$  cm.

Al sumar ruido aditivo a la señal reconstruida, se encuentra la densidad de corriente  $\tilde{\mathbf{S}}_f$  que tiene la magnitud y varianza presentadas en la Figura 4.6. En este caso se observa que continúa predominando la fuente 383 (Figura 4.6(b)) en el intervalo  $0.25 - 0.5$  s con el criterio de la varianza. Por lo tanto, el error de localización es igual al presentado para el caso sin ruido aditivo.



**Figura 4.6:** Densidad de corriente  $\tilde{\mathbf{S}}_f$  para el segmento  $\tilde{\mathbf{V}}_f$ .

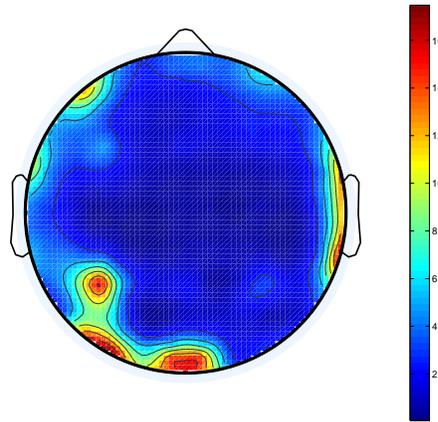
Finalmente, la densidad de corriente para el segmento anormal se muestra en la Figura 4.7. La localización con el segmento anormal muestra que existen múltiples fuentes activas durante el intervalo de tiempo, en consecuencia con lo hallado para el segmento EEG de fondo.



**Figura 4.7:** Densidad de corriente  $\mathbf{S}_p$  para el segmento EEG con descargas epileptiformes  $\mathbf{V}_p$ .

Dado que se sabe que las fuentes de fondo, es decir las que están activas durante la normalidad y la anormalidad, no son las responsables del potencial visualizado durante las descargas epilépticas, es necesario eliminar las fuentes comunes en ambos casos y de esta forma poder determinar las fuentes

generadoras de actividad patológica. De acuerdo con este análisis y centrado la atención en la parte del segmento anormal donde se presenta la espiga, se obtiene la actividad en las posiciones mostradas en la Figura 4.8.



**Figura 4.8:** Localización de la actividad patológica para el paciente analizado.

El registro seleccionado presenta, de acuerdo con el diagnóstico neurológico, actividad lenta intermitente *posterior* en *ambos hemisferios*. Es decir, se trata de una epilepsia focalizada en la región posterior.

## 4.5.2 Refinamiento adaptativo

### Criterio de la magnitud

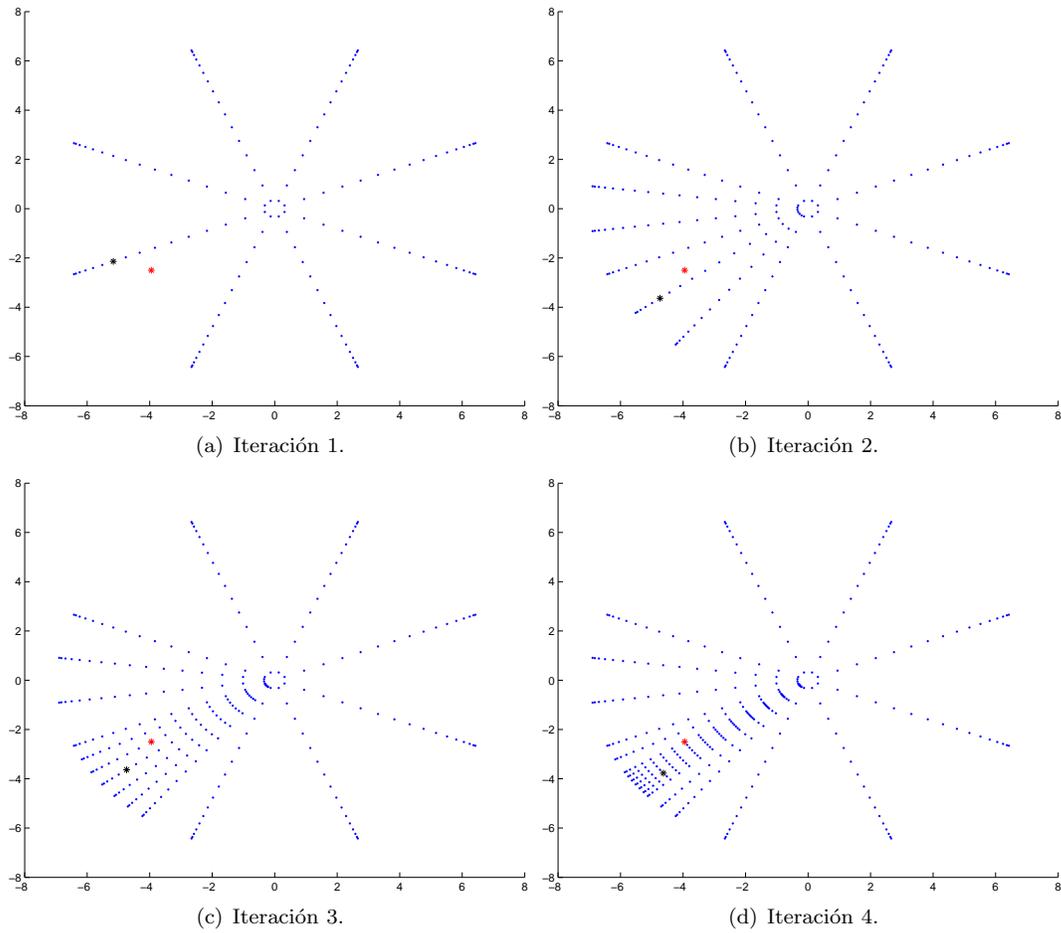
La Figura 4.9 muestra los resultados de localización del esquema de refinamiento adaptativo empleando el criterio de la magnitud. Se muestran un total de 4 iteraciones pues de acuerdo con los resultados mostrados en la Tabla 4.2, el error de localización se incrementa en cada iteración, contrario al resultado esperado para este esquema.

<i>Iteración</i>	<i>ED (cm)</i>
1	1.622
2	2.097
3	2.097
4	2.137

**Tabla 4.2:** Error de localización para el esquema de refinamiento adaptativo con base en el criterio de la magnitud.

### Criterio de la varianza

Al emplear el criterio de la varianza se puede ver que la fuente localizada tampoco se acerca cada vez más a la fuente artificial, según se aprecia en la Figura 4.10 y en la Tabla 4.3. Los resultados coinciden



**Figura 4.9:** Localización empleando el esquema de refinamiento adaptativo con base en el criterio de la magnitud. Fuente artificial (\*) y fuente localizada (\*).

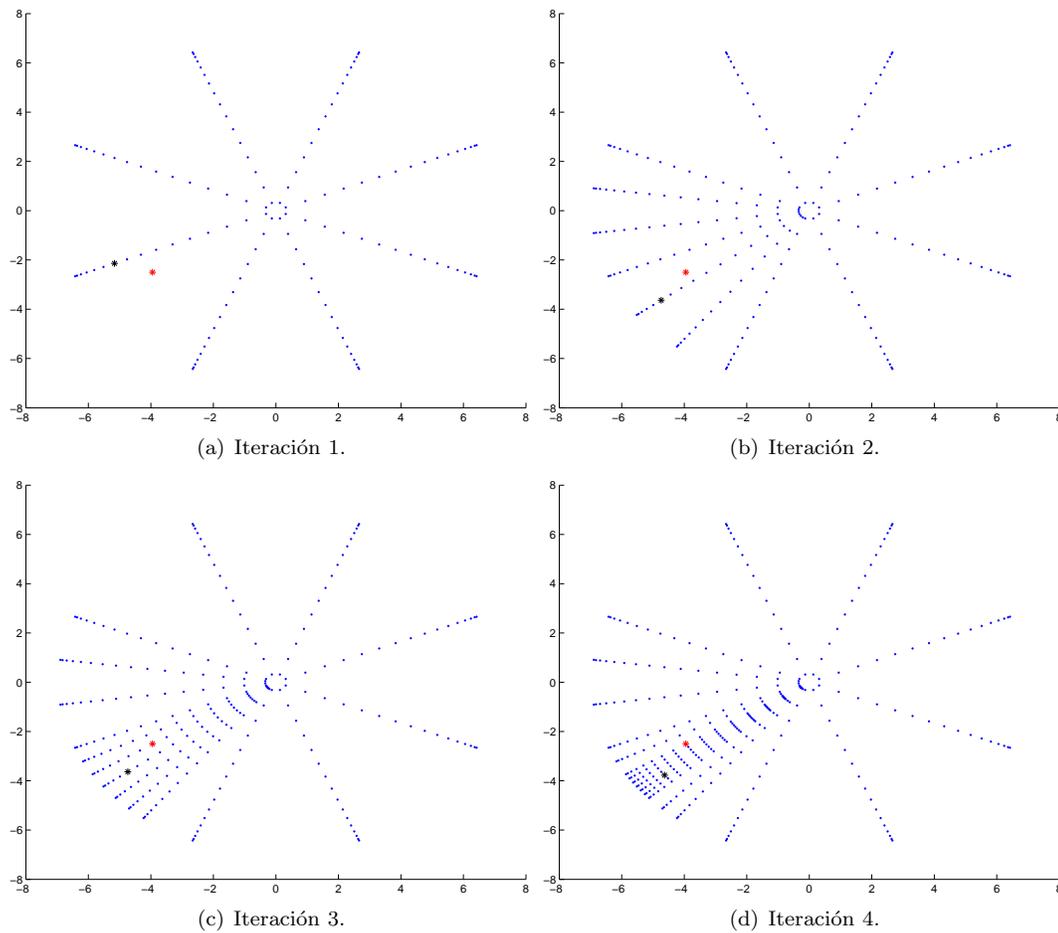
con los obtenidos para el criterio de la magnitud.

<i>Iteración</i>	<i>ED (cm)</i>
1	1.622
2	2.097
3	2.097
4	2.137

**Tabla 4.3:** Error de localización para el esquema de refinamiento adaptativo con base en el criterio de la varianza.

## 4.6 Discusión

El análisis de sensibilidad presentado en la sección 4.4.1, tiene como objetivo fundamental determinar cómo la estimación de la densidad de corriente, entregada por la solución de filtración espectral empleando regularización de Tijonov, varía con la inclusión de factores externos. Por lo tanto, se



**Figura 4.10:** Localización empleando el esquema de refinamiento adaptativo con base en el criterio de la varianza. Fuente artificial (\*) y fuente localizada (\*).

adicionan perturbaciones artificiales y ruido aditivo al registro para analizar la respuesta del algoritmo implementado.

La actividad presente en el EEG de fondo se asocia a las áreas del cerebro que están activas pero que no corresponden a la región epileptogénica (De Clercq et al., 2005). El hallazgo de las fuentes de fondo y su posterior sustracción para el segmento EEG anormal, permite realizar una forma de preprocesamiento sobre los datos pues se están determinando únicamente las fuentes activas durante la presencia de descargas epileptiformes.

El esquema de regularización mediante filtración espectral empleando Tijonov, con el que se calculó la densidad de corriente en cada uno de los pasos del análisis de sensibilidad, se basa en la solución con la norma mínima. La principal ventaja de tales enfoques está en que no se requiere conocimiento a priori de la multiplicidad de las fuentes (Koles, 1998). Como es conocido, las soluciones basadas en norma mínima tienden a favorecer las fuentes superficiales, por tanto en esta metodología, se generó una rejilla de fuentes ubicadas únicamente en la capa superficial del cerebro (Figura 4.2). Aunque de acuerdo al análisis realizado se obtuvo una localización de la fuente correlacionada con el diagnóstico realizado por el especialista (Figura 4.8), aún falta explorar la incorporación de información anatómica

a priori con el fin de que la metodología pueda localizar también la actividad de las fuentes profundas.

La selección de una fuente única que pueda representar el potencial medido en la superficie, se hace normalmente tomando el valor máximo de la magnitud de la densidad de corriente calculada. En este trabajo se propuso el empleo del criterio de la varianza, buscando si éste permitía una localización más acertada de la fuente. Si bien la varianza es un criterio de localización más robusto ante la incorporación de ruido aditivo (Figura 4.6), el experimento realizado no permite concluir definitivamente que ofrezca mejores resultados de localización que la magnitud y adicionalmente su implementación genera un incremento en el costo computacional de la metodología.

Por otra parte, la etapa de refinamiento adaptativo implementada (sección 4.5.2), basada en la adición de una mayor cantidad de fuentes alrededor del punto de activación seleccionado, no muestra una tendencia clara hacia la convergencia (Tablas 4.2 y 4.3). Una posible explicación está en que al aumentar las fuentes alrededor de un punto, se genera una rejilla irregular, y como consecuencia la matriz de ganancia del problema directo tiende a ser inestable por lo que el mal condicionamiento del problema inverso aumenta. En cambio, la solución presentada en (Gavit et al., 2001) muestra un esquema multi-resolución iterativo que en cada paso estima las densidades de corriente con un número constante de dipolos en un área restringida pero con una resolución espacial en aumento. De acuerdo con este esquema, se debe incorporar información anatómica dentro del proceso con el fin de obtener resultados acertados en términos de localización de fuentes. La rejilla de distribución de las fuentes para estos esquemas debe ser regular durante todo el procedimiento, con el fin de no alterar la matriz de ganancia del problema directo. La estrategia de regularización se debe adaptar al nuevo espacio en cada iteración o, de lo contrario, puede conducir a localizaciones erradas.

# 5. Evaluación de diferentes soluciones inversas

## 5.1 Introducción

Los algoritmos basados en norma mínima buscan la solución con la norma más pequeña entre todas las distribuciones de corriente que podrían explicar el potencial medido. Dado que no se requieren suposiciones a priori acerca de la naturaleza de la distribución de corriente de la fuente, la estimación basada en norma mínima puede ser la mejor opción cuando se tiene poca información a priori acerca de la distribución de la actividad.

En el Capítulo 4 se implementó una metodología de localización de fuentes basada en norma mínima con SVD ( $MN_{SVD}$ ). Sin embargo, su desempeño en la localización de fuentes profundas todavía no ha sido evaluado.

Con el fin de comparar el desempeño de la metodología  $MN_{SVD}$  con otras soluciones basadas en norma mínima que incorporan información acerca de la distribución de las fuentes en el modelo, se implementan los siguientes algoritmos: Norma mínima ponderada (WMNE), tomografía electromagnética de baja resolución (LORETA) y LORETA estandarizada (sLORETA). Su desempeño se evalúa desde el punto de vista de su error de localización, resolviendo el problema inverso para diferentes dipolos simulados. También se analizan los efectos de la regularización y del ruido en cada solución inversa. Las soluciones inversas son calculadas además empleando un modelo realista de la cabeza basado en elementos de frontera (BEM).

## 5.2 Marco experimental

- *Modelo de la cabeza:* Los modelos de cabeza empleados son: esférico de tres capas (Tabla 4.1) y de elementos de frontera, con las propiedades mostradas en la Tabla 5.1.

Capa	Conductividad ( $\text{U/cm}$ )	Triángulos (No.)
Piel	0.0286	996
Cráneo	0.000358	1996
Cerebro	0.0286	2996

**Tabla 5.1:** Propiedades del modelo de elementos de frontera.

- *Modelo de las fuentes:* Las fuentes están distribuidas de manera uniforme dentro de el volumen del cerebro. Para el modelo esférico se emplea una rejilla rectangular de 755 voxeles con una distancia inter-voxel de 1 cm (Pascual-Marqui, 1999; Grech et al., 2008). Para el modelo de elementos de frontera, la rejilla consta de 970 voxeles con una distancia inter-voxel de 1.1 cm.
- *Datos simulados:* Se consideraron dipolos radiales singulares con magnitud unitaria y ubicados en posiciones igualmente distribuidas. El número de dipolos simulados para el modelo esférico es de 108 y para el BEM de 133. Para un dipolo con coordenadas  $(a, b, c)$  y una esfera con centro  $(0, 0, 0)$ , el momento está dado por:

$$\mathbf{e}_d = \frac{(a, b, c)}{\sqrt{(a^2 + b^2 + c^2)}}$$

Para cada dipolo simulado, se calcula el EEG resultante en 32 electrodos ubicados de acuerdo con el sistema 10 – 20. Se adiciona ruido blanco gaussiano bajos los siguientes SNR: 5, 10, 15 y 25 dB. Para cada uno de los dipolos simulados y para cada SNR, se simulan 100 repeticiones donde la diferencia entre repeticiones es el vector de ruido aditivo.

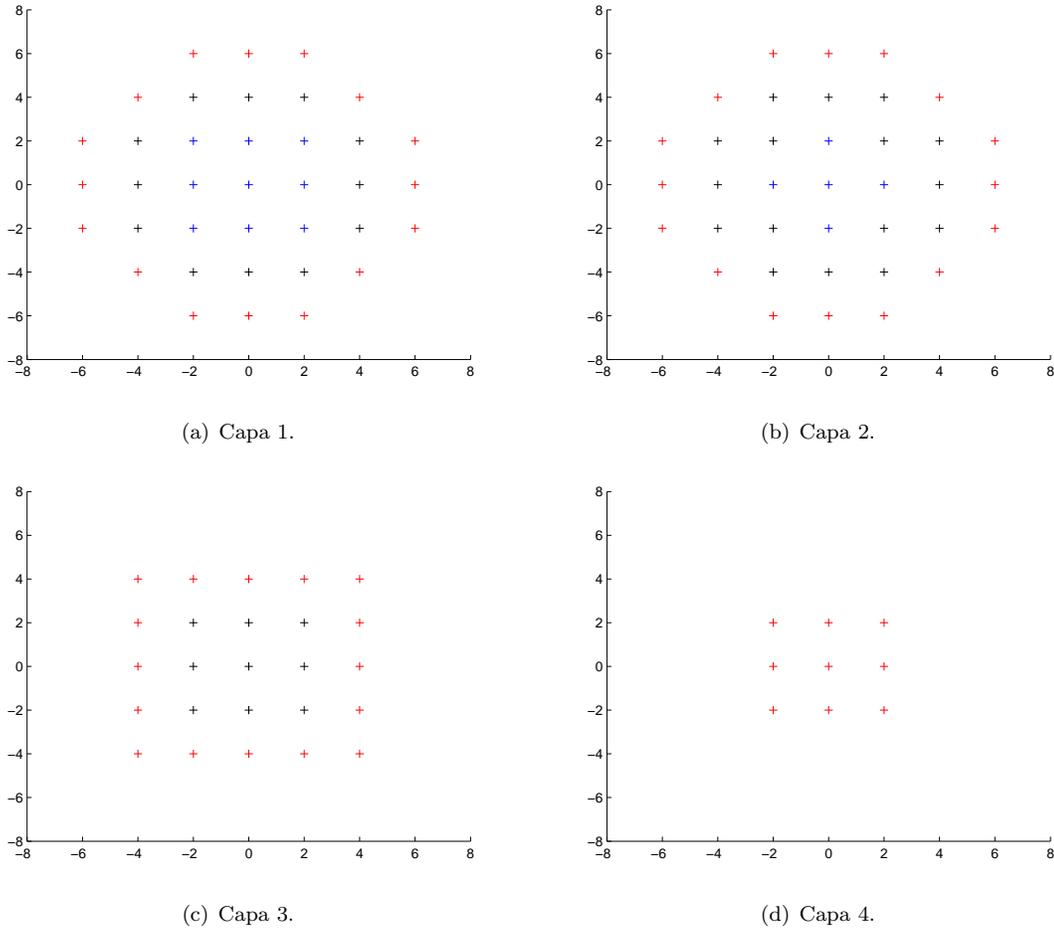
- *Estimación de la densidad de corriente:* Para cada registro de potencial simulado, se estimó la densidad de corriente en cada uno de los voxeles usando cada una de las soluciones inversas: WMNE, LORETA y sLORETA, descritas en la sección 2.2.3.
- *Regularización:* Con el fin de analizar el efecto de la regularización en las soluciones, se aplican los tres métodos tanto sin regularización como con regularización. En el último caso, se usa regularización de Tijonov y el parámetro de regularización óptimo se calcula mediante el método de validación cruzada generalizada (GCV) descrito en la sección 2.2.2.
- *Medida de error:* Una vez se tienen las estimaciones de las densidades de corriente, se encuentra la posición del máximo global. El error de localización está basado en la distancia entre la ubicación del máximo global  $\mathbf{r}_{dip_{max}}$  y la posición real  $\mathbf{r}_{dip}$  del dipolo simulado.

$$ED = \|\mathbf{r}_{dip_{max}} - \mathbf{r}_{dip}\|$$

El error de localización se usa como función de costo para comparar las diferentes soluciones inversas, su respuesta ante diferentes condiciones de ruido y el efecto de la regularización en la solución. En vez de analizar las diferencias en cada una de las ubicaciones de los dipolos simulados, éstos fueron agrupados en tres capas constituidas por: fuentes superficiales, intermedias y profundas. Las Figuras 5.1 y 5.2 muestran las capas individuales en las que yacen los dipolos y la forma en que están agrupadas. Las capas están distanciadas entre sí por el doble de la resolución del espacio solución, es decir 2 cm para el modelo esférico y 2.2 cm para BEM. Las cruces rojas representan las fuentes cercanas a la superficie, las cruces negras representan las fuentes que se encuentran en la parte intermedia del modelo de la corteza y las cruces azules representan las fuentes profundas.

El error medido para las fuentes dentro de cada región se promedia entregando un valor de error promedio por región. Estos valores son los que se usan para comparar entre las diferentes

soluciones inversas (Grech et al., 2008).



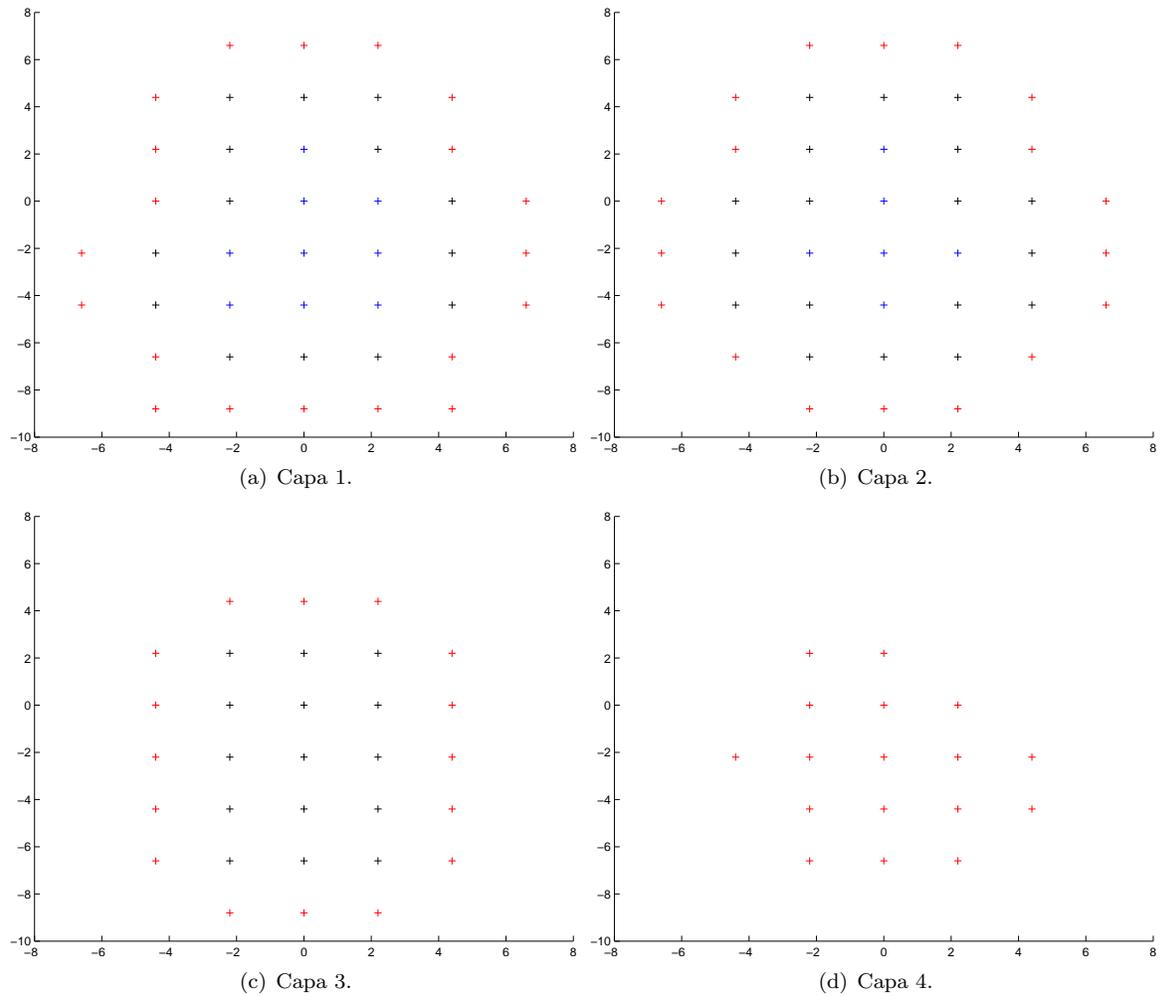
**Figura 5.1:** Capas individuales en las que yacen las fuentes simuladas para el modelo esférico. Fuentes superficiales: + (57 en total), fuentes intermedias: + (37 en total) y fuentes profundas: + (14 en total).

## 5.3 Resultados

En esta sección se presentan los resultados de la comparación de desempeño entre los diferentes algoritmos implementados: WMNE, LORETA y sLORETA desde el punto de vista de su error de localización (ED). Los errores se presentan discriminados de acuerdo con las capas en las que están ubicados los dipolos y el SNR de la señal.

### 5.3.1 Modelo esférico de tres capas

En el caso sin regularización, Tabla 5.2 y Figura 5.3, las soluciones dadas por  $MN_{SVD}$  y WMNE presentan los ED más altos en todas las capas y para todos los SNR analizados, mostrando un comportamiento muy parecido entre sí.



**Figura 5.2:** Capas individuales en las que yacen las fuentes simuladas para el modelo BEM. Fuentes superficiales: + (71 en total), fuentes intermedias: + (47 en total) y fuentes profundas: + (15 en total).

LORETA sin regularización tiene el mejor desempeño en las capas intermedia y profunda para el mayor nivel de ruido aditivo,  $\text{SNR} = 5$ , mostrando gran capacidad para localizar fuentes profundas en presencia de niveles altos de ruido. Sin embargo, en los demás casos su desempeño se encuentra por debajo del de sLORETA.

El algoritmo sLORETA presenta los menores ED entre las soluciones inversas evaluadas, mejorando su desempeño en condiciones de poco ruido ( $\text{SNR} = 25$ ).

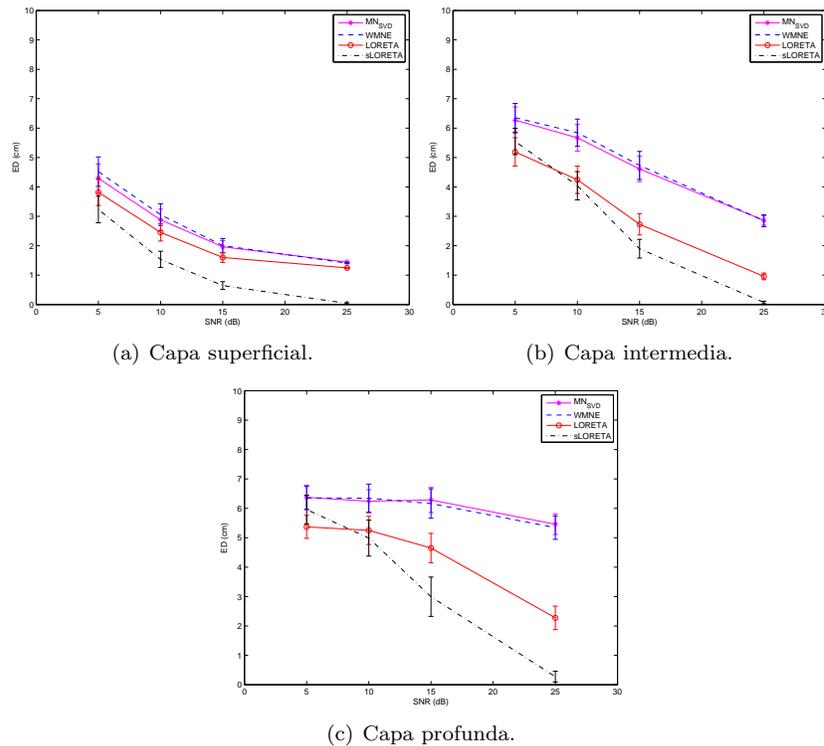
Con relación al desempeño por capas, en todos los algoritmos analizados el ED tiende a ser mayor para los dipolos ubicados en la capa profunda.

Al aplicar regularización (Tabla 5.3 y Figura 5.4), el ED disminuye para todas las soluciones inversas analizadas. Para la capa superficial, el desempeño de  $\text{MN}_{\text{SVD}}$ , WMNE y LORETA es similar para todos los niveles de ruido (Figura 5.4(a)), mientras que sLORETA va disminuyendo su error a medida que el nivel de ruido es menor. Para las capas intermedia y profunda (Figuras 5.4(b) y 5.4(c)), LORETA y sLORETA toman distancia de las soluciones dadas por  $\text{MN}_{\text{SVD}}$  y WMNE. En

la capa intermedia, LORETA presenta los menores ED para los niveles más altos de ruido, SNR = 5 y 10, pero en la capa profunda sLORETA presenta siempre el mejor desempeño entre los algoritmos evaluados.

		SNR/dB	5	10	15	25
		Capa				
$MN_{SVD}$	Superficial		$4.29 \pm 0.49$	$2.88 \pm 0.36$	$1.96 \pm 0.21$	$1.44 \pm 0.03$
	Intermedia		$6.27 \pm 0.45$	$5.67 \pm 0.45$	$4.61 \pm 0.43$	$2.86 \pm 0.16$
	Profunda		$6.37 \pm 0.42$	$6.24 \pm 0.39$	$6.28 \pm 0.43$	$5.46 \pm 0.35$
WMNE	Superficial		$4.52 \pm 0.50$	$3.06 \pm 0.37$	$2.00 \pm 0.24$	$1.41 \pm 0.02$
	Intermedia		$6.35 \pm 0.49$	$5.85 \pm 0.46$	$4.73 \pm 0.48$	$2.85 \pm 0.20$
	Profunda		$6.35 \pm 0.39$	$6.35 \pm 0.48$	$6.16 \pm 0.50$	$5.34 \pm 0.40$
LORETA	Superficial		$3.82 \pm 0.45$	$2.45 \pm 0.29$	$1.60 \pm 0.17$	$1.25 \pm 0.02$
	Intermedia		$5.19 \pm 0.48$	$4.24 \pm 0.47$	$2.73 \pm 0.36$	$0.96 \pm 0.11$
	Profunda		$5.37 \pm 0.39$	$5.25 \pm 0.48$	$4.65 \pm 0.50$	$2.27 \pm 0.40$
sLORETA	Superficial		$3.23 \pm 0.45$	$1.54 \pm 0.28$	$0.64 \pm 0.13$	$0.04 \pm 0.03$
	Intermedia		$5.55 \pm 0.45$	$4.04 \pm 0.48$	$1.90 \pm 0.32$	$0.07 \pm 0.04$
	Profunda		$5.96 \pm 0.49$	$4.99 \pm 0.61$	$2.99 \pm 0.67$	$0.28 \pm 0.19$

**Tabla 5.2:** ED para los algoritmos sin regularización empleando el modelo esférico.



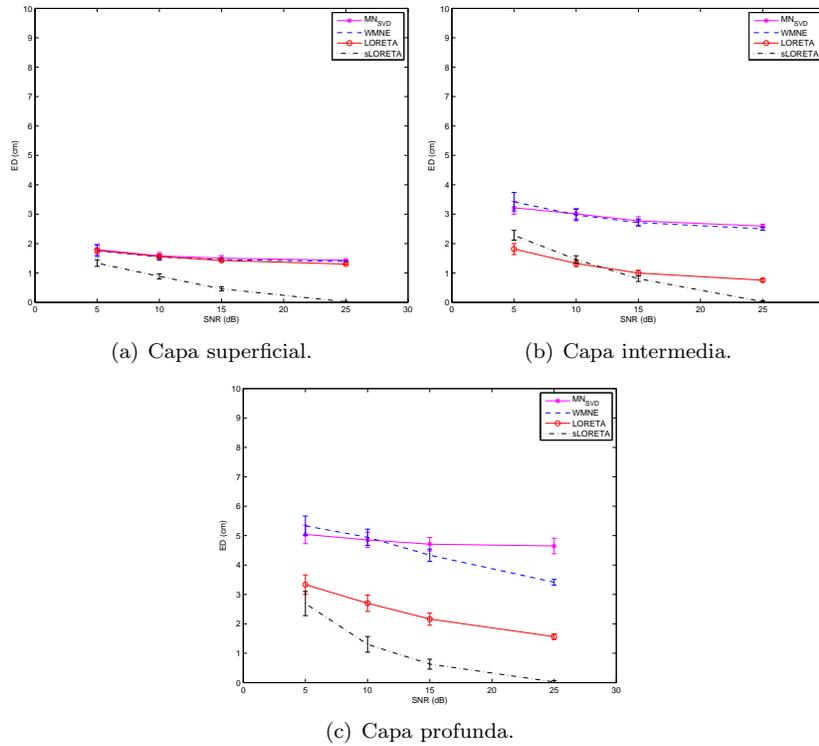
**Figura 5.3:** ED para los algoritmos sin regularización empleando el modelo esférico.

Se observa también que el error de localización para LORETA se disminuye notablemente al aplicar regularización. Sin embargo, se presenta una excepción para la capa superficial con el nivel de ruido

más bajo,  $\text{SNR} = 25$ , en cuyo caso se obtiene menor error para LORETA sin regularización.

		SNR/dB	5	10	15	25
		Capa				
$\text{MN}_{\text{SVD}}$	Superficial		$1.80 \pm 0.18$	$1.58 \pm 0.12$	$1.50 \pm 0.09$	$1.43 \pm 0.02$
	Intermedia		$3.22 \pm 0.22$	$3.01 \pm 0.19$	$2.77 \pm 0.14$	$2.60 \pm 0.06$
	Profunda		$5.04 \pm 0.32$	$4.85 \pm 0.26$	$4.71 \pm 0.23$	$4.65 \pm 0.27$
WMNE	Superficial		$1.75 \pm 0.19$	$1.54 \pm 0.10$	$1.45 \pm 0.06$	$1.39 \pm 0.02$
	Intermedia		$3.42 \pm 0.31$	$2.97 \pm 0.19$	$2.71 \pm 0.12$	$2.50 \pm 0.05$
	Profunda		$5.33 \pm 0.33$	$4.94 \pm 0.28$	$4.33 \pm 0.21$	$3.41 \pm 0.10$
LORETA	Superficial		$1.77 \pm 0.09$	$1.56 \pm 0.05$	$1.43 \pm 0.03$	$1.30 \pm 0.02$
	Intermedia		$1.81 \pm 0.19$	$1.32 \pm 0.11$	$1.00 \pm 0.09$	$0.75 \pm 0.05$
	Profunda		$3.33 \pm 0.33$	$2.70 \pm 0.28$	$2.16 \pm 0.21$	$1.56 \pm 0.10$
sLORETA	Superficial		$1.34 \pm 0.11$	$0.88 \pm 0.09$	$0.46 \pm 0.07$	$0.02 \pm 0.02$
	Intermedia		$2.28 \pm 0.17$	$1.46 \pm 0.13$	$0.81 \pm 0.09$	$0.03 \pm 0.03$
	Profunda		$2.69 \pm 0.41$	$1.30 \pm 0.27$	$0.63 \pm 0.17$	$0.02 \pm 0.04$

**Tabla 5.3:** ED para los algoritmos con regularización empleando el modelo esférico.



**Figura 5.4:** ED para los algoritmos con regularización empleando el modelo esférico.

### 5.3.2 Modelo de elementos de frontera

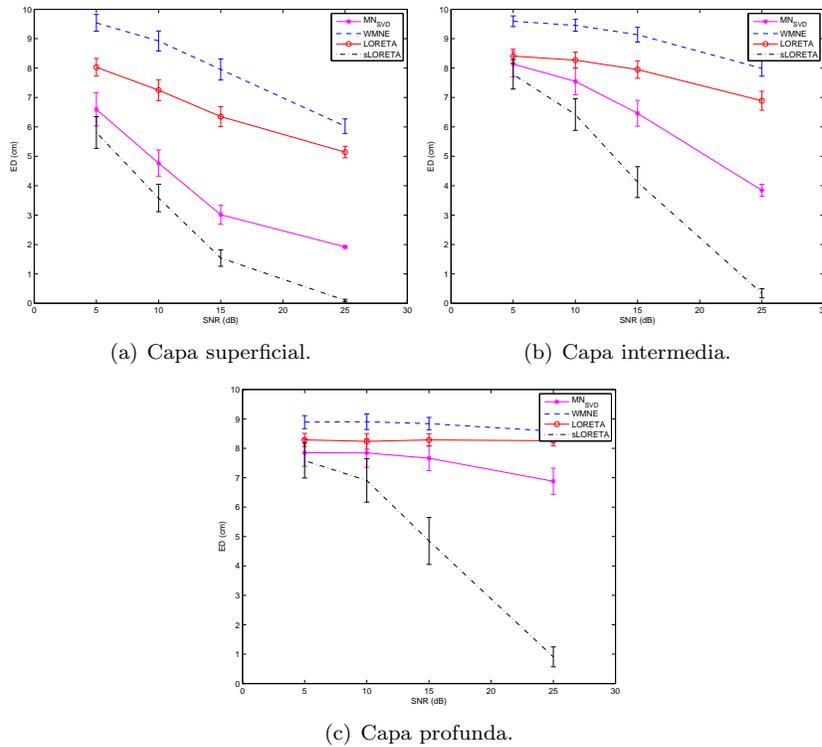
En la Tabla 5.4 y la Figura 5.5 se presentan los errores de localización para las soluciones inversas sin regularización empleando el modelo BEM, discriminados de acuerdo con la capa en la que están

los dipolos simulados. El desempeño de  $MN_{SVD}$ , comparado con el obtenido para el modelo esférico,

		SNR/dB	5	10	15	25
		Capa				
$MN_{SVD}$	Superficial		$6.60 \pm 0.56$	$4.77 \pm 0.45$	$3.01 \pm 0.32$	$1.92 \pm 0.04$
	Intermedia		$8.13 \pm 0.43$	$7.55 \pm 0.46$	$6.46 \pm 0.44$	$3.84 \pm 0.20$
	Profunda		$7.85 \pm 0.46$	$7.84 \pm 0.49$	$7.66 \pm 0.42$	$6.88 \pm 0.44$
WMNE	Superficial		$9.54 \pm 0.29$	$8.92 \pm 0.34$	$7.95 \pm 0.36$	$6.02 \pm 0.25$
	Intermedia		$9.59 \pm 0.18$	$9.45 \pm 0.20$	$9.14 \pm 0.25$	$7.99 \pm 0.27$
	Profunda		$8.89 \pm 0.22$	$8.90 \pm 0.27$	$8.84 \pm 0.21$	$8.58 \pm 0.18$
LORETA	Superficial		$8.03 \pm 0.30$	$7.25 \pm 0.36$	$6.35 \pm 0.34$	$5.14 \pm 0.19$
	Intermedia		$8.41 \pm 0.23$	$8.27 \pm 0.27$	$7.95 \pm 0.30$	$6.89 \pm 0.32$
	Profunda		$8.29 \pm 0.22$	$8.23 \pm 0.27$	$8.29 \pm 0.21$	$8.26 \pm 0.18$
sLORETA	Superficial		$5.81 \pm 0.54$	$3.58 \pm 0.47$	$1.54 \pm 0.28$	$0.10 \pm 0.04$
	Intermedia		$7.78 \pm 0.50$	$6.42 \pm 0.54$	$4.12 \pm 0.53$	$0.34 \pm 0.15$
	Profunda		$7.58 \pm 0.59$	$6.91 \pm 0.74$	$4.85 \pm 0.80$	$0.91 \pm 0.34$

**Tabla 5.4:** ED para los algoritmos sin regularización empleando el modelo BEM.

presenta una notable mejoría con el modelo BEM mientras que las soluciones dadas por WMNE y LORETA muestran un desempeño inferior. Sin embargo, en la capa profunda (Figura 5.5(c)) los errores de localización de  $MN_{SVD}$  son más altos que en las otras capas y se acerca más a WMNE y LORETA que a sLORETA.



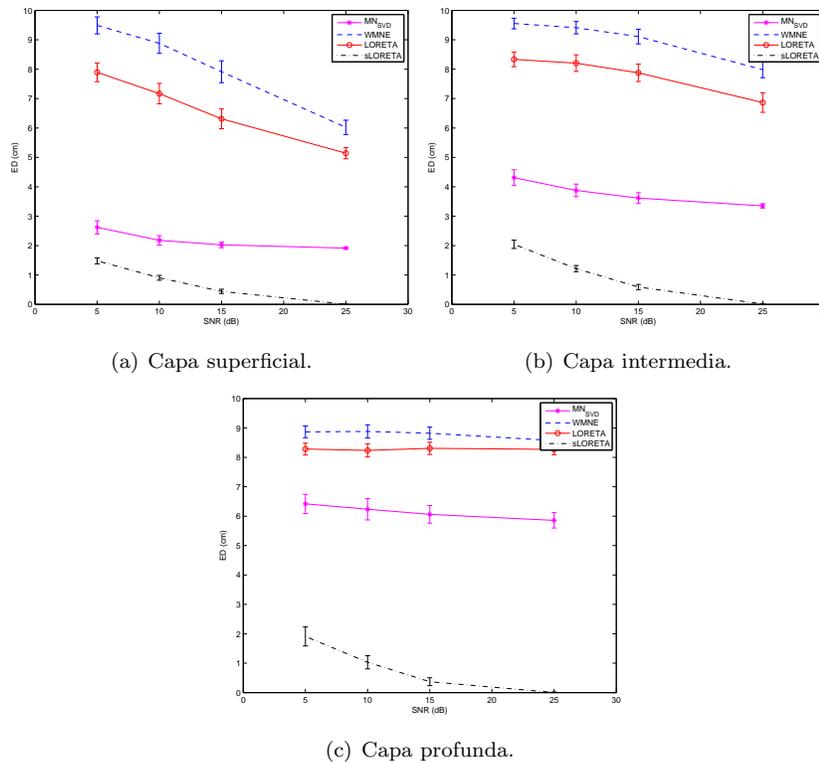
**Figura 5.5:** ED para los algoritmos sin regularización empleando el modelo BEM.

Los algoritmos WMNE y LORETA presentan tendencias de desempeño similares para el modelo BEM, aunque los ED obtenidos por LORETA son menores que los de WMNE en todas las capas y para todos los niveles de ruido. Indiscutiblemente, es sLORETA el que presenta el menor ED en todas las capas, disminuyendo a medida que el nivel de ruido es más bajo.

Los resultados obtenidos con el modelo BEM aplicando regularización se muestran en la Tabla 5.5 y en la Figura 5.6.

SNR/dB		5	10	15	25
Capa					
MN <sub>SVD</sub>	Superficial	2.62 ± 0.22	2.18 ± 0.16	2.02 ± 0.10	1.91 ± 0.03
	Intermedia	4.31 ± 0.27	3.88 ± 0.21	3.62 ± 0.18	3.35 ± 0.07
	Profunda	6.42 ± 0.33	6.23 ± 0.36	6.06 ± 0.30	5.86 ± 0.26
WMNE	Superficial	9.49 ± 0.29	8.88 ± 0.34	7.91 ± 0.37	6.02 ± 0.24
	Intermedia	9.55 ± 0.18	9.41 ± 0.21	9.11 ± 0.25	7.98 ± 0.27
	Profunda	8.87 ± 0.20	8.88 ± 0.22	8.82 ± 0.21	8.57 ± 0.18
LORETA	Superficial	7.89 ± 0.32	7.17 ± 0.35	6.31 ± 0.34	5.14 ± 0.19
	Intermedia	8.33 ± 0.25	8.21 ± 0.28	7.88 ± 0.30	6.86 ± 0.33
	Profunda	8.28 ± 0.20	8.24 ± 0.22	8.31 ± 0.21	8.27 ± 0.18
sLORETA	Superficial	1.48 ± 0.10	0.90 ± 0.08	0.44 ± 0.07	0.01 ± 0.01
	Intermedia	2.04 ± 0.14	1.22 ± 0.11	0.59 ± 0.09	0.01 ± 0.02
	Profunda	1.91 ± 0.32	1.03 ± 0.22	0.37 ± 0.13	0.00 ± 0.02

**Tabla 5.5:** ED para los algoritmos con regularización empleando el modelo BEM.



**Figura 5.6:** ED para los algoritmos con regularización empleando el modelo BEM.

Al igual que en el caso anterior,  $MN_{SVD}$  es el algoritmo con el segundo mejor desempeño después de sLORETA, sin embargo se mantiene la tendencia a localizar mejor las fuentes superficiales.

Por su parte, para WMNE y LORETA con el modelo BEM los efectos de la regularización no son notorios, presentando ED muy similares a los obtenidos sin regularización.

## 5.4 Discusión

Las soluciones inversas distribuidas tienen como objetivo fundamental resolver el problema inverso que, para este caso, se convierte en sub-determinado al tener un número de soluciones infinitas. Para ello, se emplean diferentes suposiciones tanto anatómicas como matemáticas y estadísticas. Sin importar la complejidad de sus implementaciones fisiológicas o matemáticas, la validez de estas soluciones se evalúa por su capacidad para entregar soluciones fisiológicamente significativas (Cacioppo et al., 2007).

Diferentes comparaciones entre soluciones inversas distribuidas han sido realizadas. En (Pascual-Marqui, 1999) se compara el desempeño entre LORETA, MNE, WMNE y otras soluciones inversas lineales distribuidas, reportando que aunque LORETA es capaz de localizar la fuente en un espacio 3D, sus soluciones pueden ser poco definidas. En otra simulación (Pascual-Marqui, 2002), se compara el error de localización de sLORETA, MNE y un método tomográfico descrito por (Dale et al., 2000) y se encuentra que sLORETA obtiene el menor error de localización sin importar la presencia o ausencia de ruido.

De acuerdo con los resultados presentados en este capítulo, se puede afirmar que cuando se localiza una sola fuente, la solución dada por sLORETA regularizada produce los menores errores de localización entre los algoritmos comparados (Tablas 5.3 y 5.5). Sin embargo, como es conocido, sLORETA provee únicamente la posición de la fuente mientras que las demás soluciones implementadas proveen además una estimación de su orientación.

El error de localización se define como la diferencia entre la posición de la fuente simulada con respecto al máximo del módulo del vector de densidad de corriente estimado. El uso de este concepto obedece a razones históricas y prácticas, dado que el módulo es la magnitud que se visualiza en la reconstrucción de las fuentes cerebrales (Grave-de-Peralta et al., 2009). Sin embargo, debido a que el argumento para emplear soluciones inversas distribuidas es precisamente que éstas pueden localizar múltiples fuentes activas, el error de localización no se debería considerar como una forma natural para evaluar estas soluciones (Michel et al., 2004). Además, la suposición de que la localización perfecta de una sola fuente, es decir error de localización cero, implica la localización precisa de cualquier combinación de fuentes no es cierta, pues el ED es una función no lineal de los datos y por lo tanto el principio de superposición no aplica. Por lo tanto, la evaluación de las soluciones inversas distribuidas se considera como un tema abierto en este campo (Wendel et al., 2009).

Por otro lado, cuando se comparan las soluciones obtenidas para los modelos de cabeza esférico y BEM, se muestra que se presentan menores errores de localización con el modelo esférico de tres capas (secciones 5.3.1 y 5.3.2). Este resultado podría explicarse por el hecho de que la solución analítica del problema directo dada por el modelo esférico, produce matrices de ganancia  $\mathbf{M}$  mejor condicionadas que las asociadas a la solución numérica dada por el modelo BEM, y por lo tanto más fáciles de regularizar (Baillet, 1998). Adicionalmente, se observa que los algoritmos que más disminuyen su desempeño con el empleo del modelo BEM son WMNE y LORETA (Tablas 5.4 y 5.5)

pues sus matrices de ponderación dependen de las columnas de la matriz de ganancia  $\mathbf{M}$  que, al ser peor condicionada para este caso, afectan las soluciones inversas entregadas por los algoritmos.

## 6. Conclusiones y trabajo futuro

En este capítulo se presentan las conclusiones del desarrollo de este trabajo, así como las futuras líneas de trabajo.

### 6.1 Conclusiones

- Se desarrolló una metodología de localización de fuentes basada en norma mínima con regularización mediante filtración espectral ( $MN_{SVD}$ ). Esta metodología fue evaluada para señales EEG reales, entregando una solución en concordancia con el diagnóstico que el especialista hizo sobre el registro. Dentro de este análisis, se propuso el empleo del criterio de la varianza para seleccionar la fuente que mejor representaba el potencial medido en la superficie, pero éste no permitió obtener mejores resultados que el uso del criterio de la magnitud. Si bien la metodología incorporó un esquema de regularización robusto, su desempeño en conjunto tiene falencias en la localización de fuentes profundas. Este estudio expresa la necesidad de incorporar información a priori en la solución del problema inverso cuando se emplean modelos distribuidos.
- La comparación entre las soluciones inversas distribuidas dadas por  $MN_{SVD}$ , WMNE, LORETA y sLORETA, se hizo para diferentes niveles de ruido y con dipolos simulados ubicados a diferentes profundidades dentro del cerebro. Como resultado, todos los métodos analizados siguieron la tendencia de presentar errores de localización mayores cuando el nivel de ruido era alto y menores a medida que crecía el SNR. En general, la aplicación de regularización permitió que las soluciones inversas disminuyeran sus errores de localización. La solución dada por sLORETA regularizada fue la que presentó los menores errores de localización para los dos modelos de cabeza empleados. Estos resultados confirman lo que se presenta en el estado del arte respecto a las soluciones inversas evaluadas.
- Los modelos inversos distribuidos basados en norma mínima deben adicionar mayor información fisiológica a priori, con el fin de hacer una representación más realista y definida de la distribución de corrientes dentro del cerebro. Adicionalmente, la forma de evaluación del desempeño de estos modelos debe basarse en el total de densidades de corriente estimadas y no únicamente en el punto de mayor intensidad, pues de lo contrario se estaría empleando un método de evaluación que contradice el principio básico de las soluciones distribuidas.

## 6.2 Futuras líneas de trabajo

- *Preprocesamiento*: Como se vio en el Capítulo 4, la solución al problema inverso empleando señales EEG reales, requiere la selección cuidadosa del segmento de análisis, con el fin de que éste contenga la menor cantidad de artefactos posible. Dado que el empleo de señales reales siempre trae consigo la incorporación de ruido al análisis, se hace necesario el preprocesamiento de los datos con el fin de disminuir el efecto que estas señales indeseadas puedan generar en la solución del problema inverso. La adecuación de la señal requiere la aplicación de algoritmos que permitan extraer el subespacio de señal, apartando el subespacio de ruido. Los algoritmos que comúnmente se usan en esta etapa se basan en la separación ciega de fuentes.
- *Modelos realistas de cabeza*: Los modelos realistas de la cabeza tratan de determinar la localización exacta de la fuente, eliminando el sesgo que generan los modelos esféricos. La geometría, las conductividades de los tejidos y la ubicación de los electrodos, son los tres aspectos principales a tener en cuenta en la elección de un modelo de cabeza.
- *Parámetro de regularización óptimo*: La aplicación de restricciones a la solución del problema inverso, en la forma de un esquema de regularización, conduce a disminuir los errores de localización. Sin embargo, la influencia que los diferentes métodos de selección del parámetro de regularización tienen sobre el desempeño de los algoritmos, aún no está clara. Dado lo anterior, se debe evaluar cómo la escogencia de una estrategia de regularización afecta la solución del problema inverso sub-determinado.
- *Esquema multi-resolución*: Mediante los esquemas de estimación multi-resolución se puede alcanzar mayor precisión en la localización de la fuente, disminuyendo la sensibilidad al modelo de la cabeza. Estos esquemas deben mantener un muestreo espacial creciente y constante, así como aplicar una estrategia de regularización, que se ajuste en cada iteración al nuevo espacio de fuentes solución.
- *Análisis espacio-temporal*: El análisis realizado en este trabajo se basa en soluciones inversas instantáneas, es decir que el problema es estático. Como trabajo futuro se busca incorporar información temporal que describa la dinámica presente en las fuentes generadoras del EEG.

# A. Preliminares fisiológicos de la actividad cerebral

En este capítulo se describirá la fisiología del EEG. Se hará una revisión de los mecanismos presentes en la generación de potenciales de acción neuronales y potenciales post-sinápticos tanto excitatorios como inhibitorios, así como su influencia en la generación de la señal electroencefalográfica. Posteriormente se dará una breve explicación de las condiciones necesarias para la adquisición de los registros electroencefalográficos y finalmente se introducirán aspectos relacionados con la epilepsia y sus manifestaciones neurológicas.

## A.1 Neurofisiología

El sistema nervioso central está constituido esencialmente por células nerviosas, o neuronas, y células gliales. Típicamente, el cerebro humano contiene  $10^{10}$  neuronas aproximadamente. El tamaño y forma de las neuronas varía pero todas poseen la misma subdivisión anatómica. El *soma* o cuerpo celular contiene el núcleo de la célula. Las *dendritas*, provenientes del soma y ramificadas de forma repetida, se especializan en recibir entradas de otras células nerviosas. A través del *axón*, se envían los impulsos a otras neuronas. El final del axón está dividido en ramas que forman *sinapsis* con otras neuronas. La sinapsis es una interfaz especializada entre dos células nerviosas. La sinapsis consta de una hendidura entre una neurona presináptica y otra postsináptica. Al final de las ramificaciones que se originan en el axón, la neurona presináptica contiene pequeñas protuberancias redondeadas que contienen la sustancia *neurotransmisora* (Sörnmo y Laguna, 2005).

Una neurona genera una pequeña cantidad de actividad eléctrica. Esta pequeña cantidad no puede ser captada por los electrodos superficiales, ya que es opacada por otra actividad eléctrica proveniente de grupos de neuronas adyacentes. Cuando un gran grupo de neuronas está activo de forma simultánea, la actividad eléctrica es lo suficientemente grande para ser captada por los electrodos en la superficie y así generar el EEG. La actividad eléctrica se puede modelar como un dipolo de corriente. El flujo de corriente origina un campo eléctrico y también un campo de potencial dentro de la cabeza humana. El campo eléctrico y el campo de potencial se difunden hasta la superficie de la cabeza y un electrodo en una cierta ubicación puede medir el potencial (Lopes da Silva y van Rotterdam, 2005).

En descanso el ambiente intracelular de una neurona está polarizado negativamente en aproximadamente  $-70$  mV comparado con el ambiente extracelular. La diferencia de potencial se debe a una distribución desigual de los iones de  $Na^+$ ,  $K^+$  y  $Cl^-$  a través de la membrana celular. Esta distribución desigual se mantiene por las bombas de iones  $Na^+$  y  $K^+$  ubicadas en la membrana celular (Hallez et al., 2007).

La tarea de la neurona es procesar y transmitir las señales. Esto se hace mediante una cadena alterna de señales eléctricas y químicas. Las neuronas activas secretan un neurotransmisor, que es una sustancia química, en el lado sináptico. Las sinapsis están localizadas principalmente en las dendritas y el cuerpo celular de la célula postsináptica. Una neurona postsináptica tiene un gran número de receptores en su membrana que son sensibles a este neurotransmisor. El neurotransmisor en contacto con los receptores cambia la permeabilidad de la membrana para los iones cargados. Existen dos clases de neurotransmisores. Por un lado existen neurotransmisores que permiten que las señales proliferen. Estas moléculas causan una entrada de iones positivos. Entonces tiene lugar la despolarización del espacio intracelular. Una despolarización significa que la diferencia de potencial entre los ambientes intra y extracelular disminuye. En vez de  $-70$  mV la diferencia de potencial se convierte en  $-40$  mV. Esta despolarización también se denomina un potencial postsináptico excitatorio (EPSP *-excitatory postsynaptic potencial*). Por otro lado existen neurotransmisores que detienen la proliferación de las señales. Estas moléculas causarían una salida de iones positivos. Entonces se detecta una hiperpolarización en el volumen intracelular. Una hiperpolarización significa que la diferencia de potencial entre los ambientes intra y extracelular aumenta. Este cambio de potencial también se denomina un potencial postsináptico inhibitorio (IPSP *-inhibitory postsynaptic potencial*). Hay un gran número de sinapsis de diferentes neuronas presinápticas en contacto con una neurona postsináptica. En el cuerpo celular todas las señales EPSP e IPSP se integran. Cuando una despolarización neta del compartimiento intracelular en el cuerpo celular alcanza cierto umbral se genera un *potencial de acción*. Entonces el potencial de acción se propaga a lo largo del axón hacia otras neuronas (Lopes da Silva y van Rotterdam, 2005).

## A.2 La señal electroencefalográfica

La actividad colectiva de la corteza cerebral se denomina usualmente como *ritmo* debido a que comúnmente las señales medidas muestran un comportamiento oscilatorio y repetitivo. La actividad de una neurona cortical simple no puede ser medida en el cuero cabelludo debido a las capas gruesas de tejido (fluidos, hueso y piel) los cuales atenúan la señal eléctrica cuando se propaga hacia el electrodo. Sin embargo, las corrientes extracelulares de las neuronas individuales se adicionan y la activación simultánea de una población de neuronas puede resultar en una corriente macroscópica que es lo suficientemente grande para ser detectada como las diferencias de potencial en la superficie de la cabeza. Además de la actividad simultánea en una población de neuronas, existe el requisito de que las neuronas estén organizadas de forma regular con los ejes principales de los árboles dendríticos más o menos paralelos entre sí. Si este no es el caso las corrientes de las neuronas individuales se pueden cancelar unas con otras. Para la generación de corrientes macroscópicas, el alineamiento de las dendritas apicales es más favorable para las neuronas piramidales en la capa IV de la corteza cerebral y éstas son consideradas como el generador primario del EEG (Sörnmo y Laguna, 2005; Lopes da Silva y van Rotterdam, 2005).

La amplitud de la señal EEG se relaciona con el grado de sincronía con el cual las neuronas corticales interactúan. La excitación sincronizada de un grupo de neuronas produce una señal de gran amplitud en el cuero cabelludo ya que las señales originadas en las neuronas individuales se suman de forma coherente en el tiempo. La repetición de la excitación sincrónica resulta en una señal EEG

rítmica, consistente de formas de onda de gran amplitud que ocurren con cierta tasa de repetición. Por otra parte, la excitación asíncrona de las neuronas resulta en un EEG de forma irregular con formas de onda de baja amplitud. En ambos casos, la excitación puede comprender un número idéntico de neuronas, pero, dependiendo de la dispersión temporal de la entrada a las neuronas, resultan diferentes amplitudes del EEG (Martínez y Rojas, 1990).

La frecuencia, o tasa de oscilación de un ritmo EEG es parcialmente sostenido por la actividad de entrada del tálamo. Esta parte del cerebro está constituida por neuronas que poseen propiedades de marcapasos, las cuales tienen la actividad intrínseca de generar un patrón rítmico de disparo auto sostenido. Otra razón para el comportamiento rítmico es la interacción rítmica entre las neuronas corticales de una región específica de la corteza. En el último caso, no hay una función de marcapaso, sino que el ritmo es una expresión de un mecanismo de retroalimentación que ocurre en el circuito neuronal (Bear et al., 1996).

Los ritmos de baja amplitud y alta frecuencia reflejan a un cerebro activo asociado con un estado de alerta o cuando se está soñando, mientras que las señales de gran amplitud y baja frecuencia se asocian con estados de somnolencia o cuando se duerme sin la aparición de sueños. Esta relación es lógica, debido a que cuando la corteza está procesando información de forma más activa, ya sea por una entrada sensora o por algún proceso interno, el nivel de actividad de las neuronas corticales es relativamente alto pero igualmente desincronizado (Sörnmo y Laguna, 2005). En otras palabras, cada neurona, o un grupo muy pequeño de neuronas resulta envuelto vigorosamente en un aspecto ligeramente diferente de una tarea cognitiva compleja; dispara de forma rápida, pero no de forma simultánea con la mayoría de sus vecinos. Esto conduce a una baja sincronía, de forma que la amplitud del EEG es baja. En contraste, durante el sueño profundo, las neuronas corticales no están procesando información, y una gran cantidad de ellas están físicamente excitadas por una entrada rítmica común. En este caso la sincronía es alta, de forma que la amplitud del EEG es grande (Bear et al., 1996).

El significado de los diferentes ritmos cerebrales en su mayoría continúa inexplicable, aunque varias hipótesis se han planteado. A pesar de esta laguna en el entendimiento, la cuantificación de las características del ritmo del EEG ha demostrado ser una técnica clínica extremadamente útil para el estudio de los estados funcionales del cerebro (Sörnmo y Laguna, 2005).

### A.2.1 Ritmos del EEG

Las señales registradas a través del cuero cabelludo, en general, tienen amplitudes que oscilan entre unos pocos microvoltios hasta aproximadamente  $100 \mu V$  y un contenido de frecuencia entre 0.5 a 30–40 Hz. Los ritmos del EEG han sido clasificados convencionalmente dentro de cinco bandas de frecuencia. La interpretación de estas bandas en términos de normalidad o anormalidad es relativa y depende de la edad y estado mental del sujeto. Por ejemplo, el EEG de un recién nacido es sustancialmente diferente del de un adulto y tiene, en general, un contenido de frecuencia considerablemente mayor. Las bandas de frecuencia indicadas a continuación son de cierta forma muy amplias, sin embargo, proveen una categorización clínicamente útil de los diferentes ritmos (Niedermayer, 2005b).

**Ritmo delta, < 4 Hz.** El ritmo delta típicamente se encuentra durante el sueño profundo y tiene gran amplitud. Usualmente no se observa en un adulto normal despierto, pero puede indicar daño cerebral o la presencia de alguna enfermedad cerebral (encefalopatía).

**Ritmo theta, 4 – 7 Hz.** El ritmo theta ocurre durante el adormecimiento y durante ciertas etapas del sueño.

**Ritmo alpha, 8 – 13 Hz.** Este ritmo es el más prominente en sujetos normales que están relajados y despiertos con los ojos cerrados; la actividad es suprimida cuando se abren los ojos. La amplitud del ritmo alpha es mayor en las regiones occipitales.

**Ritmo beta, 14 – 30 Hz.** Este es un ritmo rápido de baja amplitud, asociado con una corteza activada y que puede ser observada durante ciertas etapas del sueño también. El ritmo beta se observa principalmente en las regiones frontales y centrales.

**Ritmo gamma, > 30 Hz.** El ritmo gamma se relaciona con un estado activo de procesamiento de la corteza cerebral. Al usar un electrodo localizado sobre el área sensorimotora y utilizar una técnica de grabación de alta sensibilidad, el ritmo gamma puede ser observado durante los movimientos de los dedos.

La mayoría de los ritmos previamente descritos pueden persistir por varios minutos, mientras que otros ocurren sólo durante unos pocos segundos, tal como el ritmo gamma. Es importante notar que un ritmo no se presenta de forma constante, sino que una señal irregular arrítmica puede prevalecer durante largos intervalos de tiempo.

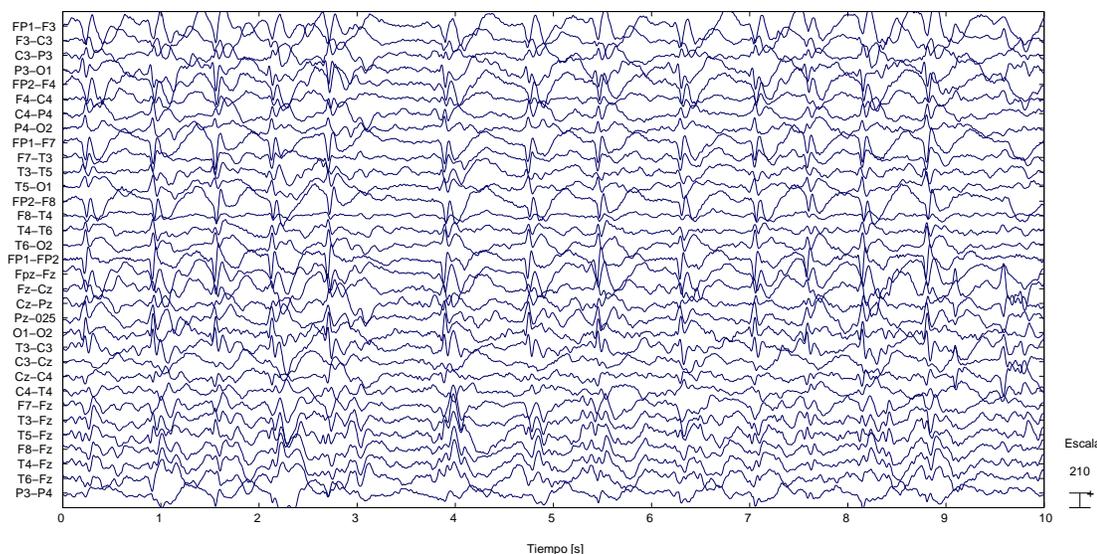
## A.2.2 Formas de onda del EEG

Las formas de onda en el EEG son reconocidas principalmente por su forma y de manera secundaria por su frecuencia. Estas incluyen ondas que pueden ser normales o anormales según su contexto (como las espigas y ondas afiladas).

**Espigas y ondas agudas.** Las espigas y ondas agudas (SSW – *Spikes and Sharp Waves*) son formas de onda transitorias que sobresalen entre las de la actividad de fondo del EEG con un patrón temporal irregular e imprevisible (actividad paroxística). Su presencia indica un comportamiento neuronal extraño comúnmente encontrado en pacientes que sufren de crisis epilépticas (Niedermayer, 2005a). Debido a su relación con los ataques epilépticos, las SSW se les refiere como interictales debido a que ocurren entre eventos ictales o eventos epilépticos.

La definición clínica de las SSW es ambigua, pero ambos tipos de forma de onda generalmente se caracterizan por un arrancón inicial muy empinado. Una espiga se diferencia de una onda aguda por su duración: una espiga tiene una duración dentro del rango de 20 – 70 ms, mientras que una onda aguda dura de 70 – 200 ms. Aunque la morfología de la forma de onda es esencialmente monofásica, no es extraño observar formas de onda bi o trifásicas. La morfología de la forma de onda depende, naturalmente, de la ubicación del electrodo en el cuero cabelludo.

Las espigas ocurren como eventos aislados o en varios tipos de secuencias. Tales secuencias se las conoce colectivamente como *complejos espiga-onda*, y cada complejo consiste de una espiga seguida de una onda lenta. Los complejos espiga-onda ocurren con tasas de repetición que oscilan entre menos de 3 a 6 Hz; la tasa de repetición puede relacionarse con diferentes interpretaciones médicas. Un ejemplo de complejos espiga-onda se muestra en la Figura A.1.



**Figura A.1:** Señal EEG multicanal con complejos espiga-onda.

Ciertos artefactos en un EEG normal pueden ser confundidos con SSW. Por ejemplo, la actividad cardíaca puede interferir con el EEG hasta el grado de que un latido cardíaco (particularmente las ondas del complejo *QRS*) puede ser confundido con una espiga.

**Ritmos del sueño.** El cerebro tiene tres estados funcionales esenciales: vigilia, sueño sin movimiento rápido de los ojos (REM –*rapid eye movement*), y sueño con REM. Los dos estados del sueño, comúnmente conocidos como sueño no-REM y sueño REM, suceden varias veces durante una noche. El sueño no-REM es un estado de espera asociado con el descanso del cerebro y de las funciones corporales. Los ritmos EEG lentos de gran amplitud durante un sueño no-REM indican un alto grado de sincronía de las neuronas corticales subyacentes. Este estado del sueño se le puede subdividir en cuatro etapas del sueño relacionadas con el grado de profundidad del sueño, como se describe en la Tabla A.1.

Usualmente ocurre una cantidad de formas de onda transitorias, las cuales son características de las diferentes etapas del sueño: *ondas del vertex*, *husos del sueño* y *complejos K*, ver Tabla A.1. Las ondas del vertex ocurren durante las etapas tempranas del sueño y constituyen la respuesta a estímulos externos tales como sonidos. Las espigas del sueño son ráfagas de actividad similar a la alpha con una duración de 0.5 – 1 s. Los complejos K pueden ser vistos como la fusión de los husos del sueño y las

<i>Etapa del sueño</i>	<i>Profundidad del sueño</i>	<i>Formas de onda</i>
1	Somnolencia	De ritmos alfa marginados a ondas del vertex
2	Sueño liviano	Ondas del vertex, husos, complejos K
3	Sueño profundo	Ritmos muy lentos, complejos K, algunos husos
4	Sueño muy profundo	Ritmos muy lentos, algunos complejos K
REM	Sueño REM	Desincronización con frecuencias más rápidas

**Tabla A.1:** Características esenciales de las cuatro etapas del sueño no-REM y el sueño REM (Niedermayer, 2005c).

ondas del vertex.

El sueño REM corresponde a un cerebro activo, probablemente ocupado en soñar. Por esto no es sorprendente que el EEG se asemeje mucho al de un cerebro despierto y que se presenten ritmos beta. Una característica prominente del sueño REM es que los ojos, con los párpados cerrados, se mueven rápidamente con un patrón irregular. Estos movimientos oculares producen un patrón de diente de sierra en el EEG cuando los electrodos se encuentran cerca de los ojos.

**EEG ictal.** Durante un ataque epiléptico al EEG se le refiere como EEG ictal, manifestado por un ritmo anormal con un incremento súbito de amplitud. El inicio de un ataque epiléptico también se ha asociado con un cambio súbito en el contenido de frecuencia que normalmente evoluciona en un ritmo con un patrón de ondas afiladas. El EEG ictal puede tener una gran variabilidad entre los ataques, dificultando su detección tanto de forma manual como automática.

### A.2.3 Adquisición del EEG

El registro del EEG en la rutina clínica comúnmente se realiza durante hora y media en un salón relativamente oscuro y silencioso. Durante este periodo, se le pide al paciente que abra y cierre los ojos para estudiar los cambios en el EEG relacionados con la luz. Al final de la investigación, se usan dos métodos de *activación* para provocar formas de onda asociadas con la epilepsia. En un método de activación, se le pide al sujeto que respire rápida y profundamente (*hiperventilación*), y en el otro método que esté enfrente de una luz estroboscópica a una tasa de 1 – 25 Hz (*estimulación fótica*). La privación del sueño representa otro tipo de método de activación que también puede ser considerado.

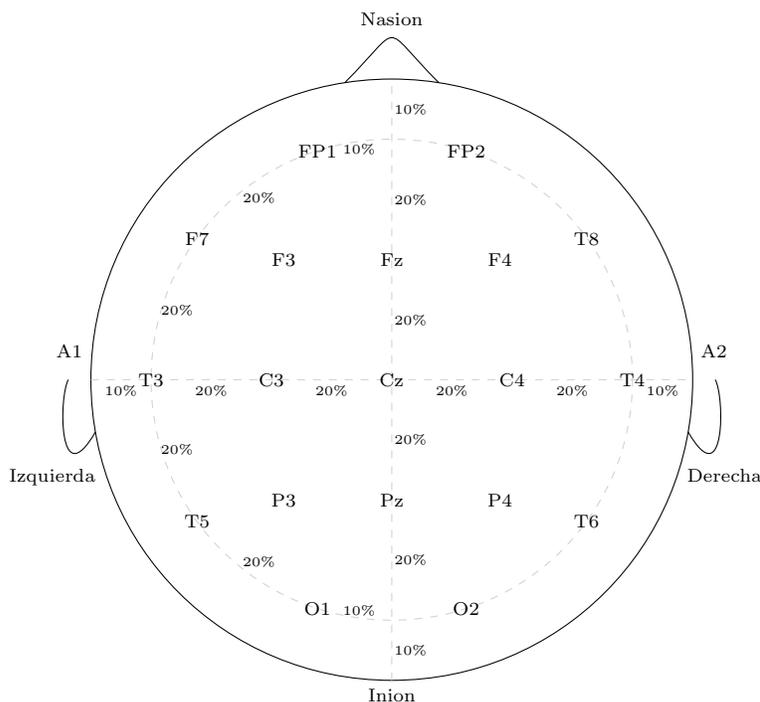
Los elementos principales a tener en cuenta durante la adquisición de señales EEG son:

**Habitación de registro.** Las sesiones de grabación usualmente se realizan en una habitación aislada de campos eléctricos y magnéticos externos, sin embargo, los amplificadores modernos pueden rechazar estos efectos. Durante el procedimiento de grabación el sujeto debe evitar movimientos que puedan causar la aparición de artefactos en un registro.

**Electrodos y esquemas de ubicación.** Los electrodos más apropiados para el EEG superficial son los de Ag–AgCl que evitan un sesgo en el potencial debido a la polarización de los electrodos. Para obtener un buen contacto con impedancia inferior a 5 k $\Omega$  entre el electrodo y la superficie de la piel, la piel debe ser limpiada con éter o alcohol para remover la grasa o la suciedad. También se utilizan

soluciones salinas o gel para los electrodos con el fin de mejorar la conducción de los potenciales entre la piel y la superficie del electrodo.

El esquema más común para la ubicación de los electrodos es el llamado *sistema 10-20* (Jasper, 1958), Figura A.2, para el cual se pueden ubicar electrodos adicionales entre los básicos. De acuerdo con este esquema se deben medir tres distancias: la distancia entre los dos puntos preauriculares, la distancia entre el nasión (puente de la nariz) y el inión (base del hueso occipital), ambos a través del vertex, y la circunferencia entre los últimos dos puntos del cráneo. Estas distancias se dividen en proporción 10-20-20-20-20-10% en ambos ejes ortogonales y en la circunferencia, con lo cual se construye una malla sobre la superficie de la cabeza en la cual los electrodos se ubican en las intersecciones.



**Figura A.2:** Esquema de ubicación de electrodos en el sistema 10-20.

De acuerdo con el estándar de la Federación Internacional de Neurología Clínica (IFCN) para el registro digital de señales EEG (Nuwer et al., 1998), la amplificación y adquisición de los canales debe ser disponible para por lo menos 24 canales EEG. Para la remoción de artefactos también se registran las señales electro oculográficas. En la actualidad, la forma más común de ubicar el arreglo de electrodos sobre el cuero cabelludo es utilizar un gorro con los electrodos fijados en él. Estos gorros (o cascos) se encuentran disponibles con diferente número de electrodos (19, 32, 64 y hasta 256 electrodos) y en diferentes tamaños, incluyendo para niños. Tales dispositivos pueden ser ubicados y removidos rápidamente, causando el mínimo de incomodidad. Esto último es especialmente importante para experimentos psico-fisiológicos, cuando se necesitan registros de larga duración. Estos gorros proveen automáticamente la ubicación de los electrodos con la distancia entre electrodos apropiada.

**Electrodos de referencia.** Una de las cosas más importantes a tener en cuenta en el registro de señales EEG es la ubicación de los electrodos de referencia con relación a los cuales se miden los potenciales eléctricos cerebrales. Los electrodos de referencia se deben ubicar en una zona presuntamente inactiva.

Frecuentemente, este punto es el lóbulo auricular izquierdo o derecho, o ambos. Si se utiliza un lóbulo auricular como referencia, la topografía de los ritmos EEG es muy cercana a la verdadera, pero hay un decremento sistemático de la amplitud en los electrodos que se encuentran cerca del punto de referencia. Si se utilizan ambos lóbulos, este tipo de asimetría se evita, pero se distorsiona la forma del EEG debido a los flujos de corriente eléctrica en el alambre que los une. Esto afecta las corrientes intracraneales que forman los potenciales del EEG. Además de esto, se puede observar un EEG de baja amplitud en las dos áreas temporales.

Alternativamente, el EEG puede ser grabado con cualquier electrodo de cuero cabelludo como referencia, y entonces la referencia promedio es calculada como la media de todos los electrodos. Esto evita todo tipo de asimetría y permite que los registros EEG de diferentes laboratorios puedan ser comparados. Sin embargo, en algunos casos, el uso de una referencia común puede revelar ritmos fuera de su localización real. Algunas veces el registro de dipolos se usa cuando el potencial es medido entre dos electrodos activos. Este esquema es bueno para la localización exacta de algunos cambios de potencial locales, por ejemplo en los focos de actividad patológica (Lehmann, 1987).

**Parámetros para la adquisición y almacenamiento de EEG digital.** Para la adquisición y almacenamiento de datos EEG (según los estándares de la IFCN) se recomienda una tasa de muestreo mínima del convertidor análogo-digital de 200 Hz (Nuwer et al., 1998). La conversión análogo a digital debe realizarse por lo menos con una resolución de 12 bits con el fin de que se puedan visualizar diferencias de hasta  $0.5 \mu\text{V}$ . Mientras sea posible, se debe utilizar un filtro pasa bajas de 0.16 Hz o menos para el registro. Se debe evitar el uso de frecuencias superiores a la anterior, salvo que se deban realizar estudios clínicos específicos o especializados. Un filtro ranura de 50 ó 60 Hz debería estar disponible, pero su uso de rutina no es muy común. La interferencia entre canales debe ser inferior al 1% o de 40 dB o más.

**Calibración.** La calibración es necesaria para determinar la amplitud exacta de la señal EEG y para evaluar el ruido del amplificador y otros posibles artefactos producidos por éste así como por los cables de conexión. Usualmente se generan señales senosoidales, triangulares y pulsos rectangulares de amplitud conocida para el propósito de calibración a través de circuitos especiales en la entrada del amplificador principal del electroencefalógrafo. La señal de calibración entonces pasa a través de gran parte del camino de la señal EEG en el sistema de registro. Los impulsos de calibración deben ser grabados y luego usados para medir la verdadera amplitud del EEG y para evaluar el ruido del equipo en el análisis cuantitativo del EEG. El software moderno usualmente incluye comparaciones automáticas de la señal EEG y las señales de calibración mostrando los valores de los potenciales eléctricos cerebrales reales.

## A.3 La epilepsia

La epilepsia es un grupo de condiciones neurológicas, cuya característica común y fundamental son las crisis epilépticas recurrentes y usualmente no provocadas. Las crisis epilépticas, a su vez, representan las manifestaciones clínicas (signos y síntomas) que resultan de los patrones de disparo excesivos, sincrónicos y anormales de las neuronas que están localizadas predominantemente en la corteza cerebral. Tal actividad paroxística usualmente es intermitente y auto-limitada. Sin embargo, no existe una definición de epilepsia definitiva (Engel y Pedley, 2007).

Las crisis epilépticas se manifiestan de diferentes formas dependiendo de donde se ubica el origen (*foco*) de la actividad eléctrica y como se van involucrando las diferentes áreas del cerebro de forma sucesiva durante una crisis. El foco epiléptico se define por un grupo de neuronas cuya funcionalidad se perjudica, mientras las otras áreas involucradas durante una crisis por lo general son normales.

La interacción entre las señales excitatorias y las inhibitorias está correctamente balanceada en condiciones normales. Sin embargo, se cree que un desequilibrio entre las dos actividades es una causa importante de epilepsia. En particular, los neurotransmisores son fundamentales en la causa de este desequilibrio; si los neurotransmisores excitatorios están muy activos o los inhibitorios no están lo suficientemente activos, la probabilidad de una crisis aumenta. Como resultado, se generarán ráfagas descontroladas de actividad eléctrica.

Algunas crisis son difíciles de observar y sólo resultan en confusión mental menor, mientras que otras causan pérdida de conciencia, aunque casi nunca originan daño permanente o la muerte. Las crisis comúnmente son eventos recurrentes a una tasa altamente variable, que van desde pocas crisis durante toda la vida a algunas decenas durante un día. La duración de cada crisis va desde unos segundos a unos minutos. De acuerdo al sitio en el que se origina la descarga, las crisis se clasifican básicamente en dos grandes grupos: *parciales* y *generalizadas*. Las crisis pertenecientes al primer grupo están relacionadas con un sólo foco epiléptico, mientras que para el segundo grupo esto no aplica. Como resultado, ciertas crisis parciales pueden tratarse mediante un procedimiento quirúrgico en el que se remueve una pequeña parte de la corteza. Este procedimiento debe estar precedido por investigaciones extremadamente exhaustivas con el fin de asegurar que la ubicación del foco epiléptico está delimitado de forma precisa.

La epilepsia es ocasionada por múltiples condiciones patológicas tales como daño cerebral, golpes, tumores cerebrales, infecciones y factores genéticos. La gran mayoría de pacientes epilépticos tiene, sin embargo, una etiología desconocida (Sörnmo y Laguna, 2005).

### A.3.1 Manifestaciones electroencefalográficas

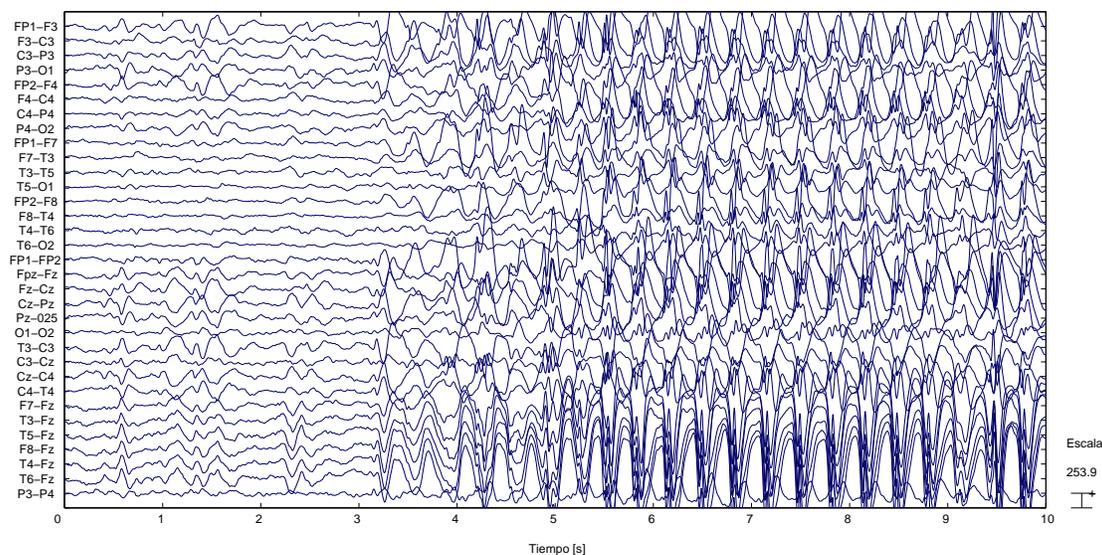
Desde el punto de vista electroencefalográfico, los elementos característicos de la epilepsia son los siguientes: espigas (o puntas), ondas agudas, ondas lentas paroxísticas, complejos espiga-onda lenta. Todos estos fenómenos tienen la característica de presentarse en rachas. Cabe recordar que existen otros fenómenos paroxísticos, como son los brotes que se presentan durante la somnolencia, al despertar y durante la hiperventilación en los niños en condiciones normales (Martínez y Rojas, 1990).

### Crisis parciales

Sus manifestaciones clínicas dependen del sitio de la descarga, de aquí que estas crisis sean muy variadas; pueden ser motoras, es decir, caracterizadas por movimientos convulsivos en determinada parte del cuerpo. En otras ocasiones la crisis consiste en desviaciones de la mirada y de la cabeza.

Cuando la descarga ocurre a nivel de la corteza parietal, la crisis se manifiesta por alteraciones sensoriales, tales como hormigueo o adormecimiento. Como las funciones del lóbulo temporal son múltiples, diversas porciones del mismo pueden dar origen a sintomatología muy variada; así por ejemplo, la descarga que se origina en su parte superior, puede manifestarse clínicamente en forma de vértigos. La corteza occipital cuando tiene algún proceso irritativo se expresa en forma de luces.

Con frecuencia las crisis parciales pueden llegar a generalizarse en forma secundaria cuando se proyecta la descarga de algún foco irritativo localizado en determinada zona de la corteza cerebral hacia el tallo, donde se generaliza la descarga a los dos hemisferios en forma simultánea. A esta última variedad se le conoce con el nombre de crisis parcial secundariamente generalizada, como se ejemplifica en la Figura A.3 (Martínez y Rojas, 1990).



**Figura A.3:** Señal EEG mostrando una crisis parcial secundariamente generalizada.

### Crisis generalizadas

Sus manifestaciones clínicas también son variables y tienen variantes de acuerdo a la edad del paciente; así por ejemplo en los niños se pueden presentar *ausencias* de algunos segundos de duración, durante los cuales no se da cuenta de lo que sucede. Estos fenómenos se pueden repetir en múltiples ocasiones durante el día y a veces se acompañan de algunos movimientos clónicos, o de pérdida del tono muscular. La Figura A.4 muestra un EEG que fue registrado durante el inicio de una crisis generalizada (Martínez y Rojas, 1990).

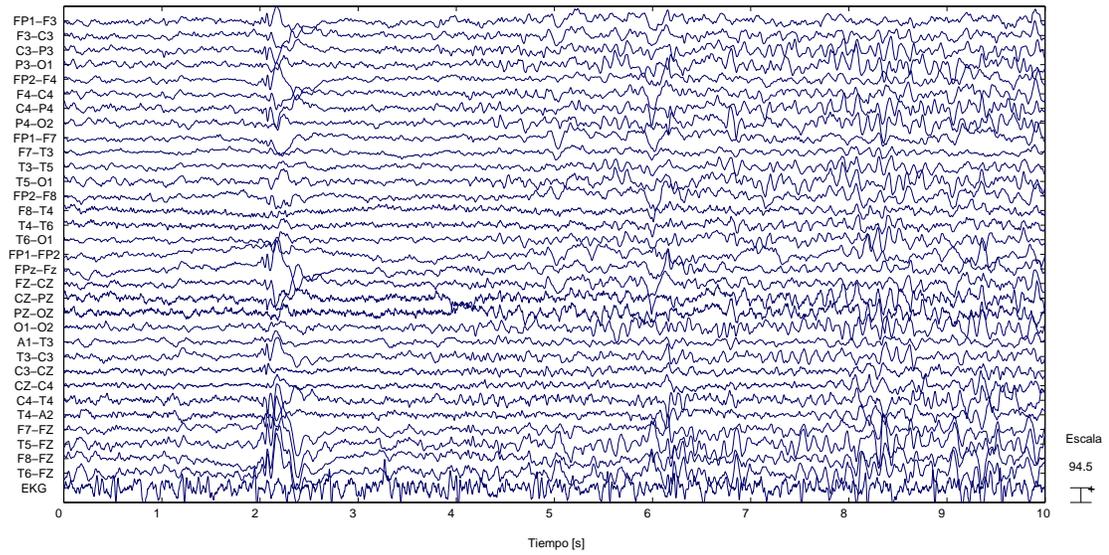


Figura A.4: Señal EEG mostrando el inicio de una crisis generalizada a partir de los 2 s.



## B. Publicaciones científicas

### B.1 Artículos en revistas especializadas

- *Metodología de localización de fuentes electroencefalográficas en epilepsia focal empleando el criterio de la varianza*, V. Montes, E. Giraldo y C. Acosta. Revista *Scientia et Technica*, Año XV, No. 41, Págs. 327–332, Mayo 2009.  
<http://www.utp.edu.co/php/revistas/ScientiaEtTechnica/docsFTP/20156327-332.pdf>
- *Electroencephalographic source localization through distributed source models based on minimum norm estimates*, V. Montes, E. Giraldo, G. Castellanos y Á. Orozco. Revista *Ingeniería e Investigación*. En preparación.

### B.2 Ponencias en eventos científicos y tecnológicos

- *Comparación de métodos para solucionar el problema inverso en EEG*, V. Montes, E. Giraldo, C. Acosta y Á. Orozco. Memorias del XIV Simposio de Tratamiento de Señales, Imágenes y Visión Artificial. Pereira, Colombia. Septiembre de 2009.



# Bibliografía

- Ary, J. P., Klein, S. A., Fender, D. H., 1981. Location of sources of evoked potentials: corrections for skull and scalp thickness. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 28 (6), 447–452.
- Babiloni, F., Babiloni, C., Carducci, F., Cincotti, F., Astolfi, L., Basilisco, A., Rossini, P., Ding, L., Ni, Y., Cheng, J., Christine, K., Sweeney, J., He, B., 2005. Assessing time-varying cortical functional connectivity with the multimodal integration of high resolution EEG and fMRI data by directed transfer function. *NeuroImage* 24 (1), 118–131.
- Babiloni, F., Babiloni, C., Carducci, F., Romani, G., Rossini, P., Angelone, L., Cincotti, F., Mayo 2003. Multimodal integration of high-resolution EEG and functional magnetic resonance imaging data: a simulation study. *NeuroImage* 19 (1), 1–15.
- Bagshaw, A., Kobayashi, E., Dubeau, F., Pike, G. B., Gotman, J., 2006. Correspondence between EEG-fMRI and EEG dipole localization of interictal discharges in focal epilepsy. *NeuroImage* 30 (2), 417–425.
- Baillet, S., 1998. Toward functional brain imaging of cortical electrophysiology markovian models for magneto and electroencephalogram source estimation and experimental assessments. Tesis doctoral, University of Paris-ParisXI, Orsay, France.
- Baillet, S., Garnero, L., 1997. A Bayesian approach to introducing anatomo-functional priors in the EEG/MEG inverse problem. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 44 (5), 374–385.
- Bauzano-Poley, E., Rodríguez-Barrionuevo, A., 2001. Diagnóstico electroencefalográfico de las epilepsias generalizadas idiopáticas de la infancia. *Revista de Neurología* 32 (4), 365–372.
- Bear, M. F., Connors, B. W., Paradiso, M. A., 1996. *Neuroscience: Exploring the Brain*. Williams and Wilkins, Baltimore.
- Berg, P., Scherg, M., 1994. A fast method for forward computation of multiple-shell spherical head models. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 90 (1), 58–64.
- Boor, R., Jacobs, J., Hinzmann, A., Bauermann, T., Scherg, M., Boor, S., Vucurevic, G., Pfeiderer, C., Kutschke, G., Stoeter, P., 2007. Combined spike-related functional MRI and multiple source analysis in the non-invasive spike localization of benign rolandic epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 118 (4), 901–909.
- Brody, D. A., Terry, F., Ideker, R. E., 1973. Eccentric dipole in a spherical medium: generalized expression for surface potentials. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 20 (2), 141–143.
- Cacioppo, J., Tassinary, L., Berntson, G., 2007. *The Handbook of Pshychophysiology*, 3a Edición. Cambridge University Press, Cap. 3, págs. 56–84.
- Cheng, L., Bodley, J., Pullan, A., 2003. Comparison of potential- and activation-based formulations for the inverse problem of electrocardiology. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 50 (1), 11–22.
- Cuffin, B., 1993. Effects of local variations in skull and scalp thickness on EEG's and MEG's. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 40, 42–48.
- Dale, A., Fischl, B., Sereno, M., 1999. Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage* 9 (2), 179–194.

- Dale, A., Liu, A., Fischl, B., Buckner, R., Belliveau, J., Lewine, J., Halgren, E., 2000. Dynamic statistical parametric mapping: combining fMRI and MEG for high-resolution imaging of cortical activity. *Neuron* 26, 55–67.
- Dale, A., Sereno, M., 1993. Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: a linear approach. *Journal of Cognitive Neuroscience* 5 (2), 162–176.
- De Clercq, W., Vanrumste, B., Papy, J., Van Paesschen, W., Van Huffel, S., 2005. Modeling common dynamics in multichannel signals with applications to artifact and background removal in EEG recordings. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 52 (12), 2006–2015.
- De Munck, J., Julio 1988. The potential distribution in a layered anisotropic spheroidal volume conductor. *Journal of Applied Physics* 64 (2), 464–470.
- De Munck, J., 1992. A linear discretization of the volume conductor boundary integral equation using analytically integrated elements. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 39 (9), 986–990.
- de Munck, J., Peters, M., 1993. A fast method to compute the potential in the multiphere model. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 40 (11), 1166–1174.
- De Munck, J., Van Dijk, B., Spekreijse, H., 1988. Mathematical dipoles are adequate to describe realistic generators of human brain activity. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 35 (11), 960–966.
- Engel, J., Pedley, T. A. (Eds.), 2007. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Ferree, T. C., 2000. Calculation of average reference. Rep. téc., Electrical Geodesics, Inc.
- Frank, E., 1952. Electric potential produced by two point current sources in a homogeneous conduction sphere. *Journal of Applied Physics* 23 (11), 1225–1228.
- Fuchs, M., Wagner, M., Köhler, T., Wischmann, H., 1999. Linear and nonlinear current density reconstructions. *Clinical Neurophysiology* 16 (3), 267–295.
- Gavit, L., Baillet, S., Mangin, J., Pescatore, J., Garnero, L., 2001. A multiresolution framework to MEG/EEG source imaging. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 48 (10), 1080–1087.
- Golub, G. H., Heath, M., Wabba, G., 1979. Generalized cross-validation as a method for choosing a good ridge parameter. *Technometrics* 21, 215–223.
- Gorodnitsky, I., George, J., Rao, B., 1995. Neuromagnetic source imaging with FOCUSS: a recursive weighted minimum norm algorithm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 95 (4), 231–251.
- Grave-de-Peralta, R., Gonzalez-Andino, S., 1998. A critical analysis of linear inverse solutions to the neuroelectromagnetic inverse problem. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 45 (4), 440–448.
- Grave-de-Peralta, R., Gonzalez-Andino, S., 2002. Comparison of algorithms for the localization of focal sources: evaluation with simulated data and analysis of experimental data. *International Journal of Bioelectromagnetism* 4 (1).
- Grave-de-Peralta, R., Hauk, O., Gonzalez-Andino, S., 2009. The neuroelectromagnetic inverse problem and the zero dipole localization error. *Computational Intelligence and Neuroscience* 2009.
- Grech, R., Cassar, T., Muscat, J., Camilleri, K., Fabri, S., Zervakis, M., Xanthopoulos, P., Sakkalis, V., Vanrumste, B., 2008. Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 5 (1), 25.  
URL <http://www.jneuroengrehab.com/content/5/1/25>
- Grova, C., Daunizeau, J., Lina, J., Bénar, C., Benali, H., Gotman, J., 2006. Evaluation of EEG localization methods using realistic simulations of interictal spikes. *NeuroImage* 29 (3), 734–753.
- Hallez, H., 2008. Incorporation of anisotropic conductivities in EEG source analysis. Tesis doctoral, Ghent University.

- Hallez, H., Van Hese, P., Vanrumste, B., Boon, P., D'Asseler, Y., Lemahieu, I., Van de Walle, R., 2005. Dipole localization errors due to not incorporating compartments with anisotropic conductivities: simulation study in a spherical head model. *International Journal of Bioelectromagnetism* 7 (1), 134–137.
- Hallez, H., Vanrumste, B., Grech, R., Muscat, J., De Clercq, W., Vergult, A., D'Asseler, Y., Camilleri, K., Fabri, S., Van Huffel, S., Lemahieu, I., 2007. Review on solving the forward problem in EEG source analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 4 (1), 46.  
URL <http://www.jneuroengrehab.com/content/4/1/46>
- Hansen, P., 2001. The L-curve and its use in the numerical treatment of inverse problems. *Computational Inverse Problems in Electrocardiology*, 119–142.
- Hansen, P. C., Nagy, J. G., O'Leary, D. P., 2006. *Deblurring Images. Matrices, Spectra and Filtering*. Society for Industrial and Applied Mathematics.
- Hara, J., Musha, T., Shankle, W., 1999. Approximating dipoles from human EEG activity: The effect of dipole source configuration on dipolarity using single dipole models. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 46 (2), 125–129.
- Hauelsen, J., Tuch, D., Ramon, C., Schimpf, P., Wedeen, V., George, J., Belliveau, J., 2002. The influence of brain tissue anisotropy on human EEG and MEG. *NeuroImage* 15 (1), 159–166.
- He, B., Yao, D., Lian, J., 2002. High-resolution EEG: on the cortical equivalent dipole layer imaging. *Clinical Neurophysiology* 113 (2), 227–235.
- Hämäläinen, M., Ilmoniemi, R., 1994. Interpreting measured magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Medical and Biological Engineering and Computing* 32, 35–42.
- Hori, J., Aiba, M., He, B., 2004. Saptio-temporal cortical source imaging of brain electrical activity by means of time-varying parametric projection filter. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 51 (5), 768–777.
- Huiskamp, G., Vroeijsstijn, M., van Dijk, R., Wieneke, G., van Huffelen, A., 1999. The need for correct realistic geometry in the inverse EEG problem. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 46 (11), 1281–1287.
- Hyvärinen, A., Karhunen, J., Oja, E., 2001. *Independent Component Analysis*. John Wiley and Sons, Inc.
- Jasper, H. H., 1958. The ten–twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 10, 371–375.
- Jeffs, B., Leahy, R., Singh, M., 1987. An evaluation of methods for neuromagnetic image reconstruction. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 34 (9), 713–723.
- Jerbi, K., Mosher, J. C., Baillet, S., Leahy, R. M., 2002. On MEG forward modelling using multipolar expansions. *Physics in Medicine and Biology* 47 (4), 523–555.
- Kavanagh, R., Darcey, T., Lehmann, D., Fender, D., 1978. Evaluation of methods for three-dimensional localization of electrical sources in the human brain. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 25 (5), 421–429.
- Kincses, W. E., Braun, C., Kaiser, S., Elbert, T., 1999. Modeling extended sources of event-related potentials using anatomical and physiological constraints. *Human Brain Mapping* 8 (4), 182–193.
- Koles, Z., 1998. Trends in EEG source localization. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 106 (2), 127–137.
- Lehmann, D., 1987. Principles of spatial analysis. En: Gevins, A., Remond, A. (Eds.), *Methods of Analysis of Brain Electrical and Magnetic Signals*. Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Elsevier, Amsterdam, págs. 309–354.
- Lian, J., Yao, D., He, B., 1998. A new method for implementaion of regularization in cortical potential imaging. *Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 20 (4).

- Liu, A., Belliveau, J., Dale, A., 1998. Spatiotemporal imaging of human brain activity using fMRI constrained MEG data: Monte Carlo simulations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95 (15), 8495–8950.
- Lopes da Silva, F. H., van Rotterdam, A., 2005. Biophysical aspects of EEG and Magnetoencephalogram generation. En: Niedermeyer, E., Lopes da Silva, F. (Eds.), *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications and related fields*, 5a Edición. Williams and Wilkins, Philadelphia, Cap. 5, págs. 107–125.
- Martínez, C., Rojas, B., 1990. *Manual de técnicas de electroencefalografía*, 2a Edición. Comunicaciones Científicas.
- Meijs, J., Weier, O., Peters, M., van Oosterom, A., 1989. On the numerical accuracy of the Boundary Element Method. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 36 (10), 1038–1049.
- Michel, C., Murray, M., Lantz, G., Gonzales, S., Spinelli, L., Grave-de-Peralta, R., 2004. EEG source imaging. *Clinical Neurophysiology* 115 (10), 2195–2222.
- Mosher, J. C., Leahy, R. M., 1999. Source localization using recursively applied and projected (RAP) MUSIC. *IEEE Transactions on Signal Processing* 47, 332–340.
- Mosher, J. C., Lewis, P. S., Leahy, R. M., 1992. Multiple dipole modeling and localization from spatio-temporal MEG data. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 39, 541–557.
- Niedermayer, E., 2005a. Abnormal EEG patterns: Epileptic and paroxysms. En: Niedermeyer, E., Lopes da Silva, F. (Eds.), *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications and related fields*, 5a Edición. Williams and Wilkins, Philadelphia, Cap. 13, págs. 255–280.
- Niedermayer, E., 2005b. The normal EEG of the waking adult. En: Niedermeyer, E., Lopes da Silva, F. (Eds.), *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications and related fields*, 5a Edición. Williams and Wilkins, Philadelphia, Cap. 9, págs. 167–192.
- Niedermayer, E., 2005c. Sleep and EEG. En: Niedermeyer, E., Lopes da Silva, F. (Eds.), *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications and related fields*, 5a Edición. Williams and Wilkins, Philadelphia, Cap. 10, págs. 193–207.
- Nunez, P. L., 1981. *Electric Field of the Brain. The Neurophysics of EEG*. Oxford University Press.
- Nuwer, M., Comi, G., Emerson, R., Fuglsang-Frederiksen, A., Guerit, J., Hinrichs, H., Ikeda, A., Jose, C., Luccas, F., Rappelsburger, P., 1998. IFCN standards for digital recording of clinical EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 106 (3), 259–261.
- Oostendorp, T. F., van Oosterom, A., 1989. Source parameter estimation in inhomogeneous volume conductors of arbitrary shape. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 36 (3), 382–391.
- Oostenveld, R., 2003. Improving EEG source analysis using prior knowledge. Tesis doctoral, Katholieke Universiteit Nijmegen.
- Pascual-Marqui, R., 1999. Review of methods for solving the EEG inverse problem. *International Journal of Bioelectromagnetism* 1 (1), 75–86, [Author's version].
- Pascual-Marqui, R., 2002. Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical detail. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 24D, 5–12.
- Pascual-Marqui, R., Michel, C., Lehmann, D., 1994. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int. J. Psychophysiol.* 18 (1), 49–65.
- Plonsey, R., 1969. *Bioelectric Phenomena*. McGraw-Hill, New York.
- Plonsey, R., Heppner, D., 1967. Considerations of quasi-stationarity in electrophysiological systems. *Bulletin of Mathematical Biophysics* 29 (4), 657–664.
- Roth, B., Ko, D., von Albertini-Carletti, I., Scaffidi, D., Sato, S., 1997. Dipole localization in patients with epilepsy using the realistically shaped head model. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 102 (3), 159–166.

- 
- Salu, Y., Cohen, L., Rose, D., Sato, S., Kufta, C., Hallett, M., 1990. An improved method for localizing electric brain dipoles. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 37 (7), 699–705.
- Sarvas, J., 1987. Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem. *Phys Med Biol* 32 (1), 11–22.
- Sörnmo, L., Laguna, P., 2005. *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*. Elsevier Academic Press.
- Tikhonov, A., Arsenin, V., 1977. *Solutions of Ill-Posed Problems*. Wiley, New York.
- Wendel, K., Väisänen, O., Malmivuo, J., Gencer, N., Vanrumste, B., Durka, P., Magjarevic, R., Supek, S., Pascu, M. L., Fontenelle, H., Grave-de-Peralta, R., 2009. EEG/MEG Source Imaging: Methods, Challenges, and Open Issues. *Computational Intelligence and Neuroscience* 2009.
- Wolters, C., Anwander, A., Tricoche, X., Weinstein, D., Koch, M., MacLeod, R., 2006. Influence of tissue conductivity anisotropy on EEG/MEG field and return current computation in a realistic head model: a simulation and visualization study using high-resolution finite element modeling. *NeuroImage* 30 (3), 813–826.
- Yao, D., He, B., 2001. A self-coherence enhancement algorithm and its application to enhancing three-dimensional source estimation from EEGs. *Ann. Biomed. Eng.* 29 (11), 1019–1027.
- Zhang, Z., 1995. A fast method to compute surface potentials generated by dipoles within multilayer anisotropic spheres. *Physics in Medicine and Biology* 40 (3), 335–349.