

Detectie en bronlokalisatie van epileptische hersenactiviteit met behulp van EEG-signalen

Gert Van Hoey

Promotoren: Prof. dr. I. Lemahieu
Prof. dr. P. Boon

Proefschrift ingediend tot het behalen van de graad van
Doctor in de Toegepaste Wetenschappen: Elektrotechniek

Vakgroep Elektronica en Informatiesystemen
Voorzitter: Prof. dr. ir. J. Van Campenhout
Faculteit Toegepaste Wetenschappen
Academiejaar 1999 – 2000



Dankwoord

Bij het afronden van mijn doctoraatsonderzoek wens ik mijn dank uit te spreken aan alle mensen die mij met hun steun en medewerking hebben geholpen mijn werk te realiseren.

Mijn promotor prof. dr. Ignace Lemahieu wens ik oprecht te bedanken voor de kans die hij mij geboden heeft mijn doctoraatsonderzoek vier jaar geleden aan te vatten binnen de onderzoeksgroep MEDISIP. Met zijn aanmoedigingen en sturende raadgevingen heeft hij er steeds over gewaakt dat het vizier gericht bleef op relevant en vernieuwend doctoraatsonderzoek. Zijn waardering voor mijn onderzoekswerk heb ik als sterk motiverend ervaren. Mijn promotor prof. dr. Paul Boon dank ik oprecht voor de mogelijkheid mijn onderzoek te verrichten binnen de Epilepsiegroep van het Universitair Ziekenhuis te Gent. Onze samenwerking en het feit dat ik betrokken werd bij de epilepsie-monitoringseenheid en de preheelkundige evaluatie, hebben voor mij een motiverende omgeving gecreëerd waarbinnen de aandacht voor de relevantie en de validatie van mijn onderzoekswerk werd geprikkeld. Ik dank mijn beide promotoren verder voor de talrijke geboden kansen om op conferenties of symposia mijn onderzoekswerk voor te stellen en in contact te treden met andere onderzoekers. Deze gelegenheden waren dikwijls de aanzet tot nieuwe inzichten en frisse ideeën.

Ik bedank prof. dr. ir. Jan Van Campenhout, voorzitter van de vakgroep Elektronica en Informatiesystemen, voor de belangstelling die hij betoonde voor mijn onderzoek, en richt verder een speciaal woord van dank aan prof. dr. Jacques De Reuck, diensthoofd van de afdeling Neurologie in het UZ Gent, voor de gastvrijheid waarmee hij mij toeliet mijn onderzoek uit te voeren op de dienst Neurologie. Prof. dr. Rik Achten, hoofd van de MR-afdeling in het UZ Gent, dank ik bovendien voor het bereidwillig beschikbaar stellen van de MR-beelden die ik bij mijn onderzoek heb gebruikt.

Het was zeer aangenaam te werken in de onderzoeksgroep MEDISIP. Ik dank alle leden van de groep voor de fijne collegiale sfeer waarvan ik de voorbije jaren heb genoten. Ik bedank in het bijzonder dr. ir. Rik Van de Walle voor de raad en steun die ik van hem bij mijn onderzoekswerk heb gekregen. Ik wens eveneens mijn waardering uit te spreken voor zijn initiatief van de wekelijkse onderzoeksvergadering van doctorandi van de MEDISIP-groep, die ik als zeer waardevol ervaren heb. Ik bedank mijn collega ir. Bart Vanrumste voor de fijne samenwerking in het onderzoeksdomein van de EEG-bronlokalisatie.

Ik zal met goede herinneringen terugdenken aan de toffe momenten die we samen op het werk in Gent en tijdens conferenties hebben beleefd. Een woord van dank richt ik eveneens aan Rita Breems voor haar steeds bereidwillige hulp.

Ik heb mij steeds thuis gevoeld bij de personeelsleden, medewerkers en stagiairs van de dienst Neurologie in het UZ Gent. Ik wens hen allen te bedanken voor hun sympathie, bereidwillige hulp en belangstelling voor mijn onderzoekswerk. In het bijzonder richt ik mijn dank tot ir. Michel D'Havé, die steeds bereid is zich in zijn vrije tijd ten dienste te stellen van de Epilepsiegroep. Ik wil mijn waardering uitspreken voor zijn hulp bij mijn onderzoek, evenals voor zijn frequente logistieke ondersteuning. Dr. Kristl Vonck dank ik bovendien hartelijk voor haar medewerking bij de validatie van mijn onderzoekswerk.

Ik dank prof. dr. Ignace Lemahieu, dr. ir. Rik Van de Walle, prof. dr. Paul Boon, ir. Michel D'Havé, ir. Koen Denecker en Hilde Beels voor het kritisch nalezen van dit proefschrift. Hun opmerkingen hebben de kwaliteit en de leesbaarheid van dit werk zeker verhoogd. Ik wens eveneens de studenten te bedanken die via hun afstudeerwerk een bijdrage hebben geleverd tot mijn onderzoek.

Het Bijzonder Onderzoeksfonds (BOF) van de Universiteit Gent dank ik voor de kans die ik kreeg mijn onderzoek als doctoraatsbursaal uit te voeren.

Tegenover alle leerkrachten en professoren die meegebouwd hebben aan mijn opleiding tot ingenieur en onderzoeker, wens ik eveneens mijn oprechte dank uit te spreken. Zij hebben mij immers begeleid tot een beroep waarbinnen ik zeer veel voldoening vind.

Ik wil mijn vrouw Hilde danken voor haar steun tijdens de periode van mijn doctoraatsonderzoek. Zij heeft begripvol aanvaard dat het uitvoeren van mijn doctoraatsonderzoek dikwijls veel meer was dan een gewone dagtaak. Ik bedank mijn ouders voor hun voortdurende steun en belangstelling en omdat ik dankzij hen de kans kreeg de voorbereidende weg te volgen die geleid heeft tot de periode van mijn doctoraatsonderzoek. Tenslotte bedank ik mijn schoonouders en andere familieleden voor hun belangstelling in mijn werk.

ir. Gert Van Hoey
21 juni 2000

Inhoud

1	Algemene inleiding	1
1.1	Situering	1
1.2	Overzicht	2
1.3	Publicatie van onderzoeksresultaten	3
2	Elektrische hersenactiviteit en epilepsie	5
2.1	Inleiding	5
2.2	De hersenen	6
2.2.1	Anatomie	6
2.2.2	Elektrische hersenactiviteit	9
2.3	Elektro-encefalografie	10
2.3.1	Registratie van het elektro-encefalogram (EEG)	10
2.3.2	Toepassingen	12
2.4	Epilepsie	14
2.4.1	Epileptische aanvallen	14
2.4.2	Epileptische kenmerken van het EEG	15
2.4.3	Video-EEG-monitoring	17
2.4.4	Resectieve heelkunde	19
2.4.5	Elektrische-bronlokalisatie	21
2.5	Samenvatting	23
3	Basisprincipes van EEG-bronanalyse	25
3.1	Inleiding	25
3.2	Oorsprong van het EEG	26
3.2.1	Synaptische stromen en het dipoolmodel	26
3.2.2	Piramidale neuronen	29
3.2.3	Samenvatting en bespreking	30
3.3	Voorwaarts probleem	31
3.3.1	Wiskundige beschrijving	31
3.3.2	Hoofdmodellering	33

3.3.3	Numerieke methoden	35
3.4	Bronmodellering en het invers probleem	38
3.4.1	Dipoollokalisatie	39
3.4.2	Reconstructie van gedistribueerde elektrische activiteit	43
3.5	Samenvatting	47
4	Nauwkeurigheid van dipoollokalisatie	49
4.1	Inleiding	49
4.2	Situering	49
4.2.1	Data-gerelateerde invloeden	50
4.2.2	Model-gerelateerde factoren	50
4.3	Literatuuroverzicht	51
4.4	Doelstelling	52
4.5	Theoretische achtergrond	53
4.6	Simulaties	54
4.6.1	Invloed van ruis	55
4.6.2	Invloed van elektrodepositiefouten	56
4.7	Resultaten	57
4.7.1	Invloed van ruis	57
4.7.2	Invloed van elektrodepositiefouten	60
4.8	Bespreking	63
4.9	Besluit	70
4.10	Samenvatting en originele bijdragen	71
5	Detectie en bronlokalisatie van focale hersenactiviteit	73
5.1	Inleiding	73
5.2	Detectiemethoden voor epileptische EEG-activiteit	74
5.2.1	Spikes	75
5.2.2	Aanvalsactiviteit	80
5.3	Ontbinden van het EEG in componenten	81
5.3.1	Spatio-temporeel model voor het EEG	81
5.3.2	De singuliere-waardenontbinding	85
5.3.3	Bepalen van signaal- en ruisruimte van het EEG	95
5.3.4	MUSIC	100
5.4	Detectie van focale hersenactiviteit	102
5.4.1	Doelstelling en onderstellingen	102
5.4.2	Detectiecriteria voor focale hersenactiviteit	105
5.5	Validatie van de detectiemethode	113
5.5.1	EEG-data	113
5.5.2	Sensitiviteit, specificiteit en ROC-curven	115

5.5.3	Resultaten	116
5.5.4	Invloed van het hoofdmodel	123
5.6	Rekentijd	130
5.7	Samenvatting en originele bijdragen	134
6	Dipoollokalisatie met neurale netwerken	137
6.1	Inleiding	137
6.2	Basisprincipes van artificiële neurale netwerken	138
6.2.1	Structuur	139
6.2.2	Training	141
6.3	Meerlaagsperceptrons	141
6.3.1	Benadering van functies	142
6.3.2	Dimensionering van het meerlaagsperceptron	143
6.3.3	Het 'error-backpropagation'-trainingsalgoritme	144
6.4	Dipoollokalisatie met meerlaagsperceptrons	149
6.4.1	Literatuuroverzicht	149
6.4.2	Structuur en gegevensrepresentatie	150
6.4.3	Training en evaluatie	152
6.5	Resultaten	158
6.5.1	Trainingsverloop	158
6.5.2	Keuze van trainingsstrategie en -parameters	161
6.5.3	Dimensionering van het meerlaagsperceptron	163
6.5.4	Lokalisatienauwkeurigheid	170
6.5.5	Robuustheid ten opzichte van ruis en elektrodepositie- fouten	175
6.5.6	Rekentijd	181
6.6	Samenvatting en originele bijdragen	183
7	Detectie en bronlokalisatie in de praktijk	185
7.1	Inleiding	185
7.2	Performantie bij gebruik van het ANN	186
7.3	Rekentijd	189
7.4	Invloed van de vensterlengte	190
7.5	Validatie voor beperkte patiëntengroep	192
7.6	Detectie van aanvalsactiviteit	201
7.7	Invloed van filteren	205
7.8	Keuze van de drempelwaarden	209
7.9	Suggesties voor verder onderzoek	210
7.10	Samenvatting en originele bijdragen	212
8	Besluiten	215

A	Dipoollokalisatiefouten onder invloed van ruis	219
B	Error backpropagation	231

Hoofdstuk 1

Algemene inleiding

1.1 Situering

De werking van de hersenen gaat gepaard met zwakke elektrische activiteit van de hersencellen. Ten gevolge hiervan kunnen op het hoofdoppervlak in de tijd variërende potentiaalverschillen gemeten worden. Elektro-encefalografie, d.i. de registratie van deze potentiaalverschillen m.b.v. elektroden op de hoofdhuid, is bij uitstek geschikt als onderzoek bij patiënten die lijden aan epilepsie. Bij deze patiënten veroorzaakt abnormaal sterke elektrische activiteit in bepaalde hersenzones immers epilepsieaanvallen, die het normaal functioneren van een persoon in het dagelijks leven sterk kunnen hinderen. Elektro-encefalografie kan aangewend worden om verschillende types epilepsie van elkaar te onderscheiden en om de hersenzones te identificeren die een rol spelen bij het ontstaan van de aanvallen. Met dit doel kunnen epilepsiepatiënten opgenomen worden in een epilepsie-monitoringeenheid waar een elektro-encefalogram (EEG) gedurende enkele dagen continu wordt geregistreerd.

Tijdens de zgn. preheeltkundige evaluatie van epilepsiepatiënten wordt onderzocht of de mogelijkheid bestaat — dit is afhankelijk van het type en de oorsprong van de epilepsie — de patiënt aanvalsvrij te laten worden door het uitvoeren van een heeltkundige ingreep aan de hersenen. Deze preheeltkundige evaluatie omvat naast medische beeldvorming van de hersenen o.m. ook een video-EEG-registratie in een epilepsie-monitoringeenheid.

Dit proefschrift situeert zich binnen het onderzoek naar EEG-bronlokalisatie technieken, waarmee uitgaande van het EEG op een kwantitatieve wijze een lokalisatie kan gebeuren van de hersenzones die betrokken zijn bij epileptische aanvallen. Binnen de preheeltkundige evaluatie van een patiënt kunnen dergelijke technieken waardevolle bijkomende informatie opleveren.

Om de bruikbaarheid van EEG-bronlokalisatie in het kader van een pre-

heelkundige evaluatie van epilepsiepatiënten te verhogen, kunnen onderzoeksinspanningen geleverd worden op verschillende domeinen. Vooreerst is het belangrijk een geleidbaarheidsmodel van het menselijk hoofd op te stellen dat zo precies mogelijk is en waarmee met aanvaardbare rekentijden elektrische veldberekeningen uitgevoerd kunnen worden. Een tweede onderzoeksaspect is het vooropstellen van een geschikt elektrisch model voor de elektrische hersenactiviteit en het uitwerken van methoden voor het bepalen van de parameters van deze bronmodellen, uitgaande van de gemeten EEG-signalen. Een derde aspect is tenslotte het selecteren van voor de bronlokalisatie relevante EEG-fragmenten, uit een langdurige EEG-registratie. Het onderzoek dat in dit proefschrift beschreven wordt, houdt verband met het tweede en derde aspect.

In dit proefschrift wordt een methode uitgewerkt om epileptische fenomenen op te sporen in het EEG dat tijdens een video-EEG-monitoringsessie wordt geregistreerd. Deze methode heeft enerzijds als doel een automatische detectie uit te voeren van de tijdstippen waarop een hersenzone epileptische hersenactiviteit vertoont. Dit verlicht in sterke mate de taak van specialisten die het EEG van epilepsiepatiënten interpreteren. Indien zij niet beschikken over een dergelijke detectiemethode, moet het volledige EEG (dat geregistreerd werd gedurende verscheidene uren of dagen) immers volledig visueel geïnspecteerd worden, op zoek naar epileptische kenmerken. Wegens het feit dat de detectiemethode gebaseerd is op het gebruik van een elektrisch model van de epileptische hersenactiviteit, zal anderzijds voor elk gedetecteerd tijdstip ook een kwantitatieve schatting bekomen worden van de ligging van de betreffende hersenzone. Samenvattend kunnen we dus stellen dat in dit proefschrift een methode wordt behandeld voor de gecombineerde detectie en lokalisatie van epileptische hersenactiviteit, op basis van het EEG.

1.2 Overzicht

De hoofdstukken 2 en 3 vormen de introductie tot het onderzoekswerk dat in dit proefschrift voorgesteld wordt. In hoofdstuk 2 worden eerst de hersenen en de elektrische hersenactiviteit besproken en wordt daarna de elektro-encefalografie toegelicht. Verder bespreken we epilepsie en de video-EEG-monitoring als onderdeel in de preheelkundige evaluatie van epilepsiepatiënten. Tevens wordt de rol van elektrische-bronlokalisatie in de preheelkundige evaluatie belicht. Hoofdstuk 3 reikt de basisprincipes aan van elektrische-bronlokalisatie op basis van het EEG. Na een bespreking van de elektrische hersenactiviteit die aanleiding geeft tot het EEG wordt het zgn. voorwaarts probleem van elektrische-bronlokalisatie besproken, waarbij aspecten als hoofdmodellering en numerieke technieken voor de oplossing van

het elektrische-veldprobleem worden behandeld. Verder komt het invers probleem van elektrische-bronlokalisatie aan bod, waarbij bronmodellen besproken worden, evenals methoden om de parameters van deze modellen te bepalen uitgaande van het EEG. In het bijzonder wordt het zgn. dipoolmodel besproken, het bronmodel dat verder in het proefschrift steeds gebruikt wordt.

De beschrijving van het onderzoek dat uitgevoerd werd in het kader van dit proefschrift, vangt aan bij hoofdstuk 4. In dit hoofdstuk worden aan de hand van simulaties de praktische mogelijkheden en beperkingen van dipoollokalisatie onderzocht, door de studie van de invloed van ruis en EEG-elektrodepositiefouten op de dipoollokalisatienauwkeurigheid.

In hoofdstuk 5 wordt de eerder vermelde methode voorgesteld voor de gecombineerde detectie en lokalisatie van epileptische hersenactiviteit. Na een literatuuroverzicht van bestaande methoden wordt de nodige wiskundige achtergrond aangereikt om de nieuwe methode te kunnen introduceren. Eens de methode is beschreven, wordt haar performantie onderzocht op basis van reële EEG-signalen van een epilepsiepatiënt. Het hoofdstuk wordt afgesloten met een bespreking van de voor de methode vereiste rekentijd, waaruit zal blijken dat een toepassing ervan in ware tijd niet mogelijk is.

Hoofdstuk 6 reikt een oplossing aan om de rekentijd van de detectie- en lokalisatiemethode te reduceren. Het gebruik van een neurale netwerk bij het dipoollokalisatieprobleem wordt er onderzocht. Na een introductie over het meerlaagsperceptron, het type neurale netwerk dat aangewend zal worden, wordt besproken op welke manier dit neurale netwerk getraind zal worden voor de uitvoering van de gewenste taak. Vervolgens worden diverse praktische aspecten besproken: het trainingsverloop, de dimensionering van het meerlaagsperceptron, de lokalisatienauwkeurigheid die het netwerk kan realiseren, de robuustheid van het netwerk t.o.v. ruis en elektrodepositiefouten en tenslotte de snelheidswinst die met het netwerk kan bekomen worden.

In hoofdstuk 7 wordt het praktisch gebruik besproken van de detectie- en lokalisatiemethode, die nu dankzij het gebruik van het neurale netwerk uit hoofdstuk 6 in staat is EEG-signalen in ware tijd te verwerken. Daartoe wordt ondermeer een validatie van de methode uitgevoerd op basis van EEG-signalen van een beperkte patiëntengroep.

Hoofdstuk 8 vat de belangrijkste besluiten uit dit proefschrift samen en belicht de originele aspecten van het beschreven onderzoekswerk.

1.3 Publicatie van onderzoeksresultaten

Dit doctoraatsonderzoek heeft geresulteerd in 2 artikels in internationale tijdschriften [125, 133] en 14 bijdragen op internationale conferenties [124, 126–

132, 134–139], telkens als eerste auteur. Daarnaast werd meegewerkt aan het werk van andere onderzoekers, zowel binnen het domein van de EEG-bronlokalisatie [14, 15, 17, 20–25, 141–153] als in het ruimere domein van de medische beeld- en signaalverwerking [35–37, 157, 158], hetgeen gezamenlijk heeft geleid tot 4 gepubliceerde en 2 ingediende artikels in nationale of internationale tijdschriften en 21 bijdragen op nationale of internationale conferenties.

Hoofdstuk 2

Elektrische hersenactiviteit en epilepsie

2.1 Inleiding

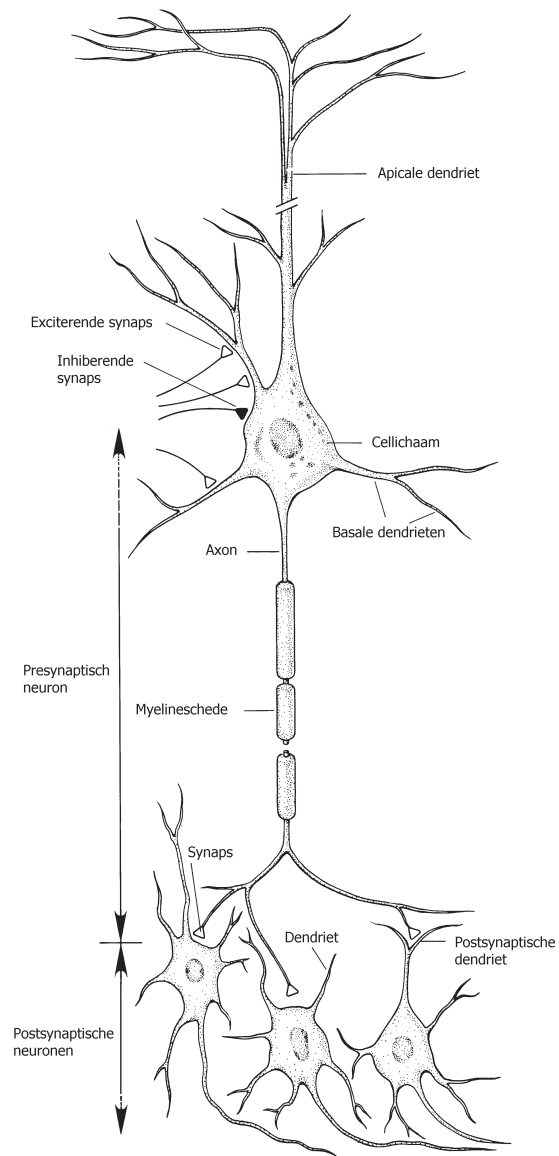
In dit hoofdstuk wordt het kader geschetst waarbinnen het onderzoek gesitueerd is dat in dit proefschrift wordt behandeld. Vooreerst beschrijven we in sectie 2.2 hoe de hersenen opgebouwd zijn uit hersencellen waarvan de onderlinge communicatie gepaard gaat met elektrische activiteit. Het elektro-encefalogram (EEG), de meting van de potentiaalverschillen op het hoofdpervlak die het gevolg zijn van de elektrische hersenactiviteit, wordt besproken in sectie 2.3. Eén van de belangrijke toepassingen van elektro-encefalografie is de studie van epilepsie. Aangezien de detectie en lokalisatie van epileptische hersenactiviteit het onderwerp vormt van dit proefschrift, wordt epilepsie in sectie 2.4 nader besproken. Na een beschrijving van epileptische aanvallen en de epileptische kenmerken die een elektro-encefalogram kunnen vertonen, bespreken we de video-EEG-monitoring. Dit onderzoek, dat deel uitmaakt van de preheeltkundige evaluatie van epilepsiepatiënten, levert de EEG-data die we met de in dit proefschrift beschreven methoden wensen te analyseren. Het doel van deze analyse van het EEG is de elektrische-bronlokalisatie, d.i. de extractie van informatie uit het EEG betreffende de ligging van de hersenzones die een rol spelen bij de epilepsie van de onderzochte patiënt. Deze informatie kan naderhand aangewend worden, samen met de informatie die bekomen wordt uit andere klinische onderzoeken zoals bv. medische beeldvorming, om een beslissing te nemen omtrent het al dan niet heelkundig behandelen van de epilepsiepatiënt.

2.2 De hersenen

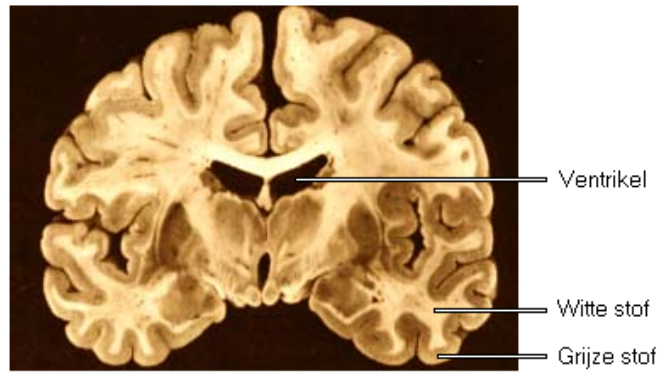
2.2.1 Anatomie

De hersenen vormen een immens netwerk van naar schatting $2.6 \cdot 10^9$ hersencellen, *neuronen* genoemd, die met elkaar communiceren door middel van een combinatie van elektrische en chemische signalen. Elk neuron bestaat uit een cellichaam (het *soma*), *dendrieten* en een *axon* [65]. De opbouw van een neuron wordt geïllustreerd in figuur 2.1. De dendrieten zijn uitlopers van een neuron en vormen a.h.w. de voelsprietten waarmee het neuron signalen van andere hersencellen opvangt. Het neuron in figuur 2.1 heeft *basale dendrieten* die ontspringen aan het cellichaam en een dikke en lange *apicale dendriet* met aan zijn uiteinde verschillende uitlopers. Aangespoord door de aan zijn dendrieten ontvangen signalen, kan een neuron op zijn beurt ook een signaal, een zgn. *actiepotential*, versturen langsheen zijn axon. Het axon is een uitloper van het neuron die aan zijn uiteinde talrijke vertakkingen vertoont en hiermee contact maakt met de dendrieten van vele andere neuronen d.m.v. zgn. *synapsen*. Sommige neuronen hebben een zeer kort axon omdat ze enkel contact maken met naburige hersencellen, maar andere neuronen kunnen een axon hebben dat tientallen centimeters lang is, om een verbinding te vormen met verafgelegen neuronen in andere hersenregio's. De axonen zijn omgeven door een *myelineschede*, die essentieel is om een snelle elektrische propagatie van actiepotentialen te verwezenlijken.

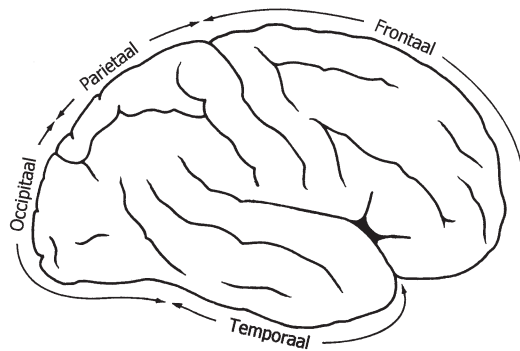
Binnen de hersenen onderscheiden we de zgn. *witte* en *grijze stof*. De witte stof bestaat uit de axonen van neuronen die verbindingen tussen verschillende hersencentra realiseren. Ze dankt haar naam aan de witte kleur die het gevolg is van de aanwezigheid van myeline rond de axonen. De cellichamen en dendrieten van neuronen zijn gegroepeerd in de grijze stof, waarvan de naam eveneens op basis van de weefselkleur gegeven is. De grijze stof is gelokaliseerd in de 1 tot 4 mm dikke buitenste laag van de hersenen, de *cortex*, en eveneens in enkele meer in het centrum gelegen *nuclei* of *kernen*. De cortex vertoont een groot aantal rondingen en insnijdingen, resp. *gyri* en *sulci* genoemd. De witte en grijze stof zijn duidelijk van elkaar te onderscheiden in figuur 2.2, die een coronale snede doorheen de hersenen toont. De figuur toont eveneens de enkele ventrikels. Dit zijn holten die gevuld zijn met het hersenvocht, het zgn. cerebro-spinaal vocht. In elk van de twee hersenhelften (de linker- en rechterhemisfeer) wordt de cortex ingedeeld in vier grote regio's: de *frontale*, *pariëtale*, *occipitale* en *temporale kwabben*. Figuur 2.3 stelt schematisch de ligging van deze kwabben voor.



Figuur 2.1: Voorstelling van een neuron.



Figuur 2.2: Coronale doorsnede doorheen de hersenen: witte en grijze hersenstof.



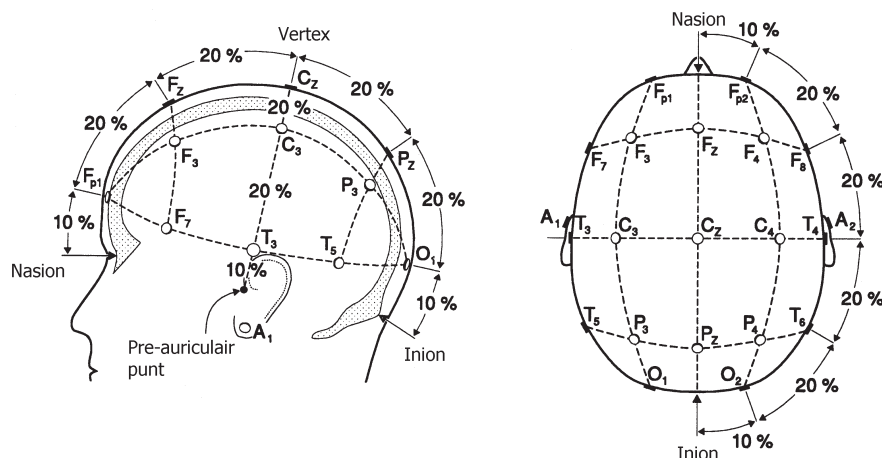
Figuur 2.3: Zijaanzicht van de hersenen (voorzijde rechts): de frontale, pariëtale, occipitale en temporale hersenkwabben.

2.2.2 Elektrische hersenactiviteit

Het neuron vertoont, net zoals alle andere types levende cellen, een negatieve potentiaal van het intracellulaire compartiment ten opzichte van de extracellulaire ruimte [72]. Deze *rustpotentiaal* wordt veroorzaakt door sterke concentratiegradiënten over de celwand, het *celmembraan*, voor verschillende kationen (hoofdzakelijk Na^+ , K^+) en anionen (hoofdzakelijk Cl^-). In de rusttoestand van de cel vertoont het celmembraan voor deze ionen een zwakke doorlaatbaarheid (permeabiliteit) door de aanwezigheid van passieve ionenkanalen die in het membraan ingebouwd zijn. Met ‘passief’ wordt bedoeld dat de ionenkanalen steeds geopend zijn, in tegenstelling tot sommige kanalen die zich openen of sluiten o.i.v. membraanpotentiaalvariaties of chemische stoffen. De rustpotentiaal van een neuron bedraagt ongeveer -70 mV.

Communicatie tussen neuronen vindt plaats wanneer een *actiepotentiaal*, d.i. een kortdurende lokale verstoring van de rustmembraanpotentiaal, langsheen het axon van een neuron propageert [73]. Aan zijn uiteinde maakt een axon met behulp van synapsen contact met de dendrieten of het soma (cellichaam) van een groot aantal andere neuronen. Wanneer een actiepotentiaal aankomt bij een dergelijke synaps, wordt een chemische stof, de *neurotransmitter*, vrijgesteld [67]. In het membraan van het neuron waarmee deze synaps contact maakt, dat het *postsynaptische* celmembraan genoemd wordt, worden hierdoor specifieke ionenkanalen geopend, zodat de permeabiliteit van dit celmembraan lokaal een wijziging ondergaat. Ten gevolge hiervan vindt een lokale verstoring plaats van de rustpotentiaal van het postsynaptisch neuron. Afhankelijk van het type neurotransmitter dat werd vrijgesteld, kan het celmembraan *gedepolariseerd* of *gehyperpolariseerd* worden. Dit betekent dat de membraanpotentiaal resp. daalt of stijgt, m.a.w. dat hij resp. minder of meer negatief wordt. De lokale wijziging van de membraanpotentiaal wordt dan resp. een *exciterende* of *inhiberende postsynaptische potentiaal* genoemd (EPSP of IPSP).

Indien een bepaald neuron min of meer gelijktijdige postsynaptische potentialen ondervindt van een groot aantal synapsen van andere neuronen, kan het effect van deze potentialen gecumuleerd worden. Indien het effect van de EPSP's voldoende sterker is dan het effect van de IPSP's, overschrijdt de membraanpotentiaal een bepaalde drempelwaarde, waardoor het beschouwde neuron aangezet wordt op zijn beurt een actiepotentiaal langsheen zijn axon te ‘versturen’ [74].



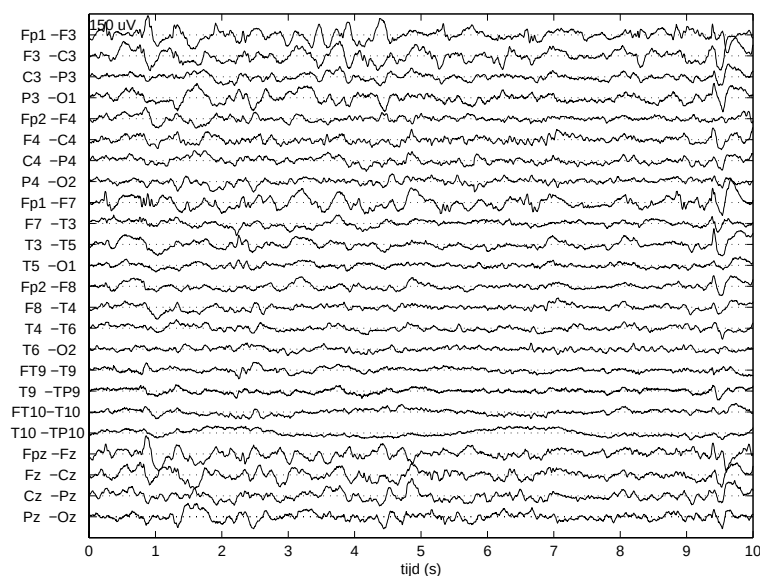
Figuur 2.4: Voorstelling van de EEG-elektrodepositionering volgens het 10-20-systeem: zij aanzicht en bovenaanzicht van het hoofd.

2.3 Elektro-encefalografie

2.3.1 Registratie van het elektro-encefalogram (EEG)

De gezamenlijke elektrische activiteit van de neuronen in de hersenen veroorzaakt een als functie van de tijd variërende elektrische-potentiaalverdeling op het hoofdoppervlak. Een elektro-encefalogram (EEG) is een registratie van deze potentiaalverdeling d.m.v. elektroden die op de hoofdhuid of scalp geplaatst worden [39, 93]. We vermelden hier ook het bestaan van magneto-encefalografie (MEG) [78], waarbij zwakke magnetische velden gemeten worden rond het hoofd, die eveneens het gevolg zijn van de elektrische hersenactiviteit. De elektroden worden op standaardposities op het hoofdoppervlak aangebracht volgens internationaal afgesproken regels, het zogenaamde 10-20-systeem [63, 104]. Zoals in figuur 2.4 wordt getoond, worden deze posities bekomen door de verbindingslijnen tussen het *nasion* en het *inion* enerzijds, en tussen de beide *pre-auriculair punten* anderzijds, te verdelen in segmenten met als lengte 10 of 20% van de totale lengte. Het nasion, het inion en de pre-auriculair punten zijn gemakkelijk herkenbare referentieplaatsen op de schedel, die op figuur 2.4 aangeduid zijn.

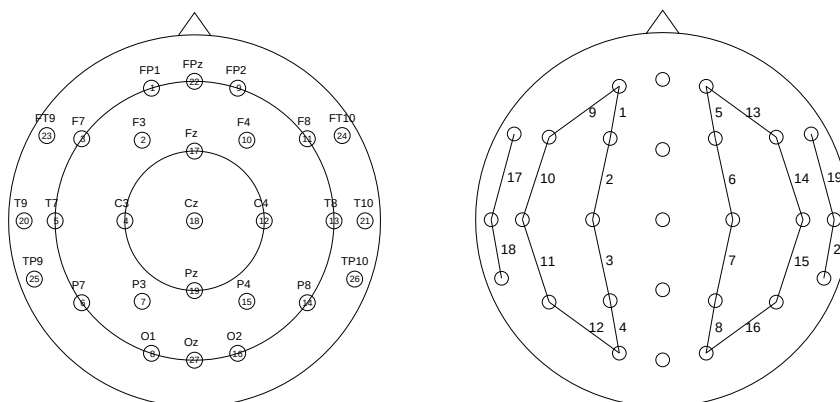
Het elektro-encefalogram toont het tijdsverloop van de potentiaal tussen een aantal gekozen elektrodeparen. De zgn. *montage* van het EEG geeft aan voor welke elektrodeparen het corresponderende signaal in het EEG afgebeeld



Figuur 2.5: Voorstelling van een 10 s durend EEG-fragment, bij gebruik van de montage uit figuur 2.6.

wordt [104]. Verder in dit proefschrift zullen we met de term ‘EEG-sigitaal’ of ‘EEG-kanal’ steeds het tijdsverloop van de potentiaal tussen twee elektroden aanduiden. De term ‘EEG’ gebruiken we als benaming voor een set EEG-signalen of -kanalen, die bepaald wordt door de beschouwde montage. In figuur 2.5 wordt een EEG-fragment van 10 s afgebeeld, waarbij de afstand tussen twee opeenvolgende horizontale stippellijnen overeenstemt met $150 \mu V$. De bijbehorende montage wordt getoond in figuur 2.6. De posities van de 27 EEG-elektroden worden weergegeven in figuur 2.6a, die een bovenaanzicht van een (sferisch) hoofd voorstelt in een radiale projectie (neus aangegeven door driehoek). De drie cirkels stellen a.h.w. lijnen van constante breedtegraad voor, op resp. 45, 90 en 120° . Deze elektrodeconfiguratie bestaat uit 21 posities die werden overgenomen uit het 10-20-systeem voor elektrodepositionering en 6 additionele elektroden (FT9, FT10, T9, T10, TP9, TP10) die ter hoogte van de beide temporale hersenenregio’s aangebracht worden. Deze elektrodeconfiguratie met 27 elektroden wordt, tenzij anders vermeld, verder in dit proefschrift overal gebruikt. De afbeelding in figuur 2.6b toont welke elektrodekoppels deel uitmaken van de gebruikte montage.

Analoge elektro-encefalografietoestellen registreren het EEG m.b.v. pen- nen op papier dat met een constante snelheid voorbyschuift. De pennen wor-



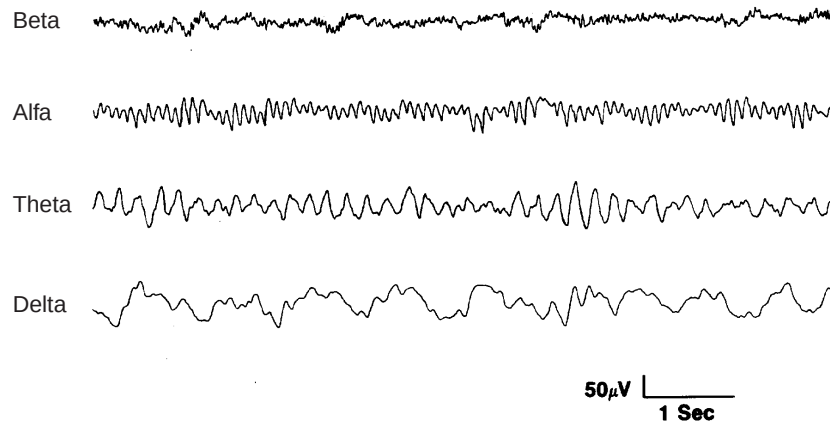
Figuur 2.6: (a) Bovenanzicht van het hoofd met in radiale projectie de 27 standaard-elektrodeposities; (b) Voorbeeld van een EEG-montage.

den zodanig aangestuurd dat hun uitwijking evenredig is met het potentiaalverschil tussen het corresponderende elektrodepaar. De montage kan bij deze toestellen (eventueel tijdens de registratie) op elektro-mechanische manier gewijzigd worden. Moderne elektro-encefalografietoestellen bemonsteren de gemeten EEG-signalen met een gegeven bemonsteringsfrequentie, die afhankelijk van het toestel kan variëren tussen 100 Hz tot 1 kHz. Wanneer bij een dergelijk toestel het potentiaalverloop aan elke elektrode gemeten wordt t.o.v. een vaste referentie-elektrode, kan na afloop van de registratie de hersenactiviteit bestudeerd worden met om het even welke gewenste montage. Voor elk beschouwd elektrodekoppel volstaat het immers het verschil te berekenen van de twee EEG-signalen corresponderend met de beide elektroden. Deze digitale elektro-encefalografietoestellen laten bovendien toe de EEG-signalen met behulp van digitale-signaalverwerkingsmethoden te bewerken.

2.3.2 Toepassingen

Het elektro-encefalogram kan aangewend worden bij de studie van en het onderzoek naar een groot aantal neurologische fenomenen, gebreken en ziekten.

Een eerste toepassing is de studie van de opeenvolgende fasen tijdens de slaap [92]. Tijdens de slaap doorlopen de hersenen verschillende toestanden, die op basis van het EEG van elkaar te onderscheiden zijn. Bij klachten van een patiënt over slapeloosheid of overmatige vermoeidheid kan een slaaponderzoek op basis van een nachtelijk EEG eventuele afwijkingen van het normale verloop van de slaapfasen aan het licht brengen.



Figuur 2.7: Typische EEG-siginaalvormen voor de verschillende frequentiebanden: beta (13–30 Hz), alfa (8–13 Hz), theta (4–7 Hz) en delta (0.5–4 Hz).

Het slaaponderzoek is ondermeer gebaseerd op het feit dat de verschillende toestanden van de hersenen een kenmerkende frequentie-inhoud van het EEG opleveren. Het frequentiegebied dat m.b.t. EEG-signalen van belang is, wordt ingedeeld in een viertal frequentiebanden: de delta- (0.5–4 Hz), theta- (4–7 Hz), alfa- (8–13 Hz) en betaband (13–30 Hz) [39]. Alfa-EEG-activiteit is kenmerkend voor een toestand van zgn. rustige waak en kan geobserveerd worden ter hoogte van de pariëtale en occipitale kwabben wanneer de ogen van de patiënt gesloten zijn. Betagolven worden in normale omstandigheden waargenomen in de frontale regio en eveneens in andere regio's bij intense mentale activiteit. Delta- en thetagolven houden onder andere verband met bepaalde slaapfasen bij volwassenen. Onder de verschillende types hersenactiviteit vertonen zij doorgaans de hoogste amplitude. Figuur 2.7 toont een karakteristiek EEG-siginaal voor elk van deze vier frequentiebanden.

Een tweede toepassing is het testen van de functie van de zintuigen en het zenuwstelsel, door het opwekken van de elektrische respons van bepaalde hersenzones m.b.v. visuele, auditieve of sensorische stimuli [117]. Een dergelijke stimulatie geeft aanleiding tot zgn. *geëvoceerde potentialen* (Eng. *evoked potentials*, EP's). Deze fenomenen zijn doorgaans veel zwakker dan het EEG dat opgewekt wordt door de spontane hersenactiviteit die continu plaatsvindt. Daarom zijn EP's slechts waar te nemen wanneer een groot aantal EEG-fragmenten corresponderend met herhaalde stimuli uitgemiddeld worden. De EP's zijn immers in de tijd gebonden (Eng. *time-locked*) aan het ogenblik van de stimulus, terwijl het spontane EEG dat niet is. EP's worden ook aangewend

voor de lokalisatie van de hersenzones die bepaalde stimuli verwerken.

Een derde belangrijke toepassing is de studie van epilepsie en het lokaliseren van de hersenregio's die bij deze aandoening betrokken zijn. Dit is de toepassing van het EEG waarop dit proefschrift gebaseerd is. Om deze reden bespreken we deze toepassing hierna in detail in een aparte sectie.

2.4 Epilepsie

2.4.1 Epileptische aanvallen

Epilepsie is een hersenaandoening waarbij af en toe een overmatige synchrone elektrische hersenactiviteit optreedt, in een beperkte of uitgestrekte hersenzone [80]. Afhankelijk van de ligging en uitgestrektheid van de hersenzone die betrokken is bij een dergelijke *epileptische aanval*, kunnen de symptomen bestaan uit een kortdurende bewustzijnsdaling (bv. wezenloos staren), maar ook uit ernstige trekkingen van de ledematen of over het volledige lichaam en een volledig bewustzijnsverlies. De potentieel gevaarlijke situaties die bij een onverwachte epileptische aanval kunnen optreden, evenals verlegenheid over de ziekte, kunnen zwaar wegen op het sociale en professionele leven van epilepsiepatiënten. Oorzaken van de epileptische 'ontladingen' van hersencellen kunnen onder andere hersenschade door een ongeval zijn, evenals een zuurstofgebrek (bv. bij de geboorte), de aanwezigheid van een tumor, gevallen van intoxicaties, of aangeboren afwijkingen van het hersenweefsel. Naar schatting 0.5 tot 1 percent van de bevolking lijdt aan epilepsie.

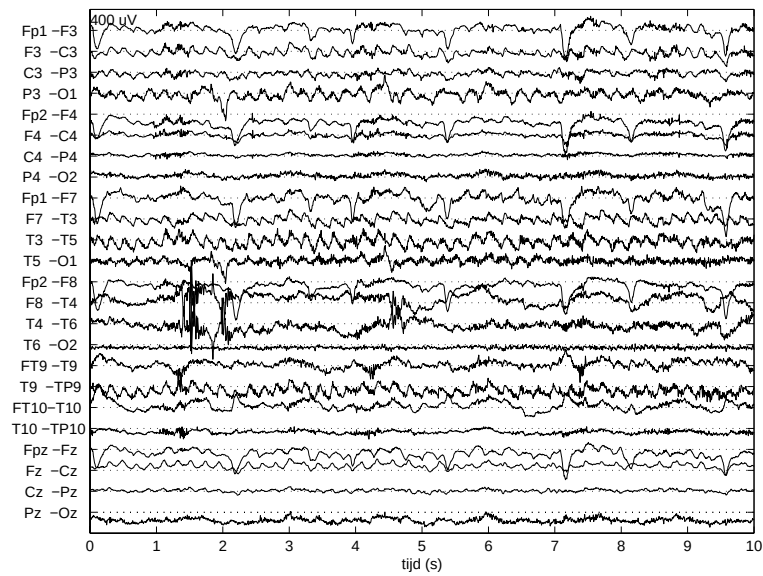
Epileptische aanvallen kunnen ingedeeld worden in twee groepen [97]: enerzijds de *partiële* aanvallen, waarbij slechts een beperkte hersenzone betrokken is, anderzijds de *gegeneraliseerde* aanvallen, waarbij de epileptische elektrische activiteit in het volledige brein aanwezig is. Bij de partiële aanvallen onderscheiden we de *enkelvoudig* partiële aanvallen, die plaatsvinden zonder een wijziging van het bewustzijn van de patiënt, en de *complex* partiële aanvallen, die gepaard gaan met een bewustzijnsdaling. Gegeneraliseerde aanvallen kunnen gepaard gaan met een bewustzijnsdaling met beperkte lichamelijke kenmerken (bv. staren en knipperen met de ogen, de zgn. *absence*), maar ook met het opspannen van de spieren (*tonische* aanval) en/of stuip trekkingen (*myoclonische* aanval). De epileptische hersenactiviteit bij een partiële aanval kan zich in sommige gevallen geleidelijk uitspreiden over de volledige hersenen. In dit geval spreekt men van een partiële aanval met *secundaire generalisatie*.

2.4.2 Epileptische kenmerken van het EEG

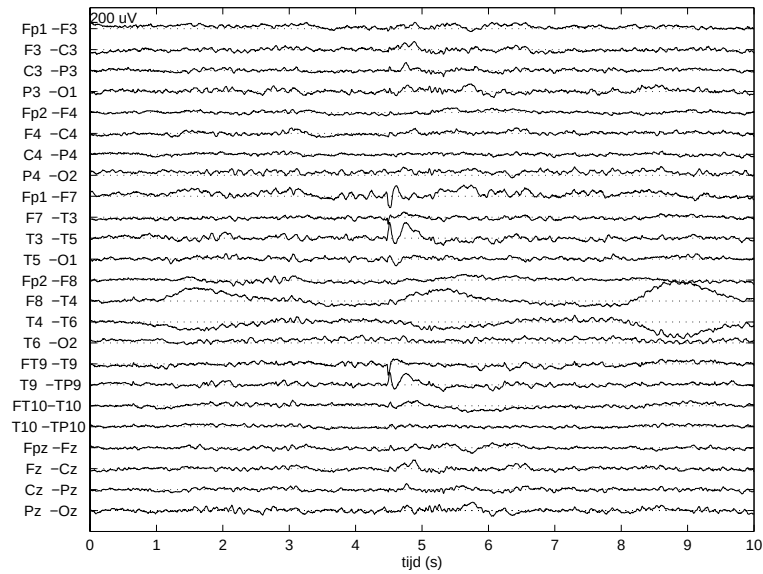
Het EEG van een patiënt die lijdt aan epilepsie zal in vele gevallen duidelijke epileptische kenmerken bevatten [90]. De overmatige en synchrone elektrische activiteit van hersencellen tijdens een epileptische aanval zijn meestal waar te nemen als ritmische signaaltypes in het EEG met een periodiciteit tussen 5 en 7 Hz [91]. Dit EEG gemeten tijdens een aanval wordt het *ictale* EEG genoemd. Doorgaans is de amplitude van de ictale EEG-signalen duidelijk hoger dan van de EEG-signalen die geregistreerd worden in een periode waarin de patiënt geen epileptische aanval heeft (het zgn. *interictale* EEG). In de praktijk is het evenwel slechts mogelijk een diagnostisch waardevol EEG te registreren op voorwaarde dat de aanval niet gepaard gaat met stuip trekkingen. Deze hevige spieractiviteit veroorzaakt immers sterke zgn. *EMG-artefacten* in het EEG (EMG is de afkorting voor elektromyogram, een registratie van de elektrische spieractiviteit) [39]. Zo zal van het EEG dat gemeten wordt tijdens een partiële aanval met secundaire generalisatie, doorgaans enkel het fragment gedurende de partiële fase bruikbaar zijn voor de studie van de hersenactiviteit.

De hersenzone die betrokken is bij een partiële aanval kan dikwijls ruwweg op basis van het ictale EEG visueel herkend worden. De amplitude van de EEG-signalen is immers hoger nabij elektroden die zich dichtst bij de betrokken hersenzone bevinden. Precies op deze amplitudeverschillen is het principe van elektrische-bronlokalisatie gebaseerd, dat de basis vormt voor de verdere inhoud van dit proefschrift. Figuur 2.8 toont een EEG-fragment van 10 s, geregistreerd tijdens een epileptische aanval.

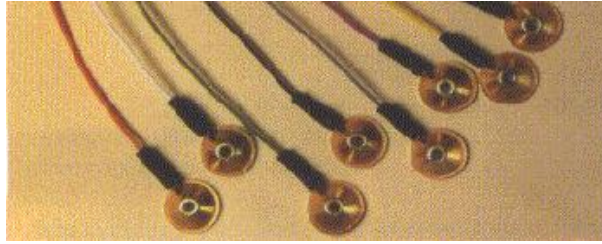
Naast het ictale EEG kan het interictale EEG van een epilepsiepatiënt eveneens epileptische kenmerken bevatten, meestal in de vorm van kortdurende pieken met een hoge amplitude [90]. Interictale pieken in het EEG van een epilepsiepatiënt worden dikwijls veroorzaakt door elektrische activiteit in dezelfde hersenzones als diegene die verantwoordelijk zijn voor de epileptische aanvallen [60]. Afhankelijk van de duur en de vorm onderscheidt men de zgn. *spikes*, die een duur tussen 20 en 70 ms vertonen, de *sharp waves*, met een duur tussen 70 en 200 ms, en de *spike-wave-complexen*, die bestaan uit een spike met een daaropvolgende ‘tragere’ (langer durende) ‘golf’. In het vervolg van dit proefschrift zullen we echter gemakshalve alle interictale pieken aanduiden met de term ‘spike’. Figuur 2.9 toont een 10 s durend EEG-fragment, waarbinnen een epileptische spike optreedt bij $t \approx 4.5$ s. De spike heeft vooral een hoge amplitude in de EEG-signalen Fp1–F7, T3–T5 en T9–TP9.



Figuur 2.8: Voorstelling van een 10 s durend EEG-fragment tijdens een epileptische aanval.



Figuur 2.9: Voorstelling van een 10 s durend EEG-fragment dat een epileptische spike bevat bij $t \approx 4.5$ s.



Figuur 2.10: EEG-elektroden.

2.4.3 Video-EEG-monitoring

Om een gepaste behandeling uit te werken voor een patiënt die lijdt aan epilepsie is het belangrijk zowel het gedrag van de patiënt als zijn EEG gedurende één of meer aanvallen te kunnen observeren. Naast het EEG geeft het gedrag voor en tijdens een epileptische aanval immers veel informatie over het type epilepsie en de hersenregio's die erbij betrokken zijn, en bijgevolg ook over de mogelijke behandelingswijzen voor de epilepsiepatiënt.

Een dergelijke observatie vindt plaats tijdens een video-EEG-monitoringsessie [12, 19, 101]. Hierbij wordt het EEG van de patiënt tijdens een verblijf in het ziekenhuis continu gemeten. Terzelfdertijd wordt het gedrag van de patiënt continu geregistreerd d.m.v. een videocamera. De epilepsie-monitoreseenheid in het Universitair Ziekenhuis te Gent beschikt over drie kamers die uitgerust zijn met video-EEG-monitoringapparatuur.

Figuur 2.10 toont het type elektroden dat bij een monitoringsessie gebruikt worden. De kuipvormige elektroden, met een diameter van ongeveer 5 mm, worden met collodium op de hoofdhuid bevestigd, met de bolle kant naar boven gericht, en kunnen doorheen een kleine opening gevuld worden met een geleidende pasta. Tijdens een video-EEG-registratie draagt de patiënt een kleine voorversterker op de borst, die de zwakke elektrische signalen van de EEG-elektroden versterkt en op analoge wijze via een kabel doorstuurt naar de monitoringapparatuur, waarna de EEG-signalen bemonsterd worden bij een bemonsteringsfrequentie van 200 Hz. Een monitoringtoestel bevat een video-verwerkingseenheid die de videobeelden van de patiënt en het EEG combineert tot één videobeeld en bevat verder ook videorecorders om deze gecombineerde beelden op te slaan. Figuur 2.11 toont een typische opstelling van video-EEG-monitoringapparatuur. In epilepsiecentra die over verscheidene uitgeruste kamers beschikken, bevinden meestal enkel de voorversterker en de camera zich in de kamer van patiënt. De overige apparatuur wordt gegroepeerd in een aparte controlekamer.



Figuur 2.11: Patiënt en video-EEG-monitoringapparatuur.

Om een voldoende hoge kans te bekomen op het registreren van één of meer epileptische aanvallen duurt een verblijf op een monitoringseenheid drie tot vijf dagen. De geregistreeerde EEG- en videodata vormen bijgevolg een grote hoeveelheid gegevens, die in de praktijk onmogelijk volledig nagekeken kunnen worden. Het monitoringsysteem bevat daarom enkele hulpmiddelen die het selecteren van relevante EEG- en videofragmenten aanzienlijk vergemakkelijken. De patiënt kan d.m.v. een knop aan het bed een melding geven bij een voorgevoel van een nakende aanval (een zgn. *aura*). Daarnaast wordt het EEG door een verwerkingseenheid in het monitoringtoestel continu gecontroleerd op de aanwezigheid van typische epileptische ictale en interictale signaalvormen, m.b.v. resp. aanvals- en spike-detectiealgoritmen (zie hoofdstuk 5, sectie 5.2 voor een overzicht). Op een computer die in verbinding staat met de bestandsserver van de monitoringseenheid kan nadien een tijdsschema geraadpleegd worden van de meldingen door de patiënt en van de resultaten van de detectiealgoritmen. De met elk van de ‘gebeurtenissen’ corresponderende EEG- en digitale-videofragmenten kunnen vanuit dit overzicht onmiddellijk geraadpleegd worden.

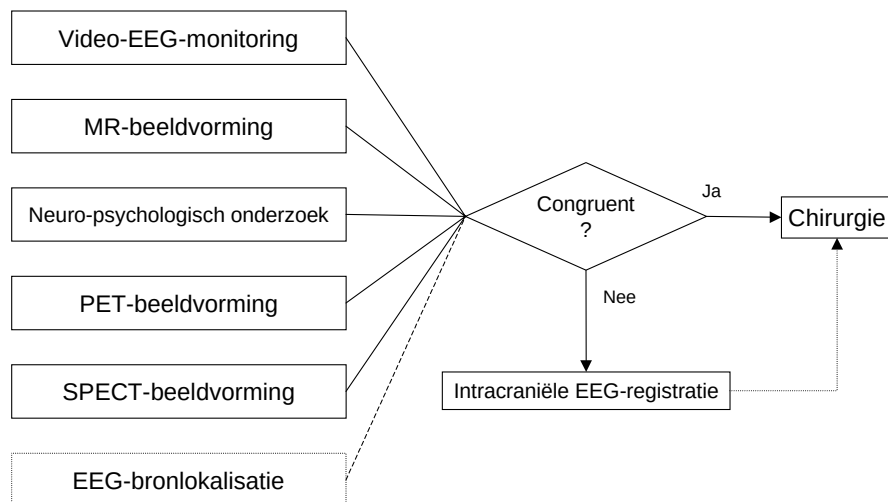
2.4.4 Resectieve heelkunde

Wanneer de epileptische aanvallen van een patiënt niet of slechts in beperkte mate met behulp van medicatie onder controle gehouden kunnen worden, hetgeen naar schatting het geval is bij 25% van de epilepsiepatiënten [12], spreekt men van *refractaire* epilepsie. Voor de behandeling van refractaire epilepsie kan *resectieve heelkunde* overwogen worden, hetgeen betekent dat het deel van de hersenen dat verantwoordelijk is voor de epileptische aanvallen (de zgn. *epileptogene zone*) operatief verwijderd wordt [12]. Resectieve heelkunde is dus duidelijk alleen toepasbaar als behandeling voor partiële epilepsie. Een verdere voorwaarde is dat het verwijderen van de epileptogene zone slechts beperkte nevenverschijnselen met zich meebrengt. Zo kan bijvoorbeeld bij de resectie van een deel van een temporale kwab het risico op een beperkte achteruitgang van het geheugen als aanvaardbaar beschouwd worden, indien een grote kans bestaat dat de patiënt na de operatie aanvalsvrij wordt. Een resectie echter waarbij het spraakcentrum in de hersenen aangetast zou worden, is om evidente redenen niet aanvaardbaar.

Om de epileptogene zone te identificeren en de mogelijkheid tot het uitvoeren van een resectie te onderzoeken, wordt een *preheelkundige evaluatie* van de patiënt uitgevoerd, waarbij diverse medische onderzoeken plaatsvinden [12]. Enkel indien de bevindingen uit de verschillende onderzoeken dezelfde hersenzone identificeren, kan overwogen worden deze zone operatief te verwijderen. Het verloop van de preheelkundige evaluatie wordt schematisch voorgesteld in figuur 2.12.

Tijdens de *niet-invasieve fase* van de preheelkundige evaluatie vindt na een uitgebreid neurologisch onderzoek vooreerst een video-EEG-monitoringsessie plaats. Beeldvorming van de hersenen geschiedt d.m.v. magnetische-resonantiebeeldvorming (MR-beeldvorming), met als doel eventuele structurele afwijkingen van de hersenen te kunnen observeren, zoals bv. aantasting (sclerose) van het hersenweefsel of de aanwezigheid van aangeboren afwijkingen of tumoren. Met behulp van positronemissietomografiebeeldvorming (PET-beeldvorming) kan o.a. het glucoseverbruik van de hersenen in beeld gebracht worden. Hersenzones die interictaal een abnormaal laag glucoseverbruik vertonen, omvatten mogelijks de epileptogene zone [43]. Door het gebruik van specifieke dragermoleculen voor het positronemitterende isotoop kan PET-beeldvorming eveneens de bloedstroom en het zuurstofverbruik in de hersenen in beeld brengen. Een neuropsychologisch onderzoek, waarbij de hogere cognitieve functies zoals spraak en geheugen getest worden, wordt eveneens uitgevoerd om eventuele functiestoornissen in bepaalde hersenzones te identificeren.

Indien, na bespreking van de resultaten uit de niet-invasieve fase door



Figuur 2.12: Schematische voorstelling van het verloop van een preheelkundige evaluatie.

een multidisciplinair team, geoordeeld wordt dat de verschillende onderzoeken eenzelfde hersenzone als epileptogene zone aanwijzen, kan een resectie plaatsvinden, evenwel pas nadat met gunstig gevolg een zgn. Wada-test werd uitgevoerd [156]. Bij dit invasieve onderzoek worden elk van de beide hersenhelften afzonderlijk kortstondig onder anesthesie gebracht via een catheter in de hersenslagaders. Gedurende deze test wordt bepaald in welke hemisfeer het spraakcentrum — dat zeker gespaard moet blijven — gelegen is. Eveneens kan hierbij de geheugencapaciteit bepaald worden van elk van de hemisferen, zodat het geheugendeficit bij resectie kan ingeschat worden.

Indien de verschillende niet-invasieve onderzoeken evenwel gezamenlijk geen eenduidig resultaat opleveren, kan een invasieve EEG-registratie uitgevoerd worden. Bij een dergelijke *intracraniale* registratie, ook diepteregistratie genoemd, worden tijdens een operatie openingen in de schedel gemaakt om elektroden hetzij op het hersenoppervlak, hetzij binnenin de hersenen, aan te brengen. De invasieve EEG-registratie kan als de ‘gouden standaard’ beschouwd worden voor het lokaliseren van de epileptogene focus, aangezien de techniek toelaat de epileptische hersenactiviteit van heel nabij te registreren. In tegenstelling tot het EEG gemeten op de hoofdhuid, vertoont het invasieve EEG nauwelijks artefacten (bv. ten gevolge van activiteit van de spieren op het hoofdoppervlak) en vertoont het niet de verzwakkende invloed van de elektrisch slecht geleidende schedel.

Er dient opgemerkt te worden dat het aantal invasieve elektroden om praktische redenen beperkt is tot enkele tientallen. Daarom dient de planning van een invasieve EEG-registratie, nl. de keuze van de plaatsing van de elektroden, zorgvuldig te gebeuren op basis van de ‘voorkennis’ bekomen uit de niet-invasieve onderzoeken.

2.4.5 Elektrische-bronlokalisatie

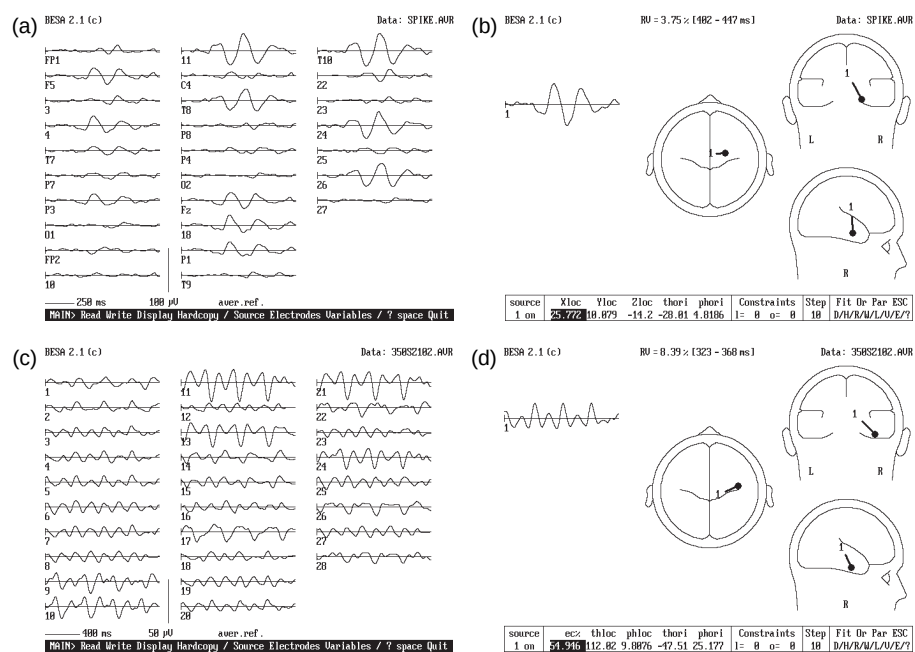
Zoals reeds werd vermeld, kan een elektrisch actieve epileptische hersenzone op basis van het EEG op kwalitatieve wijze gelokaliseerd worden door observatie van de amplitudeverschillen tussen de verschillende signalen van het aanvals-EEG. Indien evenwel een elektrisch geleidbaarheidsmodel voor het hoofd en een elektrisch model voor de epileptische hersenzone vooropgesteld worden, kan de lokalisatie van deze zone eveneens op een kwantitatieve wijze gebeuren. De te lokaliseren zone wordt ook de *bron* genoemd. Elektrische-bronlokalisatie vormt het thema waarbinnen dit proefschrift kadert.

Bij wijze van voorbeeld beschouwen we in figuur 2.13a de EEG-signalen corresponderend met een epileptische spike, gemeten m.b.v. 27 elektroden op het hoofdoppervlak. Figuur 2.13b toont het kwantitatieve resultaat van een bronlokalisatie bij gebruik van een zgn. *dipoolmodel* voor de elektrische hersenactiviteit. De dipoolbron wordt gekarakteriseerd door een lokatie (voorgesteld door een stip), een oriëntatie (voorgesteld door een lijn) en een tijdsverloop van de intensiteit van de dipoolbron. Bij het uitvoeren van de bronlokalisatie worden de lokatie- en oriëntatieparameters van de dipool en zijn intensiteitsverloop zodanig bepaald dat een maximale overeenstemming bekomen wordt tussen enerzijds de gemeten EEG-signalen (figuur 2.13a), en anderzijds de (denkbeeldige) potentialen die de dipool op het hoofdoppervlak opwekt.

Figuren 2.13c en 2.13d tonen van dezelfde patiënt resp. een EEG-fragment tijdens een epileptische aanval en het resultaat bekomen bij dipoollokalisatie op basis van dit EEG-fragment. Het feit dat de dipoollokatie en -oriëntatie een vrij sterke overeenstemming vertonen in het interictale en het ictale geval, doen vermoeden dat bij deze patiënt eenzelfde hersenzone verantwoordelijk is voor zowel de spike als de epileptische aanval. Deze overeenstemming wordt bestudeerd in [13].

De betekenis van het dipoolmodel en de motivering voor het gebruik ervan worden behandeld in het volgende hoofdstuk, evenals de wiskundige details van het lokalisatieprobleem.

Elektrische-bronlokalisatie kan in zekere zin beschouwd worden als een bijkomend niet-invasief onderzoek in de preheeltkundige evaluatie van epilepsiepatiënten, met als doel uit het EEG kwantitatieve informatie te extraheren



Figuur 2.13: Illustratie van elektrische-bronlokalisatie m.b.v. een dipoolbronmodel: (a) EEG-fragment met een epileptische spike; (b) de dipoolbron corresponderend met de epileptische spike; (c) EEG-fragment tijdens een epileptische aanval; (d) de dipoolbron corresponderend met het EEG-fragment tijdens de aanval.

over de epileptogene zone in de hersenen [16]. Er wordt gehoopt — en deze hoop wordt in een recente studie bevestigd [17] — dat deze bronlokalisatie bij sommige patiënten een invasieve EEG-registratie overbodig zou maken.

2.5 Samenvatting

In dit hoofdstuk werd het kader geschetst waarbinnen het onderzoek gesitueerd is dat in dit proefschrift zal worden behandeld.

Het elektro-encefalogram, dat aan de hand van een meting van potentiaalverschillen op het hoofdoppervlak informatie oplevert over de elektrische hersenactiviteit, vormt een belangrijk instrument bij het onderzoek van epilepsiepatiënten. Door het toepassen van elektrische-bronlokalisatie op basis van EEG-fragmenten die kenmerkend zijn voor epilepsie, kunnen de hersenzones geïdentificeerd worden die een rol spelen bij het tot stand komen van epileptische aanvallen.

Bij een preheeltkundige evaluatie van een epilepsiepatiënt, die tot doel heeft te onderzoeken of een operatieve behandeling van de epilepsie mogelijk is, worden verscheidene klinische onderzoeken verricht, zoals video-EEG-monitoring, MR-beeldvorming en PET-beeldvorming van de hersenen en een neuro-psychologisch onderzoek. Het doel van elektrische-bronlokalisatie in het kader van epilepsie is het aanbieden van een bijkomend onderzoek in de preheeltkundige evaluatie, dat toelaat de beslissing betreffende het al dan niet opereren van een patiënt nog beter te documenteren en te ondersteunen. In sommige gevallen kan bronlokalisatie op basis van een EEG met oppervlakte-elektroden eveneens vermijden dat een patiënt naderhand nog een EEG-registratie met diepte-elektroden dient te ondergaan.

Hoofdstuk 3

Basisprincipes van EEG-bronanalyse

3.1 Inleiding

In dit hoofdstuk worden de basisaspecten behandeld van bronlokalisatie op basis van EEG-signalen, met de nadruk op deze elementen waarop het onderzoek in de verdere hoofdstukken gebaseerd is.

Vooreerst belichten we in sectie 3.2 de elektrische activiteit in de hersenen die aanleiding geeft tot potentiaalverschillen die op het hoofdoppervlak gemeten kunnen worden. De relevante elektrische fenomenen worden daarbij eerst op celniveau beschouwd, hetgeen leidt tot een equivalent elektrisch model van een neuron. Daarna wordt besproken aan welke voorwaarden de elektrisch actieve neuronen moeten voldoen om gezamenlijk voldoende sterke potentiaalverschillen op te wekken.

Vervolgens behandelen we in sectie 3.3 het zgn. *voorwaarts probleem* van bronanalyse, nl. het berekenen van de potentiaalverschillen op het hoofdoppervlak corresponderend met een gegeven elektrische-activiteitsverdeling binnen de hersenen. Eerst wordt een wiskundige beschrijving van dit probleem aangevoerd die leidt tot een partiële differentiaalvergelijking om de potentiaalverdeling V op het hoofd te berekenen. Deze berekening van V vereist een *hoofdmodel*, d.i. een beschrijving van de structuur en geleidbaarheid van de verschillende weefsels in het hoofd. We bespreken de keuzemogelijkheden voor een dergelijk hoofdmodel, nl. sferische of realistische hoofdmodellen, en bespreken naderhand bondig de numerieke methoden die aangewend kunnen worden om het voorwaarts probleem op te lossen in een realistisch hoofdmodel.

Uiteindelijk bespreken we in sectie 3.4 het zgn. *invers probleem* van bron-

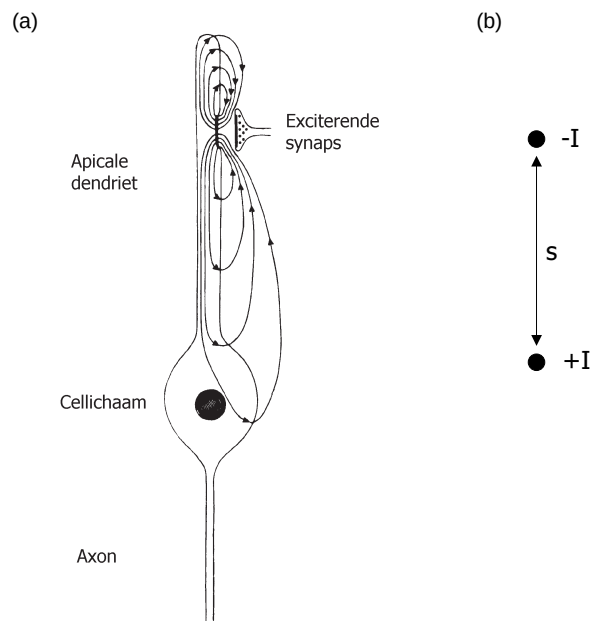
analyse, nl. het berekenen van de elektrische-activiteitsverdeling in de hersenen corresponderend met een gegeven potentiaalverdeling op het hoofdoppervlak. Aangezien dit probleem in het algemeen geval geen unieke oplossing heeft, dient een *bronmodel*, d.i. een model voor de elektrische hersenactiviteit, geïntroduceerd te worden. Aangezien het dipoolmodel aangewend wordt bij het onderzoek dat in dit proefschrift aan bod komt, wordt dit model in detail behandeld en worden methoden besproken om op basis van een gegeven EEG-fragment de optimale parameters van het dipoolmodel te bepalen.

3.2 Oorsprong van het EEG

3.2.1 Synaptische stromen en het dipoolmodel

Figuur 3.1a toont een neuron met een lange dendriet met grote diameter (verticaal bovenwaarts gericht vanuit het cellichaam), de *apicale* dendriet genoemd. Het axon is verticaal neerwaarts gericht. Een ander neuron vormt een exciterende synaps in de buurt van het uiteinde van de beschouwde apicale dendriet. Wanneer nu een actiepotentiaal aankomt bij de exciterende synaps, opent de vrijgegeven neurotransmitter ionenkanalen in het postsynaptische celmembraan onder de synaps. Dit veroorzaakt ter hoogte van de synaps een inwaartse stroom van positieve ionen doorheen het celmembraan, onder invloed van de concentratiegradiënt die voor deze ionen bestaat tussen het intracellulair compartiment en de extracellulaire ruimte [66]. De ionenstroom die a.h.w. door de geopende ionenkanalen in de cel wordt geïnjecteerd, vormt een gesloten kring door terug te vloeien naar de extracellulaire ruimte, doorheen passieve ionenkanalen van het membraan in de wijde omgeving rond de synaps. De stroomlijnen van de synaptische stroom worden weergegeven in figuur 3.1a. Na een bepaalde tijd neemt de concentratie van de neurotransmitter af door diffusie en door neutralisatie door andere chemische stoffen, waardoor de synaptische stroom uitsterft. De totale duur van de synaptische stroom bevindt zich in het bereik van 10 tot 250 ms [66].

Het neuron fungeert dus als een element dat enerzijds een stroom aan de extracellulaire ruimte onttrekt, en dus een zgn. stroomafvoer (Eng. *current sink*) realiseert, en anderzijds een stroom met dezelfde intensiteit in de extracellulaire ruimte injecteert, hetgeen als een zgn. stroombron (Eng. *current source*) kan beschouwd worden. De stroomafvoer stemt overeen met het celmembraan onder de synaps, terwijl de stroombron overeenstemt met het gedeelte van het celmembraan in de wijde omgeving van de synaps. Het is de stroom die in de extracellulaire ruimte van de stroombron naar de stroomafvoer terugloopt, die op afstand meetbare potentiaalverschillen genereert. We



Figuur 3.1: (a) Voorstelling van de postsynaptische stroom doorheen het celmembran onder invloed van een exciterende synaps; (b) De bron-afvoerconfiguratie als model voor de postsynaptische stroom.

merken op dat gelijkaardige fenomenen, met tegengestelde stroomrichtingen, waargenomen worden bij de werking van een inhiberende synaps.

Als wiskundig model voor de elektrische activiteit van het zonet beschreven neuron, kan een zgn. bron-afvoerconfiguratie (Eng. source-sink configuration) vooropgesteld worden, bestaande uit een puntvormige stroombron en een puntvormige stroomafvoer, op een afstand s van elkaar gelegen, die een stroom I resp. injecteren in en onttrekken aan een geleidend medium (de extracellulaire ruimte) [78]. Deze configuratie wordt voorgesteld in figuur 3.1b.

Het wiskundig model is een vereenvoudiging van de werkelijkheid om twee redenen. Ten eerste is de stroomafvoer, maar vooral ook de stroombron, in werkelijkheid niet puntvormig. Ten tweede zal, zoals in figuur 3.1a getoond wordt, de stroombron zich uitstrekken langs weerszijden van de stroomafvoer. Aangezien echter de piramidale neuronen (zie verder) vooral synapsen ontvangen hetzij aan het uiteinde van hun apicale dendriet, hetzij vlakbij het cellichaam, zal de stroombron zich hoofdzakelijk uitstrekken langs slechts één zijde van de stroomafvoer [66, 116]. Bijgevolg is een model met slechts één puntvormige stroombron plausibel.

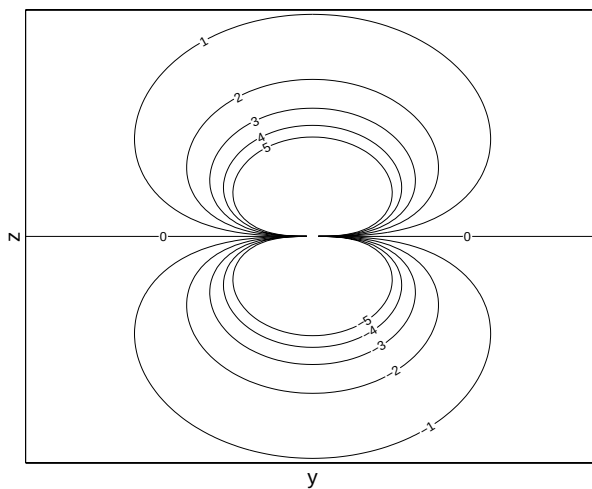
Tenslotte wordt nog een derde vereenvoudiging in het model doorgevoerd: de afstand s tussen de puntvormige stroomafvoer en stroombron wordt in de limiet tot nul herleid en tegelijkertijd wordt de stroomsterkte I opgevoerd, zodanig dat het product Is constant blijft. Het model dat men dan bekomt, wordt een *stroomdipool* met intensiteit $d = Is$ genoemd. Een stroomdipool wordt gekarakteriseerd door: (a) een lokatie $\mathbf{r}_{dip}$; (b) een eenheidsvector $\mathbf{e}_d$ met richting langsheen de verbindingslijn tussen stroomafvoer en -bron, met zin van de stroomafvoer naar de stroombron toe gericht; (c) een stroomdipoolintensiteit d . De x -, y - en z -componenten van de vector $\mathbf{d} = d\mathbf{e}_d$ zullen we verder in dit proefschrift ook de *stroomdipoolcomponenten* noemen. Hierna wordt een stroomdipool kortweg ‘dipool’ genoemd.

Er werd aangetoond [78] dat het potentiaalveld opgewekt door een dergelijke stroomdipool in een oneindig uitgestrekt homogeen medium met geleidbaarheid σ te schrijven is als (SI-eenheden):

$$V(\mathbf{r}) = \frac{\mathbf{d} \cdot (\mathbf{r} - \mathbf{r}_{dip})}{4\pi\sigma\|\mathbf{r} - \mathbf{r}_{dip}\|^3}. \quad (3.1)$$

Hierbij stelt $\mathbf{r}$ de plaatsvector voor van het punt waar de potentiaal wordt geobserveerd. Veronderstellen we dat de dipool gelegen is in de oorsprong van een (x, y, z) -assenstelsel en gericht is volgens de positieve z -as, dan wordt deze uitdrukking:

$$V(\mathbf{r}) = \frac{d \cos \theta}{4\pi\sigma r^2}, \quad (3.2)$$



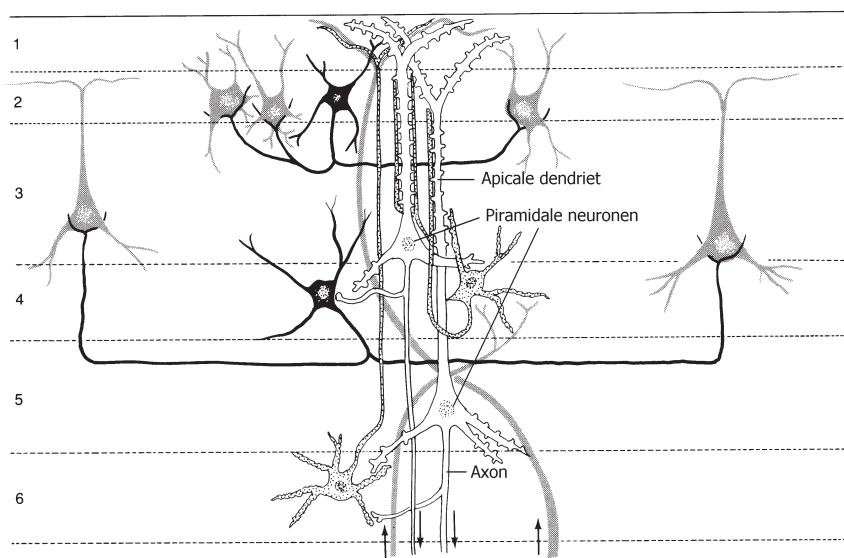
Figuur 3.2: Potentiaalveld van een verticaal gerichte dipoolbron.

waarbij $r = \|\mathbf{r}\|$ en θ de hoek voorstelt tussen $\mathbf{r}$ en de z -as. Figuur 3.2 illustreert het potentiaalveld van een dergelijke dipool in de oorsprong d.m.v. enkele equipotentiallijnen in het yz -vlak. De eenheid van de aangeduide potentiaalwaarden is arbitrair gekozen, aangezien de figuur enkel de vorm van het potentiaalveld tracht te schetsen.

3.2.2 Piramidale neuronen

Het potentiaalveld dat door de synaptische stroom aan één enkel neuron wordt veroorzaakt, is te zwak om op het hoofdoppervlak meetbare potentiaalverschillen te veroorzaken. EEG-signalen zullen enkel geregistreerd kunnen worden indien: (a) grote aantallen neuronen synchroon synaptische stromen veroorzaken, en (b) indien bovendien de dipolen die met elk van deze neuronen corresponderen, min of meer dezelfde richting en zin hebben. Onder deze voorwaarden zal door superpositie van de potentiaalvelden van elk van de dipolen een voldoende sterk gezamenlijk potentiaalveld ontstaan.

Het blijkt dat vooral de zgn. *piramidale* neuronen — zo genoemd wegens de vorm van hun cellichaam — aan deze voorwaarden voldoen [70, 80]. Deze neuronen hebben elk, naast enkele relatief kleine laterale dendrieten dicht bij het cellichaam, één grote *apicale* dendriet, die tot enkele mm lang kan zijn. Deze apicale dendriet doorkruist verscheidene lagen van de cortex en is steeds loodrecht georiënteerd op de lagenstructuur van de cortex (zie figuur 3.3). Het feit dat de apicale dendrieten van naburige piramidale neuronen steeds paral-



Figuur 3.3: Voorstelling van twee piramidale neuronen waarvan de apicale dendriet de verschillende lagen van de cortex doorkruist. Naast de piramidale neuronen zijn een aantal andere types neuronen voorgesteld.

lel gericht zijn (voorwaarde (b)), samen met het feit dat dikwijls grote groepen naburige piramidale cellen synchroon worden ‘aangevuurd’ door synapsen (voorwaarde (a)), heeft tot gevolg dat de gezamenlijke activiteit van synaptische stromen aan piramidale cellen meetbaar is op het hoofdoppervlak. Figuur 3.3 geeft een voorstelling van twee dergelijke piramidale neuronen in de cortex.

3.2.3 Samenvatting en bespreking

Op basis van de secties 3.2.1 en 3.2.2 kunnen we samenvatten dat de elektrische hersenactiviteit die de onderliggende oorzaak is van het EEG, de synaptische stromen zijn langsheen de apicale dendrieten van piramidale cellen in de cortex (de grijze stof). Elk van deze piramidale neuronen is te modelleren als een dipool gericht langsheen zijn apicale dendriet, en dus loodrecht gericht op de lagenstructuur van de cortex.

Het is belangrijk in te zien dat het EEG slechts de elektrische activiteit van een subgroep van neuronen (de piramidale cellen) weerspiegelt. Bij bepaalde

types neuronen, waarvan de dendrieten niet zo systematisch gericht zijn als bij de piramidale, kunnen de potentiaalvelden van de synaptische stromen aan verschillende dendrieten of verschillende neuronen elkaar tenietdoen. In dat geval is de elektrische activiteit van deze neuronen niet waarneembaar op het hoofddoppervlak [116]. Er wordt bovendien ondersteld dat actiepotentialen die propageren langsheen axonen, eveneens geen invloed hebben op het EEG, ondanks het feit dat ze — net zoals exciterende en inhiberende synapsen — gepaard gaan met stroom doorheen de extracellulaire ruimte. Er wordt namelijk geoordeeld dat door de korte duur van een actiepotentiaal (typisch 2 ms) de kans zeer gering is dat een voldoende groot aantal actiepotentialen synchroon opgewekt wordt [116]. Er kan dus ondersteld worden dat elektrische activiteit in de witte stof niet meetbaar is op het hoofddoppervlak.

3.3 Voorwaarts probleem

3.3.1 Wiskundige beschrijving

De elektrische stromen in de weefsels van het hoofd worden voorgesteld door een elektrische stroomdichtheid $\mathbf{J}$ (dimensie A/m^2), die bestaat uit twee termen:

$$\mathbf{J} = \mathbf{J}_i + \sigma \mathbf{E}, \quad (3.3)$$

waarbij $\mathbf{E}$ het elektrisch veld (V/m) en σ de weefselconductiviteit (S/m) voorstelt. De eerste term in uitdrukking (3.3) is de *opgelegde stroomdichtheid* $\mathbf{J}_i$ (Eng. impressed current density), die een wiskundige voorstelling is voor de stroom die in de extracellulaire ruimte wordt geïnjecteerd en eraan wordt onttrokken. Microscopisch beschouwd is de vectoriële grootheid $\mathbf{J}_i$ dus enkel verschillend van nul op die plaatsen binnen de hersenen waar een stroomafvoer of stroombron optreedt door synaptische activiteit aan (piramidale) neuronen. De drijvende kracht achter de ‘opgedrongen’ stroomdichtheid $\mathbf{J}_i$ zijn de ionaire concentratiegradiënten die bestaan tussen het inwendige van neuronen en de extracellulaire ruimte.

$\mathbf{J}_i$ veroorzaakt een elektrisch veld $\mathbf{E}$ en de tweede term in uitdrukking (3.3), $\sigma \mathbf{E}$, stelt de *ohmse stroomdichtheid* voor die o.i.v. dit elektrisch veld door de geleidende extracellulaire ruimte stroomt. Het precieze verloop van deze stroomdichtheid doorheen het hoofd hangt af van de geometrie en de geleidbaarheid van de verschillende geleidende weefsels van het hoofd.

Het elektrisch veld $\mathbf{E}$ is bovendien gerelateerd met de elektrische potentiaal V door

$$\mathbf{E} = -\nabla V. \quad (3.4)$$

Uit de betrekking

$$\nabla \times \mathbf{B} = \mu_0 \mathbf{J} \quad (3.5)$$

tussen de stroomdichtheid $\mathbf{J}$ en de magnetische inductie $\mathbf{B}$, waarbij μ_0 de permeabiliteit van vacuüm voorstelt, kan afgeleid worden dat

$$\nabla \cdot \mathbf{J} = 0. \quad (3.6)$$

Na substitutie van (3.4) in (3.3) volgt uit het toepassen van de divergentie op het linker- en rechterlid dat

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla V) = \nabla \cdot \mathbf{J}_i, \quad (3.7)$$

hetgeen de *Poisson-vergelijking* is die het verband geeft tussen de ‘oorzaak’ $\mathbf{J}_i$ en het ‘gevolg’ V . Voortaan zullen we de term ‘bron(nen)’ of ‘bronverdeling’ (Eng. *source* of *source distribution*) gebruiken als benaming voor de elektrisch actieve hersenzone(s), die door $\mathbf{J}_i$ beschreven worden.

Doorgaans zullen binnen het hoofdmodel verschillende homogene compartimenten beschouwd worden waarbinnen de waarde van de geleidbaarheid σ constant is. Voor elk van deze compartimenten kan vergelijking (3.7) herleid worden tot

$$\sigma \nabla^2 V = \nabla \cdot \mathbf{J}_i, \quad (3.8)$$

waarbij σ de met het compartiment corresponderende waarde aanneemt en ∇^2 de laplaciaan voorstelt. Naast deze vergelijkingen worden nog randvoorwaarden opgelegd,

$$V_p = V_q, \quad (3.9)$$

$$\sigma_p \mathbf{n} \cdot \nabla V_p = \sigma_q \mathbf{n} \cdot \nabla V_q, \quad (3.10)$$

die respectievelijk de continuïteit van de potentiaal en het behoud van ladingsdragers vereist aan het grensooppervlak tussen de compartimenten p en q . De eenheidsvector $\mathbf{n}$ is hierbij gericht volgens de normaal op het scheidingsoppervlak.

Alle besproken grootheden zijn plaats- en tijdsafhankelijk, aangezien de hersenactiviteit, voorgesteld door $\mathbf{J}_i$, eveneens plaats- en tijdsafhankelijk is. Er dient opgemerkt te worden dat de bovenstaande Poisson-vergelijking afgeleid werd d.m.v. de zgn. quasi-statische benadering van de Maxwell-vergelijkingen, d.w.z. dat alle tijdsafgeleiden in deze vergelijkingen voldoende klein geacht werden en daarom gelijk aan nul gesteld werden. Deze benadering wordt gerechtvaardigd door het feit dat in het frequentiebereik waarbinnen de bestudeerde elektrofysiologische processen plaatsvinden (0.1 tot 100 Hz), capacatieve en inductieve effecten in de weefsels van het hoofd verwaarloosd

kunnen worden [78, 100]. Dit impliceert dat de potentiaaldistributie V op een tijdstip t enkel bepaald wordt door de stroomdichtheid $\mathbf{J}_i$ op datzelfde ogenblik. Praktisch betekent dit dat er geen tijdsvertraging bestaat tussen een wijziging in de tijd van de elektrische hersenactiviteit en de corresponderende wijziging van de potentiaaldistributie die op het hoofdoppervlak gemeten wordt.

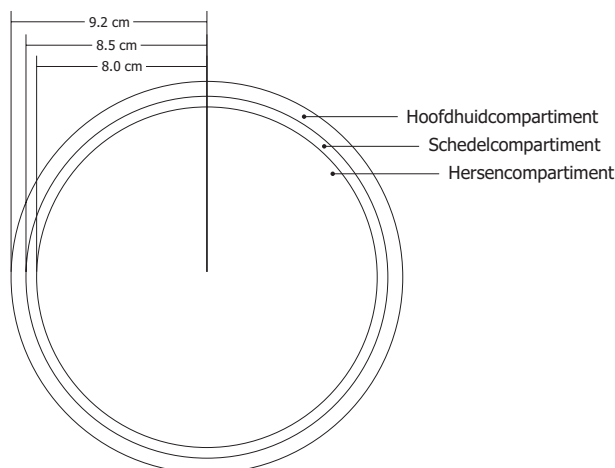
3.3.2 Hoofdmodellering

Sferische en realistische hoofdmodellen

De oplossing van het voorwaarts probleem, het berekenen van de potentiaalverdeling V ten gevolge van een gegeven bronverdeling binnen de hersenen, vereist een beschrijving van de geometrie en de geleidbaarheden van de verschillende weefsels in het hoofd. Typisch worden daartoe drie weefselcompartimenten beschouwd. De witte en grijze hersenstof, waarvan de geleidbaarheden resp. 0.2 en 0.33 S/m bedragen [4], worden doorgaans samen beschouwd in het *hersencompartiment*. De *schedel* vertoont een beduidend lagere geleidbaarheid en wordt als een apart compartiment behandeld. Door de meeste auteurs wordt aan het schedelcompartiment een geleidbaarheid toegekend die 80 keer kleiner is dan de hersengeleidbaarheid [68, 111]. Recente experimenten geven echter aan dat een geleidbaarheidsverhouding 15 mogelijk een meer realistische waarde vormt [96, 153]. Het derde compartiment omvat de hoofdhuid en het spierweefsel dat de schedel omgeeft en wordt het *scalpcompartiment* of *hoofdhuidcompartiment* genoemd. De geleidbaarheid van dit compartiment (0.35 S/m) is bij benadering gelijk aan de geleidbaarheid van het hersencompartiment. In sommige gevallen wordt het cerebro-spinaal vocht (Eng. cerebrospinal fluid, CSF), waarvoor $\sigma = 1.79$ S/m, als een vierde afzonderlijk compartiment behandeld [152]. Dit hersenvocht is aanwezig in de hersenventrikels en in de nauwe ruimte tussen het hersenoppervlak en de schedel.

Een eerste mogelijkheid is het hoofd te modelleren m.b.v. een *sferisch model*, waarbij de compartimentgrenzen uit drie concentrische sferen bestaan. Het hersencompartiment wordt voorgesteld door een bol met straal r_1 en geleidbaarheid σ_1 , terwijl de schedel- en hoofdhuidcompartimenten sferische lagen zijn met respectievelijke buitenstralen r_2 en r_3 en geleidbaarheden σ_2 en σ_3 . Een typische keuze van de genoemde parameters is: $r_1 = 8.0$ cm, $r_2 = 8.5$ cm, $r_3 = 9.2$ cm, $\sigma_1 = \sigma_3 = 0.33$ S/m en $\sigma_2 = 4.1 \cdot 10^{-3}$ S/m (verhouding 80). Een dergelijk hoofdmodel wordt getoond in figuur 3.4.

Aangezien een sferisch hoofdmodel slechts een ruwe benadering vormt van de realistische geometrie van een hoofd, is het intuïtief duidelijk dat het aanwenden van een dergelijk model fouten zal introduceren bij bronlokalisatie-



Figuur 3.4: Voorstelling van het sferisch hoofdmodel met de verschillende weefselcompartimenten.

toepassingen op basis van reëel gemeten potentiaalwaarden op de hoofdhuid. Een aantrekkelijk aspect van het sferisch hoofdmodel is evenwel dat een analytische uitdrukking¹ bestaat voor de potentiaalverdeling op het hoofdhuidoppervlak, voor het bijzonder geval dat de bron een (stroom)dipool is [111]. Het gebruik van deze analytische uitdrukking voor het voorwaarts probleem betekent immers een snelheidswinst t.o.v. de numerieke methoden, die voor realistische hoofdmodellen worden aangewend (zie verder). De keuze tussen een bolmodel en een realistisch hoofdmodel houdt dus in dat men een afweging maakt tussen de voor de beoogde toepassing vereiste snelheid en nauwkeurigheid. Het feit dat de analytische uitdrukking alleen bestaat voor een dipoolbron, vormt hierbij geen beperking, aangezien — zoals verder in het hoofdstuk wordt besproken — hersenbronnen bijna altijd gemodelleerd worden door één of meer dipolen.

Een *realistisch hoofdmodel* wordt opgesteld door *segmentatie* van een beeldenset van het hoofd van de patiënt, hetgeen betekent dat in deze beelden de zones worden afgebakend die overeenstemmen met de verschillende weefselcompartimenten. Doorgaans worden T1-gewogen MR-beelden [85] als uitgangspunt gebruikt voor het opstellen van een realistisch hoofdmodel [58]. Alhoewel deze beelden zeer geschikt zijn voor het afbakenen van de verschil-

¹De analytische uitdrukking wordt gegeven in [111] en neemt de vorm aan van een oneindige reekssom, waarbij de termen geformuleerd worden m.b.v. Legendre-polynomen en geassocieerde Legendre-polynomen.

lende weke weefsels (zoals de witte en grijze stof en de hoofdhuid), is een aflijning van de schedelcontouren niet vanzelfsprekend, o.m. omdat de schedel en het CSF er moeilijk op te onderscheiden zijn. Voor het bekomen van een correcte schedelgeometrie zijn CT-beelden (Eng. computed tomography) duidelijk superieur aan MR-beelden [61]. In het kader van een preheelekundige evaluatie van epilepsiepatiënten wordt CT-beeldvorming echter niet dikwijls uitgevoerd, omdat het weinig diagnostische informatie levert die MR-beeldvorming niet kan leveren en het eveneens gepaard gaat met een stralingsbelasting voor de patiënt.

Bij het gebruik van een realistisch hoofdmodel dient de oplossing van het voorwaarts probleem berekend te worden m.b.v. numerieke methoden. Op basis van de informatie verkregen uit het segmentatieproces, dient hiertoe een gediscretiseerde beschrijving van het hoofd opgesteld te worden. Verder in dit hoofdstuk bespreken we kort de drie belangrijkste numerieke methoden en de bijbehorende gediscretiseerde modellen.

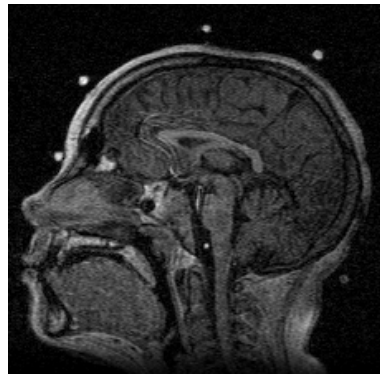
Elektrodeposities

Naast een correcte beschrijving van de geometrie van het hoofd is eveneens een accurate bepaling van de EEG-elektrodeposities van groot belang voor de nauwkeurigheid bij lokalisatieproblemen (zie ook hoofdstuk 4).

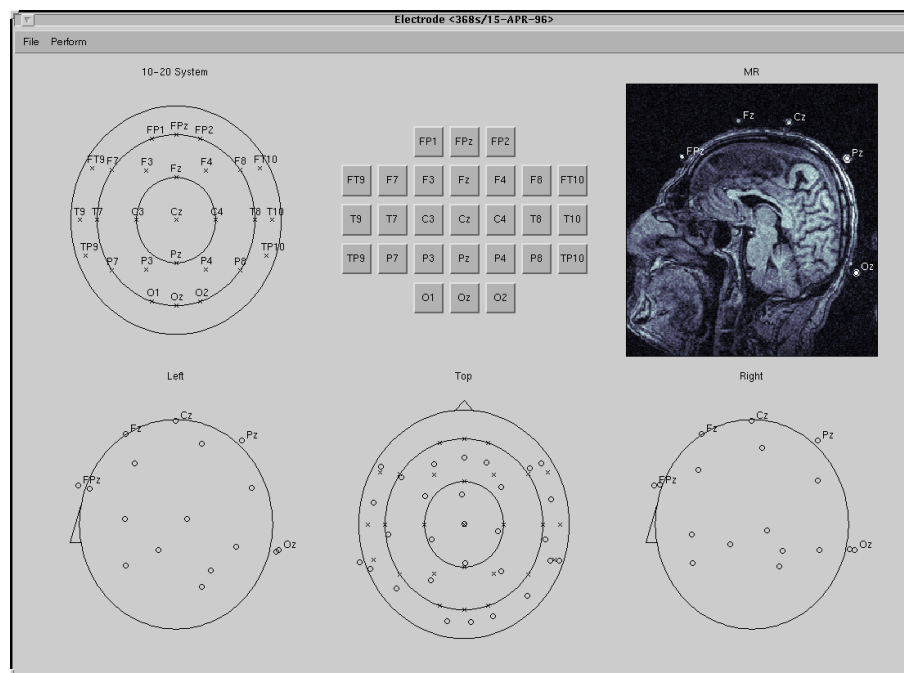
Een mogelijkheid voor de bepaling van de elektrodeposities op het hoofd bestaat erin merkers bovenop de elektroden te bevestigen die een zichtbare bijdrage leveren tot de MR-beelden die bij de patiënt opgemeten en gereconstrueerd worden (de metalen elektroden zelf zijn niet zichtbaar op de beelden). Figuur 3.5 toont een MR-beeld waarop enkele elektrodemerkers duidelijk zichtbaar zijn. In het kader van dit proefschrift werd een methode uitgewerkt om dergelijke elektrodemerkers (kleine sfeertjes met een diameter van 5 mm) m.b.v. patroonherkenning op te sporen in een MR-beeldenset en zodoende de corresponderende elektroden te lokaliseren [38, 135, 139]. Figuur 3.6 toont de gebruikersomgeving van de software die ontwikkeld werd om de merkers te lokaliseren, de resultaten af te beelden, en de gebruiker toe te laten aan elk van de merkers de corresponderende elektrodenaam toe te kennen.

3.3.3 Numerieke methoden

Hierna bespreken we bondig de basisprincipes van de drie belangrijkste numerieke methoden die aangewend worden bij de oplossing van het voorwaarts probleem.



Figuur 3.5: MR-beeld van het hoofd waarop vijf elektrodeposities waarneembaar zijn.



Figuur 3.6: Gebruikersomgeving van de software voor de automatische lokalisatie van elektrodeposities en voor het toekennen van de elektrodenamen.

Eindige-differentiemethode

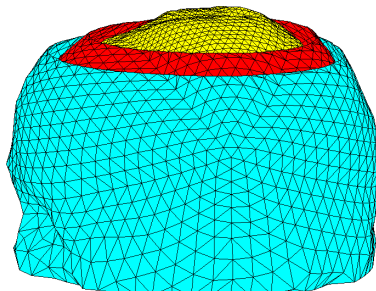
Bij het gebruik van de *eindige-differentiemethode* (Eng. finite difference method, FDM) [84] wordt het volume van het hoofd gediscretiseerd d.m.v. een (doorgaans kubisch) rooster van punten en worden de potentiaalwaarden op de roosterpunten als onbekenden van het probleem beschouwd. De afgeleiden in de Poisson-vergelijking (3.8) worden vervangen door eindige verschillen, waardoor deze vergelijking herleid wordt tot een stelsel lineaire vergelijkingen met de potentialen in alle roosterpunten als onbekenden. Elk van deze vergelijkingen heeft slechts betrekking op één roosterpunt en zijn zes naburen in het rooster, zodat de coëfficiëntenmatrix van het stelsel vergelijkingen ijl is. Om de potentialen in de roosterpunten te berekenen kunnen bijgevolg specifieke iteratieve oplossingsmethoden aangewend worden, zoals de successieve-overrelaxatiemethode (Eng. successive overrelaxation, SOR) [102] of de toegevoegde-gradiëntmethode (Eng. conjugate gradient method) [49].

Eindige-elementenmethode

Bij het gebruik van de *eindige-elementenmethode* (Eng. finite element method, FEM) [29] wordt het volume van het hoofd gediscretiseerd d.m.v. een stel elementaire volumes (bv. tetraëders) en worden de potentiaalwaarden op de hoekpunten van deze volumes als onbekenden van het probleem beschouwd. De methode leidt eveneens tot een ijl stelsel lineaire vergelijkingen. Ten opzichte van de eindige-differentiemethode heeft ze het voordeel dat de grensvlakjes van de elementaire volumes zodanig kunnen gekozen worden dat ze samenvallen met de scheidingsoppervlakken tussen verschillende weefselcompartimenten, hetgeen de nauwkeurigheid van de berekeningen ten goede komt [103].

Randelementenmethode

De *randelementenmethode* (Eng. boundary element method, BEM) [6] is gebaseerd op een herformulering van het voorwaarts probleem (3.8) met behulp van een oppervlakte-integraalvergelijking [7]. Bijgevolg vereist de methode enkel een discretisatie van de scheidingsoppervlakken tussen de verschillende weefselcompartimenten, bv. door triangularisatie van deze oppervlakken. Ten gevolge hiervan is het aantal discrete punten waar de potentiaal V bepaald dient te worden veel kleiner dan in het geval van de FDM of de FEM (indien vergelijkbare afstanden tussen naburige punten op het rooster of de scheidingsoppervlakken gebruikt worden). Bijgevolg is de dimensie van het met de BEM geassocieerde stelsel lineaire vergelijkingen kleiner dan in het geval van de FDM of de FEM. Een beperking van de BEM is evenwel dat de ge-



Figuur 3.7: Illustratie van de getriangulariseerde grensoppervlakken die worden aangewend bij de randelementenmethode.

leidbaarheid in elk compartiment naast homogeen ook isotroop dient te zijn. Wil men rekening houden met de anisotropie (richtingsafhankelijkheid van de geleidbaarheid) van weefsels, dan dient de FDM of de FEM aangewend te worden. De witte stof, bestaande uit bundels van axonen die elk door een isolerende myelinelaag omgeven zijn, is een voorbeeld van een anisotroop geleidend weefsel: de geleidbaarheid langsheen de axonenbundels is groter dan loodrecht op de bundels.

Ter illustratie toont figuur 3.7 de getriangulariseerde grensoppervlakken van de hersen-, schedel- en hoofdhuidcompartimenten (waarvan twee oppervlakken ‘geopend’ werden ten behoeve van de grafische voorstelling).

3.4 Bronmodellering en het invers probleem

Het oplossen van het invers probleem bestaat uit het vinden van de bron $\mathbf{J}_i$ die correspondeert met een gegeven potentiaalverdeling op het hoofdoppervlak. In de praktijk is deze potentiaalverdeling steeds spatiaal bemonsterd d.m.v. een eindig aantal elektroden.

Een fundamenteel probleem dat de oplossing van het invers probleem ernstig belemmert, is het feit dat voor een gegeven potentiaalverdeling op het hoofdoppervlak geen unieke bron $\mathbf{J}_i$ kan bepaald worden [59], zelfs indien van de potentiaalverdeling het volledige spatiale verloop zou gekend zijn i.p.v. enkel een beperkt aantal spatiale monsterwaarden. Er bestaan immers bronconfiguraties $\mathbf{J}_i$ die geen waarneembare potentiaalverschillen veroorzaken op het hoofdoppervlak (bv. een lijnstroom langsheen een gesloten kromme). Aan-

gezien het verband tussen $\mathbf{J}_i$ en V (zie vergelijking (3.8)) lineair is, zal, wanneer een dergelijke ‘stille’ bron opgeteld wordt bij een beschikbare oplossing van het invers probleem, een nieuwe, verschillende oplossing bekomen worden die met dezelfde potentiaalverdeling op het oppervlak correspondeert.

Om de oplossingsruimte, d.i. de verzameling van alle kandidaat-oplossingen voor het invers probleem, te beperken, kunnen zgn. *bronmodellen* vooropgesteld worden. Het doel hierbij is dat na het invoeren van het bronmodel slechts één oplossing uit de oplossingsruimte correct is, of optimaal is m.b.t. een nader te specificeren criterium. Bij de keuze van een dergelijk bronmodel dient de eventuele voorkennis over de te bepalen bron $\mathbf{J}_i$ zo goed mogelijk in het model geïncorporeerd te worden.

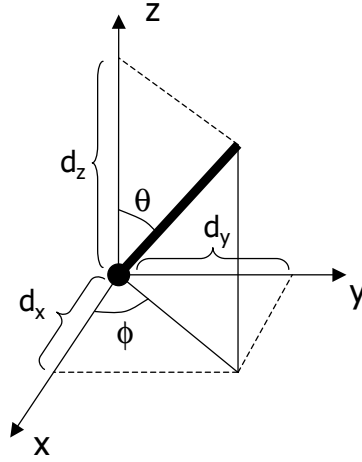
3.4.1 Dipoollokalisatie

Dipoolmodel

Een veelgebruikt bronmodel is de stroomdipool, kortweg dipool genoemd. Een dergelijk model stelt een opgelegde stroomdichtheid $\mathbf{J}_i$ voor die overal nul bedraagt, behalve op de plaats waar deze dipool zich bevindt. Eerder in dit hoofdstuk werd geargumenteed dat een dipool model kan staan voor de elektrische activiteit van een (piramidaal) neuron in de cortex. Wanneer nu een groot aantal naburige neuronen, met parallel gerichte apicale dendrieten, in de cortex synchroon actief is, kan hun gezamenlijke activiteit voorgesteld worden door één enkele dipoolbron, op voorwaarde dat het stel neuronen zich spatiaal niet te ver uitstrekt [55].

Een dipool is dus een model voor elektrische activiteit in een spatiaal beperkte zone (een *focale* zone) van de grijze stof, en wordt gekenmerkt door een lokatie (de plaats van de groep elektrisch actieve neuronen), een richting (loodrecht gericht op de cortex, omwille van de oriëntatie van de piramidale cellen) en een intensiteit (bepaald door de sterkte van de elektrische activiteit en dus door het aantal betrokken neuronen en de mate waarin deze neuronen ‘aangevuurd’ worden via synapsen). We zullen een dipool steeds voorstellen als een stip die de lokatie aangeeft en een lijn waarvan de richting de dipool-oriëntatie en de lengte de dipoolintensiteit weergeeft. We merken hier nog op dat de richting loodrecht op de cortex, die de richting van een dipool bepaalt, sterk varieert als functie van de plaats op de cortex, wegens het feit dat het hersenoppervlak vele gyri en sulci vertoont.

Concreet zal een dipoolbron beschreven worden d.m.v. zes parameters. De lokatie van de dipool wordt gekarakteriseerd door drie coördinaten in een euclidisch assenstelsel, die vervat zitten in de plaatsvector $\mathbf{r}_d \in \mathbb{R}^{3 \times 1}$. Verder kan men de dipoolrichting en -intensiteit beschrijven d.m.v. twee richtings-



Figuur 3.8: Voorstelling van een dipoolbron in het (x, y, z) -assenstelsel met aanduiding van de oriëntatiehoeken ϕ en θ en de dipoolcomponenten d_x , d_y en d_z .

hoeken ϕ en θ (resp. azimuth- en elevatiehoek) en een intensiteitsparameter a (dimensie Am). Equivalent hiermee is het specificeren van de dipoolcomponenten $\mathbf{d} = (d_x, d_y, d_z)^T \in \mathbb{R}^{3 \times 1}$, waarbij de dipool als een vector beschouwd wordt. De hoeken ϕ en θ en de dipoolcomponenten d_x , d_y en d_z van een dipool in de oorsprong worden getoond in figuur 3.8.

Beschouwen we een dipool waarvoor we de corresponderende potentiaalwaarden aan de m EEG-elektroden wensen te berekenen. De relatie tussen de dipoolcomponenten $\mathbf{d}$ en de elektrodepotentialen $\mathbf{v}_{dip} \in \mathbb{R}^{m \times 1}$ kan voor elke mogelijke dipoolpositie binnen de hersenen geschreven worden als

$$\mathbf{v}_{dip} = \mathbf{L} \cdot \mathbf{d}. \quad (3.11)$$

De matrix $\mathbf{L} \in \mathbb{R}^{m \times 3}$, die de *lead-fieldmatrix* genoemd wordt, wordt hierbij bepaald door de beschouwde dipoolpositie, het hoofdmodel (de geometrie en geleidbaarheid van de verschillende weefsels in het hoofd) en de elektrodeposities op het hoofd. Uitdrukking (3.11) betekent dat een willekeurige dipoolbron als equivalent kan beschouwd worden met een stel van drie dipolen, één langs elk van de coördinaatassen, met als intensiteiten de resp. dipoolcomponenten. Door de elektrodepotentialen corresponderend met elk van deze drie dipolen te superponeren, worden de elektrodepotentialen gevonden die corresponderen met de oorspronkelijk beschouwde dipool. Dit is een gevolg van het lineaire verband tussen $\mathbf{J}_i$ en V in (3.8). De kolommen van de lead-fieldmatrix $\mathbf{L}$ voor een gegeven dipoolpositie bevatten dus de potentiaalwaar-

den die corresponderen met dipolen met een eenheidsintensiteit langs elk van de coördinaatassen.

De oplossing van het *invers probleem* bij het gebruik van een dipoolmodel is het zoeken van de parameterwaarden van de dipoolbron die in een gegeven hoofdmodel overeenstemmen met het EEG dat gemeten werd aan de elektroden.

Dipoollokalisatie voor EEG op één tijdstip

We richten ons eerst naar het lokaliseren van een dipoolbron op basis van de potentialen gemeten met m elektroden op één enkel tijdstip, voorgesteld door de vector $\mathbf{v}_{meas} \in \mathbb{R}^{m \times 1}$. Indien de potentialen veroorzaakt worden door een focale elektrische bron in de hersenen, worden de drie plaatscoördinaten en de drie componenten van de equivalente dipool bepaald door het minimaliseren van de *residuele energie* (RE):

$$RE = \frac{\|\mathbf{v}_{meas} - \mathbf{v}_{dip}\|^2}{\|\mathbf{v}_{meas}\|^2}, \quad (3.12)$$

waarbij $\mathbf{v}_{dip} \in \mathbb{R}^{m \times 1}$ de potentiaalwaarden bevat die met behulp van het model werden berekend, en $\|\cdot\|^2$ de L_2 -norm in het kwadraat voorstelt van een vector. De residuele energie (doorgaans uitgedrukt in percent) geeft de fractie aan van de energie in $\mathbf{v}_{meas}$ die niet gemodelleerd wordt met het dipoolmodel. De oplossing van het dipoollokalisatieprobleem wordt gevonden door iteratief de zes parameters van het dipoolmodel aan te passen, totdat het globale minimum van de RE is gevonden.

Voor elke mogelijke dipoolpositie wordt de relatie tussen de dipoolcomponenten $\mathbf{d}$ en de potentialen $\mathbf{v}_{dip}$ uitgedrukt als $\mathbf{v}_{dip} = \mathbf{L}(\mathbf{r}_d) \cdot \mathbf{d}$. Bijgevolg kunnen de optimale dipoolcomponenten — in de kleinste-kwadratenzin — voor een bepaalde dipoolpositie gevonden worden als de kleinste-kwadratenoplossing van het overgedetermineerde systeem van lineaire vergelijkingen $\mathbf{v}_{meas} = \mathbf{L} \cdot \mathbf{d}$:

$$\mathbf{d}_{opt} = \mathbf{L}^\dagger \cdot \mathbf{v}_{meas}, \quad (3.13)$$

waarbij $\mathbf{L}^\dagger$ de Moore-Penrose pseudo-inverse [9, 10] voorstelt van de lead-fieldmatrix $\mathbf{L}$. Voor deze optimale dipoolcomponenten wordt de residuele energie

$$RE = \frac{\|\mathbf{v}_{meas} - \mathbf{L}\mathbf{d}_{opt}\|^2}{\|\mathbf{v}_{meas}\|^2} = \frac{\|(\mathbf{I}_m - \mathbf{L}\mathbf{L}^\dagger)\mathbf{v}_{meas}\|^2}{\|\mathbf{v}_{meas}\|^2}. \quad (3.14)$$

De oplossing van het dipoollokalisatieprobleem kan aldus gevonden worden door iteratief enkel de drie dipoollokatieparameters aan te passen, en bij elke

iteratiestap de corresponderende lead-fieldmatrix $\mathbf{L}$ en de waarde van de RE (formule (3.14)) te berekenen.

Dipoollokalisatie voor EEG gedurende een tijdsinterval

Naast het lokaliseren van een dipool op basis van een potentiaalverdeling op één enkel ogenblik, kan dipoolanalyse ook uitgevoerd worden voor EEG-signalen gemeten gedurende een tijdsinterval.

Beschouwen we n opeenvolgende monsters van de potentiaalwaarden gemeten aan m elektroden, voorgesteld door de matrix $\mathbf{v}_{meas} \in \mathbb{R}^{m \times n}$. Indien elk van de n tijdstippen apart beschouwd wordt en er n opeenvolgende dipoollokalisaties worden uitgevoerd zoals hoger beschreven (dipoollokalisatie op basis van één tijdstip), wordt het bronmodel een *bewegende dipool* (Eng. moving dipole) genoemd. Bij een dergelijk model kunnen zowel de dipoolpositie als de dipoolcomponenten binnen het tijdsinterval variëren. Een andere aanpak is voorop te stellen dat de positie van de te vinden dipool gedurende het volledige tijdsinterval constant moet blijven, terwijl de dipoolcomponenten vrij kunnen variëren als functie van de tijd. Een dergelijk bronmodel wordt een *roterende dipool* genoemd. Net als in het geval van de bewegende dipool kan de optimale roterende dipool bepaald worden door een iteratieve optimalisatie van enkel de drie dipoolcoördinaten. De variabelen $\mathbf{V}$ en $\mathbf{D}$ zijn nu matrices in respectievelijk $\mathbb{R}^{m \times n}$ en $\mathbb{R}^{3 \times n}$ en formule (3.14) wordt nu

$$RE = \frac{\|\mathbf{V}_{meas} - \mathbf{L}\mathbf{D}_{opt}\|_F^2}{\|\mathbf{V}_{meas}\|_F^2} = \frac{\|(\mathbf{I}_m - \mathbf{L}\mathbf{L}^\dagger)\mathbf{V}_{meas}\|_F^2}{\|\mathbf{V}_{meas}\|_F^2}, \quad (3.15)$$

waarbij $\|\cdot\|_F^2$ het kwadraat van de Frobenius-norm [121] van een matrix voorstelt, d.i. de som van de kwadraten van alle matrixelementen.

Een *vaste dipool* (Eng. fixed dipole) als bronmodel betekent dat gedurende het tijdsinterval zowel de positie als de oriëntatie (hoeken ϕ en θ) van de dipool constant dienen te blijven, terwijl de intensiteit van de dipool kan variëren als functie van de tijd [86]. In dit geval vereist het vinden van de optimale dipool het gelijktijdig optimaliseren van zowel de drie coördinaten als de twee oriëntatieparameters ϕ en θ . Voor elke mogelijke lokatie $\mathbf{r}_d$ en oriëntatie (ϕ, θ) zijn de elektrodepotentialen te schrijven als

$$\mathbf{V}_{dip} = \mathbf{L}(\mathbf{r}_d) \cdot \mathbf{d}_{unit}(\phi, \theta) \cdot \mathbf{a}, \quad (3.16)$$

waarbij $\mathbf{d}_{unit} \in \mathbb{R}^{3 \times 1}$ een dipool met eenheidsintensiteit voorstelt langsheen de gekozen dipoolrichting, en $\mathbf{a} \in \mathbb{R}^{1 \times n}$ de in de tijd variërende dipoolintensiteit. Analoog aan de vergelijkingen (3.14) en (3.15) kan de RE dan geschreven

worden als

$$\text{RE} = \frac{\|\mathbf{V}_{meas} - \mathbf{L}\mathbf{d}_{unit}\mathbf{a}_{opt}\|^2}{\|\mathbf{V}_{meas}\|_F^2} = \frac{\|(\mathbf{I}_m - (\mathbf{L}\mathbf{d}_{unit})(\mathbf{L}\mathbf{d}_{unit})^\dagger)\mathbf{V}_{meas}\|_F^2}{\|\mathbf{V}_{meas}\|_F^2}. \quad (3.17)$$

Optimalisatiemethode

De iteratieve aanpassing van de dipoolparameters, totdat het globale minimum van de RE gevonden is, kan met verschillende methoden worden verwezenlijkt. Niet-gradiënt-gebaseerde optimalisatiemethoden gebruiken bij elke iteratie enkel evaluaties van de kostfunctie RE zelf. Gradiënt-gebaseerde minimalisatietechnieken (bv. de toegevoegde-gradiëntmethode [102]) gebruiken evaluaties van zowel de RE als haar partiële afgeleiden naar elk van de iteratief aangepaste parameters. Deze zijn doorgaans sneller aangezien ze minder iteratiestappen vereisen om de oplossing te benaderen. In hetgeen volgt gebruiken we het niet-gradiënt-gebaseerde Nelder-Mead simplexalgoritme [89, 102], wegens zijn relatieve eenvoud en robuustheid ten opzichte van lokale minima in de te minimaliseren kostfunctie.

Meervoudige dipoolbron

Indien niet één maar meer focale zones in de cortex elektrisch actief zijn, kan voor elk van deze zones een dipool als model gebruikt worden. Het bepalen van de optimale dipoolparameters op basis van de EEG-signalen dient dan gezamenlijk te gebeuren [86], hetgeen impliceert dat het totaal aantal (gelijktijdig) te optimaliseren parameters groter wordt dan in het geval van één enkele dipoolbron. Zo zal bv. — in het geval van lokalisatie op basis van het EEG op één tijdstip — het gelijktijdig lokaliseren van twee dipolen vereisen dat 6 parameters (de lokatieparameters van beide bronnen) gelijktijdig worden geoptimaliseerd. Bij elke iteratie kunnen de optimale 6 dipoolcomponentparameters zoals voorheen bepaald worden d.m.v. het oplossen (in de kleinste-kwadratenzin) van een overgedetermineerd stelsel lineaire vergelijkingen.

3.4.2 Reconstructie van gedistribueerde elektrische activiteit

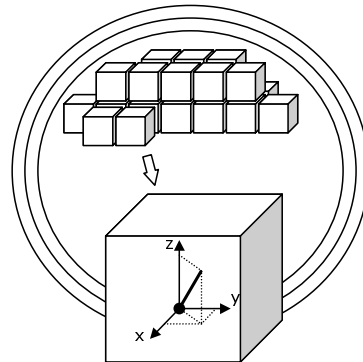
Het dipoolmodel heeft als beperking dat het enkel als model kan fungeren voor elektrische hersenactiviteit die beperkt is tot een kleine zone in de cortex (focale bron). Een ander probleem i.v.m. dipoollokalisatie is dat het aantal dipoolbronnen vooraf gekend dient te zijn, wegens het feit dat de parameters van alle dipolen gelijktijdig geoptimaliseerd moeten worden. Indien het aantal dipolen

in het bronmodel dat aangewend wordt, lager zou zijn dan het aantal hersenzones dat werkelijk actief was tijdens de registratie van een EEG-fragment, dan zouden enkel een beperkt aantal hersenzones correct geïdentificeerd worden of zouden — wat meer waarschijnlijk is — de gevonden dipoolbronnen niet correct overeenstemmen met actieve hersenzones [2]. Anderzijds loopt men bij een overschatting van het aantal actieve zones (het bronmodel bevat teveel dipolen) de kans dat één of meer dipolen niet overeenkomen met een werkelijke actieve hersenzone, maar niet-relevante elementen uit het EEG (bv. ruis) ‘trachten te modelleren’ [2].

Om aan deze beide beperkingen van dipoollokalisatie tegemoet te komen, kan een zgn. *gedistribueerd bronmodel* vooropgesteld worden. Een dergelijk model wordt bekomen door het volume van het hersencompartiment te verdelen in een groot aantal elementaire volumes (bv. voxels gerangschikt in een kubisch rooster) en aan elk van deze volumes een dipoolbron met vaste positie toe te kennen. Dit wordt geïllustreerd in figuur 3.9. Een dergelijk bronmodel laat toe zowel focale hersenactiviteit (één dipool op het rooster heeft een van nul verschillende activiteit; zijn naburen hebben intensiteit nul) als uitgestrekte activiteit (verscheidene naburige dipolen hebben een van nul verschillende intensiteit) te modelleren. Bovendien kan met een dergelijk model een variabel aantal actieve hersenzones gemodelleerd worden, zodat het aantal actieve hersenzones niet vooraf gekend hoeft te zijn. Een dergelijke benadering van het bronlokalisatieprobleem vertoont gelijkenissen met problemen betreffende beeldreconstructie uit meetdata. Het bepalen van dipoolcomponenten op basis van potentiaalwaarden op het hoofd kan men bv. als gelijkaardig beschouwen met het bepalen van pixelwaarden in een beeld van een object op basis van projecties van dat object (bv. bij PET-beeldvorming). We zouden dus bij het gebruik van een gedistribueerd bronmodel van de ‘reconstructie’ van hersenactiviteit kunnen spreken.

Soms worden gedistribueerde bronmodellen gebruikt waarbij niet het volledige hersencompartiment ‘gevuld’ wordt met dipoolbronnen, maar waarbij enkel dipolen geplaatst worden in de zones die grijze stof bevatten. Voor elk van deze dipolen wordt de richting dan vastgelegd op basis van oriëntatie van de cortex op de betreffende plaats, zodat enkel nog de dipoolintensiteiten overblijven als onbekenden van het invers probleem [33].

Bij het gebruik van een dergelijk gedistribueerd bronmodel bestaat het oplossen van het invers probleem uit het bepalen van de dipoolcomponenten van alle dipolen in het model (de posities zijn vast gekozen). Wegens het lineair verband tussen dipoolcomponenten en de corresponderende potentiaalwaarden op het hoofdoppervlak neemt het invers probleem dus de vorm aan van een stelsel lineaire vergelijkingen in de onbekende dipoolcomponenten, nl. één

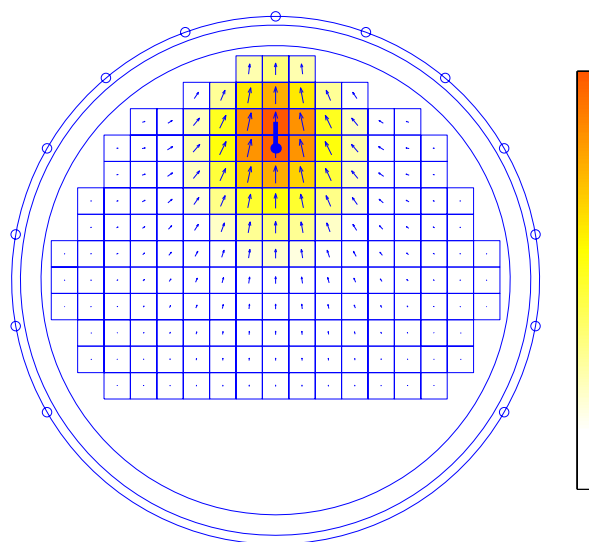


Figuur 3.9: Principe van het gedistribueerde bronmodel.

vergelijking per meetelektrode. Een probleem is evenwel dat dit stelsel in de praktijk doorgaans ondergedetermineerd is, aangezien het aantal onbekende dipoolcomponenten veel groter is dan het aantal EEG-elektroden. Om deze reden zal het steeds nodig zijn een zekere vorm van voorkennis toe te voegen aan het probleem, om uit de vele mogelijke oplossingen van het ondergedetermineerde stelsel één geschikte te kiezen.

Een eerste mogelijkheid is de zgn. *minimum-normmethode*, waarbij dat stel dipoolcomponenten gekozen wordt, dat met de gemeten EEG-data overeenstemt en waarvoor tegelijkertijd de globale som van de kwadraten van de dipoolintensiteiten zo klein mogelijk is [54]. Een dergelijke minimum-normoplossing van het probleem is weliswaar theoretisch en rekentechnisch weinig gecompliceerd [34], maar het minimum-energieprincipe, nl. het feit dat men de metingen a.h.w. tracht te verklaren ‘met zo weinig mogelijk hersenactiviteit’, stemt niet noodzakelijk overeen met de aard van de werkelijke hersenactiviteitsverdeling. De minimum-normoplossing zal typisch misleidende resultaten opleveren bij het reconstrueren van diep gelegen elektrische bronnen [130].

Een andere mogelijkheid is het zoeken naar dat stel dipoolcomponenten, dat met de gemeten EEG-data overeenstemt en waarvoor tegelijkertijd het spatiale verloop van de dipoolintensiteiten zo glad mogelijk verloopt (minimalisatie van de laplaciaan van de dipoolintensiteit). Deze benadering van het probleem wordt met de naam *LORETA* (low resolution electromagnetic tomography) aangeduid [98]. Deze methode zoekt naar die verdeling van dipoolintensiteiten die het meest gladde verloop heeft (onder alle mogelijke oplossingen van het probleem) en levert dus een ‘uitgesmeerd’ beeld van de werkelijke hersenactiviteit. Figuur 3.10 illustreert deze methode aan de hand van



Figuur 3.10: Illustratie van het gebruik van LORETA voor de ‘reconstructie’ van elektrische hersenactiviteit.

een tweedimensionaal voorbeeld. De (gesimuleerde) elektrodepotentialen die als uitgangspunt worden gebruikt, zijn afkomstig van een verticaal gerichte dipoolbron (aangegeven met stip en lijn). De gedistribueerde bron die op basis van deze potentialen berekend werd, wordt getoond door in elke voxel de corresponderende dipoolbron voor te stellen. De grijswaarden stellen bovendien de dipoolintensiteit per voxel voor. De figuur toont inderdaad dat een ‘uitgesmeerde versie’ van de oorspronkelijke bron bekomen wordt, waarbij het maximum van de verdeling ongeveer samenvalt met de lokatie van de oorspronkelijke dipool.

Verder vermelden we nog een bayesiaanse benadering van het probleem die analoog is aan bayesiaanse methoden voor beeldreconstructie [5]. Bij dergelijke methoden kan voorkennis omtrent de te lokaliseren hersenzones op een elegante wijze in het probleem geïntroduceerd worden d.m.v. zgn. priors. Deze voorkennis kan bv. bestaan uit de resultaten van andere onderzoeken die informatie leveren over dezelfde hersenactiviteit. Voor het uitvoeren van elektrische-bronlokalisatie op basis van geëvoceerde potentialen zou men bv. voorkennis kunnen bekomen door bij dezelfde aangeboden stimuli een fMRI-onderzoek (functionele magnetische-resonantiebeeldvorming) [76] uit te voeren.

3.5 Samenvatting

In dit hoofdstuk werden de basisaspecten behandeld van bronlokalisatie op basis van EEG-signalen.

Vooreerst werd besproken welke elektrische activiteit in de hersenen aanleiding geeft tot de signalen die gemeten worden d.m.v. het elektro-encefalogram. Er werd uitgelegd dat de synaptische stromen langsheen de apicale dendrieten van piramidale cellen in de cortex de bron vormen van EEG-signalen. Op basis van het verloop van deze synaptische stromen op celniveau werd eveneens de stroomdipool naar voor geschoven als model voor de elektrische activiteit van één neuron, of van een groep naburige neuronen die een voldoende klein volume grijze hersenstof innemen. De dipoolbron is daarbij steeds loodrecht gericht op de laag cortex.

Vervolgens werd de wiskundige beschrijving van het voorwaarts probleem gegeven, leidend tot de Poisson-vergelijking die het verband tussen de opgelegde stroomdichtheid $\mathbf{J}_i$ (de hersenactiviteit) en de potentiaal V op de hoofdhuid (en binnen in het volume van het hoofd) beschrijft. In het kader van het voorwaarts probleem werden eveneens aspecten van hoofdmodellering behandeld. Naast een bespreking van sferische en realistische hoofdmodellen, samen met een overzicht van de belangrijkste numerieke methoden voor voorwaartse berekeningen in een realistisch hoofdmodel, werd tevens beschreven hoe de correcte posities van EEG-elektroden kunnen bepaald worden d.m.v. elektrodemarkers en MR-beeldvorming. De methode voor de automatische lokalisatie van elektrodemarkers in MR-beelden werd hier niet in detail besproken, maar heeft geleid tot publicaties in de proceedings van enkele internationale conferenties [135, 138, 139].

Tenslotte werden de basisprincipes van het invers probleem besproken. Aangezien het invers probleem in het algemeen geen unieke oplossing heeft, dient een bronmodel voor de elektrische hersenactiviteit vooropgesteld te worden. Het oplossen van het invers probleem bestaat dan uit het bepalen van de parameters van dit bronmodel op basis van een gegeven EEG-fragment. We behandelden in detail de dipool als model voor hersenactiviteit in een focale zone in de grijze stof, samen met de manieren waarop de optimale parameters van dit model d.m.v. een iteratieve optimalisatie op basis van het EEG kunnen worden bepaald. Naast de bespreking van het dipoolmodel, dat verder in dit proefschrift steeds als bronmodel wordt aangewend, gaven we ook een bondige bespreking van het gedistribueerde bronmodel.

Hoofdstuk 4

Nauwkeurigheid van dipoollokalisatie

4.1 Inleiding

In dit hoofdstuk wordt met behulp van simulaties de invloed onderzocht van ruis en EEG-elektrodepositiefouten op de nauwkeurigheid van dipoollokalisatie. Het specifieke geval dat we hierbij voor ogen hebben is het uitvoeren van de dipoolanalyse van EEG-signalen verkregen tijdens een lange-termijn-EEG-monitoringsessie. De aanwezigheid van ruis en het optreden van elektrodepositiefouten zijn in deze omstandigheden van EEG-registratie zeker niet verwaarloosbaar. Om praktische redenen wordt bij EEG-monitoring bovendien slechts gebruik gemaakt van een beperkt aantal elektroden. De invloed van dit lage aantal elektroden op de lokalisatienauwkeurigheid wordt hierna eveneens onderzocht.

Na een situering van het onderzoek in sectie 4.2, wordt een literatuuroverzicht gegeven van bestaande studies over de nauwkeurigheid van dipoollokalisatie (sectie 4.3), waarna de doelstelling wordt geformuleerd in sectie 4.4. Na een uiteenzetting van de uitgevoerde simulaties in sectie 4.6, worden de resultaten hiervan beschreven in sectie 4.7. Uiteindelijk wordt er afgesloten met een bespreking en een besluit in de respectievelijke secties 4.8 en 4.9.

4.2 Situering

Bij het uitvoeren van een dipoollokalisatie kan er om verschillende redenen een afwijking bestaan tussen de potentialen corresponderend met het dipoolmodel en de werkelijk gemeten elektrodepotentialen. De dipoollokatie en -oriëntatie

die tijdens de dipoollokalisatie bepaald worden, zullen onder invloed van deze afwijking fouten vertonen. De factoren die de overeenkomst tussen meting en model kunnen verstoren, worden ingedeeld in data-gerelateerde en model-gerelateerde invloeden.

4.2.1 Data-gerelateerde invloeden

Bij de data-gerelateerde invloeden onderscheiden we omgevingsruis (bv. een 50 Hz-signaalcomponent ten gevolge van interferentie met het elektriciteitsnet) en ruis geïnduceerd door het EEG-meettoestel. Deze invloeden kunnen meestal verwijderd worden door filtering van de EEG-signalen, aangezien de frequentie-inhoud van fenomenen bestudeerd met dipoollokalisatie hoofdzakelijk beneden 50 Hz gelegen is. Verder zal het EEG, naast de activiteit van de te lokaliseren focale bron, ook bijdragen bevatten van andere hersenzones die tegelijkertijd elektrisch actief zijn. Deze component van het EEG wordt het *achtergrond-EEG* genoemd.

Indien het EEG van de te lokaliseren bron geregistreerd kan worden op verschillende tijdstippen (bv. herhaaldelijk optredende epileptische spikes), kan de invloed van het achtergrond-EEG gereduceerd worden door een ‘uitgemiddeld fragment’ te berekenen van verschillende EEG-fragmenten (met als resultaat bv. een ‘gemiddelde spike’ [13]). Op voorwaarde dat de achtergrondactiviteit een additieve bijdrage vormt tot het EEG en dat de gemiddelde waarde van het achtergrond-EEG nul is, zal door deze uitmiddeling het achtergrond-EEG onderdrukt worden, terwijl het gewenste fenomeen (bv. een spike) behouden blijft. Uitmiddeling wordt met succes toegepast om de achtergrondactiviteit te verwijderen uit opgemeten geëvoceerde potentialen [112] en epileptische spikes [82]. Er bestaan echter eveneens situaties waarin verschillende EEG-fragmenten vermoedelijk verschillende of tijdsvariante onderliggende bronnen hebben, zoals bv. het geval is bij EEG-signalen van patiënten met spike-activiteit in verschillende hersenzones, of bij EEG-signalen ten gevolge van aanvalsactiviteit die zich geleidelijk verplaatst of uitspreidt naar verschillende hersenzones. In deze gevallen is uitmiddeling van de EEG-signalen niet betrouwbaar en wordt de nauwkeurigheid van dipoollokalisatie bijgevolg beperkt door de aanwezigheid van de achtergrondactiviteit.

4.2.2 Model-gerelateerde factoren

Tot de model-gerelateerde factoren behoren de geldigheid van het gebruikte bronmodel voor de hersenactiviteit, de correctheid van het gebruikte hoofdmodel (geometrie en geleidbaarheidsprofiel) en nauwkeurigheid van de elektrodeposities.

De stroomdipool is een model voor elektrische activiteit in één kleine zone in de hersenen. Wanneer in werkelijkheid de activiteit plaatsvindt in een te zeer uitgestrekte zone, is het dipoolmodel niet meer geschikt [55], zodat het uitvoeren van een bronlokalisatie op basis van het dipoolmodel misleidende resultaten kan geven. Ook wanneer het gemeten EEG zijn oorsprong vindt in twee of meer focale hersenzones, kunnen dipoollokalisatieresultaten aan de hand van een model met slechts één dipool misleidend of zelfs betekenisloos zijn [2].

Het hoofdmodel, dat de geometrie en de geleidbaarheid van de verschillende weefsels in het hoofd beschrijft, wordt bij de voorwaartse berekeningen gebruikt om het verband te berekenen tussen de dipoolbron en de overeenkomstige potentialen op de hoofdhuid. Het sferisch hoofdmodel biedt als voordeel de beschikbaarheid van analytische uitdrukkingen voor het voorwaarts probleem [111], maar zal wegens de ruwe benadering die het is voor de geometrie van het menselijk hoofd lokalisatiefouten induceren bij dipoollokalisatie. Realistische hoofdmodellen, opgesteld met behulp van MR- en/of CT-beeldvorming van het hoofd [58], vormen een betere benadering voor de geometrie van het hoofd en induceren bijgevolg geringere dipoollokalisatiefouten [61, 143].

De elektrodeposities vormen een derde model-gerelateerde factor. De EEG-elektroden worden volgens internationale regels (het internationaal 10-20-systeem, [63]) op afgesproken standaardposities aangebracht. De werkelijke elektrodeposities kunnen echter in zekere mate verschillen van de standaardposities, door verschillen in hoofdgeometrie tussen verschillende patiënten of door minder nauwkeurige plaatsing van de elektroden. Bijgevolg kunnen fouten geïntroduceerd worden bij de dipoollokalisatie indien niet de werkelijke, maar de standaardposities aangewend worden bij de berekeningen.

4.3 Literatuuroverzicht

In dit hoofdstuk zullen we de lokalisatiefouten onderzoeken die geïntroduceerd worden door de hoger vermelde data-gerelateerde invloeden. Daartoe worden simulaties uitgevoerd waarbij artificieel gegenereerde meetruis de combinatie voorstelt van omgevingsruis, ruis van het meettoestel en achtergrond-EEG. Daarnaast bestuderen we eveneens de invloed van elektrodepositiefouten op de nauwkeurigheid van dipoollokalisatie. Hierna geven we een bondig overzicht van de bestaande literatuur over dit thema.

In de eerste studies waar de effecten van ruis [30, 47, 120] en elektrodepositiefouten [68] bestudeerd werden met behulp van EEG-simulaties, werden slechts één of twee dipoollokalities en -oriëntaties beschouwd. Aangezien de

dipoollokalisatiefouten te wijten aan ruis en elektrodepositiefouten in sterke mate afhangen van de oorspronkelijke dipoollokatie en -oriëntatie, zoals verder in dit hoofdstuk wordt aangetoond, is het moeilijk de kwantitatieve resultaten van deze verschillende studies te vergelijken. Onderzoekers voerden recent simulaties uit voor talrijke dipoollokaties binnen een bepaald bereik en analyseerden opgemeten geëvoceerde potentialen voor de studie van dipoollokalisatiefouten ten gevolge van elektrodepositiefouten [69]. Zij concludeerden dat dipoollokalisatiefouten ten gevolge van elektrodepositiefouten van dezelfde grootte-orde zijn als de fouten geïntroduceerd door andere benaderingen in de modellering en door ruis. Aangezien de studie in deze publicatie specifiek gericht was naar toepassingen met geëvoceerde potentialen, werden de dipoollokaties in de simulaties beperkt tot een zone dicht bij de oppervlakte van het hersencompartiment. Bijgevolg zijn de conclusies uit deze studie niet noodzakelijk geldig wanneer bronlokaties in het volledige hersencompartiment beschouwd worden. Andere studies in verband met de nauwkeurigheid van dipoolanalyse in de aanwezigheid van ruis worden beschreven in [31, 75, 95].

In tegenstelling tot de reeds vermelde publicaties en tot dit hoofdstuk, die alle gebaseerd zijn op Monte-Carlo-simulaties, leidde Mosher [87] een theoretische ondergrens af voor de dipoollokalisatiefout onder invloed van ruis. Deze ondergrens is gebaseerd op de Cramer-Rao-ondergrens voor de variantie van een echte schatter, die afkomstig is uit de estimatietheorie [119].

Op basis van een eerste-ordebenadering van het voorwaarts probleem is het eveneens mogelijk, voor beperkte ruisniveaus, een theoretische uitdrukking af te leiden voor de lokalisatiefouten ten gevolge van ruis [81]. De afleiding van deze theoretische uitdrukking wordt in bijlage A behandeld.

4.4 Doelstelling

Het doel van de simulaties die verder volgen is het verstrekken van inzicht in de invloed van ruis en elektrodepositiefouten op de lokalisatiefout bij dipoolanalyse van EEG-signalen. Meer specifiek willen we conclusies en aanbevelingen formuleren omtrent de lokalisatie van epilepsie-gerelateerde hersenactiviteit, uitgaande van EEG-data die geregistreerd werden tijdens lange-termijn-EEG-monitoringsessies, die typisch verscheidene dagen duren. Voor EEG-signalen die onder deze omstandigheden geregistreerd werden, kan verwacht worden dat het ruisniveau vrij hoog is, o.m. wegens spieractiviteit van de patiënt (bv. kauwen, voorhoofd fronsen, spiercontracties bij een epileptische aanval) en wegens een mogelijk slecht contact tussen de huid en de elektroden door het uitdrogen van de geleidende gel in de kuipvormige elektroden. Daarnaast kunnen ook de afwijkingen tussen de reële elektrodeposities en de

standaardelektrodeposities aanzienlijk zijn [20]. Bovendien wordt het aantal elektroden dat tijdens een lange-termijn-EEG-registratie aangewend wordt, uit praktische overwegingen relatief laag gehouden (typisch ongeveer 30), hetgeen een bijkomende beperkende factor vormt voor de bronlokalisatie nauwkeurigheid. In onze simulaties vergelijken we telkens de resultaten verkregen voor een beperkt aantal elektroden enerzijds, en de resultaten corresponderend met een elektrodeconfiguratie met meer dan honderd elektroden anderzijds. Deze vergelijking laat toe het gedrag van de waargenomen lokalisatiefouten toe te schrijven aan hetzij de ruis of de elektrodepositiefouten, hetzij aan het lage aantal elektroden.

In tegenstelling tot het geval van bronlokalisatie van geëvoceerde potentialen beschikken we bij het verwerken van epileptische EEG-signalen slechts over weinig voorkennis betreffende de bronlokatie. Om deze reden beschouwen we in deze studie dipoolposities in een ruim bereik van afstanden tot het hoofdoppervlak.

Bij de simulaties worden hetzelfde bronmodel (één dipool) en hetzelfde hoofdmodel (sferisch model) gebruikt bij zowel de voorwaartse berekening van de te analyseren potentiaalwaarden als bij de inverse stap, de dipoollokalisatie op basis van deze potentiaalwaarden. Het gebruik van eenzelfde hoofdmodel in de voorwaartse en inverse stap zal de invloed van het gebruikte hoofdmodel op de gevonden resultaten tot een minimum beperken.

Eerder dan de nadruk te leggen op de kwantitatieve resultaten voor de dipoollokalisatiefouten, zal in deze studie de vraag behandeld worden of de nauwkeurigheid van de dipoollokalisatie kan ingeschat worden bij de analyse van EEG-signalen, waarvoor — zoals in de praktijk steeds het geval is — de bronlokatie niet a priori gekend is.

4.5 Theoretische achtergrond

Voor de theorie betreffende dipoollokalisatie wordt verwezen naar hoofdstuk 3. Bij de simulaties in dit hoofdstuk wordt meestal een dipoollokalisatie uitgevoerd op basis van één enkele potentiaaldistributie op het hoofd, waartoe de RE uit uitdrukking (3.14) geminimaliseerd dient te worden door het zoeken van de geschikte dipoollokatieparameters. Wanneer de invloed wordt bestudeerd van het gebruik van meerdere tijdsmonsters van de potentiaalverdeling, wordt bij de dipoollokalisatie het vaste-dipoolmodel gebruikt (vaste lokatie en richting, variabele intensiteit, zie paragraaf 3.4.1 in hoofdstuk 3). Daartoe wordt dan de kost RE uit uitdrukking (3.17) geminimaliseerd door het zoeken van de geschikte dipoollokatieparameters en -oriëntatiehoeken.

Als minimalisatie-algoritme wordt het simplexalgoritme [89] gebruikt, we-

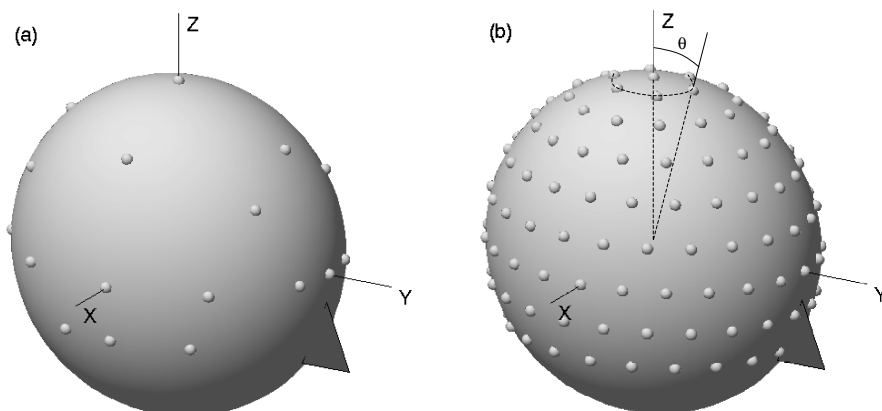
gens zijn relatieve eenvoud en zijn robuustheid ten opzichte van lokale minima in de te minimaliseren kostfunctie [102]. Bij elke dipoollokalisatie wordt de originele dipoollokatie gebruikt als startpositie voor het simplexalgoritme en het iteratieve algoritme wordt beëindigd wanneer de maximale afstand tussen punten van de simplex kleiner geworden is dan 10^{-3} mm.

4.6 Simulaties

De invloed van ruis en elektrodepositiefouten op de dipoollokalisatieresultaten wordt in dit hoofdstuk in het bijzonder onderzocht voor de elektrodeconfiguratie met 27 elektroden (figuur 4.1a). Deze configuratie wordt routinematig aangewend bij video-EEG-monitoringsessies in het Universitair Ziekenhuis te Gent. Bijgevolg worden alle dipoolanalyses er uitgevoerd op basis van EEG-data gemeten met deze 27 elektroden. Aangezien met dit beperkte aantal elektroden slechts een vrij ruwe spatiale bemonstering verkregen wordt van de potentiaalverdeling op het hoofdoppervlak, worden alle berekeningen en simulaties in dit hoofdstuk eveneens uitgevoerd voor een elektrodeconfiguratie met 148 elektroden. De vergelijking van beide elektrodeconfiguraties laat toe de waargenomen resultaten voor de lokalisatienauwkeurigheid toe te kennen aan hetzij de ruis of elektrodepositiefouten, hetzij aan het geringe aantal elektroden.

Als hoofdmodel voor de berekeningen en simulaties wordt een sferisch model met een bolvormig hersencompartiment (straal 8.0 cm) gebruikt met twee schillen als model voor de schedel (buitenstraal 8.5 cm) en de scalp (buitenstraal 9.2 cm) [111] (zie ook figuur 3.4 in hoofdstuk 3). Als conductiviteitsverhouding voor de drie compartimenten wordt $1:\frac{1}{80}:1$ gebruikt. Deze elektrodeplaatsing voor de gevallen van 27 en 148 elektroden wordt geïllustreerd in figuur 4.1. De configuratie met ‘fijne spatiale bemonstering’ (148 elektroden) wordt verkregen door a.h.w. cirkels van constante breedtegraad te beschouwen (hoek θ met de z -as variërend tussen 0 en 120° met stappen van 15°) en op elke cirkel een aantal elektroden gelijkmatig te positioneren. Dit aantal elektroden wordt voor elke cirkel zo gekozen, dat de interelektrodeafstand (gemeten langsheen het boloppervlak) bij benadering gelijk is aan de afstand $15^\circ \cdot \frac{\pi}{180^\circ} \cdot 9.2$ cm tussen twee opeenvolgende cirkels. Op deze manier wordt een configuratie verkregen met 148 elektroden, gelijkmatig verdeeld over het hoofdoppervlak.

De lokaties van de dipolen worden aangegeven langsheen de z -as, die verticaal door het centrum van het hoofd naar boven gericht is. De excentriciteit van een dipoolbron wordt gedefinieerd als de afstand van de dipoollokatie tot het middelpunt van het sferische hoofdmodel. De excentriciteit wordt door-



Figuur 4.1: De elektrodeposities aangewend bij de experimenten: (a) 27 elektroden en (b) 148 elektroden.

gaans uitgedrukt in percent, relatief ten opzichte van de buitenstraal (9.2 cm) van het hoofdmodel. De maximale excentriciteit van een dipool in het hersencompartiment bedraagt bijgevolg $\frac{8.0}{9.2} \times 100\% \approx 87\%$. Ligt de dipoolrichting, bepaald door de drie dipoolcomponenten, in het verlengde van de plaatsvector van de dipool (bij keuze van de oorsprong van het assenstelsel in het middelpunt van de bol), dan wordt deze dipool radiaal genoemd. De dipoolrichting van een tangentiële dipool staat loodrecht op de plaatsvector van de dipool.

Potentialen aan de elektroden worden steeds beschouwd met hun gemiddelde waarde als referentie. Dit betekent dat het gemiddelde van de potentialen over alle elektroden wordt afgetrokken van elk van de potentiaalwaarden, zowel na elke voorwaartse berekening als voorafgaand aan het oplossen van een invers dipoollokalisatieprobleem.

4.6.1 Invloed van ruis

Voor een gegeven dipool met eenheidsamplitude ($\|\mathbf{d}\| = 1$), met gekende lokatie en oriëntatie, wordt een voorwaartse berekening van de elektrodepotentialen uitgevoerd. Vervolgens wordt een willekeurige ruiswaarde bij elk van de potentialen opgeteld. Deze willekeurige ruiswaarden zijn onafhankelijke en identiek verdeelde gaussiaanse toevalsgrootheden met gemiddelde waarde nul en standaardafwijking σ . De ruiswaarden aan verschillende elektroden zijn bijgevolg ongecorreleerd en worden om deze reden *spatiaal wit* genoemd. De door ruis verstoorde potentiaalwaarden worden naderhand aangewend voor de lokalisatie van de corresponderende dipoolbron.

We definiëren het *ruisniveau*, uitgedrukt in percent, als de verhouding van de standaardafwijking σ tot het maximale potentiaalverschil dat een eenheids-dipool in het centrum van het hoofd kan genereren op het hoofdoppervlak (dit maximale potentiaalverschil wordt ‘gemeten’ tussen de twee punten op het hoofdoppervlak die in het verlengde van de dipoolrichting gelegen zijn). Dit experiment wordt uitgevoerd voor verschillende dipoollokaties en ruisniveaus. Voor elke beschouwde combinatie van een dipoollokatie en een waarde van het ruisniveau worden hierbij 1000 dipoollokalisaties uitgevoerd, waarbij de (theoretisch correcte) potentiaalwaarden telkens door verschillende willekeurige waarden van de ruis verstoord worden. Bij elke dipoollokalisatie worden zowel de minimaal bereikbare waarde van de RE als de bronlokalisatiefout berekend.

Een grootheid die gerelateerd is met het ruisniveau is de signaal-ruisverhouding (SRV). De SRV wordt gedefinieerd als de verhouding van de zgn. RMS-waarde (Eng. root mean square) van de potentiaalwaarden V_i aan de elektroden, gedefinieerd als

$$V_{RMS} = \sqrt{\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m V_i^2}, \quad (4.1)$$

tot de standaardafwijking σ van de ruis. Uit deze definitie volgt dat de SRV, in tegenstelling tot het ruisniveau, afhangt van de lokatie en oriëntatie van de beschouwde dipool en van de elektrodeconfiguratie [44].

Naast de simulaties die uitgevoerd worden voor enkelvoudige tijdstippen, onderzoeken we eveneens in welke mate de lokalisatieresultaten verbeteren bij het in aanmerking nemen van meer opeenvolgende tijdsmonsters van de potentiaalverdeling, bij gebruik van het vaste-dipoolmodel. De ruiswaarden op verschillende tijdstippen worden eveneens onafhankelijk ondersteld, zodat in dit geval de ruis zowel spatiaal als temporeel wit genoemd kan worden.

4.6.2 Invloed van elektrodepositiefouten

Voor een gegeven dipool met eenheidsamplitude, met gekende lokatie en oriëntatie, wordt een voorwaartse berekening van de elektrodepotentialen uitgevoerd. Bij deze voorwaartse berekening worden de elektrodeposities evenwel in zekere mate verplaatst ten opzichte van de standaardposities. De verplaatsing gebeurt in een willekeurige richting langsheen het boloppervlak, over een willekeurige afstand (gemeten langsheen het boloppervlak) die verdeeld is volgens een Rayleigh-distributie [122, p. 188], waarbij de verwachtingswaarde van deze afstand kan gekozen worden. De Rayleigh-distributie is de waarschijnlijkheidsverdeling die verkregen wordt voor een grootheid $\sqrt{x^2 + y^2}$,

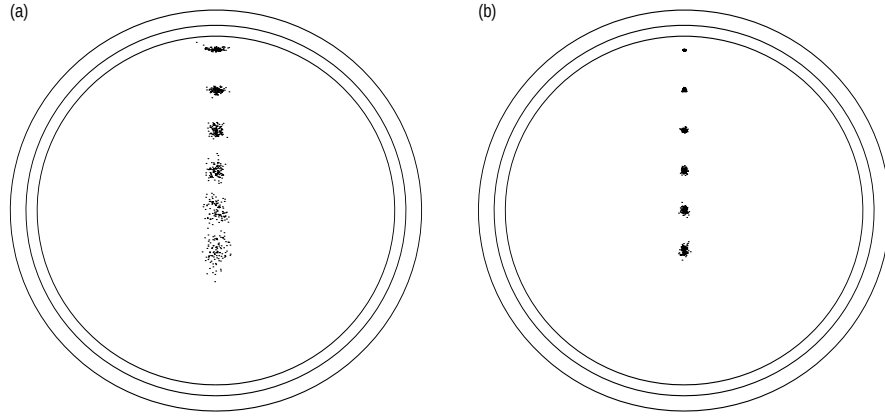
wanneer de toevalsgrootheden x en y normaal verdeeld zijn met eenzelfde standaardafwijking en met gemiddelde waarde nul. De afwijkingen van de elektrodeposities worden dus a.h.w. verkregen door normaal verdeelde positieafwijkingen toe te passen in twee loodrechte richtingen langsheen het boloppervlak. Bij het uitvoeren van de inverse dipoollokalisatie worden de standaardelektrodeposities aangewend, alsof we ons niet bewust zijn van het feit dat de potentialen werden ‘gemeten’ met elektroden die positiefouten vertonen. Zoals voorheen wordt het experiment 1000 maal herhaald voor elke combinatie van de beschouwde dipoolposities en de gemiddelde positieafwijking van de elektroden.

4.7 Resultaten

4.7.1 Invloed van ruis

Figuur 4.2 illustreert kwalitatief het effect van meetruis (vast ruisniveau van 2.2%) op de dipoollokalisatie, voor beide elektrodeconfiguraties. Voor zes verschillende oorspronkelijke dipoollokaties langsheen de z -as toont de figuur de dipoollokaties die verkregen worden op basis van 100 verschillende door ruis verstoorde versies van de oorspronkelijke potentiaaldistributie. De oorspronkelijke dipolen waren telkens radiaal (dus langsheen de z -as) gericht. De figuur toont dat de ‘wolk’ geschatte dipoollokaties kleiner wordt naarmate de oorspronkelijke dipoollokatie dichter bij het hoofdoppervlak gelegen is. Dit verschijnsel wordt verklaard door het feit dat meer oppervlakkig gelegen dipolen sterkere potentiaalverschillen veroorzaken op het hoofdoppervlak, en deze potentialen bijgevolg relatief sterker zijn ten opzichte van de gesuperponeerde ruis met constant ruisniveau. De figuur toont eveneens duidelijk dat de lokalisatiefout bij het gebruik van 148 elektroden aanzienlijk kleiner is dan in het geval van 27 elektroden, bij gelijke ruisniveaus.

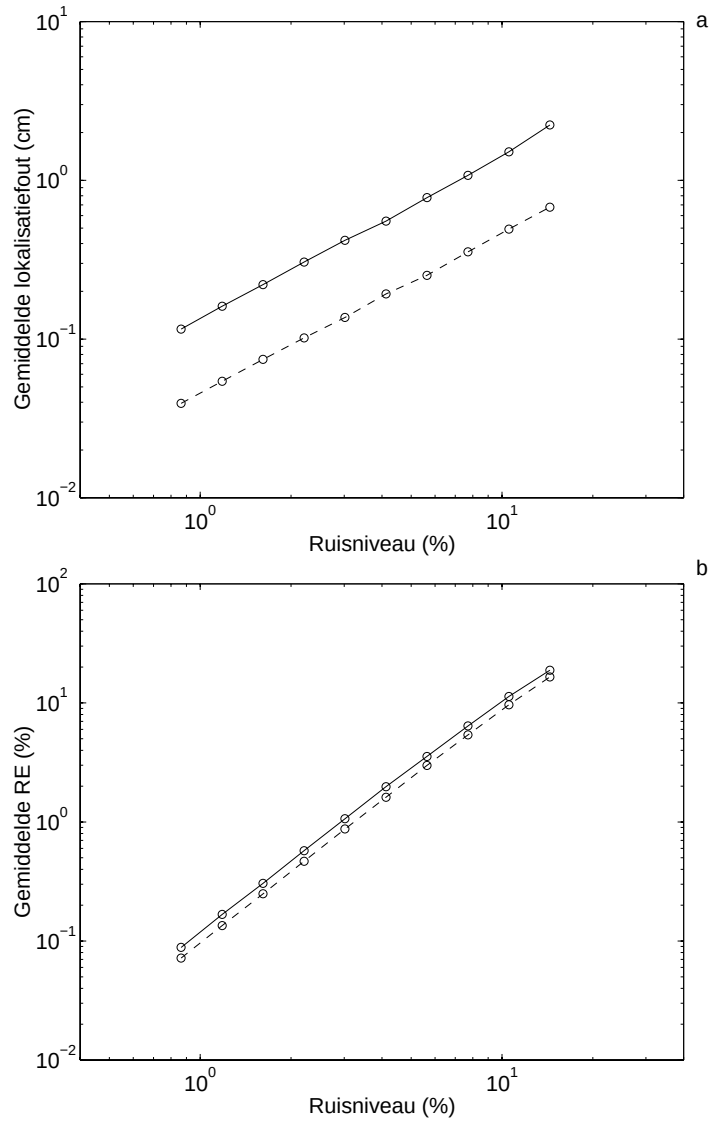
Figuur 4.3 toont de gemiddelde lokalisatiefout en de gemiddelde RE als functie van het ruisniveau (logaritmische assen) voor een vaste excentriciteit van 40% van de dipoolbron, in de gevallen met 27 en 148 elektroden. De figuur toont een monotone toename van zowel de lokalisatiefout als de RE bij een stijgend ruisniveau. De gemiddelde lokalisatiefout vertoont een lineair verloop met helling 1, wat betekent dat de lokalisatiefout proportioneel is met het ruisniveau, een feit dat eveneens waargenomen werd door Fuchs [44]. De verhouding tussen de dipoollokalisatiefout en het ruisniveau bedraagt 0.15 cm/% voor de configuratie met 27 elektroden en 0.047 cm/% in het geval met 148 elektroden. Het lineair verband tussen de lokalisatiefout en het ruisniveau kan voor voldoende lage ruisniveaus theoretisch aangetoond worden met behulp



Figuur 4.2: Dipoollokalisaties verkregen bij dipoollokalisatie in de aanwezigheid van ruis (ruisniveau 2.2%), voor radiale dipoolbronnen op 6 verschillende posities langsheen de z -as, in het geval van 27 (a) en 148 (b) elektroden.

van een eerste-ordebenadering van het voorwaarts probleem [81], zoals in bijlage A wordt verduidelijkt en geïllustreerd. Voor de gemiddelde RE nemen we een lineaire curve met helling 2 waar in figuur 4.3b, wat betekent dat de gemiddelde RE evenredig is met het kwadraat van het ruisniveau. Dit feit kan eenvoudig ingezien worden door een dipoolbron te beschouwen op de correcte positie, die de oorspronkelijke ruisloze potentiaalverdeling genereert, voorgesteld door $\mathbf{v}_{dip} \in \mathbb{R}^{m \times 1}$. Indien we de willekeurige ruiswaarden aan de elektroden noteren als $\mathbf{v}_n \in \mathbb{R}^{m \times 1}$, bedraagt de RE voor deze bron $\frac{\|\mathbf{v}_n\|^2}{\|\mathbf{v}_{dip} + \mathbf{v}_n\|^2}$. Indien de ruis voldoende zwak is t.o.v. het signaal, dan is RE benaderd gelijk aan $\frac{\|\mathbf{v}_n\|^2}{\|\mathbf{v}_{dip}\|^2}$. Hieruit volgt dat de RE bij een beperkt ruisniveau proportioneel is met σ^2 (bij een constant signaalniveau). Terwijl de gemiddelde lokalisatiefout duidelijk lager is voor het geval van 148 dan voor het geval van 27 elektroden, wordt voor de waarde van de RE slechts een gering verschil waargenomen tussen de beide gevallen.

Figuur 4.4 toont dezelfde grootheden als functie van de dipoolpositie (voor een constant ruisniveau van 4.13%). Het feit dat de gemiddelde lokalisatiefout daalt naarmate de dipool dichterbij het hoofdoppervlak ligt, is in overeenstemming met de afnemende grootte van de ‘wolken’ punten in figuur 4.2. Voor zeer oppervlakkig gelegen dipoolbronnen nemen we bij de configuratie met 27 elektroden echter opnieuw een lichte toename waar van de gemiddelde lokalisatiefout. De monotoon dalende gemiddelde RE was te verwachten: hoe oppervlakkiger een dipoolbron gelegen is, des te sterker zijn de corresponde-



Figuur 4.3: Gemiddelde lokalisatiefout (a) en gemiddelde RE (b) als functie van het ruisniveau, voor een dipoolcentriciteit van 40%, in het geval van 27 (volle lijn) en 148 (stippellijn) elektroden.

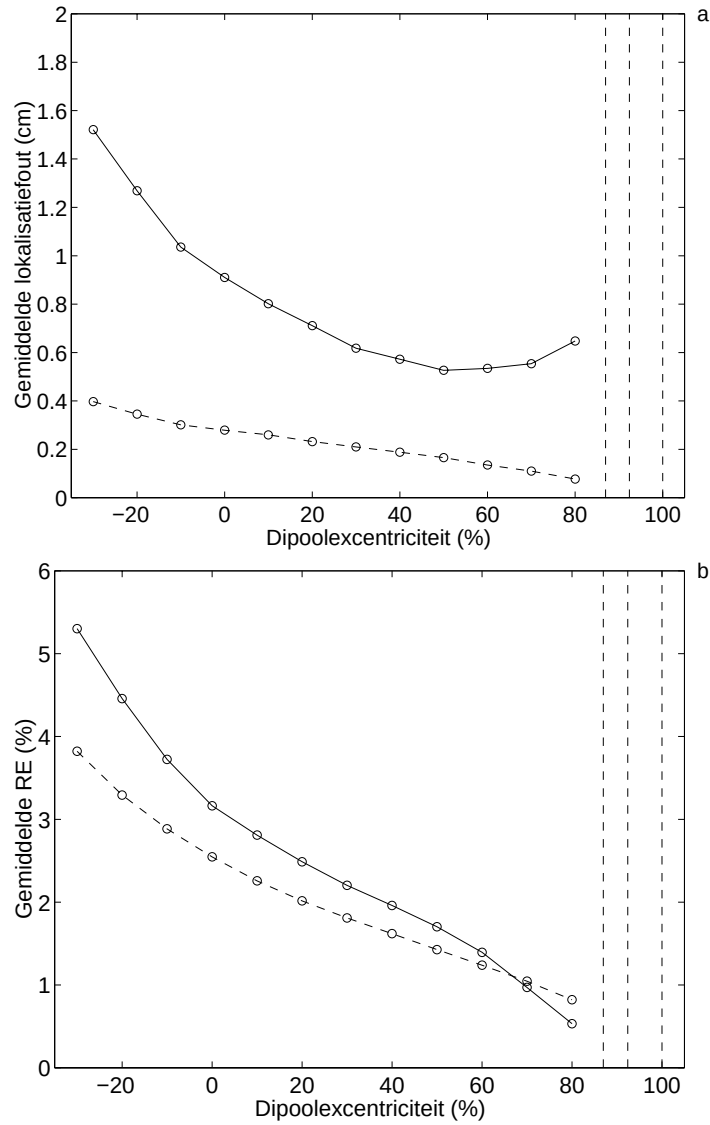
rende potentialen aan de elektroden op het hoofdoppervlak. Bijgevolg daalt de relatieve sterkte van de ruis en kan een dipoolmodel a.h.w. een groter aandeel van de energie van de ‘opgemeten’ (door ruis verstoorde) potentiaalverdeling verklaren. De figuur toont dat de gemiddelde lokalisatiefout beduidend kleiner is in het geval van 148 elektroden, zoals reeds vermeld werd. Het verschil in RE tussen de gevallen met 27 en 148 elektroden is echter minder groot.

Met de simulaties die tot hertoe besproken werden, bestudeerden we het effect van ruis op de lokalisatienauwkeurigheid bij dipoollokalisatie op basis van één enkel tijdsmonster van de potentiaaldistributie. Wanneer meer tijdsmonsters beschouwd worden van dezelfde tijdsinvariante potentiaaldistributie, verstoord door tijdsvariante temporaal witte ruis, en op basis van deze potentiaalwaarden een ‘vaste dipool’ (vaste lokatie en oriëntatie, tijdsvariante intensiteit) wordt gelokaliseerd, worden de resultaten van figuur 4.5 verkregen (logaritmische schalen). De figuur toont de gemiddelde lokalisatiefout als functie van het aantal tijdsmonsters n dat bij de lokalisatie in aanmerking wordt genomen. De figuur toont een lineair verloop van de curve met helling -0.5 bij een stijgend aantal tijdsmonsters n , hetgeen aangeeft dat de gemiddelde lokalisatiefout omgekeerd evenredig is met de vierkantswortel uit het aantal monsters. Hierbij kan opgemerkt worden dat eenzelfde verloop als functie van het aantal tijdsmonsters zou verkregen worden in de situatie waarbij een dipool gelokaliseerd wordt op basis van het tijdsgemiddelde van alle n potentiaaldistributies. In dit geval zou immers één enkele potentiaalverdeling verkregen worden met als ruisniveau $\sigma/\sqrt{n}$. Aangezien we reeds eerder hebben waargenomen dat de gemiddelde lokalisatiefout evenredig is met het ruisniveau, volgt hieruit inderdaad dat de lokalisatiefout in deze situatie omgekeerd evenredig zou zijn met $\sqrt{n}$.

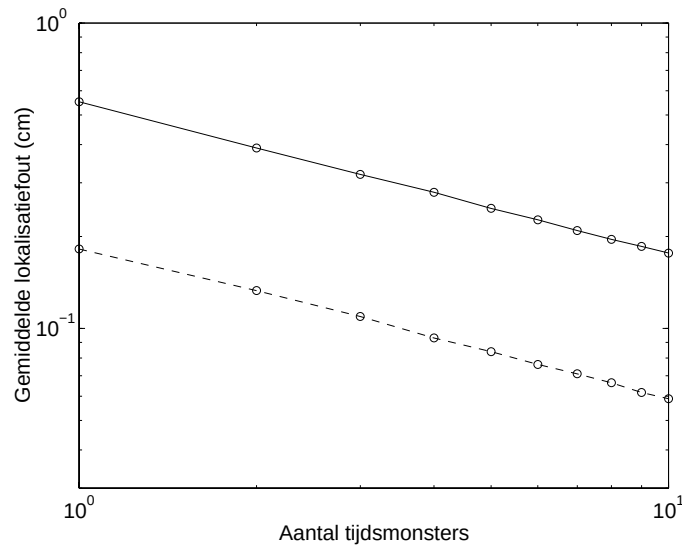
4.7.2 Invloed van elektrodepositiefouten

Figuur 4.6 toont kwalitatief het effect van elektrodepositiefouten (gemiddelde afstand van 1 cm tot de standaardposities), voor drie verschillende oorspronkelijke dipoolposities, in de gevallen van 27 en 148 elektroden.

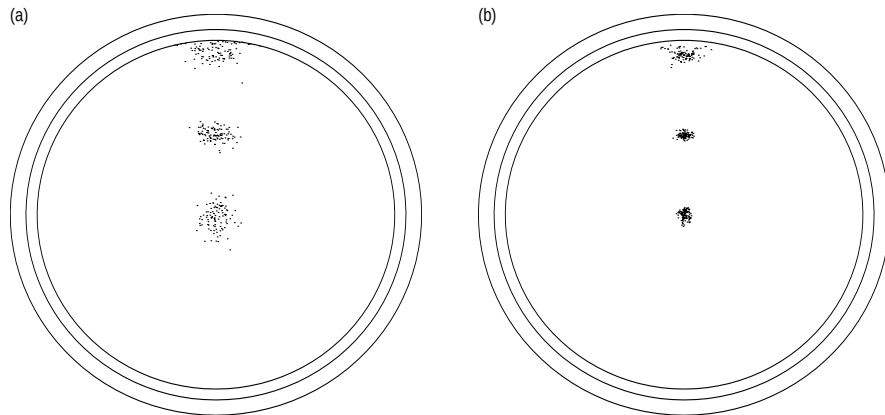
Figuur 4.7 toont zowel de gemiddelde lokalisatiefout als de RE als functie van de gemiddelde elektrodepositiefout (logaritmische assen), voor een vaste dipoolcentriciteit van 40%. Opnieuw blijkt de lokalisatiefout in het geval van 148 beduidend lager te zijn dan in het geval van 27 elektroden. De figuur toont een lineair verband tussen de gemiddelde elektrodepositiefout en de gemiddelde dipoollokalisatiefout (lineaire curve met helling 1 bij logaritmische assen). De verhouding tussen de dipoollokalisatiefout en de elektrodepositiefout bedraagt 0.78 cm/cm in het geval van 27 elektroden en 0.27 cm/cm bij het



Figuur 4.4: Gemiddelde lokalisatiefout (a) en gemiddelde RE (b) als functie van de dipoolcentriciteit, voor een ruisniveau van 4.13%, in het geval van 27 (volle lijn) en 148 (stippellijn) elektroden. De verticale stippellijnen stellen de grenzen voor van de hersen-, schedel- en hoofd huidcompartimenten.



Figuur 4.5: Gemiddelde lokalisatiefout als functie van het aantal in aanmerking genomen tijdsmonsters van de potentiaaldistributie, bij gebruik van vaste-dipoollokalisatie, in de gevallen van 27 (volle lijn) en 148 (stippellijn) elektroden. De oorspronkelijke dipoolcentriciteit van de radiale dipool bedraagt 40% en het ruisniveau is 4.13%.



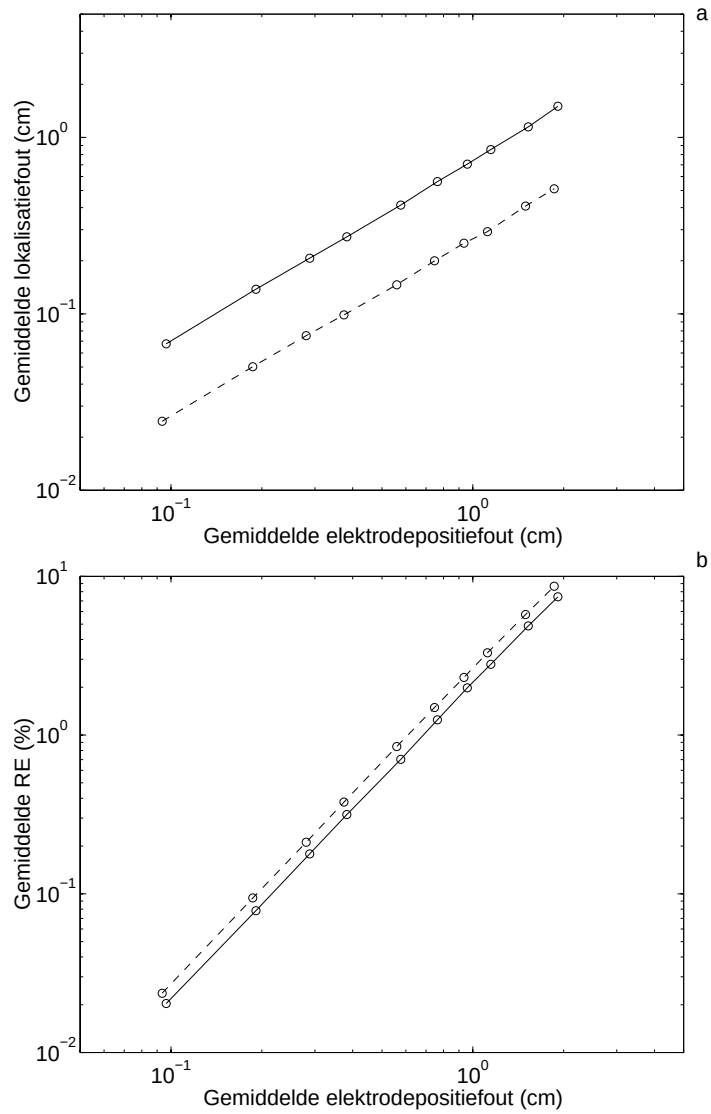
Figuur 4.6: Dipoollokatie verkregen bij dipoollokalisatie bij het optreden van elektrodepositiefouten (gemiddelde afwijking van 1 cm van de standaardposities), voor dipoolbronnen op drie verschillende oorspronkelijke posities langs de z -as, voor het geval van 27 (a) en 148 (b) elektroden.

gebruik van 148 elektroden. De RE blijkt evenredig toe te nemen met het kwadraat van de gemiddelde elektrodepositiefout (lineaire curve met helling 2 bij logaritmische assen). Figuur 4.8 toont dezelfde grootheden als functie van de dipoolpositie (gemiddelde elektrodepositiefout 0.6 cm). De gemiddelde lokalisatiefout blijkt hierbij minimaal te worden voor dipoolexcentriciteiten van 20 tot 30%, en in waarde toe te nemen zowel voor lagere als voor hogere excentriciteiten. De RE vertoont een analoog verloop als functie van de excentriciteit in het geval van 148 elektroden. In het geval van 27 elektroden verloopt de RE echter monotoon dalend voor een toenemende excentriciteit van de dipoolbron.

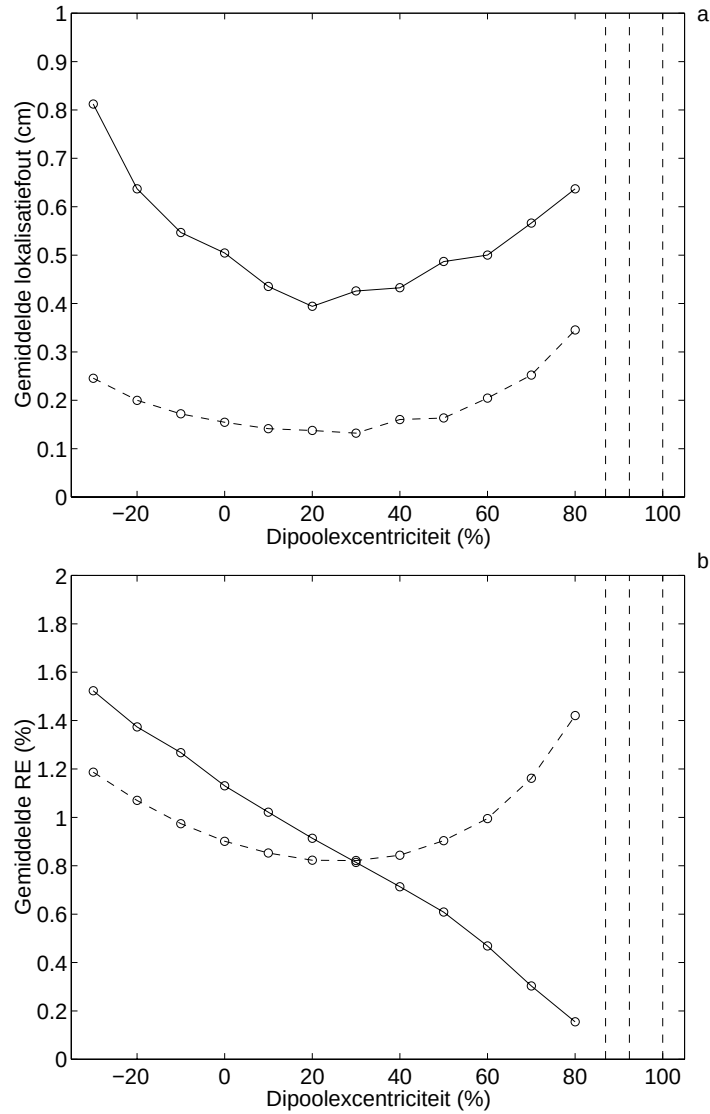
4.8 Bespreking

De praktische implicaties van de onderzochte effecten van ruis kunnen als volgt worden ingezien. Wanneer de twee grafieken van figuur 4.3 gecombineerd worden tot één grafiek, door eliminatie van de ruisniveauvariabele, wordt figuur 4.9 verkregen. Deze figuur toont de gemiddelde RE vs. de gemiddelde lokalisatiefout voor een vaste dipoolpositie, waarbij het ruisniveau als parameter varieert langsheen de curve. Zowel voor het geval met 27 als voor het geval met 148 elektroden bestaat er een monotoon verband tussen de lokalisatiefout en de RE. Op basis hiervan zou men kunnen veronderstellen dat, bij het uitvoeren van een dipoollokalisatie voor reële EEG-data van een patiënt, de RE kan beschouwd worden als een indicator die aangeeft ‘hoe goed’ de oorspronkelijke bron gelokaliseerd werd.

Indien we echter op analoge wijze de grafieken van figuur 4.4 combineren tot figuur 4.10, is de situatie anders. De figuur toont opnieuw de RE vs. de gemiddelde lokalisatiefout, hier echter met de excentriciteit van de dipool als parameter langsheen de curve, voor een vaste waarde van het ruisniveau. De relatie tussen de beide grootheden is nu duidelijk niet monotoon in het geval van 27 elektroden, wegens de stijging van de lokalisatiefout voor grote dipoolexcentriciteiten (figuur 4.3). Het is belangrijk op te merken dat een dergelijke stijging van de lokalisatiefout eveneens werd waargenomen voor een (radiale) dipool die zich geleidelijk verplaatst in de richting van een lokatie op de hoofdhuid tussen twee elektroden in (i.p.v. in de richting van één van de elektroden). Bovendien werd hetzelfde verschijnsel, zij het minder uitgesproken, waargenomen voor tangentiële dipolen. Dit leidt tot de conclusie dat het niet-monotoon zijn van het verband tussen de RE en de lokalisatiefout wel degelijk te wijten is aan de ijle spatiale bemonstering met een beperkt aantal elektroden, en niet enkel waargenomen wordt in bijzondere gevallen voor de dipoollokaties en/of -oriëntaties. Aangezien dus in figuur 4.10 de curve corresponderend met 27 elektroden niet monotoon is, vormt de RE geen goede



Figuur 4.7: Gemiddelde lokalisatiefout (a) en gemiddelde RE (b) als functie van de gemiddelde elektrodepositiefout voor een dipool met een excentriciteit van 40%, in het geval van 27 (volle lijn) en 148 (stippellijn) elektroden.



Figuur 4.8: Gemiddelde lokalisatiefout (a) en gemiddelde RE (b) als functie van de dipoolcentriciteit bij het optreden van een gemiddelde elektrodepositiefout van 0.6 cm, in het geval van 27 (volle lijn) en 148 (stippellijn) elektroden. De verticale stippellijnen stellen de grenzen voor van de hersen-, schedel- en hoofdhuidcompartimenten.

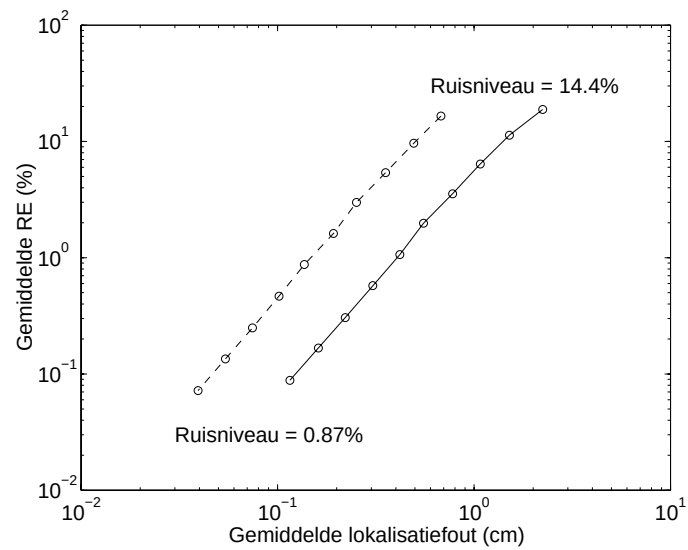
indicator voor de te verwachten dipoollokalisatiefout.

Deze simulaties geven bijgevolg aan dat de RE die verkregen wordt bij het uitvoeren van een dipoollokalisatie niet altijd geïnterpreteerd kan worden als een maat voor de lokalisatiefout onder invloed van ruis, wanneer gewerkt wordt met het beperkt aantal van 27 elektroden. Als voorbeeld kunnen we de situatie beschouwen waarin we beschikken over een set geregistreerde spikes van een epilepsiepatiënt, waarvoor een bronanalyse uitgevoerd dient te worden. We veronderstellen dat geen uitmiddeling van de verschillende spikes wordt toegepast, maar dat een dipoollokalisatie wordt uitgevoerd voor elke spike apart. Indien geweten is (op basis van andere informatie dan het EEG) dat alle geregistreerde spikes van deze patiënt hun oorsprong vinden in dezelfde hersenregio, bevinden we ons in het geval van figuur 4.9: de bron heeft een vaste lokatie en naar verwachting vertonen de spikes onderling een verschillend ruisniveau, afhankelijk van de sterkte van de EEG-achtergrondactiviteit op de tijdstippen waarop de spikes optraden. In dit geval kan verwacht worden dat de dipoollokalisatiefout het laagst is voor de spike die de laagste waarde van de RE oplevert. Indien de bronnen van de spikes echter in verschillende hersenzones gelegen zijn, kan de waarde van de RE, bij het gebruik van 27 elektroden, niet altijd betrouwbare informatie opleveren om de spikes onderling te vergelijken op het vlak van dipoollokalisatiefouten.

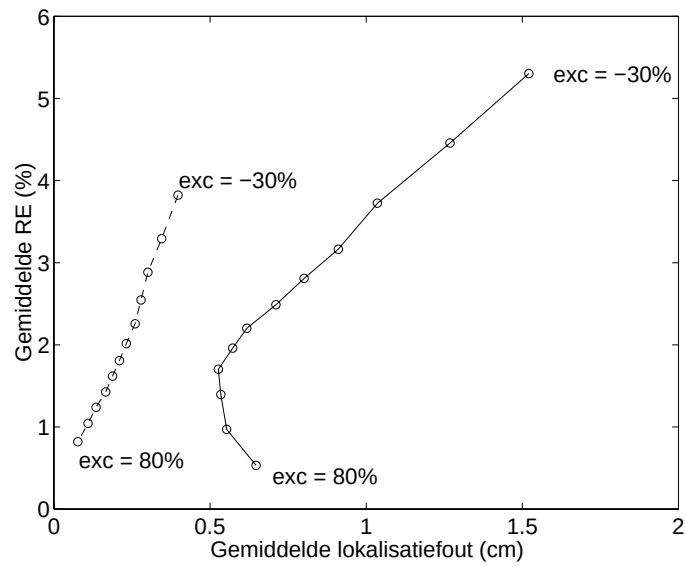
Voor de simulaties i.v.m. elektrodepositiefouten kunnen op een analoge manier conclusies getrokken worden. Zoals in figuur 4.7 kan waargenomen worden, bestaat er een monotoon verband tussen de RE en de dipoollokalisatiefout in het geval dat de oorspronkelijke dipoolpositie vast is en de gemiddelde elektrodepositiefout varieert. Dit monotoon verband is echter niet geldig, zowel voor 27 als voor 148 elektroden, indien een vaste elektrodepositiefout en een variërende excentriciteit van de oorspronkelijke dipool worden beschouwd (combinatie van de curven in figuur 4.8 tot figuur 4.11).

Deze simulaties tonen dat de waarde van de RE, verkregen bij de dipoolanalyse van geregistreerde elektrodepotentialen met onbekende bron, met omzichtigheid aangewend dient te worden bij het trekken van conclusies in verband met de (onbekende) dipoollokalisatiefouten.

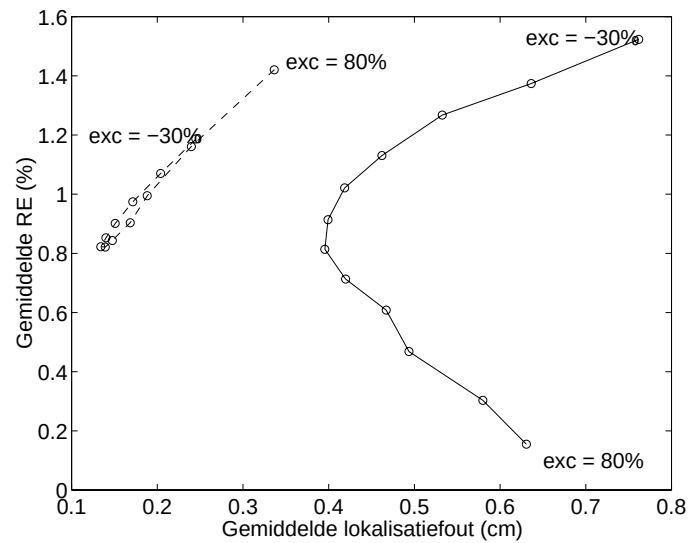
Bij de experimenten i.v.m. het gebruik van meerdere tijdsmonsters bij dipoollokalisatie op basis van door ruis verstoorde EEG-signalen werd waargenomen dat de gemiddelde lokalisatiefout daalt bij een stijgend aantal beschouwde tijdsmonsters. Dit kan intuïtief verwacht worden wanneer de ruis (temporeel) wit is, aangezien het effect van de ruisbijdragen op de afzonderlijke tijdstippen a.h.w. uitgemiddeld wordt, met een geringere dipoollokalisatiefout tot gevolg. Het is belangrijk op te merken dat het in aanmerking nemen van meer tijdsmonsters echter geen invloed zal hebben op de lokalisatienaauw-



Figuur 4.9: Gemiddelde lokalisatiefout vs. gemiddelde RE voor een variërend ruisniveau, in het geval van 27 (volle lijn) en 148 (stippellijn) elektroden. De oorspronkelijke dipoolcentriciteit bedraagt 40%.



Figuur 4.10: Gemiddelde lokalisatiefout vs. gemiddelde RE voor een variërende dipool-excentriciteit in het experiment met meetruis, in het geval van 27 (volle lijn) en 148 (stippellijn) elektroden. Het ruisniveau bedraagt 4.13%.



Figuur 4.11: Gemiddelde lokalisatiefout vs. gemiddelde RE voor een variërende dipolexcentriciteit in het experiment met elektrodepositiefouten, in het geval van 27 (volle lijn) en 148 (stippellijn) elektroden. De gemiddelde elektrodepositiefout bedraagt 0.6 cm.

keurigheid ten gevolge van elektrodepositiefouten. Deze elektrodepositiefouten zijn immers op elk tijdstip gelijk. De fouten in de gemeten potentiaalwaarden kunnen in dit geval dus beschouwd worden als ‘systematische’ fouten, die niet veranderen als functie van de tijd.

De ruis in de EEG-signalen werd gemodelleerd d.m.v. spatiaal en temporaal witte grootheden, hetgeen betekent dat de ruiswaarden aan verschillende elektroden en op verschillende tijdstippen onafhankelijk ondersteld worden. Dit is een vereenvoudigende onderstelling, waaraan in de praktijk niet exact zal voldaan worden. Het achtergrond-EEG dat samen met de focale EEG-fenomenen geregistreerd wordt, zal namelijk doorgaans een zekere spatiale potentiaaldistributie vertonen (bv. posterieure alfa-activiteit) en een zekere niet-witte spectrale inhoud vertonen. Indien spatiale correlaties optreden in de ‘ruis’ kan in het algemeen verwacht worden dat de gemiddelde dipoollokalisatiefout groter zal zijn (bij vergelijkbare signaal-ruisverhoudingen) dan in het geval van spatiaal witte ruis. Bovendien kan, indien de ruis niet temporaal wit is, een tragere afname van de lokalisatiefout verwacht worden als functie van het aantal in aanmerking genomen tijdsmonsters. Bijgevolg dienen de in dit hoofdstuk vermelde kwantitatieve resultaten voor de dipoollokalisatiefouten als ‘optimistische’ minimumwaarden beschouwd te worden.

4.9 Besluit

Deze studie benadrukt dat de waarde van de RE, die verkregen wordt bij het uitvoeren van een dipoollokalisatie op basis van gemeten EEG-elektrodepotentialen van onbekende bronnen, omzichtig gebruikt dient te worden om resultaten van verschillende dipoollokalisaties te vergelijken op het vlak van lokalisatienauwkeurigheid.

Op basis van de kwantitatieve schattingen van de lokalisatiefouten en wegens de argumenten die in de bespreking werden aangevoerd, kunnen we concluderen dat het bij het uitvoeren van een dipoollokalisatie belangrijk is zowel de ruis en het achtergrond-EEG als de elektrodepositiefouten te trachten te reduceren. Dit geldt in het bijzonder voor EEG-signalen die geregistreerd werden m.b.v. een beperkt aantal elektroden in minder gunstige ruisomstandigheden (bv. lange-termijn-EEG-monitoring). In het algemeen zal het moeilijk zijn de ruis te verwijderen, in het bijzonder bij het verwerken van niet-uitgemiddelde EEG-fragmenten die een aanzienlijk aandeel achtergrond-EEG bevatten. Het in aanmerking nemen van meer tijdsmonsters van het EEG kan echter de verstorende invloed van ruis op de lokalisatienauwkeurigheid afzwakken. In tegenstelling hiermee is het beschouwen van meer tijdsmonsters niet van nut voor het reduceren van de lokalisatiefouten ten gevolge van elek-

trodepositiefouten. Om deze reden is het ten eerste aan te raden de exacte elektrodeposities te bepalen vooraleer dipoolanalyse uit te voeren op basis van het geregistreerde EEG. Zoals in hoofdstuk 3 werd besproken, kunnen deze elektrodeposities bepaald worden door lokalisatie van elektrodemarkers in MR-beelden.

4.10 Samenvatting en originele bijdragen

In dit hoofdstuk werden enkele factoren besproken die de nauwkeurigheid van dipoollokalisatie beïnvloeden, in het bijzonder bij de verwerking van EEG geregistreerd bij lange-termijn-EEG-monitoring: de aanwezigheid van ruis en/of achtergrondactiviteit in het EEG enerzijds, en het bestaan van elektrodepositiefouten anderzijds.

In tegenstelling tot wat het geval is in veel bestaande studies, werd hier een ruim bereik van dipoolcentriciteiten onderzocht om het verloop van de lokalisatiefouten als functie van de lokatie van de dipool in kaart te brengen. Een origineel aspect is eveneens dat onderzocht werd in welke omstandigheden de residuele energie — die naast de dipoolparameters als resultaat verkregen wordt bij dipoolanalyse — een indicator kan vormen voor de nauwkeurigheid van de berekende dipoollokalisatieparameters. Wat de invloed van ruis betreft, werd getoond dat de dipoollokalisatiefout evenredig is met het ruisniveau, een vaststelling die ondersteund wordt door de theoretische afleiding in bijlage A, op basis van een eerste-ordebenadering. De invloed van ruis bleek verder omgekeerd evenredig af te nemen met de vierkantswortel van het aantal beschouwde tijdsmonsters. Op het vlak van de invloed van elektrodepositiefouten werd getoond dat de dipoollokalisatiefout evenredig is met de afwijkingen van de elektrodeposities tot de standaardelektrodeposities.

Het onderzoek dat in dit hoofdstuk beschreven werd heeft aanleiding gegeven tot een publicatie in een internationaal tijdschrift [133]. Een deel van deze resultaten werden eerder gepubliceerd onder de vorm van een publicatie in de proceedings van een internationale conferentie [128].

Hoofdstuk 5

Detectie en bronlokalisatie van focale hersenactiviteit

5.1 Inleiding

Bij het uitvoeren van EEG-bronanalyse tijdens de preheerkundige evaluatie van een epilepsiepatiënt wordt aan de hand van het EEG nagegaan of de epilepsie lokatiegebonden is. Hiermee wordt bedoeld dat één, of eventueel meer hersenzones met beperkte omvang een rol spelen bij het ontstaan van een epileptische aanval. In de praktijk wordt deze EEG-bronanalyse doorgaans uitgevoerd in twee opeenvolgende stappen.

De eerste fase bestaat uit het verzamelen van EEG-fragmenten met epileptische fenomenen, geregistreerd tijdens een langdurige video-EEG-monitoringsessie. Bij het opsporen van epileptische fenomenen in het EEG wordt de epileptoloog bijgestaan door detectiemethoden die specifiek ontworpen zijn om kenmerkende epileptische signaaltypes te detecteren [51]. We onderscheiden methoden voor de detectie van interictale spikes en voor de detectie van epileptische aanvallen.

In een tweede fase worden de opgespoorde epileptische fenomenen onderzocht door middel van bronlokalisatietechnieken, bv. dipoollokalisatie, om na te gaan of de onderliggende bron focaal is, d.w.z. zich beperkt tot een kleine zone in de hersenen. Indien de bron focaal is, geeft het resultaat van de bronlokalisatie een indicatie over de ligging van deze elektrisch actieve hersenzone.

In dit hoofdstuk wordt getracht een methode te ontwerpen die beide stappen combineert door een detectie criterium voor focale hersenactiviteit op te stellen. In tegenstelling tot bestaande spike- en aanvalsdetectiemethoden, zullen hierbij weinig of geen a priori onderstellingen gemaakt worden over de signaaltipe (temporeel verloop van de potentiaal) van de gezochte EEG-

fenomenen, waardoor we hopen met dezelfde methode zowel interictale als ictale focale EEG-activiteit te kunnen detecteren. Het detectie criterium zal daarentegen gebaseerd zijn op de spatiale verdeling van de potentiaal op het hoofdoppervlak, een aspect waarmee bij klassieke detectiemethoden slechts in beperkte mate rekening wordt gehouden.

Het is belangrijk hier reeds te beklemtonen dat het niet zozeer de bedoeling is verbeteringen aan te brengen aan of een alternatief aan te bieden voor bestaande spike- en aanvalsdetectiemethoden. Het doel is eerder een detectiemethode te ontwerpen die van bij het begin rekening houdt met het specifieke doel om eventuele focale bronnen op te sporen en te lokaliseren. Bestaande detectiemethoden kunnen beschouwd worden als methoden met een ‘breder gezichtsveld’, aangezien zij als doel hebben alle epileptische fenomenen te detecteren, ook deze die niet door een focale bron veroorzaakt worden.

In dit hoofdstuk wordt vooreerst een overzicht gegeven van bestaande methoden voor de detectie van interictale en ictale epileptische hersenactiviteit op basis van het EEG. Dan volgt in sectie 5.3 een bespreking van de ontbinding van EEG-signalen in componenten. Het doel van een dergelijke ontbinding is het onderscheiden van de EEG-bijdrage van de te lokaliseren hersenactiviteit enerzijds en het zgn. achtergrond-EEG anderzijds. Hierbij wordt de singuliere-waardenontbinding uitgebreid besproken, een techniek die verder als de eerste stap van de voorgestelde detectiemethode zal aangewend worden. Verder wordt ingegaan op de begrippen signaal- en ruisruimte en wordt MUSIC toegelicht, een methode voor het lokaliseren van simultaan actieve dipoolbronnen, die naast de berekening van een singuliere-waardenontbinding als tweede stap een dipoollokalisatie inhoudt. In sectie 5.4 volgt de beschrijving van de voorgestelde methode voor de detectie van focale hersenactiviteit. Deze detectiemethode, gebaseerd op het gebruik van een dipoolmodel als bron voor de te detecteren epileptische activiteit, vormt de originele onderzoeksbijdrage in dit hoofdstuk. In de daaropvolgende sectie wordt de methode gevalideerd aan de hand van EEG-signalen van een epileptische patiënt en wordt de invloed onderzocht die het gebruikte hoofdmodel heeft op de methode. In sectie 5.6 wordt tenslotte de vereiste rekentijd van de twee fasen van de methode onderzocht.

5.2 Detectiemethoden voor epileptische EEG-activiteit

Methoden voor de detectie van epileptische EEG-activiteit leveren een bijna onmisbare hulp bij het bestuderen van langdurige EEG-monitoringsessies. Door het opsporen van tijdstippen waarop epileptische activiteit plaatsgrijpt, beperken zij immers in zeer sterke mate de totale lengte van de visueel te in-

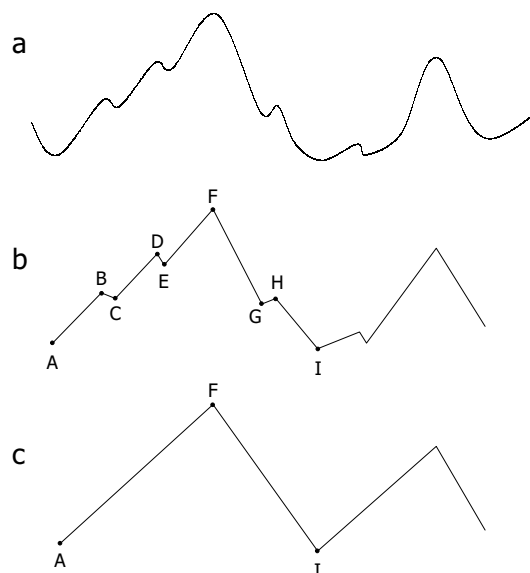
specteren EEG-signalen. Deze detectiemethoden worden typisch in ware tijd uitgevoerd tijdens de acquisitie van het EEG, zodat gedurende de registratie de tot dan toe gedetecteerde EEG-fragmenten kunnen geraadpleegd worden (bv. dagelijks in het geval van een video-EEG-monitoringsessie gedurende verscheidene dagen). Het is duidelijk dat een hoge sensitiviteit bij deze detectie sterk gewenst is, aangezien hierdoor de kans klein is dat een epileptisch EEG-fenomeen niet gedetecteerd wordt. Dit is in het bijzonder van groot belang bij de detectie van epileptische aanvallen, aangezien het aantal optredende aanvallen tijdens een monitoring-sessie doorgaans zeer beperkt is en deze aanvallen eventueel niet door de verpleging — soms zelfs niet door de patiënt zelf — worden opgemerkt. Een hoge specificiteit (een laag aantal valse detecties) is eveneens gewenst. Aangezien het steeds de bedoeling is dat de EEG-fragmenten die door een methode gedetecteerd worden, naderhand door een expert visueel beoordeeld worden, is het optreden van valse detecties weliswaar niet ontoelaatbaar. Echter, een groot aantal valse detecties zal de taak van het visueel inspecteren van de detecties onaangenaam lang maken, terwijl het precies de bedoeling is van detectiemethoden om deze taak sterk te verlichten.

Hierna geven we een beknopt overzicht van bestaande methoden voor de detectie van interictale en ictale EEG-activiteit.

5.2.1 Spikes

‘Mimetic approach’

Een eerste aanpak voor de detectie van epileptische spikes bestaat erin detectiecriteria ad hoc op te stellen, met als doel zo goed mogelijk de manier na te bootsen (vandaar de benaming ‘mimetic approach’) waarop een menselijke observator epileptische spikes herkent in de EEG-signalen. Een dergelijke methode werd geïntroduceerd door Gotman [52] en is gebaseerd op het extraheeren van kenmerken uit de ruwe EEG-signalen. Een EEG-signaal wordt eerst herleid tot *segmenten*, stukken EEG-signaal tussen opeenvolgende lokale extrema, zoals voorgesteld wordt in figuur 5.1b (bv. A-B en B-C zijn segmenten). Vervolgens worden volgens bepaalde vooropgestelde regels sommige opeenvolgende segmenten gegroepeerd in *sequenties*, zoals wordt geïllustreerd in figuur 5.1c (bv. A-F en F-I zijn sequenties). Het doel hiervan is te voorkomen dat hoogfrequente EEG-activiteit met lage amplitude, gesuperponeerd op laagfrequente activiteit met hogere amplitude, een indeling in een groot aantal kleine segmentjes zou opleveren. Voor elke *golf*, een opeenvolging van een stijgende en dalende sequentie, worden daarna enkele kenmerken bepaald: de amplitude, de duur en de scherpte (schatting van de tweede afgeleide) ter hoogte van de piekwaarde. De amplitude en de scherpte worden relatief be-



Figuur 5.1: Opsplitsen van een EEG-sigitaal (a) in segmenten (b) en sequenties (c) voor de detectie van epileptische spikes.

paald ten opzichte van de ogenblikkelijke gemiddelde amplitude van het EEG, geschat op basis van een bewegend tijdsvenster met lengte 5 s. Uitgaande van elk van deze drie kenmerken worden dan criteria ad hoc vooropgesteld (keuze van drempelwaarden als beslissingsgrens) voor de detectie van interictale spikes [52].

Een dergelijke detectie wordt apart uitgevoerd voor elk EEG-sigitaal van een gekozen montage, en naderhand worden grafische voorstellingen gemaakt van het hoofdoppervlak, waarbij voor elke gedetecteerde spike de elektrode wordt aangeduid waar de potentiaal de grootste absolute waarde vertoont. De kennis van de spatiale potentiaalverdeling corresponderend met de epileptische spikes wordt bij deze methode dus niet aangewend bij de detectie, maar enkel afgebeeld.

Naderhand werd door Glover aan de bovenstaande aanpak het gebruik van zgn. temporele en spatiale contextinformatie toegevoegd [48]. Dit betekent dat bij de detectie van spikes in elk van de aparte EEG-signalen rekening wordt gehouden met de aanwezigheid van andere EEG-fenomenen voor of na de spike (temporele context), bv. het optreden van een zgn. trage golf na een spike, die duidt op een ‘spike-wave’-complex. Het gelijktijdig optreden van spike-detecties in meerdere kanalen van het EEG (spatiale contextinformatie) kan als

bijkomend criterium vooropgesteld worden voor de detectie van een epileptische spike. Deze auteur introduceert ook specifieke detectiecriteria voor EEG-fenomenen die eventueel verkeerdelijk als spike gedetecteerd zouden kunnen worden: scherpe vertex-golven, scherpe alfa-activiteit, slaapspoelen en oogknipperartefacten.

Oogknipperartefacten zijn signaaltvormen die in het EEG waargenomen kunnen worden ten gevolge van het knipperen met de ogen. Dit fenomeen is het gevolg van de zgn. corneo-retinale potentiaal [99], een permanent potentiaalverschil tussen het hoornvlies en het netvlies van het oog. Bij het sluiten van een ooglid vindt a.h.w. een kortsluiting van deze ‘spanningsbron’ plaats, waardoor een typische kortstondige potentiaaldistributie op het hoofd ontstaat, die vooral waarneembaar is met de frontale EEG-elektroden.

Een bijkomende aanpassing aan de ‘mimetic approach’ voor spike-detectie werd later voorgesteld door Gotman [53]. Voor verschillende toestanden van de patiënt (actieve waak, rustige waak, slaap), herkend op basis van het EEG, worden verschillende criteria gehanteerd voor de detectie van epileptische spikes. Afhankelijk van de toestand van de patiënt kunnen immers verschillende types artefacten verwacht worden. Zo zal de spike-detectiemethode bv. bij de analyse van EEG-signalen tijdens een actieve-waakperiode specifiek aangepast worden om detecties van oogknipperartefacten te vermijden.

Lineaire predictie

Lopes da Silva [115] suggereert het gebruik van een lineaire predictor als hulpmiddel bij het detecteren van epileptische spikes. Het EEG-signaal $y(t)$ wordt gemodelleerd als:

$$y(t) = \sum_{i=1}^L a_i y(t-i) + \sigma(t), \quad (5.1)$$

waarbij L de orde van de lineaire predictor is en $\sigma(t)$ witte ruis met verwachtingswaarde nul voorstelt. De coëfficiënten van de predictor worden bepaald op basis van het tot op tijdstip $t-1$ beschikbare EEG-signaal. Aangezien epileptische spikes eerder zeldzame fenomenen zijn die optreden te midden van een min of meer stationaire achtergrond-EEG-activiteit, wordt verwacht dat de predictiefout, het verschil tussen het voorspelde en het werkelijk gemeten EEG-signaal, ter hoogte van epileptische spikes significant hoger zal zijn dan gedurende het achtergrond-EEG. Het is intuïtief duidelijk dat ook bepaalde artefacten in het EEG (oogknipperartefacten, EMG-artefacten door spieractiviteit e.a.) een hoge predictiefout kunnen veroorzaken. Bijgevolg kan verwacht worden dat het aantal valse detecties bij deze methode vrij hoog zal zijn. Om

hieraan te verhelpen kan deze lineaire predictie als een eerste stap in een detectieproces gebruikt worden [40], waarna op de overblijvende tijdstippen als tweede stap de spike-detectie volgens Gotman [52] toegepast wordt.

Artificiële neurale netwerken

Sommige detectiemethoden voor interictale epileptische activiteit zijn gebaseerd op artificiële neurale netwerken (ANN) [46, 64, 160]. Neurale netwerken kunnen enerzijds aangewend worden om verbanden tussen een set ingangs- en uitgangsvariabelen van een probleem te realiseren. De neurale-netwerktoeepassing die in hoofdstuk 6 van dit proefschrift behandeld wordt (dipoollokalisatie m.b.v. een ANN), is hiervan een voorbeeld. Anderzijds zijn ANN's ook geschikt voor het realiseren van een classificatie van patronen of signalen, en precies op deze mogelijkheid is het detecteren van epileptische spikes met een ANN gebaseerd. Door tijdens een trainingsprocedure (zie hiervoor ook hoofdstuk 6) vooraf gekende EEG-fragmenten, zowel epileptische spikes als fragmenten normaal EEG, aan het netwerk 'aan te bieden', kan het netwerk leren de gewenste classificatie uit te voeren. De data die aan het ANN worden aangeboden als uitgangspunt voor de classificatie, kunnen bestaan uit het ruwe EEG-sigitaal zelf (reeks van opeenvolgende monsterwaarden van het signaal), of bestaan uit kenmerken die eerst uit het ruwe EEG werden geëxtraheerd [160]. Kalayci rapporteert bv. over het gebruik van wavelet-analyse [108, 123] als voorbereidende stap voor de verwerking van het EEG, waarbij resultaten van deze wavelet-analyse vervolgens als ingangswaarden fungeren van een ANN voor de detectie van epileptische spikes [64].

In zekere zin komt een detectiemethode op basis van een ANN ook neer op het nabootsen van de classificatie en herkenning van epileptische signalen door een menselijke observator, zoals dit eveneens het geval is bij de eerder vermelde methode van Gotman [52]. De aangeboden trainingsvoorbeelden zijn immers vooraf door een menselijke observator geclassificeerd als epileptische of niet-epileptische signaalfragmenten en het ANN zal tijdens de trainingfase leren deze classificatie zo goed mogelijk na te bootsen. Een verschil is evenwel dat in het geval van de methode van Gotman de visuele kenmerken van epileptische activiteit rechtstreeks vertaald worden in de grootheden amplitude, duur en scherpte, terwijl bij het gebruik van een ANN het netwerk a.h.w. de vrijheid heeft om tijdens de training zelf de kenmerken te bepalen op basis waarvan een succesvolle classificatie mogelijk is. Beide benaderingen van het probleem hoeven echter niet als twee naast elkaar bestaande methoden beschouwd te worden. Webber beschrijft een detectiemethode waarbij de 'mimetic approach' van Gotman als eerste (sensitieve, maar weinig specifieke)

stap aangewend wordt, gevolgd door een ANN als tweede (meer specifieke) stap [160].

Spatiale informatie

Alle detectiemethoden die tot hiertoe vermeld werden, hebben als gemeenschappelijk kenmerk dat de detectie van epileptische activiteit in eerste instantie apart en op onafhankelijke wijze gebeurt voor alle kanalen van het EEG. In tweede instantie kan dan het spatiale aspect van de epileptische fenomenen in aanmerking genomen worden. Bij de eerste voorstelling van zijn detectiemethode beperkt Gotman zich tot het grafisch weergeven van de gedetecteerde fenomenen op een schematisch bovenaanzicht van het hoofd [52]. Zoals reeds vermeld, betreft Glover [48] het spatiale aspect, met name de eis dat een epileptische spike gelijktijdig in meerdere kanalen van het EEG moet gevonden worden, ook daadwerkelijk in het detectiealgoritme.

Recent benadrukte James (1999) dat methoden die dit spatiale aspect betrekken in de detectie, het aantal valse detecties sterk kunnen reduceren [62]. In zijn detectiemethode worden als tussentijds resultaat voor elk EEG-kanaal twee grootheden bekomen: een probabiliteit die uitdrukt met welke waarschijnlijkheid er op het beschouwde ogenblik een spike aanwezig is, en de polariteit (positief of negatief) die deze spike zou hebben, indien aanwezig. In een laatste stap worden deze grootheden corresponderend met alle EEG-kanalen gecombineerd m.b.v. vage logica (Eng. fuzzy logic), om finaal het EEG-fragment te classificeren als niet-, mogelijks, waarschijnlijk of zeker epileptisch. Door een geschikte keuze van de regels die voor deze classificatie gehanteerd worden, speurt deze auteur a.h.w. naar spatiale potentiaalverdelingen die kunnen overeenkomen met in de realiteit voorkomende epileptische hersenbronnen. Zo wordt bv. het voorkomen van een sterk lokaal extremum in de potentiaalverdeling, ter hoogte van één elektrode, als een sterke indicatie beschouwd voor de aanwezigheid van een epileptische spike met focale bron.

Het in aanmerking nemen van de waargenomen potentiaaldistributie bij de beslissing over aan- of afwezigheid van een epileptisch EEG-fenomeen, is zeker een interessante en veelbelovende aanpak. Vereenvoudigd gesteld komt de werkwijze van James neer op het vergelijken van de waargenomen potentiaalverdeling met een groot aantal referentiepotentiaalverdelingen, die kunnen overeenstemmen met een realistische onderliggende hersenbron (de auteur stelt 625 vaag-logische regels voorop voor de gebruikte elektrodeconfiguratie met 19 elektroden). Wetende dat de detectie geschiedt op basis van het feit of de gemeten potentiaalverdeling kan overeenstemmen met een realistische bronconfiguratie, rijst echter de vraag of het niet natuurlijker is rechtstreeks

een bronmodel (bv. een dipoolmodel) voorop te stellen i.p.v. een reeks ad hoc gekozen referentiepotentiaaldistributies. Voor een gegeven bronconfiguratie kan d.m.v. het oplossen van een voorwaarts probleem de corresponderende potentiaaldistributie berekend worden, hetgeen toelaat naderhand deze distributie te vergelijken met de gemeten distributie. Deze bedenking ligt aan de basis van de detectiemethode voor epileptische hersenactiviteit die verder in dit hoofdstuk (sectie 5.4) wordt voorgesteld en uitgewerkt.

Performantie

Als performantiematen voor spike-detectiemethoden worden doorgaans de *sensitiviteit* en de *specificiteit* bepaald. Zij geven resp. aan welk percentage van de optredende spikes door de methode gedetecteerd wordt en welk percentage van de detecties werkelijk overeenstemt met een spike. Om de sensitiviteit en specificiteit van een methode te bepalen, dienen spikes door één of meerdere menselijke observatoren visueel opgespoord te worden in een verzameling EEG-registraties. Het is evenwel niet eenvoudig verschillende methoden objectief te vergelijken. De totale duur van het onderzochte EEG en de aard van het EEG (waak of slaap, artefactvrij of niet) lopen immers sterk uiteen in de verschillende publicaties. Desondanks toont James in [62] een vergelijkende tabel met de resultaten uit negen verschillende publicaties, waarbij de sensitiviteit afhankelijk van de gebruikte methode kan variëren tussen 14% en 90% en de specificiteit tussen 41% en 100%.

5.2.2 Aanvalsactiviteit

Net zoals voor de detectie van epileptische spikes, berust de meerderheid van de aanvalsdetectiemethoden op het opsporen van ‘typische’ signaaltvormen in aparte kanalen van het EEG. De ‘mimetic approach’ op basis van een ontbinding van het EEG in segmenten en sequenties, zoals die werd voorgesteld voor de detectie van epileptische spikes [52], wordt ook aangewend voor de detectie van aanvalsactiviteit [50]. De karakteristieke signaalkenmerken die hier opgespoord worden, zijn echter vooral een verhoogde amplitude, verhoogde activiteit in bepaalde frequentiegebieden en ritmiciteit in het EEG. Artificiële neurale netwerken worden eveneens frequent gebruikt bij de detectie van aanvalsactiviteit [45, 159]. In het algemeen kan gesteld worden dat de bestaande spike- en aanvalsdetectiemethoden bepaalde basisprincipes gemeen hebben, maar desondanks twee aparte groepen vormen, wegens de verschillende signaaltvormen die ze trachten te herkennen.

5.3 Ontbinden van het EEG in componenten

In deze sectie bespreken we de theorie betreffende het ontbinden van het EEG in afzonderlijke componenten. Een dergelijke ontbinding zal de eerste stap uitmaken van de methode die zal voorgesteld worden voor de detectie en lokalisatie van focale activiteit. Dit zal ons toelaten de EEG-componenten van de gezochte bron te scheiden van de componenten die corresponderen met het achtergrond-EEG.

In 5.3.1 wordt besproken hoe we het EEG beschouwen als de superpositie van de bijdragen van een aantal onbekende bronnen. Daaropvolgend wordt in 5.3.2 de singuliere-waardenontbinding behandeld, een methode die toelaat een gegeven EEG-fragment te ontbinden in de bijdragen van de verschillende bronnen. Daarbij wordt de toepasbaarheid van de singuliere-waardenontbinding geïllustreerd met een praktisch voorbeeld.

In 5.3.3 en 5.3.4 tenslotte wordt theorie behandeld betreffende het bepalen van de signaal- en ruisruimte corresponderend met een EEG-fragment en wordt de methode MUSIC (MUltiple SIgnal Classification) behandeld. Ze werd toegevoegd om aan het einde van het proefschrift, in hoofdstuk 7, suggesties te kunnen formuleren voor een verdere uitbreiding van de detectie- en lokalisatiemethode.

5.3.1 Spatio-temporeel model voor het EEG

De EEG-signalen gemeten gedurende een eindig tijdsinterval $[0, T]$ aan m verschillende elektroden worden genoteerd als $v_i(t)$, $i = 1, \dots, m$. Na bemonstering van deze signalen met bemonsteringsfrequentie f_s worden per elektrode $n = T f_s$ monsterwaarden bekomen, die de matrix $\mathbf{V}$ vormen:

$$\mathbf{V} = \begin{pmatrix} v_1(1) & v_1(2) & \cdots & v_1(n) \\ v_2(1) & v_2(2) & \cdots & v_2(n) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ v_m(1) & v_m(2) & \cdots & v_m(n) \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{m \times n}. \quad (5.2)$$

Hierbij bevat elk van de m rijen van $\mathbf{V}$ de in de tijd variërende potentiaal aan één van de m meetelektroden. Elk van de kolommen van $\mathbf{V}$ kan geïnterpreteerd worden als een momentopname van de in de tijd variërende potentiaaldistributie op het hoofdoppervlak, spatiaal bemonsterd met behulp van de m elektroden.

We veronderstellen dat het beschouwde EEG in $\mathbf{V}$ het resultaat is van de gezamenlijke activiteit van s verschillende bronnen, waarbij voor elke bron de vorm van de corresponderende potentiaaldistributie vast is en waarbij de

amplituden van de potentiaaldistributies van elk van deze bronnen als functie van de tijd variëren:

$$\mathbf{V} = \mathbf{T} \cdot \mathbf{S} + \mathbf{N} \quad (5.3)$$

$$= \begin{pmatrix} t_1^{(1)} & \dots & t_1^{(s)} \\ t_2^{(1)} & \dots & t_2^{(s)} \\ \vdots & & \vdots \\ t_m^{(1)} & \dots & t_m^{(s)} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} s^{(1)}(1) & \dots & s^{(1)}(n) \\ s^{(2)}(1) & \dots & s^{(2)}(n) \\ \vdots & & \vdots \\ s^{(s)}(1) & \dots & s^{(s)}(n) \end{pmatrix} + \mathbf{N}. \quad (5.4)$$

De s kolommen van de matrix $\mathbf{T} \in \mathbb{R}^{m \times s}$ bevatten de potentiaaldistributies $t^{(i)}$, $i = 1, \dots, s$, de zgn. *topografieën*, kenmerkend voor de verschillende bronnen, terwijl de overeenkomstige rijen in de matrix $\mathbf{S} \in \mathbb{R}^{s \times n}$ telkens het tijdsverloop $s^{(i)}(t)$ van de amplitude van deze topografieën bevatten. De elementen van de matrix $\mathbf{N} \in \mathbb{R}^{m \times n}$ stellen een additieve ruiscomponent voor die aan elk van de EEG-signalen wordt toegevoegd. Deze ruiscomponent staat model voor de meetruis gegenereerd door het meettoestel en de ruis door omgevingsinvloeden (bv. de invloed van het lichtnet). Hiernaast kan $\mathbf{N}$ ook een voorstelling zijn voor het zgn. achtergrond-EEG, de gemeten hersenactiviteit waarvan het niet wenselijk (of mogelijk) geacht wordt de onderliggende bron te bepalen.

De voorgestelde ontbinding van de EEG-matrix $\mathbf{V}$ impliceert dat we de s topografieën van de onderliggende te lokaliseren bronnen tijdsinvariant veronderstellen binnen het beschouwde tijdsinterval $[0, T]$. Hierna bespreken we kort enkele bronconfiguraties die al dan niet aan deze veronderstelling voldoen:

- Een stel dipoolbronnen met constante lokatie- en oriëntatieparameters en een in de tijd variërende amplitude voldoen aan de gemaakte veronderstelling. Een dergelijke bronconfiguratie kan model staan voor de simultane activiteit van een vast stel spatiaal beperkte hersenzones. Een dergelijke bronconfiguratie is bv. toepasbaar bij de studie van geëvoceerde potentialen [112]. Ten gevolge van het aanbieden van zintuiglijke stimuli zullen immers typisch een beperkt aantal functionele hersenzones met beperkte omvang elektrisch actief worden. Elk van deze hersenzones kan bijgevolg gemodelleerd worden door een dipoolbron met een vaste lokatie in de beschouwde hersenzone en een vaste richting bepaald door de alignering van de neuronen binnen deze zone.
- Epileptische spikes kunnen dikwijls door middel van één dipool met vaste lokatie en oriëntatie gemodelleerd worden [13, 18, 41]. In dit geval laat de onderliggende bron van de epileptische spikes dus toe de voorgestelde ontbinding van het EEG te gebruiken. Bij sommige types epilep-

tische spikes neemt men echter een potentiaaldistributie waar, waarvan niet enkel de amplitude in de tijd varieert, maar waarvan eveneens de vorm gedurende het beschouwde tijdsinterval verandert, zodat de hoger voorgestelde ontbinding niet toepasbaar is. Een voorbeeld hiervan zijn bepaalde types epileptische spikes in de temporale hersenzones, waarvan de onderliggende hersenactiviteit zich gedurende de spike verplaatst langsheen de oppervlakte van één van de temporale hersenkwabben. In een dergelijk geval kan de activiteit evenwel bij benadering gemodelleerd worden door een dipool met een vaste lokatie en een in de tijd variërende oriëntatie [42]. Een dipoolbron met vaste lokatie en tijdsvariante oriëntatie (roterende dipool) is ogenschijnlijk niet te beschrijven met de ontbinding in formule (5.4), maar kan wel beschouwd worden als de superpositie van drie dipoolbronnen op dezelfde lokatie, met verschillende vaste oriëntaties (bv. volgens orthogonale richtingen), waardoor de ontbinding toch toepasbaar blijkt [86].

- Alhoewel de onderliggende bronnen in de vorige twee voorbeelden gemodelleerd werden door dipoolbronnen, is dit geen vereiste. Zelfs indien de gemeten EEG-signalen veroorzaakt worden door elektrische activiteit in een min of meer uitgestrekte hersenzone — waarvoor een dipoolmodel niet geldt — dan blijft de ontbinding van formule (5.4) toch mogelijk. De voorwaarde hiervoor is dat de ligging en grootte van de actieve zone, en de verdeling van elektrische activiteit binnen deze zone, onveranderd blijft gedurende het beschouwde tijdsinterval, zodat een topografie met invariante vorm wordt waargenomen gedurende de meting.

De bronanalyse van een EEG-fragment kan in het meest algemene geval beschouwd worden als het ontbinden van het EEG volgens formule (5.4), waarbij naderhand voor elk van de s topografieën $\mathbf{t}^{(i)}, i = 1, \dots, s$, de onderliggende bron bepaald dient te worden. Bij het ontbinden van een EEG-datamatrix volgens uitdrukking (5.4) is het bepalen van de topografieën $\mathbf{t}^{(i)}, i = 1, \dots, s$, in de praktijk de moeilijkste stap. Eens deze topografieën bepaald werden, is het immers vrij eenvoudig de corresponderende bronsignalen $s^{(i)}(t), i = 1, \dots, s$, te berekenen, zoals hierna wordt uitgelegd.

Beschouwen we de situatie waar het aantal bronnen s en hun topografieën $\mathbf{t}^{(i)}, i = 1, \dots, s$, reeds bepaald werden. In dit geval kan de uitdrukking $\mathbf{V} = \mathbf{T} \cdot \mathbf{S}$ beschouwd worden als een set van n stelsels lineaire vergelijkingen, één stelsel vergelijkingen per discrete tijdswaarde $j = 1, \dots, n$, ter bepaling van de bronsignalen $s^{(i)}(j), i = 1, \dots, s$. Voor elk van de n tijdstippen kunnen we

schrijven:

$$\begin{pmatrix} t_1^{(1)} & \cdots & t_1^{(s)} \\ t_2^{(1)} & \cdots & t_2^{(s)} \\ \vdots & & \vdots \\ t_m^{(1)} & \cdots & t_m^{(s)} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} s^{(1)}(j) \\ s^{(2)}(j) \\ \vdots \\ s^{(s)}(j) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} v_1(j) \\ v_2(j) \\ \vdots \\ v_m(j) \end{pmatrix}, \quad (5.5)$$

of korter genoteerd

$$\mathbf{T} \cdot \mathbf{s}(j) = \mathbf{v}(j), \quad j = 1, \dots, n, \quad (5.6)$$

hetgeen een stelsel van m vergelijkingen is in de s onbekenden $s^{(i)}(j)$, $i = 1, \dots, s$. Hierbij wordt verondersteld dat alle beschouwde topografieën, de kolommen van de matrix $\mathbf{T}$, lineair onafhankelijk zijn. Elke ontbinding $\mathbf{V} = \mathbf{T} \cdot \mathbf{S}$ met lineair afhankelijke topografieën kan immers eenvoudig gereduceerd worden tot een gelijkaardige ontbinding met (minder) lineair onafhankelijke topografieën.

We veronderstellen verder dat het aantal bronnen s kleiner is dan het aantal meetelektroden m . In dat geval is het stelsel in uitdrukking (5.6) een overgedetermineerd stelsel, aangezien het aantal vergelijkingen het aantal onbekenden overtreft. Bijgevolg bestaat er geen exacte oplossing $\mathbf{s}(j)$ voor het stelsel. Er kan evenwel een oplossing $\mathbf{s}_{LS}(j)$ berekend worden die de ‘beste’ is in de kleinste-kwadratenzin (Eng. least squares). Hiermee wordt bedoeld dat van alle mogelijke $\mathbf{s}(j)$, $\mathbf{s}_{LS}(j)$ diegene is, waarvoor $\|\mathbf{T} \cdot \mathbf{s}(j) - \mathbf{v}(j)\|_F$ minimaal wordt. $\|\cdot\|_F$ stelt hierbij de Frobenius-norm van een matrix voor, die berekend wordt als de vierkantswortel uit de kwadratische som van alle elementen van de matrix. Er kan aangetoond worden [121] dat

$$\mathbf{s}_{LS}(j) = \mathbf{T}^\dagger \cdot \mathbf{v}(j), \quad \text{met} \quad \mathbf{T}^\dagger = (\mathbf{T}^T \mathbf{T})^{-1} \mathbf{T}^T. \quad (5.7)$$

Wegens de veronderstelling dat de matrix $\mathbf{T}$ lineair onafhankelijke kolommen heeft, bedraagt zijn rang s . Bijgevolg is de rang van de matrix $\mathbf{T}^T \mathbf{T} \in \mathbb{R}^{s \times s}$ eveneens gelijk aan s , hetgeen betekent dat $\mathbf{T}^T \mathbf{T}$ steeds inverteerbaar is. Om de volledige matrix $\mathbf{S}$ te bekomen volstaat het de uitdrukking (5.7) voor elke $j = 1, \dots, n$, te combineren tot

$$\mathbf{S}_{LS} = \mathbf{T}^\dagger \cdot \mathbf{V}. \quad (5.8)$$

De gemeten potentialen in $\mathbf{V}$ zijn uiteindelijk dus in componenten ontbonden als

$$\mathbf{V} \simeq \mathbf{T} \cdot \mathbf{S}_{LS} = \mathbf{T} \cdot \mathbf{T}^\dagger \mathbf{V}. \quad (5.9)$$

Het residu

$$\mathbf{V} - \mathbf{T}\mathbf{T}^\dagger\mathbf{V} = (\mathbf{I}_m - \mathbf{T}\mathbf{T}^\dagger)\mathbf{V}, \quad (5.10)$$

met $\mathbf{I}_m$ als de notatie voor de eenheidsmatrix met afmeting m , komt overeen met de term $\mathbf{N}$ uit de ontbinding in uitdrukking (5.4). M.a.w., het signaalge-deelte van $\mathbf{V}$ dat niet verklaard kan worden met behulp van de s topografieën in de matrix $\mathbf{T}$ wordt beschouwd als het achtergrond-EEG en de ruis in de metingen.

Het is belangrijk vooraf op basis van $\mathbf{V}$ een adequate schatting te maken van het aantal topografieën s dat in het EEG vervat zit, en vervolgens correcte topografieën te bepalen die een beschrijving vormen van de bronnen die werkelijk het gemeten EEG hebben veroorzaakt. Wordt het aantal bronnen s te klein ingeschat, dan zal de benadering van uitdrukking (5.9) niet alle aanwezige broncomponenten kunnen bevatten. In dat geval zal het residu (uitdrukking (5.10)) naast de ruis en het achtergrond-EEG ook nog in zekere mate deze broncomponenten bevatten. Wordt het aantal bronnen echter te hoog ingeschat, dan zal de benadering van uitdrukking (5.9) ook componenten bevatten van de ruis en het achtergrond-EEG dat vervat zit in de metingen $\mathbf{V}$. Verder in dit hoofdstuk worden methoden belicht voor het bepalen van het aantal s en het bepalen van de bijbehorende topografieën.

5.3.2 De singuliere-waardenontbinding

Theoretische achtergrond

Een belangrijke techniek voor het bepalen van het aantal s van de bronnen die verantwoordelijk zijn voor de gemeten EEG-signalen, is *principal components analysis (PCA)*. Deze techniek levert een ontbinding op van de signaalmatrix $\mathbf{V}$ volgens uitdrukking (5.4) en voert daartoe een zgn. singuliere-waardenontbinding (Eng. singular value decomposition, SVD) uit van de matrix $\mathbf{V}$. Zoals verder zal worden toegelicht, heeft de ontbinding die de SVD oplevert bijzondere eigenschappen m.b.t. de signaalenergie van de componenten van deze ontbinding. Eén van deze eigenschappen is dat de eerste component het maximaal mogelijke aandeel van de totale signaalenergie — zoveel als mogelijk is met slechts één component — vertegenwoordigt.

Het SVD-theorema stelt [34, p. 552]:

Voor elke gegeven reële matrix $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{m \times n}$ bestaan orthogonale matrices $\mathbf{U} \in \mathbb{R}^{m \times m}$ en $\mathbf{W} \in \mathbb{R}^{n \times n}$ zodat

$$\mathbf{U}^T \mathbf{A} \mathbf{W} = \begin{pmatrix} \boldsymbol{\Sigma}_1 & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} = \boldsymbol{\Sigma}, \quad (5.11)$$

waarbij $\Sigma \in \mathbb{R}^{m \times n}$ en waarbij Σ_1 een niet-singuliere diagonale matrix is met strikt positieve diagonaalelementen.

Hieruit volgt dat de matrix $\mathbf{A}$ kan ontbonden worden als

$$\mathbf{A} = \mathbf{U}\Sigma\mathbf{W}^T, \quad (5.12)$$

aangezien de inversen van de orthogonale matrices $\mathbf{U}$ en $\mathbf{W}$ gelijk zijn aan hun getransponeerden: $\mathbf{U}^{-1} = \mathbf{U}^T$, $\mathbf{W}^{-1} = \mathbf{W}^T$. De diagonaalelementen van de matrix Σ , genoteerd als $\sigma_1, \dots, \sigma_{\min(m,n)}$, worden de *singuliere waarden* van de matrix $\mathbf{A}$ genoemd. Het aantal singuliere waarden dat verschillend is van nul, is gelijk aan de rang r van de matrix $\mathbf{A}$.

De ontbinding van de matrix $\mathbf{A}$ in uitdrukking (5.12) kan ook geschreven worden als

$$\mathbf{A} = \sum_{i=1}^{\min(m,n)} \sigma_i \mathbf{U}_{*i} \mathbf{W}_{*i}^T = \sum_{i=1}^r \sigma_i \mathbf{U}_{*i} \mathbf{W}_{*i}^T, \quad (5.13)$$

waarbij $\mathbf{U}_{*i}$ en $\mathbf{W}_{*i}$ de i -de kolom van de respectievelijke matrices $\mathbf{U}$ en $\mathbf{W}$ voorstellen. De kolommen van $\mathbf{U}$ en $\mathbf{W}$ worden respectievelijk de linkse en de rechtse singuliere vectoren genoemd. Uitdrukking (5.13) toont duidelijk dat in een singuliere-waardenontbinding van een matrix de singuliere waarden onderling verwisseld mogen worden, op voorwaarde dat de corresponderende kolommen van de matrices $\mathbf{U}$ en $\mathbf{W}$ ook verwisseld worden. Om deze reden geeft men er doorgaans de voorkeur aan de singuliere waarden in de matrix Σ_1 volgens hun waarde te rangschikken in een monotoon dalende volgorde. Verder in dit hoofdstuk wordt een dergelijke rangschikking steeds ondersteld.

Uitdrukking (5.13) levert bovendien een interpretatie van de singuliere-waardenontbinding in het kader van EEG-analyse, of de analyse van meerdimensionale signalen in het algemeen. Indien een SVD toegepast wordt op een datamatrix $\mathbf{V}$ die EEG-signalen bevat (zie uitdrukking (5.2)), dan kan de ontbinding volgens (5.13) geïnterpreteerd worden als de superpositie van r componenten, waarvan de topografieën vervat zijn in de eerste r kolommen van de matrix $\mathbf{U}$. Elk van deze topografieën heeft een tijdsvariabele amplitude, beschreven door de corresponderende kolom van de matrix $\mathbf{W}$. Uitdrukking (5.13) toont dat elk van de r componenten gewogen wordt door middel van zijn singuliere waarde.

De volgende stelling i.v.m. de singuliere-waardenontbinding geeft een belangrijke eigenschap aan van de componenten in de ontbinding van een EEG-datamatrix $\mathbf{V}$:

Gegeven is een matrix $\mathbf{A}$ met rang $r > 0$, met een singuliere-waardenontbinding $\mathbf{A} = \mathbf{U}\Sigma\mathbf{W}^T$. Verder is een geheel getal $k \leq r$ gegeven.

Indien

$$\mathbf{A}_k = \mathbf{U} \mathbf{\Sigma}_k \mathbf{W}^T \quad (5.14)$$

gedefinieerd wordt, met

$$\mathbf{\Sigma}_k = \left(\begin{array}{cc|c} \sigma_1 & & 0 \\ & \ddots & \\ 0 & & \sigma_k \\ \hline & & 0 \end{array} \right), \quad \sigma_1 \geq \sigma_2 \geq \dots \geq \sigma_k > 0, \quad (5.15)$$

dan is de rang van $\mathbf{A}_k$ gelijk aan k , en geldt dat voor elke andere matrix $\mathbf{B}$ met rang k

$$\|\mathbf{B} - \mathbf{A}\|_F \geq \|\mathbf{A}_k - \mathbf{A}\|_F. \quad (5.16)$$

Deze stelling geeft aan dat van alle matrices $\mathbf{B}$ met rang k , de aangegeven matrix $\mathbf{A}_k$ de beste benadering vormt — in de kleinste-kwadratenzin — voor de matrix $\mathbf{A}$. In het kader van EEG-bronanalyse betekent dit dat, indien men een benaderende ontbinding wil maken voor een datamatrix $\mathbf{V}$ met behulp van k topografieën en k bijhorende tijdsvariante amplituden, de SVD de beste benadering oplevert in de kleinste-kwadratenzin. Hiertoe dienen dan de eerste k kolommen van de matrices $\mathbf{U}$ en $\mathbf{W}$ en de eerste k singuliere waarden in rekening gebracht te worden.

Op basis van de orthogonaliteit van de matrices $\mathbf{U}$ en $\mathbf{W}$ kan bovendien aangetoond worden dat voor de Frobenius-norm van $\mathbf{A}_k$ geldt:

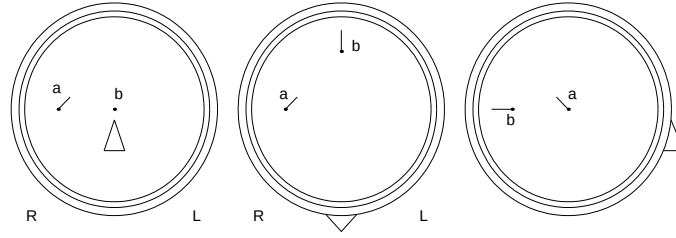
$$\|\mathbf{A}_k\|_F^2 = \sum_{i=1}^k \sigma_i^2. \quad (5.17)$$

Op basis van de singuliere waarden σ_i kan dus eenvoudig de signaalenergie berekend worden die vervat zit in elk van de SVD-componenten van een EEG-datamatrix.

Illustratie van het gebruik van SVD

In deze sectie worden aan de hand van de analyse van een gesimuleerd EEG-fragment enkele eigenschappen van de singuliere-waardenontbinding geïllustreerd en enkele mogelijke problemen belicht.

We bestuderen de EEG-signalen die veroorzaakt worden door de activiteit van twee dipoolbronnen, die in figuur 5.2 schematisch worden afgebeeld, zoals voorheen d.m.v. een stip (lokatie) en een lijn (oriëntatie). Dipool a wordt beschouwd als de te lokaliseren bron. De locatie en oriëntatie die voor deze



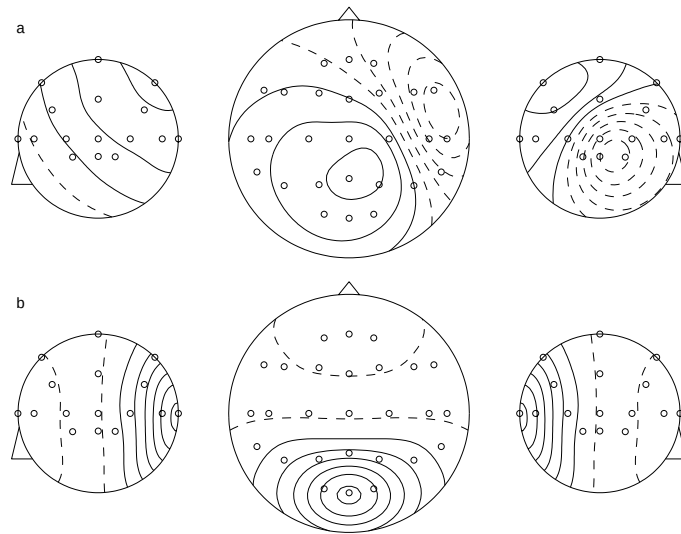
Figuur 5.2: De twee dipoolbronnen die beschouwd worden als onderliggende bronnen van het gesimuleerd EEG-fragment.

bron vooropgesteld worden, kunnen als typisch beschouwd worden voor de dipoolbron die gevonden wordt bij dipoolanalyse van een epileptische spike in de anterieure pool van de rechtertemporaalkwab. De potentiaaltopografie corresponderend met deze dipool wordt getoond in figuur 5.3a. Deze voorstelling bevat een links en een rechts zijaanzicht en een bovenaanzicht van het hoofd, waarop equipotentiaallijnen getoond worden. De volle lijnen en de stippellijnen stemmen resp. overeen met positieve en negatieve potentiaalwaarden. Als amplitudeverloop voor de dipool wordt een driehoekig verloop met een duur van 200 ms opgelegd, als een ruwe benadering voor het signaalverloop dat bij een epileptische spike wordt waargenomen. De resulterende EEG-signalen, ‘gemeten’ gedurende 1 s aan 27 elektroden op de standaardposities, worden voorgesteld in figuur 5.4a. De tweede dipoolbron, dipool *b*, ligt posterieur en is achterwaarts gericht, met als doel de potentiaaldistributie van alfa-activiteit in de pariëtale en occipitale hersenkwabben na te bootsen (sectie 2.3.2). De potentiaaltopografie van deze bron wordt afgebeeld in figuur 5.3b. Voor de amplitude wordt een sinusoidaal verloop met een frequentie 10 Hz ondersteld. De alfa-activiteit wordt in dit voorbeeld beschouwd als achtergrond-EEG-activiteit die de lokalisatie van de eerste dipoolbron zal bemoeilijken. De EEG-signalen ten gevolge van de alfa-activiteit worden in figuur 5.4b afgebeeld. Het EEG dat uiteindelijk onderzocht wordt (figuur 5.4d), bestaat uit de superpositie van het EEG veroorzaakt door beide dipoolbronnen en een additionele gaussische ruiscomponent (figuur 5.4c).

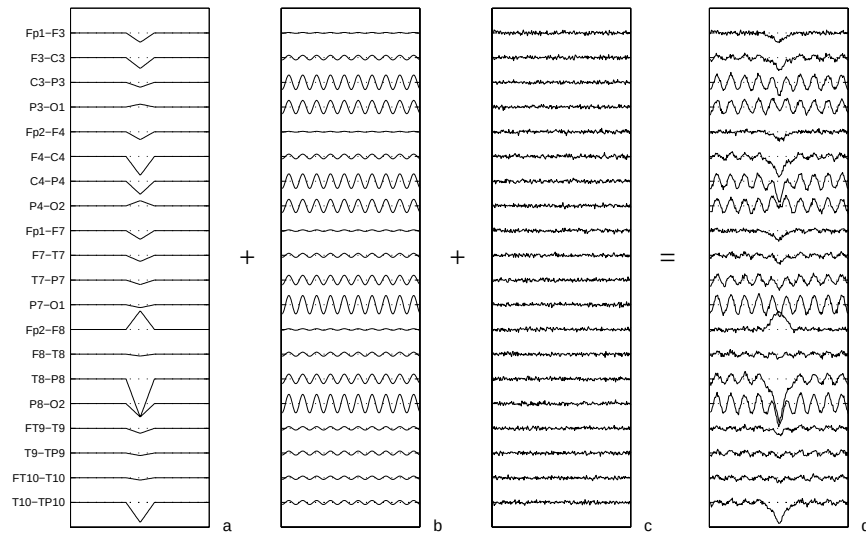
De signaal-ruisverhouding (SRV) van de spike-activiteit ten opzichte van het achtergrond-EEG en de ruis samen, werd gelijk aan 5 gekozen. De signaal-ruisverhouding werd hierbij gedefinieerd als

$$SRV = \frac{V_{spike, RMS}}{V_{achtergrond, RMS}}, \quad (5.18)$$

waarbij $V_{spike, RMS}$ berekend wordt als de RMS-waarde van de potentialen op



Figuur 5.3: De potentiaaldistributies corresponderend met de dipoolbronnen *a* en *b* uit figuur 5.2.



Figuur 5.4: Het gesimuleerde EEG-fragment (d) bestaat uit een superpositie van: (a) de 'spike'-activiteit van dipool *a*, (b) de alfa-activiteit van dipool *b* en (c) een gaussiaanse witte-ruiscomponent.

het tijdstip t_p waarop de spike zijn piekwaarde bereikt:

$$V_{spike,RMS} = \sqrt{\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m v_i^2(t_p)}. \quad (5.19)$$

De RMS-waarde $V_{achtergrond,RMS}$ wordt berekend op basis van de achtergrondactiviteit gedurende het volledige tijdsinterval:

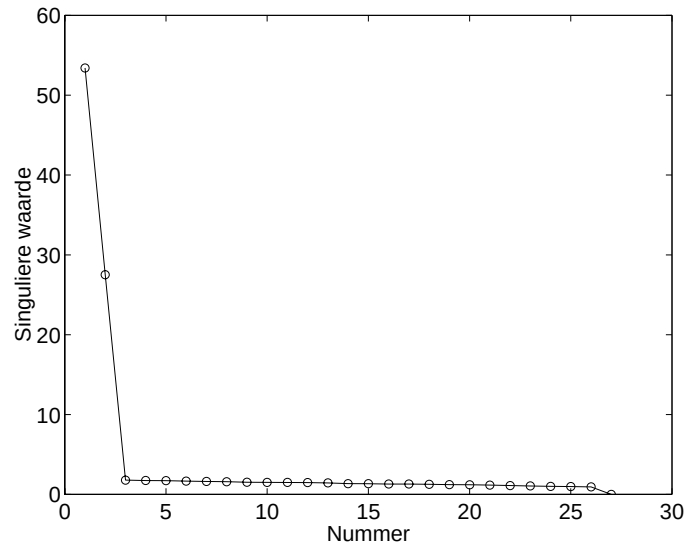
$$V_{achtergrond,RMS} = \sqrt{\frac{1}{n \cdot m} \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^m V_i^2(j)}, \quad (5.20)$$

waarbij n het aantal beschouwde tijdsmonsters voorstelt. De reden om $V_{spike,RMS}$ te definiëren op basis van de piekwaarde van de spike en niet op basis van het signaal binnen het volledige tijdsinterval, ligt in het feit dat de spike, in tegenstelling tot het achtergrond-EEG, een fenomeen met eindige duur is. Hierdoor zou een definitie van $V_{spike,RMS}$ op een analoge manier als voor het achtergrond-EEG (formule (5.20)) het nadeel hebben afhankelijk te zijn van de lengte van het beschouwde tijdsinterval.

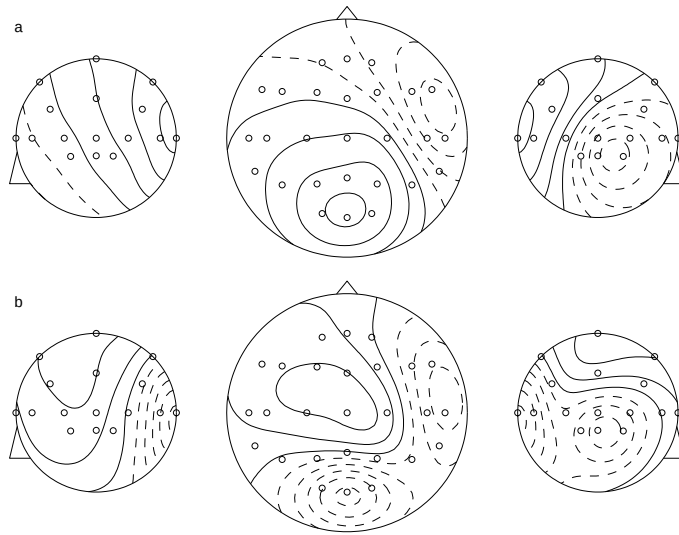
Figuur 5.5 toont de singuliere waarden die resulteren uit de SVD van de gesimuleerde EEG-matrix. Uit deze figuur blijkt duidelijk dat twee singuliere waarden voorkomen die beduidend hoger zijn dan alle andere, hetgeen overeenstemt met het feit dat twee bronnen (de dipoolbron van de spike en de dipoolbron van de alfa-activiteit) actief zijn. De overige 25 singuliere waarden stemmen overeen met de spatiaal- en temporaal-witte gaussiaanse ruis die in het EEG aanwezig is.

Figuur 5.6 toont de topografieën die overeenstemmen met respectievelijk de eerste en tweede singuliere waarde. De eerste topografie vertoont een duidelijke gelijkenis met de topografie van de spike-dipool in figuur 5.3a, hoewel ze er niet perfect mee overeenstemt. In tegenstelling tot wat intuïtief wordt verwacht, vertoont de tweede topografie echter nauwelijks overeenstemming met de topografie van de alfa-activiteit in het EEG. Deze resultaten brengen meteen enkele problemen aan het licht, die we hierna bespreken.

Wegens de eerder vermelde stelling over de SVD, zal de topografie van de eerste SVD-component a.h.w. zoveel mogelijk energie ‘trachten te verklaren’ van het EEG in het beschouwde tijdsinterval. Hoewel deze topografie in het algemeen geval zal bepaald worden door alle in het EEG aanwezige componenten, zal de sterkste EEG-component het meest invloed uitoefenen op de eerste SVD-component. Uit figuur 5.6 blijkt dat in het behandelde voorbeeld de spike als de sterkste EEG-component kan beschouwd worden bij $SRV = 5$. Ter illustratie toont figuur 5.7 voor vier verschillende SRV-waarden de topografie van de eerste SVD-component. De figuur toont dat bij $SRV = 2$



Figuur 5.5: De singuliere waarden die bekomen worden bij de singuliere-waardenontbinding van de gesimuleerde EEG-datamatrix.



Figuur 5.6: De potentiaaltopografieën corresponderend met de eerste twee SVD-componenten van de gesimuleerde EEG-datamatrix.

de eerste SVD-component vooral door de alfa-activiteit beïnvloed wordt. Bij $SRV = 10$ en $SRV = 6$ heeft de spike-activiteit het overwicht, terwijl voor $SRV = 4$ de eerste SVD-component duidelijk de invloed van beide componenten vertoont.

Aangezien de topografie van de eerste SVD-component beïnvloed wordt door alle aanwezige componenten, zal het bijbehorende tijdsverloop van de amplitude uiteraard ook deze invloeden vertonen. Voor het voorbeeld waarbij $SRV = 5$ is dit duidelijk waar te nemen in figuur 5.8b. De spike-activiteit overweegt er, maar de sinusoidale alfa-activiteit is eveneens aanwezig.

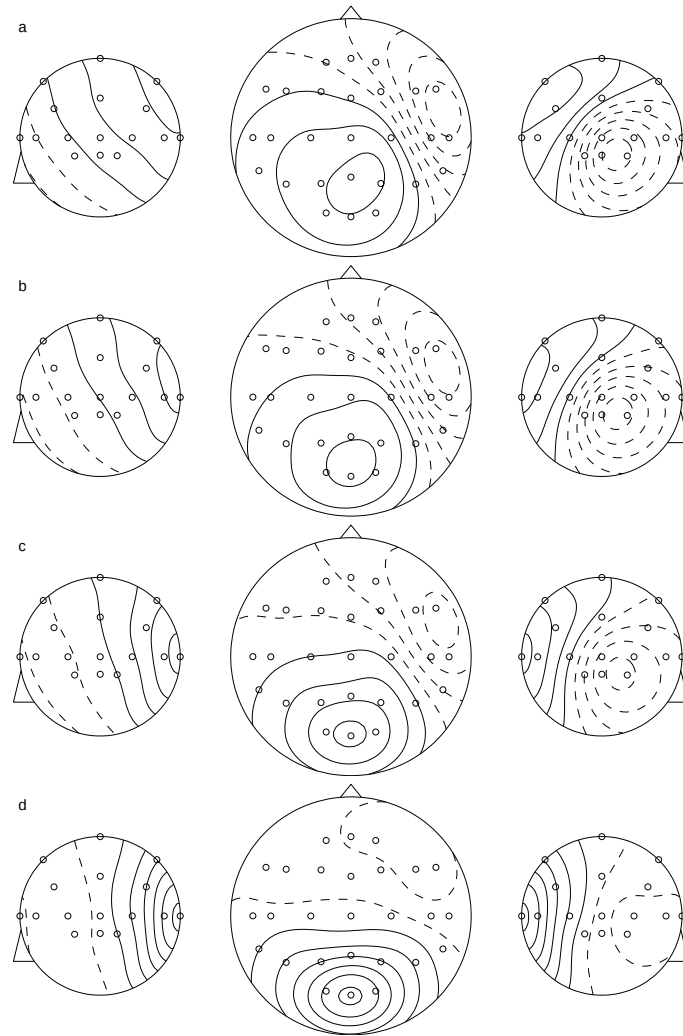
De kolommen van de matrix $\mathbf{U}$ stellen de spatiaal bemonsterde topografieën voor die door de SVD worden aangeleverd om een ontbinding van de EEG-matrix te realiseren. Aangezien deze $\mathbf{U}$ -matrix orthogonaal is, geldt voor elke twee kolommen $\mathbf{U}_{*i}$ en $\mathbf{U}_{*j}$ van $\mathbf{U}$ dat

$$\mathbf{U}_{*i}^T \mathbf{U}_{*j} = 0, \quad \text{indien } i \neq j, \quad (5.21)$$

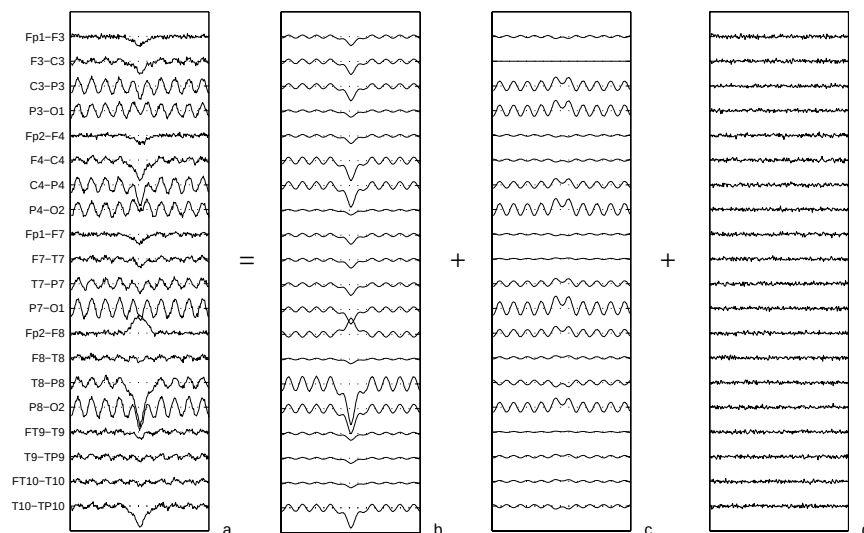
zodat de berekende topografieën dus eveneens ‘orthogonaal’ genoemd kunnen worden. Eens de eerste SVD-component bepaald is, is de keuze voor een tweede SVD-component a.h.w. beperkt door het feit dat deze orthogonaal moet zijn met de eerste. Een derde component moet verder orthogonaal zijn met de eerste en de tweede, enz. Deze orthogonaliteit van de topografieën die de SVD aanlevert, vormt een probleem, aangezien deze geen fysische betekenis heeft met betrekking tot de onderliggende bronnen van hersenactiviteit. Het feit dat topografieën corresponderend met bronnen van elektrische hersenactiviteit orthogonaal zouden zijn, is weinig waarschijnlijk en dit impliceert dat de ontbinding die de SVD van een EEG-matrix oplevert, ondanks zijn mathematische correctheid doorgaans niet zal overeenstemmen met de werkelijke onderliggende bronnen. De beide topografieën (spike- en alfa-activiteit) die in het voorbeeld werden aangenomen, zijn niet orthogonaal en vertonen een ‘hoek’ van 58.67° , waarbij we deze hoek definiëren als

$$\frac{180^\circ}{\pi} \cdot \arccos \left(\frac{\mathbf{t}^{(spike)T} \mathbf{t}^{(alfa)}}{\|\mathbf{t}^{(spike)}\| \|\mathbf{t}^{(alfa)}\|} \right), \quad (5.22)$$

met $\mathbf{t}^{(spike)}$ en $\mathbf{t}^{(alfa)} \in \mathbb{R}^{m \times 1}$ als bemonsterde topografieën van elk van de componenten (zie figuur 5.3). In dit niet-orthogonaal zijn van deze componenten ligt de oorzaak van het feit dat, hoewel de eerste SVD-component vrij goed overeenstemt met de topografie van de spike-activiteit, de tweede SVD-component weinig of geen overeenstemming vertoont met de topografie van de alfa-activiteit. De topografie van de tweede SVD-component moest immers orthogonaal zijn met de (benaderde) topografie van de spike-activiteit. Figuur 5.9



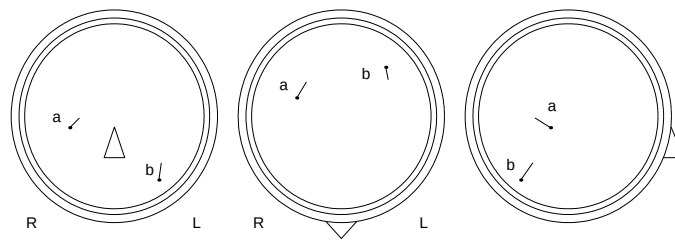
Figuur 5.7: Topografie van de eerste SVD-component van de gesimuleerde EEG-datamatrix voor vier verschillende waarden van de SRV: (a) $SRV = 10$, (b) $SRV = 6$, (c) $SRV = 4$ en (d) $SRV = 2$.



Figuur 5.8: De decompositie van de gesimuleerde EEG-datamatrix met behulp van de singuliere-waardenontbinding: (a) het originele gesimuleerde EEG, (b) de eerste SVD-component, (c) de tweede SVD-component, (d) de superpositie van de 3de t.e.m. de 27ste SVD-component.

toont de dipoolbronnen die bekomen worden bij dipoolanalyse van elk van de twee topografieën. Dipool *a* is de best passende dipool corresponderend met de topografie van de eerste SVD-component ($RE = 1.02\%$). Ondanks een lokalisatiefout van 2.14 cm en een oriëntatiefout van 13.7° ten opzichte van de oorspronkelijke dipool, wegens het feit dat de topografie van de spike-dipool niet perfect uit de EEG-data werd geëxtraheerd, stemt deze dipool wat locatie en oriëntatie betreft duidelijk overeen met de oorspronkelijke spike-dipool. Dipool *b* in figuur 5.9 daarentegen vertoont niet de minste overeenstemming met de oorspronkelijke alfa-dipool, wegens het eerder vermelde feit dat de topografie van de tweede SVD-component niet overeenstemt met de topografie van de alfa-activiteit.

Ter illustratie van de lokalisatie- en oriëntatiefouten ten gevolge van achtergrond-EEG-activiteit, tonen we deze grootheden in figuur 5.10 als functie van de SRV. Figuren 5.10b en 5.10c tonen dat naarmate de SRV toeneemt, zowel de lokalisatie- als de oriëntatiefout dalen. Het dalende verloop van de RE in figuur 5.10a (voor waarden van de SRV hoger dan 4) geeft bovendien aan dat de eerste SVD-component alsmaar beter kan verklaard worden d.m.v. een dipoolbron, hetgeen overeenstemt met het verloop van de lokalisatie- en oriëntatiefouten. Voor heel lage SRV-waarden lopen de lokalisatie- en



Figuur 5.9: De dipoolbronnen a en b , bekomen door het uitvoeren van een dipoollokalisatie voor de topografieën corresponderend met resp. de eerste en tweede SVD-component van de EEG-datamatrix.

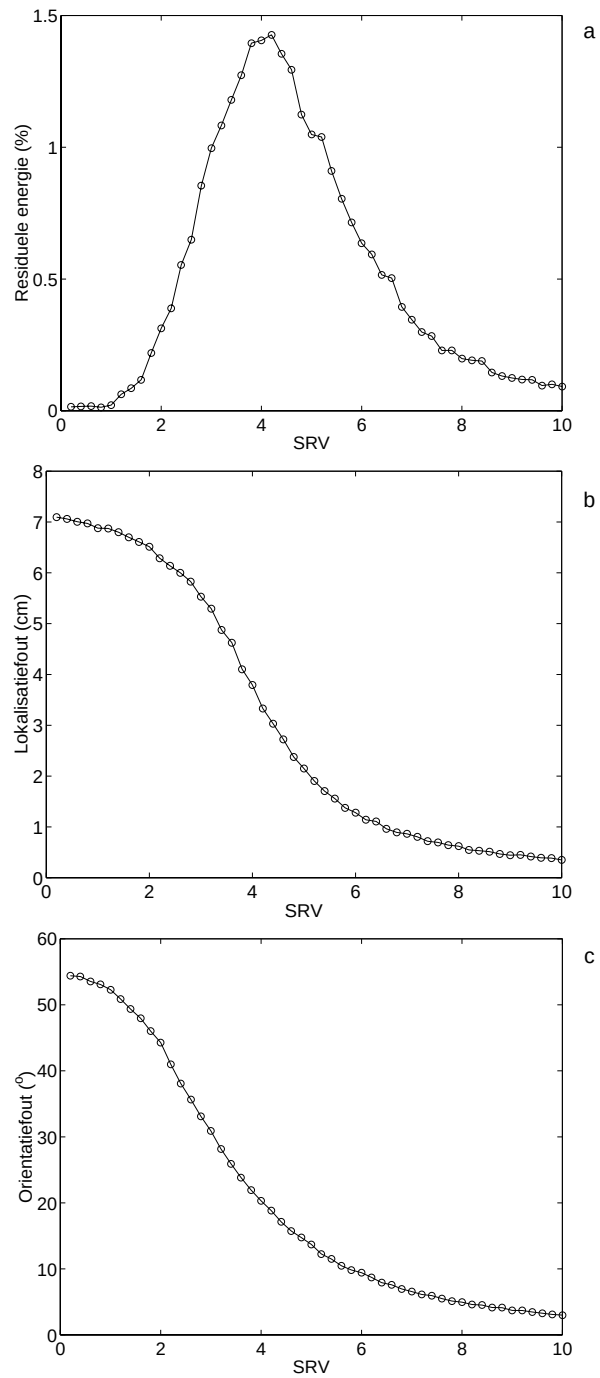
oriëntatiefouten op tot resp. ongeveer 7 cm en 55° (resp. het verschil in lokatie en oriëntatie tussen de dipolen van spike- en alfa-activiteit). Merk op dat het feit dat de RE laag wordt voor lage SRV-waarden, te wijten is aan het feit dat we een dipool beschouwen als bron voor de achtergrondactiviteit. In werkelijkheid zal de achtergrondactiviteit veroorzaakt worden door meerdere simultaan actieve bronnen, met eventueel niet-dipolaire topografie, zodat de RE dan eerder hoog zal zijn. In realistische omstandigheden verwachten we dus eerder een monotoon verloop van de RE als functie van de SRV.

Besluit

Samenvattend kan gesteld worden dat de singuliere-waardenontbinding van een EEG-datamatrix waardevol is om de topografie van een onderliggende bron van hersenactiviteit uit de data te extraheren, op voorwaarde dat de EEG-component corresponderend met deze bron een voldoende hoge amplitude vertoont ten opzichte van de achtergrondactiviteit en de ruis in het EEG. Op basis van deze topografie kan naderhand de overeenkomstige bron gelokaliseerd worden, bv. met behulp van dipoolanalyse, indien een dipool geschikt is als model voor de bron. De topografie van eventuele andere bronnen die tegelijkertijd actief zijn, kunnen echter niet correct geëxtraheerd worden met behulp van de singuliere-waardenontbinding.

5.3.3 Bepalen van signaal- en ruisruimte van het EEG

In deze sectie bespreken we het opsplitsen van de m -dimensionale meetruimte in twee deelruimten: de signaalruimte en de ruisruimte. Bij deze bespreking wordt enerzijds een verband gelegd met de singuliere-waardenontbinding van de EEG-datamatrix, waardoor duidelijk wordt dat het nut van de SVD ruimer



Figuur 5.10: Verloop van de residuele energie (a), de lokalisatiefout (b) en de oriëntatiefout (c) bij dipoollokalisatie op basis van de eerste SVD-component van de EEG-datamatrix, als functie van de signaal-ruisverhouding.

is dan de toepassing die tot hertoe werd besproken. Anderzijds vormt deze opsplitsing in signaal- en ruisruimte het vertrekpunt voor MUSIC (Multiple Signal Classification, [86, 113]), een bronlokalisatiemethode die in de volgende sectie wordt besproken.

Veronderstellen we zoals voorheen dat de gemeten EEG-data

$$\mathbf{V} = \mathbf{TS} + \mathbf{N}, \quad (5.23)$$

$$= \begin{pmatrix} t_1^{(1)} & \dots & t_1^{(s)} \\ t_2^{(1)} & \dots & t_2^{(s)} \\ \vdots & & \vdots \\ t_m^{(1)} & \dots & t_m^{(s)} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} s^{(1)}(1) & \dots & s^{(1)}(n) \\ s^{(2)}(1) & \dots & s^{(2)}(n) \\ \vdots & & \vdots \\ s^{(s)}(1) & \dots & s^{(s)}(n) \end{pmatrix} + \mathbf{N}, \quad (5.24)$$

$$= (\mathbf{t}^{(1)} \dots \mathbf{t}^{(s)}) \cdot \begin{pmatrix} \mathbf{s}^{(1)T} \\ \vdots \\ \mathbf{s}^{(s)T} \end{pmatrix} + \mathbf{N}, \quad (5.25)$$

waarbij $\mathbf{t}^{(i)} \in \mathbb{R}^{m \times 1}$, $i = 1, \dots, s$, de topografieën van de s bronnen voorstellen. De vectoren $\mathbf{s}^{(i)} \in \mathbb{R}^{n \times 1}$, $i = 1, \dots, s$, bevatten het amplitudeverloop van elk van de s bronnen. We maken verder de volgende onderstellingen:

1. De additieve ruis die vervat zit in de matrix $\mathbf{N}$ is temporeel en spatiaal wit met gemiddelde nul en variantie σ^2 .
2. Het aantal bronnen s is kleiner dan het aantal elektroden m en de rang van matrix $\mathbf{T}$ is gelijk aan het aantal bronnen s . Dit houdt in dat de potentiaaldistributies $\mathbf{t}^{(i)}$ van de verschillende bronnen lineair onafhankelijk zijn.
3. De verschillende $\mathbf{s}^{(i)}$, die het amplitudeverloop van de s bronnen bevatten, zijn lineair onafhankelijk. Een tijdsverloop $\mathbf{s}^{(i)}$ van één EEG-component kan dus niet geschreven worden als een lineaire combinatie van andere tijdsverlopen. In het bijzonder kunnen twee topografieën $\mathbf{t}^{(i)}$ en $\mathbf{t}^{(j)}$ niet synchroon zijn, d.w.z. niet hetzelfde amplitudetijdsverloop hebben.

Interpreteren we de kolommen $\mathbf{v}(t)$, $\mathbf{s}(t)$ en $\mathbf{n}(t)$ (t is een discrete tijdsindex) van de respectievelijke matrices $\mathbf{V}$, $\mathbf{S}$ en $\mathbf{N}$ als waarden van meerdimensionale toevalsgrootheden, dan kunnen we de *spatiale correlatiematrix* van de EEG-data definiëren als

$$\mathbf{R}_v = \mathcal{E}\{\mathbf{v}(t)\mathbf{v}(t)^T\}, \quad (5.26)$$

waarbij $\mathcal{E}\{\cdot\}$ de verwachtingswaarde voorstelt. Deze uitdrukking kan wegens onderstelling 1 herleid worden tot

$$\mathbf{R}_v = \mathcal{E}\{(\mathbf{T}\mathbf{s}(t) + \mathbf{n}(t))(\mathbf{T}\mathbf{s}(t) + \mathbf{n}(t))^T\}, \quad (5.27)$$

$$= \mathcal{E}\{\mathbf{T}\mathbf{s}(t)\mathbf{s}(t)^T\mathbf{T}^T\} + \mathcal{E}\{\mathbf{n}(t)\mathbf{n}(t)^T\}, \quad (5.28)$$

$$= \mathbf{T} \mathcal{E}\{\mathbf{s}(t)\mathbf{s}(t)^T\} \mathbf{T}^T + \sigma^2 \mathbf{I}, \quad (5.29)$$

$$= \mathbf{T} \mathbf{R}_s \mathbf{T}^T + \sigma^2 \mathbf{I}, \quad (5.30)$$

waarbij $\mathbf{R}_s$ de correlatiematrix voorstelt van de amplitudes van de EEG-broncomponenten. $\mathbf{I}$ stelt de eenheidsmatrix voor.

Als positief semi-definiete matrix¹ heeft de symmetrische matrix $\mathbf{T} \mathbf{R}_s \mathbf{T}^T$ niet-negatieve reële eigenwaarden λ_i ($i = 1, \dots, m$). Wegens onderstellingen 2 en 3 is de rang van de matrix $\mathbf{T} \mathbf{R}_s \mathbf{T}^T$ gelijk aan het aantal bronnen s , waaruit volgt dat slechts s van deze m eigenwaarden strikt positief zijn, en dat de eigenwaarde 0 voorkomt met multipliciteit $m - s$. We noteren verder de eigenvectoren van $\mathbf{T} \mathbf{R}_s \mathbf{T}^T$ als ϕ_i ($i = 1, \dots, m$). Uit uitdrukking (5.30) volgt dat $\mathbf{R}_v$ dezelfde ϕ_i 's als eigenvectoren heeft, waarbij de corresponderende eigenwaarden echter gelijk zijn aan $\lambda_i + \sigma^2$. Bijgevolg beschikken we (theoretisch gezien) onmiddellijk over een manier om het onbekende aantal bronnen s te bepalen indien de spatiale correlatiematrix $\mathbf{R}_v$ gekend is: de multipliciteit van zijn kleinste eigenwaarde σ^2 bedraagt $m - s$.

De correlatiematrix $\mathbf{R}_v$ kan wegens het spectraal theorema [121] verder ook geschreven worden als

$$\mathbf{R}_v = \Phi_v \Lambda_v \Phi_v^T, \quad (5.31)$$

waarbij de matrix Φ_v als kolommen de eigenvectoren ϕ_i ($i = 1, \dots, m$), van de matrix $\mathbf{R}_v$ bevat. De diagonaalmatrix

$$\Lambda_v = \begin{pmatrix} \Lambda + \sigma^2 \mathbf{I}_{s \times s} & 0 \\ 0 & \sigma^2 \mathbf{I}_{(m-s) \times (m-s)} \end{pmatrix}, \quad (5.32)$$

bevat de eigenwaarden van $\mathbf{R}_v$. De diagonaalmatrix Λ bevat de strikt positieve λ_i 's. Noteren we als Λ_{sig} de diagonaalmatrix $\Lambda + \sigma^2 \mathbf{I}_{s \times s}$ met de s grootste eigenwaarden en als Λ_n de diagonaalmatrix $\sigma^2 \mathbf{I}_{(m-s) \times (m-s)}$ met de overige eigenwaarden van $\mathbf{R}_v$, dan kunnen we schrijven:

$$\mathbf{R}_v = \Phi_v \Lambda_v \Phi_v^T = [\Phi_{sig} \ \Phi_n] \begin{bmatrix} \Lambda_{sig} & 0 \\ 0 & \Lambda_n \end{bmatrix} [\Phi_{sig} \ \Phi_n]^T, \quad (5.33)$$

¹Voor elke vector $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^{m \times 1}$ waarvoor $\mathbf{x}^T \mathbf{x} > 0$, geldt dat $\mathbf{x}^T \mathbf{T} \mathcal{E}\{\mathbf{s}(t)\mathbf{s}(t)^T\} \mathbf{T}^T \mathbf{x} = \mathcal{E}\{(\mathbf{x}^T \mathbf{T} \mathbf{s}(t))^2\} \geq 0$

waarbij de corresponderende eigenvectoren ook in twee groepen Φ_{sig} en Φ_n onderverdeeld werden. Voor elk van de eigenvectoren ϕ_i uit Φ_n is de eigenwaarde σ^2 en geldt bijgevolg dat

$$\mathbf{R}_v \phi_i = \sigma^2 \phi_i. \quad (5.34)$$

Uit (5.30) volgt bovendien dat

$$\mathbf{R}_v \phi_i = (\mathbf{T} \mathbf{R}_s \mathbf{T}^T + \sigma^2 \mathbf{I}) \phi_i = \mathbf{T} \mathbf{R}_s \mathbf{T}^T \phi_i + \sigma^2 \phi_i, \quad (5.35)$$

waaruit volgt dat $\mathbf{T} \mathbf{R}_s \mathbf{T}^T \phi_i = 0$ of (wegens onderstellingen 2 en 3) $\mathbf{T}^T \phi_i = 0$. Elk van deze eigenvectoren staat m.a.w. orthogonaal op elk van de topografieën $\mathbf{t}^{(i)}$ ($i = 1, \dots, s$) en dus op de kolomruimte van de matrix $\mathbf{T}$. Bijgevolg vormen de kolommen van Φ_n een orthonormale basis voor het orthogonaal complement van de kolomruimte van $\mathbf{T}$, die we de *ruis-deelruimte* of kortweg de *ruisruimte* noemen. De kolommen van Φ_{sig} vormen een orthonormale basis voor de kolomruimte van $\mathbf{T}$ zelf, die we de *signaalruimte* noemen. De signaalruimte is de ruimte die alle mogelijke m -dimensionale meetvectoren $\mathbf{v}(t)$ bevat, die gegenereerd kunnen worden door de gezamenlijke activiteit van de bronnen met topografieën $\mathbf{t}^{(i)}$ ($i = 1, \dots, s$), in afwezigheid van ruis.

In de praktijk zal de correlatiematrix $\mathbf{R}_v$ niet exact gekend zijn, maar geschat moeten worden uit de opgemeten EEG-datamatrix $\mathbf{V} \in \mathbb{R}^{m \times n}$ met een beperkt aantal tijdsmonsters n :

$$\hat{\mathbf{R}}_v = \frac{1}{n} \mathbf{V} \mathbf{V}^T. \quad (5.36)$$

Door het gebruik van een eindig aantal tijdsmonsters zullen de $m - s$ kleinste eigenwaarden echter niet meer gelijk zijn, waardoor het in de praktijk moeilijk kan zijn om het aantal bronnen te bepalen uit de eigenwaardendecompositie van $\hat{\mathbf{R}}_v$. Deze problematiek van het bepalen van het aantal bronnen van een datamatrix $\mathbf{V}$ wordt behandeld in [28].

Er bestaat een relatie tussen de singuliere-waardenontbinding van een matrix $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{m \times n}$ ($m \leq n$) en de eigenwaardendecompositie van de corresponderende matrix $\mathbf{A} \mathbf{A}^T$ [34], namelijk:

Indien de matrix $\mathbf{A}$ met rang r m.b.v. de SVD ontbonden wordt tot

$$\mathbf{A} = \mathbf{U} \mathbf{\Sigma} \mathbf{W}^T = \mathbf{U} \begin{pmatrix} \sigma_1 & & & 0 \\ & \ddots & & \\ & & \sigma_r & \\ 0 & & & 0 \end{pmatrix} \mathbf{W}^T, \quad (5.37)$$

dan geldt dat de linkse singuliere vectoren $\mathbf{U}_{*1}, \dots, \mathbf{U}_{*m}$ eveneens de eigenvectoren zijn van de matrix $\mathbf{A}\mathbf{A}^T$, met de bijbehorende eigenwaarden $\sigma_1^2, \dots, \sigma_r^2, \underbrace{0, \dots, 0}_{m-r}$.

Hieruit volgt dat voor de bepaling van een orthonormale basis Φ_{sig} van de signaalruimte een SVD van de datamatrix $\mathbf{V}$ dezelfde informatie oplevert als de eigenwaardendecompositie van de correlatiematrix $\hat{\mathbf{R}}_v$. De SVD van de datamatrix $\mathbf{V}$ zal echter de voorkeur genieten, aangezien het expliciet berekenen van $\hat{\mathbf{R}}_v = \mathbf{V}\mathbf{V}^T$ in de praktijk aanleiding geeft tot een verlies aan numerieke nauwkeurigheid [34, p. 333].

5.3.4 MUSIC

MUSIC (Multiple Signal Classification) werd oorspronkelijk voorgesteld als techniek voor het bepalen van de invalrichting van simultaan invallende vlakke golven op antennerijen [113]. Mosher [86] wendde als eerste deze methode aan voor het lokaliseren van simultaan actieve dipoolbronnen op basis van EEG- en MEG-signalen.

MUSIC gaat uit van een voorafgaande opsplitsing van de m -dimensionale meetruimte in een signaal- en een ruisruimte. Zoals in de vorige sectie werd besproken, worden bij een dergelijke opsplitsing d.m.v. een singulierewaardenontbinding van de EEG-datamatrix (of een eigenwaardendecompositie van de spatiale-correlatiematrix) orthonormale basissen Φ_{sig} en Φ_n voor resp. de signaal- en ruisruimte bepaald. Het principe van MUSIC voor de lokalisatie van dipoolbronnen bestaat erin, dat onder alle mogelijke dipoolbronnen gezocht wordt naar deze dipolen, waarvoor de potentiaaltopografie $\mathbf{t} \in \mathbb{R}^{m \times 1}$ deel uitmaakt van de signaalruimte. Indien dit het geval is, geldt dat

$$\mathbf{P}_{sig} \mathbf{t} = \mathbf{t} \quad \text{en} \quad \mathbf{P}_n \mathbf{t} = \mathbf{0}, \quad (5.38)$$

waarbij $\mathbf{P}_{sig} = \Phi_{sig} \Phi_{sig}^T$ en $\mathbf{P}_n = \Phi_n \Phi_n^T$ de projectiematrices zijn op resp. de signaal- en de ruisruimte.

Er wordt een onderscheid gemaakt tussen ‘roterende’ dipoolbronnen (vaste lokatie, maar tijdsvariabele oriëntatie en amplitude) en ‘vaste’ dipoolbronnen (vaste lokatie en richting, maar tijdsvariabele amplitude).

Voor een roterende dipool met plaatsvector $\mathbf{r}$, waarvan de dipoolcomponenten langsheen de x -, y - en z -as verschillend van nul zijn gedurende het bestudeerde EEG-fragment, zullen elk van de drie kolommen van de lead-fieldmatrix $\mathbf{L}(\mathbf{r}) \in \mathbb{R}^{m \times 3}$ (zie sectie 3.4.1) behoren tot de signaalruimte. Bijgevolg is de projectie van elk van deze kolommen op de ruisruimte gelijk aan

nul, hetgeen resulteert in

$$\|\mathbf{P}_n \mathbf{L}(\mathbf{r})\|_F^2 = 0. \quad (5.39)$$

Op basis van deze vaststelling wordt de volgende te minimaliseren kostfunctie voorgesteld:

$$J_{rot} = \frac{\|\mathbf{P}_n \mathbf{L}(\mathbf{r})\|_F^2}{\|\mathbf{L}(\mathbf{r})\|_F^2}. \quad (5.40)$$

Het aantal vrije parameters van deze kostfunctie zijn de drie lokatieparameters van de gezochte dipool. Typisch wordt de kostwaarde J_{rot} berekend op een kubisch rooster met een voldoende kleine roosterafstand en worden op basis hiervan de dipoollokaties geïdentificeerd waarvoor J_{rot} gelijk is aan nul. Bemerken evenwel dat een exacte waarde nul in de praktijk niet bekomen wordt om diverse redenen: de nulwaarde kan optreden tussen de gekozen roosterpunten in; de schatting van de signaalruimte uit de EEG-datamatrix is onderhevig aan onnauwkeurigheden wegens de aanwezigheid van ruis in het EEG en wegens het beperkt aantal beschikbare tijdsmonsters; het hoofdmodel dat gebruikt wordt voor de berekening van de lead-fieldmatrix zal niet perfect overeenstemmen met de werkelijkheid. Het is belangrijk op te merken dat, indien meerdere roterende dipoolbronnen simultaan actief zijn in het bestudeerde EEG-fragment, één enkele berekening van J_{rot} op het rooster toch volstaat om deze bronnen te lokaliseren. In dat geval worden meerdere lokaties gevonden waar de kostfunctie J_{rot} (bijna) nul wordt. Hierin ligt de kracht van MUSIC in vergelijking met meervoudige dipoollokalisatie, waarbij de lokatieparameters van alle dipolen terzelfder tijd moeten geoptimaliseerd worden.

Het geval van een vaste dipool met plaatsvector $\mathbf{r}$ is bijzonder, aangezien slechts één bepaalde lineaire combinatie van de kolommen van de lead-fieldmatrix $\mathbf{L}(\mathbf{r})$ tot de signaalruimte zal behoren, namelijk $\mathbf{L}(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{d}(\theta, \phi)$, waarbij de dipoolcomponentenvector $\mathbf{d}(\theta, \phi) \in \mathbb{R}^{3 \times 1}$ een eenheidsvector is in de vaste richting van de beschouwde dipool. In dit geval wordt als te minimaliseren kostfunctie

$$J_{fix} = \frac{\|\mathbf{P}_n \mathbf{L}(\mathbf{r}) \mathbf{d}(\theta, \phi)\|^2}{\|\mathbf{L}(\mathbf{r}) \mathbf{d}(\theta, \phi)\|^2} = \frac{\mathbf{d}^T \mathbf{L}^T \mathbf{P}_n^T \mathbf{P}_n \mathbf{L} \mathbf{d}}{\mathbf{d}^T \mathbf{L}^T \mathbf{L} \mathbf{d}}, \quad \text{met } \mathbf{d} \mathbf{d}^T = 1, \quad (5.41)$$

voorgesteld. Rekening houdend met het feit dat de projectiematrix $\mathbf{P}_n$ symmetrisch en idempotent ($\mathbf{P}_n \mathbf{P}_n = \mathbf{P}_n$) is, wordt dit herleid tot

$$J_{fix} = \frac{\mathbf{d}^T \mathbf{L}^T \mathbf{P}_n \mathbf{L} \mathbf{d}}{\mathbf{d}^T \mathbf{L}^T \mathbf{L} \mathbf{d}}, \quad \text{met } \mathbf{d} \mathbf{d}^T = 1. \quad (5.42)$$

De kost J_{fix} heeft vijf parameters (drie dipoollokatieparameters en twee hoeken om de dipoolrichting aan te geven), zodat in principe een zoekprocedure in

een vijfdimensionale zoekruimte vereist is. Er kan evenwel aangetoond worden [86, 121] dat het minimaliseren van J_{fix} equivalent is met het oplossen van een gegeneraliseerd eigenwaardenprobleem

$$(\mathbf{L}^T \mathbf{P}_n \mathbf{L}) \mathbf{d} = \lambda (\mathbf{L}^T \mathbf{L}) \mathbf{d}, \quad (5.43)$$

dat via een singuliere-waardenontbinding van de lead-fieldmatrix $\mathbf{L}$ kan gereduceerd worden tot een gewoon eigenwaardenprobleem, zodat uiteindelijk

$$J_{fix} = \lambda_{min} \{ \mathbf{U}_L^T \mathbf{P}_n \mathbf{U}_L \}. \quad (5.44)$$

Hierbij stelt $\lambda_{min} \{ \cdot \}$ de kleinste eigenwaarde voor van zijn argument, en is $\mathbf{U}_L$ de matrix bekomen bij een singuliere-waardenontbinding van $\mathbf{L}$

$$\mathbf{L} = \mathbf{U}_L \Sigma_L \mathbf{W}_L, \quad (5.45)$$

waarbij $\mathbf{U}_L$ enkel de (drie) singuliere vectoren met strikt positieve corresponderende singuliere waarden bevat. Concreet toont uitdrukking (5.44) dat J_{fix} gereduceerd is tot een kostfunctie die enkel afhankelijk is van de drie lokatieparameters van de dipool. De berekening van de kleinste eigenwaarde van de 3×3 -matrix $\mathbf{U}_L^T \mathbf{P}_n \mathbf{U}_L$ zorgt ervoor dat bij de berekening van J_{fix} impliciet de beste dipooloriëntatie in aanmerking genomen wordt voor elke beschouwde dipoollokatie. Bijgevolg kunnen ook in het geval van vaste dipoolbronnen de dipolen gelokaliseerd worden door de evaluatie van een kostfunctie op een kubisch rooster in het hersencompartiment.

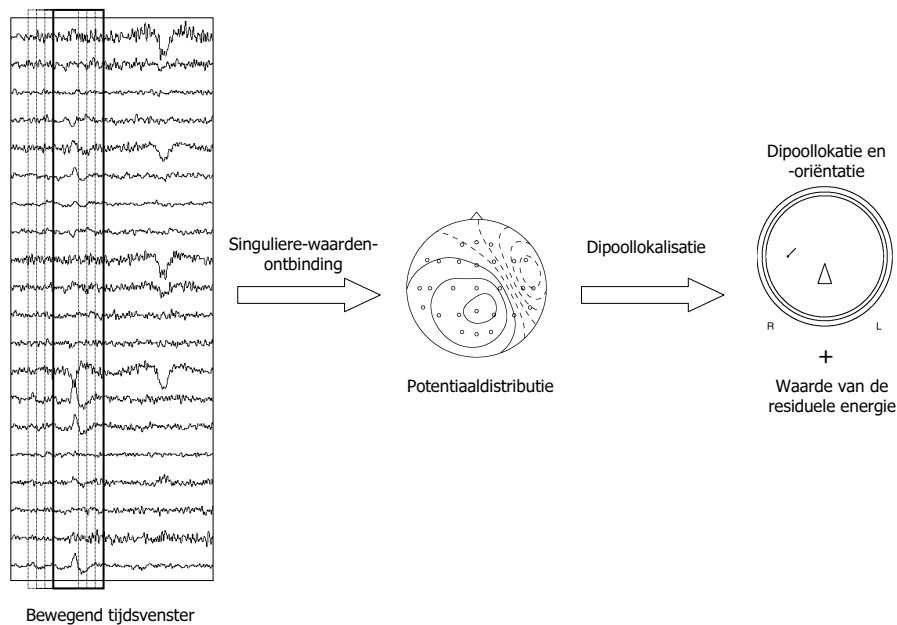
5.4 Detectie van focale hersenactiviteit

In deze sectie wordt een methode uitgewerkt voor de gecombineerde detectie en lokalisatie van focale hersenactiviteit op basis van het EEG.

5.4.1 Doelstelling en onderstellingen

Formulering

Het doel is door analyse van het EEG de tijdstippen te bepalen waarop een focale bron elektrisch actief is en voor elk dergelijk tijdstip een schatting te maken van de ligging van deze focale bron. Daartoe wordt het EEG geanalyseerd in een bewegend tijdsvenster met een vaste lengte (bv. 250 ms). Voor elke positie van het tijdsvenster, dat stapsgewijze langsheen de tijdsas verschoven wordt met een vaste gekozen stapgrootte (bv. 25 ms), worden beslissingsvariabelen berekend. Deze beslissingsvariabelen zullen gebaseerd worden op



Figuur 5.11: Schematische voorstelling van de twee stappen in de detectiemethode voor focale epileptische hersenactiviteit.

een singuliere-waardenontbinding en een dipoolanalyse van het EEG binnen het tijdsvenster, zoals verder wordt beschreven. Op basis van de waarde van de beslissingsvariabelen wordt dan besloten of een focale bron al dan niet actief is. Het principe van de detectiemethode wordt schematisch voorgesteld in figuur 5.11 en wordt hierna toegelicht en gemotiveerd.

Over de focale hersenactiviteit die we met de voorgestelde methode wensen te detecteren, worden de volgende veronderstellingen gemaakt:

1. De EEG-component die overeenstemt met de te detecteren en te lokaliseren bron heeft een vaste potentiaalverdeling, waarvan enkel de amplitude als functie van de tijd varieert. De amplitude van deze EEG-component is bovendien voldoende sterk t.o.v. de achtergrondactiviteit en de ruis in het EEG.
2. De bron kan voldoende nauwkeurig gemodelleerd worden m.b.v. een dipoolmodel.

Bespreking

De veronderstellingen in punt 1 impliceren dat de topografie die overeenstemt met de bron, met een goede nauwkeurigheid geëxtraheerd kan worden uit de EEG-datamatrix $\mathbf{V}$ d.m.v. een singuliere-waardenontbinding. Indien $\mathbf{V}$ ontbonden wordt tot

$$\mathbf{V} = \mathbf{U} \cdot \Sigma \cdot \mathbf{W}, \quad (5.46)$$

wordt verondersteld dat de EEG-component die overeenstemt met de bron, benaderd wordt door

$$\sigma_1 \mathbf{U}_{*1} \mathbf{W}_{*1}^T, \quad (5.47)$$

waarbij σ_1 de eerste singuliere waarde voorstelt. Deze benadering komt neer op het afbreken van de som in formule (5.13) na één term. De eerste linkse singuliere vector wordt m.a.w. beschouwd als de topografie van de bron, en de eerste rechtse singuliere vector als de bijbehorende tijdsvariante amplitude van de topografie.

De veronderstelling in punt 2 impliceert dat een kleine residuele energie (RE) moet bekomen worden bij de dipoolanalyse van het EEG $\sigma_1 \mathbf{U}_{*1} \mathbf{W}_{*1}^T$ dat overeenstemt met de gezochte bron. Om te onderzoeken of dit het geval is, dient een spatio-temporele dipoollokalisatie uitgevoerd te worden voor de datamatrix in uitdrukking (5.47). Daartoe dient de residuele energie corresponderend met een roterende dipoolbron geminimaliseerd te worden (zie uitdrukking (3.15) in hoofdstuk 3):

$$\text{RE} = \|(\mathbf{I}_m - \mathbf{L}\mathbf{L}^\dagger) \cdot (\sigma_1 \mathbf{U}_{*1} \mathbf{W}_{*1}^T)\|_F^2, \quad (5.48)$$

$$= \sum_{j=1}^n \|(\mathbf{I}_m - \mathbf{L}\mathbf{L}^\dagger) \mathbf{U}_{*1}\|^2 \cdot \sigma_1^2 W_{j1}^2, \quad (5.49)$$

$$= \sigma_1^2 \|\mathbf{W}_{*1}\|^2 \|(\mathbf{I}_m - \mathbf{L}\mathbf{L}^\dagger) \mathbf{U}_{*1}\|^2. \quad (5.50)$$

Aangezien de plaatsafhankelijkheid in uitdrukking (5.50) enkel in de factor $\|(\mathbf{I}_m - \mathbf{L}\mathbf{L}^\dagger) \mathbf{U}_{*1}\|^2$ vervat zit, wordt het door vergelijking met uitdrukking (3.14) duidelijk dat de gewenste dipoolbron eveneens kan gevonden worden door een dipoollokalisatie uit te voeren op basis van enkel de topografie $\mathbf{U}_{*1}$ van de eerste SVD-component. Er hoeft dus geen rekening gehouden te worden met het tijdsverloop $\mathbf{W}_{*1}$ van de amplitude.

De rol van de singuliere-waardenontbinding in de voorgestelde detectiemethode is bijgevolg tweeledig. Enerzijds voert de SVD a.h.w. een filteroperatie uit, door de eerste SVD-component te isoleren en zodoende de sterkste EEG-component te onttrekken aan de ruis en het achtergrond-EEG. Anderzijds kan door het toepassen van de SVD de daaropvolgende dipoollokalisatie uitgevoerd worden op basis van één enkele potentiaaltopografie, i.p.v.

een dipoollokalisatie uit te voeren op basis van de volledige spatio-temporele EEG-datamatrix. Deze reductie naar één enkele potentiaaldistributie is in het bijzonder ook van belang voor de mogelijkheid tot het gebruik van een neuraal netwerk voor dipoollokalisatie (zie hoofdstuk 6).

5.4.2 Detectiecriteria voor focale hersenactiviteit

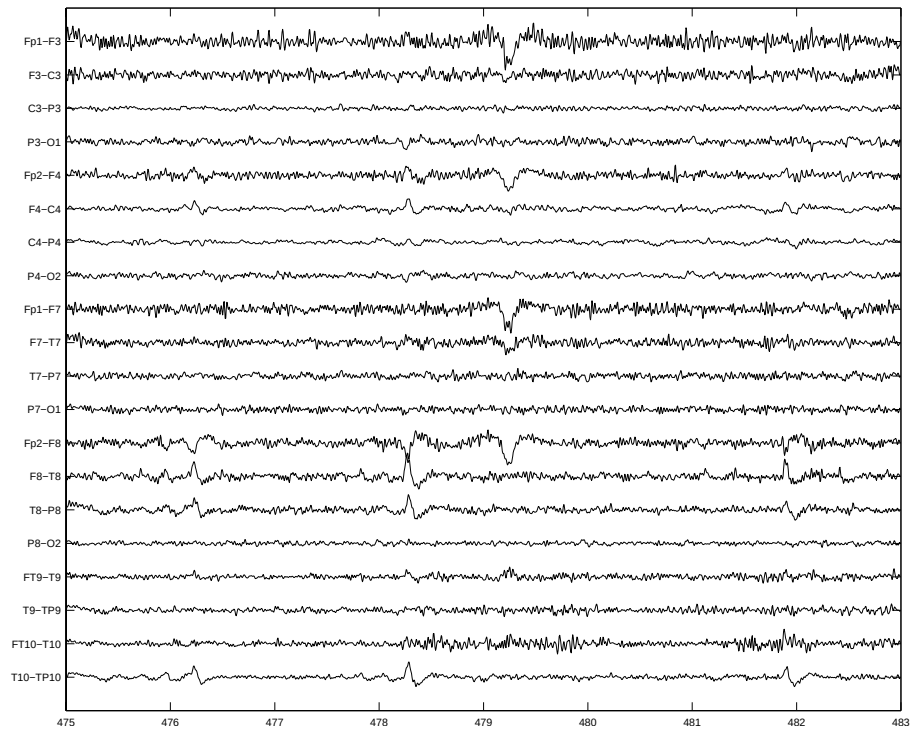
Op basis van een concreet EEG-fragment wordt hierna de gevolgde werkwijze voor de detectie en lokalisatie toegelicht en gemotiveerd. In dit EEG-fragment, dat in figuur 5.12 wordt afgebeeld, zijn drie epileptische spikes waar te nemen, bij benadering ter hoogte van $t = 476, 478, 482$ s. Deze spikes vertonen een hoge amplitude ter hoogte van de rechtse kanalen Fp2-F8 en F8-T8, T8-P8 en T10-TP10. Even voorbij de helft van het EEG-fragment (ter hoogte van $t = 479$ s) is een oogknipperartefact zichtbaar, dat een maximale amplitude vertoont ter hoogte van de frontale kanalen Fp1-F3, Fp2-F4, Fp1-F7 en Fp2-F8.

Van het EEG in figuur 5.12 worden in figuur 5.13a de kanalen Fp2-F8 en F8-T8 herhaald, omdat in deze kanalen zowel de epileptische spikes als het oogknipperartefact duidelijk waar te nemen zijn. Beide signalen worden afgebeeld om de relatie te illustreren tussen het EEG en de tijdsvariante beslissingvariabelen, die in de grafieken b en c van figuur 5.13 worden getoond.

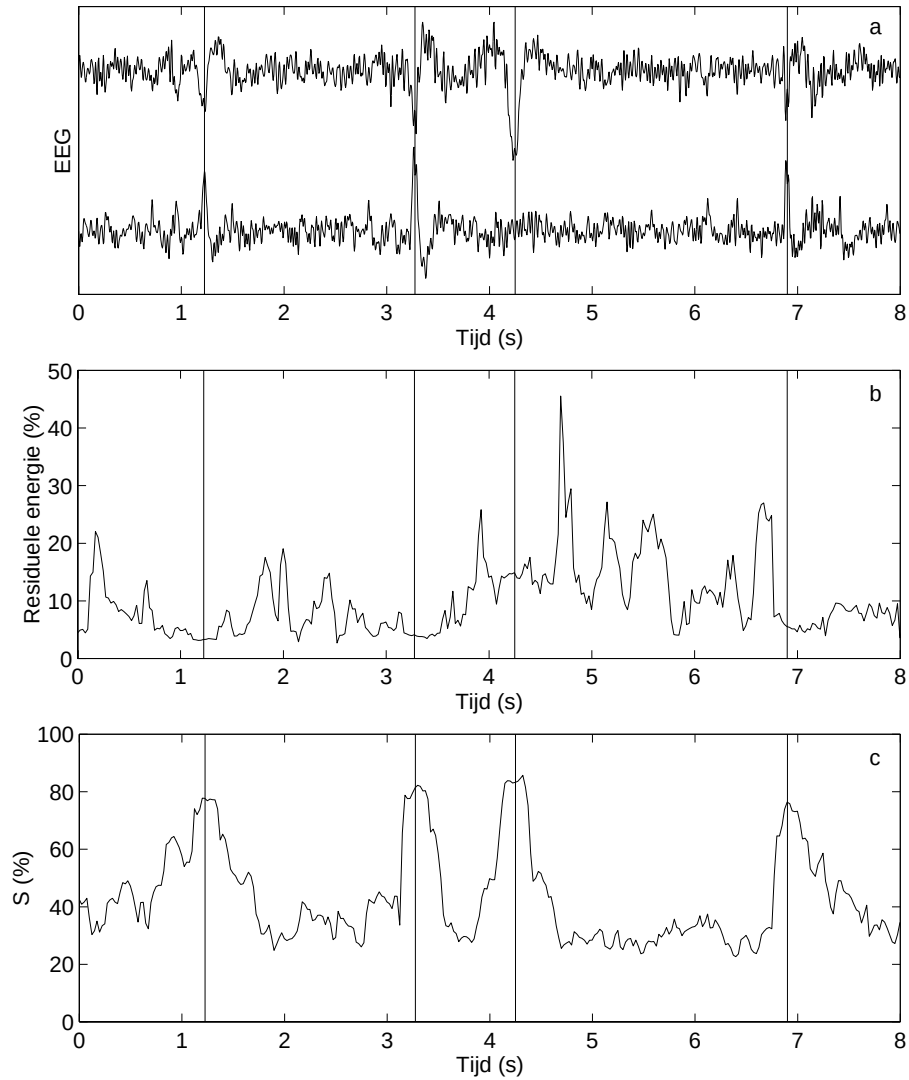
Verder zal blijken dat het vooropstellen van de detectiecriteria gepaard gaat met een keuze voor bijbehorende drempelwaarden. De vraag hoe deze drempelwaarden bepaald dienen te worden, wordt niet onmiddellijk behandeld bij het introduceren van de methode, maar zal aan bod komen in sectie 5.5 over de validatie van de methode. We vermelden echter hier reeds dat de keuze van de drempelwaarden tot doel zal hebben een zo hoog mogelijke sensitiviteit (hoog detectiepercentage) te koppelen aan een zo hoog mogelijke specificiteit (laag percentage valse detecties).

Detectie criterium op basis van dipoolanalyse

Zoals in de context van de twee hoger geformuleerde veronderstellingen werd geargumenteed, kan als mogelijke beslissingsvariabele de residuele energie beschouwd worden, die bekomen wordt bij dipoolanalyse van de eerste SVD-component van het EEG-fragment in het tijdsvenster. Deze residuele energie, uitgedrukt in percent, wordt afgebeeld in figuur 5.13b. De opeenvolgende punten van deze curve liggen op een onderlinge afstand van 25 ms, de stapgrootte waarmee het tijdsvenster werd verschoven. Elk punt geeft in abscis de positie aan van het midden van het tijdsvenster met lengte 250 ms, terwijl de ordinaat de RE aanduidt. Voor de berekening van de RE wordt de EEG-datamatrix



Figuur 5.12: EEG-fragment (duur 8 s) gebruikt ter illustratie van de detectie- en lokalisatiemethode.



Figuur 5.13: Illustratie van de detectiemethode aan de hand van het EEG-fragment uit figuur 5.12: (a) de EEG-kanalen Fp2-F8 en F8-T8, (b) de residuele energie als functie van de tijd en (c) de beslissingsvariabele S als functie van de tijd. De verticale lijnen duiden de tijdstippen aan waarop de epileptische spikes en het oogknipperartefact optreden.

eerst met behulp van een SVD ontbonden volgens formule (5.46), waarna een iteratieve dipoollokalisatie wordt uitgevoerd voor de potentiaaldistributie in de vector $\mathbf{U}_{*1}$, die de topografie van de eerste SVD-component bevat.

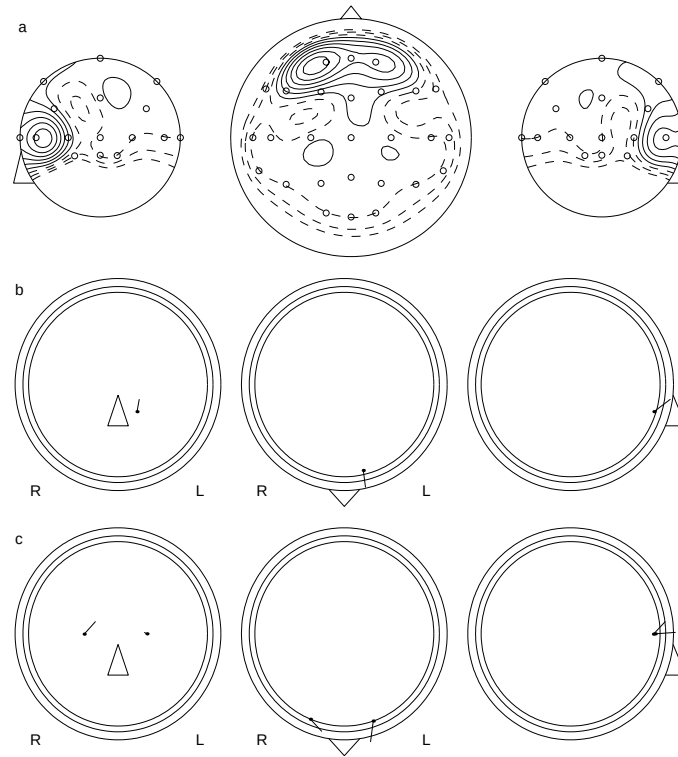
Bekijken we eerst het verloop van de RE voor de tijdstippen in de omgeving van de epileptische spikes en het oogknipperartefact. Figuur 5.13b toont dat de RE in de buurt van elk van de drie spikes een lage waarde (4 à 5%) vertoont, hetgeen bevestigt dat een dipool een geschikt model is voor de bron van elk van de epileptische spikes.

Verder toont de grafiek dat de RE voor tijdstippen in de buurt van het oogknipperartefact ongeveer 15% bedraagt, hetgeen suggereert dat een dipoolmodel een vrij goede beschrijving kan vormen voor een oogknipperartefact in het EEG, ondanks het feit dat een oogknipperartefact geenszins veroorzaakt wordt door hersenactiviteit. Dit feit wordt geïllustreerd in figuur 5.14. Deel a van de figuur toont de topografie $\mathbf{U}_{*1}$ voor een tijdsvenster gecentreerd rond het tijdstip waarop het oogknipperartefact zijn maximale amplitude bereikt. De dipool die het resultaat is van een dipoolanalyse van deze topografie m.b.v. één dipoolbron, die een $RE = 14.5\%$ opleverde, wordt getoond in figuur 5.14b. Deze dipool is aan de linkerkant gelegen, hetgeen overeenstemt met het feit dat de topografie ook duidelijk een maximum vertoont aan de linkerkant. We vermelden hierbij terzijde, dat twee dipolen, één ter hoogte van elk van de ogen logischerwijze een nog betere beschrijving vormen van een oogknipperartefact, zoals in figuur 5.14c wordt geïllustreerd. De beide dipolen samen leveren een $RE = 7.61\%$ op. Een dergelijk model voor oogknipperactiviteit wordt door sommige auteurs aangewend voor de onderdrukking van oogknipperartefacten in EEG-signalen [99].

Uit deze waarnemingen met betrekking tot de waarde van de RE voor epileptische spikes en oogknipperartefacten, zou men kunnen overwegen als detectie criterium voor focale hersenactiviteit

$$RE \leq \theta_{RE} \quad (5.51)$$

aan te wenden, waarbij θ_{RE} een drempelwaarde voorstelt. Een keuze van deze drempelwaarde tussen 5% en 15% zou — althans voor het hier bestudeerde EEG-fragment — leiden tot de detectie van de tijdstippen waarop de epileptische spikes optreden, en het verwerpen van het tijdstip waarop het oogknipperartefact zich voordoet. Figuur 5.13b toont echter dat een dergelijk detectie criterium niet zal volstaan om een efficiënte detectiemethode te bekomen. Gedurende het 8 s durende EEG-fragment zijn immers naast de tijdstippen waarop de spikes optreden, nog verscheidene tijdstippen te bemerken waarop de RE lager wordt dan 5%, hoewel op deze momenten geen spoor te vinden is van focale activiteit bij observatie van de EEG-signalen.



Figuur 5.14: Resultaten bij dipoolanalyse van de potentiaaltopografie van een oogknipperartefact: (a) de potentiaaltopografie van een oogknipperartefact, (b) de corresponderende dipoolbron bij dipoolanalyse met één bron en (c) de corresponderende dipoolbronnen bij dipoolanalyse met twee dipoolbronnen.

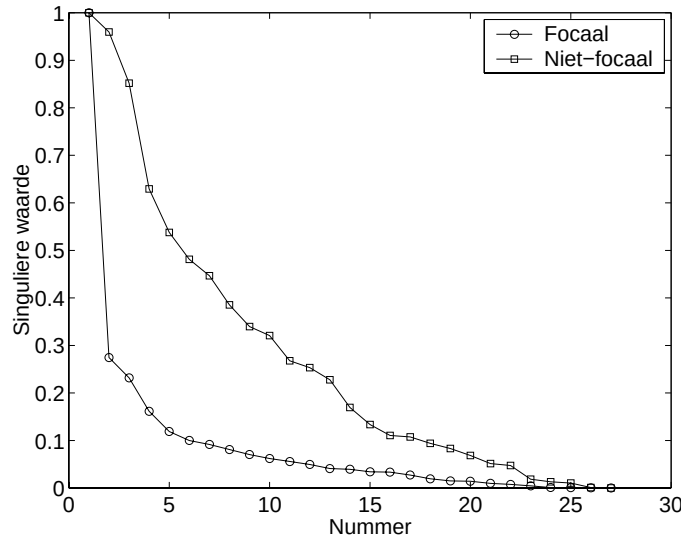
Eenzijds kan men opperen dat het feit dat focale activiteit niet visueel waarneembaar is in het EEG, niet hoeft te beletten dat dergelijke activiteit werkelijk optreedt. Hiermee rekening houdend moet in principe elk tijdstip waarop een lage waarde van de RE gevonden wordt, in aanmerking genomen worden. Anderzijds is het nodig de vraag te stellen of de topografie $\mathbf{U}_{*i}$, die door een singuliere-waardenontbinding van de EEG-datamatrix bekomen wordt, op elk tijdstip een betrouwbaar beeld geeft van de EEG-activiteit binnen het beschouwde tijdsvenster. Misschien kan de SVD van het EEG wel een topografie opleveren die weliswaar (toevallig?) een lage RE oplevert, maar op zich geen goede beschrijving vormt van de EEG-activiteit.

Detectie criterium op basis van de singuliere waarden

In verband met de vraag naar de betrouwbaarheid van de topografie berekend op basis van de SVD is het belangrijk te herinneren aan de vroeger gemaakte veronderstelling dat de opgespoorde bron een voldoende sterke EEG-component genereert t.o.v. het achtergrond-EEG en de ruis. Indien een (eventueel focale) bron immers een te zwakke EEG-component genereert, moet de hoop opgegeven worden deze component en de bijbehorende topografie met behulp van een SVD uit het EEG te extraheren. Daarom wordt op basis van het EEG in het tijdsvenster een index $\mathcal{S}$ berekend die een maat is voor de ‘dominantie’ van de eerste component uit de SVD-decompositie van het EEG (zie formule (5.13)). We definiëren $\mathcal{S}$ als volgt op basis van de singuliere waarden:

$$\mathcal{S} = \frac{\sigma_1^2}{\sum_{i=1}^r \sigma_i^2} = \frac{\sigma_1^2}{\|\mathbf{V}\|_F^2}. \quad (5.52)$$

De waarde van $\mathcal{S}$ is bijgevolg de signaalenergie (gesommeerd over alle EEG-kanalen) die vervat zit in de eerste SVD-component, relatief ten opzichte van de totale energie van de EEG-signalen. Het tijdsverloop van $\mathcal{S}$, berekend op basis van dezelfde vensterlengte en dezelfde stapsgewijze vensterverschuiving als werd aangewend voor de berekening van de RE, wordt afgebeeld in figuur 5.13c. Deze curve toont dat de eerste SVD-component van de EEG-datamatrix in de omgeving van de spikes en het oogknipperartefact 70 tot 80% van de signaalenergie bevat, terwijl dit op andere tijdstippen beduidend minder is. Hieruit volgt dat de met behulp van de SVD geëxtraheerde topografie in de omgeving van de spikes en het oogknipperartefact aanzienlijk betrouwbaarder zullen zijn dan op andere tijdstippen. Verder zullen we bij de detectie van focale activiteit enkel tijdstippen in aanmerking nemen waarop de grootheid $\mathcal{S}$ voldoende groot is (groter dan een vooraf gekozen drempelwaarde), zodat aangenomen kan worden dat de onderzochte topografie hoofdzakelijk beïnvloed wordt door slechts één enkele bron.



Figuur 5.15: Singuliere waarden overeenstemmend met een fragment EEG dat een epileptische spike bevat ('focaal') en een fragment achtergrond-EEG ('niet-focaal').

Ter illustratie wordt in figuur 5.15 het verloop van de singuliere waarden getoond voor twee verschillende vensterposities binnen het eerder beschouwde EEG-fragment. De singuliere waarden met aanduiding 'focaal' corresponderen met een positie van het tijdsvenster ter hoogte van één van de epileptische spikes. De eerste singuliere waarde is duidelijk veel groter dan de 26 resterende. De waarde van de grootheid S is dan ook hoog, nl. 82.3%. De singuliere waarden met aanduiding 'niet-focaal' stemmen overeen met een fragment achtergrond-EEG met een lage S -waarde van 22.7%. De singuliere waarden voor beide vensterposities werden zodanig herschaald dat de eerste singuliere waarde in beide gevallen gelijk is.

Combinatie van de beide detectiecriteria

Op basis van hoger vermelde overwegingen en besprekingen werd besloten de detectie van focale hersenactiviteit als volgt uit te voeren:

1. In een glijdend tijdsvenster met lengte L , dat stapsgewijze wordt verschoven met stapgrootte S , wordt een singuliere-waardenontbinding $\mathbf{V} = \mathbf{U}\mathbf{\Sigma}\mathbf{W}^T$ uitgevoerd van de EEG-datamatrix.

2. Uitgaande van de singuliere waarden wordt de grootheid $\mathcal{S}$ berekend,

$$\mathcal{S} = \frac{\sigma_1^2}{\sum_{i=1}^r \sigma_i^2} = \frac{\sigma_1^2}{\|\mathbf{V}\|_F^2}, \quad (5.53)$$

als maat voor de dominantie (in termen van energie) van de eerste SVD-component in het EEG. Als mogelijke gedetecteerde tijdstippen worden verder enkel deze ogenblikken in aanmerking genomen, waarop

$$\mathcal{S} \geq \theta_{\mathcal{S}}, \quad (5.54)$$

waarbij $\theta_{\mathcal{S}}$ een gekozen drempelwaarde voorstelt.

3. Hierna wordt voor elk van de tijdstippen een tweede detectie criterium toegepast,

$$\text{RE} \leq \theta_{\text{RE}}, \quad (5.55)$$

waarbij RE de residuele energie voorstelt die bekomen wordt bij dipoolanalyse van de topografie $\mathbf{U}_{*1}$ van de eerste SVD-component. θ_{RE} is opnieuw een te kiezen drempelwaarde.

De volgorde van het toepassen van de beide detectiecriteria is om praktische redenen op deze manier gekozen. Eens de singuliere-waardenontbinding van het EEG uitgevoerd is, neemt het berekenen van de grootheid $\mathcal{S}$ nauwelijks enige rekentijd in beslag. Het uitvoeren van een iteratieve dipoollokalisatie is echter wel een rekenintensieve stap (zie sectie 6.5.6 van hoofdstuk 6 voor een bespreking). Voor alle tijdstippen die omwille van het criterium (5.54) niet verder in aanmerking worden genomen, is het niet nodig een dipoollokalisatie uit te voeren, hetgeen een aanzienlijke tijdsbesparing betekent t.o.v. het geval waarin de lokalisatie voor elk tijdstip zou uitgevoerd worden.

Ter illustratie observeren we beide beslissingsvariabelen, $\mathcal{S}$ en RE, als functie van de SRV voor het voorbeeld met de simultane spike-activiteit en alfa-achtergrondactiviteit. Er wordt een venster van 250 ms beschouwd (dezelfde vensterlengte als gebruikt werd bij de verwerking van het reële EEG-fragment), gecentreerd rond het tijdstip waarop de spike zijn maximale amplitude bereikt. In figuren 5.16a en 5.16b wordt het verloop van de grootheden $\mathcal{S}$ en RE getoond. Het verloop van $\mathcal{S}$ toont dat, naarmate de SRV toeneemt, de spike-activiteit meer dominant wordt in het EEG. Hierdoor wordt de extractie van de topografie van de spike-activiteit meer en meer waarheidsgetrouw, hetgeen resulteert in een dalende RE bij dipoollokalisatie (en eveneens een dalende lokalisatiefout, zie figuur 5.16c). Voor dalende waarden van de SRV nadert $\mathcal{S}$ een minimum ter hoogte van $\text{SRV} = 2$, en stijgt daarna terug aanzien de alfa-activiteit dominant wordt dan de spike-activiteit. Zoals reeds

eerder vermeld werd, zijn de lage waarden van de RE bij lage SRV-waarden te wijten aan het feit dat in dit voorbeeld de achtergrond-activiteit focaal werd ondersteld. In werkelijkheid is dit zeer waarschijnlijk niet het geval, en verwachten we een monotoon dalend verloop van de RE als functie van de SRV. Rekening houdend met de voorgaande opmerking, is het duidelijk dat door een gepaste keuze van de drempelwaarden θ_S en θ_{RE} een detectie van de spike zal plaatsvinden van zodra de SRV voldoende hoog is. De minimaal vereiste SRV opdat een detectie kan gebeuren, wordt bepaald door de keuze van deze drempelwaarden.

Samenvattend kunnen we zeggen dat de voorgestelde methode de tijdstippen opspoort waarop een dipool een goed bronmodel is voor de bestudeerde EEG-signalen binnen het tijdsvenster, na eerst gecontroleerd te hebben of de daartoe onderzochte potentiaalverdeling op een betrouwbare manier uit het EEG kon geëxtraheerd worden.

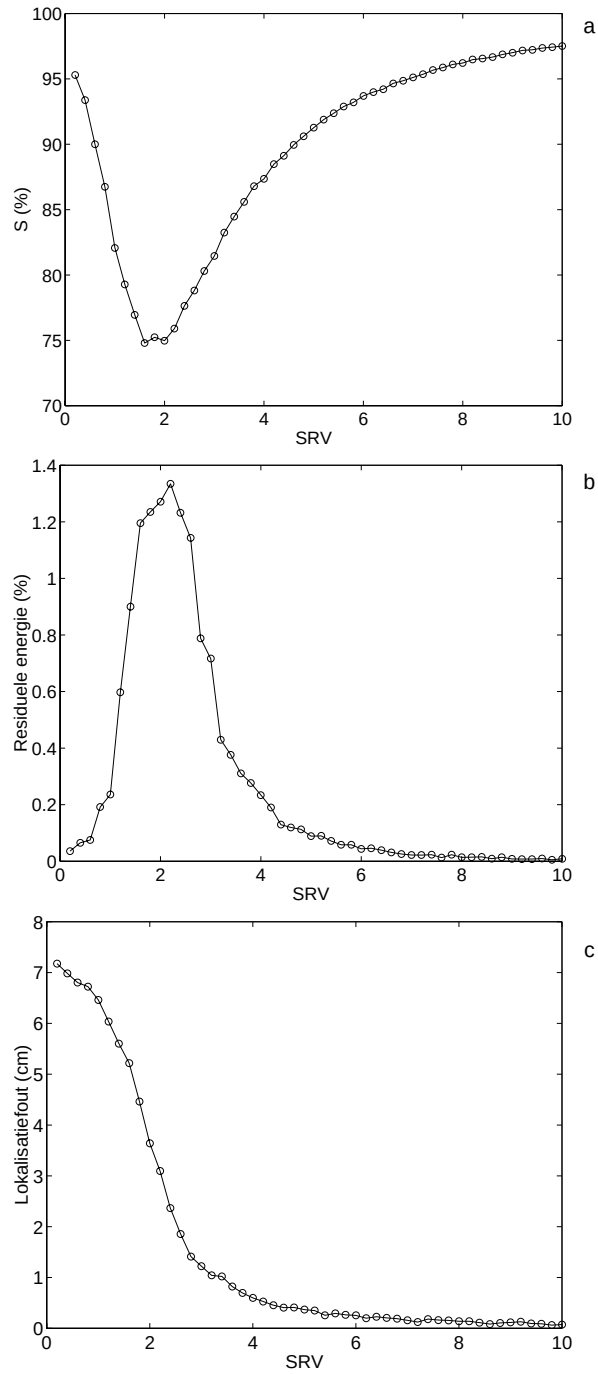
5.5 Validatie van de detectiemethode

In deze sectie wordt de voorgestelde methode voor de detectie van focale hersenactiviteit ter validatie toegepast op een 20 minuten durend EEG-tracé van een epilepsiepatiënt. Tegelijkertijd wordt op basis van dit onderzochte EEG nagegaan op welke manier een geschikte keuze van de drempelwaarden θ_S en θ_{RE} kan gemaakt worden.

5.5.1 EEG-data

Het vermelde EEG-tracé werd geregistreerd bij een mannelijke patiënt van 26 jaar met lokatiegebonden epilepsie met een epileptische focus in het rechter temporale hersengebied. Het onderzochte EEG-tracé is een deel van het EEG dat opgemeten werd tijdens een video-EEG-monitoringsessie gedurende vier etmalen. Tijdens de 20 minuten van het onderzochte EEG was de patiënt wakker en zat in een fauteuil TV te kijken.

Bij dipoolanalyse van uitgemiddelde spikes van dezelfde patiënt was vroeger reeds gebleken dat deze interictale hersenactiviteit adequaat te modelleren is met behulp van een dipoolmodel. Het onderzochte EEG werd verder ook gekozen omwille van de hoge frequentie waarmee interictale spikes bij deze patiënt optreden; het EEG vertoont namelijk gemiddeld ongeveer 8 spikes per minuut. Bijgevolg kan op basis van een beperkt tracé van 20 minuten toch een vrij goede indruk verkregen worden over de performantie van de detectiemethode. Bovendien vormen de aanwezigheid van talrijke oogknipperartefacten in het EEG en de relatief hoge amplitude van het achtergrond-EEG



Figuur 5.16: De beslissingsvariabelen $\mathcal{S}$ (a) en RE (b), samen met de lokalisatiefout (c), als functie van de SRV, verkregen bij toepassing van de detectiemethode op het gesimuleerde EEG met spike- en alfa-activiteit. Het tijdsvenster met breedte 250 ms is gecentreerd rond de piek van de spike.

een goede gelegenheid om de mogelijkheid te onderzoeken tot het onderdrukken van valse detecties. Het EEG-fragment dat eerder in dit hoofdstuk werd onderzocht (figuur 5.12), is afkomstig uit het EEG van dezelfde patiënt.

5.5.2 Sensitiviteit, specificiteit en ROC-curven

Om de prestaties van de detectiemethode te kunnen kwantificeren, werden de spikes in het EEG vooraf visueel geïdentificeerd en de corresponderende tijdstippen geregistreerd. Op basis hiervan worden de *sensitiviteit* en de *specificiteit* van de detectiemethode berekend. De sensitiviteit is het percentage van de in het EEG aanwezige spikes die daadwerkelijk door de methode worden gedetecteerd. De specificiteit geeft het percentage aan van het aantal gemaakte detecties dat werkelijk overeenstemt met een vooraf geïdentificeerde epileptische spike. Met andere woorden,

$$\text{sensitiviteit} = \frac{N_{d,s}}{N_s}, \quad (5.56)$$

$$\text{specificiteit} = \frac{N_{d,s}}{N_d}, \quad (5.57)$$

$$= \frac{N_{d,s}}{N_{d,s} + N_{d,v}}, \quad (5.58)$$

waarbij $N_d = N_{d,s} + N_{d,v}$ het totaal aantal gemaakte detecties voorstelt, bestaand uit het aantal gedetecteerde spikes $N_{d,s}$ en het aantal valse detecties $N_{d,v}$. Het totaal aantal spikes dat in het EEG-tracé aanwezig is, wordt genoteerd als N_s .

Hierna wordt kort toegelicht hoe de aantallen N_s , $N_{d,s}$ en $N_{d,v}$ bepaald worden. Het aantal spikes N_s in het EEG wordt bepaald door deze spikes visueel in het EEG op te sporen. Voor elke spike wordt handmatig bij benadering het tijdstip aangeduid waarop de spike zijn amplitudemaximum bereikt. Het toepassen van de detectiecriteria, voor gegeven waarden van de drempels θ_S en θ_{RE} , resulteert in een set van ‘gedetecteerde tijdstippen’. Voor elk gedetecteerd EEG-fenomeen zullen typisch verscheidene opeenvolgende ‘gedetecteerde tijdstippen’ voorkomen, aangezien aan de detectiecriteria voldaan wordt voor enkele opeenvolgende vensterposities. Dergelijke opeenvolgende detecties worden verder gezamenlijk als slechts één enkele detectie behandeld. Op basis van de aangeduide tijdstippen van de spikes in het EEG, worden de bekomen detecties dan geclassificeerd als spike-detectie of als valse detectie, waardoor de aantallen $N_{d,s}$ en $N_{d,v}$ bepaald worden.

De keuze van de drempelwaarden voor de detectiecriteria zal de sensitiviteit en de specificiteit van de detectiemethode in belangrijke mate beïnvloeden.

Door θ_S en θ_{RE} respectievelijk te verhogen en te verlagen, worden de detectiecriteria strenger gemaakt. Met strengere criteria kan men hopen het aantal valse detecties te reduceren en dus de specificiteit op te drijven. Door al te strenge criteria kunnen evenwel een deel van de spikes ongedetecteerd blijven, hetgeen een gereduceerde sensitiviteit veroorzaakt. Tolerante detectiecriteria (een lage waarde voor θ_S en een hoge waarde θ_{RE}) kunnen anderzijds een hoge sensitiviteit opleveren, maar terzelfder tijd misschien een in de praktijk onaanvaardbaar lage specificiteit veroorzaken (te hoog aantal valse detecties). Deze afweging tussen de sensitiviteit en de specificiteit van de detectiemethode zullen we verder bestuderen met behulp van een zgn. ROC-curve (Eng. receiver operating characteristic), die het verloop van de sensitiviteit (in abscis) versus de specificiteit (in ordinaat) weergeeft bij variatie van één van de drempelwaarden. Op basis van de geobserveerde ROC-curven zal naderhand een weloverwogen keuze kunnen gemaakt worden voor de waarden van deze drempels θ_S en θ_{RE} .

5.5.3 Resultaten

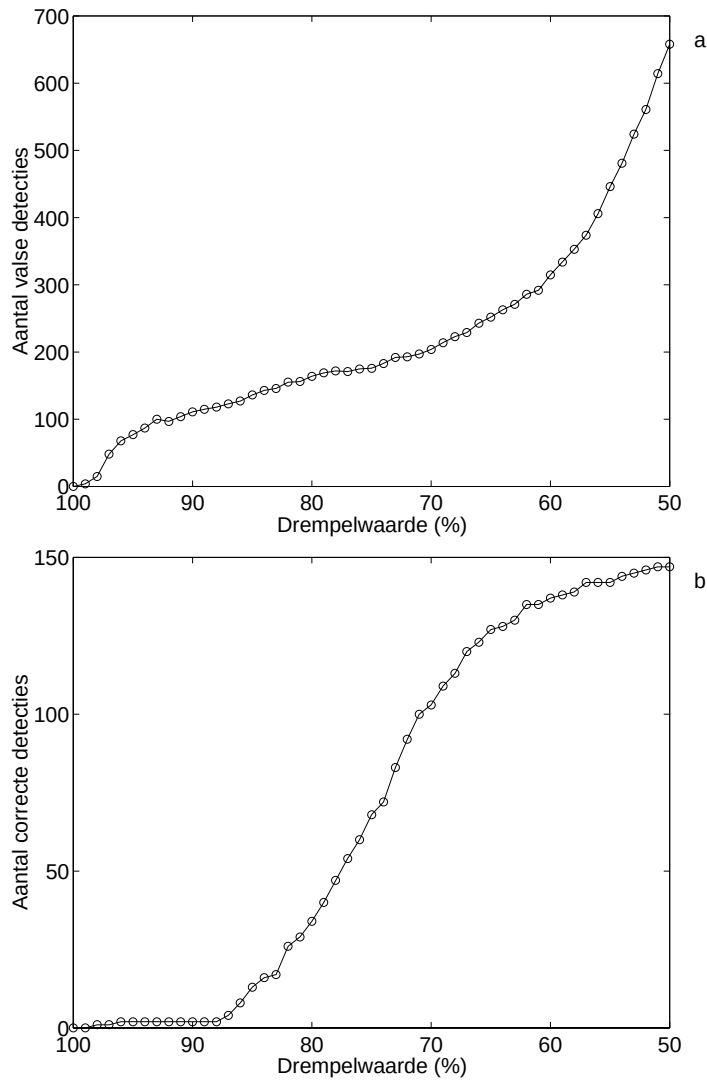
We bestuderen vooreerst het verloop van de ROC-curve in het geval waarin enkel het eerste detectie criterium (5.54), op basis van de grootheid S , wordt toegepast. De grafieken in figuur 5.17 tonen het verloop van het aantal correcte spike-detecties en het aantal valse detecties, beide als functie van de gekozen drempelwaarde θ_S . De grafieken tonen dat, naarmate θ_S startend bij 100% gereduceerd wordt, het aantal valse detecties snel toeneemt, nog voordat het aantal correcte detecties noemenswaardig begint te stijgen. Dit fenomeen is vooral te wijten aan het feit dat de talrijke oogknipperartefacten in het EEG gemiddeld een gering hogere waarde van S vertonen dan de epileptische spikes. Dit is te verklaren door de hogere amplitude die oogknipperartefacten vertonen ten opzichte van epileptische spikes, waardoor ze ook relatief sterker uit het achtergrond-EEG verrijzen. Van zodra de drempelwaarde zakt onder 90%, begint het aantal correcte detecties toe te nemen. Deze toename zet zich verder totdat bijna alle spikes aan het detectie criterium voldoen voor $\theta_S = 50\%$, maar voor deze waarde van θ_S is het aantal valse detecties evenwel reeds zeer hoog. De combinatie van beide grafieken in figuur 5.17 levert de ROC-curve van figuur 5.18 op. Langsheen deze ROC-curve varieert de drempelwaarde θ_S in stappen van 1%. Een vijftal waarden van θ_S werden op de curve aangeduid bij de overeenkomstige punten op de ROC-curve. De curve toont voor hoge waarden van θ_S tegelijk een lage sensitiviteit en specificiteit (bijna alle detecties zijn valse detecties van oogknipperartefacten). Naarmate θ_S stijgt, stijgen zowel de sensitiviteit als de specificiteit en bij drempelwaarden rond

70% vertoont de ROC-curve een maximale specificiteit van ongeveer 35% bij een sensitiviteit van 70 à 80%. Voor nog lagere waarden van θ_S neemt de specificiteit terug af, door de sterke toename van het aantal valse detecties.

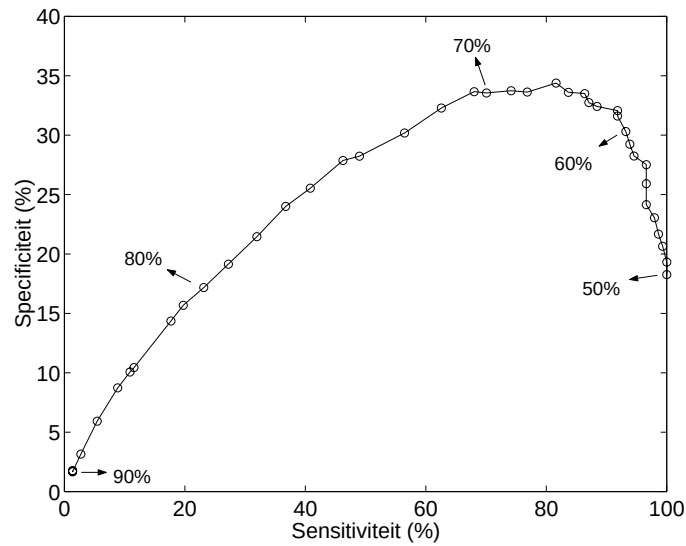
Na de observatie van de ROC-curve m.b.t. het eerste detectiecriterium alleen, wordt nu de sensitiviteit vs. de specificiteit bestudeerd voor de combinatie van beide detectiecriteria, (5.54) en (5.55). Het is duidelijk dat de sensitiviteit bij het gebruik van beide detectiecriteria zeker niet hoger kan zijn dan de sensitiviteit bij het gebruik van het eerste criterium alleen. De bedoeling van het toevoegen van het tweede criterium is evenwel de specificiteit van de detectiemethode gevoelig te verhogen. Zoals in figuur 5.19 wordt getoond, zal nu voor elke waarde van θ_S die kan gekozen worden voor de eerste detectiestap, een aparte ROC-curve bestaan waarlangs de parameter θ_{RE} varieert. Naast elke ROC-curve wordt de corresponderende waarde van θ_S vermeld. Indien gestart wordt met een lage waarde voor de drempel θ_{RE} , is het detectiecriterium streng en bevinden we ons aan de linkerkant van de grafiek, bij lage sensitiviteitswaarden. Het valt op dat voor heel lage sensitiviteitswaarden de specificiteit eveneens laag is. Dit is te wijten aan het bestaan van enkele valse detecties ten gevolge van elektrodeartefacten (zie verder), waarvoor de waarde van de RE doorgaans lager is dan de RE corresponderend met de spikes. Naarmate θ_{RE} toeneemt, neemt de sensitiviteit toe en bereikt de specificiteit een min of meer constant niveau. Er is duidelijk waar te nemen dat elk van de ROC-curven a.h.w. een 'knikpunt' vertoont. Het knikpunt treedt op op het ogenblik dat θ_{RE} zo hoog geworden is, dat alle spikes die aan het eerste detectiecriterium voldoen, ook voldoen aan het tweede criterium. Vanaf dat ogenblik leidt een verder verhogen van θ_{RE} enkel nog tot een verhoging van het aantal valse detecties, met een dalende specificiteit tot gevolg.

De omhullende van de schaar ROC-curven in figuur 5.19, die door middel van een stippellijn in de figuur wordt aangegeven, kan nu beschouwd worden als dé ROC-curve van de detectiemethode. Deze omhullende geeft immers aan welke combinaties van sensitiviteit en specificiteit kunnen bereikt worden door een geschikte keuze van beide drempelwaarden θ_S en θ_{RE} . Op basis van deze omhullende kunnen we besluiten dat het tweede detectiecriterium, gebaseerd op dipoolanalyse binnen het geanalyseerde tijdsvenster, een aanzienlijke verhoging van de specificiteit met zich meebrengt t.o.v. de eerste detectiestap.

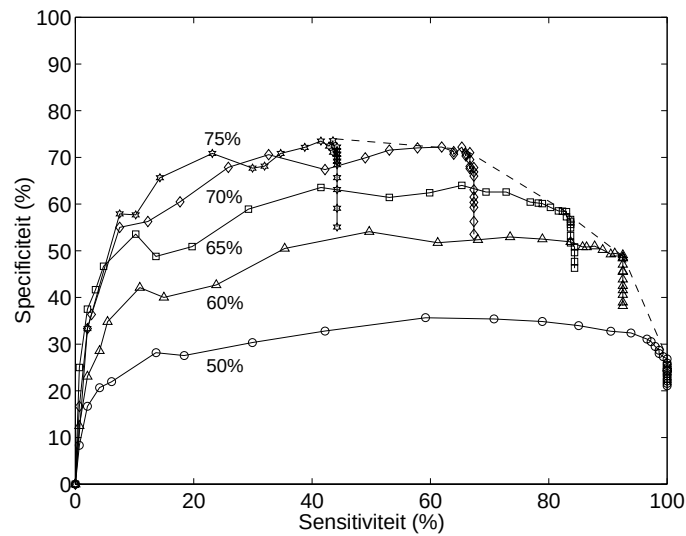
In de figuren 5.20 t.e.m. 5.22 worden enkele typische resultaten van de detectiemethode getoond. Hierbij werden voor de drempelwaarden θ_S en θ_{RE} respectievelijk de waarden 65% en 6.25% gebruikt. De verticale volle lijnen in de figuren geven een epileptische spike aan die vooraf bij visuele inspectie van het EEG handmatig werd aangeduid. De verticale stroken in de figuren geven tijdsintervallen aan waarbinnen aan beide detectiecriteria wordt voldaan.



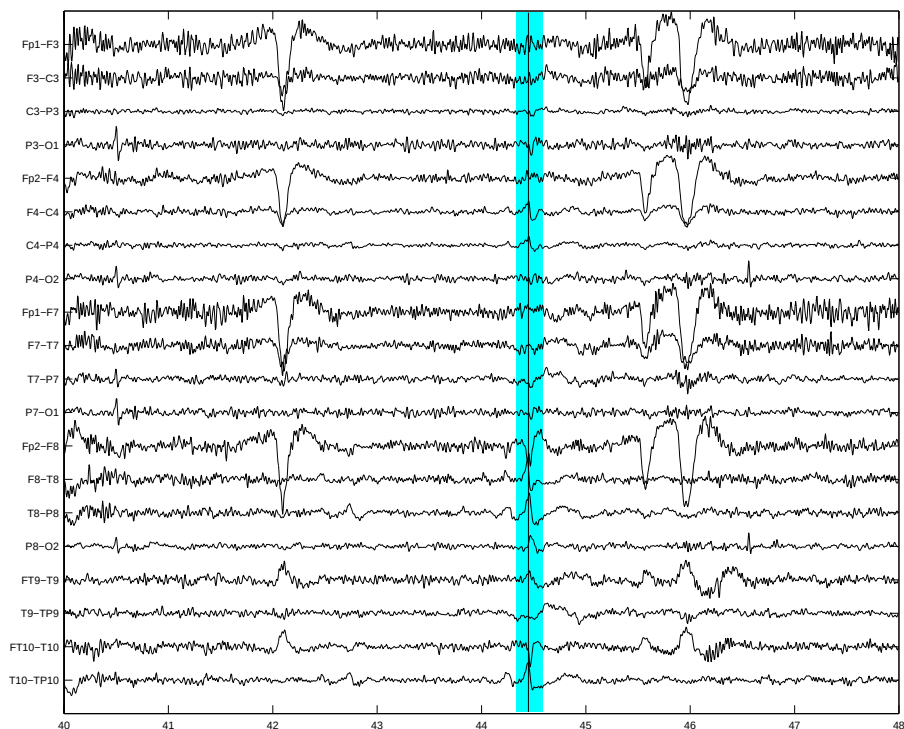
Figuur 5.17: Aantal valse detecties (a) en aantal correcte spike-detecties (b) als functie van θ_s , bij toepassing van het eerste detectiecriterium op het 20 minuten durend EEG van een epilepsiepatiënt.



Figuur 5.18: ROC-curve bij toepassing van het eerste detectiecriterium op het 20 minuten durend EEG van een epilepsiepatiënt. De beslissingsvariabele θ_S varieert langsheen de curve in stappen van 1%.



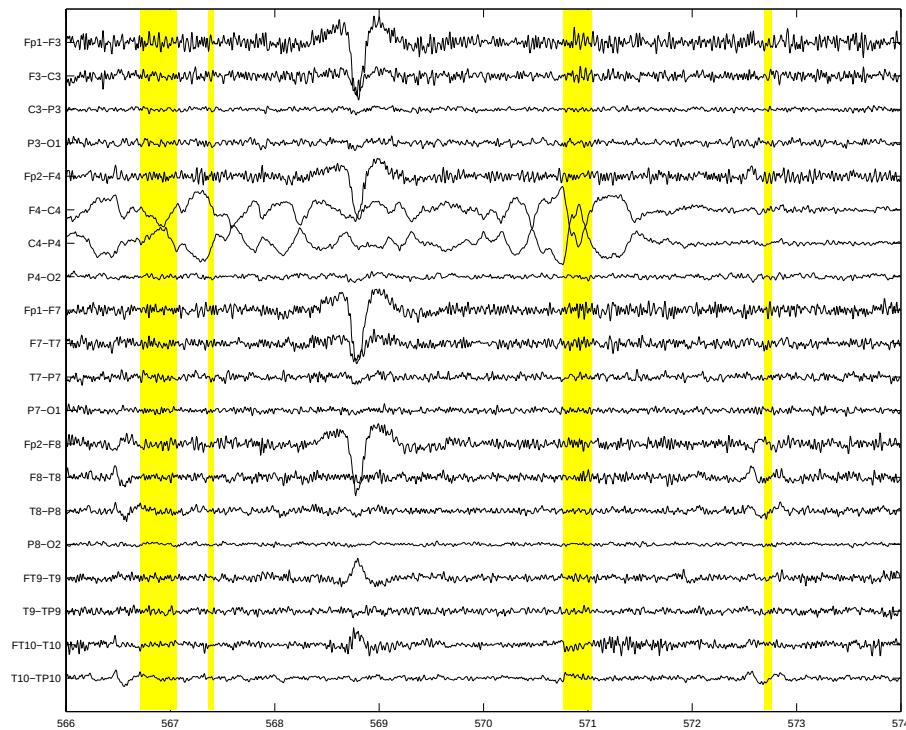
Figuur 5.19: Schaar ROC-curven verkregen bij toepassing van de detectiemethode op het 20 minuten durend EEG van een epilepsiepatiënt. Elke curve stemt overeen met een constante waarde van de beslissingsvariabele θ_S . De beslissingsvariabele θ_{RE} varieert langsheen elk van de curven in stappen van 0.25%.



Figuur 5.20: EEG-fragment ter illustratie van de detectiemethode. De verticale volle lijn stemt overeen met een visueel geïdentificeerde spike. De verticale strook duidt het tijdsinterval aan, dat door de methode gedetecteerd werd.

De donker gekleurde stroken geven correcte detecties weer (overeenstemmend met een verticale volle lijn), terwijl de licht gekleurde stroken valse detecties aanduiden. Figuur 5.20 toont een EEG-fragment met drie oogknipperartefacten (ter hoogte van $t=42$ s en $t=46$ s) en een epileptische spike ter hoogte van $t=44.5$ s. De epileptische spike werd correct gedetecteerd, terwijl geen valse detectie van de oogknipperartefacten plaatsvond, aangezien de drempelwaarde θ_{RE} voldoende laag gekozen werd.

Figuur 5.21 toont valse detecties die te wijten zijn aan een artefact aan één van de elektroden. De elektrode C4 vertoont gedurende enkele seconden een slecht contact met de hoofdhuid (bv. door beweging van de patiënt), waardoor signaalvormen met hoge amplitude geregistreerd worden ter hoogte van deze elektrode. Deze signaalvormen zijn zichtbaar in beide kanalen F4-C4 en C4-P4. De reden voor de valse detecties tijdens dit tijdsinterval van het elektrodeartefact ligt in het feit dat een hoge potentiaal aan één enkele elektrode

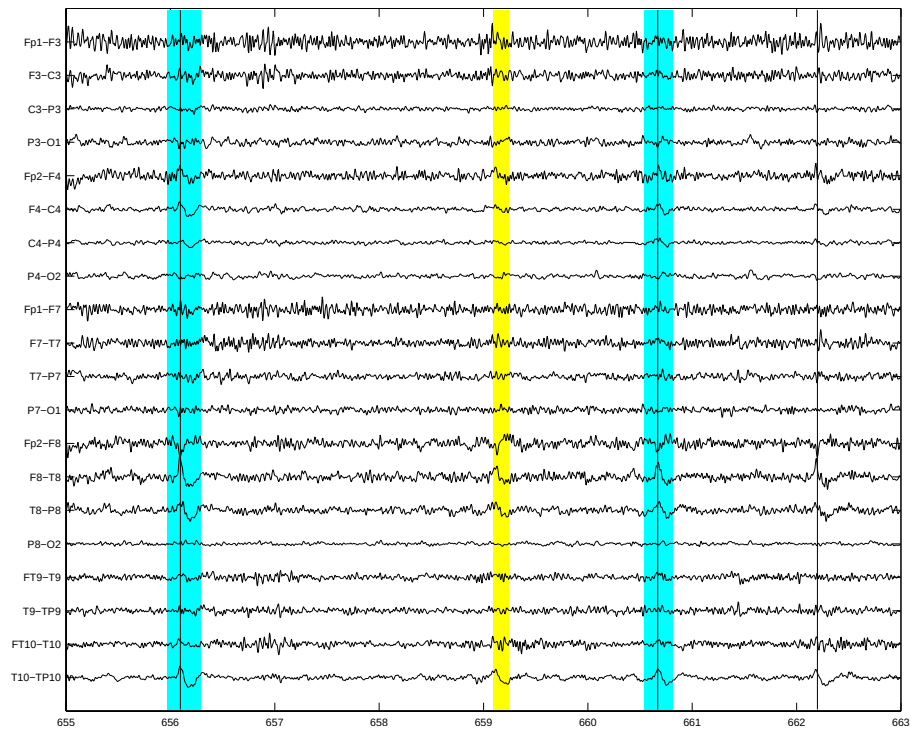


Figuur 5.21: EEG-fragment ter illustratie van de detectiemethode. De verticale stroken duiden tijdsintervallen aan, die door de detectiemethode ten onrechte werden gedetecteerd. Deze valse detecties zijn te wijten aan de elektrodeartefacten aan elektrode C4.

vrij goed te modelleren is d.m.v. een dipoolbron die net onder deze elektrode gelegen is, waardoor op dat ogenblik de RE voldoende laag wordt.

In het EEG-fragment van figuur 5.22 werden vooraf drie epileptische spikes handmatig aangeduid. De figuur toont dat twee van deze spikes effectief werden gedetecteerd door de detectiemethode. Ter hoogte van $t=659$ s wordt een detectie aangeduid als valse detectie, terwijl bij nader inzien op dat ogenblik eveneens een spike optreedt. Deze figuur illustreert m.a.w. het feit dat visueel niet onderkende spikes eventueel door de detectiemethode kunnen gedetecteerd worden, hoewel soms ook visueel duidelijke spikes niet aan de detectiecriteria voldoen (bv. bij $t=662$ s).

In figuur 5.23a worden de lokalisatieresultaten van de detectiemethode getoond in een voor-, boven- en zijaanzicht van het hoofd. De aanduidingen 'R' en 'L' geven de linker en rechterzijde van het hoofd aan. Elke stip in



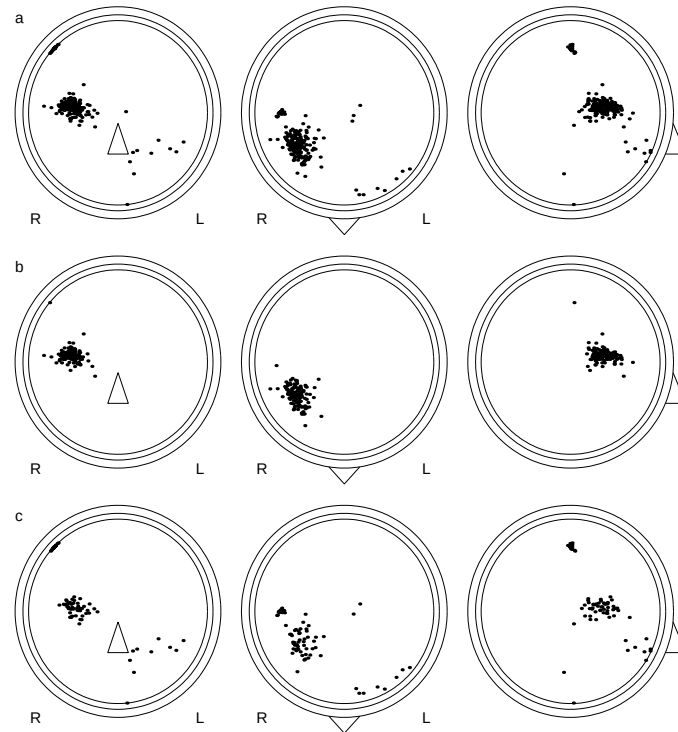
Figuur 5.22: EEG-fragment ter illustratie van de detectiemethode. Een verticale volle lijn stemt overeen met een visueel geïdentificeerde spike. Twee spikes worden door de methode gedetecteerd (donkere stroken), één wordt niet gedetecteerd (enkel verticale volle lijn). De lichte strook duidt een ‘valse’ detectie aan.

figuur 5.23a stelt een dipoollokatie voor corresponderend met één enkele detectie gemaakt door de methode. Als drempelwaarde θ_S werd 65% gekozen en de waarde van θ_{RE} werd zodanig gekozen ($\theta_{RE} = 6.25\%$), dat de sensitiviteit 80% bedraagt. De specificiteit bedraagt in dat geval 59.3%. Rechts in het hersencompartiment is duidelijk een ‘wolk’ dipoollokaties waar te nemen, die — zo blijkt na visuele inspectie van het EEG — alle overeenstemmen met een epileptische spike. Verder is links frontaal een vrij gering aantal dipoollokaties op te merken, die overeenstemmen met detecties van oogknipperartefacten. Tenslotte is in het vooraanzicht van het hoofd rechts bovenaan een groep dipoollokaties waar te nemen aan de rand van het hersencompartiment. Deze valse detecties corresponderen met elektrodeartefacten, waarvan in figuur 5.21 een voorbeeld werd getoond. De figuren 5.23b en 5.23c tonen een onderverdeling van alle detecties uit figuur 5.23a in twee subsets met resp. de correcte (d.w.z. overeenstemmend met een vooraf aangeduide spike) detecties en de valse detecties. Figuur 5.23b toont dat alle detecties die daadwerkelijk met een vooraf aangeduide spike overeenstemmen, lokaties vertonen in dezelfde ‘wolk’. Deze wolk geeft bijgevolg een ruwe indicatie over de oorsprong van de gedetecteerde epileptische activiteit. Eén spike viel nagenoeg samen met een elektrodeartefact, waardoor de detectie van dit elektrodeartefact verkeerdelijk als correcte detectie werd beschouwd. Bijgevolg bevat figuur 5.23b één stip die niet tot de ‘wolk’ behoort. In figuur 5.23c nemen we naast de lokaties die overeenstemmen met de oogknipper- en elektrodeartefacten, ook nog een grote groep lokaties waar die in dezelfde zone gelegen zijn als de lokaties corresponderend met de aangeduide spikes. Bij inspectie van de corresponderende EEG-fragmenten blijken dit eveneens detecties te zijn van epileptische spikes, die evenwel niet vooraf visueel in het EEG werden herkend. Deze resultaten tonen dat de detectiemethode meer detecties oplevert, dan men zou bekomen d.m.v. visuele inspectie van het EEG alleen. De methode presteert m.a.w. beter dan de visuele identificatie. Het vrij grote aantal ‘valse detecties’ die naderhand correcte detecties blijken te zijn, toont bovendien dat de waarden voor de specificiteit van de methode in werkelijkheid hoger zijn dan deze weergegeven in de eerder besproken grafieken.

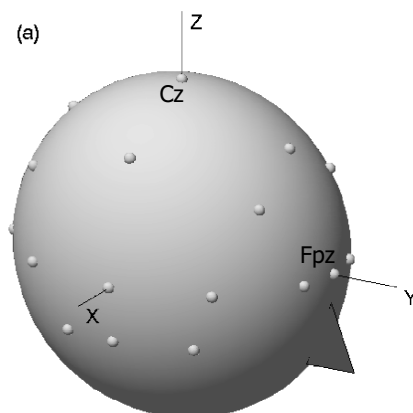
5.5.4 Invloed van het hoofdmodel

Tot hiertoe werd als hoofdmodel een 3-lagig sferisch hoofdmodel met standaardelektrodeposities aangewend. Hierna onderzoeken we in welke mate het gebruik van een meer waarheidsgetrouw hoofdmodel en meer correcte elektrodeposities de nauwkeurigheid van de detectiemethode beïnvloeden.

Als eerste stap naar een nauwkeuriger hoofdmodel wordt een sferisch mo-



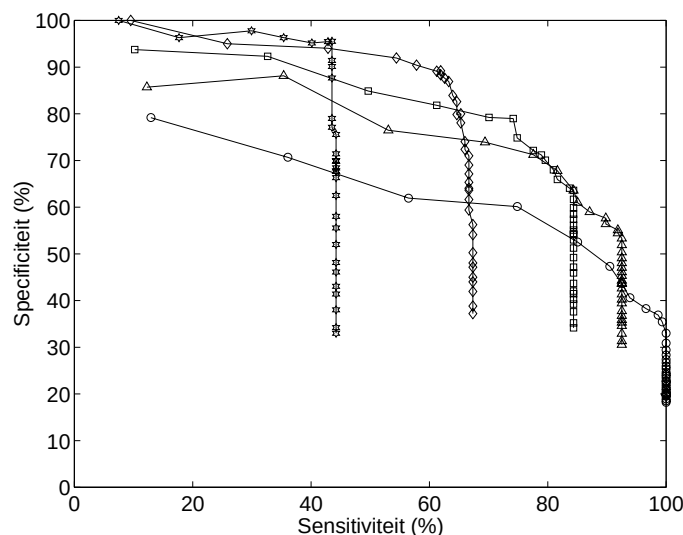
Figuur 5.23: Dipoollokalisatieresultaten bij toepassing van de detectiemethode op het EEG van de epilepsiepatiënt, gebruikmakend van een sferisch hoofdmodel met standaardelektrodeposities: (a) alle detecties gezamenlijk; (b) de detecties die overeenstemmen met visueel geïdentificeerde spikes; (c) de detecties die niet overeenstemmen met visueel geïdentificeerde spikes.



Figuur 5.24: Standaardposities voor de configuratie met 27 elektroden, met aanduiding van de elektroden Cz en Fpz.

del met ‘exacte’ elektrodeposities angewend. Daartoe werden de elektrodeposities bepaald door de lokalisatie van elektrodemerker met behulp van MR-beeldvorming (zie sectie 3.3.2). De bepaling van de elektrodeposities op het sferische hoofdooppervlak werd vervolgens uitgevoerd door een ‘best passende’ sfeer te zoeken bij de coördinaten van de 27 gelokaliseerde elektrodemerker en vervolgens deze merkerposities op deze sfeer te projecteren langsheen een verbindinglijn tussen de merker en het middelpunt van de sfeer. Met ‘best passende sfeer’ wordt bedoeld: de sfeer waarvan het middelpunt en de straal zo gekozen zijn, dat de kwadratische som van de afstanden tussen de merker en de sfeer minimaal wordt. De aldus verkregen elektrodeposities werden tenslotte zodanig op het oppervlak van het bolmodel (met straal 9.2 cm) geroteerd, dat de elektrode Cz op de z -as ligt en de elektrode Fpz in het yz -vlak gelegen is (zie figuur 5.24).

Figuur 5.25 toont de schaar ROC-curven die bekomen wordt wanneer de detectiemethode toegepast wordt met behulp van het sferisch hoofdmodel met de ‘exacte’ elektrodeposities. Deze figuur toont duidelijk dat de omhullende van deze schaar curven in een gebied met hogere sensitiviteit en specificiteit gelegen is dan de omhullende in figuur 5.19 voor het geval met standaard-elektrodeposities. Met andere woorden, voor een gegeven sensitiviteit is de specificiteit hoger en vice versa. Dankzij het in rekening brengen van de correcte elektrodeposities kan de detectiemethode blijkbaar een betere differentiatie maken tussen de focale EEG-componenten en de niet-focale achtergrond-activiteit, waardoor het aantal valse detecties kan beperkt worden. Wanneer bij $\theta_S = 65\%$ de drempelwaarde θ_{RE} zo gekozen wordt, dat de sensitiviteit 80%

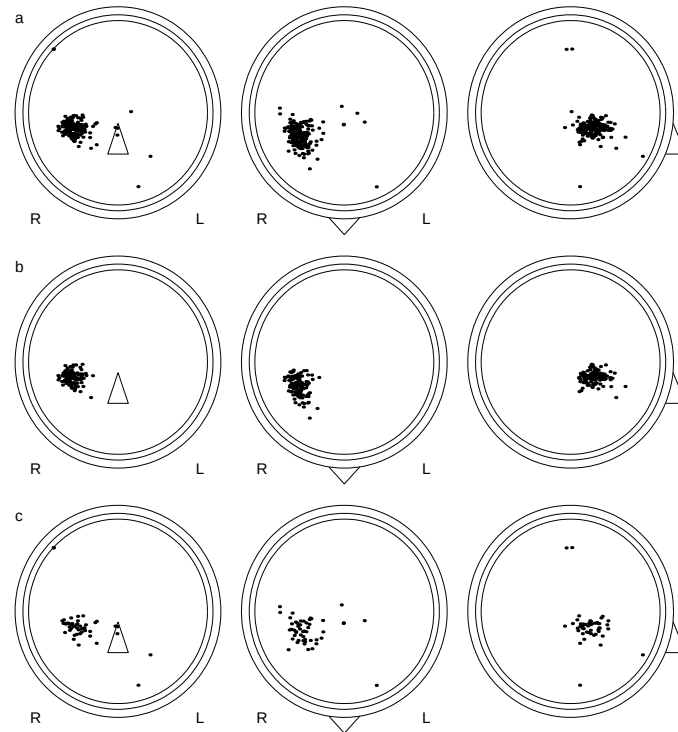


Figuur 5.25: Schaar ROC-curven verkregen bij toepassing van de detectiemethode met een sferisch hoofdmodel met ‘exacte’ elektrodeposities.

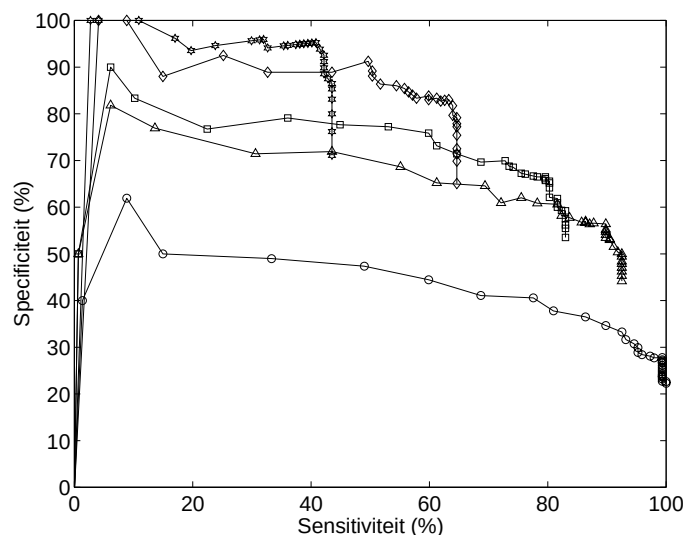
bedraagt ($\theta_{RE} = 3.25\%$), wordt een specificiteit van 70.1% bekomen.

Op een analoge manier als figuur 5.23 toont figuur 5.26 de dipoollokaties die corresponderen met de gemaakte detecties in het geval van exacte elektrodeposities. De figuur toont opnieuw een groep dipoollokaties die overeenstemmen met de gedetecteerde epileptische spikes, waarbij de ligging van deze groep lokaties door het gebruik van de correcte elektrodeposities enigszins verschoven is in vergelijking met het geval van standaardelektrodeposities (figuur 5.23). Zoals voorheen heeft de detectiemethode enkele spikes gedetecteerd die niet vooraf visueel in het EEG waren geïdentificeerd (figuur 5.26c). Er valt op dat het aantal valse detecties ten gevolge van elektrodeartefacten en oogknipperartefacten sterk gereduceerd is.

In een tweede stap ter verbetering van het hoofdmodel werd een realistisch eindige-differentiëmodel voor het hoofd opgesteld op basis van MR-beelden van het hoofd van de patiënt, met een roosterafstand van 2 mm [142]. Zoals voorheen bij de sferische hoofdmodellen werd voor dit hoofdmodel een verhouding 80 ondersteld tussen de geleidbaarheid van het hersen- en hoofdhuidweefsel enerzijds, en de schedel anderzijds. Figuur 5.27 toont dat het gebruik van een realistisch hoofdmodel geen verhoging van de performantie van de detectiemethode oplevert ten opzichte van de situatie met een sferisch model met exacte elektrodeposities. De performantie is zelfs in geringe mate minder



Figuur 5.26: Dipoollokaliseringsresultaten bij toepassing van de detectiemethode op het EEG van de epilepsiepatiënt, gebruikmakend van een sferisch hoofdmodel met 'exacte' elektrodeposities: (a) alle detecties gezamenlijk; (b) de detecties die overeenstemmen met visueel geïdentificeerde spikes; (c) de detecties die niet overeenstemmen met visueel geïdentificeerde spikes.

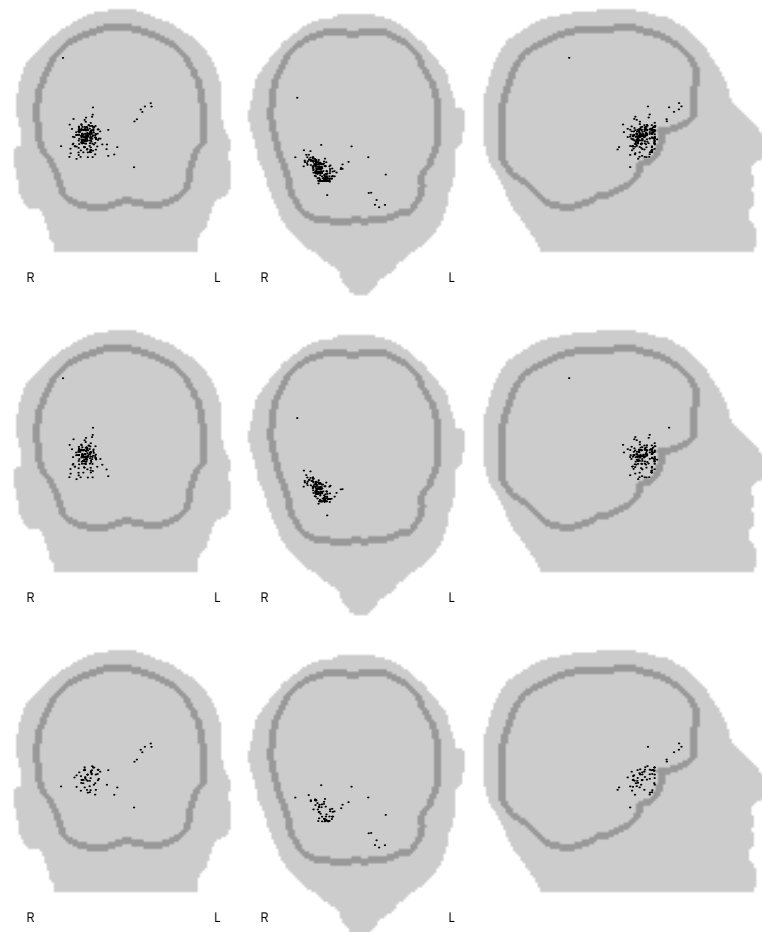


Figuur 5.27: Schaar ROC-curven verkregen bij toepassing van de detectiemethode met een realistisch hoofdmodel.

goed. Wanneer bij $\theta_S = 65\%$ de drempelwaarde θ_{RE} zo gekozen wordt, dat de sensitiviteit 80% bedraagt ($\theta_{RE} = 7.00\%$), wordt een specificiteit van 65.6% bekomen.

Op een analoge manier als figuren 5.23 en 5.26 toont figuur 5.28 de dipoollokaties corresponderend met de gemaakte detecties. Net zoals in het geval met sferisch hoofdmodel en exacte elektrodeposities valt hier op dat het aantal valse detecties ten gevolge van artefacten aanzienlijk kleiner is dan in het geval met sferisch hoofdmodel en standaardposities. In de sagittale voorstelling (rechts) is te zien dat een aantal dipoollokaties vrij dicht bij het scheidingsoppervlak hersenen-schedel gelegen zijn. Dit is een mogelijke reden voor de in geringe mate lagere performantie van de detectiemethode bij het gebruik van een realistisch hoofdmodel. De nauwkeurigheid van het voorwaarts probleem, indien berekend m.b.v. de eindige-differentiemethode, neemt namelijk af voor dipoolbronnen die dichtbij dit scheidingsoppervlak gelegen zijn [141].

Zonder het te wagen de resultaten op basis van het EEG van één patiënt te generaliseren, kunnen we op basis van de voorgaande waarnemingen toch vermoeden dat het gebruik van een realistisch hoofdmodel de performantie van de detectiemethode weinig of niet verbetert. Indien dit het geval is, loont het niet het realistisch hoofdmodel, met de daaraan gekoppelde rekenlast en vereiste geheugencapaciteit, voor de detectiemethode te gebruiken. Het gebruik van



Figuur 5.28: Dipoollocalisatie resultaten bij toepassing van de detectiemethode op het EEG van de epilepsiepatiënt, gebruikmakend van een realistisch hoofdmodel: (a) alle detecties gezamenlijk; (b) de detecties die overeenstemmen met visueel geïdentificeerde spikes; (c) de detecties die niet overeenstemmen met visueel geïdentificeerde spikes.

een sferisch model, eventueel met exacte elektrodeposities, is vermoedelijk voldoende voor een aanvaardbare detectienauwkeurigheid. Nadat de EEG-fragmenten met focale bron door de detectiemethode zijn geïdentificeerd, is het gebruik van een realistisch hoofdmodel uiteraard uitermate nuttig voor een nauwkeurige lokalisatie van de gedetecteerde EEG-fenomenen.

5.6 Rekening

Voor de berekening van de SVD van een matrix $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{p \times q}$ is de Golub-Reinsch-SVD [49] een veel aangewende methode. Deze methode voert de singuliere-waardenontbinding uit in twee fasen. In een eerste fase wordt de matrix $\mathbf{A}$ herleid tot een zgn. *bidiagonale* matrix, waarvan enkel de elementen op de diagonaal en de elementen net boven de diagonaal verschillend zijn van nul. Hiertoe wordt de matrix voor- en navermenigvuldigd met zgn. *Householder*-matrices [34, 49], een bijzonder type orthogonale matrices. Deze eerste fase van de berekening van de SVD gebeurt met een vast aantal bewerkingen, dat bepaald wordt door de dimensies p en q van de matrix $\mathbf{A}$ en door het feit of al dan niet alle matrices $\mathbf{U}$, Σ en $\mathbf{W}$ van de ontbinding $\mathbf{A} = \mathbf{U}\Sigma\mathbf{W}$ gewenst zijn [49]. In de tweede fase wordt de bidiagonale matrix verder herleid tot een diagonale matrix d.m.v. een iteratieve procedure. Door de iteratieve aard van deze fase is het aantal bewerkingen niet exact te formuleren. Als vuistregel kan evenwel geformuleerd worden dat het totaal aantal iteraties in de praktijk niet groter zal zijn dan tweemaal het aantal singuliere waarden [34]. Aangezien bovendien de eerste fase veruit het grootste deel van het totaal aantal bewerkingen inneemt, kunnen betrouwbare richtwaarden geformuleerd worden voor de rekening vereist door de Golub-Reinsch-SVD [49].

Deze richtwaarden voor het aantal vlottende-kommagetalbewerkingen (Eng. floating point operations, flops) worden aangegeven in tabel 5.1 en zijn geformuleerd voor het geval $p \geq q$, aangezien de berekeningstechniek voor de SVD eveneens voor dit geval is opgesteld. Wensen we de SVD te berekenen voor een matrix $\mathbf{V} \in \mathbb{R}^{m \times n}$ met meer kolommen dan rijen, zoals dit het geval zal zijn wanneer het aantal tijdsmonsters n groter is dan het aantal elektroden m , dan kan uiteraard de SVD van $\mathbf{V}^T$ berekend worden, $\mathbf{V}^T = \mathbf{U}'\Sigma'\mathbf{W}'$, waaruit volgt dat de singuliere-waardenontbinding van $\mathbf{V}$ geschreven wordt als $\mathbf{V} = \mathbf{W}'^T \Sigma'^T \mathbf{U}'^T$.

Afhankelijk van de gewenste informatie kunnen verschillende gevallen beschouwd worden [49]. We vermelden in tabel 5.1 enkel de drie gevallen die hier relevant zijn: (a) de berekening van de singuliere waarden en de eerste q kolommen van de linkse singuliere matrix (genoteerd als $\mathbf{U}_1$); (b) de berekening van de singuliere waarden en de rechtse singuliere matrix $\mathbf{W}$; (c) de bere-

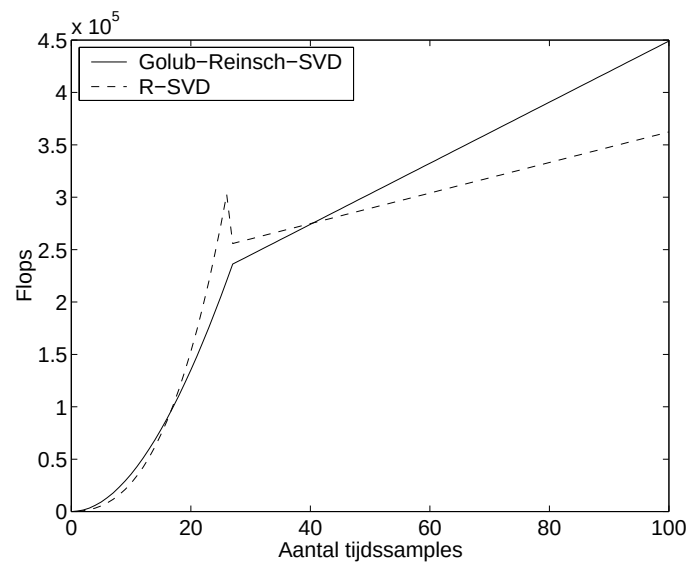
	Gewenst	Golub-Reinsch-SVD	R-SVD
(a)	$\Sigma, \mathbf{U}_1$	$14pq^2 - 2q^3$	$6pq^2 + 11q^3$
(b)	$\Sigma, \mathbf{W}$	$4pq^2 + 8q^3$	$2pq^2 + 11q^3$
(c)	$\Sigma, \mathbf{U}_1, \mathbf{W}$	$14pq^2 + 8q^3$	$6pq^2 + 20q^3$

Tabel 5.1: Aantallen vlottende-kommagetalbewerkingen die vereist zijn voor de berekening van de SVD van een matrix met p rijen en q kolommen ($p \geq q$), voor twee verschillende berekeningstechnieken, en voor drie verschillende situaties wat de gewenste informatie betreft.

kening van alle gegevens uit de twee voorgaande gevallen. De tabel vermeldt naast de Golub-Reinsch-SVD eveneens de R-SVD, die van de Golub-Reinsch-SVD verschilt door een andere berekeningswijze voor het herleiden van de matrix tot een bidiagonale vorm in de eerste fase van het algoritme [34, 49]. De R-SVD is wat rekentijd betreft voordeliger indien $p \gg q$.

Voor de detectiemethode voor focale hersenactiviteit zijn van de SVD $\mathbf{V} = \mathbf{U}\Sigma\mathbf{W}$ van de EEG-datamatrix $\mathbf{V} \in \mathbb{R}^{m \times n}$ enkel de singuliere waarden in Σ en de eerste linkse singuliere vector (eerste kolom van $\mathbf{U}$) van belang. We beschouwen verder het aantal elektroden m vast gelijk aan 27. Wanneer dan het aantal tijdsmonsters n niet groter is dan 27, wordt de SVD van $\mathbf{V}$ zelf berekend (dus $p = 27$ en $q = n$) en wordt bijgevolg gekozen voor geval (a), zodat het aantal bewerkingen voor de Golub-Reinsch-SVD en de R-SVD respectievelijk $378n^2 - 2n^3$ en $162n^2 + 11n^3$ bedraagt. Voor vensterlengtes waarbij n groter is dan 27, wordt de SVD van $\mathbf{V}^T$ berekend (dus $p = n$ en $q = 27$). In deze situatie wordt gekozen voor geval (b), zodat het aantal bewerkingen respectievelijk $2916n + 157464$ en $1458n + 216513$ bedraagt. Voor grote vensterlengtes neemt de rekentijd van de SVD dus lineair toe als functie van de vensterlengte n . Het verloop van het aantal bewerkingen als functie van het aantal tijdsmonsters n wordt voor beide SVD-berekeningsmethoden voorgesteld in figuur 5.29, voor het geval van 27 elektroden. Deze figuur toont dat de R-SVD te verkiezen is voor heel korte vensterlengtes ($n \leq 16$) en voor langere vensterlengtes ($n \geq 41$). In het tussenliggende gebied van n -waarden verdient de Golub-Reinsch-SVD de voorkeur.

In de implementatie van de detectiemethode die in het kader van dit proefschrift werd gebruikt, werd gebruik gemaakt van een SVD-implementatie uit [102], die met behulp van het Golub-Reinsch-algoritme $\Sigma, \mathbf{U}_1$ en $\mathbf{W}$ berekent (geval (c)). De rekentijd (CPU-tijd) van deze implementatie voor een typische vensterlengte van 50 tijdsmonsters bedraagt 7.00 ms op een SUN Ultra 60 werkstation (Ultra-II 360 MHz processor, 768 Mb geheugen). Indien de voor deze vensterlengte optimale implementatie, de R-SVD in geval (b), zou



Figuur 5.29: Het aantal vlottende-kommagetalbewerkingen bij de berekening van de SVD van een EEG-datamatrix met 27 signalen, als functie van het aantal tijdsmonsters. De aantallen worden aangegeven voor de Golub-Reinsch-SVD en voor de R-SVD.

gebruikt worden, zou de rekentijd nog gereduceerd worden tot $\frac{289413}{667764} \cdot 7.00 \text{ ms} = 3.03 \text{ ms}$.

Zoals in hoofdstuk 6 zal besproken worden, bedraagt een typische duur van een iteratieve dipoollokalisatie 0.801 tot 1.57 s. Zelfs indien in de detectiemethode de dipoollokalisatie slechts uitgevoerd wordt voor de vensterposities waarvoor $\mathcal{S} \geq \theta_{\mathcal{S}}$, wat voor het besproken voorbeeld voor 11.11% van de posities geldt bij $\theta_{\mathcal{S}} = 65\%$, is de dipoollokalisatie nog duidelijk de meest rekenintensieve stap van de detectiemethode. De dipoollokalisatie is dan immers verantwoordelijk voor 92.7 tot 96.1% van de totale rekentijd, die gemiddeld 3.84 tot 7.26 s bedraagt per seconde van de reële duur van het geanalyseerde EEG. Indien we de methode wensen te versnellen, met eventueel als doel ze in ware tijd te kunnen toepassen, is het bijgevolg duidelijk dat vooral een versnelling van de dipoollokalisatiestap noodzakelijk zal zijn. Dit is het onderwerp van hoofdstuk 6. Niettemin bespreken we hier kort een mogelijkheid om de berekening van de singuliere-waardenontbinding nog te versnellen.

Bij de voorgestelde detectiemethode zal de stapgrootte waarmee het tijdsvenster verschoven wordt, typisch kleiner zijn dan de vensterbreedte. Dit betekent dat er een zekere overlapping bestaat tussen de EEG-data binnen het venster op opeenvolgende vensterposities. Van SVD-algoritmen die gebruik kunnen maken van deze overlapping, door rekening te houden met de resultaten van de SVD voor de voorgaande vensterpositie, verwachten we dat ze een tijdsvoordeel kunnen realiseren t.o.v. het geval waarbij elke vensterpositie als een apart geval wordt beschouwd. In de context van signaalscheidingstechnieken toegepast op elektro-cardiogramsignalen van moeder en foetus [140] stelde Callaerts een dergelijk SVD-algoritme voor [26]. Het algoritme past de SVD-decompositie van de onderzochte signalen stap voor stap aan, bij elk nieuw tijdsmonster dat beschikbaar wordt. Hierbij kan gewerkt worden met een venster met eindige lengte, zoals ook gebeurt bij de hier voorgestelde methode voor detectie. In dit geval moet bij elke aanpassing van de SVD de invloed van een nieuw tijdsmonster toegevoegd worden en de invloed van een ‘ouder’ tijdsmonster worden verwijderd. Callaerts argumenteert echter [26, p. 57] dat het gebruik van een exponentiële weging van de signalen in de praktijk eleganter is. Hierbij worden ‘oude’ gegevens telkens met een factor α (bv. $\alpha = 0.99$) vermenigvuldigd, voordat de aanpassing van de SVD op basis van een nieuw tijdsmonster gebeurt. Hierdoor ontstaat a.h.w. een exponentieel tijdsvenster, waarvan α de lengte bepaalt, dat een weging uitvoert van de EEG-data, zodat recente data sterker doorwegen dan data die verder in het verleden liggen. Wanneer deze exponentiële weging gebruikt wordt, bedraagt het aantal vereiste bewerkingen van het algoritme $4m^2 + 13m$, per aanpassing van de SVD (m is zoals voorheen het aantal elektroden). In het geval van 27 elektroden

en bij een bemonsteringsfrequentie van 200 Hz, bedraagt het aantal bewerkingen per seconde bijgevolg $3267 \cdot 200 = 653400$. Het gebruik van de R-SVD binnen een venster van 250 ms (50 tijdsmonsters) met een stapgrootte van 25 ms (5 tijdsmonsters) voor de vensterverschuiving, vereist per seconde $40 \cdot 289413 = 11576520$ bewerkingen. Met behulp van de methode van Callaerts kan ten opzichte van dit geval dus nog een versnelling met een factor 17.7 bekomen worden.

5.7 Samenvatting en originele bijdragen

In dit hoofdstuk werd een methode voorgesteld voor de detectie van focale hersenactiviteit op basis van het EEG. In tegenstelling tot bestaande methoden voor de detectie van epileptische hersenactiviteit, die vooral gebaseerd zijn op het herkennen van karakteristieke epileptische signaalvormen in de aparte kanalen van het EEG, speurt deze methode naar focale hersenactiviteit door het gebruik van een bronmodel (dipoolmodel), zonder enige onderstelling over de precieze signaalvorm van de te detecteren fenomenen. Het ontbreken van a priori veronderstellingen over de te vinden EEG-signaalvormen, maakt de methode a.h.w. tot een onbevooroordeelde speurder naar focale hersenactiviteit. Het feit dat voor elk gedetecteerd fenomeen onmiddellijk ook een schatting van de bijbehorende dipoollocatie en -oriëntatie beschikbaar is, is een aantrekkelijke eigenschap van de methode. Het gebruik van een bronmodel en bronlokalisatiemethode voor de gelijktijdige detectie en lokalisatie van focale epileptische activiteit is zeker een originele bijdrage van dit proefschrift.

Vooreerst werd in dit hoofdstuk een overzicht gegeven van bestaande methoden voor de detectie van epileptische spike-activiteit en aanvalsactiviteit in het EEG.

Vervolgens werd vrij uitgebreid ingegaan op het probleem van het ontbinden van het EEG in verschillende signaalcomponenten, met als doel relevante EEG-fenomenen te kunnen scheiden van het zgn. achtergrond-EEG. De theorie van de singuliere-waardenontbinding en haar praktisch gebruik voor het scheiden van EEG-componenten werden uitgebreid besproken, aangezien de SVD een voorbereidende stap vormt in de voorgestelde detectiemethode. Verder werden de begrippen signaal- en ruisruimte ingevoerd en werd uitgelegd hoe deze kunnen bepaald worden op basis van een SVD van de EEG-datamatrix. Van deze begrippen maakt MUSIC gebruik, een methode voor de lokalisatie van meerdere simultaan actieve dipolaire bronnen. Hoewel deze methode niet rechtstreeks bijdraagt tot of deel uitmaakt van de voorgestelde detectiemethode, werd ze besproken met het oog op suggesties voor verdere uitbreidingen aan deze detectiemethode, die in hoofdstuk 7 zullen geformuleerd worden.

Vervolgens werd de eigenlijke methode voor de detectie van focale hersenactiviteit voorgesteld. De overwegingen die een rol speelden bij de keuze van de detectiecriteria werden hierbij uitgebreid toegelicht.

Daarna werd op basis van een lange EEG-registratie van een patiënt de methode op kleine schaal gevalideerd. Hierbij werden aan de hand van vooraf visueel geïdentificeerde epileptische spikes ROC-curven opgesteld, die toelaten de performantie van de detectiemethode (gemeten als sensitiviteit en specificiteit) in verschillende omstandigheden te vergelijken en een doordachte keuze te maken i.v.m. de drempelwaarden voor de beslissingsregels. Met behulp van diezelfde ROC-curven werd de invloed van correcte hoofdmodellering nagegaan op de performantie van de detectiemethode, waarbij voorzichtig geconcludeerd werd dat een sferisch hoofdmodel kan volstaan. Aangezien de methode tot hiertoe enkel werd toegepast op het EEG van één patiënt, is een verdere validatie van de techniek zeker nodig (zie hoofdstuk 7).

Tenslotte werd het aspect rekentijd onderzocht van beide luiken van de methode, de SVD en de iteratieve dipoollokalisatie. Uit deze bespreking blijkt dat de detectiemethode, zoals ze tot hiertoe is opgebouwd, niet in staat is EEG-signalen in ware tijd te verwerken. Er bleek dat de iteratieve dipoollokalisatie veruit het meest rekenintensieve gedeelte van de detectiemethode is, zodat vooral dit luik van de methode moet versneld worden, indien een uitvoering in ware tijd beoogd wordt. De versnelling van de dipoollokalisatiestap zal behandeld worden in hoofdstuk 6.

Enkele vragen i.v.m. het gebruik van de detectiemethode in de praktijk zijn in dit hoofdstuk nog niet behandeld: “Hoe kunnen geschikte waarden van de drempels θ_S en θ_{RE} a priori gekozen worden?”, “Is een bepaalde keuze van de parameters optimaal voor EEG-signalen van verschillende patiënten en verschillende toestanden van een patiënt (slaap, waak)?”, “Is de methode eveneens toepasbaar voor de detectie van aanvalsactiviteit?”. Deze vragen worden in hoofdstuk 7 behandeld. In dat hoofdstuk zal tevens een validatie van de methode besproken worden op basis van een beperkte patiëntengroep.

Het onderzoekswerk dat in dit hoofdstuk beschreven wordt, heeft geleid tot een aantal publicaties en presentaties op internationale conferenties. In [129] en [136] worden respectievelijk een initiële versie en een meer uitgewerkte versie van de detectiemethode beschreven. Tussentijdse stappen in de ontwikkeling van de methode worden besproken in [127, 131, 132].

Hoofdstuk 6

Dipoollokalisatie met neurale netwerken

6.1 Inleiding

In het voorgaande hoofdstuk werd een methode voorgesteld voor de detectie en lokalisatie van focale elektrische hersenactiviteit op basis van het elektroencefalogram. Een praktisch nadeel van de voorgestelde methode is de vereiste rekentijd, die een veelvoud bedraagt van de reële duur van het onderzochte EEG. Dit vormt een hinderpaal bij het praktisch gebruik van de methode bij de analyse van lange-termijn-EEG-registraties. Voor elke positie van het beschouwde tijdsvenster wordt in deze methode een singulierewaardenontbinding van de EEG-signalen berekend en een dipoollokalisatieprobleem opgelost. Aangezien dipoollokalisatie het grootste deel van de totale rekentijd van de detectiemethode in beslag neemt, is een sterke versnelling van dit onderdeel essentieel om de detectiemethode praktisch — eventueel in ware tijd — bruikbaar te maken.

Het gebruik van artificiële neurale netwerken (ANN) is een methode om verbanden te realiseren tussen de gegevens (ingangswaarden) van een probleem (bv. elektrodepotentialwaarden voor een dipoollokalisatieprobleem) en de oplossing (uitgang) van dat probleem (bv. de coördinaten van de corresponderende dipool). Kenmerkend voor neurale netwerken is dat ze in staat zijn zichzelf aan te passen tijdens een trainingsprocedure, waarbij ze a.h.w. de nodige verbanden ‘leren’ uit een set van beschikbare trainingsvoorbeelden. Elk trainingsvoorbeeld bestaat uit een combinatie van gegevens van het probleem (elektrodepotentialen) enerzijds en de corresponderende oplossing van het probleem (dipoolcoördinaten) anderzijds. Dergelijke trainingsvoorbeelden kunnen beschikbaar zijn dankzij het bestaan van een andere oplossingmethode

voor het probleem of dankzij het bestaan van exacte analytische uitdrukkingen voor het verband tussen de gegevens en de oplossing van het probleem. Een essentieel kenmerk van neurale netwerken is dat ze mits een geslaagde trainingsprocedure de correcte oplossingen van het aangeleerde probleem goed kunnen benaderen, zelfs voor waarden van de ingangsgegevens die niet beschikbaar waren tijdens de training.

In dit hoofdstuk wordt onderzocht hoe de dipoollokalisatie, die tot nu toe uitgevoerd werd met behulp van een iteratieve kostminimalisatieprocedure, kan verwezenlijkt worden met behulp van neurale netwerken. Er wordt onderzocht in welke mate de dipoollokalisatie hierdoor wordt versneld, eventueel met een beperkt verlies aan lokalisatienauwkeurigheid ten opzichte van de iteratieve methode.

In dit hoofdstuk worden vooreerst de basisprincipes van artificiële neurale netwerken aangereikt (sectie 6.2), met naderhand een bespreking van het meerlaagsperceptron (MLP), het type neurale netwerk dat in dit hoofdstuk aangewend wordt (sectie 6.3). Vervolgens wordt in sectie 6.4 beschreven op welke manier een MLP gebruikt wordt om het dipoollokalisatieprobleem op te lossen. Sectie 6.5 beschrijft de resultaten, waarbij aandacht wordt besteed aan: een optimale dimensionering van het neurale netwerk; de lokalisatienauwkeurigheid van het MLP voor dipoollokalisatie binnen een sferisch en realistische hoofdmodellen; de robuustheid t.o.v. meetruis en elektrodepositiefouten; en de vereiste rekentijd voor de dipoollokalisatie met een MLP.

6.2 Basisprincipes van artificiële neurale netwerken

Alle bestaande types artificiële neurale netwerken, met dikwijls sterk uiteenlopende structuur en werking, voldoen aan de volgende omschrijving van een ANN [57]:

Een artificieel neurale netwerk is een parallelle gedistribueerde verwerkingseenheid, opgebouwd uit eenvoudige eenheden, de artificiële neuronen, die een natuurlijke neiging heeft om kennis uit ervaring op te slaan en deze beschikbaar te stellen voor gebruik. Een ANN heeft o.m. de volgende twee typische eigenschappen:

- Kennis wordt door het netwerk verworven uit zijn omgeving door middel van een leerproces.
- De sterkte van de connecties tussen neuronen wordt gebruikt om deze kennis op te slaan.

6.2.1 Structuur

Een artificieel neuraal netwerk is opgebouwd uit een groot aantal kleine rekeenheden, de zgn. artificiële neuronen, met een eenvoudige functionaliteit. Een typische structuur van een artificieel neuron wordt getoond in figuur 6.1. De K takken aan de ingangszijde van het neuron u_j (Eng. unit) vormen verbindingen met de uitgangszijde van K andere neuronen in het netwerk. Met elk van de takken is een parameter w_{jk} geassocieerd, die de *gewichtscoefficiënt* genoemd wordt. De gewogen som van de uitgangswaarden o_k van alle met de ingang verbonden neuronen wordt de *netto-ingangswaarde* i_j van het neuron u_j genoemd:

$$i_j = \sum_{k=1}^K w_{jk} o_k. \quad (6.1)$$

De netto-ingangswaarde van het neuron bepaalt vervolgens zijn uitgangswaarde o_j door middel van een *activatiefunctie* $f_j(\cdot)$,

$$o_j = f_j(i_j), \quad (6.2)$$

waarbij voor $f_j(\cdot)$ bv. een stapfunctie met drempelwaarde θ_j kan gekozen worden:

$$f(x) = \begin{cases} 0, & x < \theta_j, \\ 1, & x \geq \theta_j. \end{cases} \quad (6.3)$$

Een dergelijk functieverloop heeft tot gevolg dat bij een voldoende lage netto-ingangswaarde ($i_j < \theta_j$) het neuron uitgangswaarde 0 vertoont ($f(i_j) = 0$) en dat het neuron bij een voldoende hoge netto-ingangswaarde een uitgangswaarde 1 vertoont ($f(i_j) = 1$). Een veel gebruikte activatiefunctie is de *logistische sigmoïde functie* [57], met als functieverloop

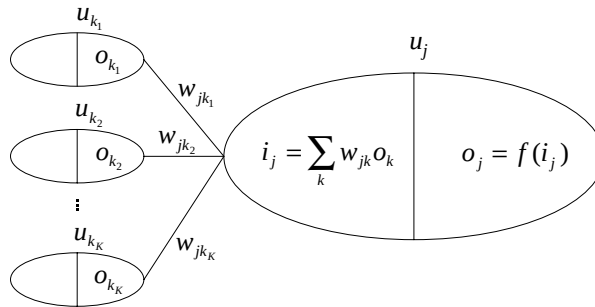
$$f(i_j) = \frac{1}{1 + e^{-(i_j - \theta_j)}}. \quad (6.4)$$

Deze activatiefunctie kan beschouwd worden als een ‘gladde benadering’ van de stapfunctie. De parameter θ_j fungeert hier opnieuw als een drempelwaarde, waarvoor de activatiefunctie de waarde 0.5 aanneemt. Een ander voorbeeld van een activatiefunctie is de tangenshyperbolicusfunctie,

$$f(i_j) = \tanh(i_j - \theta_j), \quad (6.5)$$

die een monotoon verloop tussen de waarden -1 en 1 realiseert.

Er kan opgemerkt worden dat het effect van de drempelwaarde θ_j van een neuron eveneens kan gerealiseerd worden door het neuron aan de ingangszijde



Figuur 6.1: Schematische voorstelling van een neuron met een gewogen som van zijn ingangen als netto-ingangswaarde.

te verbinden met een neuron met vaste uitgangswaarde 1, door middel van een verbinding met gewichtscoëfficiënt $-\theta_j$. Op deze manier kunnen alle vrije parameters van een neurale netwerk beschouwd worden als gewichten.

Door de interconnectie van een groot aantal artificiële neuronen met deze vrij beperkte functionaliteit wordt een artificieel neurale netwerk gevormd dat, mits een geschikte keuze van de gewichtscoëfficiënten en de drempelwaarden θ_j van alle neuronen, een complex verband kan realiseren tussen de gegevens en de oplossing van een vooropgesteld probleem. Hierbij worden de gegevens van het probleem (bv. de potentiaalwaarden aan elektroden) als ingangswaarden aangeboden aan de *ingangen* van het netwerk. Nadat elk van de geïnterconnecteerde neuronen de ontvangen waarden aan zijn ingangen heeft verwerkt tot de gepaste waarde aan zijn uitgang, is de oplossing van het probleem (bv. de plaatscoördinaten van een dipoolbron) beschikbaar aan de uitgangen van de zgn. *uitgangsneuronen*.

Een artificieel neurale netwerk wordt ook een *parallel gedistribueerde verwerkingseenheid* (Eng. parallel distributed processor) genoemd [109], wegens het feit dat de structuur van vele netwerken toelaat dat verschillende neuronen tegelijkertijd en onafhankelijk van elkaar de verwerking van hun ingangswaarden uitvoeren. Deze eigenschap is bijzonder interessant bij een hardwarematige implementatie van neurale netwerken in de vorm van een geïntegreerde schakeling. Een aanzienlijke verkorting van de totale rekentijd kan hier verkregen worden door bij het ontwerp van de chip de parallel opererende neuronen te voorzien als aparte parallel werkende rekeneenheden.

In de hierna volgende tekst van dit hoofdstuk worden artificiële neuronen en neurale netwerken verder kortweg neuronen en neurale netwerken genoemd.

6.2.2 Training

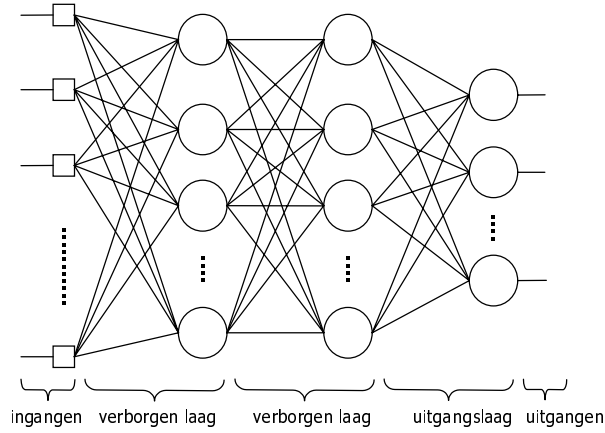
Om te bekomen dat een neurale netwerk met een vooropgestelde structuur een gegeven probleem oplost, is het nodig geschikte waarden te bepalen van de parameters van het netwerk: de gewichtscoefficienten van de interconnecties van de neuronen. De waarden van deze parameters kunnen bepaald worden op basis van een set voorbeelden door de uitvoering van een trainingsalgoritme. Men onderscheidt hierbij enerzijds de *gesuperviseerde training* (of het gesuperviseerd leren), waarbij in de leerfase zowel de gegevens van het probleem (bv. potentiaalwaarden aan elektroden) als de oplossing (bv. de dipoolcoördinaten) aan het netwerk worden aangeboden. Anderzijds zijn sommige types neurale netwerken in staat te leren op basis van de gegevens van het probleem alleen, zonder dat een oplossing wordt aangeboden. Dit type training wordt *niet-gesuperviseerde training* genoemd. Niet-gesuperviseerd trainen kan ondermeer toegepast worden bij het aanleren van clustering en datamodellering.

Na het trainingsproces is het neurale netwerk in staat bij het aanbieden van de gegevens van het aangeleerde probleem de correcte oplossing te benaderen, niet alleen voor de tijdens de training aangeboden trainingsvoorbeelden, maar ook voor gegevens die niet voorzien werden tijdens de training. Het neurale netwerk is dus in staat de aangeleerde voorbeelden te *generaliseren*. De ‘kennis’ nodig om het aangeleerde probleem te kunnen oplossen is na de training als het ware opgeslagen in de parameters (de gewichten) van het netwerk.

6.3 Meerlaagsperceptrons

De structuur van een *meerlaagsperceptron* (Eng. multi-layer perceptron, MLP) is voorgesteld in figuur 6.2. Het netwerk bestaat uit een set van N_i ingangsknopen en meerdere opeenvolgende lagen neuronen, waarbij het aantal neuronen in een laag vrij kan gekozen worden. Elk neuron in de eerste laag heeft aan zijn ingangszijde interconnecties met alle ingangsknopen. In alle verdere netwerklagen zijn de neuronen telkens aan hun ingang geconnecteerd met de uitgangen van alle neuronen in de voorgaande laag. De uitgangswaarden van de neuronen in de laatste laag, de uitgangslaag, worden geïnterpreteerd als de uitgangswaarden van het neurale netwerk. Alle lagen neuronen behalve de uitgangslaag, worden *verborgen* lagen genoemd, vermits de activatiewaarden van hun neuronen a.h.w. niet waarneembaar zijn door de gebruiker van het netwerk.

Het meerlaagsperceptron is een veel gebruikte neurale-netwerkstructuur voor het realiseren van verbanden tussen de ingangs- en uitgangsvariabelen van een probleem. Een eerste belangrijke reden voor het succes van het meer-



Figuur 6.2: Schematische voorstelling van een meerlaagsperceptron met twee verborgen lagen.

laagsperceptron is het bestaan van een theorema dat garandeert dat elk continu functioneel verband tussen de ingangs- en uitgangsvariabelen van een probleem kan benaderd worden door middel van een dergelijke netwerkstructuur. De tweede belangrijke reden is de beschikbaarheid van een mathematisch gefundeerd trainingsalgoritme, het zgn. *error-backpropagation-algoritme* (EBP-algoritme).

6.3.1 Benadering van functies

Het *universeel benaderingstheorema* [57] voor meerlaagsperceptrons werd aangetoond door Cybenko [32, 57]:

Gegeven is een niet-constante, begrensde en monotoon stijgende continue functie $\phi(\cdot)$. I_{m_0} is de notatie voor de m_0 -dimensionale hyperkubus $[0, 1]^{m_0}$. De ruimte van continue functies in I_{m_0} noteren we als $C(I_{m_0})$. Voor elke gegeven scalaire functie $f \in C(I_{m_0})$ en $\epsilon > 0$ bestaat een natuurlijk getal m_1 en bestaan sets reële constanten α_i , b_i en w_{ij} , met $i = 1, \dots, m_1$ en $j = 1, \dots, m_0$, zodat

$$F(x_1, \dots, x_{m_0}) = \sum_{i=1}^{m_1} \alpha_i \phi \left(\sum_{j=1}^{m_0} w_{ij} x_j + b_i \right) \quad (6.6)$$

een benadering is voor de functie $f(\cdot)$. Dit betekent dat

$$|F(x_1, \dots, x_{m_0}) - f(x_1, \dots, x_{m_0})| < \epsilon, \quad (6.7)$$

voor alle waarden van $x_1, \dots, x_{m_0}$ in de ingangsruimte.

De vorm van de benadering $F(\cdot)$ die in het theorema wordt vooropgesteld, kan gerealiseerd worden door een meerlaagsperceptron met de volgende kenmerken:

- Het netwerk heeft m_0 ingangsknopen en één verborgen laag die m_1 neuronen bevat met als activatiefunctie $\phi(\cdot)$. De variabelen $x_1, \dots, x_{m_0}$ zijn de ingangswaarden van het netwerk.
- Het verborgen neuron i heeft als gewichtscoefficienten $w_{i1}, \dots, w_{im_0}$ en als drempelwaarde b_i ($i = 1, \dots, m_1$).
- De uitgangswaarde van het netwerk is een lineaire combinatie van de activatiewaarden van de verborgen neuronen, met $\alpha_1, \dots, \alpha_{m_1}$ als coëfficiënten. Het uitgangsneuron van het netwerk kan dus beschouwd worden als een neuron met als ingangsgewichten $\alpha_1, \dots, \alpha_{m_1}$ en een lineaire activatiefunctie ($o = i$).

Het universeel benaderingstheorema zegt dus dat elke scalaire functie f die voldoet aan de gestelde voorwaarden steeds met een gewenste nauwkeurigheid ϵ kan gerealiseerd worden met behulp van een meerlaagsperceptron met slechts één verborgen laag. Voor meerdimensionale functies $f : [0, 1]^{m_0} \rightarrow \mathbb{R}^{m_2}$ blijft deze uitspraak gelden, aangezien volgens het theorema voor elk van de dimensies een meerlaagsperceptron met één uitgang bestaat. Het netwerk dat verkregen wordt door samenvoeging van de m_2 verborgen lagen en de m_2 uitgangsneuronen behorend bij elk van deze netwerken kan beschouwd worden als één groot meerlaagsperceptron met m_2 neuronen in de uitgangslaag, waarin een groot deel van de gewichtscoefficienten tussen de verborgen laag en uitgangslaag de waarde nul aannemen.

Het benaderingstheorema is echter slechts een existentietheorema, dat geen uitspraak doet over het aantal neuronen m_1 in de verborgen laag dat nodig is om de nauwkeurigheid ϵ te realiseren. Ondanks het feit dat één verborgen laag volgens het theorema volstaat, is het bovendien niet uitgesloten dat netwerken met meer verborgen lagen gunstigere eigenschappen zouden bezitten.

6.3.2 Dimensionering van het meerlaagsperceptron

Voor het bepalen van het aantal neuronen in de verborgen lagen van een MLP zijn er geen sluitende regels of methoden voorhanden. In het beste geval kunnen vuistregels gegeven worden bij het gebruik van MLP's voor specifieke

problemen [110]. Indien het geschikt aantal verborgen neuronen en het aantal verborgen lagen voor een gegeven probleem niet gekend zijn, kunnen verschillende werkwijzen gevolgd worden.

Een eerste methode bestaat uit een exhaustieve evaluatie van een grote groep MLP's met verschillende aantallen verborgen neuronen en verborgen lagen. Hierbij wordt elke netwerkstructuur apart getraind en wordt één van de structuren naderhand geselecteerd op basis van criteria zoals de gemiddelde fout over de trainingsset, de mogelijkheid tot generalisatie of de snelheid van het netwerk. Deze aanpak brengt duidelijk een grote rekenlast met zich mee.

Verder bestaan er zgn. *growing*- en *pruning*-technieken. Growing-technieken starten met een neurale netwerk met een beperkt aantal neuronen, getraind voor het gegeven probleem. Stap voor stap worden vervolgens neuronen toegevoegd. Na elke toevoeging van een neuron wordt, na bv. random initialisatie van de nieuw gecreëerde gewichtsparameters, het netwerk verder getraind. Een dergelijke aanpak wordt beschreven in [8]. Pruning-technieken starten daarentegen met een relatief groot netwerk en verwijderen naderhand interconnecties (gewichtscoefficienten nul stellen) of neuronen. Als criterium voor het verwijderen van interconnecties gebruiken pruning-algoritmen de wijziging in de kostfunctie E ten gevolge van de verwijdering. Hiertoe dienen de tweede-ordeafgeleiden $\frac{\partial^2 E}{\partial w_{ij} \partial w_{kl}}$ van de kostfunctie met betrekking tot alle gewichtscoefficienten berekend te worden [56, 77]. Pruning-algoritmen voor het verwijderen van neuronen worden o.m. besproken in [88].

In dit werk werd het aantal verborgen lagen en verborgen neuronen van het gebruikt MLP gekozen op basis van een exhaustieve vergelijking van verschillende netwerkstructuren, zoals in sectie 6.5.3 wordt beschreven.

6.3.3 Het 'error-backpropagation'-trainingsalgoritme

Principe

Het 'error-backpropagation'-algoritme (EBP-algoritme) is één van de meest gebruikte trainingsalgoritmen voor MLP's. De optimalisatie van de gewichtsparameters van het MLP berust op de minimalisatie van een kostfunctie die een maat is voor de afwijking tussen het gewenste en het reële gedrag van het netwerk. Beschouwen we een MLP met N_{in} ingangen en N_{out} uitgangsnuronen. Voor een gegeven trainingsvoorbeeld e (Eng. example), bestaande uit een set ingangswaarden $\mathbf{I}^{(e)} = (I_1^{(e)}, \dots, I_{N_{in}}^{(e)})$ en een bijbehorende set gewenste uitgangswaarden $\mathbf{T}^{(e)} = (T_1^{(e)}, \dots, T_{N_{out}}^{(e)})$ (Eng. target) wordt de kostfunctie

$E^{(e)}$ gedefinieerd als

$$E^{(e)} = \frac{1}{2} \sum_{n=1}^{N_{out}} (T_n^{(e)} - O_n^{(e)})^2. \quad (6.8)$$

Hierbij stelt $\mathbf{O}^{(e)} = (O_1, \dots, O_{N_{out}})$ (Eng. output) de set uitgangswaarden voor die het MLP oplevert bij het aanbieden van $\mathbf{I}^{(e)}$ aan de ingangen van het huidige netwerk. Het EBP-algoritme bepaalt nu voor elk van de gewichten w_{jk} van het netwerk de partiële afgeleide $\frac{\partial E^{(e)}}{\partial w_{jk}}$ als maat voor de invloed van een verandering van elk van deze gewichten op de foutmaat $E^{(e)}$. Naderhand wordt elk van de gewichten aangepast door het optellen van een wijziging $\Delta^{(e)} w_{jk}$:

$$\Delta^{(e)} w_{jk} = -\eta \cdot \frac{\partial E^{(e)}}{\partial w_{jk}}. \quad (6.9)$$

Wanneer de kostfunctie $E^{(e)}$ beschouwd wordt als een functie van alle gewichtsparameters, dan komt de bovenstaande aanpassing neer op het minimaliseren van deze kostfunctie met de *steilste-hellingmethode* (Eng. ‘steepest descent method’ of ‘gradient descent method’). De kostfunctie wordt geminimaliseerd door in de ruimte van de gewichtscoefficienten een aanpassing te maken in de tegengestelde richting van de gradiënt $\nabla E^{(e)}$ van de kostfunctie. De parameter η , een vrij te kiezen positieve constante, is de *leergraad* (Eng. learning rate) van het trainingsalgoritme.

De naam van het EBP-algoritme vindt zijn oorsprong in de efficiënte manier waarop het algoritme de berekening van de partiële afgeleiden $\frac{\partial E^{(e)}}{\partial w_{jk}}$ uitvoert. De verwerking van een trainingsvoorbeeld gebeurt in twee stappen:

- Het ingangspatroon $\mathbf{I}^{(e)}$ wordt aangeboden aan de ingangen van het MLP en de uitgangswaarden van alle neuronen u_j , genoteerd als o_j , worden stapsgewijze laag per laag berekend, totdat het uitgangspatroon $\mathbf{O}^{(e)}$ van het MLP beschikbaar is. Dit is de voorwaartse stap, waarbij het ingangspatroon laag per laag doorheen het netwerk naar de uitgang toe ‘propageert’.
- Aan elk uitgangsneuron wordt het verschil tussen de reële en de gewenste netwerkrespons, $T_n^{(e)} - O_n^{(e)}$, beschouwd als een ‘foutsignaal’. Op basis hiervan worden dan de partiële afgeleiden $\frac{\partial E^{(e)}}{\partial w_{jk}}$ berekend door de foutsignalen laag per laag ‘terug te propageren’ in de richting van de ingangslaag.

De details van het algoritme worden uitgelegd in bijlage B. Wegens het feit dat het backpropagation-algoritme zeer frequent toegepast wordt bij de training van MLP's, worden deze netwerken dikwijls '*backpropagation neural networks*' (Eng.) genoemd.

Het EBP-algoritme is echter toepasbaar in een ruimere context dan tot hier toe gesuggereerd werd:

- Het EBP-algoritme is toepasbaar op alle neurale netwerken, opgebouwd uit neuronen zoals beschreven in sectie 6.2.1, die geen terugkoppeling bevatten tussen de uitgang van een neuron en zijn ingangen. De netwerken behorend tot deze klasse worden '*feed-forward*' neurale netwerken genoemd. Meerlaagsperceptrons zijn duidelijk een subset van deze klasse neurale netwerken. Ook andere types behoren tot deze klasse, zoals bv. een meerlagig neurale netwerk waarin de uitgang van elk neuron verbonden is met de ingang van alle neuronen in 'hogerop' gelegen lagen.
- Het EBP-algoritme is niet gebonden aan de kwadratische som van formule (6.8) als kostfunctie. Het algoritme blijft toepasbaar voor kostfuncties waarvoor de afgeleiden $\frac{\partial E^{(e)}}{\partial o_j^{(e)}}$ (zie formule (B.9) in bijlage B) bestaan.
- Het EBP-algoritme wordt gebruikt voor de berekening van de afgeleiden $\frac{\partial E^{(e)}}{\partial w_{jk}}$ van de kostfunctie naar elk van de gewichtscoefficienten. Op basis van de berekende gradiënt kan naderhand een minimalisatie van de kostfunctie uitgevoerd worden d.m.v. de steilste-hellingmethode. Er kunnen echter op basis van de berekende gradiënt ook andere kostminimalisatieprocedures gebruikt worden bij de training van het neurale netwerk, zoals de *toegevoegde-gradiëntmethode* (Eng. *conjugate gradient method*) [11], die eveneens gebruik maken van de met het EBP-algoritme berekende gradiënt.

Sequentiële training versus batch-training

Voor de training van een MLP beschikt men meestal over een trainingsset met een beperkt aantal trainingsvoorbeelden. Het aanbieden van elk voorbeeld uit de volledige trainingsset aan het MLP wordt een 'epoch' genoemd. Typisch zal een groot aantal 'epochs' nodig zijn om de training van een MLP te voltooien. Er bestaan nu twee mogelijkheden om de gewichten van het MLP aan te passen:

1. In de *sequentiële mode* worden de gewichtscoefficienten van het MLP aangepast na het aanbieden van elk individueel trainingsvoorbeeld e . Daarbij worden op basis van de berekende afgeleiden $\frac{\partial E^{(e)}}{\partial w_{jk}}$ gewichtsaanpassingen Δw_{jk} toegepast, die tot doel hebben de kostfunctie $E^{(e)}$ te minimaliseren. De kostfunctie $E^{(e)}$ is hierbij evenwel afhankelijk van het aangeboden trainingsvoorbeeld en bijgevolg wordt bij elk aangeboden voorbeeld een verschillende kostfunctie geminimaliseerd.
2. De kostfunctie die men eigenlijk op langere termijn wenst te minimaliseren is

$$E = \frac{1}{N} \sum_{e=1}^N E^{(e)}, \quad (6.10)$$

het gemiddelde van de kwadratische fout $E^{(e)}$, berekend over alle N trainingsvoorbeelden uit de trainingsset. De training kan uitgevoerd worden door de gewichtsaanpassingen te baseren op de afgeleiden $\frac{\partial E}{\partial w_{jk}}$, waarbij

$$\frac{\partial E}{\partial w_{jk}} = \frac{1}{N} \sum_{e=1}^N \frac{\partial E^{(e)}}{\partial w_{jk}}. \quad (6.11)$$

Hiertoe worden eerst alle voorbeelden uit de trainingsset — of een subset hiervan — aangeboden, zodat de afgeleiden $\frac{\partial E^{(e)}}{\partial w_{jk}}$ gekend zijn. Pas daarna worden op basis van de waarden $\frac{\partial E}{\partial w_{jk}}$ de gewichten aangepast. Deze aanpak wordt de *batch-mode* genoemd.

Alhoewel de sequentiële mode in de limiet voor een leergraad $\eta \rightarrow 0$ equivalent wordt aan de batch-mode, is het theoretisch niet duidelijk of de sequentiële mode voor een praktisch bruikbare waarde van de leergraad altijd tot een globaal (of lokaal) minimum van de kostfunctie E leidt. Anderzijds lijkt de ‘stochastische aard’ van de sequentiële mode, veroorzaakt door het beschouwen van een telkens verschillende kostfunctie $E^{(e)}$, er voor te zorgen dat deze methode minder gemakkelijk vastloopt in een lokaal minimum van de kost E , in vergelijking met de batch-mode.

Keuze van de leergraad

De keuze van de leergraad voor de steilste-hellingmethode bij de training van een MLP wordt bepaald door twee factoren. Een kleine waarde van de leergraad enerzijds zal de trainingsduur verlengen, aangezien de toegepaste gewichtsaanpassingen klein zijn. Anderzijds kan een grote waarde van de leergraad η oscillaties veroorzaken in de waarde van de netwerkgewichten. Door

een te grote sprong te maken in de richting van de negatieve gradiënt, kan men immers a.h.w. over een nabijgelegen lokaal minimum heen springen, zodat de volgende gewichtsaanpassing in de tegenovergestelde richting zal plaatsvinden. Voor te grote waarden van de leergraad η kan het voorkomen dat de training op basis van de voorbeelden niet slaagt, waarbij typisch de kostfunctie E satureert tot een hoge waarde.

Gebruik van een momentterm

Om de oscillaties van de netwerkgewichten tijdens de training te reduceren kan gebruik gemaakt worden van een zgn. *momentterm* bij de gewichtsaanpassingen. Dit houdt in dat de waarde van een huidige aanpassing $\Delta w_{jk}(t)$ mede bepaald wordt door de vorige aanpassing $\Delta w_{jk}(t-1)$:

$$\Delta w_{jk}(t) = -\eta \cdot \frac{\partial E}{\partial w_{jk}}(t) + \mu \cdot \Delta w_{jk}(t-1), \quad (6.12)$$

waarbij de parameter μ het *moment* genoemd wordt. De waarde van het moment wordt gekozen in het interval $[0; 1]$. De afgeleide van de kostfunctie E kan hierbij zowel bepaald zijn voor één trainingsvoorbeeld (incrementele mode) als gezamenlijk voor een set van trainingsvoorbeelden (batch-mode).

Het gebruik van een momentterm voert a.h.w. een traagheidsaspect in het trainingsverloop in door het onderdrukken van opeenvolgende gewichtsaanpassingen in tegengestelde richtingen in de ruimte van de netwerkgewichten. Indien tijdens een bepaalde fase van de training de opeenvolgende afgeleiden $\frac{\partial E}{\partial w_{jk}}(t), \frac{\partial E}{\partial w_{jk}}(t+1), \dots$ echter nagenoeg constant zijn, wordt de gewichtsaanpassing bij benadering

$$\Delta w_{jk} = -\eta \frac{\partial E}{\partial w_{jk}} \{1 + \mu + \mu^2 + \dots\} \quad (6.13)$$

$$= -\frac{\eta}{1-\mu} \frac{\partial E}{\partial w_{jk}}, \quad (6.14)$$

zodat de effectieve leergraad toeneemt tot $\frac{\eta}{1-\mu}$. De invoering van een momentterm leidt dus in theorie tot een snellere convergentie van de steilste-hellingmethode naar een (lokaal) minimum, terwijl tegelijkertijd oscillaties in de gewichtswaarden onderdrukt worden.

Stopcriteria

Er bestaat geen onbetwistbaar beste methode om te bepalen wanneer de training van een MLP met het EBP-algoritme mag afgebroken worden [11,

p. 262]. We beschrijven hier twee mogelijkheden, die beide gebaseerd zijn op het verloop van de kostfunctie E gedurende de training.

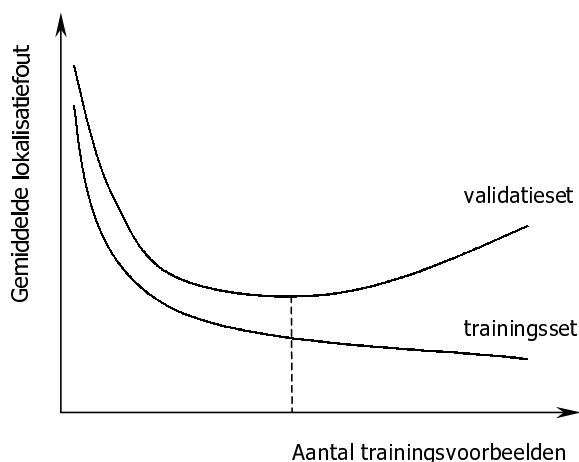
Een eerste mogelijkheid is de training, die in de sequentiële of de batch-mode verloopt, na elke epoch te onderbreken om de kostfunctie E_t (training) te evalueren met behulp van (een subset van) de voorbeelden uit de trainingsset (formule (6.10)). De helling van het verloop van E_t als functie van het aantal epochs (of equivalent, het aantal aangeboden trainingsvoorbeelden) kan naderhand gebruikt worden als basis voor een stopcriterium. Zo zou de training bijvoorbeeld stopgezet kunnen worden wanneer de relatieve daling van de kost E_t per epoch lager geworden is dan een bepaald vooropgesteld percentage [57, p. 173].

Een tweede mogelijk stopcriterium is gebaseerd op de mogelijkheid tot generalisatie van neurale netwerken. Generalisatie betekent dat een getraind neurale netwerk in staat is een min of meer juiste oplossing te genereren voor voorbeelden die niet opgenomen werden in de trainingsset, door zich a.h.w. te baseren op de informatie van ‘gelijkaardige’ voorbeelden die wel deel uitmaakten van de trainingsset. Deze eigenschap kan waargenomen worden door een deel van de beschikbare voorbeelden niet in de trainingsset te includeren, maar ze te gebruiken als *validatieset*. Dit betekent dat de validatiefout E_v voor deze set op regelmatige tijdstippen tijdens de training wordt geëvalueerd als maat voor de mogelijkheid tot generalisatie, net zoals E_t wordt berekend op basis van de voorbeelden in de trainingsset. Dikwijls neemt men waar dat naarmate de training vordert, E_t monotoon blijft dalen, terwijl E_v een dalend en nadien opnieuw stijgend verloop vertoont. Dit wordt geïllustreerd in figuur 6.3. Vanaf het moment dat de validatiefout opnieuw toeneemt, is het netwerk a.h.w. zijn prestaties m.b.t. de trainingsvoorbeelden aan het perfectioneren ten nadele van de mogelijkheid om een goede oplossing op te leveren voor voorbeelden buiten de trainingsset. Dit fenomeen noemt men ‘*overfitting*’ (Eng.) van de trainingsvoorbeelden. De training van een neurale netwerk zou dus kunnen gestopt worden op het moment dat E_v zijn minimale waarde heeft bereikt. Deze techniek om de training af te breken wordt *early stopping* (Eng.) genoemd [57, p. 213 e.v.].

6.4 Dipoollokalisatie met meerlaagsperceptrons

6.4.1 Literatuuroverzicht

Het gebruik van neurale netwerken voor het oplossen van lokalisatieproblemen werd reeds door verschillende auteurs beschreven. Steinberg gebruikt een netwerk met slechts één laag (geen verborgen lagen) voor de lokalisatie

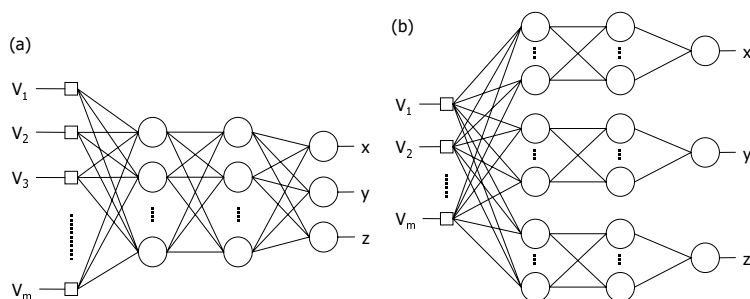


Figuur 6.3: Illustratie van het principe van ‘early stopping’.

van een akoestische puntbron in een homogeen medium [118]. Als ingangswaarden voor het netwerk worden hierbij de cosinussen van de faseverschillen aangeboden die gemeten worden aan een rij van meetsensoren. Meerlaagsperceptrons worden ook aangewend voor de lokalisatie van objecten op basis van hun echo's, bij het gebruik van een actief sonarsysteem [94]. Deze wijze van lokalisatie wordt toegepast ten behoeve van de navigatie van een mobiele robot, uitgerust met een ultrasone zender en ontvangers [27]. De keuze voor een neurale netwerk werd in dit werk o.a. gemotiveerd door de mogelijkheid van een parallelle implementatie van het neurale netwerk, in de hoop een lokalisatie van voorwerpen in ware tijd uit te voeren. Neurale netwerken worden eveneens aangewend voor de lokalisatie van radioactieve bronnen [3, 155]. Het gebruik van meerlaagsperceptrons voor de lokalisatie van een dipoolbron op basis van EEG-metingen werd voor het eerst bestudeerd door Abeyratne [1]. Later werd de voorgestelde methodologie eveneens toegepast voor dipoollokalisatie op basis van MEG-signalen [71]. In beide publicaties werd gebruik gemaakt van een sferisch hoofdmodel.

6.4.2 Structuur en gegevensrepresentatie

Om het dipoollokalisatieprobleem met een neurale netwerk op te lossen, zou een netwerk getraind kunnen worden voor het bepalen van zowel de lokatieparameters als de dipoolcomponenten. Bij een dipoollokalisatie kunnen echter voor elke gegeven dipoollokatie de best passende dipoolcomponenten eenvoud-



Figuur 6.4: Structuren van het neurale netwerk: (a) één MLP met drie uitgangen voor de gezamenlijke bepaling van de x -, y -, and z -coördinaten ; (b) drie afzonderlijke MLP's voor de bepaling van elk van de coördinaten.

dig (en snel) bepaald worden in de kleinste-kwadratenzin (zie sectie 3.4.1). Om deze reden zal in het verder verloop van dit hoofdstuk een neurale netwerk enkel gebruikt worden voor de schatting van de dipoolcoördinaten. Hierdoor kan het aantal benodigde neuronen beperkt worden, waardoor de trainingsduur van het netwerk ingekort wordt, alsook de rekentijd geassocieerd met het gebruik van het getrainde netwerk voor het dipoollokalisatieprobleem.

Eén van de structuren die gebruikt zullen worden voor dipoollokalisatie, wordt getoond in figuur 6.4a. Het getoonde MLP heeft een ingangslaag met 27 ingangen, corresponderend met de potentiaalwaarden aan de 27 elektroden op de scalp. Na de ingangslaag volgen één of twee verborgen lagen met N verborgen neuronen. De uitgangslaag tenslotte, bestaat uit de neuronen die aan hun uitgang de schatting van de gewenste dipoollokatieparameters geven. De neuronen hebben als activatiefunctie een tangenshyperbolicusfunctie. Bovendien is elk neuron verbonden met een neuron dat een constante uitgangswaarde 1 heeft (om a.h.w. een variabele drempelwaarde van een activatiefunctie toe te laten). Naast de structuur van figuur 6.4a wordt ook de structuur van figuur 6.4b onderzocht. Deze bestaat uit drie aparte MLP's die enkel de 27 ingangen gemeenschappelijk hebben en elk één van de drie dipoolcoördinaten berekenen. Intuïtief lijkt de eerste structuur efficiënter (voor een vergelijkbaar aantal gewichtsparemeters van de structuur) dan de tweede. Aangezien de tweede structuur in de literatuur werd aangewend voor een dipoollokalisatieprobleem [71], zonder een expliciete motivering, wordt in dit hoofdstuk kwantitatief nagegaan welke van beide structuren de beste resultaten oplevert.

Voor het aanbieden van een potentiaaldistributie aan het neurale netwerk wordt deze eerst gerefereerd ten opzichte van de gemiddelde potentiaal (de gemiddelde waarde van alle 27 potentialen wordt afgetrokken van de poten-

tialen). Vervolgens worden de potentiaalwaarden herschaald door ze te delen door het maximum van de absolute waarden van de potentialen, zodat alle aangeboden potentiaalwaarden in het interval $[-1; 1]$ gelegen zijn. De keuze van deze intervalgrenzen is arbitrair. De herschaling zelf van de potentiaalwaarde is echter wel van belang, aangezien hierdoor alle potentiaaldistributies die enkel door een multiplicatieve factor van elkaar verschillen vooraf herleid worden tot dezelfde distributie. We weten immers dat voor dergelijke potentiaaldistributies de positie van de best passende dipool dezelfde is; enkel de dipoolcomponenten verschillen van elkaar, met diezelfde multiplicatieve factor. Door het niet-lineaire karakter van het MLP is het echter weinig waarschijnlijk dat het MLP voor dergelijke verschillende distributies dezelfde dipool oplevert, tenzij het hiervoor expliciet getraind zou worden. Dit verantwoordt de vooraf uitgevoerde normalisatie van de potentialen.

De dipoolcoördinaten moeten genormaliseerd worden tot waarden in het interval $[-1; 1]$, zodat ze kunnen gerepresenteerd worden door de uitgangsneuronen met een tangenshyperbolicus als activatiefunctie. In het geval van het sferisch hoofdmodel worden de dipoollokatieparameters daartoe gedeeld door de straal van de buitenrand van het hoofdmodel (9.2 cm). De maximale waarde van de coördinaten van een in het hersencompartiment gelegen dipool bedraagt aldus $\frac{8.0}{9.2} = 0.87$. Bij het gebruik van een realistisch hoofdmodel wordt ter referentie de best passende sfeer bepaald bij het scheidingsoppervlak tussen de hersen- en schedelcompartimenten. Als oorsprong van het assenstelsel wordt dan het centrum genomen van deze best passende cirkel. De plaatscoördinaten van lokaties in het realistisch hoofdmodel worden zo genormaliseerd dat lokaties gelegen op de best passende sfeer op een afstand $\frac{8.0}{9.2}$ van de oorsprong verwijderd liggen. De keuze van de oorsprong en de normalisatieconstante op basis van een best passende sfeer bij het realistisch hoofdmodel is niet strikt nodig. Elke keuze van de oorsprong en de normalisatieconstante die ervoor zorgt dat de genormaliseerde coördinaten tussen -1 en 1 liggen, is immers geschikt. Verder in dit hoofdstuk (sectie 6.5.4) wordt echter onderzocht of het mogelijk is een MLP te trainen voor een realistisch hoofdmodel, uitgaande van een netwerk dat reeds getraind was voor een sferisch model. In dit geval is een zo goed mogelijke overeenstemming tussen beide modellen wenselijk.

6.4.3 Training en evaluatie

Opdat het neurale netwerk de gewenste dipoollokalisatie zou implementeren, zal het getraind worden met een groot aantal trainingsvoorbeelden, bestaande uit een set van elektrodepotentialen met de bijbehorende coördinaten van de dipoolbron. Alle trainingsvoorbeelden zullen gegenereerd worden door mid-

del van het oplossen van het voorwaartse probleem in het gepaste (sferisch of realistisch) hoofdmodel.

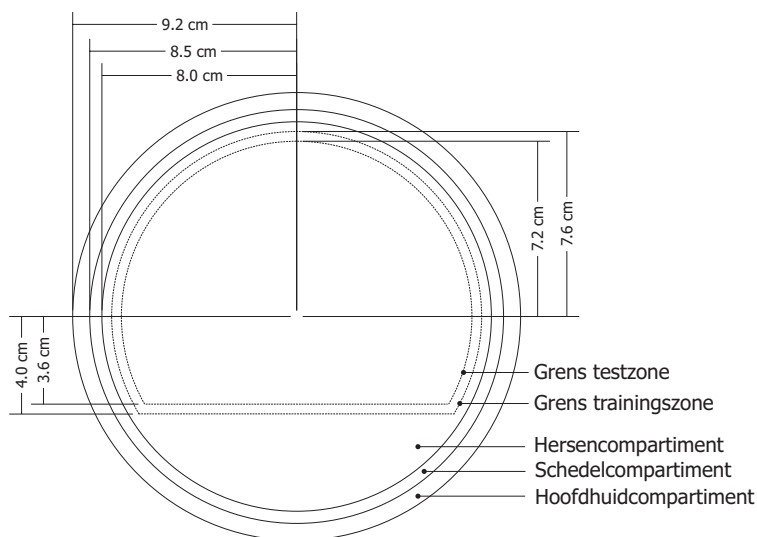
Trainingszone en testzone

In de volgende paragrafen definiëren we eerst de begrippen testzone en trainingszone voor het neurale netwerk.

De *testzone* is dat gedeelte van het hersencompartiment waarbinnen het neurale netwerk in staat moet zijn dipolen te lokaliseren. Wordt de lokalisationauwkeurigheid van het netwerk tijdens of na de training onderzocht, dan gebeurt dit aan de hand van dipoollokaties binnen deze testzone, waarvan de overeenkomstige elektrodepotentialen voor een zekere set van dipoolcomponenten werden berekend door het oplossen van een voorwaarts probleem. In het sferisch hoofdmodel wordt de testzone gedefinieerd als het gebied binnen een sfeer met straal 7.2 cm (90% van de straal van het hersencompartiment), en boven het horizontale vlak $z = -3.6$ cm. Deze testzone wordt voorgesteld in figuur 6.5. In realistische hoofdmodellen wordt de testzone verkregen door tweemaal een driedimensionale erosie-operatie [79] uit te voeren op het hersencompartiment in het FDM-rooster. De erosie-operaties zorgen voor het verwijderen van twee aan het oppervlak gelegen lagen voxels met grootte 4 mm van het hersencompartiment. Het verwijderen van deze twee lagen komt ruwweg overeen met het reduceren van de straal van het hersencompartiment met 8 mm, zoals dit ook in het sferisch model werd toegepast om de testzone te bekomen.

Opdat het neurale netwerk voor elke lokatie binnen de testzone een goede lokalisatie zou opleveren, is het belangrijk dat een voldoende groot aantal trainingsvoorbeelden wordt voorzien met dipoollokaties in de omgeving van elk punt in de testzone. Daarom wordt de zone waarbinnen de lokaties voor de trainingsvoorbeelden gekozen worden, de *trainingszone*, iets groter gekozen dan de testzone. In het sferisch model wordt de trainingszone gedefinieerd als de zone geïncloseerd in een centrale sfeer met straal 7.6 cm, liggend boven het horizontale vlak $z = -4$ cm (zie figuur 6.5). In realistische hoofdmodellen wordt de trainingszone verkregen door het eenmalig toepassen van een erosie-operatie op het hersencompartiment in het FDM-rooster.

De reden waarom de trainingszone in realistische hoofdmodellen niet gelijk wordt gekozen aan het volledige hersencompartiment, is dat de FDM onnauwkeurige oplossingen voor het voorwaarts probleem oplevert wanneer een dipoolbron zich dicht bij de scheidingsrand hersenen-schedel bevindt. Om de uniformiteit te bewaren tussen het sferische en realistische geval, wordt in het sferisch model de straal van de trainingszone eveneens kleiner gekozen dan de



Figuur 6.5: Sferisch hoofdmodel met de hersen-, schedel- en scalpcompartimenten en de test- en trainingszones bij het gebruik van een neurale netwerk voor dipoollokalisatie.

straal van het hersencompartiment.

Keuze van de trainingsvoorbeelden

Voor de keuze van de trainingsvoorbeelden voor het neurale netwerk zijn er verschillende mogelijkheden. De eerste mogelijkheid is een vaste set dipoolposities te kiezen (enkele duizenden of tienduizenden), en een beperkte set van mogelijke dipooloriëntaties te beschouwen. Voor elke combinatie van een dipoollocatie en -oriëntatie kunnen de corresponderende potentiaalwaarden aan de elektroden berekend worden met behulp van een voorwaartse berekening in het sferische of realistische hoofdmodel. Deze voorwaartse berekeningen worden uitgevoerd voordat de training begint en worden voor later gebruik bewaard in het werkgeheugen of in een bestand. Tijdens de training van het neurale netwerk wordt elk van deze vooraf berekende voorbeelden talrijke keren aangeboden.

Een tweede methode bestaat erin, elk trainingsvoorbeeld tijdens de training zelf te genereren door de keuze van een willekeurige positie binnen de trainingszone en de keuze van willekeurige dipoolcomponenten. Hierdoor is het aantal mogelijke posities en dipooloriëntaties onbeperkt, waardoor we kunnen verwachten een netwerk met betere lokalisatie nauwkeurigheid te verkrijgen.

In dit geval moet echter voor elk trainingsvoorbeeld een aparte voorwaartse berekening uitgevoerd worden, bij voorkeur tijdens de trainingsprocedure zelf om de opslag van de talrijke voorbeelden te vermijden. Dit betekent een aanzienlijke verhoging van de rekenbelasting in vergelijking met de eerste methode, aangezien het totale aantal aangeboden trainingsvoorbeelden typisch veel groter is (orde miljoenen) dan het aantal verschillende dipolen die bij de eerste methode beschouwd worden (orde tien- of honderdduizenden). M.a.w., in het geval van de eerste methode zou elk van de beschouwde dipolen vele keren als trainingsvoorbeeld aangewend worden.

De derde mogelijkheid, die in het verder verloop van dit hoofdstuk gevolgd wordt, werkt zoals de eerste methode met een beperkte set dipoollokaties, gekozen binnen het trainingscompartiment. Voor de aanvang van de training wordt voor elke lokatie uit de set de corresponderende lead-fieldmatrix $\mathbf{L}$ (zie sectie 3.4.1) berekend en voor later gebruik bewaard. Tijdens de training wordt telkens één positie uit de set gekozen, en worden de dipoolcomponenten voor het trainingsvoorbeeld willekeurig gegenereerd. De corresponderende elektrodepotentialen worden dan eenvoudig berekend met een matrixvermenigvuldiging (formule (3.11)), waarvan de rekentijd te verwaarlozen is ten opzichte van een voorwaartse lead-fieldmatrixberekening. Op deze manier wordt het aantal voorwaartse berekeningen zoals bij de eerste methode beperkt tot het aantal beschouwde posities, maar wordt de mogelijkheid behouden een onbeperkt aantal verschillende dipooloriëntaties te beschouwen. De set vaste dipoollokaties wordt binnen het trainingscompartiment gekozen op een kubisch rooster met roosterafstand 5 mm. Het aantal posities hangt af van het beschouwde hoofdmodel en bedraagt ongeveer 12000. Het gebruik van grote aantallen verschillende dipooloriëntaties op een groot aantal verschillende lokaties, zoals het met deze derde methode praktisch realiseerbaar is, is van groot belang gebleken voor het bereiken van een aanvaardbare lokalisatie-nauwkeurigheid na training. Door experimenteren is bovendien gebleken dat het van cruciaal belang is tijdens de training de set van mogelijke dipoollokaties niet sequentieel te doorlopen. Er wordt een veel hogere lokalisatie-nauwkeurigheid van het neurale netwerk verkregen door de lokatie voor een trainingsvoorbeeld telkens willekeurig te kiezen uit de lijst van mogelijke posities.

Initialisatie van de gewichtscoefficienten

Vooraleer de training van het ANN te starten, dienen de waarden van de netwerkgewichten geïnitieerd te worden. Er werd gekozen om de netwerkgewichten te initialiseren met willekeurige waarden, uniform verdeeld binnen een gesloten interval $[-a; a]$. De keuze van de parameter a werd gebaseerd op

de volgende overwegingen.

Kiest men a groot, dan zullen veel neuronen van het netwerk bij het begin van de training gesatureerd worden bij het aanbieden van een trainingsvoorbeeld. Dit wil zeggen, veel neuronen zullen onder invloed van de grote (absolute) waarde van de gewichten een activatiewaarde -1 of 1 krijgen, welk voorbeeld ook aangeboden wordt. Indien ook de uitgangsneuronen, die de geschatte dipoolcoördinaten leveren, gesatureerd worden op niveau -1 of 1, betekent dit dat bij de aanvang van de training om het even welke potentiaalverdeling een dipoollokalisatie oplevert gelegen in de buurt van éénzelfde van de acht hoekpunten van de eenheidskubus. In dit geval wordt dus gestart met een netwerk dat a priori dipoollokalisaties oplevert buiten het hersencompartiment van het hoofdmodel. Het profiel van de lokalisatiefouten als functie van de plaats is in dit geval bovendien hoogst asymmetrisch. Hoewel deze kenmerken van het neurale netwerk voor de aanvang van de training niet noodzakelijk hoeven te leiden naar een slecht presterend netwerk na afloop van de training, is het toch wenselijk deze kenmerken te vermijden. Kiest men de waarde van de parameter a klein, dan hebben alle gewichten na initialisatie kleine (absolute) waarden. Bijgevolg zullen de grote meerderheid van de neuronen bij aanvang van de training een quasi-nul waarde aangeboden krijgen aan hun ingang, waardoor ze ook bij benadering nul opleveren aan hun uitgang. Met andere woorden, ten gevolge van een dergelijke initialisatie zal om het even welke aangeboden potentiaalverdeling een dipoollokalisatie dicht bij de oorsprong opleveren. In deze situatie worden dus van bij het begin dipoollokalisaties binnen het hersencompartiment gegenereerd. Bovendien is het lokalisatiefoutprofiel in dit geval bij benadering symmetrisch.

Kiest men de waarde van a te klein, dan heeft dit bovendien een vertragend effect voor het op gang komen van de training. De gewichtsaanpassingen tijdens de training worden immers verkregen door de achterwaartse propagatie van de foutsignalen aan de ingang, waarbij de gewichtswaarden als coëfficiënten fungeren voor de lineaire combinatie van de foutsignalen (zie hiervoor de bespreking van het EBP-algoritme in bijlage B). Kleine waarden van de gewichtscoefficiënten leveren aldus geringe gewichtsaanpassingen op, waardoor bij het begin van de training de begintoestand slechts heel geleidelijk verlaten wordt. Als we de training van het MLP opnieuw beschouwen als een minimalisatie van een kostfunctie met de gewichten als variabelen, dan is de keuze van een kleine waarde voor a te interpreteren als het starten van de procedure in de buurt van een lokaal maximum of een zadelpunt van de kostfunctie. De steilste-hellingmethode kan vanuit deze startpositie slechts heel geleidelijk ontsnappen, aangezien alle afgeleiden $\frac{\partial E}{\partial w_{jk}}$ in het startpunt zeer klein zijn.

Er werd proefondervindelijk gezocht naar de hoogste waarde van a die nog een ANN oplevert dat voor de aanvang van de training dipoollokaties genereert in de buurt van de oorsprong, voor om het even welke aangeboden potentiaalverdeling. Op basis hiervan werd besloten om in alle verdere experimenten de waarden van de netwerkgewichten te initialiseren met willekeurige waarden, uniform verdeeld in het interval $[-0.2; 0.2]$.

Evaluatie van de lokalisatienauwkeurigheid

Telkens na het verwerken van een bepaald aantal trainingsvoorbeelden (5000), wordt de training onderbroken en wordt het netwerk geëvalueerd door het berekenen van de lokalisatiefout voor twee vaste sets van voorbeelden, die we verder *validatiesets* 1 en 2 noemen. Validatieset 1 wordt samengesteld door een kubisch rooster van dipoollokaties te beschouwen (roosterafstand 2 cm) en voor elke dipoollokatie de potentiaalwaarden te berekenen corresponderend met 14 verschillende dipooloriëntaties. De dipoollokaties vormen een subset van de dipoollokaties die beschouwd worden bij de keuze van de trainingsvoorbeelden. Het totale aantal voorbeelden N_d in validatieset 1 hangt af van het beschouwde hoofdmodel en bedraagt ongeveer 2000. Validatieset 2 wordt samengesteld door N_d dipolen met willekeurige posities en dipoolcomponenten te kiezen binnen het testcompartiment. De voorbeelden in deze set hebben bijgevolg dipoollokaties die verschillen van de tijdens de training beschouwde posities.

De zgn. RMS-waarde (Eng. root mean square) van de lokalisatiefout van het neurale netwerk, berekend op basis van beide validatiesets, wordt dan berekend als maat voor de lokalisatienauwkeurigheid die het netwerk tot op dat ogenblik heeft opgebouwd. Deze RMS-waarde wordt gedefinieerd als

$$D_{RMS} = \left(\frac{1}{N_d} \sum_{i=1}^{N_d} \|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_{ANN,i}\|^2 \right)^{\frac{1}{2}}. \quad (6.15)$$

waarbij $\mathbf{r}_i$ ($i = 1, \dots, N_d$) de lokaties van de N_d voorbeelden uit een validatieset voorstellen en $\mathbf{r}_{ANN,i}$ ($i = 1, \dots, N_d$) de plaatsvectoren zijn van de dipoollokaties die door het neurale netwerk geschat werden. De RMS-waarde van de lokalisatiefout over een groot aantal dipolen is de grootte die impliciet geminimaliseerd wordt door het toepassen van het EBP-algoritme met een kwadratische kostfunctie, en is dus de meest geschikte grootte om de voortgang van het trainingsproces te observeren. De gemiddelde dipoollokalisatiefout,

$$\overline{D} = \frac{1}{N_d} \sum_{i=1}^{N_d} \|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_{ANN,i}\|, \quad (6.16)$$

vertoont echter een zeer gelijkaardig verloop tijdens de training. Wegens een meer voor de hand liggende praktische betekenis wordt $\overline{D}$ bijgevolg verder gebruikt om het trainingsverloop te bestuderen.

De gemiddelde waarde en RMS-waarde van de dipoollokalisatiefout zijn verbonden door de betrekking

$$D_{RMS}^2 = \overline{D}^2 + \frac{N_d - 1}{N_d} s_D^2, \quad (6.17)$$

waarbij s_D een schatting is van de standaardafwijking van de dipoollokalisatiefout:

$$s_D = \left(\frac{1}{N_d - 1} \sum_{i=1}^{N_d} \left(\|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_{ANN,i}\| - \overline{D} \right)^2 \right)^{\frac{1}{2}}. \quad (6.18)$$

Na het beëindigen van de training van het neurale netwerk wordt de lokalisatie nauwkeurigheid tenslotte bepaald op basis van een *testset* van 10000 testvoorbeelden, waarvoor de dipoollokatie en -componenten willekeurig gekozen werden binnen het testcompartiment.

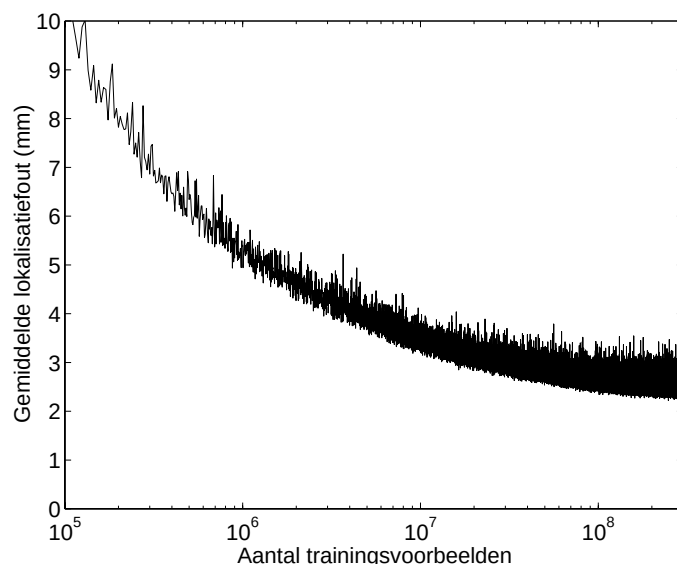
6.5 Resultaten

6.5.1 Trainingsverloop

In figuur 6.6 wordt een typisch verloop getoond van de gemiddelde dipoollokalisatiefout (validatieset 2) als functie van het aantal aangeboden trainingsvoorbeelden (logaritmische schaal), voor een neurale netwerk met twee verborgen lagen met 45 neuronen en drie neuronen in de uitgangslaag (structuur zoals in figuur 6.4a), getraind voor het sferisch hoofdmodel. De figuur toont dat de gemiddelde lokalisatiefout bij het begin van de training een steile afname vertoont. Naarmate de training vordert, daalt de lokalisatiefout steeds minder snel.

Alhoewel het verloop van figuur 6.6 toont dat de gemiddelde lokalisatiefout minstens blijft dalen totdat 300 miljoen voorbeelden aangeboden zijn, zal het aantal trainingsvoorbeelden verder in dit hoofdstuk om praktische redenen (zie sectie 6.5.6 over de rekentijd) meestal beperkt worden tot 10 miljoen.

Het valt op dat de gemiddelde lokalisatiefout ondanks de op grote schaal dalende trend geenszins monotoon afneemt, hetgeen te wijten is aan het ‘stochastisch karakter’ van de sequentiële training. In alle figuren verder in dit hoofdstuk die het trainingsverloop voor neurale netwerken tonen, zal niet de gemiddelde lokalisatiefout zelf afgebeeld worden, maar het ‘lopend minimum’ van de lokalisatiefout. Hiermee wordt bedoeld dat de curve als functie van het

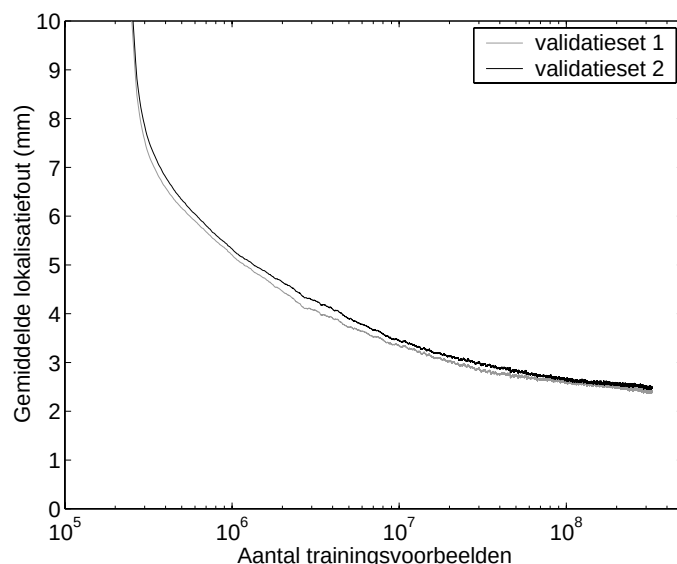


Figuur 6.6: Typisch trainingsverloop voor een MLP met twee verborgen lagen met 45 neuronen en drie uitgangsnuronen, voor dipoollokalisatie in een sferisch hoofdmodel. De leergraad η bedraagt 0.01.

aantal trainingsvoorbeelden de tot dan toe laagste bereikte waarde van de lokalisatiefout afbeeldt. Deze curven zullen bijgevolg een stuksgewijze constant en monotoon dalend verloop vertonen, zoals waar te nemen is in figuur 6.8.

Figuur 6.7 toont voor hetzelfde netwerk als in figuur 6.6 het verloop van de gemiddelde lokalisatiefout voor beide validatiesets 1 en 2 (aantal trainingsvoorbeelden op logaritmische schaal). Omdat het verschil tussen de twee curven veel kleiner bleek dan de ‘fluctuaties’ (zie figuur 6.6) op elk van de curven, wordt echter een bewegend gemiddelde afgebeeld met een vensterbreedte van 101 punten. Elk punt van de curven in figuur 6.6 vertegenwoordigt bijgevolg een gemiddelde lokalisatiefout gedurende een trainingsinterval van $100 \times 5000 = 5 \cdot 10^5$ trainingsvoorbeelden.

De figuur toont vooreerst dat de gemiddelde lokalisatiefout voor validatieset 2 steeds in geringe mate hoger is dan de fout voor validatieset 1. Dit verschijnsel vindt zijn oorsprong in het feit dat de dipoolposities beschouwd in validatieset 1 een subset vormen van de posities waarvoor de trainingsvoorbeelden gegenereerd worden, terwijl voor de voorbeelden in validatieset 2 willekeurige posities beschouwd worden. Om een goede schatting van de dipoollokatie op te leveren voor de voorbeelden uit de validatiesets, moet het MLP zijn antwoord ‘generaliseren’ uit de kennis die verworven werd uit



Figuur 6.7: Trainingsverloop van de gemiddelde lokalisatiefout voor validatiesets 1 en 2 (na toepassing van een bewegend-gemiddelfiltering van de curven), voor de training van het '27-45-45-3'-netwerk.

de trainingsvoorbeelden. Het MLP kan zich voor de voorbeelden uit validatieset 1 baseren op trainingsvoorbeelden met dezelfde posities, maar verschillende dipooloriëntaties. Voor validatieset 2 moet de generalisatie gebeuren op basis van trainingsvoorbeelden waarvan zowel de posities als de oriëntaties verschillen.

Ondanks het feit dat tijdens de training slechts een beperkte set van dipoolposities beschouwd wordt, treedt geen 'overfitting' op van het MLP, hetgeen waar te nemen zou zijn als een stijging van het trainingsverloop voor validatieset 2 vanaf een bepaalde fase in de trainingssessie, zoals werd besproken in de context van 'early stopping'. Dit betekent enerzijds dat het langdurig trainen van het MLP voor dipoollokalisatie niet nadelig is voor de generalisatie van het netwerk. Anderzijds betekent het wel dat de 'early stopping'-methode als stopcriterium niet bruikbaar is.

6.5.2 Keuze van trainingsstrategie en -parameters

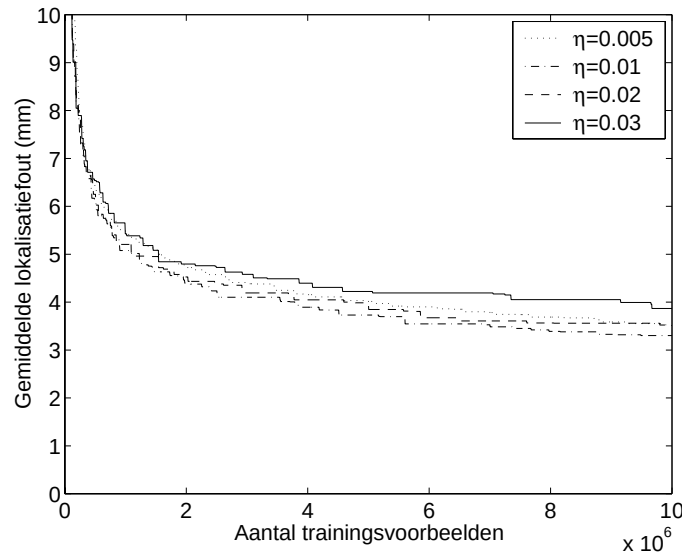
Incrementele training vs. batch-training

Voor de training van een MLP voor dipoollokalisatie werd zowel incrementele training als batch-training uitgetest. Voor de batch-training werden verschillende batch-grootten N_b beschouwd, waarbij een batch-grootte N_b betekent dat de gewichten van het MLP slechts aangepast worden na het aanbieden en verwerken van N_b opeenvolgende trainingsvoorbeelden. Na het uitvoeren van testen voor verschillende batch-grootten is echter gebleken dat batch-training geen snellere daling van de lokalisatiefout (als functie van het aantal aangeboden voorbeelden) kon realiseren. Een gelijkaardige bevinding wordt beschreven in [154], weliswaar in de sterk verschillende context van probabiliteitsschattingen ten behoeve van spraakherkenning. Verder in dit proefschrift wordt de training van MLP's steeds uitgevoerd d.m.v. incrementele training.

Keuze van de leergraad

Een geschikte waarde voor de leergraad η werd proefondervindelijk bepaald door observatie van het trainingsverloop van een MLP voor verschillende waarden van η . Figuur 6.8 toont het trainingsverloop voor een MLP met structuur '27-45-45-3' (2 verborgen lagen met 45 neuronen, 3 uitgangsneuronen) voor een aantal verschillende waarden van de leergraad tussen 0.001 en 0.03. De figuur toont dat een te lage waarde van η een traag dalende gemiddelde lokalisatiefout oplevert, omdat de gewichtsaanpassingen klein zijn. Een te grote waarde van η blijkt echter ook nadelig voor het trainingsverloop, wegens het ontstaan van oscillaties in de gewichtscoefficienten. In het verdere verloop van dit hoofdstuk zal steeds 0.01 gebruikt worden als de waarde van de leergraad η , aangezien deze waarde volgens de figuur een goed compromis vormt.

Verder vermelden we kort nog twee pogingen om een sneller dalende gemiddelde lokalisatiefout te bekomen gedurende de training. Een eerste poging bestaat uit het geleidelijk reduceren van de leergraad η naarmate de training vordert, hetgeen voor sommige problemen een snellere convergentie van de training kan opleveren [154]. Voor het reduceren van de leergraad werd een geometrisch verval beschouwd, waarbij de leergraad telkens na het verwerken van een trainingsvoorbeeld vermenigvuldigd werd met een vervalfactor $\gamma = 1 - \epsilon$ ($\epsilon \ll 1$). Na experimenten met uiteenlopende waarden van de parameter γ en startwaarden η_0 voor de leergraad η werd echter vastgesteld dat deze werkwijze voor het dipoollokalisatieprobleem geen sneller dalende lokalisatiefout opleverde. Een tweede poging bestaat uit het gebruik van de techniek 'Rprop' (Eng., Resilient backpropagation), een variant op de training met



Figuur 6.8: Trainingsverloop voor een MLP met structuur ‘27-45-45-3’ bij training met verschillende waarden voor de leergraad η .

behulp van EBP, waarbij de gewichtsaanpassingen niet bepaald worden door de waarde van de afgeleiden $\frac{\partial E}{\partial w_{jk}}$, maar enkel door het teken van deze afgeleiden [107]. Hoewel geargumenteed wordt dat deze alternatieve trainingsmethode voor MLP's een aanzienlijk snellere training kan opleveren [106], werd voor het dipoollokalisatieprobleem geen voordelig effect van dit algoritme vastgesteld.

Gebruik van een momentterm

We hebben eveneens het gebruik van een momentterm toegepast bij de training van een MLP voor het dipoollokalisatieprobleem, met behulp van de waarden 0.5, 0.8 en 0.9 voor het moment μ . Voor elk van deze drie waarden werd uit verschillende waarden van de leergraad η de optimale waarde geselecteerd, vermits de optimale waarde van η afhankelijk is van de gebruikte waarde voor μ . Voor geen enkele van de drie waarden van het moment werd er echter een sneller trainingsverloop bereikt. Om deze reden wordt in de verdere toepassingen in dit hoofdstuk geen momentterm aangewend.

6.5.3 Dimensionering van het meerlaagsperceptron

Een aantal ontwerpparameters voor de neurale-netwerkstructuur dienen nog bepaald te worden, zoals het aantal verborgen lagen en het optimale aantal neuronen N in deze verborgen lagen. Bovendien kan er gekozen worden tussen één enkel netwerk met drie uitgangen om elk van de drie plaatscoördinaten samen te bepalen, of drie aparte neurale netwerken met elk één uitgangsneuron, waarbij de plaatscoördinaten onafhankelijk van elkaar bepaald worden. De keuze voor de vermelde ontwerpparameters zullen we baseren op een vergelijking van verschillende netwerkstructuren d.m.v. twee kenmerken: de lokalisatienauwkeurigheid van het netwerk en de benodigde rekentijd voor het oplossen van het dipoollokalisatieprobleem met dit netwerk.

Op basis van het aantal verborgen lagen (één of twee) en het aantal deelnetwerken (één of drie) beschouwen we vier verschillende groepen neurale netwerken voor bronlokalisatie. Elke groep bevat een aantal netwerken met een variërend aantal neuronen N in de verborgen laag of lagen. Het doel is uit de beschouwde netwerkstructuren één exemplaar te selecteren dat een voldoende lage gemiddelde lokalisatiefout kan realiseren na afloop van de training, en tegelijkertijd een voldoende korte rekentijd nodig heeft om een dipoollokalisatie uit te voeren. De gekozen netwerkstructuur wordt dan verder gebruikt in het vervolg van dit hoofdstuk.

Tabel 6.1 bevat een opsomming van de vier groepen neurale netwerken die beschouwd worden. Een netwerkstructuur wordt verkort genoteerd, waarbij ‘27- N -3’ bv. een netwerk beschrijft met één verborgen laag met N neuronen, en 3 uitgangsneuronen. Een netwerkstructuur bestaande uit 3 aparte neurale netwerken met elk twee lagen van N neuronen wordt verkort genoteerd als ‘(27- N -1)x3’.

Als eerste kenmerk van het ANN wordt na de training de gemiddelde lokalisatiefout van het netwerk geschat, door een dipoollokalisatie uit te voeren voor 10000 voorbeelden uit een testset (dipolen met willekeurige lokaties binnen de testzone, en willekeurige dipoolcomponenten).

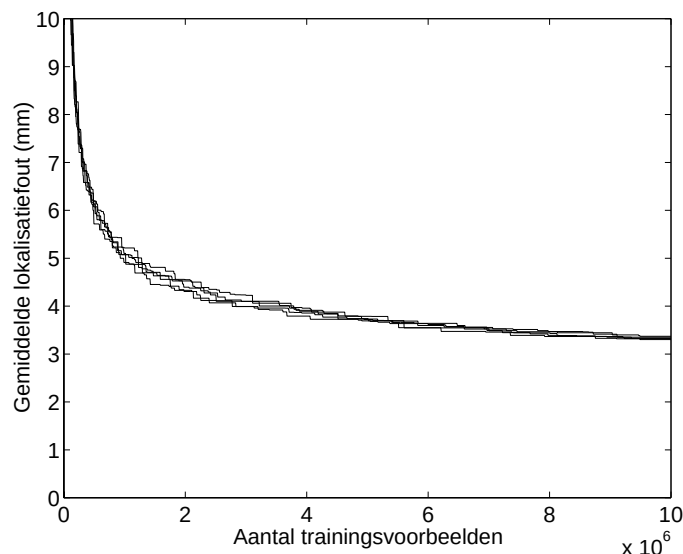
Als tweede kenmerk wordt de benodigde rekentijd beschouwd om met het netwerk een dipoollokalisatie uit te voeren. Deze rekentijd wordt uitsluitend bepaald door de structuur en grootte van het netwerk. Bij het gebruik van een neurale netwerk worden drie soorten bewerkingen uitgevoerd: vermenigvuldigingen, optellingen en berekeningen van de tangenshyperbolicusfunctie. Voor elk van de beschouwde groepen van neurale netwerken staan de aantallen van deze bewerkingen vermeld in tabel 6.2. Het aantal vermenigvuldigingen is gelijk aan het aantal gewichtscoefficienten van het netwerk. Het aantal optellingen is hier eveneens aan gelijk. Het aantal tanh-evaluaties tenslotte is gelijk aan het aantal neuronen in het netwerk.

1 laag, 1 MLP	1 laag, 3 MLP's	2 lagen, 1 MLP	2 lagen, 3 MLP's
27-30-3	(27-15-1)x3	27-15-15-3	(27-10-10-1)x3
27-45-3	(27-20-1)x3	27-20-20-3	(27-12-12-1)x3
27-60-3	(27-25-1)x3	27-25-25-3	(27-15-15-1)x3
27-75-3	(27-30-1)x3	27-30-30-3	(27-17-17-1)x3
27-90-3	(27-35-1)x3	27-35-35-3	(27-20-20-1)x3
27-105-3	(27-40-1)x3	27-40-40-3	(27-22-22-1)x3
27-120-3	(27-45-1)x3	27-45-45-3	(27-25-25-1)x3
27-150-3	(27-50-1)x3	27-50-50-3	(27-27-27-1)x3
27-180-3	(27-60-1)x3	27-60-60-3	(27-30-30-1)x3
27-210-3	(27-80-1)x3	27-75-75-3	(27-35-35-1)x3

Tabel 6.1: De netwerkstructuren beschouwd in figuur 6.10 voor het vergelijken van snelheid en nauwkeurigheid van neurale netwerken voor dipoollokalisatie.

structuur	aantal + en *	aantal tanh	aantal flops
27-N-3	$30N$	$N + 3$	$80N + 60$
(27-N-1)×3	$84N$	$3N + 3$	$228N + 60$
27-N-N-3	$N^2 + 30N$	$2N + 3$	$2N^2 + 100N + 60$
(27-N-N-1)×3	$3N^2 + 84N$	$6N + 3$	$6N^2 + 288N + 60$

Tabel 6.2: Aantallen optellingen, vermenigvuldigingen en tanh-evaluaties voor de verschillende beschouwde netwerkstructuren.



Figuur 6.9: Trainingscurven horend bij 5 verschillende trainingssessies voor hetzelfde '27-45-45-3'-netwerk.

De rekentijden van de netwerken worden berekend als een gewogen som van de aantallen vermenigvuldigingen, optellingen en $\tanh$ -berekeningen, waarbij respectievelijk de gewichten 1, 1 en 20 werden gebruikt, op basis van tijdsmetingen met een Sun Ultra 60 (één UltraSPARC-II 360 MHz processor, 768 Mb RAM geheugen, Solaris 2.6 besturingssysteem). De vermelde rekentijden zijn bijgevolg uitgedrukt in aantallen vlottende-kommagetalbewerkingen (Eng. floating point operations, *flops*).

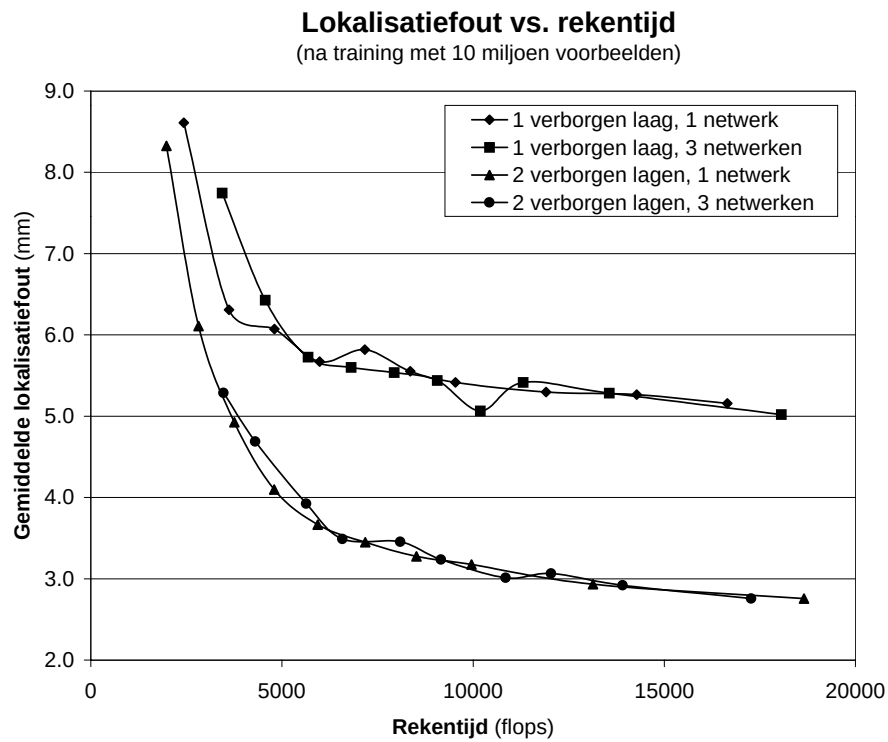
Het is belangrijk op te merken dat de gemiddelde lokalisatiefout onderhevig is aan een bepaalde graad van onzekerheid. De redenen hiervoor zijn het random karakter van de initialisatie van netwerkgewichten, en het random karakter van de trainingsprocedure zelf, namelijk de willekeurige keuze van een dipoollokatie uit een discrete set van mogelijkheden en de willekeurige keuze van dipoolcomponenten. Elke aparte training met tien miljoen voorbeelden, met aansluitend de berekening van de gemiddelde lokalisatienauwkeurigheid, die men zou uitvoeren voor eenzelfde netwerkstructuur kan dus opgevat worden als een waarneming van een toevalsvariabele met een zekere distributie rond haar gemiddelde. Dit fenomeen wordt geïllustreerd in figuur 6.9, die het trainingsverloop toont voor vijf onafhankelijke trainingen van het '27-45-45-3'-netwerk, waarbij telkens verschillende willekeurige gewichtsinitialisaties werden uitgevoerd.

Beide berekende netwerkkenmerken worden in figuur 6.10 afgebeeld voor elk van de beschouwde netwerken in de vier groepen, na afloop van een trainingsprocedure met 10 miljoen trainingsvoorbeelden. In deze figuur stemt elk van de 40 punten overeen met één van de 40 verschillende netwerkstructuren in tabel 6.1, en elk van de 4 curven met één van de 4 kolommen in de tabel. Voor elk van de vier categorieën toont figuur 6.10 een gelijkaardig verloop bij een variërend aantal neuronen in de verborgen laag (lagen). Een te laag aantal verborgen neuronen levert een ondermaats presterend netwerk op met een hoge gemiddelde lokalisatiefout. Een intuïtieve verklaring hiervoor is dat het netwerk als het ware te weinig vrijheidsgraden (gewichtparameters) heeft om de complexiteit van het lokalisatieprobleem te vatten. Wordt het aantal neuronen geleidelijk verhoogd, dan neemt men een verbetering waar van de gemiddelde lokalisatiefout, ten koste van een toenemende rekentijd. De daling van de lokalisatiefout blijkt voor elk van de vier klassen netwerken te stagneren wanneer een bepaald aantal neuronen bereikt wordt. Vanaf dit punt is het verder verhogen van het aantal neuronen van geen verder nut, aangezien dit enkel nog de benodigde rekentijd verhoogt.

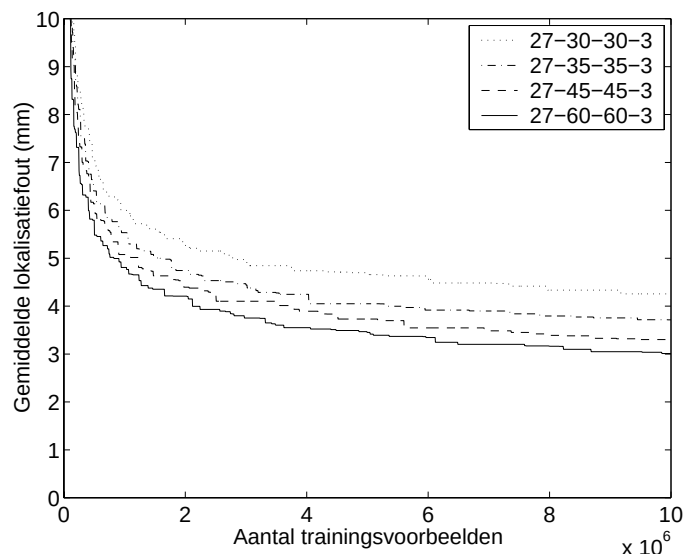
Beide groepen bestaande uit netwerken met één verborgen laag vertonen bij een vergelijkbare rekentijd duidelijk hogere gemiddelde lokalisatiefouten. Hieruit besluiten we meteen dat netwerken met twee verborgen lagen duidelijk de voorkeur genieten. Het verschil tussen de groepen netwerken met drie uitgangsneuronen enerzijds, en de groepen netwerken bestaand uit drie aparte eenheden anderzijds, is zo goed als onbestaand, lettend op de reeds vermelde opmerking over de onzekerheid in de gemiddelde lokalisatiefout. Voor het verdere verloop werd het netwerk met de '27-45-45-3'-structuur gekozen. Dit netwerk heeft een aanvaardbare gemiddelde lokalisatiefout (3.27 mm) en figuur 6.10 toont duidelijk dat het verhogen van het aantal neuronen de nauwkeurigheid enkel nog verlaagt ten koste van een vrij grote stijging van de rekentijd.

In de volgende figuren observeren we het trainingsverloop van enkele van de 40 netwerkstructuren die in figuur 6.10 en tabel 6.1 beschouwd werden.

Figuur 6.11 toont het trainingsverloop van 4 netwerkstructuren uit de groep '2 verborgen lagen, 1 netwerk'. Deze figuur toont dat een netwerk een des te grotere aanvankelijke leersnelheid vertoont, naarmate het aantal neuronen (en dus het aantal vrijheidsgraden of gewichtscoefficienten) groter wordt. Nadat enkele miljoenen trainingsvoorbeelden werden aangeboden, blijkt de helling van de trainingscurve echter voor alle netwerken vergelijkbaar. De curve corresponderend met '2 verborgen lagen, 1 netwerk' in figuur 6.10 zou bijgevolg, indien verder werd getraind met meer dan 10 miljoen voorbeelden, globaal naar beneden verschuiven, met behoud van haar vorm. Op basis van analoge



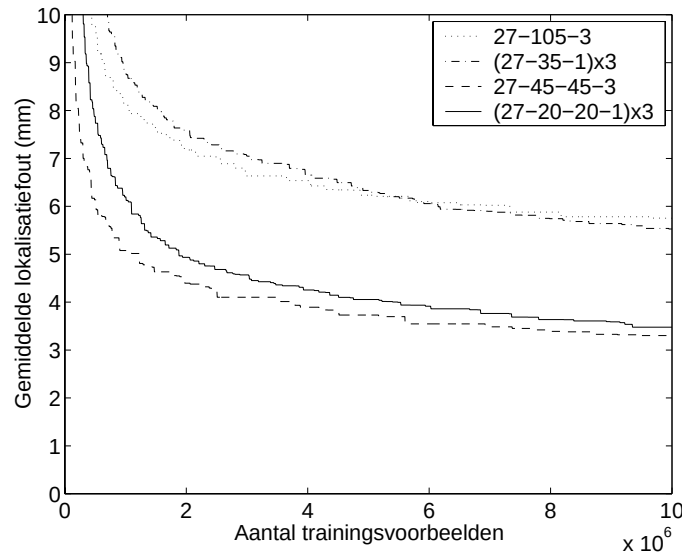
Figuur 6.10: Gemiddelde lokalisatiefout na 10 miljoen trainingsvoorbeelden vs. de rekentijd benodigd voor een dipoollokalisatie, voor 4 groepen van netwerkstructuren met variërend aantal verborgen neuronen (zie tabel 6.1).



Figuur 6.11: Trainingsverloop voor 4 netwerkstructuren uit de groep ‘2 verborgen lagen, 1 netwerk’ met verschillende aantallen verborgen neuronen.

grafieken als in figuur 6.11 kan dezelfde conclusie getrokken worden voor de drie andere curven in figuur 6.10. Figuur 6.12 toont het trainingsverloop van 4 netwerkstructuren (één uit elk van de vier groepen) met een vergelijkbare rekentijd en dus ook nagenoeg hetzelfde aantal gewichtsparemeters. Uit deze figuur blijkt dat, ondanks de verschillen in aanvankelijke leersnelheid, ook hier de helling van de trainingscurven weinig verschillen nadat enkele miljoenen trainingsvoorbeelden verwerkt zijn. Hieruit volgt dat de onderlinge ligging van de vier curven in figuur 6.10 weinig zou wijzigen door verder te trainen met meer dan 10 miljoen voorbeelden, maar dat enkel nog een globale verschuiving van alle curven naar lagere lokalisatiefouten waargenomen zou worden. Door de informatie uit figuren 6.11 en 6.12 te combineren kan dus geconcludeerd worden dat de keuze van een geschikte netwerkstructuur, op basis van de vorm van de vier curven in figuur 6.10, niet zou veranderen wanneer het aantal trainingsvoorbeelden werd opgevoerd.

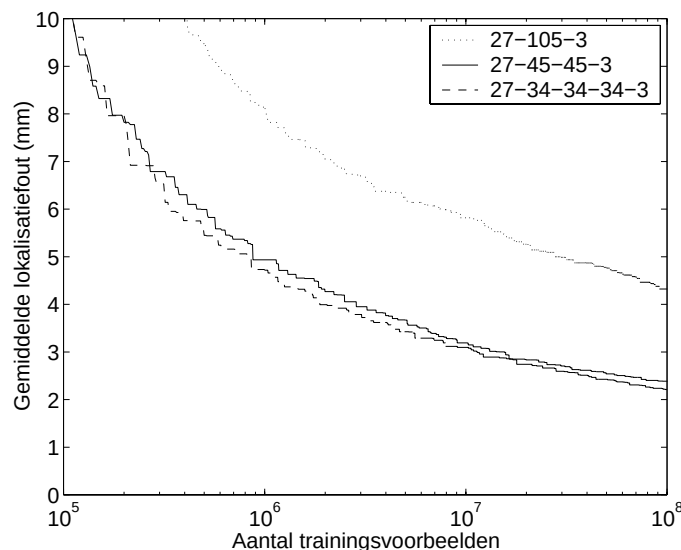
Het is belangrijk te beklemtonen dat neurale netwerken met verschillende structuren en aantallen neuronen een verschillend trainingsverloop vertonen, zoals in de figuren 6.11 en 6.12 werd waargenomen. Daarom is in het algemeen geval het gebruik van een constant aantal trainingsvoorbeelden niet de aangewezen methode voor het vergelijken van de prestatie van verschillende netwerkstructuren. In de plaats hiervan zou men een stopcriterium kun-



Figuur 6.12: Trainingsverloop voor 4 netwerkstructuren met 1 of 2 verborgen lagen en bestaand uit één netwerk of drie deelnetswerken. De 4 netwerken hebben een vergelijkbaar aantal vrijheidsgraden.

nen gebruiken dat gebaseerd is op de vorm van de individuele trainingscurve van elk netwerk. De argumentatie in de vorige paragrafen toont echter aan op basis van de vorm van de trainingscurven dat de informatie verkregen na een vast aantal van 10 miljoen trainingsvoorbeelden voldoende betrouwbaar is om een kwalitatieve vergelijking tussen de verschillende netwerkstructuren toe te laten.

Op basis van de vergelijking van MLP's met één of twee verborgen lagen werd in deze sectie reeds geconcludeerd dat MLP's met twee verborgen lagen duidelijk de voorkeur genieten, aangezien zij voor eenzelfde complexiteit van het netwerk een aanzienlijk betere lokalisatienauwkeurigheid kunnen realiseren. In figuur 6.13 worden drie verschillende MLP's beschouwd met vergelijkbare aantallen vrijheidsgraden, waarbij één van de netwerken drie verborgen lagen heeft. De figuur toont duidelijk dat, zelfs na langdurige training, het MLP met drie verborgen lagen geen noemenswaardige winst in lokalisatienauwkeurigheid oplevert in vergelijking met het MLP met twee verborgen lagen.



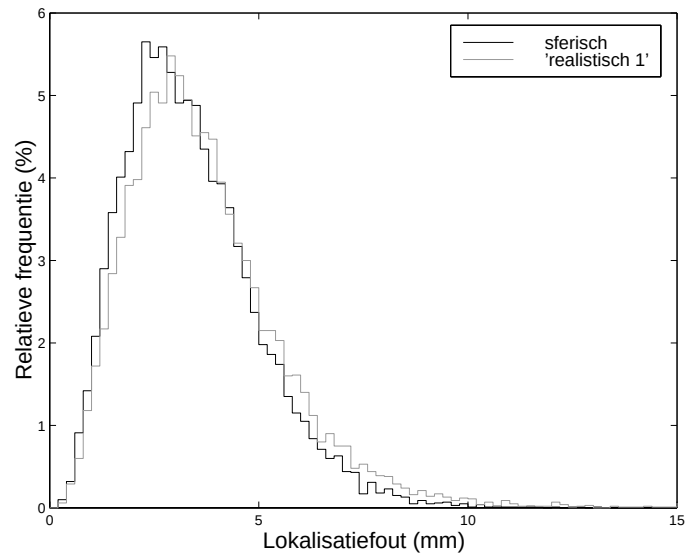
Figuur 6.13: Trainingsverloop (100 miljoen trainingsvoorbeelden, logaritmische schaal) voor netwerkstructuren met 1, 2 en 3 verborgen lagen. De drie netwerken hebben een vergelijkbaar aantal vrijheidsgraden.

6.5.4 Lokalisatienauwkeurigheid

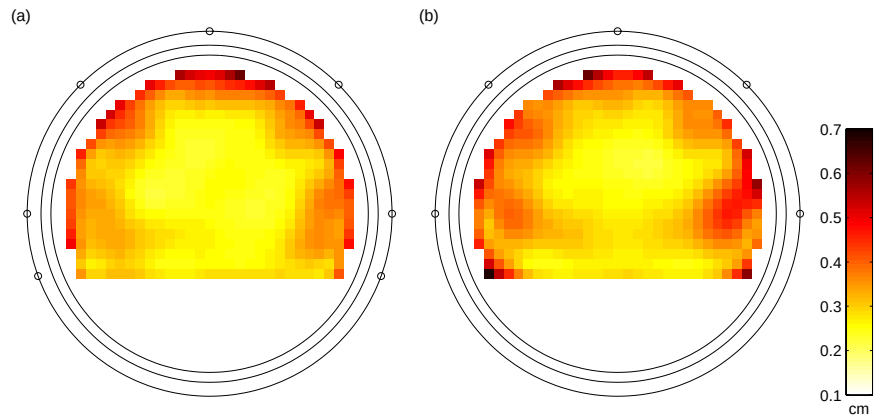
Sferisch hoofdmodel

Nadat het 27-45-45-3 netwerk met 10 miljoen trainingsvoorbeelden getraind werd, werd de lokalisatiefout geëvalueerd voor een testset van 10000 dipolen met willekeurige lokaties binnen het testcompartiment en met willekeurige dipoolcomponenten. Een histogram van de lokalisatiefout wordt afgebeeld in figuur 6.14. De gemiddelde lokalisatiefout, de standaardafwijking en de maximale lokalisatiefout bedragen respectievelijk 3.27 mm, 1.59 mm en 12.9 mm. Daarnaast werd de gemiddelde lokalisatiefout ook onderzocht als functie van de plaats. Hiertoe werd de testzone verdeeld in kubische voxels met ribben met lengte 0.5 cm. In elk voxel werden 100 dipolen gegenereerd met willekeurige oriëntaties, en met willekeurige posities binnen het voxel. De gemiddelde lokalisatiefout per voxel wordt in een coronale en een sagittale snede doorheen het sferisch hoofdmodel voorgesteld in figuur 6.15. De figuur toont dat de grootste gemiddelde lokalisatiefout optreedt aan de randen van de testzone.

Alhoewel zowel de geometrie van het sferisch hoofdmodel als de plaatsing van de elektroden perfect links-rechts symmetrisch zijn, kan men in figuur 6.15a een lichte asymmetrie opmerken van de lokalisatiefout als functie



Figuur 6.14: Histogram van de dipoollokalisatiefouten op basis van 10000 testvoorbeelden: sferisch hoofdmodel (zwart) en realistisch hoofdmodel (grijs).



Figuur 6.15: Dipoollokalisatiefout als functie van de plaats in het sferisch hoofdmodel: (a) coronale doorsnede en (b) sagittale doorsnede.

van de plaats. Hieruit kan geconcludeerd worden dat het random karakter van de gewichteninitialisatie en van de keuze van voorbeelden tijdens de training verantwoordelijk zijn voor de asymmetrie van de lokalisatiefout. Een lichte asymmetrie blijft behouden, zelfs na het aanbieden van 10 miljoen trainingsvoorbeelden. Telkens de volledige trainingsprocedure (initialisatie + eigenlijke training) herhaald wordt voor dezelfde netwerkstructuur, wordt een verschillend asymmetrisch patroon verkregen voor de lokalisatiefout als functie van de plaats.

Zoals vroeger werd beschreven, worden de posities van de trainingsdipolen willekeurig gekozen uit een discrete set van mogelijke posities op een kubisch rooster met roosterafstand 0.5 cm, in de plaats van de x -, y - en z -coördinaten willekeurig te kiezen binnen het continu bereik van de testzone. Om het eventuele beperkende effect hiervan op de lokalisatienauwkeurigheid te onderzoeken, werd hetzelfde neurale netwerk getraind, gebruikmakend van een discrete set van dipoolposities op een kubisch rooster met roosterafstand 0.25 cm. Overstappen van een roosterafstand 0.5 cm naar een rooster met afstand 0.25 cm kan beschouwd worden als een stap in de richting naar het volledig willekeurig kiezen van de coördinaten. Bijgevolg zou, indien het gebruik van het rooster met afstand 0.5 cm de lokalisatienauwkeurigheid van het neurale netwerk negatief beïnvloedt, de lokalisatiefout reeds lager moeten worden bij overstap naar een rooster met afstand 0.25 cm. De lokalisatienauwkeurigheid in het geval van roosterafstand 0.25 cm was echter niet lager dan in het geval 0.5 cm, hetgeen toont dat werken met een rooster met afstand 0.5 cm een voldoende goede benadering is van een trainingsprocedure met volledig willekeurige lokaties voor trainingsdipolen.

Realistisch hoofdmodel

Hetzelfde neurale netwerk met structuur 27-45-45-3 werd getraind met voorbeelden gegenereerd binnen een realistische hoofdgeometrie ('realistisch model 1' genoemd). Na training met 10 miljoen voorbeelden werd de lokalisatiefout opnieuw geëvalueerd voor een testset van 10000 dipolen met willekeurige lokaties binnen de testzone en willekeurige dipoolcomponenten. Het corresponderende histogram wordt eveneens afgebeeld in figuur 6.14, samen met het histogram voor het geval van het sferisch hoofdmodel. De gemiddelde lokalisatiefout, de standaardafwijking van de fout en de maximale lokalisatiefout bedragen respectievelijk 3.60 mm, 1.87 mm en 30.2 mm. Deze resultaten tonen dat het neurale netwerk getraind voor dipoollokalisatie in een realistische geometrie in geringe mate slechter lokaliseert dan een netwerk getraind voor de sferische geometrie. Het histogram voor het realistisch geval, dat globaal

Hoofdmodel	Lokalisatiefout (mm)		
	$\bar{D}$	s_D	D_{max}
sferisch model (analytisch)	3.27	1.59	12.9
sferisch model (FDM)	3.73	1.88	16.4
realistisch model 1	3.60	1.87	30.2
realistisch model 2	3.79	1.94	28.1
realistisch model 3	3.51	1.81	27.6
realistisch model 4	3.49	1.84	21.0
realistisch model 5	3.84	1.98	17.7

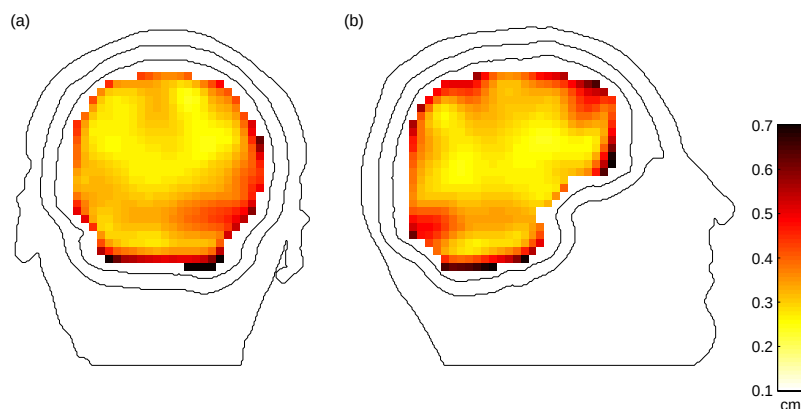
Tabel 6.3: Gemiddelde, standaardafwijking en maximale waarde van de dipoollokalisatiefout van het neurale netwerk, voor het sferische hoofdmodel (gebruikmakend van de analytische uitdrukking of de FDM voor het voorwaarts probleem) en voor vijf verschillende realistische hoofdmodellen.

dezelfde vorm heeft als in het sferische geval, ligt inderdaad iets meer verschoven naar de hogere waarden van de lokalisatiefout.

Tabel 6.3 vat de informatie samen over de lokalisatienauwkeurigheid in de sferische en realistische hoofdmodellen. Naast de reeds vermelde resultaten voor de geometrie ‘realistisch model 1’, worden ook het gemiddelde, de standaardafwijking en de maximale waarde van de lokalisatiefout gegeven voor vier andere realistische geometrieën. De term ‘sferisch (FDM)’ betreft een neurale netwerk getraind en getest met behulp van voorbeelden uit een sferische geometrie, waarbij echter de voorwaartse berekeningen werden uitgevoerd met behulp van de eindige-differentiemethode, en niet met de analytische formules voor het voorwaarts probleem in een sferisch model. De tabel toont dat de gemiddelde lokalisatiefout voor elk van de vijf realistische geometrieën hoger is dan in het geval ‘sferisch (analytisch)’. Hieruit zou men kunnen besluiten dat het lokalisatieprobleem in een realistische geometrie complexer is, en dus moeilijker aan te leren door het netwerk, dan in een sferische geometrie. Het feit echter, dat de gemiddelde lokalisatiefout voor ‘sferisch (FDM)’ eveneens hoger is dan in het ‘sferisch (analytisch)’ geval suggereert dat de grotere complexiteit van het probleem eerder te wijten is aan het gebruik van de numerieke techniek FDM, dan aan de realistische vorm van de geometrie.

Figuur 6.16 toont de gemiddelde dipoollokalisatiefout als functie van de plaats in een coronale en sagittale snede doorheen het model ‘realistisch 1’. Net zoals in het sferische geval blijkt de lokalisatiefout groter te zijn dichtbij de randen van het testcompartiment.

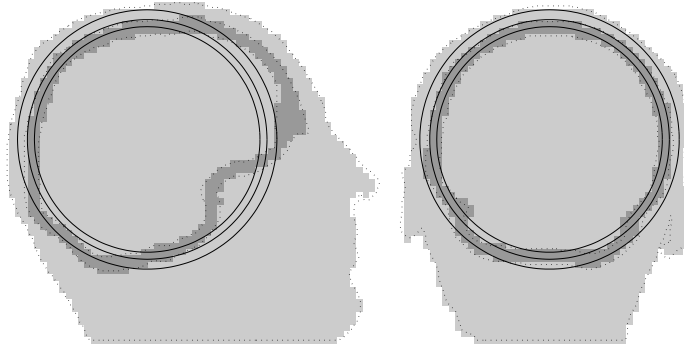
Het gebruik van realistische hoofdmodellen bij dipoollokalisatie met behulp van een neurale netwerk vertoont het nadeel dat voor elke patiënt een



Figuur 6.16: Dipoollokalisatiefout als functie van de plaats in het ‘realistisch model 1’: (a) coronale doorsnede en (b) sagittale doorsnede.

apart neurale netwerk getraind dient te worden met het geschikte hoofdmodel, hetgeen een aanzienlijke rekenlast met zich meebrengt (zie sectie 6.5.6). Aangezien een sferisch hoofdmodel een benadering is voor een realistisch hoofdmodel, kunnen de gewichtscoefficienten van een voor het sferisch model getraind MLP echter gebruikt worden als vertrekpunt voor de training van datzelfde MLP voor een realistisch hoofdmodel. Zoals reeds eerder uitgelegd, wordt de normalisatie van de dipoolcoördinaten binnen het realistisch model daartoe afgestemd op de best passende sfeer bij het scheidingsoppervlak tussen de hersen- en schedelcompartimenten. Dit wordt geïllustreerd in figuur 6.17.

Figuur 6.18 toont het verloop van de training van het ‘27-45-45-3’-netwerk voor het ‘realistisch 1’-hoofdmodel. De eerste curve toont het verloop voor het geval waarin de netwerkgewichten geïnitieerd werden met willekeurige waarden. De tweede curve toont het trainingsverloop dat verkregen wordt door een MLP voor het sferisch geval als uitgangspunt te nemen. Hiertoe werden de gewichten overgenomen van een MLP met dezelfde structuur, dat reeds m.b.v. 10 miljoen trainingsvoorbeelden getraind was voor het sferisch hoofdmodel. In het tweede geval vertoont het MLP duidelijk reeds vanaf het begin een ‘voorsprong’, in de vorm van een lagere gemiddelde lokalisatiefout. Indien een vast aantal trainingsvoorbeelden (bv. 10 miljoen) vooropgesteld wordt, is uit de grafiek af te leiden dat het voordeel wat de uiteindelijke gemiddelde lokalisatiefout betreft, slechts minder dan een halve millimeter bedraagt. Indien een bepaalde gemiddelde lokalisatienauwkeurigheid (bv. 4 mm) vooropgesteld wordt en de training bij het bereiken hiervan afgebroken wordt, dan leidt het gebruik van de ‘sferische gewichten’ duidelijk tot een kortere trainingssessie



Figuur 6.17: Illustratie van de overeenstemming tussen een realistisch en een sferisch hoofdmodel, op basis van de best passende sfeer bij het scheidingsoppervlak tussen de hersen- en schedelcompartimenten.

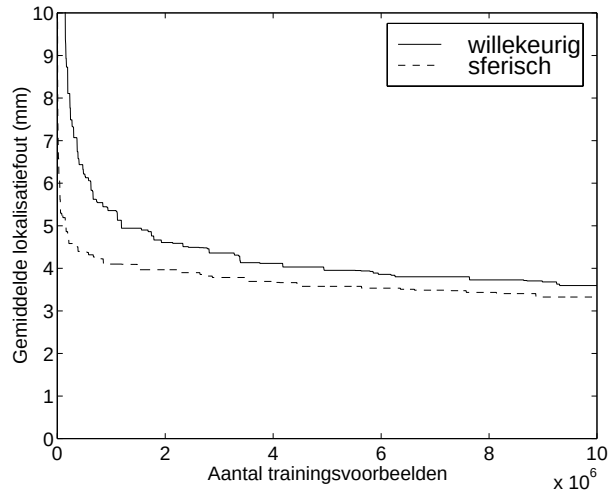
dan in het geval van een willekeurige gewichtsinitialisatie.

Het weze opgemerkt dat de overeenstemming tussen het realistisch en het sferisch hoofdmodel, evenals de overeenstemming tussen de bijbehorende trainings- en testzones, helemaal niet optimaal is. Om deze overeenstemming te verbeteren, kan bv. overwogen worden om de best passende sfeer niet te berekenen bij het volledige scheidingsoppervlak tussen de hersen- en schedelcompartimenten, maar enkel bij het convexe (bovenste en achterste) gedeelte van dit oppervlak. Uit figuur 6.17 blijkt bovendien duidelijk dat voor dit specifiek realistisch hoofdmodel de dikte van de schedel- en hoofdhuidcompartimenten niet perfect overeenstemmen met de diktes die ondersteld worden in het sferische model. Om deze verschillen op te vangen zou een set van vooraf getrainde netwerken voor sferische hoofdmodellen kunnen samengesteld worden, waarin verschillende schedel- en hoofdhuiddiktes vertegenwoordigd zijn en waaruit dan per patiënt het meest geschikte sferisch model als uitgangspunt kan gekozen worden.

6.5.5 Robuustheid ten opzichte van ruis en elektrodepositiefouten

Ruis

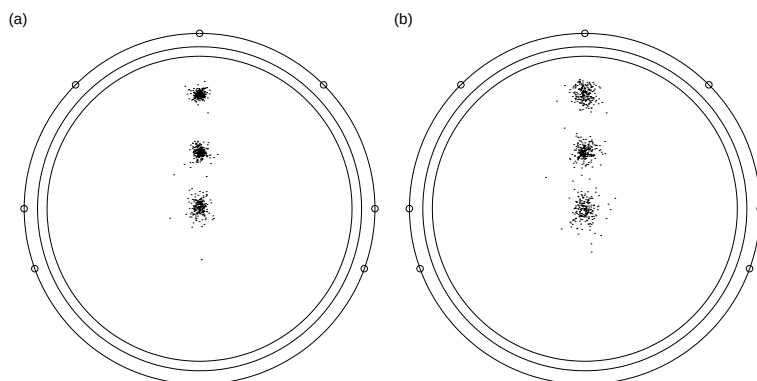
Zoals de invloed van ruis en elektrodepositiefouten reeds bestudeerd werd voor het geval van de iteratieve dipoollokalisatiemethode (hoofdstuk 4), worden hier de lokalisatiefouten onderzocht die optreden bij het uitvoeren van dipoolloka-



Figuur 6.18: Trainingsverloop bij training van het ‘27-45-45-3’-netwerk voor de ‘realistisch 1’-hoofdgeometrie, voor het geval van initialisatie met willekeurige gewichtscoëfficiënten en het geval van initialisatie met de gewichten voor het sferisch hoofdmodel.

lisatie met behulp van een neurale netwerk. Het is hierbij de bedoeling de lokalisatie nauwkeurigheid van beide methoden te vergelijken.

Om de invloed van ruis in de gemeten potentiaalwaarden te onderzoeken, wordt op een gegeven lokatie binnen het sferisch hoofdmodel een dipoolbron beschouwd met gegeven dipoolcomponenten. Voor deze dipool worden de overeenkomstige elektrodepotentialen berekend, waarna deze potentialen worden verstoord door er onafhankelijke, gaussiaans verdeelde ruiswaarden bij op te tellen. De gemiddelde waarde van de verdeling bedraagt 0 en de standaardafwijking van de gaussiaanse verdeling is σ_n . Vervolgens worden deze door ruis verstoorde potentiaalwaarden gebruikt om de dipoolbron te lokaliseren met behulp van zowel de iteratieve methode als met het neurale netwerk. Voor drie verschillende dipoollokaties langs de z -as, $(x, y, z) = (0, 0, 0)$, $(0, 0, 30)$ en $(0, 0, 60)$ mm, worden dergelijke simulaties uitgevoerd, telkens voor 1000 verschillende, willekeurig gekozen dipooloriëntaties. De willekeurige ruiswaarden aan de elektroden zijn bij elke dipoollokalisatie verschillend. Bij deze experimenten werd de waarde van σ_n zo gekozen dat een verticaal gerichte eenheidsdipool in het centrum van het sferisch hoofd een SRV met waarde 10 vertoont. In figuur 6.19 worden voor elk van de drie posities de gevonden lokaties voor 200 van de 1000 dipoollokalisaties getoond als een wolk van punten. Tabel 6.4 geeft voor elke positie het gemiddelde over de 1000



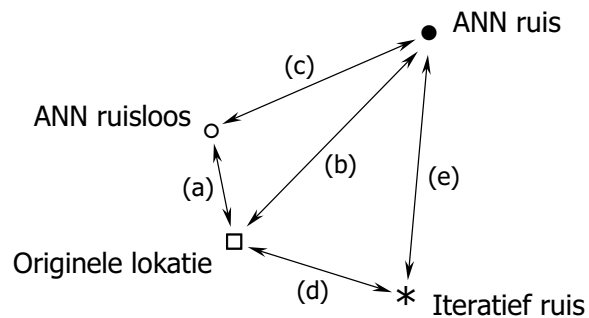
Figuur 6.19: De invloed van meetruis op de dipoollokalisatie nauwkeurigheid (SRV=10 voor een verticale dipool in (0,0,0)): (a) iteratieve dipoollokalisatie en (b) dipoollokalisatie met behulp van het neurale netwerk.

dipolen van de lokalisatiefout. De term ‘origineel’ duidt hierbij op de oorspronkelijke dipoollocatie op één van de drie beschouwde posities. De tabel toont opeenvolgend de lokalisatiefout van het neurale netwerk in het ruisloze geval (a) en voor het geval met ruis (b). Onderdeel (c) toont de gemiddelde afstand tussen de dipoollocaties die het ANN in de af- en aanwezigheid van ruis gevonden heeft. Bijgevolg geeft (c) de fout weer die veroorzaakt wordt onder invloed van de ruis alleen, aangezien de lokalisatiefout inherent aan het netwerk (zie (a)) verwijderd werd. Onderdeel (d) geeft de gemiddelde lokalisatiefout van de iteratieve lokalisatiemethode in de aanwezigheid van ruis. De lokalisatiefout van de iteratieve methode in het ruisloze geval is niet weergegeven. Deze fout bedraagt immers 0, tenminste in de veronderstelling dat het gebruikte minimalisatiealgoritme in staat is het globale minimum van de kostfunctie te vinden. Tenslotte wordt voor de volledigheid in (e) de gemiddelde afstand vermeld tussen de dipoollocaties gevonden door beide methoden. In figuur 6.20 wordt schematisch voorgesteld op basis van welke afstanden de vijf gemiddelden (a)-(e) worden berekend.

Bij observatie van (a) in tabel 6.4 zien we dat de lokalisatiefout van het ANN in het ruisloze geval gevoelig hoger is voor oppervlakkige dan voor dieper gelegen dipolen, zoals reeds vroeger werd vastgesteld. In de aanwezigheid van ruis (zie (b)) neemt de lokalisatiefout van het ANN aanzienlijk toe. In (d) zien we duidelijk dat de iteratieve lokalisatiemethode een geringere lokalisatiefout vertoont dan het ANN. De afname van (d) als functie van de dipoolcentriciteit is in overeenstemming met de waarnemingen in hoofdstuk 4. Om de ruisgevoeligheid van beide methoden objectief te vergelijken, stellen we (d)

			Dipoolpositie (mm)		
			0	30	60
(a) ANN ruisloos	t.o.v.	origineel	2.67	2.29	3.71
(b) ANN ruis	t.o.v.	origineel	6.64	5.77	6.18
(c) ANN ruis	t.o.v.	ANN ruisloos	6.09	5.33	4.76
(d) Iteratief ruis	t.o.v.	origineel	4.91	3.72	3.18
(e) ANN ruis	t.o.v.	iteratief ruis	4.39	4.36	5.44

Tabel 6.4: De invloed van meetruis op de gemiddelde dipoollokalisatiefout (mm): de dipoollokalisatiefout voor het neurale netwerk in het ruisloze geval (a), in het geval van een SRV 10 (b) en de gemiddelde positieafwijking ten gevolge van de ruis (c). (d) toont de gemiddelde lokalisatiefout ten gevolge van de ruis (SRV=10) voor de iteratieve lokalisatiemethode. (e) tenslotte geeft de gemiddelde afwijking tussen de lokaties gevonden door beide methoden.



Figuur 6.20: Schematische voorstelling van de lokalisatiefouten beschouwd in tabel 6.4.

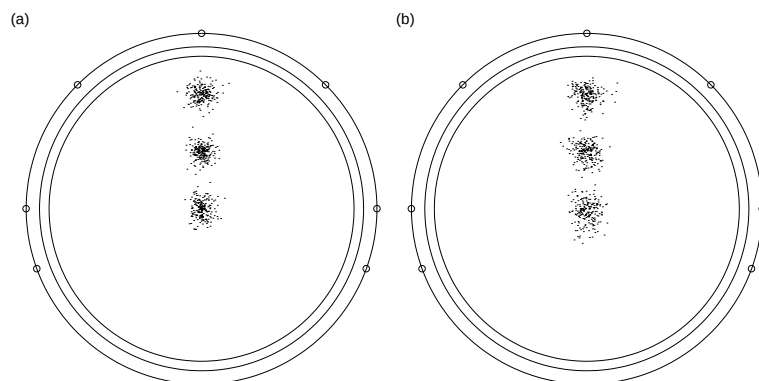
tegenover (c), i.p.v. (d) tegenover (b). Deze grootheden geven immers weer hoe groot de afwijking is tussen de gevonden lokatie in aanwezigheid van ruis en de lokatie die dezelfde methode vond in afwezigheid van de ruis. Op basis van (c) en (d) zien we dat het effect van ruis groter is bij het neurale netwerk dan bij de iteratieve lokalisatiemethode: de relatieve stijging van de fout bij overgang naar een neurale netwerk bedraagt voor de drie posities (0, 30 en 60 mm) respectievelijk 24, 43 en 50%. De grootheid (e) tenslotte toont de gemiddelde afwijking tussen de door beide methoden gevonden lokaties, in de aanwezigheid van ruis. Deze waarde is echter minder informatief betreffende het gedrag van het ANN onder invloed van ruis. Een kleine waarde van (e) wijst immers op het goed nabootsen van de iteratieve methode, niet op een lage ruisgevoeligheid.

Deze resultaten tonen dat het neurale netwerk, ondanks het feit dat het getraind werd met 'ruisloze' trainingsvoorbeelden, zinvolle resultaten oplevert voor het dipoollokalisatieprobleem. Niettemin is de gemiddelde lokalisatiefout gevoelig hoger dan de fout die optreedt bij de iteratieve dipoollokalisatie, met een percentuele verhoging die blijkt toe te nemen met de excentriciteit van de beschouwde bronnen. Het trainen van een ANN met door ruis verstoorde voorbeelden werd bestudeerd door Abeyratne [1]. Deze auteur nam waar dat hierdoor de lokalisatiefout bij hogere ruisniveaus weliswaar lager was dan in het geval van een training met ruisvrije voorbeelden, maar dat de lokalisatiefout voor voorbeelden met een hoge SRV hoger was. Het feit dat training met door ruis verstoorde voorbeelden mogelijk is, is een belangrijke eigenschap voor het geval de trainingsvoorbeelden waarover men beschikt, verkregen werden met experimentele metingen in plaats van met simulaties.

Elektrodepositiefouten

Voor de studie van de invloed van elektrodepositiefouten worden op eenzelfde manier dipolen beschouwd op een vaste plaats, met willekeurige dipooloriëntaties. Bij de voorwaartse berekening van de elektrodepotentialen wordt hier echter gebruik gemaakt van elektrodeposities die afwijken van de standaardposities, op dezelfde wijze als in hoofdstuk 4. In de inverse procedure, waar hetzij het neurale netwerk, hetzij de iteratieve procedure wordt gebruikt voor dipoollokalisatie, worden zoals voorheen (hoofdstuk 4) de standaardelektrodeposities verondersteld. Deze experimenten worden zoals in het geval van meetruis voor elke beschouwde dipoollokatie uitgevoerd voor 1000 dipolen met telkens verschillende willekeurige dipoolcomponenten en verschillende willekeurige afwijkingen van de elektrodeposities.

We beschouwen opnieuw dezelfde drie posities langs de z -as en kie-



Figuur 6.21: De invloed van elektrodepositiefouten (gemiddelde elektrodepositiefout van 1 cm): (a) iteratieve dipoollokalisatie en (b) dipoollokalisatie met behulp van het neurale netwerk.

zen 1 cm als de waarde voor de gemiddelde elektrodepositiefout. In figuur 6.21 worden voor elk van de drie posities het resultaat van 200 van de 1000 dipoollokalisaties getoond als een wolk van punten. Tabel 6.5 geeft op analoge wijze als tabel 6.4 voor elke positie het gemiddelde van de verschillende lokalisatiefouten over de 1000 dipolen. De aanduiding ‘correct’ duidt hierbij op het gebruik van dezelfde (standaard)elektrodeposities bij de voorwaartse berekeningen en de dipoollokalisatie met het ANN of de iteratieve methode. De aanduiding ‘fout’ geeft aan dat bij de voorwaartse berekening afwijkende elektrodeposities werden beschouwd.

Bij vergelijking van de grootheden (c) en (d) van de tabel blijkt dat voor dieper gelegen dipoolbronnen de gevoeligheid voor elektrodepositiefouten groter is bij het ANN dan bij de iteratieve dipoollokalisatiemethode: het ANN vertoont een 26% en 31% hogere lokalisatiefout voor dipolen op de respectievelijke posities 0 en 30 mm. Voor oppervlakkige bronnen echter (60 mm) vertoont het ANN een 6% lagere gemiddelde fout dan de iteratieve methode.

Op basis van deze informatie over de invloed van elektrodepositiefouten op de lokalisatienauwkeurigheid van het neurale netwerk kan een beslissing genomen worden omtrent het al dan niet gebruiken van de correcte elektrodeposities. Indien de correcte posities niet in rekening gebracht worden, kan éénzelfde vooraf getraind neurale netwerk gebruikt worden voor de verwerking van EEG-data van verschillende patiënten. Hierbij wordt de vrij langdurige training van het neurale netwerk (zie sectie 6.5.6) vermeden, maar worden de hierboven besproken dipoollokalisatiefouten veroorzaakt. Wenst men om de lokalisatiefouten te reduceren de exacte elektrodeposities te gebruiken bij

			Dipoolpositie (mm)		
			0	30	60
(a) ANN 'correct'	t.o.v.	origineel	2.67	2.29	3.71
(b) ANN 'fout'	t.o.v.	origineel	7.47	6.75	6.84
(c) ANN 'fout'	t.o.v.	ANN 'correct'	7.11	6.40	5.87
(d) Iteratief 'fout'	t.o.v.	origineel	5.63	4.89	6.25
(e) ANN 'fout'	t.o.v.	iteratief 'fout'	4.84	5.16	6.68

Tabel 6.5: De invloed van elektrodepositiefouten op de gemiddelde dipoollokalisatiefout (mm): de dipoollokalisatiefout voor het neurale netwerk in het geval van correcte elektrodeposities (a), in het geval van gemiddelde elektrodepositiefouten van 1 cm (b) en de gemiddelde lokalisatiefout ten gevolge van de elektrodepositiefouten (c). (d) toont de gemiddelde lokalisatiefout ten gevolge van diezelfde elektrodepositiefouten voor de iteratieve lokalisatiemethode. (e) tenslotte geeft de gemiddelde afwijking tussen de lokaties gevonden door beide methoden.

dipoollokalisatie, dan moet noodzakelijkerwijze per patiënt een neurale netwerk getraind worden. Het is evenwel duidelijk dat een keuze tussen het wel of niet gebruiken van de correcte elektrodeposities enkel aan de orde is indien geselecteerd wordt voor een sferisch hoofdmodel. Bij het gebruik van realistische hoofdmodellen moet in ieder geval per patiënt een apart neurale netwerk getraind worden, zodat het gebruik van de exacte elektrodeposities, indien gekend, geen extra rekentijd met zich meebrengt.

6.5.6 Rekentijd

In deze paragraaf beschouwen we de rekentijden geassocieerd aan dipoollokalisatie met de iteratieve en neurale-netwerkgebaseerde methoden. De rekentijden worden gemeten op een Sun Ultra 60 werkstation (één UltraSPARC-II 360 MHz processor, 768 Mb geheugen, Solaris 2.6 besturingssysteem).

De totale duur van het trainingsproces met 10 miljoen trainingsvoorbeelden in het sferisch hoofdmodel bedraagt 11u59min33s, waarvan 7min14s vereist waren voor de voorbereidende voorwaartse berekeningen voor trainings-, validatie- en testsets dipolen.

Een iteratieve dipoollokalisatie levert zowel de optimale dipoolpositie als de (in de kleinste-kwadratenzin) optimale dipoolcomponenten op. Het neurale netwerk voor dipoollokalisatie levert echter enkel de dipoollokatie op. Opdat een eerlijke vergelijking zou verkregen worden, wordt de lokalisatie met behulp van een neurale netwerk gevolgd door de berekening van de optimale dipoolcomponenten voor de verkregen dipoolpositie, hetgeen één voorwaartse

berekening van de matrix $\mathbf{L}$ vereist met daaropvolgend de berekening van de pseudo-inverse van $\mathbf{L}$.

Op basis van 1000 dipoollokalisaties uitgevoerd met de iteratieve methode, werd een gemiddelde duur van 0.801 tot 1.57 s waargenomen per dipoollokalisatie. De eerste waarde geldt voor het geval waarin de aangeboden potentiaal-distributie overeenstemt met een dipoolbron, terwijl de tweede waarde geldt voor het geval waarin een stel willekeurige potentiaalwaarden (niet corresponderend met een dipool) aangeboden wordt. Het verschil in duur tussen de beide gevallen is te wijten aan een verschillend (gemiddeld) aantal iteraties dat nodig is opdat het simplexalgoritme zijn stopcriterium zou bereiken. De dipoollokalisatie met behulp van het neurale netwerk en de daaropvolgende berekening van de best passende dipoolcomponenten, vereisen een rekentijd van respectievelijk 1.78 ms en 7.47 ms (in totaal 9.25 ms). Deze resultaten tonen dat het gebruik van een neurale netwerk voor dipoollokalisatie een versnellingsfactor van 87 tot 170 oplevert.

De exacte waarde van de versnellingsfactor mag echter niet te sterk beklemtoond worden. Er zijn immers twee parameters die de snelheid van de iteratieve dipoollokalisatie binnen het sferisch hoofdmodel beïnvloeden. De eerste parameter betreft de oplossing van het voorwaarts probleem in het sferisch model. Bij elke iteratie van de dipoollokalisatie wordt de lead-fieldmatrix $\mathbf{L}$ berekend met behulp van de analytische expressie die geldt voor een sferische geometrie. Omdat de analytische formule de gedaante heeft van een oneindige som, zal de exacte oplossing in de praktijk benaderd worden door slechts een eindig aantal termen in beschouwing te nemen. Verhoogt men het aantal in aanmerking genomen termen, dan verhoogt de nauwkeurigheid van de oplossing van het voorwaarts probleem ten koste van een toegenomen rekentijd. In deze berekeningen werden steeds 40 termen van de reeksontwikkeling in rekening gebracht, hetgeen een 0.1% nauwkeurigheid garandeert voor de berekende potentiaalwaarden van alle dipolen met excentriciteit lager dan 95% van de hersenrand (7.6 cm). De tweede factor die de duur van een iteratieve lokalisatie bepaalt is het stopcriterium dat gehanteerd wordt bij het minimalisatie-algoritme (in dit geval, het simplexalgoritme, [102]). In deze experimenten werd het simplexalgoritme stopgezet van zodra de maximale afstand tussen de punten van de simplex kleiner geworden was dan 0.001 mm, hetgeen gemiddeld resulteert in 280 iteraties.

De berekening van de dipoolcomponenten neemt duidelijk het grootste deel van de tijd in beslag. Om deze reden kan verwacht worden dat de dipoolanalyse met een neurale netwerk nog aanzienlijk kan versneld worden door het netwerk eveneens te trainen voor het bepalen van de dipoolcomponenten.

6.6 Samenvatting en originele bijdragen

In dit hoofdstuk werd het gebruik van neurale netwerken bestudeerd voor het uitvoeren van dipoollokalisatie. Daartoe werd vooreerst een introductie gegeven over artificiële neurale netwerken in het algemeen (sectie 6.2). Vervolgens werden de belangrijkste aspecten belicht van meerlaagsperceptrons (sectie 6.3), het type neurale netwerken dat in dit hoofdstuk werd gebruikt. Hierbij werd het ‘error-backpropagation’-trainingsalgoritme besproken, met enkele parameters en keuzes die bepaald dienen te worden (wijze van gewichtsaanpassing, leergraad, moment, stopcriteria). Sectie 6.4 handelde vervolgens over het gebruik van MLP’s voor het specifieke probleem van dipoollokalisatie. Hierbij werd uiteengezet in welke concrete neurale-netwerkstructuur het dipoollokalisatieprobleem vertaald is, en werden enkele aspecten van het trainingsproces verder gespecificeerd: een geschikte keuze van de trainingsvoorbeelden die een aanvaardbare trainingsduur en lokalisatienauwkeurigheid oplevert en een weloverwogen keuze voor de initialisatie van de gewichtscoefficienten.

Op basis van het trainingsverloop werden in sectie 6.5 vooreerst geschikte keuzes gemaakt betreffende de training met behulp van het EBP-algoritme. Er werd gekozen voor een training in incrementele mode met waarde 0.01 voor de leergraad η , zonder gebruik te maken van een momentterm. Vervolgens werd op basis van een exhaustieve vergelijking van netwerken een geschikte keuze gemaakt uit verschillende netwerkstructuren en -grootten. Er werd besloten dat een MLP met twee verborgen lagen duidelijk beter presteert dan MLP’s met slechts één verborgen laag neuronen. Het MLP met structuur ‘27-45-45-3’ werd gekozen voor het verdere verloop van het hoofdstuk, op basis van het afwegen van een hoge lokalisatienauwkeurigheid enerzijds, en een korte rekentijd voor het lokalisatieprobleem anderzijds. Voor de gekozen netwerkstructuur is in dit hoofdstuk vervolgens de lokalisatienauwkeurigheid bestudeerd, voor dipoollokalisatie in zowel een sferisch als realistische hoofdmodellen. Een belangrijke bevinding in deze studie van de nauwkeurigheid is dat een gemiddelde dipoollokalisatiefout van ongeveer 3.5 mm kan gerealiseerd worden, na de training die op een hedendaags werkstation een tiental uur in beslag neemt. Naast het feit dat de training van een MLP voor een realistische geometrie zonder meer mogelijk is — hetgeen tot nu toe nog niet werd gerapporteerd in de literatuur — is het enigszins opmerkelijk dat de lokalisatienauwkeurigheid in een realistische geometrie nauwelijks hoger is dan in het sferische geval. Om de bruikbaarheid in de praktijk na te gaan van een MLP voor dipoollokalisatie, werd de invloed op de lokalisatienauwkeurigheid bestudeerd van twee relevante storende factoren: meetruis en afwijkingen in de elektrodeposities. De conclusie uit dit deel van de studie is dat lokalisatiefou-

ten veroorzaakt door deze beide factoren tot enkele tientallen procenten groter kunnen zijn dan bij dipoollokalisatie d.m.v. de iteratieve methode. Tot slot van het gedeelte over de resultaten werd de uitvoeringssnelheid van dipoollokalisatie vergeleken tussen de iteratieve methode en de methode op basis van een MLP, waaruit geconcludeerd kan worden dat de dipoollokalisatie met een neuraal netwerk tientallen keren sneller verloopt.

Als algemene conclusie geldt dat dipoollokalisatie met behulp van een neuraal netwerk zonder meer mogelijk is. De uitvoeringssnelheid van het neuraal netwerk is vele malen hoger dan de snelheid van de iteratieve dipoollokalisatiemethode. Op basis van de specifieke toepassing die beoogd wordt, moet echter beslist worden of de enigszins hogere lokalisatiefouten en sterkere gevoeligheid voor ruis en elektrodepositiefouten aanvaardbaar zijn. Het hangt bovendien van de toepassing af of de investering in de enkele uren durende training van het netwerk gecompenseerd wordt door de snellere dipoollokalisatie bij gebruik van het netwerk.

De originele bijdragen van het onderzoek in dit hoofdstuk situeren zich niet in het gebruik van een neuraal netwerk voor dipoollokalisatie op zich, aangezien een dergelijke toepassing reeds eerder in de literatuur beschreven werd. In deze context wordt hier echter voor de eerste maal uitvoerig nagegaan hoe de structuur en grootte van een MLP kan gekozen worden met het oog op een goede prestatie van het neuraal netwerk in de praktijk (nauwkeurigheid, snelheid). De studie en het gebruik van een MLP voor lokalisatie in een realistische hoofdgeometrie is ook zeker een originele bijdrage van dit onderzoekswerk. Tenslotte vormt de uitgebreide analyse van de gevoeligheid voor ruis en elektrodepositiefouten ook een nieuw aspect. Het onderzoek dat in dit hoofdstuk beschreven werd, heeft geleid tot een voorstelling op een internationale conferentie [124] en de publicatie van een artikel in een internationaal tijdschrift [125].

Hoofdstuk 7

Detectie en bronlokalisatie in de praktijk

7.1 Inleiding

In hoofdstuk 5 werd een methode voorgesteld voor de gecombineerde detectie en bronlokalisatie van focale hersenactiviteit op basis van EEG-signalen. Deze methode bleek echter niet toepasbaar in ware tijd wegens het feit dat voor elke vensterpositie een rekenintensieve iteratieve dipoollokalisatie uitgevoerd diende te worden. Om deze reden werd vervolgens in hoofdstuk 6 het gebruik van een artificieel neurale netwerk voor dipoollokalisatie bestudeerd. Een dergelijk ANN is in staat het dipoollokalisatieprobleem op te lossen in een fractie van de tijd die de iteratieve aanpak vereist, zij het met een beperkt verlies van lokalisatienauwkeurigheid. In dit hoofdstuk wordt de performantie van de detectie- en lokalisatiemethode onderzocht, in het geval waarbij het ANN de iteratieve dipoollokalisatie vervangt. Tevens worden enkele praktische vragen i.v.m. de detectiemethode besproken, die voorheen wegens de rekenlast van de iteratieve dipoollokalisatie slechts moeizaam te behandelen waren.

In sectie 7.2 wordt aan de hand van het interictale EEG van een epilepsiepatiënt (zie ook hoofdstuk 5) de performantie van de detectie- en lokalisatiemethode op basis van het ANN geëvalueerd. In sectie 7.3 volgt een beknopte bespreking van de vereiste rekentijd en de toepasbaarheid van de methode in ware tijd. In sectie 7.4 wordt de invloed van de vensterlengte op de performantie van de methode besproken. Aan de hand van een beperkte evaluatie op basis van het EEG van 6 patiënten wordt vervolgens de algemene toepasbaarheid van de methode onderzocht in sectie 7.5, waarna in sectie 7.6 aan de hand van een voorbeeld wordt nagegaan of de methode eveneens angewend kan worden voor de detectie van focale aanvalsactiviteit. Na een bespreking van

de invloed van het filteren van de EEG-data in sectie 7.7 bespreken we in sectie 7.8 de keuze van de drempelwaarden van de detectiemethode. Uiteindelijk sluiten we het hoofdstuk af met een aantal suggesties voor verder onderzoek in sectie 7.9.

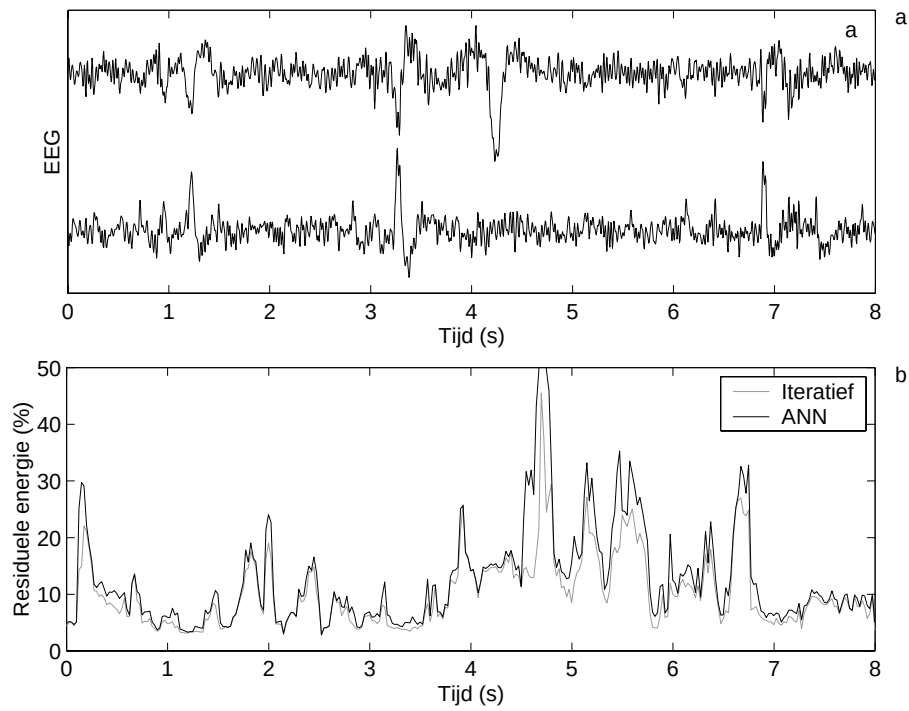
7.2 Performantie bij gebruik van het ANN

Om de bruikbaarheid van het ANN als onderdeel van de detectiemethode te beoordelen, passen we de methode toe op het reeds eerder onderzochte 20 minuten durende EEG van een epilepsiepatiënt (zie hoofdstuk 5). Zoals voorheen wordt met een singuliere-waardenontbinding van de EEG-datamatrix in het bewegende tijdsvenster de eerste linkse singuliere vector berekend. Voor de potentiaaltopografie die deze vector bevat, wordt een dipoollokalisatie uitgevoerd met het neurale netwerk. Zoals vroeger reeds werd besproken, levert het ANN enkel een dipoollokatie op en moeten de optimale dipoolcomponenten naderhand nog berekend worden. Dit houdt een voorwaartse berekening in van de lead-fieldmatrix op de gevonden lokatie, gevolgd door een berekening van zijn pseudo-inverse (zie uitdrukking (3.13)).

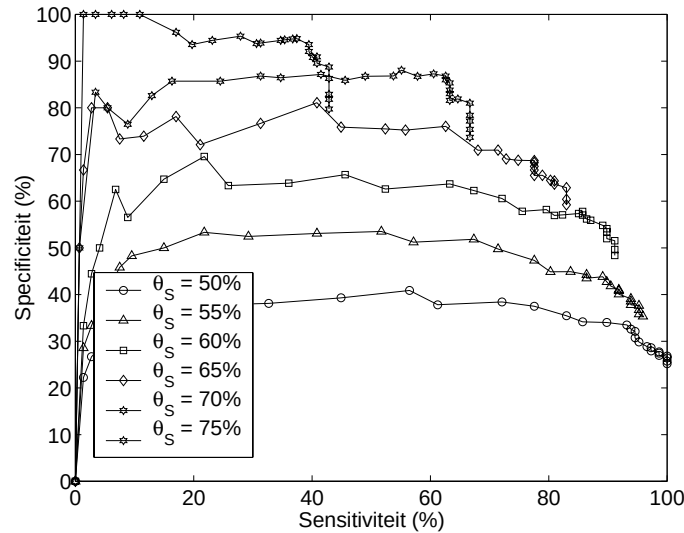
In figuur 7.1 wordt voor hetzelfde EEG-fragment als in figuur 5.13 het tijdsverloop van de RE getoond, voor de gevallen van de iteratieve dipoollokalisatie en de lokalisatie met het ANN. Figuur 7.1b toont dat de RE in het geval van het ANN steeds gelijk is aan of slechts in geringe mate hoger is dan de RE in het geval van de iteratieve lokalisatie. Het tijdsverloop van beide curven is zeer gelijkend. De verschillen van 10 percent of meer, die slechts sporadisch voorkomen, worden opgemerkt op tijdstippen waar de RE in het iteratieve geval reeds vrij hoog was (bv. bij $t \approx 4.5$ s), m.a.w. op tijdstippen waar de RE in het iteratieve geval reeds hoger was dan een typische drempelwaarde van bv. 10%. Uit deze waarnemingen kunnen we vermoeden dat de performantie van de detectiemethode bij het gebruik van het ANN de performantie voor het geval van iteratieve dipoollokalisatie zal benaderen.

Om dit na te gaan wordt in figuur 7.2 de schaar ROC-curven getoond, die bekomen wordt bij het gebruik van de detectiemethode op basis van het ANN. Bij vergelijking van deze figuur met de figuur 5.19 wordt duidelijk dat de performantie van de methode op basis van het ANN vergelijkbaar is. Voor gelijke waarden van de sensitiviteit blijkt de huidige aanpak zelfs een licht hogere specificiteit op te leveren dan de detectie met behulp van iteratieve dipoollokalisatie. Zoals verder zal blijken is dit te danken aan het feit dat geen valse detecties ten gevolge van elektrodeartefacten meer optreden.

Figuur 7.3 toont de lokalisatieresultaten van de methode bij het gebruik van dezelfde drempelwaarden die in hoofdstuk 5 werden toegepast op dit EEG:



Figuur 7.1: (a) EEG-kanalen Fp2-F8 en F8-T8 van een reëel EEG-fragment (zie figuur 5.12); (b) verloop van de RE als functie van de tijd bij de analyse van het reëel EEG-fragment gebruikmakend van dipoollokalisatie met de iteratieve methode en met het ANN.

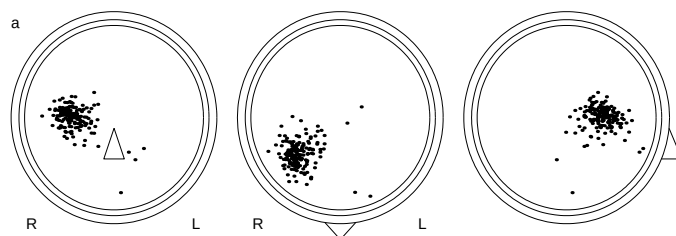


Figuur 7.2: Schaar ROC-curven verkregen op basis van het EEG van een epilepsiepatiënt, bij de toepassing van de detectiemethode op basis van dipoollokalisatie met een ANN, in het sferisch hoofdmodel.

$\theta_S = 65\%$ en $\theta_{RE} = 6.25\%$. De figuur toont zoals voorheen (vgl. met figuur 5.23a) een ‘wolk’ dipoollokaties die — opnieuw na visuele inspectie van de bijbehorende EEG-fragmenten — blijken te corresponderen met epileptische spikes. Het valt op dat deze ‘wolk’ lokaties groter is dan in het geval van de detectie met behulp van iteratieve lokalisatie. Deze waarneming stemt overeen met het feit dat een ANN gevoeliger is voor ruis dan de iteratieve dipoollokalisatie, zoals in hoofdstuk 6 reeds werd geobserveerd aan de hand van gesimuleerde potentiaaldistributies met gesuperponeerde gaussiaanse ruis.

De figuur toont eveneens dat het aantal valse detecties corresponderend met oogknipperartefacten enigszins lager is dan in het geval van de iteratieve lokalisatie.

Tenslotte valt in de figuur op dat de valse detecties corresponderend met de elektrodeartefacten (zie figuur 5.23) hier niet optreden. De reden hiervoor kan gevonden worden in het feit dat de vermeende dipolen die met deze artefacten overeenstemden tegen het scheidingsoppervlak tussen de hersenen en de schedel gelegen waren. Wegens het feit dat het ANN om praktische redenen niet getraind is om dipolen heel dicht bij deze rand te herkennen (zie de beschrijving van trainings- en evaluatiecompartimenten in hoofdstuk 6), wordt nu een lokatie bekomen die een eindje van de ‘optimale’ dipoollokalisatie verwij-



Figuur 7.3: Dipoollokaliseringsresultaten corresponderend met het EEG van een epilepsiepatiënt, bij toepassing van de detectiemethode op basis van dipoollokalisatie met een ANN, in het sferisch hoofdmodel, voor een keuze $\theta_S = 65\%$ en $\theta_{RE} = 6.25\%$ van de drempelparameters.

derd is, waardoor de gevonden RE-waarden niet voldoende laag worden om beneden de drempel te komen. Bijgevolg worden de elektrodeartefacten hier niet gedetecteerd. Een onvolmaaktheid van het ANN blijkt dus in deze situatie onverhoopt een positief effect te hebben. Het weze evenwel opgemerkt dat in het geval van de iteratieve dipoollokalisatie de valse detecties corresponderend met elektrodeartefacten eveneens eenvoudig vermeden zou kunnen worden door die detecties te verwerpen, waarvan de corresponderende dipoollokatie tegen de rand van het hersencompartiment gelegen zijn.

Samenvattend kan gesteld worden dat het gebruik van een ANN ter vervanging van de iteratieve-dipoollokalisatiestap de performantie van de detectie nauwelijks beïnvloedt. Het ANN levert evenwel een minder nauwkeurige schatting op van de bijbehorende dipoollokatie, maar het is eenvoudig om naderhand de lokalisatie-nauwkeurigheid te verhogen door de dipoollokatie van alle gedetecteerde fenomenen met de iteratieve dipoollokalisatie te bepalen, eventueel met de lokatie bepaald door het ANN als beginschatting.

7.3 Rekentijd

We vatten hier de informatie samen die in de hoofdstukken 5 en 6 werd besproken i.v.m. de benodigde rekentijd voor resp. de singuliere-waardenontbinding en de dipoollokalisatie m.b.v. het neurale netwerk.

In 5.6 werd bepaald dat voor de singuliere-waardenontbinding (R-SVD) van een EEG-datamatrix bestaande uit 50 tijdsmonsters (250 ms) van 27 signalen een rekentijd van 3.03 ms vereist is op een SUN Ultra 2 workstation (UltraSPARC-II processor 360 MHz, 768 Mb geheugen). Voor een vensterlengte van 2 s (400 tijdsmonsters) bedraagt de vereiste rekentijd dus

$\frac{799713}{289413} \cdot 3.03 \text{ ms} = 8.37 \text{ ms}$. In 6.5.6 werd besproken dat het lokaliseren van een dipool met het ANN een rekentijd van 1.27 ms in beslag neemt en dat bovendien 7.47 ms vereist is voor de berekening van de optimale dipoolcomponenten (en de RE). Gezamenlijk bekomen we dus voor de vensterlengten 250 ms en 2 s een vereiste rekentijd van resp. 12.28 ms en 17.62 ms, wat betekent dat resp. 81 en 56 vensterposities per seconde in ware tijd verwerkt kunnen worden met de detectie- en lokalisatiemethode. Bij de experimenten die tot hiertoe werden getoond, werden slechts 40 vensterposities per seconde verwerkt (stapgrootte van 25 ms).

We besluiten dat de voorgestelde detectie- en lokalisatiemethode op basis van het ANN voor dipoollokalisatie in ware tijd toepasbaar is.

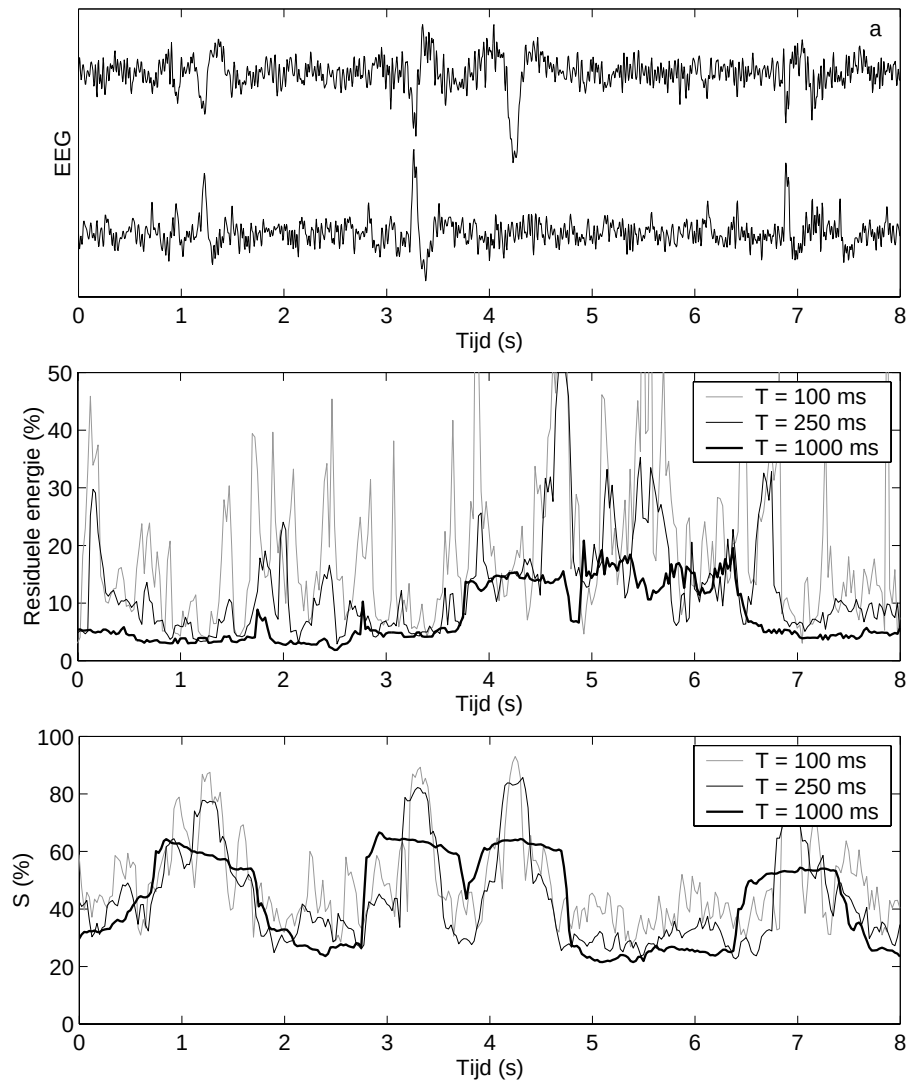
7.4 Invloed van de vensterlengte

Tot hiertoe werd bij de validatie van de detectie- en lokalisatiemethode steeds een vensterlengte T van 250 ms (50 tijdsmonsters) angewend. Hier wordt de invloed van deze vensterlengte onderzocht op de prestaties van de methode. Hiertoe wordt het 20 minuten durende EEG van een epilepsiepatiënt onderzocht met behulp van een korter ($T = 100 \text{ ms}$) en een langer ($T = 1000 \text{ ms}$) venster. In figuur 7.4 wordt samen met twee kanalen van een kort EEG-fragment (figuur 7.4a) het tijdsverloop van de beslissingsvariabelen RE en $\mathcal{S}$ getoond (figuur 7.4b en c) voor de drie verschillende vensterlengtes.

De residuele energie toont een des te minder ‘grillig’ verloop naarmate de angewende vensterlengte langer wordt. Dit is te verklaren door het feit voor langere vensters de overlapping — relatief beschouwd ten opzichte van de vensterlengte — van vensters op opeenvolgende posities groter is. Onafhankelijk van de vensterlengte werd het venster immers stapsgewijze verschoven met eenzelfde stap (5 monsterwaarden of 25 ms).

Het tijdsverloop van de beslissingsvariabele $\mathcal{S}$ toont eveneens een minder grillig verloop voor grotere vensterlengtes. Naarmate de vensterlengte groter wordt, zijn bredere ‘pieken’ te observeren ter hoogte van de spikes en het oogknipperartefact, aangezien het effect van deze fenomenen op $\mathcal{S}$ zich meer en meer uitstrekt in de (tijds)omgeving. Bovendien is de piekwaarde van $\mathcal{S}$ die bij deze fenomenen wordt bereikt lager voor bredere tijdsvensters. Dit kan verklaard worden door het feit dat bij een langer venster de continu verderdurende achtergrondactiviteit aan belang wint — wat signaalenergie betreft — ten opzichte van de fenomenen met korte duur (spike of oogknipperartefact).

Intuïtief kan verwacht worden dat het niet voordelig is, misschien eerder nadelig, een vensterlengte te gebruiken die de lengte van de op te sporen fenomenen overtreft. De twee scharen ROC-curven in figuur 7.5 bevestigen dit. Bij



Figuur 7.4: Invloed van de vensterlengte T : (a) de EEG-kanalen Fp2-F8 en F8-T8; (b) de residuele energie als functie van de tijd en (c) de beslissingsvariabele S als functie van de tijd.

Patiënt	volgnr.	leeftijd	geslacht	toestand	# spikes
1	449	26	M	waak	246
2	597	21	M	waak	239
3	639	19	V	slaap	129
4	350	37	M	slaap	45
5	439	19	M	slaap	42
6	489	46	V	slaap	80

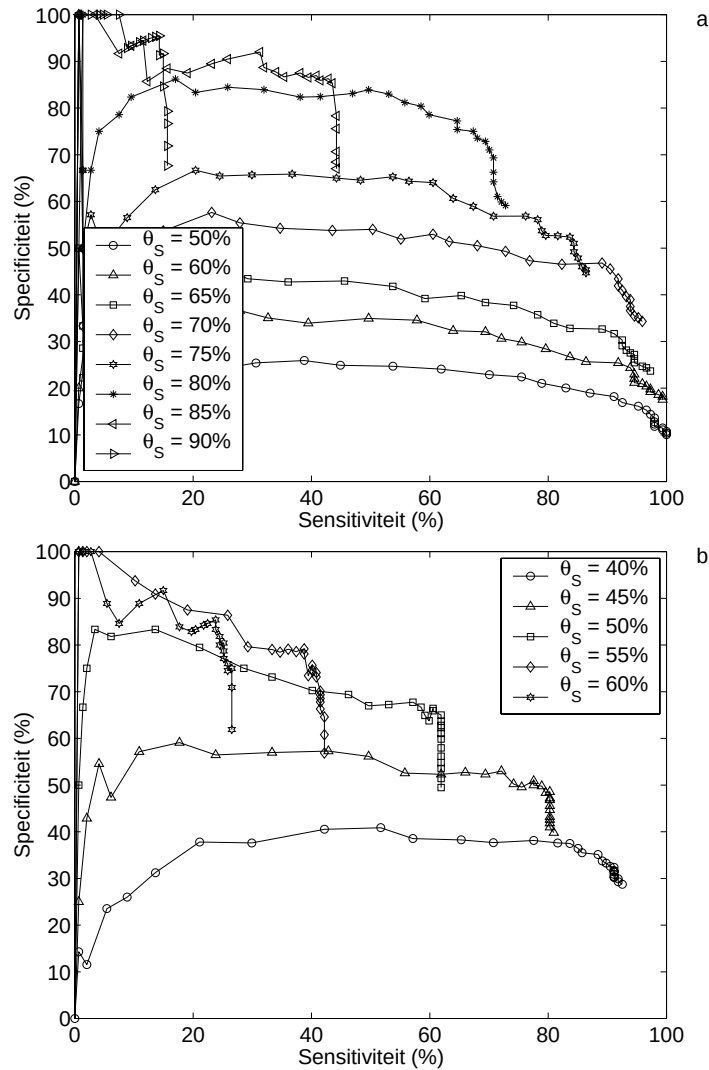
Tabel 7.1: Gegevens over de 6 patiënten waarvan een 20 min durend EEG-fragment werd geanalyseerd ter validatie van de detectie- en lokalisatiemethode.

vergelijking van de figuren 7.2 en 7.5a blijkt dat de methode vrijwel even goed presteert voor de vensterlengtes 100 ms en 250 ms. Het gebruik van een vensterlengte van 1000 ms is evenwel minder gunstig, zoals figuur 7.5 aantoont.

7.5 Validatie voor beperkte patiëntengroep

Tot hiertoe werd de methode voor detectie en bronlokalisatie enkel getest aan de hand van EEG-signalen van één enkele patiënt (verder aangeduid als patiënt 1). In deze sectie beschrijven we de resultaten die bekomen werden bij het aanwenden van de methode voor het EEG van vijf andere epilepsiepatiënten (patiënten 2 t.e.m. 6). Voor elke van deze patiënten werd daartoe eveneens een 20 minuten durend interictaal EEG-fragment geanalyseerd. Voor elk fragment werden de interictale spikes vooraf visueel geïdentificeerd door een arts — verder ‘expert’ genoemd—, ervaren in het interpreteren van epileptische EEG-signalen. Beknopte informatie over de zes patiënten en hun EEG wordt weergegeven in tabel 7.1.

Als voorbeeld van de resultaten bekomen voor het EEG van patiënt 2 worden in figuur 7.6 twee EEG-fragmenten van deze patiënt getoond. Zoals voorheen duidt een donkergrijze strook een gedetecteerd tijdsinterval aan dat correspondeert met een vooraf aangeduide epileptische spike (verticale volle lijn). Lichtgrijze stroken stellen gedetecteerde tijdsintervallen voor die niet corresponderen met een spike (valse detectie) of waarvan de bijbehorende spike niet visueel werd herkend. De drie EEG-fenomenen (geïdentificeerd door de expert) die in figuur 7.6a aangeduid zijn, werden door de methode als focale fenomenen gedetecteerd. Er komen daarnaast nog drie andere detecties voor (lichtgrijze stroken), waarvan de tweede (bij $t \approx 461.5$ s) bij nader inzien (d.w.z. bij a posteriori beoordeling van deze detecties) ook overeenstemt met een epileptische spike. Bij deze patiënt komt frequent een kortdurende ritmi-

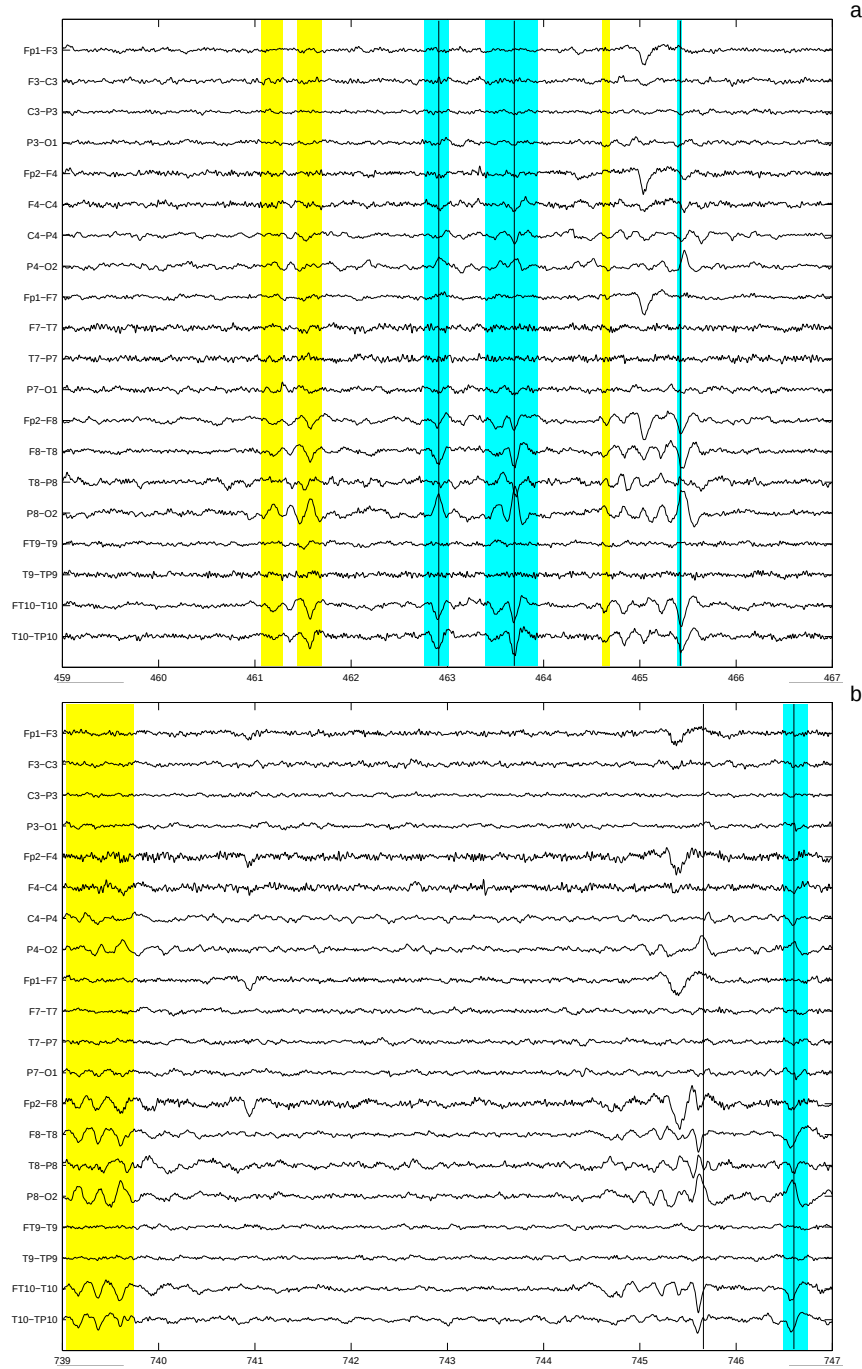


Figuur 7.5: Scharen ROC-curven verkregen bij toepassing van de detectiemethode op het EEG van een epilepsiepatiënt, voor verschillende vensterlengten T : (a) $T = 100$ ms; (b) $T = 1000$ ms.

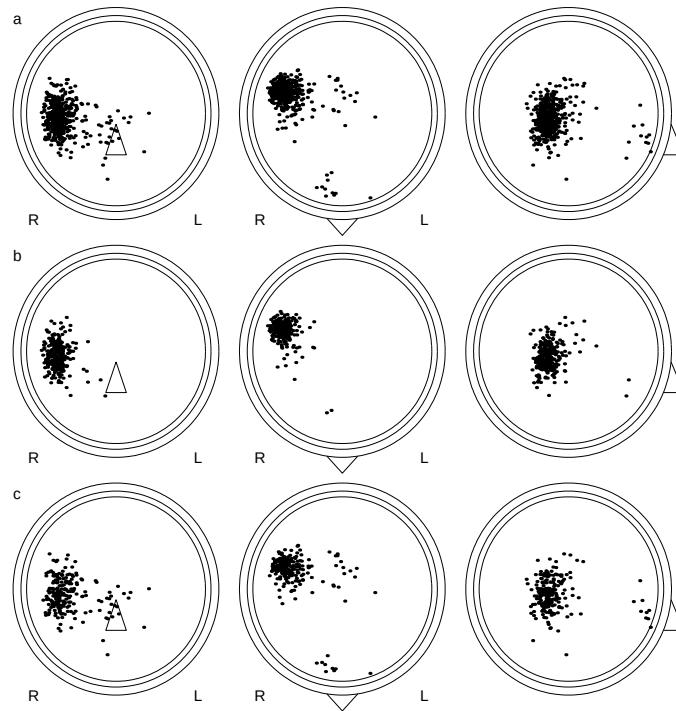
sche activiteit voor in het EEG, die eveneens een focale onderliggende bron heeft. Dergelijke fenomenen zijn te observeren in figuur 7.6a (van $t \approx 464.5$ s tot $t \approx 465.5$ s) en figuur 7.6b (van $t \approx 739$ s tot $t \approx 740$ s). Het laatste van deze intervallen werd effectief door de methode gedetecteerd. Van het eerste interval werd enkel het begin en de afsluitende spike gedetecteerd. Er is immers een oogknipperartefact dat gelijktijdig optreedt.

Figuur 7.7a toont de dipoollokaties corresponderend met de voor patiënt 2 gemaakte detecties. Er blijkt dat de meerderheid van de lokaties gegroepeerd liggen in een ‘wolk’ van punten. Figuur 7.7b toont deze groep van detecties uit figuur 7.7b die corresponderen met door de expert geïdentificeerde spikes. Bijna alle lokaties corresponderend met deze gedetecteerde spikes maken deel uit van de ‘wolk’, hetgeen toont dat de wolk de hersenzone aangeeft waar de epileptische spikes hun oorsprong vinden. Twee detecties vertonen een frontale dipoollokatie, wegens het feit — zo bleek na observatie van de bijbehorende EEG-fragmenten — dat een oogknipperartefact bijna gelijktijdig met de spikes optrad. Uit figuur 7.7c, die de detecties toont die niet overeenstemmen met een vooraf geïdentificeerde spike, blijkt evenwel dat nog talrijke fenomenen werden gedetecteerd waarvan de dipoollokaties eveneens in dezelfde zone liggen. Bij inspectie van de overeenkomstige EEG-fragmenten werd waargenomen dat deze fenomenen eveneens spikes zijn, of kortdurende fragmenten ritmisch EEG met focale bron. Daarnaast wordt uit figuur 7.7c afgeleid dat eveneens een tiental oogknipperartefacten werden gedetecteerd (frontale dipoollokaties), samen met een vijftiental fenomenen waarvan de dipoollokaties centraal in het bolvormige hoofdmodel gelegen zijn.

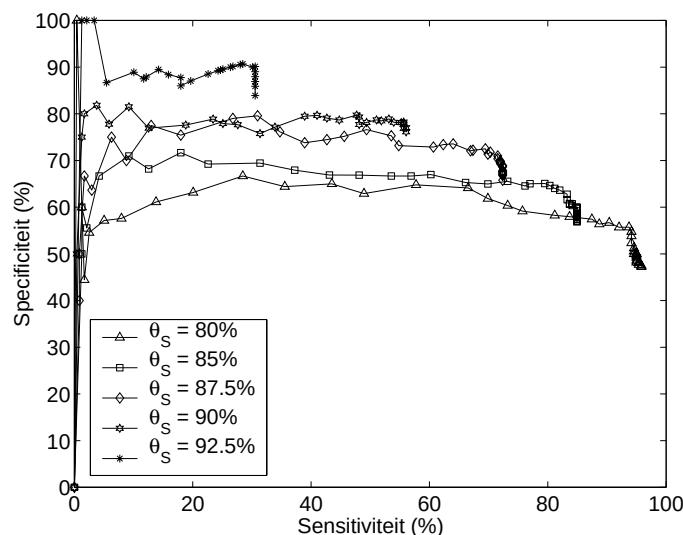
Figuur 7.8 toont tenslotte de schaar ROC-curven die bekomen werd voor het EEG van patiënt 2. Bij vergelijking van deze schaar ROC-curven met de curven die bekomen werden voor patiënt 1 (figuur 7.2) valt op dat het bereik van de drempelwaarde θ_S dat de omhullende van de schaar ROC-curven bepaalt, sterk verschilt bij beide patiënten (50 tot 75% vs. 80 tot 92.5%). Het feit dat een geschikte drempelwaarde θ_S sterk kan verschillen, is waarschijnlijk te wijten aan een verschil in sterkte — in termen van signaalenergie — van de ruis en het achtergrond-EEG (zie ook de bespreking van de invloed van filteren in sectie 7.7. Bijgevolg zal het vermoedelijk niet mogelijk zijn een vaste drempelwaarde θ_S voorop te stellen, die bij een grote groep patiënten een optimale sensitiviteit en specificiteit oplevert. Aangezien in de praktijk uiteraard geen ROC-curven beschikbaar zijn — het is precies de bedoeling dat de visuele inspectie van het EEG pas plaatsvindt nadat de methode een ‘preselectie’ heeft uitgevoerd — vormt de keuze van een geschikte waarde van θ_S (en in mindere mate ook van θ_{RE}) in de praktijk schijnbaar een probleem. Dit punt wordt later in dit hoofdstuk verder besproken.



Figuur 7.6: Twee fragmenten uit het EEG van patiënt 2, met aanduiding van visueel geïdentificeerde spikes (verticale volle lijn) en door de methode gedetecteerde tijdsintervallen (verticale grijze stroken), voor $\theta_S = 70\%$ en $\theta_{RE} = 5\%$.



Figuur 7.7: Dipoollokalisatie resultaten bij toepassing van de detectiemethode op het EEG van patiënt 2, voor $\theta_S = 70\%$ en $\theta_{RE} = 5\%$: (a) alle detecties gezamenlijk; (b) de detecties die overeenstemmen met visueel geïdentificeerde spikes; (c) de detecties die niet overeenstemmen met visueel geïdentificeerde spikes.



Figuur 7.8: Schaar ROC-curven verkregen bij analyse van het EEG van patiënt 2.

In de figuren 7.9 en 7.10 worden EEG-fragmenten getoond van de respectievelijke patiënten 3 en 4. Naast twee correct gedetecteerde epileptische spikes tonen zij dat enkele andere fragmentjes eveneens als focale activiteit werden gedetecteerd. Voor deze beide patiënten blijkt, wanneer de globale resultaten van de analyse van het 20 minuten durende EEG worden beschouwd, dat het aantal detecties dat niet overeenstemt met door de expert aangeduide spikes, zeer hoog is. In tegenstelling tot wat mogelijk was voor de patiënten 1 en 2, kan voor de beide patiënten 3 en 4 geen keuze van θ_S en θ_{RE} gemaakt worden die een specificiteit hoger dan 20 tot 30% oplevert.

Een verklaring voor de lage specificiteit is o.m. het optreden van zgn. vertex-golven en K-complexen in het EEG, tijdens de slaap. Deze beide EEG-fenomenen — die volkomen normaal zijn en dus zeker niet alleen bij epilepsiepatiënten geobserveerd worden — zijn te beschouwen als geëvoceerde potentialen ten gevolge van ‘wekkende stimuli’ uit de omgeving (hoofdzakelijk auditieve stimuli) [92]. Een voorbeeld van een K-complex kan geobserveerd worden in figuur 7.9 bij $t \approx 1217$ s. Aangezien zowel de vertex-golven als de K-complexen verondersteld worden hun oorsprong te vinden in specifieke hersenzones (met beperkte spatiale uitgestrektheid) [92], hoeft het niet te verbazen dat deze fenomenen door de methode als focale activiteit worden gedetecteerd.

Typisch voor het EEG tijdens de (diepe) slaap is eveneens het optreden van activiteit in de delta-band (0.5–4 Hz), synchroon in een groot aantal kana-

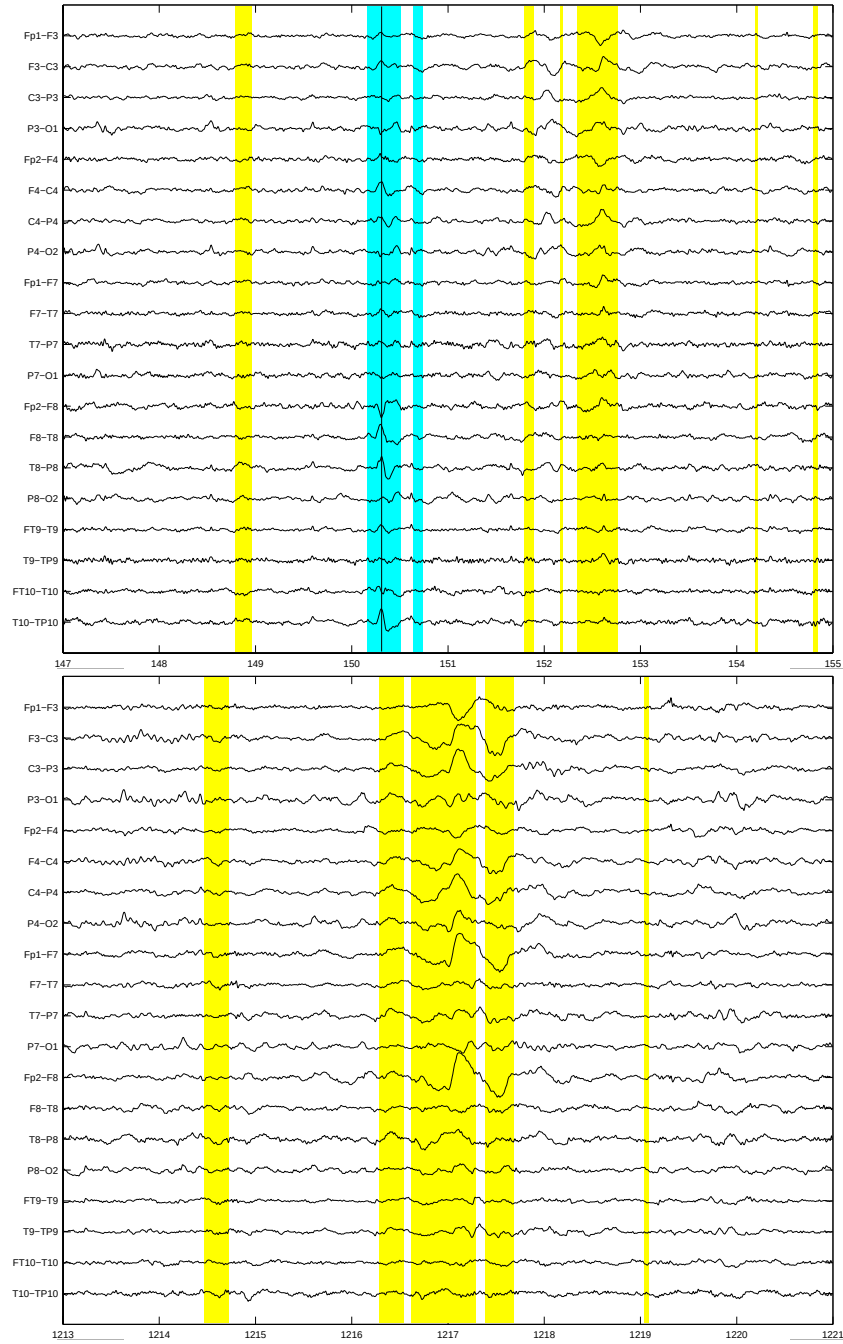
len van het EEG. Alhoewel deze activiteit haar oorsprong vindt in synchrone elektrische activiteit in vrij uitgestrekte hersenzones, blijkt toch dat de detectiemethode fragmenten met dergelijke activiteit detecteert. Dit kan verklaard worden door het feit dat sommige bronconfiguraties van hersenactiviteit waarbij een uitgestrekt gebied aan de oppervlakte van de hersenen elektrisch actief is, vrij goed gemodelleerd kunnen worden door een dipoolbron, die evenwel niet aan de oppervlakte maar die dieper in het hersencompartiment gelegen is [55, 128].

Samenvattend kan i.v.m. de resultaten voor het EEG van patiënten 3 en 4 gesteld worden dat slechts een lage specificiteit voor spike-detectie (20 tot 30%) kan bekomen worden, enerzijds door de detectie van vertex-golven en K-complexen, die focale fenomenen zijn, en anderzijds door de detectie van synchrone delta-activiteit, die een uitgestrekte bron heeft maar toch vrij goed te modelleren is d.m.v. een dipoolbron.

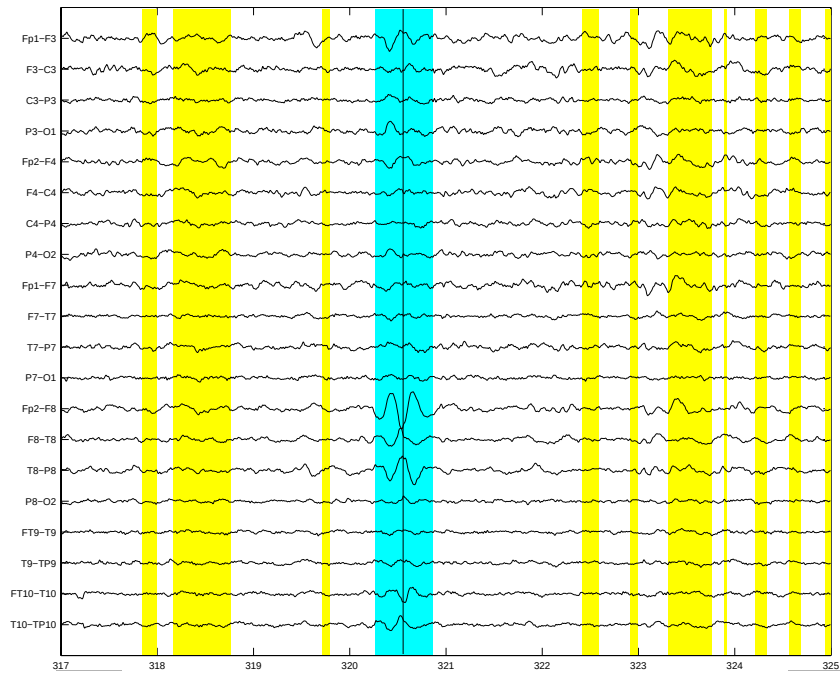
Gelijkaardige observaties i.v.m. het EEG van de patiënten 5 en 6, die eveneens slapen tijdens de EEG-registratie, bevestigen de voorgaande bespreking.

Een punt dat nog onderzocht dient te worden, is de vraag of de detecties corresponderend met epileptische spikes enerzijds, en met de vertex-golven, K-complexen en synchrone delta-activiteit anderzijds, van elkaar onderscheiden kunnen worden op basis van de corresponderende dipoolbronnen. In de voorbeelden i.v.m. het EEG van de wakkere patiënten 1 en 2 was het immers mogelijk de detecties van spikes te onderscheiden van de valse detecties van oogknipperartefacten en elektrodeartefacten, op basis van de lokatie van de dipoolbronnen. Een eerste observatie van de dipoollokaties verkregen bij de analyse van het EEG van de patiënten 3 t.e.m. 6 heeft geleerd dat het in het geval van slaap-EEG vermoedelijk niet mogelijk is verschillende ‘clusters’ van dipoollokaties te onderscheiden. Wat nog niet onderzocht is, is de vraag of een groepering van de dipoolbronnen misschien toch mogelijk is door eveneens de dipooloriëntatie hierbij te betrekken.

Uit de resultaten van de validatie op basis van een beperkte groep van 6 patiënten, trekken we de voorzichtige conclusie dat de detectie- en lokalisatiemethode een goede performantie heeft bij de analyse van het EEG van patiënten in de wakkere toestand. Er blijkt evenwel dat een geschikte keuze van de drempelwaarde θ_S sterk kan verschillen tussen verschillende onderzochte EEG-fragmenten. De resultaten i.v.m. het EEG van de vier slapende patiënten tonen dat performantie van de detectiemethode bij de analyse van dergelijke slaap-EEG's minder gunstig is als bij de analyse van EEG geregistreerd in de wakkere toestand.



Figuur 7.9: Twee fragmenten uit het EEG van patiënt 3, met aanduiding van een visueel geïdentificeerde spike (verticale rode lijn) en door de methode gedetecteerde tijdsintervallen (verticale grijze stroken), voor $\theta_S = 70\%$ en $\theta_{RE} = 10\%$.



Figuur 7.10: Fragment uit het EEG van patiënt 4, met aanduiding van een visueel geïdentificeerde spike (verticale volle lijn) en door de methode gedetecteerde tijdsintervallen (verticale grijze stroken), voor $\theta_S = 70\%$ en $\theta_{RE} = 10\%$.

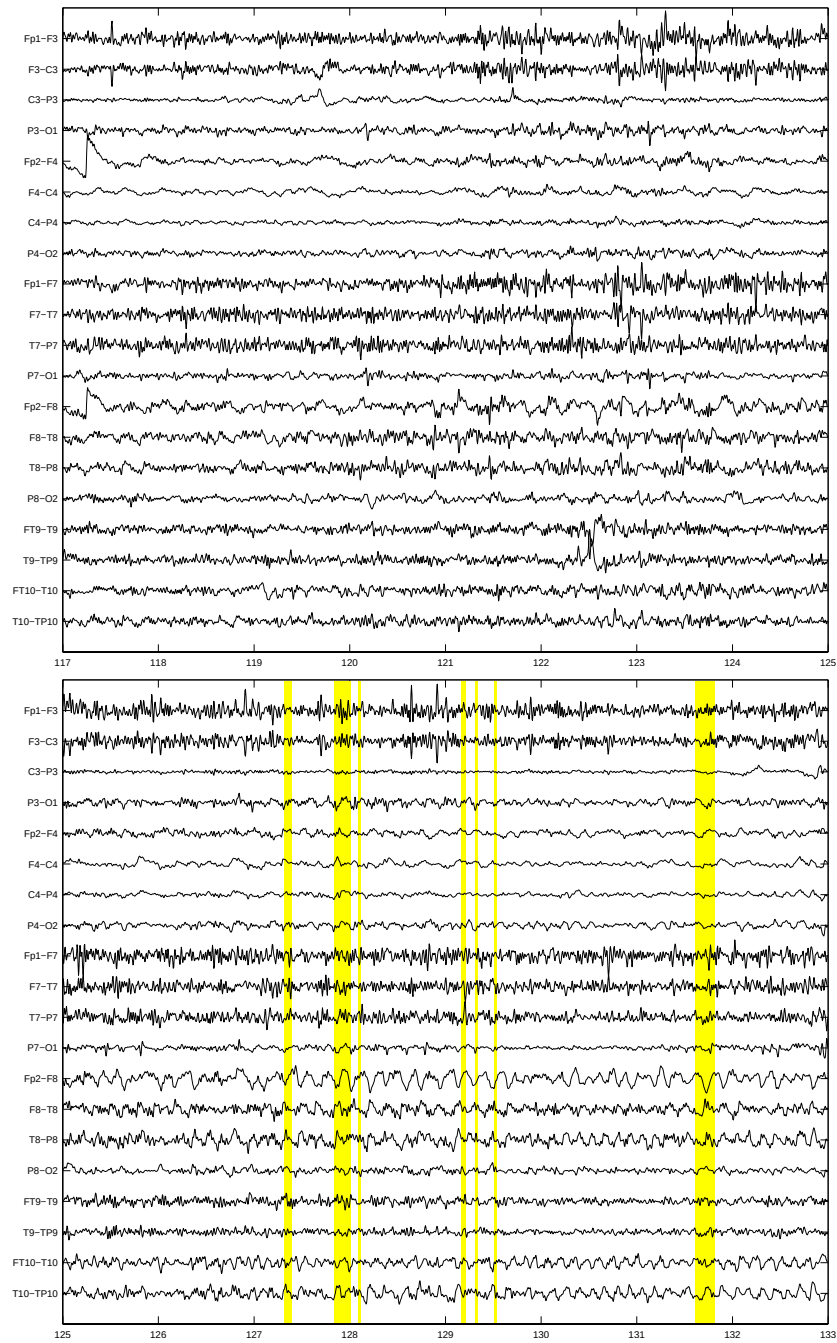
7.6 Detectie van aanvalsactiviteit

Tot hiertoe werd de detectie- en bronlokalisatiemethode enkel toegepast op interictale EEG-signalen voor de detectie van interictale spikes. De methode detecteert echter enkel op basis van de waargenomen potentiaalverdelingen op de hoofdhuid, niet op basis van het tijdsverloop van de potentialen aan de meetelektroden. Om deze reden kan verwacht worden dat de methode eveneens geschikt is voor de detectie van epileptische aanvallen met een focale onderliggende bron. Aan de hand van EEG-signalen gedurende een aanval van epilepsiepatiënt 1 wordt nagegaan of de methode daadwerkelijk in staat is focale aanvallen te detecteren.

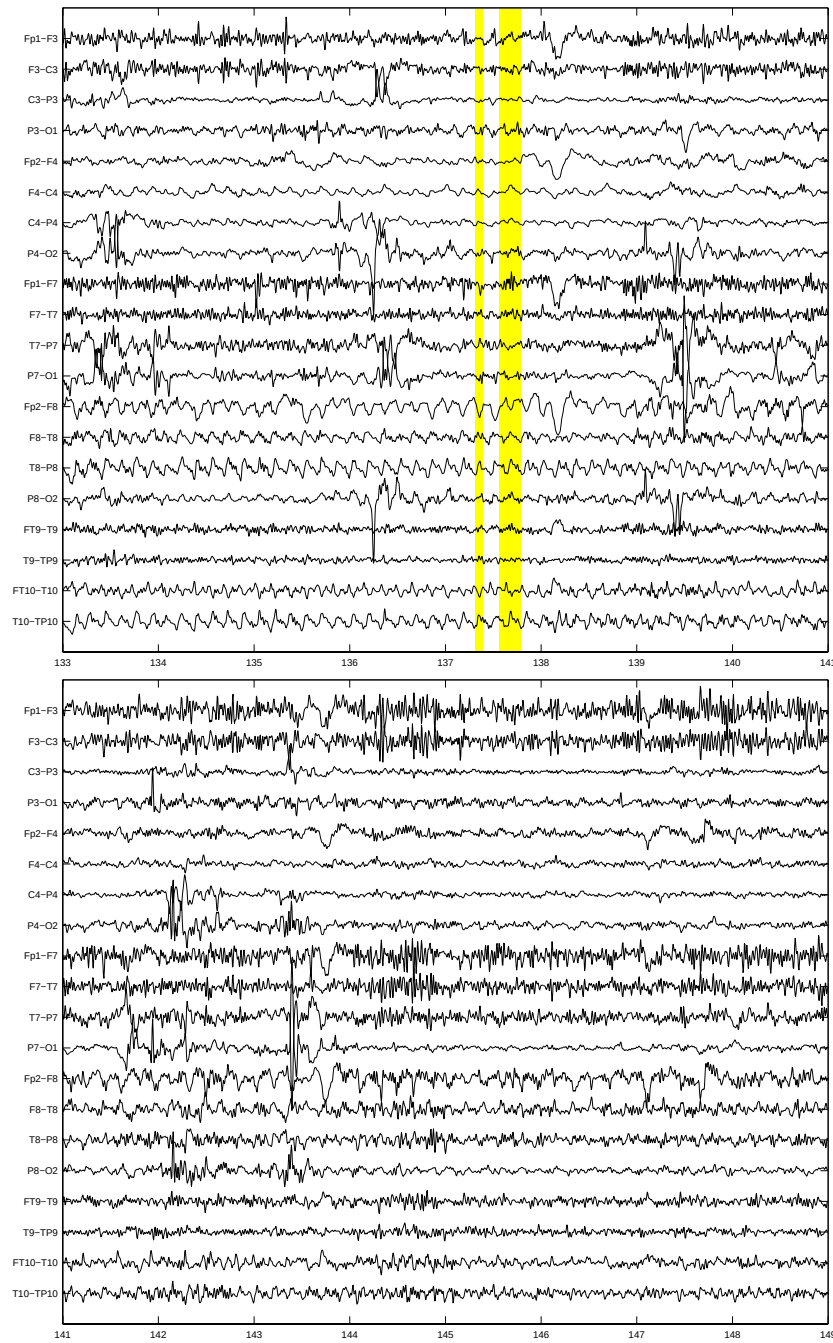
Figuren 7.11 en 7.12 tonen vier aaneensluitende EEG-fragmenten die samen 32 s duren. Ze werden geregistreerd tijdens een epileptische aanval van de (wakkere) patiënt. Het elektro-encefalografisch aanvalsbegin situeert zich ongeveer bij $t = 126$ s. De epileptische aanval is waar te nemen als ritmische activiteit met een frequentie van 5 tot 6 Hz, voornamelijk ter hoogte van de elektrodeparen Fp2-F8, F8-T8, T8-P8, FT10-T10 en T10-TP10.

De verticale grijze stroken in de figuren stellen de tijdsintervallen voor die door de methode werden gedetecteerd, bij het gebruik van dezelfde drempelwaarden en dezelfde vensterlengte als bij de analyse van het interictale EEG van dezelfde patiënt: $\theta_S = 65\%$, $\theta_{RE} = 6.25\%$ en $T = 250$ ms. De figuren tonen dat slechts enkele korte tijdsintervallen door de methode gedetecteerd werden. De lokaties corresponderend met de detecties die door de methode gemaakt werden in het volledige EEG, dat ongeveer 4 min lang is en ongeveer 2 min voor het begin van de aanval van start gaat, worden getoond in figuur 7.13a. Na inspectie van de corresponderende EEG-fragmenten kunnen de detecties en dipolen in drie groepen verdeeld worden: 9 detecties van focale aanvalsactiviteit (figuur 7.13b), die binnen de getoonde 32 seconden vallen, één detectie van een epileptische spike (figuur 7.13c), die optrad na afloop van de epileptische aanval, en vier valse detecties (figuur 7.13d). Deze resultaten tonen dat de detectiemethode wel degelijk in staat is focale aanvalsactiviteit te detecteren.

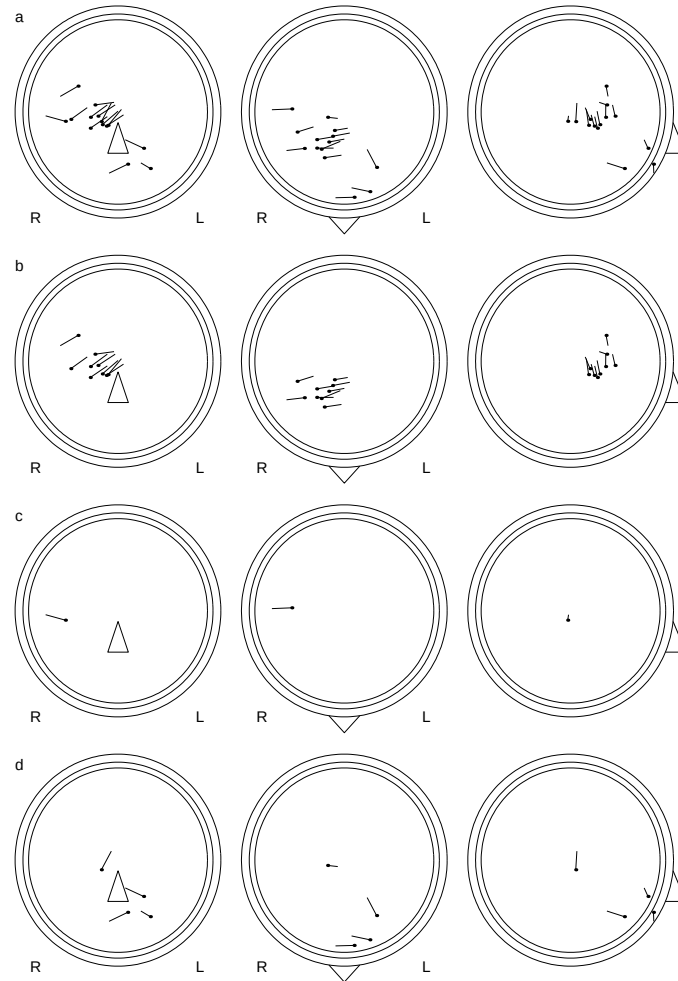
De tijdsintervalletjes die door de methode aangeduid werden, vertegenwoordigen samen evenwel slechts een fractie van het volledige tijdsinterval gedurende hetwelk de epileptische aanvalsactiviteit in het EEG zichtbaar is. Hieraan wordt verholpen door bij de detectie gebruik te maken van een langer tijdsvenster. In figuur 7.14 wordt het tijdsverloop van S en RE getoond tussen $t = 117$ s en $t = 149$ s, bij gebruik van een tijdsvenster van 2000 ms. De overeenkomstige detecties bij gebruik van de drempelwaarden $\theta_S = 50\%$ en $\theta_{RE} = 10\%$ worden afgebeeld in de figuren 7.15 en 7.16. Deze figuren



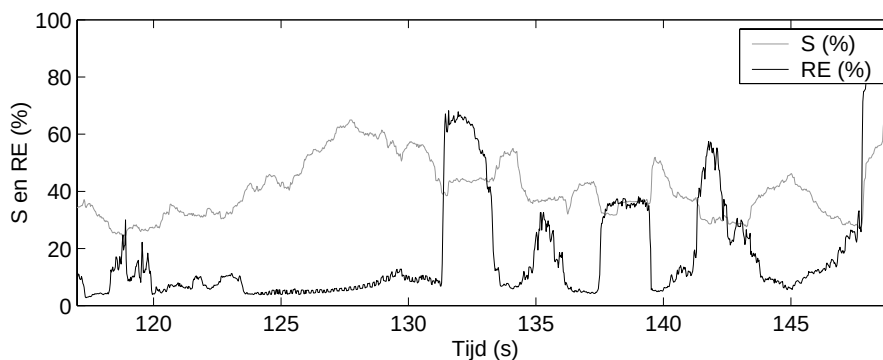
Figuur 7.11: EEG-signalen gemeten tijdens een epileptische aanval van patiënt 1 (van $t = 117$ s tot $t = 133$ s), met aanduiding van de gedetecteerde tijdsintervallen corresponderend met $\theta_S = 65\%$ en $\theta_{RE} = 6.25\%$, bij gebruik van een tijdsvenster met lengte $T = 250$ ms.



Figuur 7.12: EEG-signalen gemeten tijdens een epileptische aanval van patiënt 1 (van $t = 133$ s tot $t = 149$ s), met aanduiding van de gedetecteerde tijdsintervallen corresponderend met $\theta_S = 65\%$ en $\theta_{RE} = 6.25\%$, bij gebruik van een tijdsvenster met lengte $T = 250$ ms.



Figuur 7.13: Lokalisatieresultaten bij analyse van een 4 minuten durend EEG-fragment dat een epileptische aanval bevat van patiënt 1 ($\theta_S = 65\%$, $\theta_{RE} = 6.25\%$, $T = 250$ ms): de dipoolbronnen corresponderend met (a) alle detecties; (b) EEG-fragmenten tijdens de aanval; (c) een epileptische spike en (d) enkele valse detecties.



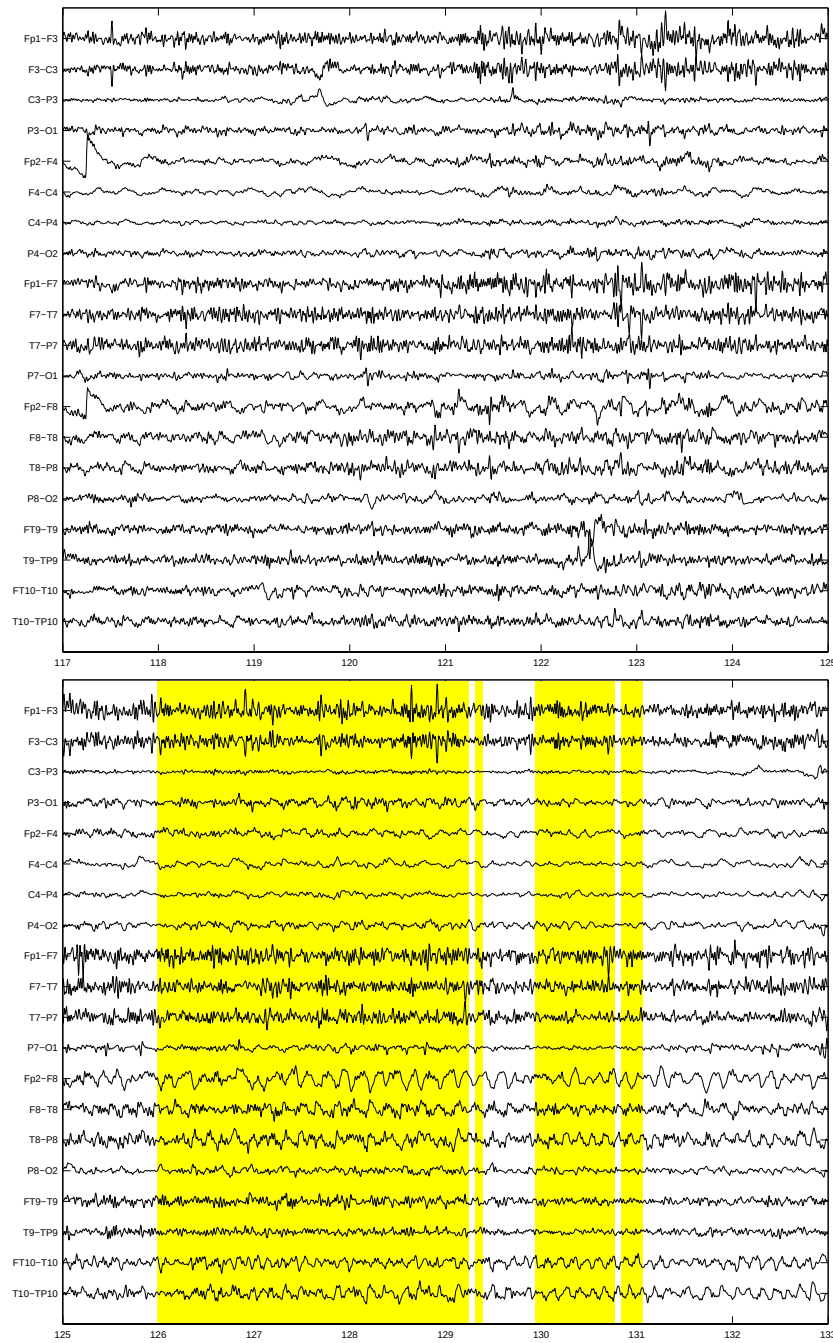
Figuur 7.14: Het verloop van de beslissingsvariabelen θ_S en θ_{RE} als functie van de tijd, bij analyse van een EEG-fragment dat een epileptische aanval van patiënt 1 bevat, bij gebruik van een venster met lengte $T = 2000$ ms.

tonen dat bij het gebruik van het lange venster grotere aaneensluitende EEG-fragmenten als focale activiteit gedetecteerd worden. Deze resultaten geven aan dat het gebruik van grotere vensterbreedtes wenselijk is bij de analyse van ictale EEG-signalen, dit in tegenstelling tot hetgeen werd waargenomen bij de detectie van interictale EEG-fenomenen.

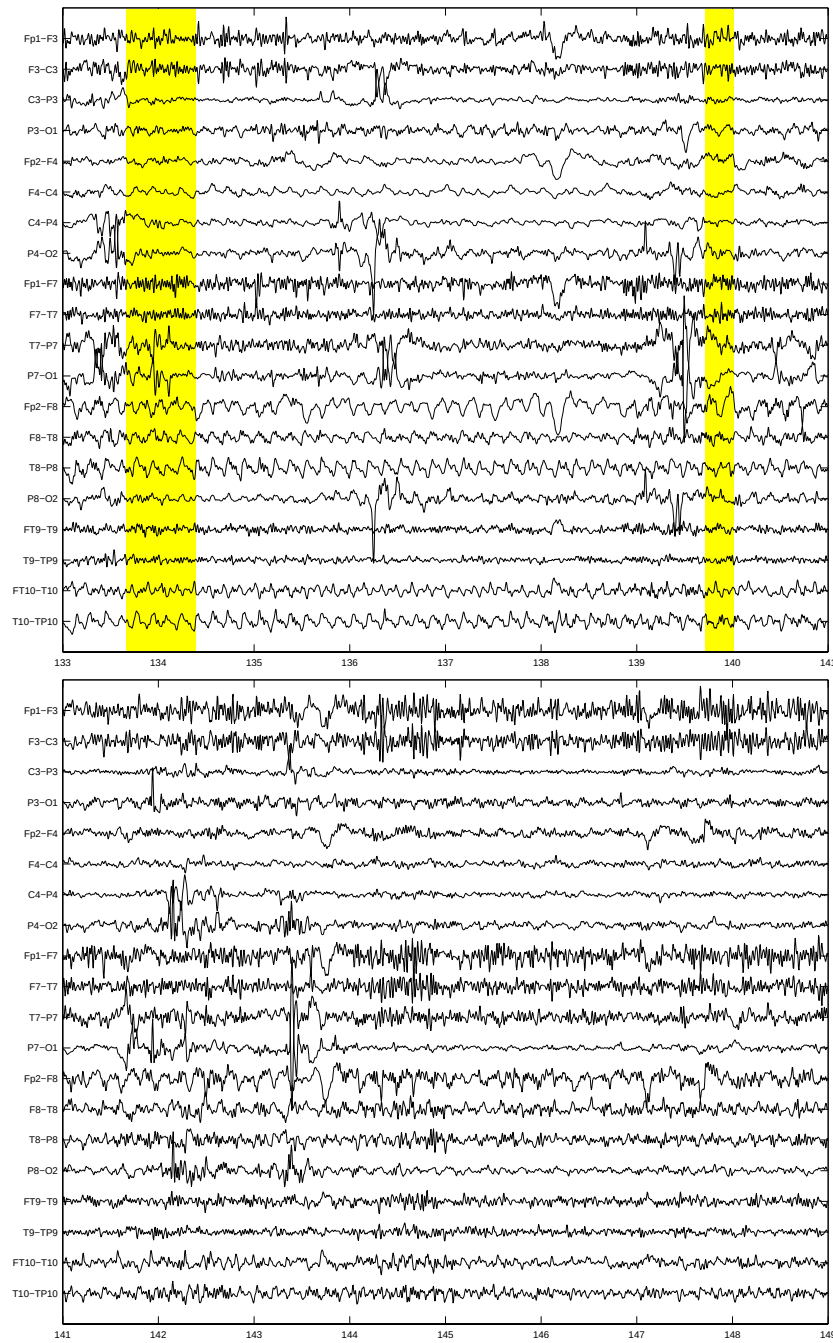
7.7 Invloed van filteren

Bij alle analyses van reële EEG-signalen die in dit proefschrift tot hiertoe beschreven zijn, werden de signalen vooraf gefilterd d.m.v. een lineair banddoorlaatfilter met 1 Hz en 45 Hz resp. als hoogdoorlaat- en laagdoorlaatfrequenties. Deze filteroperatie heeft als doel frequentiecomponenten uit het EEG te verwijderen die niet veroorzaakt worden door elektrische hersenactiviteit. De hoogdoorlaatfiltering heeft tot doel traag variërende potentiaalverschillen te verwijderen die veroorzaakt kunnen worden door galvanische effecten op een transpirerende hoofdhuid [39, p. 98]. Bovendien vallen eventuele DC-offsets van de EEG-versterker niet uit te sluiten. De laagdoorlaatfiltering van de EEG-signalen heeft ondermeer tot doel storingen door het lichtnet (50 Hz) uit het EEG te verwijderen. De signaalbijdragen door activiteit van de spieren op het hoofdoppervlak, de zgn. EMG-artefacten (een elektro-myogram (EMG) is een meting van elektrische spieractiviteit), worden door deze laagdoorlaatfiltering eveneens gedeeltelijk gereduceerd.

Het filteren van de EEG-signalen zal door het verwijderen van sommige niet-hersengebonden EEG-componenten ongetwijfeld een positief effect heb-



Figuur 7.15: EEG-signalen gemeten tijdens een epileptische aanval van patiënt 1 (van $t = 117$ s tot $t = 133$ s), met aanduiding van de gedetecteerde tijdsintervallen corresponderend met $\theta_S = 50\%$ en $\theta_{RE} = 10\%$, bij gebruik van een tijdsvenster met lengte $T = 2000$ ms.

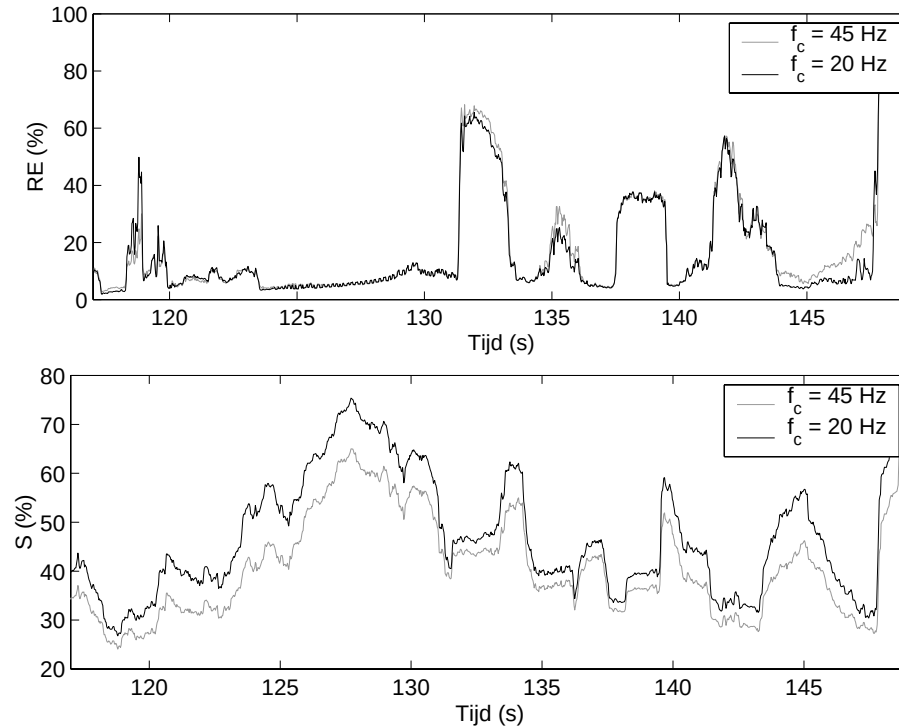


Figuur 7.16: EEG-signalen gemeten tijdens een epileptische aanval van patiënt 1 (van $t = 133$ s tot $t = 149$ s), met aanduiding van de gedetecteerde tijdsintervallen corresponderend met $\theta_S = 50\%$ en $\theta_{RE} = 10\%$, bij gebruik van een tijdsvenster met lengte $T = 2000$ ms.

ben op de goede werking van de detectie- en lokalisatiemethode. Een terechte vraag is echter of de keuze van de afsnijfrequenties de detectie en lokalisatie van focale hersenactiviteit kan beïnvloeden.

Laten we in verband met het EEG dezelfde onderstelling hanteren als in hoofdstuk 5, nl. dat het gevormd wordt door de superpositie van s vaste potentiaalverdelingen met tijdsvariabele amplitude. Wegens het lineair karakter van deze superpositie is het toepassen van een lineair filter op elk van de EEG-signalen equivalent met het (denkbeeldig) toepassen van hetzelfde filter op het amplitudetijdsverloop van de s topografieën. Na (lineair) filteren van de EEG-signalen zijn m.a.w. nog steeds dezelfde potentiaaltopografieën — en dus dezelfde bronnen — in het EEG vertegenwoordigd. Enkel het corresponderende verloop van hun amplituden heeft door het filteren een wijziging ondergaan. Bijgevolg kan ingezien worden dat het filteren geen of weinig invloed zal hebben op de mogelijkheid om een focale bron te detecteren met de voorgestelde detectiemethode, tenzij een groot deel van de frequentie-inhoud van haar amplitudetijdsverloop buiten de doorlaatband zou vallen. In dat geval zou de relatieve sterkte van de bron ten opzichte van het achtergrond-EEG te zeer gereduceerd kunnen worden, waardoor de eerste SVD-component van de EEG-datamatrix in het tijdsvenster geen goede schatting meer oplevert van de potentiaaltopografie van de te detecteren bron. Bij de keuze van de afsnijfrequenties moet bijgevolg de afweging gemaakt worden tussen een sterke reductie van laag- en hoogfrequente artefacten in het EEG enerzijds (voldoende smalle doorlaatband), en het in voldoende mate bewaren van de frequentie-inhoud van de te detecteren fenomenen anderzijds (voldoende brede doorlaatband).

Ter illustratie toont figuur 7.17 voor hetzelfde tijdsinterval als in figuur 7.14 het tijdsverloop van RE en $\mathcal{S}$, voor twee verschillende waarden van de laagdoorlaatfrequentie: $f_c = 45$ Hz en $f_c = 20$ Hz. De figuur toont dat de variabele $\mathcal{S}$ hoger wordt bij reductie van de afsnijfrequentie f_c van 45 naar 20 Hz. De vorm van het tijdsverloop is echter in beide gevallen sterk gelijkend. Deze wijziging in de variabele $\mathcal{S}$ wordt verklaard door het feit dat in het frequentiegebied tussen 20 en 45 Hz vooral achtergrondactiviteit en ruis vertegenwoordigd is. Door het verwijderen van deze frequentiecomponenten wordt het relatief aandeel van de eerste SVD-component sterker ten opzichte van de totale energie in het EEG. In tegenstelling tot de variabele $\mathcal{S}$ ondervindt de RE nauwelijks een wijziging onder invloed van de reductie van f_c . Dit duidt erop dat de eerste SVD-component van de EEG-datamatrix nauwelijks beïnvloed wordt door de reductie van f_c . Dit voorbeeld toont dat de precieze keuze van de afsnijfrequentie f_c weinig invloed zal hebben op de prestatie van de detectie- en lokalisatiemethode. Het is evenwel zo dat afhankelijk van de keuze van f_c een verschillende waarde van de drempel $\theta_{\mathcal{S}}$ gekozen zal



Figuur 7.17: Illustratie van de invloed van filteren op de resultaten van de detectiemethode: het tijdsverloop van (a) RE en (b) S voor twee verschillende afsnijfrequenties van het laagdoorlaatfilter.

moeten worden.

7.8 Keuze van de drempelwaarden

De voorgestelde methode voor de detectie en lokalisatie van focale epileptische activiteit heeft drie parameters waarvoor geschikte waarden bepaald dienen te worden: de vensterlengte T en de drempelwaarden θ_S en θ_{RE} .

Voor de vensterlengte werd al eerder opgemerkt dat deze in overeenstemming kan gekozen worden met de duur van de EEG-fenomenen die men wenst te detecteren. Voor de detectie van epileptische spikes bleken vensters met lengte 100 ms en 250 ms een goede performantie op te leveren. Een langer venster (bv. 2 s) bleek in mindere mate geschikt voor de detectie van spikes, maar wel aangewezen voor de detectie van epileptische aanvallen.

Om geschikte combinaties van de waarden van θ_S en θ_{RE} te bepalen, wer-

den eerder per patiënt ROC-curven opgesteld op basis van vooraf aangeduide epileptische spikes in het EEG. Daaruit is gebleken, bv. bij vergelijking van de scharen ROC-curven in de figuren 7.2 en 7.8, dat een geschikte waarde voor θ_S in sterke mate kan verschillen van patiënt tot patiënt. Het experiment in de vorige sectie, met twee verschillende afsnijfrequenties van het laagdoorlaatfilter, geeft aan dat verschillen in ruisniveaus en in sterkte van het achtergrond-EEG in de hogere frequentiegebieden, hierbij zeker een rol spelen. Een geschikte waarde voor θ_{RE} blijkt minder patiëntafhankelijk te zijn: meestal is een waarde tussen 5 en 10% geschikt en de performantie van de methode wijzigt doorgaans weinig bij variatie van θ_{RE} binnen dit interval.

Het feit dat een geschikte waarde van θ_S , en in mindere mate van θ_{RE} niet vooraf kunnen bepaald worden, hoeft geen probleem te vormen, aangezien deze waarden pas aangewend worden bij het bepalen van de gedetecteerde tijdsintervallen. Eerst kan het volledige tijdsverloop van S en RE (indien gewenst in ware tijd) berekend worden op basis van het EEG. Daarbij worden voor elke vensterpositie de waarden van S en RE en de corresponderende dipoolparameters in het geheugen of op een schijf eenheid bewaard. Het is pas voor de observatie van de resultaten van de methode dat het nodig is de drempelwaarden θ_S en θ_{RE} te specificeren. Dan pas wordt immers het tijdsverloop van S en RE vergeleken met de drempelwaarden om de gedetecteerde tijdsintervallen te bepalen en de corresponderende dipolen voor te stellen. Deze laatste stap vereist nauwelijks enige rekenkracht.

Daarom kan gesuggereerd worden dat de persoon die de resultaten van de methode observeert een geschikte waarde van θ_S (en θ_{RE}) op interactieve wijze zou bepalen, door stapsgewijze aanpassing van de parameter(s) en observatie van de corresponderende resultaten. Men kan bv. starten met een ‘streng’ detectiecriterium (θ_S hoog), en geleidelijk het criterium ‘milderen’ (θ_S laten dalen) tot wanneer de observator oordeelt dat het aantal valse detecties te sterk begint op te lopen.

7.9 Suggesties voor verder onderzoek

Uitgebreide validatie

In dit hoofdstuk werd een validatie van de detectie- en lokalisatiemethode beschreven op basis van een beperkte groep van 6 patiënten. De voorzichtige besluiten die op basis van deze validatie gemaakt zijn, dienen zeker bevestigd te worden aan de hand van de analyse van een meer uitgebreide set EEG-fragmenten, gemeten bij patiënten in verschillende toestanden (slaap, waak) en bij patiënten met verschillende types epilepsie. Het ware interessant in-

dien een dergelijke uitgebreide validatie kon gebeuren op basis van een EEG-‘bibliotheek’ die reeds gebruikt werd bij de validatie van één van de ‘klassieke’ — d.w.z. op de signaalvorm gebaseerde — detectiemethoden. Dit zou toelaten de voorgestelde detectie- en lokalisatiemethode met een dergelijke klassieke methode te vergelijken. Enerzijds zouden hierbij de sensitiviteit en specificiteit bij spike-detectie kunnen vergeleken worden tussen de beide methoden. Anderzijds ware het interessant te onderzoeken of de hier voorgestelde detectie- en lokalisatiemethode ook andere focale fenomenen dan spikes of aanvallen — focale fenomenen waar de klassieke methoden niet naar speuren — aan het licht kan brengen. We denken hierbij bv. aan focale laagfrequente EEG-activiteit in de deltaband die kan ontstaan in hersenzones die in de buurt van een tumor onder druk komen te staan.

Combinatie met klassieke detectiemethoden

Bij het gebruik van de detectie- en lokalisatiemethode voor de analyse van EEG tijdens de slaap, is gebleken dat het optreden van typische slaapgebonden EEG-fenomenen met focale bron (vertex-golven en K-complexen) enerzijds, en het voorkomen van aan een groot aantal elektroden synchrone delta-activiteit anderzijds, een groot aantal detecties van niet-epileptische activiteit oplevert. Een mogelijkheid om de specificiteit van de detectiemethode in dit geval op te drijven, is het onderwerpen van elke detectie van focale activiteit aan een bijkomende selectie op basis van de signaalvorm, m.a.w. door een methode te ontwerpen die een combinatie vormt van de in dit proefschrift beschreven methode met ‘klassieke’ spike- en/of aanvalsdetectiemethoden. Door toevoeging van dergelijke criteria op basis van de signaalvorm verliest de methode dan uiteraard wel de ‘onbevooroordeelheid’ waarmee ze speurt naar ‘om het even welke focale activiteit’.

Detectie gebaseerd op MUSIC

De voorgestelde methode voor detectie en lokalisatie werd tot hiertoe nog niet toegepast voor EEG-signalen die gemeten werden terwijl twee (of meer) focale bronnen simultaan actief waren (bv. bilateraal synchrone epileptische spikes). Op basis van de bespreking in hoofdstuk 5 verwachten we dat de methode in dit geval ofwel geen focale gebeurtenis zal detecteren, ofwel een detectie met onbetrouwbare (of betekenisloze) bijbehorende dipoolparameters zal afleveren.

Om de detectie van twee of meer synchrone focale bronnen mogelijk te maken, zou het tweede luik van de methode, de lokalisatie van één dipool op basis van de eerste SVD-component van de EEG-datamatrix, vervangen

kunnen worden door een bronlokalisatie gebaseerd op de MUSIC-techniek (zie 5.3.4). De methode zou dan kunnen bestaan uit de volgende stappen:

1. De berekening van de SVD van de EEG-datamatrix in het beschouwde tijdsvenster.
2. Het bepalen van de signaal- en ruisruimte op basis van deze SVD (zie sectie 5.3.3).
3. De berekening van de kostfunctie J_{fix} (uitdrukking (5.44)) op een kubisch rooster van lokaties binnen het hersencompartiment van het hoofdmodel.

Een detectie van één of meer focale bronnen kan dan plaatsvinden indien in één of meer zones van het kubisch rooster de waarde van J_{fix} lager is dan een bepaalde vooropgestelde drempelwaarde θ_J .

7.10 Samenvatting en originele bijdragen

In dit hoofdstuk werd nagegaan of een ANN voor dipoollokalisatie met succes kan gebruikt worden — ter vervanging van de iteratieve dipoollokalisatie — als onderdeel van de in hoofdstuk 5 voorgestelde detectie- en lokalisatiemethode voor focale hersenactiviteit. De voorbeelden en bespreking in sectie 7.2 wezen uit dat het gebruik van een ANN daadwerkelijk mogelijk is, met behoud van de performantie van de detectiemethode. De geringe reductie van de lokalisatienauwkeurigheid die het gevolg is van het gebruik van het ANN, wordt daarbij ruimschoots gecompenseerd door de aanzienlijke versnelling van de dipoollokalisatiestap van de methode. De detectiemethode kan, zoals in sectie 7.3 werd besproken, dankzij het gebruik van het ANN in ware tijd uitgevoerd worden, hetgeen mogelijk maakt dat de methode zou toegepast worden tijdens de acquisitie (bv. gedurende een video-EEG-monitoringsessie).

De sterke versnelling van de methode heeft het ook praktisch mogelijk gemaakt enerzijds de methode te testen voor een grotere hoeveelheid EEG-data dan in hoofdstuk 5 was gebeurd, en anderzijds de invloed te bestuderen van een aantal mogelijk keuzes m.b.t. de methode. In sectie 7.4 werd de invloed van de lengte van het tijdsvenster onderzocht en werd geconcludeerd dat optimale prestaties bekomen worden wanneer de vensterlengte aangepast is aan de duur van de te detecteren fenomenen, zoals bv. epileptische spikes. In sectie 7.5 werd een validatie van de detectie- en lokalisatiemethode beschreven op basis van een beperkte groep van 6 patiënten. Aan de hand van deze bescheiden evaluatie werd getoond dat de methode goed in staat is epileptische spikes

te detecteren in het EEG gemeten bij patiënten in wakkere toestand (bv. met een specificiteit van 70% bij een sensitiviteit van 80%). Bij de verwerking van EEG-signalen gemeten bij slapende patiënten blijkt echter slechts een specificiteit van 20 tot 30% haalbaar. De (mogelijke) oorzaken hiervan werden besproken. In sectie 7.6 werd vervolgens aan de hand van een voorbeeld getoond dat de methode eveneens in staat is focale ictale EEG-activiteit te detecteren. Daarbij werd opgemerkt dat in dit geval een langer tijdsvenster (bv. 2 s) wenselijk is dan in het geval van spike detectie (bv. 250 ms). Vervolgens werd in sectie 7.7 de invloed onderzocht van het filteren van de EEG-data. Er werd geconcludeerd dat de performantie van de methode nauwelijks afhangt van de precieze keuze van de doorlaatband van het filter, maar dat de keuze van een geschikte drempelwaarde θ_S er wel door beïnvloed wordt. De keuze van deze drempelwaarde, samen met de drempelwaarde θ_{RE} , werd tenslotte behandeld in de sectie 7.8.

Zoals reeds in hoofdstuk 5 werd vermeld, vormt het gebruik van een detectiemethode voor focale activiteit op basis van een dipoolmodel een originele bijdrage van dit proefschrift. De wijziging van de methode die in dit hoofdstuk werd doorgevoerd, nl. het vervangen van de oorspronkelijke iteratieve dipoollokalisatie in de detectiemethode door een ANN voor lokalisatie, vormt een vernieuwende uitbreiding van het onderzoekswerk dat in hoofdstuk 5 werd beschreven. Het gebruik het ANN als onderdeel van de detectie- en lokalisatiemethode werd beschreven in een bijdrage in de proceedings van een internationale conferentie [136].

Hoofdstuk 8

Besluiten

In dit laatste hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste resultaten en de bijbehorende besluiten van het onderzoek dat in dit proefschrift beschreven werd. Tevens wordt aangegeven welke aspecten van het onderzoek als originele bijdragen beschouwd kunnen worden.

Vooreerst werd in hoofdstuk 4 de invloed bestudeerd die ruis en elektrodepositiefouten hebben op de nauwkeurigheid van iteratieve dipoollokalisatie. Deze studie kan beschouwd worden als het verkennen van de mogelijkheden en beperkingen van de dipoolanalyse, de bronlokalisatietechniek die de rode draad vormt doorheen dit proefschrift. Ruis en elektrodepositiefouten zijn verstorende invloeden die in het kader van lange-termijn-EEG-registraties (bv. tijdens een video-EEG-monitoringsessie) zeker niet-verwaarloosbare effecten hebben. Op basis van de simulaties die voor deze studie uitgevoerd werden, konden enkele vuistregels geformuleerd worden, waarvan de belangrijkste het lineair verband is tussen het ruisniveau en de gemiddelde elektrodepositiefouten enerzijds, en de gemiddelde dipoollokalisatiefout anderzijds. Deze waarnemingen worden ondersteund door theoretische verbanden die op basis van een eerste-ordebenadering werden afgeleid (bijlage A). Verder werd getoond dat de dipoollokalisatiefout o.i.v. ruis gereduceerd kan worden door het gebruik van meer tijdsmonsters van de potentiaalverdeling en dat de lokalisatiefout hierbij daalt op omgekeerd evenredige wijze met de vierkantswortel uit het aantal tijdsmonsters. Het feit dat een ruim bereik van dipoolexcentriciteiten beschouwd werd om de lokalisatiefouten te bestuderen als functie van de locatie binnen het hersencompartiment, vormt een origineel aspect van dit onderzoek. Een ander origineel element is dat het verband tussen de minimale RE en de lokalisatiefout nader werd bestudeerd, met als conclusie dat de RE niet in alle omstandigheden toelaat een schatting van de optredende lokalisatiefout te maken. Dit geldt in het bijzonder voor een configuratie met een

beperkt aantal elektroden (27), die routinematig wordt aangewend bij video-EEG-monitoringsessies.

Het proefschrift is opgebouwd rond een methode die als doel heeft focale epileptische activiteit te detecteren (in de tijd) met behulp van het EEG, en de bij deze epileptische activiteit betrokken hersenzones te lokaliseren (in de ruimte). De uitwerking en bespreking van deze methode gebeurde in verscheidene fasen, corresponderend met de hoofdstukken 5, 6 en 7.

In hoofdstuk 5 werd de detectie- en lokalisatiemethode voorgesteld. De methode is gebaseerd op de verwerking van het EEG in een bewegend tijdsvenster, waarbij in een eerste stap de (energetisch) belangrijkste component aan het achtergrond-EEG wordt onttrokken d.m.v. een singuliere-waardenontbinding van de EEG-datamatrix. De tweede stap bestaat uit het uitvoeren van een dipoollokalisatie op basis van de potentiaaltopografie van deze belangrijkste component. Beide stappen van de methode leveren een beslissingsvariabele op, resp. $\mathcal{S}$ en RE, op basis waarvan de detectie van focale activiteit wordt gemaakt. Het feit dat de detectie en lokalisatie van focale activiteit worden verenigd in één geïntegreerde methode is een belangrijk origineel aspect van het onderzoekswerk. Aan de hand van de resultaten bekomen bij de analyse van EEG-signalen van een epilepsiepatiënt werd getoond dat de methode in staat is epileptische spikes met focale bron te detecteren, en dit met een hoge sensitiviteit en specificiteit. Er werd tevens getoond dat een groot deel van de niet-epileptische EEG-fenomenen die ten onrechte gedetecteerd worden, op basis van de locatie van de corresponderende dipoolbron alsnog verworpen kunnen worden, hetgeen de specificiteit van de methode nog verhoogt. Een voordeel van de methode ten opzichte van bestaande methoden voor de detectie van epileptische activiteit is dat ze geen criteria bevat op basis van de epileptische signaalvormen in het EEG, zodat de methode zonder aanpassingen (eventueel met uitzondering van de vensterlengte) eveneens toepasbaar is voor de detectie van aanvalsactiviteit (zie hoofdstuk 7). Een belangrijk besluit uit hoofdstuk 5 is verder dat het gebruik van een sferisch hoofdmodel (bij voorkeur met correcte elektrodeposities) kan volstaan om een goede performantie van de detectiemethode te bereiken.

Het onderzoek in hoofdstuk 6 is geïnspireerd door het feit dat de vereiste rekentijd voor de detectie- en lokalisatiemethode een veelvoud bedraagt van de reële duur van het onderzochte EEG-fragment. De (iteratieve) dipoollokalisatiestap vertegenwoordigt daarbij het grootste deel van de rekentijd. Indien het doel vooropgesteld wordt om de methode toe te passen voor de continue analyse — eventueel in ware tijd — van EEG-data gemeten tijdens lange-termijnmonitoringsessies in een epilepsie-monitoringseenheid, dient deze dipoollokalisatiestap in sterke mate versneld te worden. In hoofdstuk 6 wor-

den meerlaagsperceptrons aangewend voor de oplossing van het dipoollokalisatieprobleem. Er werd in detail onderzocht — dit vormt één van de originele aspecten van dit hoofdstuk — hoe deze neurale netwerken gedimensioneerd en getraind kunnen worden, zodanig dat ze de gewenste taak vervullen met een zo hoog mogelijke snelheid en nauwkeurigheid. Een ander vernieuwend element is dat de invloed van ruis en elektrodepositiefouten op de lokalisatienauwkeurigheid in detail werd bestudeerd, in vergelijking met de iteratieve dipoollokalisatie. Bovendien werd voor het eerst getoond dat dipoollokalisatie met een neuraal netwerk eveneens mogelijk is binnen een realistisch hoofdmodel. Het resultaat van hoofdstuk 6 is een dipoollokalisatiemethode die tientallen keren sneller kan verlopen dan de iteratieve dipoollokalisatie, met slechts een beperkt lagere lokalisatienauwkeurigheid in het ruisloze geval of in het geval dat ruis en/of elektrodepositiefouten optreden. Indien genoeg kan genomen worden met een bolmodel met standaardelektrodeposities, kan eenzelfde vooraf getraind neuraal netwerk ingezet worden voor de verwerking van het EEG van elke patiënt.

In hoofdstuk 7 tenslotte, werd de detectie- en lokalisatiemethode, met gebruik van het neuraal netwerk bij de lokalisatiestap, gevalideerd op basis van de EEG-data van een beperkt aantal epilepsiepatiënten. Daarnaast werden een aantal praktijkgerichte vragen i.v.m. de methode behandeld. De resultaten geven aan dat de methode goede detectie- en lokalisatieresultaten oplevert bij de analyse van het EEG van wakkere patiënten. De resultaten op basis van EEG-signalen tijdens de slaap tonen evenwel dat de aanwezigheid van bepaalde slaapgebonden EEG-fenomenen de specificiteit van de methode beperken. Deze bevindingen dienen evenwel ondersteund en bevestigd te worden door een meer uitgebreide validatie van de methode. Een samenvatting van de resultaten i.v.m. de rekentijd die vereist is voor de singuliere-waardenontbinding en voor het neuraal netwerk voor dipoollokalisatie toont dat de methode daadwerkelijk in ware tijd toepasbaar is. Naast de studie van de invloed van het filteren van de EEG-signalen en van de keuze van de vensterlengte, werd eveneens de toepasbaarheid van de methode onderzocht voor de detectie van focale aanvalsactiviteit. Er blijkt dat dezelfde detectiemethode daadwerkelijk in staat is zowel interictale spikes als ictale EEG-activiteit te detecteren en te lokaliseren. Men kan zich evenwel toespitsen op één van beide types epileptische activiteit door een geschikte keuze van de vensterlengte (kort voor spikes, langer voor aanvallen). Wegens de observatie dat een geschikte drempelwaarde θ_S sterk kan verschillen tussen verschillende EEG-fragmenten, wordt gesuggereerd de keuze van deze drempelwaarde op interactieve wijze toe te laten bij het observeren van de resultaten van de methode. Het feit dat deze drempelwaarde nog niet gekend is bij de berekening van de beslissingsvariabelen,

vormt in de praktijk geen probleem. Gegeven het feit dat de detectie- en lokalisatiemethode een vernieuwende bijdrage van dit proefschrift is, zijn ook de resultaten in dit hoofdstuk nog niet eerder beschreven en vormen ze dus een bijkomende originele bijdrage van mijn onderzoekswerk.

Bijlage A

Dipoollokalisatiefouten onder invloed van ruis

In deze bijlage wordt met behulp van een eerste-ordebenadering van het voorwaarts probleem theoretisch afgeleid dat voor voldoende lage ruisniveaus een lineair verband bestaat tussen het ruisniveau en de gemiddelde lokalisatiefout bij dipoolanalyse [81].

Voor het bestuderen van de invloed van ruis beschouwen we simulaties waarbij eerst voor een dipoolbron met gekende lokatie $\mathbf{r} = [x, y, z]^T \in \mathbb{R}^{3 \times 1}$ en gekende dipoolcomponentenvector $\mathbf{d} = [d_x, d_y, d_z]^T \in \mathbb{R}^{3 \times 1}$ de m elektrodepotentialen $\mathbf{v} = [v_1, \dots, v_m]^T \in \mathbb{R}^{m \times 1}$ bepaald worden door het uitvoeren van een voorwaartse berekening. Zoals voorheen (zie uitdrukking (3.11)) voldoet $\mathbf{v}$ aan

$$\mathbf{v} = \mathbf{L} \cdot \mathbf{d}, \quad (\text{A.1})$$

waarbij $\mathbf{L} \in \mathbb{R}^{m \times 3}$ de lead-fieldmatrix is, afhankelijk van de dipoollokatie $\mathbf{r}$, het hoofdmodel (geometrie, geleidbaarheidsprofiel) en de elektrodeposities. Het functioneel verband tussen de dipoolparameters $\mathbf{r}$ en $\mathbf{d}$ en de elektrodepotentialen v_i noteren we als

$$v_i = \mathcal{V}_i(\mathbf{r}, \mathbf{d}) \quad i = 1, \dots, m, \quad (\text{A.2})$$

of kortweg als

$$\mathbf{v} = \mathcal{V}(\mathbf{r}, \mathbf{d}). \quad (\text{A.3})$$

Vervolgens wordt bij elke potentiaalwaarde een willekeurige ruiswaarde opgeteld. De ruiswaarden aan de verschillende elektroden worden beschouwd als onafhankelijke en identiek verdeelde toevalsgrootheden met gemiddelde

waarde nul en standaardafwijking σ . De door ruis verstoorde potentialen worden genoteerd als $\mathbf{v}_M = [v_{M1}, \dots, v_{Mm}]^T \in \mathbb{R}^{m \times 1}$:

$$\mathbf{v}_M = \mathbf{v} + \mathbf{n}, \quad (\text{A.4})$$

waarbij $\mathbf{n} = [n_1, \dots, n_m]^T \in \mathbb{R}^{m \times 1}$ de m ruiswaarden bevat. $\mathbf{v}_M$ stelt dus de potentialen voor die a.h.w. werden gemeten aan de elektroden.

Tenslotte wordt op basis van de potentialen $\mathbf{v}_M$ een iteratieve dipoollokalisatie uitgevoerd, die als resultaat de geschatte dipoolpositie $\hat{\mathbf{r}} = [\hat{x}, \hat{y}, \hat{z}]^T$ en dipoolcomponenten $\hat{\mathbf{d}} = [\hat{d}_x, \hat{d}_y, \hat{d}_z]^T$ oplevert, waarvoor de residuele energie,

$$\text{RE} = \|\hat{\mathbf{v}} - \mathbf{v}_M\|^2 = \sum_{i=1}^m (\hat{v}_i - v_{Mi})^2, \quad (\text{A.5})$$

minimaal is. De vector

$$\hat{\mathbf{v}} = [\hat{v}_1, \hat{v}_2, \dots, \hat{v}_m]^T = \mathcal{V}(\hat{\mathbf{r}}, \hat{\mathbf{d}}) \quad (\text{A.6})$$

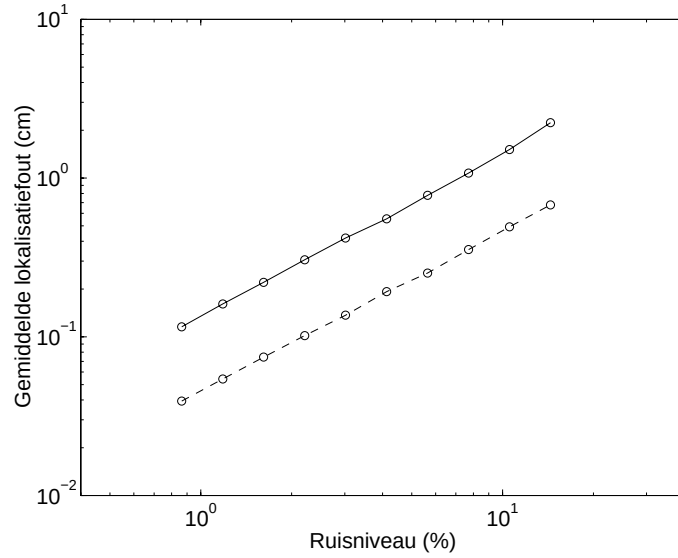
stelt hierbij de potentialen voor die corresponderen met de gevonden oplossing voor de dipoollokalisatie.

Het *ruisniveau* wordt gedefinieerd als de verhouding van de standaardafwijking σ van de ruis tot het maximale potentiaalverschil dat op het hoofdoppervlak gegenereerd wordt door een dipool met eenheidsintensiteit ($\|\mathbf{d}\| = 1$), gelegen in het middelpunt van het sferische hoofd. Dit maximale potentiaalverschil neemt men voor een dipool in het middelpunt waar tussen de beide punten op het sferisch oppervlak, die in het verlengde van de dipool liggen.

Figuur A.1 toont voor de eerder beschouwde elektrodeconfiguraties met resp. 27 en 148 elektroden (zie hoofdstuk 4, figuur 4.1) de gemiddelde lokalisatiefout als functie van het ruisniveau (logaritmische assen) voor een vaste radiaal gerichte dipool gelegen op de z -as, met excentriciteit 40% (zie ook hoofdstuk 4, figuur 4.3). Voor elk punt in de figuur werd de schatting van de gemiddelde lokalisatiefout bekomen op basis van 1000 dipoollokalisaties bij verschillende willekeurige ruiswaarden. Aangezien beide curven lineair zijn met helling 1, besluiten we dat in het uitgevoerde experiment de gemiddelde lokalisatiefout lineair varieert als functie van het ruisniveau (zie ook hoofdstuk 4). Het lineair verband tussen de gemiddelde lokalisatiefout en het ruisniveau wordt hierna theoretisch afgeleid.

De oplossing voor het dipoollokalisatieprobleem is die dipoolbron waarvoor de kostfunctie, de residuele energie, minimaal is. Bijgevolg geldt voor de gevonden dipoollokatie en -oriëntatie dat

$$\left. \frac{\partial \text{RE}}{\partial x} \right|_{\mathbf{r}=\hat{\mathbf{r}}, \mathbf{d}=\hat{\mathbf{d}}} = \left. \frac{\partial \text{RE}}{\partial y} \right|_{\mathbf{r}=\hat{\mathbf{r}}, \mathbf{d}=\hat{\mathbf{d}}} = \left. \frac{\partial \text{RE}}{\partial z} \right|_{\mathbf{r}=\hat{\mathbf{r}}, \mathbf{d}=\hat{\mathbf{d}}} = 0 \quad (\text{A.7})$$



Figuur A.1: Gemiddelde lokalisatiefout en gemiddelde RE als functie van het ruisniveau voor een dipoolcentriciteit van 40%, in het geval van 27 (volle lijn) en 148 (stippellijn) elektroden.

en

$$\left. \frac{\partial \text{RE}}{\partial d_x} \right|_{\mathbf{r}=\hat{\mathbf{r}}, \mathbf{d}=\hat{\mathbf{d}}} = \left. \frac{\partial \text{RE}}{\partial d_y} \right|_{\mathbf{r}=\hat{\mathbf{r}}, \mathbf{d}=\hat{\mathbf{d}}} = \left. \frac{\partial \text{RE}}{\partial d_z} \right|_{\mathbf{r}=\hat{\mathbf{r}}, \mathbf{d}=\hat{\mathbf{d}}} = 0. \quad (\text{A.8})$$

Noteren we de zes parameters van een dipool, x , y , z , d_x , d_y en d_z , als $\mathbf{p} = [p_1, \dots, p_6]^T$, dan worden bovenstaande uitdrukkingen, gebruikmakend van (A.4), (A.5) en (A.6):

$$\sum_{i=1}^m (\hat{v}_i - v_i - n_i) \left. \frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial p_j} \right|_{\mathbf{p}=\hat{\mathbf{p}}} = 0, \quad j = 1, \dots, 6. \quad (\text{A.9})$$

Voor waarden van σ van de ruis waarvoor de veroorzaakte afwijkingen $\Delta p_k = \hat{p}_k - p_k$ in de dipoolparameters voldoende klein zijn, kan een eerste-ordebenadering ingevoerd worden:

$$\hat{v}_i \approx v_i + \sum_{k=1}^6 \left. \frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial p_k} \right|_{\mathbf{p}=\hat{\mathbf{p}}} \cdot \Delta p_k, \quad (\text{A.10})$$

waarbij $\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial p_k}$ constant ondersteld wordt voor kleine afwijkingen in de dipoolparameters.

Met D_{ij} als verkorte notatie voor $\frac{\partial v_i}{\partial p_j}$ kunnen (A.9) en (A.10) gecombineerd worden tot

$$\sum_{i=1}^m D_{ij} \left(\sum_{k=1}^6 D_{ik} \Delta p_k \right) \approx \sum_{i=1}^m D_{ij} n_i, \quad j = 1, \dots, 6, \quad (\text{A.11})$$

hetgeen na het omwisselen van de sommaties

$$\sum_{k=1}^6 \left(\sum_{i=1}^m D_{ij} D_{ik} \right) \Delta p_k = \sum_{i=1}^m D_{ij} n_i, \quad j = 1, \dots, 6, \quad (\text{A.12})$$

wordt. Voor gekende ruiswaarden n_i aan de m elektroden geeft deze uitdrukking 6 lineaire vergelijkingen met als 6 onbekenden de afwijkingen Δp_k in de dipoolparameters ten gevolge van de ruis.

Definiëren we de matrix $\mathbf{D} \in \mathbb{R}^{m \times 6}$ als

$$\mathbf{D} = [D_{ij}], \quad i = 1, \dots, m, \quad j = 1, \dots, 6, \quad (\text{A.13})$$

dan is vergelijking (A.12) te herschrijven als

$$\mathbf{D}^T \mathbf{D} \cdot \Delta \mathbf{p} = \mathbf{D}^T \mathbf{n}, \quad (\text{A.14})$$

zodat, indien $\mathbf{D}^T \mathbf{D}$ inverteerbaar is, de afwijkingen van de dipoolparameters berekend worden als

$$\Delta \mathbf{p} = (\mathbf{D}^T \mathbf{D})^{-1} \mathbf{D}^T \cdot \mathbf{n}. \quad (\text{A.15})$$

Uitdrukking (A.15) betekent dat bij het lokaliseren van een dipool op basis van door ruis gecontamineerde potentiaalwaarden, de afwijking in elk van de dipoolparameters in een eerste-ordebenadering te berekenen is als een lineaire combinatie van de ruisbijdragen aan de elektroden. De coëfficiënten van deze lineaire combinaties vormen de matrix $(\mathbf{D}^T \mathbf{D})^{-1} \mathbf{D}^T$, die we daarom de sensitiviteitsmatrix noemen:

$$\mathbf{S} = [S_{ji}] = (\mathbf{D}^T \mathbf{D})^{-1} \mathbf{D}^T \in \mathbb{R}^{6 \times m}, \quad j = 1, \dots, 6, \quad i = 1, \dots, m. \quad (\text{A.16})$$

De sensitiviteitsmatrix $\mathbf{S}$ is afhankelijk van de beschouwde dipoolpositie en -oriëntatie en van het hoofdmodel en de elektrodeposities.

De waarden van de partiële afgeleiden D_{ij} die de matrix $\mathbf{D}$ vormen, worden berekend voor de oorspronkelijke dipoolpositie $\mathbf{r}$ en -componenten $\mathbf{d}$. Kolommen 1 tot 3 van de matrix $\mathbf{D}$ bevatten de partiële afgeleiden $\frac{\partial v_i}{\partial x}$, $\frac{\partial v_i}{\partial y}$ en $\frac{\partial v_i}{\partial z}$, die kunnen benaderd worden door

$$\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial x} = \frac{\mathbf{v}(\mathbf{r} + \epsilon \mathbf{e}_x) - \mathbf{v}(\mathbf{r} - \epsilon \mathbf{e}_x)}{2\epsilon} = \frac{\mathbf{L}(\mathbf{r} + \epsilon \mathbf{e}_x) \cdot \mathbf{d} - \mathbf{L}(\mathbf{r} - \epsilon \mathbf{e}_x) \cdot \mathbf{d}}{2\epsilon}, \quad (\text{A.17})$$

en analoge uitdrukkingen voor de afgeleiden naar y en z . Hierbij stelt ϵ een kleine constante voor en is $\mathbf{e}_x$ de eenheidsvector in de x -richting. De kolommen 4 tot 6 van de matrix $\mathbf{D}$ bevatten de partiële afgeleiden $\frac{\partial v_i}{\partial d_x}$, $\frac{\partial v_i}{\partial d_y}$ en $\frac{\partial v_i}{\partial d_z}$. Wegens het lineaire verband (A.1) tussen de elektrodepotentialen en de dipoolcomponenten bestaan deze drie kolommen uit de lead-fieldmatrix $\mathbf{L}(\mathbf{r})$ zelf.

We veronderstellen verder dat de ruisbijdragen n_i aan de verschillende elektroden als onafhankelijke toevalsgrootheden kunnen beschouwd worden, met verwachtingswaarde nul en standaardafwijking σ_{n_i} . Aangezien de afwijkingen van de dipoolparameters ten gevolge van de ruis te schrijven zijn als

$$\Delta p_j = \sum_{i=1}^m S_{ji} n_i, \quad j = 1, \dots, 6, \quad (\text{A.18})$$

is de verwachtingswaarde $\mathcal{E}\{\Delta p_j\}$ van de afwijking Δp_j eveneens nul. Voor de standaardafwijking van Δp_j geldt dat

$$\sigma_{\Delta p_j} = \sqrt{\mathcal{E}\{(\Delta p_j - \mathcal{E}\{\Delta p_j\})^2\}} = \sqrt{\mathcal{E}\{(\Delta p_j)^2\}}. \quad (\text{A.19})$$

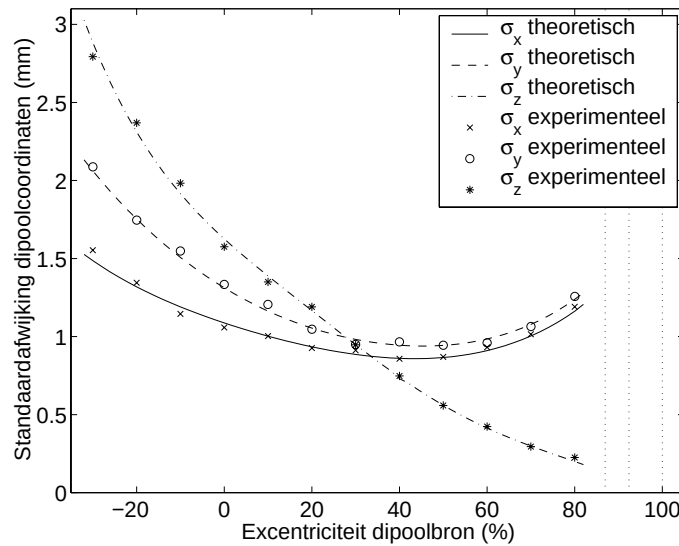
Uit (A.18) en wegens de onafhankelijkheid van de ruiswaarden n_i volgt verder dat

$$\sigma_{\Delta p_j} = \sqrt{\sum_{i=1}^m S_{ji}^2 \mathcal{E}\{n_i^2\}} = \sqrt{\sum_{i=1}^m S_{ji}^2 \sigma_{n_i}^2}. \quad (\text{A.20})$$

In het bijzonder geval dat de standaardafwijking van de ruis aan alle elektroden dezelfde is ($\sigma_{n_i} = \sigma, i = 1, \dots, m$), geldt dat

$$\sigma_{\Delta p_j} = \sigma \sqrt{\sum_{i=1}^m S_{ji}^2}. \quad (\text{A.21})$$

Als verificatie voor de afgeleide formules worden nu de waarden van $\sigma_{\Delta x}$, $\sigma_{\Delta y}$ en $\sigma_{\Delta z}$ berekend met uitdrukking (A.21) en vergeleken met de waarden van diezelfde grootheden geschat op basis van simulaties. Daartoe beschouwen we gaussiaanse ruis met een vast ruisniveau van 1 % en een radiale dipool met variërende excentriciteit, gelegen op de z -as. De drie continue curven in figuur A.2 stellen als functie van de excentriciteit de waarden voor van $\sigma_{\Delta x}$, $\sigma_{\Delta y}$ en $\sigma_{\Delta z}$, berekend met uitdrukking (A.21). Figuur A.2 toont bovendien voor een aantal discrete waarden van de excentriciteit schattingen voor de waarden van $\sigma_{\Delta x}$, $\sigma_{\Delta y}$ en $\sigma_{\Delta z}$ op basis van simulaties. Voor elke waarde van de excentriciteit werden daartoe 1000 dipoollokalisaties verricht voor verschillende willekeurige waarden van de ruis. De figuur toont duidelijk de overeenkomst tussen de theoretisch berekende en experimenteel vastgestelde waarden voor

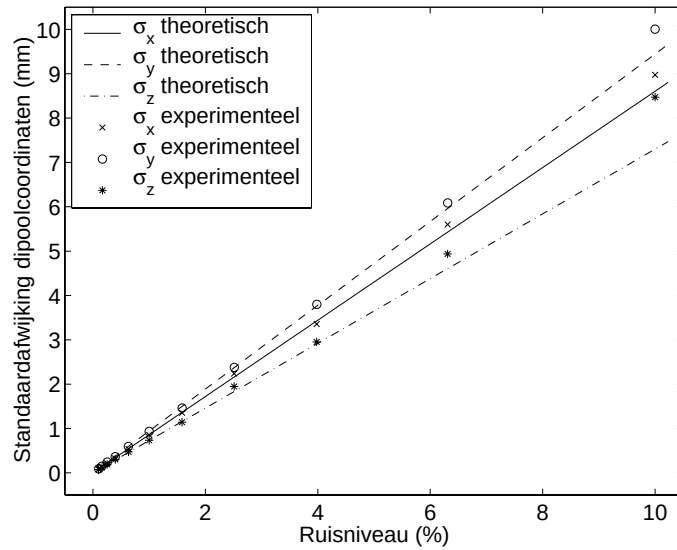


Figuur A.2: Verloop van $\sigma_{\Delta x}$, $\sigma_{\Delta y}$ en $\sigma_{\Delta z}$ als functie van de dipool-excentriciteit bij een ruisniveau van 1%, theoretisch (volgens de eerste-ordebenadering) en experimenteel.

de standaardafwijkingen. Hieruit kan besloten worden dat de afwijkingen in de dipoollokaties, veroorzaakt door de ruis met ruisniveau 1 %, voor de hier beschouwde dipoolbron voldoende klein zijn om de eerste-ordebenadering van formule (A.10) te rechtvaardigen.

Om de invloed van het ruisniveau op de correctheid van de theoretische uitdrukking (A.21) te onderzoeken, wordt eenzelfde vergelijking tussen de theoretisch en experimenteel bepaalde waarden van $\sigma_{\Delta x}$, $\sigma_{\Delta y}$ en $\sigma_{\Delta z}$ gemaakt voor een radiale dipool met vaste positie langs de z -as (excentriciteit 40 %), bij een variërend ruisniveau. Figuur A.3 toont dat het verloop van de theoretische standaardafwijkingen perfect lineair is, zoals aangegeven door formule (A.21). De standaardafwijkingen geschat op basis van simulaties volgen dit lineair verloop goed voor beperkte waarden van het ruisniveau. Voor hogere waarden van het ruisniveau zijn de werkelijke (experimenteel bepaalde) waarden van de standaardafwijkingen echter groter dan de theoretisch verwachte waarden, zoals duidelijk waar te nemen is bij een ruisniveau van 10 %. De eerste-ordebenadering gemaakt bij de theoretische afleiding is bij dergelijke hoge ruisniveaus dus niet meer geldig.

Tot hiertoe werden bij het bestuderen van de dipoollokatiefout de afwijkingen Δx , Δy en Δz bestudeerd. In een eerste-ordebenadering kunnen de



Figuur A.3: Verloop van $\sigma_{\Delta x}$, $\sigma_{\Delta y}$ en $\sigma_{\Delta z}$ als functie van het ruisniveau voor een vaste dipoolcentriciteit van 40%, theoretisch (volgens de eerste-ordebenadering en experimenteel).

standaardafwijkingen van deze grootheden berekend worden, voor een gegeven standaardafwijking van de ruiswaarden aan de elektroden, onafhankelijk van de precieze waarschijnlijkheidsverdeling van deze ruiswaarden. Willen we Δx , Δy en Δz combineren tot de afstand r tussen de originele en gelocaliseerde dipool,

$$r = \sqrt{(\Delta x)^2 + (\Delta y)^2 + (\Delta z)^2}, \quad (\text{A.22})$$

en de verwachtingswaarde van r bepalen, dan is het echter noodzakelijk de waarschijnlijkheidsverdeling van de ruiswaarden te kennen. We veronderstellen verder dat de ruiswaarden aan de m elektroden gaussiaans verdeelde toevalsgrootheden zijn, met gemiddelde waarde nul en standaardafwijking σ_{n_i} , $i = 1, \dots, m$. In dit geval zijn de afwijkingen Δx , Δy en Δz eveneens gaussiaans verdeeld met gemiddelde waarde nul en met standaardafwijkingen die (binnen de eerste-ordebenadering) berekend worden met uitdrukking (A.20).

Het is evenwel niet voor de hand liggend een uitdrukking op te stellen voor de waarschijnlijkheidsverdeling en/of de verwachtingswaarde van $r = \sqrt{(\Delta x)^2 + (\Delta y)^2 + (\Delta z)^2}$. In het tweedimensionale geval, d.w.z. bij het beschouwen van een toevalsgrootheid $r = \sqrt{x^2 + y^2}$ met x en y als gaus-

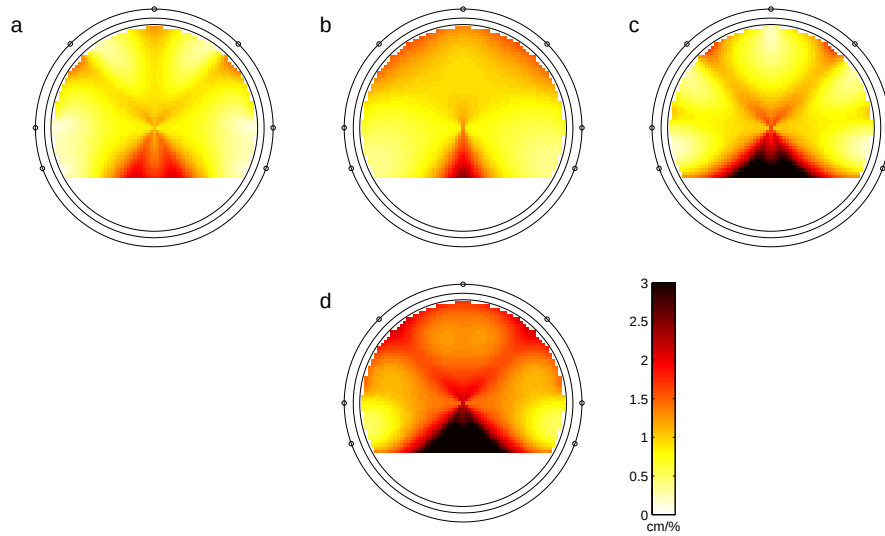
siaans verdeelde toevalsgrootheden, is, indien x en y dezelfde standaardafwijking hebben, de waarschijnlijkheidsdistributie van r gekend als de Rice-distributie [105, 114]. In het bijzonder geval dat de verwachtingswaarde x en y nul is, wordt deze de Rayleigh-distributie genoemd [122, p. 188]. Voor het drie- en hogerdimensionale geval zijn eveneens uitdrukkingen voor de waarschijnlijkheidsdistributie en de verwachtingswaarde van r gekend als resp. de gegeneraliseerde Rice- en gegeneraliseerde Rayleigh-distributie [83, 114]. De grootheden Δx , Δy en Δz in de uitdrukking van de lokalisatiefout $r = \sqrt{(\Delta x)^2 + (\Delta y)^2 + (\Delta z)^2}$ die we hier beschouwen, hebben echter verschillende standaardafwijkingen. In de — weliswaar niet-recente — literatuur die hierover geconsulteerd werd [83, p. 31], wordt gemeld dat een uitdrukking (opgebouwd uit gekende functies) van de waarschijnlijkheidsdistributie van r in dit geval niet voorhanden is. Reacties op een vraag gericht aan de nieuwsgroep *sci.stat.math* bevestigen dat numerieke methoden in dit geval mogelijks de enige manier vormen om $\mathcal{E}\{r\}$ te bepalen.

Om ondanks het ontbreken van een uitdrukking voor $\mathcal{E}\{r\}$ deze grootheid te kunnen berekenen voor gegeven waarden van $\sigma_{\Delta x}$, $\sigma_{\Delta y}$ en $\sigma_{\Delta z}$, worden een groot aantal (1000) willekeurige waarden van de toevalsgrootheden Δx , Δy en Δz gegenereerd, met de opgegeven standaardafwijkingen, en wordt $\mathcal{E}\{r\}$ benaderd als de gemiddelde waarde van $\sqrt{(\Delta x)^2 + (\Delta y)^2 + (\Delta z)^2}$ over alle gegenereerde combinaties. Deze werkwijze is weliswaar weinig efficiënt, maar voldoet om verder enkele voorbeelden te geven.

Figuur A.4 toont coronale sneden doorheen het sferische hoofdmodel waarin $\sigma_{\Delta x}$, $\sigma_{\Delta y}$ en $\sigma_{\Delta z}$ als functie van de plaats worden weergegeven. De grijswaardenschaal geeft de verwachtingswaarde van de lokalisatiefout aan per percent van het ruisniveau. Voor elke pixel in deze voorstellingen van $\sigma_{\Delta x}$, $\sigma_{\Delta y}$ en $\sigma_{\Delta z}$ werd op de corresponderende lokatie binnen het hersencompartiment de sensitiviteitsmatrix (uitdrukking A.16) berekend voor een radiale dipoolbron, op de eerder vermelde manier. Figuur A.4 toont verder ook $\mathcal{E}\{r\}$ als functie van de plaats, bepaald op basis van de corresponderende $\sigma_{\Delta x}$, $\sigma_{\Delta y}$ en $\sigma_{\Delta z}$.

Figuur A.5 toont $\mathcal{E}\{r\}$ als functie van de plaats voor de elektrodeconfiguraties met 27 en 148 elektroden (zie ook hoofdstuk 4), telkens voor radiale en tangentiële dipolen.

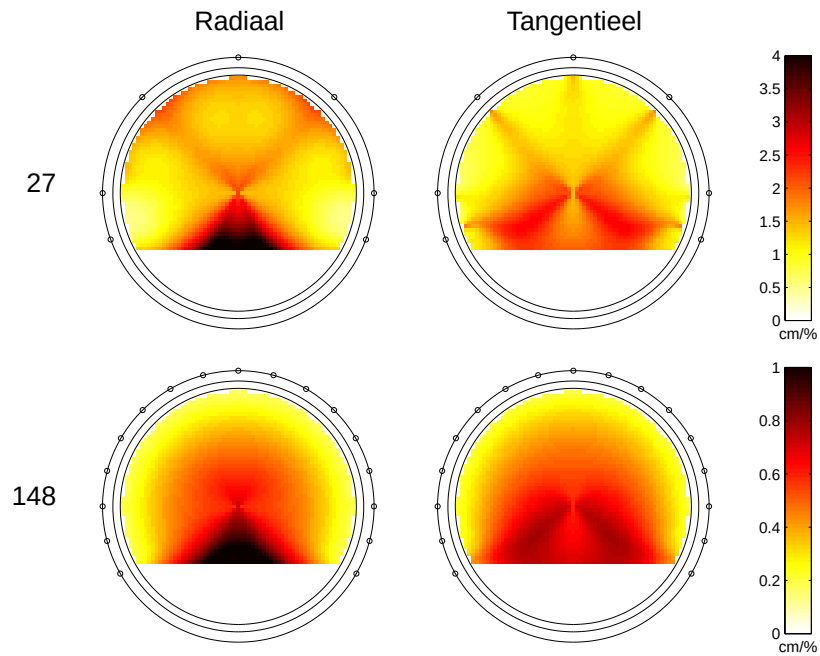
Tenslotte wordt in figuur A.6 de vergelijking gemaakt tussen de verwachtingswaarde $\mathcal{E}\{r\}$ (volle lijn) en de gemiddelde lokalisatiefout bekomen bij simulaties (kruisjes). De figuur toont de genoemde grootheden voor een radiale dipool gelegen op de z -as, als functie van de excentriciteit van deze dipoolbron (vergelijk met figuur 4.4 in hoofdstuk 4), bij een ruisniveau van 1%. Bij de simulaties werden voor elke beschouwde waarde van de excentriciteit 1000



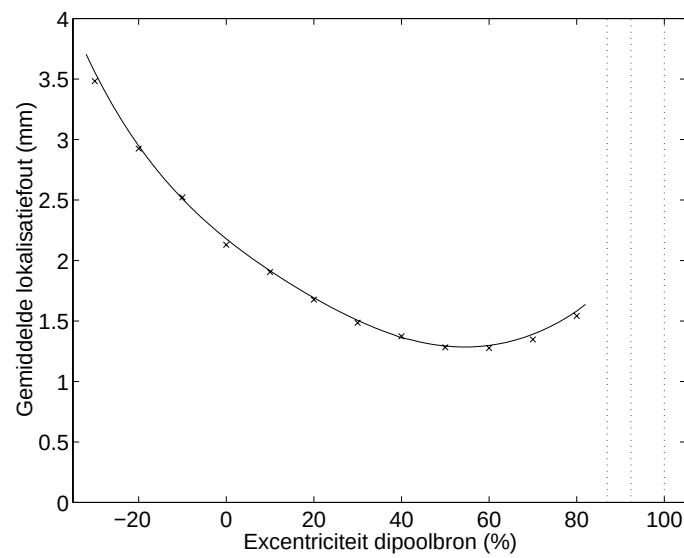
Figuur A.4: Dipoollokalisatiefout onder invloed van ruis, als functie van de plaats in een coronale snede, voor radiale dipolen: $\sigma_{\Delta x}$ (a), $\sigma_{\Delta y}$ (b), $\sigma_{\Delta z}$ (c) en $\mathcal{E}\{r\}$ (d).

dipoollokalisaties uitgevoerd. De figuur toont dat de berekening van $\mathcal{E}\{r\}$, zoals deze werd uiteengezet in deze bijlage, daadwerkelijk resultaten oplevert die overeenstemmen met de resultaten van simulaties.

De resultaten die in deze bijlage werden voorgesteld, tonen dat een eerste-ordebenadering van het voorwaarts probleem een geschikt hulpmiddel is om de invloed van ruis op de dipoollokalisatie nauwkeurigheid te berekenen. Deze berekening van de lokalisatie nauwkeurigheid kan veel sneller gebeuren dan in het geval van simulaties, waar voor elke beschouwde dipoolbron talrijke dipoollokalisaties, telkens voor verschillende ruiswaarden, uitgevoerd dienen te worden om een schatting van de gemiddelde lokalisatiefout te bekomen. Daarom is het met behulp van de eerste-ordebenadering mogelijk op een beperkte tijd de lokalisatiefout als functie van de plaats te berekenen. Het doel kan hierbij zijn om verschillende elektrodeconfiguraties te vergelijken op het vlak van dipoollokalisatiefouten. Er dient evenwel opgemerkt te worden dat slechts d.m.v. simulaties kan bepaald worden wat de bovengrens is van het waardenbereik van het ruisniveau, waarvoor de eerste-ordebenadering gerechtvaardigd is.



Figuur A.5: Dipoollokalisatiefout onder invloed van ruis, als functie van de plaats in een coronale snede, voor de elektrodeconfiguraties met 27 en 148 elektroden, voor radiale en tangentiële elektroden.



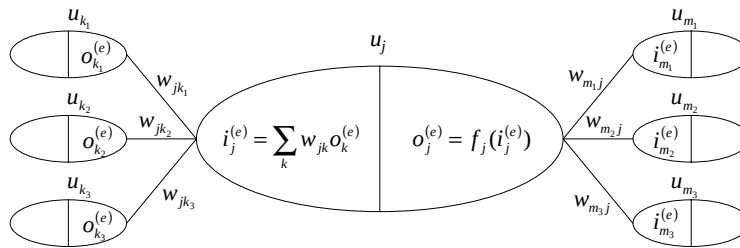
Figuur A.6: Gemiddelde dipoollokalisatiefout in de aanwezigheid van ruis (ruisniveau 1%), als functie van de excentriciteit van een radiale dipool gelegen langsheen de z -as. De volle lijn geeft het resultaat weer op basis van de eerste-ordebenadering. De kruisjes tonen het resultaat op basis van simulaties.

Bijlage B

Error backpropagation

Het ‘error back-propagation’-algoritme (EBP-algoritme) is één van de meest gebruikte en meest bekende trainingsalgoritmen voor meerlaagsperceptrons.

Beschouwen we een MLP met N_{in} ingangen en N_{out} uitgangsneuronen, waarbij de netto-ingangswaarde en de uitgangswaarde van een neuron u_j respectievelijk genoteerd worden als i_j (Eng. input) en o_j (Eng. output). en een gegeven set van trainingsvoorbeelden, waarbij elk voorbeeld e (Eng. example) bestaat uit een set ingangswaarden $\mathbf{I}^{(e)} = (I_1^{(e)}, \dots, I_{N_{in}}^{(e)})$ (Eng. input), en de corresponderende gewenste uitgangswaarden $\mathbf{T}^{(e)} = (T_1^{(e)}, \dots, T_{N_{out}}^{(e)})$ (Eng. target) van het MLP. De uitgangswaarden die het MLP werkelijk oplevert bij het aanbieden van $\mathbf{I}^{(e)}$ worden genoteerd als $\mathbf{O}^{(e)} = (O_1, \dots, O_{N_{out}})$ (Eng. output) en vallen samen met de uitgangswaarden o_j van de neuronen in de uitgangslaag. Het EBP-algoritme tracht voor ieder aangeboden trainingsvoorbeeld e de gewichten van het MLP zodanig aan te passen dat de met het voorbeeld geassocieerde kostfunctie $E^{(e)}$ wordt geminimaliseerd. Deze kostfunctie



Figuur B.1: Schematische voorstelling van een neuron u_j met naburige neuronen uit de vorige en volgende netwerklaag.

wordt gedefinieerd als de kwadratische som van de verschillen tussen de berekende en de gewenste uitgangswaarden van het netwerk, bij aanbieden van het trainingsvoorbeeld e :

$$E^{(e)} = \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{N_{out}} (T_j^{(e)} - O_j^{(e)})^2. \quad (B.1)$$

Het EBP-algoritme bepaalt nu voor elk van de gewichten w_{jk} van het netwerk een aanpassing $\Delta^{(e)}w_{jk}$, evenredig met de invloed van het gewicht op de waarde van de kostfunctie:

$$\Delta^{(e)}w_{jk} = -\eta \cdot \frac{\partial E^{(e)}}{\partial w_{jk}}, \quad (B.2)$$

waarbij de parameter η , een positieve constante, de leergraad (Eng. learning rate) voorstelt van het trainingsalgoritme. Dergelijke gewichtsaanpassingen betekenen dat er een zgn. ‘gradient descent’- of ‘steepest descent’-minimalisatiealgoritme toegepast wordt met betrekking tot de kostfunctie $E^{(e)}$.

De afgeleide $\frac{\partial E^{(e)}}{\partial w_{jk}}$ wordt met de kettingregel geschreven als

$$\frac{\partial E^{(e)}}{\partial w_{jk}} = \frac{\partial E^{(e)}}{\partial i_j^{(e)}} \cdot \frac{\partial i_j^{(e)}}{\partial w_{jk}}. \quad (B.3)$$

Aangezien de propagatieregels voor MLP’s bepaalt dat

$$i_j^{(e)} = \sum_{\forall k, u_k \in \mathcal{I}_j} w_{jk} o_k^{(e)}, \quad (B.4)$$

geldt dat

$$\frac{\partial i_j^{(e)}}{\partial w_{jk}} = o_k^{(e)}. \quad (B.5)$$

Hierbij stelt $\mathcal{I}_j$ de zgn. *fan-in* (Eng.) voor van neuron u_j , nl. de verzameling van alle neuronen waarvan de uitgang met neuron u_j verbonden is. De grootheid $\delta_j^{(e)}$ wordt de foutwaarde van neuron u_j (bij aanbieden van het voorbeeld e) genoemd en wordt gedefinieerd als

$$\delta_j^{(e)} = -\frac{\partial E^{(e)}}{\partial i_j^{(e)}}, \quad (B.6)$$

zodat de te berekenen gewichtsaanpassingen $\Delta^{(e)}w_{jk}$ door combinatie van de formules (B.2), (B.3), (B.5) en (B.6) berekend worden als

$$\Delta^{(e)}w_{jk} = \eta \delta_j^{(e)} o_k^{(e)}. \quad (B.7)$$

Elke gewichtscoëfficiënt w_{jk} van een verbinding van neuron u_k naar neuron u_j wordt met andere woorden aangepast evenredig met zowel de uitgangswaarde $o_k^{(e)}$ van vertrekneuron u_k als met de foutwaarde $\delta_j^{(e)}$ van aankomstneuron u_j .

Voor de berekening van de foutwaarden $\delta_j^{(e)}$ van alle neuronen, wordt formule (B.6) met de kettingregel ontbonden als

$$\delta_j^{(e)} = -\frac{\partial E^{(e)}}{\partial i_j^{(e)}} = -\frac{\partial E^{(e)}}{\partial o_j^{(e)}} \cdot \frac{\partial o_j^{(e)}}{\partial i_j^{(e)}} = -\frac{\partial E^{(e)}}{\partial o_j^{(e)}} \cdot f_j'(i_j^{(e)}), \quad (\text{B.8})$$

met $f_j'(\cdot)$ de afgeleide van de activatiefunctie $f_j(\cdot)$ van neuron u_j . Het feit dat deze afgeleide moet gedefinieerd zijn voor alle waarden van het argument, sluit niet-differentieerbare functies (zoals bv. de stapfunctie) uit als activatiefunctie, wanneer het EBP-algoritme angewend wordt. Voor de berekening van $\frac{\partial E^{(e)}}{\partial o_j^{(e)}}$ moet nu een onderscheid gemaakt worden tussen neuronen van de uitgangslaag enerzijds, en de overige neuronen anderzijds. Voor neuronen van de uitgangslaag geldt wegens de definitie van $E^{(e)}$ dat

$$\frac{\partial E^{(e)}}{\partial o_j^{(e)}} = -(T_n^{(e)} - o_j^{(e)}) = -(T_n^{(e)} - O_n^{(e)}), \quad (\text{B.9})$$

waarbij n de index is van de netwerkuitgang geassocieerd met uitgangsneuron u_j . Voor een neuron u_j dat niet behoort tot de uitgangslaag, wordt $\frac{\partial E^{(e)}}{\partial o_j^{(e)}}$ ontbonden tot

$$\frac{\partial E^{(e)}}{\partial o_j^{(e)}} = \sum_{\forall m, u_m \in \mathcal{O}_j} \frac{\partial E^{(e)}}{\partial i_m^{(e)}} \cdot \frac{\partial i_m^{(e)}}{\partial o_j^{(e)}} \quad (\text{B.10})$$

waarbij de som wordt berekend over de zgn. *fan-out* (Eng.) van neuron u_j , nl. alle neuronen u_m die aan hun ingang verbonden zijn met de uitgang van neuron u_j (in een MLP zijn dit alle neuronen van de laag volgend op degene waartoe u_j behoort). Na substitutie van de definitie van $i_m^{(e)}$ (formule (B.4)) wordt deze uitdrukking

$$\frac{\partial E^{(e)}}{\partial o_j^{(e)}} = - \sum_{\forall m, u_m \in \mathcal{O}_j} \left(-\frac{\partial E^{(e)}}{\partial i_m^{(e)}} \right) \cdot \left(\frac{\partial}{\partial o_j^{(e)}} \sum_k w_{mk} o_k^{(e)} \right), \quad (\text{B.11})$$

zodat, rekening houdend met de definitie van de foutwaarde $\delta_m^{(e)}$ van een neuron u_m B.6,

$$\frac{\partial E^{(e)}}{\partial o_j^{(e)}} = - \sum_{\forall m, u_m \in \mathcal{O}_j} \delta_m^{(e)} w_{mj}. \quad (\text{B.12})$$

De combinatie van deze uitdrukking met formule B.8 levert

$$\delta_j^{(e)} = f'_j(i_j^{(e)}) \cdot \sum_{\forall m, u_m \in \mathcal{O}_j} \delta_m^{(e)} w_{mj}. \quad (\text{B.13})$$

Voor elk neuron kan bijgevolg de foutwaarde berekend worden indien de waarden van de foutwaarde bekend zijn voor alle neuronen in de volgende laag van het netwerk.

Bijgevolg kan het EBP-algoritme voor de training van een MLP als volgt worden samengevat:

1. Voor het ingangspatroon $\mathbf{I}^{(e)}$ van een gegeven trainingspaar e worden de corresponderende uitgangswaarden $\mathbf{O}^{(e)}$ van het MLP berekend, op basis van de huidige gewichtswaarden van het netwerk. Gedurende deze berekening worden, laag per laag, van elk van de neuronen u_j de netto-ingangswaarde $i_j^{(e)}$ en de uitgangswaarde $o_j^{(e)}$ berekend en bewaard voor gebruik in stap 2. Deze eerste stap wordt de *voorwaartse evaluatie* genoemd.
2. Vervolgens worden voor de neuronen u_j in de uitgangslaag de foutwaarden $\delta_j^{(e)}$ berekend als

$$\delta_j^{(e)} = (T_n^{(e)} - o_j^{(e)}) f'_j(i_j^{(e)}). \quad (\text{B.14})$$

Voor de overige neuronen worden de foutwaarden berekend als functie van de foutwaarden in de laag volgend op het neuron:

$$\delta_j^{(e)} = f'_j(i_j^{(e)}) \cdot \sum_{\forall m, u_m \in \mathcal{O}_j} \delta_m^{(e)} w_{mj}. \quad (\text{B.15})$$

De berekening van de foutwaarden $\delta_j^{(e)}$ gebeurt dus op een recursieve manier, beginnend met de neuronen van de uitgangslaag en vervolgens laag per laag terugrekenend naar de ingangslaag toe. Deze stap wordt de *achterwaartse evaluatie* van de foutwaarden genoemd.

3. Uiteindelijk worden de waarden van $\Delta^{(e)} w_{jk}$ berekend als

$$\Delta^{(e)} w_{jk} = \eta \delta_j^{(e)} o_k^{(e)} \quad (\text{B.16})$$

4. Tenslotte worden de waarden van de gewichten in het netwerk aangepast:

$$w_{jk}(t+1) = w_{jk}(t) + \Delta^{(e)} w_{jk}. \quad (\text{B.17})$$

Hierbij stelt $w_{jk}(t)$ de huidige waarde van w_{jk} voor, $w_{jk}(t+1)$ de waarde van w_{jk} na de gewichtsaanpassing.

Bibliografie

- [1] U. R. Abeyratne, Y. Kinouchi, H. Oki, J. Okada, F. Shichijo, and K. Matsumoto. Artificial neural networks for source localization in the human brain. *Brain Topography*, 4(1), pp. 3–21, 1991.
- [2] A. Achim. Cerebral source localization paradigms: Spatiotemporal source modeling. *Brain and Cognition*, 27, pp. 256–287, 1995.
- [3] M. Antonopoulos-Domis and T. Tambouratzis. Artificial neural networks for neutron source localization within sealed tanks. *Annals of Nuclear Energy*, 23(18), pp. 1477–1488, 1996.
- [4] K. A. Awada, D. R. Jackson, S. B. Baumann, J. T. Williams, D. R. Wilton, P. W. Fink, and B. R. Prasky. Effect of conductivity uncertainties and modeling errors on EEG source localization using a 2-D model. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 45(9), pp. 1135–1145, September 1998.
- [5] S. Baillet and L. Garnero. A bayesian approach to introducing anatomo-functional priors in the EEG/MEG inverse problem. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 44(5), pp. 374–385, May 1997.
- [6] P. K. Banerjee. *The Boundary Element Methods in Engineering*. McGraw-Hill Book Company, 1994.
- [7] A. C. L. Barnard, I. M. Duck, and M. S. Lynn. The application of electromagnetic theory to electrocardiography: I. derivation of the integral equations. *Biophysics Journal*, 7, pp. 443–462, 1967.
- [8] M. G. Bello. Enhanced training algorithms, and integrated training/architecture selection for multilayer perceptron networks. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 3(6), pp. 864–875, 1992.

- [9] M. Bertero, C. De Mol, and E. R. Pike. Linear inverse problems with discrete data. I: general formulation and singular system analysis. *Inverse Problems*, 1, pp. 301–330, 1985.
- [10] M. Bertero, C. De Mol, and E. R. Pike. Linear inverse problems with discrete data. II: stability and regularisation. *Inverse Problems*, 4, pp. 573–594, 1988.
- [11] C. M. Bishop. *Neural Networks for Pattern Recognition*. Clarendon Press, Oxford, 1995.
- [12] P. Boon. Heelkundige behandeling van epilepsie. *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 47(7), pp. 473–482, 1991.
- [13] P. Boon and M. D’Havé. Interictal and ictal dipole modelling in patients with refractory partial epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 92, pp. 7–18, 1995.
- [14] P. Boon, M. D’Havé, G. Van Hoey, B. Vanrumste, T. Vandekerckhove, E. Achten, C. Adam, M. Baulac, L. Goossens, and J. De Reuck. Dipole modelling and intracranial EEG in epilepsy surgery candidates. *Epilepsia*, 38, suppl. 3, p. 23, 1997. Abstracts from the 22nd International Epilepsy Congress, Dublin, Ireland, 1997.
- [15] P. Boon, M. D’Havé, G. Van Hoey, B. Vanrumste, K. Vonck, C. Adam, T. Vandekerckhove, G. Michielsen, M. Baulac, and J. De Reuck. Source localization in refractory partial epilepsy. *Revue Neurologique*, 155(6-7), pp. 499–508, 1999.
- [16] P. Boon, M. D’Havé, T. Vandekerckhove, E. Achten, C. Adam, S. Clemencau, M. Baulac, L. Goossens, L. Calliauw, and J. De Reuck. Dipole modelling and intracranial EEG recordings: Correlation between dipole and ictal onset zone. *Acta Neurochirurgica*, 139, pp. 643–652, 1997.
- [17] P. Boon, M. D’Havé, B. Vanrumste, G. Van Hoey, K. Vonck, P. Van Wallegghem, T. Vandekerckhove, and J. De Reuck. Ictal source localization in presurgical patients with refractory epilepsy. *Neurology*, 2000. Submitted.
- [18] P. Boon, M. D’Havé, K. Vonck, M. Baulac, T. Vandekerckhove, and J. De Reuck. Dipole modeling in epilepsy surgery candidates. *Epilepsia*, 38(2), pp. 208–218, 1996.

- [19] P. Boon, G. Michielsen, L. Goossens, C. Drieghe, M. D'Havé, M. Buyle, K. Vonck, B. Naessens, F. De Paemeleere, I. Goethals, E. Thiery, T. Vandekerckhove, and J. De Reuck. Interictal and ictal video-EEG monitoring. *Acta Neurologica Belgica*, 99, pp. 247–255, 1999.
- [20] P. Boon, G. Van Hoey, B. Vanrumste, and M. D'Havé. True versus standard international 10-20 EEG electrode positions and the spherical head model. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 103(1), pp. 196–197, 1997. Abstracts of the 14th International Congress of EEG and Clinical Neurophysiology, Florence, Italy, August 24–29, 1997.
- [21] P. Boon, G. Van Hoey, B. Vanrumste, K. Vonck, M. D'Havé, R. Achten, T. Vandekerckhove, M. Baulac, and J. De Reuck. Ictal source localization in epilepsy surgery candidates: Enhanced dipole modeling in a spherical model. *Epilepsia*, 38, suppl. 8, p. 64, 1997. Abstracts from the Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Boston, Massachusetts, December 7–10, 1997.
- [22] P. Boon, T. Vandekerckhove, E. Achten, E. Thiery, L. Goossens, K. Vonck, M. D'Havé, G. Van Hoey, B. Vanrumste, B. Legros, L. Defreyne, and J. De Reuck. Epilepsy surgery in Belgium, the experience in Gent. *Acta Neurologica Belgica*, 99, pp. 256–265, 1999.
- [23] P. A. J. M. Boon, M. D'Havé, B. Vanrumste, G. Van Hoey, K. Vonck, E. Achten, and T. Vandekerckhove. Anatomical accuracy of source localization in focal epilepsy. *Epilepsia*, 40, suppl. 7, p. 195, 1999. Abstracts from the Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Orlando, Florida, December 3–8, 1999.
- [24] P. A. J. M. Boon, K. Vonck, M. D'Havé, B. Vanrumste, G. Van Hoey, and T. Vandekerckhove. Clinical applicability of source localization of epileptic foci in presurgical candidates, a prospective study of 100 patients. *Epilepsia*, 40, suppl. 7, p. 153, 1999. Abstracts from the Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Orlando, Florida, December 3–8, 1999.
- [25] P. A. J. M. Boon, K. Vonck, M. D'Havé, B. Vanrumste, G. Van Hoey, T. Vandekerckhove, and J. De Reuck. Ictal source localisation based on scalp EEG and MRI compared with intracranial EEG recording in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia*, 39 suppl. 6, p. 64, 1998.

Abstracts from the Annual Meeting of the American Epilepsy Society, San Diego, California, December 6–9, 1998.

- [26] D. Callaerts. *Signal Separation Methods Based on Singular Value Decomposition and Their Application to the Real-Time Extraction of the Fetal Electrocardiogram from Cutaneous Recordings*. Ph.D. thesis, Katholieke Universiteit Leuven, 1989.
- [27] J. Chen. *Ultrasonic Mobile Robot Perception Using Neural Network Techniques*. Ph.D. thesis, Ghent University, Belgium, 1996. BIB.GTh10293.
- [28] W. Chen, K. M. Wong, and J. P. Reilly. Detection of the number of signals: A predicted eigen-threshold approach. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 39(5), pp. 1088–1098, May 1991.
- [29] Y. K. Cheung, S. H. Lo, and A. Y. T. Leung. *Finite Element Implementation*. Blackwell Science, 1996.
- [30] N. B. Cuffin. A comparison of moving dipole inverse solutions using EEG's and MEG's. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-32(11), pp. 905–910, November 1985.
- [31] N. B. Cuffin. Effects of measurement errors and noise on MEG moving dipole inverse solutions. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-33(9), pp. 854–861, September 1986.
- [32] G. Cybenko. Approximation by superpositions of a sigmoidal function. *Mathematics of Control, Signals, and Systems*, 2, pp. 303–314, 1989.
- [33] A. M. Dale and M. I. Sereno. Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: A linear approach. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 5(2), pp. 162–176, 1993.
- [34] B. N. Datta. *Numerical Linear Algebra and Applications*. Brooks/Cole Publishing Company, 1995.
- [35] P. De Paepe, F. M. Belpaire, G. Van Hoey, P. A. Boon, and W. A. Buylaert. Influence of hypovolemia on the pharmacokinetics and the electroencephalographic effect of etomidate in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 290(3), pp. 1048–1053, 1999.

- [36] P. De Paepe, G. Van Hoey, F. M. Belpaire, M. T. Rosseel, P. A. Boon, and W. A. Buylaert. Pharmacokinetics and electroencephalographic effects of etomidate in the rat. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 12(6), p. 650, 1998. Abstracts of the Meeting of the Belgian Society for Fundamental and Clinical Physiology and Pharmacology, Brussels, Belgium, June 13, 1998.
- [37] P. De Paepe, G. Van Hoey, F. M. Belpaire, M. T. Rosseel, P. A. Boon, and W. A. Buylaert. Relationship between plasma concentration and EEG effect in the rat. *Pharmaceutical Research*, 16(6), pp. 924–929, 1999.
- [38] P. Denaeyer. *Lokalisatie van Oppervlakte-Elektroden bij Epileptisch Onderzoek*. Master's thesis, Burgerlijk elektrotechnisch ingenieur, Universiteit Gent, 1996. In Dutch.
- [39] F. H. Duffy, V. G. Iyer, and W. W. Surwillo. *Clinical Electroencephalography and Topographic Brain Mapping*. Springer-Verlag, New York, 1989.
- [40] M. Dümpelmann and C. E. Elger. Visual and automatic investigation of epileptiform spikes in intracranial EEG recordings. *Epilepsia*, 40(3), pp. 275–285, 1999.
- [41] J. S. Ebersole and P. B. Wade. Spike voltage topography and equivalent dipole localization in complex partial epilepsy. *Brain Topography*, 3(1), pp. 21–34, 1990.
- [42] J. S. Ebersole and P. B. Wade. Spike voltage topography identifies two types of frontotemporal epileptic foci. *Neurology*, 41, pp. 1425–1433, 1991.
- [43] J. Engel, Jr. The use of positron emission tomography scanning in epilepsy. *Annals of Neurology*, 15 (suppl.), pp. S180–S191, 1984.
- [44] M. Fuchs, M. Wagner, H.-A. Wischmann, T. Köhler, A. Theißen, R. Drenckhahn, and H. Buchner. Improving source reconstructions by combining bioelectric and biomagnetic data. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 107, pp. 93–111, 1998.
- [45] A. J. Gabor, R. R. Leach, and F. U. Dowla. Automated seizure detection using a self-organizing neural network. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 99(3), pp. 257–266, 1996.

- [46] A. J. Gabor and M. Seyal. Automated interictal EEG spike detection using artificial neural networks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 83, pp. 271–280, 1992.
- [47] R. P. Gaumond, J.-H. Lin, and D. B. Geselowitz. Accuracy of dipole localization with a spherical homogeneous model. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-30(1), pp. 29–34, January 1983.
- [48] J. R. Glover, N. Raghavan, P. Y. Ktonas, and J. D. Frost, Jr. Context-based automated detection of epileptogenic sharp transients in the EEG: Elimination of false positives. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 36(5), pp. 519–527, May 1989.
- [49] G. H. Golub and C. F. Van Loan. *Matrix Computations*. The Johns Hopkins University Press, 3rd edition, 1996.
- [50] J. Gotman. Automatic recognition of epileptic seizures in the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 54, pp. 530–540, 1982.
- [51] J. Gotman. Automatic detection of seizures and spikes. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 16, pp. 130–140, 1999.
- [52] J. Gotman and P. Gloor. Automatic recognition and quantification of interictal epileptic activity in the human scalp EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 41, pp. 513–529, 1976.
- [53] J. Gotman and L. Y. Wang. State-dependent spike detection: concepts and preliminary results. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 79(1), pp. 11–19, 1991.
- [54] M. S. Hämäläinen and R. J. Ilmoniemi. Interpreting magnetic fields of the brain: Minimum norm estimates. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 32, pp. 35–42, 1994.
- [55] J. Hara, T. Musha, and W. R. Shankle. Approximating dipoles from human EEG activity: The effect of dipole source configuration on dipolarity using single dipole models. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 46(2), pp. 125–129, February 1999.
- [56] B. Hassabi and D. G. Stork. Second order derivatives for network pruning: Optimal brain surgeon. In S. J. Hanson, J. D. Cowan, and C. L. Giles, editors, *Advances in Neural Information Processing Systems*, volume 5, pp. 164–171. Morgan Kaufmann, San Mateo, CA, 1993.

- [57] S. Haykin. *Neural Networks, A Comprehensive Foundation*. Prentice Hall, Upper Saddle River, New Jersey, 2nd edition, 1999.
- [58] T. Heinonen, H. Eskola, P. Dastidar, P. Laarne, and J. Malmivuo. Segmentation of T1 MR scans for reconstruction of resistive head models. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 54, pp. 173–181, 1997.
- [59] H. L. F. von Helmholtz. Ueber einige Gesetze der Verteilung elektrischer Ströme in körperlichen Leitern mit Anwendung auf die tierisch-elektrischen Versuche. *Ann. Physik und Chemie*, 89, pp. 211–233, 354–377, 1853.
- [60] J. R. Hughes. The significance of the interictal spike discharge: A review. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 6(3), pp. 207–226, 1989.
- [61] G. Huiskamp, M. Vroeyenstijn, R. van Dijk, G. Wieneke, and A. C. van Huffelen. The need for correct realistic geometry in the inverse EEG problem. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 46(11), pp. 1281–1287, 1999.
- [62] C. J. James, R. D. Jones, P. J. Bones, and G. J. Carroll. Detection of epileptiform discharges in the EEG by a hybrid system comprising mimetic, self-organized artificial neural network, and fuzzy logic stages. *Clinical Neurophysiology*, 110, pp. 2049–2063, 1999.
- [63] H. Jasper. Report of committee on methods of clinical exam in EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, pp. 370–375, 1958.
- [64] T. Kalayci and Ö. Özdamar. Wavelet preprocessing for automated neural network detection of EEG spikes. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 14, pp. 160–166, 1995.
- [65] E. R. Kandel. Nerve cells and behavior. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessell, editors, *Principles of Neural Science*, chapter 2, pp. 18–32. Prentice-Hall International Inc., 3rd edition, 1991.
- [66] E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessell, editors. *Principles of Neural Science*. Prentice-Hall International Inc., 3rd edition, 1991.
- [67] E. R. Kandel, S. A. Siegelbaum, and J. H. Schwartz. Synaptic transmission. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessell, editors, *Principles of Neural Science*, chapter 9, pp. 123–134. Prentice-Hall International Inc., 3rd edition, 1991.

- [68] R. N. Kavanagh, T. M. Darcey, D. Lehmann, and D. K. Fender. Evaluation of methods for three-dimensional localization of electrical sources in the human brain. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-25(5), pp. 421–429, September 1978.
- [69] D. Khosla, M. Don, and B. Kwong. Spatial mislocalization of EEG electrodes — effects on accuracy of dipole estimation. *Clinical Neurophysiology*, 110, pp. 261–271, 1999.
- [70] L. G. Kiloh, A. J. McComas, J. W. Osselton, and A. R. M. Upton. *Clinical Electroencephalography*. Butterworths, 4th edition, 1981.
- [71] Y. Kinouchi, G. Ohara, H. Nagashino, T. Soga, F. Shichijo, and K. Matsumoto. Dipole source localization of MEG by BP neural networks. *Brain Topography*, 8(3), pp. 317–321, 1996.
- [72] J. Koester. Membrane potential. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessell, editors, *Principles of Neural Science*, chapter 6, pp. 81–94. Prentice-Hall International Inc., 3rd edition, 1991.
- [73] J. Koester. Passive membrane properties of the neuron. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessell, editors, *Principles of Neural Science*, chapter 7, pp. 95–103. Prentice-Hall International Inc., 3rd edition, 1991.
- [74] J. Koester. Voltage-gated ion channels and the generation of the action potential. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessell, editors, *Principles of Neural Science*, chapter 8, pp. 104–118. Prentice-Hall International Inc., 3rd edition, 1991.
- [75] S. Kuriki, M. Murase, and F. Takeuchi. Locating accuracy of a current source of neuromagnetic responses: Simulation study for a single current dipole in a spherical conductor. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 73, pp. 499–506, 1989.
- [76] D. Le Bihan and A. Karni. Applications of magnetic resonance imaging to the study of human brain function. *Current Opinion in Neurobiology*, 5, pp. 231–237, 1995.
- [77] Y. Le Cun, J. S. Denker, and S. A. Solla. Optimal brain damage. In D. S. Touretzky, editor, *Advances in Neural Information Processing Systems*, volume 2, pp. 598–605. Morgan Kaufmann, San Mateo, CA, 1990.

- [78] J. Malmivuo and R. Plonsey. *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. Oxford University Press, New York, 1995.
- [79] P. Maragos and R. W. Schafer. Morphological systems for multidimensional signal processing. *Proceedings of the IEEE*, 78(4), pp. 690–709, April 1990.
- [80] J. H. Martin. The collective electrical behavior of cortical neurons: The electroencephalogram and the mechanisms of epilepsy. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessell, editors, *Principles of Neural Science*, chapter 50, pp. 778–791. Prentice-Hall International Inc., 3rd edition, 1991.
- [81] H. Matsuba, J. Vrba, and T. Cheung. Current dipole localization errors as a function of the system noise and the number of sensors. In C. Aine, editor, *Biomag96: Advances in Biomagnetism Research*. 1996. In press. Electronic version: <http://www.ctf.com/Papers/MatsubaBiomag'96.pdf>.
- [82] I. Merlet and J. Gotman. Reliability of dipole models of epileptic spikes. *Clinical Neurophysiology*, 110, pp. 1013–1028, 1999.
- [83] K. S. Miller. *Multidimensional Gaussian Distributions*. John Wiley & Sons, Inc., 1964.
- [84] A. R. Mitchell and D. F. Griffiths. *The Finite Difference Method in Partial Differential Equations*. John Wiley and Sons, 1980.
- [85] P. G. Morris. *Nuclear Magnetic Resonance Imaging in Medicine and Biology*. Oxford University Press, New York, 1986.
- [86] J. C. Mosher, P. S. Lewis, and R. M. Leahy. Multiple dipole modeling and localization from spatio-temporal MEG data. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 39(6), pp. 541–557, June 1992.
- [87] J. C. Mosher, M. E. Spencer, R. M. Leahy, and P. S. Lewis. Error bounds for EEG and MEG dipole source localization. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 86, pp. 303–321, 1993.
- [88] M. C. Mozer and P. Smolensky. Skeletonization: A technique for trimming the fat from a network via relevance assessment. In D. S. Touretzky, editor, *Advances in Neural Information Processing Systems*, volume 1, pp. 107–115. Morgan Kaufmann, San Mateo, CA, 1989.

- [89] J. A. Nelder and R. Mead. A simplex method for function minimization. *Computer Journal*, 7, pp. 308–313, 1965.
- [90] E. Niedermeyer. Abnormal EEG patterns: Epileptic and paroxysmal. In E. Niedermeyer and F. Lopes da Silva, editors, *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, chapter 14, pp. 217–240. Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland, 3rd edition, 1993.
- [91] E. Niedermeyer. Epileptic seizure disorders. In E. Niedermeyer and F. Lopes da Silva, editors, *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, chapter 28, pp. 461–564. Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland, 3rd edition, 1993.
- [92] E. Niedermeyer. Sleep and EEG. In E. Niedermeyer and F. Lopes da Silva, editors, *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, chapter 10, pp. 151–166. Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland, 3rd edition, 1993.
- [93] E. Niedermeyer and F. Lopes da Silva, editors. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland, 3rd edition, 1993.
- [94] T. Ogawa, K. Kameyama, R. Kuc, and Y. Kosugi. Source localization with network inversion using an answer-in-weights scheme. *IEICE Transactions on Information and Systems*, E79-D(5), pp. 608–619, May 1996.
- [95] Y. Ogura and K. Sekihara. Relationship between dipole parameter estimation errors and measurement conditions in magnetoencephalography. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 40(9), pp. 919–924, September 1993.
- [96] T. F. Oostendorp and J. Delbeke. The conductivity of the human skull in vivo and in vitro. In *Proceedings of the First Joint BMES/EMBS Conference, Atlanta, GA, October 13–16*, p. 456. 1999.
- [97] H. J. G. H. Oosterhuis. *Klinische Neurologie*. Bohn Stafleu Van Loghum, 1995.
- [98] R. D. Pascual-Marqui, C. M. Michel, and D. Lehmann. Low resolution electromagnetic tomography : A new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18, pp. 49–65, 1994.

- [99] T. W. Picton, P. van Roon, M. L. Armilio, P. Berg, N. Ille, and M. Scherg. The correction of ocular artifacts: A topographic perspective. *Clinical Neurophysiology*, 111, pp. 53–65, 2000.
- [100] R. Plonsey and D. B. Heppner. Considerations of quasistationarity in electrophysiological systems. *Bulletin of Mathematical Biophysics*, 29(4), pp. 657–664, 1967.
- [101] R. J. Porter and S. Sato. Prolonged EEG and video monitoring in the diagnosis of seizure disorders. In E. Niedermeyer and F. Lopes da Silva, editors, *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, chapter 43, pp. 729–738. Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland, 3rd edition, 1993.
- [102] W. H. Press, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling, and B. P. Flannery. *Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing*. Cambridge University Press, 2nd edition, 1992.
- [103] G. W. Pruis, B. H. Gilding, and M. J. Peters. A comparison of different numerical methods for solving the forward problem in EEG and MEG. *Physiol. Meas.*, 14, 1993.
- [104] E. L. Reilly. EEG recording and operation of the apparatus. In E. Niedermeyer and F. Lopes da Silva, editors, *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, chapter 7, pp. 104–124. Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland, 3rd edition, 1993.
- [105] S. O. Rice. Mathematical analysis of random noise. *The Bell System Technological Journal*, 24(1), pp. 46–156, 1945.
- [106] M. Riedmiller. Advanced supervised learning in multi-layer perceptrons — from backpropagation to adaptive learning algorithms. *Computer Standards & Interfaces*, 16(3), pp. 265–278, 1994.
- [107] M. Riedmiller. Rprop — description and implementation details. Technical report, Institut für Logik, Komplexität und Deduktionssysteme, University of Karlsruhe, 1994.
- [108] O. Rioul and M. Vetterli. Wavelets and signal processing. *IEEE Signal Processing Magazine*, pp. 14–38, 1991.

- [109] D. E. Rumelhart, G. E. Hinton, and R. J. Williams. Learning internal representations by error propagation. In D. E. Rumelhart, J. L. McClelland, and the PDP Research Group, editors, *Parallel Distributed Processing*, volume 1, chapter 8, pp. 318–362. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 1986.
- [110] D. E. Rumelhart, J. L. McClelland, and the PDP Research Group. *Parallel Distributed Processing*, volume 1. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 1986.
- [111] Y. Salu, L. G. Cohen, D. Rose, S. Sato, C. Kufta, and M. Hallett. An improved method for localizing electric brain dipoles. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 37(7), pp. 699–705, July 1990.
- [112] M. Scherg and D. von Cramon. Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 65, pp. 344–360, 1986.
- [113] R. O. Schmidt. Multiple emitter location and signal parameter estimation. *IEEE Trans. Antenn. Propagat.*, AP-34(3), pp. 276–280, March 1986.
- [114] J. Sijbers. *Signal and Noise Estimation from Magnetic Resonance Images*. Ph.D. thesis, Universiteit Antwerpen, Antwerpen, 1998.
- [115] F. Lopes da Silva, K. Van Hulten, J. Lommen, W. Van Leeuwen, C. Van Veelen, and W. Vliegthart. Automatic detection and localisation of epileptic foci. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 43, pp. 1–13, 1977.
- [116] F. Lopes da Silva and A. Van Rotterdam. Biophysical aspects of EEG and magnetoencephalogram generation. In E. Niedermeyer and F. Lopes da Silva, editors, *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, chapter 5, pp. 78–91. Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland, 3rd edition, 1993.
- [117] F. H. Lopes da Silva. Event-related potentials: Methodology and quantification. In E. Niedermeyer and F. Lopes da Silva, editors, *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, chapter 49, pp. 877–886. Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland, 3rd edition, 1993.

- [118] B. Z. Steinberg, M. J. Beran, S. H. Chin, and J. Howard, James H. A neural network approach to source localization. *Journal of the Acoustical Society of America*, 90(4), pp. 2081–2090, October 1991.
- [119] P. Stoica and A. Nehorai. MUSIC, maximum likelihood, and Cramer-Rao bound. *IEEE Transactions on Acoustics, Speech, and Signal Processing*, 37(5), pp. 720–741, May 1989.
- [120] C. J. Stok. The influence of model parameters on EEG/MEG single dipole source estimation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-34(4), 1987.
- [121] G. Strang. *Linear Algebra and Its Applications*. Academic Press, New York, 1976.
- [122] J. B. Thomas. *An Introduction to Communication Theory and Systems*. Springer-Verlag, 1988.
- [123] G. Van Hoey. *Tijds-frequentieanalyse van EEG-signalen*. Master's thesis, Burgerlijk elektrotechnisch ingenieur, Universiteit Gent, 1996. In Dutch.
- [124] G. Van Hoey, J. De Clercq, B. Vanrumste, R. Van de Walle, M. D'Havé, I. Lemahieu, and P. Boon. An artificial neural network for EEG dipole source localization. In *Abstract Book of the 10th World Congress of the International Society for Brain Electromagnetic Topography, October 9–13, Adelaide, Australia*, p. 39. 1999.
- [125] G. Van Hoey, J. De Clercq, B. Vanrumste, R. Van de Walle, M. D'Havé, I. Lemahieu, and P. Boon. EEG dipole source localization using artificial neural networks. *Physics in Medicine and Biology*, 45, pp. 997–1011, 2000.
- [126] G. Van Hoey, W. Philips, and I. Lemahieu. Time-frequency analysis of EEG signals. In J. P. Veen, editor, *Proceedings of the ProRISC Workshop on Circuits, Systems and Signal Processing*, pp. 631–636. Mierlo, The Netherlands, November 1997.
- [127] G. Van Hoey, B. Vanrumste, P. Boon, M. D'Havé, and I. Lemahieu. Dipole model based detection of focal interictal EEG events. *Brain Topography*, 11(1), p. 86, 1998. Proceedings of the 9th World Congress of the International Society for Brain Electromagnetic Topography, New Orleans, Louisiana, October 6–9, 1998.

- [128] G. Van Hoey, B. Vanrumste, P. Boon, M. D'Havé, R. Van de Walle, and I. Lemahieu. Accuracy and noise sensitivity of EEG dipole source localisation. In J. P. Veen, editor, *Proceedings of the ProRISC Workshop on Circuits, Systems and Signal Processing*, pp. 561–566. Mierlo, The Netherlands, November 1998.
- [129] G. Van Hoey, B. Vanrumste, P. Boon, M. D'Havé, R. Van de Walle, and I. Lemahieu. Combined detection and source analysis of epileptic EEG spikes. In *Proceedings of 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, volume 20, part 4/6, pp. 2159–2162. Hong Kong, 1998.
- [130] G. Van Hoey, B. Vanrumste, P. Boon, and I. Lemahieu. Reconstructing focal EEG sources with dipole and distributed source models. In *Proceedings of the URSI Forum*, p. 60. Union Radio-Scientifique Internationale, Ghent, Belgium, December 1997.
- [131] G. Van Hoey, B. Vanrumste, P. A. J. M. Boon, M. D'Havé, and I. Lemahieu. Detection and source analysis of epileptic EEG spikes based on dipole source localisation. *Epilepsia*, 39 suppl. 6, p. 74, 1998. Abstracts from the Annual Meeting of the American Epilepsy Society, San Diego, California, December 6–9, 1998.
- [132] G. Van Hoey, B. Vanrumste, P. A. J. M. Boon, M. D'Havé, R. Van de Walle, and I. Lemahieu. Detection of focal epileptic EEG sources using dipole analysis in a realistically shaped head model. *Epilepsia*, 40 suppl. 2, p. 13, 1999. Abstracts from the 23rd International Epilepsy Congress, Prague, Czech Republic, September 12–17, 1999.
- [133] G. Van Hoey, B. Vanrumste, M. D'Havé, R. Van de Walle, I. Lemahieu, and P. Boon. Influence of measurement noise and electrode mislocalisation on EEG dipole-source localisation. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 38(3), pp. 287–296, 2000.
- [134] G. Van Hoey, B. Vanrumste, C. Phillips, P. Boon, M. D'Havé, R. Van de Walle, and I. Lemahieu. Interpolation technique for scalp potentials based on spherical and realistically shaped head models. In *Fifth International Conference on Functional Mapping of the Human Brain*, volume 9, p. S180. Academic Press, Düsseldorf, 1999.
- [135] G. Van Hoey, B. Vanrumste, R. Van de Walle, P. Boon, and I. Lemahieu. Automatic marker recognition on MR images for EEG electrode localization. In J. P. Veen, editor, *Proceedings of the ProRISC Workshop*

- on *Circuits, Systems and Signal Processing*, pp. 625–630. Mierlo, The Netherlands, November 1997.
- [136] G. Van Hoey, B. Vanrumste, R. Van de Walle, P. Boon, I. Lemahieu, M. D'Havé, and K. Vonck. Detection and localization of epileptic brain activity using an artificial neural network for dipole source analysis. In *Proceedings of the EUSIPCO2000 Conference, September 5–8, 2000, Tampere, Finland*. 2000.
- [137] G. Van Hoey, B. Vanrumste, R. Van de Walle, G. Boterbergh, I. Lemahieu, M. D'Havé, and P. Boon. Interpolation of spatially sampled potential distributions in electroencephalography. In *Abstract Book of the Fifth Conference of the European Society for Engineering and Medicine*, pp. 165–166. Barcelona, May 1999.
- [138] G. Van Hoey, B. Vanrumste, R. Van de Walle, I. Lemahieu, and P. Boon. Automatic localization of scalp electrodes using markers visible on MR images. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 35, suppl. part I, p. 677, 1997. Proceedings of the World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, Nice, France, September 14–19, 1997.
- [139] G. Van Hoey, B. Vanrumste, R. Van de Walle, I. Lemahieu, and P. Boon. Automatic localization on MR images of spherical markers attached to scalp electrodes. In *Book of abstracts European Society for Engineering and Medicine (ESEM), 4th Conference*, pp. 287–288. Warsaw, 1997.
- [140] J. Vanderschoot, D. Callaerts, W. Sansen, J. Vandewalle, G. Vantrappen, and J. Janssens. Two methods for optimal MECG elimination and FECG detection from skin electrode signals. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-34(3), pp. 233–243, March 1987.
- [141] B. Vanrumste, G. Van Hoey, P. Boon, M. D'Havé, and I. Lemahieu. The accuracy of the finite difference method applied in the forward problem of EEG source analysis. In *Proceedings of the 8th International IMEKO conference on Measurement in Clinical Medicine*, pp. 35–38. Dubrovnik, September 1998.
- [142] B. Vanrumste, G. Van Hoey, P. Boon, M. D'Havé, and I. Lemahieu. Inverse calculations in EEG source analysis applying the finite difference method, reciprocity and lead fields. In *Proceedings of 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, volume 20, part 4/6, pp. 2112–2115. Hong Kong, 1998.

- [143] B. Vanrumste, G. Van Hoey, P. Boon, M. D'Havé, and I. Lemahieu. The need for realistically shaped head models in EEG source analysis. In *ACOMEN'98 Advanced Computational Methods in Engineering*, volume part2, pp. 527–535. Maastricht, The Netherlands, 1998.
- [144] B. Vanrumste, G. Van Hoey, P. Boon, M. D'Havé, and I. Lemahieu. Reciprocity and lead fields used in the numerical inverse procedure of EEG source analysis. *Brain Topography*, 11(1), p. 86, 1998. Proceedings of the 9th World Congress of the International Society for Brain Electromagnetic Topography, New Orleans, Louisiana, October 6–9, 1998.
- [145] B. Vanrumste, G. Van Hoey, P. Boon, M. D'Havé, R. Van de Walle, and I. Lemahieu. Dipole mapping on magnetic resonance images of patients with epilepsy. In J. P. Veen, editor, *Proceedings of the ProRISC Workshop on Circuits, Systems and Signal Processing*, pp. 643–645. Mierlo, The Netherlands, November 1997.
- [146] B. Vanrumste, G. Van Hoey, P. Boon, M. D'Havé, R. Van de Walle, and I. Lemahieu. Mapping on MR images of current dipoles in epilepsy. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 35, suppl. part I, p. 678, 1997. Proceedings of the World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, Nice, France, September 14–19, 1997.
- [147] B. Vanrumste, G. Van Hoey, P. A. J. M. Boon, M. D'Havé, and I. Lemahieu. Dipole analysis using the finite difference method. *Epilepsia*, 39 suppl. 6, p. 74, 1998. Abstracts from the Annual Meeting of the American Epilepsy Society, San Diego, California, December 6–9, 1998.
- [148] B. Vanrumste, G. Van Hoey, P. A. J. M. Boon, M. D'Havé, R. Van de Walle, and I. Lemahieu. Realistically shaped head models versus three-shell spherical head models in EEG source analysis of interictal events. *Epilepsia*, 40 suppl. 2, p. 13, 1999. Abstracts from the 23rd International Epilepsy Congress, Prague, Czech Republic, September 12–17, 1999.
- [149] B. Vanrumste, G. Van Hoey, M. D'Havé, P. Boon, and I. Lemahieu. The finite difference method applied in EEG source analysis. In *Proceedings of the URSI Forum*, p. 61. Union Radio-Scientifique Internationale, Ghent, Belgium, December 1997.
- [150] B. Vanrumste, G. Van Hoey, M. D'Havé, P. Boon, R. Van de Walle, and I. Lemahieu. EEG dipole mapping on magnetic resonance images. In *Book of abstracts European Society for Engineering and Medicine (ESEM), 4th Conference*, pp. 285–286. Warsaw, 1997.

- [151] B. Vanrumste, G. Van Hoey, M. D'Havé, P. Boon, R. Van de Walle, and I. Lemahieu. The finite difference method and reciprocity applied in EEG source analysis. In *Abstract Book of the Fifth Conference of the European Society for Engineering and Medicine*, pp. 215–216. Barcelona, May 1999.
- [152] B. Vanrumste, G. Van Hoey, R. Van de Walle, M. D'Havé, I. Lemahieu, and P. Boon. The influence of the ventricular system in EEG dipole analysis. In *Abstract Book of the 10th World Congress of the International Society for Brain Electromagnetic Topography*, October 9–13, Adelaide, Australia, p. 26. 1999.
- [153] B. Vanrumste, G. Van Hoey, R. Van de Walle, M. D'Havé, I. Lemahieu, and P. Boon. Dipole location errors in EEG source analysis due to volume conductor model errors. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 2000. Accepted for publication. In press.
- [154] J. Verhasselt. *Alternatieven voor de akoestische modellering van vloeiende spraak*. Ph.D. thesis, Ghent University, 1999.
- [155] E. Wacholder, E. Elias, and Y. Merlis. Artificial neural networks optimization method for radioactive source localization. *Nuclear Technology*, 110, pp. 228–237, May 1995.
- [156] J. Wada and T. Rasmussen. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. experimental and clinical observation. *Journal of Neurosurgery*, 17, pp. 226–282, 1960.
- [157] R. Van de Walle, B. Desplanques, G. Van Hoey, and I. Lemahieu. Reconstruction of MR images from data sampled on a non-uniform grid: A simulation study. In M. Torres, B. Sanchez, and D. G. Lainiotis, editors, *Proceedings of the Worldmulticonference on Systemics, Cybernetics and Informatics*, volume 6, pp. 257–262. Orlando, August 1999.
- [158] R. Van de Walle, G. Van Hoey, and I. Lemahieu. MR image reconstruction based on linear modeling. In *Abstract Book of the Fifth Conference of the European Society for Engineering and Medicine*, pp. 357–358. Barcelona, May 1999.
- [159] W. R. S. Webber, R. P. Lesser, R. T. Richardson, and K. Wilson. An approach to seizure detection using an artificial neural network. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 98, pp. 250–272, 1996.

- [160] W. R. S. Webber, B. Litt, K. Wilson, and R. Lesser. Practical detection of epileptiform discharges (EDs) in the EEG using an artificial neural network: A comparison of raw and parameterized data. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91, pp. 194–204, 1994.

