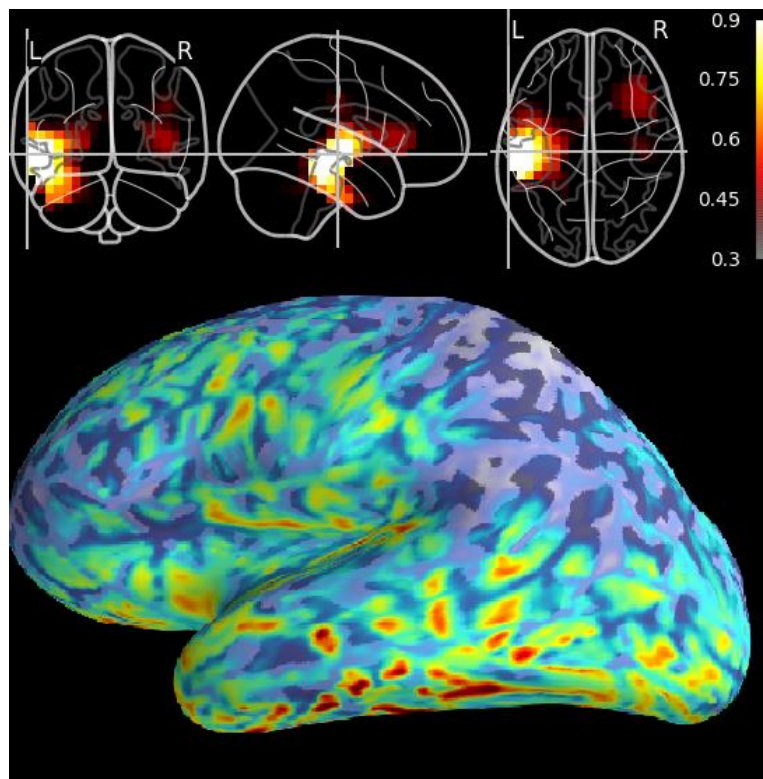




# ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών Και Μηχανικών Υπολογιστών  
Τομέας Συστημάτων Μετάδοσης Πληροφορίας και Τεχνολογίας  
Υλικών

## ΕΥΡΕΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΝΕΥΡΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΠΗΓΩΝ ΣΕ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΟΥ



Διπλωματική Εργασία

Ζώρζος Ιωάννης

Επιβλέπων: Ματσόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Συνεπιβλέπων: Ιωάννης Κάκκος, Υποψήφιος Διδάκτωρ

Αθήνα, Ιούνιος 2019





# ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών Και Μηχανικών Υπολογιστών  
Τομέας Συστημάτων Μετάδοσης Πληροφορίας και Τεχνολογίας  
Υλικών

## ΕΥΡΕΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΝΕΥΡΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΠΗΓΩΝ ΣΕ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΟΥ

**Διπλωματική Εργασία**

**Ζώρζος Ιωάννης**

**Επιβλέπων: Ματσόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Ε.Μ.Π.**

**Συνεπιβλέπων: Ιωάννης Κάκκος, Υποψήφιος Διδάκτωρ**

Εγκρίθηκε από την τριμελή επιτροπή την 10/7/2019.

.....  
Γεώργιος Ματσόπουλος  
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....  
Διονύσιος-Δημήτριος Κουτσούρης  
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....  
Κωνσταντίνα Νικήτα  
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούνιος 2019



Copyright © Ιωάννης Ζώρζος, 2019

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση σε αρχείο πληροφοριών, διανομή, αναπαραγωγή, μετάφραση ή μετάδοση της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό, υπό οποιαδήποτε μορφή και με οποιοδήποτε μέσο επικοινωνίας, ηλεκτρονικό ή μηχανικό, χωρίς την προηγούμενη έγγραφη άδεια του συγγραφέα. Επιτρέπεται η αναπαραγωγή, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν στη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Η έγκριση της διπλωματικής εργασίας από τη Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/1932, Άρθρο 202).

Copyright © Ioannis Zorzos, 2019

All Rights Reserved

Neither the whole nor any part of this diploma thesis may be copied, stored in a retrieval system, distributed, reproduced, translated, or transmitted for commercial purposes, in any form or by any means now or hereafter known, electronic or mechanical, without the written permission from the author. Reproducing, storing and distributing this thesis for non-profitable, educational or research purposes is allowed, without prejudice to reference to its source and to inclusion of the present text. Any queries in relation to the use of the present thesis for commercial purposes must be addressed to its author.

Approval of this diploma thesis by the School of Electrical and Computer Engineering of the National Technical University of Athens (NTUA) does not constitute in any way an acceptance of the views of the author contained herein by the said academic organisation (L. 5343/1932, art. 202).

Ζώρζος Ιωάννης (2019)

Εύρεση Και Επικύρωση Λειτουργικών Νευρωεγκεφαλικών Πηγών Σε Δεδομένα  
Ηλεκτροεγκεφαλογράφου

Διπλωματική Εργασία

Τομέας Συστημάτων Μετάδοσης Πληροφορίας και Τεχνολογίας Υλικών, Εθνικό Μετσόβιο  
Πολυτεχνείο, Αθήνα.

Ioannis Zorzos (2019)

Diploma Thesis

Localization And Validation Of Neuro-encephalic Sources From Electroencephalographic Data

Division of Information Transmission and Material Technology, National Technical University of  
Athens, Greece

## *Ευχαριστίες*

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή μου και επιβλέποντα αυτής της διπλωματικής εργασίας κ. Γεώργιο Ματσόπουλο για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο θέμα και την καθοδήγηση σε αυτό, καθώς και για τις γνώσεις τις οποίες μας μετέδωσε στα μαθήματα της Βιοϊατρικής Μηχανικής και της Επεξεργασίας και Ανάλυσης Ιατρικών Σημάτων. Επίσης θέλω να ευχαριστήσω θερμά τον υποψήφιο διδάκτορα Ιωάννη Κάκκο για την συνεργασία του και τις οδηγίες του όλο αυτό το διάστημα που δημιουργούνταν αυτή η εργασία, ευχαριστώ πολύ τον υποψήφιο διδάκτορα Κωνσταντίνο Γκιάτη για τις πολύτιμες συμβουλές του. Ευχαριστώ θερμά τον καλό μου φίλο Χρήστο Αλαμίρ για τη βοήθειά του στη μορφοποίηση αυτής της εργασίας.

Επιπλέον θέλω να ευχαριστήσω όσους με έχουν στηρίξει και προχωράμε μαζί.

Να ευχαριστήσω πολύ θερμά την οικογένειά μου για την υποστήριξη και την αγάπη τους όλα αυτά τα χρόνια και επειδή φρόντισαν ώστε ποτέ να μην μου λείπει τίποτα.





*Στους γονείς μου και την αδερφή μου*



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στη παρούσα διπλωματική εργασία μελετάται η εγκεφαλική λειτουργία κατά τη διάρκεια επιληπτικών γεγονότων μέσης διάρκειας 1000ms. Στόχος είναι ο εντοπισμός των περιοχών του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια αυτών των γεγονότων. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι ανάλυση στον χώρο των πηγών του εγκεφάλου καθ' όλη την χρονική διάρκεια του πειράματος, μέσω της επίλυσης του προβλήματος εκτίμησης των πηγών και μέσω της συσχέτισης των αποτελεσμάτων με αποτελέσματα από δεδομένα λειτουργικού μαγνητικού τομογράφου (fMRI).

Για την εκτίμηση των πηγών από έναν χώρο 31 ηλεκτροδίων πραγματοποιείται αρχικά ο υπολογισμός του ευθέως προβλήματος με χρήση συντεταγμένων των ηλεκτροδίων πάνω στο σύστημα συντεταγμένων του κεφαλιού, των αγωγιμοτήτων των τριών στρωμάτων του ανθρώπινου κεφαλιού (τριχωτό της κεφαλής, εσωτερικό του κρανίου, εξωτερικό του κρανίου), μιας κατανομής 20480 πηγών ανά ημισφαίριο με χρήση επαναλαμβανόμενου εικοσάεδρου και τέλος με χρήση της αριθμητικής μεθόδου ορίων (BEM) για τον υπολογισμό του ηλεκτρικού πεδίου. Στη συνέχεια επιλύεται το αντίστροφο πρόβλημα, το οποίο χρησιμοποιεί με τη σειρά του τη λύση του ευθέως μοντέλου, τις μετρήσεις ηλεκτροεγκεφαλογραφίας από τα 31 ηλεκτρόδια καθώς και τον πίνακα συνδιακύμανσης θορύβου για τις μετρήσεις, κάνοντας χρήση της μεθόδου Δυναμικής Αντιστοίχισης με Στατιστική Παραμετροποίηση (dynamic statistical parametric mapping – dSPM) και sLORETA.

Για την επικύρωση των αποτελεσμάτων με τα δεδομένα του fMRI αρχικά γίνεται μια οπτική ταυτοποίηση για της ενεργές περιοχές. Για να υπάρξει πλήρης αντιστοιχία και με τις δύο μεθόδους για την τμηματοποίηση του εγκεφάλου σε περιοχές, χρησιμοποιείται ο χάρτης εγκεφάλου «Desikan-Killiany». Στη συνέχεια, με τη χρήση της στατιστικής συνάρτησης γίνεται και μαθηματική επαλήθευση των αποτελεσμάτων.

Η παρούσα διπλωματική εργασία επεξεργάζεται δεδομένα EEG-fMRI που προέρχονται από ερευνητική δραστηριότητα που λαμβάνει χώρα σε κλινική της Θεσσαλονίκης σε συνεργασία με το BIOMIG (BIO-Medical Informatics Group) του Ε.Μ.Π. Για τον υπολογισμό όλων των ανωτέρω γίνεται χρήση ενός μοντέλου ανθρωπίνου εγκεφάλου που προκύπτει από την μαγνητική τομογραφία του ασθενή, καθώς και χρήση της πλατφόρμας MNE-Python.

Από την επεξεργασία προκύπτουν αποτελέσματα τα οποία επιβεβαιώνουν την μέχρι τώρα σχετική έρευνα για την δραστηριότητα του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου κροταφικής επιληψίας σε πολλά κρίσιμα σημεία. Το σημαντικότερο από αυτό είναι ότι οι περισσότερες περιοχές που φαίνονται ενεργοποιημένες από το fMRI εμφανίζονται ενεργοποιημένες και με τη μέθοδο μας από τα δεδομένα EEG. Εμφανίζονται όμως και κάποιες περιοχές ως ενεργοποιημένες λανθασμένα, που το πλήθος τους όμως είναι μέσα στα όρια σφάλματος. Αυτά τα σφάλματα κυρίως προέρχονται από τις τοποθεσίες των ηλεκτροδίων καθώς στην καταγραφή των δεδομένων δεν εφαρμόστηκε η διαδικασία ψηφικοποίησης των ηλεκτροδίων (digitization) με αποτέλεσμα να μην είναι διαθέσιμα τα δεδομένα συντεταγμένων των ηλεκτροδίων (σε σχέση με το κρανίο) κατά τη διάρκεια της καταγραφής.

## ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ΗΕΓ, Προκλητά δυναμικά, Χώρος πηγών, Εκτίμηση πηγών, Επιληψία, Ευθύ πρόβλημα, Αντίστροφο πρόβλημα



## **ABSTRACT**

This Diploma Thesis studies the brain activity during epileptic seizures with average duration 1000ms. The aim of this thesis is to localize the brain areas which take part and activate during those events. The methods which are used are, firstly, source space analysis for the whole duration of the experiment, through the solving of the source estimation problem and, secondly, validate the results with data from functional magnetic resonance imaging (fMRI).

For the source estimation, from a sensor space of 31 electrodes, at first, the forward problem is computed using the co-registered electrode locations of the electrodes to the head coordinate system, the conductivities of the three layers of the head (outer skin, outer skull, inner skull), a source distribution of 20480 sources per hemisphere produced by a recursive icosahedron, and finally using numerical Boundary Element Method (BEM) for the computation of the electric field's distribution. Then, the inverse problem is computed, by using the solution of the forward model, the EEG measurements of the 31 electrodes and the noise covariance matrix, with the Dynamic Statistical Parametric Maps method (dSPM).

For the validation of the results with the fMRI data, firstly, a visual validation is done for the brain's active regions. As far as correspondence is concerned between the two systems, the same parcellation method was used, with the Desikan-Killiany atlas. Furthermore, with the use of statistical Z-score a mathematical validation is performed.

This Diploma Thesis processes EEG-fMRI data which come from an ongoing research project being conducted by BIOMIG (BIO-Medical Informatics Group) of the National Technical University of Athens (NTUA) in collaboration with a clinic in Thessaloniki. For the processing, a headmodel created from the MRI images of the patient are used, and also the MNE-Python platform.

The results of this Thesis confirm previous relative researches about brain activity during epileptic seizures in many crucial points. The most important of these points is that most of the regions that are found active with fMRI, are computed active from the EEG data. However, some regions are found improperly active of which the number, though, is between the error boundaries. Those errors are mainly a result from the lack of the exact locations of the electrodes, because during the recording of the data, an electrode digitization method was absent.

## **KEY WORDS**

Electroencephalography, EEG, Evoked Responses, Source Space, Source Estimation, Epilepsy, Forward Problem, Inverse Problem



# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....</b>	<b>19</b>
<b>ΣΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΔΕΡΦΗ ΜΟΥ.....</b>	<b>21</b>
<b>1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>1</b>
1.1 Εισαγωγή .....	2
1.2 Ο Ανθρώπινος Εγκέφαλος.....	2
1.2.1 Δομή του Εγκεφάλου .....	2
1.2.2 Στοιχεία Νευροφυσιολογίας του Εγκεφάλου.....	3
1.3 Το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG).....	5
1.4 Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI) .....	7
1.5 Επιληψία.....	10
1.6 Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και Επιληψία.....	11
1.7 Σκοπός της Εργασίας .....	13
<b>2 ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ – ΕΥΘΥ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ.....</b>	<b>15</b>
2.1 Εισαγωγικά Στοιχεία Για Την Επίλυση Του Αντίστροφου Προβλήματος .....	16
2.2 Ημιστατική Προσέγγιση των Εξισώσεων Maxwell .....	17
2.3 Μοντέλα Κεφαλιού.....	19
2.3.1 Σφαιρικά Μοντέλα Κεφαλιού .....	19
2.3.2 Ρεαλιστικά Μοντέλα Κεφαλιού.....	19
2.4 Μαθηματικό Υπόβαθρο .....	20
2.5 Απεικόνιση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου- Το αντίστροφο πρόβλημα.....	21
2.5.1 Παραμετρική Μοντελοποίηση.....	21
2.5.1.1 Εκτίμηση Πηγής Με Τη Μέθοδο Των Ελαχίστων Τετραγώνων .....	21
2.5.2 Απεικονιστικοί Τρόποι Προσέγγισης του Αντίστροφου Προβλήματος.....	22
<b>3 ΠΛΑΤΦΟΡΜΑ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ ΣΗΜΑΤΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΙΑΣ ΜΝΕ ΚΑΙ ΜΝΕ-ΡΥΤΗΘΝ .....</b>	<b>25</b>

3.1	Περιγραφή της Πλατφόρμας MNE και MNE-Python .....	26
3.2	Περιγραφή Προβλήματος Υπολογισμού Πηγών .....	26
3.2.1	Ευθύ και Αντίστροφο Πρόβλημα .....	27
3.2.2	Μαθηματική Ανάλυση του Προβλήματος Εντοπισμού Φλοιικών Πηγών .....	28
3.3	Προεπεξεργασία Δεδομένων .....	29
3.3.1	Γεγονότα, Εποχές και Προκλητά Δυναμικά .....	29
3.3.2	Τεχνικές προς αποφυγή κατά την προεπεξεργασία .....	30
3.4	Αγώγιμος Όγκος για τον χώρο πηγών .....	31
3.4.1	Γεωμετρία του μοντέλου του κεφαλιού που θα χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό των πηγών στην περίπτωση του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος .....	32
3.4.2	Τιμές αγωγιμότητας των κύριων στρωμάτων του εγκεφάλου .....	32
3.4.3	Τεχνικές μέτρησης της εγκεφαλικής αγωγιμότητας .....	33
3.4.4	Επίδραση του πλήθους ηλεκτροδίων στο Αντίστροφο πρόβλημα. Εξάρτηση του πλήθους από την αγωγιμότητα .....	33
3.5	Ευθύ πρόβλημα για την εκτίμηση των πηγών .....	34
3.6	Αντίστροφο Πρόβλημα .....	36
3.6.1	HEG έναντι MEG για το Αντίστροφο Πρόβλημα .....	37
3.6.2	Μοντέλα Πηγών .....	38
3.6.3	Λύσεις του αντίστροφου προβλήματος και χωρικά φίλτρα .....	40
3.6.4	Αξιόπιστες μέθοδοι για την ανάλυση HEG/MEG πηγών .....	40
3.7	Ροή επεξεργασίας των δεδομένων για το πέρασμα στον χώρο πηγών από το χώρο των ηλεκτροδίων με χρήση του MNE-Python .....	40
3.7.1	Μετατροπή του τύπου δεδομένων HEG από .set σε .fif .....	42
3.7.2	Φιλτράρισμα των δεδομένων-Απομόνωση του προς μελέτη γεγονότος από τα συνολικά δεδομένα HEG- Καθορισμός των προς μελέτη εποχών .....	42
3.7.3	Υπολογισμός ευθέως προβλήματος με χρήση του MNE-Python .....	43
3.7.4	Υπολογισμός Αντιστρόφου προβλήματος για την εκτίμηση των πηγών .....	45
3.8	Μέθοδοι εκτίμησης λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ διακριτών μερών του εγκεφάλου .	48

#### **4 ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ..... 51**



4.1	Αποτελέσματα Προεπεξεργασίας: Δεδομένα – Εποχές .....	52
4.2	Παραγωγή του κρανιακού και εγκεφαλικού μοντέλου .....	53
4.3	Συνδιακύμανση Θορύβου (Noise Covariance) .....	56
4.4	Evoked Signal .....	57
4.5	Τοπογραφική απεικόνιση ηλεκτρικού πεδίου στο χρόνο (topographic analysis) .....	59
4.6	Απεικόνιση του χώρου των πηγών συναρτήσεως του χρόνου .....	60
4.7	Αποτελέσματα Δεύτερου Αντικειμένου .....	65
<b>5</b>	<b>ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....</b>	<b>71</b>
5.1	Σύνοψη και Συμπεράσματα .....	72
5.2	Μελλοντικές Επεκτάσεις .....	72
<b>6</b>	<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>73</b>



# **1** ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## 1.1 Εισαγωγή

Μέχρι και σήμερα, ο εντοπισμός των ενεργών πηγών σήματος του εγκεφάλου, γίνεται με τη χρήση της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (fMRI). Η εξέταση αυτή είναι αρκετά κοστοβόρα και επίπονη για τον ασθενή καθώς απαιτεί, για μεγάλο χρονικό διάστημα, τη παραμονή του μέσα στον μαγνητικό τομογράφο. Η εύρεση τέτοιων περιοχών στον εγκέφαλο με έναν απλούστερο και οικονομικότερο τρόπο, αλλά και με ακρίβεια, θα αποτελούσε σημαντική εξέλιξη στον τομέα της νευροεπιστήμης.

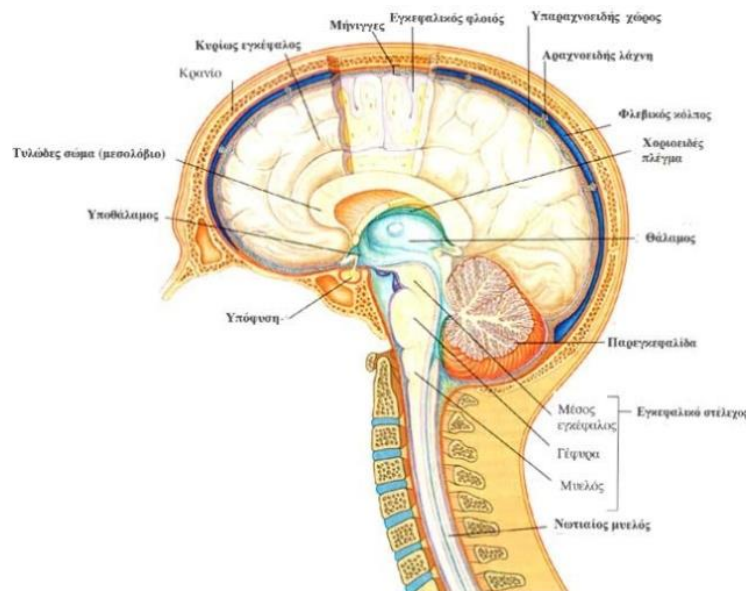
## 1.2 Ο Ανθρώπινος Εγκέφαλος

### 1.2.1 Δομή του Εγκεφάλου

Ο εγκέφαλος είναι το όργανο που χρησιμεύει ως το κέντρο του νευρικού συστήματος. Βρίσκεται εντός του εγκεφαλικού κρανίου και περιβάλλεται από τρεις προστατευτικούς υμένες, τις μήνιγγες.

Ο εγκέφαλος αποτελείται από δύο ημισφαίρια (που αποτελούνται επιμέρους από 4 λοβούς, τον Μετωπιαίο, τον Βρεγματικό, τον Κροταφικό και τον Ινιακό) τα οποία χωρίζονται μεταξύ τους από την επιμήκη σχισμή. Από την κάτω επιφάνεια του εγκεφάλου εκφύονται οι εγκεφαλικές συζυγίες ή νεύρα και ξεκινά ο νωτιαίος μυελός. Η βάση του εγκεφαλικού κρανίου έρχεται σε σχέση με την κάτω επιφάνεια του εγκεφάλου και διαθέτει αντίστοιχα τμήματα για την διόδο των κρανιακών νεύρων και του νωτιαίου μυελού. Από τα τμήματα αυτά περνούν επίσης τα διάφορα αγγεία για την αιμάτωση του εγκεφάλου. Η άνω και οι πλάγιες επιφάνειες του εγκεφάλου αποτελούν τον εγκεφαλικό φλοιό και έρχονται σε σχέση με τον θόλο του κρανίου.

Άλλες περιοχές του εγκεφάλου είναι το εγκεφαλικό στέλεχος και η παρεγκεφαλίδα.



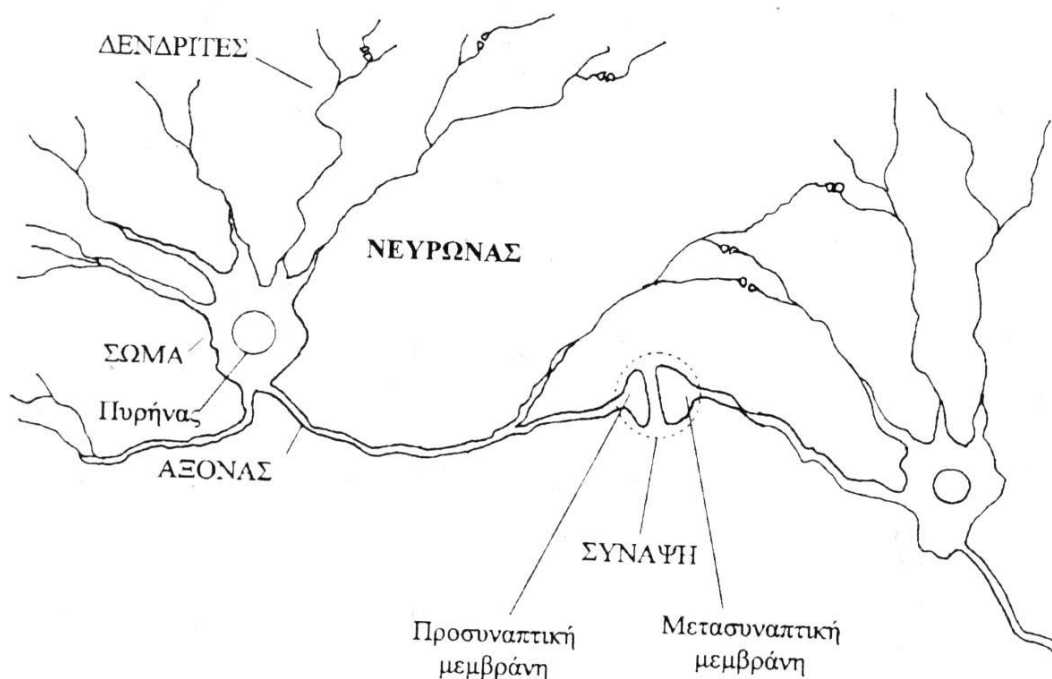
**Σχήμα 1.1:** Περιοχές του εγκεφάλου

Στον μέσο άνθρωπο, ο εγκέφαλος, εκτιμάται πως έχει περισσότερα από 100 δισεκατομμύρια νευρικά κύτταρα, το κάθε ένα από τα οποία συνδέεται με συνάψεις με αρκετές χιλιάδες άλλα νευρικά κύτταρα. Αυτοί οι νευρώνες επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω δομών που ονομάζεται νευράξονες, οι οποίοι μεταφέρουν ηλεκτρικούς παλμούς (Δυναμικά Δράσης) σε άλλα μέρη του εγκεφάλου ή σε κύτταρα με εξειδικευμένους υποδοχείς στο υπόλοιπο σώμα.

### 1.2.2 Στοιχεία Νευροφυσιολογίας του Εγκεφάλου

Ένας Νευρώνας είναι αυτόνομος και αποτελείται από το κυρίως νευρικό κύτταρο και τις αποφυάδες του, που ονομάζονται δένδριτες και χωρίζονται σε δυο κατηγορίες:

- Στην πρώτη κατηγορία έχουμε τον μοναδικό νευροάξονα (ή άξονα) κάθε νευρώνα. Αυτός είναι μια νηματοειδής προέκταση του κυρίως νευρικού κυττάρου. Οι νευρικές ώσεις του κυτταρικού σώματος οδεύουν κατά μήκος του άξονα κατευθυνόμενες προς την απόληξη του. Οι άξονες καταλήγουν στην προσυναπτική μεμβράνη που συμμετέχει στο σχηματισμό της σύναψης της περιοχής, δηλαδή όπου έρχεται ο νευρώνας σε ηλεκτροχημική επαφή με άλλους νευρώνες για να τους μεταδώσει σήματα.
- Στην δεύτερη κατηγορία έχουμε τους δένδριτες που είναι διακλαδισμένες αποφύσεις των νευρώνων. Αυτοί βρίσκονται σε επαφή μέσω των συνάψεων με τις απολήξεις διαφόρων αξόνων που προέρχονται από γειτονικούς ή απομακρυσμένους νευρώνες. Οι δένδριτες μέσω των συνοπτικών μεμβρανών συλλέγουν τα σήματα που εκπέμπονται από τις αξονικές απολήξεις και τα μεταδίδουν στο αντίστοιχο κυτταρικό σώμα του νευρώνα στο οποίο ανήκουν. [1]



Σχήμα 1.2: Σχηματική αναπαράσταση νευρώνων

Η σύναψη όπου όπως προαναφέρθηκε διαρθρώνεται η απόληξη του νευροάξονα ενός νευρώνα με ένα δένδριτη άλλου νευρώνα παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον διότι εκεί πραγματοποιείται η μεταβίβαση της δράσης από την προσυναπτική μεμβράνη στη μετασυναπτική, μέσω της πολύ λεπτής σχισμής που τα χωρίζει, η οποία ονομάζεται συναπτικό χάσμα. Υπάρχουν περιπτώσεις όπου η σύναψη βρίσκεται πολύ κοντά ή και πάνω στο σώμα ενός νευρώνα και περιπτώσεις όπου σε μία σύναψη μετέχουν τρεις νευρώνες ταυτόχρονα, οπότε απολήξεις δυο αξόνων οδεύουν στο ίδιο σημείο ενός δένδριτη.

Ολόκληρος ο νευρώνας μαζί με τον άξονα και τους δένδριτες καλύπτεται από την κυτταρική μεμβράνη. Η κυτταρική μεμβράνη είναι ουσιαστικά ένα διπλό (διμοριακό) στρώμα από μόρια λιπιδίων, μέσα στο οποίο υπάρχουν τοποθετημένα εγκαρσίως πολλά διαφορετικά είδη πρωτεϊνικών μορίων. Η μεμβράνη έχει πάχος περίπου 810nm. τα λιπίδια του διμοριακού στρώματος είναι κυρίως φωσφολιπίδια, τα οποία

αποτελούνται από μια υδρόφιλη κεφαλή, η οποία είναι συνδεδεμένη σε δυο υδρογονανθρακικές αλυσίδες που αποτελούν το υδρόφοβο τμήμα (ουρά) του μορίου

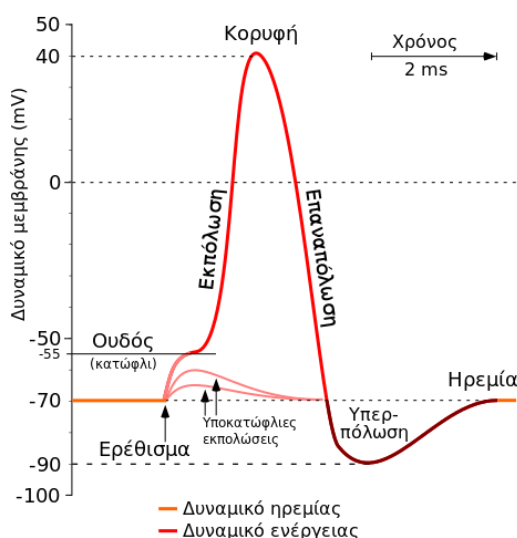
Όταν τα φωσφολιπίδια βρεθούν σε ένα υδατικό μέσο οργανώνονται σε διπολικό στρώμα έτσι ώστε οι υδροφοβικές ουρές να είναι όσο το δυνατόν μακρύτερα από το υδατικό μέσο και οι υδρόφιλες κεφαλές τοποθετούνται μεταξύ του ύδατος και των υδρόφωβων ουρών. Ένα τέτοιο λιπαρό διμοριακό στρώμα είναι ουσιαστικό αδιαπέραστο από τα περισσότερα βιολογικά ενεργά μόρια, όπως αμινοξέα και σάκχαρα, και επίσης από ιόντα. Η μεμβράνη όμως στην πραγματικότητα είναι ημιπερατή, διότι οι πρωτεΐνες που είναι ενσωματωμένες στο διμοριακό λιπιδικό στρώμα κάνουν τη μεμβράνη διαπερατή για πολλές ουσίες και είναι υπεύθυνες για τη λειτουργική δραστηριότητα της ζωντανής μεμβράνης.

Κάποιες από τις πρωτεΐνες αυτές λειτουργούν ως δίοδοι ιόντων, προσφέροντας το κατάλληλο περιβάλλον ώστε ιόντα μαζί με τα μόρια νερού που τα ακολουθούν, να διέρχονται από μέσα τους. Αυτές οι δίοδοι έχουν σημαντικότερη σημασία στη λειτουργία των νευρικών κυττάρων. Μπορούν δε να χωριστούν σε διόδους ελεγχόμενες από τάση, σε χημικά ελεγχόμενες διόδους και σε μη ελεγχόμενες διόδους, δηλαδή αντίστοιχα ιοντικές διόδους που ανοίγουν ή κλείνουν ανάλογα με την τάση που τους επιβάλλεται διαμεμβρανικά, ανάλογα με την παρουσία κάποιων χημικών ουσιών και των χημικών φαινομένων που τις συνοδεύουν ή τέλος που δεν ελέγχονται από εξωτερικές συνθήκες.

Κατά μήκος της μεμβράνης των κυττάρων διατηρείται σε κατάσταση ηρεμίας, μια διαφορά δυναμικού, τέτοια ώστε το εσωτερικό του κυττάρου να βρίσκεται σε αρνητικό δυναμικό ως προς τον εξωτερικό χώρο. Στην περίπτωση των νευρικών και μυϊκών κυττάρων, αυτό το δυναμικό ηρεμίας είναι της τάξης των λίγων δεκάδων mV (~ 70mV) και οφείλεται στην άνιση κατανομή ιόντων μεταξύ των δυο πλευρών της μεμβράνης, η οποία κατανομή διατηρείται από την μεταβολική δραστηριότητα του κυττάρου. Αυτό σημαίνει ότι σε κατάσταση ηρεμίας το εσωτερικό του νευρώνα είναι αρνητικά φορτισμένο σε σχέση με το εξωτερικό. Τα δυναμικά τα οποία μετρούμε μεταξύ δύο ηλεκτροδίων στην εξωτερική δερματική επιφάνεια του κεφαλιού οφείλονται ουσιαστικά σε ρεύματα ιόντων διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης των νευρώνων που συμμετέχουν στην εκάστοτε εγκεφαλική διεργασία. Τα ρεύματα αυτά διαχέονται στην περιοχή από τα σημεία δημιουργίας τους έως την εξωτερική δερματική επιφάνεια, διότι ο εγκεφαλικός ιστός, οι μήνιγγες το κρανίο και το δέρμα άγουν το ηλεκτρικό ρεύμα. Υπάρχουν δύο είδη διαμεμβρανικής ρευματικής ροής, που σχετίζονται με τη διάδοση και επεξεργασία πληροφοριών μεταξύ νευρώνων και υπάρχουν τα εξής διαφορετικής φύσης δυναμικά

- **Δυναμικό δράσης (action potential)** : Προκαλείται όταν το διαμεμβρανικό δυναμικό στο σώμα του νευρώνα, ως συνολικό άθροισμα των ερεθισμών που καταφθάνουν από τους δενδρίτες, αλλάξει από την τιμή ηρεμίας και περάσει ένα ορισμένο κατώφλι (συνήθως ~50mV). Τότε συμβαίνει ενεργοποίηση του νευρώνα, αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης στη «ρίζα» όπου ο άξονας ξεκινά από το σώμα και εμφάνιση μιας αιχμής δυναμικού ως τα 30mV, με επακόλουθη επιστροφή στην αρχική κατάσταση ηρεμίας αφού συμβεί επαναπόλωση και υπερπόλωση. Αυτή η κρουστική ώση διαδίδεται ταχύτητα κατά μήκος του άξονα, αναπαράγοντας το κύκλο πόλωση – αποπόλωση – πόλωση και τη συνακόλουθη ρευματική ροή μέσα και έξω από την κυτταρική μεμβράνη.

- **Μετασυναπτικό Δυναμικό (Post Synaptic Potential – PSP)**: Το δυναμικό αυτό εμφανίζεται στην μετασυναπτική μεμβράνη, όταν καταδοθεί ο ερεθισμός μέσω του συναπτικού χάσματος από την προσυναπτική μεμβράνη, όταν μεταδοθεί ο ερεθισμός μέσω του συναπτικού χάσματος από την προσυναπτική μεμβράνη, ερεθισμός ο οποίος οφείλεται σε ενεργοποίηση του προσυναπτικού νευρώνα. Έχει πιο συνεχή μορφολογία από τα δυναμικά δράσης, είναι πιο περιορισμένο στο χώρο – αφού εμφανίζεται στην περιοχή σύναψης- και έχει χαμηλότερη τιμή, διότι η μετασυναπτική μεμβράνη αποπολώνεται ή υπερπολώνεται σε μικρότερο βαθμό απ' ό,τι το στρώμα του νευρώνα, όπου αθροίζονται όλα τα σήματα τα προερχόμενα από τους δενδρίτες. Όταν έχουμε αποπόλωση το δυναμικό ονομάζεται Μετασυναπτικό δυναμικό διέγερσης (excitatory PSP - EPSP), ενώ στην αντίθετη περίπτωση Μετασυναπτικό δυναμικό καταστολής ή αναστολής (inhibitory PSP – IPSP), διότι διαδιδόμενο προς το σώμα και αθροιζόμενο με άλλες συνεισφορές από διαφορετικές συνάψεις δεν διευκολύνει αποπόλωση του νευρώνα. Σε μια σύναψη του εγκεφάλου μπορεί να εμφανισθεί συνήθως είτε μόνο EPSP, οπότε η σύναψη ονομάζεται διέγερσης ή διεγείρουσα σύναψη (excitatory synapse), είτε μόνο IPSP οπότε αυτή ονομάζεται κατασταλτική ή ανασταλτική σύναψη (inhibitory synapse).



**Σχήμα 1.3:** Απλοποιημένο διάγραμμα του δυναμικού της μεμβράνης και του δυναμικού δράσης

Το σύνολο των ηλεκτροχημικών επιδράσεων από νευρώνα σε νευρώνα, αθροιζόμενο για όλες τις περιοχές του εγκεφάλου, μέσα από ένα δίκτυο ανεξερεύνητης ακόμη πολυπλοκότητας, δημιουργεί αυτό που ονομάζουμε εγκεφαλική λειτουργία, της οποίας μόνο μερικώς μπορούμε να ανιχνεύσουμε και να μελετήσουμε τις διάφορες διαδικασίες και εκδηλώσεις. Ένα από τα εργαλεία για τη μελέτη αυτή όπως αναφέραμε και στην εισαγωγή, αποτελεί ακριβώς η Ηλεκτροεγκεφαλογραφία.

### 1.3 Το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG)

Το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) αποτελεί την καταγραφή των διαφορών δυναμικού, οι οποίες παρουσιάζονται πάνω στην εξωτερική δερματική επιφάνεια του ανθρώπινου κρανίου και είναι αποτέλεσμα της λειτουργίας του εγκεφάλου. Τα μετρούμενα ηλεκτρικά σήματα είναι ασθενή, από περίπου 1 $\mu$ V ως 100 $\mu$ V. Το μεγαλύτερο ποσοστό της μετρούμενης ηλεκτρικής δραστηριότητας πιστεύεται πως προέρχεται από τους νευρώνες και μάλιστα πως είναι αποτέλεσμα των δυναμικών δράσης, των μετα-συναπτικών δυναμικών και των χρονικών νευρωνικών αποπολώσεων [1;2].

Η μελέτη του φυσιολογικού ΗΕΓ βασίζεται στη διάκριση της ύπαρξης ή μη σε αυτό συγκεκριμένων κυματομορφών (των λεγόμενων ρυθμών), κύριο χαρακτηριστικό των οποίων είναι οι συχνότητες των αρμονικών, από τις οποίες αποτελούνται, δηλαδή το φασματικό τους περιεχόμενο [2]. Οι κυριότεροι τέτοιοι ρυθμοί παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα 1.1:

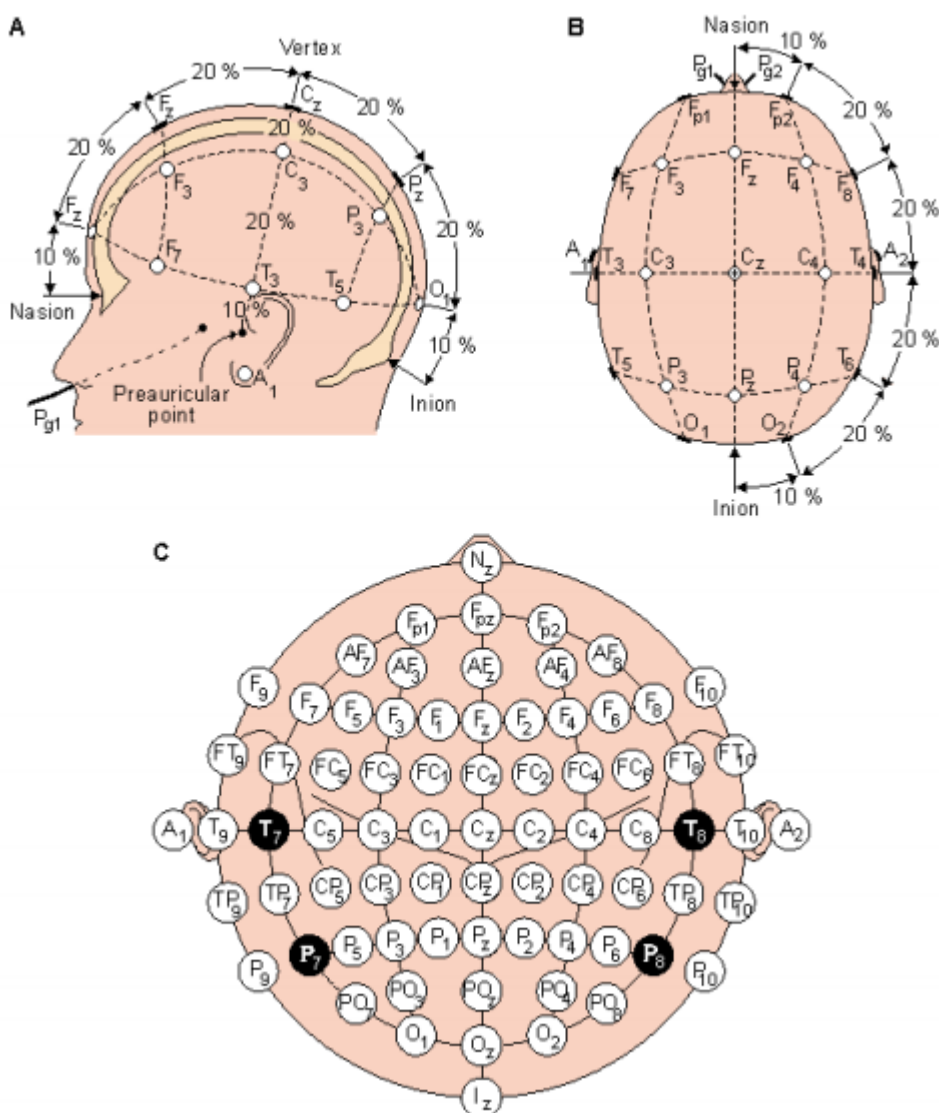
Ρυθμός	Περιοχή Συχνοτήτων (Hz)	Πλάτος ( $\mu$ V)
Δέλτα ( $\delta$ )	0.5 – 3.5	έως 100 – 200
Θήτα ( $\theta$ )	4 – 7.5	< 30
Άλφα ( $\alpha$ )	8 – 12	30 – 50
Αργός Βήτα ( $\beta$ )	13 – 19	< 20
Ταχύς Βήτα ( $\beta$ )	20 – 30	< 20

**Πίνακας 1.1** Οι κυριότεροι ρυθμοί του ΗΕΓ

Από τότε που ο Hans Berger, το 1929, περιέγραψε τις μεταβολές στην κυματομορφή ΗΕΓ, που σχετίζονται με τις εγκεφαλικές λειτουργίες [3] μέχρι σήμερα, το ΗΕΓ έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε διάφορους τομείς της ιατρικής επιστήμης, ενώ σήμερα συνεχίζει να κατέχει μια άκρως σημαντική θέση,

όσον αφορά στην αξιολόγηση οποιασδήποτε εγκεφαλικής κατάστασης. Εκτός από το ρόλο που ήδη παίζει στη διάγνωση και την αντιμετώπιση της επιληψίας, αλλά και το ρόλο που πιστεύεται πως θα παίξει στην πρόγνωση αυτής, το ΗΕΓ συμβάλλει σημαντικά στη μελέτη των νευρολογικών διαταραχών. Επίσης, αποτελεί το κύριο μέσο στη μελέτη του ύπνου, ενώ ακόμη παρέχει χρήσιμα στοιχεία στην περίπτωση εγκεφαλοπαθειών (νόσος Jacobs-Kreutzfeldt, Alzheimer), καθώς επίσης και στις περιπτώσεις μιας σειράς παθολογικών καταστάσεων, όπως η αποπληξία, η αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, η γεροντική άνοια, το κώμα κ.ά. [1;2].

Κατά την καταγραφή του ΗΕΓ, οι θέσεις στην επιφάνεια του κρανίου, στις οποίες τοποθετούνται τα ηλεκτρόδια, καθορίζονται από συγκεκριμένες τυποποιήσεις. Την πιο ευρέως διαδεδομένη τέτοια τυποποίηση αποτελεί το «Διεθνές Σύστημα Τοποθέτησης Ηλεκτροδίων 10-20» (10-20 International System of Electrode Placement) [4;5], που επινοήθηκε από τον Herbert H. Jasper, το 1958. Το σύστημα αυτό υποδεικνύει τις θέσεις 21 ηλεκτροδίων (Fp1/Fp2, Fz, F3/F4, F7/F8, Cz, C3/C4, T3/T4, A1/A2, Pz, P3/P4, T5/T6, O1/O2), όπως ακριβώς φαίνεται στο σχήμα 2.1:



**Σχήμα 1.4:** (A,B) Οι θέσεις των ηλεκτροδίων σύμφωνα με το διεθνές σύστημα 10-20 (C) Το διευρυμένο σύστημα 10-20



Μετρώντας την απόσταση  $x$  μεταξύ του ρινίου (nasion) και του ινίου (inion) του κεφαλιού, μπορούμε εύκολα να υπολογίσουμε (ως το 10% ή το 20% του  $x$ ) όλες τις αποστάσεις, με βάση τις οποίες θα τοποθετηθούν τα ηλεκτρόδια. Τα F3/F4 τοποθετούνται στο μέσο της απόστασης των F7-Fz και F8-Fz αντίστοιχα, ενώ τα P3/P4 στο μέσο της απόστασης των Pz-T5 και Pz-T6 αντίστοιχα [6].

Στα 21 «βασικά» ηλεκτρόδια του συστήματος του H.H.Jasper μπορούν να προστεθούν και «δευτερεύοντα», τα οποία έχουν επίσης τυποποιημένες θέσεις. Το «Εκτεταμένο Διεθνές Σύστημα Τοποθέτησης Ηλεκτροδίων 10-20» (Extended 10-20 International System of Electrode Placement) [7], που βασίστηκε σε μία πρόταση των GE Chatrian, E Lettich, PL Nelson και εκδόθηκε το 1991 από την AES (American Electroencephalographic Society), υποδεικνύει τις θέσεις 54 «δευτερεύοντων» ηλεκτροδίων (συνολικά 75 ηλεκτροδίων), όπως ακριβώς φαίνεται στο σχήμα 4 C.

## 1.4 Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI)

Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού είναι μία τεχνική παρατήρησης της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Λειτουργεί εντοπίζοντας τις αλλαγές στην οξυγόνωση και την κυκλοφορία του αίματος, οι οποίες συμβαίνουν ως αποτέλεσμα της δραστηριότητας των νευρών. Όταν μία περιοχή του εγκεφάλου είναι περισσότερο ενεργή από κάποια άλλη, καταναλώνει περισσότερο οξυγόνο προκειμένου να ανταποκριθεί στις υψηλότερες απαιτήσεις κυκλοφορίας αίματος. Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία χαρτών ενεργοποίησης του εγκεφάλου, οι οποίοι δείχνουν ποιες περιοχές συμμετέχουν σε μία συγκεκριμένη νοητική διαδικασία. Ως τεχνική απεικόνισης εγκεφάλου η fMRI παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα όπως:

- Είναι μη επεμβατική και δεν εμπλέκει ακτινοβολία, άρα είναι ασφαλής για τον εξεταζόμενο σε σύγκριση με άλλες τεχνικές.
- Έχει εξαιρετική χωρική ανάλυση.
- Είναι εύκολη στη χρήση.

Το οξυγόνο παρέχεται στους νευρώνες μέσω της αιμοσφαιρίνης [8] στα ερυθρά αιμοσφαίρια που διέρχονται από τα τριχοειδή αγγεία. Όταν αυξηθεί η δραστηριότητα των νευρώνων υπάρχει αυξημένη ανάγκη για οξυγόνο και ως αποτέλεσμα αυξάνεται η κυκλοφορία του αίματος στις συγκεκριμένες περιοχές. Η αιμοσφαιρίνη είναι διαμαγνητική όταν οξυγονώνεται (δηλαδή δημιουργεί ηλεκτρικό και μαγνητικό πεδίο αντίθετο προς το επιβαλλόμενο), αλλά παραμαγνητική όταν αποξυγονώνεται (δηλαδή παρουσιάζει μαγνητικές ιδιότητες με την επιβολή μαγνητικού πεδίου προσαρμοζόμενη σε αυτό). Η διαφορά στις μαγνητικές ιδιότητες οδηγεί σε μικρές διαφοροποιήσεις στο μαγνητικό σήμα που λαμβάνεται από το αίμα, οι οποίες εξαρτώνται από το βαθμό οξυγόνωσης. Αφού η οξυγόνωση του αίματος μεταβάλλεται σύμφωνα με τα επίπεδα νευρικής δραστηριότητας, οι προκύπτουσες διαφορές μπορούν να αξιοποιηθούν για τον εντοπισμό της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Για το λόγο αυτό, η τεχνική αυτή καλείται εξαρτώμενη από τα επίπεδα οξυγόνωσης του αίματος (blood oxygenation level dependent – BOLD – imaging).

Μία παράμετρος που αξίζει να τονιστεί είναι οι αλλαγές στο επίπεδο οξυγόνου στο αίμα κατά την αύξηση της νευρικής δραστηριότητας, αμέσως μετά την οποία υπάρχει μία στιγμιαία μείωση του οξυγόνου (γνωστή σαν αρχική μείωση της αιμοδυναμικής απόκρισης). Ακολουθεί μία περίοδος αύξησης της αιματικής ροής, τέτοια ώστε να υπερκαλύπτει τη ζήτηση. Αυτό σημαίνει ότι το οξυγόνο στο αίμα αυξάνεται ακολουθώντας τη νευρική δραστηριοποίηση. Η αιματική ροή φτάνει στο μέγιστο μετά από περίπου 6 δευτερόλεπτα και μετά επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα, συνοδευόμενη συχνά από μεταδιεγερτικό undershoot, η διάρκεια του οποίου φτάνει τα 15-20 δευτερόλεπτα [9]. Βάσει αυτών μπορεί κανείς να συμπεράνει πόσο αργή διεργασία είναι η αιμοδυναμική απόκριση (η οποία όπως θα αναφέρουμε παρακάτω μπορεί να προσεγγιστεί μέσω ενός ΓΧΑ συστήματος [9]) σε σχέση με τη νευρική ενεργοποίηση, η οποία μπορεί να διαρκεί μόνο μερικά ms.

Οι ακριβείς αλλαγές στην εγκεφαλική ενεργοποίηση ή το μεταβολισμό δεν παρατηρούνται άμεσα, ωστόσο χαρτογραφούνται οι επιδράσεις τοπικών αυξήσεων αιματικής ροής και μικροαγγειακής

οξυγόνωσης στους διάφορους μηχανισμούς καθορισμού αντίθεσης που αναφέρθηκαν νωρίτερα, οι οποίες εκφράζονται ως μεταβολή της τάξης του 1-10% περίπου στην ένταση μίας ψηφιακής εικόνας (fMRI με T2 και T2\* επιβάρυνση).

Η τεχνική απεικόνισης "BOLD" δε μετρά άμεσα την αιμάτωση των ιστών ή την αιματική ροή επειδή πάνω από το 70% του αίματος του εγκεφάλου βρίσκεται σε τριχοειδή αγγεία και φλεβίδια, αλλά η μέτρηση της T2\* εξασθένισης λόγω μαγνητικής επιδεκτικότητας θεωρείται πως αντικατοπτρίζει σε μεγάλο βαθμό την τοπική κατάσταση αποξυγόνωσης του φλεβικού συστήματος. Μεταξύ των διαφόρων μηχανισμών αντίθεσης των ιστών, η T2π εξασθένιση είναι το επικρατέστερο φαινόμενο (3 έως 10 φορές σε σχέση με άλλους μηχανισμούς) και είναι ο κυρίαρχος μηχανισμός για μελέτη fMRI.

Ο σίδηρος που περιέχεται στην αιμοσφαιρίνη του αίματος είναι ένας εξαιρετικός παράγοντας δημιουργίας αντίθεσης ιστών σε σχέση με το χρόνο χαλάρωσης T2\*. Κατά συνέπεια χρησιμοποιείται ως τοπικός δείκτης λειτουργικής ενεργοποίησης επειδή το οξυγονωμένο αρτηριακό αίμα περιλαμβάνει οξυαιμοσφαιρίνη, η οποία είναι διαμαγνητική και παρουσιάζει μικρή μαγνητική επιδεκτικότητα. Επομένως δεν επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό το τοπικό μαγνητικό πεδίο και δεν επιδρά σημαντικά στην T2\* εξασθένιση του ιστού. Από την άλλη πλευρά, η αποξυγόνωση της αιμοσφαιρίνης οδηγεί στην ύπαρξη παραμαγνητικών ιδιοτήτων λόγω της ύπαρξης 4 ασύζευκτων ηλεκτρονίων και ως εκ τούτου στη διαταραχή του μαγνητικού πεδίου σε μία περιοχή του ιστού οδηγώντας στην παρατήρηση ισχυρής μαγνητικής επιδεκτικότητας.

Οι χωρικές και χρονικές διαφοροποιήσεις στις τοπικές συγκεντρώσεις σιδήρου της οξυγονωμένης ή μη αιμοσφαιρίνης επηρεάζει την παρατηρούμενη T2\* εξασθένιση προκαλώντας διακυμάνσεις στη μαγνητική επιδεκτικότητα. Το αρτηριακό αίμα αποτελείται κυρίως από οξυαιμοσφαιρίνη (HbO2), όμως καθώς αυτή διασχίζει τα τριχοειδή αγγεία, η τοπική συκέντρωση της αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης (Hb) αυξάνεται και συχνά υπερισχύει. Επομένως, ένα σήμα T2\* μπορεί να υπάρχει κατά μήκος του αγγειακού δέντρου από ένα πιο διαμαγνητικό περιβάλλον (πλούσιο σε HbO2) με μεγαλύτερο χρόνο T2\* σε ένα πιο παραμαγνητικό (αποξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη Hb) με μικρότερο χρόνο T2\*. Κατά συνέπεια, η τοπική T2\* εξασθένιση καθορίζεται από την ισορροπία οξυγονωμένης και μη αιμοσφαιρίνης στο αίμα σε ένα voxel, που με τη σειρά της είναι συνάρτηση της τοπικής αρτηριακής αυτορρυθμισής ή αγγειοδιαστολής. Αυξάνοντας τη ροή του οξυγονωμένου αίματος ή μειώνοντας την εξαγωγή οξυγόνου σε μια περιοχή του εγκεφάλου συμβαίνει μία αύξηση στο τοπικό ενδοαγγειακό T2\* σήμα, που με τη σειρά της οδηγεί σε αύξηση της έντασης της εικόνας. Μία αύξηση στο οξυγονωμένο αρτηριακό αίμα ως απόκριση σε τοπική ενεργοποίηση έχει ως αποτέλεσμα παρουσία περισσότερου οξυγονωμένου σιδήρου στα τριχοειδή αγγεία, τις φλέβες και τις αρτηρίες, δημιουργώντας κατ' αυτόν τον τρόπο μεγαλύτερο τοπικό χρόνο T2\* και μία αύξηση στην ένταση της εικόνας.

Ως παράδειγμα μελέτης της αλλαγής του σήματος T2\* στο αγγειακό σύστημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο πρωτεύων οπτικός φλοιός. Κατά τη διάρκεια οπτικής διέγερσης παρουσιάζεται μία σειρά από φώτα που αναβοσβήνουν. Το σήμα T2\* εξασθένισης επηρεάζεται από την ισορροπία των HbO2 και Hb στα τριχοειδή αγγεία και το φλεβικό σύστημα. Η ισορροπία αυτή παράγει μία διαταραχή στο τοπικό μαγνητικό πεδίο και έναν δυναμικό μηχανισμό αντίθεσης ιστών επειδή το μεγάλο εμβαδόν της επιφάνειας των τριχοειδών αγγείων ενισχύει τα φαινόμενα μεγάλης έκτασης στο μαγνητικό πεδίο. Η οπτική διέγερση προκαλεί ταχεία νευρική ενεργοποίηση, που με τη σειρά της αυξάνει την εγκεφαλική ροή αίματος (cerebral blood flow - CBF), τον όγκο αίματος στον εγκέφαλο (cerebral blood volume - CBV) και την παροχή οξυγόνου. Καθώς η CBF αυξάνεται περισσότερο από την CBV, η παροχή οξυγόνου γρήγορα ξεπερνά τις μικρές αυξήσεις των τοπικών αναγκών σε οξυγόνο λόγω της ενεργοποίησης. Καθώς το παρεχόμενο οξυγόνο υπερβαίνει τις τοπικές απαιτήσεις, τα τριχοειδή αγγεία και το φλεβικό σύστημα γεμίζουν με μία μεγαλύτερη αναλογία οξυγονωμένης προς μη οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη σε σύγκριση με την περίπτωση όπου ο φλοιός βρισκόταν σε ηρεμία. Αυτό το μεγαλύτερο ποσό της διαμαγνητικής οξυαιμοσφαιρίνης θα σημαίνει μικρότερη επίδραση στο πεδίο (δηλαδή μεγαλύτερο χρόνο T2) και σε ένα ενισχυμένο σήμα στις εικόνες με T2\* επιβάρυνση.

Ο πραγματικός όγκος της αιμοσφαιρίνης στον εγκέφαλο είναι σχετικά μικρή, ωστόσο η επίδραση του σήματος T2\* εκτείνεται για αρκετά μμ πέρα από το αγγειακό σύστημα, επειδή η μαγνητική επιδεκτικότητα είναι ένα φαινόμενο μεγάλης έκτασης. Αυτό οδηγεί σε μία αύξηση κατά περίπου 1- 10% στη συνιστώσα της έντασης που οφείλεται στην T2\* εξασθένιση για μία τυπική διεργασία ενεργοποίησης

του φλοιού, η οποία είναι παρατηρήσιμη μέσω των εντάσεων που μετρώνται από εικόνες μαγνητικού συντονισμού με  $T_2^*$  επιβάρυνση.

Το μέτρο του στατικού πεδίου επηρεάζει σημαντικά το λαμβανόμενο σήμα, εξαιτίας του γεγονότος ότι οι διαφορές μαγνητικής επιδεκτικότητας έχουν μεγαλύτερη επίδραση στην απώλεια συνάφειας φάσης για πεδία μεγαλύτερης έντασης. Καθώς η ένταση του πεδίου αυξάνεται, η αντίθεση που προκαλείται λόγω του φαινομένου BOLD αυξάνεται, ωστόσο για μεγάλες τιμές έντασης μειώνεται η ποιότητα της εικόνας.

Η διαδικασία μελέτης της εγκεφαλικής λειτουργίας με χρήση fMRI περιλαμβάνει συνεχή λήψη εικόνων την ώρα που παρουσιάζεται ένα ερέθισμα στο άτομο, ή αυτό καλείται να επιτελέσει κάποια εργασία. Η επιτυχία της μελέτης εξαρτάται από τη σχεδίαση των τριών εμπλεκόμενων διαδικασιών:

- **Λήψη εικόνας:** Στο κομμάτι αυτό περιλαμβάνεται ό,τι έχει να κάνει με τη σωστή ρύθμιση όλων των παραμέτρων για την όσο γίνεται καλύτερη λήψη των εικόνων.

- **Ερέθισμα:** Η επιλογή του κατάλληλου για το πείραμα ερεθίσματος είναι ιδιαίτερα κρίσιμη και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Ο συνηθέστερος τύπος διέγερσης είναι μία λογική ακολουθία παλμών με περίοδο κατάλληλη για την παρατήρηση της αιμοδυναμικής απόκρισης (περίπου 16sec αρκούν), η διάρκεια των οποίων σχετίζεται άμεσα με τα αποτελέσματα για διάφορους λόγους, όπως για παράδειγμα λόγω αδυναμίας του ατόμου να παραμείνει πολύ ώρα σε ακινησία ή επειδή ο εγκέφαλος σιγά σιγά συνηθίζει το ερέθισμα. Σε κάθε περίπτωση η επιλογή της διέγερσης πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτικά, ώστε να διασφαλίζεται η ενεργοποίηση μονάχα των περιοχών που ενδιαφέρουν. Αυτό σημαίνει ότι σε μελέτες όπου ενδιαφέρει η ακριβής παρατήρηση της λειτουργίας συγκεκριμένων περιοχών, ένα πολύπλοκο ερέθισμα που ενεργοποιεί πολλές περιοχές του εγκεφάλου δεν είναι η κατάλληλη επιλογή. Επίσης, αξίζει να αναφερθεί ότι ένα «δύσκολο» ερέθισμα για ένα πείραμα fMRI είναι το ακουστικό λόγω του θορύβου του τομογράφου, όχι μόνο επειδή το άτομο μπορεί να μην ακούει καθαρά, αλλά επειδή η ύπαρξη θορύβου προκαλεί ούτως ή άλλως ενεργοποίηση στον πρωτεύοντα ακουστικό φλοιό (αυτό βέβαια είναι πιθανό να ξεπεραστεί με την αντιμετώπιση του θορύβου ως offset για τις μετρήσεις). Η ύπαρξη θορύβου δημιουργεί πρόβλημα και στην περίπτωση που πρέπει το άτομο να ανταποκριθεί με ομιλία, διαδικασία η οποία εμπλέκει και κίνηση του κεφαλιού. Ακόμα όμως και σε περιπτώσεις που μελετάται η δραστηριότητα του εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας (βλ. παρακάτω) και δε δίνεται κάποιο ερέθισμα, χρειάζεται προσοχή ώστε πράγματι να μην υπάρχει οποιοδήποτε ερέθισμα και να λαμβάνεται υπόψιν η επίδραση εξωγενών παραγόντων που μπορεί να αποτελέσουν ερεθίσματα (πχ ο θόρυβος του τομογράφου που αναφέρθηκε).

- **Επεξεργασία εικόνων:** Η συγκεκριμένη διαδικασία, που είναι το κύριο θέμα της εργασίας, περιλαμβάνει πολλά βήματα, τα οποία μπορούν να εκτελεστούν με διαφορετική σειρά και διαφορετικούς τρόπους, καθιστώντας πρόκληση την εύρεση μίας βέλτιστης (αν υπάρχει) ροής επεξεργασίας.

Τέλος, αξίζει να γίνει ξεχωριστή αναφορά σε μία ιδιαίτερη κατηγορία δεδομένων fMRI, τα οποία αντιστοιχούν στην κατάσταση ηρεμίας (resting state fMRI [10],[11],[12] ή rs-fMRI). Η Resting-state fMRI μετρά αυθόρμητες διακυμάνσεις χαμηλής συχνότητας (<0.1Hz) στο σήμα BOLD με στόχο τη διερεύνηση της λειτουργικής αρχιτεκτονικής (functional connectivity) του εγκεφάλου. Είναι γεγονός ότι ακόμα και σε κατάσταση ηρεμίας, δηλαδή όταν ο εγκέφαλος δεν απασχολείται με την πραγματοποίηση κάποιας εργασίας, η κατανάλωση οξυγόνου είναι αρκετά υψηλή σε σχέση με τη συνολική κατανάλωση του σώματος (20%), κάτι που από μόνο του αποδεικνύει ότι υπάρχει κάποια νευρική δραστηριότητα και άρα ο εγκέφαλος είναι κάθε άλλο παρά αδρανής. Είναι πλέον καθολικά αποδεκτό ότι ο εγκέφαλος έχει μία βασική κατάσταση (default mode), ωστόσο δεν είναι ακόμα εντελώς σαφής ο ρόλος αυτής κατά την επίτευξη γνωσιακών λειτουργιών.

Από τη μία υποστηρίζεται ότι η βασική κατάσταση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν κατά τη μελέτη της ενεργοποίησης του εγκεφάλου λόγω κάποιας διέγερσης, αλλά από την άλλη ο ισχυρισμός αυτός έχει αμφισβητηθεί [13]. Η εναλλακτική ερμηνεία είναι ότι η βασική κατάσταση αποτελεί μία κατάσταση από την οποία ο εγκέφαλος «αποχωρεί» όταν εμφανίζονται εξωτερικές απαιτήσεις (ερεθίσματα) και στην οποία «επιστρέφει» όταν οι απαιτήσεις αυτές παύουν να υπάρχουν. Αυτό σημαίνει ότι η βασική κατάσταση δεν χρειάζεται να λαμβάνεται υπόψιν όταν μελετάται η απόκριση λόγω κάποιας διέγερσης,

γιατί πολύ απλά αποτελεί μία ξεχωριστή λειτουργία και όχι μία βασική γραμμή (baseline) αναφοράς ως προς την οποία θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν όλες οι άλλες καταστάσεις.

Παρά τις διαφωνίες σχετικά με την πραγματική σχέση ανάμεσα στη βασική κατάσταση και την κατάσταση απόκρισης σε κάποιο ερέθισμα, η χρησιμότητα της rs-fMRI είναι δεδομένη και μέσω αυτής έχει γίνει δυνατή η αναγνώριση των δικτύων ηρεμίας [13] (Resting State Network — RSN). Το βασικότερο δίκτυο ηρεμίας είναι το δίκτυο βασικής κατάστασης (Default Mode Network — DMN), το οποίο περιλαμβάνει τις περιοχές του εγκεφάλου οι οποίες παρουσιάζουν δραστηριότητα σε κατάσταση ηρεμίας, με τη δραστηριότητα αυτή να μειώνεται κατά τα διάρκεια γνωσιακών διεργασιών (cognitive tasks).

Γενικά οι ενδείξεις που έχουν βρεθεί συνηγορούν στο ότι υπάρχουν 2 μεγάλα αντιτιθέμενα συστήματα στον εγκέφαλο, με το ένα να περιλαμβάνει το DMN και το άλλο να αποτελείται από τα δίκτυα ηρεμίας που σχετίζονται με την πραγματοποίηση διαφόρων εργασιών (attentional ή taskbased συστήματα). Τα συστήματα αυτά αναφέρονται ως αντιτιθέμενα διότι θεωρείται ότι η δραστηριότητα του δικτύου ηρεμίας περιορίζεται όταν ενεργοποιούνται τα υπόλοιπα δίκτυα του εγκεφάλου και εντείνεται ξανά κατά την επιστροφή στην κατάσταση ηρεμίας.

Η μελέτη των προτύπων δραστηριότητας εν ηρεμία έχει διάφορες εφαρμογές, μερικές από τις οποίες είναι οι εξής:

- Κατανόηση των στοιχειωδών βασικών λειτουργιών του εγκεφάλου και της διαδικασίας επεξεργασίας πληροφοριών
- Διερεύνηση της βασικής συμπεριφοράς του εγκεφάλου σε περίπτωση διαταραχών ή ασθενειών (πχ νόσος του Alzheimer)
- Μελέτη συνδεσιμότητας και διερεύνηση της μεταβλητότητας της βασικής κατάστασης μεταξύ διαφορετικών ατόμων ή και διαφορετικών ειδών

## 1.5 Επιληψία

Επειδή τα δεδομένα μας προέρχονται από άτομα με επιληψία και λόγω του ότι η επαλήθευση των αποτελεσμάτων έγινε κατά τη διάρκεια μιας επιληπτικής κρίσης, κρίθηκε απαραίτητο να γίνει και μια γρήγορη παρουσίαση της επιληψίας αλλά και των περιοχών του εγκεφάλου που προσβάλλονται κατά τη διάρκειά της.

Η επιληψία αποτελεί την πιο συνηθισμένη εγκεφαλική διαταραχή, μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο. Περίπου 60 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλον τον κόσμο πάσχουν από επιληψία. Στις περισσότερες των περιπτώσεων, η φαρμακευτική αγωγή κατορθώνει να ελέγξει τα συμπτώματα. Σε ένα ποσοστό, όμως, των ασθενών περίπου 25%, αυτό δεν είναι εφικτό και τη θέση της φαρμακευτικής αγωγής παίρνει η χειρουργική επέμβαση. Οι επιληπτικές κρίσεις, αν και δεν απειλούν τη ζωή του πάσχοντος, δυσχεραίνουν σε μεγάλο βαθμό την καθημερινότητά του και τον φθείρουν ψυχολογικά [14-16].

Ως επιληπτική κρίση, ορίζεται μια προσωρινή διαταραχή του εγκεφάλου, κατά την οποία μια ομάδα από νευρώνες αρχίζει να λειτουργεί ταυτόχρονα, εκπέμποντας ανώμαλα ηλεκτρικά σήματα. Κατά τη διάρκεια της κρίσης και λόγω της αναστολής της φυσιολογικής λειτουργίας του εγκεφάλου, προκαλούνται στο άτομο ασυνήθιστα αισθήματα και αντιλήψεις και ενίοτε σπασμοί, συσπάσεις μυών και απώλεια συνείδησης [15;16].

Δυνητικά, οποιοσδήποτε μπορεί να καταληφθεί από επιληπτική κρίση, αλλά όταν αυτό συμβαίνει, οι περισσότεροι άνθρωποι παρουσιάζουν πολύ υψηλή ανθεκτικότητα. Στα άτομα, που πάσχουν από επιληψία, οι κρίσεις αυτού του είδους επαναλαμβάνονται και η αντίσταση του οργανισμού τους σ'αυτές, εξασθενεί. Η επιληψία αναπτύσσεται, είτε λόγω ηλεκτροφυσιολογικών ανωμαλιών στις διασυνδέσεις μεταξύ των νευρώνων, είτε λόγω κάποιας ανισορροπίας στο σύστημα των χημικών ουσιών, που μεταβιβάζουν τα νευρικά ερεθίσματα από το ένα νευρικό κύτταρο στο άλλο. Οποιαδήποτε κατάσταση,

που μπορεί να επηρεάσει την κανονική λειτουργία των νευρώνων, μπορεί να προκαλέσει επιληψία. Μια βλάβη στον εγκέφαλο από τραύμα, αιμορραγία, λοίμωξη (μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα) ή από μια άλλη ασθένεια ή ακόμα λόγω ανώμαλης ανάπτυξης του εγκεφάλου μπορεί να οδηγήσει σε επιληψία [15;16].

Υπάρχουν περισσότερα από 20 διαφορετικά είδη κρίσεων, εμπίπτουν, όμως, όλα σε δύο κύριες κατηγορίες : Στις γενικευμένες κρίσεις, των οποίων η έναρξη σχετίζεται με το μεγαλύτερο τμήμα του εγκεφάλου ή ολόκληρο τον εγκέφαλο και στις μερικές ή εστιακές κρίσεις, οι οποίες ξεκινούν από ένα μόνο μέρος του εγκεφάλου (εστία).

Οι γενικευμένες κρίσεις περιλαμβάνουν:

#### **Τονικοκλονικές κρίσεις ή κρίσεις μείζονος επιληψίας (grand mal)**

Οι κρίσεις αυτές είναι οι πλέον αναγνωρίσιμες. Ουσιαστικά συνίστανται σε μία σειρά σπασμών, με το σώμα του ατόμου να γίνεται άκαμπτο, ενώ ακολουθούν και τινάγματα των άκρων. Γενικά, οι κρίσεις αυτές διαρκούν δύο ή τρία λεπτά, στη διάρκεια των οποίων το άτομο χάνει τις αισθήσεις του. Στη συνέχεια, τα τινάγματα λιγοστεύουν και το άτομο ξαναβρίσκει τις αισθήσεις του, αν και μπορεί να είναι σε σύγχυση ή να νιώθει κουρασμένο.

#### **Αφαιρέσεις ή ελάσσων επιληψία (petit mal)**

Πρόκειται για κρίσεις που σπάνια εκδηλώνονται σε ενήλικες. Στην περίπτωση που το άτομο καταληφθεί από μια τέτοια κρίση, παρουσιάζει "διαλείψεις" συνείδησης, που συνήθως συνοδεύονται από αφηρημένο κενό βλέμμα και στροφή των βολβών του ματιού. Αυτές οι κρίσεις διαρκούν λίγα μόνο δευτερόλεπτα.

Οι εστιακές κρίσεις περιλαμβάνουν:

#### **Σύνθετες εστιακές κρίσεις (Ψυχοκινητικός ή Κροταφικός Λοβός)**

Οι κρίσεις αυτές προκαλούνται από ηλεκτρική διαταραχή, που εντοπίζεται σε ένα μόνο μέρος του εγκεφάλου. Το τμήμα του εγκεφάλου που προσβάλλεται, καθορίζει και τις επιπτώσεις στη συμπεριφορά του ατόμου. Οι συγκεκριμένες κρίσεις μπορούν να διαρκέσουν δύο έως πέντε λεπτά και χαρακτηρίζονται από ανάρμοστη ή απρόσφορη συμπεριφορά, ενώ συχνά συνοδεύονται και από προσωρινή απώλεια μνήμης [15;16].

## **1.6 Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και Επιληψία**

Από τις πρώτες κιόλας μέρες της ύπαρξής του, το ΗΕΓ έδειξε πως θα παίξει καθοριστικό ρόλο, τόσο στη διάγνωση, όσο και στην αντιμετώπιση της επιληψίας. Χαρακτηριστικές ανωμαλίες στις κυματομορφές του ΗΕΓ αποκαλύπτουν παθολογικές καταστάσεις, σχετικές με την επιληψία. Εξάλλου, μείωση των επιληπτικών διαταραχών, που παρατηρούνται στο ΗΕΓ, συνεπάγεται βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς, αν και αυτό δεν είναι απόλυτο [1].

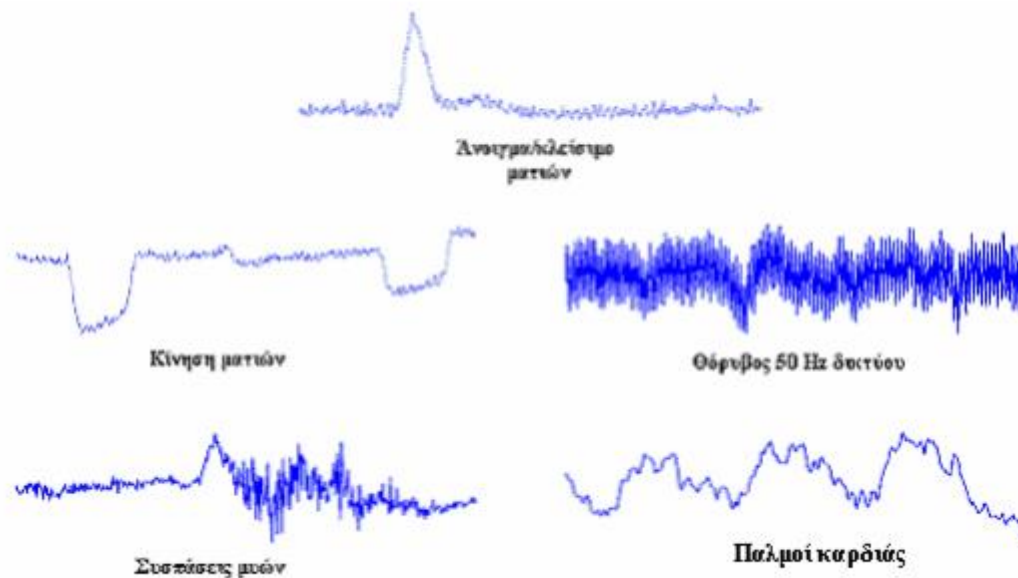
Αιχμές (spikes) υψηλής συχνότητας και διάρκειας 20-70 msec ή βραχέα κύματα (short waves) επίσης υψηλής συχνότητας και διάρκειας 70-200 msec, που μπορεί να εμφανιστούν 24 στο ΗΕΓ, συνδέονται άρρηκτα με συγκεκριμένους τύπους επιληπτικών κρίσεων. Αποτέλεσμα αυτού είναι το ΗΕΓ να συμβάλλει σημαντικά στην ταξινόμηση των κρίσεων σε κατηγορίες με ειδικά χαρακτηριστικά. Για τους ασθενείς, που πάσχουν από επιληψία πλέον υπάρχει καταγεγραμμένο ιστορικό. Ο συνδυασμός του ιστορικού και των κληρονομικών χαρακτηριστικών του ασθενούς, με τα αποτελέσματα της μελέτης του ΗΕΓ, μπορεί πλέον να βοηθήσει σημαντικά έναν γιατρό ως προς τη διάγνωση οποιουδήποτε επιληπτικού συνδρόμου [1].

Η σχετικά πρόσφατη τεχνολογία του παρατεταμένου ΗΕΓ-βίντεο (EEG-video), διάρκειας 24 ωρών ή και περισσότερο, επιτρέπει την παράλληλη καταγραφή των κλινικών συμπτωμάτων του ασθενούς και της σχετιζόμενης με αυτά ηλεκτροεγκεφαλικής δραστηριότητας. Μέσω της χρήσης της συγκεκριμένης τεχνολογίας και άρα μέσω της παράλληλης ανάλυσης κλινικών και ηλεκτροεγκεφαλικών φαινομένων επιτυγχάνεται η αξιολόγηση της κατάστασης ασθενών που πρόκειται να χειρουργηθούν (pre-surgical evaluation) [1].

Μία από τις σημαντικότερες προκλήσεις, που αντιμετωπίζει η σύγχρονη ιατρική πρακτική, είναι η πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων (seizure prediction). Ο όρος πρόβλεψη αφορά στη δήλωση ύπαρξης της προ-κριτικής περιόδου (pre-ictal period) δίνοντας a priori έγκυρη ειδοποίηση ότι επίκειται κρίση. Πρόκειται για ένα διεπιστημονικό πρόβλημα, για τη μελέτη του οποίου απαιτείται η συνεργασία των κλινικών ιατρών με θετικούς επιστήμονες, όπως μαθηματικούς, φυσικούς ή επιστήμονες Πληροφορικής.

Όπως αποδεικνύει η διεθνής βιβλιογραφία το ΗΕΓ, περισσότερο το εν τω βάθει αλλά και το επιφανείας, αποτελεί το πιο σημαντικό από τα εργαλεία, που χρησιμοποιούνται για την πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων. Στην προσπάθεια αυτή, της πρόβλεψης, έχουν χρησιμοποιηθεί ποικίλες μεθοδολογίες, τόσο γραμμικές (statistical moments, relative power of different spectral bands, decorrelation time), όσο και μη γραμμικές (effective correlation dimension, largest Lyapunov Exponent, algorithmic complexity, loss of recurrent) [17]. Καμία από αυτές, όμως, δεν έχει επιτύχει την πρόβλεψη επιληπτικής κρίσης με υψηλό ποσοστό, τόσο στο sensitivity, όσο και στο specificity, γεγονός που αφήνει ανοικτό το συγκεκριμένο πεδίο, για περαιτέρω έρευνα. Πάντως, μέσω της εφαρμογής των παραπάνω μεθοδολογιών, έχει εξαχθεί το συμπέρασμα ότι, πριν την ηλεκτρογραφική, αλλά και την κλινική έναρξη της επιληπτικής κρίσης, υπάρχει μια χρονική περίοδος με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, το λεγόμενο προ-κριτικό διάστημα (pre-ictal period).

Ως τεχνικό σφάλμα (artifact) ορίζεται κάθε μη εγκεφαλική δραστηριότητα, που επιδρά στην καταγραφή του ΗΕΓ. Τα πιο χαρακτηριστικά τεχνικά σφάλματα αποτελούν το άνοιγμα/κλείσιμο των βλεφάρων, η οφθαλμική κίνηση, οι μυϊκές συσπάσεις, οι παλμοί της καρδιάς και ο θόρυβος, 50 Hz, του δικτύου διανομής ηλεκτρικής ενέργειας. Οι κυματομορφές των συγκεκριμένων τεχνικών σφαλμάτων απεικονίζονται στο Σχήμα 1.5.



**Σχήμα 1.5:** Κυματομορφές των κυριότερων τεχνικών σφαλμάτων

**Άνοιγμα/κλείσιμο βλεφάρων:** Πρόκειται για τεχνικό σφάλμα, η επίδραση του οποίου στην καταγραφή ΗΕΓ είναι πολύ συχνή. Το σήμα που παράγει έχει πλάτος αρκετές φορές μεγαλύτερο από τα εγκεφαλικά σήματα, που ενδιαφέρουν. Για το λόγο αυτό μπορεί να καταγραφεί ακόμη και από τα ηλεκτρόδια, που τοποθετούνται στο πίσω μέρος του κεφαλιού. Γίνεται, βέβαια, ιδιαίτερα αισθητό από τα κοντινά των ματιών ηλεκτρόδια (Fp1, Fp2) [19].

**Οφθαλμική κίνηση:** Το σήμα του συγκεκριμένου τεχνικού σφάλματος παράγεται από τον επαναπροσανατολισμό του χοριοαμφιβληστροειδούς διπόλου [19;20]. Η επίδρασή του στα πιο απομακρυσμένα από τα μάτια ηλεκτρόδια είναι μεγαλύτερη από αυτήν του τεχνικού σφάλματος του ανοίγματος/κλείσματος βλεφάρων.

**Θόρυβος δικτύου ηλεκτρικής ενέργειας:** Το σήμα του συγκεκριμένου τεχνικού σφάλματος προσβάλλει τα εγκεφαλικά σήματα, κατά την μεταφορά των τελευταίων από τα ηλεκτρόδια στη συσκευή εγγραφής. Στην περίπτωση που η συχνότητά του είναι υψηλή (50 Hz), αφαιρείται από την καταγραφή ΗΕΓ, μέσω φιλτραρίσματος. Στην αντίθετη περίπτωση, δηλαδή αν πρόκειται για σήμα χαμηλής συχνότητας ή για σήμα, που περιέχει χαμηλής συχνότητας αρμονικές, το φιλτράρισμα δεν ενδείκνυται, αφού μπορεί να αφαιρέσει και εγκεφαλικά σήματα, που ενδιαφέρουν [19].

**Μυϊκές συσπάσεις:** Πρόκειται για σήματα, ποικίλων συχνοτήτων, τα οποία παράγονται από τις συσπάσεις κάποιων μυών του προσώπου ή του αυχένα. Η θέση των μυών, που παράγουν τα συγκεκριμένα σήματα, καθορίζει και τα ηλεκτρόδια στα οποία καταγράφονται.

**Συσπάσεις καρδιάς:** Το συγκεκριμένο τεχνικό σφάλμα παράγει σήμα συχνότητας 1.2 Hz, το οποίο προκαλείται από τη συστολή/διαστολή των αιμοφόρων αγγείων και καταγράφεται από ηλεκτρόδια που βρίσκονται κοντά ή πάνω σε αυτά [21]. Από τα τεχνικά σφάλματα, που παρουσιάστηκαν παραπάνω, μόνο ο θόρυβος του δικτύου ηλεκτρικής ενέργειας μπορεί να απορριφθεί με την εφαρμογή κατάλληλου φίλτρου. Για την απομάκρυνση των υπολοίπων κρίνεται απαραίτητη η χρήση της ανάλυσης ICA [18].

Η απομάκρυνση των τεχνικών σφαλμάτων από την καταγραφή ΗΕΓ, αποτελεί, γενικά, πολύ σημαντική εφαρμογή και αναφέρεται κυρίως ως προεπεξεργασία σήματος – data pre-processing.

Η ιατρική παρατήρηση του «επιληπτικού» ΗΕΓ δυσχεραίνεται ή μπορεί, ακόμη, να χάσει κάποια από την ακρίβειά της, λόγω των επιδράσεων κάποιων τεχνικών σφαλμάτων, οι οποίες είναι πιθανόν να υπερκαλύπτουν ή και να «μιμούνται» τις κυματομορφές ενδιαφέροντος. Η απομάκρυνση των τεχνικών σφαλμάτων οδηγεί στην παρατήρηση «καθαρού» ΗΕΓ, που με τη σειρά της οδηγεί τον Ηλεκτροεγκεφαλογραφιστή γιατρό σε ασφαλέστερα συμπεράσματα. [22].

## 1.7 Σκοπός της Εργασίας

Η παρούσα διπλωματική εργασία αναπτύχθηκε στο πλαίσιο μιας ερευνητικής δραστηριότητας του BIOMIG (BIO-Medical Informatics Group) του Ε.Μ.Π. Τα δεδομένα που επεξεργάζεται η παρούσα διπλωματική εργασία αφορούν το πρώτο μέρος μία Έρευνας με κύριο στόχο την εύρεση του καλύτερου αλγορίθμου για τον εντοπισμό ενεργών πηγών από δεδομένα EEG. Σε αυτό το μέρος τα δεδομένα από το fMRI χρησιμοποιούνται καθαρά για επικύρωση των αποτελεσμάτων. Το δεύτερο μέρος της Έρευνας περιλαμβάνει της χρήση και των δεδομένων fMRI με σκοπό την ακόμα καλύτερη ακρίβεια των αλγορίθμων για EEG source localization.

Έχοντας ως κίνητρο την τρέχουσα έρευνα στις μη-επεμβατικές νευροαπεικονιστικές τεχνολογίες, ο στόχος αυτής της διπλωματικής είναι η αξιολόγηση ενός εκ των διασημότερων αλγορίθμων για εντοπισμό πηγών, τον dSPM, κάνοντας χρήση και αξιολογώντας με βάση τα δεδομένα fMRI.

Η συνεισφορά της διπλωματικής αυτής έγκειται στο ότι η μεθοδολογία που περιγράφεται για τον υπολογισμό των πηγών θα μπορεί να εφαρμοσθεί στην μετέπειτα έρευνα καθώς επίσης και στο ότι τα αποτελέσματα που παράγονται εδώ έχουν μεγαλύτερη αξιοπιστία καθώς γίνεται η χρήση δεδομένων EEG-fMRI.





# **2** ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ – ΕΥΘΥ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ

## 2.1 Εισαγωγικά Στοιχεία Για Την Επίλυση Του Αντίστροφου Προβλήματος

Ένα πρόβλημα ιδιαίτερα σημαντικό τόσο στη βασική όσο και στην κλινική νευρολογία είναι ο εντοπισμός ενεργών περιοχών στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Διάφορες τεχνικές ερευνώνται προκειμένου να εντοπίσουν και να εξηγήσουν τη δραστηριότητα του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων της fMRI και της PET, οι οποίες βασίζονται σε αλλαγές στην κυκλοφορία, τη ροή αίματος που σχετίζονται με αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα. Παρόλο που η χωρική διακριτική ικανότητα αυτών των μεθόδων είναι επαρκής και παρουσιάζει περιθώρια βελτίωσης, παρουσιάζουν δυσκολία στον εντοπισμό γρήγορης εγκεφαλικής δραστηριότητας (fast functional activity) εξαιτίας της χρονικής διάρκειας υλοποίησής τους. [23].

Όμως το πολύπλοκο δίκτυο των νευρώνων και των ιστών στον εγκέφαλο καθώς και η αυξημένη αιματική ροή εξαιτίας των αυξημένων μεταβολικών απαιτήσεων δημιουργούν ηλεκτρικά ρεύματα τα οποία μπορούν να μοντελοποιηθούν ως διπολικές πηγές (current dipole sources) [24],[25]. Αυτά τα ρεύματα διαχέονται μέσω του αγωγίμου όγκου του κεφαλιού παράγοντας ηλεκτρικά δυναμικά (EEG) και μαγνητικό πεδίο (MEG) παρατηρήσιμα στην επιφάνεια της κεφαλής και στο χώρο γύρω από αυτό αντίστοιχα. Ο εντοπισμός της εγκεφαλικής δραστηριότητας λόγω αυτής της ροής ρευμάτων δεν εξαναγκάζεται από τις χρονικές στιγμές που σχετίζονται με τις αλλαγές της αιματικής ροής. Ακόμα η τεχνολογία EEG είναι περισσότερο επαρκής από οικονομικής πλευράς για γενική χρήση σε σχέση με τις μεθόδους MEG, PET ή fMRI [26]. Έτσι σαν εναλλακτική μέθοδος για τον εντοπισμό της εγκεφαλικής δραστηριότητας χρησιμοποιείται η μέθοδος του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος στην οποία ένας αριθμός ηλεκτροδίων τοποθετείται στην επιφάνεια του κεφαλιού και το δυναμικό στο κάθε ηλεκτρόδιο ενισχύεται και καταγράφεται. Όταν ένας μεγάλος αριθμός καναλιών χρησιμοποιείται αποκτάται υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα που επιτρέπει τον εντοπισμό των πηγών βασιζόμενο σε μοντέλα κεφαλιού, δομή ηλεκτρικών διπόλων και διάφορες τιμές αγωγιμότητας [23].

Η διαδικασία εύρεσης της άγνωστης κατανομής των ηλεκτρικών πηγών του εγκεφάλου με δεδομένες τις τιμές του δυναμικού όπως μετρούνται στην επιφάνεια του κεφαλιού μέσω των ηλεκτροδίων είναι γνωστή ως το αντίστροφο πρόβλημα. Η επίλυση του αντίστροφου προβλήματος επιτρέπει τον άμεσο συσχετισμό της ανατομίας του εγκεφάλου, της λειτουργίας του και των δυναμικών που καταμετρώνται στην επιφάνεια του κεφαλιού παρέχοντας πολύτιμες γνώσεις για τη λειτουργία του εγκεφάλου [32]. Παρόλα αυτά η επίλυση του αντίστροφου προβλήματος είναι μία πολύπλοκη διαδικασία μιας και δεν υπάρχει μοναδική λύση αφού διαφορετικές κατανομές πηγών μπορούν να προκαλέσουν τα ίδια δυναμικά στην επιφάνεια. Συνεπώς το αντίστροφο πρόβλημα δεν μπορεί να έχει πεπερασμένο αριθμό λύσεων [29],[49]. Επίσης λόγω του ότι δεν γνωρίζουμε τη συνάρτηση που περιγράφει την κατανομή του δυναμικού αλλά διακριτές τιμές μόνο αυτού όπως καταγράφονται από τα αντίστοιχα ηλεκτρόδια το πρόβλημα καθίσταται ακόμα πιο ασαφές. Επί προσθέτως μία λύση του αντίστροφου προβλήματος απαιτεί υποθέσεις και περιορισμούς συχνά μη ρεαλιστικές σχετικά με την κατανομή των πηγών, τις πιθανές θέσεις αυτών, το είδος τους όπως και χρήση συγκεκριμένων μαθηματικών προτύπων [30],[37].

Για την ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου έχουν προταθεί μοντέλα που την περιγράφουν ως κατανομή μονοπολικών ή διπολικών πηγών. Επίσης η γεωμετρία του κεφαλιού προσεγγίζεται με σύνολο σφαιρικών ή ελλειψοειδών φλοιών είτε με βάση ένα ρεαλιστικό μοντέλο που ανακατασκευάζεται από ανατομικές πληροφορίες που προκύπτουν από μαγνητική ή αξονική τομογραφία [28]. Ουσιαστικά όλα τα προβλήματα εντοπισμού των πηγών απαιτούν ένα μοντέλο(volume conductor) το οποίο αποτελεί το “κλειδί” για το ευθύ πρόβλημα. Το μοντέλο αυτό καθορίζει τον τρόπο με τον οποίο οι πηγές που είναι τοποθετημένες σε διάφορα σημεία του εγκεφάλου προκαλούν τα δυναμικά στην επιφάνεια της κεφαλής [31]. Είναι γνωστά από τη βιβλιογραφία διάφορα μοντέλα πηγών τα πιο σημαντικά εκ των οποίων που βασίζονται στο μοντέλο του διπολικού προτύπου είναι το μοντέλο του στατικού δίπολου όπου η διπολική πηγή έχει σταθερές συντεταγμένες θέσης και μεταβλητό μέγεθος και προσανατολισμό, του κινούμενου με μεταβλητή θέση, μέγεθος και προσανατολισμό και το μοντέλο των πολλαπλών διπόλων στο οποίο υπάρχουν περισσότερα του ενός δίπολα καθένα από τα οποία αντιστοιχεί σε κάποια θέση του εγκεφάλου και έχουν σταθερή θέση και μεταβαλλόμενο μέγεθος και προσανατολισμό [36].

Είναι πολύ σημαντικό για να υπάρχει ακρίβεια στην επίλυση του αντίστροφου προβλήματος να χρησιμοποιηθεί κατάλληλο μοντέλο κεφαλιού. Το απλούστερο μοντέλο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την περιγραφή της γεωμετρίας του κεφαλιού είναι μια ομογενής σφαίρα. Αυτό βέβαια επιταχύνει αφενός μεν την επίλυση του αντίστροφου προβλήματος αφετέρου οδηγεί στη δημιουργία μεγάλων

σφαλμάτων στον εντοπισμό των πηγών. Συνήθως χρησιμοποιείται το μοντέλο που αποτελείται από τρία ομόκεντρα σφαιρικά κελύφη καθένα από τα οποία έχει διαφορετική τιμή αγωγιμότητας. Βέβαια η χρησιμοποίηση ενός ρεαλιστικού μοντέλου που θα προσομοιώνει με μεγαλύτερη ακρίβεια τις ηλεκτρικές και γεωμετρικές δραστηριότητες του κεφαλιού είναι σαφές ότι θα οδηγούσε σε πιο ακριβή και αξιόπιστα αποτελέσματα.

Η κατασκευή ενός πιστού προτύπου προσομοίωσης του ανθρώπινου εγκεφάλου για την απεικόνιση της ηλεκτρομαγνητικής δραστηριότητας προσαρμοσμένου στα χαρακτηριστικά του κάθε εξεταζόμενου ξεχωριστά είναι σημαντική για την εξαγωγή ακριβέστερων αποτελεσμάτων. Στην περίπτωση ρεαλιστικής γεωμετρίας κεφαλιού χρησιμοποιούνται διάφορες τεχνικές όπως είναι οι Boundary Element Method (BEM), Finite Element Method (FEM), Finite Different Method (FDM) [38]. Για να υπολογιστούν οι πηγές των ηλεκτρικών δυναμικών στην επιφάνεια του κεφαλιού και του μαγνητικού πεδίου γύρω από αυτό είναι απαραίτητη η ύπαρξη ενός ευθέως μοντέλου που θα απεικονίζει μια πηγή γνωστής θέσης, δύναμης και προσανατολισμού ως προς μια συγκεκριμένη διάταξη καναλιών στην επιφάνεια του κεφαλιού. Η συχνότητα ενδιαφέροντος είναι μικρότερη από 100Hz γεγονός που κάνει το ευθύ μοντέλο να κυριαρχείται από τους νόμους του Maxwell [23].

## 2.2 Ημιστατική Προσέγγιση των Εξισώσεων Maxwell

Η μαγνητοεγκεφαλογραφία (MEG) και η ηλεκτροεγκεφαλογραφία (EEG) είναι μη επεμβατικές ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις που πραγματοποιούνται έξω από το σώμα. Γνωρίζοντας μία σειρά από EEG δεδομένα, από μετρήσεις στην επιφάνεια του κεφαλιού με την κατάλληλη τοποθέτηση αισθητήρων σε συγκεκριμένα σημεία, μπορούν να υπολογιστούν οι πηγές στο εσωτερικό του εγκεφάλου που προκάλεσαν αυτά τα δυναμικά στην επιφάνεια. Το αντίστροφο πρόβλημα έγκειται στην επίλυση αυτού του προβλήματος.

Πριν προχωρήσουμε στην επίλυση του αντίστροφου είναι απαραίτητο να γίνει κατανοητό το ευθύ πρόβλημα στο οποίο για ένα καθορισμένο σύνολο πηγών ρεύματος υπολογίζονται τα δυναμικά στην επιφάνεια της κεφαλής και το μαγνητικό πεδίο στο χώρο γύρω από το κεφάλι. Καταρχήν το φάσμα συχνοτήτων των ηλεκτροφυσιολογικών σημάτων είναι μικρότερο του 1KHz και οι περισσότερες έρευνες έχουν να κάνουν με συχνότητες που κυμαίνονται μεταξύ των 0.1 και 100Hz. Κατά συνέπεια η φυσική ερμηνεία των σημάτων αυτών μπορεί να δοθεί με τη βοήθεια των εξισώσεων Maxwell [43]. Το συνεχές ρεύμα  $J(r)$  σε μία θέση  $r'$  συνδέεται με το μαγνητικό πεδίο στο ίδιο σημείο με το νόμο των Biot-Savart

$$B(r) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int J(r') * \frac{r-r'}{|r-r'|^3} dr' \quad (2.1)$$

όπου  $\mu_0$  είναι η μαγνητική διαπερατότητα του κενού. Η ολική πυκνότητα ρεύματος στον όγκο του κεφαλιού μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ροές ρεύματος ιδιαίτερης φυσιολογικής σημασίας : σε μία αρχική ροή ρεύματος  $J^p(r)$  που αναφέρεται στο εσωτερικό του χώρου των πηγών(primary current flow) και στη  $J^v(r)$  στο εξωτερικό του χώρου των πηγών(volume current flow).

Η σχέση που συνδέει τις δύο ροές ρεύματος είναι :

$$J(r') = J^p(r') + J^v(r') = J^p(r') - \sigma(r')\nabla V(r') = J^p(r') + \sigma(r')E(r') \quad (2.2)$$

όπου  $\sigma(r')$  είναι οι αγωγιμότητες των ιστών της κεφαλής ( $S\text{m}^{-1}$ ) που χάριν απλούστευσης θεωρούνται ότι είναι ισοτροπικοί και από την quasi-static υπόθεση το ηλεκτρικό πεδίο  $E(r')$  είναι η αρνητική κλίση του ηλεκτρικού δυναμικού[23]

$$V(r'), E = -\nabla V \quad (2.3).$$

Αν υποθεθεί ότι η κεφαλή συνίσταται από ένα σύνολο περιοχών που η καθεμιά έχει ισοτροπική αγωγιμότητα  $\sigma_i$ ,  $i=1,2,3$  που αντιπροσωπεύουν τον εγκέφαλο, το κρανίο και το δέρμα της κεφαλής αντίστοιχα τότε μπορεί να ξαναγραφεί ο παραπάνω νόμος των Biot-Savart σαν άθροισμα των συνεισφορών από τα  $J^p(r')$  και τα  $J^v(r')$  ρεύματα :

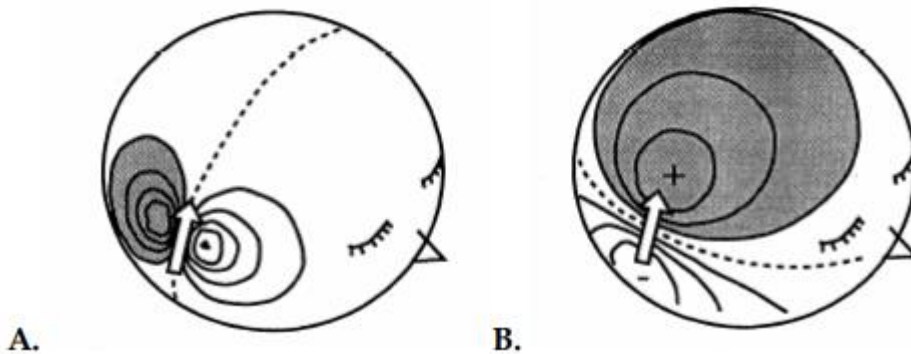
$$B(r) = B_0(r) + \frac{\mu_0}{4\pi} \sum_{ij} (\sigma_i - \sigma_j) \int V(r') * \frac{r-r'}{\|r-r'\|^3} dS_{ij} \quad (2.4)$$

όπου  $B_0(r)$  είναι το μαγνητικό πεδίο που οφείλεται μόνο στο κύριο ρεύμα [43],[44]. Ο δεύτερος όρος της σχέσης (2.4) αποτελεί τη συνεισφορά του  $J'(r')$  στο μαγνητικό πεδίο που σχηματίζεται σαν άθροισμα των ολοκληρωμάτων της επιφάνειας επί των ορίων εγκεφάλου-κρανίου, κρανίου-δέρματος και δέρματος-αέρα. Αυτή η γενική εξίσωση υποδηλώνει ότι το μαγνητικό πεδίο μπορεί να υπολογιστεί αν γνωρίζουμε την αρχική κατανομή ρεύματος και το δυναμικό  $V(r')$  σε όλες τις επιφάνειες [34].

Μπορούμε να δημιουργήσουμε μία παρόμοια εξίσωση για το δυναμικό αυτό καθαυτό :

$$(\sigma_i + \sigma_j) * V(r) = 2\sigma_0 V_0(r) - \frac{1}{2\pi} \sum_{ij} (\sigma_i - \sigma_j) \int V(r') * \frac{r-r'}{\|r-r'\|^3} dS_{ij} \quad (2.5)$$

όπου  $V_0(r)$  είναι το δυναμικό σε ακτίνα  $r$  που οφείλεται στην αρχική κατανομή ρεύματος. Αυτές οι δύο εξισώσεις (2.4) και (2.5), αντιπροσωπεύουν τη λύση του ευθέως προβλήματος [27],[33]. Δίνουν δηλαδή την κατανομή του δυναμικού στην επιφάνεια της κεφαλής και του μαγνητικού πεδίου στο χώρο γύρω από αυτό. Στο σχήμα 2.1 που ακολουθεί, παρατίθενται το ηλεκτρικό (σχήμα 2.1.B.) και το μαγνητικό πεδίο (σχήμα 2.1.A) που όπως είναι προφανές είναι κάθετα μεταξύ τους.



**Σχήμα 2.1:** Σχηματική αναπαράσταση του μαγνητικού πεδίου (A) και της κατανομής του ηλεκτρικού δυναμικού (B) που προέρχεται από μία πηγή-δίπολο που συμβολίζεται με το λευκό βέλος στα A και B.

Αν καθοριστεί μία αρχική κατανομή ρεύματος  $J^p(r')$  τότε μπορεί να υπολογιστεί το αρχικό δυναμικό και το αρχικό μαγνητικό πεδίο από τις παρακάτω σχέσεις :

$$V_0(r) = \frac{1}{4\pi\sigma_0} \int J^p(r') * \frac{r-r'}{\|r-r'\|^3} dr' \quad (2.6)$$

$$B_0(r) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int J^p(r') * \frac{r-r'}{\|r-r'\|^3} dr' \quad (2.7).$$

Γνωρίζοντας το αρχικό δυναμικό από την εξίσωση (2.6) και με αντικατάσταση αυτής στη εξίσωση (2.5) υπολογίζονται τα δυναμικά σε όλες τις επιφάνειες και επιλύεται το ευθύ πρόβλημα για τα EEG δεδομένα [48]. Αυτά τα δυναμικά επιφάνειας  $V(r')$  και το αρχικό μαγνητικό πεδίο  $B_0(r)$  χρησιμοποιούνται για την επίλυση του ευθέως προβλήματος για τα MEG δεδομένα με αντικατάστασή τους στην εξίσωση (2.4). Δυστυχώς η επίλυση της (2.5) έχει αναλυτικές λύσεις μόνο για ειδικά σχήματα διαφορετικά επιλύεται αριθμητικά [28]. Ας υποθεθί τώρα ότι ένα μικρό τμήμα του εγκεφάλου είναι ενεργοποιημένο και βρίσκεται στη θέση με κέντρο  $r_q$  και ότι σε μία απόσταση  $r$  μακριά από αυτό βρίσκεται το σημείο παρατήρησης. Η αρχική κατανομή ρεύματος στην περίπτωση αυτή μπορεί να προσεγγιστεί από ένα ισοδύναμο δίπολο ρεύματος (equivalent current dipole) που αντιπροσωπεύεται από μία σημειακή πηγή

$$J^p(r) = q\delta(r - r_q) \quad (2.8)$$

όπου  $\delta(r)$  είναι η συνάρτηση Dirac δέλτα με ροπή:

$$q = \int J^p(r') dr' \quad (2.9) \quad [23].$$

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η εγκεφαλική δραστηριότητα στην πραγματικότητα δεν αποτελείται από ευδιάκριτα σύνολα φυσικών διπόλων ρεύματος, αλλά μάλλον το δίπολο αποτελεί μία βολική απεικόνιση για ενεργοποίηση μεγάλου αριθμού πυραμιδικών νευρωνικών κυττάρων εκτεινόμενων πάνω από λίγα τετραγωνικά εκατοστά της φαιάς ουσίας. Μία αρχική πηγή ρεύματος άγνωστης έντασης μπορεί πάντα να τεμαχιστεί σε μικρές περιοχές και κάθε μία από αυτές να αντιπροσωπεύεται από ένα ισοδύναμο δίπολο ρεύματος (equivalent current dipole). Αυτή είναι και η αρχή για τις μεθόδους επίλυσης και επεξεργασίας του αντίστροφου προβλήματος που θα επακολουθήσουν [45]. Ωστόσο ένα πρόβλημα ταυτοποίησης μπορεί να εγερθεί όταν πάρα πολλές μικρές περιοχές και τα δίπολά τους απαιτούνται για να αντιπροσωπεύσουν μία μεγάλη περιοχή συναφούς ενεργοποίησης. Στην περίπτωση αυτή οι πηγές ενδέχεται πιο απλά να αντιπροσωπεύονται από ένα multipolar μοντέλο.

## 2.3 Μοντέλα Κεφαλιού

### 2.3.1 Σφαιρικά Μοντέλα Κεφαλιού

Ο υπολογισμός των δυναμικών στην επιφάνεια του κεφαλιού και των επαγόμενων μαγνητικών πεδίων απαιτεί όπως έχει ήδη λεχθεί την επίλυση των εξισώσεων (2.4) και (2.5) αντίστοιχα για ένα συγκεκριμένο μοντέλο πηγής [39]. Όταν υπολογιστούν τα ολοκληρώματα επιφάνειας πάνω σε ρεαλιστικά σχήματα κεφαλής τότε οι εξισώσεις πρέπει να επιλυθούν αριθμητικά. Ωστόσο υφίστανται αναλυτικές επιλύσεις, για απλούστερες γεωμετρικές όπως όταν το κεφάλι αποτελείται, όπως έχει ήδη αναφερθεί, από ένα σύνολο ομόκεντρων ομογενών σφαιρικών κελυφών που αντιπροσωπεύουν τον εγκέφαλο, το κρανίο και το δέρμα της κεφαλής. Αυτά τα μοντέλα χρησιμοποιούνται στις περισσότερες κλινικές και ερευνητικές εφαρμογές στον εντοπισμό των πηγών [41], [42], [46].

### 2.3.2 Ρεαλιστικά Μοντέλα Κεφαλιού

Περιγράφηκε παραπάνω ότι τα μοντέλα του ευθέως προβλήματος έχουν λύσεις κλειστού τύπου για κεφάλι με προφίλ αγωγιμότητας που μπορεί να προσομοιωθεί από ένα σύνολο ομογενών και ισοτροπικών σφαιρών.

Στην πραγματικότητα όμως το κεφάλι δεν έχει αυτή τη μορφή, είναι μη ομογενές, μη ισοτροπικό και μη σφαιρικό [40]. Για πιο ακριβείς λύσεις του ευθέως προβλήματος χρησιμοποιούνται ανατομικές πληροφορίες που εξάγονται από δεδομένα MRI και CT. Αυτά τα δεδομένα σήμερα χρησιμοποιούνται κατά κόρον αφού αποτελούν μέρος των πρωτοκόλλων MEG και EEG. Για να επιλυθεί το ευθύ πρόβλημα πρέπει να γίνει εξαγωγή των επιφανειών του εγκεφάλου, του κρανίου και του δέρματος από τις MRI τομές και τα CT.

Υπάρχουν πολλές αυτόματες και ημιαυτόματες διαδικασίες για την εξαγωγή των επιφανειών οι οποίες στη συνέχεια περιλαμβάνονται σε ένα BEM μοντέλο για τον υπολογισμό των ευθέων πεδίων. Το μοντέλο

BEM είναι σίγουρα μία πιο βελτιωμένη απεικόνιση σε σχέση με το σφαιρικό μοντέλο αλλά απαραίτητη προϋπόθεση κι εδώ είναι να υπάρχει ισοτροπία και ομογένεια μέσα στην κάθε περιοχή του κεφαλιού [35]. Στους υπολογισμούς BEM όμως αγνοείται η ανισοτροπία που παρουσιάζεται σε κάποιες περιοχές του εγκεφάλου στις οποίες η αγωγιμότητα παρουσιάζεται κατά μήκος των αξονικών ιστών σε σύγκριση με την εγκάρσια κατεύθυνση ή του κρανίου που παρουσιάζει διάφορες κοιλότητες που το καθιστούν πολύ ανομοιογενές [47].

Η μέθοδος που καταπιάνεται με τους παραπάνω παράγοντες και αποτελεί μία πολύ καλή προσέγγιση στην επίλυση του ευθέως προβλήματος είναι η μέθοδος πεπερασμένου στοιχείου (FEM). Βέβαια οι παραπάνω μέθοδοι απαιτούν πολύ χρόνο και υπολογιστική ισχύ και σε περιπτώσεις που εφαρμόζονται επαναληπτικές μέθοδοι για την επίλυση του αντίστροφου προβλήματος δεν είναι και τόσο πρακτικοί. Το πρόβλημα που παραμένει όμως και με τη χρήση αυτών των μεθόδων είναι ότι χρειάζεται να είναι γνωστή η αγωγιμότητα του κεφαλιού. Τα περισσότερα από τα μοντέλα κεφαλιού που χρησιμοποιούνται στον βιοηλεκτρομαγνητισμό παίρνουν τυπικές τιμές για την αγωγιμότητα του εγκεφάλου, του κρανίου και του δέρματος.

Το κρανίο θεωρείται 40 μέχρι 90 φορές πιο ανθιστάμενο από τον εγκέφαλο και το δέρμα της κεφαλής [23] που θεωρούνται ότι έχουν παρόμοιες ιδιότητες αγωγιμότητας. Αυτές οι τιμές μετρούνται πειραματικά από μεταθανάτιους ιστούς όπου η αγωγιμότητα μπορεί σημαντικά να μεταβληθεί συγκρινόμενες με τιμές σε ζωντανούς οργανισμούς πράγμα που έχει επικεντρώσει τις σημερινές ερευνητικές προσπάθειες σε ζώντες οργανισμούς.

## 2.4 Μαθηματικό Υπόβαθρο

Το μαγνητικό πεδίο και οι μετρήσεις του δυναμικού στην επιφάνεια του κεφαλιού είναι γραμμικές αναφορικά με την ροπή του δίπολου  $q$  και μη γραμμικές αναφορικά με τη θέση του δίπολου  $r_q$  [23],[31]. Για λόγους έκθεσης είναι πιο βολικό να χωρίσουμε το εύρος του δίπολου  $q = \| q \|$  από τον προσανατολισμό του  $\theta = \{\theta, \varphi\}$  που το  $\theta$  εκφράζεται σε σφαιρικές συντεταγμένες,  $\theta = \{\theta, \varphi\}$ . Έστω  $m(r)$  το ηλεκτρικό δυναμικό στην επιφάνεια του κεφαλιού ή το μαγνητικό πεδίο που «γεννάζεται» από το δίπολο:

$$m(r) = g(r, r_q, \theta)q \quad (2.11)$$

όπου το  $g(r, r_q, \theta)$  θεωρείται η λύση του ευθέως προβλήματος για ένα δίπολο με εύρος τη μονάδα και προσανατολισμό  $\theta$ . Στην περίπτωση που έχουμε ταυτόχρονη ενεργοποίηση πολλαπλών διπόλων που βρίσκονται στο  $r_{qi}$  και με γραμμική υπέρθεση μπορούν απλά να αθροιστούν οι ατομικές συνεισφορές από κάθε δίπολο και να πάρουμε τελικά ως λύση :

$$m(r) = \sum_i g(r, r_{qi}, \theta)q_i \quad (2.12).$$

Στην περίπτωση που πραγματοποιούνται ταυτόχρονες μετρήσεις EEG ή MEG σε  $N$  αισθητήρες παίρνουμε :

$$m = \begin{pmatrix} m(r_1) \\ \vdots \\ m(r_N) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} g^T(r_1, r_{q1}, \theta_1) & \cdots & g^T(r_1, r_{qp}, \theta_p) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ g^T(r_N, r_{q1}, \theta_1) & \cdots & g^T(r_N, r_{qp}, \theta_p) \end{pmatrix} * \begin{pmatrix} q_1 \\ \vdots \\ q_p \end{pmatrix} = A(\{r_{qi}, \theta_i\})S^T \quad (2.13)$$

όπου  $A(\{r_{qi}, \theta_i\})$  είναι η μήτρα απολαβής (gain matrix) που σχετίζεται με το σύνολο των διπόλων  $p$  στο σύνολο  $N$  αισθητήρων,  $m$  είναι το γενικό σύνολο των μετρήσεων και η μήτρα  $s$  είναι μια γενικευμένη μήτρα πηγών που ορίζεται πιο κάτω. Κάθε στήλη της  $A$  σχετίζεται με ένα δίπολο των μετρήσεων στους αισθητήρες και ονομάζεται ευθύ πεδίο ή gain vector ή scalp topography του αντίστοιχου δίπολου[49],[56]. Αυτό το μοντέλο μπορεί να επεκταθεί και να συμπεριλάβει μια συνιστώσα χρόνου  $t$ .

Σε περίπτωση που έχουμε  $p$  πηγές και  $T$  διακριτά δείγματα χρόνου, το χωροχρονικό μοντέλο παριστάνεται από την παρακάτω εξίσωση :

$$M = \begin{pmatrix} m(r_1, 1) & \cdots & m(r_1, T) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ m(r_N, 1) & \cdots & m(r_N, T) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} g^T(r_1, r_{q1}) * \theta_1 & \cdots & g^T(r_1, r_{qp}) * \theta_p \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ g^T(r_N, r_{q1}) * \theta_1 & \cdots & g^T(r_N, r_{qp}) * \theta_p \end{pmatrix} * \begin{pmatrix} s_1^T \\ \vdots \\ s_p^T \end{pmatrix} = A(\{r_i, \theta_i\})S^T \quad (2.14)$$

$$M = \begin{pmatrix} m(r_1, 1) & \cdots & m(r_1, T) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ m(r_N, 1) & \cdots & m(r_N, T) \end{pmatrix} = A(\{r_i, \theta_i\}) * S^T$$

Οι αντίστοιχες χρονοσειρές για κάθε δίπολο είναι οι στήλες της μήτρας  $S$  όπου  $S^T$  δηλώνει τη μήτρα μετάθεσης. Επειδή ο προσανατολισμός του δίπολου δεν είναι συνάρτηση του χρόνου, αυτός ο τύπος μοντέλου ονομάζεται σταθερό μοντέλο δίπολου.

## 2.5 Απεικόνιση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου- Το αντίστροφο πρόβλημα

Παραμετρικές και απεικονιστικές μέθοδοι είναι οι δύο γενικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση των πηγών στην ηλεκτροεγκεφαλογραφία και τη μαγνητοεγκεφαλογραφία [32]. Οι παραμετρικές μέθοδοι υποθέτουν ότι οι πηγές μπορούν να αντιπροσωπευτούν από μερικά ισοδύναμα δίπολα ρεύματος άγνωστης θέσης και ροπής που θα πρέπει να εκτιμηθούν με μία μη γραμμική αριθμητική μέθοδο. Οι απεικονιστικές μέθοδοι βασίζονται στην υπόθεση ότι οι αρχικές πηγές των βιοηλεκτρικών σημάτων είναι ρεύματα των πυραμιδικών νευρώνων, παράλληλα μεταξύ τους που ευθυγραμμίζονται με την επιφάνεια του εξωτερικού στρώματος του εγκεφάλου (cortical surface).

Έτσι ένα δίπολο ρεύματος ανατίθεται σε καθεμιά από τις πολλές δεκάδες χιλιάδες στοιχεία της ψηφιδωτής επιφάνειας του εξωτερικού στρώματος με τον προσανατολισμό του δίπολου περιορισμένο για να εξισώσει την τοπική επιφάνεια ομαλή [50],[51]. Το αντίστροφο πρόβλημα σε αυτή την περίπτωση είναι γραμμικό αφού οι μόνοι άγνωστοι είναι τα μέτρα των διπόλων του ψηφιδωτού. Δεδομένου ότι ο αριθμός των αισθητήρων είναι της τάξης του  $10^2$  και ο αριθμός των αγνώστων είναι της τάξης του  $10^4$  τότε είναι προφανές ότι το πρόβλημα είναι αρκετά απροσδιόριστο και απαιτούνται μέθοδοι και αλγόριθμοι κανονικοποίησης που θα περιορίζουν το εύρος των επιτρεπτών λύσεων.

### 2.5.1 Παραμετρική Μοντελοποίηση

#### 2.5.1.1 Εκτίμηση Πηγής Με Τη Μέθοδο Των Ελαχίστων Τετραγώνων

Παρουσία σφαλμάτων μέτρησης το ευθύ πρόβλημα μπορεί να αντιπροσωπευθεί από την εξίσωση :

$$M = A(\{r_{qi}, \theta_i\})S^T + \varepsilon \quad (2.15)$$

όπου το  $\varepsilon$  είναι η χωροχρονική μήτρα του θορύβου. Σκοπός είναι να καθοριστεί το σύνολο  $\{r_{qi}, \theta_i\}$  και η χρονοσειρά  $S$  που περιγράφουν καλύτερα τα δεδομένα [53], [54]. Η καλύτερη στρατηγική είναι να περιοριστεί ο αριθμός των πηγών  $p$  και να χρησιμοποιηθεί ένας αλγόριθμος μη γραμμικής εκτίμησης για να ελαχιστοποιηθεί το τετραγωνικό σφάλμα μεταξύ των δεδομένων και των πεδίων που υπολογίστηκαν από τις εκτιμώμενες πηγές χρησιμοποιώντας ένα ευθύ μοντέλο. Κάθε δίπολο αντιπροσωπεύεται στη μήτρα  $A(\{r_{qi}, \theta_i\})$  και συνίσταται από τρεις μη γραμμικές παραμέτρους θέσης  $r_{qi}$ , ένα σύνολο γραμμικών παραμέτρων προσανατολισμού  $\Theta_i = (\theta_i, \varphi_i)$  και τις γραμμικές παραμέτρους χρονοσειράς  $T$ .

Για  $p$  δίοπλα ορίζεται το μέτρο προσαρμογής στη μέθοδο των ελάχιστων τετραγώνων ως το τετράγωνο της νόρμας Frobenius :

$$J_{LS}(\{r_{qi}, \theta_i\}, S) = \left\| M - A(\{r_{qi}, \theta_i\} * S^T) \right\|_F^2 \quad (2.16).$$

Μια προσέγγιση είναι να χρησιμοποιηθεί ένα πρόγραμμα μη γραμμικής έρευνας για ελαχιστοποίηση του  $J_{LS}$  επί όλων των παραμέτρων  $(\{r_{qi}, \theta_i\}, S)$  ταυτόχρονα. Για όποια επιλογή του  $\{r_{qi}, \theta_i\}, S$  η μήτρα  $S$  που θα ελαχιστοποιήσει το  $J_{LS}$  είναι :

$$S^T = A^+ M \quad (2.17)$$

όπου  $A^+$  είναι η ψευδοαντίστροφη μήτρα Moore-Penrose του  $A = A(\{r_{qi}, \theta_i\})$ . Αν η μήτρα  $A$  είναι πλήρους βαθμού τότε η ψευδοαντίστροφη παίρνει τη μορφή

$$A^+ = (A^T A)^{-1} A^T \quad (2.18)$$

και μπορεί να λυθεί η (2.16) στο  $\{r_{qi}, \theta_i\}$  ελαχιστοποιώντας την προσαρμοσμένη συνάρτηση κόστους:

$$J_{LS}(\{r_{qi}, \theta_i\}, S) = \left\| M - A(A^{\#} M) \right\|_F^2 = \left\| (I - AA^{\#}) * M \right\|_F^2 = \left\| P_A^{\perp} * M \right\|_F^2 \quad (2.19)$$

Όπου  $P_A^{\perp}$  είναι το προϊόν της μήτρας  $A$  και της ψευδοαντίστροφης, που συνδέονται μέσω της σχέσης  $P_A^{\perp} = AA^+$  και αποτελεί την ορθογωνική προβολή επί του  $A$ . Το  $P_A^{\perp}$  μπορεί να εκφραστεί και μέσω της σχέσης  $P_A^{\perp} = U_A U_A^T$  όπου  $U_A$  είναι η μήτρα οι στήλες της οποίας είναι τα αριστερά ανύσματα του  $A$  που ανταποκρίνονται στα μη μηδενικά singular values.

Ένα σημαντικό πρόβλημα που προκύπτει με τη μέθοδο των ελάχιστων τετραγώνων είναι ότι ο αριθμός των πηγών πρέπει να καθοριστεί εκ των προτέρων. Εκτιμήσεις βέβαια μπορούν να γίνουν αλλά στην πράξη έμπειροι αναλυτές δεδομένων συχνά διατρέχουν αρκετές τάξεις μοντέλων και επιλέγουν αποτελέσματα που βασίζονται σε φυσιολογικές ερμηνείες αυτών [52],[55]. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή αφού ένας μεγάλος αριθμός πηγών μπορεί να ταιριάζει σε ένα σύνολο δεδομένων, ασχέτως της ποιότητάς των. Επίσης καθώς αυξάνει ο αριθμός των πηγών, η μη κυρτότητα της συνάρτησης κόστους έχει ως πιθανή έκβαση την παγίδευση σε τοπικά ελάχιστα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά σφάλματα.

## 2.5.2 Απεικονιστικοί Τρόποι Προσέγγισης του Αντίστροφου Προβλήματος

Εκτός από τις παραμετρικές μεθόδους επίλυσης του αντίστροφου προβλήματος έχουν αναπτυχθεί προσεγγίσεις επίλυσης του αντίστροφου προβλήματος της ηλεκτροεγκεφαλογραφίας στην περίπτωση που δεν χρειάζονται εκ των προτέρων γνώσεις σχετικά με τη δημιουργία των πηγών της ηλεκτρικής δραστηριότητας [45]. Αρχικά θα δοθούν κάποιοι συμβολισμοί που χρησιμοποιούνται στην περαιτέρω μελέτη. Είναι γνωστό ότι η σχέση που συνδέει μία συγκεκριμένη κατανομή πηγών στον εγκέφαλο με τα διακριτά δυναμικά που παρουσιάζονται και καταγράφονται στην επιφάνεια του κεφαλιού είναι μία γραμμική σχέση που μπορεί να εκφραστεί από την εξίσωση :

$$d = Ls \quad (2.34)$$

όπου το  $d$  είναι ένας πίνακας – διάνυσμα ( $m*1$ ) των δυναμικών που παρουσιάζονται στις συγκεκριμένες θέσεις των  $m$  ηλεκτροδίων, το  $s$  είναι ένα διάνυσμα στήλη ( $n*1$ ) της έντασης  $n$  πηγών με καθορισμένη διεύθυνση και προσανατολισμό και  $L$  είναι ο πίνακας διαστάσεων ( $m*n$ ) γνωστός ως lead field matrix που περιέχει πληροφορίες σχετικά με τη γεωμετρία και την αγωγιμότητα του κεφαλιού [62]. Κάθε στήλη του πίνακα  $L$  αποτελεί το ευθύ πρόβλημα για μία εκ των πηγών που αποτελούν το μοντέλο, δηλαδή



περιέχει πληροφορίες για το πώς κατανέμονται στα ηλεκτρόδια στην επιφάνεια του κεφαλιού τα δυναμικά που προκαλούνται από αυτή την πηγή μεμονωμένα. Τα δεδομένα  $d$  παρέχονται από τις καταγραφές και ο πίνακας  $L$  καθορίζεται από τη γεωμετρία του κεφαλιού. Η επίλυση του αντίστροφου προβλήματος έγκειται στην επίλυση της εξίσωσης 2.34 για την άγνωστη κατανομή πηγών  $s$ . Αν η κατανομή πηγών  $s$  περιέχει περισσότερες ανεξάρτητες μεταβλητές από τις άγνωστες μεταβλητές στις καταγραφές  $d$  (δηλαδή  $n > m$ ) τότε δεν είναι εφικτό να καθοριστεί το διάνυσμα  $s$  των πηγών. Μία ενδιαφέρουσα ιδιότητα που ισχύει είναι ότι για τις μη μηδενικές πηγές που ικανοποιούν τη σχέση  $Ls_0 = 0$  ισχύει ότι είναι κάθετες στις στήλες του lead field matrix. Από αυτή την ιδιότητα συνεπάγεται ότι όταν βρεθεί μία λύση  $s$  της σχέσης 2.34 μπορεί να προστεθεί και μία άλλη πηγή  $s_0$  έτσι ώστε το  $s + s_0$  να αποτελεί κι αυτό μία λύση του αντίστροφου προβλήματος. Κάθε πηγή ηλεκτρικής δραστηριότητας μπορεί να χωριστεί σε δύο μέρη,  $s_1$  και  $s_2$ , ώστε να ισχύει :

$$\{s = s_1 + s_2 \text{ και } p = Ls\} \Rightarrow \{Ls_1 = p, Ls_2 = 0\} \quad (2.35).$$

### 2.5.2.1 Προσέγγιση κενού χώρου

Στην περίπτωση που τίποτα δεν είναι γνωστό σχετικά με την προς εκτίμηση κατανομή πηγής ενδέχεται να θέλει κάποιος να καθορίσει το μέρος εκείνο της πηγής που αποκλειστικά καθορίζεται από τα δεδομένα. Τυπικά κάποιος θα ήθελε να βρει τη λύση  $\hat{s}$  (όπου το  $\hat{s}$  αποτελεί την εκτιμώμενη πηγή και το  $s$  την πραγματική αλλά άγνωστη πηγή) για την οποία  $d = L\hat{s}$  δηλαδή τι παράγει το καταγεγραμμένο σήμα που δεν μπορεί όμως να χωριστεί σε μέρη  $\hat{s}_1$  και  $\hat{s}_2$  ώστε να ισχύει η σχέση  $\hat{s} = \hat{s}_1 + \hat{s}_2$ . Με άλλα λόγια το  $\hat{s}$  δεν μπορεί να εμπεριέχει οποιοδήποτε σήμα που λαμβανόμενο από μόνο του δεν θα παρήγαγε κάποιο μετρήσιμο σήμα σε κανέναν από τους αισθητήρες. Αυτό υποδηλώνει ότι το  $\hat{s}$  δεν θα περιέχει μέρη που να είναι ορθογώνια στις σειρές της επικεφαλής μήτρας  $L$  και έτσι το  $\hat{s}$  πρέπει να είναι γραμμικός συνδυασμός των σειρών της  $L$  που είναι  $s = L^T w$  όπου το  $w$  αντιπροσωπεύει ένα άνυσμα βαρύτητας που πρέπει να προσδιοριστεί. Αφού  $d = Ls$  συνεπάγεται ότι  $d = LL^T w$  και αν οι σειρές της  $L$  είναι γραμμικά ανεξάρτητες γεγονός που συμβαίνει αν οι παρατηρήσεις από διαφορετικούς αισθητήρες είναι ανεξάρτητες τότε αυτό μπορεί να αντιστραφεί για να δώσει  $w = (LL^T)^{-1}d$

$$\text{Και έτσι: } s = L^T w = L^T (LL^T)^{-1}d \quad (2.36)$$

Η τελική μήτρα  $L^T (LL^T)^{-1}$  είναι η ψευδοαντίστροφη ελάχιστης νόρμας (MNP) ή αντίστροφη Moore-Penrose [62] για το γραμμικό σύστημα στην εξίσωση 2.34.

Σε αυτό καταλήξαμε υπό δύο προϋποθέσεις :

- Η επίλυση θα έπρεπε να επεξηγεί τα δεδομένα  $d$ .
- Δε θα έπρεπε να περιέχει κάποιο μέρος μηδενικού χώρου που λαμβανόμενο από μόνο του δε θα παρήγαγε μετρήσιμο σήμα σε οποιοδήποτε από τα μέρη της καταγραφής.

Η δεύτερη προϋπόθεση είναι εύλογη στην περίπτωση που δε διατίθεται πληροφόρηση εκ των προτέρων για τις διατιθέμενες πηγές και η επίλυση περιέχει χαρακτηριστικά που θα προέρχονται μόνο από τα καταγεγραμμένα δεδομένα.

### 2.5.2.2 Προσέγγιση ελάχιστης νόρμας (Minimum Norm Estimate)

Μία μοναδική επίλυση στο αντίστροφο πρόβλημα που ορίζεται από την εξίσωση 2.34 μπορεί να βρεθεί συνδυάζοντας περιορισμούς τόσο στην επίλυση όσο και στα δεδομένα που προβλέπεται. Ένας γενικός σχηματισμός σε γραμμικό πλαίσιο εργασίας είναι να απαιτηθεί:

$$(\hat{s} - \hat{s}_0)^T C_s (\hat{s} - \hat{s}_0) = \min \quad (2.37)$$

για την επίλυση, όπου  $\hat{s}$  είναι η εκτιμώμενη λύση,  $\hat{s}_0$  είναι μία εκ των προτέρων προσέγγιση της λύσης και  $C_s$  είναι μία μήτρα βαρύτητας που αντιπροσωπεύει το μετρικό που σχετίζεται με τον πηγαίο χώρο μαζί με την

$$(L\hat{s} - d)^T(L\hat{s} - d) = \min \quad (2.38)$$

όπου  $L\hat{s}$  είναι τα προβλέψιμα δεδομένα και  $d$  τα μετρούμενα δεδομένα. Αν η μήτρα  $C_s$  είναι θετικά ορισμένη, συνεπώς και αντιστρέψιμη, η λύση του προβλήματος είναι η σχέση:

$$\hat{s} = \hat{s}_0 + C_s^{-1}L^T(LC_s^{-1}L^T)^{-1}(d - L\hat{s}_0) \quad (2.39)$$

Αν δεν εμπεριέχεται ένα εκ των προτέρων μοντέλο So, η εξίσωση αυτή απλουστεύεται σε:

$$\hat{s} = C_s^{-1}L^T(LC_s^{-1}L^T)^{-1}d \quad (2.40)$$

Η μήτρα  $C_s$  θα μπορούσε να χρησιμοποιείται για να ενσωματώνει μία εκ των προτέρων πληροφόρηση για τις περιοχές του εγκεφάλου στις οποίες αναμένονται ενεργές πηγές (στην περίπτωση δηλαδή που διατίθενται και δεδομένα fMRI). Ωστόσο αν αναμένονται πηγές σε οποιαδήποτε θέση στο πηγαίο χώρο τότε η κάθε θέση ξεχωριστά θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με την ίδια βαρύτητα. Σε αυτή την περίπτωση,  $C_s$  είναι η μοναδιαία μήτρα και το MNP βρίσκεται :

$$\hat{s} = L^T(LC_s^{-1}L^T)^{-1}d \quad (2.41)$$

# 3

## ΠΛΑΤΦΟΡΜΑ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ ΣΗΜΑΤΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΙΑΣ ΜΝΕ ΚΑΙ ΜΝΕ-ΡΥΘΜΟΝ

### 3.1 Περιγραφή της Πλατφόρμας MNE και MNE-Python

Η πλατφόρμα που χρησιμοποιήθηκε για την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής είναι η πλατφόρμα MNE και MNE-python. Πρόκειται για μία πλατφόρμα που αναπτύχθηκε από τον Matti Hämäläinen στο Κέντρο Βιοϊατρικής Απεικόνισης “Athinoula A. Martinos” του Πανεπιστημίου του Χάρβαρντ και αποτελεί ελεύθερο λογισμικό. Το MNE είναι ένα λογισμικό για επεξεργασία δεδομένων μαγνητοεγκεφαλογραφήματος (ΜΕΓ) ή/και εγκεφαλογραφήματος (ΗΕΓ). Αυτό το λογισμικό περιλαμβάνει εργαλεία για προεπεξεργασία σημάτων ΜΕΓ και ΗΕΓ, διαδραστικές ενότητες για την υλοποίηση και άμεσο τον υπολογισμό του ευθέως και του αντίστροφου προβλήματος όταν είναι διαθέσιμα δεδομένα MRI, καθώς και διάφορες μετατροπές του τύπου των δεδομένων από ορισμένες τυποποιημένες μορφές στη μοναδική μορφή που υποστηρίζει η πλατφόρμα (= .fif (functional image file)) (βλέπε υποενότητα στο παρόν κεφάλαιο “Μετατροπή των δεδομένων”). Όλα αυτά τα εργαλεία παρέχονται και σε γλώσσα C για χρήστες με λειτουργικά συστήματα Linux ή Mac OSX. Επιπλέον, μαζί με τους μεταφρασμένους κώδικες σε C, το MNE παρέχει και μία εργαλειοθήκη για επεξεργασία σε MATLAB, καθιστώντας με αυτό τον τρόπο δυνατή την ανάγνωση αρχείων fif. Αυτή η εργαλειοθήκη του MATLAB παρέχει μεγάλη ελευθερία για την επέκταση υπαρχόντων κωδίκων και δημιουργία νέων από τον χρήστη, μέσα από τους οποίους μπορεί να εκμεταλλευτεί τις υπάρχουσες παροχές της πλατφόρμας.

Τέλος, το πιο πρόσφατο συστατικό της πλατφόρμας MNE είναι το mne-python, το οποίο εμπεριέχει όλη την λειτουργικότητα των εργαλείων του MNE Matlab σε Python και επεκτείνει τις δυνατότητές του για ανάλυση στο πεδίο των συχνοτήτων, στο πεδίο του χρόνου-συχνοτήτων, καθώς και για εξαγωγή μη παραμετρικών στατιστικών στοιχείων. Επειδή όπως προαναφέρθηκε η πλατφόρμα αποτελεί ελεύθερο λογισμικό, τα παραπάνω συστατικά της είναι διαθέσιμα με μία απλοποιημένη άδεια BSD [57]. Το MNE-Python υλοποιεί εκ νέου συνήθεις αλγορίθμους επεξεργασίας ΜΕΓ/ΗΕΓ σημάτων σε Python. Το MNE-Python είναι χτισμένο πάνω στα θεμέλια των βασικών βιβλιοθηκών που παρέχονται από το επιστημονικό περιβάλλον της Python. Αυτές είναι οι ακόλουθες: Η NumPy (Van der Walt et al., 2011) προσφέρει την δομή δεδομένων *n*-διαστάσεων σε μορφή πίνακα που χρησιμοποιείται για την αποτελεσματική αποθήκευση και χειρισμό αριθμητικών δεδομένων. Η SciPy η οποία χρησιμοποιείται κυρίως για εφαρμογές γραμμικής άλγεβρας, χειρισμό αραιών πινάκων και επεξεργασία σήματος. Η Mayavi (Ramachandran and Varoquaux, 2010) η οποία χρησιμοποιείται για τρισδιάστατες απεικονίσεις, η matplotlib (Hunter, 2007) η οποία χρησιμοποιείται για διδιάστατα γραφήματα, η ScikitLearn (Pedregosa et al. (2011) and Buitinck et al. (2013)) η οποία απαιτείται για απόκωδικοποίηση, και η Python Data Analysis Library (Pandas). Η Mayavi, Scikit-Learn και η Pandas απαιτούνται μόνο από ένα μικρό υποσύνολο του συνολικού διαθέσιμου κώδικα και για αυτό θεωρούνται προαιρετικές εξαρτήσεις. Εκτός από αυτές τις γενικές βιβλιοθήκες, το MNE-Python περιλαμβάνει μερικές ακόμα προαιρετικές εξαρτήσεις σε νευρο-απεικονιστικά πακέτα όπως η Nibabel για ανάγνωση και γραφή τρισδιάστατων ανατομικών δεδομένων όγκου (MRI, fMRI). Στην παρούσα διπλωματική χρησιμοποιήθηκαν οι βιβλιοθήκες Numpy, SciPy, Mayavi και η Pandas.

### 3.2 Περιγραφή Προβλήματος Υπολογισμού Πηγών

Στόχος αυτής της διπλωματικής είναι η ανάλυση της εγκεφαλικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια επιληπτικών κρίσεων με πέρασμα από το χώρο των ηλεκτροδίων στο χώρο πηγών και εφαρμογή μεθόδου λειτουργικής συνδεσιμότητας για τον εντοπισμό των σημείων του εγκεφάλου που επικοινωνούν μεταξύ τους. Πρόκειται επομένως για ένα πρόβλημα εντοπισμού-εκτίμησης πηγών. Το γενικό πρόβλημα υπολογισμού πηγών διατυπώνεται ως εξής: Ζητούμε να υπολογίσουμε την κατανομή των διπόλων του ρεύματος που διαρρέει τον εγκέφαλο, η οποία οδηγεί στην καταγραφή των συγκεκριμένων σημάτων ΗΕΓ που έχουμε κάθε χρονική στιγμή. Δύο εκάστοτε πηγές πάνω στον εγκέφαλο δημιουργούν ένα δiάνυσμα δυναμικού πεδίου. Όμως, παραπάνω από ένα ζεύγος πηγών (διπόλων) μπορούν να παράγουν το ίδιο δiάνυσμα δυναμικού στην ίδια θέση. Αυτό σημαίνει ότι γνωρίζοντας μόνο τα δiανύσματα πεδίου (χώρος καταγεγραμμένων σημάτων ΗΕΓ) δεν μπορούμε να έχουμε μία αντιστοιχία ένα-προς-ένα προκειμένου να εντοπίσουμε με ακρίβεια τις πηγές (διπόλα) που τα παράγουν. Κάθε ένα δiάνυσμα δυναμικού πεδίου μπορεί να έχει παραχθεί από έναν άπειρο αριθμό δυνατών διπόλων. Πρόκειται επομένως για ένα ασθενώς ορισμένο πρόβλημα.

Η λύση του προβλήματος εκτίμησης πηγών χωρίζεται σε ένα ευθύ και ένα αντίστροφο πρόβλημα. Το ευθύ πρόβλημα λύνεται ξεκινώντας από ένα δεδομένο χώρο πηγών και υπολογίζοντας τα δυναμικά που θα έδινε στα ηλεκτρόδια. Αυτοί οι υπολογισμοί είναι απαραίτητοι για την επίλυση του αντίστροφου

προβλήματος, το οποίο ορίζεται ως ο προσδιορισμός των πηγών του εγκεφάλου που παρήγαγαν τα μετρηθέντα δυναμικά στα ηλεκτρόδια ΗΕΓ. Αυτό το πρόβλημα είναι ένα μη καλώς ορισμένο πρόβλημα. Όπως φαίνεται στο ακόλουθο σχήμα, το Αντίστροφο πρόβλημα στοχεύει να εντοπίσει το ένα και μοναδικό ζεύγος πηγών που δημιουργούν το δίπολο που παράγει το καταγραφόμενο δiάνυσμα, μεταξύ όλων των δυνατών συνδυασμών. Το συγκεκριμένο πρόβλημα μάλιστα, αντιμετωπίζει πολύ μεγάλη ευαισθησία στο θόρυβο, για αυτό τα δεδομένα θα πρέπει να υπόκεινται σε προεπεξεργασία πριν την χρησιμοποίησή τους για την επίλυση του προβλήματος προσδιορισμού των πηγών.



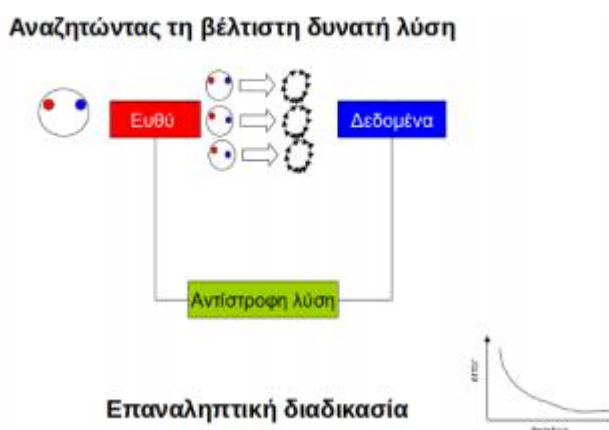
Ένα πεδιακού δυναμικού μπορεί να παραχθεί από έναν άπειρο αριθμό δυνατών διπόλων.

**Σχήμα 3.1:** Το πρόβλημα εκτίμησης των πηγών είναι ένα μη επαρκώς ορισμένο πρόβλημα. Διαφορετικά ζεύγη διπόλων είναι δυνατόν να παράγουν την ίδια μέτρηση.

Επειδή το αντίστροφο πρόβλημα είναι ασαφώς ορισμένο πρόβλημα, δεν υπάρχει μοναδική λύση. Μπορούμε μόνο να προσδιορίσουμε την "βέλτιστη" λύση που πληροί κατά τον βέλτιστο τρόπο κάποια κριτήρια-επιπλέον περιορισμούς. Η κύρια συνεισφορά σε τέτοιους περιορισμούς προέρχεται από τον φλοιό (το περίβλημα του εγκεφάλου). Τα στοιχεία που στη συγκεκριμένη περίπτωση συνδυάζονται για την εξαγωγή του κριτηρίου είναι τρία: Η ανατομία του εγκεφάλου του προς εξέταση ατόμου, η σχετική θέση των αισθητήρων-ηλεκτροδίων πάνω στο εξωτερικό του κεφαλιού και τα καταγεγραμμένα δεδομένα εγκεφαλογραφήματος που έχουμε στην διάθεσή μας.

### 3.2.1 Ευθύ και Αντίστροφο Πρόβλημα

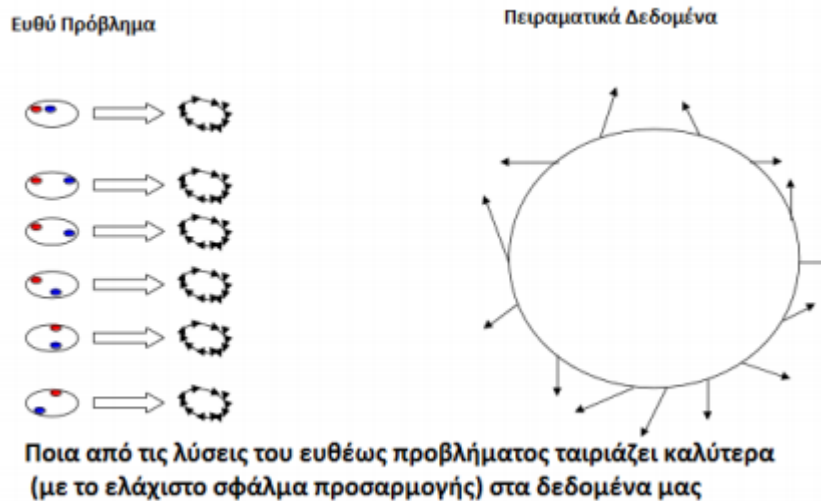
Η λύση του προβλήματος προσδιορισμού των πηγών αποτελείται από δύο επιμέρους προβλήματα: Το Ευθύ πρόβλημα και στη συνέχεια το Αντίστροφο πρόβλημα.



**Σχήμα 3.2:** Η επαναληπτική διαδικασία επίλυσης του προβλήματος εκτίμησης πηγών

Στο ευθύ πρόβλημα, με βάση την ανατομία του εγκεφάλου και τις θέσεις των ηλεκτροδίων, παράγονται όλοι οι πιθανοί χώροι πηγών. Έπειτα, στο αντίστροφο πρόβλημα, χρησιμοποιείται το τρίτο στοιχείο, τα δεδομένα εγκεφαλογραφήματος που έχουμε καταγράψει, προκειμένου να βρεθεί ο χώρος πηγών που

ταιριάζει βέλτιστα στα δεδομένα αυτά. Όπως θα αναφερθεί αναλυτικά παρακάτω, υπάρχουν πολλές μέθοδοι επίλυσης του αντίστροφου προβλήματος. Σε μία από αυτές τις μεθόδους, η οποία χρησιμοποιείται σε αυτή την διπλωματική, η συγκεκριμένη διαδικασία γίνεται επαναληπτικά και το κριτήριο σε κάθε επανάληψη είναι η ελαχιστοποίηση μίας συνάρτησης κόστους (σφάλμα). Η διαδικασία συνεχίζεται μέχρι το σφάλμα να πέσει κάτω από ένα ορισμένο κατώφλι ή να σταθεροποιηθεί (στόχος είναι η ελαχιστοποίηση της επιλεγθείσας συνάρτησης κόστους). Από τη βιβλιογραφία είναι γνωστές πολλές τέτοιες συναρτήσεις κόστους που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για αυτό το σκοπό (minimum-norm estimate, dSPM, Loreta κ.α.) .



**Σχήμα 3.3:** Ευθύ και Αντίστροφο Πρόβλημα

### 3.2.2 Μαθηματική Ανάλυση του Προβλήματος Εντοπισμού Φλοιικών Πηγών

Η σχέση μεταξύ των πηγών μέσα στο κεφάλι και των εξωτερικών μετρήσεων  $d$  περιγράφεται ως

$$d = L * j \quad (3.1)$$

όπου  $L$  ο γραμμικός τελεστής που περιγράφει το κυρίαρχο πεδίο,  $j$  είναι το διάνυσμα των πηγών και  $d$  οι καταγραφόμενες μετρήσεις ΗΕΓ.

Η παραπάνω σχέση είναι γνωστή ως μοντέλο κέρδους ή ευθύ μοντέλο. Οι δύο μαθηματικές ιδιότητες που ικανοποιεί η 3.1 αντανακλούν τα χαρακτηριστικά των φυσικών μεγεθών που εμπλέκονται. Πρώτον, ικανοποιεί την ιδιότητα της ομοιογένειας, σύμφωνα με την οποία η εικόνα μίας ενισχυμένης πηγής  $k \times j$  είναι μία ενισχυμένη μέτρηση  $k*d$ , κατά τον ίδιο παράγοντα  $k$ . Δεύτερον, ικανοποιεί την προσθετική ιδιότητα, σύμφωνα με την οποία το άθροισμα δύο πηγών  $j = j_1 + j_2$  παράγει μια μέτρηση ίση με το άθροισμα της κάθε μέτρησης ξεχωριστά  $d = d_1 + d_2$ . Σε συνδυασμό, αυτές οι δύο ιδιότητες ακολουθούν την αρχή της επαλληλίας, σύμφωνα με την οποία επομένως ισχύει

$$L * (k_1 * j_1 + k_2 * j_2) = k_1 * d_1 + k_2 * d_2 ,$$

όπου  $d_1 = L * j_1$  και  $d_2 = L * j_2$ . Η μη σαφώς ορισμένη διατύπωση του συγκεκριμένου προβλήματος προκύπτει από το γεγονός ότι δύο διαφορετικές πηγές  $j_1$  και  $j_2$  μπορούν να παράγουν την ίδια μέτρηση  $d$ , δηλαδή  $d = L * j_1 = L * j_2$ , το οποίο είναι ισοδύναμο με την παραδοχή ότι υπάρχει μια "σιωπηλή" πηγή  $h$ , τέτοια ώστε  $L * h = 0$ . Αυτό αποδεικνύεται ως εξής:

Αν  $d = L * j_1 = L * j_2$ , τότε η σιωπηλή πηγή  $h = j_1 - j_2 \neq 0$  πληροί τη σχέση:

$$L * h = L * j_1 - L * j_2 = d - d = 0.$$

Σε άλλη κατεύθυνση, αν υποθέσουμε ότι ισχύει  $Lh = 0$  καθώς και την ύπαρξη πηγής  $j_1$  τέτοιας ώστε  $L * j_1 = d$ , τότε μπορούμε πάντα να θεωρήσουμε μία νέα πηγή  $j_2 = j_1 + h$  η οποία θα παράγει τα ίδια δεδομένα, δηλαδή:

$$L * j_2 = L * (j_1 + h) = L * j_1 + L * h = L * j_1 = d$$

Από τα παραπάνω προκύπτει μία από τις κυριότερες ιδιότητες των κατανομών ΗΕΓ/ΜΕΓ πάνω στο κρανίο (αυτές οι κατανομές είναι γνωστές και ως “χάρτες”): “Ενώ παραπλήσιοι χάρτες στο κρανίο δεν μπορούν να αποκλείσουν το ενδεχόμενο διαφορετικών κατανομών πηγών κάτω από αυτό, αντίθετα, διαφορετικές κατανομές πηγών οδηγούν υποχρεωτικά σε διαφορετικούς χάρτες ΗΕΓ/ΜΕΓ”. Αυτό το συμπέρασμα προκύπτει χωρίς καν την επίλυση του αντίστροφου προβλήματος. Με βάση την γραμμικότητα και την απουσία εκ των προτέρων πληροφορίας, η λύση του αντίστροφου προβλήματος για τον προσδιορισμό των πηγών, δοθέντων των μετρήσεων στην επιφάνεια του κεφαλιού, μπορεί να εκφραστεί με έναν γραμμικό τελεστή  $G$  ο οποίος “εκτιμά” τις πηγές  $J_{est}$  σύμφωνα με τη σχέση:

$$J_{est} = G * d \quad (3.2)$$

Αντικαθιστώντας το  $d$  από την τιμή με την οποία ισούται στην 3.1, προκύπτει η θεμελιώδης σχέση που συνδέει τις πραγματικές πηγές με τις εκτιμώμενες, μέσω γραμμικών συντελεστών:

$$J_{est} = G * L * j = R * j \quad (3.3)$$

όπου  $R = G * L$  ο τελεστής ανάλυσης [58], [59]. Στην πράξη, επειδή η όλη γεωμετρία αλλά και οι μετρήσεις είναι διακριτές τιμές, μπορεί να θεωρηθεί ότι οι συντελεστές  $L$ ,  $G$ ,  $R$  είναι μήτρες πεπερασμένων διαστάσεων αρκετά μεγάλων ώστε να προσεγγίζουν συνεχείς συντελεστές.

### 3.3 Προεπεξεργασία Δεδομένων

Τα βήματα της προεπεξεργασίας είναι απαραίτητα διότι αποσυμπλέκουν σύνθετα σήματα και μειώνουν τον θόρυβο από τους αισθητήρες και από άλλες ανεπιθύμητες πηγές. Το Αντίστροφο πρόβλημα ΗΕΓ και ΜΕΓ ξεκινά πάντα με δεδομένα τις χρονοσειρές που καταγράφονται από τους αισθητήρες/ηλεκτρόδια πάνω στο εξωτερικό του κεφαλιού. Ως εκ τούτου, ο εντοπισμός πηγών με βάση την κατανομή των πλατών που μετριοούνται στην επιφάνεια του κεφαλιού σε μεμονωμένες χρονικές στιγμές μπορεί να βελτιωθεί με την εφαρμογή τεχνικών επεξεργασίας σήματος στα μετρούμενα σήματα.

Ειδικότερα, ο θόρυβος εισόδου μπορεί να μειωθεί με επιλεκτική εξαγωγή των σχετικών δραστηριοτήτων από τα δεδομένα ΗΕΓ / ΜΕΓ. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί κάνοντας εντοπισμό πηγών όχι στα αρχικά σήματα, αλλά στις επιμέρους συνιστώσες αυτών, οι οποίες έχουν εξαχθεί με τεχνικές Τυφλού Διαχωρισμού Πηγών (Blind Source Separation techniques), (π.χ., ICA [60]). Άλλες προσεγγίσεις βασίζονται στην πληροφορία που προέρχεται από τις παραστάσεις χρόνου-συχνότητας για συγκεκριμένα φαινόμενα που μας ενδιαφέρει να εντοπίσουμε (π.χ., supraMarginal region [61]). Μια παρόμοια αλλά πιο ευαίσθητη και επιλεκτική προεπεξεργασία προτάθηκε στο [62] χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο multichannel matching pursuit. Καταλήγοντας, οι περισσότεροι αλγόριθμοι προεπεξεργασίας στοχεύουν στην όσο το δυνατόν καλύτερης ποιότητας και ακρίβειας λύση του Αντίστροφου προβλήματος.

#### 3.3.1 Γεγονότα, Εποχές και Προκλητά Δυναμικά

Στο εγκεφαλογράφημα ως γεγονός ορίζεται μία συγκεκριμένη χρονική στιγμή στην οποία γνωρίζουμε ότι ξεκίνησε ή σταμάτησε κάποιο προκλητό ή μη ερέθισμα. Εν γένει ερέθισμα είναι κάθε χρονική στιγμή κατά την οποία άλλαξαν οι συνθήκες του πειράματος. Για το λόγο αυτό, στη διάρκεια ενός πειράματος με διαφορετικές δοκιμές και πολλές επαναλήψεις, ορίζουμε παραπάνω από ένα γεγονότα τα οποία μπορεί να επαναλαμβάνονται λόγω των επαναλήψεων των δοκιμών. Και πάλι τονίζεται ότι ως γεγονός

ορίζουμε μία μεμονωμένη χρονική στιγμή. Προκειμένου να μελετήσουμε τα καταγεγραμμένα δεδομένα του εγκεφαλογραφήματος στη διάρκεια του χρόνου είναι απαραίτητος ο αρχικός ορισμός των γεγονότων που γνωρίζουμε από το σχεδιασμό του πειράματος και αμέσως έπειτα η εξαγωγή εποχών.

Ως εποχή ορίζεται μία χρονική περίοδος η οποία περιλαμβάνει ένα ή περισσότερα γεγονότα. Είναι μία επιλεγμένη περίοδος στη διάρκεια του χρόνου προς επεξεργασία. Μέσα σε όλα τα χρονικά δείγματα που έχουμε καταγράψει, θεωρώντας ότι το πείραμα περιλαμβάνει επαναλήψεις δοκιμών (όπως στο πείραμα της παρούσας διπλωματικής) θα υπάρχουν και εποχές που επαναλαμβάνονται. Υπάρχουν τόσο πλεονεκτήματα όσο και μειονεκτήματα στο ρόλο που διαδραματίζουν οι εποχές στην καταγραφή των προκλητών δυναμικών (ERPs). Μέχρι στιγμής, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, δεν έχει οριστεί ένα πρότυπο ως προς τον αριθμό των δοκιμών, ως προς την εξαγωγή μέσου όρου των πλατών, ή ως προς την καταλληλότητα της ανάλυσης βασισμένης σε μία μόνο δοκιμή. Για παράδειγμα, ο σηματοθορυβικός λόγος αυξάνεται με την αύξηση του αριθμού των δοκιμών, και επομένως των εποχών. Σύμφωνα με μελέτες, αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι με τις πολλές επαναλήψεις το άτομο που συμμετέχει στο πείραμα συνηθίζει και προβλέπει κατά κάποιο τρόπο αυτό που ακολουθεί, γεγονός που αλλοιώνει το αποτέλεσμα. Βέβαια, η συγκεκριμένη συνθήκη στην παρούσα διπλωματική δεν υφίσταται καθώς τα γεγονότα δεν προέρχονται από κάποιο ερεθιστικό σήμα (stimulus) αλλά παίζει ρόλο καθώς μπορεί να συνδυάζονται μη συναφή σήματα, δημιουργώντας ένα συνολικό σήμα με επιπλέον θόρυβο. Για το λόγο αυτό το πείραμα θα πρέπει να σχεδιάζεται με κατάλληλο τρόπο και οι επαναλήψεις να γίνονται με τυχαίο για το άτομο τρόπο, ώστε να αποφεύγεται το παραπάνω πρόβλημα.

Υπολογίζοντας το μέσο όρο των εποχών που αντιστοιχούν στο ίδιο γεγονός προκύπτουν τα εξαγόμενα προκλητά δυναμικά (evoked responses). Τα νευροηλεκτρικά σήματα που καταγράφονται, είναι θαμμένα στα αυθόρμητα σήματα ΗΕΓ με συνήθη σηματοθορυβικό λόγο 5dB. Προκειμένου να μειωθεί το επίπεδο του θορύβου και να προσδιορισθεί ένα πρότυπο σήματος προκλητού δυναμικού, χρησιμοποιείται ένα σύνολο του μέσου όρου ενός μεγάλου αριθμού επαναλαμβανόμενων μετρήσεων [63]. Αυτή η προσέγγιση η οποία περιγράφεται στο [64] αντιμετωπίζει το υπόλοιπο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ως προσθετικό θόρυβο και το προκλητό δυναμικό ως ασυσχέτιστο σήμα. Τα πλάτη και οι καθυστερήσεις στις καταμορφώσεις των προκλητών δυναμικών παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές μεταξύ τους και η μορφή τους επηρεάζεται πολύ άμεσα από τους ψυχοσωματικούς παράγοντες κάθε δεδομένου ατόμου [65]. Συνεπώς, στην έρευνα του προκλητού δυναμικού κύριος στόχος είναι η ανάπτυξη τεχνικών για την εξαγωγή της κυματομορφής του προκλητού δυναμικού σε μόνο μία επανάληψη. Για κλινικές αξιολογήσεις δεν είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί μία μοναδική επανάληψη για την εξαγωγή αξιολογικών αποτελεσμάτων, καθώς είναι σχεδόν αδύνατον σε μία επανάληψη να εντοπιστούν χρονικές καθυστερήσεις ή διακυμάνσεις.

Για να γίνουν αντιληπτές τέτοιες μεταβολές θα πρέπει η κυματομορφή να συγκρίνεται με μία πρότυπη κυματομορφή-αναφορά προκλητού δυναμικού η οποία θα έχει προκύψει από προσεγγίσεις. Δεδομένου ότι υπάρχουν σχετικά αυστηροί περιορισμοί σχετικά με το διαθέσιμο χρονικό διάστημα καταγραφής αλλά και περιορισμοί που σχετίζονται με τη συνεργατικότητα του ατόμου, η χρήση του μέσου όρου των εποχών ως βάση αναφοράς του προκλητού δυναμικού είναι συνήθως μη πρακτική. Αυτό έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη εναλλακτικών μεθόδων βελτίωσης του σηματοθορυβικού λόγου οι οποίες βασίζονται σε προσθετικό μοντέλο. Κάποιοι από αυτούς τους αλγόριθμους είναι η προσεγγιστική μέθοδος μέσου όρου με βάρη, η προσεγγιστική μέθοδος μέσου όρου υποχώρου, το παραμετρικό φιλτράρισμα, το προσαρμοστικό φιλτράρισμα και το φιλτράρισμα Weiner. Σε όλες αυτές τις μεθόδους υποτίθεται ότι το προκλητό δυναμικό (το σήμα) είναι στάσιμο σε όλη τη διάρκεια του πειράματος. Ωστόσο, τέτοιες υποθέσεις είναι επίσης υπό αμφισβήτηση σε κάποιες αναφορές της βιβλιογραφίας που περιγράφουν τα προκλητά δυναμικά ως υπέρθεση ορισμένων φασικά διαμορφωμένων ρυθμικών δραστηριοτήτων οι οποίες μπορεί να σχετίζονται με διαφορετικές γνωσιακές διαδικασίες στον εγκέφαλο [66].

### 3.3.2 Τεχνικές προς αποφυγή κατά την προεπεξεργασία

Σε αντίθεση με τα οφέλη των περισσότερων αλγορίθμων προεπεξεργασίας των δεδομένων, υπάρχουν ορισμένοι αλγόριθμοι που πρέπει να αποφεύγονται πριν την εφαρμογή αλγορίθμων για υπολογισμό πηγών. Ειδικότερα, οι ακόλουθες τεχνικές προεπεξεργασίας απειλούν την ακεραιότητα του αποτελέσματος του αντίστροφου προβλήματος:



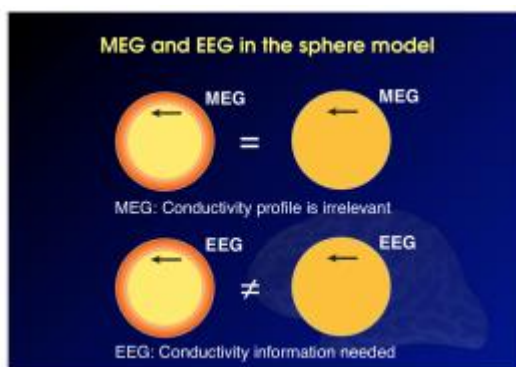
(α) Διόρθωση βασικής γραμμής αναφοράς: Μεταβάλλοντας τις τιμές των επιμέρους ηλεκτροδίων, είτε με “αυθαίρετη” μετατόπιση της γραμμής αναφοράς ή με παράγοντες κλιμάκωσης αλλάζουν οι χάρτες επιφάνειας και έτσι οι εκτιμώμενες πηγές. Αν και οι λύσεις των γραμμικών αντίστροφων προβλημάτων είναι συνήθως σταθερές και εύρωστες (παρουσιάζουν συνέχεια σε σχέση με τα δεδομένα), η εφαρμογή διόρθωσης της βασικής γραμμής αναφοράς σε δύο διαφορετικές συνθήκες (που προέρχονται δηλαδή από δύο διαφορετικές πηγές) μπορεί να εμφανίσει τεχνητές διαφορές οι οποίες προκαλούνται από την διόρθωση αυτή καθ’ αυτή και όχι από τις πραγματικές πηγές.

(β) Τεχνητοί χάρτες που παρήχθησαν από δεδομένα μέσω τιμών ή αλγορίθμων τμηματοποίησης. Στατιστικοί μέσοι όροι αποδίδουν συνήθως στα δεδομένα τιμές οι οποίες δεν υπήρχαν εξ αρχής. Είναι απόλυτα αναμενόμενο για το λόγο αυτό οι μέσοι χάρτες να μην ταυτίζονται με κανέναν από τους χάρτες των ατόμων. Επιπλέον, αυτό το φαινόμενο μπορεί να ενταθεί από τις διαφορές στην χρονική καθυστέρηση των ατόμων.

(γ) Ο πολύ μεγάλος αριθμός αισθητήρων για την καταγραφή των δεδομένων. Η χρήση κασκών καταγραφής με πολύ μεγάλη συγκέντρωση αισθητήρων (ηλεκτροδίων) μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την αξιοπιστία της ανάλυσης στο πεδίο των πηγών, εξαιτίας διαφορετικών ειδών θορύβου σε κάθε αισθητήρα. Επιπλέον, σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία έχει προκύψει το συμπέρασμα ότι περισσότερα από 128 ηλεκτρόδια σε κάσκες καταγραφής ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος δεν προσθέτουν καμία επιπλέον πληροφορία εξαιτίας των επιπέδων θορύβου. Τέλος, μερικοί αισθητήρες μπορεί να μετρήσουν περισσότερα artifacts (λανθασμένα σήματα λόγω παραγόντων θορύβου) από άλλους εξαιτίας της θέσης τους κοντά σε ενεργούς μύες.

### 3.4 Αγωγήμος Όγκος για τον χώρο πηγών

Στην περίπτωση των σημάτων ΜΕΓ, η αγωγιμότητα του εγκεφάλου δεν παίζει κανένα ρόλο στη λύση του προβλήματος προσδιορισμού των πηγών και στη μετάβαση από το χώρο των αισθητήρων/ηλεκτροδίων στο χώρο πηγών. Για το λόγο αυτό επιλέγεται ως απλοποιημένο μοντέλο του εγκεφάλου ένα στρώμα. Αντίθετα, στην περίπτωση των σημάτων ΗΕΓ, η καταγραφή του σήματος είναι διαφορετική στην περίπτωση του μοντέλου ενός και του μοντέλου τριών στρωμάτων.. Αυτό συμβαίνει διότι στην περίπτωση αυτή τα σήματα ΗΕΓ έχουν άμεση εξάρτηση από τη αγωγιμότητα.



Σχήμα 3.4: ΗΕΓ και ΜΕΓ ως προς την αγωγιμότητα

Προκειμένου επομένως να γίνει σωστά το πέρασμα από το χώρο των πηγών στο χώρο των ηλεκτροδίων απαιτείται η χρησιμοποίηση μοντέλου τριών στρωμάτων: 1.εξωτερικό δέρμα, 2.εξωτερικό κρανίο, 3. εσωτερικό κρανίο. Το μοντέλο του κεφαλιού ως αγωγήμος όγκος αποτελεί βασικό στοιχείο στον εντοπισμό των πηγών. Η διαμόρφωση του αγωγήμου όγκου επηρεάζει άμεσα τις λύσεις του ευθέως και του αντίστροφου προβλήματος. Οι τρεις εξίσου σχεδόν σημαντικοί παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι η γεωμετρία του κεφαλιού, οι αγωγιμότητες του ιστού και η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων.

### 3.4.1 Γεωμετρία του μοντέλου του κεφαλιού που θα χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό των πηγών στην περίπτωση του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος

Μέχρι στιγμής έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες μελέτες για τον τύπο του μοντέλου αγωγιμότητας του κεφαλιού που πρέπει να χρησιμοποιείται για την επίλυση του προβλήματος προσδιορισμού των πηγών. Μία μελέτη που έγινε από τους Rush και Driscoll [67] χρησιμοποίησε ως μοντέλο τρεις ομόκεντρες σφαίρες, σε αντίθεση με πιο σύγχρονες μελέτες που χρησιμοποίησαν ρεαλιστικά μοντέλα του ανθρώπινου εγκεφάλου.

Στην περίπτωση του εγκεφαλογραφήματος ΗΕΓ, το σφαιρικό μοντέλο απαντά σε γενικές ερωτήσεις της θεωρίας παρέχοντας εντοπισμό πηγών ακρίβειας μερικών εκατοστών. Αντίθετα, ένα ρεαλιστικό μοντέλο στοχεύει στην ανάδειξη ακριβών θέσεων, αλλά μέχρι στιγμής έχει καταφέρει μόνο να βελτιώσει τον εντοπισμό των διπόλων κατά λίγα μόνο εκατοστά [68], [69], [70]. Από την άλλη πλευρά, στην περίπτωση του μαγνητοεγκεφαλογραφήματος ΜΕΓ, η σφαιρική γεωμετρία είναι επαρκής στις αριθμητικές προσομοιώσεις. Στην περίπτωση του προβλήματος εντοπισμού πηγών μέσω ΜΕΓ η μόνη περίπτωση στην οποία απαιτείται ρεαλιστικό μοντέλο αγωγίμου κεφαλιού είναι για τον εντοπισμό των πηγών που βρίσκονται βαθιά κοντά στη βάση του κρανίου, στην μετωποκροταφική και μετωπική περιοχή [71].

Η γεωμετρία σχετίζεται άμεσα με τη μέθοδο απεικόνισης: με την υπολογιστική τομογραφία (CT) ή την τομογραφία μαγνητικού συντονισμού (MRI), καθώς και με την ποιότητα της τμηματοποίησης. Η μέθοδος απεικόνισης που θα επιλεγεί επηρεάζει την τμηματοποίηση εξαιτίας της ευαισθησίας της σε σκληρούς ή μαλακούς ιστούς αναλόγως. Οι επιστήμονες τείνουν να καταλήξουν στο ότι η ακρίβεια του εντοπισμού των πηγών αυξάνεται όσο αυξάνεται η ακρίβεια ανάλυσης της τμηματοποίησης, η οποία με την σειρά της τείνει να αυξάνεται με την συμπερίληψη πάρα πολλών σε πλήθος και πολύ μικρών σε μέγεθος περιοχών ιστού. Αυτός ο τομέας της έρευνας είναι ακόμα ανοιχτός και επικεντρώνεται στον προσδιορισμό ρεαλιστικών μοντέλων του εγκεφάλου με την εισαγωγή όλο και περισσότερων ανθρωπομετρικών και κρανιομετρικών δεδομένων, προκειμένου να συγκρίνει πιθανή ή όχι υπεροχή τους σε σχέση με γενικευμένα μοντέλα.

### 3.4.2 Τιμές αγωγιμότητας των κύριων στρωμάτων του εγκεφάλου

Τα ηλεκτρικά χαρακτηριστικά πολλών βιολογικών ιστών είναι ανομοιογενή, ανισοτροπικά διεσπαρμένα και μη γραμμικά. Οι ιστοί του κεφαλιού, όπως ο ιστός στο εξωτερικό του κρανίου, το κρανίο, οι μύες, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, η φαιά και λευκή ουσία έχουν διαφορετική αγωγιμότητα  $\sigma$ , διηλεκτρική επιτρεπτότητα  $\epsilon$ , μαγνητική διαπερατότητα  $\mu$  (στις περισσότερες περιπτώσεις αυτή θεωρείται ίση με την διαπερατότητα του νερού, η οποία θεωρείται ότι πλησιάζει την διαπερατότητα του ελευθέρου χώρου  $\mu_0$ ).

Το κρανίο, καθώς και το τριχωτό της κεφαλής έχει μια πολυστρωματική δομή, με κάθε στρώμα να διαθέτει διαφορετικές ηλεκτρικές ιδιότητες. Το γεγονός αυτό οδηγεί είτε σε πολυστρωματική μοντελοποίηση της γεωμετρίας του ιστού του εγκεφάλου [72] είτε σε απόδοση μη ομογενών ιδιοτήτων στον ιστό με τη χρήση τανιστών  $\sigma = \sigma(x, y, z)$  και  $\epsilon = \epsilon(x, y, z)$ . Οι τιμές και οι κατανομές των ανομοιογενειών είναι ένα οξύ πρόβλημα στην περίπτωση μελέτης ασθενών, όπου οι παθολογικές καταστάσεις και διαδικασίες είναι πιθανόν να επηρεάσουν σημαντικά τις τιμές της αγωγιμότητας στις πάσχουσες περιοχές του εγκεφάλου. Προφανώς όταν οι τιμές των αγωγιμοτήτων μεταβάλλονται με μη γνωστό τυποποιημένο τρόπο, αυτό δημιουργεί μη ακριβή μοντέλα εγκεφάλου και κατ' επέκταση μη σωστές εκτιμήσεις των πηγών.

Οι τιμές αγωγιμότητας του κάθε μοντέλου επηρεάζουν τα κυρίαρχα πεδία του ευθέως προβλήματος και κατ' επέκταση τις λύσεις του αντίστροφου προβλήματος. Σύμφωνα με πολλές ιστορικές μελέτες, έχουν αποδοθεί στους ιστούς μέσες τιμές για το  $\sigma$  και το  $\epsilon$  [71-80]. Όπως προαναφέρθηκε, η χρήση μιας μέσης τιμής μπορεί να μην είναι κατάλληλη για εξατομικευμένα μοντέλα, καθώς αυτά τα μοντέλα μπορούν τότε να οδηγήσουν σε λανθασμένες λύσεις με απόκλιση η οποία μπορεί να είναι συνάρτηση της θέσης [81] ή της ηλικίας [82],[83]. Παρ' όλα αυτά, σύμφωνα με τα [84], [85], μελέτες ασθενών έχουν δείξει ότι η χρήση προσεγγιστικών συντελεστών αγωγιμότητας σε συνδυασμό με ακριβή γεωμετρικά στοιχεία του κεφαλιού (π.χ. που έχουν εξαχθεί από MRI του συγκεκριμένου προς μελέτη ατόμου) μπορεί να δώσει λογικά, επαληθεύσιμα αποτελέσματα στον προσδιορισμό των πηγών τόσο για επιφανειακές (στον φλοιό) όσο και βαθύτερες πηγές ΗΕΓ. Σύμφωνα με το [86] μελλοντικά μοντέλα αγωγιμότητας για τους

ιστούς του κρανίου (και πιο συγκεκριμένα το τριστηρωματικό κρανίο) θα λαμβάνουν υπόψη τους την ηλικία. Κάτι τέτοιο θα ευνοούσε πολύ την μελέτη νεαρών ατόμων, στα οποία τα οστεοποιητικά κέντρα αλλάζουν τιμή αγωγιμότητας ραγδαία τα δύο πρώτα έτη της ζωής τους και αποκτούν μία σταθερή τιμή γύρω στα 18-20 χρόνια, όταν η διαδικασία οστεοποίησης ολοκληρώνεται [87].

Η ανάδειξη της σημασίας της αγωγιμότητας στα μοντέλα κεφαλιού για την λύση του προβλήματος των πηγών γίνεται μέσα από μία σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση. Το [67] αποτελεί πρωτοπόρο εργασία στο συγκεκριμένο θέμα, αφού εισήγαγε ένα πρότυπο αναλογίας για την αγωγιμότητα στα εγκέφαλος προς κρανίο προς τριχωτό της κεφαλής 1:80:1. Αυτό το μοντέλο χρησιμοποιείται ακόμα από κάποιους ερευνητές. Στο [88] αναφέρονται μετρήσεις που έγιναν σε πτώματα με τιμές αγωγιμότητας εγκέφαλου προς κρανίο ίση με 1:15. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν τρία χρόνια αργότερα [82] παρουσιάστηκαν πολύ χαμηλές τιμές τελειστή αγωγιμότητας ζωντανού ιστού της τάξης του 4. Στη συνέχεια, στο [83] οι Wendel και Malpinuo συγκρίνουν μετρήσεις σε ζωντανούς και νεκρούς ιστούς, προκειμένου να εξάγουν περισσότερες πληροφορίες για τους ζωντανούς ιστούς στους οποίους μέχρι τότε υπήρχε έλλειψη μετρήσεων.

Χρησιμοποίησαν αρχικά έναν παράγοντα κλιμάκωσης του 0,33 έως 0,4 για να κωδικοποιήσουν την αλλαγή στην τιμή της αγωγιμότητας από ζωντανό σε νεκρό ιστό [89], [90]. Σε αυτή τους τη δημοσίευση παρουσίασαν ανοιχτό θέμα στην κοινότητα για να γίνουν περισσότερες μετρήσεις σε ζωντανούς ιστούς -και ειδικότερα σε ζωντανό ιστό κρανίου- σε φυσιολογική θερμοκρασία σώματος και υγρασία, το οποίο μέχρι και σήμερα αποτελεί ανοιχτό θέμα. Ως εκ τούτου, είναι μεγάλης σημασίας ο καθορισμός των συνθηκών κάτω από τις οποίες γίνονται και γίνονται οι καταγραφές των τιμών αγωγιμότητας και διαπερατότητας. Οι μετρήσεις σε *in vivo* ή *in vitro* ζωντανούς ιστούς θα πρέπει να προτιμώνται έναντι των μετρήσεων σε νεκρούς ιστούς. Μάλιστα, στην περίπτωση των μετρήσεων σε νεκρούς ιστούς, θα πρέπει να καθορίζεται με ακρίβεια η θερμοκρασία την ώρα της μέτρησης, καθώς οι ιδιότητες του ιστού μεταβάλλονται πάρα πολύ γρήγορα μετά τον κυτταρικό θάνατο.

### 3.4.3 Τεχνικές μέτρησης της εγκεφαλικής αγωγιμότητας

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, ένας μεγάλος αριθμός προσεγγίσεων έχουν προταθεί για την απεικόνιση της αγωγιμότητας του ανθρώπινου σώματος. Στην Συμβατική Εφαρμοσμένη Τομογραφία Ρεύματος-Ηλεκτρικής Αντίστασης (ACEIT), χαμηλής συχνότητας ημιτονοειδή ρεύματα εφαρμόζονται μέσω ηλεκτροδίων τα οποία είναι προσαρμοσμένα στην επιφάνεια του σώματος [91].

Στην Τομογραφία Επαγόμενων Ρεμάτων-Ηλεκτρικής Αντίστασης (ICEIT), χρονομεταβλητά μαγνητικά πεδία με διαφορετικά χωρικά πεδιακά πρότυπα εφαρμόζονται προκειμένου να επάγουν ρεύμα στο σώμα. Και στις δύο τεχνικές, επιφανειακά ηλεκτρόδια χρησιμοποιούνται για να καταγράψουν μετρήσεις τάσης. Πρόσφατα, έχουν προταθεί δύο νέες προσεγγίσεις που χρησιμοποιούν μαγνητικές μετρήσεις για να καθορίσουν την κατανομή της αγωγιμότητας. Στην Απεικόνιση Μαγνητικής Επαγωγής (MRI), ένα πηνίο-πομπός οδηγείται από ένα ημιτονοειδές ρεύμα προκειμένου να παράγει χρονομεταβλητά μαγνητικά πεδία [92], [93]. Όταν ένα σώμα έρχεται σε κοντινή απόσταση με αυτά τα πηνία, επάγονται σε αυτό δινορεύματα. Η κατανομή αυτών των ρευμάτων είναι συνάρτηση της κατανομής της αγωγιμότητας του σώματος. Στη συνέχεια, τα ρεύματα αυτά δημιουργούν δευτερογενή μαγνητικά πεδία, και η ηλεκτρεγερτική δύναμη που επάγεται σε ένα πηνίο-δέκτη καταγράφεται.

Τέλος, στην Τομογραφία Μαγνητικού Συντονισμού-Ηλεκτρικής Αντίστασης (MR EIT), ρεύματα χαμηλής συχνότητας εφαρμόζονται στην επιφάνεια του σώματος, και τα προκύπτοντα μαγνητικά πεδία καταγράφονται με τη χρήση ενός συστήματος MR [94], [95]. Καθώς τα μαγνητικά πεδία μετριούνται εντός του σώματος, καταγράφονται εικόνες υψηλής διακριτικής ικανότητας. Όλες οι προαναφερθείσες μέθοδοι βρίσκονται ακόμα σε ερευνητικό στάδιο και καμιά από αυτές δεν μπορεί ακόμα να δώσει απόλυτης ακρίβειας μετρήσεις αγωγιμότητας για τον εντοπισμό των πηγών.

### 3.4.4 Επίδραση του πλήθους ηλεκτροδίων στο Αντίστροφο πρόβλημα. Εξάρτηση του πλήθους από την αγωγιμότητα

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα συνήθως καταγράφεται χρησιμοποιώντας, όπως και στην περίπτωση της παρούσης διπλωματικής, ως σύστημα ηλεκτροδίων το πρότυπο 10-20. Έχει αναγνωριστεί από την

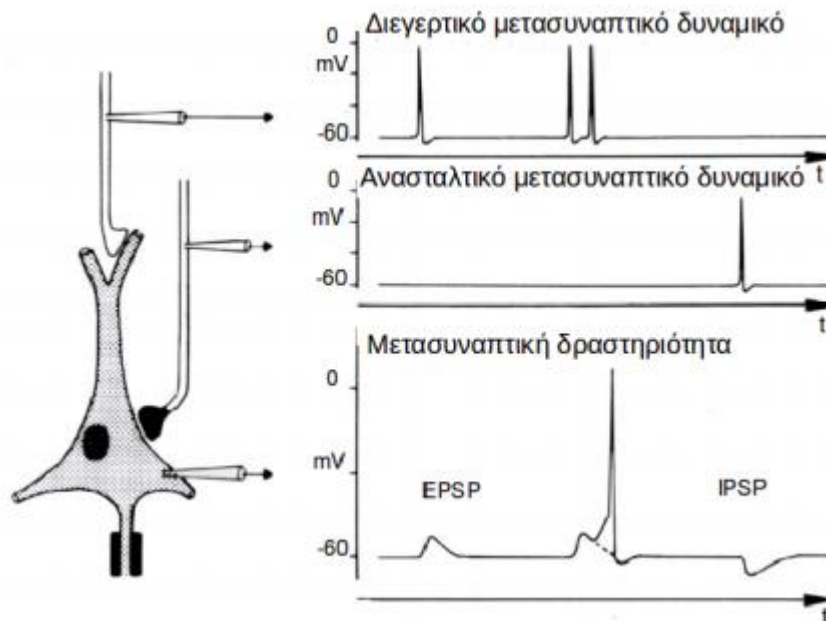
ευρεία κοινότητα ότι το σύστημα 10-20 με 21 ηλεκτρόδια καταγραφής δεν είναι επαρκές για την σύγχρονη έρευνα για τον εγκέφαλο [96], [97], [98], [99]. Το πρώτο βήμα για τη βελτίωση της χωρικής ανάλυσης του ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος είναι η αύξηση του αριθμού των ηλεκτροδίων ΗΕΓ. Αυτή τη στιγμή στο εμπόριο κυκλοφορούν εγκεφαλογράφοι που διαθέτουν έως και 256 ηλεκτρόδια.

Κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών έχουν διεξαχθεί διάφορες μελέτες σχετικά με τα οφέλη της αύξησης του πλήθους των ηλεκτροδίων ΗΕΓ. Επίσης έχει μελετηθεί η επίδραση αυτού του αριθμού και στην ακρίβεια των λύσεων του ευθέως και αντιστρόφου προβλήματος. Σε διάφορα άρθρα [100-105] έχει δείχθει ότι η αύξηση του αριθμού των ηλεκτροδίων μέχρι και τα 128 έχει οδηγήσει σε βελτίωση της ακρίβειας των αποτελεσμάτων.

Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που καθορίζουν τον κατάλληλο αριθμό ηλεκτροδίων. Ένας τέτοιος παράγοντας είναι η τιμή της σχετικής αγωγιμότητας του κρανίου, η οποία όπως και προαναφέρθηκε, έχει μεγάλη επίδραση στην ακρίβεια της λύσης του Αντίστροφου προβλήματος. Ως εκ τούτου, για διαφορετικές ΗΕΓ μετρήσεις που διεξάγονται υπό διαφορετικές περιβαλλοντικές συνθήκες, ο κατάλληλος αριθμός ηλεκτροδίων μεταβάλλεται [67]. Τέλος η χρήση ενεργών ηλεκτροδίων μειώνει τον θόρυβο.

### 3.5 Ευθύ πρόβλημα για την εκτίμηση των πηγών

Ο στόχος του εντοπισμού των πηγών από δεδομένα ΗΕΓ είναι ο προσδιορισμός των περιοχών του εγκεφάλου που ευθύνονται για τα σήματα ΗΕΓ που μας ενδιαφέρουν. Αυτό το πρόβλημα συντίθεται από την επίλυση ενός ευθέως και ενός αντίστροφου προβλήματος. Το ευθύ πρόβλημα λύνεται ξεκινώντας από ένα δοσμένο χώρο πηγών και υπολογίζοντας τα δυναμικά που αυτός θα έδινε ως μετρήσεις στα ηλεκτρόδια. Αυτοί οι υπολογισμοί είναι απαραίτητοι για την επίλυση του αντίστροφου προβλήματος, το οποίο ορίζεται ως ο προσδιορισμός των πηγών του εγκεφάλου που παρήγαγαν τα μετρηθέντα δυναμικά στα ηλεκτρόδια ΗΕΓ. Ο υπολογισμός του ευθέως προβλήματος όπως αναφέρθηκε απαιτεί έναν χώρο πηγών. Αυτός ο χώρος πηγών προκύπτει ως ένας συνδυασμός της θέσης των ηλεκτροδίων πάνω στο κεφάλι (αυτό το βήμα μπορεί να απαιτεί μετασχηματισμό ώστε οι θέσεις να έχουν ως σύστημα αναφοράς αυτό του κεφαλιού), ένα μοντέλο της ανατομίας του κεφαλιού και ένα μοντέλο των ιδιοτήτων αγωγιμότητας και αντίστασης του ιστού.



**Σχήμα 3.5:** Τυπικό μετασυναπτικό δυναμικό που παράγεται στους κορυφαίους δενδρίτες των νευρώνων και αποτελεί την γεννήτρια σημάτων ΗΕΓ

Όπως φαίνεται στο παραπάνω σχήμα, οι γεννήτριες των σημάτων ΗΕΓ είναι τα μετασυναπτικά δυναμικά που παράγονται στους κορυφαίους δενδρίτες των νευρώνων. Αυτά τα κύτταρα παράγουν εξωκυτταρικό ρεύμα το οποίο μπορεί να μοντελοποιηθεί από την διαφορική εξίσωση Poisson και τις οριακές συνθήκες Neumann-Dirichlet. Τα διαμερίσματα στα οποία ρέουν αυτά τα ρεύματα μπορεί να είναι ανισοτροπικά (π.χ. κρανίο και λευκή ουσία). Σε ένα σφαιρικό μοντέλο κεφαλιού με τρία στρώματα (για το πρόβλημα εντοπισμού πηγών από σήματα ΗΕΓ απαιτούνται τρία στρώματα ενώ από ΜΕΓ μόνο ένα) υπάρχει αναλυτική λύση για την επίλυση του ευθέως προβλήματος. Τις δύο τελευταίες δεκαετίες όμως, οι ερευνητές προσπαθούν να λύσουν την εξίσωση του Poisson σε ένα ρεαλιστικό μοντέλο κεφαλιού, όπως προκύπτει από τρισδιάστατες ιατρικές απεικονίσεις. Αυτό το πρόβλημα όμως δεν έχει αναλυτική λύση και απαιτεί αριθμητικούς υπολογισμούς.

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για αυτή την αριθμητική επίλυση παρουσιάζονται ακολούθως και συγκρίνονται. Η μελέτη του 1969 των Rush και Driscoll [67] πάνω στην ευαισθησία των ηλεκτροδίων ΗΕΓ αποτελεί καινοτόμο εργασία στον τομέα του εντοπισμού πηγών. Στην εργασία τους έλυσαν αναλυτικά τις εξισώσεις του Maxwell προκειμένου να χαρτογραφήσουν το πεδίο, το οποίο είναι μόνο εφικτό με τουλάχιστον ύπαρξη ελλειπτικής συμμετρίας. Τα σύγχρονα μοντέλα αποτελούνται από έναν συνδυασμό σύνθετης γεωμετρίας και/ή ηλεκτρικές παραμέτρους, κάνοντας απαραίτητη τη χρήση αριθμητικών μεθόδων όπως η μέθοδος οριακών στοιχείων (BEM), η μέθοδος πεπερασμένων στοιχείων (FEM), και η μέθοδος των πεπερασμένων διαφορών (FDM).

Τα περισσότερα μοντέλα δεν είναι σε θέση να επιτύχουν άμεση λύση, για αυτό χρησιμοποιούν επαναληπτικές μεθόδους όπως η μέθοδος της διαδοχικής υπερχαλάρωσης (SOR), των συζευγμένων κλίσεων (CG), η μέθοδος των υπό συνθήκη συζευγμένων κλίσεων (PCG), ή οι αλγεβρικές μέθοδοι πολλαπλών πλεγμάτων (AMG). Ενώ αυτές οι μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί για τυπικά γραμμικά συστήματα μπορούν να εφαρμοστούν και στην περίπτωση του ημικαθορισμένου προβλήματος του προσδιορισμού των πηγών. Μια περίληψη της κάθε μεθόδου δίνεται στο [106] για τις πρώτες τρεις μεθόδους και στα [107], [108] για την τελευταία μέθοδο. Μια πρώτη διαφορά μεταξύ BEM και FEM ή FDM είναι ο τομέας στον οποίο υπολογίζονται οι λύσεις τους. Στο BEM οι λύσεις υπολογίζονται στα σύνορα μεταξύ των ομογενών ιστροπικών διαμερισμάτων, ενώ στο FEM και FDM η λύση του ευθέως προβλήματος υπολογίζεται στο σύνολο του όγκου. Συνεπώς, οι FDM και FEM οδηγούν σε μεγαλύτερους υπολογιστικούς πόρους από ότι το BEM. Από την άλλη πλευρά, το δυναμικό σε ένα αυθαίρετο σημείο μπορεί να προσδιοριστεί με μέθοδο των πεπερασμένων στοιχείων και με την FDM με εφαρμογή παρεμβολής σε σημεία κοντά σε αυτό, πράγμα το οποίο δεν μπορεί να γίνει στην περίπτωση του BEM όπου είναι απαραίτητη η εκ νέου εφαρμογή του τύπου του Bernard [109] και της αριθμητικής ολοκλήρωσης.

Μια άλλη σημαντική πτυχή είναι η υπολογιστική απόδοση. Στο BEM, ένας πλήρης πίνακας (I-C), όπως προκύπτει από την εξίσωση 3.4

$$V = CV + V_0 \quad (3.4)$$

αν αυτή αντιστραφεί. Όταν τα δυναμικά του τριχωτού της κεφαλής πρέπει να είναι γνωστά και για ένα νέο δίπολο τότε το  $V_0$  πρέπει να επανυπολογιστεί και να πολλαπλασιαστεί με τον ήδη ανεστραμμένο πίνακα

$$(I - C)^{-1} \quad (3.5)$$

Έτσι, από τη στιγμή που η αντιστροφή του πίνακα έχει γίνει μία φορά, το μόνο που απαιτείται είναι ένας πολλαπλασιασμός πινάκων προκειμένου να υπολογιστούν οι νέες τιμές των δυναμικών. Αυτό το μικρό υπολογιστικό φορτίο αποτελεί μεγάλο πλεονέκτημα της μεθόδου BEM κατά την επίλυση του αντίστροφου προβλήματος, όπου απαιτούνται πολυάριθμοι υπολογισμοί του ευθέως προβλήματος. Εναλλακτικά, μια ταχεία εκδοχή της μεθόδου BEM αυξάνει αισθητά την ταχύτητα υπολογίζοντας μόνο  $m$  από τις  $n$  στήλες του αντίστοιχου αντίστροφου πίνακα, ενώ η κανονική διαδικασία αντιστροφής θα διαρκούσε πολύ περισσότερο λόγω της μεγάλης διαστασιμότητας της μήτρας ( $n \times n$ , όπου  $n$  ο αριθμός των κόμβων) [110], [111]. Μέθοδοι προβολών [112] βασισμένες στην παραμετρική αναπαράσταση των επιφανειών επίσης χρησιμοποιούνται για δραστική μείωση του υπολογιστικού φόρτου.

Για τις FEM και FDM δεν είναι εφικτή η άμεση αντιστροφή των μεγάλων αραιών μητρών εξαιτίας των διαστάσεών τους. Τυπικά, 500000 υπολογιστικά σημεία λαμβάνονται υπόψη και έτσι οδηγούν σε συστήματα 500000 εξισώσεων με 500000 αγνώστους. Επομένως με τους σύγχρονους υπολογιστές δεν μπορεί να υπάρξει άμεση αντιστροφή αυτών. Ωστόσο, οι πίνακες που προκύπτουν από τις FEM και FDM μπορούν να αντιστραφούν για δεδομένη διαμόρφωση πηγών, με τη χρήση επαναληπτικών μεθόδων (λυτών) όπως η διαδοχική υπερχαλάρωση (SSOR), η CG ή η AMG (όπως περιγράφηκαν προηγουμένως) [113], [114]. Ένα μειονέκτημα των επαναληπτικών λύσεων είναι το γεγονός ότι για κάθε διαφορετική διαμόρφωση πηγών ο λύτης πρέπει να επαναυπολογιστεί από την αρχή. Οι FEM και FDM θα ήταν υπολογιστικά μη αποδοτικές αν για κάθε δίπολο θα έπρεπε να χρησιμοποιηθεί ένας επαναληπτικός λύτης. Για να ξεπεραστεί αυτό το πρόβλημα χρησιμοποιείται το θεώρημα της αμοιβαιότητας [115]. Όταν χρησιμοποιείται μεγάλος αριθμός διαμερισμάτων τότε θα πρέπει να γίνει δειγματοληψία ενός μεγάλου αριθμού ορίων για τη μέθοδο BEM. Αυτό οδηγεί σε ένα μεγάλο πλήρη πίνακα και άρα σε χαμηλή αριθμητική απόδοση. Στις μοντελοποιήσεις FEM και FDM, η ετερογενής φύση των ρεαλιστικών μοντέλων κεφαλιού κάνει τον πίνακα λιγότερο αραιό. Επιπλέον, η ενσωμάτωση ανισοτροπικών αγωγιμοτήτων μειώνει περαιτέρω την αραιότητα του πίνακα. Αν χρησιμοποιηθούν επαναληπτικές μέθοδοι, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ένα ασταθές σύστημα ή σε πολύ αργή σύγκλιση. Για να επιτευχθεί μία γρήγορη σύγκλιση ή ένα ευσταθές σύστημα πρέπει να ληφθούν υπόψη επιπλέον προπαρασκευαστικές συνθήκες. Η προετοιμασία του συστήματος μετατρέπει το σύστημα των εξισώσεων  $Ax = b$  σε ένα σύστημα με προπαρασκευαστικές συνθήκες που έχει τη μορφή

$$M^{-1}Ax = M^{-1}b \quad (3.6)$$

το οποίο έχει την ίδια λύση με το αρχικό σύστημα. Ο  $M$  είναι ένας προπαρασκευαστικός πίνακας και ο ρόλος του είναι να μειώσει τον λόγο της μεγαλύτερης ιδιοτιμής προς την μικρότερη ιδιοτιμή (condition number) του αρχικού πίνακα ως προς τη βέλτιστη τιμή 1. Η προπαρασκευή (preconditioning) μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη μορφή Jacobi, Gauss-Seidel, Διαδοχικής Υπερχαλάρωσης (SOR), και Συμμετρικής Διαδοχικής Υπερχαλάρωσης (SSOR). Η εφαρμογή αυτών των τριών μεθόδων περιγράφεται στο [116]. Πιο παλιές μέθοδοι χρησιμοποιούν ελλιπή LU παραγοντοποίηση και πολυωνυμική προεπεξεργασία [116], [117].

Για την FDM, σε αντίθεση με τη BEM και FEM, τα υπολογιστικά σημεία καταλαμβάνουν σταθερές θέσεις στα κέντρα των κύβων για μία ισοτροπική προσέγγιση ή στις γωνίες των κύβων για μη ισοτροπική προσέγγιση. Στις μοντελοποιήσεις FEM και BEM τα υπολογιστικά σημεία, οι κορυφές των τετραέδρων και των τριγώνων αντίστοιχα, μπορούν να επιλεγούν πιο ελεύθερα. Ως εκ τούτου, η FEM μπορεί να αναπαραστήσει καλύτερα μη κανονικοποιημένες διεπαφές μεταξύ των διαμερισμάτων, σε σχέση με την FDM, για τον ίδιο αριθμό κόμβων. Ωστόσο, οι τμηματοποιημένες ιατρικές εικόνες οι οποίες χρησιμοποιούν το ρεαλιστικό μοντέλο αγωγιμότητας, απαρτίζονται από κυβικά βόξελς. Όμως η δημιουργία δομημένων πλεγμάτων από κυβικά βόξελς είναι πολύ πιο εύκολη χρησιμοποιώντας FDM. Στις FEM και BEM θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν επιπλέον αλγόριθμοι κατακερματισμού και ψηφιοποίησης προκειμένου να παραχθούν τετράεδρα στοιχεία και επιφανειακά τρίγωνα αντίστοιχα [118]. Τέλος, είναι γνωστό ότι οι αγωγιμότητες σε μερικούς ιστούς του ανθρώπινου κεφαλιού παρουσιάζουν ανισοτροπικότητα. όπως το κρανίο και η λευκή ουσία. Η ανισοτροπικότητα ως παράμετρος μπορεί να συμπεριληφθεί στο FEM [119], και στο FDM [120], αλλά όχι στο BEM.

### 3.6 Αντίστροφο Πρόβλημα

Πρόκειται ουσιαστικά για ένα πρόβλημα προσαρμογής δεδομένων σε καμπύλη. Λαμβάνοντας υπόψη και γκαουσιανό θόρυβο μηδενικής μέσης τιμής, τελικά η εξίσωση προς λύση για τον προσδιορισμό των πηγών γίνεται:

$$d = L * j + N = \sum_p l_p(r_p, e_p) * j_p^T + N \quad (3.7)$$

όπου :

$l_p$ : τα δεδομένα που παράγονται από δίπολα σε γνωστές θέσεις

$r_p$ : οι θέσεις των διπόλων

$e_p$ : ο προσανατολισμός των διπόλων

$j_p$ : οι κυματομορφές των πηγών

*N*: Θόρυβος

*a*: τα μετρούμενα δεδομένα

Ο στόχος του αντίστροφου μοντέλου είναι ο υπολογισμός της θέσης και του πλάτους των πηγών ρεύματος που παράγουν τα μετρούμενα ηλεκτρικά δεδομένα. Αυτό το πρόβλημα όπως αναφέρθηκε και παραπάνω είναι μη επαρκώς ορισμένο. Υπάρχει ένας άπειρος αριθμός λύσεων που αιτιολογούν τα μετρούμενα δεδομένα ισάξια καλά, λόγω της ύπαρξης των "σιωπηλών" πηγών (των πηγών που παράγουν μη μετρήσιμα Η/Μ σήματα. Αυτές οι πηγές μπορούν οποιοδήποτε να προστεθούν σε μία λύση του αντίστροφου προβλήματος χωρίς να επηρεάζουν την προσαρμογή των μετρούμενων δεδομένων σε αυτή. Εξαιτίας αυτής της μη μοναδικότητας, η *a priori* πληροφορία είναι απαραίτητη προκειμένου να περιορίσει το χώρο των δυνατών λύσεων. Αυτή η μη μοναδικότητα γίνεται διαχειρίσιμη κάνοντας υποθέσεις για τη φύση των πηγών (πλήθος, ανατομικοί και νευροσωματικοί περιορισμοί, εκ των προτέρων συναρτήσεις πυκνότητας πιθανότητας, νόρμες, συσχέτιση, μοντέλα συνδιακύμανσης, αραιότητα, χωρικοί περιορισμοί κ.α.)

Οι προηγούμενες ενότητες επικεντρώθηκαν στα διάφορα στάδια που προηγούνται της λύσης του αντίστροφου προβλήματος, όπως είναι οι προσεγγίσεις της γεωμετρίας του κεφαλιού, της αγωγιμότητας, της ακρίβειας των τιμών της αγωγιμότητας. Αυτή η ενότητα πραγματεύεται μερικά ανοιχτά θέματα που σχετίζονται με τη βελτίωση της ευρωστίας της λύσης του αντίστροφου προβλήματος. Τέτοια θέματα είναι η επιλογή του τρόπου καταγραφής των μετρήσεων, του μοντέλου πηγών και πιθανή μετεπεξεργασία.

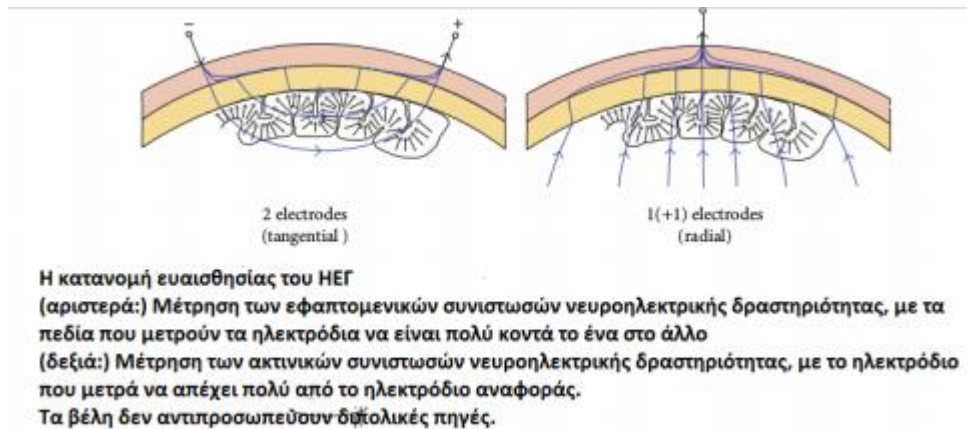
### 3.6.1 ΗΕΓ έναντι ΜΕΓ για το Αντίστροφο Πρόβλημα

Η εισαγωγή της υπεραγωγίμης κβαντικής καταγραφικής συσκευής παρέμβασης (SQUID) κατέστησε δυνατή τη μέτρηση πολύ χαμηλών μαγνητικών πεδίων, τα οποία επάγονται από την ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου. Η μέθοδος αυτή ονομάστηκε μαγνητοεγκεφαλογραφία. Στην αρχή του βιομαγνητικής έρευνας, πολλοί ήλπιζαν ότι τα βιομαγνητικά σήματα θα εμπεριείχαν πληροφορία ανεξάρτητη από τα βιοηλεκτρικά σήματα. Όπως περιγράφεται στο [121] από τον Plonsey, το γεγονός ότι σύμφωνα με το θεώρημα του Helmholtz τα βαθμωτά και τα διανυσματικά δυναμικά πεδίων μπορούν να επιλεγούν ανεξάρτητα, θεωρήθηκε ως απόδειξη για την ανεξαρτησία των ηλεκτρικών και των μαγνητικών μετρήσεων. Από την άλλη πλευρά, θεωρώντας κάποιος την προέλευση των βιοηλεκτρικών ρευμάτων, προκύπτει το συμπέρασμα ότι η απόκλιση και η περιστροφή του αρχικού ρεύματος δεν θα μπορούσε να αποδοθεί αυθαίρετα. Περαιτέρω πειράματα που περιγράφονται στο [85] επισημάνουν τη σχετική συνεισφορά των δευτερευουσών πηγών τόσο στα ηλεκτρικά όσο και στα μαγνητικά πεδία. Επομένως, προκύπτει το συμπέρασμα ότι ενώ δεν μπορούμε να ισχυριστούμε ότι μόνο οι μετρήσεις βιοηλεκτρικών ή μόνο βιομαγνητικών πεδίων είναι αρκετές για τον προσδιορισμό των άλλων (βιομαγνητικών και βιοηλεκτρικών αντίστοιχα) [122], από την άλλη πλευρά δεν πρέπει να περιμένουμε σημαντικές διαφορές στις πληροφορίες που προκύπτουν από τα δύο αυτά είδη μετρήσεων.

Το συμπέρασμα ότι οι ηλεκτρικές και οι μαγνητικές μετρήσεις παρέχουν συγκρίσιμη πληροφορία έχει επιβεβαιωθεί τόσο σε θεωρητικό επίπεδο όσο και σε επίπεδο προσομοίωσης. Χρησιμοποιώντας μια νέα έννοια του μισού όγκου ευαισθησίας, οι Malmivuo et al. [123] απέδειξαν ότι οι μετρήσεις ΗΕΓ και ΜΕΓ καταγράφουν την ηλεκτρική δραστηριότητα με πολύ παρόμοιο τρόπο, πράγμα που σημαίνει ότι οι διαφορές μεταξύ των ΗΕΓ και ΜΕΓ στο μέγεθος του μισού όγκου ευαισθησίας και στη μορφή των κατανομών ευαισθησίας είναι πολύ μικρές. Περαιτέρω αξιολογήσεις της χωρικής ανάλυσης των πηγών του φλοιού στο σφαιρικό μοντέλο έδειξαν καλύτερα αποτελέσματα με ΗΕΓ μετρήσεις [124]. Επιπλέον, προσομοιώσεις που έγιναν στο [125] επιβεβαιώνουν ένα μικρό πλεονέκτημα της καταγραφής σημάτων ΗΕΓ στον προσδιορισμό της θέσης και του προσανατολισμού πολλών πηγών, με τα καλύτερα αποτελέσματα να προκύπτουν για συνδυασμό μετρήσεων ΗΕΓ και ΜΕΓ.

Μια πιο σύγχρονη έρευνα [126] που μελέτησε ξεχωριστά μετρήσεις από ΗΕΓ και ΜΕΓ με μεθόδους αναγνώρισης προτύπων για την αναγνώριση της διεύθυνσης κίνησης του χεριού, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι και οι δύο τύποι μετρήσεων έδιναν ίσης αξίας πληροφορία. Για τον λόγο αυτό στο σημείο αυτό μπαίνει ο παράγων κόστος της καταγραφικής μεθόδου. Τα όργανα ΜΕΓ κοστίζουν περίπου 20 φορές περισσότερο από ό,τι τα όργανα ΗΕΓ με τον ίδιο αριθμό καναλιών. Λαμβάνοντας αυτό υπόψη, προκειμένου να βελτιώσει την ακρίβεια της λύσης του Αντίστροφου προβλήματος η ερευνητική κοινότητα προσπαθεί πρώτα και κύρια να βελτιώσει όλες τις πτυχές της τεχνολογίας ΗΕΓ, όπως είναι ο

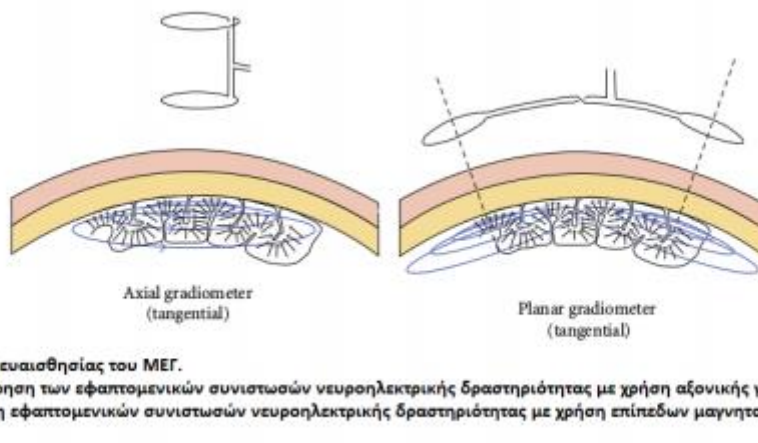
αριθμός των καναλιών, η ακρίβεια της θέσης των ηλεκτροδίων, τα μοντέλα της γεωμετρίας του κεφαλιού, η ακρίβεια της αντίστασης και της αγωγιμότητας του μοντέλου του ιστού.



**Σχήμα 3.6:** Ευαισθησία του Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος στην εφαπτομενική και στην ακτινική διεύθυνση

Μία πολύ σημαντική παρατήρηση είναι ότι η ευαισθησία των μετρήσεων ΗΕΓ είναι ορθογώνιες με την ευαισθησία των μετρήσεων ΜΕΓ. Η καταγραφική μέθοδος ΗΕΓ εντοπίζει κυρίως ηλεκτρικές πηγές οι οποίες βρίσκονται ακτινικά στο τριχωτό της κεφαλής με ηλεκτρόδια που απέχουν αρκετά μεταξύ τους, και πηγές που βρίσκονται εφαπτομενικά στο τριχωτό της κεφαλής με ηλεκτρόδια που βρίσκονται πολύ κοντά το ένα στο άλλο.

Αντίθετα, η ΜΕΓ καταγραφική μέθοδος εντοπίζει μόνο πηγές στην ακτινική διεύθυνση:



**Σχήμα 3.7:** Ευαισθησία του Μαγνητοεγκεφαλογραφήματος μόνο στην ακτινική διεύθυνση

Καταλήγοντας, με εξαίρεση το κόστος, αυτοί οι δύο τύποι καταγραφής μετρήσεων παρέχουν παρόμοια πληροφορία σχετικά με τις πηγές του εγκεφάλου όσον αφορά στην ακρίβεια του εντοπισμού τους, στη χωροχρονική διακριτική ικανότητα και σε ότι αφορά την δυνατότητα αποκωδικοποίησης και πρόβλεψης των αποτελεσμάτων.

### 3.6.2 Μοντέλα Πηγών

Υπάρχει μεγάλη βιβλιογραφία η οποία πραγματεύεται όλες τις διαθέσιμες μεθόδους για την επίλυση του ηλεκτρομαγνητικού αντίστροφου προβλήματος, εστιάζοντας στην εκτίμηση της ηλεκτρικής



δραστηριότητας (κατανομή των πηγών) μέσα στο κεφάλι δοθέντων εξωτερικών μετρήσεων των ηλεκτρικών ή/και μαγνητικών πεδίων [99], [127], [128]. Παρόλα αυτά, πριν από την εφαρμογή της λύσης του αντίστροφου προβλήματος, πρέπει να καθοριστούν οι τύποι των πηγών και η πιθανή κατανομή τους μέσα στο κεφάλι. Οι εκτιμήσεις της λύσης του αντίστροφου προβλήματος διαφέρουν ανάλογα με τις παραδοχές που έχουν γίνει για το μοντέλο των πηγών.

Συγκρίνοντας τον αριθμό των αγνώστων του μοντέλου πηγής με το πλήθος των δεδομένων μπορούμε να ορίσουμε δύο τύπους προβλήματος: Πρώτον, τα υπερκαθορισμένα προβλήματα (όπως είναι οι λύσεις διπόλων) με περισσότερα δεδομένα από ότι αγνώστους μπορεί να διαφέρουν στους αλγορίθμους ελαχιστοποίησης και να αποκλίνουν από το τοπικό ελάχιστο, καθώς επίσης και να χρειάζονται μαθηματικούς περιορισμούς για την λύση τους.

Αυτά τα μοντέλα απαιτούν παραδοχές όσον αφορά στον αριθμό και την θέση των πηγών του εγκεφάλου, οι οποίες μοντελοποιούνται σαν σημειακά δίπολα, και δίνουν μοναδική λύση με την προϋπόθεση ότι υπάρχει ολικό ελάχιστο. Μελέτες αριθμητικής προσομοίωσης έχουν δείξει ότι μία ακριβής εκτίμηση των χρονικών μεταβλητών ενός μοντέλου διπόλων εξαρτάται άμεσα από την ικανότητα λύσης και ακριβούς προσδιορισμού των πηγών του εγκεφάλου [129]. Μελέτες σε ζώα αλλά και μελέτες fMRI και PET σε ανθρώπους δείχνουν ότι η αισθητική και γνωσιακή λειτουργία μπορεί να θεωρηθεί ως ένα δίκτυο κατανεμημένων πηγών δραστηριότητας.

Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν τα μη σαφώς ορισμένα προβλήματα (όπως στην παρούσα διπλωματική) με περισσότερους αγνώστους από δεδομένα, για την επίλυση των οποίων χρησιμοποιούνται γραμμικές προσεγγίσεις ελάχιστης νόρμας [128], [130], [131]. Μια τέτοια προσέγγιση αποτελεί πρόκληση, δεδομένου ότι ενδέχεται να απαιτείται περαιτέρω κανονικοποίηση και εφαρμογή βαρών. Παρακάτω παρουσιάζονται σύντομα τέσσερα βασικά μοντέλα πηγών :

(1) Μοντέλο διπόλου-ισοδύναμου ρεύματος: Αυτό το μοντέλο πηγών υποθέτει ότι η μέτρηση προκύπτει από μία συγκεντρωμένη πηγή. Αυτό το μοντέλο είναι έγκυρο για ισχυρές και χωρικά περιορισμένες πηγές (π.χ. για εστιασμένη επιληψία) ή πηγές σε μεγάλο βάθος για τις οποίες λαμβάνουμε μετρήσεις από επιφάνεια σε μεγάλη απόσταση από αυτές.

(2) Διπολικά μοντέλα όπως χρησιμοποιούνται στα υπερκαθορισμένα προβλήματα: Αυτά τα μοντέλα θεωρούν ότι τα μετρούμενα πεδία οφείλονται σε έναν πολύ μικρό αριθμό πηγών με άγνωστες θέσεις και προσανατολισμούς. Το συγκεκριμένο μοντέλο είναι κατάλληλο για χαμηλού βαθμού δεδομένα, όπως αυτά που προκύπτουν από φιλτράρισμα και μέσους όρους προκλητών δυναμικών [132], [133].

(3) Μοντέλα του φλοιού: Με την ακραία παραδοχή ότι οι πηγές σε μεγάλο βάθος δεν συνεισφέρουν στα εξωτερικά πεδία του κεφαλιού, αυτό το μοντέλο θεωρεί ότι οι πρωταρχικές πηγές βρίσκονται μόνο στον μανδύα του φλοιού με περιορισμένο προσανατολισμό. Το μοντέλο αυτό χρησιμοποιείται για ανάλυση μετρήσεων που σχετίζονται με ενεργοποίηση σε πρωτογενείς περιοχές του φλοιού [128]. Τα τρία προηγούμενα μοντέλα πηγών είναι μοντέλα οδηγούμενα από τα εκάστοτε δεδομένα, με την έννοια ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο υπό πολύ συγκεκριμένες πειραματικές συνθήκες και ότι δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν γενικευμένα μοντέλα για πηγές ΗΕΓ και ΜΕΓ.

(4) Κατανομή Δυναμικών μέσα στο κεφάλι: Οι ηλεκτρομαγνητικές μετρήσεις πάνω ή κοντά στο τριχωτό της κεφαλής οφείλονται σε κατανομές δυναμικών μέσα στον εγκέφαλο. Αυτά τα ενδοκρανιακά δυναμικά, που αναπαριστούν την πρωτογενή πηγή, δημιουργούνται μέσα στη φαιά ουσία και όχι μόνο στον φλοιό. Αυτό το μοντέλο πηγών είναι συμβατό με όλους τους προηγούμενους γεωμετρικούς περιορισμούς. Τα δίπολα που αναφέρθηκαν στα τρία προηγούμενα μοντέλα αποτελούν μία ειδική κατηγορία αυτών των μοντέλων. Αυτό το μοντέλο πηγών είναι πολύ σημαντικό, διότι συνεπάγεται σημαντικές θεωρητικές και αριθμητικές απλοποιήσεις. Λύνει το θέμα των εστιασμένων έναντι των κατανεμημένων πηγών αφού πλέον έχουν επιλεχθεί τα μοντέλα των πηγών και έχει περιγραφεί η απαιτούμενη προεργασία, στο σημείο αυτό πρέπει να γίνει η επιλογή της μεθόδου για την επίλυση του αντίστροφου προβλήματος. Για την επιλογή της κατάλληλης μεθόδου πρέπει να ληφθούν υπόψη τα θέματα της ακόλουθης υποενότητας.

### 3.6.3 Λύσεις του αντίστροφου προβλήματος και χωρικά φίλτρα

Μία καλή προσέγγιση για τη λύση του αντίστροφου προβλήματος σε φυσικούς όγκους είναι η εκτίμηση χωρικών φίλτρων τα οποία απομονώνουν την δραστηριότητα που προέρχεται από μία συγκεκριμένη περιοχή ενώ ταυτόχρονα προσπαθούν να αποσιωπήσουν την δραστηριότητα από όλες τις υπόλοιπες. Αυτές οι μέθοδοι, οι οποίες είναι γνωστές ως "Διαμορφωτές" (Beamformers), είναι πολύ χρήσιμες διότι η λύση μπορεί να υπολογιστεί ανεξάρτητα για κάθε σημείο λύσης. Το γεγονός ότι με αυτό τον τρόπο μπορούμε να υπολογίσουμε μία ανεξάρτητη εκτίμηση για κάθε σημείο ξεχωριστά, δεν σημαίνει ότι αυτή η εκτίμηση δεν επηρεάζεται από το φαινόμενο των πολλαπλών ενεργών πηγών. Όλες οι μέθοδοι για την λύση του αντίστροφου προβλήματος βασίζονται στην εξίσωση:

$$G = C * L' * (L * C * L')^+ \quad (3.8)$$

Η πηγή  $j_{est}$  που εκτιμάται από αυτή την εξίσωση, θα ανήκει στο χώρο που καλύπτεται από τις στήλες του  $C * L'$  τόσο για την περίπτωση χωρίς θόρυβο όσο και για την περίπτωση με θόρυβο. Από την άλλη πλευρά, όπως διατυπώνεται από την 3.3 ο μόνος τρόπος για να αλλάξει κανείς τις στήλες του πίνακα ανάλυσης (και κατ'επέκταση την εκτιμώμενη πηγή) είναι εφαρμόζοντας δεξί μετασχηματισμό στο πεδίο. Αυτές οι δύο διαδικασίες σε συνδυασμό οδηγούν σε καλές εκτιμήσεις πηγών όταν ο  $C$  έχει επιλεγεί με βάση κάποια a priori πληροφορία και όταν εφαρμόζεται μετασχηματισμός του δεξιού χεριού στο πεδίο [134].

### 3.6.4 Αξιόπιστες μέθοδοι για την ανάλυση ΗΕΓ/ΜΕΓ πηγών

Το πρόβλημα με την εκτίμηση πηγών ΗΕΓ/ΜΕΓ μπορεί να ερμηνευθεί ως εξής: Τα μετρούμενα δεδομένα παρέχουν ακριβή (όσο αυτό είναι δυνατόν λόγω του θορύβου) αλλά εντοπισμένη χωρικά πληροφορία. Προκειμένου να γνωρίζουμε περισσότερα για όλο το σύστημα του εγκεφάλου, πρέπει να ανέλθουμε σε ανώτερα ποιοτικά επίπεδα που αντιστοιχούν σε χάρτες επιφάνειας και σε τρισδιάστατες κατανομές πηγών. Με αυτό τον τρόπο αποκτάται μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα αλλά πιθανώς με μεγαλύτερο βαθμό αβεβαιότητας (συγκρινόμενος με τα δεδομένα από τους αισθητήρες). Όπως και στην περίπτωση των μετρήσεων fMRI [135], γενικά δεν μπορούμε να βασιστούμε στα πλάτη που παρέχονται από τη λύση του αντίστροφου προβλήματος για να συγκρίνουμε την νευρωνική δραστηριότητα σε δύο διαφορετικές περιοχές. Για τον ίδιο λόγο πηγές "φαντάσματα" εμφανίζονται σε κάθε ανακατασκευή. Ο διαχωρισμός των πραγματικών πηγών από τις πλασματικές είναι σχεδόν αδύνατος, εκτός και αν γνωρίζουμε την πραγματική κατανομή.

Συνεπώς, η κατανομή πηγών που λαμβάνουμε από έναν μόνο χάρτη είναι η πιο ανακριβής εικόνα που μπορούμε να έχουμε για τον εγκέφαλο. Παρακάτω παρατίθενται ορισμένοι τρόποι προκειμένου να αυξηθεί η αξιοπιστία των λειτουργικών εικόνων που προκύπτουν από την επίλυση του προβλήματος εκτίμησης των πηγών.

(1) Λήψη υπόψη των χωρικών φίλτρων που προαναφέρθηκαν.

(2) Υπολογισμός μεγεθών ή σχημάτων με βάση την χρονική στιγμή ενεργοποίησης των πηγών και όχι το πλάτος τους. Επίσης, χρησιμοποίηση δεικτών και μεγεθών που είναι ανεξάρτητα από τον παράγοντα κλίμακας που υφίστανται τα ενδοκρανιακά σήματα, όπως είναι οι συντελεστές ετεροσυσχέτισης.

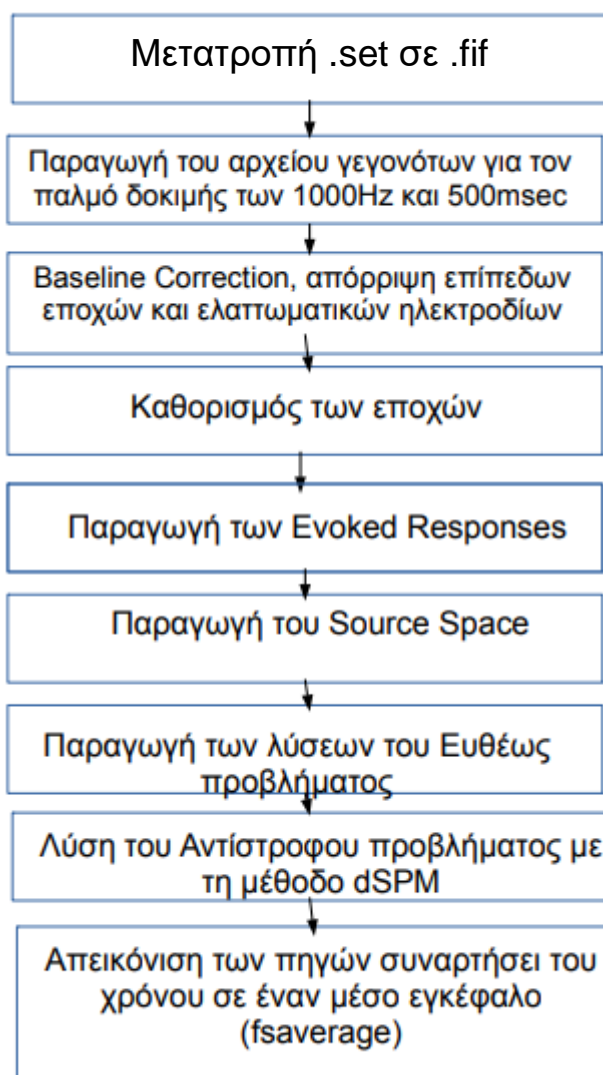
(3) Αξιολόγηση διαφορών στα σήματα κατά τη χρονική διάρκεια του ερεθίσματος ή πριν από αυτό και όχι μετά από αυτό, προκειμένου να υπάρξει συστηματική μείωση των πηγών "φαντάσματα" [85], [136].

## 3.7 Ροή επεξεργασίας των δεδομένων για το πέρασμα στον χώρο πηγών από το χώρο των ηλεκτροδίων με χρήση του MNE-Python

Η ανάλυση δεδομένων ΗΕΓ για την επίλυση του προβλήματος εντοπισμού πηγών περιλαμβάνει τρεις τύπους κωδικοποιημένων σε MNE-Python "δοχείων" για τα δεδομένα, τα οποία καλούνται Raw (ακατέργαστα), Epochs (εποχές) και Evoked (Προκλητά) αντικείμενα.

Τα Raw ακατέργαστα δεδομένα είναι αυτά που βγαίνουν ως έξοδος από το καταγραφικό σύστημα. Εν γένει τα δεδομένα που προέρχονται από τα εκάστοτε καταγραφικά συστήματα έχουν διάφορες τυποποιημένες μορφές για τις οποίες το MNE-Python παρέχει έτοιμες συναρτήσεις για την μετατροπή τους στη μορφή που υποστηρίζει η πλατφόρμα (.fif). Στην παρούσα διπλωματική τα αρχικά δεδομένα ήταν σε μορφή EEGLAB (.set). Η μετατροπή περιγράφεται σε αντίστοιχο ακόλουθο κεφάλαιο. Όταν τα ακατέργαστα δεδομένα τμηματοποιηθούν σε κομμάτια χρονικά καλούνται Epochs ή δοκιμές. Οι εποχές συνήθως αντιστοιχούν σε τμήματα δεδομένων μετά από κάθε επανάληψη ενός ερεθίσματος (ή και κάποια δείγματα πριν από το ξεκίνημα του ερεθίσματος). Η εξαγωγή του μέσου όρου αυτών των εποχών που αντιστοιχούν στο ίδιο ερέθισμα παράγει τα Evoked προκλητά δεδομένα.

Η ροή της εργασίας που πραγματοποιήθηκε για την επίλυση του προβλήματος υπολογισμού των πηγών από τα δεδομένα ΗΕΓ συνοψίζεται στο ακόλουθο διάγραμμα ροής. Στη συνέχεια αναλύεται το κάθε στάδιο ξεχωριστά.



**Σχήμα 3.8:** Διάγραμμα Ροής της Διαδικασίας για μετάβαση από το χώρο των ηλεκτροδίων στο χώρο πηγών με χρήση του MNE-Python.

Ακολουθεί η θεωρητική ερμηνεία των βασικότερων από αυτά τα στάδια. Στο επόμενο κεφάλαιο παρουσιάζονται αναλυτικά τα αποτελέσματα κάθε σταδίου με επεξήγηση των βημάτων και επεξηγηματικές εικόνες.

### 3.7.1 Μετατροπή του τύπου δεδομένων ΗΕΓ από .set σε .fif

Τα συνεχόμενα ακατέργαστα (raw) δεδομένα αποθηκεύονται με τη χρήση της κλάσης Raw. Το MNE-Python υποστηρίζει ανάγνωση από ποικίλους τύπους αρχείων όπως είναι οι Set (EEGLAB), BTI/4D, KIT, EDF, Biosemi BDF και BrainVision EEG. Άλλες μορφές όπως η eXimia ή CTF μπορούν να μετατραπούν σε .fif τύπο με χρήση των συναρτήσεων που παρέχονται στο πακέτο MNE-C. Το "Neo project" (Garcia et al.) χρησιμοποιεί αναγνώστες σε Python για ανάγνωση αρχείων micromed και elan, προκειμένου να διευκολύνει την χρήση αυτών των μορφών από το MNE-Python. Επιπλέον, για όλους τους προαναφερθέντες τύπους αρχείων υπάρχουν συναρτήσεις στο MNE-Matlab για την μετατροπή αυτών στην μόνη αποδεκτή μορφή από το MNE, την .fif.

Η μορφή FIF περιλαμβάνει δομές και ιδιότητες των αντικειμένων. Επιτρέπει την οργάνωση κάθε τύπου πληροφορίας σε πολύφυλλη δομή δέντρου με στοιχεία, γνωστά ως "ετικέτες"(tags). Αυτή η οργάνωση του FIF αρχείου επιτρέπει την ανάγνωση δεδομένων από τον δίσκο μόνο όταν χρειάζεται. Αυτή η πρόσβαση κατ' επιλογή κληροδοτείται και σε άλλες κλάσεις που παρέχονται από την κλάση Raw (όπως οι κλάσεις Epochs και Evoked), γεγονός που προσφέρει τη δυνατότητα της επεξεργασίας δεδομένων με πολύ περιορισμένη χρήση της μνήμης.

Το πρόβλημα στην συγκεκριμένη διπλωματική ήταν ότι η αρχική μορφή των δεδομένων μας, όπως προέκυψαν από το καταγραφικό μηχάνημα-εγκεφαλογράφο δεν ήταν σε τυποποιημένη μορφή .fif, αλλά σε μορφή που προκύπτει από το EEGLAB .set/.fdt. Πιο συγκεκριμένα, το αρχείο των δεδομένων μας περιλαμβάνει 1090520 στήλες, οι οποίες αντιστοιχούν στα δείγματα στο χρόνο, και 31 γραμμές, οι οποίες αντιστοιχούν στα 31 ηλεκτρόδια. Οι 1090520 στήλες αντιστοιχούν σε επαναλήψεις διαφορετικών δοκιμών, όπως περιγράφονται πολύ αναλυτικά στο κεφάλαιο 4 όπου αναλύεται ο σχεδιασμός του πειράματος. Για την μετατροπή των δεδομένων από .set σε .fif χρησιμοποιήθηκε matlab και MNE-Python.

Έπειτα, χρησιμοποιήθηκαν οι κλάσεις Raw και create\_info από την MNE-Python για την κατασκευή του αρχείου (fname)\_raw.fif, το οποίο αποτελεί και την αποδεκτή μορφή ακατέργαστων δεδομένων για την πλατφόρμα. Η συνάρτηση read\_raw\_eeglab απλά μετατρέπει τα δεδομένα .set σε Raw μορφή κατάλληλη για το MNE-Python. Η create\_info είναι η συνάρτηση η οποία διαβάζει τις απαραίτητες πληροφορίες για την οργάνωση της fif δομής (όπως είναι τα ονόματα και οι τύποι των καναλιών, οι συντεταγμένες των καναλιών κ.α.) όταν πρόκειται για τυποποιημένη μορφή αρχείου εγκεφαλογραφήματος. Όταν όμως αυτές οι πληροφορίες δεν υπάρχουν εντός του αρχείου, όπως στην περίπτωση του tct, πρέπει να εισαχθούν μία-μία μέσω της create\_info. Έπειτα, το object που παράγεται αποθηκεύεται με κατάληξη \_raw.fif.

Για την εισαγωγή των θέσεων των ηλεκτροδίων χρειάστηκε μια επιπλέον συνάρτηση για την συμπλήρωση του αρχικού raw.fif αρχείου που παρήχθη, η create\_montage.

### 3.7.2 Φιλτράρισμα των δεδομένων-Απομόνωση του προς μελέτη γεγονότος από τα συνολικά δεδομένα ΗΕΓ- Καθορισμός των προς μελέτη εποχών

#### Φιλτράρισμα

Ένα από τα τυπικά στάδια προεπεξεργασίας όπως αναφέρθηκε παραπάνω είναι το φιλτράρισμα και η απομόνωση του θορύβου (όπως είναι artifacts λόγω ανοιγοκλεισίματος των ματιών ή λόγω του καρδιακού παλμού). Οι παλμοί της καρδιάς είναι ασυσχέτιστοι με τα σήματα του εγκεφάλου. Για το λόγο αυτό υπολογίζονται οι τιμές noise\_covariance και data\_covariance, προκειμένου να εξαχθεί ο θόρυβος από τα δεδομένα. Επιπλέον, τα δεδομένα φιλτράρονται με ένα βαθυπερατό φίλτρο από 0 ως 40 Hz. Επιλέγεται αυτό το φάσμα συχνοτήτων διότι οι εγκεφαλικοί ρυθμοί τόσο ηρεμίας όσο και εγκεφαλικής δραστηριότητας ως αντίδραση σε ερέθισμα, όπως αναλυτικά περιγράφονται στο κεφάλαιο 2, ανήκουν σε αυτό το εύρος. Ο κύριος στόχος της προεπεξεργασίας των δεδομένων είναι η εξασθένιση του θορύβου και των artifacts που οφείλονται σε εξωγενείς (περιβαλλοντικούς) και σε ενδογενείς (βιολογικούς) παράγοντες. Οι στρατηγικές μείωσης του θορύβου χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: (α) Αποκλεισμός των μολυσμένων τμημάτων από τα δεδομένα και (β) Εξασθένιση των artifacts με χρήση τεχνικών επεξεργασίας σήματος (Gross et al., 2013). Τα δεδομένα, όπως αναλυτικά

περιγράφεται στο επόμενο κεφάλαιο με απεικόνιση των αποτελεσμάτων κάθε σταδίου της προεπεξεργασίας, εκτός από φιλτράρισμα, υπέστησαν Baseline Correction, απόρριψη επίπεδων εποχών και απόρριψη ελαττωματικών (“κακών”) ηλεκτροδίων. Αυτά τα βασικά στάδια προεπεξεργασίας αναλύονται διεξοδικά στο επόμενο κεφάλαιο όπου και παρουσιάζεται η σημασία τους μέσω των αποτελεσμάτων.

### Καθορισμός Γεγονότων-Εποχών στην παρούσα εργασία

Τα τυπικά ΗΕΓ/ΜΕΓ πειράματα περιλαμβάνουν την παρουσία ερεθισμάτων και αντιδράσεις βασισμένες σε κάποια ολοκλήρωση ενός καθήκοντος από το άτομο (γεγονός). Η εμφάνιση κάθε ερεθίσματος ή κάθε αντίδρασης του ατόμου χρησιμοποιείται για τον ορισμό των εποχών, όπου η κάθε εποχή περιλαμβάνει το χρονικό διάστημα πριν και μετά από το γεγονός. Η παρουσίαση των μεθοδολογιών θα γίνει για το αντικείμενο 1 (subject 1). Αντιστοίχως ακολουθήθηκαν οι διαδικασίες και για τα άλλα αντικείμενα, με διαφορετικούς χρόνους και μεγέθη δεδομένων.

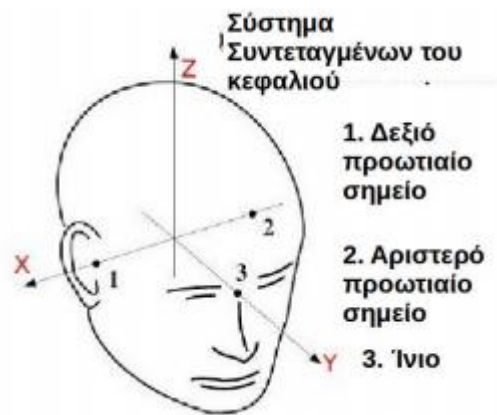
Ως εποχή ορίστηκαν 500 msec πριν την έναρξη του event έως και 1000 msec μετά την ολοκλήρωσή του. Οπότε για όλη την διάρκεια των 1090520 msec ορίστηκαν 67 εποχές διάρκειας 1500 msec. Για τη δεύτερη δοκιμή, ορίστηκαν 0 sec πριν το event και 500ms μετά από αυτό, επομένως συνολικά 15 εποχές διάρκειας 500 ms.

Όταν τα δεδομένα τμηματοποιούνται σε εποχές, κάποιες εποχές μπορούν να απορριφθούν με οπτική επιθεώρηση ή αυτόματα με τον ορισμό κατωφλίων για peak to peak πλάτη και εντοπισμό εντελώς επίπεδων σημάτων. Αντί για τον απλό αποκλεισμό των μολυσμένων από θόρυβο δεδομένων, τα artifacts μπορούν μερικές φορές να αφαιρεθούν ή να ελαττωθούν αισθητά με μεθόδους αποσύνθεσης σήματος όπως είναι η SSP (Uusitalo and Ilmoniemi, 1997) ή η ICA. Η υπόθεση πίσω από την μέθοδο SSP είναι ότι τα artifacts είναι περιορισμένα σε ένα μικρών διαστάσεων υπόχωρο με συγκεκριμένα τοπογραφικά μοτίβα τα οποία είναι ορθογώνια ή σχεδόν ορθογώνια προς τα μοτίβα των σημάτων του εγκεφάλου και έτσι μπορούν να συμπιεστούν με κατάλληλα διανύσματα προβολών. Τα διανύσματα προβολών μπορούν να εξαχθούν από τις κλάσεις Raw και Epochs. Από τη στιγμή που τα διανύσματα προβολών έχουν προσδιορισθεί για να αφαιρεθούν από τη μετρούμενη πληροφορία, το MNE ελαχιστοποιεί το χώρο στη μνήμη και το δίσκο με το να μην τροποποιεί τα αρχικά δεδομένα αλλά εφαρμόζοντας τις προβολές την ώρα που ζητούνται από τον χρήστη. Με τον τρόπο αυτό ο χρήστης μπορεί να συγκρίνει τα αποτελέσματα από διάφορες SSP και επιλεκτικά να απορρίψει κάποια διανύσματα προβολών αν προκαλούν μεγάλη απόσβεση στα σήματα ενδιαφέροντος.

### 3.7.3 Υπολογισμός ευθέως προβλήματος με χρήση του MNE-Python

Ο υπολογισμός του ευθέως προβλήματος, του οποίου η σχετική θεωρία έχει αναλυτικά παρουσιαστεί παραπάνω, πραγματοποιήθηκε με την υλοποίηση των παρακάτω τριών βημάτων.

(1) Εισαγωγή των θέσεων των ηλεκτροδίων και παραγωγή του πίνακα μετασχηματισμού (trans): Τα 31 ηλεκτρόδια όπως φαίνονται και στο σχήμα στο κεφάλαιο 2 καταλαμβάνουν από μία θέση (x,y,z) στο καρτεσιανό σύστημα της κάσας του εγκεφαλογράφου. Αυτές οι 31 θέσεις έπρεπε να μετατοπιστούν ως προς το καρτεσιανό σύστημα του κεφαλιού. Ο πίνακας που προκύπτει από αυτή την μετατόπιση στον z άξονα και περιστροφή είναι ένας πίνακας 4x4. Ο πάνω υποπίνακας 3x3 που εμπεριέχεται σε αυτόν αναφέρεται στην περιστροφή που υπόκειται το ένα σύστημα συντεταγμένων ως προς το άλλο. Η τέταρτη γραμμή και στήλη αναφέρονται στην μετατόπιση ως προς τον άξονα z. Το σύστημα συντεταγμένων του κεφαλιού που παρουσιάζεται στην ακόλουθη εικόνα είναι ένα δεξιόστροφο καρτεσιανό σύστημα. Η διεύθυνση του X άξονα είναι από αριστερά προς τα δεξιά, του Y άξονα προς τα εμπρός και του Z άξονα προς τα πάνω.



**Σχήμα 3.9:** Το σύστημα συντεταγμένων του κεφαλιού

Εκφράζεται σε μέτρα ως προς ορθογώνιο καρτεσιανό σύστημα του οποίου οι άξονες διέρχονται μέσα από εξωτερικά χαρακτηριστικά σημεία του κεφαλιού.

Ο X άξονας διέρχεται ακριβώς μέσα από το δεξιό προωτιαίο σημείο (RPA).

Ο Y άξονας διέρχεται ακριβώς μέσα από το ίνιο.

Ο Z άξονας διέρχεται από την περιοχή που είναι κατακόρυφη στο επίπεδο XY με φορά προς τα πάνω.

Η αρχή των αξόνων βρίσκεται στην τομή της ευθείας που ενώνει το αριστερό προωτιαίο σημείο (LPA) με το δεξιό προωτιαίο σημείο (RPA) με την κάθετη σε αυτή ευθεία που διέρχεται από το ίνιο.

Αντίθετα, στο καταγραφικό σύστημα των ΗΕΓ :

Ο X άξονας πηγαίνει προς το ίνιο.

Ο Y άξονας πηγαίνει σχεδόν προς το αριστερό προωτιαίο σημείο (LPA), κάθετος στον X.

Ο Z άξονας πηγαίνει σχεδόν προς την κορυφή του κεφαλιού, κατακόρυφος στους X και Y.

Η αρχή των αξόνων βρίσκεται ακριβώς στη μέση της ευθείας που ενώνει το αριστερό προωτιαίο σημείο (LPA) με το δεξιό προωτιαίο σημείο (RPA).

(2) Υπολογισμός των τριών στρωμάτων ΒΕΜ: Όπως αναλυτικά έχει περιγραφεί, επειδή τα δεδομένα μας είναι ΗΕΓ, η αγωγιμότητα παίζει πολύ σημαντικό ρόλο. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητο να ληφθούν υπόψη τρία στρώματα στο μοντέλο του κεφαλιού: το τριχωτό της κεφαλής, το εξωτερικό κρανίο και το εσωτερικό κρανίο. Στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζονται οι αγωγιμότητες για τους διάφορους ιστούς του εγκεφάλου όπως έχουν υπολογιστεί από τους ερευνητές τα τελευταία χρόνια.

Διαμερίσματα	Geddes & Backer (1967)	Oostendorp (2000)	Goncalves (2003)	Guittierrez (2004)	Lai (2005)
Δέρμα της κεφαλής	0.43	0.22	0.33	0.749	0.33
Κρανίο	0.006-0.015	0.015	0.0081	0.012	0.0132
Εγκεφαλονωτιαίο υγρό	-	-	-	1.79	-
Εγκέφαλος	0.12-0.48	0.22	0.33	0.313	0.33
$\sigma_{\text{δέρματος κεφαλής}} / \sigma_{\text{κρανίου}}$	80	15	20-50	26	25

**Σχήμα 3.10:** Οι αγωγιμότητες διαφόρων ιστών του εγκεφάλου

(3) Εκτίμηση πηγών: Η εκτίμηση των πηγών όπως προαναφέρθηκε προαπαιτεί τον προκαθορισμό του χώρου πηγών, ο οποίος προσδιορίζει τις θέσεις των υποψήφιων διπόλων πηγών, πάνω σε ένα ογκομετρικό πλέγμα. Ο χώρος πηγών βασίζεται στην επιφάνεια που καθορίζεται από το όριο μεταξύ της λευκής και της φαιάς ουσίας, το οποίο αποτελείται από ένα υψηλής διακριτικής ικανότητας πλέγμα με πάνω από 100000 κορυφές ανά ημισφαίριο. Προκειμένου να μειωθεί ο αριθμός των διπόλων στο χώρο πηγών είναι απαραίτητος ο αποδεκατισμός του πλέγματος.

Ταυτόχρονα όμως πρέπει να διατηρείται η τοπολογία της επιφάνειας, οι αποστάσεις και η πληροφορία μεταξύ γειτονικών κορυφών. Έτσι, το ΜΝΕ χρησιμοποιεί στρατηγική υποδειγματοληψίας με πολυγωνικές υποδιαιρέσεις χρησιμοποιώντας σφαιρικό σύστημα συντεταγμένων το οποίο παρέχεται από το FreeSurfer. Παραδείγματα τέτοιων υποδιαιρέσεων για υποδειγματοληψία είναι ένα εικοσάεδρο υποδιαιρεμένο πέντε φορές (ico-5) το οποίο αποτελείται από 10242 θέσεις ανά ημισφαίριο, το οποίο οδηγεί σε ένα μέσο διάστημα 3.1 mm μεταξύ των διπόλων (υποθέτοντας 1000 cm<sup>2</sup> επιφάνεια ανά ημισφαίριο). Στην παρούσα διπλωματική εργασία χρησιμοποιήθηκε αυτός ο χώρος, όπως περιγράφεται παραπάνω (ico-5).

Υπάρχουν και άλλοι τρόποι υποδιάρθρωσης, όπως ο χώρος πηγών ο οποίος απαρτίζεται από οκτάεδρα υποδιαιρεμένα έξι φορές (oct-6). Αυτό οδηγεί σε 4098 πηγές ανά ημισφαίριο, με απόσταση μεταξύ των πηγών ίση με 3.9 mm και τετραγωνικά χιλιοστά ανά πηγή ίσα με 24.



**Σχήμα 3.11:** Τύποι βόξελες στα οποία χωρίζεται ο χώρος πηγών

### 3.7.4 Υπολογισμός Αντιστρόφου προβλήματος για την εκτίμηση των πηγών

Οι μέθοδοι εκτίμησης πηγών γενικά ανήκουν σε μία από τις τρεις κατηγορίες :

- (1) Παραμετρικές Υπερκαθορισμένες Μέθοδοι όπως η μεταβλητού χρόνου προσαρμογή διπόλων (Scherg and Von Cramon, 1985)
- (2) Μέθοδοι σάρωσης (συμπεριλαμβανομένων των beamformers και του αλγορίθμου MUSIC)
- (3) Κατανεμημένες αντίστροφες μέθοδοι.

Το MNE-Python δεν παρέχει εργαλεία για την πρώτη κατηγορία μεθοδολογιών και άρα την προσαρμογή διπόλων και των ελαχίστων τετραγώνων.

Παρέχει όμως εργαλεία για διάφορες κατανεμημένες αντίστροφες μεθόδους και μεθόδους με beamformers. Η πιο γνωστή μέθοδος της τρίτης κατηγορίας είναι η μέθοδος Εκτίμησης Ελάχιστης Νόρμας (MNE), (Wang et al., 1992; Hämäläinen και Ilmoniemi, 1994) και διάφορες παραλλαγές αυτής όπως η dSPM (Dale et al., 2000) και η sLORETA (Pascual-Marqui, 2002). Αυτές οι δύο μέθοδοι (MNE και dSPM) χρησιμοποιούν την 2-νόρμα (με βάρη) της κατανομής των ρευμάτων σαν κανονικοποιητή-κριτήριο. Το σημαντικό πρακτικό πλεονέκτημα αυτών των δύο μεθόδων είναι ότι το αντίστροφο πρόβλημα είναι γραμμικό και έτσι η λύση προκύπτει με πολλαπλασιασμό των δεδομένων με έναν πίνακα, ο οποίος λέγεται αντίστροφος τελεστής. Από την στιγμή που έχουμε κατασκευάσει τον αντίστροφο τελεστή, τότε μπορούμε να τον εφαρμόσουμε σε Evoked δεδομένα, σε εποχές αλλά και σε ακατέργαστα (raw) δεδομένα. Στην παρούσα διπλωματική εργασία χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Δυναμικής Αντιστοίχισης Στατιστικής Παραμετροποίησης (Dynamic statistical parametric maps (dSPM)) και η Standardized LORETA (sLORETA) τα αποτελέσματα της οποίας παρουσιάζονται στο κεφάλαιο 4.

### Μέθοδος Δυναμικής Αντιστοίχισης Στατιστικής Παραμετροποίησης (dSPM)

Στον συμβολισμό πινάκων, η εκτίμηση της κατανομής των πυκνοτήτων των ρευμάτων η οποία περιγράφεται με ένα διάνυσμα  $j$  σημαίνει την λύση της μη καθορισμένης γραμμικής εξίσωσης

$$d = Lj + n \quad (1)$$

όπου  $d$  είναι το διάνυσμα των δεδομένων,  $L$  ο πίνακας του κυρίαρχου πεδίου (ο πίνακας της λύσης του ευθέως προβλήματος - lead field matrix),  $j$  το διάνυσμα της πυκνότητας των πηγών του ρεύματος και  $n$  ο τυχαίος θόρυβος (Hämäläinen et al., 1993; Sarvas, 1987). Ενώ το διάνυσμα των δεδομένων  $d$  είναι από τη φύση του διακριτό, επειδή οι μετρήσεις λαμβάνονται σε διακριτές θέσεις στο χώρο, το διάνυσμα των πηγών του ρεύματος  $j$  είναι μία προσέγγιση μιας από τη φύση της συνεχούς κατανομής ρεύματος. Στις κατανεμημένες λύσεις της εκτίμησης πηγών, το  $j$  συνήθως περιλαμβάνει πολύ περισσότερα στοιχεία από το πλήθος των ηλεκτροδίων (αισθητήρων).

Ως συνέπεια, υπάρχουν κατανομές  $j_0 \neq 0$  οι οποίες δεν παράγουν καθόλου μετρήσιμα σήματα, για τις οποίες ισχύει  $Lj_0 = 0$ , πράγμα το οποίο συνιστά την μη μοναδικότητα του μη καθορισμένου αντίστροφου προβλήματος (Bertero et al., 1985; Golub και van Loan, 1996). Αυτό που μπορεί να υπολογιστεί είναι μία προσέγγιση  $\hat{j}$  η οποία προσεγγίζει, όσο το δυνατόν περισσότερο, την πραγματική αλλά άγνωστη κατανομή των πηγών των ρευμάτων  $j$ , δοθέντων των δεδομένων και πιθανών a priori πληροφοριών.

Οι γραμμικές μέθοδοι εκτίμησης προσπαθούν να βρουν μία τέτοια εκτίμηση πολλαπλασιάζοντας τα δεδομένα με έναν αντίστροφο τελεστή πίνακα  $G$  (Menke, 1989), όπως περιγράφηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο:

$$\hat{j} = Gd \quad (2).$$

Η Μέθοδος Δυναμικής Αντιστοίχισης με Στατιστική Παραμετροποίηση είναι μία γραμμική μέθοδος, η οποία πραγματοποιεί κανονικοποίηση ως προς το θόρυβο και ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια των μεθόδων ελάχιστης  $l_2$  νόρμας. Εξισώνοντας τις (1) και (2) προκύπτει μία απλή σχέση μεταξύ της πραγματικής και της εκτιμηθείσας κατανομής πηγών

$$\hat{j} = Gd = GLj = Rj \quad (3)$$

Αυτή η σχέση ορίζει τον πίνακα ανάλυσης (resolution matrix)  $R$ , ο οποίος παίζει ρόλο κλειδί στην περιγραφή και αξιολόγηση των γραμμικών εκτιμήσεων (Backus and Gilbert, 1968; Menke, 1989) και ο οποίος εφαρμόζεται στα δεδομένα HEG (ή MEG) (Grave de Peralta Menendez et al., 1997b; Liu et al., 2002; Molins et al., 2008). Ο πίνακας ανάλυσης  $R$  μπορεί να απαντήσει δύο σημαντικά ερωτήματα για τους γραμμικούς αντίστροφους εκτιμητές:



1. Πώς απεικονίζεται μία σημειακή πηγή στην εκτιμώμενη λύση.
2. Πώς μία σημειακή πηγή επηρεάζει το εκτιμώμενο πλάτος μιας σημειακής πηγής σε ένα άλλο σημείο.

Η πρώτη ερώτηση μπορεί να απαντηθεί κοιτώντας τις στήλες του πίνακα R, οι οποίες αντιπροσωπεύουν τις συναρτήσεις εξάπλωσης σημείου (PSFs) του αντίστροφου εκτιμητή G. Εξαιτίας της γραμμικότητας του προβλήματος ισχύει η αρχή της υπέρθεσης: Η λύση για πολλαπλές πηγές είναι το άθροισμα των λύσεων για μεμονωμένες πηγές. Η δεύτερη ερώτηση μπορεί να απαντηθεί κοιτώντας τις γραμμές του πίνακα R οι οποίες αντιπροσωπεύουν τις συναρτήσεις σιχομυθίας (cross-talk functions CTFs) του G. Εξαιτίας της εξίσωσης (3) αυτές είναι υποχρεωτικά γραμμικοί συνδυασμοί των γραμμών του πίνακα L.

Υπάρχουν τρεις γραμμικές μέθοδοι για τον υπολογισμό του αντίστροφου προβλήματος: οι MNE, dSPM και sLORETA. Η βασική είναι η MNE και οι άλλες δύο αποτελούν βελτιωμένες παραλλαγές της.

Μία συνηθισμένη έκφραση για την κλασσική MNE είναι:

$$G_{MNE} = L^T(LL^T + \lambda C)^{-1} \quad (4)$$

όπου  $\lambda$  είναι μία παράμετρος κανονικοποίησης η οποία είναι αντιστρόφως ανάλογη του σηματοθορυβικού λόγου και C ο πίνακας συνδιακύμανσης θορύβου. Ο πίνακας ανάλυσης σε αυτή την περίπτωση είναι

$$R_{MNE} = L^T(LL^T + \lambda C)^{-1}L \quad (5)$$

και είναι ένας συμμετρικός πίνακας και επομένως οι PSFs και CTFs είναι ίδιες για το ίδιο στοιχείο.

Οι μέθοδοι dSPM και sLORETA προέρχονται από τον  $G_{MNE}$  με κανονικοποίηση των γραμμών του. Συγκεκριμένα προκύπτουν με πολλαπλασιασμό με έναν διαγώνιο πίνακα W από αριστερά:

$$G_{dSPM} = W_{dSPM}G_{MNE} \quad (6)$$

$$G_{sLOR} = W_{sLOR}G_{MNE} \quad (7)$$

και οι πίνακες ανάλυσης ως

$$R_{dSPM} = W_{dSPM}R_{MNE} \quad (8)$$

$$R_{sLOR} = W_{sLOR}R_{MNE} \quad (9)$$

Επειδή οι πίνακες W είναι διαγώνιοι, κάθε γραμμή i του πίνακα ανάλυσης της μεθόδου MNE βαθμονομείται με έναν παράγοντα  $W_{ii}$ . Ως συνέπεια, το μέγεθος των CTFs (γραμμές του R) δεν αλλάζει. Μόνο το μέγεθος των PSFs (στήλες του R), και επομένως οι πιθανές θέσεις των κορυφών και της χωρικής τους εξάπλωσης, επηρεάζονται από αυτήν την διαδικασία κανονικοποίησης. Για την μέθοδο dSPM ο πίνακας κανονικοποίησης περιλαμβάνει την εκτίμηση ελάχιστης νόρμας του θορύβου σε κάθε πηγή (Lin et al., 2006), που προκύπτει από τον πίνακα συνδιακύμανσης του θορύβου.

$$W_{dSPM}^2 = \text{diag}(G_{MNE}CG_{MNE}^T) \quad (10).$$

Για τη μέθοδο sLORETA η κανονικοποίηση χρησιμοποιεί τον διαγώνιο πίνακα του πίνακα ανάλυσης της μεθόδου MNE RMNE (Pascual-Marqui, 2002):

$$W_{sLOR}^2 = \text{diag}(R_{MNE}) = \text{diag}(G_{MNE}L) - \text{diag}(G_{MNE}(LL^T + C)G_{MNE}^T) \quad (11).$$

Έχει αποδειχθεί ότι αυτός ο τύπος κανονικοποίησης στη μέθοδο sLORETA εγγυάται ότι η PSF μίας πηγής  $i$  λαμβάνει μέγιστο στο στοιχείο  $i$ . Με άλλα λόγια, έχει μηδενικό σφάλμα στον εντοπισμό διπόλου (Pascual-Marqui, 2002). Παρ' όλα αυτά, δεν επιτρέπει παρόμοια συμπεράσματα για άλλες καταστάσεις όπως η χωρική εξάπλωση ή τα τοπικά μέγιστα, ή για το σχήμα των CTFs.

### 3.8 Μέθοδοι εκτίμησης λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ διακριτών μερών του εγκεφάλου

Η εκτίμηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας στοχεύει στην εκτίμηση της δομής και των ιδιοτήτων του δικτύου που περιγράφει τις εξαρτήσεις μεταξύ ενός πλήθους θέσεων είτε στο χώρο των ηλεκτροδίων είτε στο χώρο πηγών. Για τον υπολογισμό της συνδεσιμότητας από δεδομένα ΗΕΓ/ΜΕΓ, το MNE-Python χρησιμοποιεί Αποκρίσεις Μίας Δοκιμής (single-trial responses), οι οποίες διευκολύνουν την ανίχνευση σχέσεων μεταξύ των χρονοσειρών που καταγράφονται κατά τη διάρκεια διάφορων δοκιμών.

Η εκτίμηση της συνδεσιμότητας στο χώρο πηγών απαιτεί την ύπαρξη μιας λύσης του αντίστροφου προβλήματος για κάθε δοκιμή. Αν και ο υπολογισμός της συνδεσιμότητας στο χώρο πηγών απαιτεί αρκετούς υπολογιστικούς πόρους, έχει το πλεονέκτημα ότι η συνδεσιμότητα είναι πιο άμεσα συνδεδεμένη με την υποκείμενη ανατομία του εγκεφάλου, κάτι το οποίο είναι δύσκολο στο χώρο των αισθητήρων.

Το MNE-Python υποστηρίζει ένα πλήθος δισδιάστατων μετρήσεων της χωρικής συνδεσιμότητας. Για παράδειγμα, η συνδεσιμότητα υπολογίζεται με την ανάλυση ζευγών χρονοσειρών, και ο βαθμός της συνδεσιμότητας εξαρτάται από την διαφορά φάσης στις διάφορες δοκιμές μεταξύ των χρονοσειρών για δεδομένη συχνότητα. Η σύγκριση μεταξύ των χρονοσειρών γίνεται με υπολογισμό της συνάφειας, της φανταστικής συνάφειας (Nolte et al., 2004) και της τιμής κλειδωμένης φάσης (PLV) (Lachaux et al., 1999). Ο υπολογισμός της φανταστικής συνάφειας έναντι της πραγματικής έχει το πλεονέκτημα ότι απορρίπτει ή προσδίδει χαμηλά βάρη στις συνεισφορές του πραγματικού μέρους του ετερο-φάσματος. Με τον τρόπο αυτό απορρίπτονται και οι συσχετίσεις μηδενικής διαφοράς, οι οποίες μπορεί κατά κύριο λόγο να οφείλονται στην χωρική εξάπλωση του μετρούμενου σήματος ή στις κατανομές των εκτιμώμενων πηγών (Schoffelen and Gross, 2009). Παρ' όλα τα οφέλη, η συνδεσιμότητα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, καθώς εξαιτίας της δισδιάστατης φύσης των υπολογισμών της μπορεί να έχουν υπολογιστεί αρκετές συνδέσεις εξαιτίας μιας λανθάνουσας περιοχής ή δύο περιοχών που όμως συνεισφέρουν στην ίδια μέτρηση. Η λύση σε αυτό το πρόβλημα είναι οι πολυμεταβλητές μετρήσεις συνδεσιμότητας, όπως είναι η μερική συνάφεια (Granger and Hatanaka, 1964), οι οποίες υπολογίζουν την συνδεσιμότητα ταυτόχρονα σε όλες τις περιοχές (cf. Schelter et al., 2006).

Η συγχρονισμένη ενεργοποίηση σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου μπορεί να μετρηθεί χρησιμοποιώντας τη στατιστική μέθοδο Συγχρονισμού Φάσης. Το Κλειδωμα Φάσης εκφράζει την ικανότητα ενός νευρώνα να παράγει δυναμικά δραστηριότητας τα οποία είναι χρονικά συνδεδεμένα με ένα συμβάν. Στους ακουστικούς νευρώνες, το Κλειδωμα Φάσης χρησιμοποιείται στα πλαίσια καθαρών τόνων που αποτελούνται από απλά ημιτονοειδή κύματα. Στις κουκουβάγιες Τυτώ [103], οι ακουστικοί νευρώνες κάνουν κλειδωμα φάσης μέχρι και τα 10 kHz, σε αντίθεση με τα θηλαστικά όπου το κλειδωμα φάσης μπορεί να επιτευχθεί μέχρι τα 4 kHz μετά βίας. Ο συγχρονισμός φάσης διαφέρει από τη μέτρηση της συνοχής. Η συνοχή δεν ξεχωρίζει την δράση του πλάτους από την δράση της φάσης στις συσχετίσεις μεταξύ δύο σημάτων, σε αντίθεση με τον συγχρονισμό φάσης στον οποίο η φάση λαμβάνεται ξεχωριστά από το πλάτος για δεδομένη συχνότητα [104], [105]. Δύο συζευγμένοι αρμονικοί ταλαντωτές  $a(t)$  και  $b(t)$  βρίσκονται σε συμφωνία φάσης όταν ικανοποιείται η σχέση κλειδωμένης φάσης:

$$\phi_{n,m} = n\Phi_{a(t)} - m\Phi_{b(t)} = \text{constant}$$

όπου  $n$ ,  $m$  είναι μικροί ακέραιοι οι οποίοι καθορίζουν την συχνοτική ισότητα  $n\Phi_{a(t)} - m\Phi_{b(t)}$  των συζευγμένων αργών και γρήγορων ταλαντώσεων,  $\Phi_{a(t)}$ ,  $\Phi_{b(t)}$  οι φάσεις των δύο σημάτων και  $\phi_{n,m}$  η σχετική φάση.

Σε θορυβώδη συστήματα η συνθήκη κλειδώματος φάσης αντικαθίσταται από μια πιο ασθενή συνθήκη:

$$|\phi_{n,m}| = |n\Phi_{a(t)} - m\Phi_{b(t)}| < \text{constant}$$

ή από την πιο ασθενή συνθήκη κλειδώματος συχνότητας  $\langle \omega_{n,m} \rangle = n \langle \omega_{a(t)} \rangle - m \langle \omega_{b(t)} \rangle = 0$ , όπου οι αγκύλες  $\langle \rangle$  εκφράζουν μέσο όρο στο χρόνο και το  $\omega$  τη συχνότητα.

Στα βιολογικά σήματα, όπως τα σήματα ΗΕΓ, ο συγχρονισμός μεταξύ δύο ηλεκτροδίων μετρείται υπολογίζοντας την Τιμή Κλειδώματος Φάσης (PLV), η οποία είναι η μέση συνοχή φάσης μιας γωνιακής κατανομής:

$$R = |1/N \sum_{N-1} \exp(i\phi_{n,m})| = 1 - CV$$

όπου  $n, m$  είναι η σχετική φάση,  $N$  ο αριθμός των δειγμάτων,  $CV$  η κυκλική διακύμανση μια γωνιακής κατανομής η οποία λαμβάνεται με μετασχηματισμό της σχετικής φάσης στο μοναδιαίο κύκλο στο μιγαδικό επίπεδο. Το  $R$  έχει τιμές στο διάστημα  $[0, 1]$  και λαμβάνει την τιμή 0 όταν δεν υπάρχει κανένας συγχρονισμός μεταξύ των δύο σημάτων και την τιμή 1 όταν η αυστηρή συνθήκη κλειδώματος φάσης που προαναφέρθηκε ικανοποιείται. Η στιγμιαία φάση υπολογίζεται με χρήση του μετασχηματισμού Hilbert. Επειδή αυτό απαιτεί ολοκλήρωση για χρόνο μέχρι το άπειρο, κάτι το οποίο δεν μπορεί να εφαρμοστεί για ένα πεπερασμένο σύνολο δεδομένων, το 10% των τιμών της υπολογιζόμενης στιγμιαίας φάσης πρέπει να απορρίπτεται σε κάθε πλευρά των δεδομένων. Η στιγμιαία διαφορά φάσης μπορεί να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας είτε Ανάλυση Κυματιδίων είτε μετασχηματισμό Hilbert. Οι μελέτες δείχνουν ότι αυτές οι δύο προσεγγίσεις είναι ισοδύναμες για την ανάλυση σημάτων ΗΕΓ.

Στην παρούσα διπλωματική εφαρμόστηκε Phase Locking Value για τον υπολογισμό της Λειτουργικής Συνδεσιμότητας στο χώρο των ηλεκτροδίων. Ο υπολογισμός έγινε για κάθε μία από τις τρεις μπάντες ρυθμών του εγκεφάλου ξεχωριστά. Ο σχετικός κώδικας βρίσκεται στο παράρτημα. Στο κεφάλαιο 5 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα.

Το κλειδωμα φάσης είναι μία μέτρηση της τάσης δύο σημάτων να διατηρούν στο χρόνο σταθερή διαφορά φάσης μεταξύ τους. Μετρήσεις του κλειδώματος φάσης σε κατάσταση ηρεμίας σε ηλεκτροφυσιολογικά σήματα αποτελούν ενδείξεις της χρονικής μεταβλητότητας της διαφοράς φάσης μεταξύ αυτών των σημάτων για δοσμένη συχνότητα. Η συμπερίληψη συγκεκριμένης συχνοτικής πληροφορίας παρέχει γνώση για τη λειτουργία των δικτύων των νευρώνων συναρτήσει της συχνότητας.

Για τον υπολογισμό του κλειδώματος φάσης τα δύο σήματα στο χρόνο πρώτα αποσυντίθενται χωρικά σε μια δεδομένη συχνότητα  $f_0$  για να υπολογιστεί η στιγμιαία εκτίμηση της φάσης σε κάθε χρονική στιγμή. Μετά από τον υπολογισμό των στιγμιαίων εκτιμήσεων για τη φάση μπορεί να υπολογιστεί ο μέσος όρος στο χρόνο για το PLV μέσω της σχέσης  $PLV = \frac{1}{N} \left| \sum_{n=1}^N e^{i(1^{(n)} - 2^{(n)})} \right|$

όπου  $N$  είναι το πλήθος των δειγμάτων του χρόνου και 1, 2 είναι οι στιγμιαίες τιμές της φάσης στο σημείο  $n$ . Οι τιμές κλειδώματος φάσης ποικίλουν από 0 για μία τυχαία σχέση φάσεων μέχρι 1 για συγκεκριμένη σχέση φάσεων. Το κλειδωμα φάσης είναι συμμετρικό ως προς τα δύο σήματα  $PLV(s_1, s_2) = PLV(s_2, s_1)$ . Οι τιμές κλειδώματος φάσης για όλο τον εγκέφαλο υπολογίζονται μεταξύ κάθε ζευγαριού σημάτων στην επιφάνεια του φλοιού. Εξαιτίας της συμμετρίας του κλειδώματος φάσης μπορούμε να υπολογίζουμε μόνο μία τιμή PLV για κάθε ζευγάρι. Επομένως, για  $L$  συνολικά θέσεις στον φλοιό πρέπει να υπολογιστούν  $L(L-1)/2$  τιμές κλειδώματος φάσης για τον υπολογισμό της συνδεσιμότητας μεταξύ όλων των σημείων μεταξύ τους.

Στο ΜΝΕ-Python, στο πρόγραμμα που χρησιμοποιήθηκε (βλέπε παράρτημα), ο υπολογισμός του PLV γίνεται από τη σχέση  $PLV = |E[S_{xy}/|S_{xy}|]|$ . Όπως φαίνεται, απαιτείται ο υπολογισμός των της πυκνότητας φάσματος ισχύος για τα δύο σήματα (cross power spectral density). Ο υπολογισμός των πυκνοτήτων φάσματος ισχύος γίνεται με τη μέθοδο multitaper. Η μέθοδος αυτή ξεπερνά ορισμένους περιορισμούς της συμβατικής ανάλυσης με μετασχηματισμό Fourier. Όταν εφαρμόζεται ο μετασχηματισμός Fourier για την εξαγωγή πληροφορίας φασματικού περιεχομένου από ένα σήμα, υποθέτουμε ότι κάθε συντελεστής Fourier είναι μία αξιόπιστη αναπαράσταση του πλάτους και της σχετικής φάσης του συγκεκριμένου συστατικού της συχνότητας.

Αυτή η υπόθεση, όμως, δεν είναι πάντοτε έγκυρη. Για παράδειγμα, μία μόνο δοκιμή μπορεί να αναπαριστά μόνο θόρυβο της υποκείμενης διαδικασίας. Μία συγκρίσιμη κατάσταση προκύπτει στη στατιστική όταν γίνεται εκτίμηση μετρήσεων με κεντρική ροπή. Η εκτίμηση ποσοτήτων ενός πληθυσμού χρησιμοποιώντας μεμονωμένα στοιχεία ή πολύ λίγα δείγματα αποτελεί κακή πρακτική. Ένα μόνο δείγμα μίας διαδικασίας δεν παρέχει υποχρεωτικά αξιόπιστη εκτίμηση των φασματικών ιδιοτήτων του. Αυτά τα προβλήματα συνήθως ξεπερνιούνται με την εξαγωγή μέσων όρων πολλών επαναλήψεων του ίδιου γεγονότος. Ακόμα και έτσι όμως αυτή η μέθοδος είναι αναξιόπιστη με μικρά σύνολα δεδομένων και ανεπιθύμητη όταν κανείς δεν επιθυμεί την εξασθένηση των συστατικών του σήματος σε κάθε δοκιμή.

Αντί για τον υπολογισμό μέσων όρων, η μέθοδος multitaper μειώνει την πόλωση των εκτιμήσεων πραγματοποιώντας πολλαπλές ανεξάρτητες εκτιμήσεις του ίδιου δείγματος. Κάθε "taper" ενός δεδομένου πολλαπλασιάζεται στοιχείο με στοιχείο με το σήμα για να παραχθεί ένα παράθυρο του σήματος από το οποίο εκτιμάται η ισχύς για κάθε συχνότητα. Καθώς το κάθε "taper" είναι ορθογωνικό με όλα τα άλλα, τα παράθυρα του σήματος που προκύπτουν παρέχουν στατιστικά ανεξάρτητες εκτιμήσεις του υποκείμενου φάσματος. Το τελικό φάσμα προκύπτει από τον μέσο όρο όλων των φασμάτων που έχουν υπολογιστεί από τα "tapers". Στην διπλωματική αυτή τα "tapers" που χρησιμοποιούνται είναι διακριτές επιμήκεις σφαιροειδείς ακολουθίες (DPSS windows), καθώς αυτά τα διανύσματα είναι κάθετα μεταξύ τους και έχουν επιθυμητές ιδιότητες φασματικής συγκέντρωσης. Στην πράξη, ένας σταθμισμένος μέσος όρος συχνά χρησιμοποιείται για να αντισταθμίσει την αυξημένη απώλεια ενέργειας σε υψηλότερης τάξης tapers.

Η μέθοδος multitaper περιγράφεται μαθηματικά από τις ακόλουθες σχέσεις: Ας θεωρήσουμε μία  $p$  διαστάσεων στατική στοχαστική διαδικασία μηδενικής μέσης τιμής

$$X(t) = [X(1, t), X(2, t), \dots, X(p, t)]^T$$

Στη νευροφυσιολογία το  $p$  αναφέρεται στον συνολικό αριθμό καναλιών και έτσι  $X(t)$  μπορεί να αντιπροσωπεύει ταυτόχρονη μέτρηση της ηλεκτρικής δραστηριότητας αυτών των  $p$  καναλιών. Έστω το χρονικό διάστημα μεταξύ δύο παρατηρήσεων  $\Delta t$ , έτσι ώστε η συχνότητα Nyquist να είναι  $f_N = 1/(2\Delta t)$ . Ο υπολογισμός του φάσματος με τη μέθοδο multitaper χρησιμοποιεί πολλά διαφορετικά tapers δεδομένων τα οποία είναι ορθογώνια μεταξύ τους. Η δια-φασματική εκτίμηση φάσματος μεταξύ των καναλιών  $l$  και  $m$  είναι ο μέσος όρος  $K$  δια-φασματικών εκτιμήσεων μεταξύ του ίδιου ζευγαριού των δύο καναλιών:

$$S^{lm}(f) = \frac{1}{K} \sum_{k=0}^{K-1} S_k^{lm}(f)$$

Εδώ το  $S_k^{lm}(f)$  (for  $0 \leq k \leq K$ ) εκφράζει την  $k$ -οστή δια-φασματική εκτίμηση μεταξύ του καναλιού  $l$  και  $m$  και δίνεται από τη σχέση

$$S^{lm}(f) = \frac{1}{N\Delta t} [J_k^l(f)] * [J_k^m(f)], \text{ όπου } J_k^l(f) = \sum_{t=1}^N h_{t,k} X(l, t) e^{-i2\pi f t \Delta t},$$

και  $h$  είναι οι συναρτήσεις ακολουθίας (βάσης) για τις οποίες ισχύει η ορθογωνιότητα

$$h_k h_j^T = (1 \text{ if } k = j, 0 \text{ if } k \neq j)$$

# 4

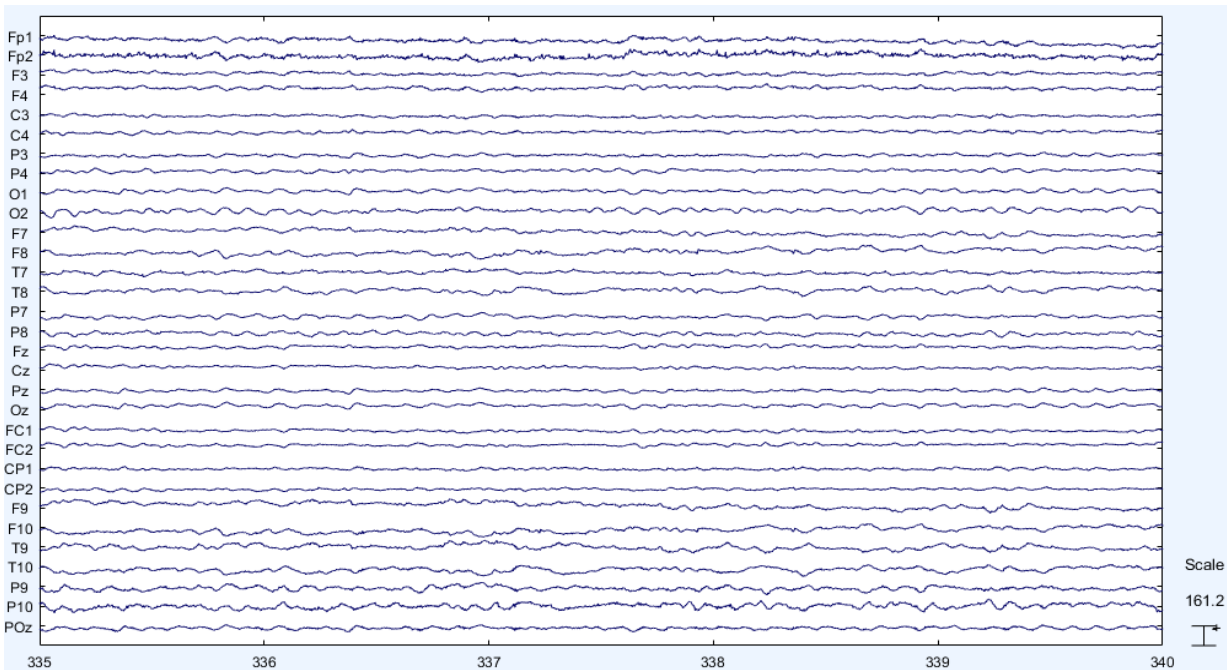
## ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

#### 4.1 Αποτελέσματα Προεπεξεργασίας: Δεδομένα – Εποχές

Στο σημείο αυτό της διπλωματικής πραγματοποιείται η σταδιακή εφαρμογή των σταδίων που αναφέρθηκαν στο Κεφαλαίο 3 για την προεπεξεργασία του παλμού συχνότητας 500 Hz αλλά και για το πέρασμα από τον χώρο των ηλεκτροδίων στο χώρο πηγών.

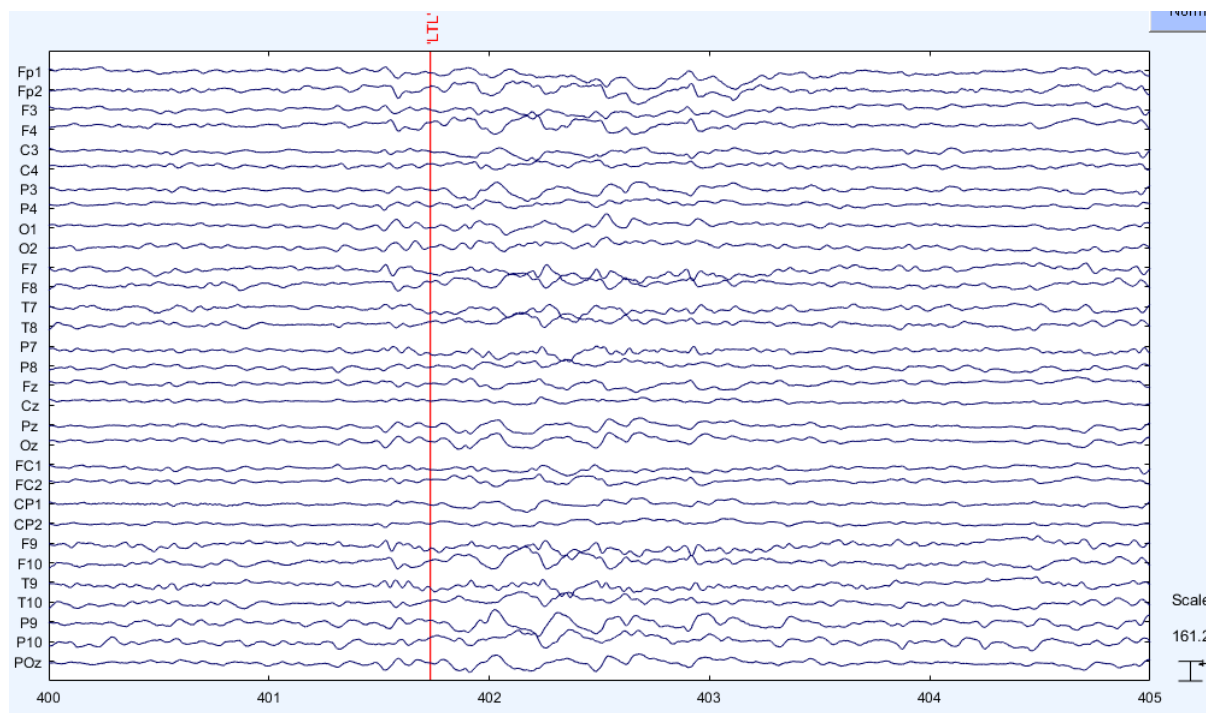
Διαθέτουμε τα προεπεξεργασμένα δεδομένα, με αφαίρεση θορύβου και εφαρμογή όπως καταγράφηκαν από τον εγκεφαλογράφο του πειράματος. Κατόπιν ενίσχυσης, τα δεδομένα ΗΕΓ που έχουμε είναι της τάξης των  $\mu\text{V}$ . Τα δεδομένα μας αποτελούνται από 31 γραμμές που αντιστοιχούν στα 31 ηλεκτρόδια, και από 1090520 στήλες, οι οποίες αντιστοιχούν σε 1090520 δείγματα στο χρόνο. Αυτές οι 1090520 στήλες είναι 2181038 ms. Η συχνότητα δειγματοληψίας είναι 500 Hz, δηλαδή καταγράφονται 500 δείγματα το δευτερόλεπτο. Σε αυτά τα 2181038 ms περιλαμβάνονται 67 διαφορετικά επιληπτικά περιστατικά, καθένα από τα οποία έχει οριοθετηθεί από εξειδικευμένο ιατρό. Καθένα από αυτά τα 67 events έχει διαφορετική διάρκεια, όμως χωρίς βλάβη της γενικότητας, θεωρήθηκε ως μέση χρονική διάρκεια το 1 δευτερόλεπτο, στην πρώτη φάση της ανάλυσης.

Από αυτά τα 1090520 δείγματα στο χρόνο εμείς λοιπόν, απομονώνουμε τα 40200, τα οποία αναφέρονται στις 67 επαναλήψεις διάρκειας 1000 ms η κάθε μία, με επιπλέον 200ms που προηγούνται της στιγμή εκκίνησης των event. Εστιάζουμε επομένως στη μελέτη του παλμού αναφοράς-ηρεμίας συχνότητας 500 Hz, διάρκειας 200 ms και στα 1000 ms που έπονται αυτού. Στη συνέχεια του παρόντος κεφαλαίου όλα τα σχήματα και τα διαγράμματα αναφέρονται στον χρήστη-υποκείμενο 1, το οποίο χρησιμοποιείται ως υπόδειγμα. Στην ακόλουθη εικόνα φαίνεται ένα απόσπασμα από τα 1090520 ms για τα 31 ηλεκτρόδια για τα δεδομένα φιλτραρισμένα από 0-40 Hz σε περίοδο όπου δεν υπάρχει κάποιο επιληπτικό φαινόμενο.



**Σχήμα 4.1:** Τα δεδομένα σε περίοδο όπου απουσιάζει επιληπτικό φαινόμενο

Η λήψη των δεδομένων διαφέρει ελαφρώς από την συμβατική λήψη ηλεκτοεγκεφαλογραφικών δεδομένων, από τη στιγμή που η λήψη γίνεται ταυτόχρονα με την καταγραφή του fMRI μέσα στον μαγνητικό τομογράφο. Συνεπώς, λόγω της ιδιαίτερης φύσης του πειράματος, η προεπεξεργασία των δεδομένων για τον συγκεκριμένο τρόπο καταγραφής έχει και κάποια επιπλέον βήματα, όπως η απαλοιφή ενός επιπλέον θορύβου, αυτού του μαγνητικού τομογράφου.



**Σχήμα 4.2:** Τα δεδομένα σε περίοδο όπου υπάρχει επιληπτικό φαινόμενο

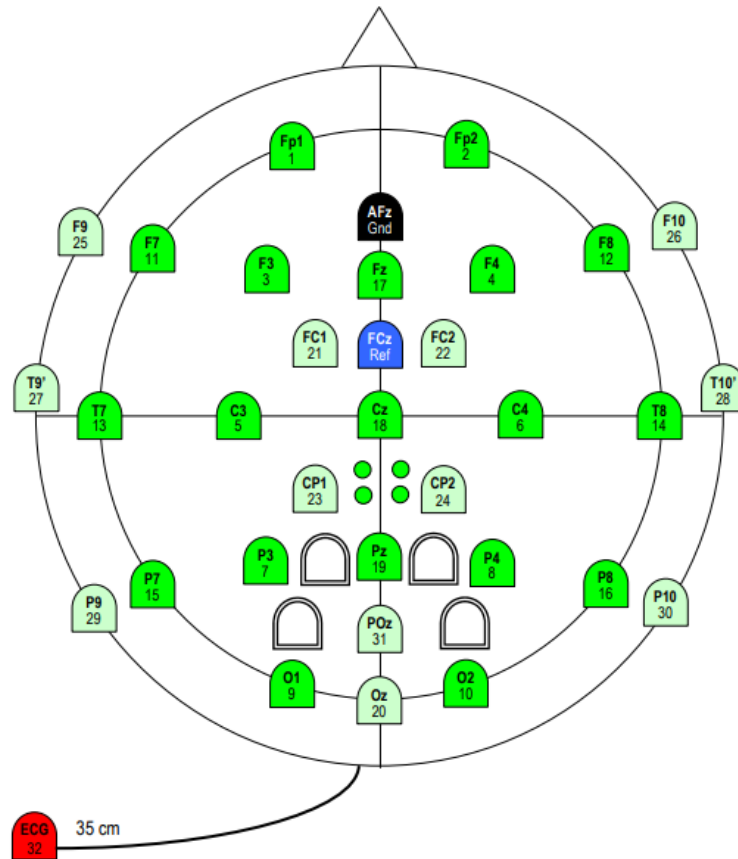
Όπως είναι εμφανές από το Σχήμα 4.2, στις περιοχές των δεδομένων όπου υπάρχει επιληπτική κρίση έχουμε αυξημένες τιμές της λαμβανόμενης τάσης, με αρκετή διαφορά από ότι στον μέσο όρο της καταγραφής. Τα κύρια ηλεκτρόδια ενδιαφέροντος από τα 31 διαθέσιμα είναι τα ηλεκτρόδια F9, T9 και P9 μιας και τα συγκεκριμένα δεδομένα είναι για επιληπτικές κρίσης Αριστερού Κροταφικού Λοβού (Left Temporal Lobe – LTL) και τα παραπάνω ηλεκτρόδια βρίσκονται στην περιοχή ενδιαφέροντος (κάτω και αριστερά). Στη παρούσα φάση της ανάλυσης όμως χρησιμοποιούμε δεδομένα από όλα τα διαθέσιμα ηλεκτρόδια.

Στη συγκεκριμένη διπλωματική τα δεδομένα είχαν ήδη φιλτραριστεί και η προεπεξεργασία είχε ήδη υλοποιηθεί. Η μόνη φάση της προεπεξεργασίας που δεν είχε πραγματοποιηθεί ήταν ο ορισμός των εποχών – γεγονότων η οποία έγινε με χρήση του εργαλείου του MATLAB, EEGLAB.

## 4.2 Παραγωγή του κρανιακού και εγκεφαλικού μοντέλου

Με τη χρήση των T1 εικόνων που προέκυψαν από τον μαγνητικό τομογράφο και με τη βοήθεια του εργαλείου FreeSurfer αλλά και του MNE-Python ήταν δυνατή η δημιουργία ενός μοντέλου όλου του κεφαλιού με τη μέθοδο Watershed Boundary Element Method (BEM), αφού πρώτα είχε γίνει η τμηματοποίηση (segmentation) σε δέρμα – κρανίο – εγκέφαλο (scalp – skull – brain) από το FreeSurfer. Έτσι προέκυψε το BEM μοντέλο του κεφαλιού όπως φαίνεται και από το Σχήμα 4.3 παρακάτω.

Με τη χρήση αυτού του μοντέλου αλλά και των συντεταγμένων τοποθεσίας των ηλεκτροδίων από το τροποποιημένο αρχείο standard\_1020.elec, το οποίο παρέχεται μαζί με το MNE-Python, ώστε να ταιριάζει στις προδιαγραφές του πειράματος σύμφωνα με τον Πίνακα 4.1, προέκυψε και ο πίνακας μετασχηματισμού-συσχέτισης μοντέλου κεφαλιού με θέση ηλεκτροδίων, Trans που είναι απαραίτητος για την λύση του αντίστροφου προβλήματος.



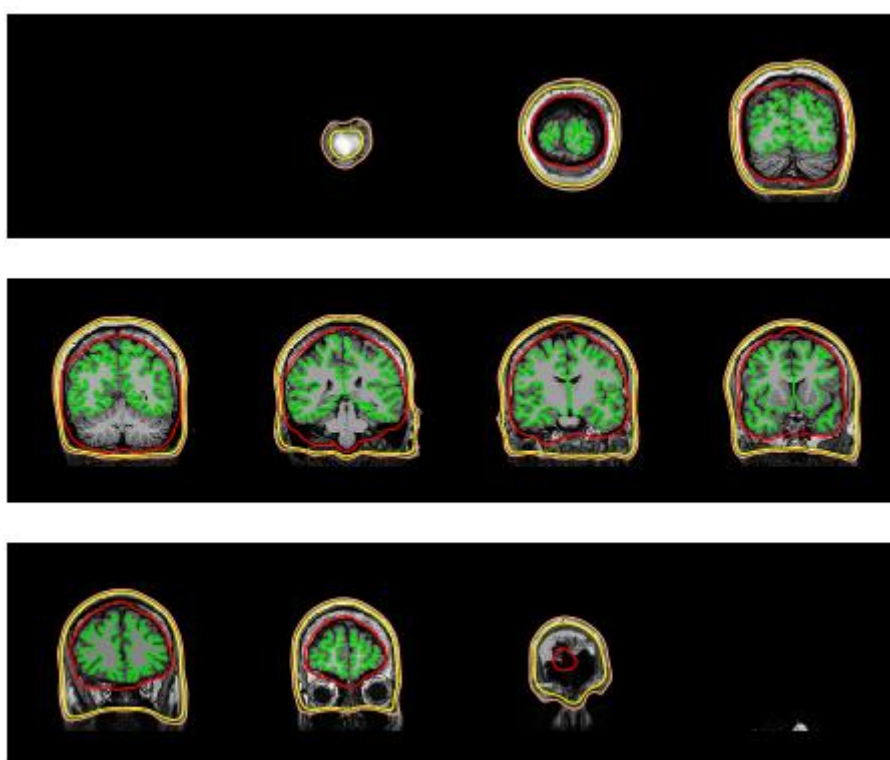
**Σχήμα 4.3:** Τροποποιημένο EasyCap για το συγκεκριμένο πείραμα (T9' και T10')

ΑΑ Καναλιού	Όνομα	Θήτα	Φι
1	Fp1	-90	-72
2	Fp2	90	72
3	F3	-60	-51
4	F4	60	51
5	C3	-45	0
6	C4	45	0
7	P3	-60	51
8	P4	60	-51
9	O1	-90	72
10	O2	90	-72
11	F7	-90	-36
12	F8	90	36
13	T7	-90	0
14	T8	90	0
15	P7	-90	36
16	P8	90	-36
17	Fz	45	90
18	Cz	0	0
19	Pz	45	-90
20	Oz	90	-90
21	FC1	-31	-46



22	FC2	31	46
23	CP1	-31	46
24	CP2	31	-46
25	F9	-113	-36
26	F10	113	36
27	T9'	-113	-5
28	T10'	113	5
29	P9	-113	36
30	P10	113	-36
31	POz	67	-90
Ref	FCz	23	90

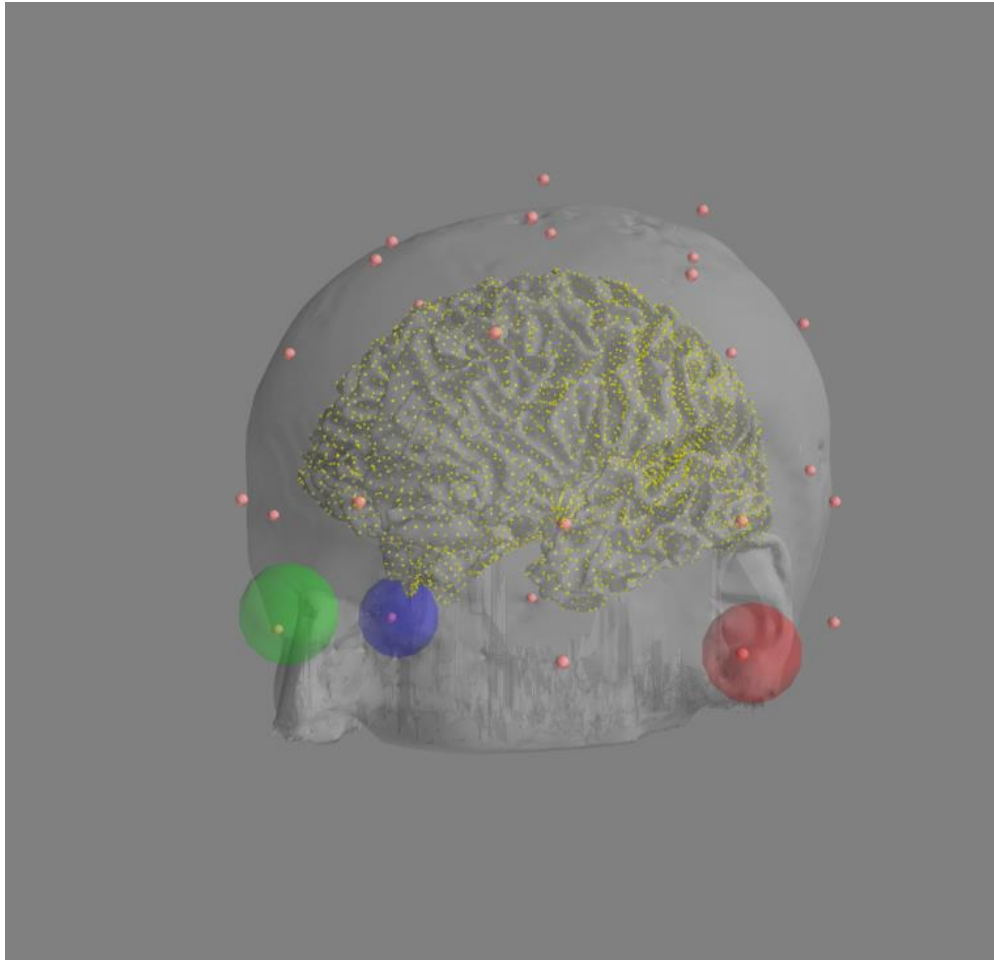
**Πίνακας 4.1:** Συντεταγμένες Ηλεκτροδίων



**Σχήμα 4.3:** Η τμηματοποίηση του εγκεφάλου (πράσινη γραμμή), του κρανίου (κόκκινη γραμμή) και του κεφαλιού/δέρματος (κίτρινη γραμμή)

Τέλος, γνωρίζοντας την μορφή του εγκεφάλου μπορούμε να δημιουργήσουμε τον χώρο των διπόλων-μικροπηγών (sources space) στον οποίο θα γίνει η ανάλυση και για το ευθύ αλλά και τελικά για το αντίστροφο πρόβλημα και την εύρεση των ενεργών πηγών του εγκεφάλου. Η τεχνική που χρησιμοποιήθηκε ήταν η τεχνική διαστήματος *ico5*, δηλαδή μέγιστης πυκνότητας εικοσάεδρα, μιας κατανομής 20480 πηγών ανά ημισφαίριο.

Με τις παραπάνω προδιαγραφές έχουμε παράγει πλέον ένα ολοκληρωμένο σύστημα εγκεφάλου, κεφαλιού και ηλεκτροδίων όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.4 παρακάτω.



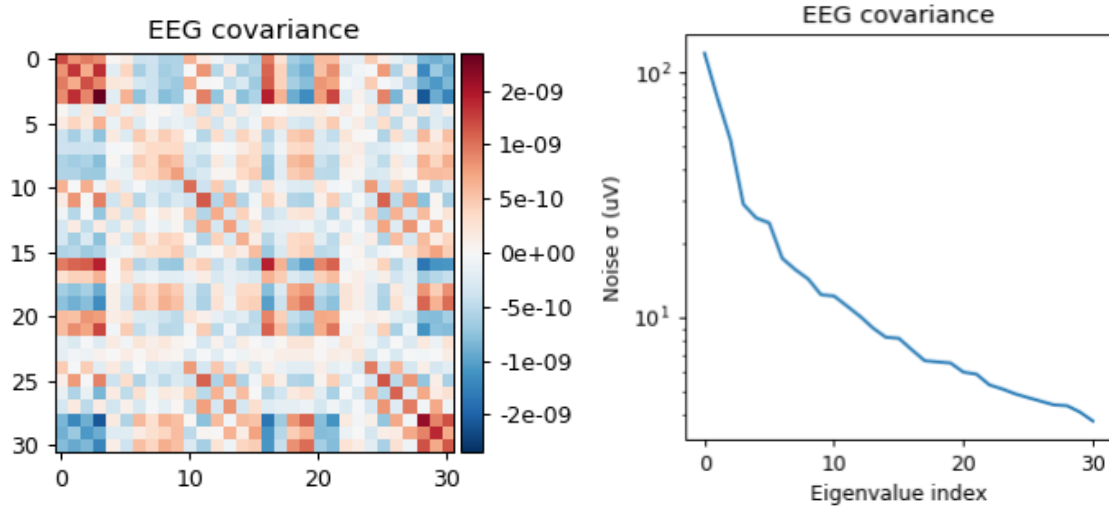
**Σχήμα 4.4:** Το μοντέλο του κεφαλιού και του εγκεφάλου με την θέση των ηλεκτροδίων.

### 4.3 Συνδιακύμανση Θορύβου (Noise Covariance)

Όπως έχει προαναφερθεί, για να οπτικοποιήσουμε την εγκεφαλική δραστηριότητα, τα σήματα από τα ηλεκτρόδια «προβάλλονται» σε ένα εγκεφαλικό μοντέλο, χρησιμοποιώντας αντίστροφους λύτες (όπως οι dSPM, sLORETA κ.α.). Αυτοί οι λύτες τυπικά εμπεριέχουν Ευκλείδειους L2 περιορισμούς που εξ ορισμού προϋποθέτουν Γκαουσιανού τύπου θόρυβο (Gaussian noise) με μηδενική μέση τιμή και ίσες διακυμάνσεις κατά μήκος των ηλεκτροδίων και επομένως καθιστά αναγκαία την εφαρμογή ενός σταδίου χωρικής λεύκανσης (spatial whitening) για τα δεδομένα εισόδου [137].

Η επιτυχία του ζητούμενου αυτής της διπλωματικής, δηλαδή του εντοπισμού ενεργών περιοχών (source localization), επομένως, βασίζεται στη ποιότητα της εκτιμώμενης συνδιακύμανσης από την οποία η λεύκανση υπολογίζεται. Οι συνδιακυμάνσεις, βέβαια, υπόκεινται σε σφάλματα εκτίμησης όταν ο αριθμός των δεδομένων δεν είναι αρκετός. Για να αντιμετωπιστεί αυτό το πρόβλημα, η εκτίμηση συνδιακύμανσης μπορεί να ομαλοποιηθεί. Η πιο συνηθισμένη προσέγγιση για την ομαλοποίηση τη συνδιακύμανσης είναι με τη μείωση του βάρους των μη-διαγώνιων συντελεστών του πίνακα, ενώ πιο εξελιγμένες μέθοδοι ομαλοποίησης βασίζονται σε τεχνικές σμίκρυνσης (shrinkage techniques) [138] ή γεννητικά μοντέλα (generative models) με χαμηλού βαθμού υποθέσεις (low rank assumptions): πιθανοτικό PCA (PPCA) και ανάλυση παραγόντων (Factor Analysis - FA).

Εδώ έχουμε χρησιμοποιήσει cross-validation από το ίδιο το εργαλείο MNE-Python για την επιλογή της βέλτιστης μεθόδου για τον υπολογισμό του noise covariance, μεταξύ των μεθόδων “shrunk”, “factor analysis”, “diagonal fixed” και “empirical”. Βέλτιστη προέκυψε η μέθοδος shrunk και έτσι επιλέχθηκε αυτή.

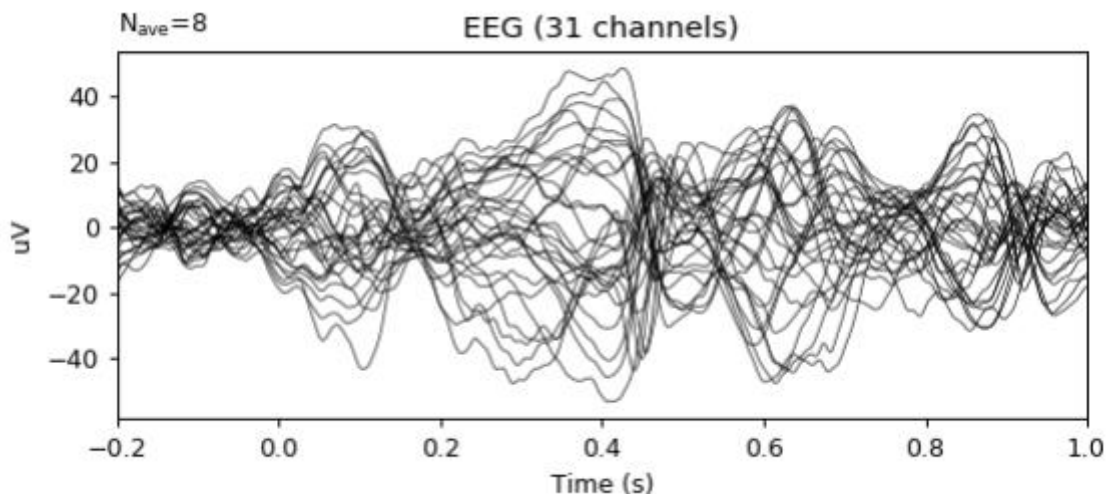


**Σχήμα 4.5:** Η συνδιακύμανση με την βέλτιστη μέθοδο “shrunk”

#### 4.4 Evoked Signal

Υπολογίζοντας το μέσο όρο των εποχών που αντιστοιχούν στο ίδιο γεγονός προκύπτουν τα εξαγόμενα προκλητά δυναμικά (evoked responses). Τα νευροηλεκτρικά σήματα που καταγράφονται, είναι θαμμένα στα αυθόρμητα σήματα ΗΕΓ με συνήθη σηματοθορυβικό λόγο 5dB. Προκειμένου να μειωθεί το επίπεδο του θορύβου και να προσδιορισθεί ένα πρότυπο σήματος προκλητού δυναμικού, χρησιμοποιείται ένα σύνολο του μέσου όρου ενός μεγάλου αριθμού επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.

Έτσι λοιπόν υπολογίζοντας τον μέσο όρο των εποχών προκύπτει και το προκλητό δυναμικό που φαίνεται στο Σχήμα 4.6 και είναι το σήμα πάνω στο οποίο θα γίνει τελικά η ανάλυση για την εύρεση των ενεργών περιοχών.

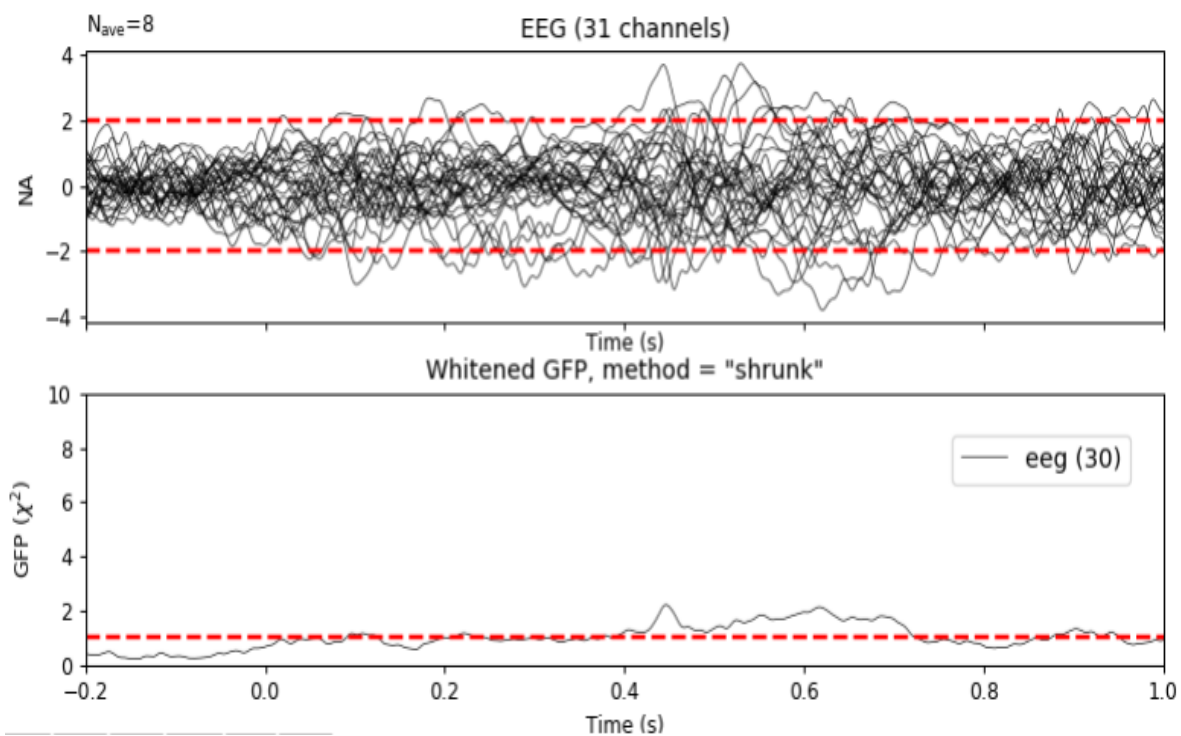


**Σχήμα 4.6:** Το εξαγόμενο προκλητό δυναμικό με baseline correction.

Για να γίνουν αντιληπτές τέτοιες μεταβολές θα πρέπει η κυματομορφή να συγκρίνεται με μία πρότυπη κυματομορφή-αναφορά προκλητού δυναμικού η οποία θα έχει προκύψει από προσεγγίσεις. Δεδομένου ότι υπάρχουν σχετικά αυστηροί περιορισμοί σχετικά με το διαθέσιμο χρονικό διάστημα καταγραφής αλλά και περιορισμοί που σχετίζονται με τη συνεργατικότητα του ατόμου, η χρήση του μέσου όρου των εποχών ως βάση αναφοράς του προκλητού δυναμικού είναι συνήθως μη πρακτική. Αυτό έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη εναλλακτικών μεθόδων βελτίωσης του σηματοθορυβικού λόγου οι οποίες βασίζονται σε προσθετικό μοντέλο. Κάποιοι από αυτούς τους αλγορίθμους είναι η προσεγγιστική μέθοδος μέσου όρου με βάρη, η προσεγγιστική μέθοδος μέσου όρου υποχώρου, το παραμετρικό φιλτράρισμα, το προσαρμοστικό φιλτράρισμα και το φιλτράρισμα Weiner.

Μετά τη δημιουργία του προκλητού δυναμικού λοιπόν είναι εφικτό να επαληθεύσουμε ότι το στάδιο της λεύκανσης έγινε επιτυχημένα. Για να το κάνουμε αυτό, με τη βοήθεια του MNE-Python, δημιουργούμε το Σχήμα 4.7.

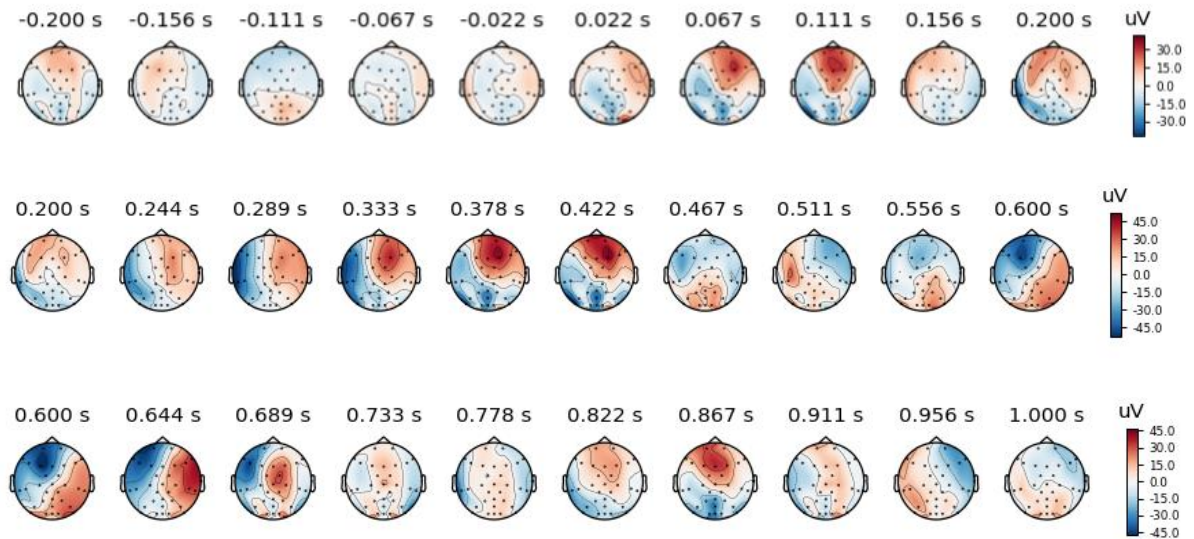
Αν τα σήματά μας ταιριάζουν στην υπόθεση του Γκαουσιανού λευκού θορύβου, τότε πρέπει οι τιμές να είναι κεντραρισμένες στο 0 και ανάμεσα σε 2 τυπικές αποκλίσεις ( $\pm 1.96$ ) για το 955 των χρονικών σημείων. Για την ολική ισχύ πεδίου (global field power – GFP) αναμένουμε να κυμαίνεται γύρω από το 1. Όλα τα παραπάνω επιβεβαιώνονται από το σχήμα 4.7 που προέκυψε.



**Σχήμα 4.7:** Το προκλητό δυναμικό μετά το στάδιο λεύκανσης και το GFP

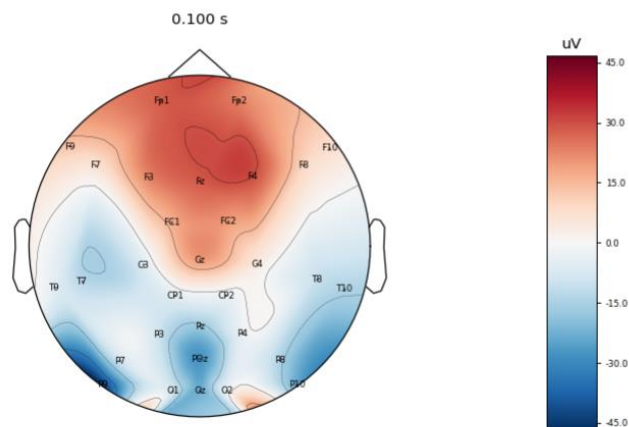
### 4.5 Τοπογραφική απεικόνιση ηλεκτρικού πεδίου στο χρόνο (topographic analysis)

Στο σημείο αυτό, με βάση τα προκλητά δυναμικά που παρήχθησαν κατόπιν της προεπεξεργασίας στο προηγούμενο βήμα, παρουσιάζεται η απεικόνιση αυτών των εξαγόμενων προκλητών σημάτων πάνω κάτω κεφαλιού. Μία τέτοια ανάλυση ονομάζεται τοπογραφική και είναι πολύ σημαντική προκειμένου να μπορεί να γίνει αξιολόγηση της μετάβασης στο χώρο των πηγών στην συνέχεια. Αποτελεί μία πρώτη εικόνα για την τοπολογία των πηγών που αναμένουμε μετά την επίλυση του προβλήματος της εκτίμησης των πηγών.



**Σχήμα 4.8:** Τοπογραφικοί χάρτες των εξαγόμενων προκλητών δυναμικών για όλη τη διάρκεια της εποχής από -500 ms ως 1000 ms

Στα παραπάνω σχήματα παρατηρούμε τα εξής πολύ σημαντικά σημεία που επιβεβαιώνουν την ορθότητα της προεπεξεργασίας: Η δραστηριότητα στον εγκέφαλο πριν το ερέθισμα, δηλαδή στο χρονικό διάστημα -200 ms ως 0 ms, είναι πολύ χαμηλή σε σχέση με το διάστημα κατά τη διάρκεια του παλμού των 500 ms και το διάστημα που έπεται αυτού.

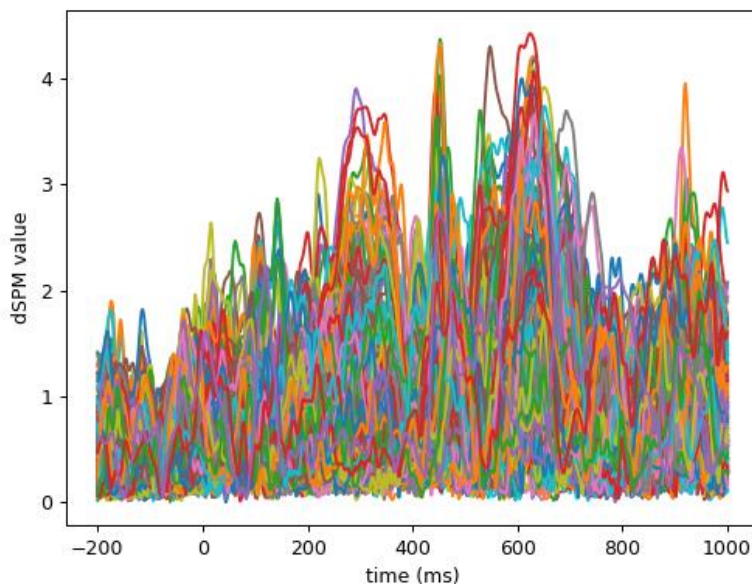


**Σχήμα 4.9:** Τοπογραφικός χάρτης για τα 31 ηλεκτρόδια την χρονική στιγμή 100ms.

Η πρώτη σημαντική μεταβολή εμφανίζεται στα 100 ms όπως δείχνει το Σχήμα 4.9 όπου φαίνεται το έντονο μπλε στο αριστερό ημισφαίριο.

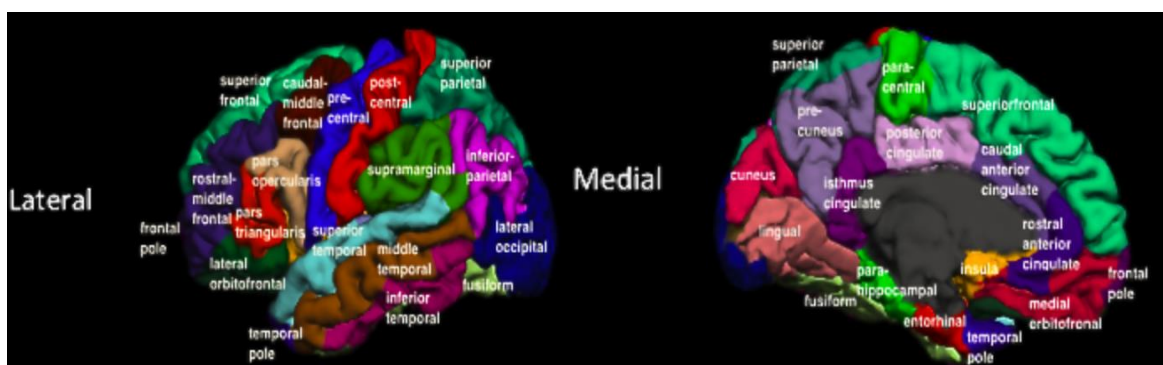
#### 4.6 Απεικόνιση του χώρου των πηγών συναρτήσει του χρόνου

Στο σημείο αυτό παρουσιάζεται το πιο σημαντικό κομμάτι της παρούσας διπλωματικής εργασίας: Το αποτέλεσμα της εκτίμησης των πηγών για την οπτικοποίηση της ροής της ενεργοποίησης των τμημάτων του εγκεφάλου κατά την διάρκεια 200 ms ησυχίας ακολουθούμενη 1000 ms επιληπτικού σήματος. Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζονται οι τιμές της dSPM μεθόδου. Κάθε χρώμα δηλώνει και μια διαφορετική περιοχή του εγκεφάλου σύμφωνα με το σύστημα εγκεφαλικής χαρτογράφησης APARC, το οποίο έχει 68 στις οποίες όμως δεν περιλαμβάνονται οι υποφλοιώδεις περιοχές (subcortical regions) όπως φαίνεται στο σχήμα 4.11.

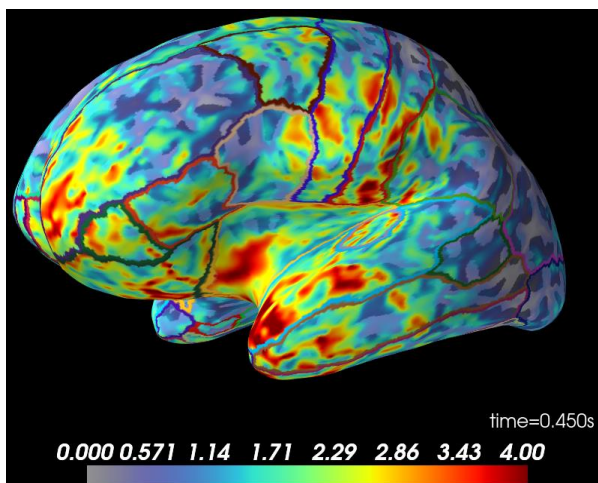


**Σχήμα 4.10:** Οι dSPM τιμές για τη διάρκεια του προκλητού δυναμικού.

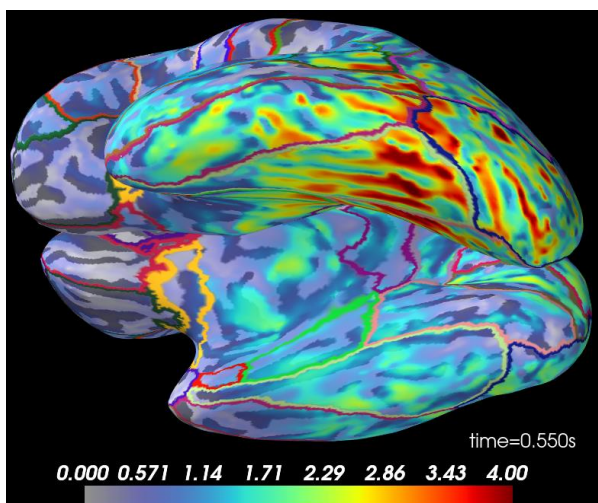
Όπως είναι λογικό και επιθυμητό, οι τιμές από το -0.2 s μέχρι το 0 s είναι αρκετά χαμηλές σε σχέση με τις υπόλοιπες τιμές. Οι πιο μεγάλες τιμές παρατηρούνται στις χρονικές στιγμές 450 ms, 550 ms και 600 ms που φαίνεται και την εκτιμώμενη διέγερση στο των στιγμών αυτών στο Σχήμα 4.12 έως 4.14 παρακάτω.



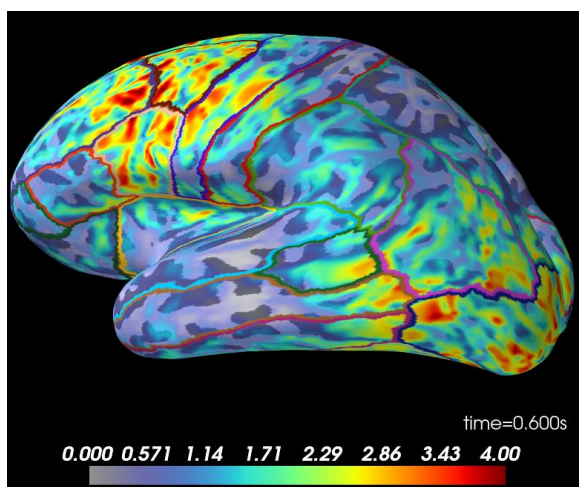
**Σχήμα 4.11:** Η τμηματοποίηση του εγκεφάλου με το σύστημα APARC



**Σχήμα 4.12:** Η διέγερση τη χρονική στιγμή 450 ms



**Σχήμα 4.13:** Τη χρονική στιγμή 550 ms φαίνεται η έντονη διέγερση του κροταφικού λοβού



**Σχήμα 4.14:** Όπως και στις υπόλοιπες χρονικές στιγμές και στη χρονική στιγμή 600 ms φαίνεται η διέγερση του αριστερού ημισφαιρίου

Τα αποτελέσματα είναι αρκετά ενθαρρυντικά καθώς βλέπουμε σημαντική διέγερση του αριστερού ημισφαιρίου. Όμως ενεργοποιούνται και κάποιες περιοχές οι οποίες δεν φαίνονται ενεργοποιημένες στα δεδομένα από τον μαγνητικό τομογράφο. Αυτές οι περιοχές φαίνονται στον πίνακα 4.2 παρακάτω.

	Volume_mm3	StructName	Mean Z-score	Max Z-score
Temporal Lobe	1837.7	ctx-lh-middletemporal	5.9319	11.3962
	1689	ctx-lh-inferiortemporal	5.8533	10.8218
	900.3	ctx-lh-fusifform	5.3838	11.4773
	898.4	ctx-lh-superiortemporal	6.0637	13.128
	468.3	ctx-lh-bankssts	5.9276	10.5993
	304.2	ctx-lh-parahippocampal	5.4249	9.3143
	95.4	ctx-lh-precentral	5.8374	10.7646
	593.2	ctx-rh-middletemporal	5.1585	8.6558
	373.8	ctx-rh-inferiortemporal	5.574	10.2842
	289.9	ctx-rh-bankssts	5.3548	7.8908
	217.4	ctx-rh-superiortemporal	5.2317	9.1244
	195.5	ctx-rh-parahippocampal	5.346	8.6539
	188.8	ctx-rh-fusifform	5.4976	9.0416
	<b>Total</b>	<b>8051.9</b>		
Parietal Lobe	4249.6	ctx-lh-inferiorparietal	6.9158	13.7376
	2818.1	ctx-lh-precuneus	6.2794	13.4706
	2726.6	ctx-lh-supramarginal	6.3977	13.0411
	2358.4	ctx-lh-superiorparietal	6.1041	13.594
	647.5	ctx-lh-posteriorcingulate	5.6347	9.2761
	120.2	ctx-lh-isthmuscingulate	4.8897	7.4452
	19.1	ctx-lh-postcentral	4.8004	6.0072
	2706.5	ctx-rh-inferiorparietal	7.1065	13.5096
	2121	ctx-rh-precuneus	6.0868	12.343
	963.2	ctx-rh-supramarginal	6.131	11.538
	387.2	ctx-rh-superiorparietal	5.5259	10.08
	317.6	ctx-rh-posteriorcingulate	5.186	8.1892
	71.5	ctx-rh-isthmuscingulate	4.8905	7.2444
	<b>Total</b>	<b>19506.5</b>		
Occipital Lobe	816.3	ctx-lh-lateraloccipital	6.291	11.4555
	221.3	ctx-lh-lingual	5.4546	8.9371
	553.1	ctx-rh-lateraloccipital	6.5624	12.7116
	413.9	ctx-rh-cuneus	5.5005	9.4635
	102	ctx-rh-lingual	4.8316	7.1252
<b>Total</b>	<b>2106.6</b>			
Frontal Lobe	1638.4	ctx-lh-caudalmiddlefrontal	5.6427	11.4185
	798.2	ctx-lh-rostralmiddlefrontal	5.2225	8.8328
	666.6	ctx-lh-superiorfrontal	5.5743	9.3026
	425.3	ctx-lh-paracentral	5.9696	10.2556
	349	ctx-lh-parsopercularis	4.8303	6.9958
	265.1	ctx-lh-cuneus	5.0517	8.1266
	4.8	ctx-lh-caudalanteriorcingulate	4.4948	4.7811
	489.2	ctx-rh-paracentral	5.3975	8.0244
	366.2	ctx-rh-superiorfrontal	5.6267	9.2656
	164	ctx-rh-rostralmiddlefrontal	4.8638	7.7962
	142.1	ctx-rh-caudalmiddlefrontal	5.7662	9.3384
	62	ctx-rh-parsopercularis	4.7684	6.6397
	11.4	ctx-rh-precentral	4.4224	5.3316
	1	ctx-rh-caudalanteriorcingulate	4.0941	4.0941
<b>Total</b>	<b>5383.3</b>			

**Πίνακας 4.2:** Περιοχές που εμφανίστηκαν ενεργοποιημένες κατά την διάρκεια των μεσοκριτικών κυματομορφών από το fMRI για το subject 1

Παρόλα αυτά η οπτική επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων δεν είναι και αρκετά βάσιμη εκτός από μια αρχική εκτίμηση.

Έχοντας ως δεδομένα πλέον την έξοδο του αλγορίθμου dSPM την τιμή της ενεργοποίησης κάθε χρονική στιγμή, μπορούμε να εξαγάγουμε, με βάση πάλι τον άτλα 'Desikan-Killiany', τις μέσες τιμές ενεργοποίησης κάθε περιοχής, την μέγιστη τιμή αλλά και την διακύμανση. Έχοντας και την μέση τιμή όλων των περιοχών μπορούμε να ορίσουμε ένα κατώφλι, όπου οι τιμές μεγαλύτερες αυτού θα καθιστούν ότι η περιοχή είναι ενεργοποιημένη.



Ο τύπος που χρησιμοποιήθηκε είναι ο εξής:

$$Act = Max > Avg + 2 * \sigma \quad (4.1)$$

όπου:

*Max*: η μέγιστη τιμή της ενεργοποίησης κατά τη διάρκεια του γεγονότος

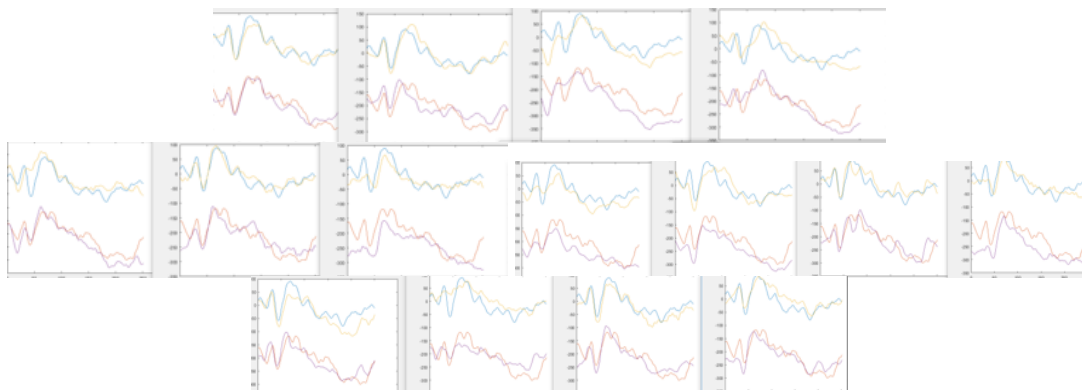
*Avg*: η μέση τιμή της ενεργοποίησης της περιοχής

$\sigma$  : διακύμανση για τη συγκεκριμένη περιοχή

Το αποτέλεσμα έχει την λογική τιμή 0 ή 1 όπου το 0 δηλώνει ότι η περιοχή δεν είναι ενεργοποιημένη και 1 ότι είναι.

Με αυτόν τον μαθηματικό τύπο προκύπτει ότι ο αριθμός των σωστών περιοχών, όπου βγήκαν ενεργοποιημένες και με τις δύο μεθόδους (EEG – fMRI) ή δε βγήκαν σε καμία από τις 2 ενεργοποιημένες, φτάνει στο 50% που είναι ένα αρκετά καλό αποτέλεσμα αν θεωρηθεί ότι υπήρχαν και αρκετές αστοχίες, όπως η έλλειψη της ψηφιοποίησης (digitization) των ηλεκτροδίων, δηλαδή η ακριβής καταγραφή των συντεταγμένων των ηλεκτροδίων σε σχέση με το κεφάλι, αλλά και η χρησιμοποίηση των προεπιλεγμένων παραμέτρων, όπου η σχετική παραμετροποίηση θα μπορούσε να βελτιώσει τα αποτελέσματα.

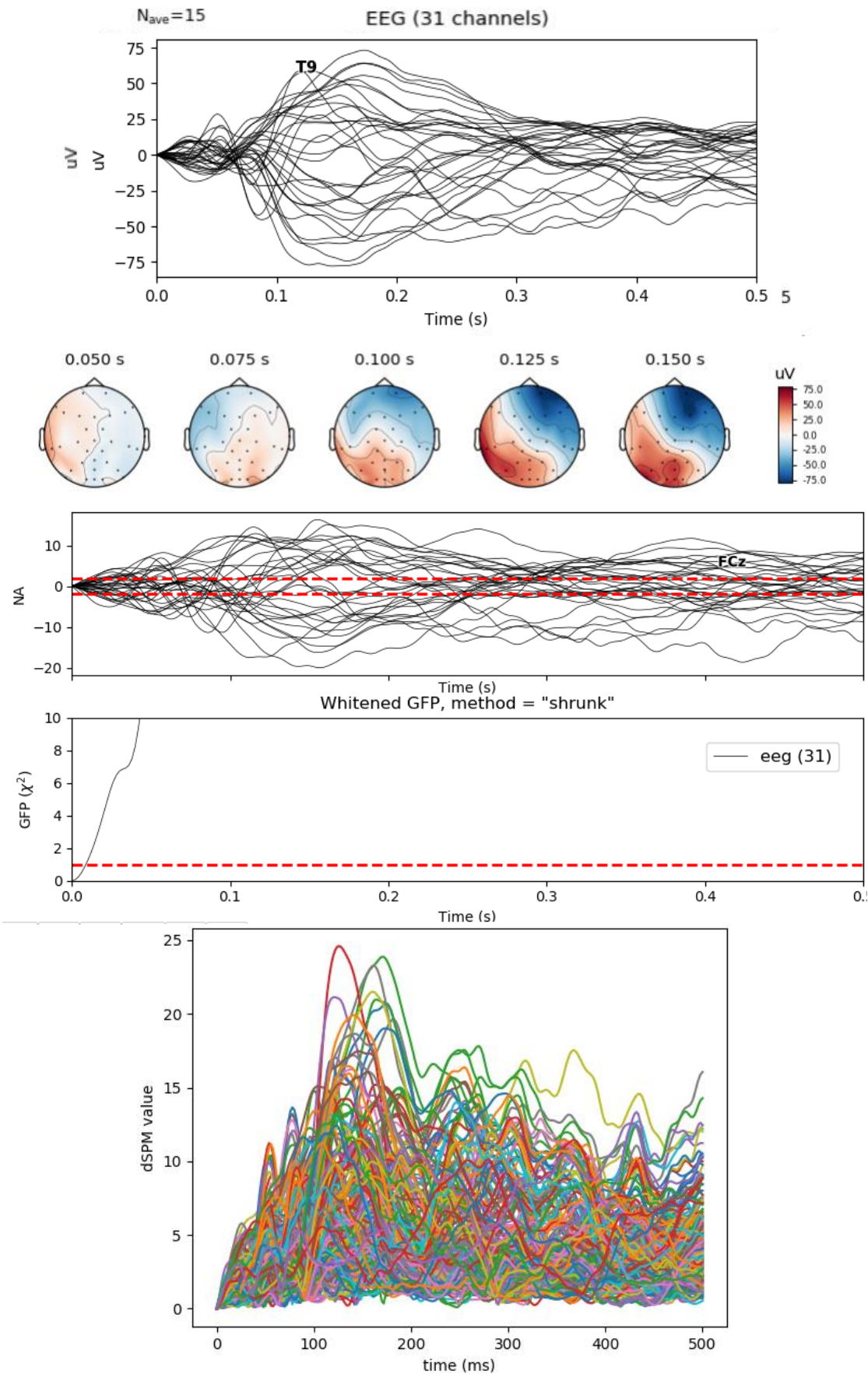
Στη συνέχεια της διαδικασίας, επιλέχθηκαν από τα 67 καταγεγραμμένα γεγονότα, κομμάτια από αυτά τα γεγονότα, τα οποία είχαν μια συσχέτιση (correlation) της τάξεως 70% και άνω με ένα «χαρακτηριστικό» σήμα, το οποίο επιλέχθηκε να είναι το σήμα της χρονική στιγμής 1863 s διάρκειας 0.5 s, λόγω των χαρακτηριστικών. Η συσχέτιση αυτή υπολογίστηκε με βάση την κυματομορφή των ηλεκτροδίων F9 και T9. Τα κομμάτια αυτά (για τα ηλεκτρόδια F9 και T9 φαίνονται στο σχήμα 4.15)



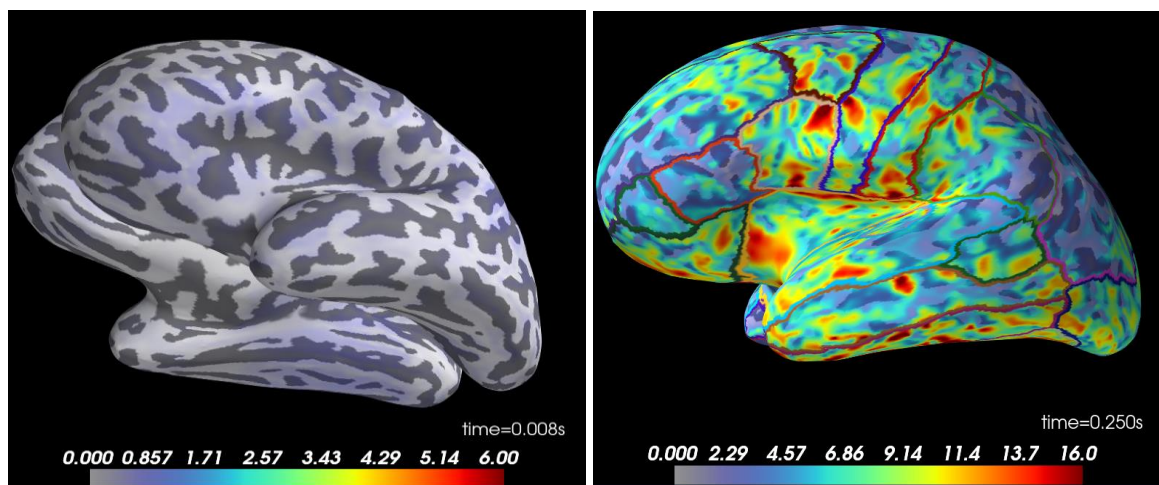
**Σχήμα 4.15:** Τα 15 σήματα παραθύρου 0.5s που προέκυψαν από το correlation. Με μπλε χρώμα (F9) και κόκκινο χρώμα (T9) η βασικές κυματομορφές

Έτσι προέκυψαν 15 γεγονότα (αντί για 67 που είχαμε πριν) με κοινά χαρακτηριστικά. Επιπλέον για βαθύτερη εξερεύνηση της επίδρασης του θορύβου συνδιακύμανσης, επιλέχθηκαν και 15 περιοχές καθαρού σήματος χωρίς να υπάρχει επιληπτική συμπεριφορά.

Ακολουθώντας την ίδια διαδικασία με πριν και διαλέγοντας αυτή τη φορά τη δημιουργία του πίνακα συνδιακύμανσης σε σχέση με τα καθαρά σήματα εξάγουμε τα αποτελέσματα όπως και πριν και για λόγους σύγκρισης αλλά και για λόγους εμβάθυνσης. Έτσι προκύπτουν :



**Σχήμα 4.16:** Διαδικασία και αποτελέσματα των συσχευμένων γεγονότων



**Σχήμα 4.17:** Οπτική αναπαράσταση του Source Estimate

Όπως παρατηρούμε τα αποτελέσματα είναι αρκετά διαφορετικά και αυτό είναι αναμενόμενο. Δίνεται ιδιαίτερη βάση στον πίνακα της συνδιακύμανσης θορύβου για τον υπολογισμό των ενεργό πηγών, όπως προαναφέρθηκε.

Μία πρώτη παρατήρηση είναι ότι με αυτή τη τεχνική φαίνεται ότι το στάδιο της λεύκανσης δεν είναι επιτυχημένο, μιας και οι τιμές δεν είναι αυξομειώνονται γύρω από το 1 αλλά απομακρύνονται αρκετά γρήγορα και ξεφεύγουν. Παρόλα αυτά η διαδικασία συνεχίζεται κανονικά και εκτός του θέματος με την λεύκανση τα αποτελέσματα είναι καλύτερα από πριν.

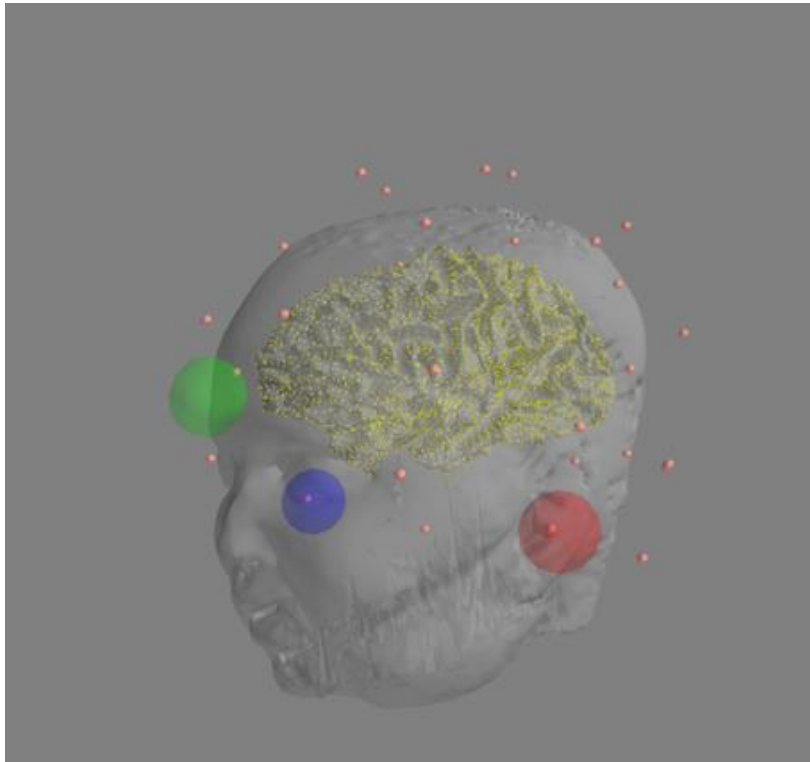
Κάνοντας χρήση την εξίσωση 4.1 και πάλι, προκύπτει ότι οι σωστές περιοχές αγγίζουν πλέον το 60%, 10% επιπλέον από ότι πριν.

Πολύ σημαντικό στην όλη τη διαδικασία και στα θεωρητικά χαμηλά ποσοστά είναι η φύση του προβλήματος. Για την δημιουργία του προκλητού δυναμικού, χρειαζόμαστε γεγονότα ίδιας χρονικής περιόδου, που είναι σύνηθες και αναμενόμενο όταν υπάρχουν Evoked Response Potentials (ERPs), δηλαδή αποκρίσεις του εγκεφάλου από ένα ερέθισμα, όμως αυτό δεν είναι εφικτό στα επιληπτικά γεγονότα, τα οποία διαφέρουν σε χρονική διάρκεια αλλά και ένταση.

Συνεπώς πρέπει να υπάρχουν κάποιιοι συμβιβασμοί και επομένως τα ποσοστά που προαναφέρονται είναι αρκετά σημαντικά. Αυτό κυρίως προκύπτει καθώς με την χρήση fMRI δεν χάνεται κανένα σημείο στον χρόνο και προσμετρούνται όλα, σε αντίθεση με τη τεχνική που εφαρμόστηκε σε αυτή τη διπλωματική όπου για να υπάρξει μια γενικευμένη προσέγγιση, κάποια δεδομένα χάνονται και επομένως χάνονται και κάποιες περιοχές.

#### 4.7 Αποτελέσματα Δεύτερου Αντικειμένου

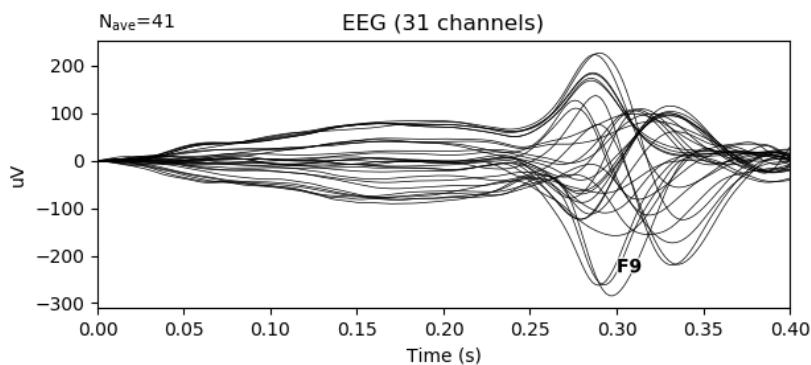
Η ανάλυση των δεδομένων, συνεχίστηκε με τη παραγωγή αποτελεσμάτων για το δεύτερο subject (αντικείμενο). Η πορεία προεπεξεργασίας των δεδομένων που ακολουθήθηκε ήταν η ίδια με πριν, με αρχικό σκοπό τη δημιουργία του κρανιοεγκεφαλικού μοντέλου και την, όσο καλύτερη, τοποθέτηση των συντεταγμένων των ηλεκτροδίων.



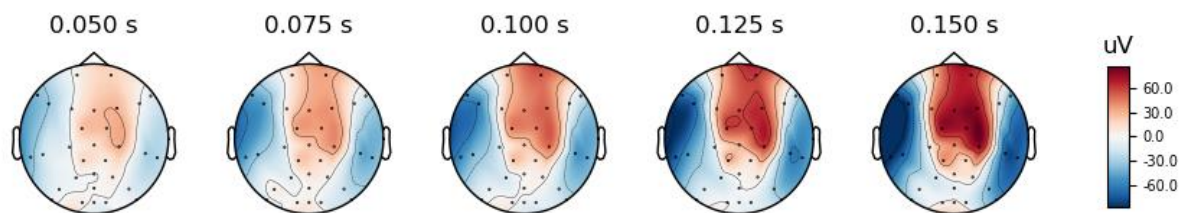
**Σχήμα 4.18:** Το μοντέλο του κεφαλιού για το subject 2 και του εγκεφάλου με την θέση των ηλεκτροδίων

Η κύρια διαφορά στα δεδομένα μας στο συγκεκριμένο subject, ήταν ότι δεν υπήρχαν οριοθετημένες περιοχές, από ειδικευμένο ιατρό, επιληπτικής δραστηριότητας. Αντιθέτως, υπήρχαν κρίσιμες κορυφές στην κυματομορφή (spikes) στα οποία έγινε συσχέτιση (correlation). Θεωρώντας ως βασικές κυματομορφές, τις κυματομορφές των ηλεκτροδίων F9, F10, T9, T10, P9 και P10, διάρκειας 0.4 sec και βρίσκοντας τις correlated περιοχές με correlation μεγαλύτερο του 0.8, προέκυψαν 41 περιοχές, όπου και αυτές θα ήταν, πλέον, τα βασικά δεδομένα μας.

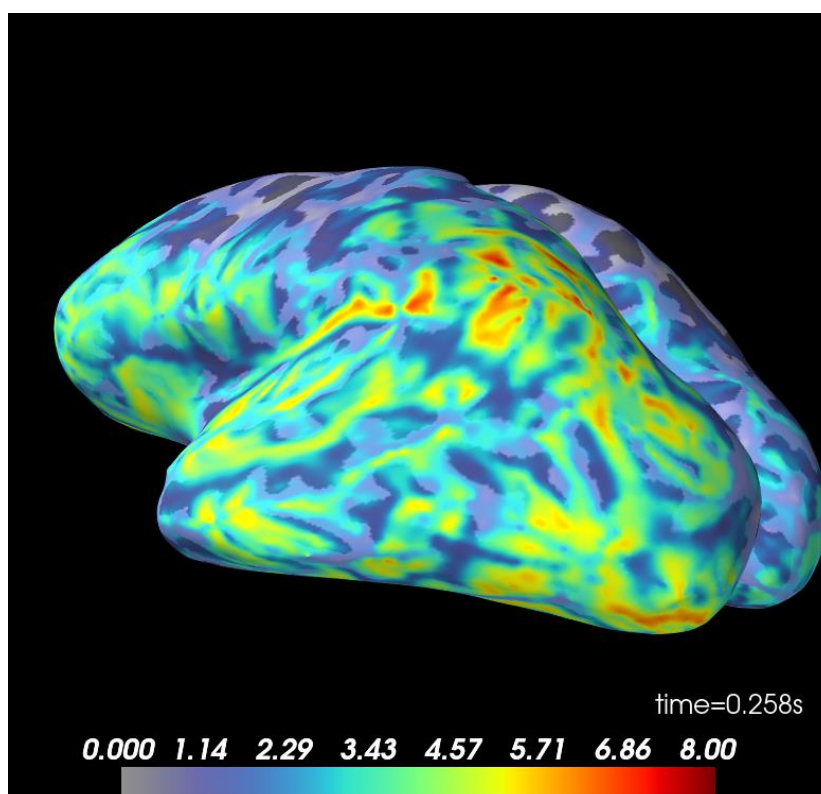
Η διαδικασία ακολουθήθηκε όπως και πριν, χωρίς τη δημιουργία noise covariance από τα καθαρά σήματα, όπως στην πρώτη περίπτωση δηλαδή. Τα σημαντικότερα σημεία, όπως η παραγωγή του Evoked signal (Σχήμα 4.19), η τοπογραφική ανάλυση (Σχήμα 4.20) και η τελική εκτίμηση πηγών (Σχήμα 4.21)



**Σχήμα 4.19:** Το εξαγόμενο προκλητό δυναμικό



**Σχήμα 4.20:** Τοπογραφικός χάρτης



**Σχήμα 4.21:** Εκτίμηση πηγών για τη στιγμή 0.25 sec του προκλητού δυναμικού

Τελικά, τα αποτελέσματα προκύπτουν από την εξίσωση 4.1.

Η αποτελεσματικότητα του Source Estimate σε σχέση με το fMRI όπως φαίνεται η ενεργοποίηση αυτού από τον πίνακα 4.3, συγκρίνοντας τις εκάστοτε ενεργοποιήσεις είναι στο 50%.

Πιο αναλυτικά, 34 περιοχές προέκυψαν true positive/negative από τις 68 συνολικές, ενώ οι άλλες 34 είτε βγήκαν ενεργοποιημένες στο fMRI και ανενεργές στο ESI, ή το αντίθετο. Ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην εξαγωγή συμπερασμάτων έχει και η διάρκεια, αλλά και η επιλογή των Events που επιλέγονται.

Για παράδειγμα, στο ίδιο ακριβώς πείραμα, με τα ίδια ακριβώς Events, όταν έγινε Source Estimate μόνο στα πρώτα 0.25 sec των Event (αντί για 0.4) το ποσοστό επιτυχίας ακουμπάει το 70%.

	NVoxels	Volume_mm3	StructName
Temporal Lobe	4334	4133.2	ctx-lh-middletemporal
	3246	3095.6	ctx-lh-superiortemporal
	1876	1789.1	ctx-lh-bankssts
	1177	1122.5	ctx-lh-supramarginal
	813	775.3	ctx-lh-inferiortemporal
	41	39.1	ctx-lh-fusifiform
	1343	1280.8	ctx-rh-middletemporal
	967	922.2	ctx-rh-bankssts
	879	838.3	ctx-rh-superiortemporal
	171	163.1	ctx-rh-supramarginal
Parietal Lobe	63	60.1	ctx-rh-inferiortemporal
	1517	1446.7	ctx-lh-inferiorparietal
Occipital Lobe	509	485.4	ctx-rh-inferiorparietal
	239	227.9	ctx-lh-lateraloccipital
Frontal Lobe	43	41	ctx-rh-lateraloccipital
	846	806.8	ctx-lh-parstriangularis
	429	409.1	ctx-lh-parsopercularis
	167	159.3	ctx-lh-rostralmiddlefrontal
	54	51.5	ctx-lh-parsorbitalis
	42	40.1	ctx-lh-postcentral
	32	30.5	ctx-lh-caudalmiddlefrontal
	297	283.2	ctx-rh-parstriangularis
	49	46.7	ctx-rh-parsorbitalis
23	21.9	ctx-rh-parsopercularis	

**Πίνακας 4.3:** Περιοχές ενεργοποιήσεις από το fMRI για το subject 2

Επιπλέον, όταν έγινε διαφορετική επιλογή Events, που προέκυψαν από εύρεση συσχέτισης με τη κυματομορφή διάρκειας 0.25 sec, από 880.8 - 881.05 sec, η αποτελεσματικότητα ήταν κοντά στο 60%

Επομένως, από ότι φαίνεται, η απόδοση και η αποτελεσματικότητα της εκτίμησης πηγών από δεδομένα ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, εκτός από τις πιθανές πηγές σφαλμάτων, εξαρτάται κυρίως από τρεις σημαντικές παραμέτρους.

Πρώτον, την κατάλληλη επιλογή των Events, τέτοια ώστε να ανταποκρίνονται και να εστιάζουν στις ανάγκες του εκάστοτε προβλήματος, καθώς, αν και το MNE-Python είναι ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο, έχει τις δικές του ιδιαιτερότητες.

Δεύτερον, η κατάλληλη επιλογή χρονικής διάρκειας των Events. Αυτό έχει σχέση και με το προηγούμενο -επιλέγοντας εξ' αρχής τη δημιουργία των Events σε αντίστοιχη διάρκεια-, αλλά δείχνει και την σημασία της χρονικής περιόδου στην αποτελεσματικότητα της εκτίμησης πηγών, όπως είδαμε και προηγουμένως.

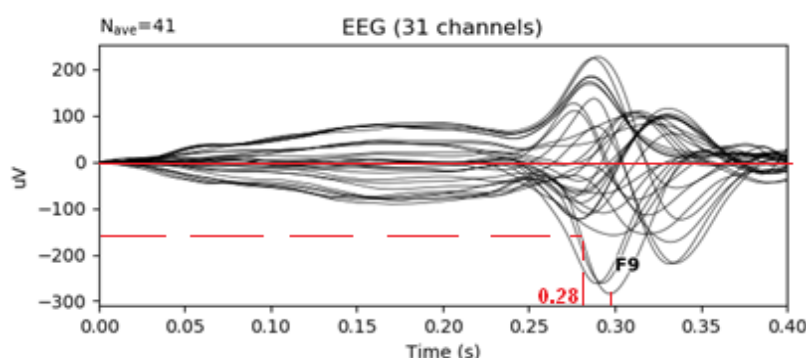
Τρίτον, και σημαντικότερο, η κατάλληλη επιλογή της εξίσωσης -συνθήκης- ενεργοποίησης, όπως η εξίσωση 4.1. Αλλάζοντας τις παραμέτρους της εξίσωσης 4.1, αλλάζει και η αποτελεσματικότητα.

Βρίσκοντας μία βέλτιστη εξίσωση, επιλέγοντας και τις κατάλληλες παραμέτρους, μπορεί η απόδοση να ανέβει αρκετά.

Με αλγορίθμους fixed feature extraction ή και με χρήση μηχανικής μάθησης - machine learning - deep learning, η εξαγωγή μιας βέλτιστης συνάρτησης ενεργοποίησης θα μπορούσε να βοηθήσει πολύ την εύρεση - εκτίμηση πηγών από δεδομένα ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος.

#### 4.8 Παρουσίαση συγκεντρωτικών αποτελεσμάτων

Γενικά στην βιβλιογραφία [139], για την εκτίμηση της ακρίβειας των θέσεων και της δύναμης των πηγών στον εγκέφαλο από ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, χρησιμοποιείται το χρονικό σημείο όπου βρίσκεται το 50% της μέγιστης κορυφής του εξαγόμενου προκλητού δυναμικού. Για παράδειγμα, στο Σχήμα 4.22 φαίνεται το χρονικό σημείο που ισχύει η παραπάνω ιδιότητα.



**Σχήμα 4.22:** Το χρονικό σημείο με το 50% της μέγιστης κορυφής

Στον Πίνακα 4.4 που ακολουθεί υπάρχουν συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα των δοκιμών, με τους δύο αλγορίθμους που χρησιμοποιήθηκαν (dSPM - sLORETA) και με τις δύο μεθόδους αξιολόγησης (συνάρτηση ενεργοποίησης {F} - χρονικό σημείο 50%{T})

Όνομα	T <sub>dSPM</sub>	T <sub>sLORETA</sub>	F <sub>dSPM</sub>	F <sub>sLORETA</sub>
Subject1 - 1863	31/68 -> <b>46%</b>	39/68 -> <b>57%</b>	34/68 -> <b>50%</b>	36/68 -> <b>53%</b>
Subject1 - 1863 clean**	34/68 -> <b>50%</b>	32/68 -> <b>47%</b>	40/68 -> <b>59%</b>	38/68 -> <b>56%</b>
Subject1 - ALL	44/68 -> <b>65%</b>	43/68 -> <b>63%</b>	42/68 -> <b>62%</b>	43/68 -> <b>63%</b>
Subject2 - 414 0.4s	38/68 -> <b>56%</b>	41/68 -> <b>60%</b>	28/68 -> <b>41%</b>	27/68 -> <b>40%</b>
Subject2 - 414 0.25s	45/68 -> <b>66%</b>	50/68 -> <b>74%</b>	37/68 -> <b>54%</b>	37/68 -> <b>54%</b>

\*Επεξήγηση ονόματος:

{Αριθμός subject} - {Χρονική στιγμή στην οποία βασίστηκαν τα events} {διάρκεια event}

\*\* Noise covariance με τη χρήση σημάτων ηρεμίας

**Πίνακας 4.4:** Συγκεντρωτικά αποτελέσματα

Όπως φαίνεται και από τον παραπάνω πίνακα, όσα αναφέρθηκαν στην προηγούμενη ενότητα χρήζουν ιδιαίτερης σημασίας για τον βέλτιστο εντοπισμό των ενεργών περιοχών.

Τέλος, όπως αναφέρεται και στο [139], η χαμηλή απόδοση του συστήματός μας οφείλεται και στον αριθμό των ηλεκτροδίων. Πιο συγκεκριμένα, για να είναι σωστός ο εντοπισμός των ενεργών περιοχών χρειάζονται τουλάχιστον 63 ηλεκτρόδια για αλγορίθμους αντίστροφου προβλήματος, όπως είναι οι MNE, FOCUS και EPIFOCUS, ενώ για άλλους αλγόριθμους είναι δυνατόν να χρειάζονται και πάνω από 100 ηλεκτρόδια (Lantz et al).





# 5

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

## 5.1 Σύνοψη και Συμπεράσματα

Η ανάλυση στο χώρο των πηγών αποτελεί μία μη επεμβατική μέθοδο απεικόνισης της λειτουργίας του εγκεφάλου, η οποία ενσωματώνει τόσο την χρονική διακριτική ικανότητα του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος όσο και την χωρική ανάλυση χάρη στην επίλυση του προβλήματος εκτίμησης των πηγών. Αυτή η χωρική ανάλυση μπορεί να βελτιωθεί αρκετά, τόσο με την αύξηση του πλήθους των ηλεκτροδίων της κάσκας σε μελλοντικά πειράματα, όσο και με την λήψη εικόνων μαγνητικής τομογραφίας για κάθε εξεταζόμενο, προκειμένου να μειωθούν οι αποκλείσεις στον εντοπισμό των πηγών λόγω της προβολής πάνω σε τυπικά μοντέλα μέσου εγκεφάλου. Αυτές οι δύο παράμετροι μπορούν να συνεισφέρουν πάρα πολύ στην βελτίωση της χωρικής διακριτικής ικανότητας της ανάλυσης στον χώρο πηγών, καθιστώντας έτσι μία on-line τεχνική που έχει τα πλεονεκτήματα του ΗΕΓ αλλά και της απτής απεικόνισης (χωρίς την παρουσία δεδομένων fMRI).

Στην διπλωματική αυτή παρουσιάζεται μία μεθοδολογία προεπεξεργασίας των δεδομένων και τα στάδια για την επίλυση του προβλήματος εκτίμησης πηγών, μέσω της επίλυσης του ευθέως και του αντίστροφου προβλήματος με τη μέθοδο της Δυναμικής Αντιστοίχισης με χρήση Στατιστικής Παραμετροποίησης. Απεικονίζεται η ενεργοποίηση των περιοχών του εγκεφάλου συναρτήσει του χρόνου και γίνεται σύγκριση με δεδομένα από λειτουργικό μαγνητικό τομογράφο (fMRI).

Τα συμπεράσματα της διπλωματικής αυτής είναι ότι με τους υπάρχοντες αλγόριθμους εύρεση πηγών του εγκεφάλου δεν έχουμε πιστή αναπαράσταση των ενεργών περιοχών κυρίως ο'ταν ο αριθμός των ηλεκτροδίων είναι μικρότερος των 63, έχουμε όμως μια πολύ καλή προσέγγιση. Αυτό, όμως, μπορεί να οφείλεται στην απουσία της ακριβούς θέσης των ηλεκτροδίων σε σχέση με το κεφάλι αλλά και της μη ύπαρξης της δυνατότητας για την χρήση όλων των διαθέσιμων δεδομένων.

## 5.2 Μελλοντικές Επεκτάσεις

Μία σημαντική μελλοντική επέκταση είναι η εύρεση χρήσης όλου του όγκου δεδομένων που μας παρέχονται. Επίσης, η επανάληψη του πειράματος με μεγαλύτερο αριθμό εθελοντών ώστε να μπορεί να εξαχθεί στατιστική πληροφορία για την ενεργοποίηση των εγκεφαλικών πηγών. Επιπλέον, η ροή εργασίας που ακολουθήθηκε στη παρούσα διπλωματική θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη διαφορετικών ομάδων εθελοντών: υγιών (controls) και εθελοντών με διαφορετικούς τύπους επιληψίας.

Όπως προειπώθηκε, η εξαγωγή χαρακτηριστικών για τη δημιουργία μιας βέλτιστης συνάρτησης ενεργοποίησης, θα βοηθούσε εξαιρετικά στο πρόβλημα

Τέλος, επειδή η ηλεκτροεγκεφαλογραφία είναι μία τεχνική με πολύ μεγάλη χρονική διακριτική ικανότητα αλλά όχι τόσο μεγάλη χωρική, ο συνδυασμός αυτής με τεχνικές λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) θα μπορούσε να οδηγήσει σε βελτιωμένα αποτελέσματα ως προς το χώρο και το χρόνο ενεργοποίησης των πηγών συνδυάζοντας τα πλεονεκτήματα και των δύο μεθόδων, οδηγώντας σε ακόμα ασφαλέστερα αποτελέσματα.

# 6

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Δ. Κουτσούρης, Εισαγωγή στη Βιοιατρική Τεχνολογία και Ανάλυση Ιατρικών Σημάτων, Ε.Μ.Π., 2000.
- [2] A.James Rowan, Eugene Tolunski. Primer of EEG with a Mini-Atlas. 2003.
- [3] H.Berger. Uber das Elektroenkephalogram des Menschen. Arch f Psychiat 1929; 87:527-570.
- [4] H.H.Jasper. Report of the Committee on Methods of Clinical Examination in Electroencephalography. Electroenceph Clinical Neurophysiology 1958; 10(370):371.
- [5] R.Cooper, J.W.Osselton, J.C.Shaw. EEG Technology. 2nd ed. London: Butterworths, 1969.
- [6] J.Malmivuo, R.Plonsey. Bioelectromagnetics: Chapter 13 - Electroencephalography. <http://butler.cc.tut.fi/~malmivuo/bem/bembook/13/13.htm> . 1995.
- [7] F.Sharbrough, G.E.Chatrion, R.P.Lesser, H.Luders, M.Nuwer, T.W.Picton. American Electroencephalographic Society Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature. Clinical Neurophysiology 1991; 8:200-202.
- [8] H. Franklin Bunn, Bernard G. Forger. Hemoglobin: Molecular, Genetic and Clinical Aspects
- [9] Russell A. Poldrack, Jeanette A. Mumford, Thomas E. Nichols. Handbook of Functional MRI Data Analysis
- [10] Debra A. Gusnard, Marcus E. Raichle. Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain
- [11] Randy L. Buckner, Justin L. Vincent. Unrest at rest: Default activity and spontaneous network correlations
- [12] Alexa M. Morcom, Paul C. Fletcher. Does the brain have a baseline? Why we should be resisting a rest
- [13] M.H. Lee, C.D. Smyser, J.S. Shimony. Resting-State fMRI: A Review of Methods and Clinical Applications
- [14] J.Corsini, L.Shoker, S.Sanei. Epileptic Seizure Predictability from scalp EEG incorporating constrained BSS. IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING 6 A.D.; 53(5).
- [15] Medlook. Επιληψία. <http://www.medlook.net/category.asp?category=38> . 2001.
- [16] NOVARTIS(HELLAS).Επιληψία. <http://www.novartis.gr/servlet/gr.novartis.servlets.ContentServlet?action=epilipsia> . 2006.
- [17] F. Mormann, T. Kreuz, C.Rieke, R.J. Andrzejak, A. Kraskov, P. David, C.E. Elger, K. Lehnertz. On the predictability of Epileptic Seizures. Clinical Neurophysiology 2005; 116:569-587.
- [18] J.N.Knight. Signal fraction analysis and artifact removal in EEG. Colorado State University, 2003.
- [19] T-P.Jung, C.Humphries, T.W.Lee, M.J.McKeown, V.Iragui, S.Makeig, T.J.Sejnowski. Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. Psychophysiology 2000; 37:163-178.
- [20] D.A.Overton, C.Shagass. Distribution of eye movement and eye blink potentials over the scalp. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 2003; 103(3):386-394.
- [21] W.T.Blume, M.Kaibara, G.B.Young. Atlas of Adult Electroencephalography. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002.
- [22] C.J.James, O.Gibson. Temporally constrained ICA : An application to artifact rejection in electromagnetic brain signal analysis. IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING 2003; 50(9).
- [23] S. Baillet, J.C. Mosher, R.M. Leahy Electromagnetic Brain Mapping IEEE Signal Processing Magazine, 18(6): 14-30, Nov 2001
- [24] Christoph M. Michel, Gregor Thut, Stéphanie Morand, Asaid Khateb, Alan J. Pegna, Rolando Grave de Peralta, Sara Gonzalez, Margitta Seeck and Theodor Landis Electric source imaging of human brain functions Brain Research Reviews, Volume 36, Issues 2-3, October 2001, Pages 108-118
- [25] Christoph M. Michel, Micah M. Murray, Göran Lantz, Sara Gonzalez, Laurent Spinelli and Rolando Grave de Peralta EEG source imaging Clinical Neurophysiology, Volume 115, Issue 10, October 2004, Pages 2195- 2222

- [26] F. Darvas, D. Pantazis, E. Kucukaltun-Yildirim and R.M. Leahy, "Mapping human brain function with MEG and EEG: methods and validation ", *NeuroImage*, 23(supplement 1): S289-S299, 2004. Department of Electrical Engineering, Signal and Image Processing Institute, University of Southern California, Los Angeles
- [27] John C. Mosher, Richard M. Leahy, π and Paul S. Lewis EEG and MEG: Forward Solutions for Inverse Methods *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 46(3): 245 -259, March 1999
- [28] J.J. Ermer, J.C. Mosher, S. Baillet, R.M. Leahy, "Rapidly recomputable EEG forward models for realistic head shapes", *Phys Med Biol*, 46(4): 1265- 1281, Apr. 2001
- [29] Principles of EEG source characterization and imaging *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Volume 95, Issue 2, August 1995
- [30] Integration of brain imaging techniques and MEG-EEG recordings *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Volume 103, Issue 1, July 1997
- [31] J. Sarvas Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem *Phys. Med. Biol.* Vol.32, pp.11-22, 1987
- [32] Tarantola, A., 1987. *Inverse Problem Theory* Elsevier, New York.
- [33] Johnson, C., 1997 Computational and numerical methods for bioelectric field problems. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 25, 1 – 103
- [34] Scherg, M. (1990) Fundamentals of dipole source potential analysis. In: Grandori, F., Hoke, M., et Romani, G., éditeurs, *Auditory Evoked Magnetic Fields and Electric Potentials*. Adv. Audiol. Basel: Karger, volume 6. 1990, pp. 40-69
- [35] Buchner, H., Waberski, T., Fuchs, M., Wischmann, H., Wagner, M., Drenckhahn, R., 1996. Comparison of realistically shaped boundary element and spherical head models in source localization of early somatosensory evoked potentials. *Brain Topogr.* 8, 137– 143.
- [36] Ilmoniemi, R. J. (1993) Models of source currents in the brain. *Brain Topogr*, 1993, vol 5, n° 4, pp. 331-336
- [37] J.C. Mosher, M. Spencer, R.M. Leahy, P. Lewis "Error bounds for MEG and EEG source localization ", *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 86(5): 303-321, May 1993
- [38] Cuffin, B. N. (1990) Effects of head shape on EEG's and MEG's. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1990, vol 37, n° 1, pp. 44-52
- [39] Crouzeix, A., Yvert, B., Bertrand, O., et Pernier, J. (1999a) Dipole reconstruction in MEG and EEG with different model geometries. In: Rosen, B. R., Seitz, R. J., et Volkmann, J., éditeurs, *Fifth International Conference on Functional Mapping of the Human Brain*. June 22-26, 1999, Düsseldorf, Germany. *Neuroimage*, volume 9, n° 6, part 2. San Diego: Academic Press, 1999.
- [40] Hämäläinen, M. S. et Sarvas, J. (1989). Realistic conductivity geometry model of the human head for interpretation of neuromagnetic data. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1989, vol 36, pp. 165-171
- [41] Cuffin, B. N. (1990) Effects of head shape on EEG's and MEG's. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1990, vol 37, n° 1, pp. 44-52
- [42] Meijs, J. et Peters, M. (1987) The EEG and MEG, using a model of eccentric spheres to describe the head. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1987, vol 34, n° 12, pp. 913-920
- [43] M. Hämäläinen, R. Hari, R. Ilmoniemi, J. Knuutila, and O. Lounasmaa "Magnetoencephalography. Theory, instrumentation and applications to the non-invasive study of human brain functions," *Rev. Mod. Phys.*, vol. 65, pp. 413-497, 1993
- [44] D.B. Geselowitz, "On the magnetic field generated outside an inhomogeneous volume conductor by internal current sources," *IEEE Trans. Magn.*, pp. 346-347, 1970
- [45] J.C. Mosher, R.M. Leahy, D.W. Shattuck, and S. Baillet, "MEG source imaging using multipolar expansions," in *Proc. 16th Conf. Information Processing in Medical Imaging, IPMI'99, Visegrád, Hungary, June/July 1999 (Lecture Notes in Computer Science)*, A. Kuba, M. Sámal, and A. Todd-Pokropek, Eds. New York: Springer-Verlag, June/July 1999, pp.15-28

- [46] Z. Zhang, "A fast method to compute surface potentials generated by dipoles within multilayer anisotropic spheres" *Phys. Med. Biol.*, vol. 40, pp. 335-349, 1995
- [47] L. Geddes and L. Baker, "The specific resistance of biological materials—A compendium of data for the biomedical engineer and physiologist" *Med. Biol. Eng.*, vol. 5, pp. 271-293, 1967
- [48] Nunez, P. L. (1981). *Electric Fields of the Brain* New York: Oxford University Press, 1981, chapter 3, pp. 83-91
- [49] Garnero, Baillet, Marin, Renault, Guerin, Meunier Introducing priors in the EEG/MEG inverse problem *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Suppl*, 50, Pp.183-99, 1999
- [50] F. Darvas, M. Rautiainen, D. Pantazis, S. Baillet, H. Benali, J.C. Mosher, L. Garnero and R.M. Leahya Investigations of dipole localization accuracy in MEG using the bootstrap.
- [51] Stok, C. J., Meijs, J. W., et Peters, M. J. (1987) Inverse solutions based on MEG and EEG applied to volume conductor analysis. *Phys Med Biol*, 1987, vol 32, n° 1, pp. 99-104
- [52] Evaluation of different cortical source localization methods using simulated and experimental EEG data *NeuroImage*, Volume 25, Issue 2, 1 April 2005
- [53] Marquardt, D. W. (1963) An algorithm for least-squares estimation of non-linear parameters. *SIAM, Journal on Applied mathematics*, 1963, vol 11, n° 2, pp. 431-441
- [54] H. Krim and M. Viberg "Two decades of signal processing: The parametric approach," *IEEE Signal Processing, Mag.*, vol. 13, no. 4, pp. 67–94, July 1996
- [55] R. O. Schmidt, "Multiple emitter location and signal parameter estimation," *IEEE Trans. Antennas Propagat*, vol. AP-34, pp. 276–280, Mar. 1986. Reprint of the original 1979 paper from the RADC Spectrum Estimation Workshop
- [56] G. H. Golub and C. F. Van Loan, *Matrix Computations*, 2nd ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins Univ. Press, 1984.
- [57] [http : //martinos.org/mne/stable/index.html](http://martinos.org/mne/stable/index.html)
- [58] 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 In *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 5, no. 2, 1993, Pages 162–176.
- [59] R. Grave de Peralta Menendez, S. L. Gonzalez Andino, and B.Lutkenhoner, Figures of merit to compare distributed linear inverse solutions In *JBrain Topography*, vol. 5, no. 2, vol. 9, no. 2, 1996, Pages 117–124.
- [60] A. J. R. Leal, A. I. Dias, and J. P. Vieira, Analysis of the EEG dynamics of epileptic activity in gelastic seizures using decomposition in independent components In *Clinical Neurophysiology*, vol. 117, no. 7, 2006, Pages 1595–1601.
- [61] P. Anderer, G. Kloesch, G. Gruber, et al., Low-resolution brain electromagnetic tomography revealed simultaneously active frontal and parietal sleep spindle sources in the human cortex In *Neuroscience*, vol. 103, no. 3, 2001, Pages 581–592.
- [62] P. Durka, A. Matysiak, E. M. Montes, P. V. Sosa, and K. J.Blinowska, Multichannel matching pursuit and EEG inverse solutions In *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 148, no. 1, 2005, Pages 49–59.
- [63] C. E. Davila and R. Srebro, Subspace averaging of steady-state visual evoked potentials In *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 47, no. 6, 2000, Pages 720–728.
- [64] O. Bai, M. Nakamura, T. Nagamine, and H. Shibasaki, Parametric modeling of somatosensory evoked potentials using discrete cosine transform In *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 48, no. 11, 2001, Pages 1347–1351.
- [65] T. W. Picton, *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology: Human Event-Related Potentials* In Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 1988.
- [66] B. H. Jansen, G. Agarwal, A. Hegde, and N. N. Boutros, Phase synchronization of the ongoing EEG and auditory EP generation In *Clinical Neurophysiology*, vol. 114, no. 1, 2003, Pages 79–85.
- [67] S. Rush and D. A. Driscoll, EEG electrode sensitivity—an application of reciprocity In *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 16, no. 1, 1969, Pages 15–22.

- [68] B. J. Roth, M. Balish, A. Gorbach, and S. Sato, How well does a three-sphere model predict positions of dipoles in a realistically shaped head? In *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 87, no. 4, 1993, Pages 175–184.
- [69] A. Crouzeix, B. Yvert, O. Bertrand, and J. Pernier, An evaluation of dipole reconstruction accuracy with spherical and realistic head models in MEG In *Clinical Neurophysiology*, vol. 110, no. 12, 1999, Pages 2176–2188.
- [70] B. N. Cuffin, EEG localization accuracy improvements using realistically shaped head models In *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 43, no. 3, 1996, Pages 299–303.
- [71] M. S. Hamalainen and J. Sarvas, Realistic conductivity geometry model of the human head for interpretation of neuromagnetic data In *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 36, no. 2, 1989, Pages 165–171.
- [72] J. Haueisen, C. Ramon, M. Eiselt, H. Brauer, and H. Nowak, Influence of tissue resistivities on neuromagnetic fields and electric potentials studied with a finite element model of the head In *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 44, no. 8, 1997, Pages 727–735.
- [73] H. P. Schwan, Determination of biological impedances In *Physical Techniques in Biological Research*, W. L. Nastuk, Ed., Academic Press, New York, NY, USA, 1963.
- [74] C. Gabriel, S. Gabriel, and E. Corthout, The dielectric properties of biological tissues—I: literature survey In *Physics in Medicine and Biology*, vol. 41, no. 11, 1996, Pages 2231–2249.
- [75] L. A. Geddes and L. E. Baker, The specific resistance of biological material—a compendium of data for the biomedical engineer and physiologist In *Medical & Biological Engineering*, vol. 5, no. 3, 1967, Pages 271–293.
- [76] B. M. Radich and K. M. Buckley, EEG dipole localization bounds and MAP algorithms for head models with parameter uncertainties In *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 42, no. 3, 1995, Pages 233–241.
- [77] S. P. van den Broek, F. Reinders, M. Donderwinkel, and M.J. Peters, Volume conduction effects in EEG and MEG In *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 106, no. 6, 1998, Pages 522–534.
- [78] G. Huiskamp, M. Vroeijsstijn, R. van Dijk, G. Wieneke, and A. C. van Huffelen, The need for correct realistic geometry in the inverse EEG problem In *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 46, no. 11, 1999, Pages 1281–1287.
- [79] B. Vanrumste, G. Van Hoey, R. Van de Walle, M. D’Havé, I. Lemahieu, and P. Boon, Dipole location errors in electroencephalogram source analysis due to volume conductor model errors In *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 38, no. 5, 2000, Pages 528–534.
- [80] N. G. Gencer and C. E. Acar, Sensitivity of EEG and MEG measurements to tissue conductivity In *Physics in Medicine and Biology*, vol. 49, no. 5, 2004, Pages 701–717.
- [81] J. O. Ollikainen, M. Vauhkonen, P. A. Karjalainen, and J. P. Kaipio, A. C. van Huffelen, Effects of local skull inhomogeneities on EEG source estimation In *Medical Engineering and Physics Engineering*, vol. 21, no. 3, 1999, Pages 143–154.
- [82] R. Hoekema, G. H. Wieneke, F. S. S. Leijten, et al., Measurement of the conductivity of skull, temporarily removed during epilepsy surgery In *Brain Topography*, vol. 16, no. 1, 2003, Pages 29–38.
- [83] K. Wendel and J. Malmivuo, Correlation between live and post mortem skull conductivity measurements In *Proceedings of Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, vol. 1, 2006, Pages 4285–4288.
- [84] C. M. Michel, G. Lantz, L. Spinelli, R. Grave de Peralta Menendez, T. Landis, and M. Seeck, 128-channel EEG source imaging in epilepsy: clinical yield and localization precision In *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 21, no. 2, 2004, Pages 71–83.
- [85] S. L. Gonzalez Andino, R. Grave de Peralta Menendez, A. Khateb, T. Landis, and A. J. Pegna, Electrophysiological correlates of affective blindsight In *NeuroImage*, vol. 44, no. 2, 2009, Pages 581–589.

- [86] Katrina Wendel et al., EEG/MEG Source Imaging: Methods, Challenges, and Open Issues In Hindawi Publishing Corporation Computational Intelligence and Neuroscience, vol. 2009, Article ID 656092, doi:10.1155/2009/656092
- [87] K. L. Moore and A. F. Dalley, Clinically Oriented Anatomy In Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa, USA, 5th edition, 2005.
- [88] T. F. Oostendorp, J. Delbeke, and D. F. Stegeman, The conductivity of the human skull: results of in vivo and in vitro measurements In IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 47, no. 11, 2000, Pages 1487–1492.
- [89] J. D. Kosterich, K. R. Foster, and S. R. Pollack, Dielectric permittivity and electrical conductivity of fluid saturated bone In IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 30, no. 2, 1983, Pages 81–86.
- [90] J. D. Kosterich, K. R. Foster, and S. R. Pollack, Dielectric properties of fluid-saturated bone. The effect of variation in conductivity of immersion fluid In IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 31, no. 4, 1984, Pages 369–374.
- [91] S. I. Goncalves, J. C. de Munck, J. P. A. Verbunt, F. Bijma, R. M. Heethaar, and F. L. da Silva, In vivo measurement of the brain and skull resistivities using an EIT-based method and realistic models for the head In IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 50, no. 6, 2003, Pages 754–767.
- [92] H. Griffiths, W. R. Stewart, and W. Cough, Magnetic induction tomography. A measuring system for biological tissues In Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 873, 1999, Pages 335–345.
- [93] N. G. Gencer and M. N. Tek, Electrical conductivity imaging via contactless measurements In IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 18, no. 7 1999, Pages 617–627.
- [94] N. Zhang, Electrical Impedance Tomography Based on Current Density Imaging In University of Toronto, Toronto, Canada, 1992.
- [95] Y. Z. Ider, S. Onart, and W. R. B. Lionheart, Uniqueness and reconstruction in magnetic resonance-electrical impedance tomography (MR-EIT) In Physiological Measurement, vol. 24, no. 2, 2003, Pages 591–604.
- [96] A. Gevins, H. Leong, M. E. Smith, J. Le, and R. Du, Mapping cognitive brain function with modern high-resolution electroencephalography tomography In Trends in Neurosciences, vol. 18, no. 10, 1995, Pages 429–436.
- [97] A. Gevins, J. Le, H. Leong, L. K. McEvoy, and M. E. Smith, Deblurring In Journal of Clinical Neurophysiology, vol. 16, no. 3, 1999, Pages 204–213.
- [98] F. Babiloni, F. Cincotti, F. Carducci, P. M. Rossini, and C. Babiloni, Spatial enhancement of EEG data by surface Laplacian estimation: the use of magnetic resonance imaging-based head models In Clinical Neurophysiology, vol. 112, no. 5, 2001, Pages 724–727.
- [99] C. M. Michel, M. M. Murray, G. Lantz, S. Gonzalez, L. Spinelli, and R. Grave de Peralta Menendez, EEG source imaging In Clinical Neurophysiology, vol. 115, no. 10, 2004, Pages 2195–2222.
- [100] A. Gevins, P. Brickett, B. Costales, J. Le, and B. Reutter, Beyond topographic mapping: towards functional-anatomical imaging with 124-channel EEGs and 3-D MRIs In Brain Topography, vol. 3, no. 1, 1990, Pages 53–64.
- [101] R. Srinivasan, P. L. Nunez, D. M. Tucker, R. B. Silberstein, and P. J. Cadusch Spatial sampling and filtering of EEG with spline laplacians to estimate cortical potentials In Brain Topography, vol. 8, no. 4, 1996, Pages 355–366.
- [102] F. Babiloni, C. Babiloni, F. Carducci, et al., High resolution EEG: a new model-dependent spatial deblurring method using a realistically-shaped MR-constructed subject's head model In Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, vol. 102, no. 2, 1997, Pages 69–80.
- [103] O. R. M. Ryyanen, J. A. K. Hyttinen, and J. Malmivuo Effect of measurement noise and electrode density on the spatial resolution of cortical potential distribution with different resistivity values for the skull In IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 53, no. 9, 2006, Pages 1851–1858.



- [104] R. Srinivasan, D. M. Tucker, and M. Murias, Estimating the spatial Nyquist of the human EEG In Behavior Research Methods, Instruments & Computers, vol. 30, no. 1, 1998, Pages 8–19.
- [105] Y. Wang and B. He, A computer simulation study of cortical imaging from scalp potentials In IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 45, no. 6, 1998, Pages 724–735.
- [106] W. H. Press, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling, and B. P. Flannery, Numerical Recipes in C In Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1995.
- [107] J. W. Ruge and K. St uben, Algebraic multigrid (AMG) In Multigrid Methods, S. F. McCormick, Ed. of Frontiers in Applied Mathematics, vol. 3, 1987, SIAM, Philadelphia, Pa, USA, Pages 73– 130
- [108] W. L. Briggs, V. E. Henson, and S. F. McCormick, A Multigrid Tutorial, SIAM, Philadelphia, Pa, USA, 2000. In SIAM, Philadelphia, Pa, USA, 2000
- [109] A. C. L. Barnard, I. M. Duck, and M. S. Lynn, The application of electromagnetic theory to electrocardiography—I: derivation of the integral equations In Biophysics Journal, vol. 7, 1967.12, SIAM, Pages 443–462
- [110] Z. Akalin-Acar and N. G. Gencer, An advanced boundary element method (BEM) implementation for the forward problem of electromagnetic source imaging In Physics in Medicine and Biology, vol. 49, no. 21, 2004, SIAM, Pages 5011–5028
- [111] Y. Ataseven, Z. Akalin-Acar, C. E. Acar, and N. G. Gencer, Parallel implementation of the accelerated BEM approach for EMSI of the human brain In Medical and Biological Engineering and Computing, vol. 46, no. 7, 2008, Pages 671–679
- [112] S. L. Gonzalez Andino, R. Grave de Peralta Menendez, R. Biscay, J. C. Jimenez, R. D. Pascual, and J. Lemagne, Projective methods for the magnetic direct problem In in Advances in Biomagnetism, New York, NY, USA, 1989
- [113] W. L. Briggs, A Multigrid Tutorial SIAM, Philadelphia, Pa, USA, 1987
- [114] R. Hoekema, K. Venner, J. J. Struijk, and J. Holsheimer, Multigrid solution of the potential field in modeling electrical nerve stimulation In Computers and Biomedical Research, vol.31, no. 5, 1998, Pages 348–362
- [115] P. Laarne, J. Hyttinen, S. Dodel, J. Malmivuo, and H. Eskola, Accuracy of two dipolar inverse algorithms applying reciprocity for forward calculation In Computers and Biomedical Research, vol. 33, no. 3, 2000, Pages 172–185.
- [116] Y. Saad, Iterative Methods for Sparse Linear Systems In SIAM, Philadelphia, Pa, USA, 2nd edition, 2003.
- [117] L. A. Neilson, M. Kovalyov, and Z. J. Koles, A computationally efficient method for accurately solving the EEG forward problem in a finely discretized head model In Clinical Neurophysiology, vol. 116, no. 10, 2005, Pages 2302–2314.
- [118] J. F. Thompson, B. K. Soni, and N. P. Weatherrill, Handbook of Grid Generation In CRC Press, Boca Raton, Fla, USA, 1998.
- [119] N. Ottosen and H. Peterson, Introduction to the Finite Element Method In Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, USA, 1992.
- [120] H. I. Saleheen and T. Kwong, New finite difference formulations for general inhomogeneous anisotropic bioelectric problems In IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol.44, no. 9, 1997, Pages 800–809.
- [121] R. Plonsey, The nature of sources of bioelectric and biomagnetic fields In Biophysical Journal, vol. 39, no. 3, 1982, Pages 309–312.
- [122] M. Hamalainen, R. J. Ilmoniemi, and J. Sarvas, Interdependence of information conveyed by the magnetoencephalogram and the electroencephalogram In Theory and Applications of Inverse Problems, H. Hario, Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, USA, 1988.
- [123] J. Malmivuo, V. Suihko, and H. Eskola, Sensitivity distributions of EEG and MEG measurements In IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 44, no. 3, 1997, Pages 196–208.
- [124] J. Malmivuo and V. E. Suihko, Sensitivity distributions of EEG and MEG measurements In IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 51, no. 7, 2004, Pages 1276–1280.

- [125] A. K. Liu, A. M. Dale, and J. W. Belliveau, Monte Carlo simulation studies of EEG and MEG localization accuracy In *Human Brain Mapping*, vol. 16, no. 1, 2002, Pages 47–62.
- [126] S. Waldert, H. Preissl, E. Demandt, et al., Hand movement direction decoded from MEG and EEG In *Human Brain Mapping*, vol. 28, no. 4, 2008, Pages 1000–1008.
- [127] M. Hamalainen, R. Hari, R. J. Ilmoniemi, J. Knuutila, and O. V. Lounasmaa, Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain In *Reviews of Modern Physics*, vol. 65, no. 2, 1993, Pages 413–497.
- [128] R. Grave de Peralta Menendez and S. L. Gonzalez-Andino, A critical analysis of linear inverse solutions to the neuroelectromagnetic inverse problem In *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 45, no. 4, 1998, Pages 440–448.
- [129] S. Supek and C. J. Aine, Spatio-temporal modeling of neuromagnetic data—I: multi-source location versus time-course estimation accuracy In *Human Brain Mapping*, vol. 5, no. 3, 1997, Pages 139–153.
- [130] M. S. Hamalainen and R. J. Ilmoniemi, Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates In *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 32, no. 1, 1994, Pages 35–42.
- [131] O. Hauk, Keep it simple: a case for using classical minimum norm estimation in the analysis of EEG and MEG data In *NeuroImage*, vol. 21, no. 4, 2004, Pages 1612–1621.
- [132] M. Scherg and D. Von Cramon, Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex In *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 65, no. 5, 1986, Pages 344–360.
- [133] M. Scherg and T. W. Picton, Separation and identification of event-related potential components by brain electric source analysis In *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Supplement*, vol. 42, 1991, Pages 24–37.
- [134] R. Grave de Peralta Menendez, M. M. Murray, C. M. Michel, R. Martuzzi, and S. L. Gonzalez Andino, Electrical neuroimaging based on biophysical constraints In *NeuroImage*, vol. 21, no. 2, 2004, Pages 527–539.
- [135] N. K. Logothetis and B. A. Wandell, Interpreting the BOLD signal In *Annual Review of Physiology*, vol. 66, 2004, Pages 735–769.
- [136] S. L. Gonzalez Andino, R. Grave de Peralta Menendez, A. Khateb, A. J. Pegna, G. Thut, and T. Landis, A glimpse into your vision In *Human Brain Mapping*, vol. 28, no. 7, 2007, Pages 614–624
- [137] D. A. Engemann and A. Gramfort, “Automated model selection in covariance estimation and spatial whitening of MEG and EEG signals,” *NeuroImage*, vol. 108, no. 0, pp. 328 – 342, 2015.
- [138] O. Ledoit and M. Wolf, “A well-conditioned estimator for large-dimensional covariance matrices,” *Journal of Multivariate Analysis*, vol. 88, no. 2, pp. 365 – 411, 2004.
- [139] Lantz G, Spinelli L, Seeck M, de Peralta Menendez RG, Sottas CC, Michel CM. Propagation of interictal epileptiform activity can lead to erroneous source localizations: a 128-channel EEG mapping study. *J Clin Neurophysiol* 2003;20(5):311–9.