

**ESTUDIO COMPARATIVO DE MODELOS COMPUTACIONALES PARA LA
ASISTENCIA PRE-QUIRÚRGICA DE PACIENTES CON EPILEPSIA**



**MELISSA ELIZABETH ACOSTA MUÑOZ
HUGO ALBERTO PAREDES ARGOTY**

**UNIVERSIDAD DE NARIÑO
FACULTAD DE INGENIERÍA
INGENIERÍA ELECTRÓNICA
PASTO
2015**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE MODELOS COMPUTACIONALES PARA LA
ASISTENCIA PRE-QUIRÚRGICA DE PACIENTES CON EPILEPSIA**

**MELISSA ELIZABETH ACOSTA MUÑOZ
HUGO ALBERTO PAREDES ARGOTY**

Trabajo de grado para optar el título de Ingenieros Electrónicos

**ASESOR
DIEGO HERNÁN PELUFFO ORDÓÑEZ**

**UNIVERSIDAD DE NARIÑO
FACULTAD DE INGENIERÍA
INGENIERÍA ELECTRÓNICA
PASTO
2015**

NOTA DE RESPONSABILIDAD

“Las ideas y conclusiones aportadas en el siguiente trabajo son responsabilidad exclusiva del autor”.

Artículo 1^{ro} del Acuerdo No. 324 de octubre 11 de 1966 emanado del Honorable Consejo Directivo de la Universidad de Nariño.

Nota de aceptación

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Pasto, 20 de Noviembre de 2015

DEDICATORIA

En primer lugar queremos agradecerle a Dios, por habernos permitido llegar hasta este punto y habernos dado salud para lograr nuestros objetivos, además de su infinita bondad y amor; a nuestros respectivos padres por ser el pilar fundamental en todo lo que somos, en toda nuestra educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo; a nuestro profesor Diego Peluffo por su amistad, por su gran apoyo y motivación para la culminación de nuestros estudios profesionales y para la elaboración de esta tesis.

RESUMEN

La epilepsia es un tipo de trastorno que consiste principalmente en el desequilibrio de la actividad eléctrica de las neuronas en ciertas zonas del cerebro. La epilepsia se ha convertido en el tercer trastorno neurológico más frecuente después de los accidentes vasculares cerebrales y de la demencia; se cree que afecta al 0.5-1.5% de la población mundial. En general, este trastorno afecta a niños menores de 10 años y a personas mayores de 65, y es más frecuente en países subdesarrollados y en las clases socio-económicas desfavorecidas. La intervención quirúrgica es uno de los tratamientos más eficaces, y consiste en remover la parte del tejido cerebral afectada (en otras palabras, la región del cerebro en donde está localizada la fuente epiléptica). Dicha remoción debe hacerse de forma eficiente y óptima, minimizando el riesgo de daños colaterales.

En la actualidad, la localización de fuentes epilépticas se hace de forma no invasiva a partir del análisis de las señales electroencefalográficas (EEG), que son mediciones del potencial eléctrico realizadas sobre el cuero cabelludo. Dicho análisis se realiza comúnmente empleando técnicas de procesamiento de señales y modelos de los datos de EEG, y son relativamente efectivos. El objetivo de este trabajo es realizar un estudio comparativo de modelos computacionales de localización de fuentes epilépticas con el fin de determinar aquellos métodos que presenten un buen equilibrio entre el fenómeno fisiológico y la efectividad en la localización, para ello se desarrolla una metodología apropiada para escoger el modelo óptimo para la detección de las fuentes y finalmente con los resultados obtenidos se brinda información a pacientes con epilepsia que podrán optar por el modelo que cumpla con sus expectativas de eficiencia y veracidad, disminuyendo los riesgos quirúrgicos.

Palabras clave: Epilepsia, fuentes epilépticas, señales Electroencefalográficas (EEG), estudio comparativo, modelos computacionales.

ABSTRACT

Epilepsy is a disorder type consisting mainly of the imbalance of the electrical activity of neurons in certain areas of the brain. Epilepsy has become the third most common neurological disorder after stroke and dementia; it is believed that affects 0.5-1.5% of the world population. In general, this disorder affects children under 10 and people over 65, and is more common in developing countries and in disadvantaged socio-economic classes. Surgery is one of the most effective treatments, and involves removing the affected part of the brain tissue (in other words, the brain region where is located the epileptic source). Such removal must be done efficiently and optimally, minimizing the risk of collateral damage.

Currently, the location of epileptic sources is made non-invasively from the analysis of electroencephalographic signals (EEG) which measures the electrical potential is made on the scalp. This analysis is commonly performed using signal processing techniques and models of EEG data, and are relatively effective. The aim of this study is to conduct a comparative study of computational models of localization of epileptic sources in order to determine those methods offering a good balance between physiological phenomenon and effectiveness in locating, for it develops an appropriate methodology to choose optimal for detection of sources and finally to the results obtained model information is provided to patients with epilepsy who may choose the model that meets your expectations of efficiency and accuracy, reducing surgical risks.

Keywords: Epilepsy, epileptic sources, electroencephalographic signals (EEG), comparative study, computational models.

CONTENIDO

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN.....	11
1.1 JUSTIFICACIÓN.....	13
1.2 OBJETIVOS.....	14
1.2.1 OBJETIVO GENERAL.....	14
1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
1.3 CONTRIBUCIÓN DE ESTA TESIS.....	14
1.4 ORGANIZACIÓN DEL DOCUMENTO.....	15
2. MARCO TEÓRICO.....	16
2.1 EPILEPSIA Y NEUROCIRUGIA.....	16
2.1.1 Definición Epilepsia.....	16
2.1.2 Epidemiología.....	16
2.1.3 Etiología.....	17
2.1.4 Diagnóstico del estado epiléptico.....	18
2.1.4.1 Tiempo de duración del estado epiléptico.....	18
2.1.5 Fisiopatología.....	20
2.1.6 Neurocirugía.....	20
2.1.6.1 El problema de la Refractoriedad.....	21
2.1.6.2 Evaluación pre-quirúrgica.....	23
2.1.6.3 Telemetría video EEG.....	24
2.2 MODELOS COMPUTACIONALES PARA LA LOCALIZACIÓN DE LAS FUENTES EPILÉPTICAS.....	25

2.2.1 Solución al problema inverso EEG basado en el espacio-tiempo-frecuencia estructurado con escasas restricciones.....	25
2.2.2 Análisis de series de tiempo ponderadas para la localización de fuentes electroencefalográficas.....	28
2.2.3 Localización de fuentes electroencefalográficas empleando modelos inversos distribuidos basados en norma mínima.....	29
3. METODOLOGÍA.....	32
3.1 Generalidades del Problema Inverso.....	32
3.2 Pre proceso de ponderación.....	32
3.3 Enfoques de ponderación del problema inverso.....	33
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	35
4.1 EEG simuladas y modelo de la cabeza.....	35
4.2 Enfoques de ponderación.....	35
4.3 Medida de la calidad.....	35
4.4 Resultados experimentales.....	35
5. CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO.....	39
6. BIBLIOGRAFÍA.....	41
8. ANEXOS.....	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Localización de fuentes epilépticas.....	11
Figura 2. Diagrama del Problema Inverso y Problema Directo.....	12
Figura 3. Crisis epiléptica.....	18
Figura 4. Procedimiento de la Neurocirugía.....	21
Figura 5. Técnica de elección para identificar los cambios estructurales del cerebro en la epilepsia refractaria.....	22
Figura 6. Diferencia entre las técnicas EEG (electroencefalografía) y MEG (magnetoencefalografía).....	26
Figura 7. Ilustración del método STOUT.....	27
Figura 8. Reconstrucción del sensor-espacio de datos de EEG y la fuente STOUT de los potenciales evocados, visuales y auditivos, provocados por estímulos no objetivos.....	28
Figura 9. Relación entre las fuentes en el cerebro y el EEG.....	30
Figura 10. Resultados de la localización de la fuente de los tres enfoques considerados.....	36
Figura 11. Diagrama de caja de los enfoques de ponderación estudiados, con respecto a los valores de EMD en 20 iteraciones.....	37
Figura 12. Simulador en Matlab para visualización de la localización de las fuentes epilépticas.....	38

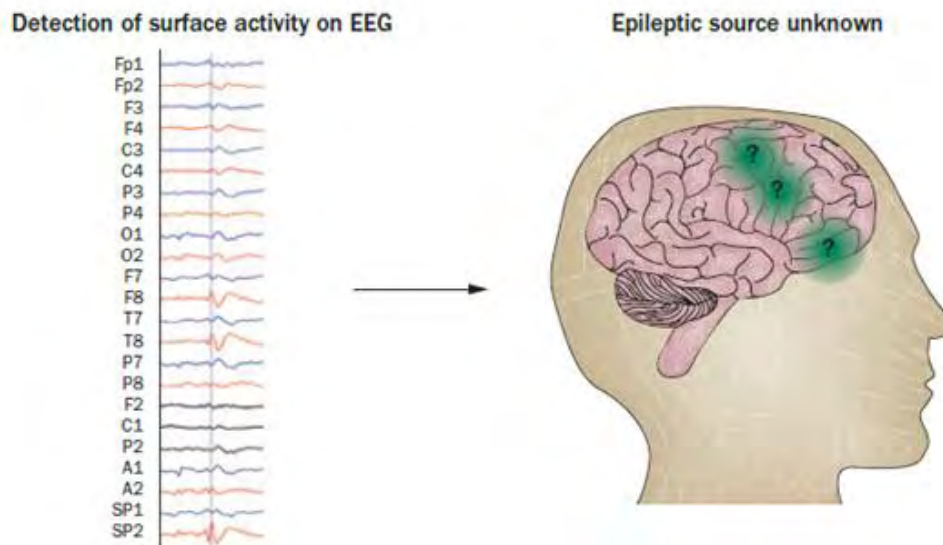
LISTA DE ANEXOS

Anexo A. PSEUDOCÓDIGO DEL SCRIPT DE PROGRAMACIÓN.....	46
Anexo B. PÁGINA WEB.....	49
Anexo C. ARTÍCULO PRESENTADO A REVISTA INDEXADA.....	50
Anexo D. ARTÍCULO DE CONFERENCIA INTERNACIONAL.....	59

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la cirugía es la mejor opción para el tratamiento de la epilepsia, no obstante la intervención quirúrgica podría causar efectos adversos, al no ser precedida por una evaluación exhaustiva que identifique con exactitud el área del cerebro que origina la crisis de epilepsia o zona epileptógena (ZE). En la actualidad, se utilizan muchos métodos para la localización de las ZE, como son los estudios neuropsicológicos y las técnicas de imagen, por ejemplo, la resonancia magnética (RM), que es una técnica que permite localizar con mucha exactitud un foco epileptógeno (fuente epiléptica) cuando este se origina por una lesión o alteración estructural. Por el contrario, cuando la localización del foco es mediante alteraciones en el flujo o en el metabolismo del área cerebral afectada, se utiliza otro método para evaluarla llamado tomografía [1]. Una explicación gráfica del problema de localización de fuentes epilépticas se muestra en la Figura 1. [2].

Figura 1. Localización de fuentes epilépticas



Explicación gráfica del problema de localización de fuentes epilépticas

La electroencefalografía (EEG) y la magneto encefalografía (MEG) son una de las mejores técnicas de neuro-imagen, a pesar de la discreta resolución espacial que poseen, y aunque las imágenes obtenidas de la localización de fuentes de la actividad eléctrica cerebral, requieren de algoritmos específicos para transformar las señales electromagnéticas registradas en la superficie de la cabeza en dipolos eléctricos, e incorporarlos en un modelo tridimensional realista que simule la cabeza del paciente. Se obtienen diversos registros de señales EEG de un determinado número de pacientes, quienes deben permanecer en reposo y con los ojos cerrados durante un lapso de tiempo. A partir de estos resultados se realizan mapas de actividad eléctrica cerebral basados en la amplitud máxima del

promedio de las puntas epilépticas. Mediante el programa de fuentes electroencefalográficas BESA, se obtiene el dipolo eléctrico equivalente a la actividad epileptiforme inter-crítica. Se realiza una comparación de la localización de la zona epileptógena con los resultados con EEG, RM, SPECT y video EEG crítico con electrodos intracraneales, mostrando que el modelo de dipolos empleado posee una sensibilidad muy alta para localizar la ZE, siendo de gran ayuda para la indicación quirúrgica de los pacientes con epilepsia fármaco-resistente [1].

El análisis de series de tiempo ponderadas a partir de señales EEG, es un método nuevo para realizar una estimación de la actividad neuronal de un paciente con epilepsia. El método consiste en un modelo lineal basado en limitaciones fisiológicas que tiene en cuenta tanto la dinámica espacial como la temporal, y una etapa de ponderación en la que a partir de las observaciones se modifica las suposiciones del modelo. Para solucionar el problema inverso dinámico se incluye en la función de costo la matriz de pesos calculada y al mismo tiempo se propone un filtro de Kalman (definido como un algoritmo óptimo y recursivo de procesamiento de datos, se lo considera óptimo porque minimiza un criterio determinado e incorpora toda la información que se le suministre para determinar el filtrado y recursivo porque no precisa mantener los datos previos, lo que facilita su implementación en sistemas de procesamiento en tiempo real y finalmente algoritmo de procesamiento de datos, ya que es un filtro, pensado para sistemas discretos [4]), que contiene la misma matriz de pesos [4]. Un diagrama explicativo de los modelos directo e inverso para la localización de fuentes epilépticas se muestra en la Figura 2.

Figura 2. Diagrama del Problema Inverso y Problema Directo

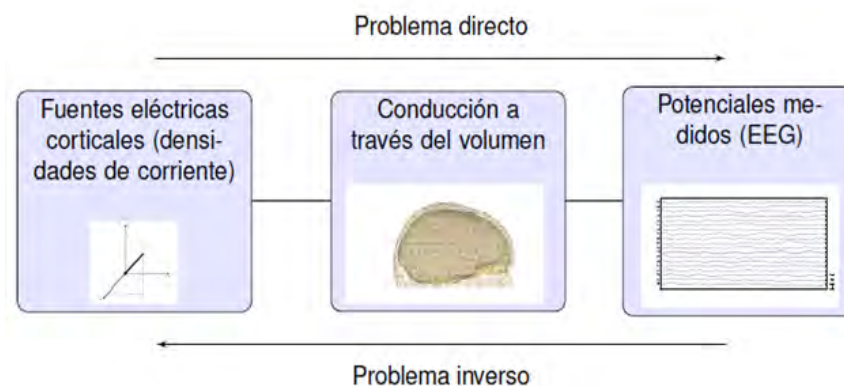


Diagrama explicativo de los modelos directo e inverso para la localización de fuentes epilépticas [5].

El desempeño del filtro de Kalman (error de localización), se determina a través del análisis para varios SNRS (relación señal-ruido). El óptimo desempeño se alcanza utilizando el modelo lineal con matriz de ponderación calculado por el método de producto interno [4]. Para clasificar las formas de onda como espigas

epilépticas se ha logrado desarrollar un algoritmo capaz de extraer las características de la señal electrocorticográfica. A partir de la localización del foco se aplica el análisis wavelet (consiste en una transformada eficiente para el análisis local de señales no estacionarias y de rápida transitoriedad, para mapear la señal en una representación de tiempo-escala) y la función de correlación para establecer la ruta de propagación de las espigas epilépticas, y conseguir la posible resección del foco epiléptico de pacientes con epilepsia no tratable y que se someten a procedimientos neuroquirúrgicos [6].

La función wavelet biortogonal fue aplicada a 21 pacientes a los cuales se analizaron y procesaron 16 canales de señales electrocorticográficas exactamente, el resultado que arrojó el producto de los coeficientes wavelet de reconstrucción pertenecientes a los niveles 5,6 y 7 fue muy significativo para clasificar los eventos epilépticos, teniendo en cuenta su incidencia y tiempo de duración [6]. El 87.43% de los resultados mostraron que las espigas epilépticas se clasificaron como verdaderas [6]. Por su parte la función de correlación fue aplicada a los coeficientes del resultado del producto de los coeficientes de detección wavelet. Si estos coeficientes tienen un grado de dependencia mayor a 0.75 respecto a los canales adyacentes quiere decir que los transitorios encontrados se podrían clasificar como espigas epileptiformes (consideradas como formas de onda en los registros de la actividad cerebral de aquellos pacientes que padecen de epilepsia [6]), así con este método se localiza el foco epiléptico y su ruta de dispersión de la descarga epiléptica. Además es posible realizar este análisis en línea, 256 muestras se procesan a solo 0.16 segundos y solamente se requieren de 3.13 segundos para determinar la ruta de propagación, al procesar las 896 muestras de los 16 canales de registro [6].

El EEG sigue siendo considerado como una herramienta muy valiosa para la comprensión del funcionamiento cerebral tanto en situación normal y patológica, pese a su baja resolución espacial, puede mejorarse notablemente partiendo de una solución al problema inverso con la inclusión de información previa de origen anatómico y fisiológico. Las bases biofísicas permiten la localización de fuentes cerebrales basadas en modelos realistas de la cabeza, así como los modelos dipolares y de soluciones distribuidas que también cumplen con la misma función de localización de focos epilépticos [7].

En este trabajo de grado se realizó un estudio comparativo del desempeño de las mejores técnicas de ponderación para modelos de EEG en la detección asistida por computador de fuentes epilépticas, con el fin de encontrar las que presenten equilibrio entre el fenómeno fisiológico y la efectividad en la localización.

1.1 JUSTIFICACIÓN

En el diagnóstico de patologías cerebrales como la epilepsia, es de crucial importancia que los pacientes cuenten con resultados óptimos y oportunos de los exámenes a los que son sometidos. En este sentido, se desarrolla este trabajo con el fin de identificar los métodos que brinden un equilibrio entre el fenómeno fisiológico y la efectividad en la localización de las fuentes epilépticas, y así generar un soporte diagnóstico computarizado efectivo en esta área.

Por tanto, es pertinente realizar un estudio comparativo de modelos ponderados de EEG para la localización de fuentes epilépticas en términos del fenómeno fisiológico y efectividad.

Este trabajo podría representar un aporte a la comunidad científica y académica en el área de procesamiento de señales biomédicas, específicamente, en el análisis de señales EEG; así como, a nivel formal y técnico, las formulaciones matemáticas y los algoritmos a explorar y desarrollar, representarían una contribución en la investigación básica de la misma área.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 OBJETIVO GENERAL

Comparar el desempeño de las mejores técnicas de ponderación para modelos de EEG en la detección asistida por computador de fuentes epilépticas, con el fin de encontrar las que presenten equilibrio entre el fenómeno fisiológico y la efectividad en la localización.

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ~ Implementar modelos computacionales ponderados de EEG para evaluar su desempeño en la localización de fuentes epilépticas.
- ~ Desarrollar una metodología de comparación de modelos de EEG que permita identificar el modelo óptimo en términos de representación del fenómeno fisiológico y efectividad en la localización de las fuentes epilépticas.
- ~ Proponer un modelo computacional de EEG ponderado óptimo para la detección de fuentes epilépticas.

1.3 Contribución de esta tesis

Para los pacientes que presentan este tipo de anomalías en su cerebro y para los médicos que tratan esta enfermedad, les resultaría muy valiosa la información arrojada por el estudio que se realizó en este proyecto, el cual consistió en definir cuales modelos ponderados representan el fenómeno fisiológico y son más eficientes, al momento de localizar las fuentes epilépticas de cada uno de los

pacientes que requieren de tratamientos quirúrgicos. Así estos pacientes podrán optar por el modelo que cumpla con sus expectativas de eficiencia y veracidad, disminuyendo los riesgos quirúrgicos, (es decir que la región del cerebro eliminada no corresponda con el sitio real que origina esta enfermedad) dejando secuelas neurológicas permanentes (como dificultades en el lenguaje, en la memoria o problemas de movimiento en alguna extremidad).

En el área de procesamiento de señales biomédicas, este trabajo representaría un aporte a la comunidad científica y académica, específicamente, en el análisis de señales EEG así como también a nivel formal y técnico, es decir con las formulaciones matemáticas y los algoritmos a explorar y desarrollar, representaría una contribución en la investigación básica de la misma área.

1.4 Organización del documento

La **sección 2** se divide en dos secciones la **sección 2.1** que explica la Epilepsia y Neurocirugía, así mismo la definición de Epilepsia, Epidemiología, Etiología, Diagnóstico del estado epiléptico, Tiempo de duración del estado epiléptico, Fisiopatología, Alteraciones metabólicas cerebrales, Neurocirugía, El problema de la refractariedad, Evaluación pre-quirúrgica, Telemetría video EEG; en la **sección 2.2** se definen Modelos computacionales para la localización de fuentes epilépticas como la solución al problema inverso EEG basado en el espacio-tiempo-frecuencia estructurado con escasas restricciones, Análisis de series de tiempo ponderado para la localización de fuentes electroencefalográficas, Localización de fuentes electroencefalográficas empleando modelos inversos distribuidos basados en norma mínima. En la **sección 3** se explican las Generalidades del problema inverso, el Pre proceso de ponderación y los Enfoques de ponderación del problema inverso. En la **sección 4** se definen los Resultados y Discusión, EEG simuladas y modelo de la cabeza, Enfoques de ponderación, Medida de la calidad y Resultados experimentales. En la **sección 5** se definen las Conclusiones y Trabajo futuro.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Epilepsia y Neurocirugía

2.1.1 Definición Epilepsia

La epilepsia se caracteriza por crisis espontáneas recurrentes y por cambios electroencefalográficos, producidos por un incremento y sincronización anormales de la actividad eléctrica neuronal, como resultado de una alteración del sistema nervioso central (SNC) [7].

Desde hace mucho tiempo la definición del estado epiléptico ha sido motivo de problemáticas. Desiré M. Bourneville, publicó en 1876 su descripción clínica restringiendo el término a las crisis epilépticas tónico-clónicas prolongadas y su perspectiva se mantuvo hasta aproximadamente el final de la primera mitad del siglo XX [8].

En el año 1962 y durante el X Coloquio Marsellés Henri Gastaut, propuso una definición detallada y así mismo el primer esquema sistemático de clasificación a partir de la valoración del electroencefalograma (EEG). Por lo tanto la nueva definición etimológica de trastorno epiléptico es la siguiente: —un trastorno caracterizado por crisis epilépticas, las cuales son frecuentemente repetidas o tan prolongadas que crean un trastorno epiléptico fijo y duradero [9].

Otros aspectos claves para tener en cuenta en dicha definición parten de que existen muchos tipos de estados epilépticos para los diversos tipos de crisis epilépticas, además se debe especificar el tiempo de duración de estas. En 1981 La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), define al estado epiléptico como una crisis epiléptica persistente durante un lapso de tiempo o con repetición suficientes para que no ocurra una recuperación entre los ataques. No obstante, la definición sigue siendo imprecisa en cuanto a la duración de la crisis y la manera en que estas se reconocen en el estado epiléptico [10].

Así pues en el 2001 la ILAE realiza una nueva definición del estado epiléptico en la que la describe como una crisis que no muestra signos clínicos de detención después de la duración de una proporción de esta en la gran mayoría de los pacientes [11].

2.1.2 Epidemiología

La epilepsia es una enfermedad que afecta a un 0,5 – 1% de la población mundial, principalmente a personas mayores de 60 – 65 años, por lo tanto la incidencia en el anciano es mucho más elevada y presenta peculiaridades clínicas etiológicas, diagnósticas y terapéuticas que pueden hacer aún más complejo su manejo,

En general a medida que avanza la edad aumenta la incidencia y prevalencia de esta enfermedad, incluso el pico máximo se observa en los 80 años. El 25% de nuevos casos de epilepsia se diagnostican en anciano de sexo masculino. Las cifras de incidencia (número de casos nuevos por año) oscilan entre 127 - 134/100.000 en mayores de 60 años y 140/100.000 en mayores de 80 años. La prevalencia (casos de enfermedad activa) en mayores de 75 años es de 1,5% [12] [13].

Dos de las causas de generación de crisis epilépticas en personas mayores de 60 años son la enfermedad cerebrovascular y las demencias. Las patologías estructurales del sistema nervioso como tumores cerebrales, infecciones y trastornos tóxico-metabólicos son las principales causas que explican la frecuencia de la epilepsia en ancianos, a esta se le debe prestar mucha atención para el correcto diagnóstico y tratamiento, debido a que no es fácil realizarlo por la gran cantidad de patologías que presentan los pacientes.

En los últimos años se han realizado importantes avances en diferentes áreas de la epilepsia, existen nuevos métodos para diagnosticarla como el vídeo-electroencefalograma (vídeo EEG) o la resonancia magnética (RM), así mismo se han descubierto nuevos y eficaces fármacos antiepilépticos e inclusive el tratamiento quirúrgico para aquellos casos en que los fármacos no funcionaran en el control de las crisis epilépticas [14].

2.1.3 Etiología

El desequilibrio entre los procesos de excitación neuronal del sistema nervioso central desencadenan las crisis epilépticas que tiene como consecuencia una descarga neuronal. Por otro lado, el cerebro en estado normal sufre una crisis epiléptica bajo determinadas circunstancias, con diferencias entre cada uno de los individuos en cuanto a la susceptibilidad o umbral para sufrirlas, como por ejemplo factores genéticos, es importante tener en cuenta que existen muchas probabilidades de que determinadas patologías produzcan un trastorno epiléptico crónico. A medida que avanza la edad de los pacientes con epilepsia también varía la frecuencia de las distintas causas de aparición de esta enfermedad: en la infancia tardía y adolescencia entre las causas más frecuentes de crisis comiciales son las idiopáticas y los traumatismos; en el adulto entre 18 - 50 años son los traumatismos y los tumores, y en los mayores de 50 años, las enfermedades cerebrovascular y neurodegenerativas [14].

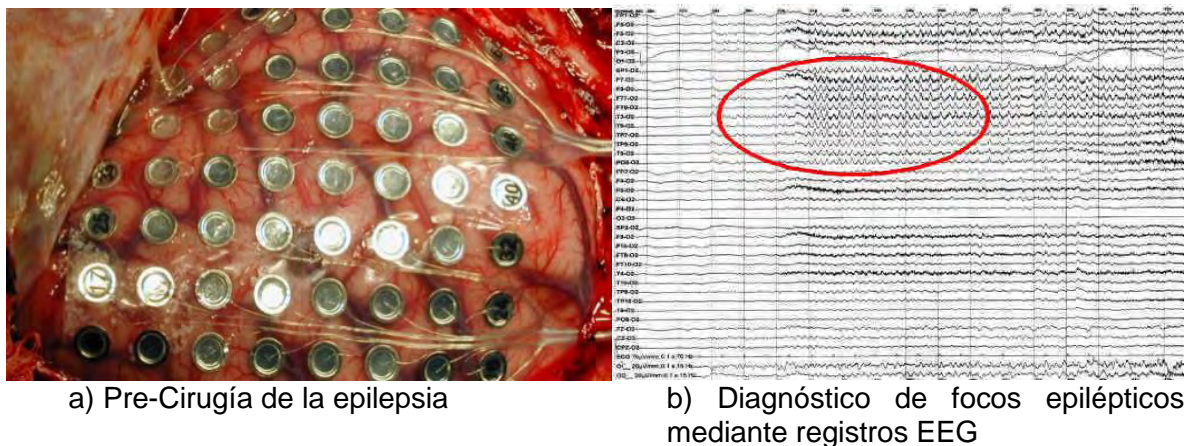
Aunque la tecnología ha logrado avanzar en los últimos años, aún no hay confirmación de algunas patologías que se han asociado con la epilepsia, como la esclerosis múltiple, hipertensión arterial, depresión, otras demencias no-Alzheimer, etc.; siguen en la lista de espera para su confirmación en estudios futuros. Los antecedentes familiares de existencia de epilepsia también incrementan el riesgo de epilepsia subsiguiente. Por lo tanto, un porcentaje entre el 30 – 50% de las

crisis en los ancianos son producto de enfermedades cerebro vasculares, otro porcentaje cercano al 50%, tiene una etiología desconocida, y un porcentaje muy pequeño hace referencia a factores toxico metabólicos, neoplasias y demencias. Existe un grupo de epilepsia criptogénica que hace alusión a aquellas con etiología desconocida es decir cuya causa no es identificable. De ahí que en un porcentaje elevado de las crisis epilépticas sin causas claramente especificadas, se asume la existencia de ictus subclínicos [15].

2.1.4 Diagnóstico del estado epiléptico

En particular, la actividad nerviosa logra mantenerse en un estado de equilibrio dinámico a partir de procesos neuronales inhibitorios y excitatorios, cuando existe un desequilibrio entre estos mecanismos se puede producir la epilepsia; su diagnóstico se realiza a partir de la detección de una anomalía epileptogénica persistente del cerebro, capaz de generar actividad paroxística espontáneamente, lo anterior se refiere a un cerebro que ha tenido una crisis aguda como respuesta a una alteración o pérdida de la homeostasis [16] (Figura 3).

Figura 3. Crisis epiléptica. a)¹ y b)²



2.1.4.1 Tiempo de duración del estado epiléptico

Por otra parte, la definición de la ILAE en 1981 no tiene en cuenta el tiempo necesario para considerar a la crisis duradera y definirla como un estado epiléptico. Desde el punto de vista epidemiológico resulta problemática la carencia de un lapso de tiempo mínimo en la duración de una crisis. Gastaut sugirió un periodo de tiempo de 60 minutos para considerar duradera una crisis epiléptica, pero en las siguientes dos décadas redujeron el límite de tiempo a 30 minutos [17].

¹ Tomado de: Medicina [en línea]. <http://divulgame.org/2013/05/27/un-implante-cerebral-avisa-con-tiempo-de-los-ataques-epilepticos/>

² Tomado de: Todo Epilepsia [en línea]. <http://www.todoepilepsia.com/faq.htm>

Los dos límites de tiempo se basaron en la afirmación de que después de 30 – 60 minutos suceden cambios fisiopatológicos y bioquímicos cerebrales de gravedad. A finales del siglo XX en el año de 1991 Bleck redujo considerablemente el periodo de tiempo a 20 minutos, para el año 1998 Treiman lo redujo a 10 minutos y finalmente para el año 1999 Lowenstein propuso una reducción a 5 minutos el periodo de tiempo considerado como una crisis epiléptica [8] [18].

De esta manera se describe como una crisis epiléptica continua convulsiva en adultos y niños mayores de 5 años, a aquellas que tienen un lapso de tiempo de más de 5 minutos o de más de dos crisis seguidas, entre las cuales no existe una recuperación completa de la conciencia [19].

En el 80% de los casos, las crisis epilépticas suelen tener una duración menor a los 3 minutos, aquellas que perduran más de 5 normalmente superan los 30 minutos, representando un estado epiléptico. Desde el punto de vista clínico no son aceptadas las duraciones prolongadas de la crisis para definirla como estado epiléptico a diferencia de que si se consideran suposiciones desde el ámbito fisiopatológico [8]. Si se lleva a cabo el uso del criterio de corte de 5 minutos se obtendrían las siguientes ventajas teóricas y prácticas:

- Mientras que el paciente no alcance los límites de duración de una crisis epiléptica, es decir mientras sea una crisis breve y auto limitada tendrá un buen resultado clínico. Los datos que se obtienen mediante el monitoreo EEG de una crisis de un adulto, que no supera el minuto o que raramente se aproxima a 2, se refieren a crisis que son auto-limitadas y benignas. No obstante las crisis que tardan más de 5 minutos denominadas crisis convulsivas, son raramente auto-limitadas y tienen muy pocas probabilidades de mejoramiento. Es por este motivo que las crisis que duran más de 5 minutos son similares en resultado a aquellas que tiene una duración de 30 – 60 minutos [20].
- En el estado de crisis epiléptica de tipo benignas o auto-limitadas, simplemente debe haber una prevención básica y el paciente debe seguir un tratamiento antiepiléptico; en el caso contrario, cuando el paciente espera más de los 30 minutos de crisis para seguir un tratamiento antiepiléptico energético, es indispensable optar por un tratamiento de emergencia que consiste en la operación inmediata del paciente [20].
- El inicio de la lesión neuronal como resultado de un estado epiléptico, ha tenido ciertas definiciones erradas, a pesar del criterio de corte de los 30 minutos que fue resultado de investigaciones de laboratorio sobre el estado epiléptico experimental, en la actualidad se ha logrado comprobar que la lesión celular comienza en los primeros minutos en los que se presenta la

crisis epiléptica, dichos resultados se obtuvieron a través de pruebas mucho más sensibles de la pérdida neuronal [21].

- La definición del estado epiléptico refractario también es arbitraria, en la medicina hace referencia al estado epiléptico que tiene una duración de más de 30 minutos, siguiendo un tratamiento adecuado con los respectivos fármacos antiepilépticos de primera y segunda línea, por lo que esta definición reduce los protocolos del tratamiento y aumenta la intensidad del mismo [22] [8] [19].

2.1.5 Fisiopatología

Cuando existe una falla de los mecanismos para dar fin a la actividad epiléptica se habla del inicio de un estado epiléptico, esta actividad neuronal incrementa el ritmo metabólico cerebral como resultado de un mayor consumo de oxígeno, glucosa y otros sustratos celulares. La respuesta a dicha actividad epiléptica se relaciona con el aumento compensatorio en el flujo sanguíneo cerebral, taquicardia, hipertensión arterial, entre otras. Estos mecanismos compensatorios en el inicio del evento pueden prevenir el daño cerebral, pero en el lapso de 5 – 30 minutos comienzan a fallar y ocurre una destrucción neuronal, sin embargo durante ese tiempo la compensación cerebral podría verse afectada al existir compromiso de la respiración, circulación y flujo sanguíneo cerebral [23].

2.1.6 Neurocirugía

Después de la cefalea la epilepsia es la enfermedad neurológica más frecuente en la población mundial que consiste en la “alteración eléctrica de las neuronas, aproximadamente 50 millones de personas padecen epilepsia, de los cuales el 75% pertenecen a países en vía de desarrollo [25].

Se calcula entre 15 – 20 por 1.000 habitantes en comparación con los países desarrollados en los que solo prevalecen 4 – 7 por 1.000 habitantes. En el año 2003 se publicó un estudio neuroepidemiológico realizado en Colombia en el que se reportó una prevalencia de 10,3 (95% CI: 8,5 - 13) estos resultados indican que en nuestro país aproximadamente 400 mil personas padecen de epilepsia activa [24]. En los estados de América Latina se realizó un análisis de estudios muy recientes cuyos resultados arrojaron una media de 17,8 (6 – 43,2) por 1.000 habitantes con un rango de incidencia de 77,7 – 190 x 100.000 personas al año [26]. Estos resultados son muy heterogéneos ya que se limitan al análisis por cierto grupo de pacientes, a los tipos de epilepsia y a las diferencias entre las áreas rurales y urbanas. También se han presentado varias publicaciones de investigaciones realizadas en poblaciones similares a la nuestra como en Brasil y en México, cuyos resultados arrojados tienen cierta similitud en cifras a las obtenidas en nuestro territorio colombiano [26].

Partiendo de los resultados obtenidos de las investigaciones en nuestra población se dedujo que gran parte de los pacientes presentan epilepsia sintomática y secundaria, lo que hace necesaria la práctica de la neurocirugía (Figura 4). Este alto número de pacientes que han desarrollado la epilepsia son producto de la ausencia de programas de salud que garanticen las condiciones de higiene, la prevención de complicaciones perinatales, infecciones, traumatismos y parasitosis [27].

Figura 4. Procedimiento de la Neurocirugía³



En particular las personas jóvenes son quienes asisten con regularidad a centros de rehabilitación para pacientes con enfermedades neurológicas en cuyos reportes se evidencia su estado mental y ven limitada su calidad de vida así como su desempeño productivo en la sociedad.

En los países desarrollados, varios estudios aseguran que un porcentaje entre el 54 – 65% de la población padecen de epilepsia idiopática. Algunas de las causas sintomáticas más frecuentes son los tumores cerebrales, enfermedades cerebrovasculares y neurodegenerativas, las cuales están relacionadas directamente con los pacientes mayores de 60 años en varios Estados. Así mismo se han reportado en mayor frecuencia crisis epilépticas de tipo focal que equivale alrededor del 55% en comparación con las de tipo generalizado que corresponde al 45% [28].

2.1.6.1 El problema de la Refractariedad

Los avances en el desarrollo de tratamientos para pacientes con epilepsia han evolucionado ampliamente en los últimos 20 años, los nuevos fármacos antiepilépticos son cada día más seguros y así mismo se ha incrementado el uso de la cirugía como medio terapéutico. Existen un sin número de retos para

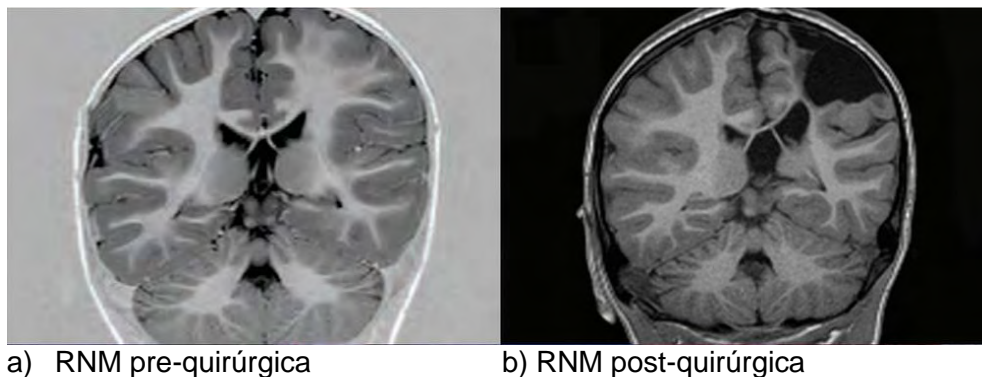
³ Tomada de: Journalmex [en línea]. <https://journalmex.wordpress.com/2015/10/04/la-neurocirugia-funcional-y-la-estereotaxia-benefician-a-pacientes-con-parkinson-y-epilepsia/>

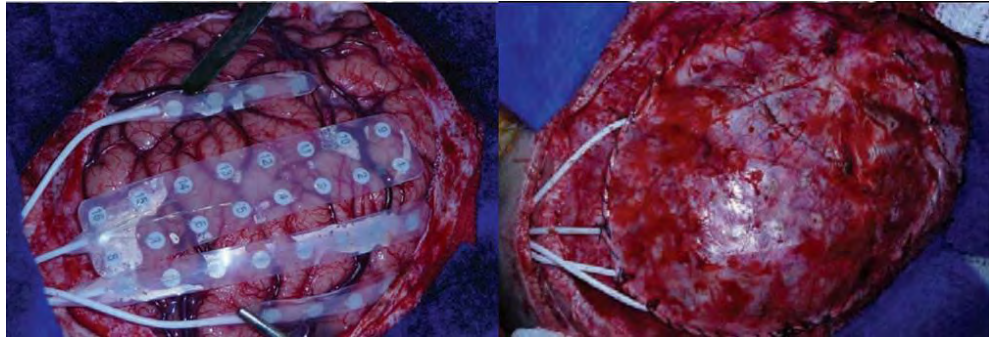
encontrar nuevas estrategias terapéuticas, pero el caso más complejo está relacionado con la epilepsia refractaria, al tratamiento médico, quirúrgico y farmacológico. La posibilidad de que un paciente con epilepsia esté libre de convulsiones durante el primer año de haber desarrollado la enfermedad es de alrededor del 60 – 70%. Si no se logra un control total de la crisis, y se adiciona un nuevo medicamento existe una probabilidad del 10% de alcanzar un estado libre de dicho estado. De esta manera se puede concluir que las causas para desarrollar epilepsia refractaria son la frecuencia de convulsiones antes del tratamiento y la inadecuada respuesta inicial a los fármacos [29].

Una de las técnicas para identificar los cambios estructurales del cerebro en las epilepsias focales es la resonancia magnética (RNM). (Figura 5. a) y b)). La espectroscopia es un método que determina los niveles de sustancias metabólicas para lograr obtener información acerca de la función neuronal, jugando un rol muy importante en el diagnóstico de las epilepsias con una precisión que oscila entre el 60 y 90%.

Cuando el foco de displasia se ubica en áreas elocuentes es de gran utilidad la RNM [30]. Por otro lado cuando los estudios clínicos, imágenes y video-telemetría son incongruentes o impiden definir el área epileptogénica es de utilidad optar por estudios neurofisiológicos intracraneanos, tales como la grilla subdural o la electrocortigrafía intraoperatoria (Figura 5. c) y d)) [31].

Figura 5. Técnica de elección para identificar los cambios estructurales del cerebro en la epilepsia refractaria a), b), c) y d) [31].





c) y d) Electrocoortigrafía intraoperatoria

En el mercado existen diversos medicamentos anticonvulsivantes (aproximadamente 21) cuya respuesta es similar y la única diferencia entre ellos son los efectos adversos en cada uno de los pacientes, los cuales deben ser siempre considerados antes de iniciar el tratamiento o cuando se va a realizar una combinación entre ellos.

La ILAE propuso una nueva definición del término epilepsia refractaria o epilepsia fármaco-resistente, a pesar de que ha sido motivo de controversia [32]. Esta se ha clasificado en dos fases, por un lado se debe demostrar la dosis terapéutica exacta en medicamentos con indicación para el tipo de epilepsia tratada. Si el paciente una vez iniciado el tratamiento no presenta episodios convulsivos durante un periodo de tiempo largo, se dice que el paciente se encuentra en un estado libre de crisis aunque para considerarlo de este modo, el paciente debe permanecer sin crisis durante aproximadamente doce meses

Para considerar la opción de cirugía paliativa o curativa, en un paciente con epilepsia refractaria debe haber recibido por lo menos tres medicamentos de primera línea y no haber presentado un adecuado control de la crisis, lo que significaría el fracaso de la terapia médica con tratamiento farmacológico. Para lograr definir el estado de refractariedad se evalúa la respuesta del paciente a varios fármacos de primera línea y terapias combinadas en un periodo de tiempo de dos años, aunque descubrir el tipo de epilepsia es uno de los objetivos, también las causas subyacentes como las frecuencias de la crisis y las condiciones son igualmente importantes para describirla [33]. Sin embargo existen pacientes que se muestran prontamente refractarios al tratamiento y finalmente no encuentran beneficios al continuar adicionando medicamentos anticonvulsivantes.

De esta manera, al adicionar múltiples medicamentos los pacientes tendrán efectos adversos los cuales generalmente traen consecuencias muy significativas en su calidad de vida. Se ha estimado que el 30% de pacientes son refractarios al tratamiento con múltiples anticonvulsivantes y se consideran posibles candidatos para procedimientos quirúrgicos curativos [33].

2.1.6.2 Evaluación pre-quirúrgica

Los pacientes a quienes después de haberles establecido la necesidad de una intervención quirúrgica, deben someterse a una evaluación diagnóstica para encontrar el origen y las vías de propagación de la actividad eléctrica anormal. A pesar de que existen métodos de monitoreo electroencefalográfico y técnicas avanzadas de neuro imágenes, aún no existe una herramienta de laboratorio que especifique con claridad el área epileptogénica, es decir el sitio exacto en donde se origina la alteración eléctrica que produce la epilepsia [34].

El registro del EEG muestra el área que corresponde al tejido cerebral que causa la actividad anormal interictal, el cual se encuentra en contacto con el área epileptogénica, esta se manifiesta con la aparición de ritmos de alta frecuencia y baja amplitud (ritmos gama), que son muy complicados de distinguir en el registro convencional del electroencefalograma por dificultades en la tasa de muestreo. El área sintomática es la zona que produce las manifestaciones clínicas de la crisis epiléptica y puede estar en contacto o a distancia de la zona epileptogénica. Por ejemplo la manifestación motora de una crisis de origen temporal, se explicaría por la rápida diseminación de la actividad eléctrica entre el área epileptogénica temporal y el área sintomática frontal [35].

La evaluación integral de un paciente aspirante a cirugía, debe ser realizada por especialistas en este tipo de problemas bajo protocolos y guías de manejo acordes a las exigencias. Aproximadamente la mitad de los pacientes evaluados con los protocolos pre quirúrgicos de los centros internacionales de epilepsia son sometidos a intervención quirúrgica. Esta evaluación tiene como objetivo determinar la existencia de un solo foco epiléptico o más, e igualmente determinar sus vías de propagación y la posible lesión estructural en la RNM.

2.1.6.3 Telemetría video EEG

Cuando los resultados de análisis clínicos de la epilepsia no son los esperados, es decir cuando existen dudas diagnósticas o cuando los hallazgos radiológicos y clínicos no son concluyentes, se utiliza la técnica denominada telemetría EEG que analiza la semiología junto al electroencefalograma que lo acompaña y finalmente lograr determinar su naturaleza epiléptica. Así mismo, esta técnica permite identificar varios tipos de crisis clínicas y eléctricas en un paciente. Particularmente es de mucho interés analizar esta técnica en eventos en los que se presentan crisis epilépticas y episodios paroxísticos no epilépticos (que equivale a aproximadamente al 20% de los pacientes con epilepsia). Es de gran importancia comprender en que consiste cada uno de estos dos tipos de crisis antes de tomar decisiones terapéuticas.

A pesar de que los pacientes con epilepsia utilizan el electroencefalograma para su respectiva evaluación, es bastante limitada la capacidad de distinguir la epilepsia de otros tipos de trastornos paroxísticos. A partir de los resultados obtenidos de algunos estudios en los que se deduce que aproximadamente el 10% de los pacientes con epilepsia nunca presentan alteraciones en el EEG de superficie [36].

Para controlar el porcentaje de falsos negativos que se presentan en los resultados obtenidos por esta técnica, se debe usar procedimientos como la hiperventilación, la privación del sueño, la foto-estimulación, entre otros. El sistema Internacional 10 – 20, es el más usado en los protocolos de registro de EEG, aunque es necesario incluir electrodos esfenoideales superficiales para estudiar el lóbulo temporal.

En los últimos tiempos se han desarrollado nuevos equipos para el registro continuo de video EEG, pero poco se conoce sobre los generadores cerebrales de estas señales. Los resultados de las señales EEG de superficie corresponden a la sumatoria de potenciales excitatorios post-sinápticos de las dendritas de neuronas del córtex superficial, mientras que los resultados de los generadores profundos muestran poco o ningún cambio en este tipo de registro [36].

Se debe realizar una evaluación diaria del registro de telemetría de cada paciente, su tiempo de duración depende de la calidad de la información que se obtiene. Para los pacientes que presentan episodios clínicos no frecuentes es decir, menor a uno por semana, se le deben disminuir la dosis de sus medicamentos para lograr obtener el registro de uno de ellos. Se puede considerar suficientes los registros de dos o tres episodios habituales descritos por el paciente y sus familiares, para su posterior análisis [37].

2.2 Modelos computacionales para la localización de fuentes epilépticas.

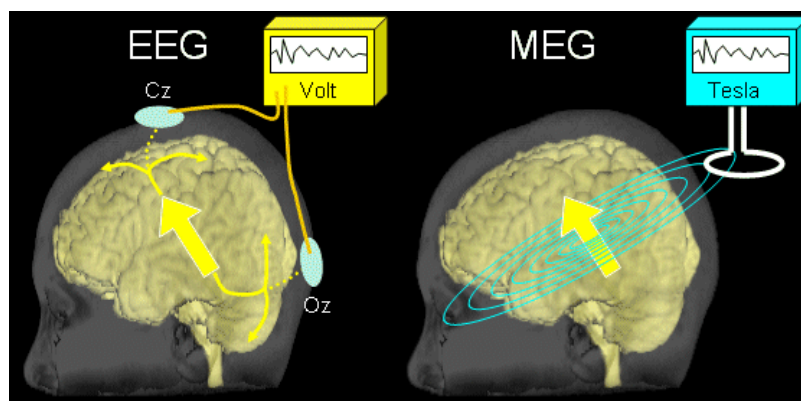
2.2.1 Solución al problema inverso EEG basado en el espacio-tiempo-frecuencia estructurado con escasas restricciones.

En la actualidad, la Neurociencia conduce a una comprensión clara de los procesos cognitivos en el cerebro humano. Por lo tanto, las técnicas de Neuroimagen permiten identificar las áreas del cerebro relacionadas con procesos cognitivos o patologías mediante mediciones. Esta técnica sirve para identificar y caracterizar la activación temporal del cerebro, las cuales están relacionadas con los fenómenos cognitivos.

Para estudiar la dinámica del cerebro a través de la identificación y el análisis de los patrones de activación, se utilizan dos técnicas muy importantes que son: la

Magneto Electroencefalografía (MEG) y la Electroencefalografía (EEG), algunos ejemplos del uso de estas dos técnicas son: los ritmos neuronales, potenciales evocados (ERP), picos de epilepsia, entre otros [37]. También resultan importantes las grabaciones de MEG y EEG, ya que contienen información espacial, esta es obtenida a partir de la medición de cientos de sensores ubicados sobre el cuero cabelludo. Así mismo, en las técnicas de Neuroimagen se han utilizado el EEG y MEG [38].

Figura 6. Diferencia entre las técnicas EEG (electroencefalografía) y MEG (magnetoencefalografía)



El EEG detecta la diferencia de potencial eléctrico entre dos electrodos y el MEG detecta los campos magnéticos dinámicos derivados de sus actividades eléctricas⁴.

Los métodos para estimar la actividad EEG de los generadores, debe partir de la correcta ubicación de sitios cerebrales que conlleven a fuentes potenciales, estos deben ser distribuidos de forma homogénea en el cerebro, o restringidos a la materia gris cortical, ya que las neuronas piramidales son las que registran la mayor parte de la señal EEG superando en magnitud el número de sensores disponibles. La solución única a un problema inverso mal planteado y matemáticamente indeterminado se logra obtener a partir de suposiciones y de la estimación de la distribución de la fuente de la actividad eléctrica del cerebro obtenida por las mediciones de EEG [39] [41].

Las soluciones con una estructura espacial sencilla se ven favorecidas ya que presentan una verosimilitud neurofisiológica. A partir de enfoques algorítmicos se logra hacer cumplir la simplicidad, por ejemplo utilizando la norma mínima, reduce al mínimo la potencia total de las fuentes, mientras que la Tomografía Electromagnética de Baja Resolución (LORETA), hace cumplir de forma clara la suavidad espacial de las fuentes, basándose en el argumento de que los voxels

⁴ Tomada de: Contrast to EEG [en línea]. <http://meg.aalip.jp/vsEEG/vsEEGE.html>.

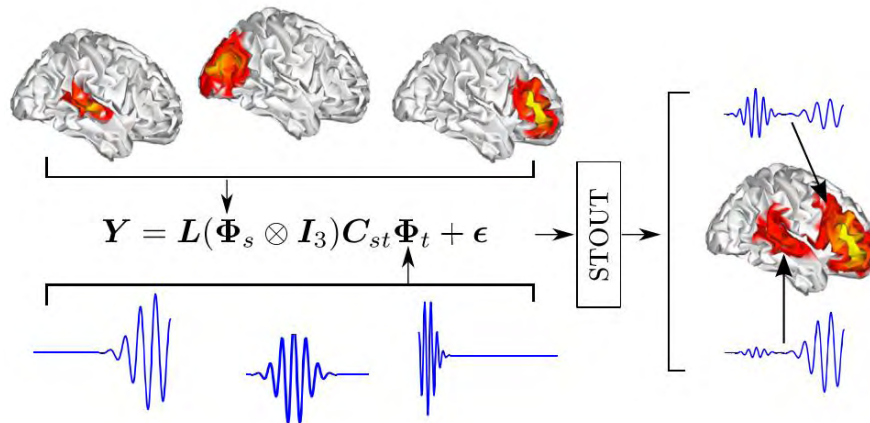
vecinos debe ser activos por igual. Ambos enfoques se pueden implementar usando ℓ_2 -sanciones de la norma. Se ha argumentado que solo una fracción muy pequeña del cerebro se debe activar de forma coherente en los diseños experimentales relacionados con este tipo de eventos. Por estos motivos se han propuesto métodos que suponen escasez en el dominio espacial [40]. Muy pocos métodos se han basado en la minimización de ℓ_1 -términos de regularización de norma, es decir en la minimización del volumen abarcado por los coeficientes activos de las fuentes.

La dinámica neuronal puede ser descrita a partir de la información previa a la aplicación de una estructura espacial, en forma de restricciones temporales. La información detallada sobre los procesos neuronales la proporcionan las representaciones tiempo-frecuencia [42]. Generalmente la actividad cerebral es considerada no estacionaria y su representación se realiza a través de un conjunto disperso de funciones de base de tiempo-frecuencia (átomos).

Muchos de los métodos inversos para neuroimagen utilizan limitaciones tanto en el dominio espacial como temporal pero no en ambos dominios simultáneamente. La mayoría de métodos describen con exactitud las activaciones cerebrales no estacionarias, a pesar de que sus soluciones son demasiado focales, es decir que sus soluciones se componen de espigas no contiguas de activación. Por otro lado existen métodos que sí hacen cumplir la focalidad espacial pero son incapaces de describir las activaciones cerebrales no estacionarias.

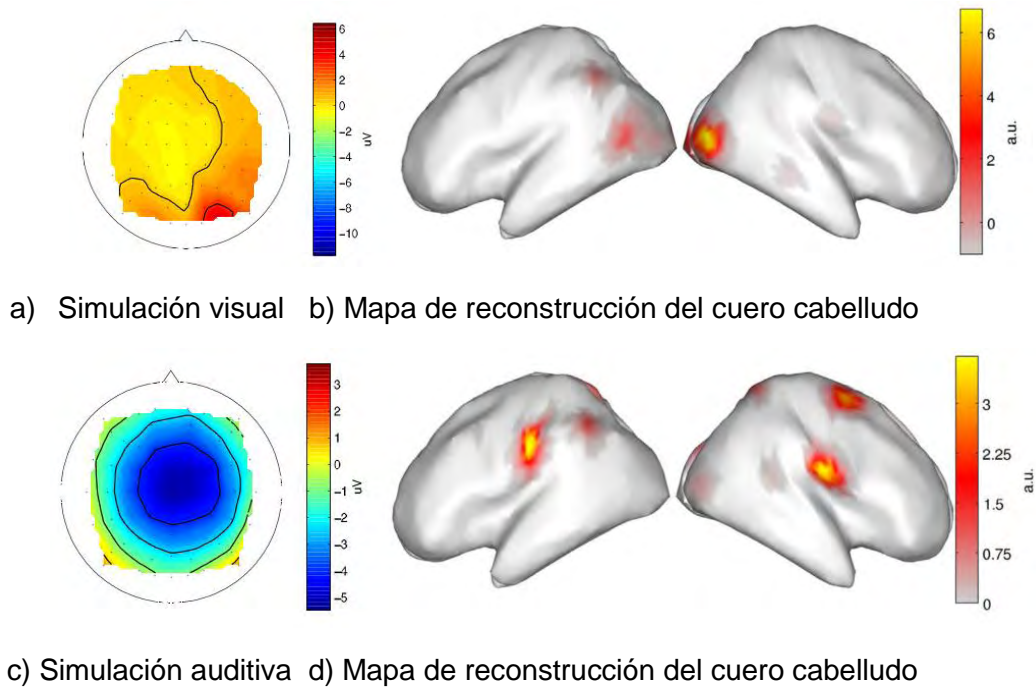
La descomposición espacio-temporal de las activaciones desde el origen depende de tres componentes: 1). un diccionario predefinido de campos básicos espaciales, 2). un diccionario predefinido de funciones de base temporales, y 3). una matriz de coeficientes espacio-temporales que debe estimarse. El método denominado Espacio Temporal Unificador de Tomografía (STOUT), (Figura 7), es capaz de reconstruir la evolución temporal de las activaciones no estacionarias con topografías espaciales focales.

Figura 7. Ilustración del método STOUT [54].



La Figura 8. Muestra los resultados de la reconstrucción de origen a partir de los datos obtenidos del sensor en el espacio a través del STOUT para no objetivo ERPs en condiciones visuales y auditivas para ciertos sujetos representativos.

Figura 8. Reconstrucción del sensor-espacio de datos de EEG y la fuente STOUT de los potenciales evocados, visuales y auditivos, provocados por estímulos no objetivos. a), b), c), y d) [54].



2.2.2 Análisis de series de tiempo ponderadas para la localización de fuentes electroencefalográficas.

La técnica para estimar las fuentes de corriente eléctrica o la distribución de la corriente dentro del cerebro, se denomina: reconstrucción de la fuente electroencefalográfica que consiste en grabar en el cuero cabelludo los campos potenciales. Las mediciones electroencefalográficas (EEG) que surgen de la estimación de la actividad cerebral, es un problema inverso mal plantado debido a las infinitas fuentes de corriente que dan lugar a grabaciones del cuero cabelludo que resultan ser muy idénticas, no pueden resolverse sin algún tipo de regularización; aunque a través de modelos dinámicos de la actividad neuronal se ha logrado mejorar la solución generalizada [43].

Ahora la principal limitación consiste en la selección correcta del modelo dinámico [44]. Para mejorar el rendimiento del modelo dinámico deben considerarse algunas variaciones en cuanto a su comportamiento espacial y temporal, tales como modelos no lineales o lineales complejos así como también la variabilidad temporal de la fuente. La solución al problema inverso es muy dependiente del valor de la covarianza que es la hipótesis del modelo, por esta razón, es necesario mejorar el modelo de las observaciones y corregir el modelo considerado [45].

Es importante tener en cuenta una variación uniforme como un supuesto adicional que podría aumentar el error de estimación en el modelo ya que la actividad neuronal se genera en una zona en particular del cerebro y por este motivo la varianza no es uniforme. En la representación dinámica adecuada del proceso la estimación de la covarianza de observación se utiliza en [45], así mismo para todas las fuentes de corriente en el modelo dinámico se tiene en cuenta la distribución uniforme de la varianza. A partir de un método de reconstrucción de fuente EEG, que asume un modelo dinámico lineal y que además tiene un enfoque ponderado de filtro de Kalman, resuelve el problema inverso en el que una matriz de ponderación se calcula mediante mediciones de observación y de esta manera corregir los supuestos del modelo que representan los fenómenos fisiológicos subyacentes. El análisis se realiza a partir de señales EEG para diferentes niveles de ruido [44].

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

Existen muchos métodos de representación anatómica y funcional no invasivos, para el estudio del cerebro. Uno de estos métodos consiste en el registro de imágenes estructurales (anatómicas) del cerebro, en alta resolución espacial incluyendo la tomografía computarizada y la resonancia magnética [46].

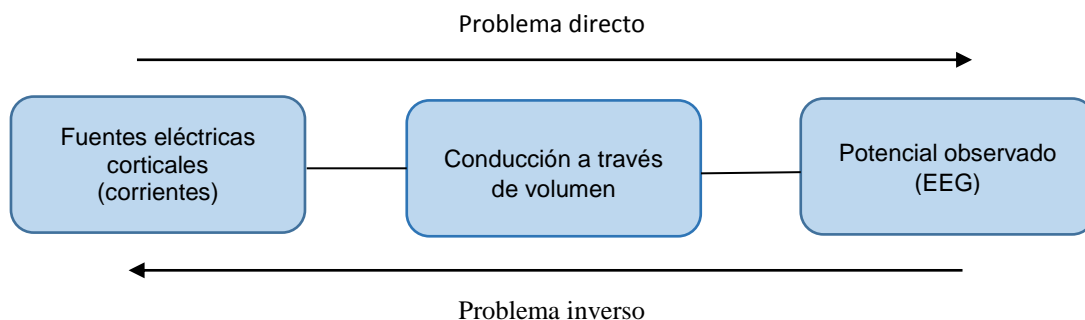
Por otro lado existen métodos que arrojan información funcional de ciertas regiones del cerebro, que son activadas en un instante de tiempo. La tomografía por emisión de positrones y la resonancia magnética funcional (fMRI –Functional Magnetic Resonance Imaging), son los métodos más conocidos de mapeo

funcional del cerebro que detectan los cambios en la actividad metabólica [47]. Aunque la resolución en el tiempo de las técnicas de tomografía por emisión de positrones y fMRI es bastante limitada, esto se debe a la demora en la respuesta metabólica del cerebro, que se encuentra en el rango de unos pocos segundos. La electroencefalografía y la magnetoencefalografía son métodos de representación funcional del cerebro que miden su actividad eléctrica y se caracterizan porque tienen una resolución temporal muy alta, arrojando información sobre la dinámica temporal de la actividad neuronal.

A partir del registro de las oscilaciones del campo electromagnético de las neuronas, captadas a través de los electrodos que son ubicados en el cuero cabelludo se construye el electroencefalograma (EEG). La representación que se obtiene de la actividad eléctrica del cerebro, de manera instantánea, prueba que no hay retraso entre la actividad cerebral y el EEG observado. Para lograr la interpretación de una representación del EEG cabe mencionar dos asuntos muy importantes: conocer las áreas del cerebro que se relacionan con una función determinada y la manera como estas distintas áreas del cerebro trabajan juntas para realizar dichas funciones. Se requiere de una descripción de los procesos físicos de generación y conducción de corrientes a través del volumen de la cabeza, para poder interpretar las diferencias de potencial del EEG en términos de los generadores neuronales o fuentes. Dado un modelo para el volumen de una fuente con parámetros conocidos, uno de los problemas a resolver es la distribución del potencial en el cuero cabelludo, a este problema se le conoce como problema directo [46].

El problema inverso se basa en investigar el modelo de las fuentes de EEG para conocer las regiones del cerebro involucradas en la generación del EEG medido, en pocas palabras es la estimación de las fuentes desconocidas en el cerebro dada una distribución de potencial conocida sobre el cuero cabelludo. La Figura 9. Ilustra la relación entre las fuentes en el cerebro y el potencial superficial [46].

Figura 9. Relación entre las fuentes en el cerebro y el EEG [46].



No existe una solución única al problema inverso, ya que un número infinito de configuraciones de la fuente dan origen a una distribución de potencial idéntica. Para encontrar esta solución se deben incluir restricciones adicionales. El problema inverso sigue siendo muy mal condicionado debido a que basta una sola perturbación para que en la señal se originen soluciones inversas completamente distintas. Para solucionar el problema inverso, se debe resolver varias veces el problema directo, mientras se cambian los parámetros del modelo de la fuente. Por lo tanto la solución del problema inverso requiere de la solución directa, por esta razón es de vital importancia la precisión en el cálculo del modelo directo especificando las fuentes [48].

La solución al problema inverso se realiza a partir de la norma mínima, aplicando la regularización de Tikonov mediante filtración espectral. Se emplean tanto la magnitud como la varianza de la densidad de corriente estimada con el objeto de encontrar la fuente que mejor represente el potencial observado en la superficie. Los resultados que se obtienen concluyen que aunque la varianza es un criterio de localización más robusto ante la adición de ruido aditivo, no muestra mejor desempeño que la magnitud. Se utilizan diferentes soluciones inversas distribuidas como las que se realizan a partir de la norma mínima ponderada (WMNE), tomografía electromagnética de baja resolución (LORETA) y loreta estandarizado (sLORETA). Se realiza el análisis para varios niveles de ruido solamente utilizando dipolos a distintas profundidades dentro del cerebro. Las pruebas se realizan con dos modelos de cabeza diferentes esféricos y de elementos de frontera (BEM), obteniendo como resultado que el método sLORETA presenta los menores errores de localización de las fuentes epilépticas. Finalmente la solución con la norma mínima favorece las fuentes superficiales [49].

3. METODOLOGÍA

3.1 Generalidades del Problema Inverso

En términos de las medidas del EEG $\xi^t \in \mathbf{R}^{d \times 1}$, el modelo directo de EEG puede ser expresado como el siguiente modelo de variables latentes:

$$\xi^t = \mathbf{M}\mathbf{x}^t + \varepsilon^t, \varepsilon^t \sim N(\mathbf{0}, \sigma_\varepsilon \mathbf{I}) \quad (1)$$

Donde el vector $\mathbf{x}^t = [\mathbf{x}_1^t, \dots, \mathbf{x}_N^t]^T$, $\mathbf{x}_n^t \in \mathbf{R}^{3N \times 1}$, contiene los vectores locales 3-dimensionales de la corriente $\mathbf{x}_n^t \in \mathbf{R}^{3N \times 1}$, con $n = 1, 2, \dots, N$, siendo N el número de fuentes distribuidas que refleja la actividad cerebral d el número de canales, y $N(\cdot)$ la notación para una distribución normal.

El término $\mathbf{M} \in \mathbf{R}^{d \times 3N}$ representa la matriz de campo, que relaciona las densidades de corriente \mathbf{x}^t en el interior del cerebro en un instante de tiempo t con las mediciones del EEG. Esta matriz puede estimarse a partir de las ecuaciones de Maxwell para un modelo de cabeza específico [49].

Aquí, la medición del vector ruido $\varepsilon^t \in \mathbf{R}^{d \times 1}$ es modelada como una variable aleatoria (vector de valores), para asegurar que la matriz de covarianza y cross-covarianza cumplan respectivamente con las siguientes condiciones:

$$\mathbf{E}\{(\varepsilon^t)(\varepsilon^t)^T\} = \sum_{\varepsilon} = \sigma_\varepsilon \mathbf{I}_d \in \mathbf{R}^{d \times d}$$

y

$$\mathbf{E}\{(\varepsilon^j)(\varepsilon^k)^T\} = 0, \quad \forall k \neq j,$$

Donde la notación $\mathbf{E}\{\cdot\}$ se denota un operador de expectativa (aquí estimado como el promedio simple), y $\mathbf{I}_d \in \mathbf{R}^{d \times d}$ es una matriz de d dimensiones.

Matemáticamente, la ecuación descrita en (1) representa un problema inverso, y la solución estimada $\tilde{\mathbf{x}}^t$ puede ser planteada como una función de minimización de costo de la siguiente manera:

$$\tilde{\mathbf{x}}^t = \min_{\mathbf{x}^t} \left\{ \left\| \xi^t - \mathbf{M}\mathbf{x}^t \right\|^2 \right\}, \quad (2)$$

donde $\|\cdot\|^2$ denota la norma Euclidiana.

3.2 Pre proceso de ponderación

Dado que el EEG ξ^t se mide dentro de un proceso dinámico, en el que la actividad no es uniforme, causando entonces que la varianza asociada $\sum_{\xi} \in \mathbf{R}^{d \times d}$ no se

haga uniforme en todos los canales. Típicamente, se asume Gaussiana con media cero y una varianza inversamente proporcional a la magnitud de la señal [50].

Para tener en cuenta la varianza no homogénea, podemos plantear una versión ponderada del problema de mínimos cuadrados de minimización dada en la ecuación (2) como:

$$\tilde{\mathbf{x}}^t = \min_{\mathbf{x}^t} \left\{ \left\| \mathbf{W}(\xi^t - \mathbf{M}\mathbf{x}^t) \right\|^2 \right\} \quad (3)$$

donde $\mathbf{W} \in \mathbb{R}^{d \times d}$ es una matriz de ponderación, que es diagonal en el caso de ruido Gaussiano correlacionado. Aquí, se resuelve este problema utilizando el método LORETA versión ponderada [11].

3.3 Enfoques de ponderación del problema inverso

La matriz \mathbf{W} se asocia con la matriz de correlación de un EEG en series de tiempo ξ^t en tiempo $t \in T$, por lo tanto podemos definirla como una matriz definida positiva que distingue a los canales.

Los factores de ponderación tienen como objetivo la representación efectiva de los fenómenos fisiológicos subyacentes, en relación con alguna medida de evaluación [51].

Además podemos ver a \mathbf{W} como una proyección de matriz diagonal multivariable, que en el caso de ruido Gaussiano no correlacionado, se escribe como:

$$\mathbf{W} = \text{diag}(\mathbf{w})$$

donde $\mathbf{w} = [w_1, w_2, \dots, w_d]$, $\mathbf{w} \in \mathbb{R}^{d \times 1}$, es el vector de ponderación, donde $w_i \geq 0$ es el i -th ponderado. Esta matriz diagonal de preponderancia mejora los supuestos de (1) en la solución del problema inverso dinámico. Por lo tanto, la actividad estimada resultante de la solución del problema inverso incluyendo la matriz de ponderación se modifica la corrección de la matriz de covarianza de (1).

Desde \mathbf{W} se considera la variabilidad del EEG en series de tiempo ξ^t , que puede calcularse a partir de una matriz $\mathbf{H} \in \mathbb{R}^{d \times T}$ descrita como:

$$\mathbf{H} = [\xi^T \ \xi^{T-1} \ \dots \ \xi^1]^T \quad (4)$$

donde T es el número total de muestras.

Considerando la descomposición del valor singular de \mathbf{H} , $\mathbf{H} = \mathbf{U}\mathbf{\Lambda}\mathbf{V}^T$ donde las entradas diagonales de $\mathbf{\Lambda} \in \mathbb{R}^{d \times T}$ son los valores singulares de \mathbf{H} . La Matriz \mathbf{W} estimada de acuerdo al siguiente problema de optimización:

$$\min_{\mathbf{U}, \mathbf{A}} \left\{ \|\mathbf{H} - \tilde{\mathbf{H}}\|_{\mathbf{A}}^2 \right\} = \sum_{j=q+1}^p \lambda_j \quad (5)$$

donde $\tilde{\mathbf{H}} \in \mathbb{R}^{d \times T}$ es la matriz de reconstrucción en un espacio dimensional reducido así como $\tilde{\mathbf{H}} = \mathbf{Z}\mathbf{V}^T$, la matriz $\mathbf{Z} = \mathbf{H}\mathbf{V} \in \mathbb{R}^{d \times q}$ y $\mathbf{V} \in \mathbb{R}^{T \times q}$ es la matriz de proyección ortogonal correspondiente a los vectores propios de la matriz, λ_j es el j -th valor propio de la matriz, y $\|\cdot\|_{\mathbf{A}}^2$ representa el cuadrado de la norma m-interior respecto a una matriz $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{d \times d}$, donde \mathbf{A} representa la distancia utilizada en la norma m-interior.

Desde el anterior problema de optimización con $\mathbf{A} = \mathbf{I}$ se puede lograr el siguiente vector de ponderación:

$$\boldsymbol{\rho} = \sum_{j=1}^q \lambda_j \mathbf{v}_j \circ \mathbf{v}_j \quad (6)$$

donde \mathbf{v}_j es la j -th columna de \mathbf{V} , y \circ significa el producto de Hadamard. Entonces, la matriz de ponderación correspondiente es $\mathbf{W} = \text{diag}(\sqrt{\boldsymbol{\rho}})$. Desde otro punto de vista, cuando $\mathbf{A} = \mathbf{I}$, la fórmula (5) se convierte en la misma que la del Análisis de Componentes Principales (PCA). Entonces este enfoque de ponderación puede ser visto como uno basado en PCA.

Desde el mismo marco, la matriz de ponderación se puede elegir como:

$$\mathbf{W} = \text{diag}(\sqrt{\boldsymbol{\alpha}})$$

donde el vector $\boldsymbol{\alpha}$ se obtiene a partir de $Q - \alpha$ método propuesto en [52]. El vector de pesos $\boldsymbol{\alpha} \in \mathbb{R}^{d \times 1}$ esta dado por:

$$\boldsymbol{\alpha} = [\alpha_1 \dots \alpha_d]^T \quad (7)$$

Reemplazando la distancia \mathbf{A} usada en (5) por $\mathbf{A}_{\boldsymbol{\alpha}} \in \mathbb{R}^{d \times d}$ queda:

$$\mathbf{A}_{\boldsymbol{\alpha}} = \mathbf{H}^T \mathbf{W}^T \mathbf{W} \mathbf{H} \quad (8)$$

El siguiente problema de optimización se define:

$$\max_{\boldsymbol{\alpha}, \mathbf{Q}} \text{trace} \left\{ \mathbf{Q}^T \mathbf{A}_{\boldsymbol{\alpha}}^T \mathbf{A}_{\boldsymbol{\alpha}} \mathbf{Q} \right\} \quad (9)$$

sujeto a:

$$\boldsymbol{\alpha}^T \boldsymbol{\alpha} = 1, \quad \mathbf{Q}^T \mathbf{Q} = \mathbf{I} \quad (10)$$

siendo $\mathbf{Q} \in \mathbb{R}^{d \times d}$ una matriz ortonormal arbitraria. El vector de ponderación $\boldsymbol{\alpha}$ y la matriz \mathbf{Q} son determinadas en el punto del problema de optimización máxima. Ambos enfoques de ponderación estudiados son ampliamente discutidos en [53].

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 EEG simuladas y modelo de la cabeza

En este trabajo, utilizamos un modelo de la cabeza que comprende 4001 dipolos colocados sólo en la superficie cortical del cerebro, utilizados para generar la Matriz de campo. En algunos estudios, los dipolos se han asumido perpendiculares a la superficie de la corteza, los principales generadores de datos de EEG, son las neuronas corticales piramidales, cuyos troncos dendríticas están orientados localmente en paralelo y apuntando perpendicularmente a la superficie cortical [39] [54].

No obstante, dado que se utiliza un atlas, consideramos un dipolo de ajuste con valores desconocidos de amplitud y orientación, lo que da un total de 12003 incógnitas por instante de tiempo: 3 variables por dipolo que representan la actividad de la fuerza en cada una de las tres direcciones dimensionales.

Además, la actividad del cerebro simulado se mide por 59 electrodos virtuales colocados de acuerdo al Sistema Internacional 10-20 [55].

4.2 Enfoques de ponderación

Para los experimentos, se consideran las dos matrices de ponderación estudiadas:

$$\mathbf{W}_\rho = \text{diag}(\rho), \quad (11)$$

y

$$\mathbf{W}_\alpha = \text{diag}(\alpha), \quad (12)$$

formadas a partir de vectores de las ecuaciones (6) y (7).

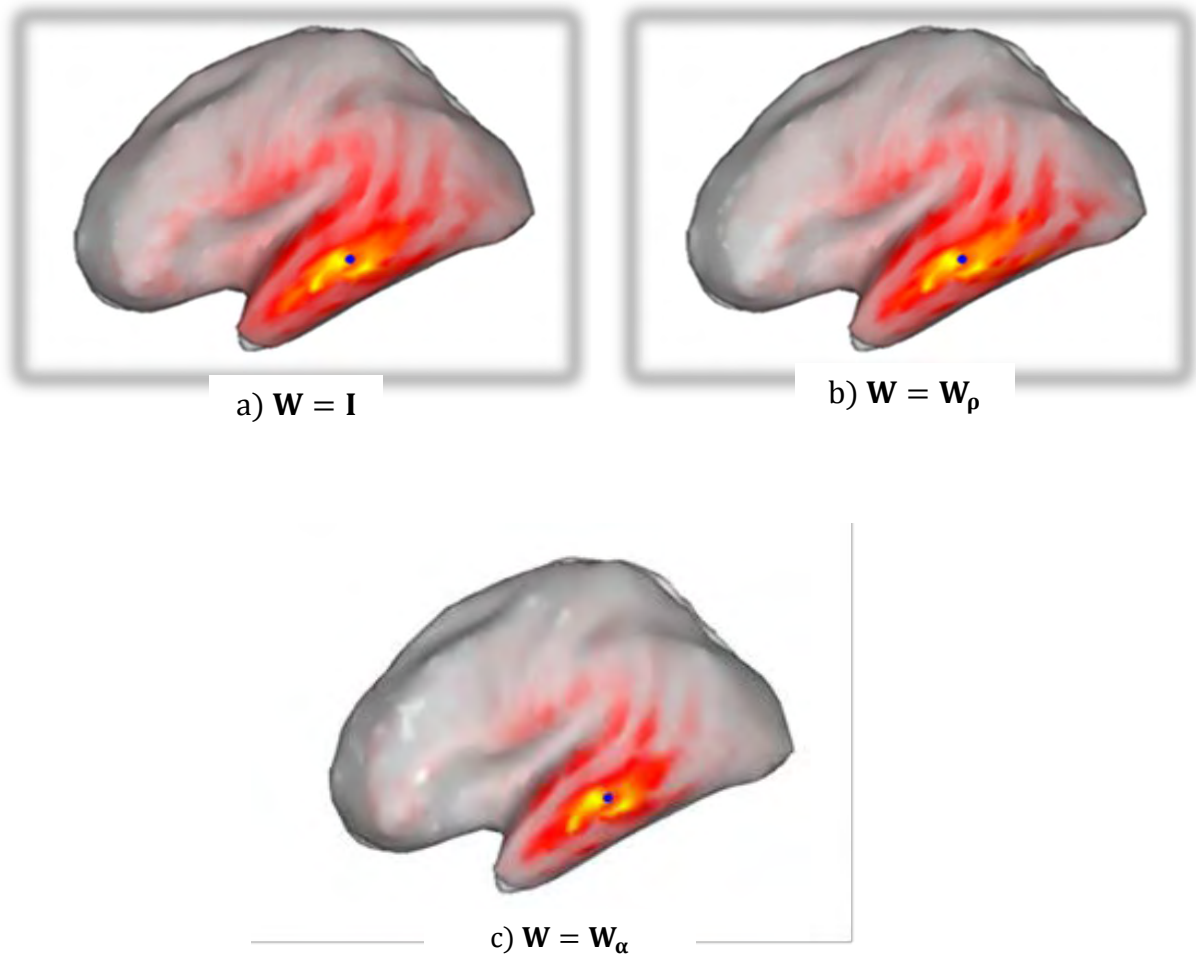
4.3 Medida de la calidad

Para evaluar el desempeño de los enfoques de ponderación, utilizamos la Earth Mover's Distance [54]. Tales medidas de distancia representan el esfuerzo que se necesita para transformar la distribución de energía estimada, en la verdadera distribución en masa "transporte" de probabilidad [54]. Por lo tanto, el valor más bajo de EMD es el mejor, lo que significa la reconstrucción de la calidad en el dominio espacial.

4.4 Resultados experimentales

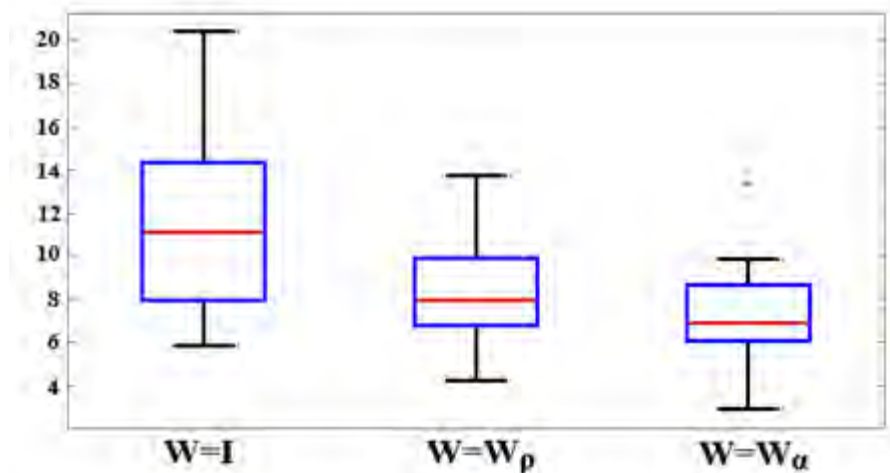
Comparamos la distribución espacial del poder-dipolo racional de la actividad de la fuente estimada con el verdadero poder de las fuentes simuladas utilizando la EMD. Aquí, se calcula el poder-dipolo, como la suma de las corrientes al cuadrado a través de las tres direcciones del espacio y a través del tiempo.

Figura 10. Resultados de la localización de la fuente de los tres enfoques considerados. Todos los métodos se prueban con respecto a la misma fuente simulada (punto azul).



Para los experimentos nosotros consideramos las matrices $\mathbf{W}_\alpha, \mathbf{W}_\rho$ así como también $\mathbf{W} = \mathbf{I}$ (Figura 10). En el procedimiento de localización se itera 20 veces y el valor EMD se calcula en cada iteración. La Figura 11 muestra el diagrama de caja y bigotes de los tres enfoques de ponderación.

Figura 11. Diagramas de caja de los enfoques de ponderación estudiados, con



respecto a los valores de EMD en 20 iteraciones.

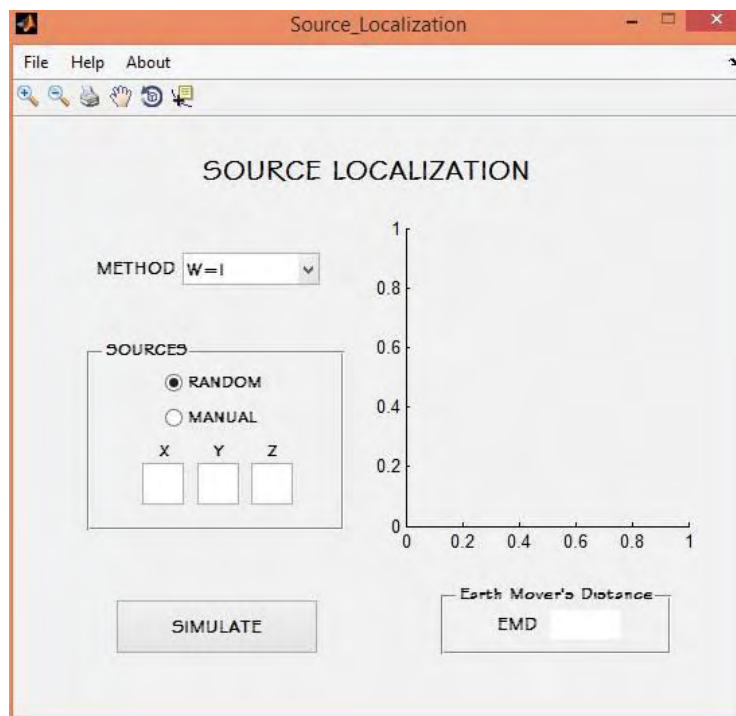
Como puede observarse, las soluciones ponderadas reciben menor distancia espacial. Esto se puede atribuir al beneficio proporcionado por los factores de ponderación, que no sólo son capaces de establecer la relevancia de cada canal, sino también de seguir el fenómeno fisiológico relacionado. De hecho, teniendo en cuenta los canales pertinentes, la actividad cerebral se puede seguir con mayor precisión.

En particular, las alternativas ponderadas a LORETA consideradas en este trabajo son estadísticamente más estables. Los experimentos muestran que el método en el que se consigue el más bajo valor de EMD es cuando $W = W_\alpha$ seguido del método $Q - \alpha$. Este hecho es debido a la forma cuadrática de la ecuación (9), que

consiste en un producto interno cuadrado siendo ponderada por un vector de relevancia α . Desde un vector que cuantifica la contribución de cada canal en la maximización de un término de energía, el problema de optimización en (3) se puede resolver más adecuadamente. De hecho, los enfoques basados en la energía, como el método $Q - \alpha$, se adaptan con mayor precisión a cualquier topología [53], en este caso, como a la forma del atlas del cerebro humano.

Además, como resultado final, diseñamos e implementamos una interfaz (Figura 11) en GUI MatLab que permite al usuario visualizar la localización de las fuentes epilépticas, es decir, el simulador grafica la región de la fuente sobre mapas cerebrales y/o imágenes de resonancia magnética. El simulador consiste en elegir el método con el cual queremos conocer la ubicación de la fuente epiléptica, y de esta manera decidir que método es el más preciso, así mismo podemos identificar el valor de la Earth Mover's Distance de la fuente.

FIGURA 12. Simulador en MATLAB para visualización de la localización de las fuentes epilépticas. (Source_Localization Versión 1.0)



5. CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO

- A partir de estas soluciones sólo teniendo en cuenta los canales más relevantes, se puede mejorar la localización de la fuente, evaluamos la ponderación basada en la relevancia de las soluciones por el método LORETA. De hecho, los canales directamente relacionados con la actividad cerebral de la fuente simulada hacen que la solución sea más realista.
- En particular, hemos explorado el efecto de dos enfoques basados en relevancia, estos enfoques fueron aplicados usando como criterio la varianza: PCA y la energía: $Q-\alpha$.
- Como medida de calidad, se utilizó la Earth Mover's Distance, que mide la diferencia espacial entre la actividad de la fuente estimada y la verdadera potencia de las fuentes simuladas. Experimentalmente, hemos demostrado que los enfoques de ponderación alcanzan un mejor rendimiento en términos de localización de la fuente.
- Se desarrolló este trabajo con el fin de identificar los métodos que brinden un equilibrio entre el fenómeno fisiológico y la efectividad en la localización de las fuentes epilépticas, y así generar un soporte diagnóstico computarizado efectivo en esta área.
- Este trabajo representa un aporte a la comunidad científica y académica en el área de procesamiento de señales biomédicas, específicamente, en el análisis de señales EEG; así como, a nivel formal y técnico, las formulaciones

matemáticas y los algoritmos a explorar y desarrollar, representan una contribución en la investigación básica de la misma área.

- Para el trabajo futuro, seguiremos explorando métodos de ponderación que permitan, mejorar la localización de la fuente y el seguimiento, de forma realista de la actividad cerebral relacionada con los estímulos.
- Explorar métodos que mejoren el tiempo de procesado en cuanto a la localización de las fuentes epilépticas, con el fin de disminuir el costo computacional.
- Desarrollar nuevas metodologías de comparación de modelos, basadas en pruebas estadísticas, que expliquen y prueben matemáticamente los resultados obtenidos.
- Utilizar técnicas de machine learning, con el fin de realizar pruebas para generar un soporte y una confianza en los resultados obtenidos del modelo estudiado, a partir de un conjunto de entrenamiento, un conjunto de prueba y un conjunto de testeo.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] P. Rojo, et al. Localización de la zona epileptógena mediante el análisis de dipolos electroencefalográficos. En Rev Neurol. Vol. 32, No 4, 2001; pp.315-320.
- [2] K. Kaiboriboon, et al. EEG source imaging in epilepsy—practicalities and pitfalls. En Nature Reviews Neurology. Vol. 8, No 9, 2012; pp.498-507.
- [3] R. Kalman. El filtro de Kalman. 1958; pp.317
- [4] E. Giraldo, D. H. Peluffo, G. Castellanos. Weighted time series analysis for electroencephalographic source localization. En Dyna, Vol. 79, No 176, 2012; pp.64-70.
- [5] V. Montes. Localización de fuentes electroencefalográficas empleando modelos distribuidos basados en norma mínima. Pereira, 2009, 87p. Trabajo de grado (Ingeniera Eléctrica). Universidad Tecnológica de Pereira. Facultad de Ingenierías Eléctrica, Electrónica, Física y Ciencias de la Computación.
- [6] J. Gutiérrez. Detección del foco epiléptico y su ruta de propagación. En: Congreso latinoamericano de ingeniera biomédica. (05: 2001: La Habana). Memorias del II Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica. La Habana: Cuba, 2001; pp.1-4
- [7] R. Fisher, J. Frost. Epilepsy. In The Journal of Nuclear Medicine. Vol. 32, 2000; pp. 651-59

- [8] S. Shorvon. Epidemiology: Status Epilepticus. In: Schwartzkroin P, ed. Encyclopedia of Basic Epilepsy Research. Oxford: Academic Press; 2009. pp. 1502–9
- [9] H. Gastaut. A proposed international classification of epileptic seizures. En *Epilepsia*. 1964; pp. 297–306
- [10] P. Rodríguez. Diagnóstico y tratamiento del estado epiléptico. En: *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía*. Vol. 2, No. 2, 2012; p. 150-166
- [11] J. Engel. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. En *Epilepsia*. 2001; p. 796–803
- [12] L. Forsgren, E. Beghi, A. Oun, M. Sillanpaa. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. In *Eur J Neurol*, 2005; pp. 245-53
- [13] L. Stephen, M. J. Brodie. Epilepsy en elderly people. In *Lancet*. Vol. 355, 2010; pp. 1441-6
- [14] B. Fuertes, D. Rivera. *Epilepsia. Tratado de Geriatría para residentes*. 2010; pp. 5
- [15] M. Méndez, G. Lim. Seizures in elderly patients with dementia: epidemiology and management. In *Drugs Aging*. Vol. 20, 2010; pp. 791-803
- [16] R. Olsen, M. Avoll. Gaba and epileptogénesis. En *Epilepsia*. Vol. 38, 2000; pp. 399-407
- [17] H. Arif, L. J. Hirsch. Treatment of status epilepticus. In *Semin Neurol*. 2008; pp. 342–54
- [18] S. Jenssen, E. Gracely, M. Sperling. How long do most seizures last? A systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit. En *Epilepsia*. 2006; pp. 1499–1503
- [19] L. Corral, J. Herrero, M. Falip, M. Aiguabella. Estatus epiléptico. In *Med Intensiva*. 2008; pp. 174–82
- [20] D. Millikan, B. Rice, R. Silbergleit. Emergency treatment of status epilepticus: current thinking. In *Emerg Med Clin N Am*. 2009; pp. 101–3
- [21] A. Gómez, E. Urrestarazu, C. Viteri. Estado epiléptico no convulsivo en el siglo xxi: clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico. En *Rev Neurol*. 2012; pp.105–13
- [22] S. Knake, H. Hamer, F. Rosenow. Status epilepticus: A critical review. In *Epilepsy Behav*. 2009; pp. 10–4

- [23] H. Basu, F. O'Callaghan. Status epilepticus: Beyond guidelines. In *Current Paediatrics*. 2005; pp. 324–32
- [24] A. Pradilla, A. Vesga, et al. National neuroepidemiological study in Colombia (Epineuro). In *Rev Panam Salud Pública*. Vol. 14, 2003; pp. 104- 111
- [25] H. Meierkord, M. Holtkamp. Non–convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. In *Lancet Neurol*. 2007; pp. 329–39
- [26] A. Noronha, M. Borges, et al. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. En *Epilepsia*, Vol. 48, 2007; pp. 880-885
- [27] F. Carod, A. Vargas, et al. Aetiology of epileptic seizures in a rehabilitation centre. En *Rev Neurol*. Vol. 49, 2009; pp. 349-353
- [28] J. Sander, Y. Hart, et al. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. In *Lancet*. 2000; pp. 1267-71.
- [29] P. Kwan, M. Brodie. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? In *Lancet Neurol*. Vol. 9, 2010; pp. 27-29
- [30] J. Gonzáles, W. Bingaman, et al. Epilepsy Surgery in Focal Malformation of Cortical Development. In *Wyllie E, The treatment of epilepsy*. 2006; pp. 1103-110
- [31] F. Pueyrredón, C. Palacios, et al. Cirugía de Epilepsia refractaria por displasia cortical focal. In *Rev Argent Neuroc*. Vol. 29, 2015; pp. 56-57
- [32] P. Kwan, M. Brodie. Early identification of refractory epilepsy. In *Engl J Med*. 2009; pp. 314-319
- [33] A. Berg. Defining intractable epilepsy. In *Adv Neurol*. Vol. 97, 2006; pp. 5-10
- [34] J. Shelagh. Neurophysiological investigation of epilepsy. In: Sander JW, editor, *Epilepsy*. Vol. 12, 2009; pp. 203-212
- [35] O. Markand. Pearls, perils, and pitfalls in the use of the electroencephalogram. In *Semin Neurol*. Vol. 23, 2009; pp. 7-46
- [36] C. Binnie, P. Prior. Electroencephalography. In *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Vol. 57, 2010; pp. 1308-19
- [37] M. Murray, G. Lantz, et al. EEG source imaging. *Clin. Neurophysiol*. Vol. 10, 2004; p. 2195-2222 Citado por: CASTAÑO S. MARTÍNEZ J. Solving the EEG inverse problem based on space-time-frequency structured sparsity constrains. In *NeuroImagen*. 2015; pp. 2

- [38] G. Nolte, P. Durka, et al. Open database of epileptic EEG with MRI and postoperational assessment of foci-a real world verification for the EEG inverse solutions. In *Neuroinformatics*. Vol. 8, pp. 285-299
- [39] S. Baillet, J. Mosher, et al. Electromagnetic brain mapping. In *IEEE Signal Proc.* Vol. 18, 2001; pp. 14-30
- [40] D. Wipf, S. Nagarajan. A unified bayesian framework for MEG/EEG source imaging. In *Neuroimage*. Vol. 44, 2009; pp. 947-966
- [41] R. Grech, C. Tracey, et al. Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. In *Journal of Neuro Engineering and Rehabilitation*. Vol. 25, 2008; pp. 1186-1211.
- [42] N. Trujillo, W. Penny, et al. Bayesian M/EEG source reconstruction with spatio-temporal priors. In *Neuroimage*. Vol. 39, 2008; pp. 318-335
- [43] E. Giraldo, D. H. Peluffo, G. Castellanos. Análisis de series de tiempo ponderadas para la localización de fuentes electroencefalográficas. 2012; pp. 62-70
- [44] G. Castellanos, A. Den-Dekker, et al. Estimation of dynamic neural activity using a Kalman filter approach based on physiological models. In *33rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Buenos Aires, Argentina*. 2010; pp. 2914-2917
- [45] M. Barton, P. Robinson, et al. Evaluating the performance of Kalman filter based EEG source localization. In *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. Vol. 56, 2009; pp. 435-453.
- [46] V. Montes. "Localización de fuentes electroencefalográficas empleando modelos inversos distribuidos basados en norma mínima". 2009; pp1-68
- [47] R. Boor, J. Jacobs, A. Hinzmann. Combined spike-related functional MRI and multiple source analysis in the non-invasive spike localization of benign rolandic epilepsy. In *Clinical Neurophysiology*. 2006; pp. 901–909.
- [48] T. Oostendorp, A. Van-Oosterom. Source parameter estimation in inhomogeneous volume conductors of arbitrary shape. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. Vol. 2008; pp. 382–391.
- [49] J. Montoya, A. Martínez, et al. "A regularized matrix factorization approach to induce structured sparse-low-rank solutions in the EEG inverse problem". In *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, 2014; pp. 1-13.

- [50] M. Hassan, O. Dufor, P. Benquet, et al. "Identification of brain networks with high time/space resolution using dense EEG". In Neural Engineering (NER), 7th International IEEE/EMBS Conference on, 2015; pp. 1060-1063.
- [51] O. Korhonen, S. Palva, M. Palva. "Sparse weightings for collapsing inverse solutions to cortical parcellations optimize M/EEG source reconstruction accuracy". In Journal of neuroscience methods, 2014, pp. 147-160.
- [52] V. Montes, et al. "Influence of skull modeling approaches on EEG source localization," In Brain Topogr. Vol. 27, 2014; pp. 95–111.
- [53] D. H. Peluffo, J. Lee, M. Verleysen, et al. "Unsupervised relevance analysis for feature extraction and selection. International conference on pattern recognition applications and methods"
- [54] J. S. Castaño. "EEG-based Neuroimaging using Data-Driven Spatio-Temporal Constrains for Non Stationary Brain Activity Reconstruction". Master's thesis, Universidad Nacional de Colombia, Sede Manizales, 2014.
- [55] D. Beltramone. Electroencefalografía (EEG). 1941; pp. 8

ANEXOS

Anexo A: Pseudocódigo para la localización de las fuentes epilépticas, con los métodos de ponderación: $\mathbf{W} = \mathbf{W}_\rho$, $\mathbf{W} = \mathbf{W}_\alpha$ y sin ponderar: $\mathbf{W} = \mathbf{I}$.

1. Inicialización: Se limpian variables y se cargan base de datos “head_model.mat”, “data/VC4001montreal.mat”

```
close all; clear;
addpath('utils')
addpath('proc')
addpath('FastEMD')

load('data/head_model.mat')
load('data/VC4001montreal.mat')

rng(100)
```

2. Se instala un filtro pasa bajo (Simulación realista)

```
distmat = squareform(distmat);
B = exp(-(distmat).^2);
B = blobnorm(B,'norm',2);

for i = 1 :size(B,2)
    idx_ins = find(B(i,:) < max(B(i,:))*0.001);
    B(i,idx_ins) = 0;
end
```

3. Se Simulan los datos neuronales

```
t = 0:1/100:1;
act = [sin(2*pi*8*t)]; %Time series of the active source

Niter = 1; %Numero de iteraciones
SIM_POS = [];

for N = 1:Niter

    sim_pos = [15 0 10];
    SIM_POS = [SIM_POS; sim_pos];

    [J, idx_act] = simulate_activity(head_model.cortex.vc,sim_pos, act,
    randn(1,3), t);
    index = (1:3:size(head_model.L,2));

    for i = 0:2
        J(index+i,:) = B*J(index+i,:);
    end

    data.x = head_model.L * J;
```

4. Se utiliza el método de LORETA Ponderado: Seleccionamos método $W = I$, $W = W_p$, $W = W_\alpha$.

```
Wcase = 1;
Xx = data.x;

for opW = Wcase
    switch opW
        case 1
            W = eye(size(data.x,1));
        case 2% rho
            [~,~,~,eta]= wpca_rel(Xx',0.9);
            W = diag(eta);
        case 3 % alpha
            [alpha,alpha2,~,~,~] = qalpha3_opt(0.9,Xx',4);
            W = diag(alpha);
    end

    [J_rec,~] = loreta(data.x ,head_model.L , 'weights', W);
```


5. Se calcula la EMD

```
        emd_distance =  
        emd(sum(J_rec.^2,2),sum(J.^2,2),abs(distmat));  
        fprintf('Earth movers distance: %.2d\n', emd_distance)  
        matrix_EMD(N,opW) = emd_distance;  
    end  
end
```

6. Se visualizan los resultados

```
load('data/cm8.mat');  
  
options3d.view= [90 0];  
options3d.colormap = cm8;  
options3d.axes = gca;  
  
J3d = sqrt(sum(J_rec.^2,2)); % Show activation in the whole analysis  
window  
reconstruction3d(head_model.cortex, J3d , options3d);hold on  
scatter3(head_model.cortex.vc(idx_act,1),...  
head_model.cortex.vc(idx_act,2),....  
head_model.cortex.vc(idx_act,3),'b','fill')  
  
figure('Units','normalized','position',[0.2 0.2 0.3 0.3]);
```

Anexo B: En el desarrollo de este proyecto, uno de los productos esperados es la creación de un sitio web en donde se presentan los progresos de la investigación a través de imágenes, vídeos y reportes, además se comparten los artículos que fueron resultado de este trabajo, cuyo link de acceso es el siguiente:

degreethesis
Buscar en este sitio

Home
[Main page](#)
[Profile card](#)

Thesis
[Interactive interface for DIB-VIS](#)
Weighted inverse model for source localization

Weighted inverse model for source localization

Epilepsy is a neurological disorder mainly consisting of imbalances of neural activity in certain brain regions. After cerebrovascular accidents (also known as strokes) and dementia, epilepsy has become the most common neurological disorder – it is believed that it affects 0.5-1.5% of the world population. Mostly, this disorder affects children under age 10 and adults over 60, being more frequent in developing countries and less favored class. The localization of epileptic sources can be done in a non-invasive way through the analysis of the measurements of electric potential on the scalp: electroencephalographic signals (EEG). Specifically, using mathematical models, EEG signals can be mapped onto geometrical coordinates revealing the epileptic sources localization. In this sense, one of the most widely used and recommended model by the scientific community is the so-called inverse problem model. Some alternatives and variants have been proposed, being weighted approaches a recent and suitable alternative.

In this work, we perform an exploratory study of weighted inverse models aimed at identifying the benefit of incorporating weighting factors effect into the solution of the inverse model problem. To this end, we first implement a versatile formulation of the inverse problem model followed from a weighted approach. Particularly, we use the LORETA method is. On this model, we evaluate different weighting approaches for scaling each signal EEG coming from every channel. Such scaling is done by the estimated relevance of the EEG channels, which is based on variance, and energy criteria. Experiments are carried out over a standard simulated human EEG, which is based on a head model comprises 4000 dipoles placed only on the tessellated cortex surface to generate the lead field matrix. The performance of considered weighting approaches is assessed in terms of Earth Mover's Distance. As a result, a proper methodology to compare epileptic source localization is presented as well as key aspects to select a proper method are widely discussed.

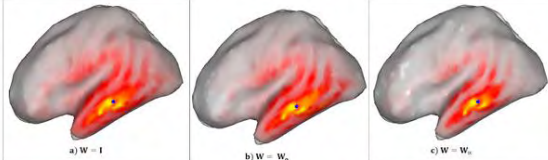


Figure 1. Source localization results for the three considered approaches. All the methods are tested regarding the same simulated source (blue point).

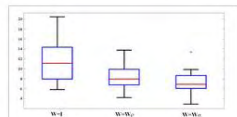


Figure 2. Boxplots of studied weighting approaches regarding the EMD values at 20 iterations.

Papers

- [On the effect of inverse problem weighted solutions for epileptic sources localization.](#)
[See abstract](#) [See full paper](#)

Anexo C: Artículo para publicación en la revista ingeniería y universidad de la Pontificia Universidad Javeriana, titulado “Estudio exploratorio sobre la localización de fuentes epilépticas a través de versiones ponderadas del problema inverso”.

Estudio exploratorio sobre la localización de fuentes epilépticas a través de versiones ponderadas del problema inverso⁵

Exploratory study on epileptic sources localization via weighting inverse problem approaches⁶

Melissa Elizabeth Acosta-Muñoz⁷

Hugo Alberto Paredes-Argoty⁸

Diego Hernán Peluffo-Ordóñez⁹

⁵ Fecha de recepción: _____. Fecha de aceptación: _____. Este artículo es desarrollado por los grupos de investigación ESLINGA de la Universidad Cooperativa de Colombia – Pasto, y GIIEE “Grupo de Investigación en Ingeniería Eléctrica y Electrónica” de la Universidad de Nariño, Pasto, Colombia.

⁶

⁷ Estudiante de Pregrado de Ingeniería Electrónica de la Universidad de Nariño. Pasto, Colombia. Correo electrónico: meliaeliza07@hotmail.com.

⁸ Estudiante de Pregrado de Ingeniería Electrónica de la Universidad de Nariño. Pasto, Colombia. Correo halberto21@rocketmail.com

Resumen

Dentro del contexto de la localización de las fuentes epilépticas a partir de señales Electroencefalográficas, este trabajo presenta un estudio exploratorio del efecto de las soluciones ponderadas del problema inverso en la localización de las fuentes epilépticas. En este estudio, se consideran dos enfoques de ponderación seguido de un análisis de relevancia en función de criterios de la varianza y de la energía. Tales enfoques se compararon mediante la medición de la diferencia entre la actividad de la fuente estimada y la verdadera potencia de las fuentes simuladas en términos de la Earth Mover's Distance. Los resultados experimentales muestran que la incorporación de factores de ponderación adecuados en una solución impulsada de LORETA, en la localización se puede mejorar.

Además el seguimiento del fenómeno fisiológico de la actividad cerebral se realiza con mayor precisión.

Palabras clave: Problema Inverso, EEG, LORETA, Earth Mover's Distance.

Abstract

In this work, we present an exploratory study aimed at studying the effect of channel weighting on the estimation of the inverse problem solution. Specifically, such an effect is measured in terms of the accuracy to locate epileptic sources from electroencephalographic signals. Particularly, two weighting approaches followed from feature relevance criteria are considered, namely a variance- and an energy-based criterion. For comparison purposes, the performance of considered approaches is assessed by measuring the difference between the estimated source activity and the true power of the simulated sources using the Earth mover's distance. Experimental results show that the incorporation of proper weighting factors into a LORETA-driven solution, localization may be improved. As well, the physiological phenomenon of the brain activity can be more precisely tracked.

Keywords: Inverse Problem, EEG, LORETA, Earth Mover's Distance.

1. Introduction

⁹ Ingeniero Electrónico. Maestría en Ingeniería - Automatización Industrial. Doctorado en Ingeniería - Línea de Automática. Universidad Nacional de Colombia. Docente investigador. Universidad Cooperativa de Colombia. Pasto, Colombia. Correo electrónico: diego.peluffo@campusucc.edu.co

¹⁰ Ingeniero Electrónico. Maestría en Ingeniería - Automatización Industrial. Doctorado en Ingeniería - Línea de Automática. Universidad Nacional de Colombia. Docente investigador. Universidad de Nariño. Pasto, Colombia. Correo electrónico: javierrevelof@udenar.edu.co

After cerebrovascular accidents (also known as strokes) and dementia, epilepsy is the most common neurological disorder. Indeed, it affects 0.5-1.5% of the world population, mainly, children under age 10 and adults over 65, being more frequent in developing countries and less favored classes [1], [2]. Epilepsy is a neurological disorder and consists mainly of imbalances of neural activity in some brain regions.

Today, brain surgery or neurosurgery is one of the best procedures for treating epilepsy, which can be carried only when certain criteria are met and suitability tests are verified. Notwithstanding, such a procedure may cause side effects. Therefore, it should be performed a proper examination to locate rightly the brain region that originates the epileptic crisis (named epileptogenic region (ER)). Neurosurgery consists of removing the ER, which must be done efficiently and optimally aiming at minimizing the risk of causing collateral damages [3].

The non-invasive method for the localization of epileptic sources consists of an analysis of the electric potential measurements on the scalp, known as electroencephalographic signals (EEG). Briefly put, the method the EEG signals can be mapped onto geometrical coordinates using mathematical models revealing the epileptic sources localization [4]. Given this, the inverse problem model is one of the most widely used and suggested model by scientific community. Several variants and alternatives have been proposed, being weighted approaches a suitable and recent alternative [5], [6], [7]. Although, keeping a good trade-off between the effectiveness on epileptic source localization and the physiological phenomenon representation –particularly, using weighted inverse problem approaches- is still an open issue.

In this paper, we perform an exploratory study of the localization of epileptic sources using weighting factors into the solution of the inverse model problem. Specifically, we use the LORETA method [11], we implement and evaluate a versatile formulation of the inverse problem model from different weighting approaches for scaling each signal EEG coming from every channel. This scale is done having in mind the estimated relevance of the EEG channels, which is based on variance and energy criteria [15]. The experiments were based on a head model comprises 4001 dipoles placed on the cortex surface since a standard simulated human EEG, to generate the field matrix [12], [13]. We use the so-called Earth Mover's Distance [14] to assessing the performance of considered weighting approaches. Also, we propose comparison methodology for the considered weighting approaches regarding the accuracy on the epileptic source localization as well as discuss important hints to select a proper method are discussed.

This paper is organized as follows: Section 2 presents the materials and methods starting from the general inverse problem, and ending with a weighted solution and possible weighting factors. Section 3 shows the experimental results. Finally, concluding remarks are drawn in Section 4.

2. Material and Methods

2.1 General Inverse Problem

In terms of the EEG measurements $\xi^t \in \mathbf{R}^{d \times 1}$, the EEG forward model can be expressed as the following latent variable model:

$$\xi^t = \mathbf{M}\mathbf{x}^t + \varepsilon^t, \varepsilon^t \sim N(\mathbf{0}, \sigma_\varepsilon \mathbf{I}) \quad (1)$$

Where vector $\mathbf{x}^t = [\mathbf{x}_1^t, \dots, \mathbf{x}_N^t]^T$, $\mathbf{x}^t \in \mathbf{R}^{3N \times 1}$, holds the local 3-dimensional current vectors $\mathbf{x}_n^t \in \mathbf{R}^{3 \times 1}$, with $n = 1, 2, \dots, N$, being N the number of distributed sources reflecting the brain activity, d the number of channels, and $N(\cdot)$ the notation for a normal distribution.

Tern $\mathbf{M} \in \mathbf{R}^{d \times 3N}$ is the lead field matrix, which relates the current densities \mathbf{x}^t inside the brain at time instant t with the EEG measurements. This matrix can be estimated from the Maxwell equations for a specific head model [8].

Here, the measurement noise vector $\varepsilon^t \in \mathbf{R}^{d \times 1}$ is modeled as a (vector-valued) random variable by ensuring that covariance and cross-covariance matrix fulfill respectively the following conditions:

$$\mathbf{E}\{(\varepsilon^t)(\varepsilon^t)^T\} = \sum_{\varepsilon} = \sigma_\varepsilon \mathbf{I}_d \in \mathbf{R}^{d \times d}$$

and

$$\mathbf{E}\{(\varepsilon^j)(\varepsilon^k)^T\} = 0, \quad \forall k \neq j,$$

Where notation $\mathbf{E}\{\cdot\}$ denotes an expectation operator (here estimated as the simple average), and $\mathbf{I}_d \in \mathbf{R}^{d \times d}$ is a d -dimensional identity matrix.

Mathematically, the equation stated in (1) represents an inverse problem, and estimated solution $\tilde{\mathbf{x}}^t$ can be posed as a minimization cost function as follows, as follows:

$$\tilde{\mathbf{x}}^t = \min_{\mathbf{x}^t} \left\{ \left\| \xi^t - \mathbf{M}\mathbf{x}^t \right\|^2 \right\}, \quad (2)$$

where $\|\cdot\|^2$ denotes the Euclidean norm.

Weighting preprocessing

Since the EEG ξ^t is measured within a dynamic process, in which the activity isn't uniform causing then that the associate variance $\sum_{\xi} \in \mathbf{R}^{d \times d}$ becomes not uniform over all channels. Typically, it's assumed to be Gaussian with zero mean and a variance inversely proportional to the signal magnitude [9].

To take into consideration the inhomogeneous variance, we can pose a weighted version of the least squares minimization problem given in equation (2) as:

$$\tilde{\mathbf{x}}^t = \min_{\mathbf{x}^t} \left\{ \left\| \mathbf{W}(\xi^t - \mathbf{M}\mathbf{x}^t) \right\|^2 \right\} \quad (3)$$

where $\mathbf{W} \in \mathbf{R}^{d \times d}$ is a weighting matrix, which is diagonal in the case of uncorrelated Gaussian noise. Here, we solve this problem using the weighted version LORETA method [11].

2.2 Weighting approaches for inverse problem

Matrix \mathbf{W} is associated with the correlation matrix of an EEG time series ξ^t at time $t \in T$, therefore we can define it as a positive definite matrix that distinguishes channels. According, weighting factors are aiming at effectively representing the subjacent physiological phenomena, regarding some evaluation measure [10].

Also, we can see \mathbf{W} as a multivariable, diagonal projection matrix, which in the case of uncorrelated Gaussian noise, as follows:

$$\mathbf{W} = \text{diag}(\mathbf{w})$$

where $\mathbf{w} = [w_1, w_2, \dots, w_d]$, $\mathbf{w} \in \mathbf{R}^{d \times 1}$, is the weighting vector, where $w_i \geq 0$ is the i -th weighted. This diagonal preponderance matrix improves the model assumptions of (1) in the solution of the dynamic inverse problem. Therefore, the estimated activity resulting from the inverse problem solution including the weighting matrix is modified correcting the covariance matrix of (1).

Since \mathbf{W} consider the variability of the EEG time series ξ^t , it can be calculated from a matrix $\mathbf{H} \in \mathbf{R}^{d \times T}$ constructed as follows:

$$\mathbf{H} = [\xi^T \quad \xi^{T-1} \quad \dots \quad \xi^1]^T \quad (4)$$

where T is the total number of samples.

Consider the singular value decomposition of \mathbf{H} , $\mathbf{H} = \mathbf{U}\mathbf{\Lambda}\mathbf{V}^T$ where the diagonal entries of $\mathbf{\Lambda} \in \mathbf{R}^{d \times T}$ are the singular values of \mathbf{H} . Matrix \mathbf{W} is estimated according to the following optimization problem:

$$\min_{\mathbf{U}, \mathbf{\Lambda}} \left\{ \left\| \mathbf{H} - \tilde{\mathbf{H}} \right\|_{\mathbf{A}}^2 \right\} = \sum_{j=q+1}^p \lambda_j \quad (5)$$

where $\tilde{\mathbf{H}} \in \mathbf{R}^{d \times T}$ is the reconstruction matrix in a low dimensional space so that $\tilde{\mathbf{H}} = \mathbf{Z}\mathbf{V}^T$, matrix $\mathbf{Z} = \mathbf{H}\mathbf{V} \in \mathbf{R}^{d \times q}$ and $\mathbf{V} \in \mathbf{R}^{T \times q}$ is the orthogonal projection matrix corresponding to

the eigenvectors of matrix, $\mathbf{H}^T \mathbf{A} \mathbf{H}$, λ_j is the j -th eigenvalue of the same matrix, and $\|\cdot\|_{\mathbf{A}}^2$ represents the squared m-inner norm regarding a matrix $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{d \times d}$, where \mathbf{A} represents the distance used in the m-inner norm.

From the previous optimization problem with $\mathbf{A} = \mathbf{I}$ can be accomplished the following weighting vector:

$$\boldsymbol{\rho} = \sum_{j=1}^q \lambda_j \mathbf{v}_j \circ \mathbf{v}_j \quad (6)$$

where \mathbf{v}_j is the j -th column of \mathbf{V} , and \circ stands for the Hadamard product. Then, corresponding weighting matrix is $\mathbf{W} = \text{diag}(\sqrt{\boldsymbol{\rho}})$. From another point of view, when $\mathbf{A} = \mathbf{I}$, formulation (5) becomes the same as that of principal component analysis (PCA). Then this weighting, approach can be seen as a PCA-based one.

From the same framework, weighting matrix can be chosen as $\mathbf{W} = \text{diag}(\sqrt{\boldsymbol{\alpha}})$ where vector $\boldsymbol{\alpha}$ is obtained from $Q - \alpha$ method proposed in [7]. The weight vector $\boldsymbol{\alpha} \in \mathbb{R}^{d \times 1}$ is given by:

$$\boldsymbol{\alpha} = [\boldsymbol{\alpha}_1 \dots \boldsymbol{\alpha}_d]^T \quad (7)$$

By replacing the distance \mathbf{A} used in (5) by $\mathbf{A}_{\alpha} \in \mathbb{R}^{d \times d}$ given by:

$$\mathbf{A}_{\alpha} = \mathbf{H}^T \mathbf{W}^T \mathbf{W} \mathbf{H} \quad (8)$$

The following optimization problem is defined:

$$\max_{\boldsymbol{\alpha}, \mathbf{Q}} \text{trace} \left\{ \mathbf{Q}^T \mathbf{A}_{\alpha}^T \mathbf{A}_{\alpha} \mathbf{Q} \right\} \quad (9)$$

subject to:

$$\boldsymbol{\alpha}^T \boldsymbol{\alpha} = 1, \quad \mathbf{Q}^T \mathbf{Q} = \mathbf{I} \quad (10)$$

being $\mathbf{Q} \in \mathbb{R}^{d \times d}$ an arbitrary orthonormal matrix. The weighting vector $\boldsymbol{\alpha}$ and the matrix \mathbf{Q} are determined at the maximal point of the optimization problem. Both studied weighting approaches are widely discussed in [15].

3. Results and discussion

3.1 Simulated EEG and head model

In this work, we use a head model comprises 4001 dipoles placed only on the tessellated cortex surface, which are used to generate the lead field matrix. In some studies, dipoles have been assumed to be perpendicular to the cortex surface since main EEG data generators are the pyramidal cortical neurons, whose dendritic trunks are locally oriented in parallel and pointing perpendicularly to the cortical surface [12], [13].

Nonetheless, in case of a reliable head model of a concrete studied subject is not available (e.g. when using atlases), this assumption should not be trusted. Therefore, given that an atlas is used, we consider a dipole set with unknown values of amplitude and orientation is, which yields a total of 12003 unknowns per time instant: 3 variables per dipole that represent activity strength in each one of the three dimensional directions.

Furthermore, the simulated brain activity is measured by 59 virtual electrodes placed according to the international 10-20 system.

3.1 Weighting approaches

For experiments, we consider the two studied weighting matrices:

$$\mathbf{W}_\rho = \text{diag}(\boldsymbol{\rho}), \quad (11)$$

and

$$\mathbf{W}_\alpha = \text{diag}(\boldsymbol{\alpha}), \quad (12)$$

formed using vectors from equations (6) and (7).

3.2 Quality measure

To assess the performance of weighting approaches, the so-called Earth Mover's Distance (EMD) [14] is used. Such a distance measures the effort it takes to transform the estimated power distribution into the true distribution by "transporting" probability mass [13]. Therefore, the lower EMD value the better, meaning the reconstruction quality in the spatial domain.

3.3 Experimental results

We compare the spatial distribution of the dipole-wise power of the estimated source activity with the true power of the simulated sources using the EMD. Here, we compute the dipole-wise power as the sum of the squared currents across the three spatial directions and across time.

For experiments, we consider matrices \mathbf{W}_α , \mathbf{W}_ρ as well as $\mathbf{W} = \mathbf{I}$. Localization procedure is iterated 20 times and the EMD value is calculated at each iteration. Figure 1 shows the boxplot of the three weighting approaches.

As can be noted, weighted solutions get lower spatial distance. This can be attributed to the benefit provided by the weighting factors, which are not only able to establish the relevance of every single channel, but also to track the related physiological phenomenon. In fact, when taking into account relevant channels, the brain activity can be more precisely tracked.

Particularly, the weighted alternatives to LORETA considered in this work are statistically more stable. Experiments show that the method getting lowest EMD value is the case when $\mathbf{W} = \mathbf{W}_\alpha$ followed from the $Q - \alpha$ method. This fact is due to the quadratic form of equation (9), which involves a squared inner product being weighted by a relevance vector α . Since such a vector quantifies the contribution of each channel on the maximization of an energy term, optimization problem in (3) can be solved more properly. Indeed, energy-based approaches, such as $Q - \alpha$ method, fit more accurately to any topology [15], in this case, the atlas-like shape of the human brain.

4. Conclusions and future work

Specifically, we evaluate the effect of a relevance-based weighting on LORETA method solutions. This paper was based on the calculation of solutions by taking account the most relevant channels for enhancing the source localization. As a matter of fact, the selection of the channels directly related to the brain activity of the simulated source make the solution be more realistic.

Particularly, we explore two relevance-based approaches, namely variance-based and energy-based relevance. These approaches were respectively exploited by the concrete methods $Q - \alpha$ and PCA-based relevance. We use a quality measure based on distances: the Earth Mover's Distance (EMD). Such a measure allows for measuring the spatial difference between the estimated source activity and the true power of the simulated sources so that the brain shape is taken into account.

Experimentally, we prove that weighting approaches reach better performance in terms of source localization. For future work, we are intended to explore more weighted methods that allows for both improving the source localization and tracking realistically the brain activity related to the stimuli.

Acknowledgements

The work is supported by the “*Grupo de Investigación en Ingeniería Eléctrica u Electrónica – GIIEE*” from Universidad de Nariño and Eslinga Research Group from Universidad Cooperativa de Colombia, sede Pasto.

As well, the authors acknowledge to the research project supported by Agreement No. 095 November 20th, 2014 by VIPRI from Universidad de Nariño

References

- [1] P. C. H. James Carollo, David Robertson, Zhaoxing Pan, “Incidence of Epilepsy in Adults with Cerebral Palsy and Secondary Health Outcomes: A Review and Proposed Feasibility Study,” In J. Neurol. Disord., vol. 02, Oct. 2014.

- [2] J. Christensen and P. Sidenius, "Epidemiology of epilepsy in adults: Implementing the ILAE classification and terminology into population-based epidemiologic studies," In *Epilepsia*, vol. 53, 2012, pp. 14–17.
- [3] V. Gnatkovsky, M. De Curtis, C. Pastori, F. Cardinale, G. Lo Russo, R. Mai, L. Nobili, I. Sartori, L. Tassi, and S. Francione, "Biomarkers of epileptogenic zone defined by quantified stereo-EEG analysis," In *Epilepsia*, vol. 55, 2014, pp. 296–305.
- [4] B. Erem, D. E. Hyde, J. M. Peters, F. H. Duffy, D. H. Brooks, and S. K. Warfield. "Combined delay and graph embedding of epileptic discharges in EEG reveals complex and recurrent nonlinear dynamics". In *Biomedical Imaging (ISBI), 2015 IEEE 12th International Symposium*, April 2015, pp. 347-350.
- [5] E. Giraldo, D. Peluffo-Ordóñez, and G. Castellanos, "Weighted time series analysis for electroencephalographic source localization." 2012, pp. 64–70.
- [6] S. Castaño-Candamil, J. Höhne, J.-D. Martínez-Vargas, X.-W. An, G. Castellanos-Dominguez, and S. Haufe, "Solving the EEG inverse problem based on space–time–frequency structured sparsity constraints," In *Neuroimage*, 2015.
- [7] V. Montes-Restrepo, P. Van Mierlo, G. Strobbe, S. Staelens, S. Vandenberghe, and H. Hallez, "Influence of skull modeling approaches on EEG source localization," In *Brain Topogr.*, vol. 27, 2014, pp. 95–111.
- [8] J. Montoya-Martínez, A. Artés-Rodríguez, M. Pontil, and L. K. Hansen. "A regularized matrix factorization approach to induce structured sparse-low-rank solutions in the EEG inverse problem". In *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, 2014, pp. 1-13.
- [9] M. Hassan, O. Dufor, P. Benquet, C. Berrou, and F. Wendling. "Identification of brain networks with high time/space resolution using dense EEG". In *Neural Engineering (NER), 7th International IEEE/EMBS Conference on*, 2015, pp. 1060-1063.
- [10] O. Korhonen, S. Palva, and J. M. Palva. "Sparse weightings for collapsing inverse solutions to cortical parcellations optimize M/EEG source reconstruction accuracy". In *Journal of neuroscience methods*, 2014, pp. 147-160.
- [11] R. Grech, T. Cassar, J. Muscat, K. P. Camilleri, S. G. Fabri, M. Zervakis, P. Xanthopoulos, V. Sakkalis, and B. Vanrumste, "Review on solving the inverse problem in EEG source analysis.," In *J. Neuroeng. Rehabil.*, vol. 5, 2008, p. 25.
- [12] S. Baillet, J. C. Mosher, and R. M. Leahy, "Electromagnetic brain mapping," In *IEEE Signal Process. Mag.*, vol. 18, Nov, 2001, pp. 14–30, 2001.
- [13] J. Castaño-Candamil. "EEG-based Neuroimaging using Data-Driven Spatio-Temporal Constrains for Non Stationary Brain Activity Reconstruction". Master's thesis, Universidad Nacional de Colombia, Sede Manizales, 2014.
- [14] S. Haufe, V. V. Nikulin, A. Ziehe, K. R. Müller, and G. "Combining sparsity and rotational invariance in EEG/MEG source reconstruction". In *NeuroImage*, 2008, pp. 726–738.
- [15] D. Peluffo-Ordóñez, J. A. Lee, M. Verleysen, J. L. Rodríguez, and G. Castellanos-Dominguez. "Unsupervised relevance analysis for feature extraction and selection. International conference on pattern recognition applications and methods".

nexo D: Artículo presentado en el evento titulado “XX SIMPOSIO DE TRATAMIENTO DE SEÑALES, IMÁGENES Y VISIÓN ARTIFICIAL (STSIVA 2015)”, siendo ganador en modalidad oral.

On the effect of inverse problem weighted solutions for epileptic sources localization

Melissa E. Acosta-Muñoz, Hugo A. Paredes-Argoty,
E. Javier Revelo-Fuelagán
Faculty of Engineering
Universidad de Nariño
javierrevelo@udenar.edu.co

Diego H. Peluffo-Ordóñez
Eslinga Research Group
Faculty of Engineering
Universidad Cooperativa de Colombia, Sede
Pasto
diego.peluffo@campusucc.edu.co

Abstract

Within the context of epileptic sources localization from electroencephalographic signals, this work presents an exploratory study aimed at studying the effect of channel weighting on the estimation of the inverse problem solution. In this study, we consider two weighting approaches followed from a relevance feature analysis based on variance and energy criteria. Such approaches are compared by measuring the difference between the estimated source activity and the true power of the simulated sources in terms of the Earth mover's distance. Experimental results show that the incorporation of proper weighting factors into a LORETA-driven solution, localization may be improved. As well, the physiological phenomenon of the brain activity is more precisely tracked.

1. Introduction

Epilepsy is a neurological disorder mainly consisting of imbalances of neural activity in certain brain regions. After cerebrovascular accidents (also known as strokes) and dementia, epilepsy has become the most common neurological disorder – it is believed that it affects 0.5-1.5% of the world population. Mostly, this disorder affects children under age 10 and adults over 65, being more frequent in developing countries and less favored classes [1], [2].

At present, once certain criteria are met and suitability tests are verified, brain surgery or neurosurgery is one of the best procedures of treating epilepsy. Nonetheless,

this procedure might cause side effects when not carried out a proper examination to locate rightly the brain region that originates the epileptic crisis (named epileptogenic region (ER)). Neurosurgery consists of removing the ER, which must be done efficiently and optimally aiming at minimizing the risk of causing collateral damages [3].

The localization of epileptic sources can be done in a non-invasive way through the analysis of the measurements of electric potential on the scalp-electroencephalographic signals (EEG). Specifically, using mathematical models, EEG signals can be mapped onto geometrical coordinates revealing the epileptic sources localization [4]. In this sense, one of the most widely used and recommended model by the scientific community is the so-called inverse problem model. Some alternatives and variants have been proposed, being weighted approaches a recent and suitable alternative [5], [6], [7]. Notwithstanding, the design of weighted inverse problem keeping a good trade-off between physiological phenomenon representation and effectiveness on epileptic source localization is still an open issue.

In this work, we perform an exploratory study of weighted inverse models aimed at identifying the benefit of incorporating weighting factors effect into the solution of the inverse model problem. To this end, we first implement a versatile formulation of the inverse problem model followed from a weighted approach. Particularly, we use the LORETA method is [11]. On this model, we evaluate different weighting approaches for scaling each signal EEG coming from every channel.

Such scaling is done by the estimated relevance of the EEG channels, which is based on variance, and energy criteria [15]. Experiments are carried out over a standard simulated human EEG, which is based on a head model comprises 4001 dipoles placed only on the tessellated cortex surface to generate the lead field matrix [12], [13]. The performance of considered weighting approaches is assessed in terms of Earth Mover's Distance [14]. As a result, a proper methodology to compare epileptic source localization is presented as well as key aspects to select a proper method are widely discussed.

The materials and methods starting from the general inverse problem, and ending with a weighted solution and possible weighting factors. Section 3 shows the experimental results. Finally, concluding remarks are drawn in Section 4.

2. Materials and methods

2.1 General inverse problem

In terms of the EEG measurements $\xi^t \in \mathbb{R}^{d \times 1}$, the EEG forward model can be expressed as the following latent variable model:

$$\xi^t = \mathbf{M}\mathbf{x}^t + \varepsilon^t, \varepsilon^t \sim N(\mathbf{0}, \sigma_\varepsilon \mathbf{I}) \quad (1)$$

where vector $\mathbf{x}^t = [\mathbf{x}_1^t, \dots, \mathbf{x}_N^t]^T$, $\mathbf{x}^t \in \mathbb{R}^{3N \times 1}$, holds the local 3-dimensional current vectors $\mathbf{x}_n^t \in \mathbb{R}^{3 \times 1}$ with $n = 1, 2, \dots, N$, being N the number of distributed sources reflecting the brain activity, d the number of channels, and $N(\cdot)$ the notation for a normal distribution.

Term $\mathbf{M} \in \mathbb{R}^{d \times 3N}$ is the lead field matrix, which relates the current densities \mathbf{x}^t inside the brain at time instant t with the EEG measurements. This matrix can be estimated from the Maxwell equations for a specific head model [8].

Here, the measurement noise vector $\varepsilon^t \in \mathbb{R}^{d \times 1}$ is modeled as a (vector-valued) random variable by ensuring that covariance and cross-covariance matrix fulfill respectively the following conditions:

$$\mathbf{E}\left\{\left(\varepsilon^t\right)\left(\varepsilon^t\right)^T\right\} = \sum_{\varepsilon} \sigma_{\varepsilon} \mathbf{I}_d \in \mathbb{R}^{d \times d}$$

and

$$\mathbf{E}\left\{\left(\varepsilon^j\right)\left(\varepsilon^k\right)^T\right\} = 0, \quad \forall k \neq j,$$

where notation $\mathbf{E}\{\cdot\}$ denotes an expectation operator (here estimated as the simple average), and $\mathbf{I}_d \in \mathbb{R}^{d \times d}$ is a d -dimensional identity matrix.

Mathematically, the equation stated in (1) represents an inverse problem, and estimated solution $\tilde{\mathbf{x}}^t$ can be posed as a minimization cost function as follows, as follows:

$$\tilde{\mathbf{x}}^t = \min_{\mathbf{x}^t} \left\{ \left\| \xi^t - \mathbf{M}\mathbf{x}^t \right\|^2 \right\}, \quad (2)$$

where $\|\cdot\|^2$ denotes the Euclidean norm.

2.2 Weighting preprocessing

Since the EEG ξ^t is measured within a dynamic process, in which the activity is not uniform causing then that the associate variance $\sum \xi \in \mathbb{R}^{d \times d}$ becomes not uniform over all channels. Typically, it is assumed to be Gaussian with zero mean and a variance inversely proportional to the signal magnitude [9].

To take into consideration the inhomogeneous variance, we can pose a weighted version of the least squares minimization problem given in equation (2) as:

$$\tilde{\mathbf{x}}^t = \min_{\mathbf{x}^t} \left\{ \left\| \mathbf{W}(\xi^t - \mathbf{M}\mathbf{x}^t) \right\|^2 \right\} \quad (3)$$

where $\mathbf{W} \in \mathbb{R}^{d \times d}$ is a weighting matrix, which is diagonal in the case of uncorrelated Gaussian noise. Here, we solve this problem using the weighted version of LORETA method [11].

2.3 Weighting approaches for inverse problem

Matrix \mathbf{W} is associated with the correlation matrix of an EEG time series ξ^t at time $t \in \mathcal{T}$, therefore we can define it as a positive definite matrix that distinguishes channels. Accordingly, weighting factors are aiming at effectively representing the subjacent physiological phenomena, regarding some evaluation measure [10].

Also, we can see \mathbf{W} as a multivariable, diagonal projection matrix, which in the in the case of uncorrelated Gaussian noise, as follows:

$$\mathbf{W} = \text{diag}(\mathbf{w}), \quad (3)$$

where $\mathbf{w} = [w_1, w_2, \dots, w_d]$, $\mathbf{w} \in \mathbb{R}^{d \times 1}$, is the weighting vector, where $w_i \geq 0$ is the i -th weight.

This diagonal preponderance matrix improves the model assumptions of (1) in the solution of the dynamic inverse problem. Therefore, the estimated activity resulting from the inverse problem solution including the weighting matrix is modified correcting the covariance matrix of (1).

Consider the singular value decomposition of \mathbf{H} , $\mathbf{H} = \mathbf{U}\mathbf{\Lambda}\mathbf{V}^T$ where the diagonal entries of $\mathbf{\Lambda} \in \mathbf{R}^{d \times T}$ are the singular values of \mathbf{H} . Matrix \mathbf{W} is estimated according to the following optimization problem:

$$\min_{\mathbf{U}, \mathbf{A}} \left\{ \left\| \mathbf{H} - \tilde{\mathbf{H}} \right\|_{\mathbf{A}}^2 \right\} = \sum_{j=q+1}^p \lambda_j \quad (5)$$

where $\mathbf{H} \in \mathbf{R}^{d \times T}$ is the reconstruction matrix in a low dimensional space so that $\tilde{\mathbf{H}} = \mathbf{Z}\mathbf{V}^T$, matrix $\mathbf{Z} = \mathbf{H}\mathbf{V} \in \mathbf{R}^{d \times q}$ and $\mathbf{V} \in \mathbf{R}^{T \times q}$ is the orthogonal projection matrix corresponding to the eigenvectors of matrix $\mathbf{H}^T\mathbf{A}\mathbf{H}$, λ_j is the j -th eigenvalue of the same matrix, and $\|\cdot\|_{\mathbf{A}}^2$ represents the squared m-inner norm regarding a matrix $\mathbf{A} \in \mathbf{R}^{d \times d}$, where \mathbf{A} represents the distance used in the m-inner norm.

From the previous optimization problem with $\mathbf{A} = \mathbf{I}$ can be accomplished the following weighting vector:

$$\boldsymbol{\rho} = \sum_{j=1}^q \lambda_j \mathbf{v}_j \mathbf{O} \mathbf{v}_j \quad (6)$$

where \mathbf{v}_j is the j -th column of \mathbf{V} , and \mathbf{O} stands for the Hadamard product. Then, corresponding weighting matrix is $\mathbf{W} = \text{diag}(\sqrt{\boldsymbol{\rho}})$. From another point of view, when $\mathbf{A} = \mathbf{I}$, formulation (5) becomes the same as that of principal component analysis (PCA). Then this weighting, approach can be seen as a PCA-based one.

From the same framework, weighting matrix can be chosen as $\mathbf{W} = \text{diag}(\sqrt{\boldsymbol{\alpha}})$ where vector $\boldsymbol{\alpha}$ is obtained from $Q-\alpha$ method proposed in [7].

The weight vector $\boldsymbol{\alpha} \in \mathbf{R}^{d \times 1}$ is given by:

$$\boldsymbol{\alpha} = [\boldsymbol{\alpha}_1 \dots \boldsymbol{\alpha}_d]^T \quad (7)$$

Since \mathbf{W} consider the variability of the EEG time series $\boldsymbol{\xi}^t$, it can be calculated from a matrix $\mathbf{H} \in \mathbf{R}^{d \times T}$ constructed as follows:

$$\mathbf{H} = \begin{bmatrix} \boldsymbol{\xi}^T & \boldsymbol{\xi}^{T-1} & \dots & \boldsymbol{\xi}^1 \end{bmatrix}^T \quad (4)$$

where T is the total number of samples.

By replacing the distance \mathbf{A} used in (5) by $\mathbf{A}_\alpha \in \mathbf{R}^{d \times d}$ given by:

$$\mathbf{A}_\alpha = \mathbf{H}^T \mathbf{W}^T \mathbf{W} \mathbf{H} \quad (8)$$

The following optimization problem is defined:

$$\max_{\boldsymbol{\alpha}, \mathbf{Q}} \text{trace} \left\{ \mathbf{Q}^T \mathbf{A}_\alpha^T \mathbf{A}_\alpha \mathbf{Q} \right\} \quad (9)$$

subject to

$$\boldsymbol{\alpha}^T \boldsymbol{\alpha} = 1, \mathbf{Q}^T \mathbf{Q} = \mathbf{I} \quad (10)$$

being $\mathbf{Q} \in \mathbf{R}^{d \times d}$ an arbitrary orthonormal matrix. The weighting vector $\boldsymbol{\alpha}$ and the matrix \mathbf{Q} are determined at the maximal point of the optimization problem. Both studied weighting approaches are widely discussed in [15].

1. Results and discussion

3.1 Simulated EEG and head model

In this work, we use a head model comprises 4001 dipoles placed only on the tessellated cortex surface, which are used to generate the lead field matrix. In some studies, dipoles have been assumed to be perpendicular to the cortex surface since main EEG data generators are the pyramidal cortical neurons, whose dendritic trunks are locally oriented in parallel and pointing perpendicularly to the cortical surface [12], [13].

Nonetheless, in case of a reliable head model of a concrete studied subject is not available (e.g. when using atlases), this assumption should not be trusted. Therefore, given that an atlas is used, we consider a dipole set with unknown values of amplitude and orientation is, which yields a total of 12003 unknowns per time instant: 3 variables per dipole that represent activity strength in each one of the three dimensional directions.

Furthermore, the simulated brain activity is *measured* by 59 virtual electrodes placed according to the international 10-20 system.

3.2. Weighting approaches

For experiments, we consider the two studied weighting matrices

$$\mathbf{W}_\rho = \text{diag}(\boldsymbol{\rho}), \quad (11)$$

and

$$\mathbf{W}_\alpha = \text{diag}(\boldsymbol{\alpha}), \quad (12)$$

formed using vectors from equations (6) and (7).

3.3. Quality measure

To assess the performance of weighting approaches, the so-called Earth Mover's Distance (EMD) [14] is used. Such a distance measures the effort it takes to transform the estimated power distribution into the true distribution by "transporting" probability mass [13]. Therefore, the lower EMD value the better, meaning the reconstruction quality in the spatial domain.

3.4 Experimental results

We compare the spatial distribution of the dipole-wise power of the estimated source activity with the true power of the simulated sources using the EMD. Here, we compute the dipole-wise power as the sum of the squared currents across the three spatial directions and across time.

For experiments, we consider matrices \mathbf{W}_α , \mathbf{W}_ρ as well as $\mathbf{W} = \mathbf{I}$. Localization procedure is iterated 20 times and the EMD value is calculated at each iteration. Figure 1 shows the boxplot of the three weighting approaches.

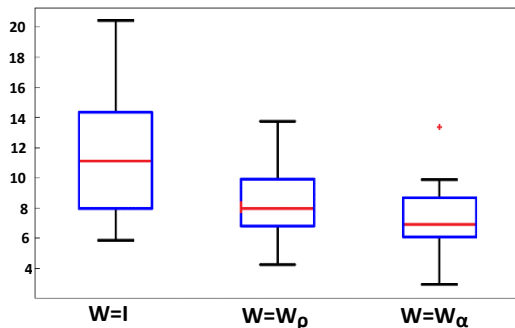


Figure 1. Boxplots of studied weighting approaches regarding the EMD values at 20 iterations.

As can be noted, weighted solutions get lower spatial distance. This can be attributed to the

benefit provided by the weighting factors, which are not only able to establish the relevance of every single channel, but also to track the related physiological phenomenon. In fact, when taking into account relevant channels, the brain activity can be more precisely tracked.

Particularly, the weighted alternatives to LORETA considered in this work are statistically more stable. Experiments show that the method getting lowest EMD value is the case when

$\mathbf{W} = \mathbf{W}_\alpha$ followed from the $Q-\alpha$ method. This fact is due to the quadratic form of equation (9), which involves a squared inner product being weighted by a relevance vector $\boldsymbol{\alpha}$. Since such a vector quantifies the contribution of each channel on the maximization of an energy term, optimization problem in (3) can be solved more properly. Indeed, energy-based approaches, such as $Q-\alpha$ method, fit more accurately to any topology [15], in this case, the atlas-like shape of the human brain.

3. Conclusions and future work

Under the premise that the calculation of solutions by only taking into account the most relevant channels may enhance the source localization, we evaluate relevance-based weighting on LORETA method solutions. Indeed, channels directly related to the brain activity of the simulated source refine the solution to be more realistic.

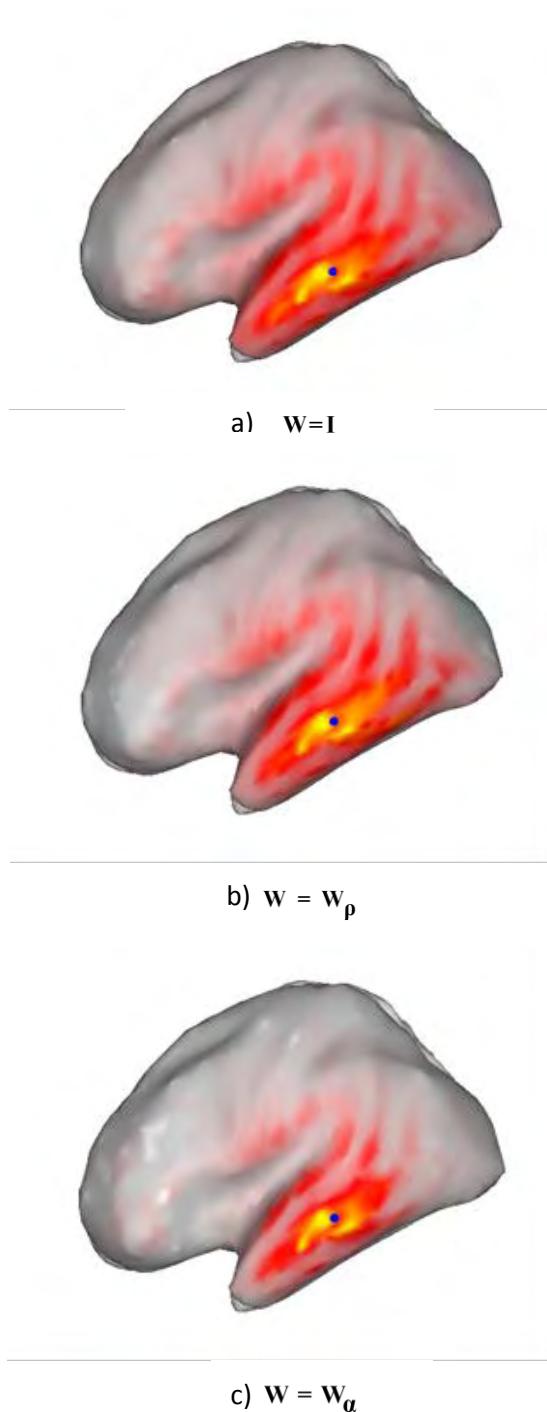


Figure 2. Source localization results for the three considered approaches. All the methods are tested regarding the same simulated source (blue point).

Particularly, we explored the effect of two relevance-based approaches, namely variance-

based and energy-based relevance. Here, these approaches were respectively exploited by the concrete methods: $Q-\alpha$ and PCA-based relevance.

As a quality measure, we used the Earth mover's distance, which measures the spatial difference between the estimated source activity and the true power of the simulated sources. Experimentally, we proved that weighting approaches reach better performance in terms of source localization.

For future work, we are intended to explore more weighted methods that allows for both improving the source localization and tracking realistically the brain activity related to the stimuli.

Acknowledgments

This work is supported by the "Grupo de Investigación en Ingeniería Eléctrica y Electrónica - GIIEE" from Universidad de Nariño, and Eslinga Research Group from Universidad Cooperativa de Colombia, sede Pasto.

As well, the authors acknowledge to the research project supported by Agreement No. 095 November 20th, 2014 by VIPRI from Universidad de Nariño

References

- [1] P. C. H. James Carollo, David Robertson, Zhaoxing Pan, "Incidence of Epilepsy in Adults with Cerebral Palsy and Secondary Health Outcomes: A Review and Proposed Feasibility Study," In *J. Neurol. Disord.*, vol. 02, Oct. 2014.
- [2] J. Christensen and P. Sidenius, "Epidemiology of epilepsy in adults: Implementing the ILAE classification and terminology into population-based epidemiologic studies," In *Epilepsia*, vol. 53, 2012, pp. 14–17.
- [3] V. Gnatkovsky, M. De Curtis, C. Pastori, F. Cardinale, G. Lo Russo, R. Mai, L. Nobili, I. Sartori, L. Tassi, and S. Francione, "Biomarkers of epileptogenic zone defined by quantified stereo-EEG analysis," In *Epilepsia*, vol. 55, 2014, pp. 296–305.
- [4] B. Erem, D. E. Hyde, J. M. Peters, F. H. Duffy, D. H. Brooks, and S. K. Warfield. "Combined delay and graph embedding of epileptic discharges in EEG reveals complex and recurrent nonlinear dynamics". In *Biomedical Imaging*

- (ISBI), 2015 IEEE 12th International Symposium, April 2015, pp. 347-350.
- [5] E. Giraldo, D. Peluffo-Ordóñez, and G. Castellanos, "Weighted time series analysis for electroencephalographic source localization," 2012, pp. 64–70.
- [6] S. Castaño-Candamil, J. Höhne, J.-D. Martinez-Vargas, X.-W. An, G. Castellanos-Dominguez, and S. Haufe, "Solving the EEG inverse problem based on space–time–frequency structured sparsity constraints," In *Neuroimage*, 2015.
- [7] V. Montes-Restrepo, P. Van Mierlo, G. Strobbe, S. Staelens, S. Vandenberghe, and H. Hallez, "Influence of skull modeling approaches on EEG source localization," In *Brain Topogr.*, vol. 27, 2014, pp. 95–111.
- [8] J. Montoya-Martínez, A. Artés-Rodríguez, M. Pontil, and L. K. Hansen. "A regularized matrix factorization approach to induce structured sparse-low-rank solutions in the EEG inverse problem". In *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, 2014, pp. 1-13..
- [9] M. Hassan, O. Dufor, P. Benquet, C. Berrou, and F. Wendling. "Identification of brain networks with high time/space resolution using dense EEG". In *Neural Engineering (NER), 7th International IEEE/EMBS Conference on*, 2015, pp. 1060-1063.
- [10] O. Korhonen, S. Palva, and J. M. Palva. "Sparse weightings for collapsing inverse solutions to cortical parcellations optimize M/EEG source reconstruction accuracy". In *Journal of neuroscience methods*, 2014, pp. 147-160.
- [11] R. Grech, T. Cassar, J. Muscat, K. P. Camilleri, S. G. Fabri, M. Zervakis, P. Xanthopoulos, V. Sakkalis, and B. Vanrumste, "Review on solving the inverse problem in EEG source analysis.," In *J. Neuroeng. Rehabil.*, vol. 5, 2008, p. 25.
- [12] S. Baillet, J. C. Mosher, and R. M. Leahy, "Electromagnetic brain mapping," In *IEEE Signal Process. Mag.*, vol. 18, Nov, 2001, pp. 14–30, 2001.
- [13] J. Castaño-Candamil. "EEG-based Neuroimaging using Data-Driven Spatio-Temporal Constrains for Non Stationary Brain Activity Reconstruction". Master's thesis, Universidad Nacional de Colombia, Sede Manizales, 2014.
- [14] S. Haufe, V. V. Nikulin, A. Ziehe, K. R. Müller, and G. "Combining sparsity and rotational invariance in EEG/MEG source reconstruction". In *NeuroImage*, 2008, pp. 726–738.
- [15] D. Peluffo-Ordóñez, J. A. Lee, M. Verleysen, J. L. Rodriguez, and G. Castellanos-Dominguez. "Unsupervised relevance analysis for feature extraction and selection. International conference on pattern recognition applications and methods".