

**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

UNIDAD MONTERREY

**SOLUCIÓN COMPUTACIONAL DEL PROBLEMA DIRECTO EN
ELECTROENCEFALOGRAFÍA Y MAGNETOENCEFALOGRAFÍA UTILIZANDO
UNA GEOMETRÍA ELIPSOIDAL MULTICAPAS**

Tesis que presenta

Mauricio Alcocer Sosa

Para obtener el grado de

Doctor en Ciencias

en

Ingeniería y Física Biomédicas

Director de la Tesis:

Dr. David Gutiérrez Ruiz

Apodaca, Nuevo León

Agosto, 2016

Índice

1. Introducción	1
2. Hipótesis	7
3. Objetivos	8
3.1. Objetivo General	8
3.2. Objetivos Particulares	8
4. Metodología	9
4.1. Solución del problema directo	9
4.2. Modelo Elipsoidal	12
4.2.1. Problema directo en EEG	12
4.2.2. Problema directo en MEG	16
4.3. Reformulación algebraica de las soluciones	18
4.3.1. Kernel en EEG	18
4.3.2. Kernel en MEG	19
5. Resultados y discusión	23
5.1. Electroencefalografía	23
5.2. Magnetoencefalografía	28
5.2.1. Solución al problema directo	28
5.2.2. Evaluando soluciones inversas	29
5.2.2.1. Experimentos con fuentes simuladas	31
5.2.2.2. Experimentos con fuente de actividad cerebral real	33
6. Conclusiones y trabajo a futuro	38
7. Contribuciones de la tesis	39

A. Apéndices	41
A.1. Coordenadas elipsoidales	41
A.2. Integrales, derivadas y constantes armónicas	41

Índice de figuras

1.	Modelo de tres esferas concéntricas. El dipolo es ubicado en el eje-z y el potencial es medido en el cuero cabelludo en el punto \mathbf{p} situado en el plano [1].	3
2.	Ejemplo de modelo geométrico para aproximar la cabeza en BEM.	4
3.	Aproximación elipsoidal del cerebro.	24
4.	Potenciales de EEG generados en (a) BEM y (b) modelo elipsoidal para aproximar el cerebro. Las barras de color indican la magnitud de los potenciales (voltios).	26
5.	Magnitud de la actividad cerebral simulada de acuerdo a (46) mostrada en negro, y su magnitud estimada a través de modelos elipsoidales mostrada en colores.	27
6.	Aproximación al modelo realista (los asteriscos indican la posición de los magnetómetros por encima de la cabeza)	29
7.	Comparación de la solución al problema directo en MEG (en fTeslas) para un ECD tangencial y posición en $\mathbf{r}_0 = [-23.45, -29.32, 77.20]^T$ mm.	30
8.	Estimación de las fuentes simuladas de actividad evocada visual para datos de MEG sin ruido.	35
9.	Estimación de las fuentes simuladas de actividad evocada visual para datos de MEG con ruido.	36
10.	Magnitud de ECD estimada para datos reales de MEG.	37

Índice de tablas

1.	Error en las tres principales referencias en la estimación de las fuentes simuladas de actividad evocada visual para datos sin ruido de MEG. Todos los valores se indican en pares {magnitud [nA·m], tiempo [ms]}. Los asteriscos indican los datos que fueron posibles obtener.	32
2.	Error en las tres principales referencias en las fuentes simuladas de actividad evocada visual para datos con ruido de MEG. Todos los valores se indican en pares {magnitud [nA·m], tiempo [ms]}.	33

Abreviaturas

EEG	Electroencefalografía
MEG	Magnetoencefalografía
SQUID	Super-Quantum Interference Device
BEM	Boundary Elements Method
ECD	Equivalent Current Dipole

Dedicatoria

*A mis padres y hermanos por su apoyo y comprensión
durante la realización de este trabajo de tesis.*

Resumen

En este trabajo se evalúa una aproximación que incluye armónicos elipsoidales mayores a segundo orden en la solución del problema directo en electroencefalografía (EEG) y magnetoencefalografía (MEG). Dichos armónicos son parte de la solución cuando se utiliza una geometría elipsoidal multicapas como medio conductor. La solución obtenida además se trabaja algebraicamente para presentarse en una forma matricial que desacopla los parámetros de magnitud y posición de la fuente de actividad cerebral. En nuestro caso, dicha fuente es modelada por un dipolo eléctrico. Entonces, la evaluación de la aproximación propuesta se efectuó en términos del error en la estimación de la magnitud de la fuente y del orden de los armónicos contribuyendo a la solución. Además, todas las aproximaciones elipsoidales fueron comparadas contra modelos realistas obtenidos de bases de datos públicas, así como con datos simulados. Como resultado de la evaluación se logró determinar que las soluciones que incluyen armónicos mayores a segundo orden aproximan mejor los campos de EEG/MEG en comparación a los observados cuando se usan modelos realistas. En cuanto a la estimación de la magnitud de la fuente de actividad cerebral, las soluciones propuestas también la estiman de mejor manera en comparación con el modelo elipsoidal típicamente truncado hasta segundo orden.

Abstract

We present a forward modeling solution in the form of an array response kernel for electroencephalography (EEG) and magnetoencephalography (MEG). We consider the case when the brain's anatomy is approximated by an ellipsoid and an equivalent current dipole model is used to approximate brain sources. The proposed solutions include the ellipsoidal harmonic terms up to the fourth-order for EEG and up to the third for MEG, hence we compare this new approximations against the previously available that only considered up to second-order harmonics. We evaluated the proposed solutions when used in the inverse problem of estimating physiologically feasible visual evoked responses from EEG/MEG data. Our results showed that the contribution of higher order harmonic terms provides a more realistic representation of the electromagnetic fields (closer to those generated with a numerical approximation based on the boundary element method) and, subsequently, the estimated current dipoles are a better fit to those observed in practice (e.g., in visual evoked potentials).

Agradecimientos

Agradezco al Dr. David Gutiérrez Ruiz por la confianza, apoyo, comprensión, dedicación y amistad que me brindo durante la realización de este trabajo de tesis, porque sin nada de esto no hubiese tenido la grata experiencia que ha sido trabajar con mi director de tesis.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (**CONACYT**) por el proyecto de investigación científica básica número 220145 por el financiamiento proporcionado que hizo posible la realización de este proyecto y la culminación de este trabajo de tesis.

También quiero agradecer al **CINVESTAV** Monterrey por todas las facilidades ofrecidas para la realización de esta tesis.

Agradezco el apoyo que me han dado mis padres para poder continuar mis estudios y lograr mis metas, sueños y deseos. Todos mis logros se los debo a mis padres.

También quiero agradecer a mis hermanos por creer en mí y brindarme siempre su confianza.

1. Introducción

Los campos bioeléctricos son causados por corrientes eléctricas asociadas a la actividad de órganos como el cerebro y corazón [2]. En particular, los campos generados por las corrientes eléctricas del cerebro producen señales que pueden medirse, de manera no invasiva, mediante electroencefalografía (EEG) y/o magnetoencefalografía (MEG), las cuales corresponden a la medición de actividad espontánea, potenciales evocados y eventos bioelectromagnéticos producidos por grupos de neuronas activándose al unísono. En EEG estas mediciones se realizan mediante sensores colocados sobre el cuero cabelludo, los cuales miden el potencial eléctrico. Típicamente, los sensores de EEG se distribuyen de acuerdo al sistema internacional 10-20, el cual estandariza la posición relativa de 21 electrodos, y en base a esas posiciones se acomodan los demás electrodos de manera equidistante [3]. La amplitud promedio del EEG es de alrededor de $100\mu V$, mientras que el rango de frecuencia de la señal está entre 1 a 50Hz [4]. En MEG las mediciones se realizan mediante sensores denominados SQUID (por sus siglas en inglés: Super Quantum Interference Device). La amplitud de MEG es menor a 0.5 picotesla (pT) y su frecuencia es muy similar a EEG. Las mediciones realizadas en EEG/MEG son el resultado de dos contribuciones independientes de la corriente en el cerebro: la corriente pasiva y la corriente primaria. Las corrientes pasivas son el resultado del campo bioelectromagnético macroscópico producido en los portadores de carga en el medio conductor. Las corrientes primarias son consideradas la fuente de interés en EEG/MEG, ya que representan las áreas de actividad neuronal asociada a un proceso sensorial, motriz o cognitivo [5].

En el contexto del modelado de las señales de EEG y MEG, se suele hablar de resolver el *problema directo* bioelectromagnético. Esto se refiere al cálculo del potencial eléctrico y/o magnético bajo el supuesto de que se conoce la geometría del volumen que modela el medio conductor, además de la consideración de que se cuenta con una fuente de corriente plenamente caracterizada. Este problema tiene solución única y siempre es

posible calcular el potencial eléctrico y/o magnético con una precisión que sólo está limitada por el modelo empleado para aproximar la fuente y la geometría del volumen del medio conductor.

Así pues, para resolver el problema directo, se tienen que hacer ciertas suposiciones concernientes a la fuente de actividad bioeléctrica y al conductor que modelan el cerebro. El modelo que más ha sido utilizado en bioelectromagnetismo para aproximar las fuentes es el de corrientes dipolares con magnitud variable con respecto al tiempo, pero que mantienen su ubicación fija dentro del cerebro. Este modelo dipolar es válido para el caso de fuentes eléctricas confinadas en pequeñas regiones del cerebro, tales como las relacionadas a eventos o a respuestas cerebrales evocadas [6]. En lo que a la cabeza se refiere, ésta es modelada como un conductor completa o parcialmente homogéneo. Finalmente, las propiedades conductivas de los diversos tejidos involucrados son frecuentemente aproximadas dividiendo la cabeza en esferas concéntricas, cada una de ellas con distinta conductividad [7].

Habiendo definido un modelo geométrico para la cabeza y partiendo de la aproximación cuasi-estática de las ecuaciones de Maxwell (las cuales serán el punto de partida del análisis propuesto en el Capítulo 4), es posible llegar a una solución semi-analítica para calcular el potencial electromagnético observado [8]. En el caso de un modelo de tres esferas concéntricas (el cual es considerado el caso de análisis clásico), la esfera más interna representa el cerebro, la esfera intermedia representa el cráneo y la esfera exterior representa el cuero cabelludo, tal y como se muestra en la Figura 1.

Una reducción frecuentemente utilizada para un modelo esférico es aquella en la que las tres esferas se consideran de igual conductividad, lo que es equivalente a modelar la cabeza con una sola esfera. El uso de este modelo simplista se justifica pues proporciona una expresión cerrada del potencial superficial para un dipolo.

Sin embargo, es evidente que la geometría real de la cabeza junto con la variación de la curvatura y el grosor afecta a la solución. Es por ello que los llamados *modelos*

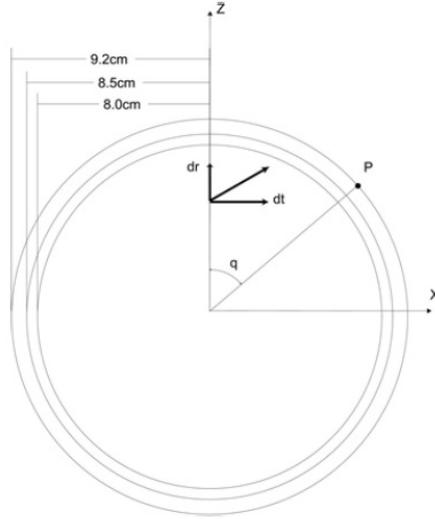


Figura 1: Modelo de tres esferas concéntricas. El dipolo es ubicado en el eje-z y el potencial es medido en el cuero cabelludo en el punto \mathbf{p} situado en el plano [1].

realistas de la cabeza son cada vez más comunes en la literatura. En esta área, el método de elementos de frontera (*boundary elements method* o BEM) es empleado como una técnica numérica para calcular de manera individual, en pequeñas secciones bien delimitadas, los potenciales de superficie generados por fuentes de corriente situadas en un conductor volumétrico homogéneo [9].

Entonces, para obtener una solución en todo el volumen homogéneo, para un modelo realista cada interface es aproximada con un mosaico con pequeños elementos de frontera, tal y como se muestra en la Figura 2. El potencial V calculado en el volumen conductor fragmentado está dado por la siguiente ecuación [2, 10, 11]:

$$v(\mathbf{r}) = \frac{2\sigma_0}{\sigma_k^- + \sigma_k^+} v_0(\mathbf{r}) + \frac{1}{2\pi} \sum_{j=1}^R \frac{\sigma_j^- - \sigma_j^+}{\sigma_k^- + \sigma_k^+} \int_{\mathbf{r}' \in S_j} v(\mathbf{r}') \frac{\mathbf{r}' - \mathbf{r}}{\|\mathbf{r}' - \mathbf{r}\|^3} d\mathbf{S}_j, \quad (1)$$

donde σ_0 corresponde al medio donde está ubicada la fuente dipolar (el compartimien-

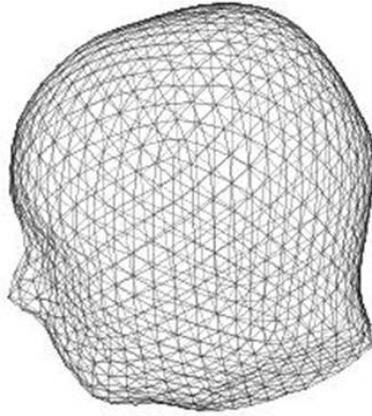


Figura 2: Ejemplo de modelo geométrico para aproximar la cabeza en BEM.

to del cerebro) y $v_0(\mathbf{r})$ es el potencial para un medio infinito con conductividad σ_0 . Las conductividades σ_j^- y σ_j^+ son las conductividades de los compartimentos interno y externo respectivamente, separados por la interface S_j , mientras que $d\mathbf{S}$ es un vector ortogonal a uno de los elementos sobre superficie, y $\|d\mathbf{S}\|$ es el área de ese elemento.

El empleo de geometrías simples (como la esférica) en el modelado otorgan una mayor simplicidad matemática ya que permiten estudiar el problema directo con relativa facilidad (los criterios cualitativos y cuantitativos son más directos en este tipo de geometrías). Por otro lado, usar modelos más realistas proporciona la ventaja de captar mayores detalles sobre el problema modelado, lo cual los hace muy útiles en diversas aplicaciones en la vida real [12].

En la última década se ha propuesto utilizar al modelo elipsoidal como alternativa para modelar la electrofisiología de la cabeza como se ha visto en [13–15]. Sin embargo también ha sido utilizado para modelar la actividad eléctrica del estómago [12, 16]. Gracias al modelo elipsoidal y el uso de corrientes dipolares, en [12] se pudo formular una expresión analítica para el potencial eléctrico y el campo magnético producidos por la actividad gástrica. La simulación allí reportada logra captar las principales características de la actividad eléctrica. Los autores sustentaron su modelo mediante la comparación

con otros resultados experimentales y simulaciones en [16–18]. Sin embargo, aún no se sabe a ciencia cierta hasta cuántos de los armónicos elipsoidales es suficiente considerar para aproximar eficientemente la serie infinita que caracteriza al modelo elipsoidal. La aportación de dichos términos al potencial eléctrico no decae monotónicamente tal como sucede en el modelo esférico con sus correspondientes armónicos. Esto sugiere que se debe realizar más investigación teórica y computacional para obtener un potencial eléctrico que incluya armónicos elipsoidales mayores a dos (que es la aproximación más ampliamente utilizada en la literatura) y verificar sistemáticamente su aportación.

Por otro lado, el uso de una geometría elipsoidal para modelar la cabeza es útil en casos en los que la incorporación de la anisotropía de la cabeza es importante, pero un modelo realista no puede ser definido. Tal como en el caso de magnetoencefalografía (MEG) fetal, donde la inaccesibilidad del feto no permite el uso de mejores aproximaciones [14]. Recientemente se han desarrollado aproximaciones con funciones armónicas de segundo orden para el potencial eléctrico y campos magnéticos en una geometría elipsoidal de multicapas [19, 20]. Sin embargo, las expresiones matemáticas para estas aproximaciones no son adecuadas para operar con modelos de los campos bioelectromagnéticos ya que son sumatorias infinitas que involucran funciones armónicas. Para estas expresiones sólo existen soluciones analíticas para orden menor o igual a dos. Para resolver esta problemática, en [15] se presentan soluciones algebraicas al problema directo para EEG/MEG y dichas soluciones facilitan el análisis del problema inverso de caracterizar las fuentes de actividad bioeléctrica a partir de mediciones de EEG/MEG.

El modelo elipsoidal es una de las pocas geometrías en la cual las expresiones para el potencial del campo eléctrico y magnético pueden ser formuladas analíticamente en términos de corrientes dipolares [16]. Sin embargo, en [12] se sugiere que para futuras investigaciones teóricas y/o computacionales es necesario obtener expresiones que incluyan términos armónicos de grado superior a dos. Tal trabajo ayudaría a elucidar cuán grande es el error de aproximación al truncar la serie infinita. Además, en [21] se demostró que tales términos tienen un papel importante al resolver problemas de frontera

geodésicos. Contribuciones de orden superior para el potencial podrían no ser esenciales cuando de resolver el problema directo se trata. Sin embargo, la situación podría ser diferente en el caso del problema inverso, ya que pequeños cambios en la medición o en los potenciales simulados podrían ocasionar cambios significativos en las fuentes reconstruidas. Así pues, la precisión del modelo directo elipsoidal no está completamente elucidada y necesita más investigación. Resolver esta problemática posiblemente involucra el proceso de validar el problema inverso en la geometría elipsoidal basada en un análisis del error asociado con el número de términos armónicos. Es por ello que, en este trabajo de tesis, se desarrolló un esquema para facilitar la solución numérica del problema directo en EEG/MEG cuando se utiliza un modelo elipsoidal con armónicos de orden mayor que dos.

Este trabajo de tesis está organizado de la siguiente manera: la Sección 2 muestra la hipótesis que dio origen a la investigación desarrollada. En la Sección 3 se muestra el objetivo general que persigue este trabajo. Igualmente allí se desglosan los objetivos particulares. En la Sección 4 se establecen los fundamentos teóricos de los que se parte y se plantea la solución al problema directo para el modelo elipsoidal en EEG y MEG. A fin de validar el método y mostrar su aplicabilidad, en la Sección 5 se describen los experimentos realizados y los resultados obtenidos tanto para datos simulados en EEG y MEG, como para datos reales en MEG. Finalmente, en la Sección 6 se exponen las conclusiones y se describe el trabajo a futuro.

2. Hipótesis

Utilizar términos armónicos de orden mayor a dos en la solución del problema directo en EEG/MEG, ayudará a obtener mejores soluciones del problema inverso neuroelectromagnético.

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

Desarrollar una implementación de la solución al problema directo de EEG/MEG en un modelo elipsoidal que incluya armónicos de orden mayor a dos, tal que la solución sea computacionalmente rápida y fácilmente implementable en la solución del problema inverso neuroeléctrico.

3.2. Objetivos Particulares

- Establecer el potencial eléctrico y magnético con funciones armónicas de orden mayor a dos.
- Proponer una representación matricial de un *kernel* para su fácil implementación computacional del problema directo del modelo elipsoidal.
- Cuantificar la aportación en el modelo de las funciones armónicas elipsoidales de órdenes mayores a dos.
- Demostrar la aplicabilidad del método propuesto con datos reales de actividad cerebral evocada.

4. Metodología

4.1. Solución del problema directo

El fenómeno neuroelectromagnético puede modelarse a partir de la aproximación cuasi-estática de las ecuaciones de Maxwell, esto debido a las bajas frecuencias de la actividad cerebral, haciendo que las derivadas en el tiempo sean suficientemente pequeñas como para poder ser despreciadas en el cálculo de los campos asociados. Bajo estas condiciones, los campos estáticos electromagnéticos se pueden escribir de la siguiente manera:

$$\nabla \times \mathbf{b}(\mathbf{r}) = \mu_0 \mathbf{J}(\mathbf{r}), \quad (2)$$

$$\nabla \times \mathbf{E}(\mathbf{r}) = \mathbf{0}, \quad (3)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{b}(\mathbf{r}) = 0, \quad (4)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{E}(\mathbf{r}) = 0, \quad (5)$$

donde \mathbf{b} es el campo magnético, \mathbf{E} es el campo eléctrico, $\mathbf{r} = [r_x, r_y, r_z]^T$ es el punto de observación (en nuestro caso corresponde a uno de los sitios de medición), $\mu_0 = 4\pi 10^{-10} \text{Hm}^{-1}$ es la permeabilidad magnética (la cual se supone igual dentro y fuera del cerebro), y \mathbf{J} es la densidad de corriente. En vista de que \mathbf{E} es un campo irrotacional, puede ser representado en términos del potencial eléctrico v como:

$$\mathbf{E}(\mathbf{r}) = -\nabla v(\mathbf{r}). \quad (6)$$

Tal como se menciona en la introducción, en el caso del fenómeno neuroeléctrico, la densidad de corriente puede ser dividida en dos componentes: pasiva y primaria. En el

medio conductor las corrientes pasivas \mathbf{J}^v resultan de los campos eléctricos macroscópicos y están representados por la siguiente expresión:

$$\mathbf{J}^v(\mathbf{r}) = \sigma(\mathbf{r})\mathbf{E}(\mathbf{r}), \quad (7)$$

donde $\sigma(\mathbf{r})$ es la conductividad eléctrica en \mathbf{r} . Por otro lado, las corrientes primarias \mathbf{J}^P pueden considerarse como la suma de las corrientes neuronales impresas y las corrientes celulares microscópicas pasivas, y están dadas por:

$$\mathbf{J}^P = \mathbf{J}(\mathbf{r}) - \mathbf{J}^v(\mathbf{r}). \quad (8)$$

Bajo estas condiciones, las ecuaciones que relacionan v y \mathbf{J}^P conforman la ley de Biot-Savart-Maxwell en su forma de integral [4]:

$$v(\mathbf{r}) = \frac{1}{4\pi\sigma(\mathbf{r})} \int_V [\mathbf{J}^P(\mathbf{r}') - \sigma(\mathbf{r}')\nabla v(\mathbf{r}')] \cdot \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} dV(\mathbf{r}'), \quad (9)$$

donde \mathbf{r}' es el punto donde se localiza la fuente de actividad neuronal y V indica el espacio interno del volumen conductor, en este caso la cabeza. De manera similar, \mathbf{b} y \mathbf{J}^P están relacionadas mediante la siguiente expresión:

$$\mathbf{b}(\mathbf{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_V [\mathbf{J}^P(\mathbf{r}') - \sigma(\mathbf{r}')\nabla v(\mathbf{r}')] \times \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} dV(\mathbf{r}'). \quad (10)$$

En un modelo típico de la cabeza, se puede suponer que ésta puede ser representada por L diferentes regiones. Usualmente se divide en $L = 4$ regiones delimitando el cerebro, fluido cerebroespinal, cráneo, y cuero cabelludo, o $L = 3$ regiones cuando el fluido

cerebroespinal no es considerado. Otra suposición común es que la conductividad $\sigma(\mathbf{r})$ es constante e isotrópica entre regiones. Por lo tanto, el gradiente de conductividad es cero excepto en las superficies entre regiones, lo cual nos permite reescribir (9) como una integral de superficie. Bajo estas condiciones, se supone que las L regiones del modelo están delimitadas por superficies S_l , para $l = 1, \dots, L$, yendo de la región más interna a la región más externa, y cada una con conductividad σ_l . Además, es posible considerar que la fuente es modelada por una corriente dipolar equivalente (*equivalent current dipole* o ECD):

$$\mathbf{J}^P(\mathbf{r}) = \mathbf{q}\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0), \quad (11)$$

donde $\mathbf{q} = [q_x, q_y, q_z]^T$ es el momento dipolar, y $\mathbf{r}_0 = [r_{0x}, r_{0y}, r_{0z}]^T$ es la ubicación de dicho dipolo. El modelo ECD es una simplificación común cuyo uso es justificado en los casos donde las dimensiones de la fuente son relativamente pequeñas comparadas con la distancia entre la fuente y los sensores de medición [7], lo cual suele cumplirse en respuestas evocadas y con experimentos relacionados a eventos espontáneos pero bien focalizados (por ejemplo, focos epilépticos Jacksonianos).

Por lo tanto, sustituyendo el modelo de ECD (10) en (9), y por medio de identidades vectoriales simples, podemos reescribir la integral de volumen como una suma de integrales de superficie (para más detalles, ver [11]). Entonces, el potencial eléctrico en la frontera de S_n , donde $n \in \{1, 2, \dots, L\}$, está dado por:

$$v_n(\mathbf{r}) = \frac{1}{2\pi(\sigma_n^- + \sigma_n^+)} \left[\mathbf{q} \cdot \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}_0}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_0|^3} - \sum_{l=1}^L (\sigma_l^- - \sigma_l^+) \int_{S_l} v(\mathbf{r}') \mathbf{u}'_l \cdot \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} dS_l(\mathbf{r}') \right], \quad (12)$$

donde σ^- y σ^+ son las conductividades dentro y fuera de S_l , respectivamente, y \mathbf{u}'_l es el vector normal unitario que apunta hacia afuera de S_l en el punto \mathbf{r}' . De manera similar el campo magnético está dado por:

$$\mathbf{b}(\mathbf{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \left[\mathbf{q} \times \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}_0}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_0|^3} - \sum_{l=1}^L (\sigma_l^- - \sigma_l^+) \int_{S_l} v(\mathbf{r}') \hat{\mathbf{n}}'_l \times \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} dS_l(\mathbf{r}') \right]. \quad (13)$$

4.2. Modelo Elipsoidal

A continuación se considera que las regiones están delimitadas por elipsoides concéntricas S_l , cada una de las cuales está definida por la siguiente ecuación:

$$\frac{x^2}{\alpha_{l,1}^2} + \frac{y^2}{\alpha_{l,2}^2} + \frac{z^2}{\alpha_{l,3}^2} = 1, \quad (14)$$

donde $\alpha_{l,1}$, $\alpha_{l,2}$, $\alpha_{l,3}$ son los semi-ejes de la l -ésima elipsoide. Además se supondrá, sin perder generalidad, que $+\infty > \alpha_{L,1} > \alpha_{L,2} > \alpha_{L,3} > \alpha_{L-1,1} > \alpha_{L-1,2} > \alpha_{L-1,3} > \dots > \alpha_{1,1} > \alpha_{1,2} > \alpha_{1,3} > 0$.

Entonces, (14) define un sistema de elipsoides con coordenadas (ρ, μ, ν) tales que $\rho \in \left[\sqrt{\alpha_{*,1}^2 - \alpha_{*,3}^2}, +\infty \right)$, $\mu \in \left[\sqrt{\alpha_{*,1}^2 - \alpha_{*,2}^2}, \sqrt{\alpha_{*,1}^2 - \alpha_{*,3}^2} \right]$, y $\nu \in \left[-\sqrt{\alpha_{*,1}^2 - \alpha_{*,2}^2}, \sqrt{\alpha_{*,1}^2 - \alpha_{*,2}^2} \right]$, donde el asterisco indica que cualquier elipsoide L puede ser considerada, tal que todas las S_l son confocales [22]. Las ecuaciones que relacionan las coordenadas elipsoidales (ρ, μ, ν) con las coordenadas Cartesianas (x, y, z) pueden encontrarse en el Apéndice A.1.

4.2.1. Problema directo en EEG

Cuando (12) puede resolverse para cualquiera de las capas, el interés de este trabajo es en el potencial medido en la capa más externa, pues es allí donde se mide de manera práctica el EEG. Entonces, evaluando (12) en el volúmen definido por (14), el potencial

eléctrico en la superficie de la elipsoide más externa de la cabeza (i.e., $L = 4$ o $L = 3$ si se considera o no, respectivamente, el líquido céfalo-raquídeo) estaría dado por [23]:

$$v_L(\mathbf{r}) = \mathbf{g}_0^1 \frac{\mathbb{I}_0^1(\rho)}{\mathbb{I}_0^1(\alpha_{L,1})} + \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{2n+1} \frac{\mathbb{I}_n^m(\rho)}{\mathbb{I}_n^m(\alpha_{L,1})} \frac{1}{S_n^m} \frac{1}{\omega_{1,n}^m} \frac{\mathbf{q} \cdot \nabla \mathbb{E}_n^m(\boldsymbol{\rho}_0)}{\gamma_n^m} \mathbb{E}_n^m(\rho, \mu, \nu), \quad (15)$$

donde \mathbf{g}_0^1 es una constante arbitraria y debido a que las mediciones en EEG son siempre diferencias de potencial, se puede entonces suponer que $\mathbf{g}_0^1 = 0$; (ρ, μ, ν) se refiere a las componentes de \mathbf{r} en el sistema de coordenadas elipsoidales; $\mathbb{I}_{(\cdot)}^{(\cdot)}$ representa a las integrales elípticas; $S_{(\cdot)}^{(\cdot)}$ corresponde a constantes geométricas; $\omega_{(\cdot)}^{(\cdot)}$ corresponde a constantes de conductividad; $\gamma_{(\cdot)}^{(\cdot)}$ corresponde a constantes de normalización; $\mathbb{E}_{(\cdot)}^{(\cdot)}$ hace referencia a las funciones armónicas. En cada una de las variables anteriores, los subíndices son el grado y los superíndices representan el orden. La solución al problema directo bajo estas condiciones se encuentra en [20, 24] para el caso en que la sumatoria infinita en (15) es truncada hasta los armónicos elipsoidales $n = 3$, lo que está dado en (16), la cual se muestra en la siguiente página y en donde \mathbf{u}_i es un vector en \Re^3 tal que la i -ésima componente es uno y las otras componentes son cero; $\mathbf{r}_e = [\rho_r, \mu_r, \nu_r]^T$ es el vector en coordenadas Cartesianas transformado a coordenadas elipsoidales; Λ y Λ' son las raíces del polinomio $\sum_{i=1}^3 1/(\Lambda - \alpha_{L,i}^2) = 0$ con $\Lambda > \Lambda'$; h_i son las distancias semi-focales; Λ_i y Λ'_i son las raíces de los polinomios asociados a las funciones armónicas de grado tres; $O(\text{el}_4)$ son los términos de orden mayor o igual a cuatro; $\Omega(\mathbf{r}_0)$ está dado por la matriz de 3×3 mostrada en (17) en la siguiente página. Para el caso de $\Omega'(\mathbf{r}_0)$ basta con sustituir Λ_i por Λ'_i en la matriz $\Omega(\mathbf{r}_0)$.

$$\begin{aligned}
v_L(\mathbf{r}) \approx & \frac{3}{4\pi\alpha_{L,1}\alpha_{L,2}\alpha_{L,3}} \sum_{i=1}^3 \frac{(\mathbf{q} \cdot \mathbf{u}_i)(\mathbf{r} \cdot \mathbf{u}_i)\mathbb{I}_1^i(\rho_r)}{L\omega_1^i(\alpha_{L,1})} \\
& - \frac{5}{8\pi\alpha_{L,1}\alpha_{L,2}\alpha_{L,3}(\Lambda - \Lambda')} \sum_{i=1}^3 (\mathbf{q} \cdot \mathbf{u}_i)(\mathbf{r}_0 \cdot \mathbf{u}_i) \\
& \times \left[\frac{\mathbb{I}_2^1(\rho_r)\mathbb{E}_2^1(\mathbf{r}_e)}{L\omega_2^1\Lambda(\Lambda - \alpha_{L,i}^2)\mathbb{I}_2^1(\alpha_{L,1})} - \frac{\mathbb{I}_2^2(\rho_r)\mathbb{E}_2^2(\mathbf{r}_e)}{L\omega_2^2\Lambda'(\Lambda' - \alpha_{L,i}^2)\mathbb{I}_2^2(\alpha_{L,1})} \right] \\
& + \frac{15}{4\pi\alpha_{L,1}\alpha_{L,2}\alpha_{L,3}} \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^3 (\mathbf{q} \cdot \mathbf{u}_i)(\mathbf{r} \cdot \mathbf{u}_i)(\mathbf{r} \cdot \mathbf{u}_j)(\mathbf{r}_0 \cdot \mathbf{u}_j) \frac{\mathbb{I}_2^{i+j}(\rho_r)}{L\omega_2^{i+j}(\alpha_{L,i}^2 + \alpha_{L,j}^2)\mathbb{I}_2^{i+j}(\alpha_{L,1})} \\
& - \frac{21}{8\pi\alpha_{L,1}\alpha_{L,2}\alpha_{L,3}} \sum_{i=1}^3 \left[\frac{\mathbb{I}_3^{2i-1}(\rho_r)\mathbb{E}_3^{2i-1}(\mathbf{r}_e)\mathbf{q} \cdot (\Omega(\mathbf{r}_0)\mathbf{u}_i)}{\mathbb{I}_3^{2i-1}(\alpha_{L,1})L\omega_3^{2i-1}\Lambda_i(\Lambda_i - \Lambda'_i)(\Lambda_i + 2\alpha_i^2)} \frac{h_i}{h_1h_2h_3} \right. \\
& \left. - \frac{\mathbb{I}_3^{2i}(\rho_r)\mathbb{E}_3^{2i}(\mathbf{r}_e)\mathbf{q} \cdot (\Omega'(\mathbf{r}_0)\mathbf{u}_i)}{\mathbb{I}_3^{2i}(\alpha_{L,1})L\omega_3^{2i}\Lambda'_i(\Lambda_i - \Lambda'_i)(\Lambda'_i + 2\alpha_i^2)} \frac{h_i}{h_1h_2h_3} \right] \\
& + \frac{105}{4\pi\alpha_{L,1}\alpha_{L,2}\alpha_{L,3}(\alpha_{L,1}^2\alpha_{L,2}^2 + \alpha_{L,1}^2\alpha_{L,3}^2 + \alpha_{L,2}^2\alpha_{L,3}^2)} \frac{\mathbb{I}_3^7(\rho_r)}{\mathbb{I}_3^7(\alpha_{L,1})L\omega_3^7} \\
& \times \sum_{\substack{i,j=1 \\ i < j}}^3 (\mathbf{q} \cdot \mathbf{u}_{6-i-j})(\mathbf{r} \cdot \mathbf{u}_i)(\mathbf{r} \cdot \mathbf{u}_j)(\mathbf{r} \cdot \mathbf{u}_{6-i-j})(\mathbf{r}_0 \cdot \mathbf{u}_i)(\mathbf{r}_0 \cdot \mathbf{u}_j), \tag{16}
\end{aligned}$$

$\Omega(\mathbf{r}_0) \triangleq$

$$\begin{bmatrix}
\frac{3r_{0x}^2}{\Lambda_1 - \alpha_1^2} + \frac{r_{0y}^2}{\Lambda_1 - \alpha_2^2} + \frac{r_{0z}^2}{\Lambda_1 - \alpha_3^2} + 1 & \frac{2r_{0x}r_{0y}}{\Lambda_2 - \alpha_1^2} & \frac{2r_{0x}r_{0z}}{\Lambda_3 - \alpha_1^2} \\
\frac{2r_{0x}r_{0y}}{\Lambda_1 - \alpha_2^2} & \frac{r_{0x}^2}{\Lambda_2 - \alpha_1^2} + \frac{3r_{0y}^2}{\Lambda_2 - \alpha_2^2} + \frac{r_{0z}^2}{\Lambda_2 - \alpha_3^2} + 1 & \frac{2r_{0y}r_{0z}}{\Lambda_3 - \alpha_2^2} \\
\frac{2r_{0x}r_{0z}}{\Lambda_1 - \alpha_3^2} & \frac{2r_{0y}r_{0z}}{\Lambda_2 - \alpha_3^2} & \frac{r_{0x}^2}{\Lambda_3 - \alpha_1^2} + \frac{r_{0y}^2}{\Lambda_3 - \alpha_2^2} + \frac{3r_{0z}^2}{\Lambda_3 - \alpha_3^2} + 1
\end{bmatrix}. \tag{17}$$

La aproximación de cuarto orden se obtiene al evaluar (15) para $n = 4$ y $m = \{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9\}$. Esto requiere del cálculo de las funciones de Lamé ε_n^m , las constantes de normalización γ_n^m , las funciones armónicas \mathbb{E}_n^m , las constantes geométricas

S_n^m y las derivadas direccionales $\mathbf{q} \cdot \nabla \mathbb{E}_n^m$. De [23, 25] se obtuvieron los armónicos \mathbb{E}_n^m necesarios para después calcular todos los demás terminos requeridos para la expresión de la aproximación de cuarto orden en el modelo elipsoidal. Que a la fecha no habían sido calculados y que son parte de la contribución de éste trabajo de tesis. Todos esos términos pueden encontrarse en el Apéndice A.2.

Sustituyendo todos esos términos en (15) es posible llegar a la expansión de cuarto orden para el cálculo del potencial eléctrico, y la ecuación que representa dicho potencial es la siguiente:

$$\begin{aligned}
v_L(\mathbf{r}) \approx & O(\text{el}_3) \\
& + \frac{315}{2\pi\alpha_1\alpha_2\alpha_3} \sum_{i=1}^3 \frac{\mathbb{M}_1^{i-1}\mathbb{M}_2^{i-1}\mathbb{I}_4^i(\rho)(\mathbf{r}_0 \cdot \mathbf{u}_i)(\mathbf{q} \cdot \mathbf{u}_i)(\Phi_1 \mathbf{u}_i)}{\mathbb{I}_4^i(\alpha_1) * S_4^i * \gamma_4^i \omega_4^i} \mathbb{E}_4^i(\rho, \mu, \nu) \\
& + \frac{315}{4\pi\alpha_1\alpha_2\alpha_3} \sum_{i=1}^3 \frac{\mathbb{M}_{i+2}\mathbb{I}_4^{2i+2}(\rho)(\Phi(\mathbf{r}_0) \cdot \mathbf{q}) \cdot \mathbf{u}_i}{\mathbb{I}_4^{2i+2}(\alpha_1) * S_4^{2i+2} * \gamma_4^{2i+2} \omega_4^{2i+2}} \mathbb{E}_4^{2i+2}(\rho, \mu, \nu) \\
& + \frac{315}{4\pi\alpha_1\alpha_2\alpha_3} \sum_{i=1}^3 \frac{\mathbb{M}'_{i+2}\mathbb{I}_4^{2i+3}(\rho)(\Phi'(\mathbf{r}_0) \cdot \mathbf{q}) \cdot \mathbf{u}_i}{\mathbb{I}_4^{2i+3}(\alpha_1) * S_4^{2i+3} * \gamma_4^{2i+3} \omega_4^{2i+3}} \mathbb{E}_4^{2i+3}(\rho, \mu, \nu), \quad (18)
\end{aligned}$$

con

$$\begin{aligned}
\Phi(\mathbf{r}_0) = & \\
& \left[\begin{array}{ccc}
x_2 \left(\sum \frac{x_k^2}{\alpha_k^2 + \theta_3} - 1 + \frac{2x_1^2}{\alpha_1^2 + \theta_3} \right) & x_1 \left(\sum \frac{x_k^2}{\alpha_k^2 + \theta_3} - 1 + \frac{2x_1^2}{\alpha_2^2 + \theta_3} \right) & x_1 x_2 \left(\frac{2x_3}{\alpha_3^2 + \theta_3} \right) \\
x_3 \left(\sum \frac{x_k^2}{\alpha_k^2 + \theta_4} - 1 + \frac{2x_1^2}{\alpha_1^2 + \theta_4} \right) & x_1 x_3 \left(\frac{2x_2}{\alpha_2^2 + \theta_4} \right) & x_1 \left(\sum \frac{x_k^2}{\alpha_k^2 + \theta_4} - 1 + \frac{2x_3^2}{\alpha_3^2 + \theta_4} \right) \\
x_2 x_3 \left(\frac{2x_1}{\alpha_1^2 + \theta_5} \right) & x_3 \left(\sum \frac{x_k^2}{\alpha_k^2 + \theta_5} - 1 + \frac{2x_2^2}{\alpha_2^2 + \theta_5} \right) & x_2 \left(\sum \frac{x_k^2}{\alpha_k^2 + \theta_5} - 1 + \frac{2x_3^2}{\alpha_3^2 + \theta_5} \right)
\end{array} \right], \quad (19)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\Phi_1(\mathbf{r}_0) = & \left[\begin{array}{c}
\frac{1}{\alpha_1^2 + \theta_1} \left(\sum \frac{x_k^2}{\alpha_k^2 + \theta_2} - 1 \right) + \frac{1}{\alpha_1^2 + \theta_2} \left(\sum \frac{x_k^2}{\alpha_k^2 + \theta_1} - 1 \right) \\
\frac{1}{\alpha_2^2 + \theta_1} \left(\sum \frac{x_k^2}{\alpha_k^2 + \theta_2} - 1 \right) + \frac{1}{\alpha_2^2 + \theta_2} \left(\sum \frac{x_k^2}{\alpha_k^2 + \theta_1} - 1 \right) \\
\frac{1}{\alpha_3^2 + \theta_1} \left(\sum \frac{x_k^2}{\alpha_k^2 + \theta_2} - 1 \right) + \frac{1}{\alpha_3^2 + \theta_2} \left(\sum \frac{x_k^2}{\alpha_k^2 + \theta_1} - 1 \right)
\end{array} \right], \quad (20)
\end{aligned}$$

donde $\Phi'(\mathbf{r}_0)$ se obtiene al sustituir $\theta_3, \theta_4, \theta_5$ por $\theta'_3, \theta'_4, \theta'_5$; \mathbb{M}_n^m , ${}^*S_n^m$ y ${}^*\gamma_n^m$, están definidas en A.2.

4.2.2. Problema directo en MEG

La solución al problema directo en MEG para un modelo elipsoidal involucra una *expansión multipolar* en la cual el campo magnético es aproximado como [26]:

$$\mathbf{b}(\mathbf{r}) \approx \frac{\mu_0}{4\pi} (\mathbf{b}_{qua}(\mathbf{r}) + \mathbf{b}_{oct}(\mathbf{r})). \quad (21)$$

En tal aproximación, \mathbf{b}_{qua} son los terminos armónicos *cuadrupolares* de para $n = 2$, los cuales están dador por [19]

$$\begin{aligned} \mathbf{b}_{qua}(\mathbf{r}) = & \frac{\mathbb{F}_2^1(\mathbf{r}_e)}{\Lambda_0 - \Lambda'_0} \sum_{i=1}^3 \frac{\tilde{\mathbf{q}} \cdot \mathbf{u}_i}{\Lambda_0 - \alpha_i^2} \mathbf{u}_i - \frac{\mathbb{F}_2^2(\mathbf{r}_e)}{\Lambda_0 - \Lambda'_0} \sum_{i=1}^3 \frac{\tilde{\mathbf{q}} \cdot \mathbf{u}_i}{\Lambda'_0 - \alpha_i^2} \mathbf{u}_i \\ & - 15 \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^3 (\tilde{\mathbf{q}} \cdot \mathbf{u}_i)(\mathbf{r} \cdot \mathbf{u}_i)(\mathbf{r} \cdot \mathbf{u}_j) \mathbb{I}_2^{i+j}(\mathbf{r}_e) \mathbf{u}_j, \quad (22) \end{aligned}$$

donde

$$\tilde{\mathbf{q}} = \frac{\alpha_2^2 q_y r_{0z} - \alpha_3^2 q_z r_{0y}}{\alpha_2^2 + \alpha_3^2} \mathbf{u}_1 + \frac{\alpha_3^2 q_z r_{0x} - \alpha_1^2 q_x r_{0z}}{\alpha_1^2 + \alpha_3^2} \mathbf{u}_2 + \frac{\alpha_1^2 q_x r_{0y} - \alpha_2^2 q_y r_{0x}}{\alpha_1^2 + \alpha_2^2} \mathbf{u}_3, \quad (23)$$

corresponde al momento dipolar \mathbf{q} modificado por la conductividad y el espacio, efectos ambos de la anisotropía.

Además de \mathbf{b}_{qua} , \mathbf{b}_{oct} en (21) contiene los términos *octapolares* añadidos en la aproximación:

$$\begin{aligned}
\mathbf{b}_{oct}(\mathbf{r}) = & -\frac{3}{2(h_1 h_2 h_3)^2} \sum_{i=1}^3 \frac{h_i^2}{\Lambda_i - \Lambda'_i} \mathbf{q} \times \nabla_{\mathbf{r}_0} \left[\frac{\mathbb{E}_3^{2i-1}(\mathbf{r}_0) \mathbb{F}_3^{2i-1}(\mathbf{r}_e)}{\Gamma_i} - \frac{\mathbb{E}_3^{2i}(\mathbf{r}_0) \mathbb{F}_3^{2i}(\mathbf{r}_e)}{\Gamma'_i} \right] \\
& + \frac{15}{(h_1 h_2 h_3)^4} (\mathbf{q} \times \nabla_{\mathbf{r}_0} \mathbb{E}_3^7(\mathbf{r}_0)) \mathbb{F}_3^7(\mathbf{r}_e) \\
& + \frac{3}{10(h_1 h_2 h_3)^2} \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 (\mathbf{u}_i \times \mathbf{u}_j) \frac{h_i h_j}{(\Lambda_i - \Lambda'_i)(\Lambda_j - \Lambda'_j)} \\
& \times \left\{ \frac{\mathbf{q} \cdot \nabla_{\mathbf{r}_0} \mathbb{E}_3^{2j-1}(\mathbf{r}_0)}{\Lambda_j + 2\alpha_j^2} [\Phi(\Lambda_i, \Lambda_j) \mathbb{F}_3^{2i-1}(\mathbf{r}_e) - \Phi(\Lambda'_i, \Lambda_j) \mathbb{F}_3^{2i}(\mathbf{r}_e)] \right. \\
& \left. - \frac{\mathbf{q} \cdot \nabla_{\mathbf{r}_0} \mathbb{E}_3^{2j}(\mathbf{r}_0)}{\Lambda'_j + 2\alpha_j^2} [\Phi(\Lambda_i, \Lambda'_j) \mathbb{F}_3^{2i-1}(\mathbf{r}_e) - \Phi(\Lambda'_i, \Lambda'_j) \mathbb{F}_3^{2i}(\mathbf{r}_e)] \right\} \\
& - \frac{3}{(h_1 h_2 h_3)^3} \sum_{j=1}^3 (-1)^j \alpha_j^2 h_j^3 \mathbf{u}_j \frac{\mathbf{q} \cdot \nabla_{\mathbf{r}_0}}{\Lambda_j - \Lambda'_j} \\
& \times \left[\frac{(\Lambda_j - \alpha_j^2) \mathbb{E}_3^{2j-1}(\mathbf{r}_0)}{\Gamma_j (\Lambda_j + 2\alpha_j^2)} - \frac{(\Lambda'_j - \alpha_j^2) \mathbb{E}_3^{2j}(\mathbf{r}_0)}{\Gamma'_j (\Lambda'_j + 2\alpha_j^2)} \right] \mathbb{F}_3^7(\mathbf{r}_e) \\
& + \frac{\mathbf{q} \cdot \nabla_{\mathbf{r}_0} \mathbb{E}_3^7(\mathbf{r}_0)}{\Lambda \Lambda' (h_1 h_2 h_3)^3} \sum_{i=1}^3 \frac{(-1)^i \alpha_i^2 h_i^3}{\Lambda_i - \Lambda'_i} \mathbf{u}_i \\
& \times \left[\frac{\Lambda_i (\Lambda_i - \alpha_i^2) \mathbb{F}_3^{2i-1}(\mathbf{r}_e)}{\Gamma_i} - \frac{\Lambda'_i (\Lambda'_i - \alpha_i^2) \mathbb{F}_3^{2i}(\mathbf{r}_e)}{\Gamma'_i} \right], \quad (24)
\end{aligned}$$

con

$$\Phi(\Lambda_i, \Lambda_j) = \frac{2\Lambda_i(\alpha_i^2 - \alpha_j^2)}{(\Lambda_i - \Lambda_j)(\Lambda_i - \alpha_j^2)(\Lambda_j - \alpha_i^2)}, \quad \text{for } i \neq j, \quad (25)$$

y

$$\Gamma_i = \prod_{j=1}^3 (\Lambda_i - \alpha_j). \quad (26)$$

Adicionalmente, Γ'_i se obtiene intercambiando Λ'_i por Λ_i en (26); Λ_i y Λ'_i son raíces de la ecuación cuadrática $\sum_{l=1}^3 [1/(\Lambda_l - \alpha_i^2) + 2/(\Lambda_l - \alpha_l^2)] = 0$, tal que $\Lambda_i > \Lambda'_i$; $\nabla_{\mathbf{r}_0}$ en (24) indica la derivada direccional con respecto a \mathbf{r}_0 ; $h_1^2 = \alpha_2^2 - \alpha_3^2$, $h_2^2 = \alpha_1^2 - \alpha_3^2$, $h_3^2 = \alpha_1^2 - \alpha_2^2$ son las distancias semifocales.

4.3. Reformulación algebraica de las soluciones

4.3.1. Kernel en EEG

La expresión (18) no es adecuada para una solución numérica del problema inverso en EEG, debido a que corresponde a una caracterización donde los parámetros lineales (magnitud) y no lineales (localización) de la fuente se encuentran acoplados. Por lo tanto, se desea reformular la solución al problema directo (tal y como se realizó en [15]) con una solución basada en factorizaciones algebraicas de vectores y matrices. Entonces, el objetivo aquí es representar el potencial eléctrico de la siguiente manera:

$$v(\mathbf{r}) = \mathbf{k}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0)^T \mathbf{q}, \quad (27)$$

tal que $\mathbf{k}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0)$ es el vector *kernel* de 3×1 para EEG. Para ese propósito, se definen los siguientes vectores:

$$H_3(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^3 \frac{\mathbb{M}_1^{i-1} \mathbb{M}_2^{i-1} \mathbb{I}_4^i(\rho)}{*S_4^i * \gamma_4^i \omega_4^i \mathbb{I}_4^i(\alpha_1)} \mathbb{E}_4^i(\rho, \mu, \nu) \mathbf{u}_i^T \mathbf{u}_i, \quad (28)$$

$$H_4(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^3 \frac{\mathbb{M}_{i+2} \mathbb{I}_4^{2i+2}(\rho) \mathbb{E}_4^{2i+2}(\rho, \mu, \nu) \mathbf{u}_i}{*S_4^{2i+2} * \gamma_4^{2i+2} \omega_4^{2i+2} \mathbb{I}_4^{2i+2}(\alpha_1)}, \quad (29)$$

$$H_5(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^3 \frac{\mathbb{M}'_{i+2} \mathbb{I}_4^{2i+2}(\rho) \mathbb{E}_4^{2i+3}(\rho, \mu, \nu) \mathbf{u}_i}{*S_4^{2i+3} * \gamma_4^{2i+3} \omega_4^{2i+3} \mathbb{I}_4^{2i+3}(\alpha_1)}. \quad (30)$$

Por lo tanto, usando (19)-(20), (28)-(30), y descartando términos de grado superior, se puede expresar el kernel como:

$$\begin{aligned} \mathbf{k}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0) = \mathbf{k}_{O2} + \mathbf{k}_{O3} + \frac{315}{2\pi\alpha_1\alpha_2\alpha_3} \mathbf{H}_3(\mathbf{r})(\mathbf{u}_i^T \cdot \mathbf{r}_0) \Phi_1(\mathbf{r}_0) \\ + \frac{315}{4\pi\alpha_1\alpha_2\alpha_3} \mathbf{H}_4(\mathbf{r}) \Phi(\mathbf{r}_0) + \frac{315}{4\pi\alpha_1\alpha_2\alpha_3} \mathbf{H}_5(\mathbf{r}) \Phi'(\mathbf{r}_0) \end{aligned} \quad (31)$$

donde \mathbf{k}_{O2} y \mathbf{k}_{O3} son el vector kernel para $n = 2$ y $n = 3$, respectivamente, los cuales fueron desarrollados como parte de trabajos anteriores (ver [15, 24]).

La expresión (31) considera el cálculo del potencial eléctrico en un sólo sitio de medición. Por ello, es necesario considerar el caso cuando las medidas de EEG son obtenidas de un arreglo de M sensores localizados en $\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_M$. Entonces, sea $\mathbf{v} = [v(\mathbf{r}_1), v(\mathbf{r}_2), \dots, v(\mathbf{r}_m)]^T$ y definiendo a la matriz *respuesta del arreglo* de $M \times 3$ como:

$$A = \begin{bmatrix} \mathbf{k}^T(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_0) \\ \mathbf{k}^T(\mathbf{r}_2, \mathbf{r}_0) \\ \vdots \\ \mathbf{k}^T(\mathbf{r}_M, \mathbf{r}_0) \end{bmatrix}, \quad (32)$$

se puede extender (27) con (32) a una expresión matricial que contiene M kernel soluciones:

$$\mathbf{v} = A\mathbf{q}. \quad (33)$$

Más aún para el caso en el que permitamos que la corriente dipolar varíe en el tiempo pero permanezca en la misma posición, la extensión a un modelo espacio-temporal estaría dada simplemente por $\mathbf{v}(t) = A\mathbf{q}(t)$.

4.3.2. Kernel en MEG

Claramente, (22) y (24) tampoco son adecuadas para una solución numérica de la solución al problema inverso en MEG [27]. Por esta razón, hemos reformulado algebraicamente dichas ecuaciones (de manera similar a como se hizo para el caso de EEG en la sección anterior) para representar el campo magnético de la siguiente manera:

$$\mathbf{b}(\mathbf{r}) = \mathbf{K}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0)\mathbf{q}, \quad (34)$$

donde $\mathbf{K}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0)$ es la *matriz kernel* de 3×3 para MEG.

Para poder llegar a la forma de (34), es necesario definir las siguientes matrices auxiliares:

$$H(\mathbf{r}) = \sum_{k=1}^3 \frac{\mathbb{F}_2^1(\mathbf{r}_e)}{(\Lambda_0 - \Lambda'_0)(\Lambda_0 - \alpha_k^2)} \mathbf{u}_k \mathbf{u}_k^T - \sum_{k=1}^3 \frac{\mathbb{F}_2^2(\mathbf{r}_e)}{(\Lambda_0 - \Lambda'_0)(\Lambda'_0 - \alpha_k^2)} \mathbf{u}_k \mathbf{u}_k^T - 15\Omega(\mathbf{r}), \quad (35)$$

$$\Omega(\mathbf{r}) \triangleq \begin{bmatrix} 0 & r_x r_y \mathbb{I}_2^3(\mathbf{r}_e) & r_x r_z \mathbb{I}_2^4(\mathbf{r}_e) \\ r_x r_y \mathbb{I}_2^3(\mathbf{r}_e) & 0 & r_y r_z \mathbb{I}_2^5(\mathbf{r}_e) \\ r_x r_z \mathbb{I}_2^4(\mathbf{r}_e) & r_y r_z \mathbb{I}_2^5(\mathbf{r}_e) & 0 \end{bmatrix}, \quad (36)$$

$$\Omega(\mathbf{r}_0) \triangleq \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^3 \frac{\mathbf{r}_0^2 \cdot \mathbf{u}_i + 2r_{0x}^2 \cdot \mathbf{u}_1}{\Lambda_1 - \alpha_i^2} + 1 & \frac{2r_{0x} r_{0y}}{\Lambda_2 - \alpha_1^2} & \frac{2r_{0x} r_{0z}}{\Lambda_3 - \alpha_1^2} \\ \frac{2r_{0x} r_{0y}}{\Lambda_1 - \alpha_2^2} & \sum_{i=1}^3 \frac{\mathbf{r}_0^2 \cdot \mathbf{u}_i + 2r_{0y}^2 \cdot \mathbf{u}_2}{\Lambda_2 - \alpha_i^2} + 1 & \frac{2r_{0y} r_{0z}}{\Lambda_3 - \alpha_2^2} \\ \frac{2r_{0x} r_{0z}}{\Lambda_1 - \alpha_3^2} & \frac{2r_{0y} r_{0z}}{\Lambda_2 - \alpha_3^2} & \sum_{i=1}^3 \frac{\mathbf{r}_0^2 \cdot \mathbf{u}_i + 2r_{0z}^2 \cdot \mathbf{u}_3}{\Lambda_3 - \alpha_i^2} + 1 \end{bmatrix}, \quad (37)$$

$$\Omega_1(\mathbf{r}_0) \triangleq \begin{bmatrix} 0 & \frac{2r_{0x} r_{0z}}{\Lambda_1 - \alpha_3^2} & -\frac{2r_{0x} r_{0y}}{\Lambda_1 - \alpha_2^2} \\ -\frac{2r_{0x} r_{0z}}{\Lambda_1 - \alpha_3^2} & 0 & \sum_{i=1}^3 \frac{\mathbf{r}_0^2 \cdot \mathbf{u}_i + 2r_{0x}^2 \cdot \mathbf{u}_1}{\Lambda_1 - \alpha_i^2} + 1 \\ \frac{2r_{0x} r_{0y}}{\Lambda_1 - \alpha_2^2} & -(\sum_{i=1}^3 \frac{\mathbf{r}_0^2 \cdot \mathbf{u}_i + 2r_{0x}^2 \cdot \mathbf{u}_1}{\Lambda_1 - \alpha_i^2} + 1) & 0 \end{bmatrix}, \quad (38)$$

$$\Omega_2(\mathbf{r}_0) \triangleq \begin{bmatrix} 0 & \frac{2r_{0y} r_{0z}}{\Lambda_2 - \alpha_3^2} & -(\sum_{i=1}^3 \frac{\mathbf{r}_0^2 \cdot \mathbf{u}_i + 2r_{0y}^2 \cdot \mathbf{u}_2}{\Lambda_2 - \alpha_i^2} + 1) \\ -\frac{2r_{0y} r_{0z}}{\Lambda_2 - \alpha_3^2} & 0 & \frac{2r_{0x} r_{0y}}{\Lambda_2 - \alpha_1^2} \\ \sum_{i=1}^3 \frac{\mathbf{r}_0^2 \cdot \mathbf{u}_i + 2r_{0y}^2 \cdot \mathbf{u}_2}{\Lambda_2 - \alpha_i^2} + 1 & -\frac{2r_{0x} r_{0y}}{\Lambda_2 - \alpha_1^2} & 0 \end{bmatrix}, \quad (39)$$

$$\Omega_3(\mathbf{r}_0) \triangleq \begin{bmatrix} 0 & \sum_{i=1}^3 \frac{\mathbf{r}_0^2 \cdot \mathbf{u}_i + 2r_{0z}^2 \cdot \mathbf{u}_3}{\Lambda_3 - \alpha_i^2} + 1 & -\frac{2r_{0y} r_{0z}}{\Lambda_3 - \alpha_2^2} \\ -(\sum_{i=1}^3 \frac{\mathbf{r}_0^2 \cdot \mathbf{u}_i + 2r_{0z}^2 \cdot \mathbf{u}_3}{\Lambda_3 - \alpha_i^2} + 1) & 0 & \frac{2r_{0x} r_{0z}}{\Lambda_3 - \alpha_1^2} \\ \frac{2r_{0y} r_{0z}}{\Lambda_3 - \alpha_2^2} & -\frac{2r_{0x} r_{0z}}{\Lambda_3 - \alpha_1^2} & 0 \end{bmatrix}, \quad (40)$$

$$\Omega_4(\mathbf{r}_0) \triangleq \begin{bmatrix} 0 & r_{0x}r_{0y} & -r_{0x}r_{0z} \\ -r_{0x}r_{0y} & 0 & r_{0y}r_{0z} \\ r_{0x}r_{0z} & -r_{0y}r_{0z} & 0 \end{bmatrix}, \quad (41)$$

$$\Omega_5(\mathbf{r}_0) \triangleq \begin{bmatrix} 0 & \frac{\alpha_2^2 r_{0z}}{\alpha_2^2 + \alpha_3^2} & -\frac{\alpha_3^2 r_{0y}}{\alpha_2^2 + \alpha_3^2} \\ -\frac{\alpha_1^2 r_{0z}}{\alpha_1^2 + \alpha_3^2} & 0 & \frac{\alpha_3^2 r_{0x}}{\alpha_1^2 + \alpha_3^2} \\ \frac{\alpha_1^2 r_{0y}}{\alpha_1^2 + \alpha_2^2} & -\frac{\alpha_2^2 r_{0x}}{\alpha_1^2 + \alpha_2^2} & 0 \end{bmatrix}. \quad (42)$$

Utilizando (37)-(42) en (24), la matriz kernel para MEG se puede escribir de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \mathbf{K}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0) = & \frac{\mu_0}{4\pi} \left\{ H(\mathbf{r})\Omega_5(\mathbf{r}_0) \right. \\ & - \frac{3}{2h_1h_2h_3} \sum_{k=1}^3 \frac{h_k}{\Lambda_k - \Lambda'_k} \left[\Omega_k(\mathbf{r}_0)\mathbb{F}_3^{2k-1}(\mathbf{r}_e) - \Omega'_k(\mathbf{r}_0)\mathbb{F}_3^{2k}(\mathbf{r}_e) \right] \\ & + \frac{15}{(h_1h_2h_3)^2} \Omega_4(\mathbf{r}_0)\mathbb{F}_3^7(\mathbf{r}_e) + \frac{3}{10h_1h_2h_3} \sum_{\substack{k,j=1 \\ k \neq j}}^3 \frac{h_k(\mathbf{u}_k \times \mathbf{u}_j)\mathbf{u}_j^T}{(\Lambda_k - \Lambda'_k)(\Lambda_j - \Lambda'_j)} \\ & \times \left\{ \frac{\Gamma_j(\Omega(\mathbf{r}_0)\mathbf{u}_j\mathbf{u}_j^T)^T}{\Lambda_j + 2\alpha_j^2} [\Phi(\Lambda_k, \Lambda_j)\mathbb{F}_3^{2k-1}(\mathbf{r}_e) - \Phi(\Lambda'_k, \Lambda_j)\mathbb{F}_3^{2k}(\mathbf{r}_e)] \right. \\ & \left. - \frac{\Gamma'_j(\Omega'(\mathbf{r}_0)\mathbf{u}_j\mathbf{u}_j^T)^T}{\Lambda'_j + 2\alpha_j^2} [\Phi(\Lambda_k, \Lambda'_j)\mathbb{F}_3^{2k-1}(\mathbf{r}_e) - \Phi(\Lambda'_k, \Lambda'_j)\mathbb{F}_3^{2k}(\mathbf{r}_e)] \right\} \\ & - \frac{3}{(h_1h_2h_3)^2} \sum_{k=1}^3 (-1)^k \alpha_j^2 h_k^2 \frac{1}{\Lambda_k - \Lambda'_k} \left[\frac{(\Lambda_k - \alpha_k^2)(\Omega(\mathbf{r}_0)\mathbf{u}_k\mathbf{u}_k^T)^T}{(\Lambda_k + 2\alpha_k^2)} \right. \\ & \quad \left. - \frac{(\Lambda'_k - \alpha_k^2)(\Omega'(\mathbf{r}_0)\mathbf{u}_k\mathbf{u}_k^T)^T}{(\Lambda'_k + 2\alpha_k^2)} \right] \mathbb{F}_3^7(\mathbf{r}_e) \\ & + \frac{1}{\Lambda_0\Lambda'_0h_1h_2h_3} \sum_{k=1}^3 \frac{(-1)^k \alpha_k^2 h_k^3}{\Lambda_k - \Lambda'_k} \mathbf{u}_k \left[\frac{\Lambda_k(\Lambda_k - \alpha_k^2)\mathbb{F}_3^{2k-1}(\mathbf{r}_e)}{\Gamma_k} \right. \\ & \quad \left. - \frac{\Lambda'_k(\Lambda'_k - \alpha_k^2)\mathbb{F}_3^{2k}(\mathbf{r}_e)}{\Gamma'_k} \right] \text{diag}\{\text{adj}\{\text{diag}\{\mathbf{r}_0\}\}\}^T \Big\}, \quad (43) \end{aligned}$$

donde $\text{adj}\{\cdot\}$ indica la matriz adjunta, y $\text{diag}\{\cdot\}$ es un vector formado por los elementos de la diagonal principal de una matriz dada, o una matriz diagonal formada por los elementos de un vector dado, respectivamente.

Finalmente, para el caso donde las mediciones son obtenidas de un arreglo de M sensores posicionados en $\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_M$, podemos extender la representación del kernel en una matriz respuesta del arreglo definiendo $B = [\mathbf{b}(\mathbf{r}_1)^T, \mathbf{b}(\mathbf{r}_2)^T, \dots, \mathbf{b}(\mathbf{r}_M)^T]$ y $A = [\mathbf{K}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_0)^T, \mathbf{K}(\mathbf{r}_2, \mathbf{r}_0)^T, \dots, \mathbf{K}(\mathbf{r}_M, \mathbf{r}_0)^T]^T$. Entonces, podemos expandir (34) en la matriz respuesta del arreglo dada por

$$B = A\mathbf{q}. \quad (44)$$

Igualmente este modelo puede ser expandido a una representación espacio-temporal permitiendo que \mathbf{q} varíe en el tiempo. Entonces, asumiendo que las fuentes permanecen fijas durante el periodo de medición, tenemos que:

$$B(t) = A\mathbf{q}(t). \quad (45)$$

5. Resultados y discusión

En esta sección se evalúa la solución al problema directo y problema inverso con el modelo elipsoidal propuesto con términos armónicos con $n > 2$. Con el propósito de hacer una comparación lo más cercana a la realidad, hemos comenzado utilizando como referencia un modelo para la cabeza obtenido del portal MEG-SIM (<http://cobre.mrn.org/megsim/>), de donde elegimos usar la anatomía correspondiente al Sujeto 1. En dicho portal podemos encontrar registros de datos simulados y datos reales, y dichos registros se encuentran allí de manera gratuita para propósitos de investigación [28]. Además, el portal de MEG-SIM provee información anatómica de la resonancia magnética de cada sujeto de prueba. Con esta información hemos creado un modelo realista segmentado las imágenes con el software *Brain VISA* [29]. Posteriormente se crearon las mallas que forman las distintas capas de la cabeza utilizando el software *Brainstorm* [30]. En nuestro caso, el volumen correspondiente al cerebro fue construido con 11520 triángulos y 5762 nodos; el cráneo con 1280 triángulos y 642 nodos; el cuero cabelludo con 2160 triángulos y 1082 nodos.

5.1. Electroencefalografía

En el caso de EEG, se implementaron y probaron las soluciones correspondientes a $n = 2, 3, 4$ para la estimación de la actividad neuronal en mediciones de datos simulados de actividad cerebral localizada en el lóbulo parietal izquierdo. Se utilizaron como localización de los sensores 400 puntos medios de la malla de la cabeza previamente descrita. Después, se calculó la mejor elipsoide que aproxima la geometría del cerebro tal que minimizará el error en distancia respecto a la región temporal, centro parietal y occipital del modelo realista. La elipsoide correspondiente se muestra en la Figura 3, la cual cuenta con semi-ejes $[\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3] = [81.14, 63.71, 61.15]$ mm y conductividades eléctricas para el cerebro, líquido cefalorraquídeo, cráneo y cuero cabelludo de $[0.33, 1.79, 0.0041, 0.33]$ Sm^{-1} , respectivamente.

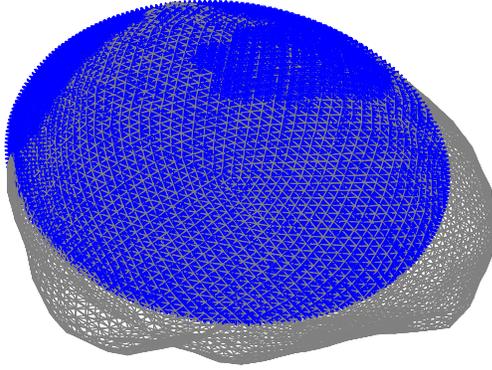


Figura 3: Aproximación elipsoidal del cerebro.

Bajo esas condiciones, se dio solución al problema directo primero generando el potencial eléctrico más cercano al que podría ser observado en la realidad. Esto se realizó a través del método de elementos de frontera (BEM), descrito en [31], y utilizando una corriente dipolar con posición en $\mathbf{r}_0 = [-30.08, 52.27, 76.22]^T$ mm y momento dipolar variante en el tiempo:

$$\begin{aligned}
 q_x &= 0, \\
 q_y &= 15e^{-\left(\frac{t-600}{80}\right)^2} - 5e^{-\left(\frac{t-400}{170}\right)^2}, \\
 q_z &= 13e^{-\left(\frac{t-600}{120}\right)^2} - 3e^{-\left(\frac{t-400}{170}\right)^2},
 \end{aligned} \tag{46}$$

donde $\mathbf{q} = [q_x, q_y, q_z]^T$ nA·m y tiempo de 0-1000 ms. La solución del problema directo propuesto para este ejemplo se muestra en la Figura 4 para el instante de tiempo $t = 600$ ms.

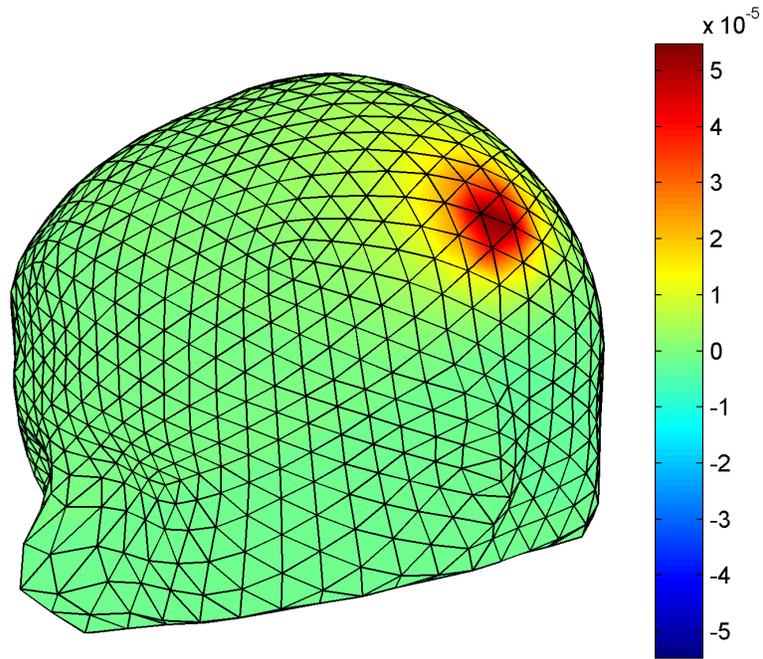
Así pues, la evaluación de las soluciones elipsoidales propuestas consiste en la comparación de la actividad neuronal \mathbf{q} estimada a partir de datos generados a partir del modelo por BEM contra aquellas producidas por el modelo elipsoidal. La estimación

de la actividad neuronal en el modelo elipsoidal se realizó las matrices respuesta del arreglo involucradas, y considerando la representación del campo como en (33). La estimación de \mathbf{q} (solución al problema inverso) aquí utilizada para todos los casos fue la aproximación por mínimos cuadrados, que está dada por:

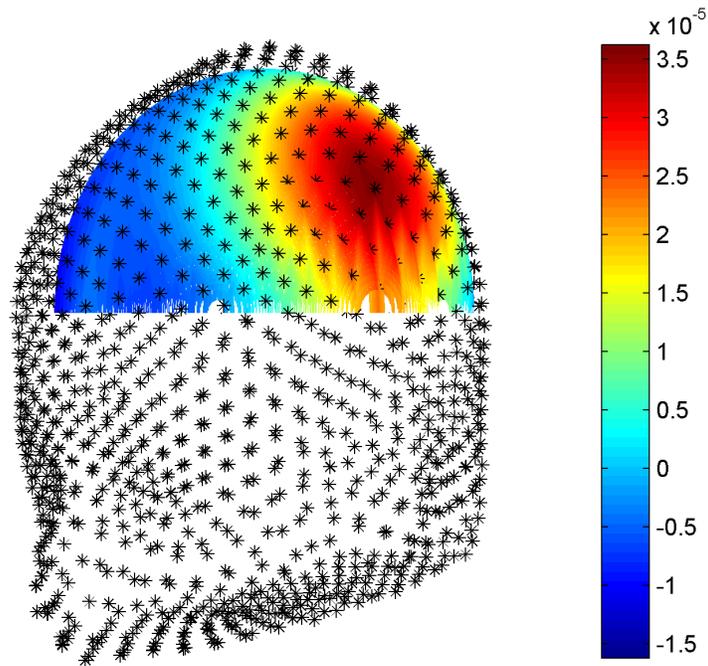
$$\hat{\mathbf{q}} = (A^T A)^{-1} A^T \mathbf{v}, \quad (47)$$

para un conjunto de mediciones del campo eléctrico \mathbf{v} . La magnitud de las estimaciones correspondientes se muestra en la Figura 5.

Los potenciales generados por la aproximación con $n = 4$ están más cercanos (en magnitud y focalización) a aquellos producidos por la solución realista basada en BEM. Aún y cuando las aproximaciones con $n = 2, 3, 4$ sobrestiman la magnitud del dipolo (debido al error implícito en el modelado de la cabeza), $n = 4$ es quien se acerca más a la magnitud real del dipolo. Estos resultados cualitativos muestran que la solución al problema directo con términos armónicos $n > 2$ podrían mejorar la solución al problema inverso en EEG.



(a) Modelo realista



(b) Aproximación cuarto-orden

Figura 4: Potenciales de EEG generados en (a) BEM y (b) modelo elipsoidal para aproximar el cerebro. Las barras de color indican la magnitud de los potenciales (voltios).

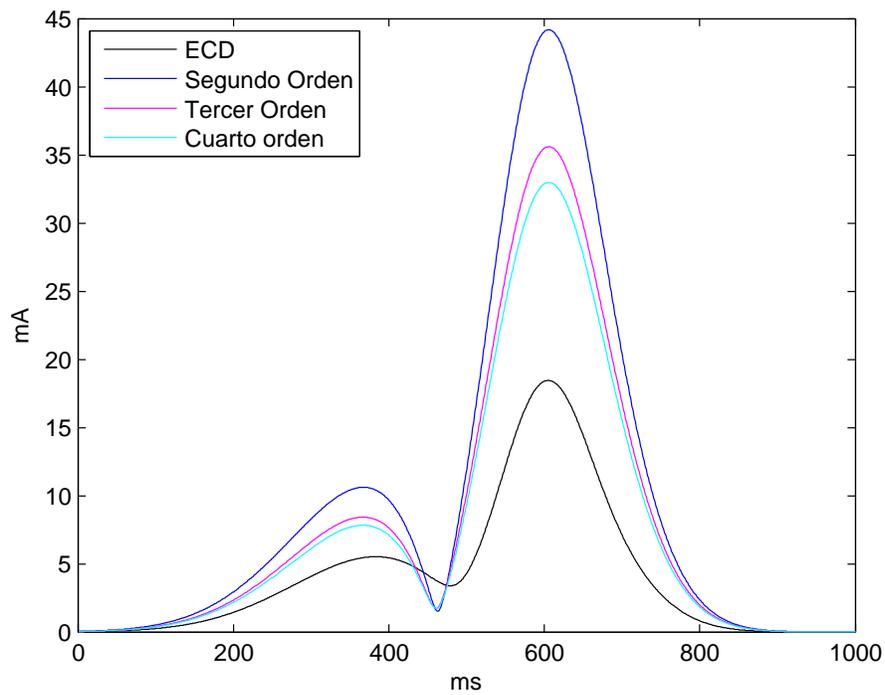


Figura 5: Magnitud de la actividad cerebral simulada de acuerdo a (46) mostrada en negro, y su magnitud estimada a través de modelos elipsoidales mostrada en colores.

5.2. Magnetoencefalografía

Mostramos la aplicabilidad del modelo propuesto para $n = 3$ en la solución del problema directo en MEG a través de una serie de ejemplos numéricos con datos simulados y reales. Primero comparamos mediciones de MEG generadas por nuestro modelo contra la aproximación previamente disponible para $n = 2$. Después se evaluaron los errores producidos por ambos modelos al estimar la actividad neuronal de respuestas evocadas visuales.

5.2.1. Solución al problema directo

En la solución al problema directo en MEG se utilizaron $M = 275$ magnetómetros (de acuerdo a las especificaciones del sistema comercial de medición CTF MEG) cuya ubicación se muestra en la Figura 6. La elipsoide utilizada para la geometría del cerebro es la previamente descrita en la Sección 5.1, Figura 3.

Entonces, mediciones de MEG fueron simuladas para el modelo previamente descrito en esta sección para las aproximaciones del modelo elipsoidal de con $n = 2, 3$, definidas en [15] y (43), respectivamente. Resultados representativos del problema directo son presentados para el caso de un dipolo ubicado en $\mathbf{r}_0 = [-23.45, -29.32, 77.20]^T$ mm (aproximadamente ubicado en una región fronto-central del cerebro), tangencial a la superficie de la corteza cerebral, y con orientación de 45° con respecto a la línea media. Igualmente, para poder comparar contra una situación más real, las mediciones de MEG fueron también implementadas usando BEM.

Los resultados de nuestro ejemplo representativo se muestran en la Figura 7 en donde la distribución (interpolada) del campo magnético se presenta sobre la superficie de una geometría tipo casco que se define a través de la posición de los magnetómetros. Podemos observar que los campos generados por la aproximación de tercer orden están más focalizados alrededor de la posición de la fuente en comparación de aquellos obtenidos por la aproximación de segundo orden. Sin embargo, la aproximación de tercer orden

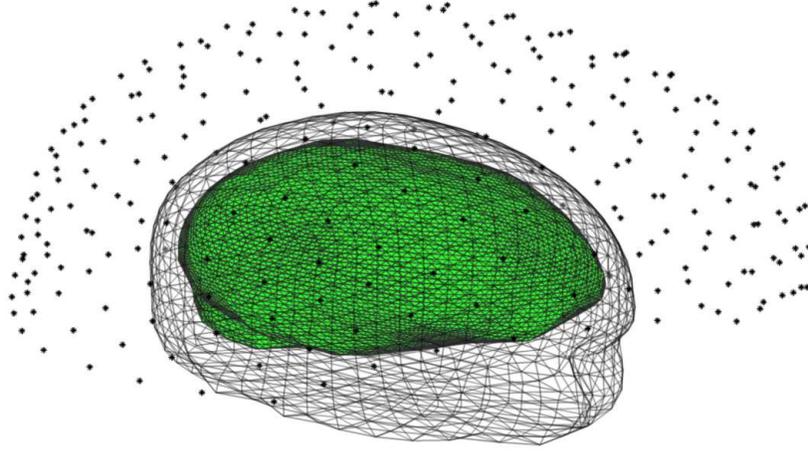


Figura 6: Aproximación al modelo realista (los asteriscos indican la posición de los magnetómetros por encima de la cabeza)

parece subestimar los campos magnéticos (internos), lo cual hace que su solución al problema directo sea menos simétrica que la de segundo orden. Los campos generados por la aproximación de tercer orden se acercan más a los observados en la solución del problema directo en BEM.

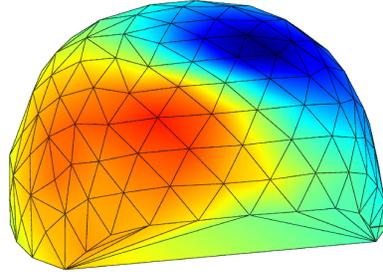
5.2.2. Evaluando soluciones inversas

Para los siguientes ejemplos numéricos, se propuso el problema inverso de estimar la magnitud de tres tipos de actividad neuronal simulada y real, correspondiente a campos magnéticos evocados por estímulo visual. La posición de la fuente se asume conocida (o por lo menos, su valor estimado). La estimación de la actividad neuronal es realizada para las aproximaciones de segundo y tercer orden y, considerando el campo representado en (45). Bajo estas condiciones, la aproximación por mínimos cuadrados de las magnitudes de los tres dipolos está dada por:

$$\hat{Q} = (A^T A)^{-1} A B, \quad (48)$$

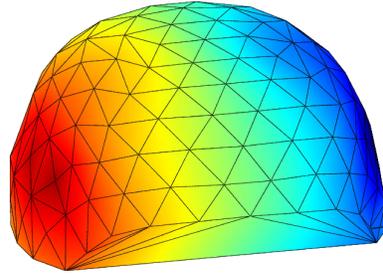
para un conjunto de mediciones del campo magnético B . Hay que hacer notar que dichas mediciones en la práctica corresponden a la componente ortogonal a los magnetómetros

-0.5 0 0.5



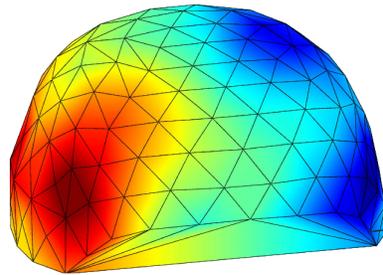
(a) Aproximación realista por BEM

-1 -0.5 0 0.5 1



(b) Aproximación elipsoidal de segundo orden

-1 -0.5 0 0.5 1



(c) Aproximación elipsoidal de tercer orden

Figura 7: Comparación de la solución al problema directo en MEG (en fTeslas) para un ECD tangencial y posición en $\mathbf{r}_0 = [-23.45, -29.32, 77.20]^T$ mm.

(cuya orientación es conocida). Por consiguiente, en nuestro caso, sólo las proyecciones de los kernels $\mathbf{K}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0)$ en esas direcciones son consideradas. Es por ello que en nuestros experimentos, B es una matriz de tamaño $M \times N$, donde N es el número total de muestras en el tiempo, $A = [A_1, A_2, A_3]$ es de tamaño $M \times 9$ (i.e., una matriz que contiene tres arreglos matriciales de $M \times 3$, uno para cada una de las tres fuentes), y $\widehat{Q} = [\hat{\mathbf{q}}_1, \hat{\mathbf{q}}_2, \hat{\mathbf{q}}_3]^T$ es una matriz de $9 \times N$ (i.e., una matriz que contiene tres arreglos de $3 \times N$ correspondientes a las magnitudes en las componentes Cartesianas para cada una de las tres fuentes estimadas).

5.2.2.1 Experimentos con fuentes simuladas

Las mediciones realistas simuladas correspondientes a *Visual Dataset 1.A* en el portal de MEG-SIM fueron utilizadas para estos ejemplos numéricos. Este conjunto de mediciones representan tres fuentes asíncronas localizadas en la corteza visual primaria (V1), tercer complejo visual (V3), y en el surco intraparietal (IPS) del Sujeto # 1. Las posiciones exactas de dichas fuentes, así como sus cursos temporales, son proporcionados en [28]. Basado en dicha información, se eligieron los pares {magnitud [nA·m], tiempo [ms]} de sus picos máximos y fisiológicamente representativos como referencias con propósitos de comparación. Entonces, el error (sesgo entre valores verdaderos y estimados) de dichos puntos de referencia se evaluó para los modelos elipsoidales con $n = 2, 3$ y para dos condiciones: datos sin ruido y datos con ruido de colores (ruido correlacionado realísticamente simulado, de acuerdo a [28]). Bajo esas condiciones, la aproximación en (48) se utilizó para estimar la actividad neuronal correspondiente a V1, V3, e IPS. Las magnitudes de esas estimaciones se muestran en la Figura 8, para el caso de datos sin ruido, y en la Figura 9, para datos con ruido. En éste último caso, las estimaciones filtradas fueron incluidas (se usó un paso banda entre 1-40 Hz para suavizar la respuesta).

Ambas aproximaciones elipsoidales de segundo y tercer orden están sujetas a errores de modelado debido a que la orientación de la fuente no es conocida. Por lo tanto, las

fuentes (48) fueron estimadas teniendo una posición fija pero rotación libre. Teniendo eso en mente, es claro que ambos modelos elipsoidales introducen un error en la magnitud de las fuentes. Sin embargo, el modelo de tercer orden es quien se aproxima más a las magnitudes reales (30 nA·m para el pico máximo), mientras que el modelo de segundo orden tiende a sobrestimar las magnitudes. Dicho error es más evidente en el caso de los datos con ruido de MEG, donde las fuentes estimadas basadas en el modelo de segundo orden muestran un nivel más alto de ondulaciones en la respuesta.

El error en la magnitud también tiene impacto en los tiempos en que ocurren los picos característicos de la actividad neuronal. Esto es más evidente en el caso de la aproximación de segundo orden. Estos resultados se resumen en términos del error de nuestros puntos de referencia en las Tablas 1 y 2 para los casos sin y con ruido, respectivamente.

Tabla 1: Error en las tres principales referencias en la estimación de las fuentes simuladas de actividad evocada visual para datos sin ruido de MEG. Todos los valores se indican en pares {magnitud [nA·m], tiempo [ms]}. Los asteriscos indican los datos que fueron posibles obtener.

Referencia 1						
ECD	V1		V3		IPS	
Orden	$n = 2$	$n = 3$	$n = 2$	$n = 3$	$n = 2$	$n = 3$
Error	{3.0372, 0}	{6.3146, 1}	{10.9066, 5}	{0.2758, 0}	{*, *}	{0.5483, 12}
Referencia 2						
ECD	V1		V3		IPS	
Orden	$n = 2$	$n = 3$	$n = 2$	$n = 3$	$n = 2$	$n = 3$
Error	{27.0290, 6}	{14.7836, 4}	{67.5356, 0}	{13.9432, 2}	{37.7256, 3}	{11.2243, 10}
Referencia 3						
ECD	V1		V3		IPS	
Orden	$n = 2$	$n = 3$	$n = 2$	$n = 3$	$n = 2$	$n = 3$
Error	{11.9234, 6}	{7.6463, 10}	{29.4599, 21}	{6.2279, 32}	{17.7168, 46}	{4.6682, 16}

Tabla 2: Error en las tres principales referencias en las fuentes simuladas de actividad evocada visual para datos con ruido de MEG. Todos los valores se indican en pares {magnitud [nA·m], tiempo [ms]}.

Referencia		1					
ECD	V1		V3		IPS		
Orden	$n = 2$	$n = 3$	$n = 2$	$n = 3$	$n = 2$	$n = 3$	
Error	{3.5996, 103.5}	{3.6053, 109.5}	{17.9478, 4}	{1.5547, 6}	{7.7154, 2}	{2.2549, 112.5}	
Referencia		2					
ECD	V1		V3		IPS		
Orden	$n = 2$	$n = 3$	$n = 2$	$n = 3$	$n = 2$	$n = 3$	
Error	{26.9853, 4.5}	{14.4784, 3.5}	{61.0134, 0.5}	{14.2301, 2.5}	{35.0561, 4.5}	{8.8804, 10.5}	
Referencia		3					
ECD	V1		V3		IPS		
Orden	$n = 2$	$n = 3$	$n = 2$	$n = 3$	$n = 2$	$n = 3$	
Error	{14.6648, 4.5}	{5.9971, 11.5}	{25.3028, 3.5}	{8.1857, 15.5}	{18.5590, 53.5}	{3.5806, 7.5}	

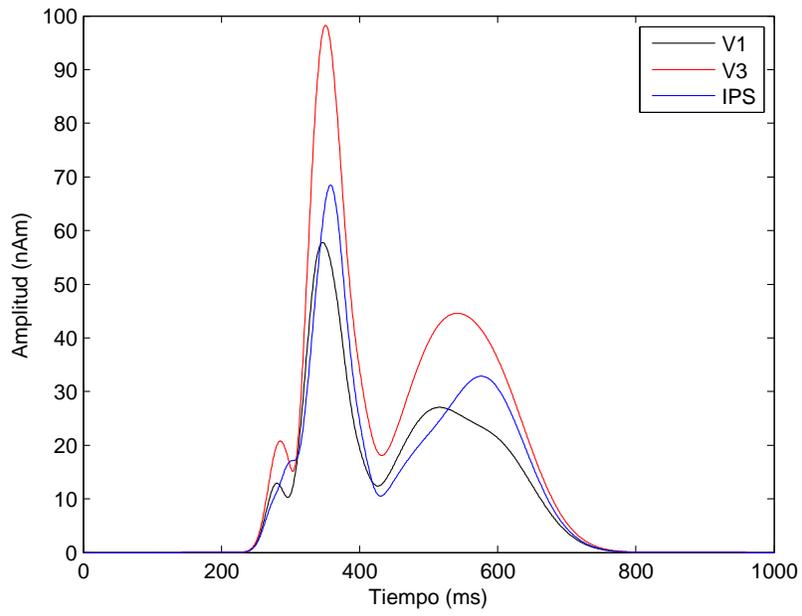
5.2.2.2 Experimentos con fuente de actividad cerebral real

Para los siguientes ejemplos numéricos se utilizaron mediciones de MEG correspondientes al estudio de la respuesta evocada visual del Sujeto # 1 en el portal de MEG-SIM. Estas mediciones se obtuvieron mientras el sujeto observaba un pequeño patrón en el campo visual izquierdo. Dicho patrón activó una región de 4 mm^2 de tejido sobre la corteza contralateral V1. Más detalles sobre el diseño del experimento se pueden encontrar en [28].

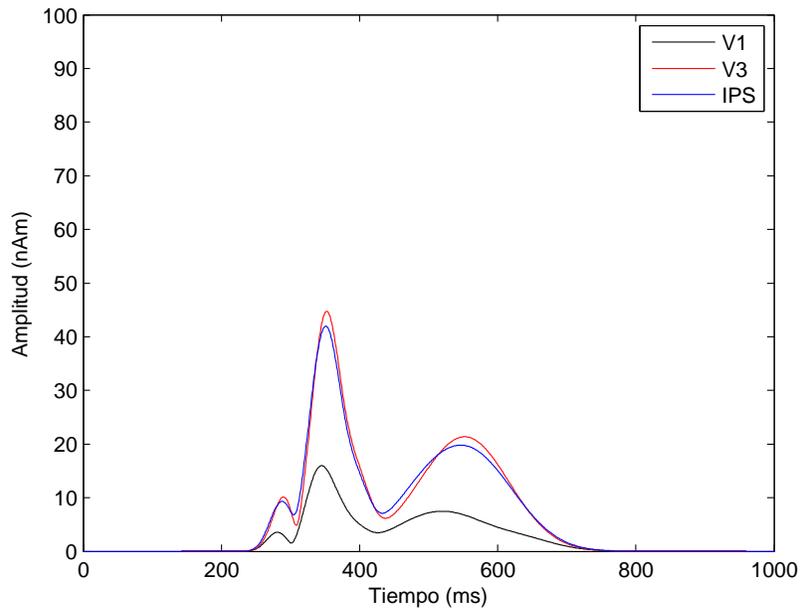
De manera similar que en el caso de fuentes simuladas, evaluamos ambas aproximaciones elipsoidales de segundo y tercer orden en la estimación de la actividad neuronal basadas en los picos característicos del producto de la estimulación. Específicamente, en la estimulación visual se conocen tres picos en el campo magnético, usualmente referidos como N1, P1, y N2, los cuales forman una onda mejor conocida como potencial evocado visual N75-P100-N145 [32]. Entonces, la evaluación de la actividad neuronal

fue basada en la recuperación de la onda N1-P1-N2 de las mediciones en MEG. Debido a que la posición real de la actividad neuronal no es conocida, se utilizó la mejor posición estimada basada en diferentes técnicas de procesamiento de señales (beamforming). La discusión acerca de la estimación de la posición está fuera de contexto en este trabajo, pero los detalles (para los mismos datos de MEG) se pueden encontrar en [33]. Al final, para propósitos de este trabajo se verificó que la estimación de la posición coincidiera con la región anatómica esperada (contra lateral en V1) y el ángulo visual (1° en nuestro caso).

Bajo esas condiciones, de nuevo utilizamos la aproximación por mínimos cuadrados para estimar la actividad neuronal. Dicho estimador para el caso de una sola fuente está dado simplemente por $\hat{\mathbf{q}}_1 = (A_1^T A_1)^{-1} A_1^T B$. La magnitud de $\hat{\mathbf{q}}_1$ resultante se muestra en la Figura 10. De nuevo, se muestra la estimación cruda, así como una versión filtrada de la misma. Además, los puntos de referencia están indicados con flechas. Los resultados muestran que, mientras ambas aproximaciones del modelo elipsoidal fallan al estimar la componente P100 (quizás se deba a la restricción en la orientación de nuestro modelo de actividad neuronal y al uso de una posición estimada), es claro que la aproximación de segundo orden tiende a subestimar N75 (su magnitud es comparable con los picos del ruido) y a sobrestimar N145. Por otro lado, es más sencillo identificar N75 en la aproximación de tercer orden y las magnitudes de ambas, N75 y N145, están dentro de los valores esperados (30 nA·m en el pico máximo).

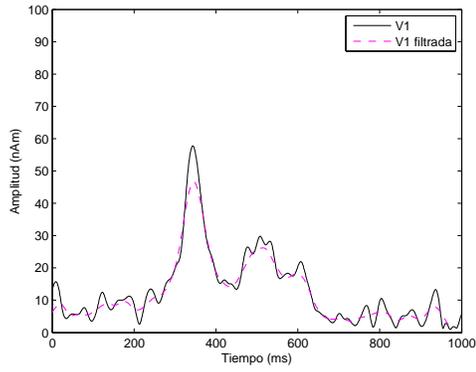


(a) Aproximación de segundo orden

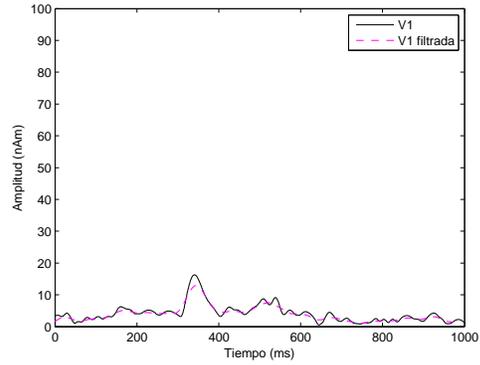


(b) Aproximación de tercer orden

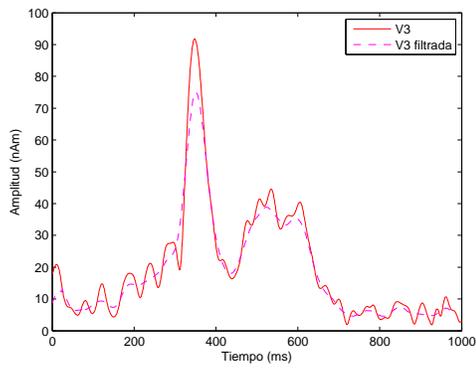
Figura 8: Estimación de las fuentes simuladas de actividad evocada visual para datos de MEG sin ruido.



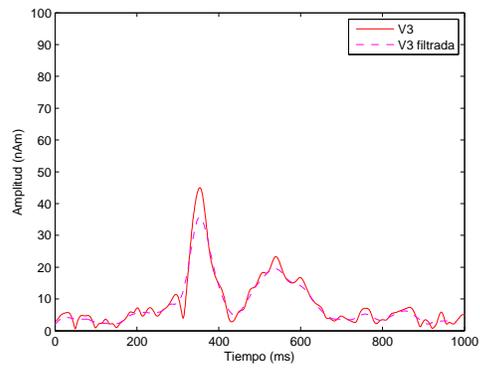
(a) Aproximación de segundo orden para V1



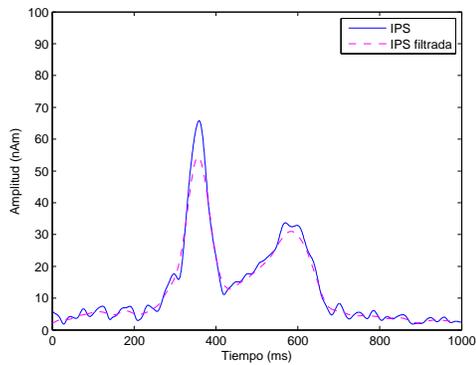
(b) Aproximación de tercer orden para V1



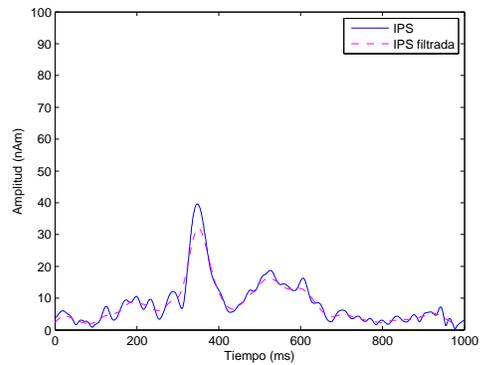
(c) Aproximación de segundo orden para V3



(d) Aproximación de tercer orden para V3

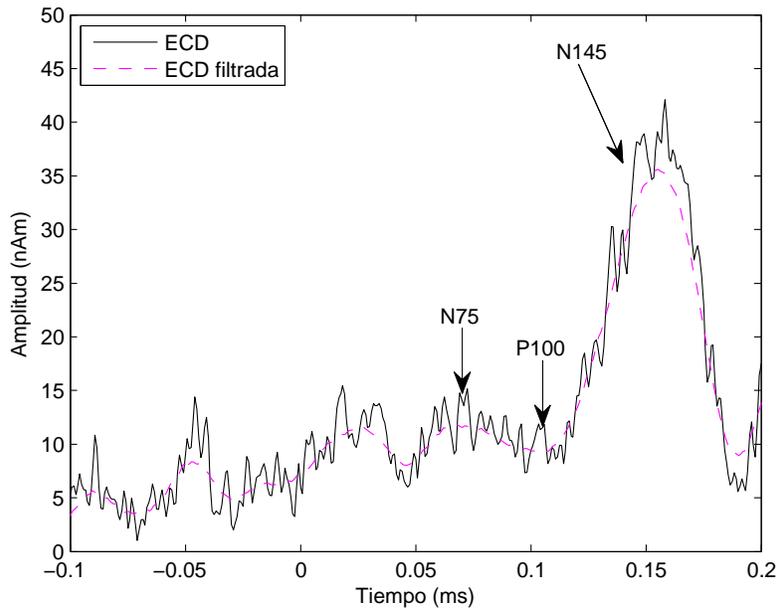


(e) Aproximación de segundo orden para IPS

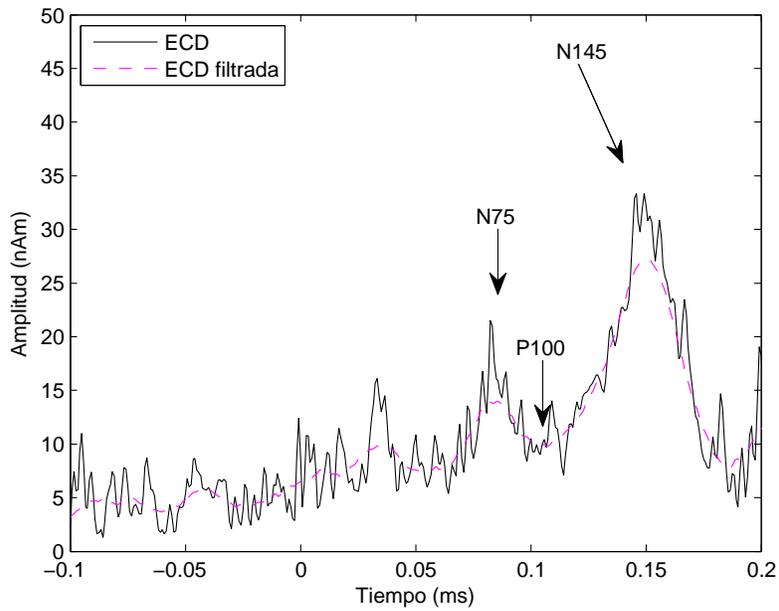


(f) Aproximación de tercer orden para IPS

Figura 9: Estimación de las fuentes simuladas de actividad evocada visual para datos de MEG con ruido.



(a) Aproximación de segundo orden



(b) Aproximación de tercer orden

Figura 10: Magnitud de ECD estimada para datos reales de MEG.

6. Conclusiones y trabajo a futuro

En esta tesis se propusieron soluciones al problema directo de hasta cuarto orden para EEG, y hasta tercer orden para MEG, tal que dichas soluciones fueran computacionalmente rápidas y de fácil uso en la solución del problema inverso neuroeléctrico, similar a lo anteriormente propuesto en [15] y [34]. La solución de este problema estuvo motivada por el desconocimiento de la aportación de los armónicos elipsoidales y el interés por saber si agregar armónicos de orden mayor a dos tendrían impacto en la solución del problema neuroeléctrico inverso.

La aproximación del potencial eléctrico de cuarto orden en la geometría elipsoidal tiene una ligera mejora en la focalización del potencial eléctrico producido por un dipolo eléctrico. Con dicha mejora en la solución del problema directo, resolver el problema inverso sigue presentando imprecisiones pues no está claro cuál es la aportación de los armónicos de orden superior. Entonces, agregar armónicos de cuarto orden no proporciona grandes mejoras a la solución del problema inverso, pero aún falta analizar el impacto que esto tendrá en la solución del problema inverso de estimar la posición del dipolo. En base a estos resultados aún queda en duda hasta qué termino es necesario truncar la sumatoria infinita del potencial eléctrico en el modelo elipsoidal para EEG. Igualmente queda en duda si aumentar a un quinto orden, o superior, el problema de la simetría en el momento dipolar quedaría resuelto. Sin embargo, queda claro que el trabajo aquí presentado es un avance en esa dirección, pues establece el marco metodológico para la evaluación del impacto de dichos armónicos no sólo en la solución del problema directo, sino también en el problema inverso. Esto es de suma importancia pues es precisamente el problema inverso el que tiene mayor relevancia en estudios clínicos y de neurociencias.

En cuanto a la aproximación de tercer orden para el campo magnético en MEG se obtiene una mejor solución al problema inverso y esto se logra observar en la estimación de la actividad neuronal, tanto para los datos simulados con y sin ruido, como en los

datos reales. Aunque la evaluación ha sido en base a la estimación del parámetro lineal, es evidente que hay una mejora en el modelo. Sin embargo, es necesario trabajar más en la estimación del parámetro no lineal (estimación de la posición de ECD), utilizando herramientas más sofisticadas de optimización [35].

Se propusieron expresiones algebraicas (en forma de kernel) que permiten la implementación numérica de los modelos elipsoidales en la solución al problema inverso mediante el desacoplamiento de los parámetros que definen completamente a las fuentes de actividad cerebral: su magnitud en cada una de las direcciones del plano Cartesiano y su ubicación en la corteza cerebral.

Ejemplos numéricos con simulaciones realistas y/o datos reales de EEG/MEG muestran la aplicabilidad de los modelos propuestos en la solución del problema inverso para la estimación de la actividad neuronal en respuestas evocadas fisiológicamente factibles.

El trabajo a futuro es entonces extender el modelo elipsoidal para EEG/MEG a un orden 30. Para ello se tendrá que dar solución numérica a los armónicos elipsoidales involucrados debido a que es prácticamente imposible proporcionar una solución analítica. Una vez realizado lo antes mencionado, se tendrá que evaluar nuevamente si existe mejora o no en el modelo con respecto a los armónicos anteriores y ver si realmente no existe un patrón asociado a estos términos en su aportación a los campos bioelectromagnéticos. Dicha evaluación tendrá que hacerse no sólo en términos del sesgo introducido en el parámetro de magnitud de las fuentes, sino también en su ubicación. Entonces, tendrá que ser necesario hacer uso de una referencia, como la frontera de Cramér-Rao, para hacer dicha evaluación [36].

7. Contribuciones de la tesis

Este trabajo dio lugar a dos publicaciones, una en la revista *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering* y la otra presentada en el congreso *38th*

Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, llevado a cabo los días 16-20 de agosto de 2016 en Orlando, Florida, EUA [37,38].

A. Apéndices

A.1. Coordenadas elipsoidales

Las coordenadas elipsoidales (ρ, μ, ν) están relacionadas con las coordenadas Cartesianas (x, y, z) por medio de las siguientes relaciones

$$x = \frac{\rho\mu\nu}{\sqrt{(\alpha_1^2 - \alpha_2^2)(\alpha_1^2 - \alpha_3^2)}}, \quad (\text{A.1})$$

$$y = \frac{\sqrt{(\rho^2 - \alpha_1^2 + \alpha_2^2)(\mu^2 - \alpha_1^2 + \alpha_2^2)(\alpha_1^2 - \alpha_2^2 - \nu^2)}}{\sqrt{(\alpha_1^2 - \alpha_2^2)(\alpha_2^2 - \alpha_3^2)}}, \quad (\text{A.2})$$

$$z = \frac{\sqrt{(\rho^2 - \alpha_1^2 + \alpha_3^2)(\alpha_1^2 - \alpha_3^2 - \mu^2)(\alpha_1^2 - \alpha_3^2 - \nu^2)}}{\sqrt{(\alpha_1^2 - \alpha_3^2)(\alpha_2^2 - \alpha_3^2)}}, \quad (\text{A.3})$$

donde el subíndice de los semi-ejes que indica la capa o región se ha eliminado por conveniencia ya que se asume que todos los elipsoides son confocales. La mayoría de las ocasiones se desea pasar de coordenadas Cartesianas a Elipsoidales. Por lo tanto, se debe resolver el sistema no lineal formado por (1.1)-(1.3) restringido por los dominios de ρ , μ y ν como se describen en la Sección 4.

A.2. Integrales, derivadas y constantes armónicas

Para evaluar (13)-(14) y ecuaciones subsecuentes, se requiere evaluar las integrales elípticas \mathbb{I} , y las funciones armónicas interiores \mathbb{E} de diferente orden y grado:

$$\mathbb{I}_n^m(\rho) = \int_{\rho^2 - \alpha_1^2}^{+\infty} \frac{d\tau}{\left[\varepsilon_n^m(\sqrt{\tau + \alpha_1^2}) \right]^2 \sqrt{\tau + \alpha_1^2} \sqrt{\tau + \alpha_2^2} \sqrt{\tau + \alpha_3^2}}, \quad (\text{A.4})$$

donde $\varepsilon_n^m(\cdot)$ es la función interior de Lamé de orden a y grado b ; τ es cualquier componente de un punto en coordenadas Elipsoidales. Para los propósitos de este trabajo,

se requiere evaluar $\varepsilon_n^m(\cdot)$ solo para grados menores o iguales a tres. Bajo estas condiciones, las funciones interiores de Lamé se encuentran en [27], las cuales son necesarias para expresar las constantes geométricas. A continuación se muestran las constantes geométricas las cuales están dadas por la siguiente ecuación:

$$S_n^m = \varepsilon_n^m(\alpha_1)\varepsilon_n^{m'}(\alpha_1)\alpha_2\alpha_3. \quad (\text{A.5})$$

Entonces las constantes geométricas restantes para la aproximación del potencial eléctrico de cuarto orden están dadas por:

$${}^*S_4^i = \left(\alpha_1^4 + \frac{s(P_1^i - 16)\alpha_1^2}{14} - \frac{m(P_1^i - 16)}{7P_1^i} \right) \left(4\alpha_1^2 + \frac{s(P_1^i - 16)}{7} \right), \quad (\text{A.6})$$

$$\begin{aligned} {}^*S_4^{k+3} = & \alpha_2 \left(\alpha_1^2 + \frac{s(P_2^k - 9) - 7h_2^2}{14} \right) \left(2\alpha_1^2\alpha_2 \right. \\ & \left. + \frac{(14\alpha_1^2 + s(P_2^k - 9) - 7h_2^2)(\alpha_1^2 + \alpha_2^2)}{14\alpha_2} \right), \end{aligned} \quad (\text{A.7})$$

$$\begin{aligned} {}^*S_4^{k+5} = & \alpha_3 \left(\alpha_1^2 + \frac{s(P_3^k - 9) - 7h_3^2}{14} \right) \left(2\alpha_1^2\alpha_3 \right. \\ & \left. + \frac{(14\alpha_1^2 + s(P_3^k - 9) - 7h_3^2)(\alpha_1^2 + \alpha_3^2)}{14\alpha_3} \right), \end{aligned} \quad (\text{A.8})$$

$${}^*S_4^{k+7} = \alpha_2\alpha_3 \left(\alpha_1^2 + \frac{s(P_4^k - 9)}{14} \right) \left(2\alpha_2\alpha_3 + \frac{(14\alpha_1^2 + s(P_4^k - 9)(\alpha_2^2 + \alpha_3^2))}{14\alpha_2\alpha_3} \right), \quad (\text{A.9})$$

donde $s = h_2^2 + h_3^2$, $m = h_2^2h_3^2$, y para el superíndice de P , $i = 1, 2, 3$ y $k = 1, 2$ representan las raíces de:

$$\frac{10}{P_1} + \frac{4}{P_1 - 4} - \frac{14}{P_1 - 16} = \frac{s}{m}, \quad (\text{A.10})$$

$$9\frac{5h_2^2 + 12h_3^2}{P_2 - 1} + 7\frac{5h_2^2 - 4h_3^2}{P_2 - 9} = \frac{8s^2}{h_2^2}, \quad (\text{A.11})$$

$$9\frac{5h_3^2 + 12h_2^2}{P_3 - 1} + 7\frac{5h_3^2 - 4h_2^2}{P_3 - 9} = \frac{8s^2}{h_3^2}, \quad (\text{A.12})$$

$$\frac{1}{P_4 - 1} - \frac{1}{P_4 - 9} = \frac{2s^2}{m}. \quad (\text{A.13})$$

La constante \mathbb{M}_a^b se define como

$$\mathbb{M}_a^b = (\alpha_1^2 + \theta)(\alpha_2^2 + \theta)(\alpha_3^2 + \theta), \quad (\text{A.14})$$

además θ corresponde a cada raíz de las siguientes ecuaciones

$$\frac{1}{\alpha_1^2 + \theta_1} + \frac{1}{\alpha_2^2 + \theta_1} + \frac{1}{\alpha_3^2 + \theta_1} + \frac{4}{\theta_1 - \theta_2} = 0, \quad (\text{A.15})$$

$$\frac{1}{\alpha_1^2 + \theta_1} + \frac{1}{\alpha_2^2 + \theta_1} + \frac{1}{\alpha_3^2 + \theta_1} + \frac{4}{\theta_2 - \theta_1} = 0, \quad (\text{A.16})$$

$$\frac{1}{\alpha_1^2 + \theta_3} + \frac{1}{\alpha_2^2 + \theta_3} + \frac{1}{\alpha_3^2 + \theta_3} = 0, \quad (\text{A.17})$$

$$\frac{1}{\alpha_1^2 + \theta_4} + \frac{1}{\alpha_2^2 + \theta_4} + \frac{1}{\alpha_3^2 + \theta_4} = 0, \quad (\text{A.18})$$

$$\frac{1}{\alpha_1^2 + \theta_5} + \frac{1}{\alpha_2^2 + \theta_5} + \frac{1}{\alpha_3^2 + \theta_5} = 0, \quad (\text{A.19})$$

el subíndice a corresponde para cada ecuación de θ y el superíndice b corresponde a cada raíz en dicha ecuación.

Las constantes de normalización para cuarto orden se definen de la siguiente manera

$$\begin{aligned} * \gamma_4^1 &= 35h_3^8 h_2^8 + 40(h_3^2 + h_2^2)h_3^6 h_2^6 \psi_1 + h_3^4 h_2^4 \left(48(h_3^2 + h_2^2)^2 - 49h_3^2 h_2^2 \right) \psi_2 \\ &\quad - 4(h_3^2 + h_2^2)h_3^2 h_2^2 \left(16(h_3^2 + h_2^2)^2 - 33h_3^2 h_2^2 \right) \psi_3 + \left(128(h_3^2 + h_2^2)^4 \right. \\ &\quad \left. - 408(h_3^2 + h_2^2)^2 h_3^2 h_2^2 + 147h_3^2 h_2^2 \right) \psi_4 + 45h_3^6 h_2^6 (\psi_1 - \psi_2) \\ &\quad + 54(h_3^2 + h_2^2)h_3^4 h_2^4 (\psi_3 + \psi_1 \psi_2) - 3h_3^2 h_2^2 \left(24(h_3^2 + h_2^2)^2 - 25h_3^2 h_2^2 \right) (\psi_4 + \psi_1 \psi_3) \\ &\quad + 24(h_3^2 + h_2^2) \left(6(h_3^2 + h_2^2)^2 - 13h_3^2 h_2^2 \right) \psi_1 \psi_4 + 63h_3^4 h_2^4 (\psi_2^2 + \psi_1 \psi_3) \\ &\quad - 84(h_3^2 + h_2^2)h_3^2 h_2^2 (\psi_1 \psi_4 + \psi_2 \psi_3) + \left(168(h_3^2 + h_2^2)^2 - 189h_3^2 h_2^2 \right) \psi_2 \psi_4 \\ &\quad + 105h_3^2 h_2^2 (\psi_3^2 - \psi_2 \psi_4) - 210(h_3^2 + h_2^2) \psi_3 \psi_4 + 315\psi_4^2, \end{aligned} \quad (\text{A.20})$$

$$\begin{aligned} \psi_1 &= \frac{(h_3^2 + h_2^2)(P_1 - 16)}{7} & \psi_3 &= \frac{h_3^2 h_2^2 (h_3^2 + h_2^2)(P_1 - 16)^2}{49P_1} \\ \psi_2 &= \frac{(h_3^2 + h_2^2)(P_1 - 16)^2}{196} - \frac{2h_3^2 h_2^2 (p_1 - 16)}{7P_1} & \psi_4 &= \frac{h_3^4 h_2^4 (P_1 - 16)^2}{49P_1^2} \end{aligned}$$

donde ${}^*\gamma_4^2, {}^*\gamma_4^3$ son obtenidas sustituyendo las raices P_1', P_1'' .

$$\begin{aligned}
{}^*\gamma_4^4 = & -35h_3^8h_2^8 + 40(h_3^2 + h_2^2)h_3^6h_2^6\varphi_1 + h_3^4h_2^4\left(48(h_3^2 + h_2^2)^2 - 49h_3^2h_2^2\right)\varphi_2\varphi_3 \\
& + 4(h_3^2 + h_2^2)h_3^2h_2^2\left(16(h_3^2 + h_2^2)^2 - 33h_3^2h_2^2\right)\varphi_4 - 45h_3^6h_2^6(\varphi_1^2 + \varphi_2\varphi_3) \\
& - 54(h_3^2 + h_2^2)h_3^4h_2^4(\varphi_4 + \varphi_1\varphi_2\varphi_3) - 3h_3^2h_2^2\left(24(h_3^2 + h_2^2)^2 - 25h_3^2h_2^2\right)\varphi_1\varphi_4 \\
& + 63h_3^4h_2^4(\varphi_1\varphi_4 - \varphi_2^2\varphi_3^2) - 84(h_3^2 + h_2^2)h_3^2h_2^2\varphi_2\varphi_3\varphi_4 - 105h_3^2h_2^2\varphi_4^2 \quad (\text{A.21})
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\varphi_1 = \frac{7(h_3^2 + h_2^2) - (h_3^2 + h_2^2)(P_2 - 9)}{7} & \quad \varphi_3 = \frac{28h_3^2 + 7h_2^2 - (h_3^2 + h_2^2)(P_2 - 9)}{28} \\
\varphi_2 = \frac{(h_3^2 + h_2^2)(P_2 - 9) - 7h_2^2}{7} & \quad \varphi_4 = \frac{\varphi_2^2h_3^2}{4}
\end{aligned}$$

donde ${}^*\gamma_4^5$ es obtenida al sustituir P_2' .

$$\begin{aligned}
{}^*\gamma_4^6 = & 35h_3^8h_2^8 - 40(h_3^2 + h_2^2)h_3^6h_2^6\lambda_1 - h_3^4h_2^4\left(48(h_3^2 + h_2^2)^2 - 49h_3^2h_2^2\right)\lambda_2\lambda_3 \\
& - 4(h_3^2 + h_2^2)h_3^2h_2^2\left(16(h_3^2 + h_2^2)^2 - 33h_3^2h_2^2\right)\lambda_4 + 45h_3^6h_2^6(\lambda_1^2 + \lambda_2\varphi_3) \\
& + 54(h_3^2 + h_2^2)h_3^4h_2^4(\lambda_4 + \lambda_1\lambda_2\lambda_3) + 3h_3^2h_2^2\left(24(h_3^2 + h_2^2)^2 - 25h_3^2h_2^2\right)\lambda_1\lambda_4 \\
& - 63h_3^4h_2^4(\lambda_1\lambda_4 - \lambda_2^2\lambda_3^2) + 84(h_3^2 + h_2^2)h_3^2h_2^2\lambda_2\lambda_3\lambda_4 + 105h_3^2h_2^2\lambda_4^2 \quad (\text{A.22})
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\lambda_1 = \frac{7(h_3^2 + h_2^2) - (h_3^2 + h_2^2)(P_3 - 9)}{7} & \quad \lambda_3 = \frac{28h_2^2 + 7h_3^2 - (h_3^2 + h_2^2)(P_3 - 9)}{28} \\
\lambda_2 = \frac{(h_3^2 + h_2^2)(P_3 - 9) - 7h_3^2}{7} & \quad \lambda_4 = \frac{\lambda_2^2h_3^2}{4}
\end{aligned}$$

donde ${}^*\gamma_4^7$ es obtenida al sustituir P_3' .

$$\begin{aligned}
{}^*\gamma_4^8 = & -35h_3^8h_2^8 + 40(h_3^2 + h_2^2)h_3^6h_2^6\eta_1 + h_3^4h_2^4(48(h_3^2 + h_2^2)^2 - 49h_3^2h_2^2)\eta_2 \\
& - 4(h_3^2 + h_2^2)h_3^2h_2^2(16(h_3^2 + h_2^2)^2 - 33h_3^2h_2^2)\eta_3 - (128(h_3^2 + h_2^2)^4 \\
& - 408(h_3^2 + h_2^2)^2h_3^2h_2^2 + 147h_3^2h_2^2)\eta_4 - 45h_3^6h_2^6(\eta_1^2 + \eta_2) \\
& + 54(h_3^2 + h_2^2)h_3^4h_2^4(\eta_3 - \eta_1\eta_2) + 3h_3^2h_2^2(24(h_3^2 + h_2^2)^2 - 25h_3^2h_2^2)(\eta_4 + \eta_1\eta_3) \\
& + 24(h_3^2 + h_2^2)(6(h_3^2 + h_2^2)^2 - 13h_3^2h_2^2)\eta_1\eta_4 - 63h_3^4h_2^4(\eta_2^2 + \eta_1\eta_3) \\
& + 84(h_3^2 + h_2^2)h_3^2h_2^2(\eta_2\eta_3 - \eta_1\eta_4) + (168(h_3^2 + h_2^2)^2 - 189h_3^2h_2^2)\eta_2\eta_4 \\
& - 105h_3^2h_2^2(\eta_3^2 + \eta_2\eta_4) - 210(h_3^2 + h_2^2)\eta_3\eta_4 - 315\eta_4^2
\end{aligned} \tag{A.23}$$

$$\begin{aligned}
\eta_1 &= \frac{7(h_3^2 + h_2^2) - (h_3^2 + h_2^2)(P_4 - 9)}{7} \\
\eta_2 &= \frac{28(h_3^2 + h_2^2)(P_4 - 9)^2 - (h_3^2 + h_2^2)^2(P_4 - 9)^2 - 196h_3^2h_2^2}{196} \\
\eta_3 &= \frac{28h_3^2h_2^2(h_3^2 + h_2^2)(P_4 - 9) - (h_3^2 + h_2^2)^3(P_4 - 9)^2}{196} \\
\eta_4 &= \frac{h_3^2h_2^2(h_3^2 + h_2^2)^2(P_4 - 9)^2}{196}
\end{aligned}$$

donde ${}^*\gamma_4^9$ es obtenida al sustituir P_4' .

Referencias

- [1] H. Hallez, B. Vanrumste, R. Grech, J. Muscat, W. De Clercq, A. Vergult, Y. D'Asseler, K. P. Camilleri, S. G. Fabri, S. Van Huffel *et al.*, "Review on solving the forward problem in eeg source analysis," *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, vol. 4, no. 1, p. 1, 2007.
- [2] J. Sarvas, "Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 32, no. 1, p. 11, 1987.
- [3] H. Jasper, "Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography," *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 10, pp. 370–375, 1958.
- [4] J. Malmivuo and R. Plonsey, *Bioelectromagnetism: principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields*. Oxford University Press, 1995.
- [5] J. C. Mosher, R. M. Leahy, and P. S. Lewis, "EEG and MEG: forward solutions for inverse methods," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 46, no. 3, pp. 245–259, 1999.
- [6] M. Hämmäläinen, R. Hari, R. J. Ilmoniemi, J. Knuutila, and O. V. Lounasmaa, "Magnetoencephalography theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain," *Reviews of Modern Physics*, vol. 65, no. 2, p. 413, 1993.
- [7] P. Berg and M. Scherg, "A fast method for forward computation of multiple-shell spherical head models," *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 90, no. 1, pp. 58–64, 1994.
- [8] D. B. Geselowitz, "On the magnetic field generated outside an inhomogeneous vol. conductor by internal current sources," *IEEE Transactions on Magnetics*, vol. 6, no. 2, pp. 346–347, 1970.

- [9] M. S. Hamalainen and J. Sarvas, "Realistic conductivity geometry model of the human head for interpretation of neuromagnetic data," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 36, no. 2, pp. 165–171, 1989.
- [10] D. B. Geselowitz, "Green's theorem and potentials in a vol. conductor," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, no. 1, pp. 54–55, 1967.
- [11] A. Barnard, I. Duck, M. S. Lynn, and W. P. Timlake, "The application of electromagnetic theory to electrocardiology: li. numerical solution of the integral equations," *Biophysical Journal*, vol. 7, no. 5, p. 463, 1967.
- [12] A. Irimia and L. A. Bradshaw, "Ellipsoidal electrogastrographic forward modelling," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 50, no. 18, p. 4429, 2005.
- [13] F. Kariotou, "Electroencephalography in ellipsoidal geometry," *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, vol. 290, no. 1, pp. 324–342, 2004.
- [14] D. Gutiérrez, A. Nehorai, and H. Preissl, "Ellipsoidal head model for fetal magnetoencephalography: forward and inverse solutions," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 50, no. 9, p. 2141, 2005.
- [15] D. Gutiérrez and A. Nehorai, "Array response kernels for EEG and MEG in multi-layer ellipsoidal geometry," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 55, no. 3, pp. 1103–1111, 2008.
- [16] A. Irimia and L. A. Bradshaw, "Theoretical ellipsoidal model of gastric electrical control activity propagation," *Physical Review E*, vol. 68, no. 5, p. 051905, 2003.
- [17] P. Z. Rashev, M. P. Mintchev, and K. L. Bowes, "Application of an object-oriented programming paradigm in three-dimensional computer modeling of mechanically active gastrointestinal tissues," *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, vol. 4, no. 3, pp. 247–258, 2000.

- [18] N. Mirizzi and U. Scafoglieri, “Optimal direction of the eegrogastric signal in man,” *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 21, pp. 385–389, 1983.
- [19] G. Dassios, S. N. Giapalaki, A. N. Kandili, and F. Kariotou, “The exterior magnetic field for the multilayer ellipsoidal model of the brain,” *The Quarterly Journal of Mechanics and Applied Mathematics*, vol. 60, no. 1, pp. 1–25, 2007.
- [20] S. Giapalaki and F. Kariotou, “The complete ellipsoidal shell-model in eeg imaging,” in *Abst. and Applied Analysis*, vol. 2006. Hindawi Publishing Corporation, 2006.
- [21] G. Sona, “Numerical problems in the computation of ellipsoidal harmonics,” *Journal of Geodesy*, vol. 70, no. 1-2, pp. 117–126, 1995.
- [22] E. W. Hobson, *The theory of spherical and ellipsoidal harmonics*. CUP Archive, 1931.
- [23] G. Dassios, “Electric and magnetic activity of the brain in spherical and ellipsoidal geometry,” in *Mathematical Modeling in Biomedical Imaging I*. Springer, 2009, pp. 133–202.
- [24] D. Gutierrez and M. Alcocer-Sosa, “A third-order approximate solution of the eeg forward problem in four-shell ellipsoidal geometry,” in *Proceedings of the Forty Sixth Conference on Signals, Systems and Computers*. IEEE, 2012, pp. 633–637.
- [25] G. Dassios, *Ellipsoidal harmonics: theory and applications*. Cambridge University Press, 2012, vol. 146.
- [26] G. Dassios, D. Hadjiloizi, and F. Kariotou, “The octapolic ellipsoidal term in magnetoencephalography,” *Journal of Mathematical Physics*, vol. 50, p. 013508, 2009.
- [27] C. C. Zaragoza-Martínez and D. Gutiérrez, “Electro/magnetoencephalography beamforming with spatial restrictions based on sparsity,” *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 8, no. 6, pp. 615–623, 2013.

- [28] C. Aine, L. Sanfratello, D. Ranken, E. Best, J. MacArthur, T. Wallace, K. Gilliam, C. Donahue, R. Montao, J. Bryant, A. Scott, and J. Stephen, “MEG-SIM: A web portal for testing MEG analysis methods using realistic simulated and empirical data,” *Neuroinformatics*, vol. 10, no. 2, pp. 141–158, 2012.
- [29] Y. Cointepas, J.-F. Mangin, L. Garnero, J.-B. Poline, and H. Benali, “BrainVISA: software platform for visualization and analysis of multi-modality brain data,” *Neuroimage*, vol. 13, no. 6, p. 98, 2001.
- [30] F. Tadel, S. Baillet, J. C. Mosher, D. Pantazis, and R. M. Leahy, “Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis,” *Computational Intelligence and Neuroscience*, vol. 2011, p. 8, 2011.
- [31] A. Gramfort, T. Papadopoulo, E. Olivi, M. Clerc *et al.*, “OpenMEEG: opensource software for quasistatic bioelectromagnetics,” *Biomedical Engineering Online*, vol. 9, no. 1, p. 45, 2010.
- [32] D. J. Creel, “Visually evoked potentials,” Disponible en: <http://webvision.med.utah.edu/book/electrophysiology/visually-evoked-potentials>,, 2012.
- [33] D. Zaragoza-Martínez, Claudia Carolina y Gutiérrez, “New perspectives on the use of spatial filters in magnetoencephalographic array processing,” *Computación y Sistemas, An International Journal on Computer Science and Applications*, vol. 20, no. 1, pp. 115–125, 2016.
- [34] J. C. Mosher, R. M. Leahy, and P. S. Lewis, “Eeg and meg: forward solutions for inverse methods,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 46, no. 3, pp. 245–259, 1999.
- [35] D. I. Escalona-Vargas, D. Gutiérrez, and I. Lopez-Arevalo, “Performance of different metaheuristics in eeg source localization compared to the cramér–rao bound,” *Neurocomputing*, vol. 120, pp. 597–609, 2013.

- [36] C. H. Muravchik and A. Nehorai, “EEG/MEC error bounds for a static dipole source with a realistic head model,” *IEEE Transactions on Signal Processing*, vol. 49, no. 3, pp. 470–484, 2001.
- [37] M. Alcocer-Sosa and D. Gutiérrez, “Third-order harmonic expansion of the magnetoencephalography forward and inverse problems in an ellipsoidal brain model,” *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 2016.
- [38] M. Alcocer-Sosa, and D. Gutiérrez, “Electroencephalography in ellipsoidal geometry with fourth-order harmonics,” in *Proceeding of 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. Orlando, FL, USA: IEEE, August, 2016.