

6 Mathematische technieken voor neuromusculair onderzoek

JF Williams, Geertje Hek, Alistair Vardy, Vivi Rottschäfer, Jan Bouwe van den Berg en Joost Hulshof

Binnen de neurowetenschappen zijn er tegenwoordig ontzettend veel manieren om onderzoek te doen. Ethische en praktische factoren beperken echter de toepasbaarheid van veel technieken bij onderzoek naar het zenuwstelsel. In veel spieronderzoek is het niet wenselijk en soms zelf vervelend voor de proefpersoon om direct aan het zenuwstelsel zelf metingen te verrichten. Metingen aan de buitenkant van het lichaam geven een ratjetoe van alle informatie die zich onder de huid afspeelt. Het ontrafelen van deze informatie is waar we in dit artikel op uit zijn.

α -motorneuronen en motor-eenheden

We gebruiken onze spieren om te bewegen. Ons zenuwstelsel activeert onze spieren door er elektrische pulsen naartoe te sturen. Deze elektrische pulsen gaan over het spieroppervlak waardoor de spier samentrekt. Als we beter kijken, zien we dat spieren zijn opgebouwd uit kleinere eenheden, spiervezels genaamd. Eén spier wordt aangestuurd door een heleboel zenuwen. Deze zenuwen heten alpha-motorneuronen. Elk van deze zenuwen stuurt een aantal spiervezels aan. Een alpha-motorneuron en zijn spiervezels vormen een geheel, dat we een motor-eenheid zullen noemen. Kleine spieren hebben 10 van deze motor-eenheden. In grote spieren kan dit aantal oplopen tot 300.

Als we onze spieren aanspannen, zijn er motor-eenheden actief. Niet alle motor-eenheden zijn tegelijk actief. Als we onze spieren vrijwillig aanspannen worden eerst de kleinere motor-eenheden geactiveerd en pas bij zwaardere inspanning ook de grotere. Bij vrijwillige inspanning is de recruiteringsvolgorde dus van klein naar groot. Op deze manier kunnen we op verschillende inspanningsniveaus de kracht goed doseren. Naast vrijwillige inspanning is het ook mogelijk een spier kunstmatig te activeren. Door kleine elektrische schokjes toe te dienen. Als er op deze manier inspanning wordt geleverd, dan is de recruiteringsvolgorde van groot naar klein. Bovendien worden bij kunstmatige stimulatie van een spier alle motor-eenheden op hetzelfde moment geactiveerd, terwijl bij vrijwillige inspanning de motor-eenheden op verschillende tijdstippen worden geactiveerd.

Bij spierziekten zoals polio of Duchenne spierdystrofie verzwakken de spieren. Bij polio komt dit doordat de verbindingen tussen de alpha-motorneuronen en de spiervezels afsterven. Als een verbinding afsterft, dan raakt de spier een motor-eenheid kwijt. Bij Duchenne spierdystrofie zorgt het ontbreken van een specifiek spiereiwit ervoor dat spiercellen afsterven. Ook dit leidt tot een vermindering van motor-eenheden. Om de progressie van spierziekten bij te kunnen houden, zouden we graag weten hoeveel motor-eenheden een spier bevat.

In dit artikel bekijken wij een techniek om het aantal motor-eenheden in een spier te bepalen. Een veelgebruikte techniek bij neurologisch onderzoek naar spieren is het meten van de elektrische activiteit op de huid. Een probleem hierbij is dat de gemeten

signalen niet alleen van de spieren komen. Elektrische signalen van het hart en de andere organen worden ook door de huid geleid. De geleidende eigenschappen van de huid worden ook benut door bijvoorbeeld leugendetectoren. Het totaal dat we meten, is een combinatie en vervorming van signalen. Gelukkig is de activiteit van spieren krachtig. Als we vlak boven een spier meten, is dit signaal krachtig genoeg om de overige signalen te overstemmen. Het meten van de elektrische activiteit van de spieren wordt elektromyografie (EMG) genoemd. Onze interesse gaat uit naar het meten van de activiteit van de motor-eenheden. Om nauwkeurige metingen te verrichten, worden de spieren bedekt met een matje van elektroden. Bij een vrijwillige of (met elektrische schokjes) gestimuleerde inspanning zien we activiteit die is opgebouwd uit de activiteit van verschillende motor-eenheden. Helaas liggen de spiervezels van motor-eenheden niet netjes gebundeld, maar kriskras door elkaar. Dit betekent dat de elektrische activiteit die binnenkomt bij elke elektrode op het matje een mengelmoes van signalen is.

Om het probleem te illustreren, voeren we een gedachtenexperiment uit. Stel we zouden elk van de motor-eenheden één voor één kunnen activeren. Elke motor-eenheid zou dan zijn eigen 'vingerafdruk' achterlaten. Als we elke vingerafdruk zouden kennen, dan is het probleem gereduceerd tot het bepalen van het aantal verschillende vingerafdrukken in de gemeten signalen. Helaas geven de motor-eenheden hun vingerafdrukken niet zomaar prijs. Een manier om dit probleem te omzeilen, is om een serie van elektrische schokjes toe te dienen in oplopende sterkte. Bij de eerste schokjes is slechts de grootste motor-eenheid actief. Daarna komen één voor één de kleinere motor-eenheden erbij. We zien op deze manier de optelsom van de vingerafdrukken. Door van het gemengde signaal de vorige af te trekken, krijgen we de individuele vingerafdrukken. Deze aanpak werkt mits het totaal aan signalen niet te vervuild is. De vervuiling die optreedt, noemen we ruis. Het is noodzakelijk dat de activiteit van de motor-eenheden groter is dan de ruis om ze nog te kunnen onderscheiden. Op dit moment wordt dit proces met de hand uitgevoerd. Dit is echter een tijdrovende bezigheid die moet worden uitgevoerd door een expert, en waarvoor geavanceerde apparatuur nodig is. Ons doel is een manier te vinden om het aantal motor-eenheden te bepalen op een automatische, eenvoudig uit te voeren wijze. Als we aannemen dat alle vingerafdrukken uniek zijn, hoeven we alleen te weten hoeveel verschillende componenten er aanwezig zijn in het totaal van signalen. Hierbij biedt de wiskunde een uitkomst.

Bepaling van principale componenten voor data met vertragingen

Gegeven een verzameling data $X \in \mathbb{R}^{m,n}$ is het een klassieke taak om het aantal principale componenten te bepalen. Over de gemeten data worden typisch aangenomen dat ze van de vorm

$$X_{ij} = \sum_{k=1}^N C_{ik} v_k(t_j) + \eta_{ij} \quad (6.1)$$

zijn, waar $X, \eta \in \mathbb{R}^{m,n}$, $C \in \mathbb{R}^{m,N}$, en $\{t_j\}_{j=1}^m$ zijn de tijdstippen waarop het signaal gesampled is. Dat wil dus zeggen dat de n signalen kunnen worden uitgedrukt als lineaire combinaties van een klein aantal N ($N \ll n$) basisvectoren, plus ruis η_{ij} . In dit probleem is het voornamelijk van belang om de dimensie N van de opspannende

verzameling $\{v_k\}$ te bepalen, corresponderend met het aantal actieve motor-eenheden.

Bij afwezigheid van ruis kan het probleem worden opgelost door de data te ontbinden in hun *principale componenten* door middel van een *singuliere waarden decompositie*: we vinden matrices $U \in \mathbb{R}^{m,m}$, $V \in \mathbb{R}^{n,n}$, $\sigma \in \mathbb{R}^m$ zodat

$$U^T X V = [\text{diag}(\sigma) 0_{n,m-n}].$$

Bovendien zijn U en V orthogonale matrices en $\sigma_i \geq \sigma_{i+1} \geq 0$. Van belang hierbij is dat als de matrix rang $N < n$ heeft, dan $\sigma_{N+1} = \dots = \sigma_n = 0$. In dat geval zijn er precies N principale componenten. In het algemeen zijn echte meetgegevens niet zo netjes, en experimentele afwijkingen zorgen ervoor dat $\sigma_i > 0$ voor alle i . Maar de relatieve grootte van de principale waarden σ_i kan ons nog steeds veel informatie geven. In het bijzonder is σ_{k+1} gelijk aan de afstand van X tot de verzameling van matrices met rang k :

$$\sigma_{k+1} = \min_{\text{rang}(Y)=k} \|X - Y\|_2.$$

Gegeven een drempelwaarde ε kunnen we de ε -rang r_ε van een matrix te definiëren door te eisen dat

$$\sigma_{r_\varepsilon} > \varepsilon \geq \sigma_{r_\varepsilon+1}.$$

In het voorliggende probleem kunnen we deze ideeën niet direct toepassen omdat er *twee* verschillende bronnen van fouten zijn:

1. Experimentele fouten van onbekend type en grootte *in* elk kanaal (“ruis”).
2. Vertragingen van onbekende grootte *tussen* alle paren van signalen.

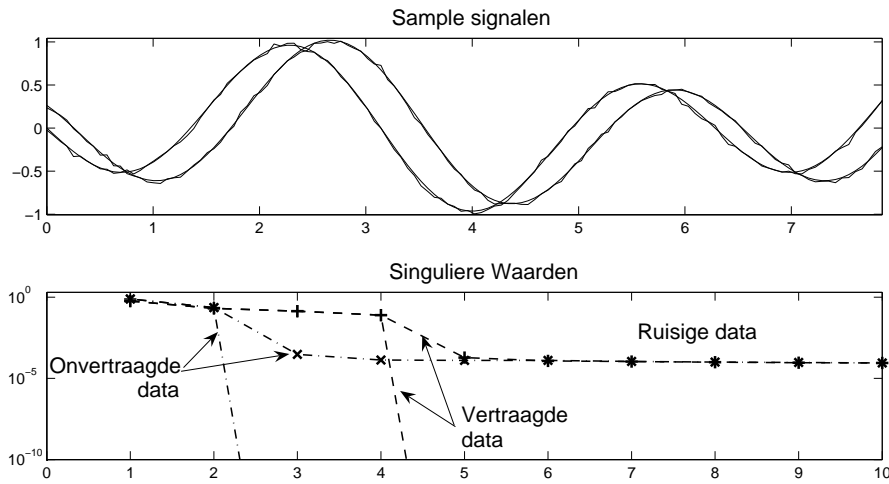
Fouten van de eerste soort zijn wijdverbreid en niet bijzonder problematisch; fouten van het tweede type moeten we nader bekijken. De metingen beginnen niet allemaal op hetzelfde tijdstip in relatie tot het begin van het signaal in de spieren. Hierdoor zijn de metingen ten opzichte van elkaar enigszins vertraagd. Laten we aannemen dat het tijdvertraagde signaal gegeven wordt door (cf. (6.1))

$$\hat{X}_{ij} = \sum_{k=1}^N C_{ik} v_k(t_j + s_i) + \eta_{ij},$$

waarbij s_i de tijdsvertraging in de i -de meting is. Dan

$$\begin{aligned} \hat{X}_{ij} &= \sum_{k=1}^N C_{ik} \left(v_k(t_j) + s_i v_k'(t_j) + \frac{s_i^2}{2} v_k''(t_j) + \dots \right) + \eta_{ij} \\ &\simeq \sum_{k=1}^N C_{ik} (v_k(t_j) + s_i v_k'(t_j)) + \eta_{ij} \quad (\text{bij kleine vertragingen}) \\ &= \sum_{k=1}^N C_{ik} v_k(t_j) + \sum_{k=1}^N \tilde{C}_{ik} \tilde{v}_k(t_j) + \eta_{ij}. \end{aligned}$$

De functies \tilde{v}_k kunnen nu niet als lineaire combinaties van de v_k geschreven worden, dus zelfs zonder ruis zouden we de rang van de matrix en de oegenschijnlijke dimensie van de basis van principale componenten hebben verdubbeld.



Figuur 6.1: Boven: voorbeeldsignaal met typische vertraging en kleine ruis. Onder: de singuliere waarden voor de data zonder ruis nemen af tot $\sigma_i = 10^{-40}$ na $N = 2$ respectievelijk $N = 4$ voor de onvertraagde en vertraagde data. Kiezen we in dit voorbeeld $\varepsilon = 10^{-3}$ dan doet de toevoeging van ruis niets af aan de bepaling van de ε -rang, maar de vertragingen verdubbelen de schatting voor het aantal principale componenten.

We geven een klein voorbeeld om dit te illustreren. Beschouw matrices van de vorm

$$\begin{aligned} X_{ij} &= \alpha_i \sin(t_j) + \beta_i \sin(2t_j), & i = 1, \dots, 10, t_j \in [0, 5\pi] \\ \hat{X}_{ij} &= \alpha_i \sin(t_j + s_i) + \beta_i \sin(2t_j + s_i) \end{aligned}$$

waar α_i, β_i, s_i willekeurig gekozen zijn in $[-1, 1]$, en $\varepsilon = 10^{-3}$. In dit voorbeeld hebben we $N = 2$ en $n = 10$ genomen. In Figuur 6.1 tonen we een signaal met en zonder vertragingen en ruis en daaronder de bijbehorende singuliere waarden.

Dit voorbeeld toont dat we de singuliere waarde decompositie niet zomaar kunnen toepassen, zelfs niet met een drempelwaarde, om een goede schatting te krijgen voor de dimensie van de basis van principale componenten voor de vertraagde data met ruis. Om het aantal principale componenten te bepalen gaan we in twee stappen te werk. Eerst nemen we aan dat we de dimensie van de basis weten en zoeken we de beste/juiste verschuivingen, die de tijdsvertragingen “opheffen”. Daarna zullen we proberen de juiste dimensie te bepalen.

Het komt er dus op neer dat we de verschuivingen zo zouden willen kiezen dat ze σ_{N+1} minimaliseren, even aannemende dat we N weten. In de praktijk blijkt dat echter een zeer gedegenereerd en moeilijk probleem. In plaats daarvan bekijken we

$$V = -\frac{\sum_{i=1}^N \sigma_i}{\sum_{i=1}^n \sigma_i} = -\sum_{i=1}^N \sigma_i \quad (\text{door normalisatie}). \quad (6.2)$$

Hierbij nemen we dus aan dat N een vast getal is. Als de singuliere waarden snel

afnemen voor $i > N$ dan

$$-\sum_{i=1}^N \sigma_i \simeq -\sum_{i=1}^n \sigma_i + \sigma_{N+1} \simeq -1 + \sigma_{N+1},$$

en in zulke gevallen is de minimalisatie van (6.2) een goede benadering voor σ_{N+1} .

Het is goed om hier op te merken dat singuliere waarde decompositie een *lineair* probleem is, terwijl het vinden van de beste verschuivingen (om de vertragenen te compenseren) een essentieel *niet-lineair* probleem is. We hebben drie methoden getest om de functionaal in (6.2) te minimaliseren met betrekking tot de verschuivingen:

- A1. Een pseudo-Newton methode voor het vinden van een nulpunt van ∇V met behulp van `minunc` in de Optimalisatie Toolbox van Matlab.
- A2. Een gradiënt evolutie van V met betrekking tot een artificiële tijd door middel van

$$\frac{ds_i}{dt} = -\frac{\partial V}{\partial s_i}$$

via de code `ode113` in Matlab.

- A3. Direct zoeken met de Matlab routine `fminsearch`.

De resultaten van de algoritmes A1 en A2 zijn vrijwel identiek, maar A2 kost ongeveer tien keer zoveel tijd. De resultaten van A3 zijn minder bevredigend en zijn tien keer zo langzaam als A2.

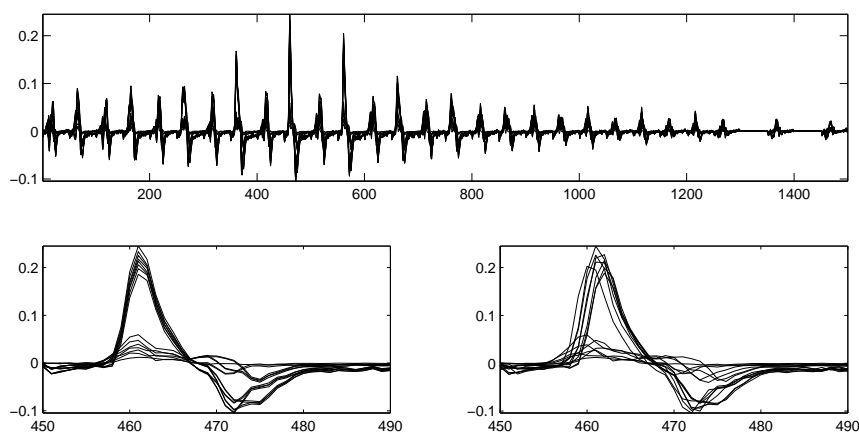
We nemen nu aan dat we redelijke schattingen hebben voor het minimale aantal N_{\min} en het maximale aantal N_{\max} principale componenten. Dan voeren we de minimalisatie procedure uit met betrekking tot de verschuivingen. Dit leidt, voor vaste N , tot de beste teruggeschoven data.

In het ideale geval zouden we graag een duidelijk stap willen zien van grote naar kleine singuliere waarden (zoals in het voorbeeld in Figuur 6.1), zodat we een duidelijke ε -rang kunnen bepalen. Helaas lijkt het niet mogelijk om op goede gronden een waarde van ε te kiezen. In plaats daarvan bepalen we voor elke (vaste) $N \in [N_{\min}, N_{\max}]$ de maximale verhouding tussen opeenvolgende singuliere waarden:

$$m(N) = \max_k \frac{\sigma_k}{\sigma_{k+1}}. \quad (6.3)$$

Laat $N_r(N)$ de waarde van k zijn waarvoor dit maximum wordt aangenomen. $N_r(N)$ is dan de schatting voor het aantal principale componenten als we de verschuivingen geoptimaliseerd hebben voor de N grootste componenten. Voor consistentie is duidelijk vereist dat voor het werkelijke aantal principale componenten geldt dat $N_r(N) = N$. Natuurlijk kunnen er meerdere waarden van N zijn waarvoor aan deze consistentie eis is voldaan. Als beste schatting voor het werkelijk aantal principale componenten, kiezen we de N die de verhouding $m(N)$ maximaliseert. Conceptueel vindt deze benadering de dimensie waarin er de duidelijkste stap van “grote” naar “kleine” componenten is. Aan de andere kant, dit sluit niet uit dat de data in elke meting bestaat uit één hele grote component en verscheidene kleinere. In dat geval blijkt het erg moeilijk om de kleine signalen van de ruis te onderscheiden omdat de vertragenen het klassieke signaal-versus-ruis probleem versterken.

Samenvattend is het totale algoritme als volgt:



Figuur 6.2: Artificiële data. Boven: het complete signaal in alle kanalen. Links-onder: detail van de onvertraagde data. Rechts-onder: detail van de vertraagde data. Na optimalisatie van de verschuivingen zijn de originele data en de teruggeschoven data in essentie niet te onderscheiden.

1. Minimaliseer V in (6.2) met betrekking tot verschuivingen, $N \in [N_{\min}, N_{\max}]$.
2. Bepaal $m(N)$ in (6.3) voor de teruggeschoven data.
3. Maximalisatie van $m(N)$ met betrekking tot N leidt tot de schatting van het aantal principale componenten.

In Figuur 6.2 laten we een test met artificiële data zien. Deze zijn “gesimuleerd” door een van de experimentatoren. De resultaten van het algoritme zijn samengevat in Tabel 6.1.

Conclusies

We hebben gezien dat het algoritme succesvol is in het reduceren van het effect van de vertragingen in de data, zodat het een betrouwbare schatting voor het aantal principale componenten geeft. Na voltooiing van dit verslag zijn we voorzien van “echte”

N	N_r	$\sigma_{N_r}/\sigma_{N_r+1}$	Rekentijd (s)
6	6	125	47
5	5	98	45
4	4	2731	33
3	4	113	39
2	4	31	31

Tabel 6.1: Resultaten van het algoritme met verschaft “gesimuleerde” data. We concluderen hieruit terecht dat er vier principale componenten zijn.

data, en onze voorlopige conclusie is dat de benadering met het beschreven algoritme hierbij ook goed lijkt te werken, maar dat de gradiënt evolutie (algoritme A2) het meest geschikt is. Hier moet nog diepgaander naar gekeken worden. Er is nog een punt waarop progressie kan worden geboekt. We hebben namelijk geen informatie gebruikt over de structuur van de signalen, terwijl dat ons toch zou moeten kunnen helpen bij het ontrafelen van het juiste aantal principale componenten.

De vraag die we hier bekeken hebben bestaat eigenlijk uit twee componenten. Hoe kunnen we de data terugschuiven zodat de vertragingen worden opgeheven? En hoe kunnen we daarna het aantal principale componenten bepalen? We denken dat we de eerste vraag beter kunnen beantwoorden. Dat is niet verrassend, want de tweede vraag is een oud probleem dat niet volledig is opgelost in veel praktische situaties.

Een andere manier om inzicht te krijgen in het werken van motor-eenheden is te kijken naar het gedrag van de zenuwen die de spieren aansturen, de alpha-motorneuronen. In ditzelfde onderzoek hebben we ook een stochastisch model voor een alpha-motorneuron opgesteld om het activatiegedrag te onderzoeken. Een zenuw krijgt invoer van andere zenuwen in de vorm van elektrische pulsjes. De zenuw reageert op het totaal van deze pulsen door zelf ook pulsen te genereren. Een alpha-motorneuron krijgt zijn invoer van het centrale zenuwstelsel en stuurt zijn pulsen naar zijn spiervezels. Het model is ontworpen om pulsen van het centrale zenuwstelsel op te vangen en daarop zelf pulsen te sturen. Simulaties van het model geven een realistisch beeld van het pulsgedrag van een alpha-motorneuron.

