

Universität Leipzig

Fakultät für Physik und Geowissenschaften

Intrinsische Rauschunterdrückung bei LCMV Beamformer und Minimum Norm Estimate bei Magnetenzephalographie

Abschlussarbeit zur Erlangung des akademischen Grades
Bachelor of Science (B.Sc.)

vorgelegt von

Carlo Michaelis

geb. am 29.09.1989 in Dieburg

Erstgutachter: Herr Dr. Burkhard Maess

Zweitgutachter: Herr Prof. Dr. Jürgen Haase

Dieses Dokument ist unter folgender Lizenz veröffentlicht:
Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0)

Selbstständigkeitserklärung

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die im Literaturverzeichnis angegebenen Quellen benutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder noch nicht veröffentlichten Quellen entnommen sind, sind als solche kenntlich gemacht.

Die Zeichnungen oder Abbildungen in dieser Arbeit sind von mir selbst erstellt worden oder mit einem entsprechenden Quellennachweis versehen.

Diese Arbeit ist in gleicher oder ähnlicher Form noch bei keiner anderen Prüfungsbehörde eingereicht worden.

Leipzig, den XX.XX.2015

Carlo Michaelis

Zusammenfassung

...

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	6
Biologische Grundlagen	8
Grundlagen der Magnetenzephalographie	11
Artefakte und Rauschen	15
Hintergrund zur Quelllokalisation	20
Grundlagen und Vorwärtsmodell	20
Rückwärtsmodell	24
Hypothese	30
Methodik	32
Grundlage	32
Allgemeines Verfahren	33
Vorverarbeitung	34
Quellrekonstruktion	37
Weitere Analysen	39
Vergleichbarkeit der Lösungen	39
Ergebnisse	41
Bewegungsprofile	41
Frequenzanalyse	41
Signal-Rausch-Verhältnis	42
Vorverarbeitung	46
Quellrekonstruktionen und Zeitverläufe	48
Diskussion	54
Literaturverzeichnis	56

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Gyrus temporalis superior (STG) und auditorischer Kortex	10
Abb. 2	Prinzip eines Flux-Transformators	13
Abb. 3	Superposition der Quellaktivität an den Sensoren	21
Abb. 4	Volumenleiter, berechnet mittels Boundary Element Model (BEM) .	22
Abb. 5	Schema der Datenverarbeitung	35
Abb. 6	Bewegungsprofile der Versuchspersonen	42
Abb. 7	Frequenzanalyse auf Basis eines Blocks	43
Abb. 8	Karte der Sensoren des <i>Vectorview</i> MEG-Gerätes	44
Abb. 9	Kanalaktivität der Magnetometer der Rohdaten und der SSS-korrigierten Daten in Block 4 von Versuchsperson pa07.	47
Abb. 10	Gemessene Aktivität an den Gradiometern	49
Abb. 11	Gemessene Aktivität an den Magnetometern	49
Abb. 12	Quellaktivität von Versuchsperson pa07	51
Abb. 13	Zeitverlauf der Aktivität von Versuchsperson pa07	52
Abb. 14	Quellaktivität von Versuchsperson pa10	53

Einleitung

Auf dem Weg des Verstehens des eigenen menschlichen Geistes, kam es in den letzten Jahren - ca. seit Mitte der 1990er Jahre - zu einer beschleunigten Entwicklung von Verfahren und Methoden zur Messung der Gehirnaktivität, was seitdem zu einem deutlich besseren Verständnis der zerebralen Prozesse beigetragen hat. Vor allem der rasant zunehmenden und günstiger werdenden Computertechnologie ist es zu verdanken, dass heute Berechnungen möglich sind, die selbst vor 10 Jahren noch nahezu undenkbar waren. Es wird jedoch immer deutlicher, dass diese Entwicklung erst am Anfang steht. Neben der direkten Messung zerebraler Aktivitäten - wie es in dieser Arbeit der Fall ist - wird es zunehmend auch zu Simulation von neuronalen Prozessen kommen, was durch den aktuellen Aufschwung künstlicher neuronaler Netzwerke, insbesondere durch Deep Learning derzeit deutlich wird (z.B. Ciresan, Meier & Schmidhuber, 2012). Das zeigt, dass auch in den traditionellen Neurowissenschaften künftig deutlich komplexere Modelle verwendet werden können.

Bei der Untersuchung des Gehirns bilden die Quellen (Orte) und Aktivitäten (Potentiale) die zentralen Größen. Unterschiedliche Verfahren eignen sich entsprechend ihrer Eigenschaften eher um Orte in hoher räumlicher Auflösung oder Aktivitäten in hoher zeitlicher Auflösung zu messen. Dabei werden im Folgenden nur nicht-invasiven Verfahren betrachtet. Eine Bildgebung, also die Bestimmung der Physiologie oder bei funktionellen Verfahren auch der physiologischen Quellen einer Aktivität mit möglichst hoher räumlicher Auflösung wird klassisch mit tomographischen Verfahren ermöglicht, z.B. Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und Computertomographie (CT). Enzephalografische Verfahren sind hingegen auf eine hohe zeitliche Auflösung der zerebralen Aktivität spezialisiert. Zu diesen gehören Elektroenzephalographie (EEG) und Magnetenzephalographie (MEG).

Mit zunehmender Rechenkapazität und entsprechenden Modellen lassen sich inzwischen auch mit enzephalografischen Verfahren (z.B. EEG, MEG) die Quellen der Ak-

tivität bestimmten. Die Messung erfolgt dabei nur an der Oberfläche des Kopfes, eine Lokalisation erfolgt somit indirekt. Diese Verfahren haben den entscheidenden Vorteil, dass ihre zeitliche Auflösung meist so hoch ist, dass sie Veränderungen im Gehirn noch im Millisekundenbereich erfassen können. Zum Vergleich: Bildgebende funktionelle Verfahren, welche zusätzlich zur Bildgebung auch die Aktivität erfassen können - wie die funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) - liegen hier meist nur im Bereich von Sekunden. Auch wenn die enzephalografischen Verfahren in der zeitlichen Auflösung sehr gut sind, ihr Nachteil bleibt nach wie vor eine noch eher unpräzise Lokalisationsfähigkeit. Bei MEG-Messungen kommt erschwerend die hohe Verrauschung der Daten hinzu. Während die Messgrößen im Bereich von Femto-Tesla liegen, ist selbst der Herzschlag am Gehirn noch im Bereich von Picotesla messbar. Netzstrom mit 50 Hz und die Schwingung des Bahnnetzes mit $16,67\text{ Hz}$, sowie deren Harmonische sind beispielsweise am Standort des Max-Planck-Instituts für kognitive Neurowissenschaften in Leipzig trotz starker Abschirmung deutlich messbare Größen in jeder MEG-Messung (siehe auch Abschnitt „Allgemeine Rauschunterdrückung“ auf Seite 15). Die Frequenzen der genannten Artefakte in den Rohdaten lassen sich mit Hilfe einer Fourier-Analyse abschätzen, wie in Abbildung 7 auf Seite 43 dargestellt.

Verschiedene Faktoren beeinflussen folglich die Messung, die niemals unter idealen Bedingungen statt findet. Es liegen unterschiedliche Möglichkeiten der Vermeidung und Unterdrückung vor. Während der Hersteller des verwendeten Gerätes *Vectorview* (Elekta Neuromag, Elekta Oy, Helsinki, Finland) das Programm *MaxFilter* als Teil der *Neuromag*-Software mit liefert, mit der eine Trennung zwischen äußeren und inneren Quellen möglich ist (siehe Abschnitt „Softwareseitige Rauschunterdrückung“ auf Seite 16), soll es Ziel dieser Bachelorarbeit sein die Robustheit verschiedener Verfahren gegenüber den angesprochenen Rauschgrößen zu erproben. Dabei werden die Verfahren mit und ohne voriger Verwendung von *MaxFiter* gegenübergestellt.

Die Hypothese soll lauten, dass das Quellrekonstruktionsverfahren Beamformer relativ stabil gegenüber Rauschen sein müsste und eine Anwendung softwareseitiger Filterverfah-

ren nicht nötig ist, um eine gute Lokalisation zu erreichen, während das Quellrekonstruktionsverfahren Minimum Norm Estimate ohne vorherige Anwendung von Filterverfahren eher zu unpräziseren Ergebnissen führen sollte. Die Hypothese wird im entsprechenden Abschnitt auf Seite 30 formuliert und begründet.

Im Folgenden werden zunächst die Grundlagen zur Biologie, zum Messverfahren und Rauschen erläutert. Anschließend soll im Abschnitt „Hintergrund zur Quelllokalisation“ auf die Quelllokalisation und die dafür benötigten Modelle eingegangen werden. Im Abschnitt „Methodik“ ab Seite 32 wird dann beschrieben wie die formulierte These geprüft wurde. Das Ergebnisse wird dann im Abschnitt „Ergebnisse“ und „Diskussion“ ab den Seiten 41 bzw. 54 vorgestellt und diskutiert werden.

Biologische Grundlagen

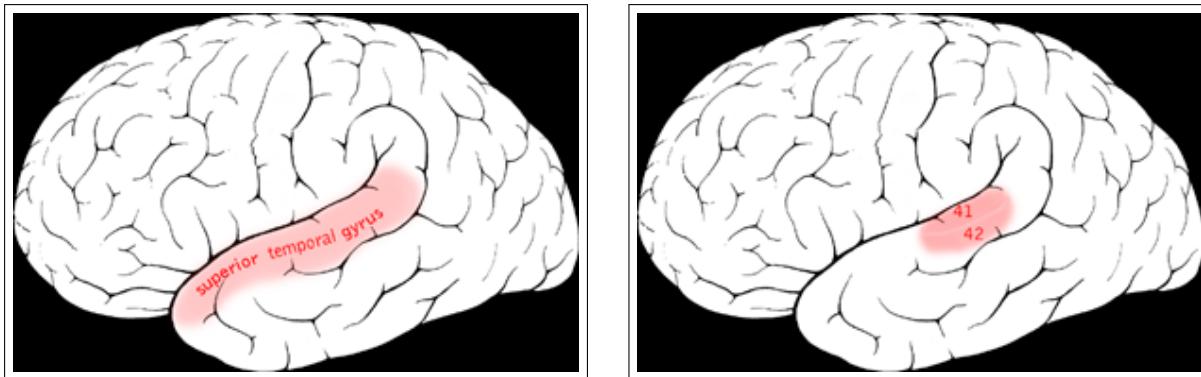
Kopf- und Gehirnstruktur. Der Kopf als Träger des Gehirns besteht aus mehreren Komponenten, welche zum messtechnischen Verständnis von großer Relevanz sind. Die Kopfoberfläche (head shape) bzw. Kopfhaut (scalp) ist der äußerste Bereich. An diesem liegen bei EEG- und MEG-Messungen die Sensoren zur Messung an (bzw. ca. 2 cm darüber). Unterhalb der Kopfoberfläche befindet sich der Schädelknochen (skull), welcher das darin liegende Gehirn schützt. Das Gehirn wiederum ist von einer Bindegewebsschichten umgeben, der Hirnhaut. Die Gehirnmasse selbst, lässt sich grob in zwei Bereiche einteilen, die graue Substanz und die weiße Substanz. Während die graue Substanz eine hohe Dichte an Zellkörpern und eher weniger myelinisierte Axone enthält, enthält die weiße Substanz entsprechend viele lange und myelinisierte Axone und eher weniger Zellkörper. Im Gehirn liegt die graue Substanz eher in äußeren Bereichen und umhüllt die weiße Substanz. Die beiden groben Typen der Gehirnmasse weisen unterschiedliche messtechnische Eigenschaften auf, so ist die Leitfähigkeit der grauen Substanz isotrop, während die der weißen Substanz anisotrop ist (Logothetis, Kayser & Oeltermann, 2007).

Elektrische und magnetische Eigenschaften der Nervenzellen. Alle Nervenzellen des Körpers kommunizieren durch kleine elektrische Ströme. Dabei können zwei

unterschiedliche Arten der elektrischen Aktivität unterschieden werden (da Silva & Van Rotterdam, 1998). Die *postsynaptischen Potentiale* und die u.U. daraus resultierenden *Aktionspotentiale*. Im Gleichgewicht besitzen Nervenzellen ein *Ruhepotential* im Bereich von ca. -70 mV . Graduelle lokale Änderungen des Membranpotentials werden als *exzitatorisches postsynaptisches Potential* (EPSP) bezeichnet, wenn sie zur Auslösung eines Aktionspotentials beitragen. *Inhibitorische postsynaptisches Potential* (IPSP) bezeichnen im Gegensatz graduelle Potentialveränderungen, die der Auslösung eines Aktionspotentials entgegenwirken. Wird an der Zellmembran ein bestimmter Potentialschwellwert, der bei ca. -55 mV liegt, überschritten, so kommt es zu einer beschleunigten Ausschüttung von Ionen. Der in Folge auftretende Ionenstrom resultiert in einer starken Potentialverschiebung auf bis zu $+20\text{ mV}$ bis $+30\text{ mV}$ führt. Das Aktionspotential dauert jedoch nur ca. $1\text{-}2\text{ ms}$ und wird während seiner Ausbreitung über mehrere Nervenzellen schnell wieder abgedämpft. Da zusätzlich die Wahrscheinlichkeit für eine präzise synchrone Ausbreitung sehr gering ist, ist die Messung der elektrischen und magnetischen Felder eines Aktionspotential sehr unwahrscheinlich. Was hingegen gut erfasst werden kann sind die postsynaptischen Potentiale, welche die Ursache für ein Aktionspotential bilden können. Die Potentiale breiten sich - verglichen mit dem Aktionspotential - langsamer und gleichmäßiger über größere Nervenzellen-Strukturen aus. Die von ihnen verursachten elektrischen und magnetischen Felder können an der Oberfläche, d.h. außerhalb der Kopfhaut, gemessen werden.

ERP und ERF. Das *ereigniskorrelierte Potential* (event-related potential, ERP) bezeichnet ein elektrisches Potential, welches im Gehirn auftritt und mit einem EEG (Elektroenzephalogramm) detektiert werden kann (Luck, 2014). Es tritt leicht verzögert mit einem bestimmten Ereignis in der Umwelt auf. Da im MEG (Magnetenzephalogramm) im Gegensatz zum EEG keine Potentiale, sondern nur Felder und deren Verteilungen und Intensität gemessen werden kann, wird dort der Begriff des *ereigniskorrelierten Feldes* (event-related field, ERF) eingeführt (Brown & Hagoort, 1999).

Ein klassisches Beispiel eines ERP bzw. ERF ist die MMN, die so genannte *Mismatch*



(a) Gyrus temporalis superior (STG), enthält den auditorischen Kortex.

Verwendet von „Auditory cortex“.

(18. März 2015). In Wikipedia, The Free Encyclopedia. Abgerufen 19:47, 04. August 2015, von https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Auditory_cortex&oldid=653871107

(b) Auditorischer Kortex in den Brodmann Arealen 41 und 42.

Verwendet von „Superior temporal gyrus“.

(20. Juli 2015). In Wikipedia, The Free Encyclopedia. Abgerufen 19:57, 04. August 2015, von https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Superior_temporal_gyrus&oldid=672262435

Abbildung 1. Gyrus temporalis superior (STG) und auditorischer Kortex

Negativity. Das Ereignis ist in diesem Fall die Änderung eines zuvor geregelten Stimulus. Werden z.B. hinreichend viele Töne gleicher Höhe, Länge und Lautstärke am gleichen Ohr abgespielt und folgt dann eine Änderung des Stimulus, z.B. andere Höhe, Länge, Lautstärke oder eine Präsentation am anderen Ohr, so folgt auf dieses Ereignis eine Änderung des elektrischen Potentials im Gehirn bzw. eine Änderung des magnetischen Feldes im Gehirn im Abstand von ca. 150-250 ms zum Stimulus. Das experimentelle Design, welches eine einfache Abweichung unter vielen gleichen Stimuli vorsieht, wird als *Oddball-Paradigma* bezeichnet (Squires, Squires & Hillyard, 1975; Risto Näätänen, Paavilainen, Alho, Reinikainen & Sams, 1989; Paavilainen, Alho, Reinikainen, Sams & Näätänen, 1991). Das Ereignis („anderer Ton“) ist korreliert mit dem Auftreten eines Potentials (ERP) bzw. eines Feldes (ERF) im Gehirn, der MMN (R Näätänen, Gaillard & Mäntysalo, 1978) oder MMNm als äquivalente magnetische Messungen.

Auditorischer Kortex. Der auditorische Kortex ist ein bestimmter Bereich des Gehirns. Er befindet sich an den Brodmann Arealen 41 und 42, dargestellt in Abbildung 1b. Der auditorische Kortex ist Teil des Gyrus temporalis superior (STG) in Abbildung 1a,

welcher bei jeglicher auditiver Stimulation aktiviert wird (Binder et al., 1994). Im auditorischen Kortex erfolgt dann das Bewusstwerden akustischer Signale (Jääskeläinen et al., 2004).

In den vorliegenden Daten handelt es sich um ein auditives Experiment, weshalb die ERF bzw. konkret die MMNm im auditorischen Kortex erwartet werden.

Grundlagen der Magnetenzephalographie

Das MEG (Magnetenzephalographie) misst die magnetischen Aktivität des Gehirns. Es ist das zweitjüngste Verfahren zur Messung der Gehirnströme. Nachdem in den 1920er Jahren das EEG durch Hans Berger entwickelt und 1929 erstmals publiziert wurde (Berger, 1929), folgte das MEG erst 1968 (Cohen, 1968), war damit aber noch vor anderen Verfahren zur Vermessung des Gehirns, wie dem CT (Computertomographie) oder dem MRT (Magnet-Resonanz Tomographie). Trotzdem ist das MEG auf Grund seiner hohen Empfindlichkeit, seiner damit verbundenen hohen Rauschanfälligkeit und ebenso auf Grund seines noch unausgeschöpften Lokalisationspotentials auch heute noch ein Verfahren welches sich in einem kontinuierlichen Optimierungsprozess befindet.

Da die Kosten eines MEG deutlich über denen eines EEG liegen, stellt sich die berechtigte Frage warum überhaupt die magnetische Komponente der Nervenzellen-Aktivität gemessen wird, zumal Ergebnisse aus EEG-Messungen mit denen aus MEG-Messungen weitestgehend vergleichbar sind (Huotilainen et al., 1998). Zusätzlich lassen sich mit MEG nur die tangentialen Komponenten der Aktivität messen, während EEG sowohl tangentiale, als auch radiale Aktivität erfassen kann. Die Vorteile des MEG liegen jedoch in einer geringeren Störung der magnetischen Signale durch den Schädel und die Kopfhaut, und einer damit verbundenen höheren räumliche Auflösung. Während das EEG also mehr Aktivität erfassen kann, ist das MEG präziser in der Erfassung und ermöglicht eine genauere Lokalisation. Zusätzlich sind die zeitliche Auflösung unterhalb einer Millisekunde $\Delta t < 10^{-3} \text{ s}$, die hohe Anzahl der Kanäle und die genaue Kenntnis über die Position der Kanäle (auf Grund des starren MEG-Helms) wichtige Vorteile des MEG zur

Lokalisation der Quellen (Malmivuo, 2012).

SQUIDS. Technische Grundlage der Magnetenzephalographie bilden SQUIDs (Superconducting Quantum Interference Device, dt.: Supraleitende Quanteninterferenzeinheit), welche 1964 in den Ford Research Labs entwickelt wurden (Jaklevic, Lambe, Silver & Mercereau, 1964). Sie basieren auf dem Josephson Effekt, der bereits 1962 von Brian D. Josephson vorhergesagt wurde (Josephson, 1962). Josephson sagte voraus, dass zwei Supraleiter, welche durch eine wenige Nanometer dicke nicht-supraleitende Schicht getrennt werden (Josephson-Kontakt) und mit einem geringen elektrischen Strom durchflossen werden, von Cooper-Paaren derart durchtunnelt werden können, dass sich der Josephson-Kontakt wie ein unterbrechungsfreier Supraleiter verhält. Die Cooper-Paare tunneln in dem Fall widerstandsfrei. Auf Grund der Cooper-Paare sind die Wellenfunktion zweier Elektronen gekoppelt (abhängig von der Dicke der Schicht). Mit den Wellenfunktionen Ψ_1 , Ψ_2 und den Hamilton-Operatoren H_1 , H_2 , sowie dem Kopplungskoeffizienten T gilt:

$$i\hbar \frac{\partial \Psi_1}{\partial t} = H\Psi_1 + T\Psi_2 \quad (1a)$$

$$i\hbar \frac{\partial \Psi_2}{\partial t} = H\Psi_2 + T\Psi_1 \quad (1b)$$

Die erste Josephson-Gleichung (Gleichung 2) beschreibt die Abhängigkeit des Stroms im Supraleiter I_S vom kritischen Strom I_0 , wobei $\Delta\phi$ die Phasendifferenz zwischen den zwei Wellengleichungen 1a und 1b bezeichnet.

$$I_S = I_0 \sin \Delta\varphi \quad (2)$$

Die Josephson-Gleichung gilt jedoch nur für Prozesse ohne Magnetfeld. Sobald ein Magnetfeld anliegt, muss die Gleichung korrigiert werden. Es liegt eine Abhängigkeit des Strom im Supraleiter I_S vom anliegenden Magnetfeld \vec{B} bzw. vom zugehörigen magnetischen Vektorpotential \vec{A} vor:

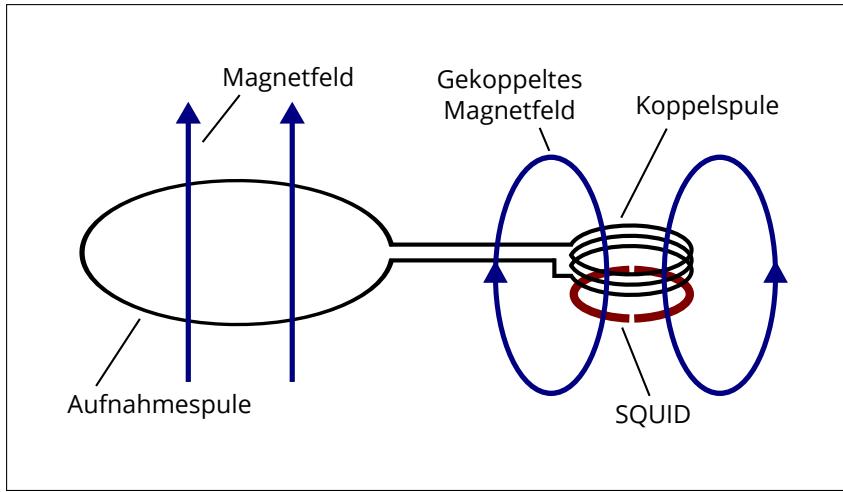


Abbildung 2. Prinzip eines Flux-Transformators. An der Aufnahmespule wird vom magnetischen Feld ein Strom induziert. Die Koppelpule erzeugt ein äquivalentes magnetisches Feld in unmittelbarer Nähe des SQUID.

$$I_S = I_0 \sin \left(\Delta\varphi - \frac{2\pi}{\Phi_0} \int_{S1}^{S2} \vec{A} d\vec{l} \right) \quad (3)$$

Der zweite Term ergänzt Gleichung 2 um ein Wegintegral vom ersten Supraleiter $S1$ über den Josephson-Kontakt zum zweiten Supraleiter $S2$. Φ_0 entspricht dem Flussquant (siehe auch Gleichung 4).

Ein SQUID basiert auf diesem Prinzip und enthält zwei Josephson-Kontakte, in welchem ein Gleichstrom fließt (DC SQUID) oder einen Josephson-Kontakt, in welchem ein Wechselstrom fließt (RF SQUID). Die Leiter in einem SQUID sind zu einem Ring zusammengeschlossen. Entscheidend ist, dass sich der Strom innerhalb des SQUID abhängig vom äußeren Magnetfeld verhält, wie in Gleichung 3 gezeigt. Das anliegende Magnetfeld kann auf einzelne Flussquanten genau angegeben werden. Ein Flussquant entspricht:

$$\Phi_0 = \frac{\hbar}{2e} \approx 2,068 Tm^2 \quad (4)$$

Die magnetische Flussdichte der Gehirnaktivität liegt im Bereich von wenigen $10^{-15} T$ und kann daher nur mit hochsensiblen Sensoren gemessen werden. Zum Einsatz kommen daher SQUIDs.

Flux-Transformer. Um die Signale zu erfassen wird ein *Flux-Transformer* eingesetzt, welcher das Signal an einen SQUID weiterleitet. Der Flux-Transformer wird so nah wie möglich an den Kopf der Versuchsperson gebracht (im Bereich von ca. 2 cm). Ein vom Gehirn der Versuchsperson erzeugtes magnetisches Feld erzeugt an einer Aufnahmespule einen Strom. Dieser wird über eine Koppelpule wieder in ein äquivalentes Magnetfeld zurückgeführt. Die Koppelpule befindet sich in unmittelbarer Nähe des SQUID an dem das Signal letztlich messbar wird. Der Sachverhalt ist in Abbildung 2 dargestellt. Der Flux-Transformer wird in zwei verschiedenen Varianten verwendet, dem Magnetometer und dem Gradiometer.

Magnetometer und Gradiometer. Magnetometer besitzen nur einen Ring an der Aufnahmespule des Flux-Transformators, sie messen den absoluten Wert der magnetischen Flussdichte in radiale Richtung B_z in T. Neben der hohen Sensitivität gegenüber nahen Quellen, wie magnetische Aktivität im Gehirn, erfassen Magnetometer auch Signale aus weiter Entfernung und damit ungewünschte Aktivität aus der Umgebung (Hansen, Kringlebach & Salmelin, 2010). Beispielsweise erreicht ein fahrendes Auto in 2 km Entfernung eine Signalstärke, die mit dem der Gehirnaktivität äquivalent ist (Weinstock, 2012).

Gradiometer besitzen zwei entgegengesetzt angebrachte Ringe an der Aufnahmespule des Flux-Transformators. Die zwei Ringe eines Gradiometers können axial oder planar angeordnet sein. Die zwei Ringe messen einen räumlichen Gradienten. Der Gradient der magnetische Flussdichte $G_x = dB_z/dx$ bzw. $G_y = dB_z/dy$ wird in T/m angegeben. Die Annahme ist, dass weit entfernte Quellen ein relativ homogenes Feld erzeugen. Da die zwei Aufnahmespulen des Gradiometers mit einem entgegengesetzten Strom durchflossen werden und die gemessenen magnetischen Flussdichten voneinander subtrahiert werden, verschwindet der Gradient für weit entfernte Quellen im Idealfall, so dass nur nahe Quellen erfasst werden (Hansen et al., 2010).

Im Falle des verwendeten MEG-Systems (*Vectorview*, Elekta Neuromag, Elekta Oy, Helsinki, Finland) enthält jeder der 102 Sensoren drei Kanäle mit einem Magnetometer

und zwei Gradiometern, die je in x - und y -Richtung ausgerichtet sind.

Artefakte und Rauschen

Wie bereits im Abschnitt „SQUIDS“ auf Seite 12 deutlich wurde, ist das MEG ein äußerst empfindliches Messinstrument, welches im Bereich einzelner Flussquanten Φ_0 messen kann. Ziel ist es nur die Gehirnsignale zur weiteren Berechnung zu verwenden und alle anderen Störfaktoren auszuschließen. Dafür kann eine Reihe von Maßnahmen getroffen und entsprechende Software eingesetzt werden, die im Folgenden erläutert wird.

Allgemeine Rauschunterdrückung. Prinzipiell können unterschiedliche Artefakte und Rauschfaktoren ausgemacht werden. Grob können drei Bereiche klassifiziert werden: (1) Umwelt, (2) Versuchsperson und (3) Messtechnik.

Am besten zu beeinflussen ist der Faktor der Umwelt (1). Innerhalb von Städten ist beispielsweise viel bewegtes Metall (z.B. Autos, Straßenbahnen), welches zu allgemein schwachen, aber im MEG deutlich messbaren Magnetfeldern führt. Zusätzliche treten viele periodische elektrische und magnetische Felder auf (z.B. Netzkabel, Oberleitungen). All diese Faktoren können durch eine entsprechende Standortwahl deutlich verringert werden. Die verbleibenden Faktoren können durch ein stark geschirmten Messraum weiter verringert werden. Verbleibende Faktoren sind meist trotzdem deutlich in den Messungen sichtbar (z.B. Netzkabel im Gebäude).

Auch die Versuchsperson (2) hat einen großen Einfluss auf die Messung. Bewegung der Augen, Herzschläge und Kopfbewegungen, allgemein jede Kontraktion eines Muskels, führt zu deutlich messbaren mehr oder weniger periodischen Artefakten. Durch ein gutes Versuchsdesign und eine professionelle Einweisung können einige dieser Faktoren verringert werden, letztlich ist die Disziplin der Versuchsperson jedoch der entscheidende Faktor.

Letztlich hat auch die Messtechnik (3) in Form klassischen Rauschens einen entscheidenden Einfluss, maßgeblich durch Sensorrauschen.

Vigário, Jousmäki, Hämäläinen, Haft und Oja (1998) und Vigário, Särelä, Jousmiki,

Hämäläinen und Oja (2000) fassten mit Hilfe einer ICA (Independent Component Analysis) die wichtigsten Faktoren für Rauschen und Artefakte bei MEG-Messungen zusammen. Es ergaben sich folgende allgemeine Faktoren für Artefakte der Versuchsperson (2):

- Gebiss-Muskulatur
- Horizontale Augenbewegung und Blinzeln
- Herzmuskel
- Atmung

Softwareseitige Rauschunterdrückung. Nachdem das Rauschen bereits während der Messung versucht wird so gut wie Möglich zu unterdrücken, kann auch auf Softwareebene nachgearbeitet werden. Eine Möglichkeit bietet die *Signal-space projection* (SSP), für die eine Leerraummessung notwendig ist. Eine andere rechenintensivere Möglichkeit bietet die proprietäre Software MaxFilter von Neuromag (siehe auch Abschnitt „Software zur Analyse“ auf Seite 33), die *Signal-Space Separation* (SSS) zur Trennung äußerer und innerer Quellen anwendet. Mit *Movement Correction* (MC) können zusätzlich die Bewegungen der Versuchsperson nachträglich korrigiert werden.

Der Signalraum (signal-space) ist ein n -dimensionaler Raum, wobei n der Anzahl der Kanäle entspricht. Ein Vektor bzw. ein Punkt im Signalraum entspricht einem vollständigen Signal zu einem Zeitpunkt. Das räumliche Muster des Signals entspricht der Richtung des Vektors, die Intensität des Signals entspricht dem Betrag des Vektors (Hansen et al., 2010).

SSP wurde Ende der 90er Jahre von Uusitalo und R. Ilmoniemi (1997) und Parkkonen, Simola, Tuoriniemi und Ahonen (1999) entwickelt. Die Methode basiert auf dem Vorliegen einer Leerraummessung. In einer kurzen Messung werden die üblichen magnetischen Aktivitäten im Messraum aufgezeichnet, ohne dass eine Versuchsperson anwesend ist. Das Ergebnis entspricht den Umweltartefakten, die als zeitlich konstant angenommen werden und zu jeder späteren Messung vorhanden sind. Wird eine Messung mit Versuchsperson durchgeführt, so bildet die Leerraummessung einen Unterraum des gewöhnlichen

Signalraums. Durch eine orthogonale Projektion des Signalraums auf den Unterraum der Leerraummessung, ergibt sich ein weiterer Unterraum, der die Signale ohne die Umwelteinflüsse enthalten sollte. Jegliche äußereren Artefakte werden damit entfernt oder zumindest drastisch reduziert.

SSS wurde wenige Jahr später von Taulu, Kajola und Simola (2004) und Taulu und Kajola (2005) entwickelt. Dabei wird das gemessene Magnetfeld in einer Reihenentwicklung beschrieben. Jedes harmonische Potential $V(\mathbf{r})$ kann beschrieben werden mit:

$$V(\mathbf{r}) = \sum_{l=1}^{\infty} \sum_{m=-l}^l \alpha_{lm} \frac{Y_{lm}(\Theta, \varphi)}{r^{l+1}} + \sum_{l=1}^{\infty} \sum_{m=-l}^l \beta_{lm} r^l Y_{lm}(\Theta, \varphi) \quad (5)$$

Die Entwicklung in der ersten Summe ist im Ursprung singulär, in der zweiten Summe divergiert sie für unendliches l . Y_{lm} ist die normalisierte harmonische Funktion mit den sphärischen Koordinaten Θ, φ und r :

$$Y_{lm}(\Theta, \varphi) = \sqrt{\frac{2l+1}{4\pi} \frac{(l-m)!}{(l+m)!}} P_{lm}(\cos \Theta) e^{im\varphi} \quad (6)$$

Wobei $P_{lm}(\cos \Theta)$ Legendre-Polynome sind. Das magnetische Potential kann analog entwickelt werden:

$$\Phi = \sum_{l=1}^{\infty} \sum_{m=-l}^l \alpha_{lm} \mathbf{a}_{lm} + \sum_{l=1}^{\infty} \sum_{m=-l}^l \beta_{lm} \mathbf{b}_{lm} \quad (7)$$

Die Vektoren \mathbf{a}_{lm} und \mathbf{b}_{lm} entsprechen den Termen $Y_{lm}(\Theta, \varphi)/r^{l+1}$ und $r^l Y_{lm}(\Theta, \varphi)$ aus Gleichung 5. Φ kann als Signalvektor interpretiert werden. Bezeichne n weiterhin die Anzahl der Kanäle, dann bilden n linear unabhängige Signalvektoren Φ den Signalraum. Die SSS-Methode basiert auf diesem Koordinatensystem. Es gilt:

$$\Phi = \mathbf{S} \mathbf{x} = (\mathbf{S}_{\text{innen}}, \mathbf{S}_{\text{außen}}) \begin{pmatrix} \mathbf{x}_{\text{innen}} \\ \mathbf{x}_{\text{außen}} \end{pmatrix} \quad (8)$$

$\mathbf{S}_{\text{innen}}$ und $\mathbf{S}_{\text{außen}}$ werden mit den Basen \mathbf{a}_{lm} und \mathbf{b}_{lm} beschrieben, während $\mathbf{x}_{\text{innen}}$ und $\mathbf{x}_{\text{außen}}$ von α_{lm} und β_{lm} beschrieben werden. Mit Hilfe des aufgestellten Koordinaten-

systems kann eine räumliche Filterung vorgenommen werden, die in zwei Aspekten von Bedeutung ist:

- Vollständig unkorrelierte Signale, wie Artefakte an einzelnen Kanälen oder zufälliges Rauschen der Gerätekomponenten werden sowohl von Termen mit niedrigen, wie auch von Termen mit hohen Indizes beschrieben. Signale von realen Quellen sind in Termen mit hohen Indizes nicht mehr vertreten. Wird die Reihenentwicklung abgebrochen, sobald der Beitrag der realen Quellen nicht mehr relevant ist, kann ein Großteil des Rauschens und der Artefakte, welches auf messtechnischer Ebene entsteht, herausgefiltert werden.
- Man kann zeigen, dass externe Quellen außerhalb des MEG-Helms mit den Termen in der zweiten Summe von Gleichung 7 zusammenhängen. Umgekehrt sind Signale, welche vom Inneren des MEG-Helmes (respektive vom Gehirn) stammen mit den Termen der ersten Summe verknüpft. Intuitiv wird dies in Gleichung 5 deutlich. Der erste Term enthält - wie bereits angesprochen - eine Singularität im Ursprung, die zweite Summe divergiert für unendlich große l . Durch einfaches Weglassen der zweiten Summe werden die Einflüsse der externen Quellen deutlich verringert.

Beide Terme zusammen erklären die gesamt vorkommende Aktivität. Anschaulich erklärt jedoch die erste Summe die Aktivität von innen nach außen. Daher ist es sinnvoll hier nur eine begrenzte Anzahl an Termen zu verwenden. Die zweite Summe erklärt die Aktivität von außen nach innen, weshalb dieser ganz weggelassen werden kann, da hier fast ausschließlich äußere Aktivität zu erwarten ist.

Die SSS-Methode ist zwar deutlich rechenaufwändiger als SSP, führt jedoch im Gegenzug zu deutlich rauschfreieren Ergebnissen. Zusätzlich ist keine Leerraummessung notwendig. Die Methode kann durch die angesprochene Movement Correction (MC) erweitert werden. Im normalen SSS-Verfahren wird angenommen, dass die Versuchsperson während eines Durchgangs bzw. Blocks unbewegt sitzen bleibt. Die Kopfpositionen werden nur zwischen den Blöcken auf die Position zu Beginn der gesamten Messung korrigiert. Bei der

zusätzlichen MC-Berechnung wird die Kopfposition für jeden Zeitpunkt korrigiert. Zur Erfassung der Kopfposition sind Spulen am Kopf angebracht, welche zu jedem Zeitpunkt die Position der Versuchsperson erfassen. Eine zusätzliche nachträgliche Korrektur der Kopfposition ist vor allem dann sinnvoll, wenn sich die Versuchsperson sehr viel bewegt hat. Die Notwendigkeit dieses Rechenschritts kann mit Bewegungsprofilen abgeschätzt werden.

Hintergrund zur Quelllokalisation

Die Messung der magnetischen Signale erfolgt ausschließlich über die außerhalb des Kopfes befindlichen Sensoren. Die entscheidende Frage ist also: Wie ist es möglich anhand der magnetischen Signale außerhalb des Gehirns auf die physiologischen Quellen innerhalb des Gehirns zu schließen? Um diese Frage zu beantworten wird zunächst etwas Theorie eingeführt und anschließend das Vorwärtsmodell, sowie verschiedene Methoden zur Bestimmung der inversen Lösung (Rückwärtsmodell) erläutert.

Grundlagen und Vorwärtsmodell

Superposition. Jede Quelle im Gehirn wirkt auf alle Sensoren an der Kopfoberfläche, jeder Sensor empfängt also Signale jeder einzelnen Aktivität im Gehirn. Es liegt eine Superposition der Quellaktivität vor, wie sie in Abbildung 3 dargestellt ist. Ähnlich einer Unterhaltung mit 10 sprechenden Personen und 5 aufnehmenden Mikrofonen. Jedes Mikrofon empfängt aus einer anderen Perspektive alle 10 Gespräche. Wünschenswert wäre es nun ein einzelnes Gespräch zu isolieren *und* zu lokalisieren. Übertragen auf das Gehirn soll versucht werden die Quellen der Aktivitäten zu identifizieren und deren spezifische Aktivitäten über die Zeit zu erhalten. Die Quellen werden durch Dipole beschrieben und diskretisiert. Entsprechend soll für jeden angenommenen Dipol an einem bestimmten Ort im Gehirn ein Aktivitätsverlauf über die Zeit berechnet werden.

Segmentierung und Volumenleiter. Die Quellbestimmung ist nur an bestimmten Stellen innerhalb des Kopfes wirklich sinnvoll, außerhalb des Gehirns ist bspw. kein magnetischer Dipol zu erwarten. Außerdem ist es wünschenswert die Aktivität im Gehirn nicht auf eine standardisierte mathematische Form (z.B. auf eine Kugel) zu berechnen, sondern ein echtes Gehirn zu verwenden, im Idealfall das tatsächliche Gehirn der entsprechenden Versuchsperson. Dafür muss zunächst ein bildgebendes Verfahren eingesetzt werden. Üblicherweise eignet sich dafür ein MRT-Scan des Kopfes.

Das Bild des Kopfes enthält zunächst noch keine Informationen über physiologische Bestandteile. Mit dem Softwarepaket Freesurfer kann das Bild des Kopfes in seine Seg-

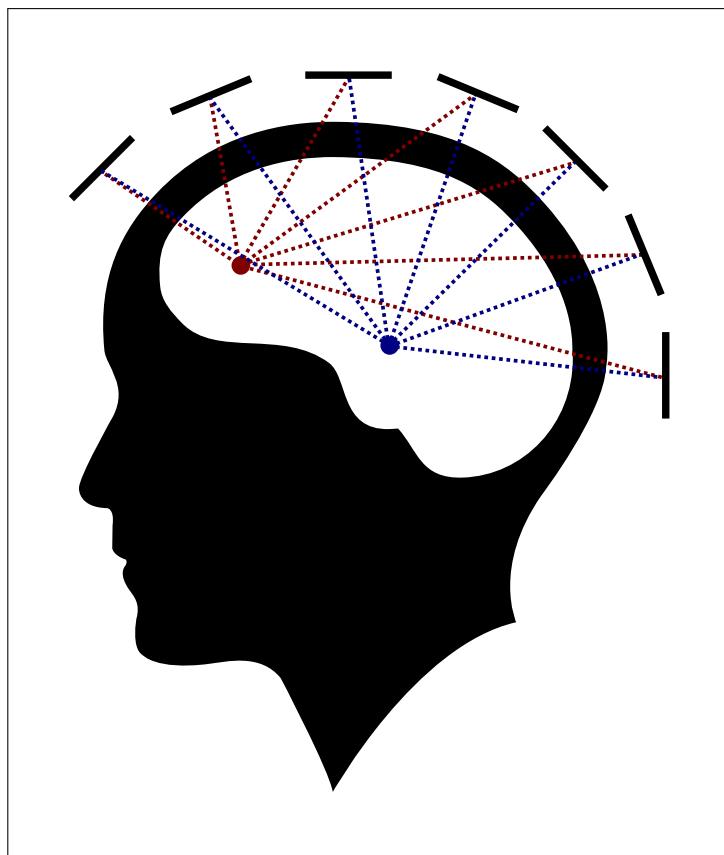


Abbildung 3. Superposition der Quellaktivität an den Sensoren. Die schwarzen Balken symbolisieren die Sensoren, der rote und der blaue Punkt bilden jeweils eine Quelle, deren Signale gestrichelt zu den Sensoren führen. An jedem Sensor liegen die Aktivitätsinformationen aller Quellen vor.

Das Kopf-Icon wurde über <http://www.flaticon.com> bereitgestellt und von <http://www.freepik.com> erstellt. Das Aktivitätsmuster, die Sensoren und die Linien der Signale wurden ergänzt.

mente zerlegt werden (siehe auch „Kopf- und Gehirnstruktur“ auf Seite 8). Es wird unterschieden zwischen der Kopfoberfläche bzw. Kopfhaut, dem Schädel und dem Gehirn. Innerhalb des Gehirns werden graue und weiße Substanz getrennt.

Anschließend wird ein Kopfmodell (head model) berechnet, welches die verschiedenen Gewebetypen beinhaltet. Dafür können numerische Verfahren wie z.B. das *Boundary Element Model* (BEM) verwendet werden. Das BEM-Verfahren modelliert die Ränder der segmentierten Volumina mit Dreiecksflächen. Dabei wird angenommen, dass die Leitfähigkeit innerhalb der Volumen isotrop ist. Dies stellt eine Idealisierung da. Im Abschnitt „Kopf- und Gehirnstruktur“ auf Seite 8 wurde bereits deutlich, dass eine vollständige

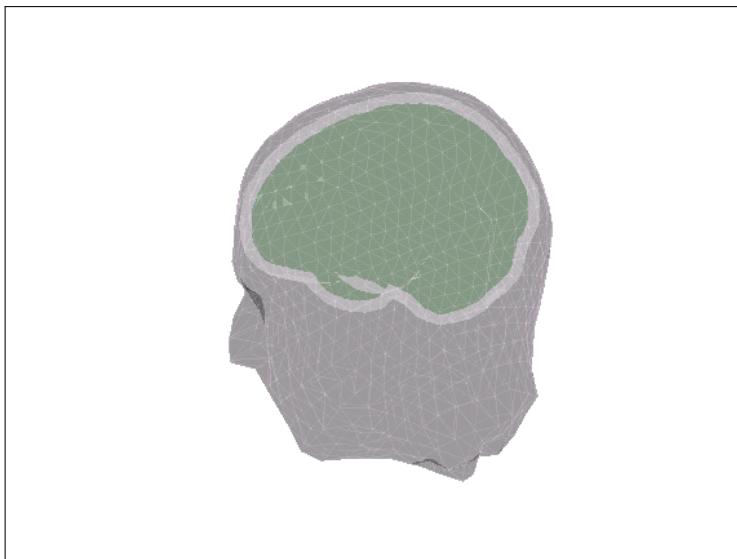


Abbildung 4. Volumenleiter, berechnet mittels Boundary Element Model (BEM). Darstellung der drei segmentierten Bereiche: Gehirn (grün), Schädel (weiß), Kophaut (grau). Verwendet von „Creating a volume conduction model of the head for source-reconstruction of EEG data“ (01. April 2015). In FieldTrip wiki. Abgerufen 15:02, 10. August 2015, von http://www.fieldtriptoolbox.org/tutorial/headmodel_eeg

homogene Leitfähigkeit nicht der Realität entspricht bzw. nur für die graue Substanz gültig ist. Da die graue Substanz jedoch außen liegt und meist auch nur die Aktivitäten im Außenbereich berechnet werden, ist die Näherung meist gerechtfertigt.

Die Diskretisierung der Oberfläche im BEM-Modell wirkt sich auf die Quellrekonstruktion aus. Wird die Dichte der Netzpunkt zu gering gewählt kommt es zu Fehlern in der numerischen Berechnung, die Quellen werden fehlerhaft geschätzt. Die Seitenlängen der Dreiecke sollten unterhalb von 10 mm liegen. Zusätzlich sollte das Verhältnis von Dipoltiefe zur Seitenlänge der Dreiecke nicht kleiner als 0,5 sein (Haueisen, Boettner, Funke, Brauer & Nowak, 1997). Die Anzahl der Netzpunkt muss entsprechend hoch genug gewählt werden.

Im Gegensatz zum BEM-Modell wird im FEM-Modell (*Finite Element Model*) angenommen, dass die Leitfähigkeit anisotrop ist. Dies entspricht mehr der Realität und lohnt sich vor allem bei einer Lokalisation, welche auch das innere des Gehirns berücksichtigt, da die weiße Substanz mit ihrer anisotropen Leitfähigkeit präziser modelliert wird.

Nach der Berechnung des Kopfmodells liegt der Volumenleiter (volume conductor)

vor, der in Abbildung 4 dargestellt ist. Dabei wird nur beschrieben wie sich elektrische Aktivität im Gehirn verteilen kann, der Volumenleiter trifft keine Aussage über mögliche Ursprünge elektrischer oder magnetischer Aktivität.

Koregistrierung. Die Daten der Physiologie aus der MRT-Messung und die Daten der Aktivität aus der MEG-Messung werden in unterschiedlichen Koordinatensystemen erhoben, da beide Verfahren mit unterschiedlichen Geräten und unterschiedlichen Standards arbeiten (auch herstellerspezifisch). Bei der *Koregistrierung* wird eine Koordinatentransformation durchgeführt, so dass beide Datensätze möglichst gut zueinander passen. Die Transformation kann nicht fehlerfrei durchgeführt werden, die Abweichungen nach der Transformation liegen im Bereich von wenigen Millimeter (Adjamian et al., 2004; Poghosyan & Ioannides, 2007).

Die Koordinatensysteme bei MEG- und EEG-Messungen orientieren sich meist an äußereren anatomischen Merkmalen, wie dem Nasion oder den präaurikularen Punkten. Bei bildgebenden Verfahren werden üblicherweise innere anatomische Merkmale, wie die Commissura anterior und Commissura posterior. Um eine Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Gehirnen zu gewährleisten wird zusätzlich häufig eine Standardisierung der Gehirn-Größe vorgenommen. Dafür wird das Talairach-Tournoux Gehirn oder Vorlagen vom Montreal Neurological Institute (MNI) verwendet, die entsprechende Koordinatensystem-Definitionen besitzen. Unabhängig von der Messmethode werden Koordinatensysteme anhand ihrer Orientierung klassifiziert. Üblich ist bspw. eine RAS-Orientierung. Die jeweiligen Buchstaben bedeuten anterior/posterior (A/P), links/rechts (L/R) und superior/inferior (S/I).

Quellraum und Vorwärtsmodell. Das *Vorwärtsmodell* (*forward solution*) berechnet aus angenommenen Quellen innerhalb des Gehirns die Auswirkung auf die Sensoren außerhalb des Gehirns. Innerhalb des Gehirns werden Dipole modelliert. Das sich ergebende Modell des Gehirns mit den Dipolen wird als *Quellraum* (*source space*) bezeichnet. Für jeden der gesetzten Dipole wird unter Berücksichtigung der Leitfähigkeit und des Randes (BEM-Netz) die Wirkung auf die Sensoren außerhalb des Gehirns be-

stimmt. Somit kann für die Aktivitäten im Gehirn die Aktivität außerhalb des Gehirns abgeschätzt werden.

Die Daten des Vorwärtsmodells werden in einer *Leadfield-Matrix* dargestellt. Sie enthält die Abbildung der Dipole auf die Sensoren. Zur Bestimmung könne wir von folgender Gleichung ausgehen (Maurits, 2011):

$$y_i = \int_V \mathbf{L}_i(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{j}(\mathbf{r}) dV \quad (9)$$

Das Potential y_i am Sensor i ergibt sich durch Integration des Leadfield-Operators $\mathbf{L}_i(\mathbf{r})$ multipliziert mit der elektrischen StromdichteVerteilung $\mathbf{j}(\mathbf{r})$, jeweils an der Stelle \mathbf{r} . $\mathbf{j}(\mathbf{r})$ ergibt sich aus der Aktivität einer Nervenzelle bzw. der Nervenzellen in unmittelbarer Nähe des betrachteten Punktes und bildet die Ursache für die entstehenden elektrischen und magnetischen Felder.

Die Quelle kann durch diskrete Dipole modelliert werden. Mit Hilfe dieser Modellierung kann die StromdichteVerteilung mit Delta-Distributonen beschrieben werden:

$$\mathbf{j}(\mathbf{r}) = \mathbf{S}(\mathbf{r}) \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_S) \quad (10)$$

Einsetzen in Gleichung 9 ergibt:

$$y_i = \int_V \mathbf{L}_i(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{S}(\mathbf{r}) \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_S) dV = \mathbf{S}(\mathbf{r}_S) \cdot \mathbf{L}_i(\mathbf{r}_S) \quad (11)$$

Dabei bezeichnet $\mathbf{S}(\mathbf{r}_S)$ die Stärke des Dipols am Ort der Quelle \mathbf{r}_S . Jeder Datenpunkt kann also mit einem entsprechenden Leadfield-Eintrag und der zugehörigen Quellstärke beschrieben werden.

Rückwärtsmodell

Das *Rückwärtsmodell* (*inverse solution*) schätzt auf Basis der Leadfield-Matrix die Aktivitätsquellen im Gehirn. Die Berechnung des Rückwärtsmodells setzt entsprechend das Vorwärtsmodell voraus. Nur wenn bekannt ist wie sich bestimmte Quellen im Gehirn

auf die Sensoren außerhalb des Gehirns auswirken, kann berechnet werden wie umgekehrt bestimmte Aktivitätsmuster an den Sensoren mit Quellen im Gehirn zusammenhängen. Für das Rückwärtsmodell können verschiedene Verfahren verwendet werden. Besondere Aufmerksamkeit wird den Methoden *Minimum Norm Estimate* und *Beamforming* gewidmet. Gleichung 11 bildet den Ausgangspunkt für das Datenmodell der inversen Lösung.

Methoden zur Bestimmung des Rückwärtsmodells. Es existieren prinzipiell drei Verfahren zur Bestimmung des Rückwärtsmodells:

- Einfache und multiple Dipolmodelle (single and multiple dipole models)
- Verteilte Dipolmodelle (distributed dipole models)
- Räumliche Filterung (spatial filtering)

Einfache und multiple Dipolmodelle. In den *einfachen und multiplen Dipolmodellen* (single and multiple dipole models) werden nur wenige Quellen angenommen, die einen großen Teil der Varianz in den Daten erklärt (Scherg, 1990). Es wird zunächst ein Dipol innerhalb des Volumenleiters betrachtet und so lange variiert, bis er einen großen Teil der Varianz der Aktivität an der Kopfoberfläche bzw. an den Sensoren erklärt. Dieses Verfahren wird für einige wenige Dipoles wiederholt. Je mehr Dipoles verwendet werden, desto höher wird die erklärbare Varianz und desto mehr Lokalisationen können vorgenommen werden. Gleichzeitig ist die zusätzlich erklärte Varianz für jeden neuen einzelnen Dipol immer geringer, weshalb es sich nur lohnt eine überschaubare Anzahl an Dipolen zu betrachten und im Umkehrschluss nur von einer geringen Anzahl an Dipolen auszugehen. In dieser Methode wird zusätzlich zu Gleichung 11 ein Fehler \mathbf{R} berücksichtigt. Des Weiteren wird der gesamte Zeitverlauf berücksichtigt.

$$\mathbf{y}_i(t) = \mathbf{S}(\mathbf{r}, t) \cdot \mathbf{L}_i(\mathbf{r}) + \mathbf{R}(t) \quad (12)$$

In Summenschreibweise ergibt sich:

$$\mathbf{y}_i = \left(\sum_{j=1}^n \mathbf{S}_j \cdot \mathbf{L}_{ij} \right) + \mathbf{R} \quad (13)$$

Es wird versucht den Fehler \mathbf{R} zwischen Daten \mathbf{y}_i und Modell $\sum_{j=1}^n \mathbf{S}_j \cdot \mathbf{L}_{ij}$ so gering wie möglich zu halten. Dafür wird das Ergebnis des Modells von den Daten abgezogen, der Fehler bzw. das Rauschen bleibt übrig. Es wird versucht n klein zu halten.

$$\mathbf{R} = \mathbf{y}_i - \left(\sum_{j=1}^n \mathbf{S}_j \cdot \mathbf{L}_{ij} \right) \quad (14)$$

Verteilte Dipolmodelle. In verteilten Dipolmodellen (distributed dipole models) wird davon ausgegangen, dass die Aktivität überall auftritt. Es wird nach der Verteilung der Aktivität im gesamten Gehirn gesucht. Erste Vorschläge zum *Minimum Norm Estimate* (MNE) wurden von M. S. Hämäläinen und R. Ilmoniemi (1984), R. Ilmoniemi, Hämäläinen und Knuutila (1985), Sarvas (1987), sowie M. S. Hämäläinen und R. Ilmoniemi (1994) ausgearbeitet. Einen Überblick gibt M. Hämäläinen, Hari, Ilmoniemi, Knuutila und Lounasmaa (1993).

Wird Gleichung 12 umgestellt nach der Quellaktivitätsmatrix \mathbf{S} ergibt sich folgende Form:

$$\mathbf{S} = \mathbf{L}_i^{-1}(\mathbf{y}_i - \mathbf{R}) \quad (15)$$

Es werden sehr viele Quellen betrachtet, deutlich mehr als Sensoren verfügbar sind. Damit ergeben sich unendlich viele exakte Lösungen. Um physikalisch sinnvolle Lösungen zu finden müssen Nebenbedingungen aufgestellt werden. Übliche Nebenbedingungen sind:

- Maximale Glättung, LORETA (maximal smoothness)
- Minimale Energie, L2 (minimum power)
- Minimale Amplitude, L1 (minimum amplitude)

Dabei entspricht L2 der L2- bzw. der euklidischen Norm:

$$\|\mathbf{S}\|_2 = \sqrt{\sum_{k=1}^n |\mathbf{S}_k|^2} \quad (16)$$

Wobei \mathbf{S}_k dem Dipol am Ort k entspricht. Es wird anschließend diejenige Lösung genommen, für die die euklidische Norm bzw. anschaulich die Gesamtenergie des Gehirns minimal wird.

L_1 entspricht der L_1 - bzw. Betragssummen-Norm:

$$\|\mathbf{S}\|_1 = \sum_{k=1}^n |\mathbf{S}_k| \quad (17)$$

Es wird anschließend diejenige Lösung genommen, für die die Betragssummen-Norm bzw. anschaulich die Gesamtamplitude des Gehirns minimal wird.

Räumliche Filterung. Bei der *räumlichen Filterung* (spatial filtering) werden die Zeitverläufe der Aktivitäten der einzelnen Dipole als unkorreliert betrachtet, es wird davon ausgegangen, dass die Dipole sich nicht gegenseitig beeinflussen. Gesucht wird dann nach der Aktivitätswahrscheinlichkeit an jedem Punkt. Dafür wird das gesamte Gehirn mit Hilfe eines einzigen Dipols abgescannt. Kernidee ist ein Verfahren aus der allgemeinen Signaltechnik (z.B. bei Radar- oder Sonarsignalen) auch bei der Lokalisation von Gehirnsignalen einzusetzen. Unterschiedliche Verfahren stehen zur Verfügung:

- Beamforming, z.B. LCMV, DICS, SAM
- Multiple Signal Classification, MUSIC

Die Beamforming-Verfahren werden in Reviews von Hillebrand und Barnes (2005), sowie Hillebrand, Singh, Holliday, Furlong und Barnes (2005) betrachtet. Bei der LCMV Methode (Van Veen, Van Drongelen, Yuchtman & Suzuki, 1997) wird der gesamte Zeitbereich (time domain) erfasst. Ähnlich wie bei der Minimum Norm Lösung wird für jeden Zeitpunkt eine Lokalisierung über das gesamte Frequenzspektrum durchgeführt. Bei der DICS (Dynamic Imaging of Coherent Sources) Methode wird nur eine einzige Quelllösung berechnet. Es wird ein bestimmtes Zeit/Frequenz-Intervall (siehe Zeit-Frequenz-Analyse)

ausgewählt. Für diesen Bereich lässt sich eine Lokalisierung bestimmen. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass bestimmte Bänder (z.B. Alpha-Band) genau betrachtet werden können bzgl. Lokalisierung und Aktivität.

Die folgende Betrachtung wird sich auf *LCMV Beamforming* (Linearly Constrained Minimum Variance Beamforming) beschränken, da diese mit Minimum Norm Estimate vergleichbar ist. Entscheidend dabei ist, dass nur ein Quellort zu einem Zeitpunkt betrachtet wird, die anderen Orte werden nicht berücksichtigt. Für den ersten Ort ergibt sich mit der Summenschreibweise aus Gleichung 13 entsprechend:

$$\mathbf{y}_i = \mathbf{L}_{i1} \cdot \mathbf{S}_1 + \mathbf{N} \quad (18)$$

Dabei bezeichnet \mathbf{N} diejenige Aktivität, welche von allen anderen Orten außer von \mathbf{S}_1 erzeugt wird:

$$\mathbf{N} = \mathbf{L}_{i2} \cdot \mathbf{S}_2 + \dots + \mathbf{L}_{in} \cdot \mathbf{S}_n + \mathbf{R} = \left(\sum_{j=2}^n \mathbf{L}_{ij} \cdot \mathbf{S}_j \right) + \mathbf{R} \quad (19)$$

Jeder beliebige Dipol kann nun als Ausgangspunkt zur Beschreibung der Gesamtaktivität verwendet werden:

$$\mathbf{y}_i = \mathbf{L}_{ij} \mathbf{S}_j + \mathbf{N} \quad (20)$$

Um jede einzelne räumliche Position betrachten bzw. berechnen zu können, wird ein räumlicher Filter benötigt. Mit diesem lässt sich die Quellaktivität mit den Daten bestimmen. Der räumliche Filter erfüllt maßgeblich zwei Funktionen:

- Alle Aktivität \mathbf{S}_j am betrachteten Ort j soll vollständig durchgelassen werden
- Rauschen und andere Aktivitäten anderer Orte \mathbf{N} soll vollständig unterdrückt werden

Die Zeitverläufe der Aktivität an der Quelle \mathbf{S}_j und die der Aktivitäten an allen anderen Quellen \mathbf{N} müssen unkorreliert sein. Die Annahmen des Filters werden im Fall von Korrelationen nicht mehr erfüllt und die Quellen können nicht mehr hinreichend getrennt werden (Van Veen et al., 1997), es kommt zu Unschärfe.

Anzumerken ist, dass der räumliche Filter nicht absolut ideal gestaltet sein kann, d.h. das Signal am betrachteten Ort wird nicht vollständig erhalten bleiben und das Signal von allen anderen Orten nicht vollständig unterdrückt werden. Das vorhergesagte Signal ist auf Grund dieser realen Bedingung nicht identisch mit dem ursprünglichen Signal. Das vorgesagte Signal ist gegenüber dem ursprünglichen Signal weniger scharf.

Wird der Filter \mathbf{w}^T auf die Daten \mathbf{y}_i angewendet, so führt dies zur vorhergesagten Quellaktivität $\hat{\mathbf{S}}$:

$$\mathbf{w}_i^T(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{y}_i = \hat{\mathbf{S}}(\mathbf{r}) \quad (21)$$

Entgegen den vorigen Modellen muss das Rauschen hier nicht explizit berücksichtigt werden, das Signal wird als Ganzes verrechnet. Gleichung 9 kann geschrieben werden als:

$$\mathbf{y}_i = \mathbf{S} \cdot \mathbf{L}_i \quad (22)$$

Eingesetzt in Gleichung 21 ergibt sich:

$$\mathbf{w}_i^T \cdot \mathbf{S} \cdot \mathbf{L}_i = \hat{\mathbf{S}} \quad (23)$$

Werden die Bedingungen des räumlichen Filters als Ideal angenommen, dann entspricht die wahre Quellaktivität der vorhergesagten Quellaktivität und es gilt die Identität $\mathbf{S} = \hat{\mathbf{S}}$. Damit gilt:

$$\mathbf{w}_i^T \cdot \mathbf{L}_i = 1 \quad (24)$$

Anschaulich bedeutet dies ein maximales Signal am betrachteten Ort. Für alle anderen Orte wird die Gleichung Null. Allgemein gilt:

$$w_{ij}^T \cdot L_{ik} = \delta_{jk} \quad (25)$$

Wobei j, k die Indizes entsprechender Orte darstellen.

Die Bestimmung des Filters erfordert eine gute lineare Schätzung des Zeitverlaufs der Aktivität an einem gegebenen Ort. Eine optimale Gewichtung (z.B. Haykin, 2008) wird durch folgenden Filter erreicht:

$$\mathbf{w}_i = \frac{\mathbf{C}^{-1} \mathbf{L}_i}{\mathbf{L}_i^T \mathbf{C}^{-1} \mathbf{L}_i} \quad (26)$$

\mathbf{C}^{-1} bezeichnet die Inverse der Kovarianzmatrix der gemessenen Signale $\mathbf{y}(t)$. Sie wird mit der verlaufenen Zeit T normiert (???).

$$\mathbf{C} = \frac{\mathbf{y}(t) \mathbf{y}(t)^T}{T - 1} \quad (27)$$

Hypothese

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, sagt die Hypothese eine relativ hohe Stabilität des LCMV Beamformer-Vefahrens gegen Rauschen voraus. Grundlage der Hypothese ist die Eigenschaft des Beamforer-Vefahrens, dass korrelierte Quellen unterdrückt werden, da es das Ziel ist, eine minimale Varianz zu erreichen (Van Veen et al., 1997). Gerade aber Artefakte und Rauschen (insbesondere externe Einflüsse wie die des Stromnetzes) haben die Eigenschaften relativ konstant über alle Kanäle hinweg aufzutreten. Entsprechend müsste hier eine hohe Korrelation der Signale vorliegen, was zu einer systematischen Unterdrückung des Rauschens durch den LCMV Beamformer-Ansatz führen sollte.

Auf der anderen Seite sollte Minimum Norm Estimate Probleme haben mit Rohdaten umgehen zu können. Die in den Rohdaten nicht unterdrückten äußeren Quellen dürften den Versuch der Minimierung der Energie (bzw. der L2-Norm) deutlich verfälschen.

Äußere Signale könnten bei der Kalkulation berücksichtigt werden, obwohl sie eigentlich nicht berücksichtigt werden sollen. Zusammengefasst:

- Hauptthese: LCMV Beamformer ist robust gegen Rauschen (intrinsische Rauschunterdrückung)
- Nebenthese: Minimum Norm Estimate ist nicht robust gegen Rauschen

Methodik

Grundlage

Verwendeter Datensatz. Die verwendeten Daten wurden aus einem Experiment übernommen, welches auf einer Studie von Maess, Jacobsen, Schröger und Friederici (2007) basiert. Dabei wurden die neuronalen Ursachen der Mismatch Negativity untersucht, die in Abschnitt „ERP und ERF“ auf Seite 9 eingeführt wurde. Verglichen wurden zwei Theorien zur Entstehung der MMNm. In einem früheren Experiment von Jacobsen und Schröger (2001) wurden die Theorien bereits mit Hilfe einer EEG-Messung geprüft, es konnte damals jedoch keine eindeutige Schlussfolgerung gezogen werden.

Die traditionelle Theorie geht davon aus, dass die regelmäßige Präsentation gleicher Töne im auditiven sensorischen Gedächtnis gespeichert bleibt. Jeder neue Ton wird mit dem Gedächtnis abgeglichen. Kommt es zu einer Abweichung des Stimulus, so kommt es zu einer Aktivierung von Nervenzellen, die von der vorherigen Aktivierung signifikant abweicht. Eine MMNm wird messbar (Risto Näätänen, Tervaniemi, Sussman, Paavilainen & Winkler, 2001). Die andere Theorie geht davon aus, dass es frequenzspezifische afferente Nervenzellegruppen im Gehirn gibt. Eine Unterscheidung zwischen unterschiedlichen Tönen wird dann auf Basis der Erkennung unterschiedlicher Aktivierungsmuster getroffen und nicht durch einen Vergleich.

Verwendet wurden Oddball-Blöcke, bei denen zu einem regelmäßigen gleichen Ton (Standard) mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit eine Abweichung vor kam (Deviant). Diese Abweichung erfolgte entweder mit einer höheren oder einer niedrigeren Frequenz. Zusätzlich wurden in Kontrollbedingungen zufällig mehrere verschiedene Frequenzen abgespielt, um die frequenzspezifische Verarbeitung zu überprüfen.

Ein Ton wurde 50 ms lang abgespielt. Innerhalb dieser 50 ms wurden innerhalb der ersten 5 ms eine Steigerung des Tons vorgenommen, die letzten 5 ms wurde der Ton wieder ausklingen lassen. Die Versuchsperson wurde angehalten nicht auf die Töne zu achten. Es wurde ein Stummfilm ohne Untertitel gezeigt.

Von den verwendeten Daten war für diese Untersuchung lediglich die MMNm von Interesse, die von den Deviants des Oddball-Paradigmas ausgelöst wurde und im auditorischen Kortex zu erwarten war (siehe auch Abschnitt „Auditorischer Kortex“ auf Seite 10), die Kontrollbedingungen mit den unterschiedlichen Frequenzen wurden nicht verwendet.

Verwendete Geräte. Im verwendeten MEG, dem *Vectorview* der Firma *Elekta Neuromag, Elekta Oy, Helsinki, Finland*, werden insgesamt 306 Kanäle für die Messung der Gehirnsignale verwendet. Davon sind 204 planare Gradiometer und 102 Magnetometer. Die Sensoren bestehen aus DC SQUIDs, welche mittels flüssigem Helium auf $-269^\circ C$ bzw. $4 K$ gekühlt werden.

Das verwendete MRT ist ein *TIM Trio* der Firma *Siemens, Erlangen, Deutschland*, welches mit einer magnetischen Flussdichte von $3 T$ arbeitet.

Software zur Analyse. Zur Verarbeitung der vorliegenden Daten wurde verschiedene Software verwendet. Gearbeitet wurde auf einem *GNU/Linux*-System mit *Ubuntu* in Version 12.04.5 LTS. Die Auswertung der bildgebenden Daten des MRT erfolgte mit *Freesurfer* in Version 5.3.0. Die Signal Space Separation (SSS) und Movement Correction (MC) wurde mit MaxFilter als Teil des *Neuromag* Softwarepaket in Version 6 durchgeführt (siehe auch Abschnitt „Softwareseitige Rauschunterdrückung“ auf Seite 16). Zur Unterstützung vieler Auswertungsschritte wurde *MNE* in Version 2.7.5-3435 angewendet. Alle weiteren Analysen erfolgten mit der Open Source Paket *FieldTrip* in Version 20150225, welches in *Matlab R2015a* verwendet wurde.

Allgemeines Verfahren

Um die Hypothese zu überprüfen wurden die Daten aus dem oben genannten Datensatz verwendet. Die Quellrekonstruktion der MMNm-Aktivität sollte mit LCMV Beamformer und Minimum Norm Estimate durchgeführt werden. Dazu wurden die Daten von zwei Versuchspersonen verwendet. Versuchsperson pa07, wies ein eher ruhiges Verhalten auf. Es kam nur zu wenigen Kopfbewegungen während des Versuchs. Die andere ausge-

wählte Versuchsperson pa10 bewegte ihren Kopf etwas mehr. Deren Daten dürften daher zu einer etwas fehlerhafteren Rekonstruktion führen. Die entsprechende Bewegungsanalyse wird im Abschnittes „Bewegungsprofile“ auf Seite 41 beschrieben.

Die beiden Versuchspersonen wurde im Jahr 2009 aufgenommen, beide sind rechts-händig. Eine Versuchsperson war zum Zeitpunkt der Messung 33 Jahre alt, die andere Person 22 Jahre. Von beiden Versuchspersonen lagen 4 von 6 Blöcken in entsprechenden Versuchsbedingungen mit Oddball-Paradigma vor. Verwendet wurden Block 1, 3, 4 und 6. Die Daten der 4 Blöcke wurden zusammen genommen und gemeinsam verrechnet. Dabei mussten die spezifischen Eigenschaften der Quellrekonstruktionsverfahren beachtet werden. Entsprechende Betrachtungen werden in den folgenden Abschnitten „Quellrekonstruktion“ und „Vergleichbarkeit der Lösungen“ vorgenommen.

Die Rekonstruktion wurde in folgenden Bedingungen für beide Versuchspersonen durchgeführt:

- LCMV Beamformer auf Basis von Rohdaten
- LCMV Beamformer auf Basis von SSS-korrigierten Daten
- LCMV Beamformer auf Basis von MC-korrigierten Daten
- Minimum Norm Estimate auf Basis von Rohdaten
- Minimum Norm Estimate auf Basis von SSS-korrigierten Daten
- Minimum Norm Estimate auf Basis von MC-korrigierten Daten

Bei Versuchsperson pa10 sollten, im Vergleich zu SSS-korrigierten Daten auf Grund der erhöhten Bewegung deutlich bessere Ergebnisse bei MC-korrigierten Daten zu erwarten sein. Bei Versuchsperson pa07 sollte der Unterschied zwischen SSS- und MC-Daten keinen großen Unterschied machen.

Vorverarbeitung

Zusätzlich zum MEG-Datensatz mit den Aktivitätsdaten, wurde ein MRT-Datensatz verwendet, der einen einfachen Scan des Gehirns der Versuchspersonen enthielt. Für den

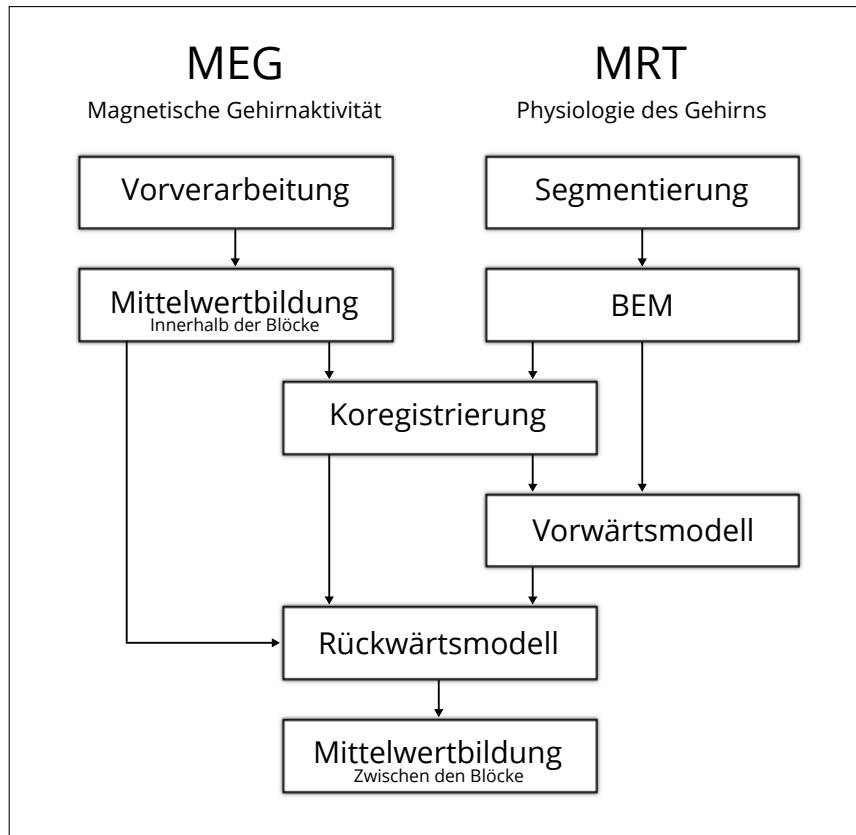


Abbildung 5. Schema der Datenverarbeitung. Berechnet wurde dieses Verfahren für 2 Versuchspersonen in jeweils 6 Bedingungen.

MRT-Datensatz wurde zunächst eine Separation mittels Freesurfer durchgeführt. Aus den Daten wurde das BEM-Netz mit 10242 Punkten pro Hemisphäre berechnet. Da nur Aktivität am Außenbereich berechnet wird und nicht im Inneren des Gehirns ist die Berechnung des BEM-Netzes in diesem Fall ausreichen. Am Rand des Gehirns wird überwiegend graue Substanz mit isotroper Leitfähigkeit erwartet (siehe auch Abschnitt „Segmentierung und Volumenleiter“ auf Seite 20).

Die physiologischen Informationen des MRT-Datensatzes lagen in einem Koordinatensystem mit einer RAS-Orientierung vor (siehe auch Abschnitt „Koregistrierung“ aus Seite 23). Das Koordinatensystem wird anhand der Commissura anterior und der Commissura posterior definiert. Dabei liegt die *x-y*-Ebene so, dass die beiden Kommissuren geschnitten werden. Die *z*-Achse orientiert sich an der Fissura longitudinalis cerebri, also dem Interhemisphärenspalt. Das Koordinatensystem ist äquivalent zu Talairach und

MNI (Montreal Neurological Institute). Die Einheiten liegen in Millimeter vor. Die Aktivitätsdaten des MEG wurden ebenfalls in einem RAS-orientierten Koordinatensystem gespeichert. Zur Aufstellung des Koordinatensystems werden an den zwei Ohren die präaurikularen Punkte bestimmt (Tragus) und die Nase (Nasion). Diese drei Punkte bilden die x - y -Ebene. Im Zentrum der drei Punkte wird die z -Achse definiert. Die Einheiten werden in Meter angegeben. Nach der Koregistrierung lag die Abweichung für **pa07** bei $1,3\text{ mm}$, die Abweichung von **pa10** bei $2,2\text{ mm}$.

Jeder Durchgang (Trial) innerhalb der Blöcke, d.h. jedes Abspielen eines Tons und Aufzeichnen der Aktivitäten umfasste 500 ms . Die 100 ms vor dem Abspielen eines Tons wurden als Baseline genutzt, es wurde das Gehirnrauschen aufgezeichnet. Weitere 400 ms wurden nach dem Abspielen des Tons als Signal-Anteil verwendet. Innerhalb dieser 400 ms erfolgte das Auftreten der MMNm. Pro Block wurden 1370 Trials verwendet, was 685 s dauerte. Von denen waren 901 Standards und 225 Deviants. Die Gesamte Sequenz des Blockes wurde in seine Trials zerlegt, von denen die Deviants verwendet wurde.

Zusätzlich zur Auslese der gewünschten Trials, wurden alle Trials mit einem Hochpassfilter von $0,5\text{ Hz}$ und einem Tiefpassfilter von 30 Hz gefiltert. Um Trials in denen starke Störungen auftreten, wie heftige Augenbewegung oder starke Kopfbewegungen, zu verwerfen, wurde eine entsprechende Methode implementiert. In allen Daten sollten solche Signale gefunden werden, welche in den Magnetometern einen Ausschlag über 4 pT , in den Gradiometern über 200 pT/m oder im EOG (Elektrookulografie, Erfassung der Augenbewegung) über $100\text{ }\mu\text{V}$ aufwiesen. Sofern in einem Trial auch nur ein Datenpunkt mit einem höheren Wert auftrat, wurde der Trial verworfen. Eine Rauschunterdrückung mittels SSP, welche in FieldTrip enthalten ist, wurde deaktiviert.

Auf Grund der Annahme, dass die Versuchsperson ihren Kopf während eines Blocks nicht ändert, wurde bei den nicht-bewegungskorrigierten Daten (Rohdaten und SSS-Daten) die Aktivität innerhalb eines Blocks einfach gemittelt. Zwischen den Blöcken ist dies nicht möglich, wie im folgenden Abschnitt detailliert erläutert wird.

An dieser Stelle wurden die vorverarbeiteten Daten gespeichert und waren für die

Quellrekonstruktion geeignet.

Quellrekonstruktion

Zur Berechnung des Vorwärtsmodells, d.h. die Wirkung der Quellen auf die Sensoren wird die Leadfield-Matrix verwendet, die in Abschnitt „Quellraum und Vorwärtsmodell“ auf Seite 23 eingeführt wurde. Die Leadfield-Matrix wird für eine bestimmte Kopfposition bestimmt. Die Signale die aus dem Gehirn kommen müssen von der gleichen Quelle aus immer auch die gleichen Sensoren abgebildet werden, andernfalls kommt es in der späteren Berechnung zu Fehlern. Wird eine falsche Kopfposition angenommen, werden gemessene Signale an den Sensoren später einer falschen bzw. verschobenen Quelle zugeordnet.

Innerhalb eines Blocks zwischen den Trials wird davon ausgegangen, dass sich die Versuchsperson bewegungslos verhält. Zwischen den Blöcken kommt es jedoch oft zu einer Unterbrechung der Messung und zu einem Neustart nach einer kurzen Pause. Eine deutliche Änderung der Kopfposition muss angenommen werden. Während bei SSS- und MC-Daten kein Problem auftritt, da hier die Kopfposition zwischen den Blöcken (SSS-Daten) bzw. sogar über die gesamten Daten (MC-Daten) korrigiert wird, ist dies bei den Rohdaten nicht der Fall. Eine Mittelung der Rohdaten über alle Blöcke hätte zur Folge, dass eigentlich vorhandene Aktivitäten verschwinden oder nicht vorhandene Aktivitäten auftauchen könnte. Würde die Leadfield-Matrix nur einmal beim ersten Block bestimmt würden, so wären die Rekonstruktionen in den drei weiteren Blöcken vermutlich stark fehlerbehaftet. Eine Mittelung der Trials über alle Blöcke kommt also zunächst nicht in Frage. Theoretisch gibt es zwei Möglichkeiten mit Rohdaten umzugehen:

Eine Möglichkeit ist die Korrektur der Kopfpositionen, ohne jedoch eine Rauschunterdrückung vorzunehmen. So bietet FieldTrip z.B. die Funktion `ft_megrealign`. Die Korrektur der Kopfposition erfolgt durch eine Projektion der zeitgemittelten Daten (z.B. der Rohdaten) auf eine grobe Quellrekonstruktion. Standard-Positionen der Sensoren werden festgelegt, zum Beispiel vom Beginn des ersten Blocks. Die dabei entstehenden Signale für die standardisierte Position werden neu berechnet. Bei diesem Verfahren kommt es wegen

der enthaltenen vereinfachten Quellrekonstruktion zu Fehlern in den Daten, die Daten sind lediglich interpoliert und enthalten nach der Korrektur nicht mehr die vollständigen Informationen. Es handelt sich nicht mehr um reine Rohdaten, weshalb dieses Verfahren nur einen Kompromiss darstellen würde.

Eine zweite Möglichkeit ist das Mitteln der rekonstruierten Quellaktivität. Für jeden Block kann eine eigene Leadfield-Matrix für das Vorwärtsmodell bestimmt werden. Nach anschließender Quelllokalisation können die Aktivitäten an den Quellen gemittelt werden (siehe auch Abbildung 5). Der Rechenaufwand ist zwar etwas erhöht, da für jeden Block die Leadfield-Matrix bestimmt werden muss, gleichzeitig bietet dieses Verfahren jedoch den Vorteil, dass es auch auf die rauschunterdrückten Daten von Maxfilter (SSS, MC) angewendet werden kann. Auch hier kann in der Vorverarbeitung absichtlich auf eine Mitteilung über die Blöcke verzichtet werden. Die Leadfield-Matrizen können dann auch hier blockweise bestimmt und die Quellaktivitäten am Ende gemittelt werden. Diese Möglichkeit bietet damit eine optimale Vergleichbarkeit zwischen der Verwendung von Rohdaten und rauschunterdrückten Daten, unabhängig vom verwendeten Lokalisationsverfahren.

Verwendet wurde auf Grund der besseren Vergleichbarkeit der Roh-, SSS- und MC-Daten die zweite Methode. Unabhängig vom Verfahren werden zunächst der Quellraum, der Volumenleiter und die vorverarbeiteten Aktivitätsdaten geladen. Wichtig ist, dass an dieser Stelle die Transformationsmatrix aus der Koregistrierung berücksichtigt wird, um die Koordinatensystem zu vereinen. Anschließend wird für jeden Block die Leadfield-Matrix berechnet. Abhängig von der Methode wird dann über `ft_sourceanalysis` jeweils `beamformer_lcmv` oder `minimumnormestimate` aufgerufen um die Quellen zu lokalisieren. Nach der Berechnung aller Blöcke für eine Versuchsperson für den jeweiligen Datensatz (Roh, SSS, MC) wurden die rekonstruierten Quellaktivitäten über alle Blöcke gemittelt und gespeichert. Der Auswertung der Daten erfolgte anschließend über die in Matlab enthaltene Funktion `plot` für die Zeitverläufe und die FieldTrip Methode `ft_plot_mesh` zur Darstellung der Aktivität.

Die gesamte Verarbeitung der Daten ist in Abbildung 5 in einem Schema dargestellt.

Das abgebildete Verfahren wurde für die 2 Versuchspersonen in den jeweils 6 Bedingungen berechnet.

Weitere Analysen

Zur Auswertung der Daten wurden weitere Analysen durchgeführt. Die mit Hilfe der Kopfspulen zur Bestimmung der Kopfposition aufgezeichneten Daten wurden in einem Zeitverlauf dargestellt, um das Bewegungsverhalten der Versuchspersonen einzuschätzen zu können. Eine Frequenzanalyse der Versuchsperson pa07 in Block 1 wurde für Roh- und SSS-Daten durchgeführt um das Rauschverhalten abschätzen zu können. Mit dem selben Zweck wurde das Signal-Rausch-Verhältnis für beide Versuchspersonen und alle Blöcke bestimmt.

Vergleichbarkeit der Lösungen

Die Aktivität der Quellen aus den Rekonstruktionen von LCMV Beamformer und Minimum Norm Estimate unterscheiden sich in ihren Lösungen. Die Stärke der Dipole (Stromdipolmomente) wird in Am angegeben. Dies wird von Minimum Norm Estimate als solches berechnet und kann auch als solches interpretiert werden. Bei Beamformer werden die Aktivitäten durch den räumlichen Filter bestimmt. Die Daten aus dem Beamformer-Verfahren müssen auf andere Weise interpretiert werden. Während bei Minimum Norm Estimate die Aktivität auf einer optimalen Gesamtlösung basiert und damit immer ein Kompromiss zwischen verschiedenen Aktivitäten gefunden werden muss, kann Beamformer für jeden einzelnen Dipol eine beliebige Aktivität ansetzen. Das führt dazu, dass vor allem im Zeitverlauf Amplituden auftreten können, die in ihrer Höhe über- oder unterschätzt werden können. Um eine vergleichbare Interpretation zu ermöglichen werden die Aktivitäten normiert. Aus den ersten 100 ms , der Baseline, wird ein Mittelwert gebildet, um den jede Aktivität im Zeitverlauf korrigiert wird.

Beiden Verfahren ist gemeinsam, dass die Lösung dreidimensional berechnet wird. Von Interesse ist aber lediglich der Betrag. Um eine eindimensionale Lösung zu erhalten,

wurde die Summe der Quadrate der drei Komponenten gebildet.

Ergebnisse

Im Ergebnis zeigte sich überraschend das Gegenteil. Während Minimum Norm Estimate überraschend gut mit Rohdaten umgehen konnte und das Rauschen vergleichsweise gut unterdrückte, war Beamformer nicht in der Lage die Rohdaten gut zu verarbeiten. Grundlegender noch hatte Beamformer aber auch generell Probleme mit einer korrekten Rekonstruktion der Daten. Auch unter Verwendung der gefilterten Daten (SSS und MC) zeigte Minimum Norm Estimate deutlich bessere Ergebnisse. Es werden zunächst einige Voranalysen betrachtet, bevor dann die eigentliche Quellrekonstruktion verglichen wird.

Bewegungsprofile

Bewegungen der Versuchspersonen sind als Störfaktoren zu bewerten. Je mehr sich eine Versuchsperson bewegt, desto schlechter werden die Lösungen ausfallen. Um die Bewegung der Versuchspersonen abschätzen zu können, werden zusätzliche aktive Spulen am Kopf der Versuchsperson angebracht. Die Bewegungen können mit Hilfe der MEG-Sensoren erfasst werden. Bei der Korrektur der Daten mittels MC von MaxFilter werden diese Daten ausgewertet und können mittels eines einfachen Matlab-Skripts verarbeitet werden. In den Abbildungen 6 sind die Bewegungsprofile der beiden Versuchspersonen für alle Blöcke dargestellt. Während die Bewegungen von Versuchsperson pa07 über die Blöcke hinweg im Bereich von ca. 2-4 mm liegen, bewegt sich Versuchsperson pa10 im Bereich von ca. 4-6 mm. Bei MEG-Messungen sind Bewegungen von mehr als 5 mm nicht ungewöhnlich (Wilson, Moiseev, Podin & Quraan, 2007). Beide Versuchspersonen liegen also im Rahmen gewöhnlicher Messungen.

Frequenzanalyse

Die Frequenzanalyse wurde nur für Versuchsperson pa07 in Block 1 durchgeführt. Das Rauschverhalten sollte für alle Versuchspersonen in allen Blöcken sehr ähnlich sein. In Abbildung 7 ist das Ergebnis dargestellt. In der Grafik 7a ist die Frequenzanalyse auf Basis der Rohdaten, in Grafik 7b auf Basis der SSS-Daten dargestellt. Während in

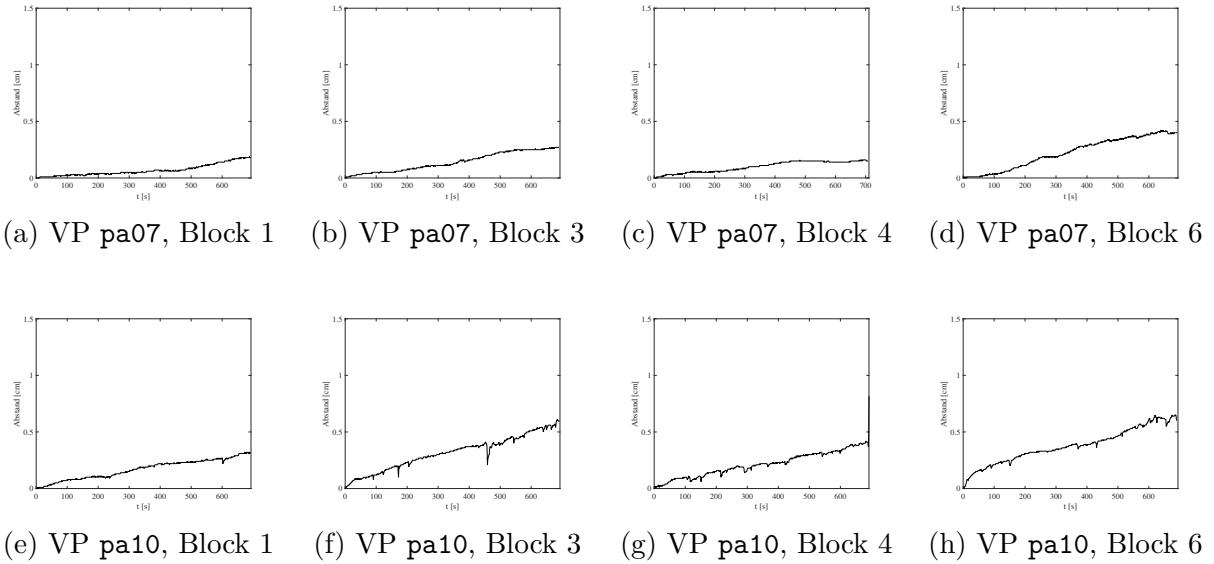


Abbildung 6. Bewegungsprofile der Versuchspersonen in allen 4 Blöcken.

den Rohdaten noch deutlich identifizierbare Artefakte enthalten sind, wie beispielsweise der Netzstrom mit 50 Hz oder die Bahn-Oberleitung und deren Oberschwingungen bei $16, 67\text{ Hz}$, $33, 33\text{ Hz}$, etc., sind diese in den SSS-Daten nicht mehr oder deutlich vermindert. Die äußeren Quellen wurden herausgefiltert. Generell ist die untere Frequenzanalyse deutlich geglätteter, als die auf den Rohdaten basierende. Damit wird deutlich welche Herausforderung die Lokalisationverfahren zu leisten haben um adäquate Ergebnisse herzubringen.

Signal-Rausch-Verhältnis

Das Signal-Rausch-Verhältnis (signal-noise-ratio, SNR) gibt das Amplitudenverhältnis der Daten an. Die Daten werden dabei in einen Rausch-Anteil P_R und einen Signal-Anteil P_S zerlegt. Allgemein gilt:

$$SNR = \frac{P_S}{P_R} \quad (28)$$

Als Rausch-Anteil wurden die ersten 100 ms gewählt. Dies entspricht der Baseline. Als Signal-Anteil wurde die MMNm verwendet, welche im Bereich 150 ms bis 250 ms liegt (siehe auch Abbildungen 10 und 11).

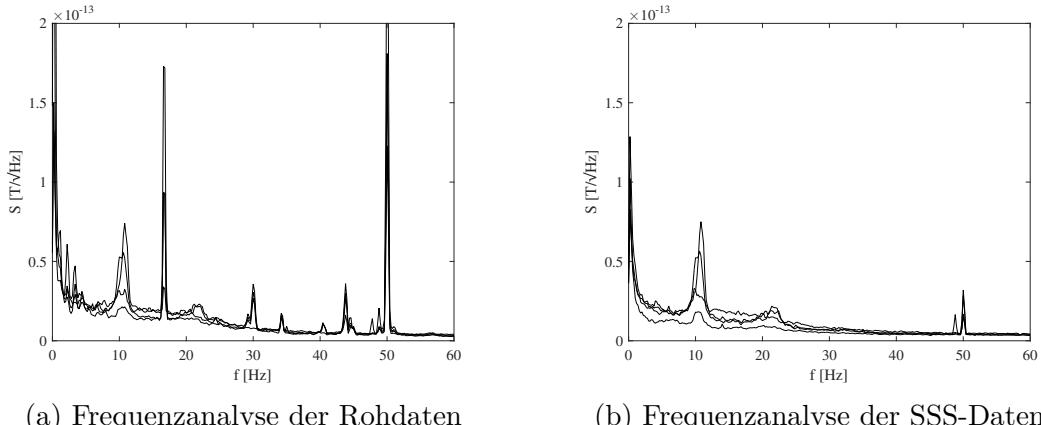


Abbildung 7. Frequenzanalyse auf Basis der Daten von Versuchsperson pa07 von Block 1. Deutlich wird die Abnahme des Rauschens durch die SSS-Filterung. Vor allem bei 50 Hz (Netzstrom), 16,67 Hz (Bahn-Oberleitung) und deren Oberschwingungen ist eine Abnahme der Amplitude offensichtlich. Eine Abnahme des Rauschens ist aber bspw. auch im Bereich 0 Hz bis 5 Hz sehr effektiv.

Es wurden nur jene Kanäle für die Berechnung verwendet, welche am Ort der Entstehung der MMNm entsprechende Signale messen. Dafür wurde zunächst das Amplitudemaximum aus allen Trials und Zeitpunkten bestimmt. Für die zwei berechneten Versuchspersonen ergaben sich das Maximum an Kanal MEG014 für pa10 und Kanal MEG151 für pa07. Das leicht verschobene Maximum ist auf eine unterschiedliche Position des Kopfes der Versuchsperson im MEG-Helm während des Versuchs zurück zu führen. Nachdem die Maxima bestimmt wurden, wurden die umliegenden Kanäle in die Berechnung des Signals integriert. Die verwendeten Kanäle sind:

MEG013, MEG014, MEG021, MEG024, MEG151, MEG154, MEG152, MEG161

In der Sensor-Karte in Abbildung 8 wird deutlich, dass die Kanäle wie zu erwarten für die MMN im temporalen Bereich liegen. Von den Kanälen wurden sowohl die Magnetometer, als auch die beiden Gradiometer berücksichtigt.

Zur Berechnung des SNR wurden die Rohdaten verwendet, was eine erneute Vorverarbeitung nötig macht. Dabei wurde der gesamte Datensatz nach obigen Kriterien in die Trials zerteilt. Jeder Trail wurde anschließend in einen Rausch- und einen Signal-Anteil getrennt. Von der Baseline (Rausch-Anteil) wurde der Mittelwert gebildet.

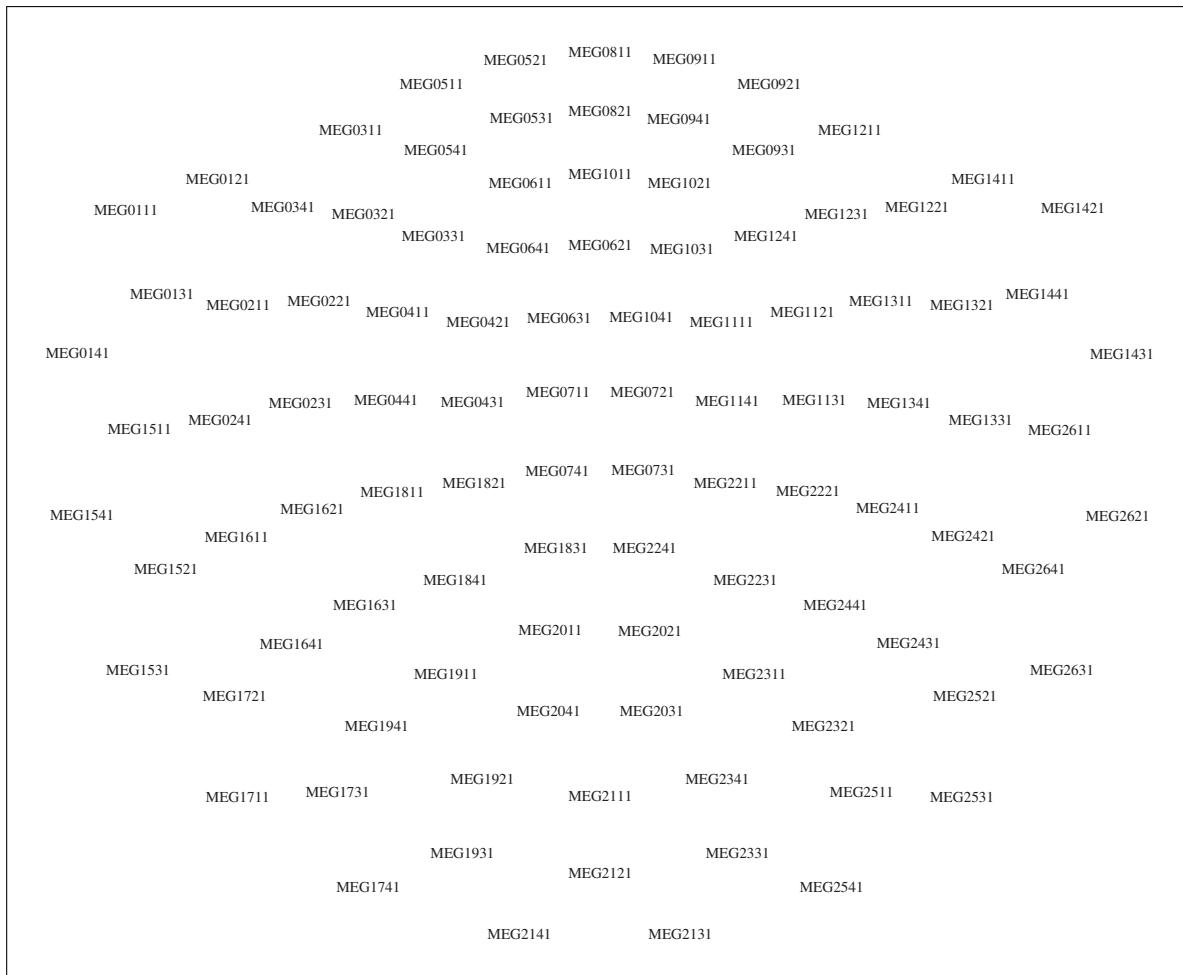


Abbildung 8. Karte der Sensoren des Vectorview MEG-Gerätes in zweidimensionaler Darstellung. Dargestellt sind die Bezeichnungen der Magnetometer. Im oberen Bereich liegt die Stirn, im unteren Bereich der Hinterkopf der Versuchsperson.

$$\bar{b}_{ik} = \frac{1}{n_b} \sum_{j=1}^{n_b} b_{ijk} \quad (29)$$

Dabei ist i der Index der Kanäle, j der Index der Zeitpunkte und k der Index der Trials. n_b entspricht der Anzahl der Zeitpunkt, die innerhalb der Baseline berücksichtigt werden mit $n_b = 100$. b_{ijk} entspricht einer dreidimensionalen Matrix, welche die Amplituden für alle Trials, Zeitpunkt und Kanäle enthält. Gemittelt über die Zeitpunkt ergibt sich eine zweidimensionale Matrix b_{ik} , welche eine mittlere Amplitude für jeden Trial und jeden Kanal enthält.

Dieser Mittelwert wird für jeden einzelnen Zeitpunkt innerhalb der gesamten Aktivität berechnet.

Tabelle 1

Block	pa07	pa10
1	3.123	3.915
3	2.942	3.144
4	2.589	3.875
6	2.715	3.348

Signal-Rausch-Verhältnis für zwei Versuchspersonen in jeweils 4 Blöcken. Das Verhältnis sollte im Idealfall einen Wert von 3 überschreiten.

tät (sowohl für den Rausch-Anteil, als auch für den Signal-Anteil) subtrahiert, um das mittlere Rauschen aus der Aktivität heraus zu rechnen.

$$\hat{b}_{im} = b_{im} - \bar{b}_{ik} \quad \text{und} \quad \hat{s}_{im} = s_{im} - \bar{b}_{ik} \quad (30)$$

Dabei wurden die Zeitpunkte j und die Trials k zusammengefasst im Index m , eine Trennung dieser beiden Indizes ist an der Stelle nicht mehr notwendig, es handelt sich nur noch um eine Anzahl von Trials m . \hat{b}_{im} entspricht dem korrigierten Rausch-Anteil und \hat{s}_{im} dem korrigierte Signal-Anteil.

Die neuen Matrizen werden anschließend durch die Anzahl der Zeitpunkt geteilt. Dieser formale Schritt ist nötig für den Fall, dass sich die Zeitbereiche der beiden Anteile unterscheiden. In diesem Fall liegen beide bei $n_b = n_s = 100$ Zeitpunkten, so dass dieser Schritt auch ausgelassen werden könnte. Der Vollständigkeit halber:

$$\tilde{b}_{im} = \frac{\hat{b}_{im}}{n_b} \quad \text{und} \quad \tilde{s}_{im} = \frac{\hat{s}_{im}}{n_s} \quad (31)$$

Im folgenden Schritt werden die Kovarianzen für die beiden Anteile bestimmt.

$$b_{ij} = \tilde{b}_{im} \cdot \tilde{b}_{mj} \quad \text{und} \quad s_{ij} = \tilde{s}_{im} \cdot \tilde{s}_{mj} \quad (32)$$

b_{mj} bzw. s_{mj} entspricht dabei der transponierten Matrix von b_{im} bzw. s_{im} , wobei i

Tabelle 2

Block	Roh	pa07		pa10	
		SSS	MC	Roh	SSS
1	193	198	198	155	155
3	192	209	208	143	145
4	57	198	195	157	158
6	163	177	175	145	145

Verwendete Trials innerhalb jeden Blocks für beide Versuchspersonen und alle verwendeten Daten. Es standen pro Block 225 Deviant-Trials zur Verfügung.

und j jeweils den Index des Kanals bezeichnet. Die Varianzmatrizen b_{ij} und s_{ij} ist quadratisch und enthält die Varianzen der Amplituden zwischen allen Kanälen. Die Diagonalelemente der Matrizen entsprechen dann den Kovarianzen der Kanäle. Die Kovarianzen werden komponentenweise dividiert und anschließend gemittelt:

$$SNR = \sum_i \delta_{ij} \frac{s_{ij}}{b_{ij}} \quad (33)$$

Die SNR sollte im Idealfall oberhalb von 3 liegen. Dieser Wert wird von der Software *MNE* als Grenzwert verwendet (???). Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt. Deutlich wird, dass das Signal-Rausch-Verhältnis um den Wert von 3 liegt. Während pa07 eher leicht unterhalb von 3 liegt, sind die Werte von pa10 gut oberhalb von 3. Das Signal-Rausch-Verhältnis spricht dafür, dass die Daten zur Lokalisation geeignet sein sollten, sie dürften jedoch auf ein gewisses Maß an Rauschen enthalten.

Vorverarbeitung

In der Vorverarbeitung wurden bereits Trials mit hohen Abweichungen herausgefiltert. Dies führte dazu, dass mehr Trials innerhalb der Rohdaten herausgefiltert wurden, da hier die Amplituden häufiger die Grenzwerte überschritten. In Tabelle 2 sind die Anzahl der verwendeten Trials pro Block, Datenquelle und Versuchsperson aufgeführt. Leichte

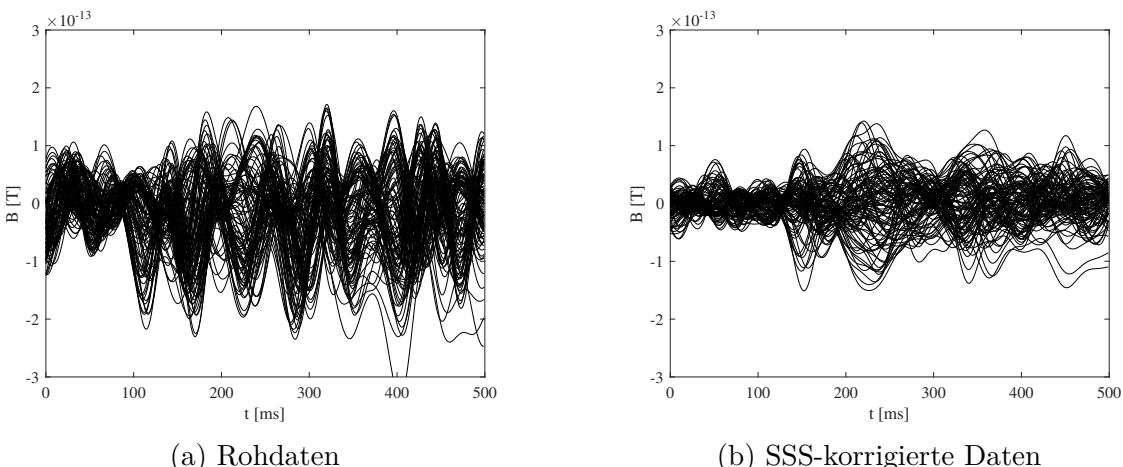


Abbildung 9. Kanalaktivität der Magnetometer der Rohdaten und der SSS-korrigierten Daten in Block 4 von Versuchsperson pa07.

Verbesserungen ermöglicht das SSS-Verfahren, vor allem bei pa07. Sehr auffällig ist der Wert von pa07 im vierten Block bei den Roh-Daten. Welche genauen Bedingungen zu diesem Ergebnis geführt haben sind nicht bekannt, da kein Protokoll darüber vorliegt. In Abbildung 9a ist die Aktivität Magnetometer dargestellt. Deutlich wird, dass hier starke Störungen vorliegen, vor allem im Vergleich der Rohdaten anderer Blöcke (siehe Abbildungen 10 und 11). Erstaunlich ist jedoch, dass SSS diese Störung nahezu vollständig eliminieren kann. Die Ursache der Störung liegt also mit hoher Wahrscheinlichkeit außerhalb des MEG-Helms. Die SSS-Korrigierten Daten der Magnetometer sind in Abbildung 9b im Vergleich dargestellt.

Die Annahme, dass bei Versuchsperson pa10 ein erheblich größerer Unterschied zwischen SSS-Daten und MC-Daten vorliegen müsste, als bei pa07, da sich Versuchsperson pa10 mehr bewegt hat, scheint nicht zuzutreffen. Die Bewegung von pa10 scheint keinen großen Einfluss zu haben.

Im Folgenden soll noch eine letzte Vorbetrachtung erfolgen. In den Abbildungen 10 und 11 sind die Aktivitäten der Kanäle der Versuchspersonen für Block 1 für Rohdaten und SSS-Daten aufgetragen, getrennt für Gradiometer und Magnetometer. Da die Verläufe für MC-Daten eine hohe Ähnlichkeit mit denen der SSS-Daten aufweisen und sich die Aktivitäten auch in den anderen Blöcken analog verhalten, wurden sie hier nicht

gezeigt, ein Vergleich zwischen Rohdaten und SSS-Daten für Block 1 soll an dieser Stelle genügen. Die Daten bilden bereits die vorverarbeiteten Daten ab. Vor allem bei den Rohdaten ist also zu berücksichtigen, dass die schlechtesten Trials bei der Mittelung nicht berücksichtigt wurden.

Es ist zu erkennen, dass ein Maximum der Aktivität um ca. 210 ms liegen muss. Diese Aktivität entspricht der MMNm. Weitere kleine Ausschläge können u.U. noch nach 300 ms vorkommen, sollten jedoch nicht stärker relevant sein. Bei Versuchsperson pa10 fällt auf, dass sowohl in den Gradiometern, also auch den Magnetometern, eine etwas verzerrte Aktivität zwischen 200 ms und 300 ms vorliegt (Abbildungen 10c, 10d, 11c und 11d). Möglicherweise ist dies mit der stärkeren Bewegung der Versuchsperson zu begründen. Außerdem wird in den Daten erneut deutlich (wie schon bei der Frequenzanalyse), dass die Rekonstruktionsverfahren bei den Rohdaten eine gewisse Leistung zu erbringen haben, da das Rauschen nicht unerheblich ist. Bei den Rohdaten kommt es zu auseinander laufenden Aktivitäten, die sich äußerst unsystematisch verhalten, vor allem bei den Gradiometern deutlich zu sehen (Abbildung 10a und 10c).

Quellrekonstruktionen und Zeitverläufe

In Abbildung 12 und 14 sind die Aktivitätsdaten der rekonstruierten Quellen für die Versuchspersonen pa07 und pa10 abgebildet. Recht/Linksseitig (???). Deutlich wird, dass Minimum Norm Estimate (Abbildungen auf der rechten Seite) durchweg eine wesentlich konzentrierte Verteilung aufweisen, als LCMV Beamformer. Zusätzlich scheint Beamformer fälschlicherweise eine Aktivität auf der Gehirnoberseite festzustellen (Warum ???). Diese Aktivität sinkt jedoch mit zunehmender Verwendung rauschunterdrückender Verfahren. Daran wird deutlich, dass Beamformer offensichtlich große Probleme hat Rohdaten korrekt zu verarbeiten. Die These, dass Beamformer gut darin ist Rohdaten zu verarbeiten muss an dieser Stelle verworfen werden.

Sehr deutlich wird dieses Verhalten auch in den Zeitverläufen in Abbildung 13 und ???. Der Hauptausschlag der MMNm sollte bei ca. $200\text{-}250\text{ ms}$ liegen. Während Minimum

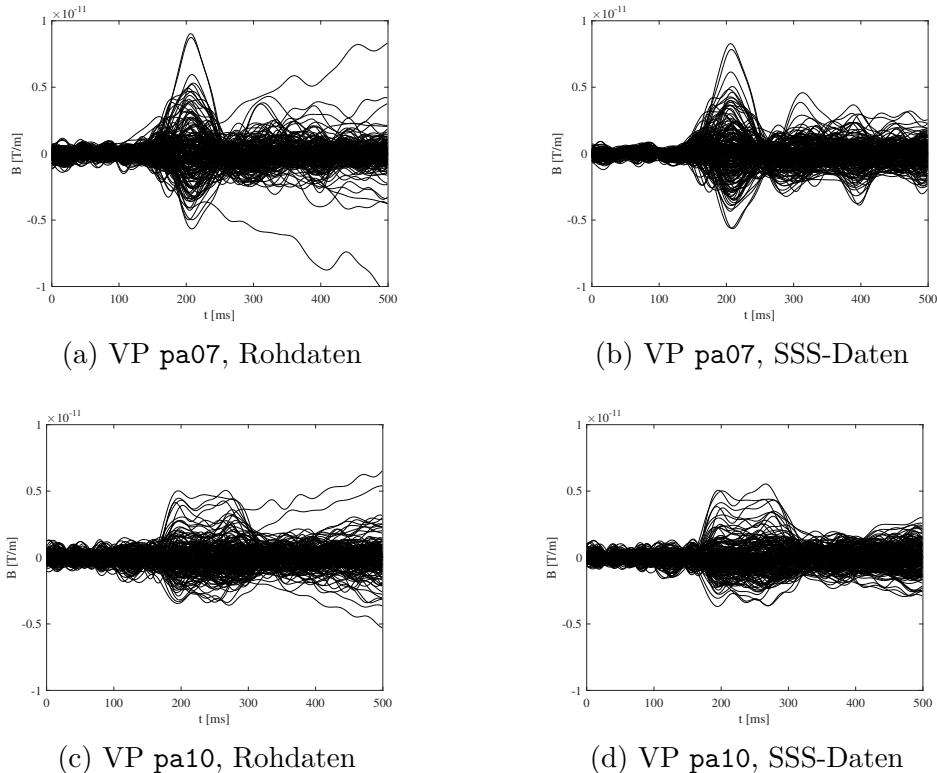


Abbildung 10. Gemessene Aktivität an den Gradiometern für beide Versuchspersonen, jeweils in Block 1 mit Rohdaten und SSS-Daten.

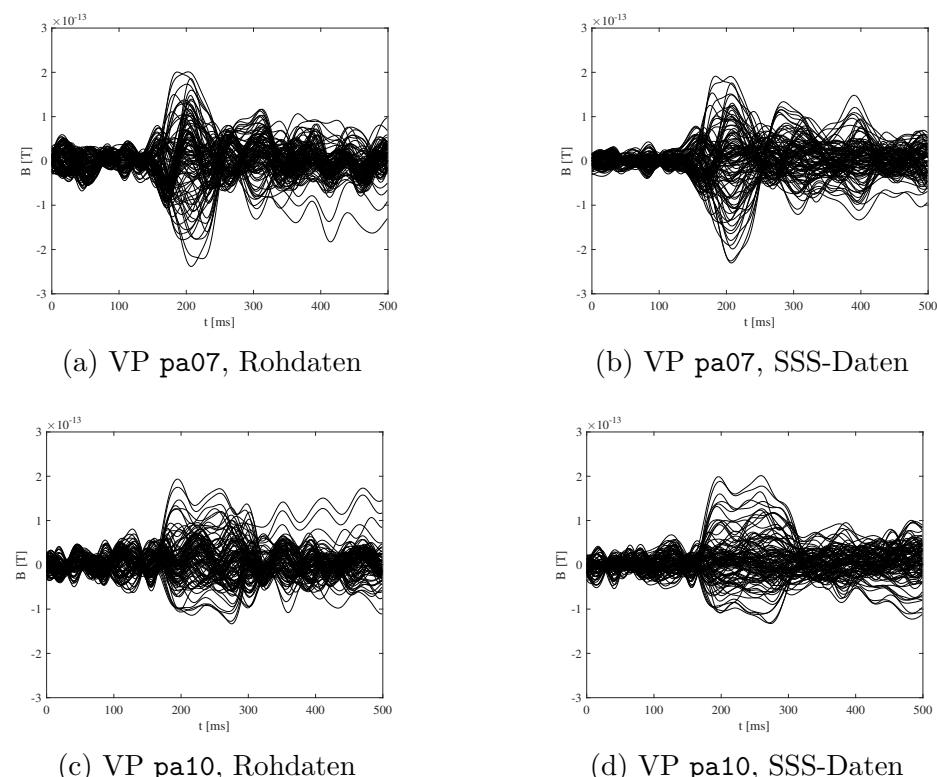
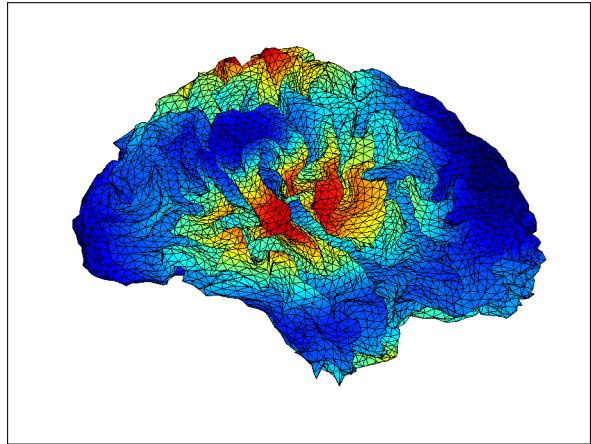


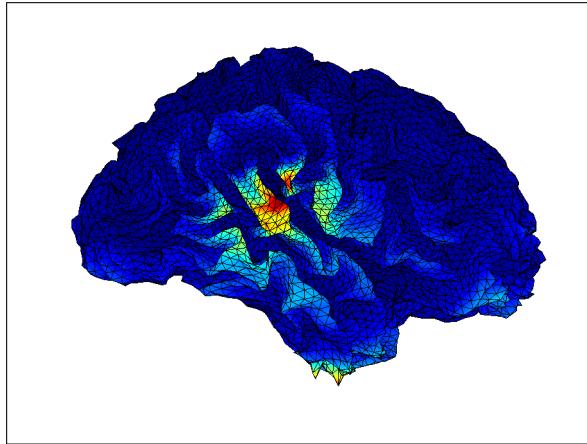
Abbildung 11. Gemessene Aktivität an den Magnetometern für beide Versuchspersonen, jeweils in Block 1 mit Rohdaten und SSS-Daten.

Norm Estimate selbst bei Verwendung von Rohdaten mit der Amplitude in diesem Bereich liegt und auch nur eine Haupt-Amplitude aufweist, zeigen sich bei Beamformer große Probleme bei der Verarbeitung der Rohdaten. Die Haupt-Amplitude in den Abbildungen 13a und ?? liegen noch vor 200 ms, außerdem kommt es zu einer großen Anzahl an hohen Ausschlägen, für die es auf Basis der zu erwartenden Aktivitäten keine Erklärung gibt. Etwas besser wird es bei Beamformer mit Verwendung von bereits rauschunterdrückten SSS- oder MC-Daten. Dies widerspricht jedoch der eigentlichen These.

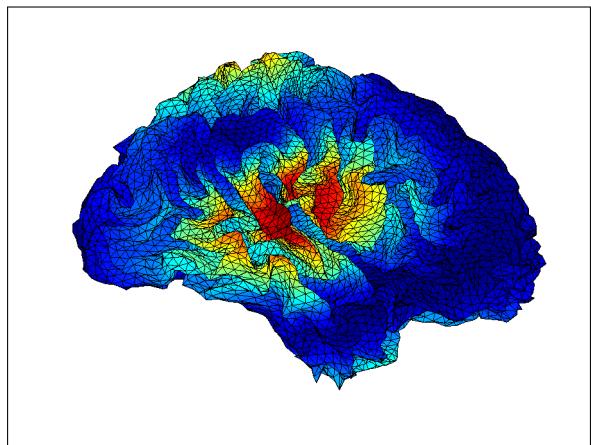
Bei pa10 ... Effekte der Bewegung? Ist Unterschied Roh/SSS zu MC größer bei pa10?



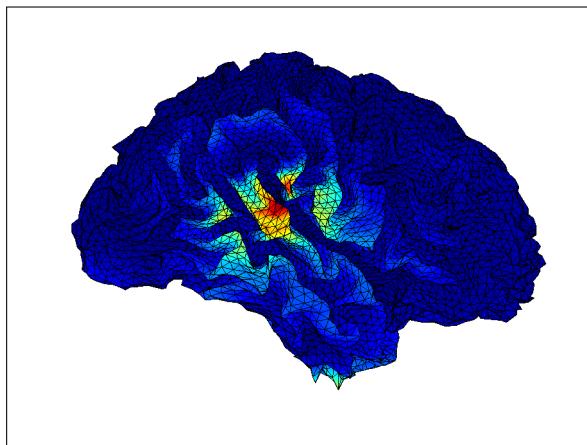
(a) Rohdaten / LCMV Beamformer



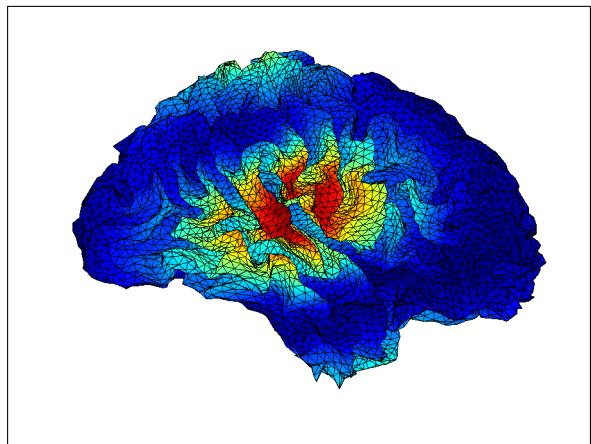
(b) Rohdaten / Minimum Norm Estimate



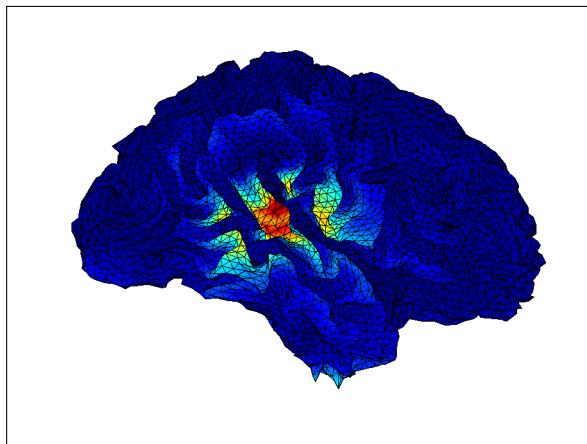
(c) SSS-Daten / LCMV Beamformer



(d) SSS-Daten / Minimum Norm Estimate

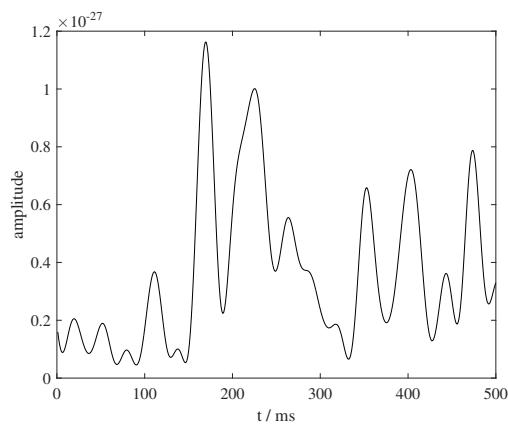


(e) MC-Daten / LCMV Beamformer

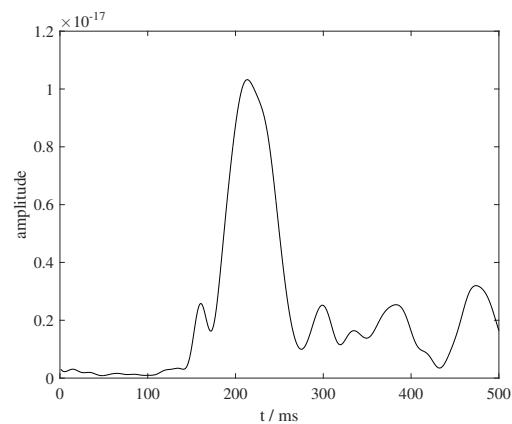


(f) MC-Daten / Minimum Norm Estimate

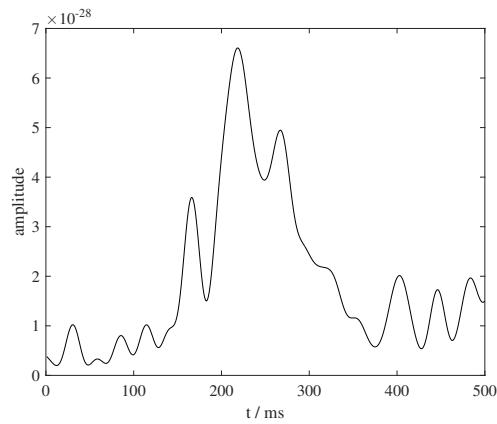
Abbildung 12. Quellaktivität von Versuchsperson pa07 in allen Bedingungen im linken temporalen Bereich bei 208 ms.



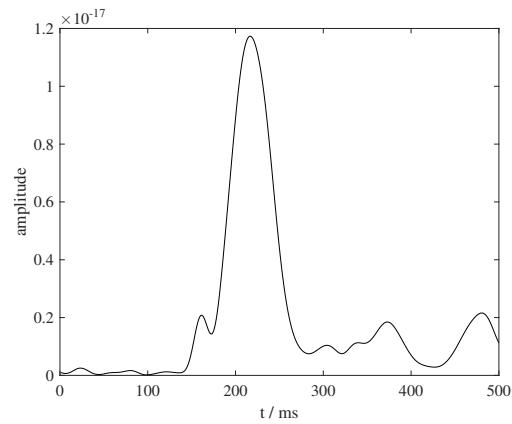
(a) Rohdaten / LCMV Beamformer



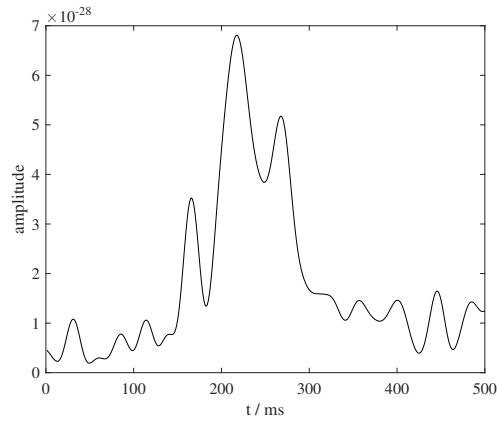
(b) Rohdaten / Minimum Norm Estimate



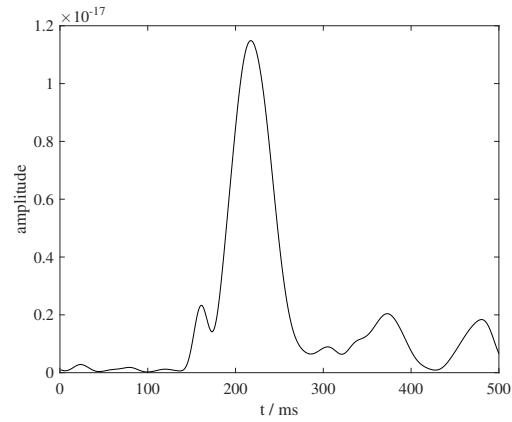
(c) SSS-Daten / LCMV Beamformer



(d) SSS-Daten / Minimum Norm Estimate

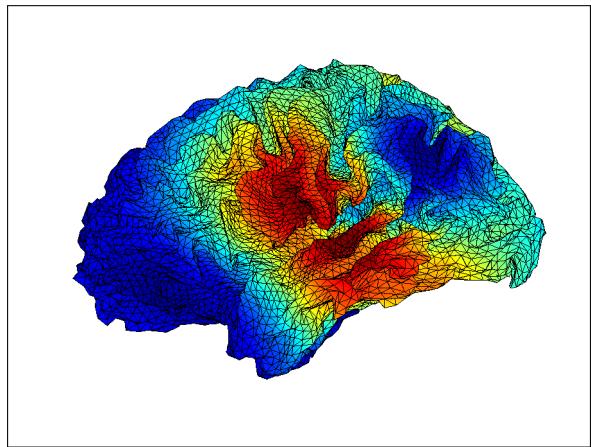


(e) MC-Daten / LCMV Beamformer

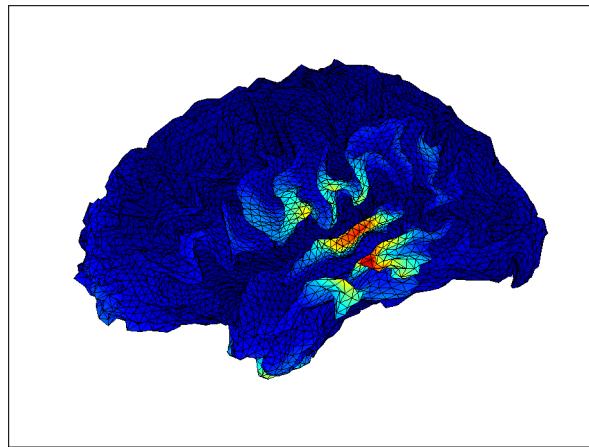


(f) MC-Daten / Minimum Norm Estimate

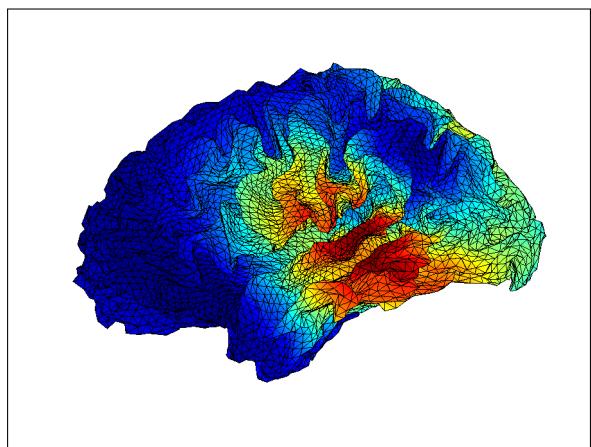
Abbildung 13. Zeitverlauf der Aktivität von Versuchsperson pa07 in allen Bedingungen im Gyrus temporalis superior.



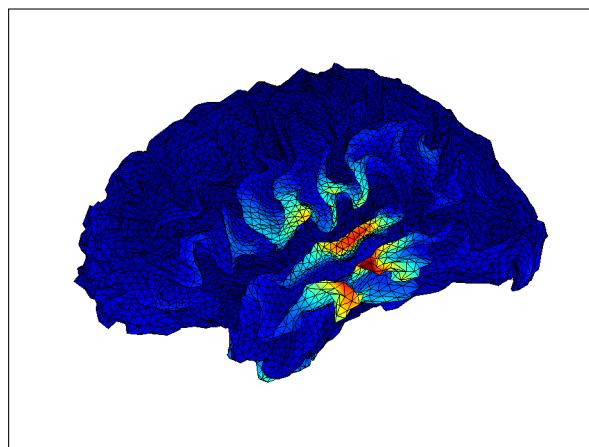
(a) Rohdaten / LCMV Beamformer



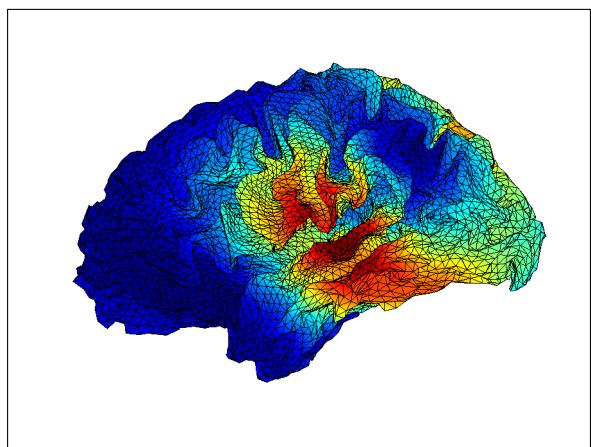
(b) Rohdaten / Minimum Norm Estimate



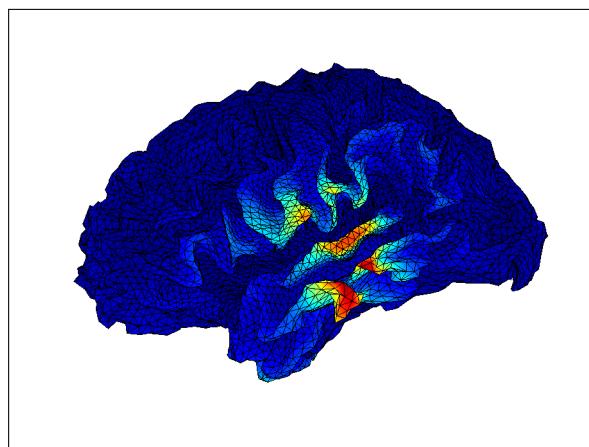
(c) SSS-Daten / LCMV Beamformer



(d) SSS-Daten / Minimum Norm Estimate



(e) MC-Daten / LCMV Beamformer



(f) MC-Daten / Minimum Norm Estimate

Abbildung 14. Quellaktivität von Versuchsperson pa10 in allen Bedingungen im rechten (???) temporalen Bereich bei 208 ms.

Diskussion

Die Ergebnisse haben Fragen aufgeworfen über die Eigenschaften der Verfahren. Eine Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse scheinen unabhängig von der Bewegung zu sein. Keine der beiden Modelle scheint die Daten einer der Versuchspersonen besser verarbeiten zu können. Eventuell waren die Bewegungen von Versuchsperson pa10 aber auch nicht stark genug, um wirkliche Unterschiede feststellen zu können. Die Ergebnisse im Abschnitt „Vorverarbeitung“ auf Seite 46 bestätigen die Annahme. Der Mehrwert der MC-Korrektur ist bei beiden Versuchspersonen eher als gering einzuschätzen. Möglich wäre es für zukünftige Untersuchungen, dass eine Versuchsperson gebeten wird sich absichtlich während einer Messung viel zu bewegen. Aus den vorliegenden Daten können jedoch keine Zusammenhänge zwischen den Bewegungsprofilen und den verwendeten Modellen abgeleitet werden.

Wichtig bei der Interpretation der Ergebnisse ist außerdem die Tatsache, dass Trials mit einer magnetischen Flussdichte, einem Gradienten oder einer Augenaktivität (gemessen mittels EOG) über einem gewissen Grenzwert verworfen wurden. Die in Tabelle 2 war die entsprechende Anzahl der verwendeten Trials aufgelistet. Da innerhalb der Rohdaten häufiger Abweichungen über die Grenzwerte hinaus auftraten, wurden hier entsprechend mehr Trials verworfen. Es ist nicht falsch zu behaupten, dass dies einer gewissen Rauschunterdrückung, wenn auch äußerst vereinfachten, Rauschunterdrückung entspricht. Zeitpunkte an denen besonders hohes Rauschen auftrat wurden einfach nicht berücksichtigt. Da es sich um ein Standardverfahren für die Verarbeitung der SSS- und MC-Daten handelt, war es aus Gründen der Vergleichbarkeit angebracht, auch die Rohdaten entsprechend zu verarbeiten. Trotzdem wäre es auch an dieser Stelle interessant zu untersuchen, wie sich die Verfahren verhalten, wenn ausnahmslos alle Trials verwendet werden. Vermutlich würde im Vergleich trotzdem Minimum Norm Estimate die besseren Ergebnisse liefern. Ob die Lösungen jedoch immer noch hohe Ähnlichkeit mit denen einer Lösung auf SSS-Daten basierend haben würde, wäre eine mögliche Fragestellung.

Präsentation: Therefore, uncorrelated noise (e.g., random system noise) will be amplified by the weights in a non-uniform manner, with increasing distortion with increasing distance from the sensors

MEG-Buch S. 164: Since the adaptive spatial filters computed using Equation (7-3) are dependent on the leadfield matrix G , beamforming—like the MNE/MCE methods for distributed source modeling—does not provide accurate estimates of deep sources. This is essentially due to the fact that the field patterns at the scalp of neighboring dipole sources approaching the center of the head are generally more similar to each other (i.e., more spatially correlated) than 164 MEG: An Introduction to Methods the fields of neighboring dipoles close to the surface. Particularly in the presence of noise, this leads to larger localization errors. Primarily because of this “spatial leakage,” beamformers tend to overestimate the signal power of deeplying sources, which makes it difficult to interpret the “raw” beamformer signal amplitude estimates.

Literaturverzeichnis

- Adjamian, P., Barnes, G. R., Hillebrand, A., Holliday, I. E., Singh, K. D., Furlong, P. L., ... Route, P. (2004). Co-registration of magnetoencephalography with magnetic resonance imaging using bite-bar-based fiducials and surface-matching. *Clinical neurophysiology*, 115(3), 691–698.
- Berger, H. (1929). Über das elektrenkephalogramm des menschen. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 87(1), 527–570.
- Binder, J. R., Rao, S. M., Hammeke, T., Yetkin, F., Jesmanowicz, A., Bandettini, P., ... Haughton, V. et al. (1994). Functional magnetic resonance imaging of human auditory cortex. *Annals of neurology*, 35(6), 662–672.
- Brown, C. M. & Hagoort, P. (1999). *The neurocognition of language*. Oxford University Press.
- Ciresan, D., Meier, U. & Schmidhuber, J. (2012). Multi-column deep neural networks for image classification. In *Computer vision and pattern recognition (cvpr), 2012 ieee conference on* (S. 3642–3649). IEEE.
- Cohen, D. (1968). Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents. *Science*, 161(3843), 784–786.
- da Silva, F. L. & Van Rotterdam, A. (1998). Biophysical aspects of eeg and magneto-encephalogram generation.
- Hämäläinen, M. S. & Ilmoniemi, R. (1984). Interpreting measured magnetic fields of the brain: estimates of current distributions. *Helsinki University of Technology, TKK-F-A559*.
- Hämäläinen, M. S. & Ilmoniemi, R. (1994). Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Medical & biological engineering & computing*, 32(1), 35–42.

- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J. & Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of modern Physics*, 65(2), 413.
- Hansen, P., Kringelbach, M. & Salmelin, R. (2010). *Meg: an introduction to methods*. Oxford university press.
- Haueisen, J., Boettner, A., Funke, M., Brauer, H. & Nowak, H. (1997). [effect of boundary element discretization on forward calculation and the inverse problem in electroencephalography and magnetoencephalography]. *Biomedizinische Technik. Biomedical engineering*, 42(9), 240–248.
- Haykin, S. S. (2008). *Adaptive filter theory*. Pearson Education India.
- Hillebrand, A. & Barnes, G. R. (2005). Beamformer analysis of meg data. *International review of neurobiology*, 68, 149–171.
- Hillebrand, A., Singh, K. D., Holliday, I. E., Furlong, P. L. & Barnes, G. R. (2005). A new approach to neuroimaging with magnetoencephalography. *Human brain mapping*, 25(2), 199–211.
- Huotilainen, M., Winkler, I., Alho, K., Escera, C., Virtanen, J., Ilmoniemi, R. J., ... Nääätänen, R. (1998). Combined mapping of human auditory eeg and meg responses. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 108(4), 370–379.
- Ilmoniemi, R., Hämäläinen, M. & Knuutila, J. (1985). The forward and inverse problems in the spherical model.
- Jääskeläinen, I. P., Ahveninen, J., Bonmassar, G., Dale, A. M., Ilmoniemi, R. J., Levänen, S., ... Stufflebeam, S. et al. (2004). Human posterior auditory cortex gates novel sounds to consciousness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(17), 6809–6814.
- Jacobsen, T. & Schröger, E. (2001). Is there pre-attentive memory-based comparison of pitch? *Psychophysiology*, 38(04), 723–727.

- Jaklevic, R., Lambe, J., Silver, A. & Mercereau, J. (1964). Quantum interference effects in josephson tunneling. *Physical Review Letters*, 12(7), 159.
- Josephson, B. D. (1962). Possible new effects in superconductive tunnelling. *Physics letters*, 1(7), 251–253.
- Logothetis, N. K., Kayser, C. & Oeltermann, A. (2007). In vivo measurement of cortical impedance spectrum in monkeys: implications for signal propagation. *Neuron*, 55(5), 809–823.
- Luck, S. J. (2014). *An introduction to the event-related potential technique*. MIT press.
- Maess, B., Jacobsen, T., Schröger, E. & Friederici, A. D. (2007). Localizing pre-attentive auditory memory-based comparison: magnetic mismatch negativity to pitch change. *Neuroimage*, 37(2), 561–571.
- Malmivuo, J. (2012). Comparison of the properties of eeg and meg in detecting the electric activity of the brain. *Brain topography*, 25(1), 1–19.
- Maurits, N. (2011). *From neurology to methodology and back: an introduction to clinical neuroengineering*. Springer Science & Business Media.
- Näätänen, R. [R], Gaillard, A. W. & Mäntysalo, S. (1978). Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta psychologica*, 42(4), 313–329.
- Näätänen, R. [Risto], Paavilainen, P., Alho, K., Reinikainen, K. & Sams, M. (1989). Do event-related potentials reveal the mechanism of the auditory sensory memory in the human brain? *Neuroscience letters*, 98(2), 217–221.
- Näätänen, R. [Risto], Tervaniemi, M., Sussman, E., Paavilainen, P. & Winkler, I. (2001). ‘primitive intelligence’ in the auditory cortex. *Trends in neurosciences*, 24(5), 283–288.
- Paavilainen, P., Alho, K., Reinikainen, K., Sams, M. & Näätänen, R. (1991). Right hemisphere dominance of different mismatch negativities. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 78(6), 466–479.

- Parkkonen, L., Simola, J., Tuoriniemi, J. & Ahonen, A. (1999). An interference suppression system for multichannel magnetic field detector arrays. *Recent advances in biomagnetism*, 13–16.
- Poghosyan, V. & Ioannides, A. A. (2007). Precise mapping of early visual responses in space and time. *Neuroimage*, 35(2), 759–770.
- Sarvas, J. (1987). Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem. *Physics in medicine and biology*, 32(1), 11.
- Scherg, M. (1990). Fundamentals of dipole source potential analysis. *Auditory evoked magnetic fields and electric potentials. Advances in audiology*, 6, 40–69.
- Squires, N. K., Squires, K. C. & Hillyard, S. A. (1975). Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 38(4), 387–401.
- Taulu, S. & Kajola, M. (2005). Presentation of electromagnetic multichannel data: the signal space separation method. *Journal of Applied Physics*, 97(12), 124905.
- Taulu, S., Kajola, M. & Simola, J. (2004). Suppression of interference and artifacts by the signal space separation method. *Brain topography*, 16(4), 269–275.
- Uusitalo, M. & Ilmoniemi, R. (1997). Signal-space projection method for separating meg or eeg into components. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 35(2), 135–140.
- Van Veen, B. D., Van Drongelen, W., Yuchtman, M. & Suzuki, A. (1997). Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 44(9), 867–880.
- Vigário, R., Jousmäki, V., Hämäläinen, M., Haft, R. & Oja, E. (1998). Independent component analysis for identification of artifacts in magnetoencephalographic recordings. *Advances in neural information processing systems*, 229–235.
- Vigário, R., Särelä, J., Jousmiki, V., Hämäläinen, M. & Oja, E. (2000). Independent component approach to the analysis of eeg and meg recordings. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 47(5), 589–593.

- Weinstock, H. (2012). *Squid sensors: fundamentals, fabrication and applications*. Springer Science & Business Media.
- Wilson, H., Moiseev, A., Podin, S. & Quraan, M. (2007). Continuous head localization and data correction in meg. In *International congress series* (Bd. 1300, S. 623–626). Elsevier.