

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

Die Magnetenzephalographie ist ein empfindliches Messverfahren zur Erfassung der magnetischen Aktivität im Gehirn. Diese Eigenschaft begünstigt eine hohe zeitliche Auflösung, birgt aber auch Nachteile, die sich vor allem in einer hohen Rauschanfälligkeit zeigen. Selbst wenn die Messbedingungen hochgradig optimiert werden, bleibt ein hoher Anteil von Störungen in den gemessenen Daten enthalten. Softwareseitige Rauschunterdrückungsverfahren wie die Signal Space Projection (SSP) oder die Signal Space Separation (SSS) können große Anteile des Rauschens eliminieren. In Folge dessen kann eine relativ präzise Lokalisation der Quellen im Gehirn mittels Dipolmodellen wie Minimum Norm Estimate oder räumlichen Filterverfahren wie Beamformer durchgeführt werden. Auf Grund bestimmter Eigenschaften des Linearly Constrained Minimum Variance (LCMV) Beamforming kann vermutet werden, dass das Lokalisationsverfahren selbst bereits Eigenschaften besitzt, die eine Unterdrückung des Rauschens ermöglichen. Gegenstand dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob und inwiefern LCMV Beamformer diese Rauschunterdrückungseigenschaften besitzt. Im Vergleich wurden diese Eigenschaften auch für Minimum Norm Estimate untersucht. Im Ergebnis zeigte sich, dass beide Verfahren keine Eigenschaften zur Rauschunterdrückung besitzen, die eine Vorverarbeitung z.B. mittels SSP oder SSS überflüssig machen würden. Ferner konnte gezeigt werden, dass Minimum Norm Estimate grundsätzlich bessere Eigenschaften zur Lokalisation besitzt.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	7
Biologische Grundlagen	9
Grundlagen der Magnetenzephalographie	12
Artefakte und Rauschen	16
Hintergrund zur Quelllokalisation	20
Grundlagen und Vorwärtsmodell	20
Rückwärtsmodell	25
Hypothese	31
Methodik	32
Grundlage	32
Allgemeines Verfahren	33
Vorverarbeitung	34
Quellrekonstruktion	37
Weitere Analysen	39
Vergleichbarkeit der Lösungen	40
Ergebnisse	40
Bewegungsprofile	41
Frequenzanalyse	42
Signal-Rausch-Verhältnis	43
Vorverarbeitung	46
Quellrekonstruktionen und Zeitverläufe	49
Diskussion	57
Vorverarbeitung	57
Korreliertheit der Aktivität	58

Regularisierung der Kovarianzmatrix	58
Scheinaktivität	59
Einfluss der Bewegung	59
Fazit und Ausblick	60
Literaturverzeichnis	62

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Gyrus temporalis superior (STG) und auditorischer Kortex	11
Abb. 2	Prinzip eines Flux-Transformators	14
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	41
Abb. 7	Leistungsdichtespektrum auf Basis eines Blocks	42
Abb. 8	Pseudotopografische Darstellung der Sensoren des <i>Vectorview MEG</i> - 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	48
Abb. 11	Gemessene Aktivität an den Magnetometern	48
Abb. 12	Topografische Darstellung der Sensoraktivität zum Zeitpunkt des Auf- tretens der MMNm	50
Abb. 13	Quellaktivität von Versuchsperson pa07 auf Basis der Rohdaten . .	51
Abb. 14	Quellaktivität von Versuchsperson pa07 in allen Bedingungen . . .	53
Abb. 15	Zeitverlauf der Aktivität von Versuchsperson pa07	56

Einleitung

Auf dem Weg des Verstehens des menschlichen Erlebens und Verhaltens kam es 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 Erfassung zerebraler Aktivitäten — wie es in dieser Arbeit der Fall ist — wird es zunehmend auch zur Simulation neuronaler Prozesse 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 Quellorte und Aktivitäten (Dipolmomente) 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-invasive 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 Aktivität schätzen. Die Messung erfolgt dabei nur an der Oberfläche des Kopfes und eine

Lokalisation kann nicht direkt erfolgen. 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. Des Weiteren erfassen funktionelle Verfahren wie fMRT die Aktivität der Nervenzellen nur indirekt über die Durchblutung, während EEG und MEG direkt die elektrische Aktivität der Nervenzellen messen. Auch wenn die enzephalografischen Verfahren in der zeitlichen Auflösung sehr gut sind, ist ihr Nachteil eine noch eher unpräzise Lokalisationsfähigkeit und eine hohe Verrauschung der Daten. Während die Messgrößen bei MEG 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 16). Die Frequenzen der genannten Artefakte in den Rohdaten lassen sich mit Hilfe einer Fourier-Analyse abschätzen, wie in Abbildung 7 auf Seite 42 dargestellt.

Verschiedene Faktoren beeinflussen folglich die Messung, die niemals unter idealen Bedingungen stattfindet. Es liegen unterschiedliche Möglichkeiten der Vermeidung und Unterdrückung vor. Während der Hersteller des verwendeten Gerätes *Vectorview* (Elektro Neuromag, Elektro Oy, Helsinki, Finland) das Programm *MaxFilter* als Teil der *Neuromag*-Software mitliefert, mit der versucht wird, zwischen äußerer und innerer Quellen zu trennen (siehe Abschnitt „Softwareseitige Rauschunterdrückung“ auf Seite 17), 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 Rauschunterdrückungsverfahren nicht nötig ist, um eine gute Lokalisation zu erreichen, während das Quellrekonstruktionsverfahren Minimum Norm Estimate ohne vorherige Anwendung von Rauschunterdrückungsverfahren eher zu unpräziseren Ergebnissen führen sollte. Die Hypothese wird im entsprechenden Abschnitt auf Seite 31 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 Ergebnis wird dann im Abschnitt „Ergebnisse“ und „Diskussion“ ab den Seiten 40 bzw. 57 vorgestellt und diskutiert.

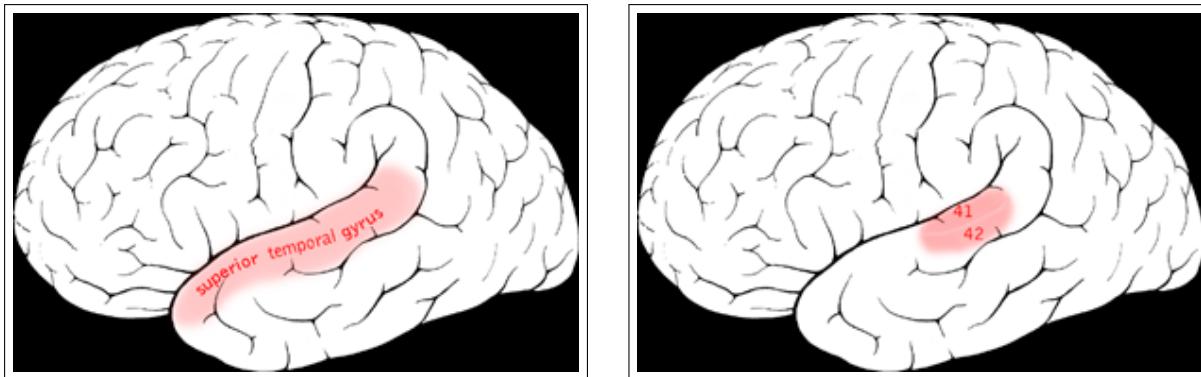
Biologische Grundlagen

Kopf- und Gehirnstruktur. Der Kopf als Träger des Gehirns besteht aus mehreren Komponenten, welche für das messtechnische 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 Bindegewebsschicht 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, umfasst 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. *Inhibitorisches postsynaptisches Potential* (IPSP) bezeichnet 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 $+30\text{ mV}$. 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 detektiert werden kann (Luck, 2014). Es tritt leicht verzögert mit einem bestimmten Ereignis in der Umwelt auf. Bei MEG-Messungen wird der Begriff des *ereigniskorrelierten Feldes* (event-related field, ERF) verwendet (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; 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 (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 misst die magnetische 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 oder dem MRT. 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 (Huutilainen 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 räumlichen Auflösung. Während das EEG also mehr Aktivität erfassen kann, ist das MEG präziser in der Erfassung und ermöglicht eine genauere Lokalisation. Weitere wichtige Vorteile des MEG zur Lokalisation der Quellen sind die zeitliche Auflösung unterhalb einer Millisekunde $\Delta t < 10^{-3} s$, die hohe Anzahl der Kanäle und die genaue Kenntnis über die Position der Kanäle (auf Grund des starren MEG-Helms) (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 diesem Fall widerstandsfrei. Auf Grund der Cooper-Paare sind die Wellenfunktionen 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 Stroms im Supraleiter I_S vom anliegenden Magnetfeld \vec{B} bzw. vom zugehörigen magnetischen Vektorpotential \vec{A} vor:

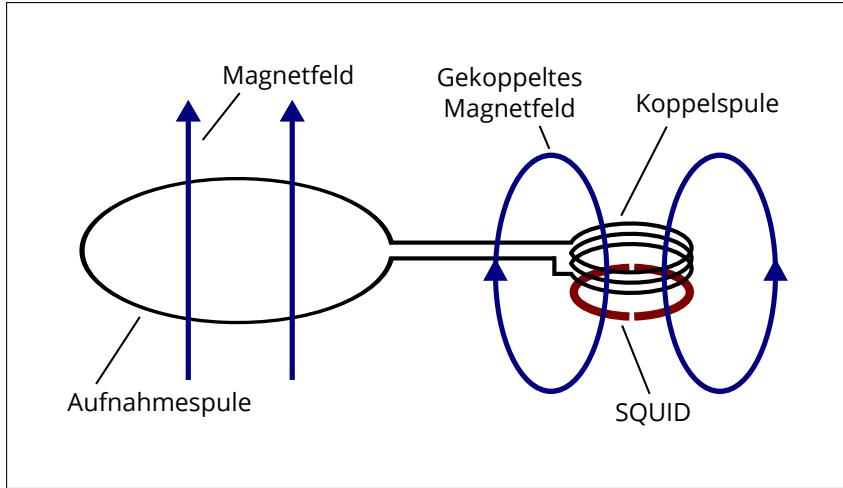


Abbildung 2. Prinzip eines Flux-Transformators. An der Aufnahmespule wird vom magnetischen Feld ein Strom induziert. Die Koppelpulse erzeugt ein äquivalentes magnetisches Feld in unmittelbarer Nähe des SQUID.

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

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 welchen 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:

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

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 Koppelpulpe wieder in ein äquivalentes Magnetfeld zurückgeführt. Die Koppelpulpe 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 magnetischer Aktivität im Gehirn, erfassen Magnetometer auch Signale aus weiter Entfernung und damit ungewünschte Aktivität aus der Umgebung (Hansen, Kringelbach & Salmelin, 2010). Beispielsweise erreicht ein fahrendes Auto in 2 km Entfernung eine Signalstärke, die mit der Signalstärke 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 magnetischen 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.

Artefakte und Rauschen

Wie bereits im Abschnitt „SQUIDS“ auf Seite 13 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 befindet sich beispielsweise viel bewegtes Metall (z.B. Autos, Straßenbahnen), welches zu allgemein schwachen, aber im MEG deutlich messbaren Magnetfeldern führt. Zusätzlich 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 einen 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, schließlich 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 so gut wie möglich zu unterdrücken versucht wird, 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 stationär angenommen werden und zu jeder späteren Messung vorhanden sind. Wird eine Messung mit Versuchsperson durchgeführt, so bildet die Leerraummessung einen Unterraum des gewöhnlichen Signal-

raums. 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, die bei der Leerraummessung aufgetreten waren, werden damit entfernt.

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

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

Dabei sind $P_{lm}(\cos \Theta)$ Legendre-Polynome. Die magnetische Flussdichte kann analog entwickelt werden:

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

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. \mathbf{B} kann als Signalvektor interpretiert werden. Bezeichne n weiterhin die Anzahl der Kanäle, dann bilden n linear unabhängige Signalvektoren \mathbf{B} den Signalraum. Die SSS-Methode basiert auf diesem Koordinatensystem. Es gilt:

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

$\mathbf{S}_{\text{innen}}$ 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 Gliedern mit niedrigen wie auch von Gliedern mit hohen Indizes beschrieben. Signale von realen Quellen sind in Gliedern 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, welche auf messtechnischer Ebene entstehen, herausgefiltert werden.
- Man kann zeigen, dass externe Quellen außerhalb des MEG-Helms mit den Gliedern in der zweiten Summe von Gleichung 7 zusammenhängen. Umgekehrt sind Signale, welche vom Inneren des MEG-Helmes (respektive vom Gehirn) stammen, mit den Gliedern 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.

Mit Hilfe der Reihenentwicklung wird der Signalraum in zwei linear unabhängige Teilräume zerlegt. Das Koordinatensystem wird so gewählt, dass mit kugelförmiger Symmetrie gerechnet werden kann. Im Inneren der Kugel liegt das Gehirn, im quellfreien Zwischenraum liegen die Sensoren. Das kugelförmige Außenvolumen enthält die Störquellen. Wie bei SSP beruht die Trennung auf den räumlichen Eigenschaften der Feldverteilung. Während SSP mittels Projektion alle Signale in einem Raum unterdrückt, ist SSS spezifischer und unterdrückt Anteile, die einem bestimmten räumlichen Muster folgen. Störquellen haben weiter entfernte Ursprünge und können mit weniger Termen bereits gut beschrieben werden.

Bei der Rauschunterdrückung wird das gemessene Feld durch die Reihenentwicklung approximiert. Das korrigierte Feld wird nur auf Basis der Koeffizienten aus dem Inneren

der Kugel berechnet. Der Signalanteil der äußeren Einflüsse wird verworfen.

Die SSS-Methode ist zwar deutlich rechenaufwändiger als SSP, führt jedoch im Ge- genzug zu deutlich rauschfreieren Ergebnissen. Zusätzlich ist keine Leerraummessung notwendig. Die Methode kann durch die angesprochene Movement Correction (MC) er- weitert werden. Im normalen SSS-Verfahren wird angenommen, dass die Versuchsperson während eines Durchgangs bzw. Blocks unbewegt sitzen bleibt. Die Kopfposition wird 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 grundlegende Theorie eingeführt und anschließend das Vorwärtsmodell sowie verschiedene Rückwärtsmodelle zur Schätzung der Lösung des inversen Problems 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 zehn sprechenden Personen und fünf aufnehmenden Mikrofonen. Jedes Mikrofon empfängt aus einer anderen Perspektive alle zehn Gespräche. Wünschenswert

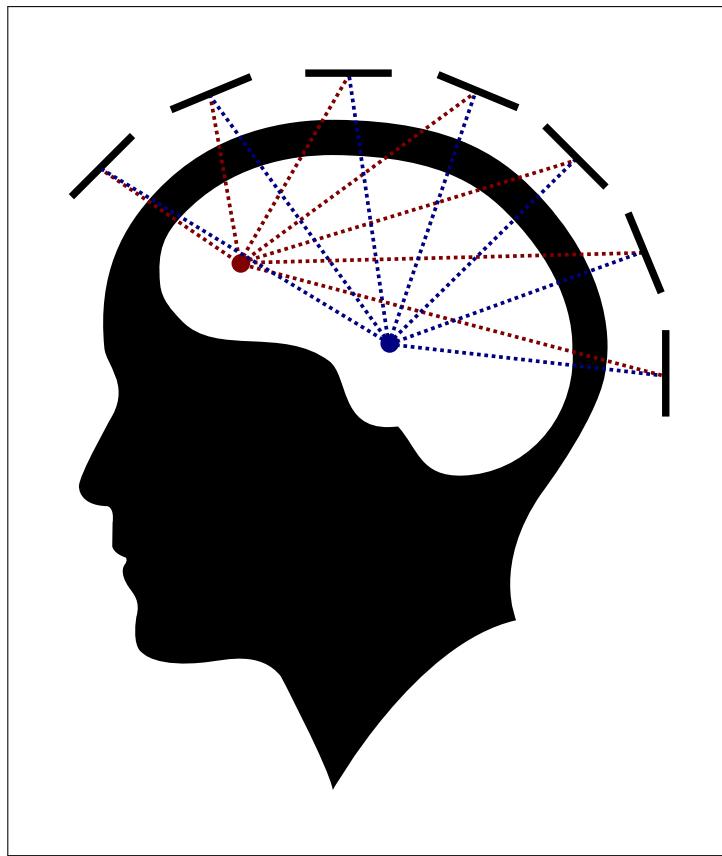


Abbildung 3. Superposition der Quellaktivität an den Sensoren. Die schwarzen Balken symbolisieren die Sensoren, der rote und der blaue Punkt bilden jeweils eine Quelle, deren Signale gestrichelt zu den Sensoren führen. An jedem Sensor liegen die Aktivitätsinformationen aller Quellen vor.

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.

wäre es, 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 Stromdipole beschrieben und diskretisiert. Entsprechend soll für jeden angenommenen Stromdipol 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 sinnvoll, außerhalb des Gehirns sind bspw. keine elektrischen Stromdipole zu erwarten. Außerdem ist es wünschenswert, die Aktivität im Gehirn nicht auf eine standardisierte mathematische Form (z.B. auf eine Kugel) zu berechnen,

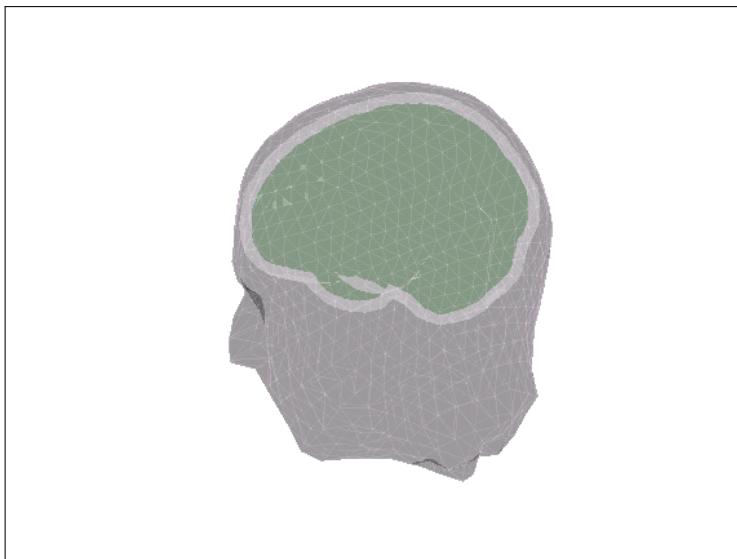


Abbildung 4. Volumenleiter, berechnet mittels Boundary Element Model (BEM). Darstellung der drei segmentierten Bereiche: Gehirn (grün), Schädel (weiß), Kophaut (grau). Verwendet von „Creating a volume conduction model of the head for source-reconstruction of EEG data“ (01. April 2015). In FieldTrip wiki.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

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 Segmente zerlegt werden (siehe auch „Kopf- und Gehirnstruktur“ auf Seite 9). 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 Oberflächen der segmentierten Volumina mit Dreiecksflächen. Dabei wird angenommen, dass die Leitfähigkeit innerhalb des Volumens isotrop ist. Dies stellt eine Idealisierung dar. Im Abschnitt „Kopf- und Gehirnstruktur“ auf Seite 9 wurde bereits deutlich, dass eine vollständige homogene Leitfähigkeit nicht der Realität entspricht. Die graue Substanz, die

sich vor allem an der zu betrachtenden Oberfläche befindet, kann damit jedoch sehr gut genähert werden.

Die Diskretisierung der Oberfläche im BEM-Modell wirkt sich auf die Quellrekonstruktion aus. Wird die Dichte der Netzpunkte 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 Netzpunkte muss entsprechend hoch genug gewählt werden. Gleichzeitig führt eine zu hohe Anzahl an Netzpunkten zu einer numerischen Ungenauigkeit, da die entsprechenden Matrizen zur Berechnung zu groß werden. Überlicherweise wird eine Kantenlänge von $3\text{--}8\text{ mm}$ verwendet (Studie ???).

Soll die Kantenlänge noch kleiner gewählt werden, muss auf andere Verfahren zurückgegriffen werden. Für Längen im Bereich von 1 mm kann das FEM-Modell (*Finite Element Model*) verwendet werden (Studie ???), welches das gesamte Volumen modelliert. Im FEM-Modell können demnach auch Bereiche mit anisotroper Leitfähigkeit berücksichtigt werden. 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 werden kann.

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 Millimetern (Adjamian et al., 2004; Poghosyan & Ioannides, 2007).

Die Koordinatensysteme bei MEG- und EEG-Messungen orientieren sich meist an äußeren anatomischen Merkmalen, wie dem Nasion oder den präaurikularen Punkten. Bei bildgebenden Verfahren werden zur Definition üblicherweise innere anatomische Merkmale, wie die Commissura anterior und Commissura posterior verwendet. Um eine Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Gehirnen zu gewährleisten, wird zusätzlich häufig eine Standardisierung der Gehirn-Größe vorgenommen. Dafür werden 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 links/rechts (L/R), anterior/posterior (A/P) und superior/inferior (S/I).

Vorwärtsmodell. Das *Vorwärtsmodell (Forward Solution)* berechnet aus angenommenen Quellen innerhalb des Gehirns unter Verwendung des Volumenleiters 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 der Oberfläche (BEM-Netz) die Wirkung auf die Sensoren außerhalb des Gehirns bestimmt. Somit kann für die Aktivitäten innerhalb des 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 kann von folgender Gleichung ausgegangen werden (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:

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

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. Die Leadfield-Matrix bildet eine Projektion aus dem Quellraum in den Sensorraum. Die Multiplikation der Leadfieldmatrix mit den Zeitverläufen der Quellen liefert die Zeitverläufe der Sensoren.

Rückwärtsmodell

Das *Rückwärtsmodell (Inverse Model)* 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 zur Schätzung der

inversen Lösung.

Methoden zur Bestimmung des Rückwärtsmodell. 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 erklären (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 Quellen können bestimmt werden. Gleichzeitig ist die zusätzlich erklärbare Varianz für jeden einzelnen neuen Dipol immer geringer, weshalb es sich nur lohnt, eine überschaubare Anzahl an Dipoles zu betrachten und im Umkehrschluss nur von einer geringen Anzahl an Dipoles auszugehen. In dieser Methode wird zusätzlich zu Gleichung 11 ein Fehler R_i berücksichtigt. Des Weiteren wird der gesamte Zeitverlauf berücksichtigt.

$$y_i(t) = L_i(\mathbf{r}) \cdot S(\mathbf{r}, t) + R_i(t) \quad (12)$$

In dieser Schreibweise werden die jeweiligen Variablen deutlich, wobei i dem Kanal entspricht. Kürzer kann es auch in der Matrixschreibweise als $\mathbf{y}_i = \mathbf{L}_i \cdot \mathbf{S} + \mathbf{R}_i$ oder der im Folgenden formulierten Summenschreibweise angegeben werden.

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

Es wird versucht, den Fehler \mathbf{R}_i zwischen Daten \mathbf{y}_i und Modell $\sum_{j=1}^n \mathbf{L}_{ij} \cdot \mathbf{S}_j$ 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.

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

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).

Es werden deutlich mehr Quellen betrachtet als Sensoren verfügbar sind. Variiert wird die Stärke der Stromdipole bzw. Quellen. Es ergeben sich, auf Grund des unterbestimmten Problems, unendlich viele exakte Lösungen. Um physikalisch sinnvolle und vor allem eindeutige 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:

$$\|\mathbf{S}\|_2 = \sqrt{\sum_{k=1}^n |\mathbf{S}_k|^2} \quad (15)$$

\mathbf{S}_k beschreibt den Dipol am Ort k . Es wird anschließend diejenige Lösung gewählt, für die die euklidische Norm bzw. anschaulich die Gesamtenergie des Gehirns minimal wird.

L_1 entspricht der L_1 - bzw. Betragssummen-Norm:

$$\|\mathbf{S}\|_1 = \sum_{k=1}^n |\mathbf{S}_k| \quad (16)$$

Es wird anschließend diejenige Lösung gewählt, 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. Für jede Quelle im Gehirn wird der Zeitverlauf der Aktivität einzeln berechnet. 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 (Linearly Constrained Minimum Variance Beamforming)*, eingeführt von 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 ausgewählt. Für diesen Bereich lässt sich eine Lokalisierung bestimmen. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass bestimmte Bänder (z.B. Alpha-Band) bzgl. Lokalisierung und Aktivität genau betrachtet werden können.

Die folgende Betrachtung wird sich auf LCMV Beamforming beschränken, da diese wegen der Berechnung des gesamten Zeitverlaufs mit Minimum Norm Estimate vergleichbar ist. Entscheidend bei LCMV Beamforming 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 für alle Kanäle entsprechend:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{L}_1 \cdot \mathbf{S}_1 + \mathbf{N} \quad (17)$$

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

$$\mathbf{N} = \mathbf{L}_2 \cdot \mathbf{S}_2 + \dots + \mathbf{L}_n \cdot \mathbf{S}_n + \mathbf{R} = \left(\sum_{j=2}^n \mathbf{L}_j \cdot \mathbf{S}_j \right) + \mathbf{R} \quad (18)$$

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

$$\mathbf{Y} = \mathbf{L}_j \cdot \mathbf{S}_j + \mathbf{N} \quad (19)$$

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} angewendet, so führt dies zur vorhergesagten Quellaktivität $\hat{\mathbf{S}}$:

$$\mathbf{w}^T \cdot \mathbf{Y} = \hat{\mathbf{S}} \quad (20)$$

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

$$\mathbf{Y} = \mathbf{L} \cdot \mathbf{S} \quad (21)$$

Eingesetzt in Gleichung 20 ergibt sich:

$$\mathbf{w}^T \cdot \mathbf{L} \cdot \mathbf{S} = \hat{\mathbf{S}} \quad (22)$$

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:

$$\mathbf{w}^T \cdot \mathbf{L} = 1 \quad (23)$$

Anschaulich bedeutet dies ein maximales Signal am betrachteten Ort. Für alle anderen Orte wird die Gleichung Null. Mit den Indizes j, k für die Orte gilt allgemein:

$$\mathbf{w}_j^T \cdot \mathbf{L}_k = \delta_{jk} \quad (24)$$

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:

$$\mathbf{w}_i = \frac{\mathbf{C}^{-1} \mathbf{L}_i}{\mathbf{L}_i^T \mathbf{C}^{-1} \mathbf{L}_i} \quad (25)$$

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

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

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 Beamformer-Vefahrens, dass nur die Zeitverläufe innerer Quellorte betrachtet werden (Van Veen et al., 1997). Durch den räumlichen Filter wird die Quellaktivität kontrolliert nur an Orten innerhalb des Gehirns rekonstruiert, Orte außerhalb des Gehirns, welche das Rauschen beinhalten, werden nicht berücksichtigt.

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 10 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 (Näätänen, Tervaniemi, Sussman, Paavilainen & Winkler, 2001). Die andere Theorie geht davon aus, dass es frequenzspezifische afferente Nervenzellengruppen 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 vorkam (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 wurde innerhalb der ersten 5 ms eine Steigerung des Tons vorgenommen, in den letzten 5 ms klang der Ton wieder aus. 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 deren Signalursprünge im auditorischen Kortex zu erwarten war (siehe auch Abschnitt „Auditorischer Kortex“ auf Seite 11). Die Ergebnisse der 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 in Version 2.2.15 als Teil des *Neuromag* Softwarepaket durchgeführt (siehe auch Abschnitt „Softwareseitige Rauschunterdrückung“ auf Seite 17). Zur Unterstützung vieler Auswertungsschritte wurde *MNE* in Version 2.7.5-3435 angewendet. Alle weiteren Analysen erfolgten mit dem 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 könnten daher zu einer etwas fehlerhafteren Rekonstruktion führen. Die entsprechende Bewegungsanalyse wird im Abschnitt „Bewegungsprofile“ auf Seite 41 beschrieben.

Die Daten der beiden Versuchspersonen wurden im Jahr 2009 aufgenommen, beide sind rechtshändig. Versuchsperson pa07 war zum Zeitpunkt der Messung 33 Jahre alt, Versuchsperson pa10 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 zusammengenommen 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 zwischen SSS- und MC-Daten kein wesentlicher Unterschied festzustellen sein.

Vorverarbeitung

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

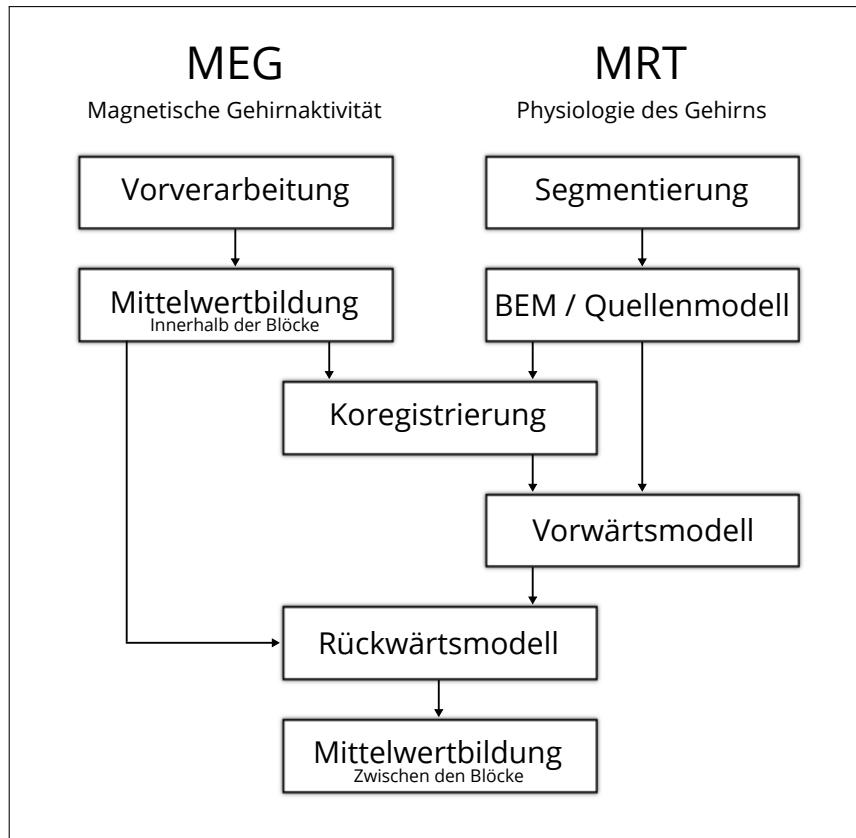


Abbildung 5. Schema der Datenverarbeitung. Berechnet wurde dieses Verfahren für zwei Versuchspersonen in jeweils sechs Bedingungen.

MRT-Datensatz wurde zunächst eine Segmentierung mittels *Freesurfer* durchgeführt. Aus den Daten wurde ein Einschalen-BEM-Netz mit 5120 Punkten berechnet. Im Einschalen-Modell werden nur solche Ströme vernachlässigt, die sich außerhalb des Schädels und im Schädelknochen selbst befinden. Die dort fließenden Ströme sind sehr klein. Für den Bereich innerhalb des Schädels wird die erwähnte isotrope und homogene Leitfähigkeit angenommen. Dieses Modell ist eine starke Vereinfachung der realen Bedingungen, deren Eigenschaften jedoch ausreichend sind (Stenroos, Hunold & Haueisen, 2014).

Da nur Aktivität am Außenbereich von Interesse ist und nicht im Inneren des Gehirns, ist die Berechnung des BEM-Netzes in diesem Fall ausreichend. In der Nähe der Oberfläche des Gehirns wird überwiegend graue Substanz mit isotroper Leitfähigkeit erwartet (siehe auch Abschnitt „Segmentierung und Volumenleiter“ auf Seite 21).

Die physiologischen Informationen des MRT-Datensatzes lagen in einem Koordina-

tensystem 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 in der Mitte geschnitten werden. Die z-Achse orientiert sich an der Fissura longitudinalis cerebri, also dem Interhemisphärenspalt. Das Koordinatensystem ist äquivalent zu 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). Gemeinsam mit der Nase (Nasion) bilden diese drei Punkte 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 die Spontanaktivität des Gehirns 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. Davon waren 901 Standards und 225 Deviants. Die gesamte Sequenz des Blockes wurde in seine Trials zerlegt, von denen die Deviants verwendet wurde.

Vor der Auslese der gewünschten Trials wurden alle Trials mit einem Hochpassfilter von $0,5\text{ Hz}$ und einem Tiefpassfilter von 30 Hz gefiltert. Um Trials zu verwerfen in denen starke Störungen auftreten, wie heftige Augenbewegung oder starke Kopfbewegungen, 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 beim Einlesen der Daten in FieldTrip möglich ist, wurde deaktiviert.

Auf Grund der Annahme, dass die Versuchsperson ihren Kopf während eines Blocks nicht bewegt, wurde bei den nicht-bewegungskorrigierten Daten (Rohdaten und SSS-Daten) die Aktivität innerhalb eines Blocks ohne weiteres Verfahren 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. der Wirkung der Quellen auf die Sensoren, wird die Leadfield-Matrix verwendet, die in Abschnitt „Vorwärtsmodell“ auf Seite 24 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 auf 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. Die Kopfposition einer Versuchsperson ändert sich praktisch immer, weshalb Annahmen getroffen werden und Verfahren angewendet werden müssen.

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 ist wahrscheinlich. 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 könnten. Würde die Leadfield-Matrix nur einmal beim ersten Block bestimmt, 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 Sensordaten (z.B. der Rohdaten) auf eine grobe Quellrekonstruktion. Dazu wird unter Verwendung eines einfachen Kugelmodells als Vorwärtsmodell eine Lösung für ein unterbestimmtes inverses Problem geschätzt. Der Quellraum wird dabei ebenfalls vereinfacht als Kugeloberfläche angenommen. Durch Multiplikation der geschätzten Lösung mit der Leadfieldmatrix, welche die gewünschte Kopfposition enthält, werden die korrigierten Daten erhalten. Bei diesem Verfahren kommt es wegen der enthaltenen vereinfachten Quellrekonstruktion zu Fehlern in den Daten, die Daten werden extrapoliert und enthalten nach der Korrektur nicht mehr die ursprünglichen 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 die Schritte „Mittelwertbildung“ in 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 Mittelung 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.

Aus den genannten Gründen wurde in dieser Arbeit die zweite Methode verwendet. 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 Koordinatensysteme 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. Die 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 zwei Versuchspersonen in den jeweils sechs Bedingungen berechnet.

Weitere Analysen

Zur Auswertung der Daten wurden weitere Analysen durchgeführt.

Während der gesamten Messungen waren die Lokalisationsspulen (HPI, ???) aktiv. Jede der Spulen erzeugt ein zeitlich veränderliches Magnetfeld mit einer festen Frequenz. Mittels phasenrichtiger Gleichrichtung werden die Magnetfelder aus den Meßdaten extrahiert und die Spulenorte lokalisiert. Die Position des Kopfes kann damit im Zeitverlauf dargestellt werden, um das Bewegungsverhalten der Versuchspersonen einschätzen zu können.

Eine Frequenzanalyse der Versuchsperson pa07 in Block 1 wurde für Roh- und SSS-Daten durchgeführt, um das Rauschverhalten abschätzen zu können. Mit demselben Zweck wurde das Signal-Rausch-Verhältnis für beide Versuchspersonen und alle Blöcke bestimmt.

Vergleichbarkeit der Lösungen

Die Aktivitäten der Quellen aus den Rekonstruktionen von LCMV Beamformer und Minimum Norm Estimate unterscheiden sich. Bei Beamformer werden die Aktivitäten durch den räumlichen Filter bestimmt und 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 von anderen Quellaktivitäten unabhängige Aktivität ansetzen. Das führt dazu, dass vor allem für tiefer liegende Orte, bei denen die Lokalisationsgenauigkeit abnimmt, in der Regel zu große Amplitude ermittelt werden. Um eine vergleichbare Interpretation zu ermöglichen, werden die Aktivitäten normiert. Für jeden angenommenen Quellort wird aus den ersten 100 ms des Aktivitätssignals der Mittelwert berechnet und die gesamte Aktivität auf diesen Baseline-Mittelwert normiert.

Beiden Verfahren ist gemeinsam, dass die Lösung dreidimensional berechnet wird. Von Interesse ist aber lediglich der Betrag für jeden Ort. Um eine eindimensionale Lösung zu erhalten, wurde die Summe der Quadrate der drei Komponenten gebildet, welche im Quadrat der Amplitude resultiert.

Ergebnisse

Im Ergebnis zeigte sich, dass die Hypothese nicht bestätigt werden konnte. Im Gegen teil scheint LCMV Beamformer große Probleme mit der Auswertung von Rohdaten zu haben. Auch Minimum Norm Estimate hat Schwierigkeiten in der Auswertung von Rohdaten, zeigt im Vergleich jedoch bessere Ergebnisse. Unter Verwendung der gefilterten Daten (SSS und MC) zeigte Minimum Norm Estimate deutlich bessere Ergebnisse. Es werden im Folgenden zunächst einige Voranalysen betrachtet, bevor dann die eigentlichen Quellrekonstruktionen verglichen werden.

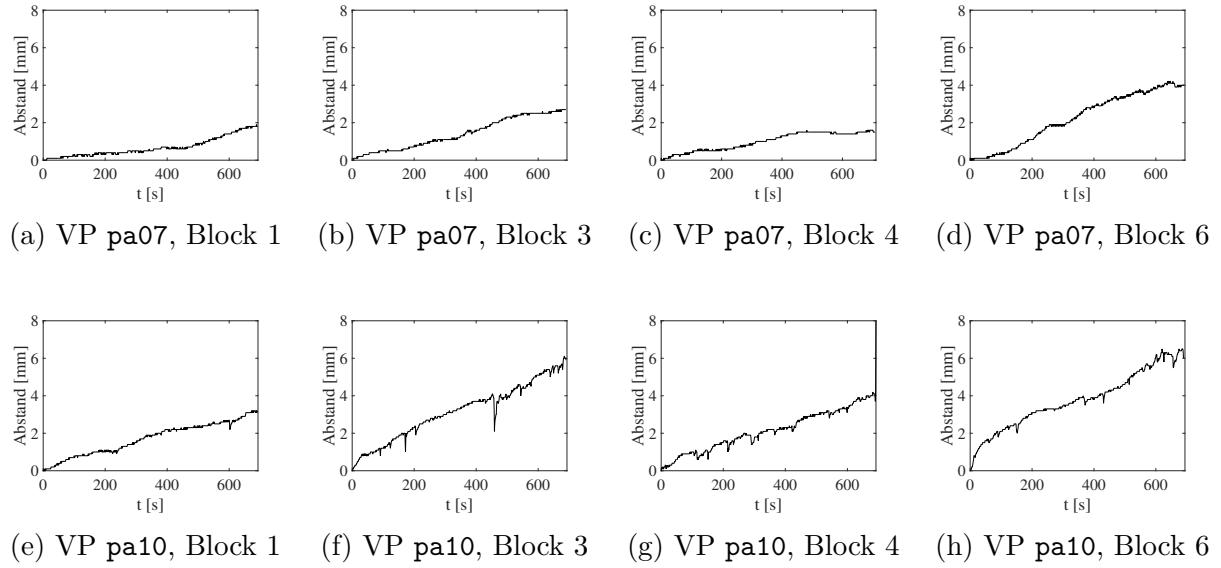
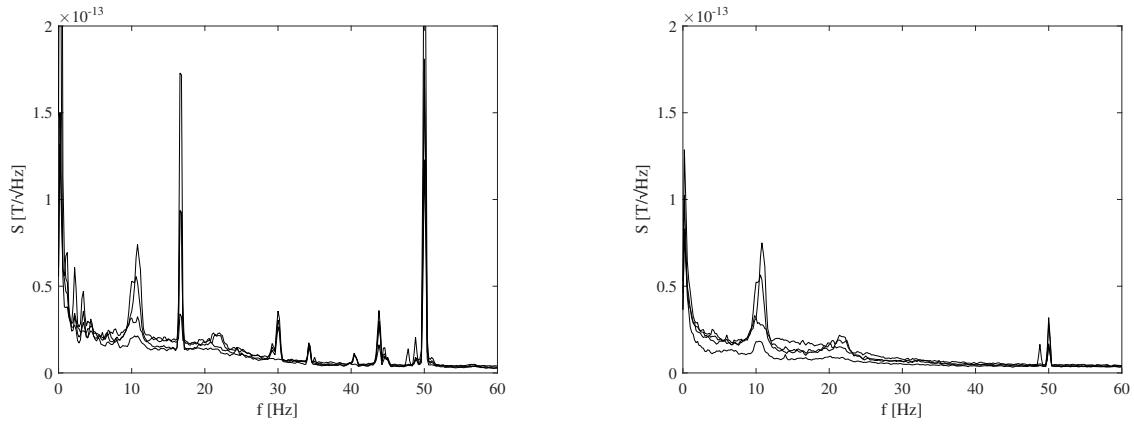


Abbildung 6. Bewegungsprofile der Versuchspersonen in allen 4 Blöcken. pa07 bewegte sich in den ersten drei Blöcken ca. 2 mm, im letzten Block ca. 4 mm. pa10 bewegte sich zwischen 4 mm bis 6 mm.

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 Abbildung 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.



(a) Leistungsdichtespektrum der Rohdaten

(b) Leistungsdichtespektrum der SSS-Daten

Abbildung 7. Quadratwurzel des Leistungsdichtespektrums auf Basis der Daten von Versuchsperson pa07 von Block 1 für die Kanäle MEG1511, MEG2611, MEG1011 und MEG2111. 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.

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 Quadratwurzel des Leistungsdichtespektrums auf Basis der Rohdaten, in Grafik 7b auf Basis der SSS-Daten dargestellt. Gezeigt wird exemplarisch die Analyse für die Kanäle MEG1511, MEG2611, MEG1011 und MEG2111 (siehe auch Abbildung 8). Während in 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 Hz, 33,33 Hz etc., sind diese in den SSS-Daten nicht mehr vorhanden oder deutlich vermindert. Die äußeren Quellen wurden herausgefiltert. Generell verläuft die rechte Frequenzanalyse deutlich glätter als die auf den Rohdaten basierende. Damit wird deutlich, welche Herausforderung die Lokalisationsverfahren zu leisten haben, um adäquate Ergebnisse hervorzubringen.

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:

$$SNR = \frac{P_S}{P_R} \quad (27)$$

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).

Es wurden nur jene Kanäle für die Berechnung verwendet, die im Bereich der Entstehung der MMNm liegen. Dafür wurde zunächst das Amplitudenmaximum aus allen Trials und Zeitpunkten bestimmt. Für die zwei berechneten Versuchspersonen ergab sich das Maximum an Kanal MEG014 für pa10 und Kanal MEG151 für pa07. Das leicht verschobene Maximum ist auf unterschiedliche Positionen des Kopfes der Versuchsperson im MEG-Helm während des Versuchs zurückzuführen. 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 MMNm 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 Trial wurde anschließend in einen Rausch- und einen Signal-Anteil getrennt. Von der Baseline (Rausch-Anteil) wurde der Mittelwert gebildet.

$$\bar{b}_{ik} = \frac{1}{n_b} \sum_{j=1}^{n_b} b_{ijk} \quad (28)$$

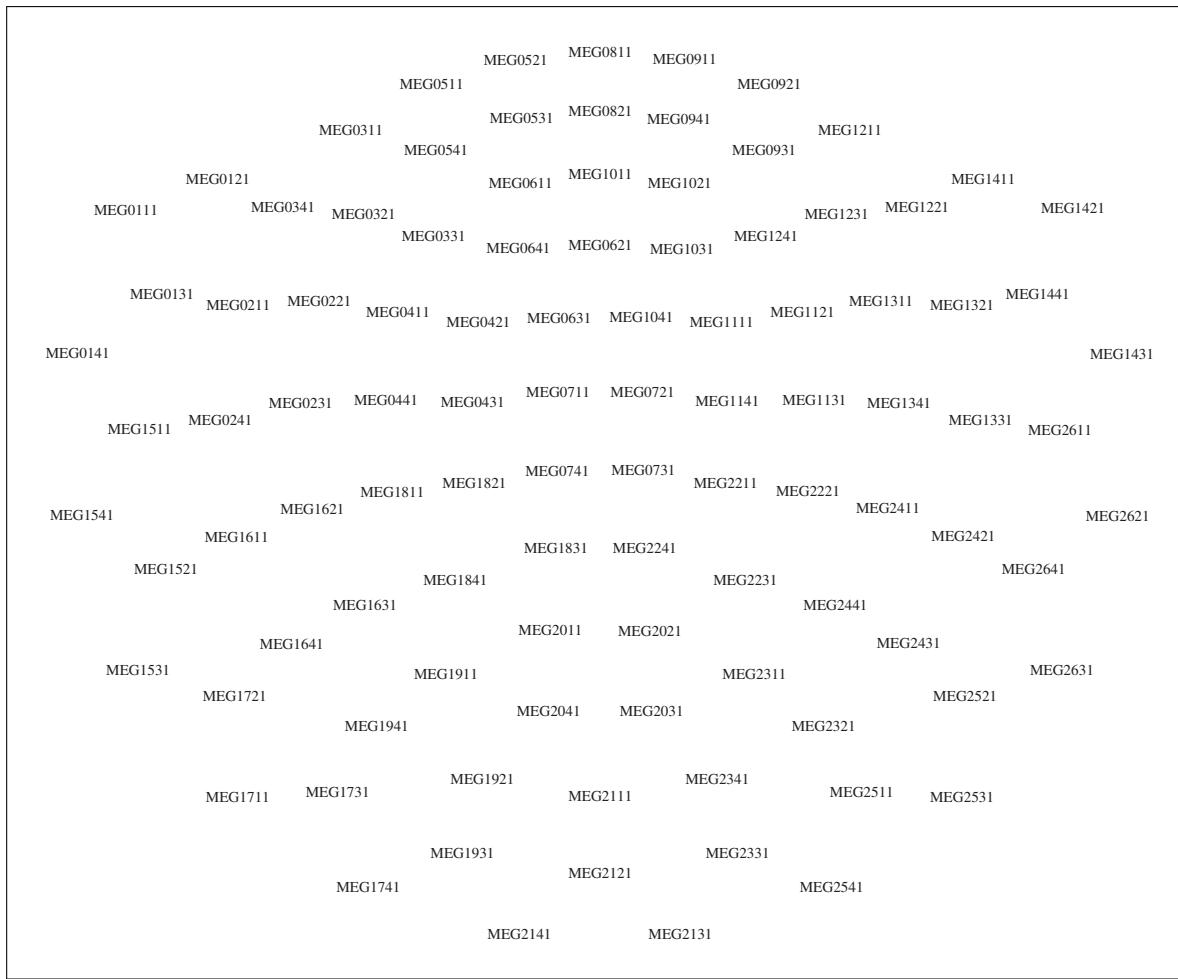


Abbildung 8. Pseudotopografische Darstellung der Sensoren des *Vectorview* MEG-Gerätes in einer ebenen Projektion. Dargestellt sind die Bezeichnungen der Magnetometer. Im oberen Bereich liegt die Stirn, im unteren Bereich der Hinterkopf der Versuchsperson.

Dabei ist i der Index der Kanäle, j der Index der Zeitpunkte und k der Index der Trials. n_b entspricht der Anzahl der Zeitpunkte, die innerhalb der Baseline berücksichtigt werden mit $n_b = 100$. b_{ijk} entspricht einer dreidimensionalen Datenstruktur, welche die Amplituden für alle Trials, Zeitpunkte und Kanäle enthält. Gemittelt über die Zeitpunkte 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 (sowohl für den Rausch-Anteil als auch für den Signal-Anteil) subtrahiert, um das mittlere Rauschen aus der Aktivität herauszurechnen.

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 in der Größenordnung von 3 sein.

$$\hat{b}_{im} = b_{im} - \bar{b}_{ik} \quad \text{und} \quad \hat{s}_{im} = s_{im} - \bar{b}_{ik} \quad (29)$$

Dabei wurden die Zeitpunkte j und die Trials k zusammengefasst im Index m . Eine Trennung der beiden Indizes ist an dieser 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 korrigierten Signal-Anteil.

Die neuen Matrizen werden anschließend durch die Anzahl der Zeitpunkte 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:

$$\tilde{b}_{im} = \frac{\hat{b}_{im}}{n_b} \quad \text{und} \quad \tilde{s}_{im} = \frac{\hat{s}_{im}}{n_s} \quad (30)$$

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

$$b_{ij} = \tilde{b}_{im} \cdot \tilde{b}_{mj} \quad \text{und} \quad s_{ij} = \tilde{s}_{im} \cdot \tilde{s}_{mj} \quad (31)$$

b_{mj} bzw. s_{mj} entspricht dabei der transponierten Matrix von b_{im} bzw. s_{im} , wobei i und j jeweils den Index des Kanals bezeichnen. Die Varianzmatrizen mit den Einträgen b_{ij} und s_{ij} sind quadratisch und enthalten die Kovarianzen der Amplituden zwischen allen

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

Kanälen. Die Diagonalelemente der Matrizen entsprechen dann den Varianzen der Kanäle.

Die Varianzen werden komponentenweise dividiert und summiert:

$$SNR = \sum_i \delta_{ij} \frac{s_{ij}}{b_{ij}} \quad (32)$$

Die SNR sollte im Idealfall oberhalb von 3 liegen. Dieser Wert ist willkürlich, wird jedoch von der Software *MNE* als Standardwert für kognitive Experimente verwendet und soll in diesem Zusammenhang als Orientierung dienen, da die Software üblicherweise für entsprechende Berechnungen eingesetzt wird. 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 oberhalb von 3. Das Signal-Rausch-Verhältnis spricht dafür, dass die Daten zur Lokalisation geeignet sein sollten.

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 ist die Anzahl der verwendeten Trials pro Block, Datenquelle und Versuchsperson aufgeführt. Leichte Verbesserungen ermöglicht das SSS-Verfahren, vor allem bei pa07. Sehr auffällig ist der

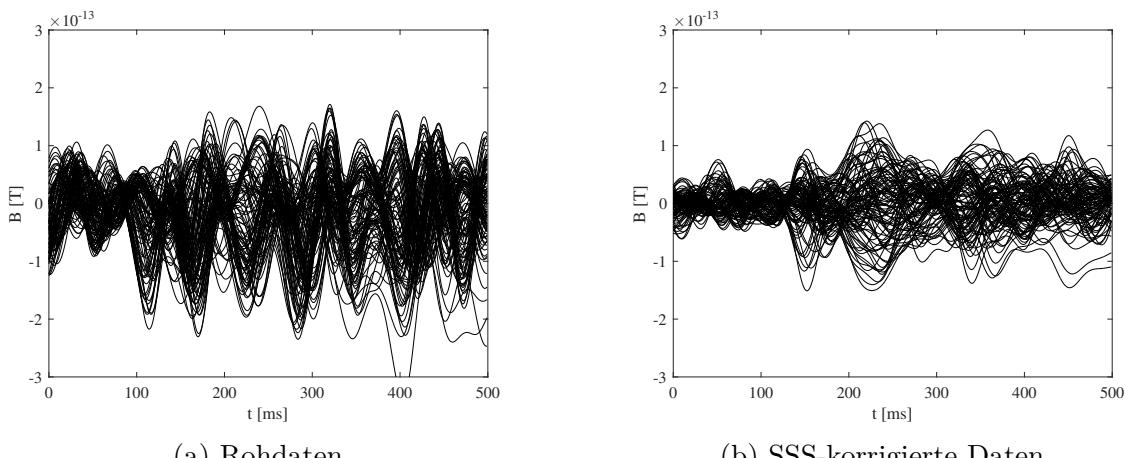


Abbildung 9. Kanalaktivität der Magnetometer der Rohdaten und der SSS-korrigierten Daten in Block 4 von Versuchsperson pa07

Wert von pa07 im vierten Block bei den Rohdaten. In diesem Block lagen offensichtlich höhere Störfelder vor. Welche genauen Bedingungen diese Störfelder verursacht haben ist nicht bekannt. In Abbildung 9a ist die Aktivität der Magnetometer im vierten Block dargestellt. Deutlich wird, dass hier starke Störungen vorliegen, vor allem im Vergleich zu den 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 größerer Unterschied zwischen SSS-Daten und MC-Daten vorliegen müsste als bei pa07, da sich Versuchsperson pa10 um ca. 2 mm mehr bewegt hat, scheint nicht zuzutreffen. Die erhöhte Bewegung von pa10 hat im Vergleich mit pa07 keine größeren Auswirkungen.

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.

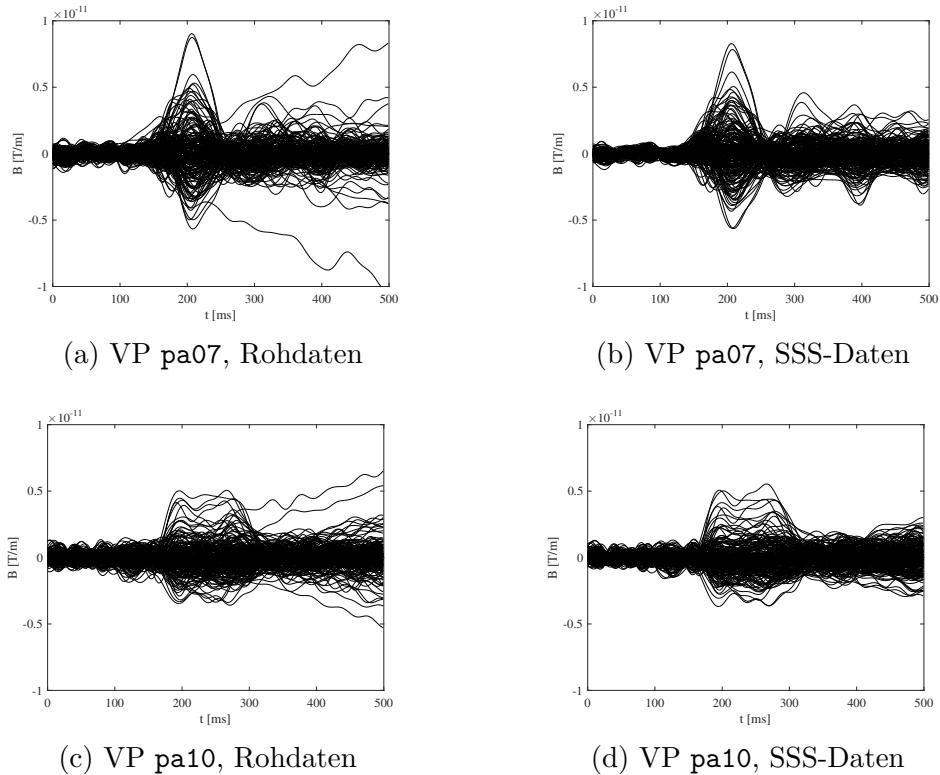


Abbildung 10. Gemessene Aktivität an den Gradiometern für beide Versuchspersonen, jeweils in Block 1 mit Rohdaten und SSS-Daten.

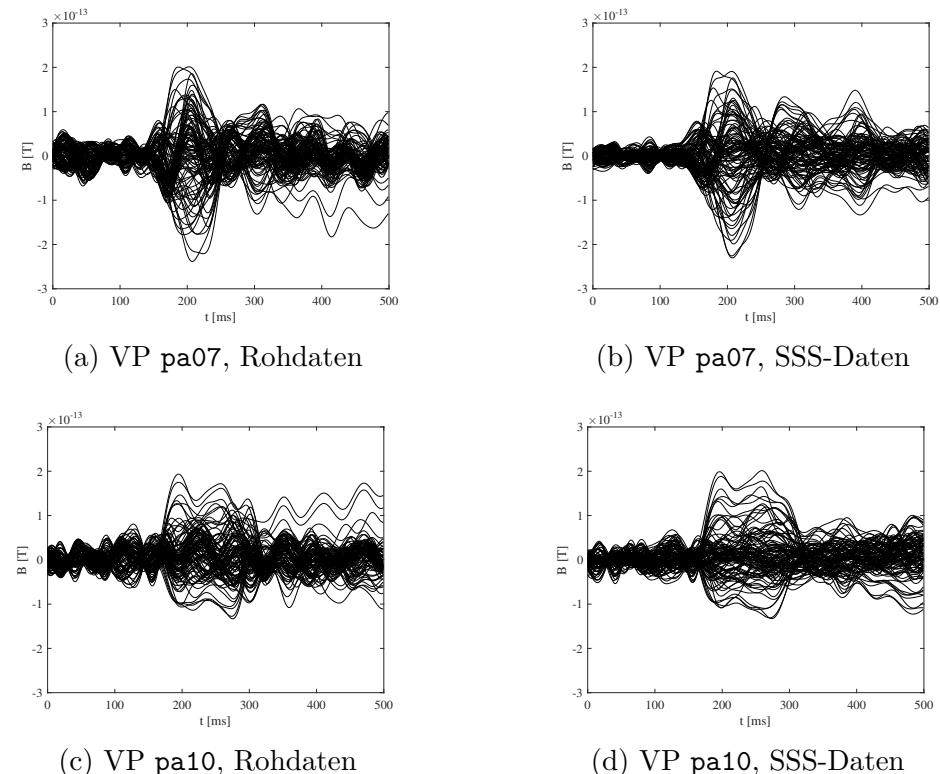


Abbildung 11. Gemessene Aktivität an den Magnetometern für beide Versuchspersonen, jeweils in Block 1 mit Rohdaten und SSS-Daten.

Abgebildet sind bereits die vorverarbeiteten Daten. Vor allem bei den Rohdaten ist also zu berücksichtigen, dass die Trials mit den größten Abweichungen 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, werden hier aber nicht genauer betrachtet. Bei Versuchsperson pa10 fällt auf, dass sowohl in den Gradiometern als auch den Magnetometern eine etwas verzerrte Aktivität zwischen 200 ms und 300 ms vorliegt (Abbildungen 10c, 10d, 11c und 11d). 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 zeigen einzelne Kanäle einen Einfluss starker niederfrequenter Störungen, sichtbar vor allem bei den Gradiometern (Abbildung 10a und 10c).

Quellrekonstruktionen und Zeitverläufe

Bei der Quellrekonstruktion waren die Ergebnisse von den Versuchspersonen pa07 und pa10 weitestgehend analog. Es wird im Folgenden überwiegend auf die Ergebnisse von pa07 zurückgegriffen und nur in nötigen Fällen ein Vergleich mit pa10 angestellt.

Lateralität. Das Maximum MMNm konnte bei beiden Versuchspersonen bei 208 ms registriert werden. Bei beiden Versuchspersonen kam es zu einer rechtsseitigen Lateralität. In der topografischen Darstellung der Sensoren in Abbildung 12 wird deutlich, dass das Magnetfeld rechts stärker ist als links. Die Sensoraktivität wurde im Intervall von 203 ms bis 213 ms gemittelt.

Die lateralisierte Aktivität an den Sensoren sollte sich auch in der rekonstruierten Aktivität zeigen. Unter Verwendung von Minimum Norm Estimate wird die Lateralisierung deutlich. Abbildungen 13c und 13d zeigen die rekonstruierte Aktivität von Minimum Norm Estimate bei Versuchsperson pa07 auf Basis der Rohdaten. Beamformer scheint hier Probleme zu haben, die lateralisierte Aktivität zu erkennen. Abbildungen 13a und 13b

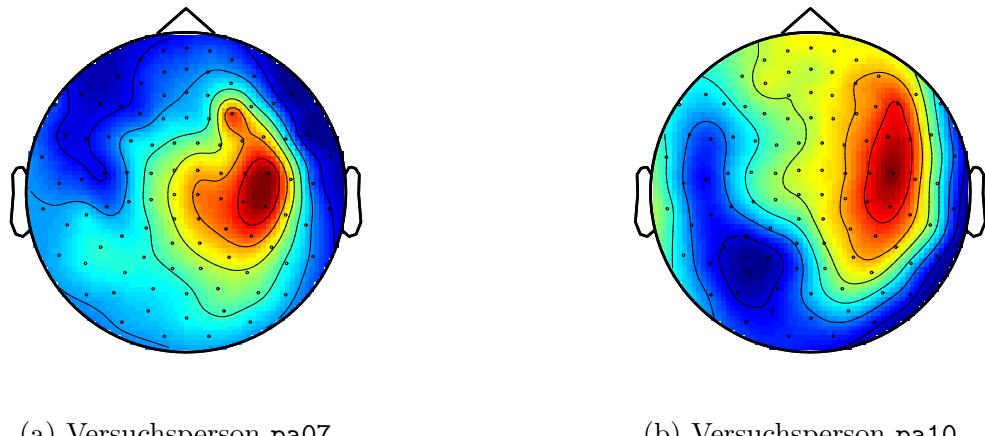


Abbildung 12. Topografische Darstellung der Sensoraktivität zum Zeitpunkt des Auftretens der MMNm. Es wurde ein Intervall von $\pm 5\text{ ms}$ um den Zeitpunkt 208 ms gemittelt. Verwendet wurden Rohdaten und die Aktivität ist jeweils für Block 1 gezeigt. Blaue Bereiche kennzeichnen Gebiete mit negativer magnetischer Flussdichte, in die das Magnetfeld eindringt. Rote Bereiche kennzeichnen Gebiete mit positiver Flussdichte, aus denen das Magnetfeld heraus tritt.

zeigen eine eher gleichmäßige Aktivität auf beiden Hemisphären. Etwas mehr Aktivität scheint laut Beamformer sogar in der linken Hemisphäre zu sein, was den gemessenen Aktivitäten an den Sensoren widerspricht.

Scheinquellen. Während Minimum Norm Estimate eine Quellaktivität nur rechts und links errechnet, erscheint in den Ergebnissen der Beamformer-Lösung auch an der oberen Seite des Kopfes Aktivität, deutlich zu sehen in Abbildung 13a und 13b. Aber auch unter Verwendung von SSS- und Rohdaten bleibt diese Aktivität bei der Beamformer-Lösung bestehen, wie in Abbildung 14a, 14c und 14e zu sehen. Die Studie, auf der die Daten basieren, gibt keinen Hinweis auf eine Aktivität im Frontal- oder Parietallappen (siehe Abschnitt „Verwendeter Datensatz“ auf Seite 32). MMNm-Aktivität ist nur im Temporallappen zu erwarten, nahe des auditorischen Kortex.

Eine mögliche Erklärung für diese Quellen ist das Auftreten von Scheinquellen bzw. *Ghost Sources* (Trujillo-Barreto, Aubert-Vázquez & Valdés-Sosa, 2004). Sie bezeichnen Dipole, die zwar aus Sicht des Rekonstruktionsverfahrens logisch sind, aber nicht real existieren. Dipole, d.h. mögliche Quellen, liegen senkrecht zu den Gradienten des Magnet-

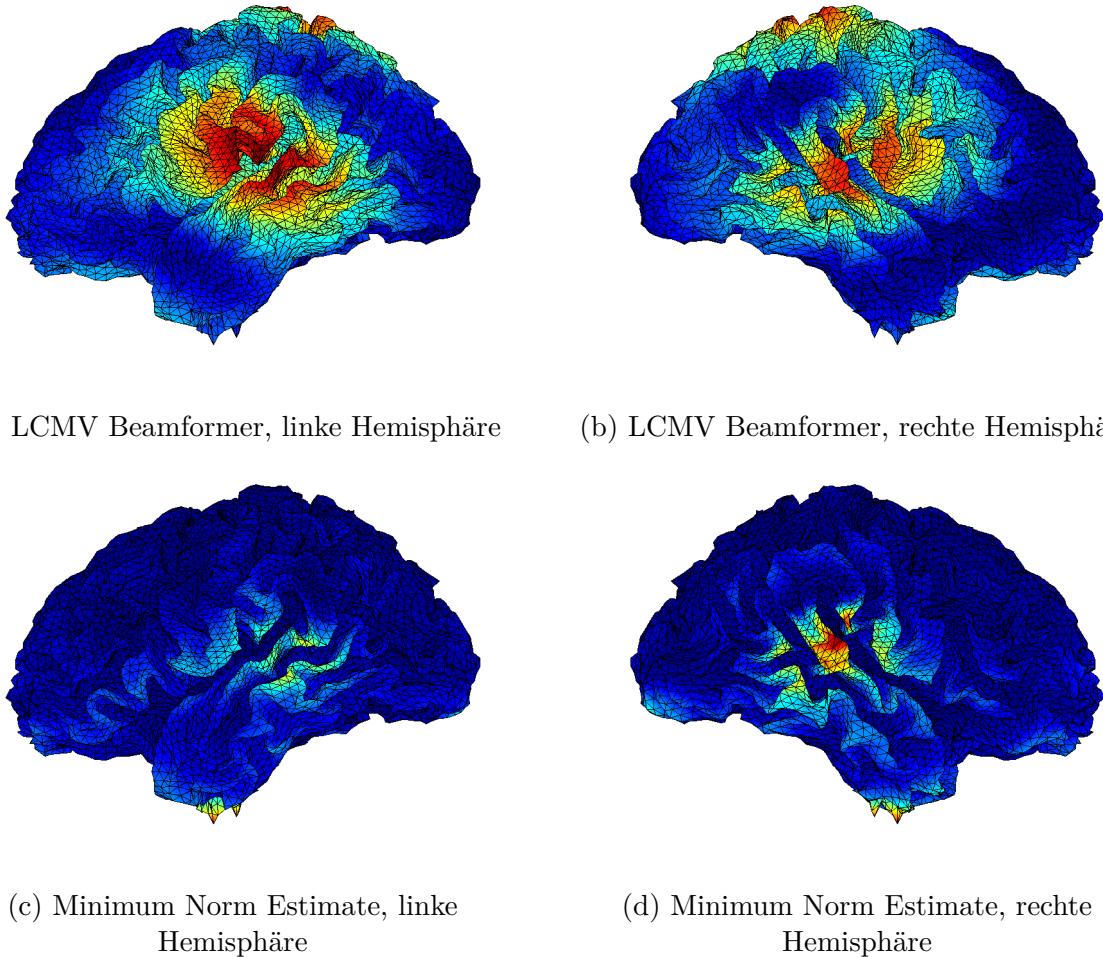


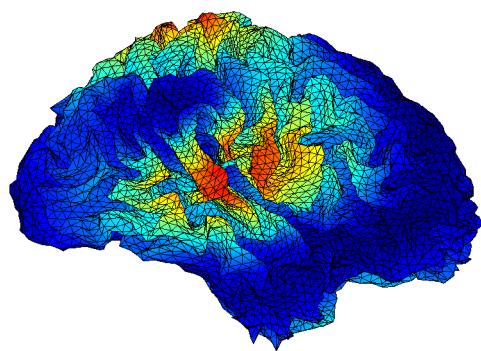
Abbildung 13. Quellaktivität von Versuchsperson pa07 auf Basis der Rohdaten. In der linken Spalte ist die Aktivität der linken, in der rechten Spalte die Aktivität der rechten Hemisphäre dargestellt. Die oberen Abbildungen zeigen das Ergebnis unter Verwendung von LCMV Beamformfer, die unteren Abbildungen das Ergebnis mit Minimum Norm Estimate.

feldes, besonders an jenen Stellen, an denen der Gradient sehr steil ist. In Abbildung 12 sind das diejenigen Bereiche, in denen dunkelrote (positive magnetische Flussdichte) und dunkelblaue (negative magnetische Flussdichte) Bereiche nah aneinander liegen. In den roten Bereichen treten die Feldlinien des Magnetfeldes aus dem Gehirn aus, in den blauen Bereichen treten sie wieder ein. Eine starke Quelle (bzw. ein Strom) sollte also in der genannten Abbildung beispielsweise im rechten temporalen Bereich entlang der Höhenlinien von unten nach oben liegen. Diese Quelle wurde sowohl von Beamformer als

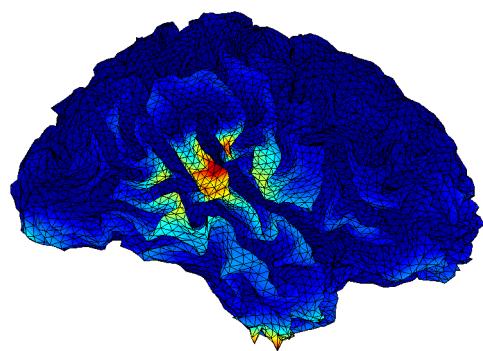
auch von Minimum Norm Estimate an der entsprechenden Stelle gefunden. Eine weitere erwartungsgemäße Quelle liegt im linken Bereich von innen nach außen, an der Grenze zwischen hellblau und dunkelblau. Diese Quelle sollte eher schwach sein. In diesem Fall errechnet Minimum Norm Estimate eine relativ präzise Voraussage, Beamformer dagegen überschätzt die Aktivität in diesem Bereich deutlich, wenn die entsprechenden Annahmen über das Auftreten der MMNm korrekt sind. Im mittleren vorderen Bereich kommt es ebenfalls zu einer Grenze zwischen ein- und austretendem Magnetfeld. Diese Grenze entsteht aber erwartungsgemäß nicht durch einen Strom, sondern durch die entgegengesetzten Ströme auf der rechten und linken Seite. Während Minimum Norm Estimate hier korrekt erkennt, dass es sich nicht um eine wirkliche Quelle handelt, schätzt Beamformer hier eine Quelle. Tatsächlich wäre eine Quelle physikalisch möglich, es kann aber davon ausgegangen werden, dass sie in der Realität nicht vorliegt. Es handelt sich um eine durch Ghost Sources ausgelöste Scheinaktivität und nicht um eine erhöhte Aktivität des Gehirns.

Rauschunterdrückte Daten. Unter Verwendung rauschunterdrückter Daten zeigen beide Verfahren bessere Ergebnisse. Während die Verbesserungen bei Minimum Norm Estimate eher minimal sind, nimmt bei Beamformer die Scheinaktivität im Parietallappen ab. Dieses Verhalten wird in den Abbildungen 14a bis 14f deutlich. Die Ergebnisse würde also an dieser Stelle der Hypothese widersprechen. Nach Auswertung der Verteilung der Quellaktivität zum Zeitpunkt des Auftretens der MMNm scheint Beamformer unter Verwendung der Rohdaten keine guten Lösungen zu liefern, während Minimum Norm Estimate entgegen der Nebenhypothese relativ gute Lösungen errechnen kann. Da die Aktivitäten in den Abbildungen nicht einheitlich skaliert sind, ist eine weitere Be trachtung unter Normierung nötig. Außerdem ist es nötig, auch die anderen Zeitpunkte zu betrachten, um die Qualität der Lösungen abschätzen zu können.

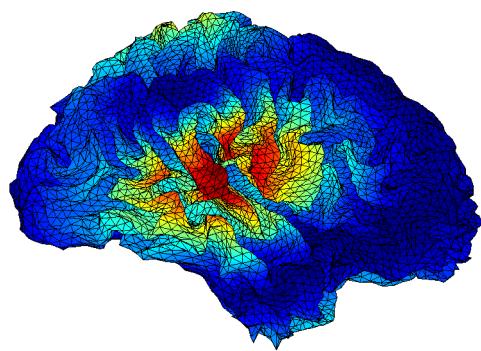
Aktivitätsverteilung. Die Verteilungen der Aktivität bei Beamformer und Minimum Norm Estimate weisen unterschiedliche Eigenschaften auf. Während bei Minimum Norm Estimate der Bereich der Aktivität sehr konzentriert auftritt, weist Beamformer



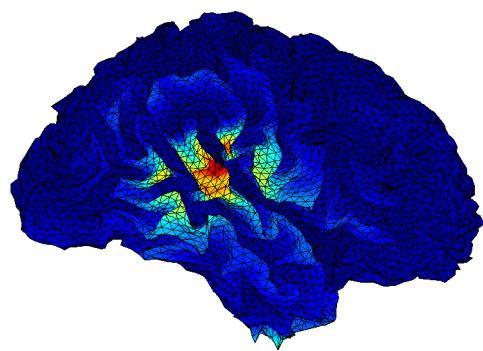
(a) LCMV Beamformer, Rohdaten



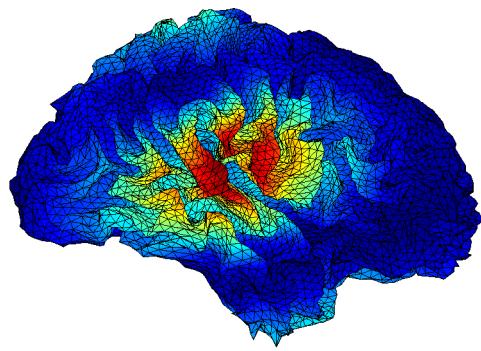
(b) Minimum Norm Estimate, Rohdaten



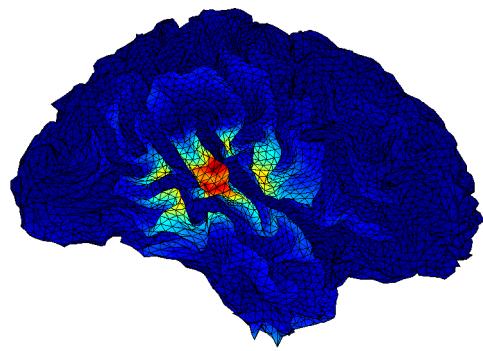
(c) LCMV Beamformer, SSS-Daten



(d) Minimum Norm Estimate, SSS-Daten



(e) LCMV Beamformer, MC-Daten



(f) Minimum Norm Estimate, MC-Daten

Abbildung 14. Quellaktivität von Versuchsperson pa07 in allen Bedingungen in der rechten Hemisphäre bei 208 ms zum Zeitpunkt des Auftretens der MMNm.

Tabelle 3

		Roh	SSS	MC
pa07	LCMV	6.710	5.492	5.386
	MNE	2.042	1.743	1.698
pa10	LCMV	10.619	7.064	7.525
	MNE	0.974	1.006	0.873

Streuwerte der Quellaktivitätsverteilungen für Versuchspersonen **pa07** und **pa10** für Minimum Norm Estimate (MNE) und Beamformer (LCMV) unter Verwendung von Roh-, SSS- und MC-Daten. Die Streumäße beziehen sich auf die Aktivität in der rechten Hemisphere. Ein hoher Wert entspricht einer hohen Streuung.

eine größere Streuung der Aktivität auf. Dies wird bereits in Abbildung 14 deutlich. Um den Grad der Streuuung vergleichen zu können, wurde ein normiertes Varianzmaß eingeführt. Aktivität welche durch einen Ton z.B. am rechten Ohr verursacht wird, wird auch primär nur in der rechten Hemisphere zu einer Aktivität führt. Diese Annahme führt dazu, dass die Hemisphären getrennt betrachtet wurden. Da im Folgenden der Schwerpunkt auf der Betrachtung der rechten Hemisphere liegt, wurden die Maße auch hier nur für die rechte Hemisphere bestimmt. Für das normierte Varianzmaß wurde zunächst das Maximum der Aktivität in der Hemisphere bestimmt, welches in allen Fällen wie zu erwarten im Temporallappen lag. Anschließend wurde für jeden Punkt in der Hemisphere der Abstand zum Punkt der maximalen Aktivität bestimmt und quadriert. Der Abstand wurde mit der Stärke der Quellaktivität gewichtet. Die sich ergebenden Terme wurden für jeden Punkt i innerhalb der rechten Hemisphere summiert.

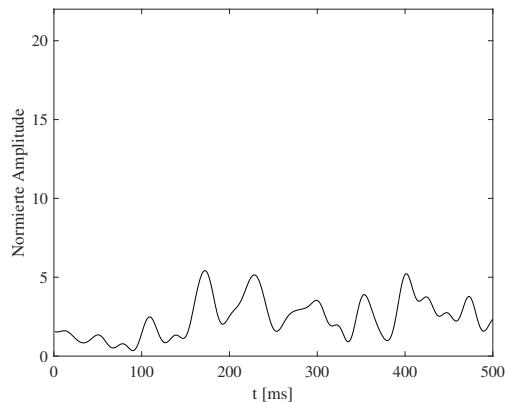
$$\sigma^2 = \frac{1}{s_{\max}} \sum_i \|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_{\max}\|^2 \cdot s_i \quad (33)$$

Dabei ist \mathbf{r}_i ein Punkt in der rechten Hemisphere, \mathbf{r}_{\max} der Punkt in der rechten Hemisphere, an dem die Aktivität maximal ist und s_i die Quellaktivität am betrachteten Punkt. Normiert wurde mit dem Wert der maximalen Aktivität s_{\max} . Ein Wert größer 1 bedeutet, dass die Varianz größer ist, als der Wert des Aktivitätsmaximums.

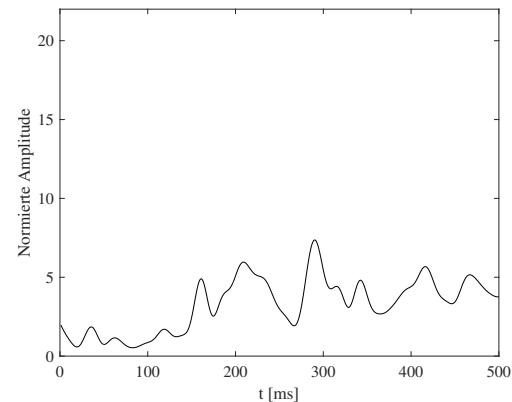
In Tabelle 3 sind die Ergebnisse dargestellt. Die Aktivitätsstreuung der Beamformer-Lösung ist durchgehend höher, als die der Minimum Norm Estimate Lösung. Minimum Norm Estimate kann die Quellaktivität am entsprechenden Bereich konzentriert erfassen und ist zusätzlich sehr robust gegen verrauschte Daten. Die Lösungen mit SSS- und MC-Daten führt bei der Minimum Norm Estimate Lösung nur zu minimalen Verbesserungen. Beamformer hingegen hat mit der Verwendung der Rohdaten größere Probleme, unter Verwendung rauschunterdrückter Daten reduziert sich die Streuung bei Beamformer deutlich mehr, als das bei Minimum Norm Estimate der Fall ist. Die Streuung der Quellaktivität spricht dafür, dass Minimum Norm Estimate nicht nur generell eine konzentriertere Lokalisation durchführt, das Verfahren kann diesbezüglich auch mit Rohdaten besser umgehen als Beamformer.

Zeitverläufe. Für die Berechnung der Zeitverläufe wurde zunächst die Aktivität aller Quellen gemittelt. Dabei wurden nur solche Quellen berücksichtigt, die im auditiven Kortex, d.h. im Gyrus temporalis superior liegen (siehe auch Abschnitt „Auditorischer Kortex“ auf Seite 11). Da die Quellaktivitäten der beiden Lösungen unterschiedlich zu interpretieren sind und in unterschiedlichen Größenordnungen liegen (siehe auch Abschnitt „Vergleichbarkeit der Lösungen“ auf Seite 40), wurde der Zeitverlauf zusätzlich normiert. Dafür wurde der Mittelwert der Aktivität in der Baseline verwendet, d.h. in den ersten 100 ms. Jeder Wert im Zeitverlauf wurde durch die mittlere Baseline geteilt. Die Signalaktivität wurde ins Verhältnis zur Rauschaktivität gesetzt. Die Ergebnisse für Versuchsperson pa07 für alle Bedingungen sind in Abbildung 15 dargestellt.

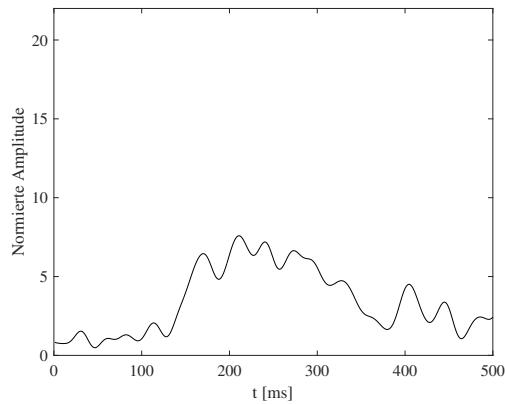
In den Zeitverläufen werden zwei Ergebnisse deutlich: Zum einen weist Minimum Norm Estimate im Zeitverlauf unter Verwendung von Rohdaten keine MMNm-Amplitude auf (siehe Abbildung 15b). Zwar ist die Aktivität wie oben beschrieben genauer, der Zeitverlauf weist jedoch nicht das Verhalten auf, das im Gyrus temporalis superior für eine MMNm zu erwarten wäre. Die Nebenhypothese kann an dieser Stelle also teilweise bestätigt werden. Minimum Norm Estimate zeigt keine gute Lösung unter Verwendung von Rohdaten. Das zweite Ergebnis ist, dass Beamformer auch unter Verwendung von rausch-



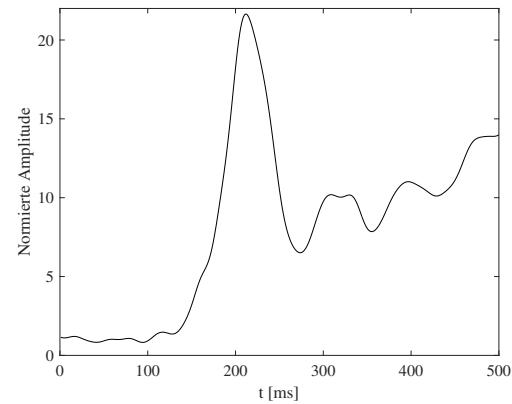
(a) LCMV Beamformer, Rohdaten



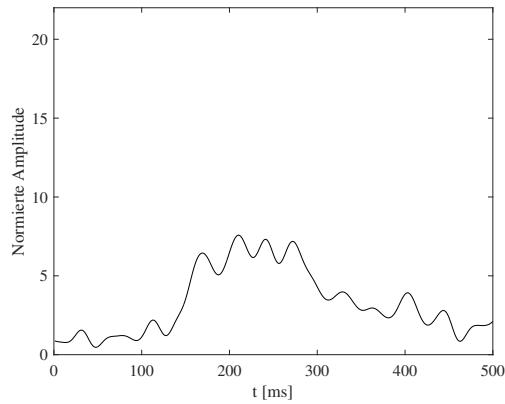
(b) Minimum Norm Estimate, Rohdaten



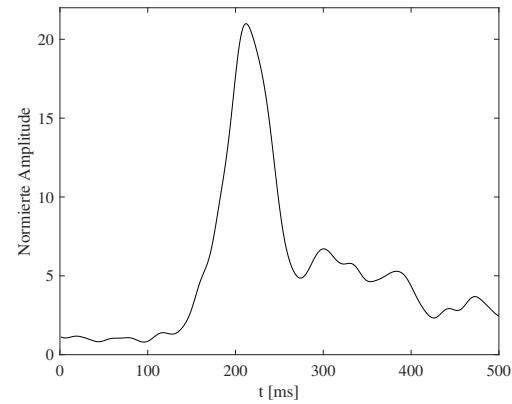
(c) LCMV Beamformer, SSS-Daten



(d) Minimum Norm Estimate, SSS-Daten



(e) LCMV Beamformer, MC-Daten



(f) Minimum Norm Estimate, MC-Daten

Abbildung 15. Zeitverlauf der Aktivität von Versuchsperson pa07 in allen Bedingungen im Gyrus temporalis superior.

unterdrückten Daten keinen typischen Zeitverlauf errechnen kann (siehe Abbildungen 15c und 15e).

Ein drittes Merkmal ist der Unterschied zwischen der Verwendung von SSS- und MC-Daten. In der Minimum Norm Estimate-Lösung zeigen sich Unterschiede, die konsistent auch bei Versuchsperson pa10 auftreten. Nach der Amplitude kommt es bei der Verwendung von SSS-Daten zu einer bleibenden Aktivität auf relativ hohem Niveau (siehe Abbildung 15d). Bei der Verwendung von MC-Daten ist dieses Plateau unterdrückt (siehe Abbildung 15f). Dies könnte mit der Bewegung der Versuchsperson innerhalb eines Blocks zusammenhängen, die nur bei MC korrigiert wird. Da diesbezüglich jedoch zu wenige Daten vorliegen und eine systematische Bewegung im Versuch nicht durchgeführt wurde, kann eine weitere Analyse dieses Merkmals an der Stelle nicht erfolgen.

Diskussion

Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass weder LCMV Beamformer noch Minimum Norm Estimate ohne Anwendung eines vorhergehenden Rauschunterdrückungsverfahrens adäquate Lösungen liefern. Die Hypothese kann verworfen, die Nebenhypothese größtenteils aufrechterhalten werden. Zusätzlich zu diesem Ergebnis wurde deutlich, dass Beamformer auch unter Verwendung rauschunterdrückter Daten keine guten Lösungen liefert. Um zu verstehen, warum Beamformer bei der Berechnung der Lösungen so große Probleme hatte, müssen die Annahmen über Beamformer genauer analysiert werden.

Vorverarbeitung

Wichtig bei der Interpretation der Ergebnisse ist die Tatsache, dass Trials mit einer magnetischen Flussdichte, einem Gradienten oder einer Augenaktivität (gemessen mittels EOG) über einem gewissen Grenzwert verworfen wurden. 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, wenn auch

äußerst vereinfachten, Rauschunterdrückung entspricht. Zeitpunkte, an denen besonders hohes Rauschen auftrat, wurden nicht berücksichtigt. Die deutlich geringere Anzahl der verwendeten Trials in den Rohdaten könnte einen Einfluss auf die Berechnung der Lösungen beider Verfahren gehabt haben, was z.B. wiederum Einfluss auf den Rangdefekt der Kovarianzmatrix haben könnte (siehe auch Abschnitt „Regularisierung der Kovarianzmatrix“). Denkbar wäre auch, dass Beamformer von dieser Reduzierung stärker betroffen ist als Minimum Norm Estimate.

Da es sich jedoch 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 an dieser Stelle interessant zu untersuchen, wie sich die Verfahren verhalten würden, wenn ausnahmslos alle Trials verwendet werden oder der Grenzwert liberaler gewählt wird.

Korreliertheit der Aktivität

Die Annahmen über die Verfahren in der Hypothesenbildung waren nicht ganz vollständig, was vermutlich zu der falschen Vorhersage geführt hat. Ein Problem des Beamformer-Verfahrens ist die Annahme der Unkorreliertheit der Quellaktivität. Dies wurde im Abschnitt „Räumliche Filterung“ ab Seite 28 zwar ausführlich diskutiert, nicht aber hinreichend in der Hypothese berücksichtigt. Die Quellen der Aktivitäten innerhalb des Gehirns sind entgegen der Annahme vermutlich sogar sehr stark korreliert. Dabei liegt eine Korrelation nicht nur bei nächsten Nachbarn vor, sondern auch auf beiden Hemisphären, da beide Ohren gleichzeitig stimuliert wurden. Auf der anderen Seite wurde bei Minimum Norm Estimate die Eigenschaft des Ansatzes der minimalen Energie unterschätzt. Wahrscheinlich führt gerade diese Annahme dazu, dass der Einfluss weit entfernter Störquellen eher unterdrückt wird.

Regularisierung der Kovarianzmatrix

Problematisch ist bei Beamformer auch der Umgang mit ereigniskorrelierten Feldern (ERF), diskutiert in Hansen et al. (2010). Die Kovarianzmatrix muss bei Beamformer zur Berechnung des Filters invertierbar sein (vgl. Gleichung 25). Dies ist nicht notwendigerweise der Fall. Sofern der betrachtete gemittelte Zeitpunkt aus weniger Datenpunkten besteht als Sensoren existieren, ist die Matrix nicht mehr regulär. Um die Matrix trotzdem invertieren zu können, muss eine Regularisierung durchgeführt werden. Dabei werden jedoch als Nebenwirkung Rauschanteile in die Daten integriert. Es kommt zu einer räumlichen Verschmierung, die in den Ergebnissen dieser Auswertung deutlich sichtbar war (vgl. Abschnitt „Aktivitätsverteilung“ auf Seite 52). Eine Möglichkeit wäre, neuere Beamformer-Methoden auf die Daten anzuwenden, die speziell für ereigniskorrelierte Felder optimiert wurden (z.B. Cheyne, Bostan, Gaetz & Pang, 2007).

Scheinaktivität

Ein großes Problem der Beamformer-Lösung sind die Ghost Sources, deren Ursache bereits in den Ergebnissen erörtert wurde. Ergänzend ist anzunehmen, dass Minimum Norm Estimate die Scheinaktivität verwirft, da der Ansatz der minimalen Energie richtigerweise nur solche Quellen bevorzugt, die in der Gesamtbetrachtung sinnvoll sind. Beamformer hingegen übernimmt alle Aktivitäten, da hier nur jeder Dipol einzeln betrachtet wird. Jede mögliche Aktivität wird als solche nicht ganzheitlich betrachtet und daher akzeptiert. Diese „Blindheit“ gegenüber der Gesamtsituation führt bei Beamformer letztlich zur Schätzung der Scheinaktivität.

Einfluss der Bewegung

Die Ergebnisse scheinen weitestgehend unabhängig von der Bewegung zu sein. Keines der beiden Modelle kann die Daten einer der Versuchspersonen besser verarbeiten. Eventuell waren die Bewegungen aber auch nicht stark genug, um Unterschiede feststellen zu können. Beide Versuchspersonen lagen im Bereich gewöhnlicher Bewegung, wie bereits

im Abschnitt „Vorverarbeitung“ auf Seite 46 diskutiert. Der Mehrwert der MC-Korrektur ist bei beiden Versuchspersonen eventuell vorhanden, aus den vorliegenden Daten können jedoch keine Zusammenhänge zwischen den Bewegungsprofilen und den verwendeten Modellen abgeleitet werden. Möglich wäre es für zukünftige Untersuchungen, dass eine Versuchsperson gebeten wird, sich während einer Messung absichtlich viel zu bewegen, um den Einfluss der Bewegung kontrolliert überprüfen zu können.

Fazit und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich schließen, dass Minimum Norm Estimate ein überraschend effektives Modell bereitstellt, um die Quellen der Aktivitäten im Gehirn zu lokalisieren. Sogar wenn direkt mit verrauschten Daten gearbeitet wird, ist es zumindest in der Lokalisationsleistung noch relativ erfolgreich, auch wenn sich im Zeitverlauf Defizite zeigen. Die Leistung von Minimum Norm Estimate zeigt sich insbesondere in den konzentrierten Streuwerten der Aktivitätsverteilung. Gleichzeitig hat sich herausgestellt, dass LCMV Beamformer den Erwartungen nicht gerecht geworden ist und nicht nur unabhängig von den Daten mit generellen Problemen wie den Ghost Sources konfrontiert war, sondern auch bei der Verwendung rauschunterdrückter Daten im Zeitverlauf Amplituden hervorbrachte, die die zu erwartenden Verläufe der Aktivität nicht erklären konnten.

Um die Fähigkeit beider Verfahren genauer zu analysieren, sollten weitere Vergleiche angestellt werden. Vor allem der Einfluss der Bewegung einer Versuchsperson ist noch nicht zufriedenstellend geklärt. Variationen in den Grenzwerten der Vorverarbeitung wären ebenfalls eine weitere Untersuchung wert. Auch wäre es denkbar, Quellen zu simulieren, um herauszufinden, welches der Verfahren geringere Abweichungen zu den echten Quellen liefert. In einer Quellsimulation könnte auch überprüft werden, wie die Verfahren mit eng beieinanderliegenden bzw. weit entfernten oder vielen bzw. wenigen Quellen umgehen können. Nicht zuletzt können auch andere Beamformer-Verfahren eingesetzt werden, vor allem solche, die für ereigniskorrelierte Potentiale optimiert sind.

In Hansen et al. (2010) wird resümiert, dass Beamformer sich in seiner ursprüng-

lichen Form weniger eignet, um Quellen zu lokalisieren, sondern vielmehr um Signale an bereits bekannten Orten zu schätzen. Trotz des großen Potentials weiterer möglicher Analysen kann nach dieser Arbeit mit hoher Sicherheit festgehalten werden, dass für den gegebenen Untersuchungsgegenstand am gegebenen Standort das Modell Minimum Norm Estimate das deutlich stabilere ist, um Quellen im Gehirn zu lokalisieren. Eine intrinsische Rauschunterdrückung, die eine rauschunterdrückende Vorverarbeitung mit SSS oder MC unnötig machen würde, kann für keines der beiden Modelle angenommen werden. Für beide Modelle ist die Verwendung rauschunterdrückter Daten obligatorisch.

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.
- Cheyne, D., Bostan, A. C., Gaetz, W. & Pang, E. W. (2007). Event-related beamforming: a robust method for presurgical functional mapping using meg. *Clinical Neurophysiology*, 118(8), 1691–1704.
- 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.
- Huutilainen, 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., Gaillard, A. W. & Mäntysalo, S. (1978). Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta psychologica*, 42(4), 313–329.
- Näätänen, R., 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., 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.
- Stenroos, M., Hunold, A. & Haueisen, J. (2014). Comparison of three-shell and simplified volume conductor models in magnetoencephalography. *NeuroImage*, 94, 337–348.
- 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.
- Trujillo-Barreto, N. J., Aubert-Vázquez, E. & Valdés-Sosa, P. A. (2004). Bayesian model averaging in eeg/meg imaging. *NeuroImage*, 21(4), 1300–1319.
- 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.