



Studiengang

Masterstudiengang Physik

Masterarbeit

Thema

Korrelate von Sprachwahrnehmung und magnetischer Gehirnaktivität:
Erstellung und Analyse einer Datenbank kontinuierlicher Sprache und
evozierter neurophysiologischer Antworten

vorgelegt von

Till Habersetzer

geboren am 14.06.1994 in Wilhelmshaven

Betreuender Gutachter: Prof. Dr. Bernd T. Meyer

Zweiter Gutachter: PD. Dr. Stefan Uppenkamp

Oldenburg, 30. Juli 2020

Danksagungen

Ein besonderer Dank gilt Svea Steuer, ohne deren Engagement und Zuversicht die Planung und Umsetzung dieser Studie zu Beginn kaum möglich gewesen wäre. Svea begleitete, so wie ich, diese Studie in der ersten Zeit im Rahmen einer HiWi-Tätigkeit. Nach einigen mühsamen Versuchen eine gemeinsame Messung von MEG und EEG umzusetzen, verließ Svea die Studie nach der Messung des ersten pilotierenden Probanden. Einen entscheidenden Beitrag leisteten Dr. Manfred Mauermann und PD. Dr. Stefan Uppenkamp, durch deren geleitetes Praktikum das Interesse am MEG erstmalig geschürt wurde. Ein Dank gilt ebenso Prof. Dr. Bernd T. Meyer, der sich auf die Umsetzung der ersten MEG-Studie in der Medizinischen Physik/ Kommunikationsakustik einließ. Für die praktische Umsetzung des Versuchs und konstruktive technische Ratschläge möchte ich mich ganz besonders bei Helge Ahrens, Dr. Manfred Mauermann und Dr. Florian Kasten bedanken. Ohne das Engagement von Helge Ahrens wäre eine Messung von Probanden zu keinem Zeitpunkt möglich gewesen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	6
2.1	Anmerkungen zur Notation	6
2.2	Generierung von MEG- und EEG-Signalen	6
2.2.1	Maxwell-Gleichungen	6
2.2.2	Äquivalente Stromdipole und Ableitungsfelder	8
2.2.3	Sichtbarkeit von Quellen	11
2.2.4	Zelluläre Grundlagen elektromagnetischer Felder	12
2.3	Quellenmodellierung	14
2.3.1	Vorwärtsproblem	14
2.3.2	Inverses Problem	16
2.4	Technischer Hintergrund zum MEG	25
2.5	Koordinatensysteme	29
2.6	MaxFilter-Software	31
2.7	Independent Component Analysis (ICA)	32
2.8	Principal Component Analysis (PCA)	36
2.8.1	Eigenwertzerlegung	37
2.8.2	Singulärwertzerlegung	37
2.8.3	Whitening	38
2.8.4	Verwendung von PCA innerhalb der ICA	39
2.9	Permutationstests auf Cluster-Ebene	41
2.10	Modell zur Rekonstruktion von Einhüllenden	44
3	Methoden	47
3.1	Versuchsdurchführung	47
3.1.1	Elekta Neuromag Triux	47
3.1.2	Probanden	48
3.1.3	Versuchsaufbau	48
3.1.4	Versuchsdurchführung	52
3.1.5	Kalibrierung	56
3.2	Analyse der Daten	58
3.2.1	Software	58
3.2.2	Chirps	58

3.2.3	Kreuzkorrelationsfunktionen	61
3.2.4	Linearer Dekodierer	64
3.3	Implementierung im Detail	67
3.3.1	Triggerung von Events	67
3.3.2	MaxFilter	68
3.3.3	Quellenmodellierung	69
3.3.4	Besonderheiten der Kovarianzmatrix	73
3.3.5	ICA	76
4	Datenbank	81
5	Ergebnisse Chirps	84
6	Ergebnisse Kreuzkorrelationsfunktion	89
7	Ergebnisse Linearer Dekodierer	95
7.1	Hörgeschichten	95
7.2	Oldenburger Satztest	98
8	Diskussion	101
8.1	Erarbeitung von Grundlagen	101
8.2	Datenbank	102
8.3	Chirps	103
8.4	Kreuzkorrelationsfunktion	105
8.5	Linearer Dekodierer	108
8.6	Ausblick	110
9	Zusammenfassung	112
10	Anhang	114
	Literaturverzeichnis	118

1 Einleitung

Menschen sind mühelos in der Lage hochvariable akustische Signale in symbolisch-kognitive Größen wie Laute, Silben und Wörter abzubilden und als Sprache zu verstehen (Kröger 2018). Es wird vermutet, dass robuste Sprachwahrnehmung das Ergebnis einer hierarchischen auditorischen Verarbeitung ist, die in sukzessiven Schritten zunehmend komplexere Merkmale des akustischen Eingangssignals verarbeitet (Okada et al. 2010, Peelle et al. 2010, Chang et al. 2010). Spektrotemporale Muster akustischer Signale werden in frühen Stationen des auditorischen Systems (Cochlea, primärer auditorischer Kortex) verarbeitet (Young 2008) und erzeugen in späteren Stationen vermutlich neuronale Antworten, die eine Abbildung auf Größen wie Laute, Silben und Wörter ermöglichen (Okada et al. 2010, Peelle et al. 2010, Chang et al. 2010). Die genauen verantwortlichen neurophysiologischen Mechanismen und die neuroanatomische Infrastruktur sind allerdings weitestgehend unverstanden (Poeppel 2014).

Zu verstehen wie das Gehirn sensorische Signale verarbeitet ist eines der Hauptziele der Neurowissenschaften des 21. Jahrhunderts (Crosse et al. 2016). Schlüsselrollen dabei spielen bildgebende Methoden wie funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), Elektrokortikographie (ECoG) als invasive Methode oder auch Elektroenzephalographie (EEG) und Magnetoenzephalographie (MEG) als nicht-invasive Methoden (Crosse et al. 2016, Di Liberto et al. 2015). Jede Methode bietet ihre individuellen Vor- und Nachteile.

Als sensorische Signale wurden traditionell kurze, isolierte Stimuli verwendet, deren Antworten über mehrere Epochen aufgezeichnet wurden. Eine Mittelung der Antworten auf die impulsartigen Stimuli führt zu auditorisch evozierten Potentialen (AEP) bzw. Feldern (AEF) (Picton et al. 1974, Hari 1990) und so zu einer Schätzung der Impulsantwort des auditorischen Systems (Crosse et al. 2016).

Dieser Ansatz wurde umfangreich benutzt und bereits auf sprachähnlichere Stimuli wie einzelne Phoneme oder Silben erweitert (Salmelin 2007, Picton 2013). Die Phaseninformation neuronaler Antworten auf ausgedehnte Sprachsegmente in Form von Sätzen wurde z.B. von Luo & Poeppel (2007) zur Klassifikation verwendet.

Die Analyse kontinuierlicher natürlicher Sprachsignale ist besonders herausfordernd. Eine naheliegende Lösung besteht darin, die Abbildung zwischen bestimmten Eigenschaften des Sprachsignals (z.B. Einhüllende, Spektrogramm) und den neuronalen Antwortsignalen durch ein lineares mathematisches Modell zu beschreiben (Marmarelis 2004, Lalor & Foxe 2010, Ding & Simon 2012b). Die Modellierung kann

in beide Richtungen erfolgen. Mit einem Vorwärtsmodell bzw. Enkodierer werden die Eigenschaften des Stimulus auf die neuronalen Signale abgebildet (Di Liberto et al. 2015). Gegenätzlich bildet das Rückwärtsmodell die neuronalen Signale auf Eigenschaften des Stimulus ab. Rückwärtsmodelle werden häufig im Kontext der Stimulusrekonstruktion verwendet (Bialek et al. 1991) und als Dekodierer bezeichnet. Der Stimulus wird dabei durch die neuronalen Signale rekonstruiert und der Vergleich zwischen präsentiertem und rekonstruiertem Stimulus liefert ein quantitatives Maß, das die Kodierung von Stimuluseigenschaften in den neuronalen Signalen beschreibt (Pasley et al. 2012). Durch einen Vergleich verschiedener Modelle, die bestimmte Eigenschaften des Stimulus (z.B. Einhüllende, Spektrogramm) für die Rekonstruktion verwenden, kann aufgezeigt werden, welche auditiven Eigenschaften in der kortikalen Repräsentation des Stimulus enthalten sind (Wu et al. 2006).

Besonders ausgiebig wurde in der vergangenen Zeit die Synchronisation zwischen Spracheinhüllender und kortikalen Signalen (sog. Einhüllenden-Entrainment) untersucht (Ding & Simon 2014). Die Spracheinhüllende beschreibt Energieänderungen im Signal, die phonemischen und silbenbildenden Übergängen entsprechen und ist am deutlichsten im Frequenzbereich unter 10 Hz (Aiken & Picton 2008). Das Einhüllenden-Entrainment wurde im Fall von EEG- und MEG-Signalen hauptsächlich für tieffrequente Spracheinhüllenden (< 8 Hz) (Aiken & Picton 2008, Lalor & Foxe 2010, Ding & Simon 2012a) und für ECoG-Signale auch im hohen Gamma-Band (Pasley et al. 2012, Golumbic et al. 2012) beobachtet. Einhüllenden-Entrainment hat sich als ein nützliches Werkzeug in der Untersuchung von Sprachverarbeitung erwiesen (Luo & Poeppel 2007). Synchronisierende Antwortsignale des Kortex können z.B. bei Menschen aufgezeichnet werden, die einzelnen Sätzen oder gesprochenen Passagen zuhören und sind ein erstes Indiz für die neuronale Verarbeitung kontinuierlicher Sprache (Ding & Simon 2014, Zoefel & VanRullen 2015). Eine Reihe von Studien haben gezeigt, dass kortikales Entrainment durch Aufmerksamkeit moduliert wird (Kerlin et al. 2010, Ding & Simon 2012a, Power et al. 2012). Ebenso gibt es Hinweise, dass Sprachverständlichkeit einen Einfluss auf das Einhüllenden-Entrainment hat und sprachspezifische Verarbeitung indiziert (Shannon et al. 1995, Peelle et al. 2013, Howard & Poeppel 2010, Gross et al. 2013). Es ist aber immer noch unklar, zu welchen Anteilen kortikales Entrainment die physikalischen Eigenschaften des akustischen Signals oder übergeordnete sprachspezifische Verarbeitung höherer Stationen widerspiegelt (Ding & Simon 2014, Zoefel & VanRullen 2015). In vielen Studien, die die Korrelation zwischen Sprachverständlichkeit und kortikalem Entrainment untersuchten, variierten die Stimuli, die sich in ihrer Sprachverständlichkeit unterschieden, auch in ihren akustischen Eigenschaften und machten eine Entflechtung dieses Effekts schwierig (Ding & Simon 2014, Zoefel & VanRullen 2015). Außerdem zeigten auch nicht-sprachliche Stimuli Einhüllenden-Entrainment (Lalor et al. 2009).

Analysen mithilfe der Spracheinhüllenden umfassten unter anderem die Berechnung von Kreuzkorrelationsfunktionen und die oben eingeführten Enkodierungs- und Dekodierungsmodelle und fanden direkte Anwendung in Versuchsparadigmen, die Sprachsignale nur einmalig präsentierten und ohne Mittelung von Signalen auskamen (Crosse et al. 2016).

Kreuzkorrelationsfunktionen wurden in diversen Kontexten berechnet, darunter z.B. Sprachverständlichkeit, Aufmerksamkeit und Lateralisierungseffekte (Ahissar et al. 2001, Abrams et al. 2008, Aiken & Picton 2008, Horton et al. 2014, Kong et al. 2014, 2015, Petersen et al. 2017). Di Liberto et al. (2015) zeigten mit linearen Vorwärtsmodellen wie Spracheinhüllende, spektrotemporale und phonetische Informationen in auditorischer kortikaler Aktivität repräsentiert sind und Lesenfants et al. (2019) nutzten diese Erkenntnisse für eine objektive Messung der Sprachverständlichkeit aus. Dekodierer wurden ebenso erfolgreich in der Rekonstruktion von Spracheinhüllenden (Ding & Simon 2012a, 2013, O’Sullivan et al. 2015, Mirkovic et al. 2015, Vanthornhout et al. 2018) oder Spektrogrammen (Pasley et al. 2012) eingesetzt. Kürzlich haben Vanthornhout et al. (2018) vorgeschlagen, Sprachverständlichkeit durch Einhüllenden-Entrainment objektiv zu messen und zeigten eine signifikante Korrelation zwischen einem klassischen verhaltensbezogenen (Satztest) und elektro-physiologischen Maß für die Messung der Sprachverständlichkeit.

Entscheidend für die Analyse sprachbezogener Daten ist trivialerweise deren Verfügbarkeit. In der letzten Zeit ist besonders die Anwendung der oben beschriebenen Techniken für EEG- und MEG-Signale gestiegen (Crosse et al. 2016), die als nicht-invasive Methoden mit einer hohen zeitlichen Auflösung besonders attraktiv sind (Di Liberto et al. 2015). Es gibt eine Reihe von Datenbanken, die ihre Messdaten (EEG, MEG, MRT, ECoG) zur Verfügung stellen (Larson-Prior et al. 2013, Hodge et al. 2016, Niso et al. 2016, Goldberger et al. 2000), um nur ein paar zu nennen. Allerdings enthalten diese, wenn überhaupt, nur einen geringen Anteil an Daten aus auditorischen Experimenten, die natürliche Sprachsignale (gesprochene Sprache) nutzten, oder stellen möglicherweise das Stimulusmaterial nicht zur Verfügung, und sind daher nicht optimal geeignet. Ferner verfügen nur wenige Labore über die Möglichkeit MEG-Messungen durchzuführen.

Aus diesen Gründen wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Datenbank mit neuro-physiologischen Antworten auf kontinuierliche Sprachsignale erzeugt, die mittels MEG aufgenommen wurde und frei zugänglich sein wird. Diese stellt neben den MEG-Signalen ebenso das verwendete Audiomaterial zur Verfügung. Diese Tatsache, kombiniert mit einer hinreichend großen Menge an verfügbaren Messdaten, soll zukünftig neben linearen Modellen auch die Anwendung nicht-linearer Modelle (z.B. tiefe Neuronale Netze) ermöglichen. Die Messdaten umfassen für jeden Probanden die MEG- und Audiosignale von zwei Hörgeschichten (jeweils ≈ 18 min)

1 Einleitung

und einen Datensatz, in dem 120 einzelne Sätze des Oldenburger Satztests bei verschiedenen Sprachverständlichkeiten präsentiert wurden. Die einzelnen Sätze bieten die Möglichkeit zur Untersuchung, inwiefern sich Sprachverstehen objektiv durch neurophysiologische Daten erfassen lässt.

Neben der Erhebung der Datenbank war ein zweites Ziel dieser Arbeit die Güte der gemessenen Daten zu evaluieren. Dies bedeutete einen systematischen Zusammenhang zwischen den präsentierten Audiosignalen und gemessenen MEG-Signalen festzustellen. Dazu wurden beispielhaft einige der zuvor genannten Studien kontinuierlicher Sprachsignale als Referenz genutzt.

Die Hörgeschichten wurden analysiert, indem Kreuzkorrelationsfunktionen zwischen den Spracheinhüllenden des Audiosignals und den gemessenen MEG-Signalen nach Petersen et al. (2017) berechnet wurden. Das Vorgehen wurde in einem nächsten Schritt durch Methoden von Aiken & Picton (2008) erweitert. Diese korrelierten die Spracheinhüllenden nicht direkt mit den MEG-Signalen, sondern mit dem Signal zweier geschätzter Dipole in den auditorischen Kortizes. Das Modell von Aiken & Picton (2008) wurde jedoch um eine große Anzahl an Dipolen erweitert, die im gesamten Gehirn verteilt waren. Dies ermöglichte das Einhüllenden-Entrainment, unvoreingenommen vom Entrainment in den auditorischen Kortizes, im gesamten Gehirn zu untersuchen. Dazu wurde außerdem ein clusterbasierter Permutationstest verwendet.

Die Berechnung der Dipolsignale (sog. Quellen) erforderte den Einsatz von Techniken der Quellenmodellierung (Baillet et al. 2001). In diesem Zusammenhang wurden zwei Methoden angewendet, Beamforming und Minimum-Norm Estimation (MNE), die unterschiedliche Vor- und Nachteile boten. Um die generelle Einsatzfähigkeit dieser Methoden und das Erzeugen von messbaren auditorischen Antwortsignalen zu testen, wurde eine Referenzkondition in den Versuch eingebaut. Diese umfasste 240 kurze Frequenzsweeps (Chirps) (Dau et al. 2000, Rupp et al. 2002), die zur Generierung auditorisch evozierter Felder dienten.

Zuletzt wurden lineare Dekodierungsmodelle zur Berechnung der Spracheinhüllenden aus den MEG-Signalen angewandt (O'Sullivan et al. 2015, Mirkovic et al. 2015, Vanthornhout et al. 2018). Im Kontext der Hörgeschichten wurde die Güte der Vorhersage durch eine Korrelation mit der tatsächlich präsentierten und einer zufälligen Spracheinhüllenden evaluiert. Die rekonstruierten Spracheinhüllenden einzelner Sätze aus dem Oldenburger Satztest wurden mit den tatsächlich präsentierten Einhüllenden korreliert und die Rekonstruktionsgüte in Anlehnung an Vanthornhout et al. (2018) mit den zugehörigen Sprachverständlichkeiten verglichen.

Da dies die erste größere MEG-Studie war, die in der Medizinischen Physik/Kommunikationsakustik durchgeführt wurde, mussten einige Grundlagen für die praktische Umsetzung und Analyse der Studie erarbeitet werden. Dies wurde zum Anlass genommen ein drittes Ziel in diese Arbeit einfließen zu lassen, nämlich ei-

ne umfangreiche Beschreibung von potentiellen Hürden, die sich im Verlauf dieser MEG-Studie ergaben.

Der limitierende Faktor einer MEG-Studie war lange Zeit die Verfügbarkeit eines Messinstruments für derart kleine Magnetfelder wie sie im menschlichen Gehirn vorkommen. Mittlerweile ist der Flaschenhals jedoch die Analyse der Daten (Ilmoniemi & Sarvas 2019, S.18). Daher befindet sich ein umfangreiches Grundlagenkapitel in der Arbeit, das die theoretischen Konzepte möglichst ausführlich beschreibt und im Methodenteil sind mehrere Abschnitte aufgeführt, die sich mit der praktischen Umsetzung auseinandersetzen.

Es wurde großer Wert auf eine kompakte mathematische Darstellung der Signalverarbeitung gelegt. Dies äußert sich besonders in einer umfassenden Einführung in die Quellenmodellierung, sowie in der Beschreibung der Independent und Principal Component Analysis (ICA, PCA). Mit diesem Hintergrund ist es im Methodenteil möglich den Umgang mit einigen Problemen zu erklären, die sich in der Analyse von MEG-Signalen ergeben (z.B. Rangprobleme, Integration verschiedener Sensoren). Es befinden sich außerdem die Zwischenergebnisse einiger besonders aufwändiger Berechnungen im Methodenteil. Hierunter fallen z.B. die Berechnung von Kopfmolellen, Quellenmodellen und Ableitungsfeldern im Kontext der Quellenmodellierung. In der Summe deckt diese Arbeit somit drei Teilbereiche ab: Die Erhebung einer Datenbank, die Evaluation der Messdaten und zuletzt eine umfangreiche Beschreibung der Grundlagen, Durchführung und Analyse im Kontext von Hürden.

2 Grundlagen

2.1 Anmerkungen zur Notation

Skalare Größen sind mit dünn gedruckten Buchstaben gekennzeichnet z.B. t , x , λ . Vektoren oder Matrizen hingegen werden durch dick gedruckte Buchstaben beschrieben, z.B. \mathbf{E} , \mathbf{B} . Es kann vorkommen, dass in verschiedenen Unterkapiteln unterschiedliche Variablen für die gleiche Größe verwendet werden. So werden die gemessenen Signale manchmal mit \mathbf{x} oder \mathbf{y} bezeichnet. Diese Tatsache ist den vielen verschiedenen Quellen geschuldet. Innerhalb der Unterkapitel ist die Notation jedoch einheitlich.

Viele der genannten Themen innerhalb dieser Arbeit betreffen Signale, die sowohl durch Elektroenzephalographie (EEG) als auch Magnetoenzephalographie (MEG) aufgezeichnet wurden. Aus Gründen der Einfachheit werden diese Signale als M/EEG-Signale bezeichnet.

2.2 Generierung von MEG- und EEG-Signalen

Die Formulierung der Grundlagen zu diesen Themen orientiert sich zu großen Teilen an Ilmoniemi & Sarvas (2019, S.29-37).

2.2.1 Maxwell-Gleichungen

Die Beziehung zwischen den elektrischen Strömen im Gehirn und den elektrischen und magnetischen Feldern außerhalb des Kopfes werden mathematisch durch die Maxwell-Gleichungen (2.1)-(2.4) beschrieben. Sie geben an wie elektrische Felder \mathbf{E} und magnetische Felder \mathbf{B} am Ort \mathbf{r} zum Zeitpunkt t durch Ladungsdichte ρ und elektrische Stromdichte \mathbf{J} erzeugt werden. Dabei sind ϵ_0 und μ_0 die elektrische und magnetische Feldkonstante.

$$\nabla \cdot \mathbf{E}(\mathbf{r}, t) = \frac{\rho(\mathbf{r}, t)}{\epsilon_0} \quad (2.1)$$

$$\nabla \times \mathbf{E}(\mathbf{r}, t) = -\frac{\partial \mathbf{B}(\mathbf{r}, t)}{\partial t} \quad (2.2)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{B}(\mathbf{r}, t) = 0 \quad (2.3)$$

$$\nabla \times \mathbf{B}(\mathbf{r}, t) = \mu_0 \left(\mathbf{J}(\mathbf{r}, t) + \epsilon_0 \frac{\partial \mathbf{E}(\mathbf{r}, t)}{\partial t} \right) \quad (2.4)$$

Da das Frequenzspektrum für elektrophysiologische Signale wie MEG und EEG typischerweise Frequenzen unterhalb von 100-1000 Hz enthält, können die Gleichungen quasistatisch genähert werden (Hämäläinen et al. 1993). Die elektrischen und magnetischen Felder ändern sich zeitlich so langsam, dass die zeitlichen Ableitungen der Felder vernachlässigt werden können. Dadurch vereinfachen sich die Maxwell-Gleichungen erheblich (2.5)-(2.8). Magnetische Felder werden somit nur durch elektrische Stromdichteverteilungen und elektrische Felder nur durch Ladungsdichten erzeugt.

$$\nabla \cdot \mathbf{E}(\mathbf{r}, t) = \frac{\rho(\mathbf{r}, t)}{\epsilon_0} \quad (2.5)$$

$$\nabla \times \mathbf{E}(\mathbf{r}, t) = 0 \quad (2.6)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{B}(\mathbf{r}, t) = 0 \quad (2.7)$$

$$\nabla \times \mathbf{B}(\mathbf{r}, t) = \mu_0 \mathbf{J}(\mathbf{r}, t) \quad (2.8)$$

Die Stromdichte \mathbf{J} kann innerhalb des Kopfes in zwei Stromdichten mit unterschiedlicher Bedeutung aufgeteilt werden.

$$\mathbf{J}(\mathbf{r}) = \mathbf{J}^p(\mathbf{r}) + \mathbf{J}^v(\mathbf{r}) = \mathbf{J}^p(\mathbf{r}) + \sigma(\mathbf{r})\mathbf{E}(\mathbf{r}) \quad (2.9)$$

Die primäre Stromdichte \mathbf{J}^p beschreibt die ursprüngliche Quelle neuronaler Aktivität und die Volumenstromdichte \mathbf{J}^v ist das Resultat des elektrischen Feldes auf die Ladungsträger im Volumen. Die Volumenstromdichte kann dabei als Produkt aus elektrischem Feld \mathbf{E} und Leitfähigkeit σ geschrieben werden. Da sich die Leitfähigkeit im Allgemeinen mit dem Gewebe ändert, ist sie eine Funktion des Ortes \mathbf{r} .

In der quasistatischen Näherung können das elektrische Feld als negativer Gradient eines skalaren Potentials V und das Magnetfeld als Rotation eines Vektorpotentials \mathbf{A} geschrieben werden.

$$\mathbf{E}(\mathbf{r}) = -\nabla V(\mathbf{r}) \quad \mathbf{B}(\mathbf{r}) = \nabla \times \mathbf{A}(\mathbf{r}) \quad (2.10)$$

Sowohl \mathbf{J} als auch ρ resultieren aus der primären Stromdichte \mathbf{J}^p . Das Magnetfeld \mathbf{B} , das elektrische Feld \mathbf{E} und das Potential V sind damit proportional zu \mathbf{J}^p . Die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Größen sind in Abbildung 2.1 dargestellt.

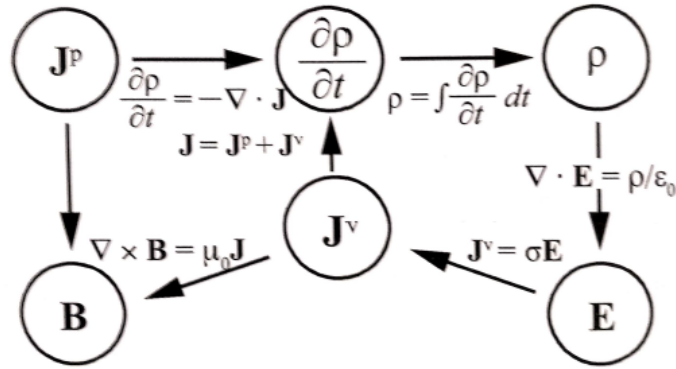


Abbildung 2.1: Erzeugte Felder durch die primäre Stromdichte \mathbf{J}^p . \mathbf{J}^p (ebenso wie \mathbf{J}^v) beschreibt bewegte Ladung und verursacht nach der Kontinuitätsgleichung eine Veränderung der Ladungsdichte $\frac{\partial \rho}{\partial t} = -\nabla \cdot \mathbf{J} = -\nabla \cdot (\mathbf{J}^p + \mathbf{J}^v)$. Die resultierende Ladungsdichte ρ erzeugt nach der ersten Maxwell-Gleichung (2.5) das elektrische Feld \mathbf{E} , das wiederum zu einem Volumenstrom $\mathbf{J}^v = \sigma \mathbf{E}$ führt. Nach der vierten Maxwell-Gleichung (2.8) erzeugen \mathbf{J}^p und \mathbf{J}^v zusammen das magnetische Feld. (Ilmoniemi & Sarvas 2019, S.30)

2.2.2 Äquivalente Stromdipole und Ableitungsfelder

Ein zentrales Konzept im Bioelektromagnetismus ist der äquivalente Stromdipol, mit dem lokal in einem kleinen Volumen die primäre Stromdichte approximiert werden kann. Angenommen eine kleine Stelle aktivierter Kortex sei um den Ort \mathbf{r}_Q zentriert. Die primäre Stromdichteverteilung wird in diesem Fall gut durch einen äquivalenten Stromdipol als Punktquelle repräsentiert

$$\mathbf{J}_Q^p = \mathbf{Q} \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_Q) \quad , \quad \text{mit} \quad \mathbf{Q} = \int \mathbf{J}^p(\mathbf{r}) dV. \quad (2.11)$$

Dabei ist $\delta(\mathbf{r})$ die Diracsche Delta-Funktion und \mathbf{Q} das Dipolmoment, das über das Volumen mit $\mathbf{J}^p(\mathbf{r}) \neq 0$ integriert wird. Generell kann jede beliebige primäre Stromdichteverteilung $\mathbf{J}^p(\mathbf{r})$ durch eine Summe äquivalenter Stromdipole approximiert werden. Das Volumen wird dazu in noch kleinere Volumen unterteilt und in das Zentrum jedes Teilvolumens (Voxel) ein äquivalenter Stromdipol mit Dipolmoment $\mathbf{Q} = \int_{V_{\text{oxel}}} \mathbf{J}^p(\mathbf{r}) dV$ platziert.

Mit dem Konzept eines äquivalenten Stromdipols können die durch Sensoren gemessenen Signale (z.B. Magnetfelder) mit Hilfe eines Ableitungsfeldes $\mathbf{L}_i(\mathbf{r})$ (leadfield) wie folgt beschrieben werden.

Der Anteil von $\mathbf{J}^p(\mathbf{r})$ im infinitesimalen Volumen V' am Punkt \mathbf{r}' kann durch einen äquivalenten Stromdipol $\mathbf{J}^p(\mathbf{r}') \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}') dV'$ beschrieben werden. Durch eine komponentenweise Darstellung in kartesischen Koordinaten mit den Einheitsvektoren \mathbf{e}_1 , \mathbf{e}_2 und \mathbf{e}_3 ergibt sich

$$\mathbf{J}^p(\mathbf{r}') \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}') dV' = \sum_{j=1}^3 J_j^p(\mathbf{r}') \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}') dV' \mathbf{e}_j \quad (2.12)$$

, mit

$$\mathbf{J}^p(\mathbf{r}') = J_1^p(\mathbf{r}')\mathbf{e}_1 + J_2^p(\mathbf{r}')\mathbf{e}_2 + J_3^p(\mathbf{r}')\mathbf{e}_3.$$

Bezeichnet man mit $L_{ij}(\mathbf{r}')$ das Signal von Sensor i durch einen äquivalenten Einheitsstromdipol $\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}')\mathbf{e}_j$, ($j = 1, 2, 3$) am Ort \mathbf{r}' , dann ist der Vektor

$$\mathbf{L}_i(\mathbf{r}') = [L_{i1}(\mathbf{r}'), L_{i2}(\mathbf{r}'), L_{i3}(\mathbf{r}')]^T \quad (2.13)$$

das sog. Ableitungsfeld von Sensor i am Ort \mathbf{r}' . Dabei meint Einheitsstromdipol einen Dipol, dessen Dipolmoment den Betrag 1 hat und der entlang der Achsen des Koordinatensystems orientiert ist (vgl. Gl. (2.11) mit $\mathbf{Q} = 1\mathbf{e}_j$). Das gemessene Signal dy_i an Sensor i durch den äquivalenten Stromdipol in Gleichung (2.12) ergibt sich durch die Linearität der Feldgleichungen aus dem Skalarprodukt zwischen Ableitungsvektor und Stromdipol.

$$dy_i = \sum_{j=1}^3 L_{ij}(\mathbf{r}') J_j^p(\mathbf{r}') dV' = \mathbf{L}_i(\mathbf{r}') \cdot \mathbf{J}^p(\mathbf{r}') dV' \quad (2.14)$$

Integriert man diese Gleichung über das gesamte Volumen, das die primäre Stromdichte \mathbf{J}^p umschließt, erhält man das gemessene Signal y_i an Sensor i mithilfe des Ableitungsfeldes durch

$$y_i = \int \mathbf{L}_i(\mathbf{r}') \cdot \mathbf{J}^p(\mathbf{r}') dV'. \quad (2.15)$$

Entscheidend für die Interpretation von M/EEG-Signalen ist, Kenntnis über das Sensitivitätsprofil jedes Sensors i ($i = 1, 2, \dots, N_{ch}$) für die primäre Stromdichte zu haben. Dabei ist N_{ch} die Anzahl der verfügbaren Sensoren oder Kanäle. Das gemessene Signal eines Sensors hat im Allgemeinen eine explizite Zeitabhängigkeit. Damit erweitert sich Gleichung (2.15) zu

$$y_i(t) = \int \mathbf{L}_i(\mathbf{r}') \cdot \mathbf{J}^p(\mathbf{r}', t) dV'. \quad (2.16)$$

Dieser entscheidende Zusammenhang ist geometrisch in Abbildung 2.2 dargestellt. Das Ableitungsfeld $\mathbf{L}_i(\mathbf{r})$ als Funktion des Ortes \mathbf{r} ist ein Vektorfeld und beschreibt das Sensitivitätsprofil des Sensors i . Die Richtung des Feldes am Ort \mathbf{r} gibt die Richtung an, in der Sensor i besonders sensitiv für primäre Stromdichten ist. Stromdichten orthogonal zum lokalen Ableitungsfeld sind für den Sensor unsichtbar. Die Norm $\|\mathbf{L}_i(\mathbf{r})\|$ ist ein Maß für die Sensitivität von Sensor i für die primäre Stromdichte am Ort \mathbf{r} . Das Ableitungsfeld $\mathbf{L}_i(\mathbf{r})$ und die primäre Stromdichteverteilung $\mathbf{J}^p(\mathbf{r})$ können als Vektoren im Raum (quadratintegrierbarer) vektorwertiger Funktionen aufgefasst werden. In diesem Raum ist das Skalarprodukt zwischen zwei Vektoren \mathbf{x}_1

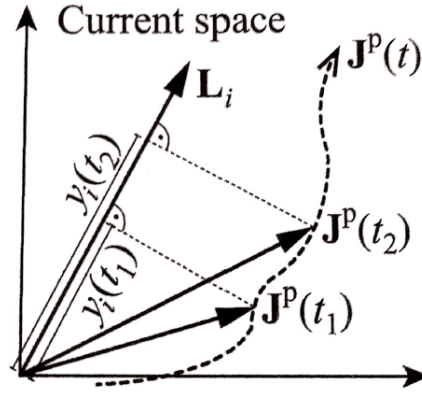


Abbildung 2.2: Die sich zeitlich ändernde primäre Stromdichteverteilung $\mathbf{J}^p = \mathbf{J}^p(t)$ beschreibt die Dynamik der Nervenzellen im Gehirn. Diese wird auf das Ableitungsfeld des i -ten Sensors \mathbf{L}_i projiziert und liefert das gemessene Signal $y_i(t)$. Explizit dargestellt sind hier die Zeitpunkte t_1 und t_2 . Komponenten von \mathbf{J}^p orthogonal zu \mathbf{L}_i sind für Sensor i nicht messbar. (Ilmoniemi & Sarvas 2019, S.40)

und \mathbf{x}_2 durch

$$\langle \mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2 \rangle = \int_V \mathbf{x}_1(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{x}_2(\mathbf{r}) dV \quad (2.17)$$

definiert. Damit ist das gemessene Signal $y_i(t)$ die Projektion von $\mathbf{J}^p(t)$ auf das Ableitungsfeld \mathbf{L}_i (multipliziert mit der Norm des Ableitungsfeldes).

$$y_i(t) = \langle \mathbf{L}_i, \mathbf{J}^p(t) \rangle \quad (2.18)$$

Vereint man diese Gleichung für alle gemessenen Signale $y_i(t)$ ($i = 1, 2, \dots, N_{ch}$), ergibt sich der Vektor

$$\mathbf{y}(t) = [y_1(t), y_2(t), \dots, y_{N_{ch}}(t)]^T = [\langle \mathbf{L}_1, \mathbf{J}^p(t) \rangle, \dots, \langle \mathbf{L}_{N_{ch}}, \mathbf{J}^p(t) \rangle]^T. \quad (2.19)$$

Die gemessenen M/EEG-Signale sind also das Ergebnis einer N_{ch} -dimensionalen Projektion der primären Stromdichte. Messungen liefern also direkte Informationen über die projizierten Komponenten von $\mathbf{J}^p(t)$ und keine Informationen über die Komponenten orthogonal zum Raum, der durch die Ableitungsfelder aufgespannt wird.

In Abbildung 2.3 ist beispielhaft die Beziehung zwischen einem äquivalenten Stromdipol im auditorischen Kortex und dessen Projektion auf die Kopfoberfläche für MEG und EEG dargestellt. Die Muster sind um 90° rotiert. Die mit EEG gemessene Potentialverteilung auf dem Kopf ist räumlich deutlich unschärfer als das gemessene Magnetfeldmuster mit dem MEG. Die Ursache liegt in den verschiedenen Leitfähigkeiten der Gewebetypen im Kopf (Schädel, Kopfhaut, Cerebrospinalflüssigkeit etc.), die zu einer Verschmierung des Potentials führen. Das gemessene Magnetfeld ist davon unbeeinträchtigt und hängt im wesentlichen nur vom Abstand der Sensoren zur Quelle ab (Hari & Puce 2017, S.9).

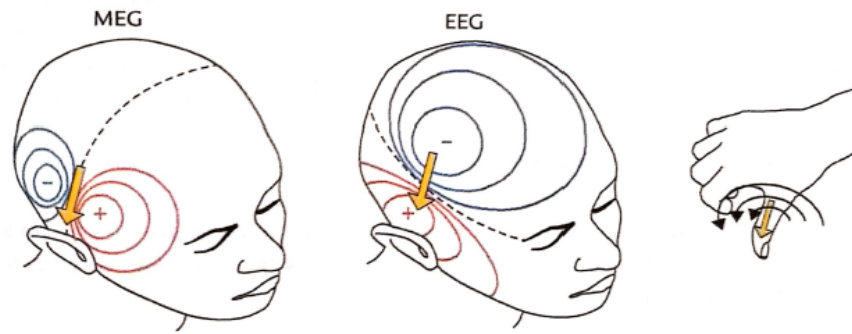


Abbildung 2.3: Beziehung zwischen äquivalentem Stromdipol im auditorischen Kortex und MEG- und EEG-Signalverteilungen auf dem Kopf. Das Bild zeigt Isophasenlinien für das MEG und Isopotentiallinien für das EEG. Entlang der gestrichelten Linie nehmen beide Isolinien den Wert 0 an. Der Stromdipol ist in Gelb dargestellt. Das positive Vorzeichen gibt beim MEG magnetischen Fluss an, der den Kopf verlässt. Das negative Vorzeichen gibt den eintretenden magnetischen Fluss an. Für das EEG markieren die Vorzeichen die Polarität des Potentials auf dem Kopf. Das Magnetfeldmuster kann mithilfe der Rechten-Hand-Regel erklärt werden. Zeigt der Stromfluss entlang des Daumens, dann geben die restlichen Finger die Rotationsrichtung der Magnetfeldlinien an. (Hari & Puce 2017, S.5)

2.2.3 Sichtbarkeit von Quellen

Die im vorherigen Kapitel beschriebenen Grundlagen zur Sichtbarkeit von Quellen sollen nun am Beispiel eines sphärischen Volumenleiters anhand von radialen, tangentialen und tief im Volumenleiter befindlichen Stromdipolen verdeutlicht werden (s. Abb. 2.4). Auf den Begriff des Volumenleiters bzw. Kopfmodells wird in Abschnitt 2.3.1 genauer eingegangen. An dieser Stelle genügt es zu wissen, dass dieser das umgebende Medium beschreibt, z.B. den Kopf, der in erster Näherung sphärisch ist. Die Orientierung tangential und radial bezieht sich auf die Oberfläche der Sphäre. Jede Orientierung eines Stromdipols innerhalb der Sphäre kann durch eine Kombination von radialen und tangentialen Komponenten beschrieben werden. Dieser Unterabschnitt orientiert sich an Hari & Puce (2017, S.8-9).

Es kann analytisch gezeigt werden, dass radiale Stromdipole innerhalb eines sphärischen Volumenleiters kein Magnetfeld außerhalb der Sphäre erzeugen und damit für alle Sensoren unsichtbar sind (Hämäläinen et al. 1993). Anschaulich heben sich die primäre Stromdichte (Stromdipol) und dessen umgekehrter Volumenstrom durch die Symmetrie der Anordnung exakt auf. Tangentiale Dipole haben diese Symmetrie der Volumenströme nicht und erzeugen ein Nettomagnetfeld außerhalb der Sphäre. Dementsprechend erzeugt keiner der radialen Dipole in Abbildung 2.4 einen Beitrag zum außerhalb der Sphäre gemessenen Magnetfeld. Alle Quellen im Ursprung der Sphäre sind automatisch radial und damit unsichtbar. Die Magnetfelder außerhalb eines sphärischen Volumenleiters entstehen damit einzig und allein durch die Tangentialkomponenten der Stromdipole. Ebenso hat eine radialsymmetrische Veränderung der Leitfähigkeit $\sigma(\mathbf{r})$ innerhalb des Volumenleiters mit Radius \mathbf{r} , durch

z.B. verschiedene Gewebetypen (Schädel, Kopfhaut, ,Gehirn, Cerebrospinalflüssigkeit), keinen Einfluss auf die Unsichtbarkeit radialer Stromdipole. Obwohl der echte Kopf keine ideale Sphäre ist, ist er es näherungsweise. Damit kann übertragen werden, dass das MEG generell eher tangential zur Kopfoberfläche orientierte Dipole misst und für radiale Dipole weniger sensitiv ist. Weiterhin wird das MEG-Signal kaum durch die verschiedenen Gewebetypen im Gehirn gestört.

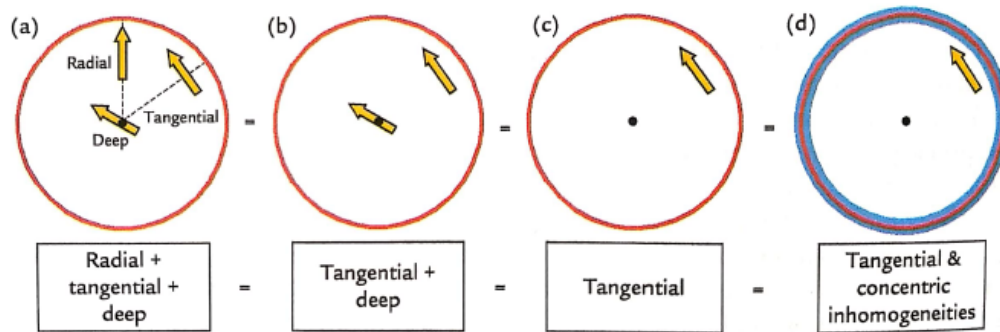


Abbildung 2.4: Sichtbarkeit von Quellen im sphärischen Volumenleiter. Alle Kombinationen von Stromdipolen (a)-(d) erzeugen das gleiche Magnetfeldmuster außerhalb der Sphäre. Radiale Dipole sind für Sensoren unsichtbar. Auch radialsymmetrische Inhomogenitäten der Leitfähigkeit haben keinen Einfluss auf das äußere Magnetfeld (d). (Hari & Puce 2017, S.8)

2.2.4 Zelluläre Grundlagen elektromagnetischer Felder

Neuronen generieren zeitlich veränderliche elektrische Ströme, wenn sie aktiviert werden. Die in diesem Zusammenhang auftretenden Aktionspotentiale und postsynaptischen Potentiale sind die Ursache von M/EEG-Signalen.

Informationen werden von einem Neuron zum nächsten in Form von Aktionspotentialen weitergeleitet (s. Abb. 2.5). Erreicht ein Aktionspotential die Synapse, werden Neurotransmitter von der präsynaptischen Membran in den synaptischen Spalt freigelassen (s. Abb. 2.6). Einige Transmitter diffundieren zur postsynaptischen Membran und erhöhen die Permeabilität für bestimmte Ionen. Durch die Transmembranspannung und den ionischen Konzentrationsgradienten über die Membran führt die erhöhte Leitfähigkeit zu Ionenströmen in die Zelle und die Diffusion entlang der Membran wird erleichtert. Im Falle einer exzitatorischen Synapse diffundieren Natrium-Ionen in und Kalium-Ionen aus der Zelle.

Der Nettostrom in die Zelle führt zu einer Veränderung der Ladungsdichte ($\partial\rho/\partial t = -\nabla\mathbf{J}$), die wiederum zu einer Veränderung des elektrischen Feldes ($\nabla\mathbf{E} = \rho/\epsilon_0$) führt (s. Abb. 2.7). Der Fluss von Volumenströmen durch dieses elektrische Feld ist Ausdruck der Ladungserhaltung.

M/EEG-Signale sind vermutlich das Resultat dieser postsynaptischen Ströme, da sie gegenüber den schnellen Aktionspotentialen entlang des Axons länger anhalten

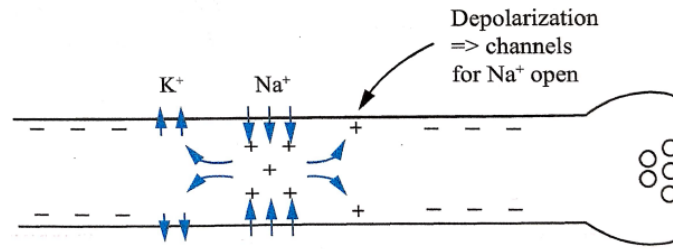


Abbildung 2.5: Das Aktionspotential bewegt sich rechts zur Synapse. Der Einstrom von positiven Natrium-Ionen (Na^+) führt zu einer Depolarisierung des Zellinneren. Die entstehenden elektrischen Felder nach rechts und links treiben den Stromfluss weiter an. Die Depolarisierung führt zur Öffnung weiterer Natrium-Kanäle nach rechts und treibt so das Aktionspotential weiter. Kurz nach dem Öffnen der Natrium-Kanäle öffnen links auch die Kalium-Kanäle, die zu einem Ausstrom positiver K^+ -Ionen führen und die Membran so repolarisiert. (Ilmoniemi & Sarvas 2019, S.34)

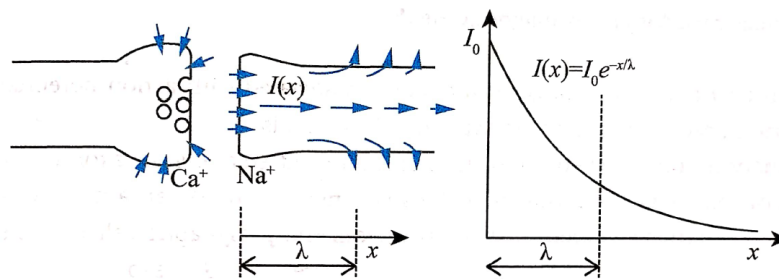


Abbildung 2.6: Das Erreichen des Aktionspotentials an der präsynaptischen Membran führt zur Öffnung spannungsabhängiger Calcium-Kanäle. Die Ca^{2+} -Ionen führen zur Freisetzung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt. Diese verändern die Permeabilität der postsynaptischen Membran und sorgen für einen Ioneneinstrom. Dieser postsynaptische Stromfluss hat vermutlich den größten Anteil an der primären Stromdichte für die MEG und EEG sensitiv sind. Der postsynaptische Strom $I(x)$ wird im einfachsten Fall entlang des Dendriten durch eine exponentielle Funktion beschrieben. Der Strom nimmt dabei als Funktion des Abstandes x zur Synapse mit der Längskonstante λ ab. (Ilmoniemi & Sarvas 2019, S.35)

und sich daher besser synchronisieren können (Baillet et al. 2001). Darüber hinaus entspricht der postsynaptische Strom näherungsweise einem Dipol und das Aktionspotential auf dem Axon eher einem Quadrupol. Da das Feld des Dipols ($1/r^2$) langsamer als das Feld des Quadrupols ($1/r^3$) abfällt, ist es in einiger Entfernung von der Quelle deutlich sichtbarer (Hämäläinen et al. 1993).

Das MEG-Signal wird sowohl durch die primäre Stromdichte als auch durch die Volumenströme erzeugt. Im EEG misst man die Volumenströme, die durch das elektrische Feld erzeugt werden. Da \mathbf{J}^v durch \mathbf{J}^p entsteht (vgl. Abb. 2.1) sind sowohl MEG als auch EEG das Resultat von \mathbf{J}^p und haben daher gleiche Quellen.

Die räumliche Anordnung von Zellen ist von entscheidender Bedeutung für die Superposition neuronaler Ströme und folgend deren Messbarkeit (Baillet et al. 2001). Zehntausende gleich orientierte und in ihrer Aktivität synchronisierte kortikale Py-

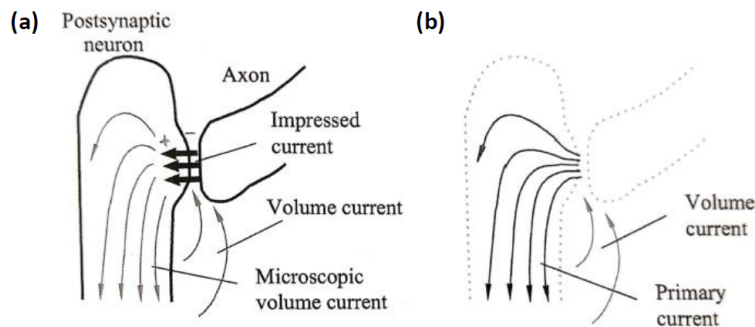


Abbildung 2.7: (a) Durch das Öffnen der Ionenkanäle der postsynaptischen Membran strömen Ionen in das Zellinnere und depolarisieren es. Entstehende elektrische Felder treiben mikroskopische intrazelluläre Volumenströme und makroskopische extrazelluläre Volumenströme an, die für die Ladungserhaltung sorgen. (b) Die makroskopische primäre Stromdichte ist der Anteil der Stromdichte, der nicht durch makroskopische Volumenströme erklärt wird (s. Gl. 2.9). (Ilmoniemi & Sarvas 2019, S.35)

ramidenzellen werden als Hauptgeneratoren für M/EEG-Signale vermutet. Ihre Dendriten und damit die postsynaptischen Ströme sind vornehmlich parallel zueinander und senkrecht zur Kortexoberfläche orientiert und summieren sich auf. Diese Geometrie ermöglicht eine Potentialverteilung, die zu sog. offenen Feldern und messbaren Signalen führen. Zufällige und radialsymmetrische Orientierungen von Zellen können eine Messbarkeit der Potentialverteilung erschweren. In diesem Fall spricht man von geschlossenen Feldern. (Hari & Puce 2017, S.32-33)

2.3 Quellenmodellierung

2.3.1 Vorwärtsproblem

Das elektromagnetische Vorwärtsproblem umfasst die Berechnung der elektrischen und magnetischen Felder $\mathbf{E}(\mathbf{r})$ und $\mathbf{B}(\mathbf{r})$ bei einer gegebenen primären Stromdichteverteilung $\mathbf{J}^p(\mathbf{r})$ innerhalb eines Volumens wie z.B. dem Kopf mit Leitfähigkeitsprofil $\sigma(\mathbf{r})$ (Ilmoniemi & Sarvas 2019, S.39). Das Problem soll anhand eines Beispiels aus dem Artikel von Baillet et al. (2001) motiviert werden.

Aus der quasistatischen Näherung der Maxwell-Gleichung (s. Abs. 2.2.1) lässt sich das bekannte Biot-Savart-Gesetz ableiten. Dieses gibt das magnetische Feld \mathbf{B} am Ort \mathbf{r} an, das durch die Stromdichte \mathbf{J} an Orten \mathbf{r}' erzeugt wird.

$$\mathbf{B}(\mathbf{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int \mathbf{J}(\mathbf{r}') \times \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|^3} dV' \quad (2.20)$$

Als Beispiel wird ein isotroper sphärischer Volumenleiter mit isotroper Leitfähigkeit $\sigma_i(\mathbf{r}')$ ($i = 1, 2, 3$) verwendet, der in erster Näherung dem Kopf entspricht. Die verschiedenen Leitfähigkeiten repräsentieren z.B. Gehirn, Schädel und Kopfhaut. Schreibt man das elektrische Feld als negativer Gradient eines skalaren Potentials V

(s. Gl. (2.10)) und benutzt die Trennung der Stromdichte \mathbf{J} in primäre Stromdichte \mathbf{J}^p und Volumenstromdichte \mathbf{J}^v (s. Gl. (2.9)), lässt sich das Biot-Savart-Gesetz umschreiben.

$$\mathbf{B}(\mathbf{r}) = \mathbf{B}_0(\mathbf{r}) + \frac{\mu_0}{4\pi} \sum_{ij} (\sigma_i - \sigma_j) \int_{S_{ij}} V(\mathbf{r}') \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|^3} \times dS'_{ij} \quad (2.21)$$

\mathbf{B}_0 ist das durch die primäre Stromdichte erzeugte Magnetfeld. Der zweite Summand ist das Magnetfeld der Volumenstromdichte, das aus einer Summe von Oberflächenintegralen besteht. Bei den Oberflächen handelt es sich um die Grenzflächen Gehirn-Schädel, Schädel-Kopfhaut und Kopfhaut-Luft, die durch die unterschiedlichen Leitfähigkeiten entstehen. Sind die primäre Stromdichte und die Potentiale $V(\mathbf{r}')$ auf allen Grenzflächen bekannt, kann das Magnetfeld berechnet werden. Für das Potential der verschiedenen Grenzflächen lässt sich auch eine Gleichung aufstellen (Hämäläinen et al. 1993, Geselowitz 1970).

$$(\sigma_i + \sigma_j)V(\mathbf{r}) = 2\sigma_0 V_0(\mathbf{r}) - \frac{1}{2\pi} \sum_{ij} (\sigma_i - \sigma_j) \int_{S_{ij}} V(\mathbf{r}') \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|^3} \cdot dS'_{ij} \quad (2.22)$$

Dabei ist $V_0(\mathbf{r})$ das Potential, das am Ort \mathbf{r} durch die primäre Stromdichte entsteht. Mit einer gegebenen primären Stromdichte $\mathbf{J}^p(\mathbf{r}')$ lassen sich die noch fehlenden Größen $\mathbf{B}_0(\mathbf{r})$ und $V_0(\mathbf{r})$ durch

$$V_0(\mathbf{r}) = \frac{1}{4\pi\sigma_0} \int \mathbf{J}^p(\mathbf{r}') \cdot \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|^3} dr' \quad (2.23)$$

$$\mathbf{B}_0(\mathbf{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int \mathbf{J}^p(\mathbf{r}') \times \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|^3} dr' \quad (2.24)$$

berechnen. Die Gleichungen (2.21) und (2.22) bestimmen das magnetische und elektrische Feld und sind daher die Lösungen des Vorwärtsproblems für diesen speziellen Fall. Um die Lösung zu berechnen, werden zuerst $\mathbf{B}_0(\mathbf{r})$ und $V_0(\mathbf{r})$ durch die oberen beiden Gleichungen bestimmt. Mit $V_0(\mathbf{r})$ kann anschließend das Potential $V(\mathbf{r})$ durch Gleichung (2.22) berechnet werden. Schließlich wird das Magnetfeld mit Gleichung (2.21) berechnet.

Gleichung (2.22) hat allerdings nicht immer eine analytische Lösung und muss typischerweise numerisch gelöst werden.

Quellenmodelle und Kopfmodelle

Quellenmodelle beschreiben die primäre Stromdichteverteilung. Diese wird in den meisten Fällen durch einen oder mehrere äquivalente Stromdipole approximiert (s. Abs. 2.2.2). Beispielhaft kann der Kortex durch eine große Menge an Stromdipolen beschrieben werden. Die Orientierung der Dipole kann zusätzlich in Anlehnung an die Anordnung der Pyramidenzellen senkrecht zur Kortexoberfläche beschränkt

werden (s. Abs. 2.2.4). Eine andere Möglichkeit ist die Verwendung einer Multipolentwicklung der Stromdichte. Neben dem Dipolmoment entstehen auch Momente höherer Ordnung wie z.B. Quadrupolmomente oder Oktupolmomente, die aber zunehmend mit dem Abstand abfallen und deren Beiträge zum Magnetfeld daher spätestens ab dem Oktupol vernachlässigbar sind.

Die Berechnung der magnetischen und elektrischen Felder erfordert im Allgemeinen Kenntnis über die Potentiale (s. Gl. (2.22)), die für ein gegebenes Kopfmodell berechnet werden müssen. Die Oberflächenintegrale müssen für realistische Kopfmodelle numerisch gelöst werden. Nur für einfache Geometrien ist eine analytische Lösung möglich. Realistische Kopfmodelle können durch eine strukturelle MRT-Aufnahme des Kopfes berechnet werden, die typischerweise im Anschluss der MEG-Messung eines Probanden aufgenommen wird. Die Grenzflächen können dann durch eine Segmentierung der MRT-Aufnahme gewonnen werden. Die Oberflächen werden anschließend in der Randelementmethode (boundary element method (BEM)) (Stenroos & Sarvas 2012), Finite-Elemente-Methode (FEM) (Haueisen et al. 1997) oder anderen Methoden zur Berechnung der Vorwärtslösung verwendet. Diese Methoden nutzen verschiedene Tessellierungen zur Beschreibung der Kopfmodelle und insbesondere der Verteilung der Leitfähigkeiten innerhalb des Kopfmodells. Auf genauere Informationen zu diesen Modellen wird verzichtet, da diese innerhalb dieser Arbeit nicht relevant sind. Ein Problem ist, dass die Leitfähigkeiten der verschiedenen Gewebetypen generell nur näherungsweise bekannt sind und daher durch typische Werte vorgegeben werden. Die Kopfmodelle werden auch Volumenleitungsmodelle genannt, da sie die Ausbreitung des Volumenstroms beschreiben. (Baillet et al. 2001)

2.3.2 Inverses Problem

Die Inhalte dieses Abschnitts orientieren sich an Ilmoniemi & Sarvas (2019, S.87-104). Das inverse Problem ist die Umkehrung des Vorwärtsproblems und beschreibt die Situation mit der Wissenschaftler in den meisten Fällen konfrontiert sind. Es geht um die Bestimmung der unbekanntesten Stromdichteverteilung $\mathbf{J}^p(\mathbf{r})$ im Gehirn bei gegebenen M/EEG-Signalen \mathbf{y} , die typischerweise durch Störsignale $\boldsymbol{\epsilon}$ verunreinigt sind. In diesem Kontext sind meist auch andere Größen verfügbar, wie Sensorgeometrie, Volumenleitfähigkeit $\sigma(\mathbf{r})$ und möglicherweise a priori Informationen über $\mathbf{J}^p(\mathbf{r})$. Die Größen $\mathbf{J}^p(\mathbf{r})$, \mathbf{y} und $\boldsymbol{\epsilon}$ sind im Allgemeinen eine Funktion der Zeit t . Aus Gründen der Einfachheit wird diese Dimension hier vernachlässigt, kann aber ohne größeren Aufwand ergänzt werden (Baillet et al. 2001).

Die Lösung des inversen Problems ist generell nicht eindeutig bestimmt. Das bedeutet, dass mehrere oder unendliche viele verschiedene Stromdichteverteilungen die gemessenen Signale erklären können. Diese Tatsache offenbart sich z.B. in den verschiedenen unsichtbaren Quellen, die für das MEG nicht messbar sind und somit zu jeder Stromdichteverteilung hinzugefügt werden können (s. Abs. 2.2.3). Durch

a priori Informationen über die zu erwartende Stromdichteverteilung lässt sich der Suchraum einschränken.

Algebraische Formulierung

Die mathematischen Konzepte aus Abschnitt 2.2.2 über Stromdipole und Ableitungsfelder werden hier wieder aufgegriffen und mit einer leicht veränderten Notation weitergeführt, um anschließend Lösungsansätze des inversen Problems vorstellen zu können. Die primäre Stromdichte $\mathbf{J}^p(\mathbf{r})$ innerhalb eines hinreichend kleinen Volumens kann durch einen Stromdipol

$$\mathbf{J}^p(\mathbf{r}) = \delta(\mathbf{r} - \mathbf{p})\mathbf{q} \quad (2.25)$$

mit Ort \mathbf{p} und Dipolmoment \mathbf{q} modelliert werden, der nun durch das Paar (\mathbf{p}, \mathbf{q}) beschrieben wird.

Da eine beliebige Stromdichteverteilung durch eine Menge von Stromdipolen approximiert werden kann, genügt es, magnetische Felder und elektrische Felder bzw. Potentiale von Stromdipolen zu berechnen. Durch das Superpositionsprinzip wird die Stromdichteverteilung dann näherungsweise durch die Summe der Felder der einzelnen Dipole beschrieben.

Sei (\mathbf{p}, \mathbf{q}) ein Stromdipol am Ort \mathbf{p} mit Dipolmoment $\mathbf{q} = s\boldsymbol{\eta}$, wobei $\boldsymbol{\eta}$ die Orientierung und s die skalare Amplitude des Dipols beschreiben. Dann ist $\mathbf{l}(\mathbf{p}, \boldsymbol{\eta})$ die Topographie des Dipols am Ort \mathbf{p} , mit Orientierung $\boldsymbol{\eta}$ und Amplitude $s = 1$. Die Topographie ist der durch MEG oder EEG gemessene Signalvektor \mathbf{y} durch diesen Einheitsstromdipol. Aus der Linearität folgt für das gemessene Signal \mathbf{y} durch einen Stromdipol mit beliebiger Amplitude s

$$\mathbf{y} = [y_1, \dots, y_m]^T = s\mathbf{l}(\mathbf{p}, \boldsymbol{\eta}). \quad (2.26)$$

Der Messvektor \mathbf{y} umfasst dabei m verschiedene Sensoren bzw. Kanäle. Durch die Linearität des Dipolmoments kann die Topographie durch das $m \times 3$ Ableitungsfeld $\mathbf{L}(\mathbf{p})$ am Ort \mathbf{p} ausgedrückt werden (s. Gl. (2.13)).

$$\mathbf{l}(\mathbf{p}, \boldsymbol{\eta}) = \mathbf{L}(\mathbf{p})\boldsymbol{\eta} \quad (2.27)$$

Für das Ableitungsfeld gilt

$$\mathbf{L} = [\mathbf{l}_x, \mathbf{l}_y, \mathbf{l}_z] \quad , \quad \text{mit} \quad \mathbf{l}_x = \mathbf{l}(\mathbf{p}, \mathbf{e}_x), \mathbf{l}_y = \mathbf{l}(\mathbf{p}, \mathbf{e}_y), \mathbf{l}_z = \mathbf{l}(\mathbf{p}, \mathbf{e}_z), \quad (2.28)$$

wobei \mathbf{e}_x , \mathbf{e}_y und \mathbf{e}_z die kartesischen Einheitsvektoren sind. Das Ableitungsfeld $\mathbf{L}(\mathbf{p})$ ist hierbei die (numerische) Lösung des Vorwärtsproblems für die vorher angegebenen Dipolpositionen \mathbf{p} innerhalb des Kopfmodells (sog. region of interest (ROI)). Die Orientierung der Dipole innerhalb der ROI kann vorgegeben werden, z.B. senk-

recht zur Kortexoberfläche. In diesem Fall sog. fest orientierter Dipole ist die Orientierung eine bereits bekannte Funktion des Ortes $\boldsymbol{\eta} = \boldsymbol{\eta}(\mathbf{p})$. Damit werden auch die Topographien für einen Dipol bekannte Funktionen des Ortes $\mathbf{l}(\mathbf{p}) = \mathbf{L}(\mathbf{p})\boldsymbol{\eta}(\mathbf{p})$. Wird die Richtung nicht vorgegeben, ist der Dipol frei orientiert.

Sei (\mathbf{p}, \mathbf{q}) ein frei orientierter Dipol innerhalb der ROI am Ort \mathbf{p} mit Dipolmoment

$$\mathbf{q} = [q_1, q_2, q_3]^T = q_1 \mathbf{e}_x + q_2 \mathbf{e}_y + q_3 \mathbf{e}_z. \quad (2.29)$$

Dann gilt für das gemessene Signal \mathbf{y} der Sensoren:

$$\begin{aligned} \mathbf{y} &= \mathbf{l}(\mathbf{p}, \mathbf{q}) = \mathbf{l}(\mathbf{p}, q_1 \mathbf{e}_x + q_2 \mathbf{e}_y + q_3 \mathbf{e}_z) \\ &= \mathbf{l}(\mathbf{p}, q_1 \mathbf{e}_x) + \mathbf{l}(\mathbf{p}, q_2 \mathbf{e}_y) + \mathbf{l}(\mathbf{p}, q_3 \mathbf{e}_z) \\ &= q_1 \mathbf{l}(\mathbf{p}, \mathbf{e}_x) + q_2 \mathbf{l}(\mathbf{p}, \mathbf{e}_y) + q_3 \mathbf{l}(\mathbf{p}, \mathbf{e}_z) \\ &= [\mathbf{l}(\mathbf{p}, \mathbf{e}_x), \mathbf{l}(\mathbf{p}, \mathbf{e}_y), \mathbf{l}(\mathbf{p}, \mathbf{e}_z)] \begin{bmatrix} q_1 \\ q_2 \\ q_3 \end{bmatrix} = \mathbf{L}(\mathbf{p})\mathbf{q}. \end{aligned} \quad (2.30)$$

Superpositionsprinzip
Linearität

Besteht das Quellenmodell aus n Dipolen $(\mathbf{p}_1, \mathbf{q}_1), \dots, (\mathbf{p}_n, \mathbf{q}_n)$, dann gilt für den gemessenen Signalvektor \mathbf{y} durch erneute Anwendung des Superpositionsprinzips

$$\mathbf{y} = \sum_{i=1}^n \mathbf{L}(\mathbf{p}_i)\mathbf{q}_i = [\mathbf{L}(\mathbf{p}_1), \dots, \mathbf{L}(\mathbf{p}_n)] \begin{bmatrix} \mathbf{q}_1 \\ \vdots \\ \mathbf{q}_n \end{bmatrix} = \mathbf{A}\mathbf{x} \quad (2.31)$$

, mit

$$\mathbf{A} = [\mathbf{L}(\mathbf{p}_1), \dots, \mathbf{L}(\mathbf{p}_n)] \quad \text{und} \quad \mathbf{x} = \begin{bmatrix} \mathbf{q}_1 \\ \vdots \\ \mathbf{q}_n \end{bmatrix}. \quad (2.32)$$

Dabei ist \mathbf{A} die frei orientierte $m \times 3n$ Mischmatrix für die Dipole an den Orten $\mathbf{p}_1, \dots, \mathbf{p}_n$ und \mathbf{x} ein Spaltenvektor mit der Dimension $3n \times 1$, der die einzelnen Dipolmomente beinhaltet.

Angenommen die n Dipole innerhalb der ROI an den Orten $\mathbf{p}_1, \dots, \mathbf{p}_n$ seien fest orientiert mit Orientierungen $\boldsymbol{\eta}_1, \dots, \boldsymbol{\eta}_n$, Amplituden x_1, \dots, x_n und Topographien $\mathbf{L}(\mathbf{p}_i) = \mathbf{l}(\mathbf{p}_i)\boldsymbol{\eta}_i$ ($i = 1, \dots, n$). Dann lässt sich der Signalvektor \mathbf{y} durch

$$\mathbf{y} = \sum_{i=1}^n x_i \mathbf{l}(\mathbf{p}_i) = [\mathbf{l}(\mathbf{p}_1), \dots, \mathbf{l}(\mathbf{p}_n)] \begin{bmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix} = \mathbf{A}\mathbf{x} \quad (2.33)$$

, mit

$$\mathbf{A} = [\mathbf{l}(\mathbf{p}_1), \dots, \mathbf{l}(\mathbf{p}_n)] \quad \text{und} \quad \mathbf{x} = \begin{bmatrix} x \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix} \quad (2.34)$$

darstellen. In diesem Fall ist \mathbf{A} eine $m \times n$ Mischmatrix, da diese die Topographien $\mathbf{l}(\mathbf{p}_i)$ enthält, die das Ergebnis der Multiplikation zwischen Ableitungsfeld $\mathbf{L}(\mathbf{p}_i)$ und Orientierung $\boldsymbol{\eta}_i$ sind. Der Spaltenvektor \mathbf{x} hat die Dimension $n \times 1$ und besteht aus den skalaren Amplituden x_i der einzelnen Dipole.

Einzelne Dipolquelle

In einigen Situationen ist es möglich, die gemessenen Signale durch eine geringe Anzahl an Dipolquellen gut zu erklären, z.B. durch zwei symmetrische Dipolquellen bei auditorischen Experimenten. In diesem Beispiel wird der Fit von nur einem einzigen Dipol erklärt. Das beschriebene Vorgehen ist aber ebenso auf mehrere Dipolquellen erweiterbar (Baillet et al. 2001).

Sei (\mathbf{p}, \mathbf{q}) ein einzelner Stromdipol. Da der gemessene Signalvektor \mathbf{y} typischerweise auch Störsignale $\boldsymbol{\epsilon}$ enthält, erweitert sich Gleichung (2.30) zu

$$\mathbf{y} = \mathbf{L}(\mathbf{p})\mathbf{q} + \boldsymbol{\epsilon}. \quad (2.35)$$

Das inverse Probleme besteht nun darin, (\mathbf{p}, \mathbf{q}) bei gegebenen \mathbf{y} zu bestimmen. Zu Beginn wird die ROI, innerhalb derer sich der Dipol befindet, durch ein Gitter von potentiellen Dipolpositionen \mathbf{p}_i ($i = 1, \dots, n$) approximiert.

Nimmt man fest orientierte Dipole mit Topographie $\mathbf{l}_i = \mathbf{l}(\mathbf{p}_i)$ an, dann ist die Aufgabe, den Dipol mit Ort \mathbf{p}_k und Amplitude x_k zu finden, der die gemessenen Daten \mathbf{y} am besten erklärt.

$$\|\mathbf{y} - x_k \mathbf{l}_k\| = \min_{1 \leq j \leq n, x \in \mathbb{R}} \|\mathbf{y} - x_j \mathbf{l}_j\| = \min_{1 \leq j \leq n} \left(\min_{x \in \mathbb{R}} \|\mathbf{y} - x \mathbf{l}_j\| \right) \quad (2.36)$$

Dabei ist $x_k \mathbf{l}_k$ der vom Dipol gem. Gleichung (2.33) erzeugte Signalvektor. Die Amplitude \hat{x}_j , die $\|\mathbf{y} - x \mathbf{l}_j\|$ minimiert, ist die kleinste-Quadrat-Lösung (least squares (LS)) der Gleichung

$$\mathbf{l}_j x = \mathbf{y}. \quad (2.37)$$

Das Vorgehen zur Lösung dieser Gleichung ist in Ilmoniemi & Sarvas (2019, S.80) beschrieben und das Resultat ist

$$\hat{x}_j = (\mathbf{l}_j^T \mathbf{l}_j)^{-1} \mathbf{l}_j^T \mathbf{y} = \frac{1}{\|\mathbf{l}_j\|^2} \mathbf{l}_j^T \mathbf{y}. \quad (2.38)$$

2 Grundlagen

Der Index k des Ortes \mathbf{p}_k des Dipols ergibt sich dann als Minimum des Residuums

$$k = \arg \min_{1 \leq j \leq n} Res(j) \quad , \quad \text{mit} \quad Res(j) = \|\mathbf{y} - \hat{x}_j \mathbf{l}_j\|. \quad (2.39)$$

Die zugehörige Amplitude ist dann

$$\hat{x}_k = \frac{1}{\|\mathbf{l}_k\|^2} \mathbf{l}_k^T \mathbf{y}. \quad (2.40)$$

Gleichung (2.39) und (2.40) geben damit die Lösung für einen fest orientierten Dipol an.

Im Fall frei orientierter Dipole besteht die Aufgabe darin, den Dipol $(\mathbf{p}_k, \mathbf{q}_k)$ zu finden, der die Messdaten bestmöglich erklärt. In diesem Fall wird der Vektor \mathbf{q} des Dipolmoments gesucht.

$$\|\mathbf{y}_k - \mathbf{L}_k \mathbf{q}\| = \min_{1 \leq j \leq n, \mathbf{q} \in \mathbb{R}^3} \|\mathbf{y} - \mathbf{L}_j \mathbf{q}\| = \min_{1 \leq j \leq n} \left(\min_{\mathbf{q} \in \mathbb{R}^3} \|\mathbf{y} - \mathbf{L}_j \mathbf{q}\| \right). \quad (2.41)$$

Dabei ist $\mathbf{L}_k \mathbf{q}_k$ der vom Dipol gem. Gleichung (2.30) erzeugte Signalvektor. Das Dipolmoment $\hat{\mathbf{q}}_j$, das $\|\mathbf{y} - \mathbf{L}_j \mathbf{q}\|$ minimiert, ist die LS-Lösung der Gleichung

$$\mathbf{L}_j \mathbf{q} = \mathbf{y}. \quad (2.42)$$

Die zu oben analoge Lösung dieser Gleichung ist

$$\hat{\mathbf{q}}_j = (\mathbf{L}_j^T \mathbf{L}_j)^{-1} \mathbf{L}_j^T \mathbf{y} \quad (2.43)$$

Der Index k des Ortes \mathbf{p}_k des Dipols ergibt sich dann ebenfalls als Minimum des Residuums

$$k = \arg \min_{1 \leq j \leq n} Res(j) \quad , \quad \text{mit} \quad Res(j) = \|\mathbf{y} - \mathbf{L}_j \hat{\mathbf{q}}_j\|. \quad (2.44)$$

Das zugehörige Dipolmoment ist dann

$$\hat{\mathbf{q}}_k = (\mathbf{L}_k^T \mathbf{L}_k)^{-1} \mathbf{L}_k^T \mathbf{y}. \quad (2.45)$$

Die Lösung des frei orientierten Dipols ist somit durch Gleichung (2.44) und (2.45) bestimmt.

Minimum-Norm Estimation (MNE)

In Abschnitt 2.2.2 wurde beschrieben, dass das gemessene Signal y_i jedes Sensors i die Projektion der primären Stromdichteverteilung \mathbf{J}^p auf das Ableitungsfeld \mathbf{L}_i des Sensors ist. Die Projektion, die man misst, ist die sog. MNE-Lösung (minimum-norm estimate) des inversen Problems. Jede andere Lösung, die die Daten erklärt,

ist dann die MNE-Lösung plus unsichtbare Quellen, die innerhalb des Orthogonalraumes der Ableitungsfelder liegen und daher nicht messbar sind. Deshalb hat die MNE-Lösung die kleinste Norm aller möglichen Stromdichteverteilungen und ihren Namen.

Sind keine oder wenige a priori Informationen über die Stromdichteverteilung verfügbar, außer dass sie sich innerhalb des Gehirns befindet oder bestimmte Orientierungen hat, ist die Verwendung von MNE sinnvoll.

Die Angabe der numerischen Lösung mithilfe der MNE-Methode ist an Hansen et al. (2010, S.191-194) und Ilmoniemi & Sarvas (2019, S.99-105) angelehnt. Die ROI wird durch ein Gitter mit festen Positionen $\mathbf{p}_1, \dots, \mathbf{p}_n$ für die einzelnen Dipole approximiert. Aus diesem Grund müssen nur die Dipolmomente bestimmt werden. Der Zusammenhang zwischen dem gemessenen Signalvektor \mathbf{y} und der unbekanntem Stromdichteverteilung \mathbf{J}^p , die durch Dipole approximiert wird, wird durch die lineare Gleichung

$$\mathbf{y} = \mathbf{A}\mathbf{x} + \boldsymbol{\eta} \quad (2.46)$$

beschrieben. Dabei ist \mathbf{x} der unbekanntem Vektor mit den Dipolmomenten, \mathbf{A} die Mischmatrix und $\boldsymbol{\eta}$ Rauschen, das die Störsignale beschreibt. Sind die Dipolorientierungen frei, dann sind \mathbf{A} und \mathbf{q} durch Gleichung (2.32) gegeben. Im Falle fest orientierter Dipole gilt für \mathbf{A} und \mathbf{q} Gleichung (2.34).

Es wird angenommen, dass $\boldsymbol{\eta}$ gaussverteilt und \mathbf{C}_{ns} die zugehörige räumliche Kovarianzmatrix ist. Nimmt man weiterhin die a priori Verteilungen der Komponenten von \mathbf{x} als gaussverteilt mit der Kovarianzmatrix \mathbf{C}_{pr} an, kann der Bayes'sche Maximum-a-posteriori (MAP) Schätzer $\hat{\mathbf{x}}$ als MNE-Lösung angegeben werden (Dale & Sereno 1993)

$$\hat{\mathbf{x}} = \mathbf{C}_{pr}\mathbf{A}^T(\mathbf{A}\mathbf{C}_{pr}\mathbf{A}^T + \lambda^2\mathbf{C}_{ns})^{-1}\mathbf{y} = \mathbf{W}\mathbf{y} \quad (2.47)$$

, mit

$$\mathbf{W} = \mathbf{C}_{pr}\mathbf{A}^T(\mathbf{A}\mathbf{C}_{pr}\mathbf{A}^T + \lambda^2\mathbf{C}_{ns})^{-1}. \quad (2.48)$$

Gleichung (2.46) ist typischerweise unterbestimmt, da die Anzahl der Sensoren m kleiner als die Anzahl der Quellen n ist. Um die numerische Lösung des inversen Problems zu stabilisieren und den Einfluss von Rauschen zu unterdrücken, wird deshalb der Regularisierungsparameter λ verwendet. Durch die Lösung $\hat{\mathbf{x}}$ wird die Stromdichteverteilung durch ein Gitter von Dipolen $(\mathbf{p}_i, \mathbf{q}_i)$ ($i = 1, \dots, n$) approximiert. Die Aktivität der einzelnen Quellen ist durch die Elemente von $\hat{\mathbf{x}}$ bestimmt. Für das Dipolmoment frei orientierter Dipole folgt

$$\mathbf{q}_i = [\hat{x}(k), \hat{x}(k+1), \hat{x}(k+2)] \quad , \text{ mit } \quad k = 3(i-1) + 1 \quad (2.49)$$

und für die Amplituden fester Dipole folgt

$$x_i = \hat{\mathbf{x}}(i). \quad (2.50)$$

Statt Gleichung (2.47) wird häufig die äquivalente Formulierung

$$\hat{\mathbf{x}} = \mathbf{C}_{pr} \tilde{\mathbf{A}}^T (\tilde{\mathbf{A}} \mathbf{C}_{pr} \tilde{\mathbf{A}}^T + \lambda^2 \mathbf{I})^{-1} \tilde{\mathbf{y}} = \tilde{\mathbf{W}} \tilde{\mathbf{y}} \quad (2.51)$$

, mit

$$\tilde{\mathbf{y}} = \mathbf{C}_{ns}^{-1/2} \mathbf{y} \quad \text{und} \quad \tilde{\mathbf{A}} = \mathbf{C}_{ns}^{-1/2} \mathbf{A} \quad (2.52)$$

genutzt. $\tilde{\mathbf{A}}$ und $\tilde{\mathbf{y}}$ sind dabei aus der Whitening-Transformation mit der Rausch-Kovarianzmatrix \mathbf{C}_{ns} entstanden (vgl. Abs. 2.8.3). Nach dem Whitening ist die Kovarianzmatrix der transformierten Daten eine Einheitsmatrix \mathbf{I} . Durch das räumliche Whitening können Größenordnungsunterschiede in Daten ausgeglichen werden (z.B. bei der gemeinsamen Verwendung von Magnetometer- und Gradiometer-Kanälen oder MEG und EEG).

Die MNE-Methode ist vorbelastet tiefe Quellen zu weit oberflächlich zu lokalisieren. Diese Misslokalisierung ist Ausdruck der minimalen Norm der Quellen, da tiefe Quellen durch den schnellen räumlichen Abfall der Felder deutlich stärker als oberflächliche Quellen sein müssen, um ein gemessenes M/EEG-Signal gleicher Größenordnung zu erzeugen.

Aus diesem Grund können die berechneten Komponenten $\hat{\mathbf{x}}$ zusätzlich durch einen Schätzer für das Rauschen normiert werden. Aus den Gleichungen (2.46) und (2.47) lässt sich $\hat{\mathbf{x}}$ in einen Schätzer $\mathbf{W}\boldsymbol{\eta}$ für das Rauschen zerlegen

$$\hat{\mathbf{x}} = \mathbf{W}\mathbf{y} = \mathbf{W}(\mathbf{A}\mathbf{x} + \boldsymbol{\eta}) = \mathbf{W}\mathbf{A}\mathbf{x} + \mathbf{W}\boldsymbol{\eta}. \quad (2.53)$$

Die Normierung erfolgt mithilfe der Diagonalelemente $\mathbf{F}(k, k)$ der Kovarianzmatrix \mathbf{F} des Schätzers

$$\mathbf{F} = \text{cov}(\mathbf{W}\boldsymbol{\eta}) = \mathbf{W} \text{cov}(\boldsymbol{\eta}) \mathbf{W}^T = \mathbf{W} \mathbf{C}_{ns} \mathbf{W}^T. \quad (2.54)$$

Damit folgt für die rauschnormierte MNE-Lösung $\hat{\mathbf{x}}^{NN}$ (Dale et al. 2000)

$$\hat{\mathbf{x}}^{NN}(k) = \frac{\hat{\mathbf{x}}(k)}{\mathbf{F}(k, k)^{1/2}}, \quad k = 1, \dots, M, \quad (2.55)$$

wobei M die Dimension des Vektors $\hat{\mathbf{x}}$ ist.

Beamformer

Eine andere Methode, um den Beitrag jeder Quelle innerhalb des Kopfmodells zum gemessenen M/EEG-Signal zu bestimmen, ist der Beamformer. Die Ausführungen hierzu stammen aus Hansen et al. (2010, S.161-164) und Baillet et al. (2001). Anstatt alle Quellen simultan durch Lösung der unterbestimmten Gleichung (2.46) zu bestimmen (MNE), können die einzelnen Quellen auch nacheinander und unabhängig voneinander mit einem Scanning-Ansatz bestimmt werden. Der Beamformer ist hierbei ein räumlicher Filter, der nur die Signale einer bestimmten Quelle durchlässt und andere Quellen unterdrückt. Solche adaptiven räumlichen Filter stammen ursprünglich aus anderen Bereichen, wie z.B. der Radar- oder Sonarsignalverarbeitung (Capon 1969, Van Veen & Buckley 1988, Haykin & Steinhardt 1992), wurden aber später auf MEG/EEG-Quellenlokalisierung übertragen (Van Veen et al. 1997).

Wurde der Signalvektor \mathbf{y} mit N Sensoren aufgezeichnet, dann umfasst der räumliche Filter N Gewichte $\mathbf{w} = [w_1, \dots, w_N]^T$. Durch eine Linearkombination von Gewichten und Signalvektor wird dann die Aktivität einer bestimmten Quelle verstärkt und die interferierende Aktivität anderer Quellen unterdrückt.

Ist der Dipol frei orientiert, werden für die Quelle bzw. den Dipol 3 Werte (x, y, z) berechnet. Man spricht dann von einem Vektorbeamformer. Der räumliche Filter \mathbf{w}_p hat somit die Dimension $N \times 3$ und für die geschätzte Aktivität der Quelle $\hat{\mathbf{x}}_p$ am Ort \mathbf{p} innerhalb der ROI folgt

$$\hat{\mathbf{x}}_p(t) = \mathbf{w}_p^T \mathbf{y}(t). \quad (2.56)$$

An dieser Stelle wurde explizit die Zeitabhängigkeit der Signale durch t hervorgehoben. Für den Fall eines fest orientierten Dipols hat \mathbf{w}_p die Dimension $N \times 1$. Man spricht von einem skalaren Beamformer, da \hat{x}_p nur eine Dimension hat und die Amplitude der gemessenen Quelle wiedergibt.

$$\hat{x}_p(t) = \mathbf{w}_p^T \mathbf{y}(t) \quad (2.57)$$

Um die Aktivität aller Quellen zu bestimmen, wird für jeden Punkt \mathbf{p} innerhalb der ROI der Filter \mathbf{w}_p bestimmt und die Aktivität der einzelnen Quellen anschließend nacheinander berechnet (Scanning-Ansatz).

Idealerweise ist der Filter so konstruiert, dass er Signale innerhalb einer kleinen Umgebung δ um die Quelle am Ort \mathbf{p} mit einer Verstärkung von 1 passieren lässt und alle anderen Signale vollständig unterdrückt (Verstärkung 0) (Van Veen et al. 1997). Daher sollte der Filter folgende Bedingungen erfüllen

$$\mathbf{w}^T \mathbf{L}(\mathbf{r}) = \begin{cases} \mathbf{I} & , \|\mathbf{r} - \mathbf{p}\| \leq \delta & \text{(Durchlassbereich)} \\ \mathbf{0} & , \|\mathbf{r} - \mathbf{p}\| \geq \delta & \text{(Sperrbereich).} \end{cases} \quad (2.58)$$

Hierbei ist $\mathbf{L}(\mathbf{r})$ das Ableitungsfeld am Ort \mathbf{r} im Falle eines frei orientierten Dipols oder die Topographie für den Fall eines fest orientierten Dipols.

Eine mathematische Herleitung der Filtergewichte (Haykin 2002) für den besten linearen Schätzer der Quelle $\hat{\mathbf{x}}_p(t)$ (im Sinne des kleinsten quadratischen Fehlers) am Ort \mathbf{p} führt zu

$$\mathbf{w}(\mathbf{p}) = [\mathbf{L}(\mathbf{p})^T \mathbf{C}_{yy}^{-1} \mathbf{L}(\mathbf{p})]^{-1} \mathbf{L}(\mathbf{p})^T \mathbf{C}_{yy}^{-1}. \quad (2.59)$$

Dabei ist \mathbf{C}_{yy}^{-1} die Inverse der Kovarianzmatrix des Signalvektors $\mathbf{y}(t)$. Die spezielle Lösung in Gleichung (2.59) wird auch LCMV-Beamformer (linearly constrained minimum variance beamformer) genannt.

Der Beamformer beruht auf zwei Schlüsselannahmen. Erstens auf der Annahme, dass die zugrundeliegenden Quellen unkorreliert sind und zweitens auf der Verwendung eines korrekten Vorwärtsmodells. Eine genaue mathematische Beschreibung, warum diese Annahmen wichtig sind und was im Falle einer Verletzung passiert, überschreitet den Rahmen dieser Einführung. Es sei auf Van Veen et al. (1997) für genauere Informationen verwiesen. Ein intuitiver Einblick ist folgender. Innerhalb der Kovarianzmatrix \mathbf{C}_{yy} des gemessenen Signals \mathbf{y} bilden sich sowohl die Projektion einer Quelle auf viele Sensoren, als auch die Korrelation zwischen verschiedenen Quellen ab. Im Fall unkorrelierter Quellen muss der Filter nur Interferenzen zwischen Quellen mit räumlich korrelierten Feldern unterdrücken. Die Kovarianzmatrix enthält dann nur räumliche Korrelationen und durch Multiplikation mit ihrer Inversen können diese entfernt werden. Im anderen Fall korrelierter Quellen enthält die Kovarianzmatrix einen weiteren Anteil an Kovarianz, der nicht von dem Anteil der räumlichen Korrelationen unterschieden werden kann. Dieser weitere Anteil kann nur bedingt durch die Inverse unterdrückt werden. Generell kann dieses Vorgehen zu großen Fehlern in der Quellenschätzung führen, da Signalanteile unterdrückt werden können. Dennoch sind die Beamforming-Methoden hinreichend robust bei einem moderaten Anteil von Korrelationen (Van Veen et al. 1997, Sekihara et al. 2001).

Ein weiteres praktisches Problem ist die Invertierbarkeit der Kovarianzmatrix, die unter bestimmten Umständen keinen vollen Rang haben kann. Durch entsprechende Regularisierung kann die Matrix invertierbar gemacht werden. Das zusätzliche Rauschen in den Daten verschmiert jedoch auch die Aktivität der Quellen.

Beamforming hat wie MNE das Problem tiefe Quellen nur unzureichend abzubilden. Die Ableitungsfelder, die in der Beamformer-Lösung verwendet werden, sind für tiefe Quellen schwächer als für oberflächennahe Quellen, da diese weiter von den Sensoren entfernt sind und somit weniger messbares Signal erzeugen. Die Bedingung der Verstärkung einer Quelle um 1 (sog. unit-gain constraint) in Gleichung (2.58) führt bei tiefen Quellen zu großen Gewichten. Daher werden tiefe Quellen und besonders Rauschen übermäßig verstärkt. Aus diesem Grund tendieren Beamformer zur Überschätzung tieferer Quellen. Möglichkeiten, um dieses Problem zu vermeiden, sind

die Verwendung geeigneter Kontraste. Im sog. NAI (neural activity index) wird das Signal einer Quelle durch einen Schätzer des durch den Filter projizierten zugehörigen Rauschens normiert (Van Veen et al. 1997). Eine andere praktische Alternative ist die Verwendung mehrerer experimenteller Konditionen, die gegeneinander kontrastiert werden.

2.4 Technischer Hintergrund zum MEG

Die Formulierung der Grundlagen zu diesen Themen orientiert sich zu großen Teilen an Ilmoniemi & Sarvas (2019, S.15-27) und Hari & Puce (2017, S.61-66).

Die Magnetfeldstärken, die mit dem MEG außerhalb des Kopfes gemessen werden, liegen typischerweise in der Größenordnung von 100 fT und sind damit 8-9 Größenordnungen kleiner als das statische Magnetfeld der Erde. Auch Magnetfelder von anderen Quellen, z.B. elektrischen Geräten oder bewegten magnetischen Objekten, sind oft mehr als tausend mal stärker als die magnetische Aktivität der Neuronen im Gehirn (Hansen et al. 2010, S.26). Die Messung derart schwacher Signale erfordert daher den Einsatz besonderer Sensoren und magnetischer Abschirmung.

Drei Nobelpreise ebneten den Weg für die SQUID Sensoren (superconducting quantum interference device), die das MEG ermöglichten. Dazu zählen die Entdeckung der Supraleitung durch Kamerlingh Onnes (Onnes 1911), die Publikation der BCS Theorie der Supraleitung (Bardeen et al. 1957) und die theoretische Vorhersage des Josephson-Effekts, eines quantenmechanischen Effekts, der den Tunnelstrom zwischen Supraleitern beschreibt (Josephson 1962, Josephson 2017).

Verbindet man zwei Supraleiter durch eine dünne, nicht supraleitende Schicht, entsteht ein Josephson-Kontakt, der quantenmechanisches Tunneln ermöglicht. Die Wellenfunktionen der Cooper-Paare innerhalb der beiden Supraleiter sind durch diese Barriere gekoppelt. Die Josephson-Gleichungen stellen dabei eine Beziehung zwischen der Spannung $V(t)$, dem Strom $I(t)$ und der Phasendifferenz $\phi(t)$ der Wellenfunktionen über diesen Kontakt her. Erst oberhalb eines kritischen Stroms fällt über dem Kontakt eine Spannung ab.

Setzt man ein oder zwei dieser Josephson-Kontakte in einen supraleitenden Ring ein, ergibt sich ein SQUID (Kleiner et al. 2004, Clarke & Braginski 2006). Innerhalb dieses supraleitenden Rings ist der magnetische Fluss in Vielfachen des magnetischen Flussquantums ϕ_0 quantisiert (Deaver Jr & Fairbank 1961, Doll & Näbauer 1961). Um den magnetischen Fluss durch äußere Magnetfelder zu kompensieren, fließen Abschirmströme durch den supraleitenden Ring. Die Strom-Spannungs-Charakteristik des Rings verändert sich deshalb mit dem äußeren Magnetfeld. Schickt man einen konstanten Strom durch das SQUID, ist die Spannung über dem SQUID eine periodische Funktion des äußeren Magnetfeldes (s. Abb. 2.8). Die Periode ist ϕ_0 . Eine Messung der Spannung ist dann auch eine Messung des äußeren Magnetfeldes.

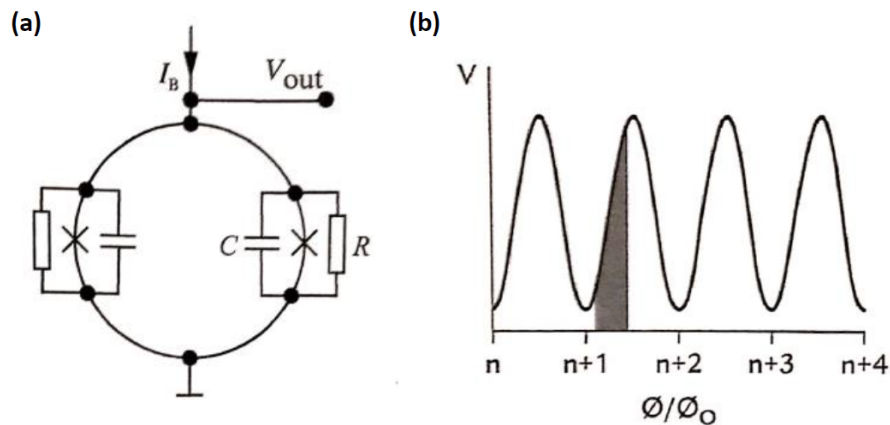


Abbildung 2.8: (a) Ein DC-SQUID mit zwei Josephson-Kontakten, die durch Kreuze gekennzeichnet sind. Physikalisch sind die Kontakte zusätzlich durch Widerstand R und Kapazität C gekennzeichnet. Überschreitet der Bias-Strom I_B den kritischen Strom der Josephson-Kontakte, ist eine Spannung messbar, die periodisch vom äußeren magnetischen Fluss abhängt. (Ilmoniemi & Sarvas 2019, S.16) (b) Periodische SQUID Ausgangsspannung als Funktion des magnetischen Flusses in Einheiten des Flussquantums ϕ_0 . In Grau ist der Arbeitsbereich des SQUIDs markiert, in dem das SQUID durch eine Rückkopplungsschleife betrieben wird. (Hari & Puce 2017, S.61)

In der Praxis wird das SQUID mit einer Rückkopplungsschleife betrieben. Durch Erzeugen eines künstlichen magnetischen Flusses, mit z.B. einer weiteren Schleife, wird der magnetische Fluss im SQUID konstant gehalten. Der Rückkopplungsstrom durch diese weitere Schleife ist dann proportional zum gemessenen Magnetfeld.

Der Aufbau einer modernen SQUID-Schaltung ist in Abbildung 2.9 dargestellt. Eine Aufnahmespule, oder auch Flusstransformator genannt, nimmt den äußeren magnetischen Fluss auf, der dann an das gekoppelte SQUID weitergeleitet wird.

Durch eine Erhöhung der Anzahl der Windungen oder der Fläche steigt die Sensitivität des Flusstransformators, da mehr magnetischer Fluss aufgefangen werden kann. Eine größere Fläche verringert jedoch auch die räumliche Auflösung der Messung.

In Abbildung 2.10 sind verschiedene Flusstransformatoren dargestellt. Einfache Magnetometer bestehen nur aus einer Schleife und sind sehr sensitiv für Artefakte. Gradiometer hingegen bestehen aus mehr als einer Schleife, die gegensätzlich gewickelt und sensitiv für Differenzen (bzw. Gradienten) des magnetischen Flusses sind, der die zwei oder mehr Schleifen durchdringt. Entfernte Quellen erzeugen in den Schleifen ähnliche Signale und werden daher unterdrückt. Nahe Quellen sind deutlich inhomogener und daher mit dem Gradiometer messbar. Gradiometer gibt es in verschiedenen Ausführungen (s. Abb. 2.10). In einem axialen Gradiometer sind die Schleifen entlang einer gemeinsamen Achse orientiert. In einem planaren Gradiometer befinden sie sich in der selben Ebene. Generell nimmt die Empfindlichkeit eines Gradiometers für entfernte Quellen mit dessen Ordnung ab. Ein entscheidender Parameter zur Beschreibung eines Gradiometers ist der Abstand der Schleifen (sog.

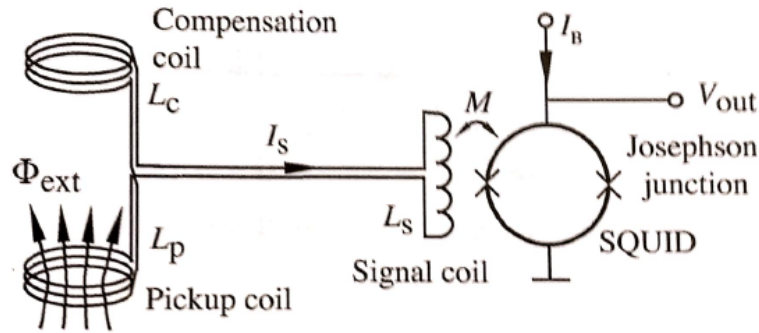


Abbildung 2.9: Eine Flusstransformator-Schaltung ist eine geschlossene supraleitende Schleife, bestehend aus Aufnahmespule, Kompensationsspule und Signalspule. Die Aufnahmespule misst das Magnetfeld des Gehirns, wohingegen die Kompensationsspule weiter vom Kopf entfernt sein und externe Störfelder messen kann. Sind beide Spulen entgegengesetzt gewickelt, subtrahieren sich die in ihnen induzierten Ströme (sog. Gradiometer). Die Signalspule koppelt das gemessene Signal an das SQUID. Veränderungen des Flusses in der Aufnahmespule führen zu einem Abschirmstrom I_S , um den Fluss im Transformator konstant zu halten. Das Magnetfeld des Abschirmstroms wird vom SQUID gemessen, das mit einem Bias-Strom I_B betrieben wird und die Ausgangsspannung V_{out} erzeugt. (Ilmoniemi & Sarvas 2019, S.17)

Baseline).

Das Maximum der Signale von Magnetometer und axialem Gradiometer befindet sich über den beiden Extrema der Projektion der Dipolquelle auf den Kopf (s. Abb. 2.10). Tiefere Quellen führen zu weiter entfernten Extrema. Planare Gradiometer sind direkt über der Quelle am sensitivsten, da dort der Gradient am größten ist. Die Stärke der gemessenen Signale hängt generell von der Art des Flusstransformators ab. Magnetometer messen die größten Signale und sind am empfindlichsten für tiefe Quellen, jedoch auch am empfänglichsten für Störsignale. Planare Gradiometer messen die kleinsten Signale.

Da die Sensoren für den Betrieb supraleitend sein müssen, müssen diese nahe an den absoluten Nullpunkt heruntergekühlt werden. Typischerweise wird hierfür flüssiges Helium verwendet.

Neben den extrem sensitiven Sensoren zur Messung von Magnetfeldern ist außerdem eine Abschirmung von Störquellen notwendig, da deren elektromagnetische Felder um einige Größenordnung größer sind. Deshalb befindet sich das MEG in einem magnetisch abgeschirmten Raum. Dieser besteht aus mehreren Lagen Aluminium und Mu-Metall. Aluminium ist wirksam bei der Unterdrückung von Frequenzen oberhalb von 50Hz. Durch elektromagnetische Induktion werden nach der Lenz'schen Regel Wirbelströme erzeugt, dessen Magnetfelder der Änderung des äußeren magnetischen Flusses entgegenwirken. Mu-Metall sorgt durch seine extrem hohe Permeabilität für eine Abschirmung statischer und niederfrequenter Störfelder, da sich der Fluss äußerer Felder entlang der Mu-Metall Schichten konzentriert und das Innere nahezu feldfrei lässt.

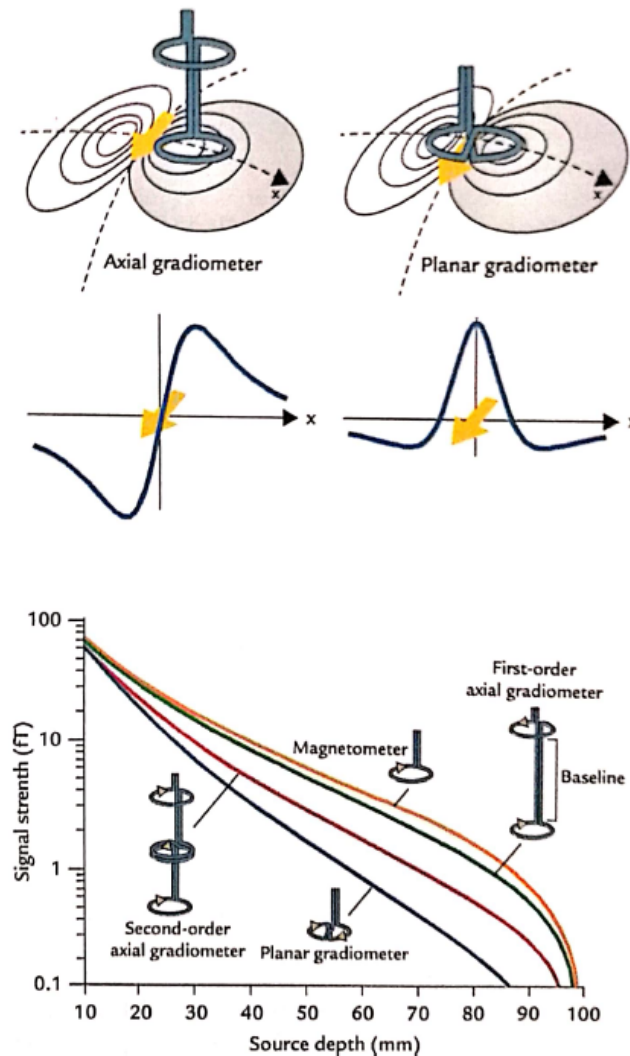


Abbildung 2.10: Einfluss von verschiedenen Flusswandlern auf die gemessene Feldverteilung und Signalstärke. Oben: Axiales und planares Gradiometer messen das größte Signal an unterschiedlichen Positionen der Feldverteilung, die durch einen Stromdipol (gelber Pfeil) erzeugt wurde. Axiale Gradiometer sind über den beiden Extrema des Dipolmusters am sensitivsten, planare Gradiometer hingegen direkt über der Quelle. Mitte: Signalstärken als Funktion der Linie x über der Quelle, orthogonal zur Richtung des Stromdipols. Das axiale Gradiometer befindet sich links, das planare Gradiometer rechts. Unten: Die Stärke des gemessenen Signals in einer logarithmischen Auftragung über der Tiefe der Quelle in einer Sphäre mit Radius 100mm. Das Magnetometer misst die stärksten und das planare Gradiometer die schwächsten Signale für Quellen in jeder Tiefe. Keiner der Flusswandlern ist sensitiv für eine Quelle in der Mitte der Sphäre, da sie kein messbares Magnetfeld außerhalb erzeugt. (Hari & Puce 2017, S.62)

Eine weitere Möglichkeit zur Abschirmung ist die Verwendung bestimmter Flusswandlern (Gradiometer verschiedener Ordnungen), die wie oben beschrieben, äußere Störfelder unterdrücken können. Die genannten Methoden fallen unter den Begriff passives Abschirmen und können durch aktives Abschirmen ergänzt werden. Dabei werden die Magnetfelder außerhalb des magnetisch abgeschirmten Raumes (externes aktives Abschirmen) oder innerhalb des magnetisch abgeschirmten Raumes

es (internes aktives Abschirmen) gemessen und durch entsprechend erzeugte Felder umgekehrter Polarität kompensiert.

Ferner können fortgeschrittene Methoden der Signalverarbeitung zur Entfernung von Störquellen verwendet werden. Dazu zählen z.B. SSS (signal-space-separation) (Taulu & Simola 2006, Taulu et al. 2005), SSP (signal-space-projection) (Ilmoniemi 1997, Uusitalo & Ilmoniemi 1997) und ICA (independent component analysis) (Hyvarinen 1999, Hyvärinen et al. 2001, Naik & Kumar 2011). ICA und SSS werden innerhalb dieser Arbeit verwendet und daher in den Unterkapiteln 2.6 und 2.7 näher erläutert.

Weitere Aspekte sind die Verwendung von geeignetem Messequipment und die Verhinderung von Vibrationen (Hari & Puce 2017, S.65). Gerade das MEG in Oldenburg zeigt bestimmte Auffälligkeiten im Frequenzspektrum, die vermutlich auf Vibrationen zurückzuführen sind. Da diese, Stand Mai 2020, noch Gegenstand der Untersuchung sind, wird darauf nicht weiter eingegangen.

2.5 Koordinatensysteme

Die berechnete räumliche Verteilung der Quellen neuronaler Aktivität wird typischerweise der anatomischen Aufnahme des Kopfes überlagert. Zusätzlich können die geschätzten Quellen in Standardkoordinatensysteme wie z.B. Talairach- oder MNI-Koordinaten (Montreal Neurological Institute) transformiert werden. Der Prozess, Daten innerhalb verschiedener Koordinatensysteme durch Transformationen zu verbinden, um sie in einem gemeinsamen Koordinatensystem verwenden zu können, wird Koregistrierung genannt.

Während einer MEG-Messung kann sich der Kopf des Probanden innerhalb der festen Anordnung der Sensoren im Sensorhelm frei bewegen. Die Messdaten haben demnach nur einen festen Bezug zu den Sensoren des MEGs, nicht aber zur Anatomie (dem Kopf) des Probanden. Daher ist es erforderlich, die Kopfposition innerhalb des MEGs zu kennen und ggf. zu korrigieren, falls Quellenschätzungen mit einer individuellen strukturellen MRT-Aufnahme überlagert werden.

Aus diesem Grund verfügt das MEG über die Möglichkeit, die Kopfposition relativ zu den festen Sensorpositionen zu bestimmen. Dazu werden kleine Spulen an Positionen auf dem Kopf angebracht, die sich während der Messung innerhalb des Sensorhelms befinden. (Hansen et al. 2010, S.50)

Sendet man Strom durch die Spulen, wirken sie als magnetischer Dipol und erzeugen Magnetfelder, die eine genaue Lokalisation der Spulen, und damit auch des Kopfes innerhalb des Sensorhelms ermöglichen. Jede Spule wird durch Wechselstrom einer anderen Frequenz versorgt, die außerhalb des interessierenden MEG-Spektrums liegt (≈ 300 Hz). Die Kopfposition kann durchgehend während der gesamten Messung oder nur zu Beginn und am Ende der Messung bestimmt werden. (Hari & Puce

2017, S.82)

Das Problem der Koordinatentransformationen ist in Abbildung 2.11 dargestellt. Platziert man die Spulen an anatomischen Positionen, die man sicher in der MRT-Aufnahme lokalisieren kann, kann man die gesuchte Transformation zwischen dem Koordinatensystem des MEGs und dem Koordinatensystem der MRT-Aufnahme berechnen. Diese anatomisch identifizierbaren Spulenpositionen sind aber entweder nicht innerhalb des Sensorhelms (Nasion) oder ungelegen (präaurikuläre Punkte). Das Problem wird durch die Einführung eines Kopfkoordinatensystems gelöst, das auf anatomisch genau identifizierbaren Punkten (landmarks) beruht. Innerhalb dieses Kopfkoordinatensystems werden die Positionen der Spulen durch z.B. 3D-Digitalisierung markiert. Da sowohl die Positionen der anatomisch identifizierbaren Punkte als auch die der Spulen im Kopfkoordinatensystem bekannt sind, ist die Transformationen zwischen MEG- und MRT-Koordinaten berechenbar (s. Abb. 2.11(c)).(Hansen et al. 2010, S.50)

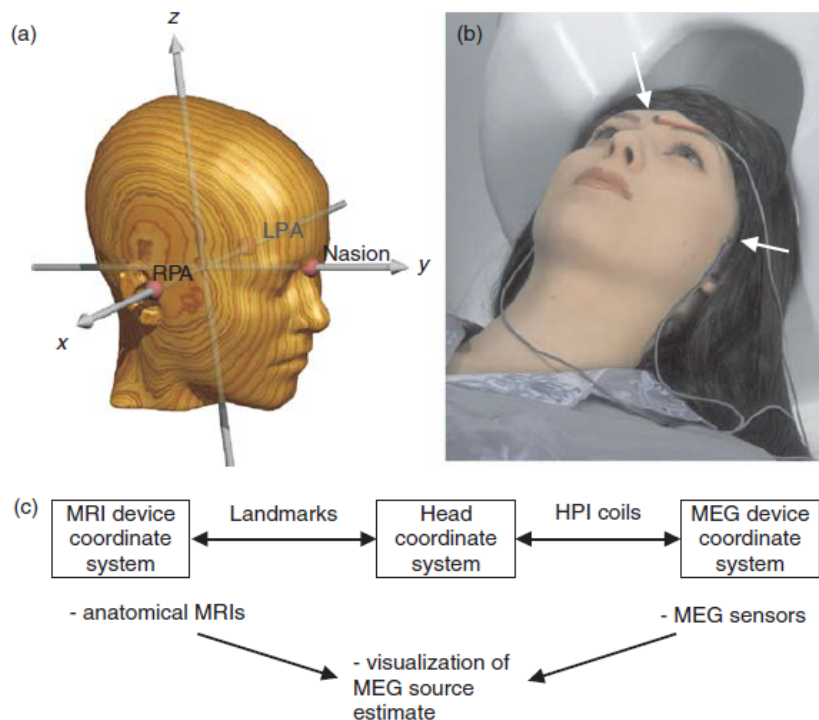


Abbildung 2.11: (a) Rechtshändiges orthogonales Kopfkoordinatensystem des Elekta Neuromag Triux, das durch die Positionen von Nasion und linkem (LPA) und rechtem (RPA) präaurikulären Punkten definiert ist. Die x-Achse ist die Verbindung von LPA zu RPA. Die y-Achse schneidet diese Verbindung rechtwinkelig und durchstößt das Nasion. Die z-Achse durchstößt rechtwinkelig und aufwärts die xy-Ebene. (b) Angebrachte Spulen zur Messung der Kopfposition (head position indicator (HPI) coils) während einer Messung. (c) Zusammenhang zwischen MEG- und MRT-Koordinatensystemen. Da die Spulenpositionen anatomisch nicht exakt identifizierbaren Positionen entsprechen, ist die Verwendung eines Kopfkoordinatensystems als gemeinsame Referenz zwischen MEG und MRT notwendig. (Hansen et al. 2010, S.51)

Mathematisch werden die Transformationen durch homogene Koordinatentransfor-

mationen beschrieben. Diese verwenden homogene Koordinaten, mit denen die dreidimensionalen Koordinaten durch einen Trick in einen vierdimensionalen Raum eingebettet werden. Aus diesem Grund wird die Transformation durch eine 4×4 Matrix beschrieben. Dies ermöglicht Translationen, Rotationen, Skalierungen, Scherungen und Spiegelungen innerhalb einer Matrix auszudrücken und so Gleichungen erheblich zu vereinfachen. (Teschner n.d.)

2.6 MaxFilter-Software

MaxFilter ist eine Software, die in Verbindung mit dem Elekta Neuromag MEG genutzt werden kann, um Interferenzen von innerhalb und außerhalb des Sensorhelms zu unterdrücken, Artefakte zu reduzieren, Daten zwischen verschiedenen Kopfpositionen zu transformieren und Kopfbewegungen zu kompensieren (Elekta 2012).

Es basiert auf der Verwendung von Signal Space Separation (SSS), dessen Idee nachfolgend skizziert wird (Elekta 2012, S.5-7). Auf eine mathematisch saubere und präzise Beschreibung wird verzichtet, da diese weder erforderlich, noch in den Rahmen dieser Arbeit passt. Die nachfolgenden Ausführungen stammen aus dem Benutzerhandbuch der MaxFilter-Software (Elekta 2012). In diesem werden folgende Quellen für einen weitaus detaillierten Einblick aufgelistet (Taulu et al. 2004, Taulu & Kajola 2005, Taulu et al. 2005, Taulu & Simola 2006) .

Signal Space Separation basiert direkt auf den Maxwell-Gleichungen und entwickelt die biomagnetischen und externen Interferenzsignale durch harmonische Basisfunktionen. Dadurch ist es möglich, die gemessenen MEG-Signale in drei Komponenten zu separieren (s. Abb. 2.12):

\mathbf{b}_{in} : Signale innerhalb des Sensorhelms, die Signalen vom Gehirn entsprechen (Raum S_{in}).

\mathbf{b}_{out} : Externe Störsignale, die von außerhalb des Sensorhelms stammen (Raum S_{out}).

\mathbf{n} : Rauschen und Artefakte durch Sensoren sowie Störsignale, deren Ursprung sehr nahe beim Sensorhelm liegt (Raum S_T).

Die magnetischen Störsignale werden unterdrückt, indem durch Abbruch der Entwicklung harmonische Basisfunktionen zu hoher räumlicher Frequenzen ausgelassen werden, durch Entfernen der \mathbf{b}_{out} -Komponenten des S_{out} -Raumes und durch Reduzierung der \mathbf{n} -Komponenten des S_T -Raumes.

Im einfachsten Fall kann man den MaxFilter als einen räumlichen Filter betrachten, da die Trennung von \mathbf{b}_{in} und \mathbf{b}_{out} auf der Grundlage räumlicher Muster geschieht und zeitunabhängig ist. Aus der Kombination von Filter und Maxwell-Gleichungen stammt auch der Name Maxwell-Filter oder kurz MaxFilter.

Die räumliche Trennung kann nur externe Störsignale aus S_{out} entfernen. Dazu zählen z.B. elektromagnetische Signale durch Stromleitungen, Fahrstühle, Autos , Bahn

etc., aber auch Signale des Probanden außerhalb des Kopfes wie Herzaktivität, andere Muskelaktivitäten oder die Bewegung magnetisierter Objekte im Körper.

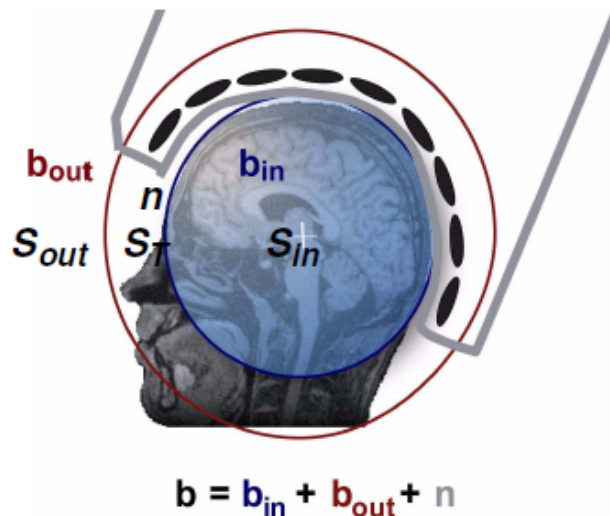


Abbildung 2.12: Geometrische Anschauung des MaxFilters. Die Räume S_{in} , S_{out} und S_T sind durch Sphären definiert. Innerhalb der verschiedenen Räume befinden sich die jeweiligen Komponenten \mathbf{b}_{in} , \mathbf{b}_{out} und \mathbf{n} . Das gemessene MEG-Signal \mathbf{b} ist die Summe aller drei Komponenten. (Elekta 2012, S.6)

Die Erkennung und Unterdrückung von Komponenten innerhalb des S_T -Raumes erfordert zusätzlich Kenntnis der zeitlichen Dynamik. Die temporale Erweiterung der SSS-Methode tSSS ist auch in der Lage Störsignale innerhalb des S_T -Raumes zu unterdrücken. Dazu zählen z.B. magnetisierte Objekte innerhalb des Kopfes wie Zahnspangen, Zahnfüllungen oder irgendwelche Arten von Stimulatoren.

Durch die Zerlegung der Signale in harmonische Basisfunktionen ist der MaxFilter in der Lage virtuelle Kanäle zu erzeugen, die unabhängig von den physischen Kanälen des MEGs sind. Dadurch können die MEG-Signale auch in anderen Sensorkonfigurationen berechnet werden. Mit diesem Hintergrund ist es möglich, MEG-Signale zwischen verschiedenen Kopfpositionen innerhalb des Sensorhelms zu transformieren und so Störungen durch Kopfbewegungen während der Messung zu kompensieren.

2.7 Independent Component Analysis (ICA)

Die Unabhängigkeitsanalyse bzw. Independent Component Analysis (ICA) ist eine Methode der blinden Quellentrennung, die in der Analyse von M/EEG-Signalen verwendet werden kann. Die Bezeichnung „blind“ hebt dabei die Tatsache hervor, dass ICA eine datengetriebene Methode ist, die kaum Informationen über die Quellen benötigt (Stone 2004, S.5-6). Sie ermöglicht es, die M/EEG-Signale in unabhängige Komponenten (Quellen) zu zerlegen, indem für jeden Sensor Gewichte berechnet werden, sodass jede Komponente als eine gewichtete Summe der gemessenen Signa-

le berechnet werden kann. Werden Komponenten als Artefakte identifiziert, kann ICA innerhalb der Vorverarbeitung zur Artefaktentfernung von M/EEG-Signalen verwendet werden. Es ist auch möglich, die ICA im Sinne einer Datenreduktionstechnik zu verstehen, wenn sich auf die Analyse einzelner Komponenten statt des kompletten M/EEG-Signals beschränkt wird. (Cohen 2014, S.304-305)

Auf den folgenden Seiten wird der mathematische Hintergrund der ICA stark komprimiert präsentiert. Die Ausführungen orientieren sich an Hyvärinen et al. (2001, S.147-158, S.203-204) und sind dort auch wesentlich detaillierter beschrieben.

Im Kontext von MEG und EEG können die an mehreren Sensoren gemessenen Signale als Mischsignale verstanden werden, die sich jeweils aus einer gewichteten Summe von Quellsignalen zusammensetzen. Mit $\mathbf{x} = [x_1, \dots, x_M]^T$ wird ein Zufallsvektor bezeichnet, dessen Komponenten Zufallsvariablen sind und die Mischsignale beschreiben. Die zu verschiedenen Zeitpunkten an allen Sensoren gemessenen Signale sind damit Realisierungen dieses Zufallsvektors. Die Quellen werden ebenso durch einen Zufallsvektor $\mathbf{s} = [s_1, \dots, s_M]^T$ beschrieben. Aus Gründen der Einfachheit werden M Quellen und M Mischsignale angenommen. Die einzelnen Mischsignale werden durch Linearkombination der Quellsignale erzeugt. Diese lineare Abbildung ist durch die Mischmatrix \mathbf{A} definiert.

$$\mathbf{x} = \mathbf{A}\mathbf{s} \quad (2.60)$$

Das Ziel der ICA ist es, in Kenntnis der Mischsignale \mathbf{x} , durch eine lineare Transformation mit der Matrix \mathbf{W} , die Quellsignale \mathbf{s} zu bestimmen. Da die Mischmatrix \mathbf{A} unbekannt ist, ist eine Wahl von $\mathbf{W} = \mathbf{A}^{-1}$ und damit $\mathbf{s} = \mathbf{A}^{-1}\mathbf{x}$ generell nicht möglich. Das Ziel ist es also, die Matrix \mathbf{W} so zu schätzen, dass man die Quellsignale \mathbf{s} erhält. In Gleichung (2.60) wurde auf die Angabe eines zusätzlichen Rauschterms verzichtet, da die rauschfreie Schätzung von \mathbf{W} bereits anspruchsvoll genug ist und für die meisten Anwendungen ausreicht.

Um die Matrix \mathbf{W} und damit die Quellen sinnvoll schätzen zu können, werden bestimmte Annahmen über die Signale getroffen, die zu verschiedenen Strategien führen (Stone 2004, S.13-18):

- (1) Unabhängigkeit: Wenn die Quellen unabhängig sind, dann sind es die Mischsignale nicht, da diese durch Linearkombination der Quellsignale entstehen.
- (2) Normalverteilt: Die Wahrscheinlichkeitsverteilungen der Mischsignale sollen glockenförmig bzw. normalverteilt sein. Diese Eigenschaft kann genutzt werden, um nach Quellsignalen innerhalb der Mischsignale zu suchen, deren Verteilungen nicht-normalverteilt sind. Aus diesem Grund können normalverteilte Quellen nicht geschätzt werden.
- (3) Mischsignale sind komplexer als die zugrundeliegenden Quellsignale (vgl. z.B. Addition von Sinussignalen unterschiedlicher Frequenz).

Man kann also folgern, dass es sich bei Signalen, die durch \mathbf{W} aus den Mischsignalen \mathbf{x} berechnet wurden, um Quellsignale handelt, wenn sie zueinander unabhängig, nicht normalverteilt oder weniger komplex sind.

Aus diesem Grund gibt es im Wesentlichen drei verschiedene Ansätze, um die Matrix \mathbf{W} zu schätzen (Tharwat 2018). Der erste Ansatz versucht unabhängige Quellen auf der Basis einer Abweichung von der Normalverteilung zu finden, indem es Größen wie Kurtosis oder Negentropie verwendet (Te-Won Lee et al. 2000, Shimizu et al. 2006). In einem zweiten Ansatz können die Komponenten durch Minimierung der Transinformation (mutual information) bestimmt werden (Haykin et al. 2009, Langlois et al. 2010). Im dritten Ansatz werden die unabhängigen Komponenten mit der Maximum-Likelihood-Methode bestimmt (Pearlmutter & Parra 1997).

Die Schätzung der Matrix \mathbf{W} durch die Maximum-Likelihood (ML)-Methode wird kurz näher erläutert. Das Ziel der ML ICA ist die Schätzung der Parameter eines Modells, das die gemessenen Mischsignale \mathbf{x} am wahrscheinlichsten erzeugt. Das Modell wird in diesem Kontext durch die angenommene Wahrscheinlichkeitsverteilung der Quellsignale p_s und die Matrix \mathbf{W} beschrieben. Die ML-Methode basiert auf der Annahme, dass die gemessenen Mischsignale \mathbf{x} durch eine korrekte Wahl der Modellparameter (\mathbf{W}, p_s) mit hoher Wahrscheinlichkeit erzeugt werden. Ist die Wahl der Modellparameter inkorrekt, wird eine niedrige Wahrscheinlichkeit für die gemessenen Mischsignale erwartet.

Da es sich bei \mathbf{x} und \mathbf{s} um Zufallsvektoren handelt, sind die zugehörigen Wahrscheinlichkeitsverteilungen p_x und p_s multivariat ($p_s(\mathbf{s}) = p_s(s_1, \dots, s_M)$). Aufgrund von Gleichung (2.60) sind die beiden Zufallsvektoren durch eine lineare Transformation \mathbf{A} verbunden. Es kann gezeigt werden, dass dann für die Transformation der Wahrscheinlichkeitsverteilungen

$$p_x(\mathbf{x}) = \frac{p_s(\mathbf{s})}{|\det(\mathbf{A})|} = |\det(\mathbf{W})| p_s(\mathbf{s}) \quad (2.61)$$

gilt (Hyvärinen et al. 2001, S.35). Dabei wurden $\mathbf{A} = \mathbf{W}^{-1}$, $\det(\mathbf{W}^{-1}) = \det(\mathbf{W})^{-1}$ und $\det()$ als Bezeichnung für die Determinante verwendet. Nimmt man die Unabhängigkeit der Zufallsvariablen s_i ($i = 1, \dots, M$) an, dann lässt sich $p_s(\mathbf{s})$ faktorisieren. Weiterhin ergibt sich die i -te Quelle s_i aus dem Produkt der i -ten Zeile von $\mathbf{W} = [\mathbf{w}_1, \dots, \mathbf{w}_M]^T$ und \mathbf{x} . Damit ergibt sich

$$p_x(\mathbf{x}) = |\det(\mathbf{W})| \prod_{i=1}^M p_s(s_i) = |\det(\mathbf{W})| \prod_{i=1}^M p_s(\mathbf{w}_i^T \mathbf{x}). \quad (2.62)$$

Nimmt man ferner an, dass die Mischsignale \mathbf{x} zu N Zeitpunkten gemessen wurden ($\mathbf{x}(1), \dots, \mathbf{x}(N)$) und die Signale verschiedener Zeitpunkte zueinander unabhängig

sind, dann folgt für die Wahrscheinlichkeitsverteilung

$$p_x(\mathbf{x}(t), \dots, \mathbf{x}(N)) = \prod_{t=1}^N p_x(\mathbf{x}(t)) = \prod_{t=1}^N \prod_{i=1}^M p_s(\mathbf{w}_i^T \mathbf{x}(t)) |\det(\mathbf{W})|. \quad (2.63)$$

Dieses Ergebnis wird als Likelihood L bezeichnet, da es die Wahrscheinlichkeit für die gemessenen Signale \mathbf{x} angibt. Da die gewünschte Verteilung p_s für die Quellen von außen vorgegeben werden kann, ist die Likelihood $L = L(\mathbf{W})$ nur eine Funktion des gesuchten Parameters \mathbf{W} .

$$L(\mathbf{W}) = \prod_{t=1}^N \prod_{i=1}^M p_s(\mathbf{w}_i^T \mathbf{x}(t)) |\det(\mathbf{W})| \quad (2.64)$$

Typischerweise wird nicht die Likelihood, sondern der Logarithmus der Likelihood (Log-Likelihood) betrachtet, da er numerisch stabiler ist. Da der Logarithmus eine streng monotone Funktion ist, wird das Maximum der Likelihood und Log-Likelihood am selben Wert $\hat{\mathbf{W}}$ angenommen. Die gewählte Basis des Logarithmus hat keinen Einfluss.

$$\ln(L(\mathbf{W})) = \sum_{t=1}^N \sum_{i=1}^M \ln(p_s(\mathbf{w}_i^T \mathbf{x}(t))) + N \ln(|\det(\mathbf{W})|) \quad (2.65)$$

Um das Ergebnis zu vereinfachen, kann durch N dividiert werden und die Summe über t als ein zeitlicher Erwartungswert aufgefasst werden.

$$\frac{1}{N} \ln(L(\mathbf{W})) = E \left(\sum_{i=1}^M \ln(p_s(\mathbf{w}_i^T \mathbf{x}(t))) \right) + \ln(|\det(\mathbf{W})|) \quad (2.66)$$

Schließlich kann man für die Wahrscheinlichkeitsverteilung eine Funktion mit hoher Kurtosis einsetzen $p_s = 1 - \tanh(\mathbf{s})^2$ (Stone 2004, S.103) und man erhält

$$\frac{1}{N} \ln(L(\mathbf{W})) = E \left(\sum_{i=1}^M \ln(1 - \tanh(\mathbf{w}_i^T \mathbf{x}(t))^2) \right) + \ln(|\det(\mathbf{W})|). \quad (2.67)$$

Die Matrix \mathbf{W} , die die log-Likelihood maximiert, ist der gesuchte ML-Schätzer $\hat{\mathbf{W}}$. In der Praxis wird numerisch nach der Matrix gesucht, die die Likelihood $L(\mathbf{W})$ maximiert. Die Matrix kann durch Gradientenverfahren iterativ bestimmt werden (genauer: Gradientenverfahren des steilsten Anstiegs (gradient ascent)). Dazu muss ein Ausdruck des Gradienten der Likelihood als Funktion von \mathbf{W} berechnet werden. Alles Weitere an Informationen übersteigt diese Einführung und ist, wie oben genannt, in Hyvärinen et al. (2001) nachzulesen.

Durch Multiplikation der geschätzten Entmischungsmatrix $\hat{\mathbf{W}}$ und der Mischsignale

\mathbf{x} wird schließlich der Schätzer $\hat{\mathbf{s}}$ für die Quellsignale bestimmt.

$$\hat{\mathbf{s}} = \hat{\mathbf{W}}\mathbf{x} \quad (2.68)$$

2.8 Principal Component Analysis (PCA)

Die Hauptkomponentenanalyse bzw. Principal Component Analysis (PCA) ist eine klassische Technik in der statistischen Datenanalyse, Merkmalsextraktion und Datenreduzierung. Die Ausführungen stammen, wie schon bei der ICA in Abschnitt 2.7, überwiegend aus Hyvärinen et al. (2001, S.125-163, S.267-272).

Bei gegebenen multivariaten Signalen, z.B. M/EEG-Signalen, kann PCA dazu verwendet werden, einen kleineren, weniger redundanten Satz von Variablen zu finden, der die Signale so gut wie möglich repräsentiert. ICA und PCA sind Methoden, die ähnliche Ziele verfolgen. In der PCA wird die Redundanz zwischen Elementen in den Daten durch Korrelationen beschrieben. Innerhalb der ICA wird das umfassendere Konzept von statistischer Unabhängigkeit verwendet und der Fokus liegt weniger auf einer Reduzierung der Anzahl der Variablen. Durch die Verwendung von Korrelationen beschränkt sich die PCA auf die Verwendung des ersten und zweiten Momentes von Verteilungsfunktionen (Erwartungswert, Varianz). ICA verwendet hingegen auch höhere Momente, um Verteilungsfunktionen zu charakterisieren (z.B. Kurtosis) und ist damit umfassender. Sowohl ICA als auch PCA sind nützliche Werkzeuge in der Vorverarbeitung von M/EEG-Signalen.

Im Folgenden wird die Verwendung der PCA innerhalb der Datenvorverarbeitung näher beschrieben, da sie innerhalb dieser Arbeit an mehreren Stellen Verwendung findet. Gerade in Verbindung mit dem Elekta Neuromag MEG ist sie ein nützliches Werkzeug.

Wie bei der ICA werden die Signale durch einen Zufallsvektor $\mathbf{x} = [x_1, \dots, x_M]^T$ mit M Komponenten beschrieben. Die gemessenen Signale sind dabei Realisierungen des Zufallsvektors zu verschiedenen Zeitpunkten $\mathbf{x}(1), \dots, \mathbf{x}(N)$. Die Elemente von \mathbf{x} sind in diesem Kontext die gemessenen Signale von verschiedenen Sensoren und daher korreliert. Das Ziel der PCA ist, den Zufallsvektor \mathbf{x} durch eine lineare Transformation \mathbf{W}_{PCA} auf einen neuen Zufallsvektor \mathbf{z} abzubilden, dessen Komponenten unkorreliert sind.

$$\mathbf{z} = \mathbf{W}_{PCA}\mathbf{x} \quad (2.69)$$

Geometrisch werden die Daten durch die Transformation in ein neues rotiertes, orthogonales Koordinatensystem überführt. Die Varianzen der Projektionen von \mathbf{x} auf die neuen Koordinatenachsen (Hauptachsen) sind maximiert, sodass die erste Achse die meiste Varianz umfasst, die zweite Achse die zweitmeiste Varianz usw.. Projiziert man die Daten \mathbf{x} auf einen Unterraum mit Dimension $K < M$, indem z.B. $M - K$ Komponenten mit der niedrigsten Varianz entfernt werden, können die Daten kom-

primiert und in ihre Redundanz vermindert werden.

Die gemessenen Realisierungen $\mathbf{x}(t)$ können zu einer Datenmatrix \mathbf{X} zusammengefasst werden, die spaltenweise die Signale zu verschiedenen Zeitpunkten t enthält. Wurden N Zeitpunkte an M Sensoren gemessen, gilt $\mathbf{X} \in \mathbb{R}^{M \times N}$. Aus Gründen der Einfachheit wird angenommen, dass die Signale mittelwertbefreit sind $E(\mathbf{x}) = 0$. Dadurch lässt sich die Kovarianzmatrix leichter darstellen.

$$\mathbf{C}_{xx} = E(\mathbf{x}\mathbf{x}^T) = \frac{1}{N-1} \mathbf{X}\mathbf{X}^T \quad (2.70)$$

Die gesuchte lineare Transformation in Gleichung (2.69) lässt sich durch mehrere Verfahren ermitteln, von denen hier beispielhaft Eigenwertzerlegung und Singulärwertzerlegung beschrieben werden.

2.8.1 Eigenwertzerlegung

Mit der Eigenwertzerlegung bzw. Eigenvalue Decomposition (EVD) kann die quadratische, symmetrische Kovarianzmatrix \mathbf{C}_{xx} durch ihre Eigenwerte und Eigenvektoren dargestellt werden.

$$\mathbf{C}_{xx} = \mathbf{S}\mathbf{\Lambda}\mathbf{S}^T \quad , \quad \mathbf{S} \in \mathbb{R}^{M \times M}, \quad \mathbf{\Lambda} \in \mathbb{R}^{M \times M} \quad (2.71)$$

Dabei ist \mathbf{S} eine unitäre Matrix (impliziert $\mathbf{S}\mathbf{S}^T = \mathbf{I}$), die spaltenweise die Eigenvektoren der Kovarianzmatrix enthält und $\mathbf{\Lambda}$ eine Diagonalmatrix mit den zugehörigen Eigenwerten λ_i . Definiert man die Transformation durch

$$\mathbf{W}_{PCA} = \mathbf{S}^T \quad \rightarrow \quad \mathbf{z} = \mathbf{S}^T \mathbf{x}, \quad (2.72)$$

dann gilt für die Kovarianzmatrix von \mathbf{z}

$$\mathbf{C}_{zz} = E(\mathbf{z}\mathbf{z}^T) = \mathbf{S}^T E(\mathbf{x}\mathbf{x}^T) \mathbf{S} = \mathbf{S}^T \mathbf{S} \mathbf{\Lambda} \mathbf{S}^T \mathbf{S} = \mathbf{\Lambda}. \quad (2.73)$$

Die Kovarianzmatrix von \mathbf{z} ist eine Diagonalmatrix und die Elemente von \mathbf{z} folglich unkorreliert. Die gewählte Transformation führt demnach die PCA durch. Die Eigenvektoren in \mathbf{S} geben dabei die Richtung der Hauptachsen (principle directions) an. Durch das Produkt von \mathbf{x} mit den Spalten von \mathbf{S} (Projektion auf Hauptrichtungen) ergeben sich die Hauptkomponenten (principle components) in \mathbf{z} .

2.8.2 Singulärwertzerlegung

Eine weitere Möglichkeit zur Berechnung der gesuchten Transformation ist die Singulärwertzerlegung bzw. Singular Value Decomposition (SVD). Durch die SVD kann

die Matrix \mathbf{X} durch ein Produkt dreier Matrizen dargestellt werden.

$$\mathbf{X} = \mathbf{U}\mathbf{\Sigma}\mathbf{V}^T, \quad \mathbf{U} \in \mathbb{R}^{M \times M}, \quad \mathbf{\Sigma} \in \mathbb{R}^{M \times N}, \quad \mathbf{V} \in \mathbb{R}^{N \times N} \quad (2.74)$$

Dabei sind \mathbf{U} und \mathbf{V} unitäre Matrizen ($\mathbf{U}\mathbf{U}^T = \mathbf{I}$, $\mathbf{V}\mathbf{V}^T = \mathbf{I}$), die spaltenweise die linksseitigen und rechtsseitigen Singulärvektoren enthalten. Die Matrix $\mathbf{\Sigma}$ ist eine Diagonalmatrix mit den zugehörigen Singulärwerten σ_i . Berechnet man nun die Kovarianzmatrix mit dieser Zerlegung, folgt

$$\begin{aligned} \mathbf{C}_{xx} &= \frac{1}{N-1} \mathbf{X}\mathbf{X}^T = \frac{1}{N-1} \mathbf{U}\mathbf{\Sigma}\mathbf{V}^T (\mathbf{U}\mathbf{\Sigma}\mathbf{V}^T)^T = \frac{1}{N-1} \mathbf{U}\mathbf{\Sigma}\mathbf{V}^T \mathbf{V}\mathbf{\Sigma}^T \mathbf{U}^T \\ &= \mathbf{U} \frac{\mathbf{\Sigma}^2}{N-1} \mathbf{U}^T. \end{aligned} \quad (2.75)$$

Vergleicht man beide Darstellungen der Kovarianzmatrix \mathbf{C}_{xx} in den Gleichungen (2.71) und (2.75)

$$\mathbf{S}\mathbf{\Lambda}\mathbf{S}^T = \mathbf{U} \frac{\mathbf{\Sigma}^2}{N-1} \mathbf{U}^T, \quad (2.76)$$

dann können $\lambda_i = \sigma_i^2/(N-1)$ und $\mathbf{S} = \mathbf{U}$ identifiziert werden. Die Matrix \mathbf{U} mit den linksseitigen Singulärvektoren enthält demnach die Eigenvektoren der Kovarianzmatrix \mathbf{C}_{xx} und damit die Hauptrichtungen. Folglich kann analog zur EVD durch SVD die Transformation

$$\mathbf{W}_{PCA} = \mathbf{U}^T \quad \rightarrow \quad \mathbf{z} = \mathbf{U}^T \mathbf{x} \quad (2.77)$$

bestimmt werden, denn

$$\mathbf{C}_{zz} = E(\mathbf{z}\mathbf{z}^T) = \mathbf{U}^T E(\mathbf{x}\mathbf{x}^T) \mathbf{U} = \mathbf{U}^T \left(\mathbf{U} \frac{\mathbf{\Sigma}^2}{N-1} \mathbf{U}^T \right) \mathbf{U} = \frac{\mathbf{\Sigma}^2}{N-1}. \quad (2.78)$$

Die Kovarianzmatrix von \mathbf{z} ist ebenfalls eine Diagonalmatrix und die Elemente von \mathbf{z} damit unkorreliert.

2.8.3 Whitening

Whitening bezeichnet eine lineare Transformation eines Zufallsvektors \mathbf{x} mit der Eigenschaft, dass der neue transformierte Zufallsvektor \mathbf{z} eine Einheitsmatrix als Kovarianzmatrix hat ($\mathbf{C}_{zz} = \mathbf{I}$). Es ist demnach eine etwas stärkere Aussage als die der PCA, da die einzelnen Komponenten unkorreliert sein und jeweils eine Varianz von 1 haben sollen. Demnach ist Whitening eine Dekorrelation, gefolgt von einer Skalierung, und kann mit einer PCA durchgeführt werden.

Aus diesem Grund gilt auch für die Whitening-Transformation Gleichung (2.69). Kombiniert man die Transformation aus der Eigenwertzerlegung in Gleichung (2.72) mit der Diagonalmatrix $\mathbf{\Lambda}$ der Eigenwerte als Skalierungsmatrix, ergibt sich die

Whitening-Transformation

$$\mathbf{W}_{PCA} = \mathbf{\Lambda}^{-1/2} \mathbf{S}^T \quad \rightarrow \quad \mathbf{z} = \mathbf{\Lambda}^{-1/2} \mathbf{S}^T \mathbf{x}, \quad (2.79)$$

denn es gilt

$$\mathbf{C}_{zz} = E(\mathbf{z}\mathbf{z}^T) = \mathbf{\Lambda}^{-1/2} \mathbf{S}^T E(\mathbf{x}\mathbf{x}^T) \mathbf{S} \mathbf{\Lambda}^{-1/2} = \mathbf{\Lambda}^{-1/2} \mathbf{S}^T (\mathbf{S} \mathbf{\Lambda} \mathbf{S}^T) \mathbf{S} \mathbf{\Lambda}^{-1/2} = \mathbf{I}. \quad (2.80)$$

Es gibt nicht nur eine einzige Whitening-Transformation \mathbf{W}_{PCA} . Jede andere Matrix der Form $\mathbf{O}\mathbf{W}_{PCA} = \mathbf{O}\mathbf{\Lambda}^{-1/2}\mathbf{S}^T$, wobei \mathbf{O} eine orthogonale Matrix ist ($\mathbf{O}\mathbf{O}^T = \mathbf{I}$), ist auch eine Whitening-Transformation.

$$\mathbf{C}_{zz} = \mathbf{O}\mathbf{W}_{PCA} E(\mathbf{x}\mathbf{x}^T) \mathbf{W}_{PCA}^T \mathbf{O}^T = \mathbf{O}\mathbf{I}\mathbf{O}^T = \mathbf{I} \quad (2.81)$$

Aus diesem Grund ist auch die Matrix $\mathbf{W}_{PCA} = \mathbf{S}\mathbf{\Lambda}^{-1/2}\mathbf{S}^T$ eine Whitening-Matrix. Verbindet man Gleichung (2.71) mit der Eigenschaft $\mathbf{C}_{xx}^n = \mathbf{S}\mathbf{\Lambda}^n\mathbf{S}^T$, dann folgt für die Transformation

$$\mathbf{W}_{PCA} = \mathbf{C}_{xx}^{-1/2}. \quad (2.82)$$

Diese Whitening-Transformation wird häufig verwendet (Hyvärinen et al. 2001, Engemann & Gramfort 2015), so z.B. auch in der MNE-Methode in Gleichung (2.52).

2.8.4 Verwendung von PCA innerhalb der ICA

Whitening ist ein nützlicher Vorverarbeitungsschritt innerhalb der ICA. Führt man zuerst eine Whitening-Transformation mittels PCA auf den Signalen \mathbf{x} und anschließend eine ICA zur Bestimmung der Quellen \mathbf{s} aus, ergibt sich in Anlehnung an Gleichung (2.68) und (2.69) folgende Beziehung:

$$\mathbf{s} = \mathbf{W}_{ICA} \mathbf{z} = \mathbf{W}_{ICA} \mathbf{W}_{PCA} \mathbf{x} = \tilde{\mathbf{W}} \mathbf{x} \quad , \quad \mathbf{W}_{PCA} \in \mathbb{R}^{M \times M}, \quad \mathbf{W}_{ICA} \in \mathbb{R}^{M \times M}. \quad (2.83)$$

Dabei ist \mathbf{W}_{PCA} die Whitening-Matrix und \mathbf{W}_{ICA} die Entmischungsmatrix der ICA für die unkorrelierten Signale \mathbf{z} . Das Produkt dieser Matrizen und damit die gesamte Transformation von den Signalen \mathbf{x} zu den Quellen \mathbf{s} wird durch die Matrix $\tilde{\mathbf{W}}$ beschrieben.

Whitening ist eine halbe ICA

Die Berechnung der Whitening-Matrix ist nicht aufwendig und kann mittels EVD oder SVD geschehen. Da die Kovarianzmatrix von \mathbf{z} eine Einheitsmatrix ist, ist die

gesuchte Matrix \mathbf{W}_{ICA} orthogonal.

$$\begin{aligned} \mathbf{C}_{zz} &= E(\mathbf{z}\mathbf{z}^T) = \mathbf{W}_{ICA}^{-1}E(\mathbf{s}\mathbf{s}^T)(\mathbf{W}_{ICA}^{-1})^T = \mathbf{A}_{ICA}\mathbf{I}\mathbf{A}_{ICA}^T \stackrel{!}{=} \mathbf{I} \\ &\rightarrow \mathbf{A}_{ICA}\mathbf{A}_{ICA}^T = \mathbf{I} \end{aligned} \quad (2.84)$$

In diesem Fall wurde ausgenutzt, dass die Quellen \mathbf{s} unabhängig und damit ebenfalls unkorreliert sind und $\mathbf{W}_{ICA}^{-1} = \mathbf{A}_{ICA}$ für die Mischmatrix der ICA gilt (s. Gl. (2.60)). Dadurch kann die Suche nach der Matrix \mathbf{W}_{ICA} auf orthogonale Matrizen beschränkt werden. Anstatt der M^2 Parameter müssen so nur noch $M(M-1)/2$ Parameter geschätzt werden. Ist M hinreichend groß, könnte man sagen, PCA löst das halbe Problem der ICA.

Reduzierung der Dimension durch PCA

Verwendet man die SVD von $\mathbf{X} = \mathbf{U}\mathbf{\Sigma}\mathbf{V}^T$ aus Gleichung (2.74) und wählt die Whitening-Transformation $\mathbf{W}_{PCA} = \mathbf{\Sigma}^{-1}\mathbf{U}^T$, dann folgt aus Gleichung (2.83):

$$\mathbf{s} = \tilde{\mathbf{W}}\mathbf{x} = \mathbf{W}_{ICA}\mathbf{\Sigma}^{-1}\mathbf{U}^T\mathbf{x} \quad , \quad \mathbf{W}_{ICA} \in \mathbb{R}^{M \times M}, \tilde{\mathbf{W}} \in \mathbb{R}^{M \times M}. \quad (2.85)$$

Die Matrix $\tilde{\mathbf{W}}$ der gesamten Transformation ist quadratisch, denn es gibt genauso viele Quellen \mathbf{s} wie Mischkomponenten \mathbf{x} . Es ist möglich, durch PCA die Anzahl der Komponenten von \mathbf{x} auf $K < M$ Komponenten mit der größten Varianz zu reduzieren. Dadurch kann Rauschen aus den Daten entfernt und durch die Verminderung der Parameter eine Überanpassung des Modells verhindert werden. Behält man in der Matrix \mathbf{U} nur die ersten K Spalten an Eigenvektoren bzw. Haupttrichtungen, ergibt sich eine neue Matrix $\tilde{\mathbf{U}} \in \mathbb{R}^{M \times K}$. Analog behält man in der Matrix $\mathbf{\Sigma}$ nur die Diagonalmatrix $\tilde{\mathbf{\Sigma}} \in \mathbb{R}^{K \times K}$ mit den K größten Eigenwerten. Dann beschreibt die neue Whitening-Matrix $\tilde{\mathbf{W}}_{PCA} = \tilde{\mathbf{\Sigma}}^{-1}\tilde{\mathbf{U}}^T \in \mathbb{R}^{K \times M}$ eine Reduzierung von M Mischsignalen \mathbf{x} zu K Hauptkomponenten \mathbf{z} . Mit der anschließenden ICA werden nur noch K unabhängige Quellsignale bestimmt.

$$\mathbf{s} = \tilde{\mathbf{W}}\mathbf{x} = \mathbf{W}_{ICA}\tilde{\mathbf{\Sigma}}^{-1}\tilde{\mathbf{U}}^T\mathbf{x} \quad , \quad \mathbf{W}_{ICA} \in \mathbb{R}^{K \times K}, \tilde{\mathbf{W}} \in \mathbb{R}^{K \times M} \quad (2.86)$$

Die gesamte Transformation wird somit durch eine $K \times M$ Matrix $\tilde{\mathbf{W}}$ beschrieben, die M gemessene Signale linear auf K unabhängige Quellen abbildet. Die inverse Mischmatrix $\tilde{\mathbf{A}} = \tilde{\mathbf{W}}^{-1} = \tilde{\mathbf{U}}\tilde{\mathbf{\Sigma}}\mathbf{W}_{ICA}^{-1} \in \mathbb{R}^{M \times K}$ hat eine anschauliche Interpretation. Die i -te Spalte gibt den Beitrag der i -ten Quelle für alle Mischsignale bzw. Sensoren an und kann als topographische Karte dargestellt werden.

2.9 Permutationstests auf Cluster-Ebene

Innerhalb der statistischen Analyse von M/EEG-Daten ist man mit dem Problem der Alphafehler-Kumulierung (multiple comparisons problem (MCP)) konfrontiert. Die Ursache liegt in der mehrdimensionalen Struktur der M/EEG-Signale, innerhalb derer ein gewünschter Effekt auftritt. Die Signale werden an mehreren Sensoren und zu verschiedenen Zeitpunkten abgetastet. Die raumzeitlichen Signale umfassen folglich eine große Menge an (Sensor,Zeit)-Paaren, meistens mehrere Tausend. Im Falle einer Frequenzanalyse bestehen die Signale sogar aus (Sensor,Zeit,Frequenz)-Paaren. Durch die große Menge an statistischen Vergleichen (z.B. einer pro (Sensor,Zeit)-Paar) ist es nicht möglich, die FWER (familywise error rate) durch Standardvorgehen in der Statistik, wie sie bei einzelnen (Sensor,Zeit)-Paaren Anwendung finden, zu kontrollieren. Die FWER ist die Wahrscheinlichkeit, unter der Hypothese keines Effekts, fälschlicherweise auf einen Unterschied zwischen experimentellen Bedingungen an einem oder mehreren (Sensor,Zeit)-Paaren zu schließen. Eine Lösung des MCP erfordert daher die Kontrolle der FWER auf einem kritischen Alpha-Level (häufig 0.05 oder 0.01). Die Verwendung der Bonferroni-Korrektur ist bei einer so großen Menge an statistischen Tests häufig zu konservativ, da das resultierende deutlich kleinere Alpha-Level zu kaum messbaren statistischen Unterschieden führt. Dieser Abschnitt diskutiert nach Maris & Oostenveld (2007) die Lösung der Alphafehler-Kumulierung mithilfe nichtparametrischer statistischer Tests von M/EEG-Daten. Er enthält nur einen kurzen Einblick in den genannten Artikel und ist daher keineswegs vollständig.

Aus Gründen der Einfachheit wurden folgende Aspekte ausgelassen und können in Maris & Oostenveld (2007) nachgeschlagen werden: (1) die exakte Angabe der Nullhypothese gegen die nichtparametrisch getestet wird, (2) der Beweis für die Kontrolle der Alphafehler-Kumulierung, (3) das Problem der richtigen Wahl der Teststatistik. Diese Auslassung erspart auch die Einführung einer exakten mathematischen Notation.

Als Beispiel wird der Datensatz eines Probanden behandelt, der in zwei experimentelle Konditionen unterteilt ist. Das Ziel ist, einen statistischen Unterschied beider Konditionen aufzuzeigen. Weiterhin wird ein (Sensor,Zeit)-Paar als ein Abtastwert bezeichnet. Der nichtparametrische Test ist in folgende Schritte unterteilt:

- (1) Fasse alle Epochen beider experimenteller Konditionen zu einem Datensatz zusammen.
- (2) Ziehe aus diesem Datensatz zufällig so viele Epochen wie die erste Kondition umfasst und füge sie zu einem kleineren Datensatz zusammen. Die restlichen Epochen bilden einen kleineren zweiten Datensatz.
- (3) Berechne die Teststatistik dieser zufälligen Partition.
- (4) Führe Schritt (2) und (3) mit einer großen Anzahl an Wiederholungen aus und konstruiere das Histogramm der Teststatistik.

- (5) Berechne die Teststatistik für die originale Partition der Messdaten und berechne mit dem Histogramm aus Schritt (4) den Anteil zufälliger Partitionen, der zu einer größeren Teststatistik als die tatsächlichen Messdaten führt. Dieser Anteil heißt p-Wert.
- (6) Ist der p-Wert kleiner als das kritische Alpha-Level (häufig 0.05), kann ein signifikanter Unterschied der beiden Konditionen gefolgert werden.

Dieses Vorgehen entspricht einem gültigen statistischen Test und unter einer wohldefinierten Nullhypothese ist die Wahrscheinlichkeit die Nullhypothese fälschlicherweise zu verwerfen gleich dem gewünschten Alpha-Level.

Wird die zufällige Partition des Datensatzes unendlich oft wiederholt, heißt das Histogramm in Schritt (4) Permutationsverteilung. Der zugehörige statistische Test heißt Permutationstest. In der Praxis ist es nicht möglich, die Schritte (2) und (3) unendlich oft zu wiederholen und so die Permutationsverteilung zu berechnen. Deshalb wird der p-Wert durch einen Monte-Carlo-Schätzer approximiert. Dazu werden die Schritte (2) und (3) hinreichend oft wiederholt, um die Permutationsverteilung (Verteilung der Teststatistik) abzutasten und mit dem Wert der Teststatistik der gemessenen Daten zu vergleichen. Der Monte-Carlo-Schätzer des p-Wertes ist der Anteil an abgetasteten zufälligen Partitionen der Permutationsverteilung, dessen Teststatistik größer als die der gemessenen Daten ist. Je größer die Zahl der Abtastungen der Permutationsverteilung ist, umso besser ist der geschätzte p-Wert. Die vielen kleinen statistischen Vergleiche der Abtastwerte werden letztlich durch einen einzigen Vergleich mit der Permutationsverteilung ersetzt.

Die verwendete Teststatistik basiert auf der räumlichen und zeitlichen Clusterbildung von benachbarten Abtastwerten (Erweiterung auf Frequenzen ebenso möglich), die einen gemeinsamen Effekt aufzeigen. Ursprünglich wurde diese Teststatistik im Kontext von Magnetresonanztomographie durch Bullmore et al. (1999) eingeführt. Durch die Tatsache, dass die Effekte in den M/EEG-Daten an mehreren Sensoren gleichzeitig auftreten und über einen Zeitraum ausgedehnt sind, ist die Clusterbildung eine plausible Annahme für die Teststatistik. Die Berechnung der Teststatistik beinhaltet die folgenden Schritte:

- (1) Das MEG-Signal der beiden Konditionen wird für jeden Abtastwert ((Sensor, Zeit)-Paar) durch einen t-Wert oder eine andere Zahl verglichen, die den Effekt quantifiziert.
- (2) Alle Abtastwerte, deren t-Wert größer als ein gegebener Schwellenwert sind, werden markiert. Die Wahl des Schwellenwertes beeinflusst nicht die Alphafehler-Kumulierung, hat aber sehr wohl Einfluss auf die Sensitivität des nichtparametrischen Tests. Die Wahl des t-Schwellenwertes kann z.B. durch Angabe eines kritischen Alpha-Levels von 0.05 festgelegt werden.
- (3) Die markierten Abtastwerte werden auf der Basis räumlicher und zeitlicher Nähe zu Clustern zusammengefügt. Ab welcher Größe man die Menge be-

nachbarter, markierter Abtastwerte als ein Cluster definiert, kann vorgegeben werden.

- (4) Die Cluster-Level Statistik wird berechnet, indem die Summe der t-Werte innerhalb der Cluster gebildet werden.
- (5) Die größte Cluster-Level Statistik wird ausgewählt (s. Abb. 2.13).

Das Ergebnis von Schritt (5) ist die Teststatistik für einen einseitigen Test. Im Falle eines zweiseitigen Tests wird in Schritt (2) der Absolutwert der t-Werte und in Schritt (4) die Cluster-Level Statistik mit größtem Absolutwert genommen. Ebenso wird die Clusterbildung in Schritt (3) im Falle eines zweiseitigen Tests separat für positive und negative Cluster durchgeführt (positiver, negativer t-Wert).

Ein Beispiel für dieses Vorgehen ist in Abbildung 2.13 dargestellt. Dort werden acht zeitliche Cluster (nur ein Sensor) gefunden. Jedoch ist nur der Monte-Carlo p-Wert des größten positiven Clusters kleiner als 0.025 (kritisches Alpha-Level für zweiseitigen Test). Die p-Werte aller acht Cluster werden unter der Permutationsverteilung des Maximums der Cluster-Level Statistik berechnet und nicht unter der Permutationsverteilung des zweitgrößten, drittgrößten Clusters (etc.). Die Wahl dieser Cluster-Level Statistik führt zur Kontrolle der Alphafehler-Kumulierung, aber auch zu einer reduzierten Sensitivität.

Das skizzierte Vorgehen des statistischen Tests für einen Probanden ist ohne Probleme auf eine Studie mit mehreren Probanden übertragbar. Die Berechnungen betreffen dann nicht mehr die Epochen der M/EEG-Daten eines einzelnen Probanden, sondern die Mittelwerte jedes Probanden.

Innerhalb dieser Arbeit wird später als experimentelles Design ein sog. within-subjects-Design verwendet, da die Effekte auf der Grundlage aller Probanden statistisch untersucht werden und für jeden Probanden immer die Mittelwerte aller Konditionen vorliegen. Dies führt dazu, dass innerhalb der Berechnung der Teststatistik der t-Test für abhängige Stichproben ausgewählt werden muss. Der Rest der Berechnung ist identisch.

Gegenüber parametrischen statistischen Tests haben nichtparametrische statistische Tests den Vorteil, dass deren Gültigkeit nicht auf speziellen Eigenschaften der Wahrscheinlichkeitsverteilung der Messdaten (z.B. normalverteilt) oder den verwendeten Teststatistiken beruht. Da die Teststatistik nicht analytisch vorliegen muss, sondern im Permutationsansatz erzeugt wird, ist die Verwendung irgendeiner Teststatistik möglich, die speziell für die Messdaten geeignet ist und so die Sensitivität des statistischen Tests erhöhen kann. Nichtparametrische statistische Tests ermöglichen also: (1) eine einfache Lösung der Alphafehler-Kumulierung und (2) die Berücksichtigung von a priori Informationen zur Erhöhung der Sensitivität des statistischen Tests. Dennoch hängen die Ergebnisse aber auch stark vom Schwellenwert ab, der für die Clusterbildung von einzelnen Abtastwerten verwendet wird. Die Sensitivität des clusterbasierten nichtparametrischen Tests ist immer kleiner als ein Ansatz

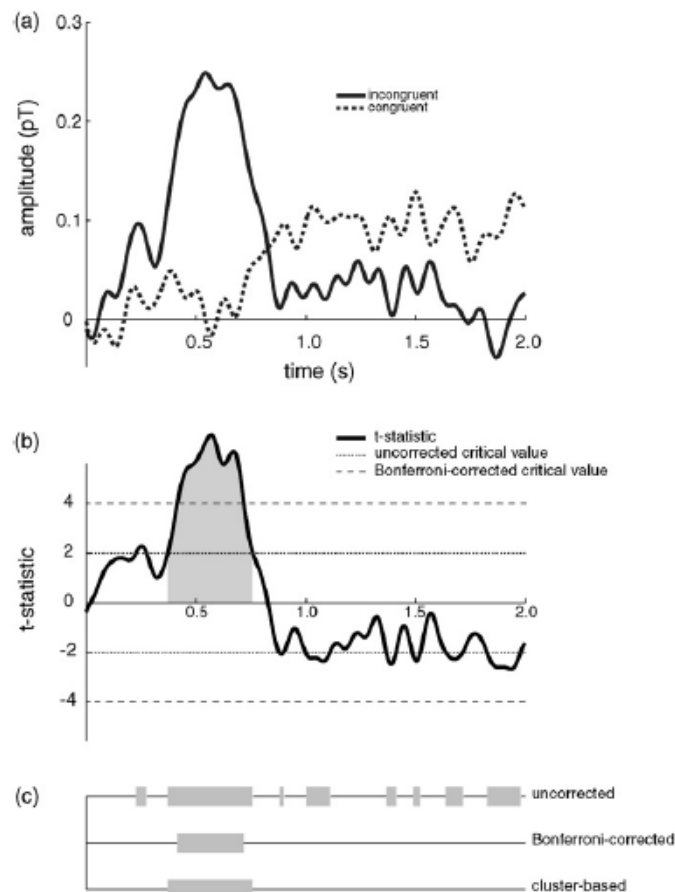


Abbildung 2.13: Statistischer Test zwischen zwei gemittelten Antworten an einem Sensor. (a) Gemittelte Antworten im Kontext der MEG-Version eines N400 Experiments. Die beiden Konditionen beziehen sich dabei auf die MEG-Antwort auf das letzte Wort innerhalb semantisch kongruenter (gestrichelte Linie) und inkongruenter (durchgezogene Linie) Sätze. (b) Zeitserie der t-Werte für jeden Abtastwert und Schwellenwerte. (c) Signifikante Abtastwerte für drei verschiedene statistische Vorgehen: (1) zweiseitiger t-Test bei unkorrigiertem Alpha-Level von 0.05, (2) zweiseitiger t-Test mit Bonferroni-Korrektur auf Alpha-Level $0.05/600=0.00008$ und (3) nichtparametrischer Test auf Cluster-Ebene (bemerke: da nur ein Sensor zur Verfügung steht, können die Daten nur zu zeitlichen Clustern zusammengefügt werden). (Maris & Oostenveld 2007)

mit einem nicht korrigierten p-Wert. Wie bei jedem anderen statistischen Test auch, handelt es sich um einen Kompromiss aus Sensitivität und Kontrolle der Alphafehler-Kumulierung.

2.10 Modell zur Rekonstruktion von Einhüllenden

Neurophysiologische Signale (MEG, EEG, fMRT, etc.) als Antwort auf einen Stimulus können dazu verwendet werden, Eigenschaften des Stimulus zu rekonstruieren. In dem Kontext dieser Arbeit werden Signale behandelt, deren zugrundeliegender Stimulus ein kontinuierliches Sprachsignal ist, z.B. einzelne Wörter, Sätze oder eine Hörgeschichte. Je besser die Rekonstruktion des Stimulus gelingt, umso mehr In-

formationen enthalten die gemessenen Signale über den Stimulus. Aiken & Picton (2008) und Ding & Simon (2012b) haben gezeigt, dass sich die neuronale Verarbeitung der Spracheinhüllenden in der Korrelationen zwischen der präsentierten und vorhergesagten Spracheinhüllenden abbildet.

Die Spracheinhüllende wird mit einem sog. Dekodierer vorhergesagt, der ein räumlicher und zeitlicher Filter für das, in dem Kontext dieser Arbeit, gemessene MEG-Signal ist. Durch eine Linearkombination von zeitlich verschobenen Signalen verschiedener Sensoren kann die Spracheinhüllende rekonstruiert werden. Dieser Ansatz wird im Folgenden kurz skizziert, ist aber ausführlicher in Crosse et al. (2016), O’Sullivan et al. (2015), Vanthornhout et al. (2018) beschrieben.

Der Dekodierer $\mathbf{g}(\tau, n)$ repräsentiert die lineare Transformation der gemessenen Signale $\mathbf{y}(t, n)$ zur Vorhersage der Spracheinhüllenden $\hat{\mathbf{s}}(t)$. Dabei ist n der Index des jeweiligen Kanals bzw. Sensors ($n = 1, \dots, N$), t der Zeitpunkt der Vorhersage ($t = 0, \dots, T$) und τ der Index für die gewünschte Latenz zwischen der Spracheinhüllenden und der MEG-Antwort.

$$\hat{\mathbf{s}}(t) = \sum_{n=1}^N \sum_{\tau} \mathbf{g}(\tau, n) \mathbf{y}(t + \tau, n) \quad (2.87)$$

Die Matrix \mathbf{g} wird durch Minimierung einer Kostenfunktion im Sinne des kleinsten quadratischen Fehlers bestimmt.

$$\mathbf{g} = \arg \min E (|\hat{\mathbf{s}}(t) - \mathbf{s}(t)|^2) \quad (2.88)$$

E ist der Erwartungswert und \mathbf{s} die tatsächlich präsentierte Spracheinhüllende als Spaltenvektor. Als Lösung erhält man

$$\mathbf{g} = (\mathbf{Y}^T \mathbf{Y} + \lambda \mathbf{M})^{-1} \mathbf{Y}^T \mathbf{s}. \quad (2.89)$$

Die Matrix \mathbf{Y} enthält dabei die gemessenen Signale \mathbf{y} für verschiedene Latenzen τ (s. Crosse et al. (2016)). Hierbei ist λ ein Regularisierungsparameter, der empirisch bestimmt wird und \mathbf{M} eine Regularisierungsmatrix, die z.B. durch eine Einheitsmatrix $\mathbf{M} = \mathbf{I}$ oder einen quadratischen Regularisierungsansatz

$$\mathbf{M} = \begin{bmatrix} 1 & -1 & & & \\ -1 & 2 & -1 & & \\ & \ddots & \ddots & \ddots & \\ & & -1 & 2 & -1 \\ & & & -1 & 1 \end{bmatrix} \quad (2.90)$$

gegeben sein kann. Beide Ansätze bieten unterschiedliche Vorteile und für genauere Informationen hierzu sei auf Lalor et al. (2006) und Crosse et al. (2016) verwiesen.

2 Grundlagen

Die Gewichte des Dekodierers $\mathbf{g}(\tau, n)$ sind dabei ein Maß für den Beitrag bzw. die Informationen eines Sensors n zur Latenz τ für die Stimulusrekonstruktion. Informativere Sensoren verfügen daher über betragsmäßig größere Gewichte.

3 Methoden

3.1 Versuchsdurchführung

3.1.1 Elekta Neuromag Triux

Die MEG-Messungen dieser Arbeit wurden mit dem Elekta Neuromag Triux (Elekta 2020) durchgeführt. In diesem Abschnitt sollen einige Fakten zum Gerät aufgezählt werden, die für die spätere Analyse von Bedeutung sind. Die Informationen sind dem Benutzerhandbuch entnommen (Elekta 2013, S.9-15).

Das MEG verfügt über 306 Sensoren, die in einem Sensorhelm verbaut sind und so die Magnetfeldverteilung um den Kopf herum messen. Innerhalb des Helms befinden sich die Sensoren in einem kryogenen Dewargefäß mit flüssigem Helium, um die Temperatur für die Supraleitung stabil bei 4.2 K zu halten. Die Sensoren umfassen 102 Magnetometer und 204 planare Gradiometer und sind in Sensortriplets angeordnet (s. Abb. 3.1). Ein Sensortriplett umfasst dabei ein Magnetometer und zwei orthogonale planare Gradiometer, die um 90° zueinander gedreht sind und dadurch unterschiedliche Magnetfeldgradienten messen.

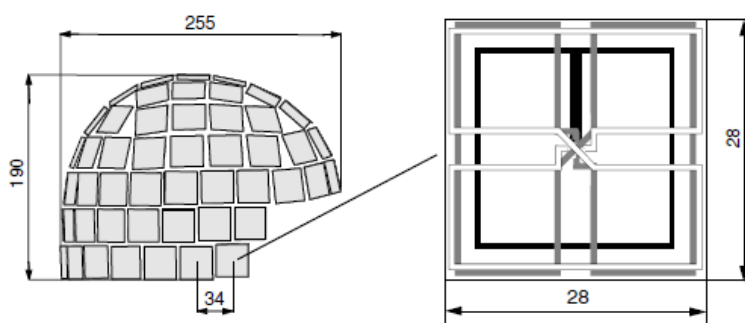


Abbildung 3.1: Links: Helm förmiges Sensorgitter mit Sensortriplets. Rechts: Ein Sensortriplett besteht aus einem Magnetometer (schwarze Schleife) und zwei zueinander orthogonalen planaren Gradiometern (graue und weiße Schleife). Die Dimensionsangaben sind in Millimeter. (Elekta 2013, S.10)

Jeder Kanal wird durch eine vierstellige Nummer beschrieben 'xyz' (s. Abb. 3.2). Die ersten beiden Zahlen kennzeichnen eine Gruppe von Kanälen, die durch die gleiche Vorverstärkerplatine gesteuert werden. Die dritte Zahl markiert einen individuellen Sensor innerhalb der Gruppe. Mit der letzten Stelle werden die drei verschiedenen Sensoren auf dem Triplett unterschieden. Eine 1 markiert ein Magnetometer, 2 und 3 markieren die beiden orthogonalen planaren Gradiometer.

Ferner verfügt das System über die Möglichkeit, bis zu 128 unipolare und 12 bipolare EEG-Kanäle zusätzlich aufzuzeichnen.

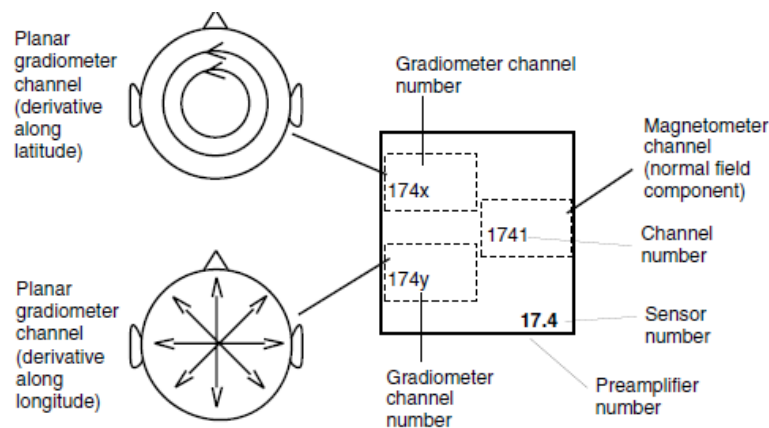


Abbildung 3.2: Namensgebung eines Sensortriplets. Das Magnetometer misst das Magnetfeld senkrecht zu seiner Fläche und ist mit einer 1 an letzter Stelle gekennzeichnet. Die beiden Gradiometer messen zueinander orthogonale Magnetfeldgradienten. Übertragen auf den sphärischen Sensorhelm entspricht dies Gradienten entlang der Längen- und Breitenkreise. Sie sind durch eine 2 oder 3 an der letzten Stelle gekennzeichnet. Abhängig vom Ort des Sensortriplets kann dabei $x = 2$ und $y = 3$ sein oder umgekehrt. (Elekta 2013, S.13)

3.1.2 Probanden

24 Probanden, die über die Universität rekrutiert wurden, nahmen an der Studie teil. Darunter ein Versuchspilot (männlich, 29 Jahre) für den die Umsetzbarkeit des Messparadigmas erprobt wurde. Die Messung des Piloten umfasste eine gleichzeitige Messung von MEG und EEG. Die übrigen 23 Probanden nahmen ausschließlich an der MEG-Messung teil (Alter: 25 ± 3 Jahre, 7 männlich). Alle Probanden waren normalhörend und hatten normale oder zu normal korrigierende Sehstärke. Sie hatten nach eigenen Angaben keine neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen. Die Händigkeit wurde nicht getestet. Die Probanden wurden mit 10 € pro Stunde vergütet.

Die Studie wurde durch die Kommission für Forschungsfolgenabschätzung und Ethik der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg genehmigt.

3.1.3 Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau ist in Abbildung 3.3 dargestellt. Er umfasst drei Teilbereiche, die Aufnahme eines Tonaudiogramms, die Messung im MEG und eine Aufnahme im MRT. Der Pilot wurde aus der Studie ausgeschlossen, da sein Versuchsparadigma gegenüber allen späteren Teilnehmern verändert war.

Zur Feststellung der Normalhörigkeit eines Probanden wurde zu Beginn ein Tonaudiogramm mit einem klinischen Audiometer Auritec AT900 und Sennheiser HDA

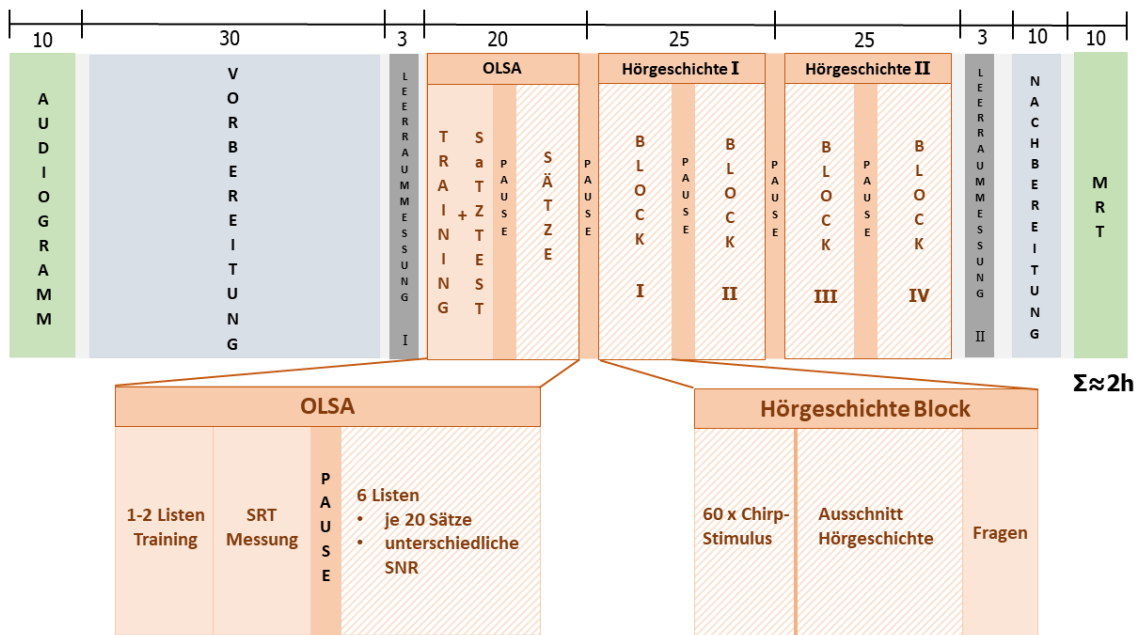


Abbildung 3.3: Versuchsaufbau der Studie. Oben: Zeitlicher Ablauf der gesamten Messung in farbkodierten Blöcken. Zusätzlich ist oberhalb eine grobe Schätzung der Zeiten angegeben. Ein routinierter Experimentator kann den Versuch in knapp über 2 h durchführen. Grüne Blöcke geben Messungen an, die nicht in den Räumlichkeiten des MEGs durchgeführt wurden. Zu Beginn wurde ein Tonaudiogramm des Probanden in einer Hörkabine zur Bestimmung der Normalhörigkeit aufgenommen. Die Messungen im MEG waren von der Vorbereitung und Nachbereitung des Probanden (graublau), sowie der Aufnahme zweier Leer-raummessungen zur Abschätzung des Grundrauschens umschlossen (dunkelgrau). Die Präsenzzeit des Probanden im MEG ist in rot/orangen Blöcken dargestellt. In den schraffierten Blöcken wurden explizit die MEG-Signale des Probanden aufgezeichnet. Die Messung im MEG war in einen OLSA assoziierten Abschnitt und zwei Abschnitte mit Hörgeschichten unterteilt.

Unten: Genauere Angaben zu den einzelnen Messungen. Innerhalb des OLSA-Abschnitts wurde eine Messung der Sprachverständlichkeitsschwelle (SRT) durch eine Testliste, nach ein bis zwei absolvierten Trainingslisten des OLSAs, durchgeführt. Danach wurden MEG-Signale zu 120 einzelnen Sätzen aus dem OLSA bei verschiedenen Sprachverständlichkeiten aufgezeichnet. Die beiden Hörgeschichten wurden in die kleineren Blöcke I-IV unterteilt. Jeder dieser Blöcke umfasste die Präsentation von 60 Chirp-Stimuli, einen Ausschnitt der Hörgeschichte, sowie drei inhaltliche Fragen zur Hörgeschichte. Im Anschluss an die Messung, oder an einem Zusatztermin, wurde eine strukturelle MRT-Aufnahme vom Kopf des Probanden gemacht. Zwischen allen experimentellen Blöcken des Versuchs wurden dem Probanden kurze Pausen zur Regeneration angeboten.

200 Kopfhörern in einer Hörkabine aufgenommen. Hierbei wurden sinusförmige Pulstöne im Frequenzbereich zwischen 0.125 und 10 kHz verwendet.

Die MEG-Messungen wurden mit einem Elekta Neuromag Triux in aufrechter Messposition (68°) durchgeführt. Die Signale umfassen 306 Sensoren (102 Magnetometer und 204 orthogonale planare Gradiometer), die mit einer Abtastfrequenz von 1 kHz aufgezeichnet und mit einem Bandpass zwischen 0.1 und 330 Hz online gefiltert wurden. Zusätzlich wurden zwei Elektrookulographie-Kanäle (EOG) und ein Kanal für

das Elektrokardiogramm (EKG) aufgezeichnet. Die Messung erforderte eine Vorbereitung des Probanden. Genauere Informationen zur Vorbereitung des Probanden und der praktischen Durchführung befinden sich im Abschnitt 3.1.4.

Zu Beginn und am Ende jeder MEG-Messung wurde eine Leerraummessung durchgeführt, d.h. eine Messung der Magnetfelder ohne einen Probanden. Dies ermöglichte eine Abschätzung des Grundrauschens.

Die Messung im MEG umfasste strukturell zwei Teilbereiche, einen Bereich zur Sprachverständlichkeit, der mit dem Oldenburger Satztest (OLSA) verbunden war und als zweiten Bereich zwei Hörgeschichten. Die akustischen Signale wurden durch Etymotic ER30 Einsteckkopfhörer diotisch mit einer Abtastfrequenz von 44100 Hz im MEG dargeboten. Die Einsteckkopfhörer waren über das MEG mit einem TDT HB7 headphone buffer als Verstärker und einer RME Fireface UCX Soundkarte verbunden. Der Aufbau wurde zuvor akustisch kalibriert (s. Abs. 3.1.5). Aus Zeitgründen wurde für das akustische System keine Latenzmessung durchgeführt. Schätzt man die Länge des Schlauches der Einsteckkopfhörer mit 1 m ab, ergibt sich eine zusätzliche Schalllaufzeit von etwa 3 ms. Nach Elekta (2011, S.14) beträgt die Latenz der MEG-Signale gegenüber dem Triggersignal durch die Verwendung voreingestellter Filter bis zu 3 ms. Zumindest durch diese beiden Aspekte wird das MEG-Signal gegenüber dem Trigger mit einer Latenz von 6 ms aufgezeichnet. Da dies nur ein Schätzwert ist, wurden die Zeitangaben in der Analyse nicht durch diesen Wert korrigiert.

Innerhalb des ersten Teilbereichs wurde die Sprachverständlichkeitsschwelle im Störgeräusch in der akustischen Umgebung des MEGs durch den OLSA bestimmt. Dazu wurden ein bis zwei Listen mit je 20 Sätzen zum Training und eine Liste mit 20 Sätzen zur Bestimmung der Schwelle verwendet. Eine Messung der MEG-Signale fand dabei nicht statt. Anschließend wurden 120 einzelne Sätze aus dem OLSA bei verschiedenen Sprachverständlichkeiten im Störgeräusch dargeboten und die zugehörigen MEG-Signale aufgezeichnet. Das verwendete Störgeräusch wurde kontinuierlich dargeboten. Es wurde durch zufällige Überlagerung einzelner Wörter aus dem Sprachmaterial des Satztests generiert und hat das gleiche Langzeitspektrum. Der Pegel des Störgeräusches betrug 65 dB SPL und der Pegel der einzelnen Sätze wurde entsprechend der Sprachverständlichkeit variiert. Die Sätze stammten aus sechs Listen mit je 20 Sätzen und jede Liste wurde einer festen Sprachverständlichkeit zugeordnet (s. Tab. 3.1). Es wurden für alle Probanden die gleichen Listen und die gleiche Zuordnung von Liste und Sprachverständlichkeit verwendet.

Die 120 Sätze wurden mit einem Interstimulusintervall (ISI) von mindestens 1 s und einem zusätzlichen Jitter von bis zu 0.2 s in randomisierter Reihenfolge präsentiert, mit der Ausnahme, dass die ersten zwei präsentierten Sätze aus der Liste 6 mit der höchsten Sprachverständlichkeit stammten. Dies machte den Beginn für den Probanden eindeutiger.

Tabelle 3.1: Zuordnung zwischen Liste des Oldenburger Satztests und Sprachverständlichkeit.

Liste	1	2	3	4	5	6
Sprachverständlichkeit / %	20	40	50	60	80	95

Der Zusammenhang zwischen dem Anteil korrekter Antworten im OLSA p (hier Sprachverständlichkeit) und dem Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) x zwischen Satz und Störgeräusch wird durch

$$p(x) = \frac{1}{1 + e^{-4m(x-L_{50})}} \quad (3.1)$$

beschrieben (Wagner et al. 1999). Dabei ist L_{50} die Sprachverständlichkeitsschwelle (speech reception threshold (SRT)), die durch den OLSA zuvor bestimmt wurde. Der SRT ist der SNR x , bei dem im Mittel 50 % der Wörter verstanden wurden. Weiterhin wurde $m = 0.15$ gewählt.

Der zweite Teilbereich umfasste zwei Hörgeschichten, die jeweils etwa 18 min lang waren und zusätzlich in zwei Blöcke unterteilt wurden, um den Probanden aufmerksam zu halten. Durch diese Trennung entstanden vier separate Blöcke. Die Hörgeschichten wurden bei einem Langzeitpegel von 65 dB SPL dargeboten. Bei den Hörgeschichten handelte es sich um gemeinfreie, leicht angepasste Texte, die durch Mitglieder der Abteilung Kommunikationsakustik (Prof. Bernd T. Meyer, Till Habersetzer) der Universität Oldenburg gesprochen wurden. Bei der ersten Hörgeschichte handelte es sich um *Das schwatzende Herz* (Poe 1922a) und bei der zweiten Hörgeschichte um *Die Maske des roten Todes* (Poe 1922b), die beide von Edgar Allan Poe geschrieben wurden. Die Reihenfolge der Hörgeschichten wurde für die einzelnen Probanden nicht randomisiert.

Die einzelnen Blöcke umfassten zusätzlich 60 Chirp-Stimuli, die mit einem ISI von mindestens 1.1 s und einem zusätzlichen Jitter von bis zu 0.2 s zu Beginn des Blocks präsentiert wurden. Bei den Chirp-Stimuli handelte es sich um 10 ms andauernde optimierte Frequenzsweeps von 0.1 bis 10 kHz, die gegenüber Klick-Stimuli zu größeren evozierten Antworten führen (Dau et al. 2000, Rupp et al. 2002). Die Chirps wurden auf keinen festen Pegel kalibriert, sondern nur auf eine angenehme Lautstärke. Am Ende jedes Blocks wurden drei inhaltliche Fragen über den gehörten Teil der Hörgeschichte gestellt, um die Aufmerksamkeit des Probanden zu prüfen und die Ergebnisse notiert.

Im Anschluss an die MEG-Messung oder ggf. an einem zusätzlichen Termin wurde eine strukturelle MRT-Aufnahme vom Kopf des Probanden in einem Siemens Magnetom Prisma 3 T gemacht.

Zwischen allen experimentellen Blöcken des Versuchs wurden den Probanden kurze Pausen zur Regeneration angeboten. Während einer Messung wurde der Proband dazu angehalten, mit den Augen ein Fixationskreuz zu fixieren. Dieses wurde auf

eine Leinwand innerhalb des MEGs durch einen Beamer projiziert. Ferner wurden die Fragen über die Hörgeschichten auch auf diese Leinwand projiziert. Die Kommunikation mit dem Probanden fand durch ein externes Mikrofon statt, das an die Soundkarte angeschlossen war.

In der Summe wurden so für jeden Probanden sieben Dateien im MEG aufgezeichnet, zwei Leerraummessungen, die Sätze aus dem OLSA, sowie vier Blöcke mit Hörgeschichten und Chirps.

3.1.4 Versuchsdurchführung

Eine sorgfältige praktische Umsetzung des Versuchs ist ein notwendiges Kriterium, um möglichst rauschfreie Messdaten aufzunehmen, die nicht durch Artefakte, sondern das eigentliche Versuchsparadigma moduliert werden. Dies bildet die Grundlage einer erfolgreichen Datenanalyse. Um eine Hilfestellung für die Umsetzung zukünftiger MEG-Studien anzubieten und die Reproduzierbarkeit dieser Studie zu gewährleisten, wird daher von einem klassischen Aufbau wissenschaftlicher Arbeiten abgewichen und die Durchführung sehr genau beleuchtet.

Die Angaben beziehen sich auf die praktische Umsetzung am MEG, da die Aufnahme des Audiogramms unkompliziert war und die Aufnahme am MRT durch die technische Assistenz erstellt wurde. Die Dokumentation des Vorgehens orientiert sich an der Struktur von Hansen et al. (2010, S.65-74), da das praktische Vorgehen bei einem MEG-Experiment dort gut beschrieben ist.

Vorab, generell ist eine sehr gute Qualitätssicherung am MEG notwendig, da die Güte der MEG-Signale durch multiple Faktoren erheblich reduziert werden kann. Aus diesem Grund verfügt das MEG über einen Techniker (Helge Ahrens), der in der praktischen Umsetzung des Versuchs involviert war und jede Probandenmessung begleitete.

Zu Beginn jeder Messung wurde das verwendete Equipment und der Aufbau auf seine Funktionsfähigkeit getestet. Dazu zählen das Prüfen eingeschalteter Geräte und der Verkabelung, da auch andere Arbeitsgruppen das MEG nutzen und z.B. für das Senden von Triggersignalen einen anderen Aufbau verwendeten. Materialien zur Vorbereitung und Nachbereitung des Probanden wurden herausgelegt (Elektroden, Waschlappen, etc.), die Funktionsfähigkeit der Versuchsskripte getestet und die Ausgabe der akustischen Signale an den Einsteckkopfhörern wurde überprüft. Zuletzt wurde der Proband in der Software des MEGs angelegt. Die Probandenvorbereitung umfasste folgende Schritte:

- (1) **Einverständniserklärung:** Der Proband erhielt eine schriftliche Erklärung über das Experiment, zusammen mit einer Einverständniserklärung, die vorab unterschrieben werden musste.
- (2) **Entmagnetisierung:** Alle metallischen Gegenstände (Schmuck, Piercings, Haarspangen, Handy, Armbanduhr, BH etc.) wurden abgelegt. Personen mit

fester Zahnsperre, metallischen Implantaten oder zu großen Tattoos wurden ausgeschlossen. Da auch Kleidung magnetisiert sein kann (Knöpfe, Reißverschlüsse), wurde diese durch OP-Bekleidung (Hose, Oberteil) ersetzt. Ebenso kann auch Schminke magnetisierbar sein. Daher wurden zu stark geschminkte Personen ausgeschlossen.

- (3) **Test auf Restmagnetisierung:** Wurde in dieser Studie erst nach vollständiger Vorbereitung des Probanden getestet, indem der Proband dazu im MEG platziert wurde und die Signale visuell auf Artefakte geprüft wurden. Besser wäre es, den Probanden vor der weiteren Vorbereitung für das MEG schon zu testen, um Probleme frühzeitig zu entdecken.
- (4) **EEG:** Für den ersten Piloten wurde EEG zusätzlich zum MEG gemessen. Dazu wurde eine für das MEG kompatible EEG-Kappe mit bis zu 128 Elektroden verwendet (s. Abb. 3.4(a)).
Um die im übernächsten Schritt verwendeten Spulen zur Bestimmung der Kopfposition nicht auf die Haare kleben zu müssen, wurden allen Probanden (außer Pilot) speziell angefertigte Kappen mit Halterungen für die Spulen aufgesetzt (s. Abb. 3.4(b)).
- (5) **EOG/EKG:** Um Augenartefakte aufzuzeichnen, wurden zwei bipolare EOG-Kanäle für horizontale und vertikale Augenbewegungen geklebt. Außerdem wurde ein weiterer bipolarer Kanal zur Messung des EKG-Signals verwendet, da der Herzschlag in den MEG-Signalen deutlich erkennbar ist.
- (6) **Spulen:** Um die Kopfposition des Probanden innerhalb des MEGs zu bestimmen, wurden fünf HPI-Spulen (head position indicator coils) in die Halterungen auf der Kappe gesteckt. Zwei Spulen befanden sich beidseitig frontal, zwei weitere beidseitig an den Mastoiden und die letzte in der Nähe des Vertex. Alle Positionen befanden sich innerhalb des MEG-Sensorhelms.
- (7) **Digitalisierung:** Für die Koregistrierung von MEG- und MRT-Daten und die Verwendung einer Bewegungskorrektur ist die Digitalisierung der Kopfgeometrie notwendig. Deshalb wurden durch das Polhemus Fastrak System mit einem Stift 3D-Koordinaten einzelner Punkte am Kopf bestimmt. Das System generiert magnetische Felder, die durch den Stift, und weitere zusätzliche Sensoren zur Bewegungskorrektur des Probanden, empfangen und zur Bestimmung der genauen Positionen verwendet werden. Die Digitalisierung begann mit der Markierung der anatomischen Referenzpunkte LPA, Nasion und RPA zur Festlegung des Kopfkoordinatensystems (s. Abs. 2.5). Im Anschluss wurden die fünf Spulen, und falls vorhanden die verwendeten EEG-Kanäle, digitalisiert. EOG- und EKG-Elektroden wurden nicht digitalisiert. Schließlich wurde die Kopfform des Probanden digitalisiert, indem die Konturen des Kopfes mit dem Stift abgetastet wurden. Diese zusätzlichen Punkte erleichtern die Koregistrierung zwischen MEG- und MRT-Koordinatensystem.

3 Methoden

In Abbildung 3.4 sind zwei Probanden dargestellt, die bereits fertig vorbereitet wurden.

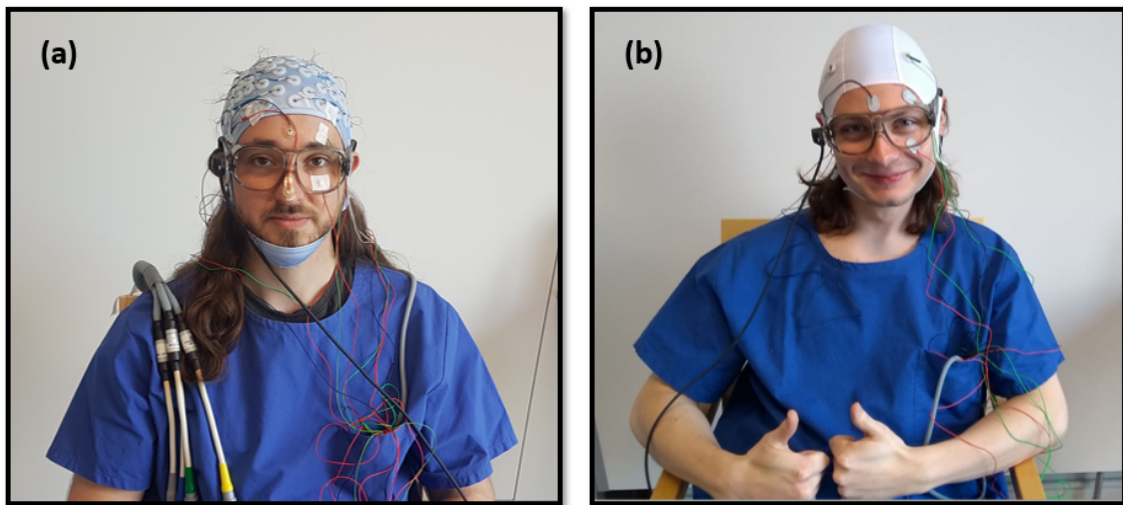


Abbildung 3.4: Für die ursprüngliche Studie war eine gemeinsame Messung von MEG und EEG angedacht. Nach einem Piloten wurde dieses Konzept gegen eine Messung ohne zusätzliches EEG ausgetauscht. (a) Pilot der Studie für eine gemeinsame Messung von MEG und EEG. Es wurde eine EEG-Kappe mit 128 Elektroden verwendet, von denen 32 präpariert wurden. Zu sehen sind zwei Elektroden für das vertikale EOG am linken Augen, die Referenzelektrode auf der Nase und die Erdungselektrode auf der Stirn. Horizontales EOG und EKG sind durch Kappe und das Oberteil verdeckt. Über der rechten Schulter befinden sich die Verbindungskabel der EEG-Kappe. Zusätzlich trug der Proband noch eine Brille, die während der Digitalisierung als weiterer Referenzsensor neben dem Stift verwendet und vor der MEG-Messung abgelegt wurde. (b) Proband der Studie ohne zusätzliches EEG. Im Gegensatz zum Piloten wurde die EEG-Kappe gegen eine spezielle Kappe ausgetauscht, die zur Befestigung der HPI-Spulen diente. Außerdem wurde die Referenzelektrode entfernt.

Nach abgeschlossener Vorbereitung wurde der Proband in den magnetisch abgeschirmten Raum des MEGs gebracht. Das praktische Vorgehen für die Messung umfasste folgende Schritte:

- (1) **Leerraummessung 1:** Aufnahme einer dreiminütigen Leerraummessung vor der Anwesenheit des Probanden.
- (2) **Positionierung im MEG:** Der Proband wurde auf dem Sitz des MEGs platziert und die HPI-Spulen und Elektroden an das MEG angeschlossen. Die Probanden hatten die Möglichkeit, sich die Einsteckkopfhörer selber einzusetzen. Das Anliegen der Einsteckkopfhörer wurde visuell und akustisch geprüft, indem durch das Mikrophon im Kontrollraum mit dem Probanden teilweise kommuniziert wurde. Anschließend wurden die Probanden in den MEG-Sensorhelm hoch gepumpt. Es wurde auf eine angenehme Sitzposition geachtet, um spätere Bewegungen durch z.B. angespannte Muskeln während der Messung zu vermeiden. Die Leinwand für den Beamer wurde so ausgerichtet, dass sich ein scharfes Bild ergab. Schließlich wurde sich über das Wohlbefinden

des Probanden erkundigt und die Tür des magnetisch abgeschirmten Raums geschlossen.

- (3) **Prüfe Anwesenheit von Artefakten:** Die MEG-Signale wurden nach offensichtlichen Artefakten des Probanden untersucht. Dazu zählen z.B. groß-amplitudige Signalschwankungen im Rhythmus der Atemfrequenz durch einen vergessenen BH oder andere Störungen durch vergessene Piercings etc..
- (4) **Prüfe Impedanzen:** Die Impedanzen der Elektroden wurde getestet und ggf. angepasst. Dieser Schritt ist besonders entscheidend bei der Verwendung einer EEG-Kappe.
- (5) **Sensibilisierung des Probanden:** Eine Teilmenge der gemessenen MEG-Kanäle wurde dem Probanden in Echtzeit durch den Beamer auf die Leinwand projiziert. Der Proband wurde aufgefordert, typische Artefakte durch z.B. Augenbewegungen, Zähne knirschen, Bewegung von Kopf und Gliedmaßen zu erzeugen und somit ein Gefühl für die Signale und sein Verhalten im MEG zu bekommen. Für die Echtzeitverarbeitung wurde die Fieldtrip Toolbox (Oostenveld et al. 2011) verwendet. Ferner wurde die Signalqualität der EOG- und EKG-Kanäle überprüft.
- (6) **Instruktionen:** Vor jedem Messblock wurde der Proband erneut über seine Aufgabe informiert und entsprechend instruiert. Für die Durchführung des Oldenburger Satztests im MEG wurde das interne Mikrofon am Sensorhelm des MEGs verwendet. Dazu sprach der Proband laut und deutlich die verstandenen Worte in das Mikrofon, die so im Kontrollraum in die GUI des Versuchsskripts eingetragen werden konnten.
Der Proband wurde darauf hingewiesen, den 120 OLSA-Sätzen und den Hörgeschichten zuzuhören und das eingeblendete Fixationskreuz für den Messzeitraum zu fixieren. Es gab keine weiteren Aufgaben.
- (7) **Messung der Kopfposition:** Zu Beginn jedes Messblocks wurde die Kopfposition des Probanden innerhalb des Sensorhelms bestimmt, indem die HPI-Spulen von Strom durchflossen wurden. Die Positionen der einzelnen HPI-Spulen wurde durch das MEG geschätzt und die geschätzten Distanzen mit den gemessenen Distanzen der Digitalisierung verglichen. In Kenntnis der Spulenpositionen im MEG konnten das MEG- und das Kopfkoordinatensystem koregistriert werden. Die HPI-Spulen wurden während der gesamten Messung mit Strom versorgt, um die Kopfposition des Probanden kontinuierlich zu messen.
- (8) **Messung:** Aufzeichnung der Signale des jeweiligen Blocks (OLSA, Hörgeschichten).
- (9) **Pause zwischen Blöcken:** Da sich der Proband typischerweise nicht länger als 10 min im MEG still verhalten und auf die Aufgabe konzentrieren kann, wurden die einzelnen Blöcke durch kurze Pausen voneinander getrennt. Der

Proband blieb während der Pausen im MEG und teilte über das Mikrofon mit, sobald er wieder bereit war.

- (10) **Ende der Messung:** Mit dem Ende der Messung wurde der Proband aus dem MEG herausgeholt und alle angelegten Elektroden, Kabel und die Kappe entfernt. Das Equipment wurde anschließend gereinigt.
- (11) **Leerraummessung 2:** Aufnahme einer dreiminütigen Leerraummessung nach Anwesenheit des Probanden.

3.1.5 Kalibrierung

In diesem Abschnitt wird die akustische Kalibrierung der Einsteckkopfhörer Etymotic ER30 am MEG beschrieben. Die Kalibrierung war essentiell zur Durchführung des Oldenburger Satztests und der Präsentation der Hörgeschichten bei den angegebenen Pegeln. Der Chirp-Stimulus wurde nur auf einen angenehmen Lautstärkepegel kalibriert und wird durch diesen Abschnitt nicht abgedeckt.

Die Einsteckkopfhörer wurden an ein künstliches Ohr (Typ 4157, Brüel & Kjær, Nærum, Dänemark) gekoppelt, das mit einem Messverstärker (Typ 2610, Brüel & Kjær, Nærum, Dänemark) verbunden war. Das künstliche Ohr bestand aus einem Ohrkanalsimulator-Aufsatz (DB 2012), einem 1/2 Zoll Mikrofon und einem Vorverstärker (Typ 2669, Brüel & Kjær, Nærum, Dänemark). Der Messverstärker und das künstliche Ohr wurden zuvor durch einen Schallkalibrator (Typ 4231, Brüel & Kjær, Nærum, Dänemark) bei 94 dB SPL und der Frequenz 1 kHz geeicht.

Die folgenden Angaben sind durch Formeln beschrieben, da der mathematische Hintergrund für die Implementierung in den Versuchsskripten notwendig war. Das Ziel der akustischen Kalibrierung ist, für ein gegebenes digitales Signal $\mathbf{s}_D = [s_D(1), \dots, s_D(N)]$ mit einem digitalen Pegel P_{s_D} in dB FS den analogen Ausgabepegel P_{s_A} in dB SPL zu kennen.

$$P_{s_D} \xrightarrow{\text{System}} P_{s_A} \quad (3.2)$$

Das System umfasst dabei alles zwischen digitaler Signalausgabe und dem Aussenden des Schalls aus den Kopfhörern (z.B. Vorverstärker, Soundkarte, Kopfhörer etc.). In etwas fahrlässiger Notation kann die Auswirkung des Systems als eine Veränderung des Pegels $\Delta P = P_{s_A} - P_{s_D}$ aufgefasst werden. ΔP kann bestimmt werden, indem ein Signal mit bekanntem digitalen Pegel ausgegeben und am Messverstärker der zugehörige analoge Ausgabepegel abgelesen wird. In dem Fall dieser Studie wurde für diesen Schritt das Störgeräusch aus dem Oldenburger Satztest verwendet. Die Bestimmung von ΔP beendet somit die Kalibrierung.

Das praktische Problem ist jedoch ein gegebenes digitales Signal \mathbf{s}_D bei einem gewünschten Ausgangspegel P_Z in dB SPL auszugeben. Aus diesem Grund muss das

Signal \mathbf{s}_D in der Regel durch einen Faktor $a > 0$ umskaliert

$$a\mathbf{s}_D \xrightarrow{\text{System}} P_Z \quad (3.3)$$

werden, den es zu bestimmen gilt. Dem digitalen Signal \mathbf{s}_D ist ein digitaler Pegel $P_{\mathbf{s}_D}$ zugeordnet

$$P_{\mathbf{s}_D} = 20 \log_{10} \left(\frac{\text{rms}(\mathbf{s}_D)}{1} \right) = 20 \log_{10} \left(\sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N s_D(i)^2} \right). \quad (3.4)$$

Der digitale Pegel wird in dB FS (RMS) angegeben und wird aus dem RMS-Wert des Signals berechnet. FS steht dabei für einen vollausgesteuerten Bezugswert, z.B. ein vollausgesteuertes Rechtecksignal mit Amplitude 1 und RMS-Wert 1. Für den digitalen Pegel des skalierten Signals gilt

$$20 \log_{10} \left(\sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N a^2 s_D(i)^2} \right) = 20 \log_{10}(a) + 20 \log_{10} \left(\sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N s_D(i)^2} \right) \quad (3.5)$$

$$= P_a + P_{\mathbf{s}_D}. \quad (3.6)$$

Verwendet man dieses Ergebnis, das Ergebnis der Kalibrierung ΔP , und setzt es in Gleichung (3.3) ein, folgt

$$P_a + P_{\mathbf{s}_D} \xrightarrow{\text{System}(\Delta P)} P_Z. \quad (3.7)$$

Dieser Zusammenhang lässt sich jetzt durch eine Gleichung formulieren

$$P_a + P_{\mathbf{s}_D} + \Delta P = P_Z, \quad (3.8)$$

dessen einzige Unbekannte der gesuchte Skalierungsfaktor a ist. Verwendet man die Formulierung aus Gleichung (3.5) für a , dann folgt

$$a = 10^{\frac{P_Z - P_{\mathbf{s}_D} - \Delta P}{20}}. \quad (3.9)$$

Für einen gewünschten Zielpiegel P_Z (z.B. 65 dB SPL), die bekannte Kalibrierung ΔP und den bekannten digitalen Signalpegel $P_{\mathbf{s}_D}$ kann so der Faktor a berechnet werden. Die Einsteckkopfhörer geben das skalierte Signal $a\mathbf{s}_D$ nun mit dem gewünschten Zielpiegel aus.

3.2 Analyse der Daten

Um die Analyse der Daten besser formulieren zu können, werden ein paar neue Begriffe eingeführt. Analysiert man MEG-Signale, indem man direkt mit den Signalen der 306 Kanäle arbeitet, die durch die Sensoren gemessen wurden, dann befindet man sich im Sensorraum. Die einzelnen Kanäle sind physisch an das MEG gebunden.

Transformiert man die MEG-Signale jedoch durch Anwendung einer inversen Methode (Dipolfit, Beamformer, MNE), erhält man Signale an den zuvor definierten Positionen im Quellenmodell. In diesem Fall befindet man sich im Quellenraum. Die Anzahl der so neu gewonnenen Kanäle ist durch das verwendete Quellenmodell und die Methode bestimmt. Da man die Signale im Quellenraum nicht explizit gemessen, sondern durch Anwendung einer Transformation berechnet hat, spricht man auch von virtuellen Kanälen. Diese virtuellen Kanäle können analog zu den Kanälen des MEGs analysiert werden.

3.2.1 Software

Der Großteil aller Skripte innerhalb dieser Studie wurde mit Matlab R2019a und R2019b geschrieben. In diesem Zusammenhang wurden unter anderem verschiedene Matlab Toolboxen verwendet.

Die Implementierung der Kalibrierung und Versuchsskripte wurde mithilfe von SoundMexPro (HörTech 2019) umgesetzt, einem umfangreichen Werkzeug für Audioanwendungen. Die Rohdaten des MEGs wurden durch die MaxFilter-Software (Elekta 2012) vorverarbeitet. Für die Analyse der M/EEG-Signale wurde die FieldTrip Toolbox (Oostenveld et al. 2011) verwendet. Die Toolbox ist skriptbasiert, bietet dem Benutzer viele Freiheiten in der Zusammenstellung der Analysepipeline und umfasst alle relevanten Schritte in der Datenanalyse (Vorverarbeitung, Quellenmodellierung, Statistik, etc.). Innerhalb von FieldTrip wurde zur Berechnung oberflächenbasierter Quellenmodelle des Kortex FreeSurfer (Fischl 2012) und Human Connectome Project (HCP)-Workbench (Marcus et al. 2011) verwendet. Die Modellierung zur Vorhersage von Spracheinhüllenden wurde mit der mTRF- (multivariate temporal response function) Toolbox (Crosse et al. 2016) durchgeführt.

3.2.2 Chirps

Die Chirp-Stimuli wurden für die Probanden 3 bis 24 analysiert, da für die Probanden 1 und 2 noch eine vorläufige Version des Versuchsskripts verwendet wurde. Da die Chirp-Stimuli am Beginn jedes Hörgeschichtenblocks präsentiert wurden, wurden die einzelnen Blöcke für jeden Probanden zusammengefügt. Die MEG-Daten wurden durch den MaxFilter vorverarbeitet. Eine Anwendung des MaxFilters bedeutete eine Entfernung artefaktbezogener Komponenten, eine Bewegungskorrektur und eine

Transformation der Kopfposition (s. Abs. 3.3.2). Auf die zusammengeführten Daten wurde die zuvor berechnete ICA angewandt und 2-4 identifizierte Komponenten pro Proband entfernt. Die MEG-Daten wurden durch einen Nullphasen Butterworth Filter vierter Ordnung zwischen 1 und 40 Hz gefiltert und durch die Trigger epochiert, sodass eine Epoche den Zeitraum von -0.5 bis 0.5 s relativ zum Stimulusbeginn umfasste. Da in jedem Block 60 Stimuli präsentiert wurden, standen so 240 Epochen für jeden Probanden zur Verfügung (Proband 3 hatte nur 180 Epochen, da eine Messung durch Triggerprobleme nicht epochiert werden konnte). Schlechte Epochen, die elektronische Probleme der Sensoren aufwiesen (SQUID-Sprünge), komplett flache Signale oder Signalanteile mit einem Z-Score > 5 enthielten, wurden automatisch entfernt. Von den Epochen wurde der Mittelwert des Prästimulus-Intervalls (-0.5 bis 0 s) entfernt, die Daten auf 200 Hz heruntergetastet und der Mittelwert über alle Epochen für jeden Probanden gebildet. Die weitere Verarbeitung unterschied sich je nach Analyse.

Sensorraum

Die Mittelwerte jedes Probanden wurden durch Bildung eines Z-Scores transformiert, indem der Mittelwert des Prästimulus-Intervalls subtrahiert und durch die Standardabweichung des Prästimulus-Intervalls dividiert wurde. Die Transformation wurde für jeden Kanal separat durchgeführt. Anschließend wurde der Gruppenmittelwert gebildet.

Quellenraum

Auf die Mittelwerte jedes Probanden wurde für die gemeinsame Verwendung aller Sensoren eine Whitening-Transformation angewandt. Da nur die MNE-Methode in FieldTrip über eine Whitening-Option verfügte, mussten die Mittelwerte für den LCMV-Beamformer und den Dipolfit manuell transformiert werden. Das Whitening wurde mit der Kovarianzmatrix der Leerraummessungen durchgeführt und die Matrix vorher regularisiert (s. Abs. 3.3.4).

Aus den Kopfmodellen, Quellenmodellen und der Sensorgeometrie wurden für jeden Probanden die Ableitungsfelder berechnet. Für den Beamformer und Dipolfit wurde ein volumenbasiertes Quellenmodell und für MNE ein oberflächenbasiertes Quellenmodell verwendet (s. Abs. 3.3.3). Die Orientierung der Dipole wurde in der MNE-Methode orthogonal zur Kortexoberfläche beschränkt, indem das Skalarprodukt zwischen Ableitungsfeld und Normalenvektor gebildet wurde.

Die Kovarianzmatrix der MEG-Daten wurde für den LCMV-Beamformer aus den Epochen geschätzt, auf die zuvor eine Whitening-Transformation angewandt wurde. Die Kovarianzmatrix wurde ebenfalls regularisiert.

Mit den berechneten Filtern des Beamformers wurden drei virtuelle Kanäle (x, y, z) für jede der 1459 Positionen im Quellenmodell berechnet. Die drei Kanäle wur-

den durch eine SVD auf die Hauptkomponente projiziert, die die meiste Varianz erklärte. In der Summe wurden so 1459 virtuelle Kanäle berechnet. Durch Anwendung der MNE-Methode wurden für jeden Probanden 8000 virtuelle Kanäle im oberflächenbasierten Quellenmodell berechnet. Die virtuellen Kanäle wurden separat durch die Bildung des Z-Scores normiert, über alle Probanden gemittelt, und so der Gruppenmittelwert bestimmt. Ferner wurden auch die quadrierten virtuellen Kanäle des Beamformers und der MNE-Methode über alle Probanden gemittelt und so der Gruppenmittelwert der Leistung bestimmt. Die mittlere Leistung wurde für die Darstellung von Aktivitätskarten verwendet, die auf den Kortex interpoliert wurden. Durch Anwendung von Atlanten wurden virtuelle Kanäle, die den auditorischen Kortizes entsprachen, in einer ROI zusammengefügt und gemittelt.

Für den Dipolfit wurden die Mittelwerte jedes Probanden im Zeitraum von 95 bis 125 ms durch zwei Dipole gefittet. Das Fitten erfolgte in mehreren Schritten. Zuerst wurde das volumenbasierte Quellenmodell mit einem symmetrischen Dipolpaar (ein Dipol in jeder Hemisphäre) gescannt und die beste Position des Dipolpaares innerhalb des Quellenmodells bestimmt. Ausgehend von dieser Position wurde durch eine nicht-lineare Suche die optimale Position des symmetrischen Dipolpaares ermittelt. In einem letzten Schritt wurde die Symmetriebedingung aufgehoben und durch eine weitere nicht-lineare Suche die optimalen Dipolpositionen der beiden Dipole bestimmt.

Von der anschließenden Analyse wurde Probanden ausgeschlossen, bei denen die gefitteten Dipolpositionen als Ausreißer markiert wurden. Dies betraf fünf Probanden (10, 14, 17, 20, 22). Die Markierung als Ausreißer erfolgte in zwei Schritten. Zuerst wurden alle Probanden markiert und entfernt, bei denen beide Dipole in einer Hemisphäre gefittet wurden. Anschließend wurde eine Testmetrik D_i für jeden Probanden i eingeführt, die einzeln für jede Hemisphäre untersucht wurde. Bezeichnet man mit d_{ij} den euklidischen Abstand der Dipole von Proband i und Proband j in einer Hemisphäre, dann ist $D_i = \sum_j d_{ij}$ die Summe aller Abstände zu den Dipolen der anderen Probanden j für einen gegebenen Dipol von Proband i . Als Ausreißer wurden Dipole bzw. Probanden markiert, deren skalierte mittlere absolute Abweichung vom Median der Testmetrik größer als drei war. Für genauere Informationen sei auf die Matlab-Funktion *isoutlier* verwiesen.

Der zeitliche Verlauf der Dipolmomente in x, y und z-Richtung wurde für die verbleibenden Probanden berechnet und für jede Hemisphäre gemittelt. Ferner wurde die mittlere Dipolposition in jeder Hemisphäre bestimmt. Durch Anwendung der SVD wurden die drei Dipolmomente in Richtung der Hauptkomponente mit der größten Varianz projiziert.

3.2.3 Kreuzkorrelationsfunktionen

Die Kreuzkorrelationsfunktionen wurden für die Probanden 2 bis 24 analysiert. Die Vorverarbeitung der Daten orientierte sich an Petersen et al. (2017). Da in der Analyse alle Hörgeschichtsblöcke verwendet wurden, wurden die entsprechenden Dateien für jeden Probanden zusammengefügt und der Abschnitt mit den Chirp-Stimuli entfernt. Die MEG-Daten wurden zuvor durch den MaxFilter vorverarbeitet. Auf die zusammengefügten Daten wurde die berechnete ICA angewandt und markierte Komponenten entfernt. Die MEG-Daten wurden durch einen Nullphasen Butterworth Filter vierter Ordnung zwischen 0.5 und 45 Hz gefiltert. Durch das Triggersignal, das jede Sekunde zusammen mit den Hörgeschichten von der Soundkarte ausgegeben wurde, wurden die Hörgeschichtsblöcke in aufeinanderfolgende Epochen mit einer Länge von 60 s unterteilt. Da die Längen der Hörgeschichtsblöcke keinem exakten Vielfachen von 60 s entsprachen, waren die letzten Epochen kürzer. Anschließend wurden die Daten auf 250 Hz heruntergetastet.

Aus den Audiodaten der Hörgeschichten wurde die Ableitung der Spracheinhüllenden bestimmt. Dazu wurde der Absolutbetrag des analytischen Signals gebildet, das zuvor mithilfe der Hilberttransformation berechnet wurde. Die transformierten Signale wurden durch einen Nullphasen Butterworth Tiefpassfilter dritter Ordnung bei 25 Hz gefiltert, abgeleitet und halbwellengleichgerichtet. Die Audiodaten wurden anschließend analog zu den MEG-Daten in 60 s lange Epochen unterteilt und auf 250 Hz heruntergetastet.

Die Anzahl der Abtastwerte korrespondierender Epochen von Audiosignalen und MEG-Daten wurde nachträglich angeglichen. Dieser Schritt war erforderlich, da der Takt der Triggersignale durch die Soundkarte vorgegeben wurde und nicht exakt mit dem Takt des MEGs synchronisierte (s. Abs. 3.3.1).

Für die Anwendung der Kreuzkorrelation wurden die Epochen der Audiosignale und MEG-Daten in 10 s lange Epochen aufgeteilt. Das 10 s lange Fenster wurde dabei mit einer Schrittweite von 4 s über die 60 s andauernden Epochen bewegt. Durch diesen Überlapp wurden zusätzliche Epochen erzeugt. Waren für einen Probanden alle vier Hörgeschichtsblöcke verfügbar, entstanden so 454 Epochen. Die epochierten MEG- und Audiosignale wurden danach durch kanalweise Bildung des Z-Scores normiert. Das allgemeine Vorgehen zur Berechnung der Kreuzkorrelationsfunktionen ist in Abbildung 3.5 dargestellt.

Sensorraum

Für jeden der 306 Kanäle wurde die normierte Kreuzkorrelationsfunktion \hat{R}_{xy} zwischen MEG-Signal \mathbf{y} und der Ableitung der Spracheinhüllenden \mathbf{x} berechnet. Jede

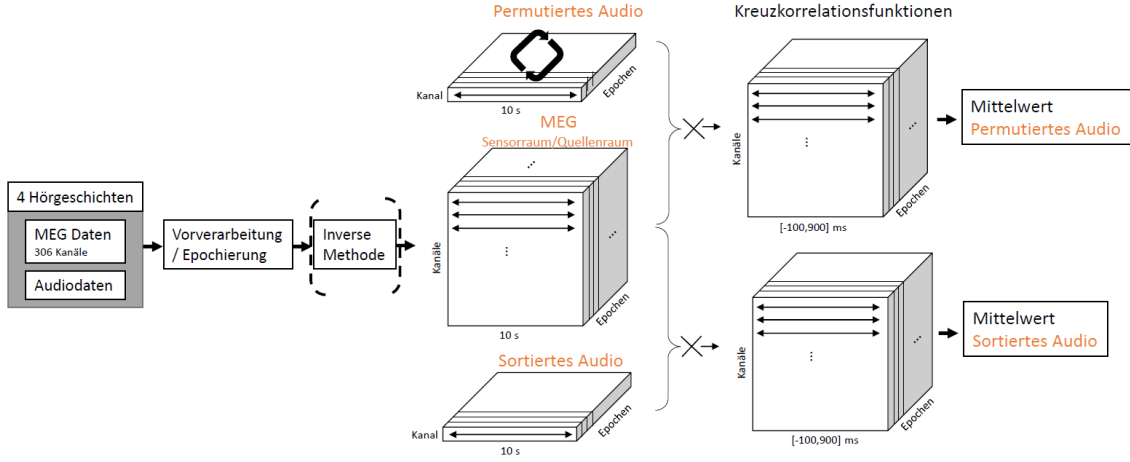


Abbildung 3.5: Vorgehen zur Berechnung der Kreuzkorrelationsfunktionen. Die MEG- und Audiosignale aller vier Hörgeschichtsblöcke wurden zusammen vorverarbeitet und epochiert (s. Text). Durch Anwendung einer inversen Methode (Beamformer, MNE) konnten die MEG-Signale auch im Quellenraum betrachtet werden. Die MEG-Signale wurden mit den Ableitungen der Spracheinhüllenden aus den Audiodaten kreuzkorreliert. Dazu wurden die präsentierten Audiodaten verwendet (sortiert) oder eine zufällige Permutation der epochierten Audiodaten. Die Kreuzkorrelation wurde für jeden Kanal und jede Epoche durchgeführt. Die Anzahl der Kanäle unterschied sich je nachdem, ob die MEG-Signale im Sensorraum oder Quellenraum betrachtet wurden. Schließlich wurden die Kreuzkorrelationsfunktionen beider Konditionen über alle Epochen gemittelt.

Epoche markierte dabei einen anderen Zeitabschnitt des Signals.

$$\hat{R}_{xy}(m) = \frac{1}{\sqrt{R_{xx}(0)R_{yy}(0)}} R_{xy}(m) \quad (3.10)$$

Die Kreuzkorrelationsfunktion R_{xy} wurde durch die zugehörigen Autokorrelationsfunktionen $R_{xx}(0)$ und $R_{yy}(0)$ normiert.

$$R_{xy}(m) = \begin{cases} \sum_{n=1}^{N-m} x_n y_{n+m} & , m \geq 0 \\ R_{yx}(-m) & , m < 0 \end{cases} \quad (3.11)$$

Der Parameter m gibt den zeitlichen Versatz beider Signale in Abtastwerten an. In dieser Studie wurde m so gewählt, dass der Versatz beider Signale zwischen -100 und 900 ms lag. Der Wert der Kreuzkorrelation \hat{R}_{xy} bei -100 ms gibt die Beziehung zwischen den Audiosignalen und den MEG-Signalen 100 ms zuvor an. Offensichtlich sollte die Kreuzkorrelation dort einen kleinen Wert annehmen.

Um die berechneten Kreuzkorrelationsfunktionen zwischen präsentiertem Audiosignal und zugehörigem gemessenen MEG-Signal vergleichen zu können, wurde als Kontrollbedingung die Kreuzkorrelationsfunktion mit einer zufälligen Permutation der Epochen der Audiosignale berechnet. In einem letzten Schritt wurde der Mittelwert über alle Epochen für beide Konditionen gebildet.

Der statistische Vergleich der Kreuzkorrelationen beider Konditionen wurde durch

einen clusterbasierten Permutationstest durchgeführt (s. Abs. 2.9). Dafür wurden nur die 102 Magnetometer-Kanäle verwendet. Für den statistischen Vergleich von (Sensor, Zeit)-Paaren wurde der t-Test für abhängige Stichproben verwendet und auf der Basis resultierender t-Werte mit p-Werten < 0.05 raumzeitliche Cluster, die mindestens drei Magnetometer umfassten, gebildet. In jedem Cluster wurden alle t-Werte aufsummiert und die Summe mit dem Monte-Carlo-Schätzer der Permutationsverteilung als Teststatistik verglichen. Ein Cluster galt als signifikant, sobald die Summe der t-Werte das 99.9 % Quantil der Permutationsverteilung überschritt (kritisches Alpha-Level 0.001).

Die Permutationsverteilung wurde durch 5000 Iterationen geschätzt, in denen die Mittelwerte der Probanden zufällig auf beide Konditionen verteilt wurden und die Summe der t-Werte des größten Clusters als Teststatistik berechnet wurde.

Quellenraum

Die Analyse der Daten im Quellenraum unterschied sich nur in wenigen Aspekten von der im Sensorraum. Damit alle Sensoren gleichgewichtet in der Quellenrekonstruktion verwendet werden konnten, wurde auf die MEG-Signale vor der Epochierung eine Whitening-Transformation angewandt. Die inversen Methoden wurden auf die epochierten MEG-Signale angewandt (s. Abb. 3.5). Die Kovarianzmatrix des Beamformers wurde durch die MEG-Signale der Hörgeschichten geschätzt und die Filter für jede der 1459 Positionen im volumenbasierten Quellenmodell berechnet. Durch Anwendung der Filter wurden die einzelnen Epochen mit 306 MEG-Kanälen in Epochen mit 1459 virtuellen Kanälen umgerechnet. Dieses Vorgehen war analog für MNE, mit der Ausnahme, dass das oberflächenbasierte Quellenmodell zur Berechnung von 8000 virtuellen Kanälen verwendet wurde. Um die Nutzung von Arbeitsspeicher während der Berechnung zu beschränken, wurden die MEG-Daten für die MNE-Methode von 250 auf 150 Hz heruntergetastet und die Schrittweite in der Epochierung von 4 auf 8 s erhöht. Nutzte man alle Hörgeschichtsblöcke, standen so für die MNE-Methode 245 Epochen für die Mittelung zur Verfügung.

Der statistische Vergleich beider Konditionen wurde für Beamformer und MNE ebenfalls durch einen clusterbasierten Permutationstest durchgeführt. In beiden Fällen wurden dazu alle virtuellen Kanäle genutzt. Für die Schätzung der Permutationsverteilung wurden beim Beamformer 5000 Iterationen und bei der MNE-Methode 2500 Iterationen verwendet. Die Beschränkung der Iterationen auf die Hälfte war erforderlich, um die Auslastung des Arbeitsspeichers zu minimieren. Ein Cluster galt als signifikant, sobald dessen Teststatistik das 99.9 % Quantil der Permutationsverteilung überschritt (kritisches Alpha-Level 0.001).

3.2.4 Linearer Dekodierer

Die Analyse der Daten mittels eines linearen Dekodierers zur Vorhersage von Spracheinhüllenden (s. Abs. 2.10) wurde im Falle der Hörgeschichten für Proband 2 bis 24 durchgeführt. Für die Sätze aus dem Oldenburger Satztest waren die Messdaten von Proband 3 durch Probleme mit dem Trigger nicht verwendbar. Falls nicht explizit erwähnt, wurden alle 306 MEG-Kanäle für die Rekonstruktion benutzt.

Hörgeschichten

Die Analyse der Daten orientierte sich an O’Sullivan et al. (2015) und Mirkovic et al. (2015). Da in der Analyse alle Hörgeschichtsblöcke verwendet wurden, wurden die entsprechenden Dateien für jeden Probanden zusammengefügt und der Abschnitt mit den Chirp-Stimuli entfernt. Die MEG-Daten wurden zuvor durch MaxFilter vorverarbeitet. Auf die zusammengefügten Daten wurde die berechnete ICA angewandt und markierte Komponenten entfernt. Die MEG-Daten wurden durch einen Nullphasen Butterworth Filter vierter Ordnung zwischen 2 und 8 Hz gefiltert. Durch das Triggersignal, das jede Sekunde zusammen mit den Hörgeschichten von der Soundkarte ausgegeben wurde, wurden die Hörgeschichtsblöcke in aufeinanderfolgende Epochen mit einer Länge von 60 s unterteilt und zu kurze Epochen verworfen. Anschließend wurden die Daten auf 64 Hz heruntergetastet.

Die Spracheinhüllenden der Audiodaten wurden bestimmt, indem der Absolutbetrag des analytischen Signals mithilfe der Hilberttransformation berechnet und die transformierten Signale durch einen Nullphasen Butterworth Tiefpassfilter vierter Ordnung bei 8 Hz gefiltert wurden. Analog zu den MEG-Daten wurden die Spracheinhüllenden in 60 s lange Epochen unterteilt, zu kurze Epochen entfernt und auf 64 Hz heruntergetastet.

Die Anzahl der Abtastwerte korrespondierender Epochen von MEG und Audiosignalen wurde nachträglich angeglichen. Waren alle vier Hörgeschichten für einen Probanden verfügbar, resultierten 33 Epochen mit MEG-Signalen und zugehörigen Spracheinhüllenden, die anschließend durch kanalweise Bildung des Z-Scores normiert wurden. Als Kontrollbedingung wurde die Reihenfolge der Epochen der Spracheinhüllenden zufällig permutiert.

Für jeden Probanden wurde ein individueller und ein generalisierter Dekodierer trainiert. Für das Training des individuellen Dekodierers wurden nur die Daten des jeweiligen Probanden verwendet und für den generalisierten Dekodierer die Daten aller anderen Probanden. Beide Dekodierer wurden zusätzlich in zwei Konditionen untersucht. Sie verwendeten für die Einhüllendenrekonstruktion entweder den gesamten Latenzbereich zwischen 0 und 300 ms oder nur einzelne Latenzen zwischen -200 und 1000 ms in 15 ms Schritten. Eine Latenz von -200 ms gibt die Beziehung zwischen der Spracheinhüllenden und den MEG-Signalen 200 ms zuvor an. Offensichtlich sollte der Dekodierer diese MEG-Signale in der Vorhersage der Spracheinhüllenden kaum

gewichten.

Es wurde ein quadratischer Regularisierungsansatz verwendet (s. Gl. (2.90)) und der Regularisierungsparameter λ für jeden Probanden empirisch bestimmt. Für jede der M Epochen eines Probanden (27 für Proband 3, sonst 33) wurde ein Dekodierer trainiert.

Die Bestimmung des Regularisierungsparameters λ und die Evaluation der individuellen Dekodierer wurde für jeden Probanden mit einer M -fachen Kreuzvalidierung durchgeführt. Die Epochen wurden M -fach rotiert, sodass jede Epoche einmal als Testdaten verfügbar war und die übrigen $M - 1$ Epochen als Trainingsdaten verwendet wurden. Dazu wurden die Gewichte der $M - 1$ Dekodierer der Trainingsdaten gemittelt und aus den Testdaten die Spracheinhüllende rekonstruiert. Die Güte der Rekonstruktion wurde evaluiert, indem die rekonstruierte Spracheinhüllende mit der tatsächlich präsentierten Spracheinhüllenden und einer nichtpräsentierten Spracheinhüllenden der Kontrollbedingung korreliert wurde. Dazu wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient verwendet. Eine Epoche wurde dabei als korrekt dekodiert angenommen, falls der Korrelationskoeffizient mit der präsentierten Spracheinhüllenden größer als der Korrelationskoeffizient mit der Kontrollbedingung war. Der Anteil korrekt dekodierter Epochen wurde als Dekodierungsrate D_R bezeichnet. Wurden also K Epochen korrekt dekodiert, ergab sich $D_R = K/M$. Die M -fache Kreuzvalidierung wurde zuvor für verschiedene Werte von λ ($10^{-6}, 10^{-4}, \dots, 10^6$) durchgeführt und der Wert von λ mit den größten Korrelationswerten zwischen den rekonstruierten und präsentierten Spracheinhüllenden nachfolgend benutzt.

Die generalisierten Dekodierer wurden für jeden Probanden angewandt, indem die Gewichte der Dekodierer aller Epochen von allen anderen Probanden gemittelt wurden und die Spracheinhüllenden der M Epochen des verbleibenden Probanden rekonstruiert wurden. Anschließend wurde analog durch Vergleich mit dem Korrelationskoeffizienten der Kontrollbedingung die Dekodierungsrate D_R berechnet. Individuelle und generalisierte Dekodierer verwendeten innerhalb eines Probanden die gleiche Permutation der Spracheinhüllenden als Kontrollbedingung.

Bei den verwendeten linearen Dekodierern $\mathbf{g}(\tau, n)$ handelte es sich um Matrizen, falls mehrere verschiedene Latenzen τ für die Rekonstruktion verwendet wurden oder um Vektoren, falls nur ein Zeitpunkt in die Rekonstruktion einging (s. Gl. (2.89)). Aus diesem Grund wurden die Gewichte des Dekodierers in Form von Topoplots räumlich visualisiert, indem die Gewichte aller Kanäle n , zu einem Zeitpunkt oder über mehrere Zeitpunkte gemittelt, auf ein Layout der MEG-Sensoren projiziert wurden.

Oldenburger Satztest

Die Analyse der Daten orientierte sich an Vanthornhout et al. (2018). Auf die Aufnahme mit den einzelnen Sätzen aus dem OLSA wurde zuerst der MaxFilter und danach die zuvor berechnete ICA angewandt und markierte Komponenten entfernt. Die MEG-Daten wurden durch einen Nullphasen Butterworth Tiefpassfilter sechster Ordnung mit der Grenzfrequenz 4 Hz und anschließend durch einen Nullphasen Butterworth Hochpassfilter vierter Ordnung und einer Grenzfrequenz von 0.5 Hz gefiltert. Die einzelnen 120 Sätze wurden epochiert und auf 64 Hz heruntergetastet. Jede Epoche umfasste den vollständigen Satz plus 0.5 s post-stimulus.

Die Spracheinhüllenden wurden nach Biesmans et al. (2016) extrahiert. Dazu wurde eine Gammaton-Filterbank (Søndergaard & Majdak 2013, Søndergaard et al. 2012) mit 28 Kanälen verwendet, die jeweils ein ERB (Equivalent Rectangular Bandwidth) mit Bandmittenfrequenzen von 50 bis 5000 Hz umfassten. Durch Bildung des Absolutbetrags und Potenzierens mit 0.6 wurde die Einhüllende von jedem der 28 Kanäle berechnet und alle Einhüllenden gemittelt. Die gemittelte Einhüllende wurde mit den gleichen Filtereinstellungen des MEG-Signals zwischen 0.5 und 4 Hz gefiltert und auf 64 Hz heruntergetastet. Schließlich wurden die Einhüllenden der einzelnen Sätze auf die Länge der entsprechenden MEG-Epochen mit Nullen ergänzt.

MEG-Signale und Spracheinhüllende wurden durch kanalweise Bildung des Z-Scores normiert.

Für jeden Probanden wurde ein individueller linearer Dekodierer auf den Daten aller Hörgeschichten trainiert (siehe oben). Die MEG- und Audiosignale der Hörgeschichten wurden dazu analog zu den Daten der OLSA-Sätze vorverarbeitet. Der Dekodierer nutzte alle Latenzen zwischen 0 und 300 ms für die Rekonstruktion der Einhüllenden und es wurde eine Einheitsmatrix für die Regularisierung verwendet. Der trainierte Dekodierer wurde auf die Olsa-Sätze angewandt. Die Güte der Rekonstruktion wurde evaluiert, indem der Spearman-Korrelationskoeffizient zwischen der rekonstruierten Spracheinhüllenden und der Einhüllenden des OLSA-Satzes berechnet wurde.

Um die Güte des trainierten Dekodierers zu testen, wurde analog zu den Hörgeschichten durch eine Kontrollbedingung permutierter Einhüllenden die Dekodierungsrate jedes individuellen Dekodierers berechnet.

3.3 Implementierung im Detail

Die Analyse der MEG-Daten erforderte eine Reihe von Schritten, die entweder im ersten Moment weniger offensichtlich waren oder zum Teil einen erheblichen Zeitaufwand in Anspruch nahmen. Daher sollen sie kurz etwas näher beleuchtet werden.

3.3.1 Triggerung von Events

Die Triggersignale zum Markieren von Events wurden zusammen mit den akustischen Signalen über die Soundkarte ausgegeben. Das Event wurde in der Amplitude des Triggersignals kodiert, das in Form eines Rechteckpulses über den SPDIF-Ausgang der Soundkarte an eine Triggerbox gesendet wurde, die speziell für das MEG von der Werkstatt der Universität Oldenburg angefertigt wurde.

Die folgenden Angaben wurden Elekta (2011, S.14) und NeuroSpin-MEG (n.d.) entnommen. Das MEG verfügt über 16 interne Triggerkanäle, von denen 8 im Regelfall für die Stimuli verwendet werden. Die Triggerbox übersetzt die Amplitudencodierung des Pulses in eine Bitmaske, die die einzelnen digitalen Triggerkanäle des MEGs ansteuert (STI001-STI016, 1: an, 0: aus). Zusätzlich gibt es einen weiteren Summenkanal (STI101), der analog ist und die Spannungen aller anderen Kanäle aufsummiert und den Wert der Bitmaske angibt. Die Triggerkanäle werden zusammen mit den regulären MEG- und EEG-Kanälen vom MEG aufgezeichnet.

Durch die Verwendung von 8 Triggerkanälen hat man $2^8 - 1$ mögliche Triggersignale. Ein Puls innerhalb eines Kanals führt zu einem gesetzten Bit (STI001 $\rightarrow 2^0$, STI002 $\rightarrow 2^1$, ..., STI016 $\rightarrow 2^{15}$, STI101 $\rightarrow \sum_{i=1}^{16} \text{STI00i}$).

Die 120 einzelnen Sätze aus dem Oldenburger Satztest wurden durch Bitmasken codiert, die im Summenkanal die Zahlen von 1 bis 120 ergaben. Z.B. wurde Satz 5 durch die angeschalteten Kanäle STI001 und STI003 codiert ($2^0 + 2^2 = 5$). Das Triggersignal wurde zeitgleich mit dem Beginn des Satzes von der Soundkarte ausgegeben.

Jeder einzelne Chirp-Stimulus wurde durch den Kanal STI001 und damit durch das erste Bit codiert. Im Summenkanal STI101 ist jeder Chirp so durch eine 1 markiert. Die Hörgeschichten wurden durch den Kanal STI002 getriggert und damit durch das zweite Bit codiert und sind im Summenkanal mit einer 2 markiert. Die Triggerpulse wurden für die Hörgeschichten sekundlich im Takt der Soundkarte bis zum Ende der Hörgeschichte versendet, beginnend mit dem ersten Abtastwert der Hörgeschichte. Die Epochierung der Hörgeschichten und des zugehörigen Audiomaterials wurde wie folgt umgesetzt. Die mit 1000 Hz abgetasteten MEG-Signale und mit 44100 Hz abgetasteten Audiosignale wurden auf 250 Hz heruntergetastet und in 60 s lange Epochen aufgeteilt. Da die Ausgabe des Triggersignals sekundlich über die Soundkarte erfolgte, entsprachen $250 \cdot 60 = 15000$ Abtastwerte des Audiosignals 60 s. Die MEG-Signale wurden epochiert, indem die zugehörigen Triggersignale in den

gemessenen Triggerkanälen identifiziert wurden. Dabei lagen 60 Triggerpulse in den MEG-Signalen im Schnitt 15007 Abtastwerte auseinander. Dies entspricht einer Differenz von sieben Abtastwerten auf 60 s bei 250 Hz oder 28 Abtastwerten auf 60 s bei 1000 Hz. In 60 s baut sich somit ein zeitlicher Versatz von etwa 28 ms zwischen dem Signal der Soundkarte und dem des MEGs auf.

Damit die Epochen der MEG- und Audiosignale die gleiche Zahl an Abtastwerten enthielten, musste folglich das MEG-Signal um den Überhang an Abtastwerten gekürzt werden.

3.3.2 MaxFilter

In Abschnitt 2.6 wurde beschrieben, dass der MaxFilter zur Unterdrückung von Störsignalen, zur Kompensation von Bewegungsartefakten und zur Transformation von Kopfpositionen verwendet werden kann.

Der MaxFilter wurde auf einer virtuellen Maschine durch ein angepasstes Bash-Skript ausgeführt, das die MaxFilter-Befehle, eingebettet in einer Schleife über alle Probanden, enthielt. Zur Unterdrückung von Störsignalen wurde auf jede Rohdatei die tsss-Methode angewandt (2x Leerraummessungen, 1x Sätze aus OLSA, 4x Hörgeschichten). Weiterhin wurde für alle Rohdateien eines Probanden, abgesehen von den Leerraummessungen, eine Bewegungskorrektur der MEG-Signale durchgeführt und die Signale aller fünf verbleibenden Rohdateien auf eine gemeinsame Kopfposition transformiert.

Als Kopfposition wurde die mittlere Kopfposition im ersten Block der Messung (OLSA-Sätze) verwendet. Aus diesem Grund befindet sich der Kopf eines Probanden in allen Messungen an der gleichen Position im MEG-Koordinatensystem. Dies ist aus zwei Gründen sinnvoll: (1) Da die Sensoren im Sensorhelm des MEGs fest montiert und nicht wie beim EEG auf dem Kopf befestigt sind, führen Bewegungen des Probanden zu Veränderungen in den gemessenen Signalen jedes Sensors. Durch eine feste Kopfposition innerhalb eines Blocks, und sogar über mehrere Messblöcke, wird diese Variabilität des Signals reduziert. Dadurch können die MEG-Signale der verschiedenen Blöcke zusammengefügt und gemeinsam analysiert werden. (2) Die Berechnung der Ableitungsfelder in der Vorwärtslösung hängt von den Positionen der Quellen (Kopf des Probanden) und der MEG-Sensoren ab. Da die Kopfpositionen in allen Messblöcken identisch sind, müssen die Ableitungsfelder nur einmal pro Proband berechnet werden und sind auf alle seine Messdaten anwendbar.

Noch eine Anmerkung: Vor der Transformation muss gewährleistet sein, dass sich die Kopfpositionen innerhalb eines Blocks und zwischen den Blöcken nicht zu sehr unterscheiden. Unterscheiden sich die Kopfpositionen mehr als 25 mm, kann eine Transformation zu einem Anstieg von Rauschen in den MEG-Signalen führen (Elekta 2012, S.62).

3.3.3 Quellenmodellierung

Kopfmodelle, Quellenmodelle, Atlanten und Ableitungsfelder

Für die Konstruktion der Ableitungsfelder als Ergebnis der Vorwärtslösung (s. Abs. 2.3.1) wurden Kopfmodell, Quellenmodell und die geometrische Anordnung der Sensoren für jeden Probanden benötigt.

Um sinnvolle Berechnungen durchführen zu können, mussten zuerst die MEG-Sensoren und die strukturelle MRT-Aufnahme des Kopfes in das selbe Koordinatensystem überführt werden (s. Abs. 2.5). Durch die Verwendung der HPI-Spulen wurden die MEG-Sensoren auf das Kopfkoordinatensystem eines Probanden koregistriert. Die MRT-Aufnahme wurde durch Markierung der Positionen von LPA, RPA und Nasion, und unter Verwendung weiterer digitalisierter Positionen der Kopfform, manuell auf das Kopfkoordinatensystem koregistriert.

Die Kopfmodelle zur Beschreibung der Volumenleitung wurden mithilfe der MRT-Aufnahme der Probanden berechnet. Durch eine Segmentierung der MRT-Aufnahme wurden die Voxel Gewebetypen zugeordnet (Kopfhaut, Schädel, Gehirn). Darauf aufbauend existieren verschiedene Arten von Kopfmodellen, die sich im Grad der Detailstufe unterscheiden. Für die MEG-Daten wurde ein semi-realistisches Kopfmodell von Nolte (2003) verwendet. Dieses verwendet nur die äußere Hülle des Gehirns als Grenzfläche zum Schädel. Auf der Basis einer Tesselierung dieser Oberfläche wurde das einschalige Kopfmodell (single-shell head model) berechnet (s. Abb. 3.6). Für MEG ist die Annahme eines solch einfachen Kopfmodells gerechtfertigt, denn durch die schlechte elektrische Leitfähigkeit des Schädels ist der Beitrag zum Magnetfeld von Schädel und Kopfhaut vernachlässigbar (Hamalainen & Sarvas 1989). Da das EEG an der Kopfoberfläche abgeleitet wird, müssen die elektrischen Leitfähigkeiten von Schädel und Kopfhaut mitberücksichtigt werden. Aus diesem Grund erfordert EEG aufwändigere Kopfmodelle, z.B. ein BEM- (boundary element method) oder FEM- (finite element method) Kopfmodell. In Abbildung 3.7(b) ist ein BEM-Kopfmodell dargestellt.

Innerhalb dieser Studie wurden zwei Arten von Quellenmodellen verwendet. Das erste Quellenmodell definierte die Dipolpositionen in einem dreidimensionalen Gitter (s. Abb. 3.6(a)). Dazu wurde ein reguläres 3D-Gitter verwendet, das auf einem MRT-Template in MNI-Koordinaten basierte. Durch die Koregistrierung von individueller MRT-Aufnahme des Probanden auf das MRT-Template wurde das 3D-Gitter durch die inverse Transformation in das Koordinatensystem des Probanden transformiert. Dort ist das Gitter nicht mehr regulär. Aus diesem Grund entsprechen gleiche Gitterpositionen unterschiedlicher Probanden den gleichen Koordinaten im MNI-Koordinatensystem des Templates, aber unterschiedlichen Koordinaten im individuellen Kopfkoordinatensystem. Dies erleichterte die Gruppenanalyse erheblich, da die Signale gleicher Dipolpositionen in MNI-Koordinaten so leicht über alle Probanden gemittelt werden konnten. Dieses Quellenmodell wird fortan als volu-

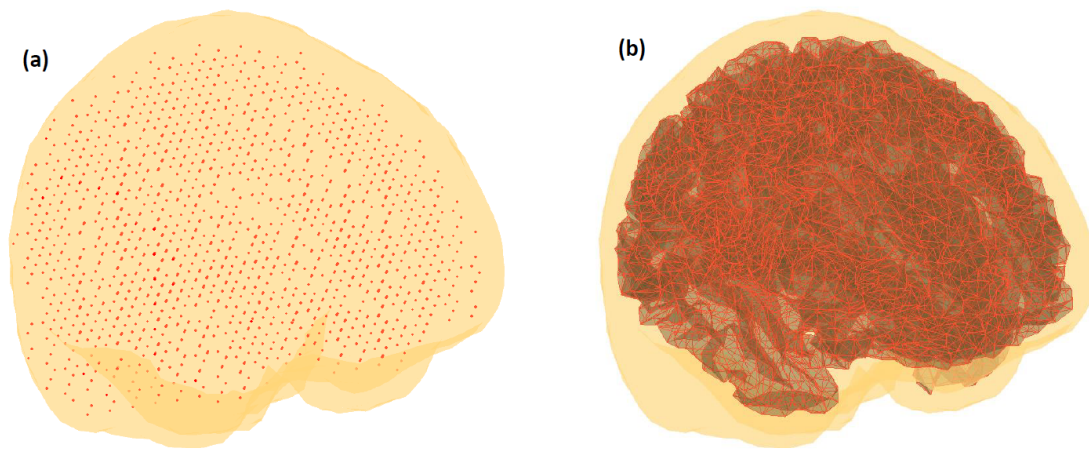


Abbildung 3.6: Kopfmole und Quellenmole eines Probanden. In Gelb ist ein einschaliges Kopfmole nach Nolte (2003) dargestellt und in Rot zwei verschiedene Quellenmole. (a) Volumenbasiertes Quellenmodell in Form eines 3D-Gitters, das auf einem regulären 3D-Gitter in MNI-Koordinaten beruht. Das Modell umfasst 1459 Dipolpositionen. (b) Oberflächensbasiertes Quellenmodell, das auf einer Tessellierung der Kortexoberfläche durch FreeSurfer und HCP-Workbench beruht. Das Modell umfasst 4000 Dipolpositionen pro Hemisphäre.

menbasiertes Quellenmodell bezeichnet.

Das zweite Quellenmodell basierte auf einer Oberflächenbeschreibung des Kortex und erforderte eine aufwändigere Berechnung. Mit einem angepasstem Bash-Skript wurden die koregistrierten MRT-Aufnahmen durch FreeSurfer für jeden Probanden vorverarbeitet. Da die Oberflächenbeschreibungen des Kortex durch FreeSurfer zu detailliert für die räumliche Auflösung des MEGs waren, wurde die Anzahl der Vertices für die Oberflächenbeschreibung auf 4000 Vertices pro Hemisphäre reduziert. Dazu wurden die Ergebnisse von FreeSurfer mit der HCP-Workbench-Software weiterverarbeitet. Die FreeSurfer Oberflächenbeschreibungen wurden zunächst auf ein Template koregistriert und die Anzahl der Vertices anschließend auf 4000 pro Hemisphäre reduziert. Die Durchführung einer Gruppenanalyse wurde hierdurch ebenfalls stark vereinfacht, da sich durch die Koregistrierung auf das Template gleiche Vertices verschiedener Probanden an identischen Positionen im Template befanden. Die Berechnung solch eines Quellenmodells dauerte etwa 5 h pro Proband und das Resultat ist in Abbildung 3.6(b) dargestellt. Dieses Quellenmodell wird fortan als oberflächensbasiertes Quellenmodell bezeichnet.

Der Grund für zwei unterschiedliche Quellenmole lag in deren Verwendbarkeit. Der Beamformer war mit beiden Quellenmolen verwendbar. Die Anwendung der MNE-Methode erforderte jedoch ein Oberflächenmodell des Kortex als Quellenmodell. Da die Studie dieser Arbeit auditorisch ist und die Quellen in den beiden auditorischen Kortexen höchstwahrscheinlich zu einem gewissen Grad korrelieren, wurde die MNE-Lösung einer Beamformer-Lösung vorgezogen (s. Abs. 2.3.2). Da der Beamformer hinreichend robust bei geringeren Korrelationen ist und das 3D-Gitter als Quellenmodell einen geringeren Rechenaufwand erforderte, wurde diese Kombinati-

on ebenso verwendet.

Die Punkte innerhalb des Quellenmodells können spezifischen Regionen im Gehirn zugeordnet werden. Die Zuordnung einzelner Punkte zu anatomischen oder funktionellen Regionen des Gehirns wird durch einen Atlas beschrieben. In diesem Zusammenhang wurde z.B. der AAL-Atlas (Tzourio-Mazoyer et al. 2002) für die volumenbasierten Quellenmodelle (s. Abs. 3.3.3) in MNI-Koordinaten verwendet. Durch Anwendung des Atlas ist es möglich, mehrere virtuelle Kanäle zu einer ROI (region of interest) zusammenfassen und zusammen zu analysieren. Dies erlaubt die Anzahl der betrachteten virtuellen Kanäle auf die ROI zu beschränken, z.B. bei der Berechnung eines Mittelwertes.

Die Berechnung der Ableitungsfelder in FieldTrip erforderte das Kopfmodell, das Quellenmodell und die Sensorgeometrie im gleichen Koordinatensystem. Die Situation ist in Abbildung 3.7 für MEG (a) und EEG (b) dargestellt. Das Ableitungsfeld wurde für jede Dipolposition innerhalb des Quellenmodells berechnet. Im Falle eines freien Dipols wurden die Ableitungsfelder für die x, y, z-Richtung berechnet.

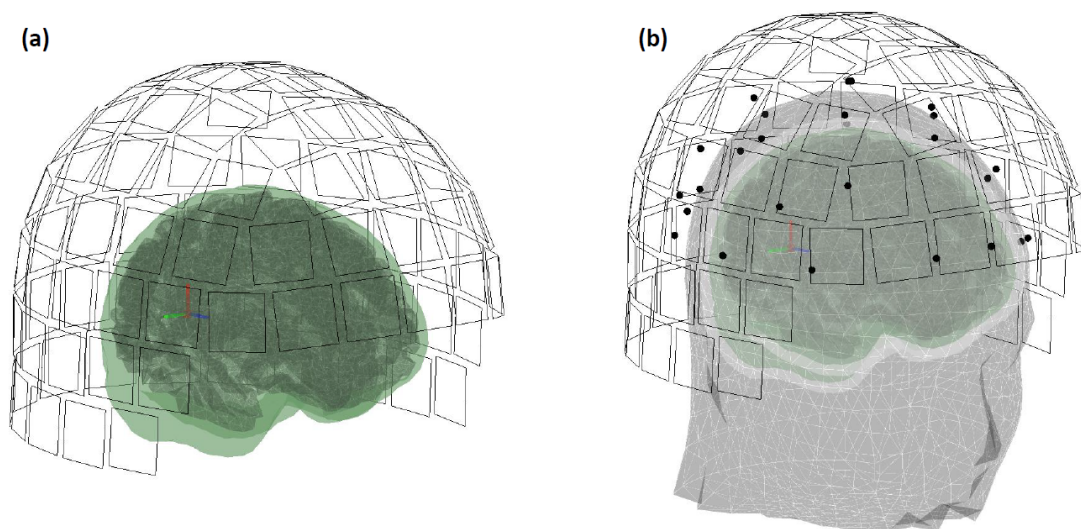


Abbildung 3.7: Komplette Geometrie zur Berechnung der Ableitungsfelder für den Piloten der Studie. Die Messung des Piloten umfasste MEG und EEG. Die 102 Senortriplets des MEGs sind durch eckige Felder dargestellt. Zusätzlich wurde eine Dipolposition innerhalb des Quellenmodells im rechten Gyrus temporalis transversus markiert. Die Achsen geben potentielle Dipolorientierungen an (x-Achse: grün, y-Achse: blau, z-Achse: rot). (a) Geometrie für das MEG mit ein-schaligem Kopfmodell (grün) und oberflächenbasiertem Quellenmodell des Kortex (schwarz). (b) Gemeinsame Geometrie für MEG und EEG mit BEM-Kopfmodell und oberflächenbasiertem Quellenmodell des Kortex. Die schwarzen Punkte markieren die 32 Positionen der Elektroden. EEG erfordert ein aufwändigeres BEM-Kopfmodell. Dieses umfasst drei Grenzflächen zur Beschreibung von Kopfhaut (dunkelgrau), Schädel (hellgrau) und Gehirn (grün), wobei jedem Kompartiment eine eigene Leitfähigkeit zugeordnet wird.

Beispielhaft wurde in der Abbildung eine Dipolposition im rechten auditorischen Kortex markiert. Ferner wurden in der Analyse zusätzlich fest orientierte Dipole verwendet, die senkrecht zur Kortexoberfläche orientiert waren. Dazu wurde das

Skalarprodukt zwischen dem Ableitungsfeld und dem auf Betrag 1 normierten Normalenvektor für jede Dipolposition im oberflächenbasierten Quellenmodell berechnet (s. Gl. (2.27)).

Das berechnete Ableitungsfeld für die in Abbildung 3.7 markierte Dipolposition ist in Abbildung 3.8 für den Piloten der Studie dargestellt. Aus diesem Grund umfasst das Ableitungsfeld für die angegebene Dipolposition MEG-Sensoren und EEG-Elektroden. Das Ableitungsfeld für das MEG wurde aus Anschauungsgründen zusätzlich in Magnetometer MEG_{MAG} und die zwei orthogonalen planaren Gradiometer MEG_{GRAD} aufgeteilt. Die topographischen Karten (Topoplots) zeigen für Dipole verschiedener Orientierungen (x,y,z) die gemessene Feldverteilung (MEG) bzw. Potentialverteilung (EEG) und damit die Sensitivität der Sensoren bzw. Elektroden für verschiedene Dipole. Das Signal der Gradiometer ist generell schwächer und fokaler als das Signal der Magnetometer, denn die Gradiometer messen Magnetfeldgradienten. Außerdem sind die Signale für den in x-Richtung orientierten Dipol im rechten Gyrus temporales transversus für alle MEG-Sensoren schwächer. Dieser Dipol ist relativ zur Kopfoberfläche radial orientiert (s. Abb. 3.7(b), grüner Pfeil) und verdeutlicht die Tatsache, dass das MEG weniger sensitiv für radial zur Kopfoberfläche orientierte Dipole ist (s. Abs. 2.2.3). Für das EEG ergeben sich diese Einschränkungen nicht. Das EEG ist gleichermaßen sensitiv für radiale und tangentielle Dipole.

Anwendung der inversen Methoden zur Berechnung virtueller Kanäle

Die virtuellen Kanäle im Quellenraum werden durch Anwendung der inversen Methoden auf die MEG-Signale erzeugt. Typischerweise werden diese Methoden auf gemittelte Daten angewendet, da deren größeres Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) eine gute Schätzung der Quellen ermöglicht. Im Kontext dieser Arbeit wurden die inversen Methoden jedoch nicht nur auf gemittelte Signale angewendet (Chirp-Stimulus), sondern auch auf ungemittelte Daten (Hörgeschichten) mit schlechterem SNR. Das Vorgehen ist jedoch für beide Signaltypen analog.

Allen inversen Methoden (Dipolfit, Beamformer, MNE) ist gemein, dass die Berechnung der virtuellen Kanäle (Quellsignale) linear ist. Der Unterschied liegt in den verwendeten Transformationsmatrizen. Die einzige nichtlineare Komponente ist die Bestimmung der optimalen Dipolposition beim Fitten von einzelnen Dipolen (s. Gl. (2.39)). Da die Positionen der Quellen für den Beamformer und MNE schon vorher im Quellenmodell angegeben werden, sind diese Methoden vollständig linear.

Alle drei Methoden verwenden ähnliche Zutaten für den Zusammenbau der Transformation. Die genaue Form der Transformationsmatrix ist nochmal davon abhängig, ob feste oder frei orientierte Dipole verwendet werden. Der Dipolfit benötigt das Ableitungsfeld (s. Gl. (2.38)) für die Konstruktion. Beamformer und MNE erfordern darüber hinaus Kovarianzmatrizen, deren Schätzung hinreichend viele Abtastwerte benötigt. Für die Berechnung der Filter des Beamformers muss vorher die Kovari-

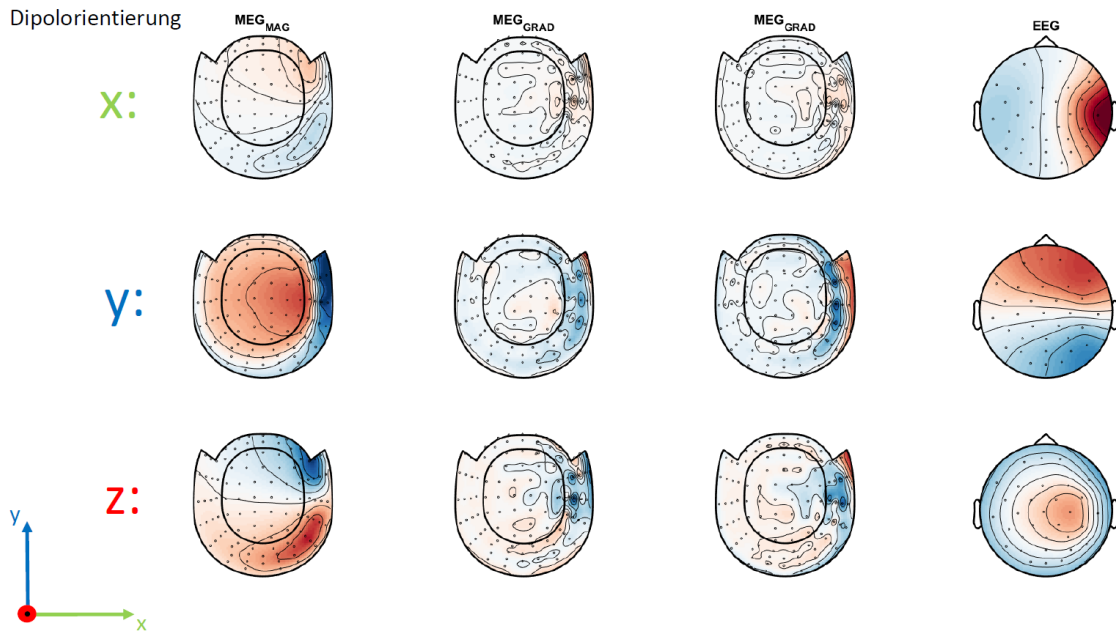


Abbildung 3.8: Ableitungsfeld für einen Dipol im rechten Gyrus temporales transversus für den Piloten der Studie. Das Ableitungsfeld ist in Form von Topoplots dargestellt und gibt die gemessene Feldverteilung für MEG bzw. Potentialverteilung für EEG für verschiedene Dipolorientierungen an. Jeder schwarze Punkt markiert einen Sensor. In den Zeilen sind die verschiedenen Orientierungen des Dipols angegeben und unten links das zugehörige rechtshändige Koordinatensystem. Die z-Achse zeigt aus der Fläche hinaus. Die Farbcodierung und Lage des Dipols ist die gleiche wie in Abbildung 3.7. In den Spalten sind die verschiedenen Sensortypen angegeben. Die MEG-Sensoren wurden aus Anschauungsgründen in Magnetometer MEG_{MAG} und die zwei orthogonalen planaren Gradiometer MEG_{GRAD} aufgeteilt. Das Ableitungsfeld der MEG-Sensoren wurde mit dem einschaligen Kopfmodell berechnet (s. Abb. 3.7 (a)), das Ableitungsfeld der EEG-Elektroden hingegen mit dem BEM-Kopfmodell (s. Abb. 3.7 (b)).

anzmatrix der jeweiligen Messdaten (s. Gl. (2.59)) geschätzt werden. Daher ergaben sich für den Chirp-Stimulus und die Hörgeschichten zwei verschiedene Kovarianzmatrizen. MNE (und ebenso auch der Einsatz von Whitening) erfordert eine Rausch-Kovarianzmatrix (s. Gl. (2.48)), die durch die Leerraummessungen der Probanden geschätzt wurde. Da die MEG-Signale durch den MaxFilter vorverarbeitet wurden und die Kovarianzmatrix die räumliche Struktur der MEG-Signale beschreibt, mussten die Leerraummessungen ebenfalls durch den MaxFilter vorverarbeitet werden. Die kritischen Stellen liegen in einer exakten Berechnung der Ableitungsfelder und einer guten Schätzung der Kovarianzmatrizen. Die Anwendung der inversen Methoden ist dann nur noch eine Matrixmultiplikation.

3.3.4 Besonderheiten der Kovarianzmatrix

Die Anwendung von Methoden zur Quellenrekonstruktion erforderte für die MEG-Daten des Elekta Neuromag Systems eine speziell angepasste Vorverarbeitung. Hierfür gibt es zwei Gründe: (1) Die MEG-Daten umfassen Signale von verschiede-

3 Methoden

nen Sensoren (Magnetometer, Gradiometer) und (2) die MEG-Daten haben nach der Anwendung des MaxFilters keinen vollen Rang mehr.

Die Implementierung zur Lösung dieser Probleme orientierte sich an FieldTrip (2019a). Verwendet man nicht alle Signale in einer gemeinsamen Analyse, sondern analysiert Magnetometer und Gradiometer getrennt, lässt sich das erste Problem leicht vermeiden.

In Abbildung 3.9(a) ist die Kovarianzmatrix der vorverarbeiteten MEG-Daten eines Probanden dargestellt. Das Quadrat in der oberen linken Ecke zeigt die Kovarianz zwischen den Magnetometern, das Quadrat in der unteren rechten Ecke die Kovarianz zwischen Gradiometern und die zwei verbleibenden Quadrate außerhalb der Diagonalen die Kovarianz zwischen Magnetometern und Gradiometern. Das obere linke Quadrat und die beiden Quadrate außerhalb der Diagonalen sind blau und verdeutlichen, dass die Größenordnung der Signale der Magnetometer kleiner als die der Gradiometer ist. Innerhalb der Quellenkonstruktion führt dies zu einer unterschiedlichen Gewichtung von Gradiometern und Magnetometern.

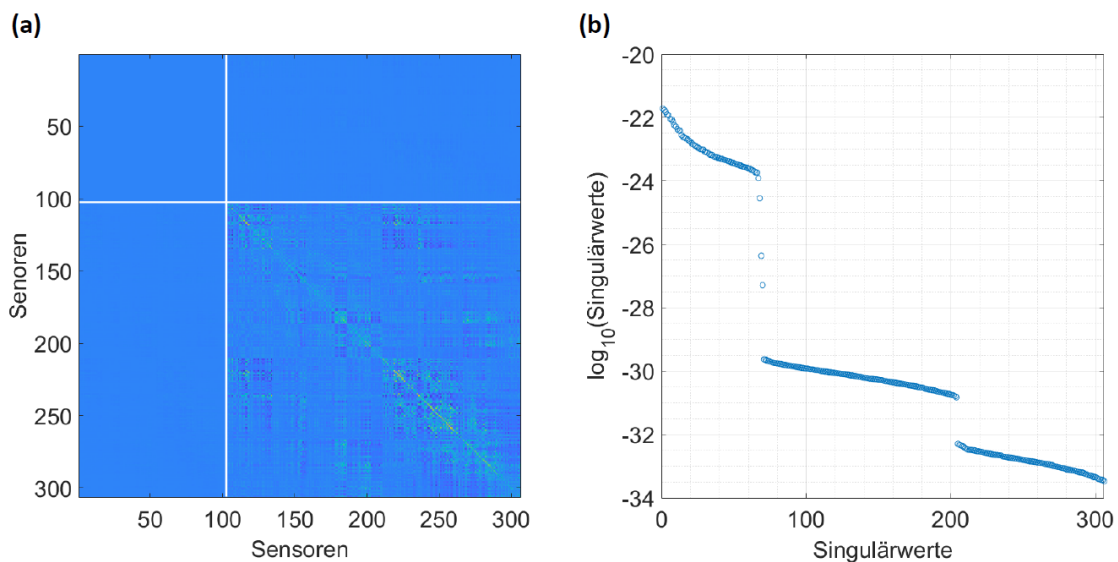


Abbildung 3.9: (a) Kovarianzmatrix der MEG-Signale des ersten Blocks von Hörgeschichte 1 für Proband 2. Das obere linke Quadrat zeigt die Kovarianz zwischen Magnetometern, das untere rechte Quadrat die Kovarianz zwischen Gradiometern und die beiden verbleibenden Quadrate die Kovarianz zwischen Magnetometern und Gradiometern. Auffällig sind die Größenordnungsunterschiede der zwei Sensortypen. (b) Logarithmierte Singulärwerte der Kovarianzmatrix. Der erste Abfall bei 70 markiert die Auswirkung des MaxFilters und der zweite Abfall bei 204 den Größenordnungsunterschied zwischen Magnetometern und Gradiometern.

Weiterhin hat die Kovarianzmatrix durch Anwendung des MaxFilters und der ICA keinen vollen Rang und ist somit singulär. Ebenso kann sie durch zu wenig Daten unzureichend geschätzt sein. Dies führt zu numerischen Problemen in der Berechnung der Inversen.

Der Rang einer Matrix kann durch eine Singulärwertzerlegung (s. Abs. 2.8.2) be-

stimmt werden. Die Anzahl der von Null verschiedenen Singulärwerte σ_i als Einträge der Hauptdiagonalen von $\mathbf{\Sigma}$ gibt den Rang der Matrix an. Die logarithmierten Singulärwerte der Kovarianzmatrix sind in Abbildung 3.9(b) dargestellt. Sie spannen rund 12 Größenordnungen auf und sind auf drei Stufen verteilt. Der starke Abfall bei etwa 70 markiert die Auswirkung des MaxFilters, der etwa 236 räumliche Komponenten entfernt hat. Der zweite Abfall bei 204 markiert den Größenordnungsunterschied zwischen den 102 Magnetometern und den 204 Gradiometern. Da typischerweise nur sehr wenige ICA-Komponenten entfernt werden, ist der Abfall in den Singulärwerten durch ICA in 3.9(b) gegenüber dem MaxFilter vernachlässigbar.

Die Berechnung der Inversen der Kovarianzmatrix, mit vermindertem Rang und Signalen verschiedener Größenordnung, erforderte mathematische Tricks, damit sich das Ergebnis numerisch stabil verhielt. Die Größenordnungsunterschiede wurden durch räumliches Whitening entfernt, indem auf die Signale von Gradiometern und Magnetometern separat eine Whitening-Transformation mit der jeweiligen Kovarianzmatrix angewandt wurde (s. Abs. 2.8.3), sodass deren Varianz jeweils 1 betrug und die Signale räumlich unkorreliert waren. Hierdurch wurden die Signale beider Sensortypen in der Quellenrekonstruktion gleich gewichtet.

Für die Konstruktion der Inversen einer nichtquadratischen oder singulären Matrix kann das Konzept der (Moore-Penrose) Pseudoinversen verwendet werden. Generell lässt sich für eine Matrix $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{m \times n}$ mit Rang r und Singulärwertzerlegung $\mathbf{A} = \mathbf{U}\mathbf{\Sigma}\mathbf{V}^T = \mathbf{U}\mathbf{diag}_{m \times n}(\sigma_1, \dots, \sigma_r, 0, \dots, 0)\mathbf{V}^T$ mit $\sigma_1 \geq \dots \geq \sigma_r > 0$ die Pseudoinverse \mathbf{A}^\dagger durch

$$\mathbf{A}^\dagger = \mathbf{V}\mathbf{diag}_{n \times m}(\sigma_1^{-1}, \dots, \sigma_r^{-1}, 0, \dots, 0)\mathbf{U}^T \quad (3.12)$$

angeben (Ilmoniemi & Sarvas 2019, S.74). Die numerische Berechnung der Singulärwerte der Kovarianzmatrix führt jedoch zu Singulärwerten σ_i , die für $i > r$ nicht exakt null, sondern beliebig dicht an Null sind (s. Abb. 3.9(b)). Aus diesem Grund explodiert der Term σ_i^{-1} in der Berechnung der Pseudoinversen und räumliche Komponenten mit extrem kleinen Singulärwerten (die keinem wirklichen Signal entsprechen) werden zu stark gewichtet. Um dies zu verhindern, wurden Regularisierungstechniken genutzt. In diesem Fall wurde der Rang der Kovarianzmatrix mit einer Singulärwertzerlegung durch die Anzahl κ der Singulärwerte geschätzt, die größer als ein vorgegebener Schwellenwert waren. Alle anderen Komponenten σ_i^{-1} , mit $i > \kappa$, wurden durch 0 ersetzt (truncated SVD).

Die Berechnung der Inversen einer Kovarianzmatrix wurde an verschiedenen Stellen innerhalb der Quellenrekonstruktion verwendet. Um alle Sensoren in der Quellenrekonstruktion (Beamformer, MNE, Einfacher Dipolfit) verwenden zu können, wurde auf die Messdaten die Whitening-Matrix $\mathbf{C}^{-1/2}$ angewendet (s. Gl. (2.82)), wobei \mathbf{C} in diesem Fall die Kovarianzmatrix aus den beiden Leerraummessungen war. Das Whitening wurde immer separat für Magnetometer und Gradiometer durchgeführt.

Zuvor wurde die Kovarianzmatrix regularisiert, indem der Rang κ separat für Magnetometer und Gradiometer geschätzt und das Minimum von beiden κ -Werten für die Regularisierung verwendet wurde.

Neben dem Whitening wurde die Inverse einer weiteren Kovarianzmatrix für den Beamformer benötigt (s. Gl. (2.59)). Diesmal wurden nicht die Leerraummessungen verwendet, sondern die gemessenen MEG-Signale eines Probanden (Chirps, Hörgeschichten).

3.3.5 ICA

Die Implementierung der ICA in FieldTrip nahm verhältnismäßig viel Zeit in Anspruch. Das angedachte Ziel einer automatisierten Identifikation von Komponenten, die Artefakten zuzuordnen sind, konnte nicht umgesetzt werden. Aus diesem Grund umfasste die Auswahl der richtigen Komponenten letztlich eine Reihe von subjektiven Entscheidungen. Teilweise boten die verwendeten FieldTrip-Funktionen nicht die Möglichkeit zur Automatisierung und andererseits war die Definition von Schwellenwerten, die im Entscheidungsprozess für oder gegen eine Komponente sprachen, keineswegs trivial.

Da während der Messung horizontales (H), vertikales (V)EOG und das EKG durch Elektroden mitgemessen wurden, flossen diese drei Kanäle in die Analyse ein. Die Anwendung der ICA zur Entfernung von Komponenten kann in sechs Schritte zusammengefasst werden:

- (1) Vorbereitung der Daten.
- (2) Berechnung der ICA.
- (3) Identifiziere Artefaktevents und epochiere MEG-Daten.
- (4) Anwenden der ICA, um Komponenten der Artefaktepochen zu berechnen.
- (5) Identifiziere Komponenten, die Artefakte enthalten.
- (6) Entferne Komponenten aus den MEG-Daten.

(1) Die Vorverarbeitung der Daten ist in Abbildung 3.10 dargestellt. Da die Berechnung der ICA auf allen gemessenen Daten eines Probanden erfolgte, wurden alle Messblöcke (1x OLSA, 4x Hörgeschichte) zusammengefügt. Alle Daten (EOG, EKG, MEG) wurden zwischen 0.1 und 150 Hz mit einem Bandpass gefiltert und die Netzfrequenz 50 Hz und Vielfache davon herausgefiltert. Der Datensatz wurde aus Effizienz- und Speichergründen auf 400 Hz heruntergetastet und in zwei Datensätze aufgeteilt, in MEG-Signale (306 Kanäle) und Artefaktsignale (3 Kanäle: HEOG, VEOG, EKG) und für die spätere Verwendung abgespeichert. Die MEG-Signale wurden anschließend in 5 sec Blöcke epochiert, um kontaminierte Epochen vor der Ausführung der ICA entfernen zu können. Dazu zählten Epochen, die elektronische Probleme von SQUID's aufwiesen (SQUID-Sprünge) oder deren Signale komplett flach über einen gewissen Zeitraum waren. Die Feststellung solcher Epochen erfolgte

durch automatisierte Funktionen in FieldTrip.

(2) Durch die Anwendung des MaxFilters und der damit verbundenen Unterdrückung von Störsignalen wurde der Rang der MEG-Daten stark reduziert. Der Rang betrug durch den MaxFilter bei 306 Kanälen etwa 60-70, unterschied sich für jeden Probanden jedoch etwas. Die ICA ist nicht in der Lage, mehr sinnvolle sinnvolle Komponenten als der Rang der Daten zu berechnen (FieldTrip 2019c). Führt man die ICA dennoch aus, gibt sie entweder einen Fehler aus, konvergiert nicht während der Bestimmung der Mischungsmatrix oder gibt komplexe Komponenten zurück. Aus diesem Grund musste vor der Anwendung der ICA eine PCA durchgeführt werden, die die Anzahl der Komponenten auf den Rang der MEG-Signale reduzierte (s. Abs. 2.8.4). Die Ergebnisse der ICA wurden schließlich abgespeichert.

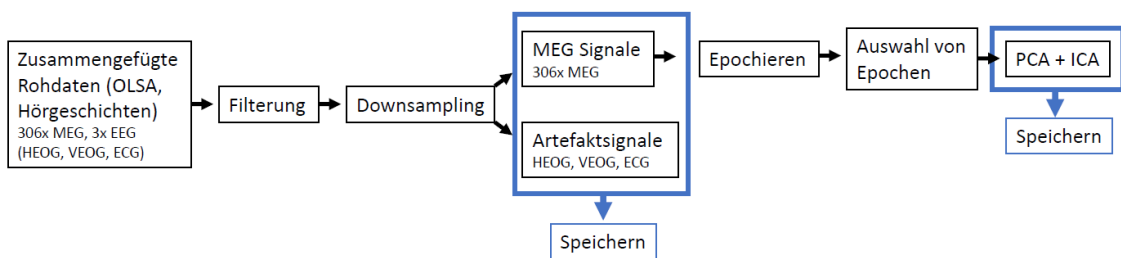


Abbildung 3.10: Vorverarbeitung der Rohdaten für die Anwendung der ICA. Für genauere Informationen siehe Text.

(3) Die vorverarbeiteten Artefaktsignale wurden zur Identifikation von Artefaktevents verwendet (s. Abb. 3.11). Das Auftreten jedes Artefakts (HEOG, VEOG, EKG) wurde separat in jedem der drei Kanäle untersucht und als Event markiert. Als Resultat erhielt man eine Matrix mit Start- und Endpunkten in Abtastwerten für die einzelnen Events jedes Artefakts. Hierbei wurden halbautomatische Funktionen verwendet, die z.B. auf die manuelle Angabe von Schwellenwerten angewiesen waren. Mithilfe der Eventmatrizen wurden die zuvor abgespeicherten MEG-Signale epochiert. Dadurch ergab sich für jedes der drei Artefakte ein Datensatz, dessen Epochen die zugehörigen Artefakte enthielten.

(4) Die zuvor berechnete Entmischungsmatrix aus der ICA wurde auf diese drei Datensätze angewandt. Dadurch wurden die epochierten MEG-Signale jedes Datensatzes in die ICA-Komponenten transformiert. Die epochierten ICA-Komponenten wurden anschließend um das zugehörige epochierte Artefaktsignal ergänzt. Als Resultat erhielt man einen Datensatz für jedes der drei Artefakte (HEOG, VEOG, EKG), der in jeder Epoche ein markiertes Event des Artefakts enthielt. Jede Epoche enthielt somit als Kanäle die ICA-Komponenten, sowie das zugehörige aufgezeichnete Artefakt (s. Abb. 3.11). Durch einen Vergleich des Artefaktkanals mit den ICA-Komponenten wurden nachfolgend die Komponenten identifiziert, die dem jeweiligen Artefakt entsprachen.

(5) Komponenten, die Artefakten entsprechen könnten, wurden durch Berechnung der Kohärenz, der Korrelation und des Mittelwertes ausgewählt (s. Tab. 3.2). Durch

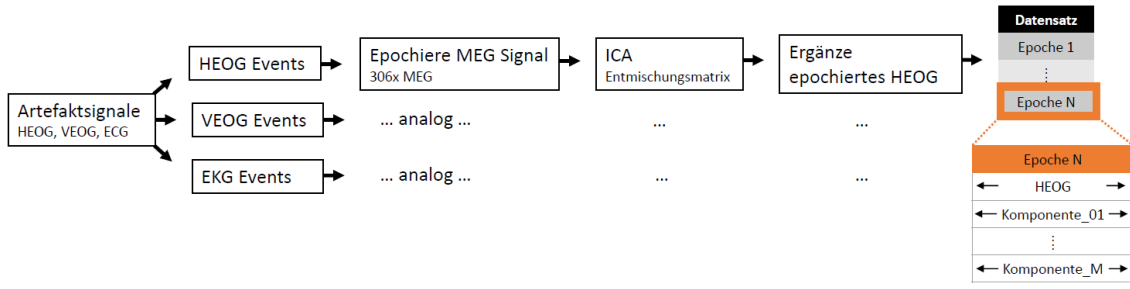


Abbildung 3.11: Epochierung der MEG-Signale durch das jeweilige Artefakt (HEOG, VEOG, EKG). Beispielhaft wurde die Prozesskette für das HEOG-Artefakt angegeben. Die anderen Prozessketten waren analog. Am Ende der Prozesskette erhielt man für jedes Artefakt einen epochierten Datensatz, der als Kanäle die ICA-Komponenten und das zugehörige Artefaktsignal enthielt. Für genauere Informationen siehe Text.

eine anschließende visuelle Inspektion der Topoplots und der Zeitverläufe wurden die finalen Komponenten ausgewählt. Der Mittelwert wurde nur für das EKG-Artefakt berechnet, da nur bei diesem ein einheitlicher Zeitverlauf (P-Welle, QRS-Komplex, T-Welle) in allen Epochen angenommen werden konnte. Die Form der EOG-Artefakte variierte stärker.

Tabelle 3.2: Angewandte Methoden zur Identifikation artefaktbezogener ICA-Komponenten. Ein Häkchen markiert die Verwendung der Methode für das jeweilige Artefakt. Die Mittelwertbildung ist nur beim EKG robust, da der Herzschlag rhythmisch und gleichmäßig ist.

	HEOG	VEOG	EKG
Kohärenz	✓	✓	✓
Korrelation	✓	✓	✓
Mittelwert	✗	✗	✓

Die Kohärenz und die Korrelation wurde zwischen dem Artefaktkanal und allen ICA-Komponenten für jedes der drei Artefakte berechnet. Die Kohärenz $C_{xy}(f)$ zwischen zwei Signalen $x(t)$ und $y(t)$ ist durch

$$C_{xy}(f) = \frac{|\mathbf{G}_{xy}(f)|^2}{\mathbf{G}_{xx}(f)\mathbf{G}_{yy}(f)} \quad (3.13)$$

gegeben. Dabei ist $\mathbf{G}_{xy}(f)$ das Kreuzleistungsdichtespektrum und die Fouriertransformierte der Kreuzkorrelationsfunktion zwischen x und y . Analoges gilt für die Leistungsdichtespektren $\mathbf{G}_{xx}(f)$ und $\mathbf{G}_{yy}(f)$, die die Fouriertransformierte der zugehörigen Autokorrelationsfunktion sind. Die Kohärenz ist ein Maß für den Grad der linearen Abhängigkeit zweier Signale und es gilt $0 \leq C_{xy}(f) \leq 1$.

Die verwendeten Methoden wurden beispielhaft in Abbildung 3.12 für Proband 24 dargestellt. Mithilfe dieser Plots wurden verdächtige Komponenten markiert und anschließend genauer untersucht. Die Auswahl der Komponenten wurde manuell vorgenommen, da sich Schwellenwerte (z.B. für Kohärenz und Korrelation) nicht

über alle Probanden generalisieren ließen. Die endgültige Entscheidung wurde erst nach genauerer visueller Inspektion der markierten Komponenten getroffen, indem die Zeitsignale (s. Abb. 3.13) und Topoplots (s. Abb. 3.14) der Komponenten untersucht wurden. Dadurch konnten z.B. für Proband 24 Komponente 1, 35 und 56 als Artefakte identifiziert werden.

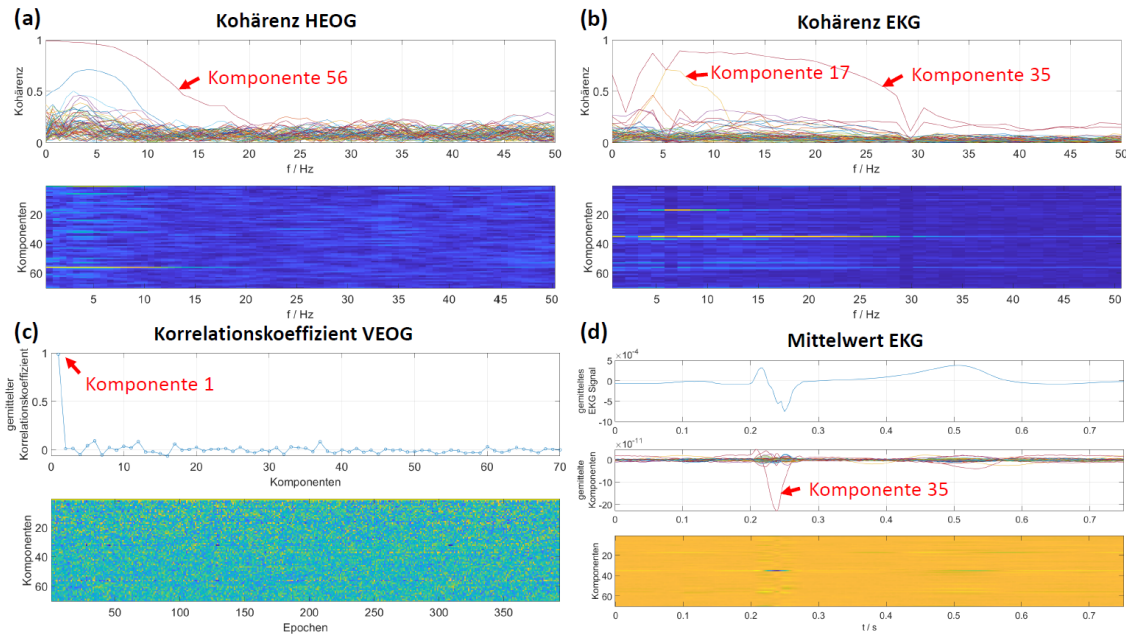


Abbildung 3.12: Verwendete Methoden zur Markierung artefaktbezogener Komponenten am Beispiel von Proband 24. In Rot wurden verdächtige Komponenten hervorgehoben. (a) Kohärenz zwischen HEOG-Kanal und allen Komponenten. Die obere Grafik zeigt alle Spektren übereinander. In der unteren Grafik wurden die Komponenten entlang der y-Achse angeordnet und der Wert der Kohärenz farblich kodiert. Aus dieser Matrix ließen sich die Komponenten leicht ablesen. (b) Kohärenz zwischen EKG-Kanal und allen Komponenten. Der Rest ist analog zu oben. (c) Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen VEOG-Kanal und Komponenten. Die obere Grafik zeigt die gemittelten Korrelationskoeffizienten für alle Komponenten. Die untere Grafik gibt den Korrelationskoeffizienten farblich kodiert für alle Epochen und Komponenten an. (d) Mittelwert des EKG-Signals und der Komponenten. Die obere Grafik zeigt den Mittelwert des EKG-Signals. In der mittleren Grafik sind die Mittelwerte aller Komponenten dargestellt. Die untere Grafik zeigt ebenfalls die Mittelwerte aller Komponenten, jedoch farblich kodiert in Form einer Matrix zur Erleichterung der Auswahl. Entsprechende Komponenten wurden durch einen visuellen Vergleich mit dem gemittelten EKG-Signal markiert.

(6) Schließlich wurden die identifizierten Komponenten für jeden Probanden aus den MEG-Signalen entfernt. Es konnten nicht für alle Probanden zuverlässig HEOG-, VEOG- und EKG-bezogene ICA-Komponenten festgestellt werden.

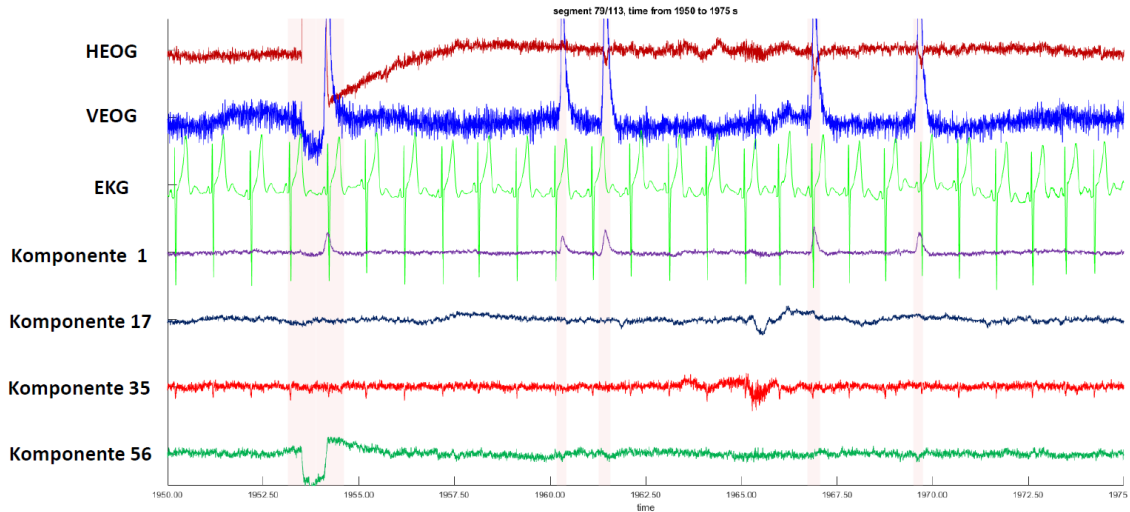


Abbildung 3.13: 25 s Ausschnitt aus den Artefaktsignalen (HEOG, VEOG, EKG) zusammen mit den Zeitsignalen der in Abbildung 3.12 markierten Komponenten. In Hellrot wurden die zuvor detektierten EOG-Events gekennzeichnet. Komponente 1 und 56 spiegelten die Augenartefakte in den HEOG- und VEOG-Kanälen wieder. In Komponente 35 waren schwach die Ausschläge des EKG-Kanals zu erkennen. Da durch die Anwendung des MaxFilters das Signal vom Herzen bereits teilweise entfernt wurde, war das verbleibende Restsignal sehr schwach. Typischerweise erhält man zwei gut ausgeprägte Komponenten für den Herzschlag (FieldTrip 2019b). Komponente 17 sah unspezifisch aus.

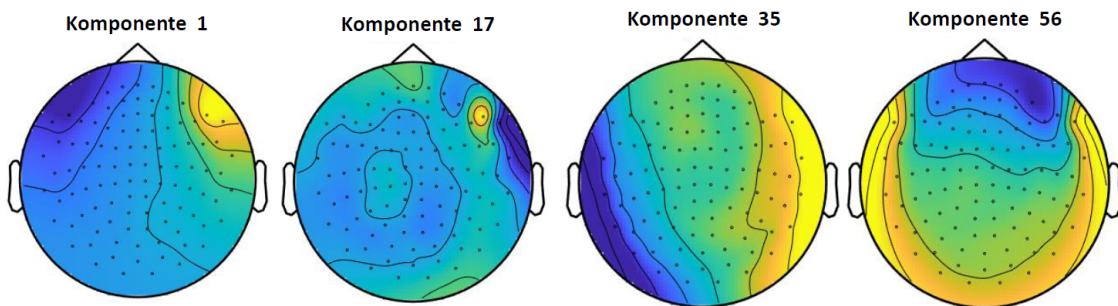


Abbildung 3.14: Topoplots der in Abbildung 3.12 markierten Komponenten. Die Spalten der Mischmatrix $\mathbf{W}^{-1} \in \mathbb{R}^{306 \times 70}$ geben den Beitrag der 70 Komponenten zu den gemessenen 306 MEG-Signalen an und können interpoliert als Topoplot über dem Sensorhelm des MEGs dargestellt werden (s. Abs. 2.8.4). Die entsprechenden Spalten dieser Matrix wurden hier nur für die 102 Magnetometer visualisiert, da sie leichter zu interpretieren sind. Komponente 1 und 56 waren eindeutig Augenartefakte (VEOG bzw. HEOG) und Komponente 35 zeigte einen typischen Verlauf für das EKG. Komponente 17 hatte einen unspezifischen Topoplot. Im Anhang in Abbildung 10.1 wurden aus Anschauungsgründen alle Topoplots visualisiert.

4 Datenbank

Insgesamt wurden 24 Probanden für diese MEG-Studie gemessen. An Proband 1 (männlich, 29 Jahre) wurde eine vorläufige Version des Versuchsparadigmas pilotiert, die neben MEG auch die Messung von 32 EEG-Kanälen umfasste. Die übrigen 23 Probanden nahmen ausschließlich an der MEG-Messung teil. Das Durchschnittsalter betrug 25 ± 3 Jahre und sieben Probanden waren männlich. Die genaue Alters- und Geschlechterverteilung ist in Abbildung 4.1 zusammengefasst.

Zur Feststellung der Normalhörigkeit wurde zu Beginn der Studie von jedem Probanden ein Tonaudiogramm aufgenommen. Die Ergebnisse hierzu finden sich in Abbildung 4.2.

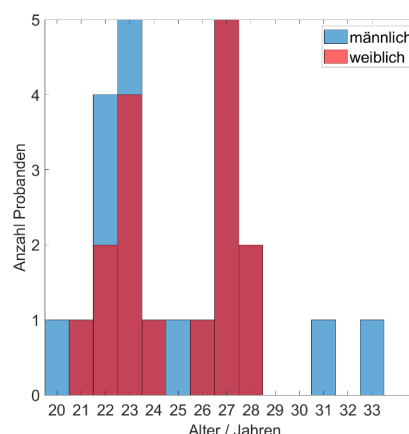


Abbildung 4.1: Alters- und Geschlechterverteilung innerhalb der Studie, ausgenommen Proband 1.

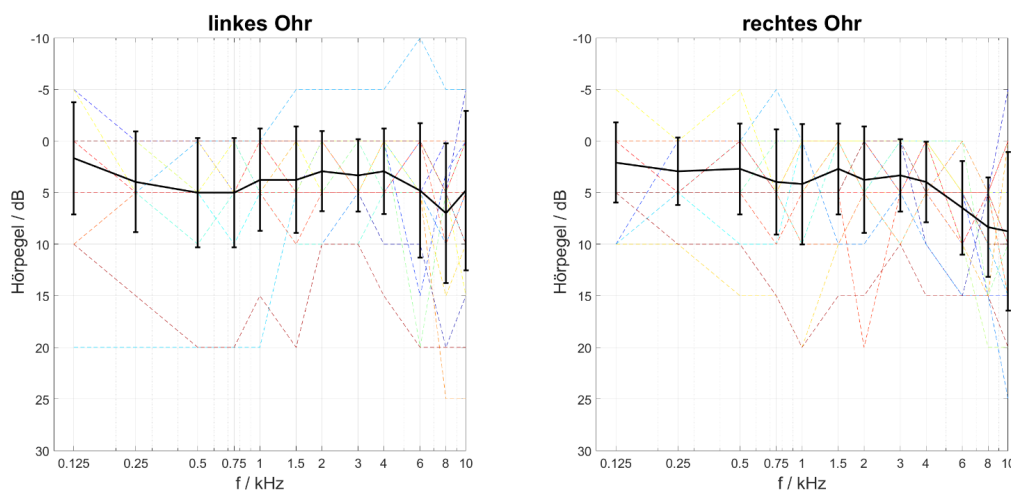


Abbildung 4.2: Die Tonaudiogramme aller Probanden sind farbig für das linke und rechte Ohr dargestellt. In Schwarz ist der jeweilige Mittelwert und dessen Standardabweichung eingetragen. Bei hohen Frequenzen (8, 10 kHz) nahmen die Hörpegel von Proband 18 (linkes Ohr) und Proband 6 (rechtes Ohr) Werte von 25 dB an. Die Werte aller anderen Probanden lagen vollständig innerhalb des -10 bis 20 dB Korridors.

Die Messung eines Probanden im MEG umfasste die Aufnahme von sieben Dateien, darunter zwei Leerraummessungen vor und nach dem Versuch (LM1, LM2),

sowie fünf Dateien für die Versuchsblöcke. Dazu zählen ein OLSA-Block, in dem die Antworten von 120 Sätzen aus dem Oldenburger Satztest bei verschiedenen Signal-Rausch-Verhältnissen aufgezeichnet wurden und vier Blöcke für die Hörgeschichten. Die vier Blöcke umfassen zwei Hörgeschichten (H), die jeweils in zwei Teile (T) unterteilt wurden (H1T1, H1T2, H2T1, H2T2). Ferner enthält jeder Hörgeschichtsblock 60 Präsentationen des Chirp-Stimulus. Für genauere Informationen sei auf Abschnitt 3.1.3 verwiesen.

Leider stehen nicht für jeden Probanden alle Dateien zur Verfügung oder die Dateien sind leicht verändert. Diese Probanden sind in Tabelle 4.1 aufgelistet. Der pilotierende Proband 1 enthielt ein vorläufiges Versuchsparadigma, das ihn von allen anderen Probanden unterschied (leicht veränderte Hörgeschichten und OLSA-Block). Aus diesem Grund wurde Proband 1 von der Datenbank ausgeschlossen. Für Proband 2 sind prinzipiell alle Dateien verfügbar, nur die Chirp-Kondition in den Hörgeschichtsblöcken war gegenüber allen Nachfolgern leicht verändert. Die aufgezeichneten Signale der Hörgeschichten waren davon nicht betroffen. Alle Probanden ab Proband 3 wurden mit dem finalen Versuchsparadigma gemessen. Durch Probleme mit dem Trigger sind der OLSA- und H1T1-Block von Proband 3 unbrauchbar und von Proband 11 wurde die erste Leerraummessung vergessen.

Tabelle 4.1: Probanden, deren MEG-Dateien nicht vollständig verfügbar sind. Ein Kreuz markiert eine Datei, die im Kontext dieser Studie unbrauchbar ist, z.B. durch ein anderes Versuchsparadigma, technische Probleme oder durch Nichtvorhandensein. Für Proband 2 sind generell alle Dateien verfügbar. In den Hörgeschichtsblöcken (H1T1, H1T2, H2T1, H2T2) wurde jedoch ein leicht verändertes Paradigma für den Chirp-Stimulus verwendet. Dies ist aber unkritisch für die enthaltenen Aufnahmen der Hörgeschichten.

Proband	LM1	OLSA	H1T1	H1T2	H2T1	H2T2	LM2
P1	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗
P2	✓	✓	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	✓
P3	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓
P11	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Nach jedem Hörgeschichtsblock wurden drei inhaltliche Fragen zum Gehörten gestellt. Die Ergebnisse von Probanden, die nicht alle zwölf Fragen beantworten konnten, sind in Tabelle 4.2 aufgeführt.

Weiterhin sind für jeden Probanden die Sprachverständlichkeitsschwelle (SRT) innerhalb des MEGs, bei der im Mittel 50 % der Wörter verstanden wurden, sowie eine strukturelle MRT-Aufnahme des Kopfes verfügbar. Alle Probanden verfügen über ein Messprotokoll, in dem z.B. schlechte Kanäle notiert wurden.

Drei Probanden zeigten zu Beginn der Messung starke Artefakte in den MEG-Signalen, die von magnetisierten Objekten stammten. Die Probanden wurden dennoch gemessen, da es mit dem MaxFilter prinzipiell möglich ist, diese Art von Artefakten in den Daten zu unterdrücken (Heller n.d.). Proband 8 hatte nach eigenen

Tabelle 4.2: Anteil richtig beantworteter Fragen zu den Hörgeschichten. Es wurden nur Probanden aufgeführt, die mindestens eine Frage nicht zufriedenstellend beantworten konnten. Nach jedem Hörgeschichtsblock wurden drei inhaltliche Fragen gestellt, sodass in Summe zwölf Fragen beantwortet wurden.

Proband	H1T1/%	H1T2/%	H2T1/%	H2T2	Gesamt/%
P5	66.7	100	100	100	91.7
P6	0	66.7	66.7	66.7	50
P13	100	66.7	100	100	91.7
P17	100	100	66.7	100	91.7
P20	100	100	33.3	100	83.3
P22	0	66.7	66.7	33.3	41.7
P23	100	100	33.3	100	83.3
P24	100	66.7	100	100	91.7

Angaben möglicherweise Metallpartikel im Bereich des Kiefers. Für Proband 14 war die Ursache nicht ergründbar. Proband 19 trug während der Messung einen BH mit metallischen Bügeln.

Die MEG-Signale umfassen 306 Kanäle (102 Magnetometer, 204 planare Gradiometer), wurden mit einer Abtastfrequenz von 1000 Hz aufgezeichnet und mit einem Online-Bandpass zwischen 0.1 und 330 Hz gefiltert. Die Kopfpositionen der Probanden wurden kontinuierlich verfolgt und sind ebenso wie die Triggerkanäle in den Messdaten enthalten. Mit Ausnahme der Leerraummessungen verfügen alle Dateien über drei weitere Artefaktkanäle. Diese umfassen zwei EOG-Kanäle für horizontales und vertikales EOG, sowie einen EKG-Kanal.

Da die beiden verwendeten Geschichten gemeinfrei sind und durch Mitglieder der Arbeitsgruppe eingesprochen wurden, sind das verwendete Audiomaterial und zugehörige Transkripte ebenfalls Teil der Datenbank.

5 Ergebnisse Chirps

Die Chirp-Stimuli dienten als Referenzkondition, um auditorisch evozierte Felder (AEF) zu erzeugen und damit die Funktionsfähigkeit des Versuchsaufbaus und die Einsatzfähigkeit inverser Methoden (Beamformer, MNE) zu überprüfen. Dazu wurden die AEF im Sensor- und Quellenraum analysiert und insbesondere die prominente Welle N100m beispielhaft lokalisiert. Ein traditioneller Dipolfit diente dabei als Referenz.

Da in der Analyse keine Latenzkorrektur zwischen Trigger und MEG-Signal vorgenommen wurde, sind die angegebenen Zeiten vermutlich etwas zu groß. Ein erster Schätzwert wäre 6 ms von allen Zeiten zu subtrahieren. Dies betrifft ebenso die nachfolgenden Ergebniskapitel.

Sensorraum

In Abbildung 5.1 ist der zeitliche Verlauf der auditorisch evozierten Felder der Probanden 3 bis 24 und der Gruppenmittelwert für zwei Magnetometer-Kanäle dargestellt. Die beiden Kanäle MEG1621 und MEG2411 sind beidseitig über den Temporallappen im MEG-Sensorhelm angeordnet. Außerdem sind dort zwei Topoplots für die Feldverteilung des Gruppenmittelwertes zu den Zeitpunkten 115 und 180 ms abgebildet, für dessen Darstellung nur die Magnetometer verwendet wurden. Die Topoplots zeigten zu beiden Zeiten eine Feldverteilung, die durch zwei temporale Dipole im Bereich der auditorischen Kortexes anschaulich erklärt werden konnte. Die Feldverteilungen zu beiden Zeitpunkten waren invertiert und dies spiegelte sich im zeitlichen Verlauf der evozierten Felder wieder.

Die Stärke der Ausprägung der evozierten Felder und die Latenzen der einzelnen Wellen unterschieden sich zwischen den Probanden und waren nicht sehr konsistent. Proband 13 zeigte z.B. deutlich ausgeprägte evozierte Felder. Diese Variabilität führte zu Gruppenmittelwerten, die in ihrer Amplitude reduziert und zeitlich verschmiert waren.

Dennoch zeigten die Gruppenmittelwerte einen charakteristischen Verlauf auditorisch evozierter Felder, der sich aus mehreren Wellen zusammensetzte (Hari & Puce 2017, S.200-207). Bedingt durch die Positionen der betrachteten Sensoren waren die Zeitverläufe der Gruppenmittelwerte entlang der Zeitachse zueinander gespiegelt. Der Gruppenmittelwert der rechten Hemisphäre zeigte einen dreiphasigen Ver-

lauf zwischen 30 bis 80 ms, der den auditorisch evozierten Feldern mittlerer Latenz (middle latency auditory evoked fields (MLAEF)) entsprach. Dieser setzte sich aus einer Abfolge der Wellen P19m, N30m und P50m zusammen. Nachfolgend waren drei weitere Wellen zu erkennen, die den späten auditorisch evozierten Feldern (long latency auditory evoked fields (LLAEF)) entsprachen. Dieser Komplex bestand aus den Wellen N100m, P200m und N250m.

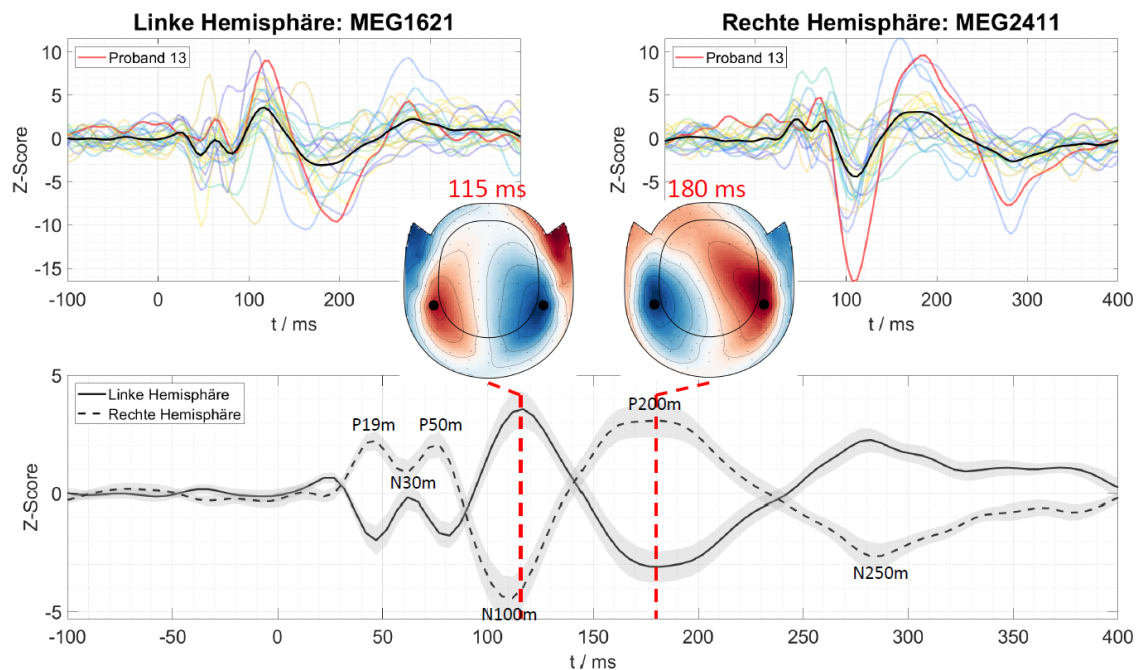


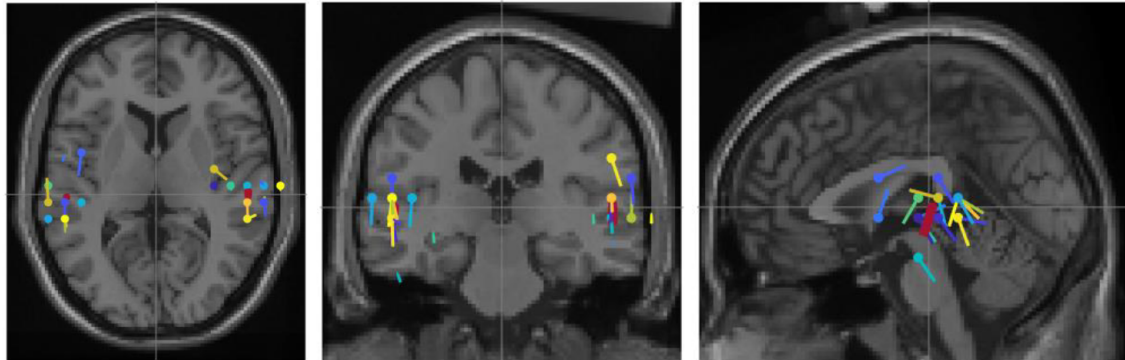
Abbildung 5.1: Auditorisch evozierte Felder durch den Chirp-Stimulus im Sensorraum. Der Zeitpunkt $t = 0$ markiert den Stimulusbeginn. Oben: Evozierte Felder jedes Probanden für zwei ausgewählte Magnetometer MEG1621 (in linker Hemisphäre) und MEG2411 (in rechter Hemisphäre). In Schwarz ist der jeweilige Gruppenmittelwert über alle Probanden dargestellt. Weiterhin ist das evozierte Feld von Proband 13 hervorgehoben. Mitte: Topoplot der Magnetometer für zwei Zeitpunkte (115 ms und 180 ms). Die schwarzen Punkte markieren die ausgewählten Sensoren MEG1621 und MEG2411. Unten: Vergrößerte Ansicht des Gruppenmittelwertes über alle Probanden, zusammen mit dem Standardfehler des Mittelwertes.

Quellenraum

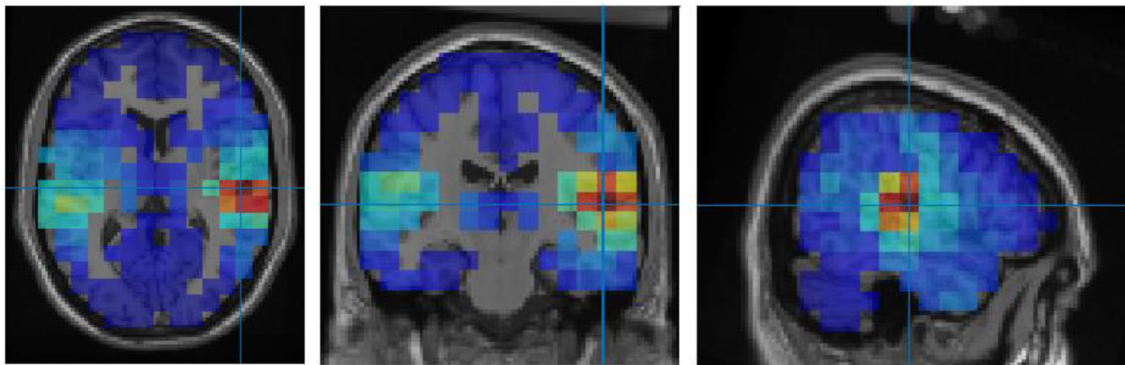
In Abbildung 5.2 sind die Ergebnisse der Quellenlokalisierung im Zeitraum von 95 bis 125 ms dargestellt. Der Zeitraum umfasste die Welle N100m in Abbildung 5.1. Die Positionen der beiden gefitteten Dipole variierte stark für die Probanden. Generell war jedoch der Trend zu erkennen, dass sich die Dipole in der Nähe des Gyrus temporalis superior aufhielten. Die mittleren Dipole jeder Hemisphäre (dunkelrot) wurden im Gyrus temporalis superior in der Nähe der Heschl'schen Querwindungen lokalisiert.

Die Aktivierungskarte des LCMV-Beamformers zeigte für den Gruppenmittelwert

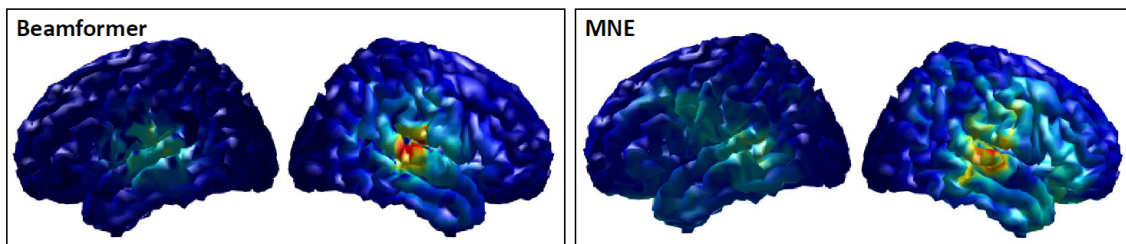
der Leistung zwei aktivierte Regionen, eine in jeder Hemisphäre. Generell war die Aktivierung der rechten Hemisphäre größer. Die Regionen befanden sich beidseitig im Gyrus temporalis superior. Durch das Fadenkreuz ist die Heschl'sche Querwindung der rechten Hemisphäre hervorgehoben, die besonders stark aktiviert war.



(a) Dipolfit mit einem Dipol für jede Hemisphäre in axialer, koronaler und sagittaler Ansicht.



(b) Beamformer Aktivierungskarte in axialer, koronaler und sagittaler Ansicht.



(c) Beamformer und Minimum-Norm Estimate (MNE) Aktivierungskarten für beide Hemisphären.

Abbildung 5.2: Ergebnisse verschiedener Quellenlokalisationsmethoden für die präsentierten Chirp-Stimuli im Zeitraum von 95-125 ms. Mit Ausnahme des Dipolfits zeigen alle Methoden den Gruppenmittelwert über alle Probanden. (a) Dipolfit der Probanden, ausgenommen (Proband 10, 14, 17, 20, 22). Der mittlere Dipol für jede Hemisphäre ist dunkelrot und wurde jeweils im Gyrus temporalis superior lokalisiert. (b) Aktivierungskarte für den Beamformer. Dargestellt ist die mittlere Leistung jedes Punktes im Quellenmodell. Das Kreuz markiert die rechte Heschl'sche Querwindung im Gyrus temporalis superior. (c) Aktivierungskarten für Beamformer und MNE auf der Kortexoberfläche. Dargestellt ist die mittlere Leistung jedes Punktes im Quellenmodell. Für den Beamformer wurden die Ergebnisse aus (b) auf das oberflächenbasierte Quellenmodell eines MNI-Templates interpoliert.

Die Ergebnisse des Beamformers wurden außerdem auf das oberflächenbasierte Quellenmodell interpoliert. Dort waren die temporalen Aktivierungen im Bereich des Gyrus temporalis superior und besonders der Heschl'schen Querwindungen gut zu erkennen. Die Aktivierungskarte war vergleichbar mit der Aktivierungskarte der MNE-Methode, die beide eine stärkere Aktivierung in der rechten Hemisphäre zeigten. Das Ergebnis der MNE-Methode war jedoch räumlich weniger stark lokalisiert.

Die Gruppenmittelwerte der zeitlichen Verläufe der Quellen sind in Abbildung 5.3 dargestellt. Für den Beamformer und MNE wurde außerdem, separat für beide Hemisphären, über alle Dipolpositionen im Quellenmodell gemittelt, die den Heschl'schen Querwindungen entsprachen.

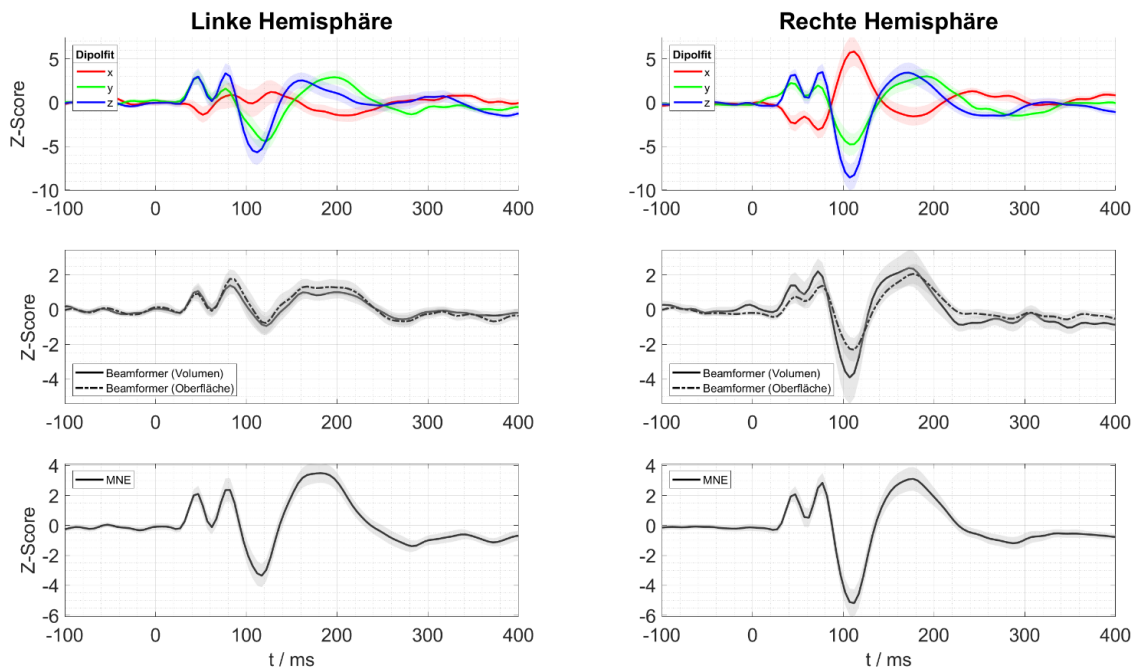


Abbildung 5.3: Zeitsignale und Standardfehler des Mittelwertes der auditorisch evozierten Felder im Quellenraum für verschiedene Methoden. Mit Ausnahme des Dipolfits zeigen alle Methoden den Gruppenmittelwert über alle Probanden. Oben: Dipolfit der Probanden, ausgenommen (Proband 10, 14, 17, 20, 22). Dargestellt sind die gemittelten normierten Dipolmomente in x, y, z-Richtung für beide Hemisphären. Mitte: Ergebnisse des Beamformers für zwei verschiedene Ansätze. Ansatz 1 zeigt die gemittelten Signale über alle Punkte im volumenbasierten Quellenmodell, die den Heschl'schen Querwindungen der jeweiligen Hemisphäre entsprachen. In Ansatz 2 wurden die Zeitsignale aus Ansatz 1 auf das volumenbasierte Quellenmodell interpoliert und über die Heschl'schen Querwindungen gemittelt. Unten: Ergebnisse der MNE-Methode. Die Zeitsignale aller Punkte im Quellenmodell, die den Heschl'schen Querwindungen entsprachen, wurden für jede Hemisphäre gemittelt.

Alle drei Methoden (Dipolfit, Beamformer, MNE) führten zu vergleichbaren Kurven. Die Morphologie der Quellsignale entsprach den Ergebnissen im Sensorraum. Sie zeigten ebenfalls den typischen Verlauf akustisch evozierter Felder. Wie schon in Abbildung 5.2 erkennbar, waren die Signale in der rechten Hemisphäre ausgeprägter. Die berechneten Signalverläufe des Dipolfits und der MNE-Methode waren

etwas ausgeprägter als die des Beamformers.

Ändert man die Darstellung der Ergebnisse des Dipolfits, indem man die drei Dipolmomente (x, y, z-Richtung) durch Anwendung der SVD auf die Komponente größter Varianz projiziert, ergibt sich eine ähnliche Darstellung wie für Beamformer und MNE. Die Ergebnisse hierzu sind im Anhang in Abbildung 10.2a dargestellt. Durch die stark variierenden Dipolpositionen der einzelnen Probanden waren die Kurven der Probanden teilweise gespiegelt und hoben sich auf. Dadurch waren die Gruppenmittelwerte sehr klein. Für die MNE-Methode ergaben sich hingegen einheitliche Verläufe. Die Güte der einzelnen Kurven variierte jedoch unter den Probanden stark. Proband 13 zeigte z.B. für Dipolfit und MNE ausgeprägte Quellsignale (s. Abb. 10.2).

6 Ergebnisse

Kreuzkorrelationsfunktion

Sensorraum

In Abbildung 6.1 sind die Gruppenmittelwerte der Kreuzkorrelationsfunktionen \hat{R} der Magnetometer für die beiden Konditionen mit sortiertem und permutiertem Audiomaterial dargestellt. Dabei bezieht sich *sortiert* auf die Kreuzkorrelation zwischen MEG- und zugehörigem präsentierten Audiosignal und *permutiert* auf die Kontrollbedingung mit dem zufällig permutierten Audiomaterial. Die Werte der Kontrollbedingung nahmen an allen Sensoren und zu allen Zeitpunkten Werte nahe Null an (Bereich $\pm 1.7 \cdot 10^{-3}$) und der zeitliche Verlauf war unspezifisch. Dies deutete auf keinen systematischen Zusammenhang zwischen dem MEG-Signal und der Ableitung der Spracheinhüllenden einer anderen Epoche hin. Die Kreuzkorrelationsfunktionen mit dem tatsächlichen Audiomaterial befanden sich im Wertebereich zwischen -0.046 und 0.036 und nahmen besonders an den temporalen Kanälen größere Werte an. Aus diesem Grund sind in Abbildung 6.1 die Kreuzkorrelationsfunktionen von sechs temporalen Kanälen vergrößert abgebildet.

Die Kreuzkorrelationsfunktionen gegenüberliegender Sensorpaare (MEG0341, MEG1221), (MEG0231, MEG1341) und (MEG1611, MEG2421) waren in ihrer Polarität invertiert und analog zu den evozierten Feldern der Chirps wies ihr zeitlicher Verlauf mehrere Wellen auf. In Anlehnung an Petersen et al. (2017) wurden die einzelnen Wellen der Kreuzkorrelationsfunktion \hat{R} am Beispiel vom Sensor MEG2421 mit $P_{\hat{R}}^{1m}$, $N_{\hat{R}}^{1m}$, $P_{\hat{R}}^{2m}$ und $N_{\hat{R}}^{2m}$ bezeichnet. Das m gibt dabei einen Verweis auf die Messung von Magnetfeldern und \hat{R} auf den Kontext der Kreuzkorrelation. Die Polarität und Ausprägung der einzelnen Wellen unterschied sich zwischen den Sensoren. Alle sechs Sensoren zeigten eine deutliche Auslenkung zwischen 60-90 ms ($N_{\hat{R}}^{1m}/P_{\hat{R}}^{1m}$), gefolgt von einem Verlauf, der sich je nach betrachtetem Sensor unterschied.

Die Ergebnisse des clusterbasierten Permutationstests zwischen beiden Konditionen sind in Abbildung 6.2 dargestellt. Die topographischen Karten zeigen die Verteilung der t-Werte für die 102 Magnetometer zu verschiedenen Zeitpunkten. Schwarze Punkte markieren statistisch signifikante raumzeitliche Cluster von Magnetometern ($p < 0.001$). Statistisch signifikante Cluster befanden sich zu allen Zeitpunkten an

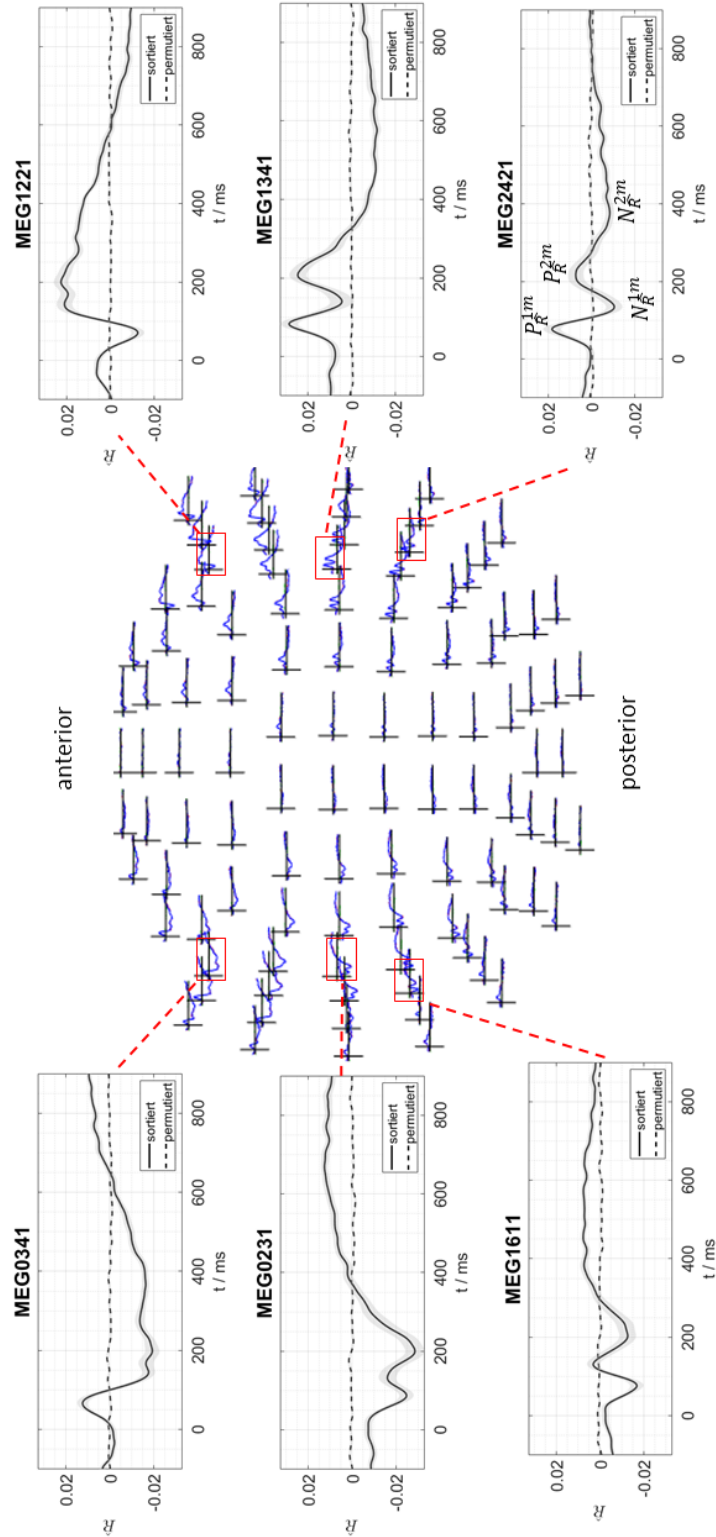


Abbildung 6.1: Gruppenmittelwerte der Kreuzkorrelationsfunktionen \hat{R} für die 102 Magnetometer. In der Mitte ist die topographische Verteilung der Kreuzkorrelationsfunktionen dargestellt. Die Ergebnisse von sechs temporalen Kanälen sind vergrößert, davon drei oberhalb der linken Hemisphäre (MEG0341, MEG0231, MEG1611) und drei oberhalb der rechten Hemisphäre (MEG1221, MEG1341, MEG2421). In jedem der sechs Kanäle sind die Kreuzkorrelationsfunktionen beider Konditionen zusammen mit dem Standardfehler des Mittelwertes abgebildet.

temporal orientierten Magnetometer-Kanälen. Die Zeiträume umfassten somit nicht nur die einzelnen Wellen der Kreuzkorrelationsfunktionen, sondern auch Bereiche davor und danach. In Abbildung 6.1 sind als Ursache für den statistischen Unterschied zur Kontrollbedingung ausgedehnte Schwänze der Kreuzkorrelationsfunktionen mit $\hat{R} \neq 0$ ab etwa 300-400 ms festzustellen (s. z.B. MEG0231). Ebenso existierten Bereiche mit $\hat{R} \neq 0$ für $t < 0$ (s. z.B. MEG1341).

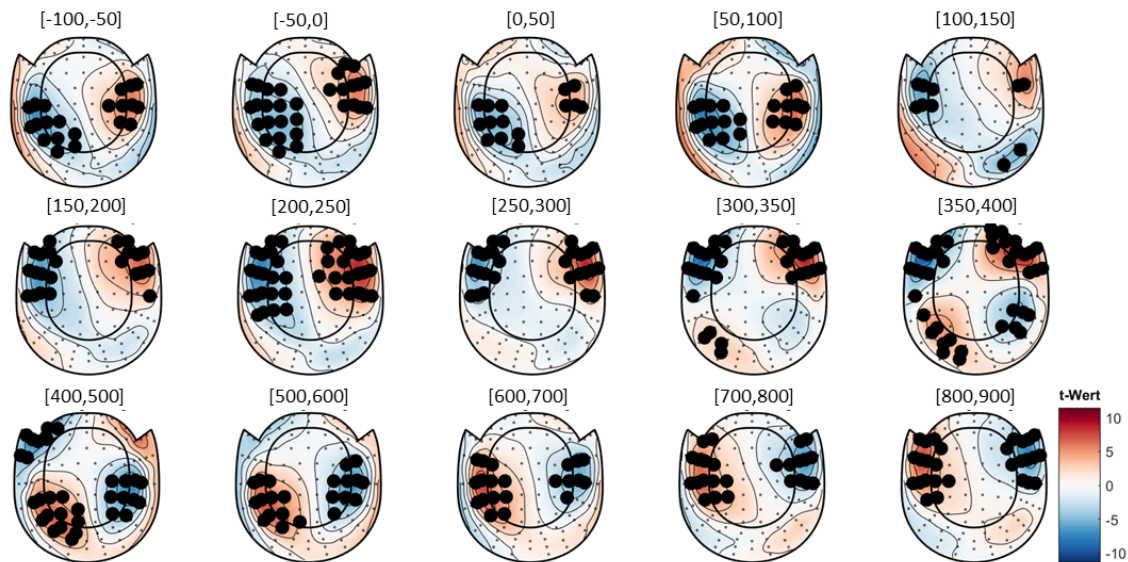


Abbildung 6.2: Ergebnisse des clusterbasierten Permutationstests zwischen den Kreuzkorrelationsfunktionen mit präsentem und permutiertem Audiomaterial für die Magnetometer. Die topographischen Karten zeigen den Mittelwert der Verteilung der t-Werte in verschiedenen Zeitfenstern, die in ms angegeben sind. Schwarze Punkte markieren einzelne Magnetometer, die einen signifikanten Unterschied beider Konditionen aufzeigten ($p < 0.001$). Ein Magnetometer galt als signifikant, wenn es innerhalb des kompletten Zeitfensters einen signifikanten Unterschied beider Konditionen aufzeigte.

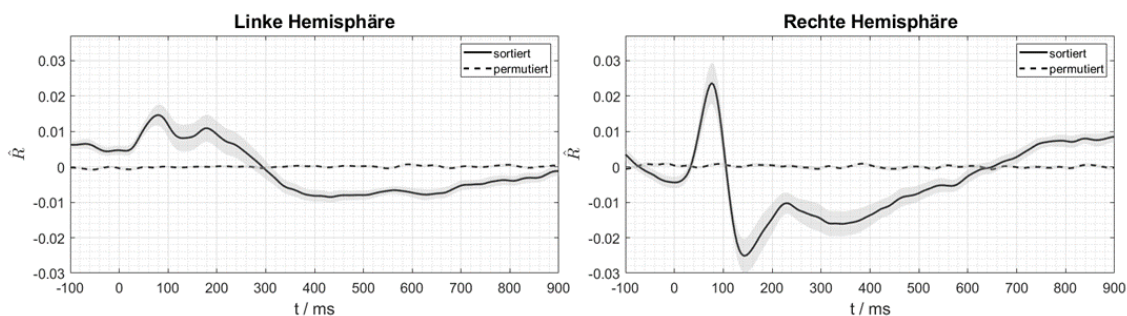
Quellenraum

In Abbildung 6.3 sind die Gruppenmittelwerte der Kreuzkorrelationsfunktionen bei der Konditionen im Quellenraum dargestellt. Für den Beamformer und MNE wurde, separat für beide Hemisphären, über alle Dipolpositionen im Quellenmodell gemittelt, die den Heschl'schen Querwindungen entsprachen. Analog zum Sensorraum nahm die Kontrollbedingung für beide inversen Methoden an allen Positionen im Quellenmodell und zu allen Zeitpunkten Werte nahe Null an (Beamformer: $\pm 2 \cdot 10^{-3}$, MNE: $\pm 3 \cdot 10^{-3}$). Dies deutete ebenfalls auf keinen systematischen Zusammenhang zwischen dem MEG-Signal und der Ableitung der Spracheinhüllenden einer anderen Epoche hin. Die Kreuzkorrelationsfunktionen mit dem tatsächlichen Audiomaterial befanden sich, ungemittelt über eine ROI, für den Beamformer im Wertebereich von -0.029 bis 0.042 und für MNE zwischen -0.053 und 0.050.

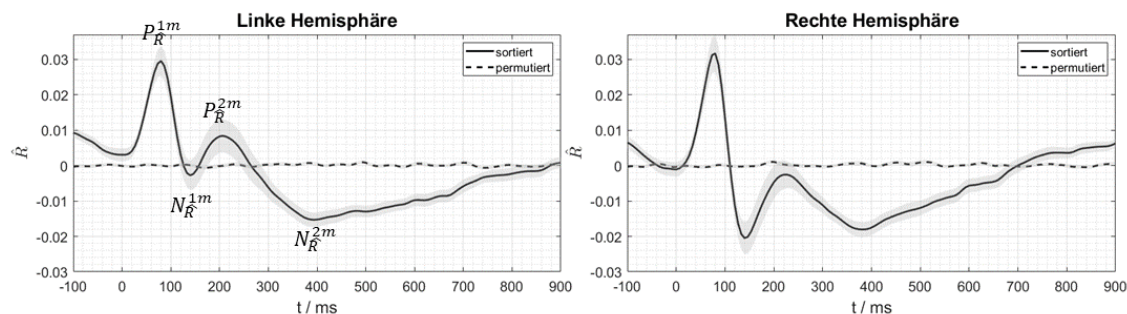
Die Kreuzkorrelationsfunktionen zeigten analog zum Sensorraum eine Morphologie

mit mehreren charakteristischen Wellen. Der zeitliche Verlauf glich besonders dem von Sensor MEG2421 und konnte daher in vier Wellen $P_{\hat{R}}^{1m}$, $N_{\hat{R}}^{1m}$, $P_{\hat{R}}^{2m}$ und $N_{\hat{R}}^{2m}$ unterteilt werden. Die erste Welle $P_{\hat{R}}^{1m}$ zwischen 60-90 ms war besonders ausgeprägt. Im Gegensatz zur MNE-Methode hatte die Kreuzkorrelationsfunktion in der linken Hemisphäre für den Beamformer einen weniger definierten, zeitlich unschärferen Verlauf.

Die Kreuzkorrelationsfunktionen der einzelnen Probanden sind im Anhang in Abbildung 10.3 dargestellt und zeigten einen konsistenteren Zeitverlauf zwischen Probanden für die MNE-Methode. Generell waren die Kreuzkorrelationsfunktionen beider inverser Methoden in der rechten Hemisphäre etwas stärker ausgeprägt.



(a) Kreuzkorrelationsfunktionen des Beamformers in den Heschl'schen Querwindungen.



(b) Kreuzkorrelationsfunktionen der MNE-Methode in den Heschl'schen Querwindungen.

Abbildung 6.3: Gruppenmittelwerte der Kreuzkorrelationsfunktionen \hat{R} für den Beamformer (a) und MNE (b) für beide Hemisphären im Quellenraum. Es wurde über alle Punkte im jeweiligen Quellenmodell gemittelt, die den Heschl'schen Querwindungen der jeweiligen Hemisphären entsprachen. Jede Grafik enthält beide Konditionen und den Standardfehler des Mittelwertes.

Da die Kreuzkorrelationsfunktionen für alle Positionen im Quellenmodell berechnet wurden, ist in Abbildung 6.4 der Gruppenmittelwert über eine weitere ROI dargestellt, in diesem Fall der Gyrus supramarginalis beider Hemisphären. Dieser umfasst Teile des Wernicke-Areals in der dominanten Hemisphäre. Im Anhang befinden sich die Gruppenmittelwerte der Pars triangularis im Gyrus frontalis inferior beider Hemisphären, welches das Broca-Areal in der dominanten Hemisphäre enthält. Das Wernicke- und Broca-Areal bilden zusammen das sensorische Sprachzentrum. Die Kreuzkorrelationsfunktionen waren im Vergleich zu Abbildung 6.3 deutlich kleiner. Mit Ausnahme des Ergebnisses des Beamformers im Gyrus supramarginalis, zeigten

alle anderen Kurven einen Verlauf, der grob den Ergebnissen in den Heschl'schen Querwindungen entsprach. Sie zeigten eine leicht ausgeprägte Welle zwischen 60-90 ms und nach einem Wechsel der Polarität einen anhaltenden Bereich mit $\hat{R} \neq 0$ zwischen 160 bis etwa 600 ms.

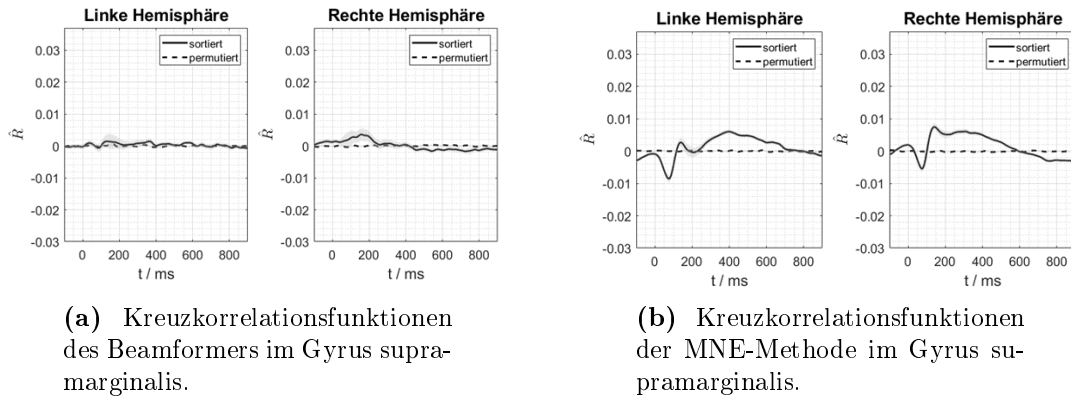
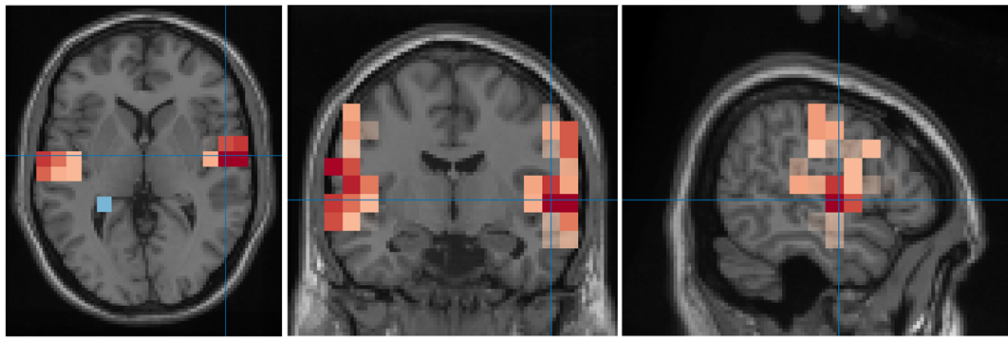


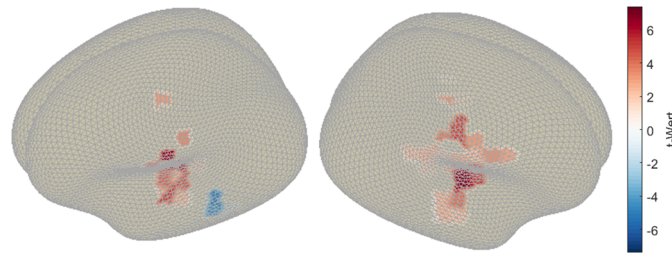
Abbildung 6.4: Gruppenmittelwerte der Kreuzkorrelationsfunktionen \hat{R} für den Beamformer (a) und MNE (b) für beide Hemisphären im Quellenraum. Es wurde über alle Punkte im jeweiligen Quellenmodell gemittelt, die dem Gyrus supramarginalis der jeweiligen Hemisphäre entsprachen. Jede Grafik enthält beide Konditionen und den Standardfehler des Mittelwertes.

Die Ergebnisse des clusterbasierten Permutationstests zwischen beiden Konditionen sind in Abbildung 6.5 und 6.6 dargestellt. Beide Abbildungen zeigen die Verteilung der t-Werte statistisch signifikanter Cluster ($p < 0.001$) in bestimmten Zeiträumen. Für den Beamformer wurde die Verteilung der t-Werte auf ein anatomisches Template und ein Oberflächenmodell des Kortex interpoliert und im Zeitraum von 60-90 ms gemittelt. Es waren zwei ausgedehnte Cluster zu erkennen, die sich im Bereich der Heschl'schen Querwindungen im Gyrus temporalis superior beider Hemisphären befanden und sich besonders in der rechten Hemisphäre bis in den Gyrus postcentralis auf dem Parietallappen erstreckten. Die erste Welle $P_{\hat{R}}^{1m}$ konnte somit in der Nähe des primären auditorischen Kortex lokalisiert werden.

Der zeitliche Verlauf der Statistik wurde für die MNE-Methode in ausgewählten Zeiträumen dargestellt. Analog zum Beamformer zeigten sich dort statistisch signifikante Cluster zwischen 60-90 ms im Bereich des Gyrus temporalis superior. Jedoch war die Verteilung der Cluster weniger lokalisiert und enthielt auch eine Reihe anderer kleinerer Cluster auf der Kortexoberfläche. Im Zeitraum der Welle $N_{\hat{R}}^{1m}$ zwischen 130-160 ms zeigte sich besonders in der rechten Hemisphäre ein Cluster im Bereich der Heschl'schen Querwindung und deutete auf einen Zusammenhang mit dem primären auditorischen Kortex hin. Mit zunehmenden zeitlichen Versatz zwischen MEG-Signal und der Ableitung der Spracheinhüllen wurde die Verteilung signifikanter Cluster weniger lokalisiert und es ergaben sich vermehrt Cluster auf dem Parietallappen und im Bereich der Pole des Temporallappens (besonders in der linken Hemisphäre).



(a) Statistische Karte der t-Werte signifikanter Voxel in axialer, koronaler und sagittaler Ansicht.



(b) Interpolation der statistischen Karte auf ein Oberflächenmodell des Kortex für beide Hemisphären.

Abbildung 6.5: Ergebnisse des clusterbasierten Permutationstests zwischen den Kreuzkorrelationsfunktionen mit präsentem und permutiertem Audiomaterial für den Beamformer im Zeitraum 60-90 ms. In (a) wurden die Ergebnisse des Beamformers auf ein anatomisches Template interpoliert und nur die t-Werte signifikanter Voxel ($p < 0.001$) farblich kodiert. Das Kreuz markiert die rechte Heschl'sche Querwindung im Gyrus temporalis superior. In (b) wurden die Ergebnisse des Beamformers auf das oberflächenbasierte Quellenmodell eines Templates interpoliert. Es gilt die gleiche t-Wert Skala wie in (a) und nichtsignifikante t-Werte wurden analog zu (a) maskiert. Die Positionen im Quellenmodell des Beamformers galten als signifikant, wenn sie innerhalb des kompletten Zeitraums signifikant waren.

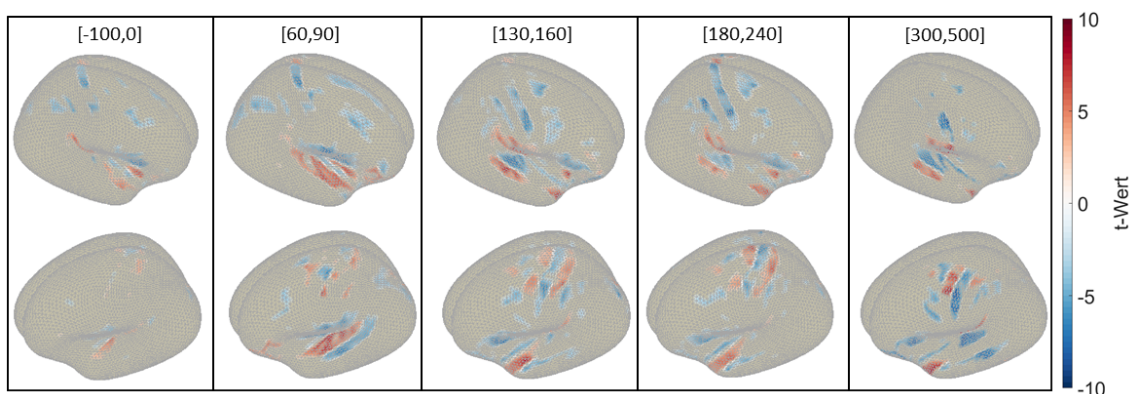


Abbildung 6.6: Ergebnisse des clusterbasierten Permutationstests zwischen den Kreuzkorrelationsfunktionen mit präsentem und permutiertem Audiomaterial für die MNE-Methode in verschiedenen Zeiträumen in ms. Die t-Werte signifikanter Cluster ($p < 0.001$) wurden farblich kodiert und galten als signifikant, wenn sie innerhalb des kompletten Zeitraums signifikant waren.

7 Ergebnisse Linearer Dekodierer

7.1 Hörgeschichten

In Abbildung 7.1 sind die Ergebnisse für den individuellen und generalisierten Dekodierer jedes Probanden, die für die Rekonstruktion der Spracheinhüllenden den gesamten Latenzbereich zwischen 0 und 300 ms nutzen, dargestellt. Der individuelle Dekodierer erzielte für alle Probanden eine Dekodierungsrate D_R von 100 % (a). Die Dekodierungsrate des generalisierten Dekodierers erreichte nur für drei Probanden 100 % (2, 13, 15), lag aber für alle anderen Probanden signifikant oberhalb der Ratewahrscheinlichkeit. Die signifikante Schwelle der Ratewahrscheinlichkeit (67.67 %) wurde durch einen zweiseitigen Signifikanztest mit der Binomialverteilung und dem Signifikanzniveau $0.05/2$ berechnet. Die Dekodierungsrate gibt den Anteil korrekt dekodierter Spracheinhüllenden an (s. Abs. 3.2.4).

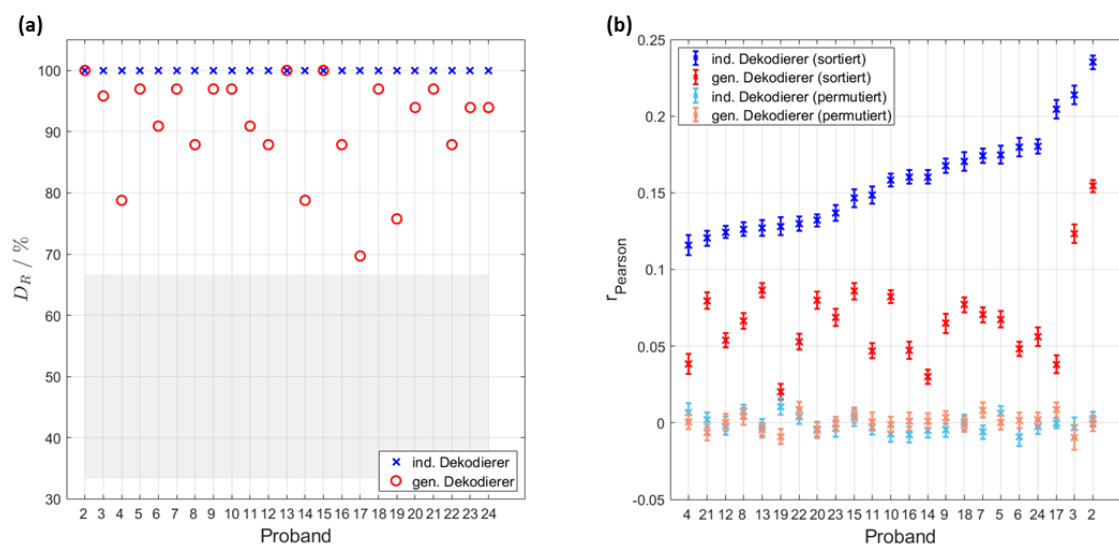


Abbildung 7.1: Ergebnisse der individuellen und generalisierten Dekodierer, die den gesamten Latenzbereich zwischen 0 und 300 ms für die Vorhersage ausnutzen. (a) Erzielte Dekodierungsrate D_R jedes Probanden. Der graue Bereich markiert die Ratewahrscheinlichkeit. (b) Erzielte Korrelationskoeffizienten $r_{Pearson}$ jedes Probanden. Neben beiden Dekodierertypen sind in helleren und dunkleren Farbtönen die beiden Konditionen mit sortierten und permutierten Epochen der Spracheinhüllenden dargestellt. Die Korrelationskoeffizienten aller Epochen wurden gemittelt und sind mit dem Standardfehler des Mittelwertes angegeben.

In (b) sind die gemitteltem Korrelationskoeffizienten $r_{Pearson}$ der Dekodierer für bei-

de Konditionen angegeben. Die Kondition *sortiert* bezieht sich auf die Korrelation zwischen der rekonstruierten und tatsächlich präsentierten Spracheinhüllenden und *permutiert* auf die Korrelation mit der Kontrollbedingung. Der Mittelwert wurde für jeden Probanden aus den Korrelationskoeffizienten der einzelnen Epochen berechnet. Die Korrelationskoeffizienten der Kontrollbedingung lagen erwartungsgemäß für den individuellen und generalisierten Dekodierer nahe Null (hellrot, hellblau). Ebenso waren die Korrelationskoeffizienten der individuellen Dekodierer aller Probanden mit dem richtigen Audiomaterial erwartungsgemäß größer als die der generalisierten Dekodierer. Sie nahmen Werte zwischen 0.12 und 0.24 an.

Die Streudiagramme in Abbildung 7.2 zeigen die Korrelationskoeffizienten r_{sortiert} und $r_{\text{permutiert}}$ aller Epochen und aller Probanden für den individuellen und generalisierten Dekodierer. Ein Punkt $(r_{\text{sortiert}}, r_{\text{permutiert}})$ markiert dabei eine Epoche, deren vorhergesagte Einhüllende mit beiden Konditionen korreliert wurde. Die Ergebnisse verdeutlichen die bessere Leistung des individuellen Dekodierers. Proband 2 erzielte die größten Korrelationswerte (s. auch Abb. 7.1(b)).

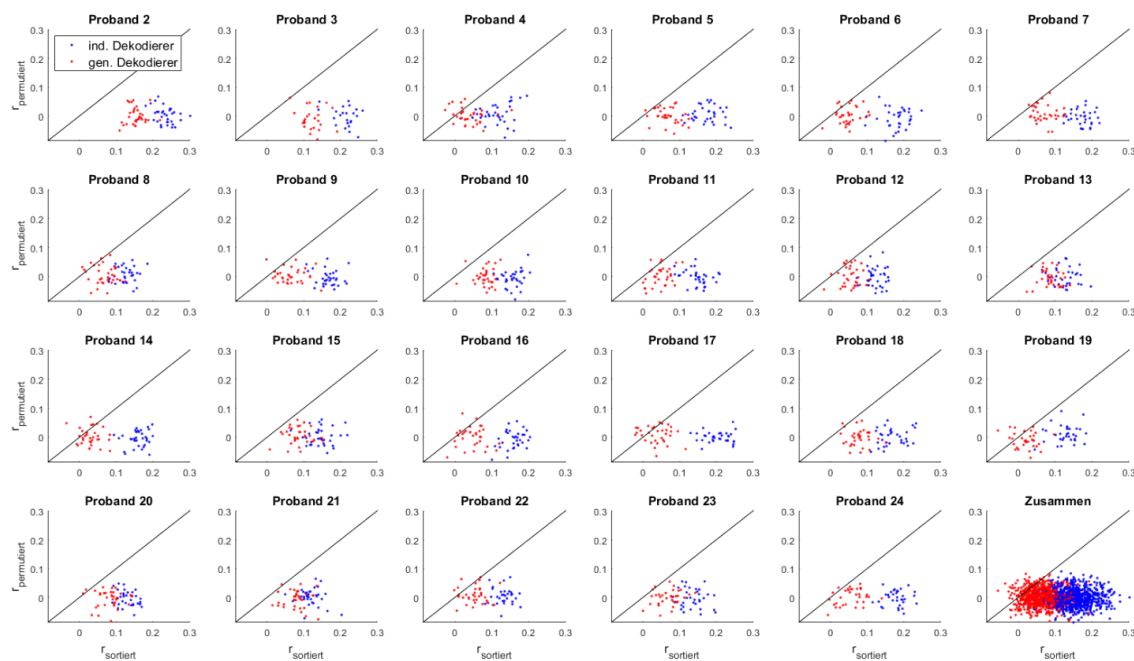


Abbildung 7.2: Berechnete Pearson-Korrelationskoeffizienten beider Dekodierer für jede Epoche jedes Probanden. Punkte $(r_{\text{sortiert}}, r_{\text{permutiert}})$ unterhalb der Geraden zeigten eine größere Korrelation mit der präsentierten Spracheinhüllenden und wurden korrekt dekodiert. Waren alle Punkte eines Dekodierers unterhalb der Geraden, betrug D_R 100 %.

Abbildung 7.3 zeigt die Ergebnisse der Dekodierer, die für die Rekonstruktion der Spracheinhüllenden nur einzelne Latenzen verwendeten. Es wurde für jede Latenz ein spezieller individueller und generalisierter Dekodierer trainiert und die Ergebnisse aller Probanden gemittelt. Obwohl die Nutzung einzelner Latenzen die Dekodierungsrate D_R und die Korrelationskoeffizienten r_{Pearson} gegenüber Abbildung 7.1 senkten, zeigte sich ein einheitlicher Verlauf. Die Dekodierungsrate D_R lag für beide

Dekodierer bereits bei -120 ms signifikant oberhalb der Ratewahrscheinlichkeit und fiel erst bei 380 bzw. 500 ms wieder unter die Ratewahrscheinlichkeit. Der individuelle Dekodierer erreichte eine maximale Dekodierungsrate von 98 % bei einer Latenz von 125 ms (a). Erwartungsgemäß waren die Dekodierungsraten des generalisierten Dekodierers geringer, der Verlauf jedoch ähnlich.

In (b) sind die über alle Probanden und Epochen gemittelten Korrelationskoeffizienten für beide Dekodierertypen und beide Konditionen angegeben. Die Werte der Kontrollbedingung (hellrot, hellblau) lagen bei allen Latenzen nahe Null. Der Verlauf der Kurven folgte dem der Dekodierungsrate D_R . Der individuelle Dekodierer erreichte einen maximalen Korrelationskoeffizienten von 0.1 bei einer Latenz von 125 ms.

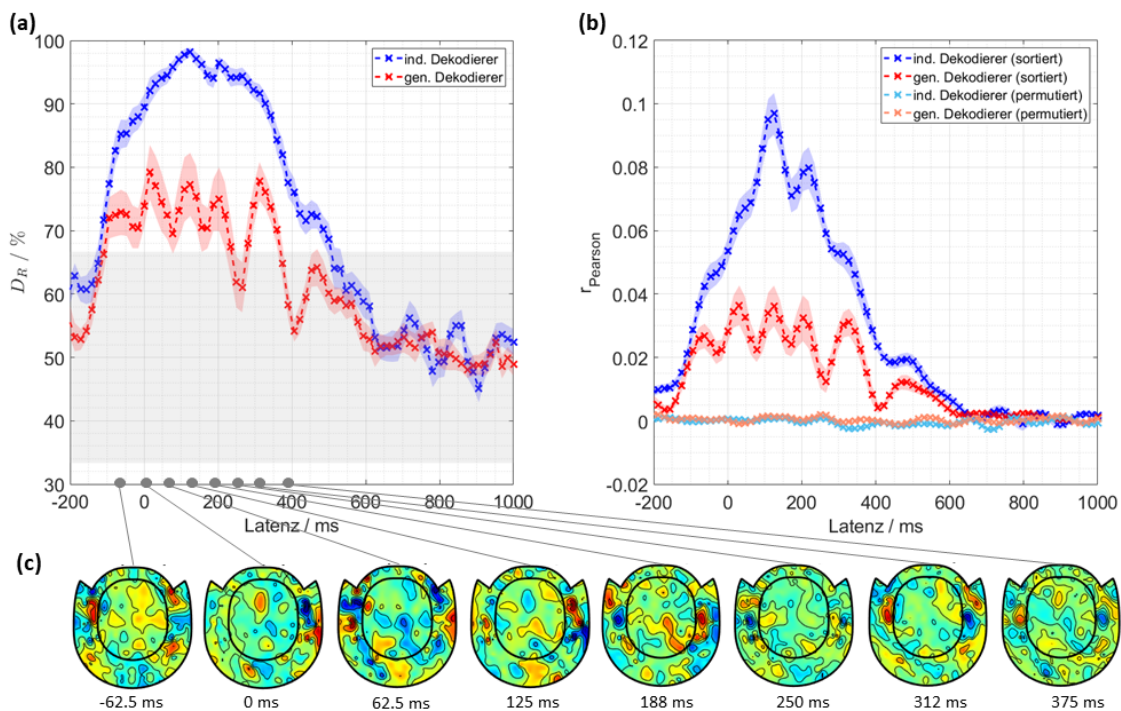


Abbildung 7.3: Ergebnisse der individuellen und generalisierten Dekodierer, die nur einzelne Latenzen für die Vorhersage ausnutzten. Jeder Punkt markiert einen Dekodierer, der ausschließlich MEG-Signale dieser Latenz für die Rekonstruktion der Spracheinhüllenden ausnutzte. Die Ergebnisse der Dekodierer aller Probanden wurden gemittelt. (a) Erzielte Dekodierungsrate D_R . Der graue Bereich markiert die Ratewahrscheinlichkeit. (b) Erzielte Korrelationskoeffizienten $r_{Pearson}$. Neben beiden Dekodierertypen sind in helleren und dunkleren Farbtönen die beiden Konditionen mit sortierten und permutierten Epochen der Spracheinhüllenden dargestellt. Die Korrelationskoeffizienten aller Probanden und Epochen wurden gemittelt. D_R und $r_{Pearson}$ sind mit dem Standardfehler des Mittelwertes angegeben. (c) Topographische Karte der Dekodierergewichte aller 306 Sensoren für verschiedene Latenzen, gemittelt über alle Probanden und Epochen.

Zusätzlich wurden in (c) die Gewichte der, über alle Probanden und alle Epochen gemittelten, Dekodierer für einige ausgewählte Latenzen auf eine topographische Karte des MEG-Sensorhelms interpoliert. Es wurden die Gewichte aller 306 Kanäle dargestellt. Alle Dekodierer befinden sich in einem Latenzbereich, bei der D_R

signifikant oberhalb der Ratewahrscheinlichkeit lag. Betragsmäßig große Gewichte befanden sich überwiegend bilateral im Bereich temporaler Regionen und sind ein Anhaltspunkt für auditorische Aktivität.

Da die Kopfpositionen aller Probanden innerhalb des MEGs nicht einheitlich waren und damit relativ zu den Sensoren variierten, war eine Mittelung der Sensorgewichte zwischen Probanden nicht optimal. Aus diesem Grund sind im Anhang die Gewichte von Proband 2 in Abbildung 10.5 dargestellt. Die Gewichte zeigten eine ähnliche Verteilung und für Latenzen < 100 und > 400 ms keinen temporalen Trend mehr. Benutzte man für die linearen Dekodierer nur die 102 Magnetometer anstatt aller Sensoren, ergaben sich ähnliche Ergebnisse. Außerdem führte die Verwendung von MEG-Daten, die weder durch den MaxFilter, noch durch die ICA vorverarbeitet wurden, zu keinen nennenswerten Unterschieden. Nur die berechneten Korrelationskoeffizienten $r_{Pearson}$ waren minimal kleiner. Der Einfluss der verwendeten Artefaktunterdrückung war somit minimal und der Mehraufwand nicht notwendig.

7.2 Oldenburger Satztest

Die 120 präsentierten Sätze aus dem Oldenburger Satztest stammten aus sechs Listen, wobei jede Liste 20 Sätze umfasste und einer festen Sprachverständlichkeit zugeordnet war (s. Tab. 3.1). Die Sprachverständlichkeiten entsprachen für jeden Probanden, durch Messung der psychometrischen Funktion, bestimmten SNRs (s. Gl. (3.1)).

Die trainierten Dekodierer aller Probanden erzielten eine Dekodierungsrate von 100 % und die Korrelationskoeffizienten zwischen rekonstruierter und präsentierter Spracheinhüllender befanden sich, gemittelt über alle Epochen, zwischen 0.42 und 0.64.

Durch den linearen Dekodierer wurde für jeden Satz eines Probanden ein Spearman-Korrelationskoeffizient durch Korrelation mit der vorhergesagten Einhüllenden berechnet. Für jeden Probanden wurden sechs Korrelationskoeffizienten berechnet, indem Korrelationskoeffizienten von Sätzen gleicher Sprachverständlichkeit (bzw. gleichem SNR, jeweils 20) gemittelt wurden. Die Ergebnisse hierzu sind in Abbildung 7.4 dargestellt.

Generell war für viele Probanden ein Anstieg der Korrelationskoeffizienten mit steigendem SNR zu erkennen (z.B. Proband 2, 4, 6, 7, 11, 13, 20 etc.). Dieser Trend war für einen Großteil der Probanden nicht über alle SNRs monoton steigend (z.B. Proband 4, 5 etc.) und wurde durch kleine Abfälle unterbrochen. Der positive Trend ließ sich allerdings nicht auf alle Probanden generalisieren (z.B. Proband 14, 16, 18 etc.).

In Abbildung 7.5(c) sind nur die Korrelationskoeffizienten der kleinsten und größten Sprachverständlichkeit für alle Probanden aufgetragen. Abgesehen von Proband

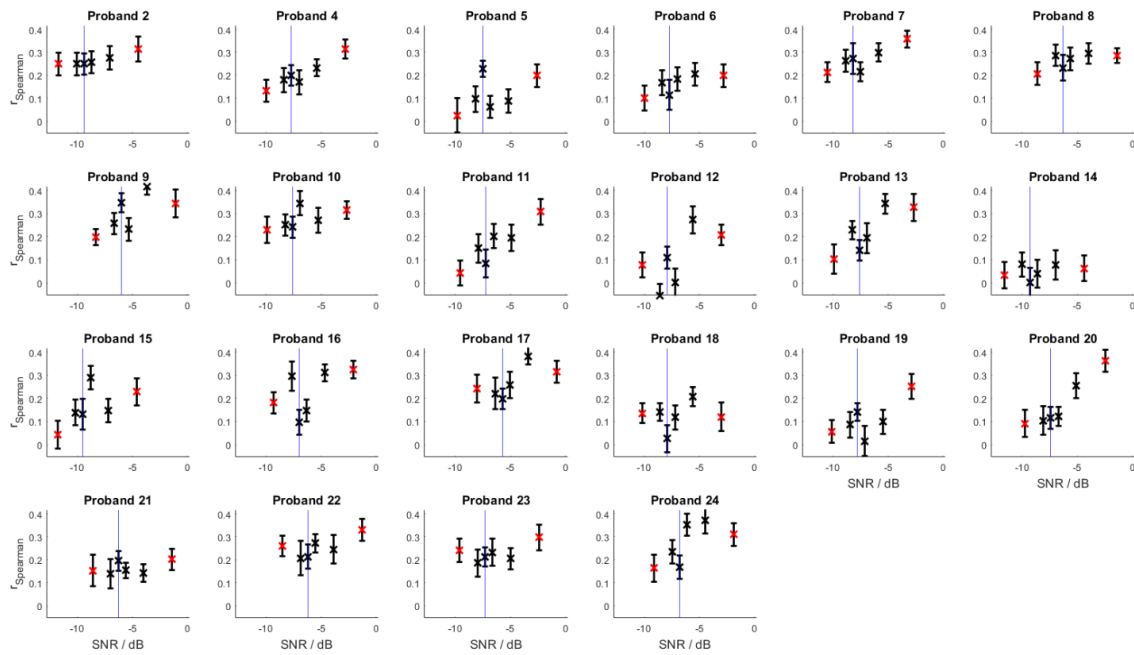


Abbildung 7.4: Korrelationskoeffizienten $r_{Spearman}$ als Funktion des SNRs der präsentierten Sätze. Die Korrelationskoeffizienten von Sätzen mit gleichem SNR wurden für jeden Probanden gemittelt. Als Fehlerbalken ist der Standardfehler des Mittelwertes angegeben und die vertikale blaue Linie markiert die gemessene Sprachverständlichkeitsschwelle (SRT).

18 zeigten alle Probanden einen Anstieg des Korrelationskoeffizienten. Außerdem variierte der Anstieg zwischen den Probanden (0.03-0.27). Ein t-Test für abhängige Stichproben ergab einen signifikanten Effekt ($p < 0.001$) zwischen beiden Konditionen.

Fügt man die Korrelationskoeffizienten $r_{Spearman}$ aller Probanden aus Abbildung 7.4 in einer Grafik zusammen, erhält man Abbildung 7.5(a). Es ergab sich ein signifikanter Pearson-Korrelationskoeffizient von 0.54 ($p < 0.001$) zwischen SNR und dem Korrelationskoeffizienten $r_{Spearman}$ der Vorhersage.

Durch Mittelung der Korrelationskoeffizienten aller Probanden, die gleichen Sprachverständlichkeiten entsprachen, ergab sich Abbildung 7.5(b). Mit Ausnahme der Sprachverständlichkeit von 50 % zeigte sich ein Anstieg des Korrelationskoeffizienten mit der Sprachverständlichkeit. Der Pearson-Korrelationskoeffizient betrug 0.97 und war signifikant ($p < 0.002$).

Analog zu den Hörgeschichten führte die Verwendung von 102 Magnetometern anstatt aller Sensoren zu ähnlichen Ergebnissen. Alle drei Effekte in Abbildung 7.5 waren signifikant. Nur die berechneten Korrelationskoeffizienten $r_{Spearman}$ waren minimal kleiner. Außerdem führte die Verwendung von MEG-Signalen, die weder durch den MaxFilter, noch durch die ICA vorverarbeitet wurden, zu keinen nennenswerten Unterschieden.

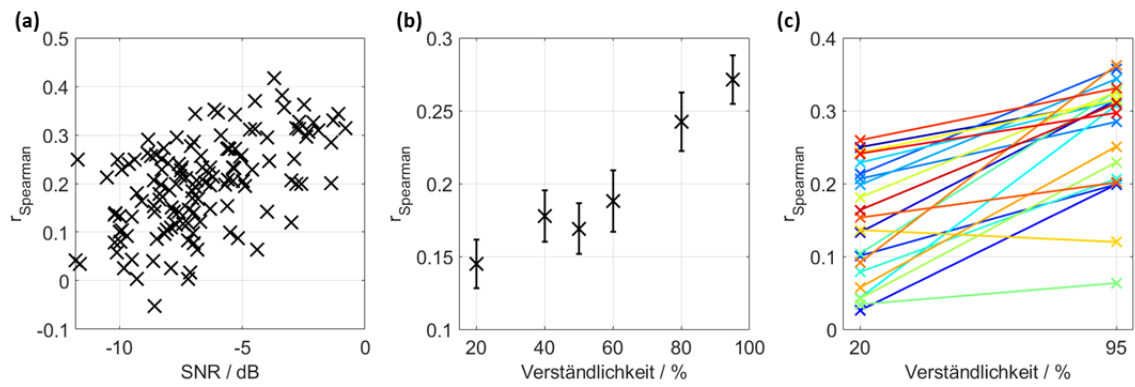


Abbildung 7.5: Die Korrelationskoeffizienten jedes Probanden wurden zuvor über alle 20 Sätze eines präsentierten SNRs gemittelt. (a) Gemittelte Korrelationskoeffizienten $r_{Spearman}$ aller Probanden als Funktion des SNRs. (b) Über alle Probanden gemittelte Korrelationskoeffizienten als Funktion der Sprachverständlichkeit mit dem Standardfehler des Mittelwertes. (c) Gemittelte Korrelationskoeffizienten aller Probanden für die kleinste und größte Sprachverständlichkeit der präsentierten Sätze.

8 Diskussion

In dieser Studie wurden 24 normalhörende Probanden mittels MEG gemessen, mit dem Ziel die Messdaten in Form einer Datenbank auch für andere Wissenschaftler frei zur Verfügung zu stellen. Die Messdaten umfassen neurophysiologische Antworten auf kontinuierliche Sprachsignale und wurden durch verschiedene Methoden evaluiert. Die Methoden basierten auf dem kortikalen Entrainment der Spracheinhüllenden. Es wurden Kreuzkorrelationsfunktionen zwischen MEG-Signalen im Sensorraum oder Quellenraum und der Spracheinhüllenden berechnet und mit einem linearen Dekodierer Spracheinhüllende aus dem MEG-Signal rekonstruiert und mit der präsentierten Spracheinhüllenden korreliert. Mit einer Referenzkondition in Form von 240 kurzen Frequenzsweeps (Chirps) wurde die Funktionsfähigkeit des Versuchsaufbaus und die Einsatzfähigkeit von Beamformer und Minimum-Norm Estimate überprüft.

8.1 Erarbeitung von Grundlagen

Da dies die erste MEG-Studie war, die in der Medizinischen Physik/ Kommunikationsakustik durchgeführt wurde, mussten einige Grundlagen erarbeitet werden. Ursprünglich sollten MEG- und EEG-Signale simultan gemessen werden, da sich beide Signale trotz ihrer großen Schnittmenge ergänzen (da Silva 2013, Baillet 2017, Gross 2019) und das Vorhandensein beider Signale einen Vergleich und die gemeinsame Integration in Modellen ermöglicht hätte. Eine gemeinsame Messung erhöhte jedoch die Vorbereitungszeit eines Probanden so sehr, dass eine gute Signalqualität, die von entscheidender Bedeutung ist, nicht mehr gewährleistet werden konnte.

Die Studie wurde von einem Versuchsleiter durchgeführt, der im praktischen Umgang mit dem MEG zuvor nur wenige Erfahrungen gesammelt hat. Darüber hinaus war die MEG-Infrastruktur an der Universität Oldenburg zum Zeitpunkt der Datenerhebung verhältnismäßig schwach ausgebaut. Es existierten nur wenige Ansprechpersonen, um die Durchführung der Studie realisieren zu können. Dies betraf Aspekte wie den Versuchsaufbau am MEG oder die konkrete Durchführung einer Studie mit Probanden. Generell befanden sich die Ansprechpersonen meist nicht im unmittelbaren Bezugskreis, waren Mitglieder anderer Arbeitsgruppen oder unerfahren im Umgang mit auditorischen Experimenten am MEG.

Diese Gründe motivierten, trotz einer sehr sorgfältigen Datenerhebung, eine Über-

prüfung der gemessenen MEG-Signale durch die beschriebenen Referenzmethoden. Der Entschluss Methoden der Quellenmodellierung in diese Arbeit zu integrieren begründete sich unter anderem durch den Einsatz des MEGs, das für diese Techniken prädestiniert ist (Baillet 2017). Unglücklicherweise erforderte es einen großen Aufwand diese Methoden zu verstehen und zu implementieren. Theoretische Hintergründe waren auf mehrere Artikel verteilt, die sich in ihrer Herangehensweise und Notation teilweise stark unterschieden. Eine strukturierte einheitliche Einführung bot erst das kürzlich veröffentlichte Buch von Ilmoniemi & Sarvas (2019). Die praktische Implementierung wurde durch FieldTrip (Oostenveld et al. 2011) sehr gut dokumentiert, umfasste allerdings nicht alle relevanten Bereiche (z.B. Integration verschiedener Sensoren, Gruppenanalysen, Anwendung von Atlanten) und erforderte einen hohen Anteil an Eigenrecherche.

Besonders viel Zeit nahm der Umgang mit den zwei verschiedenen Sensortypen (Magnetometer, Gradiometer) in Anspruch, da alle Sensoren zusammen in die Analyse für einen maximalen Nutzen integriert werden sollten. Daraus resultierten die beschriebenen Probleme im Kontext von ICA und Quellenmodellierung, insbesondere mit der Kovarianzmatrix, für die erste Lösungen im Methodenteil vorgestellt wurden (Engemann & Gramfort 2015). Außerdem nahmen die Implementierung und Berechnungen der MNE-Methode durch ihr kompliziertes Quellenmodell viel Zeit in Anspruch. Auf die Anwendung von MNE wurde bewusst nicht verzichtet, da MNE im Gegensatz zum Beamformer keine Probleme im Umgang mit korrelierten Quellen hat, die in einem auditorischen Experiment mit diotischer Stimulation erwartbar waren. Ein unerwartet großer Aufwand entstand ebenso durch die Datenverwaltung, da im Laufe der Analyse zahlreiche Zwischenergebnisse für die Probanden erzeugt wurden, die für spätere Berechnung wieder zusammengeführt werden mussten.

8.2 Datenbank

In der endgültigen Datenbank sind nicht alle Messdaten jedes Probanden verfügbar (s. Tab. 4.1). 23 der 24 Probanden (ausgenommen Proband 1) werden Teil der Datenbank sein und 21 Probanden umfassen einen vollständigen Datensatz (ausgenommen Proband 3, 11). Die Gründe hierfür lagen in einem veränderten Versuchsparadigma, technischen Problemen oder schlicht an einem Vergessen einer Aufnahme (Leerraummessung). Technische Probleme resultierten aus dem Umgang mit einer neu installierten Triggerbox, wurden aber im Laufe der Messungen handhabbar. Praktische Erfahrungen am MEG führten im Verlauf der ersten Messungen zu kleineren Anpassungen im Versuchsparadigma und mündeten im finalen Versuchsparadigma ab Proband 3. Durch einen Ausfall des Helium-Recyclers am MEG und der anschließenden SARS-CoV-2-Pandemie wurden die Messungen gestoppt. Ursprünglich waren 30 Probanden angedacht.

Das Ungleichgewicht von männlichen und weiblichen Probanden (7 männlich, 16 weiblich) konnte durch eine mangelnde Verfügbarkeit männlicher Probanden nicht behoben werden. Leider zeigten drei Probanden starke Artefakte in den MEG-Signalen, wurden aber dennoch gemessen, da der MaxFilter durchaus in der Lage ist starke Artefaktsignale zu unterdrücken (Heller n.d.). Die Ursache konnte nur für eine Probandin geklärt werden, die während der Messung einen BH mit metallischen Bügeln trug. Da jeder Proband vor der Messung im MEG zum Ablegen von metallischen Objekten (unter anderem BH) aufgefordert wurde, waren die Anweisungen in diesem Fall scheinbar nicht klar genug. Es ist außerdem möglich bestimmte Artefaktquellen durch den Verlauf der MEG-Signale zu erkennen, z.B. verursacht ein BH durch das Anheben und Senken des Brustkorbs großamplitudige Signalschwankungen im Takt der Atemfrequenz. Ein erfahrenerer Versuchsleiter hätte diese Ursache vermutlich schnell erkannt und behoben. Innerhalb dieser Studie fand diese Assoziation leider erst nach dem Ende der Messung statt.

Das Versuchsparadigma war dahingehend ausgelegt den Probanden, so lange wie zumutbar war, im MEG zu messen. Dies resultierte in einer reinen Aufenthaltszeit von etwa 70 min im MEG, die den OLSA-Block und zwei Hörgeschichten enthielt (s. Abb. 3.3). Aus diesem Grund verfügten beide Hörgeschichten zusammen über eine effektive Messzeit von knapp 35 min. Ähnliche EEG-Studien mit kontinuierlichen Sprachsignalen aus Hörgeschichten von Di Liberto et al. (2015) (10 Probanden, je 72 min) und Mirkovic et al. (2015) (20 Probanden, je 48 min) verfügten über längere Messzeiten.

Insgesamt bietet die Datenbank dieser Studie somit durch die beiden Hörgeschichten von 23 Probanden etwa 13 h an MEG-Signalen, die zukünftig z.B. für nicht-lineare Modelle wie tiefe Neuronale Netze verwendet werden können. Kürzlich verwendeten de Taillez et al. (2019, 2020) erfolgreich die Messdaten von 16 Probanden aus dem Datensatz von Mirkovic et al. (2015), um im Kontext von Aufmerksamkeit mit tiefen Neuronalen Netzen EEG-Signale und Spracheinhüllenden zu rekonstruieren. Dies ist vielversprechend, da dies auch einem Signalumfang von etwa 13 h entsprach (16×48 min).

8.3 Chirps

Die Gruppenmittelwerte der auditorisch evozierten Felder (AEF) im Sensorraum entsprachen den Erwartungen (s. Abb. 5.1). Sie zeigten einen Zeitverlauf mit mehreren charakteristischen Wellen, wie er auch in Godey et al. (2001) und Hari & Puce (2017, S.201) beschrieben ist. Die Latenzen der mittleren und späten AEF (MLAEF, LLAEF) waren etwas größer als in der Literatur beschrieben, z.B. lag die Welle N30m bei etwa 60 ms. Berücksichtigt man die geschätzte Latenzkorrektur von etwa 6 ms und die Tatsache, dass sich durch Verwendung der Chirps eine zusätzliche

Latenz von etwa 10 ms gegenüber Klick-Stimuli für die MLAEF ergibt (Rupp et al. 2002), bleiben immer noch etwa 15 ms unerklärt. Möglicherweise ist die geschätzte Latenzkorrektur von 6 ms zu gering und sollte zukünftig für das verwendete MEG gemessen werden. Der zeitliche Unterschied fiel für die Welle N100m geringer aus, die bei etwa 110 ms auftrat.

Die Anwendung inverser Methoden zur Quellenlokalisierung wurde an der markanten Welle N100m überprüft (s. Abb. 5.2). Bereits die Topoplots der Magnetometer zu den Zeitpunkten der beiden Wellen N100m und P200m indizierten eine Feldverteilung, die durch zwei Dipole erklärt werden konnte. Als Goldstandard wurde ein Dipolmodell mit zwei Dipolen verwendet, das die mittleren Dipole der Gruppe erwartungsgemäß beidseitig im Gyrus temporalis superior in der Nähe des Heschl'schen Gyrus lokalisierte (Godey et al. 2001, Hansen et al. 2010, S.126-129). Ähnliche Ergebnisse wurden auch durch die Anwendung des Beamformers und der MNE-Methode erzielt. Die Ergebnisse des Beamformers deckten sich mit Gascoyne et al. (2016), die trotz der Schwächen des Beamformers im Umgang mit korrelierten Quellen (Van Veen et al. 1997, Sekihara et al. 2001) ähnliche Ergebnisse wie das traditionelle Dipolmodell erzielten. Uutela et al. (1999) und Lin et al. (2006) demonstrierten analog die Anwendbarkeit von MNE für evozierte Felder (auditorisch, somatosensorisch) und zeigten, dass MNE im Gegensatz zum Dipolfit zu weniger lokalen, räumlich ausgebreiteteren Aktivitätsmustern führt. Diese Tatsache spiegelte sich auch in den gemessenen Daten durch einen Vergleich zwischen Beamformer und MNE wieder. Beamformer, MNE und Dipolfit lieferten außerdem vergleichbare Signalverläufe im Quellenraum, die alle der Morphologie des Signals im Sensorraum entsprachen (s. Abb. 5.3).

Die Gesamtheit der Ergebnisse ließ also darauf schließen, dass der Versuchsaufbau zur Abbildung auditorischer Signale funktionsfähig war (z.B. keine Triggerprobleme) und die Anwendung von Beamformer und MNE im einfachsten Fall gemittelter Signale verstanden wurde und in einem nächsten Schritt auf kontinuierliche, ungemittelte Sprachsignale übertragen werden konnte. Ohne diesen Zwischenschritt wäre es nicht möglich gewesen im Falle eines Problems zu unterscheiden, ob die inversen Methoden fehlerhaft angewendet wurden oder ob die Messdaten unzureichend waren.

Die AEF des Beamformers waren geringfügig schwächer ausgeprägt als die der MNE-Methode (besonders linke Hemisphäre). Diese Entdeckung war in Kenntnis der Schwächen des Beamformers nicht überraschend, favorisierte jedoch MNE, dessen Berechnung durch die Verwendung des oberflächenbasierten Quellenmodells deutlich aufwändiger ist.

Ferner zeigte sich besonders im Quellenraum, dass die Signale innerhalb der rechten Hemisphäre stärker ausgeprägt waren. Die Ursache könnte in einzelnen Probanden liegen, die einen starken Einfluss auf den Mittelwert ausübten (z.B. Pro-

band 13) und rechtsseitig deutlich ausgeprägtere Signale zeigten. Möglicherweise saßen die Einsteckkopfhörer unterschiedlich gut auf beiden Seiten. Da die Chirp-Kondition nicht so sorgfältig wie die Hörgeschichten (s. Abs. 3.1.5) kalibriert wurde, ist dies möglicherweise auch eine Ursache. Allerdings wurde die Ausgabe der Stimuli vor jedem Probanden überprüft und dabei keine auffälligen Unterschiede im Pegel erkannt. Außerdem ist es denkbar, dass die Koregistrierung zwischen MRT- und MEG-Koordinatensystem nicht optimal durchgeführt wurde und die Positionen im Quellenmodell daher relativ zu den MEG-Sensoren leicht verschoben waren. In Verbindung mit der anschließenden Mittelung der Signale im Quellenraum über eine ROI (für Beamformer, MNE) könnte dies zu fehlerbehafteten Resultaten geführt haben.

Es ergaben sich zwar konsistente AEF durch Bildung des Gruppenmittelwertes, jedoch wäre deren Verlauf deutlich großamplitudiger, wenn die AEF einzelner Probanden einheitlicher wären (s. Abb. 10.2). Sie zeigten geringfügig unterschiedliche Latenzen für einzelne Wellen, aber auch starke Unterschiede in den Amplituden. Im Falle des Dipolfits verliefen die Kurven einzelner Probanden oft gegenphasig, da die gefitteten Dipolpositionen stark variierten. Da die Probanden nur zum Zuhören instruiert wurden und keine aktive Aufgabe dabei hatten, wie z.B. deviante Stimuli zu zählen, ist es denkbar, dass einige Probanden weniger aufmerksam waren und daher schwächere AEF erzeugten. In dieser Hinsicht könnte man die Chirp-Referenzkondition weiter optimieren.

8.4 Kreuzkorrelationsfunktion

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Petersen et al. (2017) zeigten die Gruppenmittelwerte der Kreuzkorrelationsfunktionen im Sensor- und Quellenraum einen charakteristischen Verlauf mit mehreren Wellen.

Der genaue zeitliche Verlauf und die Ausprägung der einzelnen Wellen unterschied sich jedoch zwischen den verschiedenen Magnetometer-Kanälen im Sensorraum. Aus diesem Grund war eine kanalübergreifende Mittelung, wie sie in Petersen et al. (2017) auf die EEG-Daten angewendet wurde, kaum möglich. Die Kreuzkorrelationsfunktionen von Petersen et al. (2017) wiesen einen klaren dreiphasigen Verlauf mit den Wellen $P_{\hat{R}}^1$, $N_{\hat{R}}^1$ und $P_{\hat{R}}^2$ auf, der so nur für einzelne Magnetometer beobachtet wurde. Generell war nur die erste Welle $P_{\hat{R}}^{1m}$ konsistent in den Messdaten ausgeprägt und die nachfolgenden Wellen variierten in ihrer Ausprägung.

In der Studie von Kong et al. (2014) wurde gezeigt, dass die Ausprägung und Latenz der Extrema der Kreuzkorrelationsfunktion durch Aufmerksamkeit moduliert werden und abhängig vom Versuchsparadigma sind. Sie zeigten, dass die Welle $P_{\hat{R}}^1$ in einem Versuchsparadigma mit zwei konkurrierenden Sprechern, wie es in Petersen et al. (2017) verwendet wurde, gegenüber einem Sprecher, wie in dieser Studie, ver-

größert war. Obwohl die Welle P_R^{1m} zuverlässig festgestellt wurde, hat möglicherweise das Versuchsparadigma einen Einfluss auf die Unterschiede, sowie die Tatsache, dass in dieser Studie keine EEG-, sondern MEG-Signale gemessen wurden. Die Ergebnisse von Kong et al. (2014) deuteten ebenfalls an, dass aktives und passives Zuhören (stiller Film) die Kreuzkorrelationsfunktion modulieren. Eine genaue Analyse wie sich der Anteil korrekt beantworteter Fragen, als ein Maß für Zuhören, auf die Güte der Messdaten einzelner Probanden auswirkt, ist noch ausstehend.

Ähnliche Kreuzkorrelationsfunktionen wurden auch in anderen Studien beobachtet (Aiken & Picton 2008, Horton et al. 2013, 2014, Kong et al. 2014, 2015). Allerdings verwendeten diese für die Berechnung nur die Spracheinhüllende und nicht deren Ableitung. Die Verwendung der Ableitung könnte ein Indiz für die konsistente Ausbildung der ersten Welle sein, die kortikale Antworten auf akustische Signaländerungen widerspiegelt. Generell markieren die Größenordnung und Latenzen der Extrema der Kreuzkorrelationsfunktion die Anwesenheit und Latenz der kortikalen Antwortsignale auf den Stimulus (Spracheinhüllende) (Aiken & Picton 2008). Frühe Extrema P_R^{1m} markieren akustische Merkmale und spätere Extrema zunehmend komplexere phonetische, lexikalische und semantische Größen (Salmelin 2007). Interessanterweise glichen die berechneten Kreuzkorrelationsfunktionen den kortikalen Antworten auf Sprachsignale, die in Salmelin (2007, Abb. 1,3,4) beschrieben wurden. Die ausgedehnte Welle N_R^{2m} könnte eine N400m widerspiegeln und damit auf lexikalisch-semantische Verarbeitung hindeuten (Bonte et al. 2006).

Die Gruppenmittelwerte der Kreuzkorrelationsfunktionen im Quellenraum waren mit denen des Sensorraums vergleichbar. Die ersten Wellen (P_R^{1m} , N_R^{1m}) waren besonders im Bereich der Heschl'schen Querwindungen im Gyrus temporalis superior ausgeprägt. Insbesondere ähnelten sie den Kreuzkorrelationsfunktionen, die von Aiken & Picton (2008) zwischen den beiden Dipolen im auditorischen Kortex und den Einhüllenden der Satzanfänge berechnet wurden. Aiken & Picton (2008) ermittelten ähnliche Latenzen von 68, 124 und 208 ms für die drei Wellen P_R^1 , N_R^1 und P_R^2 (s. Abb. 6.3, MNE, Linke Hemisphäre). Allerdings verfügte die Welle P_R^2 dort über eine größere Amplitude als P_R^1 . Es ist denkbar, dass dies auf die Verwendung der Spracheinhüllenden, und nicht der Ableitung, zurückzuführen ist. Es bleibt zu testen, zu welchen genauen Veränderungen die Verwendung der nicht-abgeleiteten Spracheinhüllenden führt.

Die Analyse von sprachbezogenen Arealen wie dem Wernicke- oder Broca-Areal führte zu keinen auffälligen Ergebnissen. Die Kreuzkorrelationsfunktionen waren deutlich schwächer ausgeprägt als in den Heschl'schen Querwindungen und zeigten einen ähnlichen Verlauf. Insbesondere zeigte sich keine Lateralisierung im Wernicke-Areal, das traditionell besonders in der linken Hemisphäre mit dem Sprachverständnis assoziiert wird (Binder 2015). Insofern können in diesem Zusammenhang keine Aussagen über einen explizit sprachbezogenen Anteil der Daten getroffen werden.

Ein kritischer Punkt in der Analyse war die anatomische Definition des Wernicke- und Broca-Areals als ROI, für die auf den Gyrus supramarginalis und die Pars triangularis als Schätzer zurückgegriffen wurde. Diese Wahl war durch den Mangel an anderen Atlanten begründet, deren Implementierung weitere Recherchen erfordert hätte. Es wäre daher zukünftig sinnvoll einen funktionellen Atlas für die Definition der ROI's zu verwenden, z.B. durch Verwendung von Brodmann-Arealen (Brodmann 1909, Bernal et al. 2015). Eine ungenaue Definition der ROI führt dazu, dass unbeabsichtigte Positionen im Quellenmodell (die nicht Wernicke- oder Broca-Areal entsprechen) für die Mittelung der Daten verwendet werden. Dies hat möglicherweise die berechneten Kreuzkorrelationsfunktionen verändert. Ferner sind generell, analog zu den Chirp-Stimuli, Koregistrierungs-Ungenauigkeiten nicht auszuschließen, die zu fehlerhaften Ergebnissen im Quellenraum führen können.

Die Kreuzkorrelationsfunktionen der MNE-Methode waren erwartungsgemäß etwas großamplitudiger als die des Beamformers, aber vergleichbar (s. Abb. 6.3 und 6.4). Zwischen den Probanden waren die Ergebnisse für MNE konsistenter und die berechneten Mittelwerte somit robuster (s. Abb. 10.3).

Die Referenzkondition mit den permutierten abgeleiteten Spracheinhüllenden resultierte erwartungsgemäß in Kreuzkorrelationsfunktionen, die keinen systematischen Zusammenhang zwischen akustischem Signal und kortikaler Antwort aufzeigten und daher über alle Latenzen gleichmäßig Werte nahe Null annahmen. Ein statistischer Vergleich mit den oben beschriebenen Kreuzkorrelationsfunktionen des tatsächlich präsentierten Audiomaterials durch einen clusterbasierten Permutationstest ergab einige signifikante Cluster im Sensor- und Quellenraum. Die verschwindenden Kreuzkorrelationen der Referenzkondition resultierten in einem harten Kontrast beider Konditionen und machten den Einsatz eines sehr kleinen Alpha-Levels ($p < 0.001$) zur Markierung signifikanter Cluster erforderlich. Andernfalls hätten sich noch sehr viel mehr und größere signifikante Cluster ergeben, die eine Lokalisierung zusätzlich erschwert hätten. Die signifikanten Cluster befanden sich im Sensorraum hauptsächlich über den temporalen Magnetometer-Kanälen und entsprachen den Erwartungen (Aiken & Picton 2008). Im Kontext der Rekonstruktion von Spracheinhüllenden zeigten O'Sullivan et al. (2015) und Mirkovic et al. (2015) eine ähnliche Dominanz temporaler Sensoren. Diese Lage wurde ebenfalls im Quellenraum bestätigt, wo besonders für frühe Latenzen ($P_{\hat{R}}^{1m}$, $N_{\hat{R}}^{1m}$) signifikante Cluster im Bereich des Gyrus temporalis superior und der Heschl'schen Querwindungen durch Beamformer und MNE gefunden wurden. Die genannten Resultate bestätigten die erfolgreiche Anwendung von Beamformer und MNE auf ungemittelte MEG-Signale mit niedrigem SNR.

Eine detaillierte Analyse des Verlaufs der Kreuzkorrelationsfunktionen und der zeitlichen und räumlichen Verteilung signifikanter Cluster lag jedoch außerhalb des Rahmens dieser Arbeit. Es bleibt festzuhalten, dass die Ergebnisse anderer Studien (Ai-

ken & Picton 2008, Petersen et al. 2017) im Quellen- und Sensorraum reproduziert werden konnten und einen systematischen Zusammenhang zwischen den MEG- und präsentierten Audiosignalen aufzeigten.

8.5 Linearer Dekodierer

Hörgeschichten

Die individuellen Dekodierer, die über einen größeren Latenzbereich trainiert wurden (0-300 ms), erreichten für alle Probanden eine Dekodierungsrate von 100 % und waren damit zuverlässig in der Lage die präsentierte Spracheinhüllende besser als eine zufällig permutierte Spracheinhüllende zu rekonstruieren. Dieses Resultat bestätigte einen systematischen Zusammenhang zwischen den MEG- und Audiosignalen. Erwartungsgemäß und ähnlich zu O’Sullivan et al. (2015) erzielten die generalisierten Dekodierer etwas schlechtere Ergebnisse, lagen aber dennoch für alle Probanden oberhalb der Ratewahrscheinlichkeit. Dies deutet auf interindividuelle Unterschiede in der Abbildung von der Spracheinhüllenden auf die MEG-Signale hin und/oder drückt aus, wie aufmerksam den Hörgeschichten jeweils zugehört wurde. Letzteres wurde noch nicht näher durch die Anzahl korrekt beantworteter Fragen untersucht. Ebenso variierten die erzielten Korrelationskoeffizienten zwischen den Probanden und lagen im Mittel für den individuellen Dekodierer in der Größenordnung von Ding & Simon (2013) (0.1-0.2), die ebenfalls eine MEG-Studie mit Hörgeschichten ohne einen konkurrierenden Sprecher durchführten. Die Anwendung eines linearen Dekodierers auf EEG-Signale, im Kontext eines Zwei-Sprecher-Szenarios und Aufmerksamkeit, resultierte in kleineren Korrelationskoeffizienten, die im Mittel etwa um den Faktor 1/2 reduziert waren (O’Sullivan et al. 2015, Mirkovic et al. 2016). Durch Dekodierer, die nur einzelne Latenzen für die Rekonstruktion verwendeten, ergab sich die Dekodierungsrate bzw. der Korrelationskoeffizient als Funktion der Latenz (s. Abb. 7.3). Die Ergebnisse bestätigten, dass die Rekonstruktionsgüte von der Latenz (O’Sullivan et al. 2015, Mirkovic et al. 2015, 2016) und der Größe des verwendeten Latenzbereichs abhängig ist (Ding & Simon 2013). Eine Integration über mehrere Zeitpunkte verbesserte die Rekonstruktion (Ding & Simon 2013) und indiziert, dass Informationen der Einhüllenden über einen längeren Zeitraum in den MEG-Signalen abgebildet sind (Ding & Simon 2013). Die Rekonstruktionsmethode zeigte, dass sich dieser Zeitraum für den individuellen Dekodierer bis etwa 500 bzw. 650 ms erstreckte. Bei einer Latenz von etwa 500 ms fiel die Dekodierungsrate unter die Ratewahrscheinlichkeit und die Korrelationskoeffizienten nahmen ab etwa 650 ms Werte an, die von der Kontrollbedingung permutierter Einhüllenden kaum mehr zu unterscheiden waren und nahe Null lagen. Dieser Zeitraum bildete sich zu einem gewissen Grad auch in den Kreuzkorrelationsfunktionen ab, die bei etwa 700 ms auf Werte nahe Null abfielen (s. Abb. 6.3).

Die Korrelationskoeffizienten deuteten ein akausales Verhalten an, da sie bereits für negative Latenzen größere Werte als die Kontrollbedingung annahmen und Dekodierungsraten oberhalb der Ratewahrscheinlichkeit ermöglichten. Dieses Verhalten wurde auch in Mirkovic et al. (2016, Abb. 3) beobachtet und ist sehr wahrscheinlich durch die Autokorrelation der Spracheinhüllenden erklärbar (Ding & Simon 2013). Intuitiv sollte das MEG-Signal $y(t - 50)$ keine Informationen über die Spracheinhüllende $s(t)$ 50 ms später enthalten. Da $s(t)$ und $s(t - 100)$ korreliert sind und das MEG-Signal $y(t - 50)$ Informationen über die Spracheinhüllende $s(t - 100)$ 50 ms zuvor enthält, enthält $y(t - 50)$ auch Informationen über $s(t)$. Damit ist man in der Lage aus dem MEG-Signal $y(t - 50)$ die Einhüllende $s(t)$ zu rekonstruieren, die erst 50 ms später folgt.

Der maximale Korrelationskoeffizient wurde bei einer Latenz von etwa 125 ms angenommen und befand sich damit in der Nähe der auditorischen N100m-Antwort. In den EEG-Studien von O'Sullivan et al. (2015) und Mirkovic et al. (2016), die ein Zwei-Sprecher-Szenario verwendeten, wurde das Maximum hingegen erst bei etwa 200 ms festgestellt.

Weiterhin wurden auch die Dekodierer-Topographien von O'Sullivan et al. (2015) und Mirkovic et al. (2015) für das MEG reproduziert, indem betragsmäßig große Gewichte besonders bilateral temporal angenommen wurden.

Analog zu den Kreuzkorrelationsfunktionen wurde auch hier auf eine detaillierte Diskussion des zeitlichen Verlaufs und der raumzeitlichen Verteilung der Kanäle verzichtet und sich weitestgehend auf die reproduzierten Ergebnisse beschränkt.

Oldenburger Satztest

Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Rekonstruktionsgüte (Korrelationskoeffizient) und der Sprachverständlichkeit festgestellt, die auch in der MEG-Studie von Ding & Simon (2013) beobachtet wurde. Dort zeigte sich auch, dass die Rekonstruktionsgüte als Funktion des SNR's bis zu einem bestimmten Punkt relativ unabhängig vom SNR war und dann scharf abfiel. Diese Ergebnisse wurden hier nicht bestätigt. Es ergab sich, übereinstimmend mit Vanthornhout et al. (2018), ein gradueller Anstieg der Rekonstruktionsgüte mit dem SNR, der ebenfalls signifikant war (s. Abb. 7.5(a)). Mögliche Erklärungen für den Unterschied könnten in der Verwendung eines standardisierten Sprachmaterials (OLSA) oder einem anderen zeitlichen Integrationsfenster des Dekodierers liegen (Vanthornhout et al. 2018). Ding & Simon (2013) nutzten Ausschnitte von Hörgeschichten für ihre Analyse. Vanthornhout et al. (2018) nutzten den Zusammenhang zwischen SNR und Korrelationskoeffizienten, um ein objektives Maß für die Sprachverständlichkeit zu berechnen. Dazu fitteten sie für jeden Probanden, vollständig analog zu den behavioralen Messungen mit einem Satztest, eine psychometrische Funktion und bestimmten den Mittelpunkt. Sie fanden eine signifikante Korrelation zwischen dem SRT und dem

objektiven Maß. Auf eine Reproduktion dieser Fits und der Bestimmung des objektiven Maßes wurde allerdings verzichtet, da die individuellen Ergebnisse nicht konsistent genug waren. Viele Probanden zeigten zwar den generellen Trend, dass die Rekonstruktionsgüte mit dem SNR anstieg, aber ein monotonen Verhalten wurde für zu wenige Probanden beobachtet.

Dafür könnten mehrere Gründe in Frage kommen. Es wurden nicht die identischen Parameter für den linearen Kodierer genutzt, da ein Integrationsfenster von 0-300 ms statt 0-75 ms verwendet wurde. Außerdem wurden die Parameter von Vanthornhout et al. (2018) so optimiert, dass sich ein optimales Monotonieverhalten ergab, auch zum Preis einer geringeren Rekonstruktionsgüte und es ist denkbar, dass für das MEG leicht veränderte Parameter benötigt werden. Weiterhin standen ihnen deutlich mehr Sätze pro SNR zur Verfügung (120-160 statt 20) und eine robuste Schätzung der Korrelationskoeffizienten erforderte eine Mittelung über hinreichend viele Sätze. Weiterhin präsentierten sie Sätze mit verschiedenen SNRs nicht durcheinander, sondern in Blöcken von 40 Sätzen. Möglicherweise hat dies zur einer Gewöhnung an die verschiedenen SNR-Konditionen und zu einer Beeinflussung der EEG-Signale geführt. Schließlich kontrollierten sie die Aufmerksamkeit der Probanden, indem zwischendurch Fragen zum Gehörten gestellt wurden. Hierauf wurde in dieser Studie verzichtet und es ist daher nicht bekannt wie aufmerksam den Sätzen zugehört wurde.

8.6 Ausblick

Die gemessene Datenbank wurde mit dem Ziel erstellt, einen freien Zugang zu den Messdaten zu bieten und soll aus diesem Grund zukünftig ausgiebig von vielen Personen genutzt werden.

Ein weiteres Ziel, das diese Studie von Beginn an begleitete, aber noch nicht umgesetzt wurde, ist die neuronale Sprachverarbeitung durch nicht-lineare Methoden zu untersuchen. Diese Anwendung wäre besonders in der Abbildung zwischen Stimuluseigenschaften und kortikalen Signalen interessant, die die lineare Beschreibung von Di Liberto et al. (2015) und Vanthornhout et al. (2018) ergänzen würde. Es ist denkbar, dass durch die Komplexität des auditorischen Systems nicht-lineare Methoden bessere Resultate erzielen und ein wichtiger Schritt in Richtung Dekodierung kortikaler Signale sind.

Allerdings weisen einige Studien darauf hin, dass die Anwendung nicht-linearer Methoden für EEG- und MEG-Signale nur zu geringen Verbesserungen führt, wohingegen die räumlich besser aufgelösten ECoG-Signale davon stärker profitieren (Crosse et al. 2016). Möglicherweise bilden sich nicht-lineare Effekte eher in kleinen Neuronenpopulationen aus, wohingegen ausgedehnte Neuronenpopulationen auf einem makroskopischen Level vornehmlich lineare Effekte kodieren und daher durch EEG

oder MEG gemessen werden (Crosse et al. 2016).

Die Ergebnisse von Di Liberto et al. (2015) gaben Anhaltspunkte für die Repräsentation phonetischer Merkmale in den EEG-Signalen. Diese Erkenntnisse sind besonders im Hinblick auf eine Anwendung in einem Brain-Computer-Interface bzw. einer Neuroprothese interessant, mit denen zukünftig möglicherweise Sprachsignale robust aus kortikalen Signalen dekodiert werden können. Erst kürzlich zeigten Dash et al. (2020), dass es mit dem MEG möglich ist, einzelne Sätze mit hoher Wahrscheinlichkeit durch Neuronale Netze zu klassifizieren. Dazu verwendeten sie gedachte und gesprochene Sprachsignale der Probanden. Diese Resultate verschaffen Mut, um z.B. mit der gemessenen Datenbank zukünftig ein Neuronales Netz zu trainieren und einzelne Phoneme aus den MEG-Signalen wahrgenommener Sprachsignale zu dekodieren. Außerdem wird bereits erfolgreich an tragbaren, kostengünstigen MEG-Systemen gearbeitet (Boto et al. 2018). MEG bietet im Gegensatz zu EEG den Vorteil einer besseren räumlichen Auflösung und das Signal wird weniger durch die unterschiedlichen Gewebetypen im Kopf gestört.

Die erfolgreichste Methode für die Spracherkennung aus neuronalen Signalen ist aber mit Abstand die Elektrokortikographie, die durch ihre hohe räumliche und zeitliche Auflösung und Robustheit gegenüber Artefakten nicht-invasive Methoden wie EEG oder MEG bislang in den Schatten stellt (Herff & Schultz 2016). In mehreren Studien wurden Spektrogramme und Phoneme aus den ECoG-Signalen dekodiert (Pasley et al. 2012, Yang et al. 2015, Moses et al. 2016) und bereits gezeigt, dass nicht-lineare Methoden bessere Stimulusrekonstruktionen liefern (Yang et al. 2015, Akbari et al. 2019). Darüber hinaus wurden bereits ganze Sätze aus den ECoG-Signalen dekodiert (Herff et al. 2015) und sogar Sprachsignale direkt aus den ECoG-Signalen synthetisiert (Anumanchipalli et al. 2019, Akbari et al. 2019). In diesem Kontext wurden Sprachsignale verwendet, die von den Probanden selber artikuliert, in der Vorstellung ausgesprochen oder nur angehört wurden. Letztere Signale wurden von Akbari et al. (2019) zusammen mit tiefen Neuronalen Netzen verwendet und sind im Rahmen dieser Datenbank besonders interessant, da die Probanden den Hörgeschichten nur zugehört haben. Nichtsdestotrotz sind diese Ergebnisse vermutlich vorerst mit dem MEG nicht zu reproduzieren.

9 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden durch Magnetoenzephalographie (MEG) mehrere Datensätze aufgenommen, um die Abbildung von kontinuierlichen Sprachsignalen in kortikalen Signalen näher untersuchen zu können. Die gemessenen Datensätze von 23 Probanden werden in Form einer frei zugänglichen Datenbank veröffentlicht, um anderen Wissenschaftlern einen einfachen Zugang zu Messdaten zu bieten und die Forschung in diesem Feld voranzutreiben.

Der Datensatz eines Probanden enthält MEG- und EEG-Signale (EOG, EKG) von zwei Hörgeschichten (jeweils ≈ 18 min), 240 kurzen Frequenzsweeps (Chirps) und 120 einzelnen Sätzen aus dem Oldenburger Satztest, die bei verschiedenen Sprachverständlichkeiten präsentiert wurden, eine MRT-Aufnahme des Kopfes, die Messung der Sprachverständlichkeitsschwelle (SRT) und das verwendete Audiomaterial. Aus diesem Grund wurden für die Hörgeschichten explizit gemeinfreie Texte verwendet und gesprochen. In der Summe werden somit alleine durch die Hörgeschichten etwa 13 h an MEG-Signalen zur Verfügung gestellt, die zukünftig z.B. für das Training von Neuronalen Netzen verwendet werden können.

Die Güte der Daten wurde überprüft, indem durch verschiedene Methoden, die den gegenwärtigen Goldstandard bildeten, nach systematischen Zusammenhängen zwischen den MEG- und Audiosignalen gesucht wurde. Die Chirp-Stimuli dienten als Referenzkondition, um die Funktionsfähigkeit des Versuchsaufbaus, das Erzeugen von auditorisch evozierten Feldern (AEF) und die Anwendbarkeit von inversen Methoden zur Quellenrekonstruktion (Beamformer, MNE) zu testen. Die Analyse der Referenzkondition bestätigte alle drei Aspekte, indem klar erkennbare AEF gemessen wurden und durch Beamformer und Minimum-Norm Estimate (MNE) die Welle N100m erfolgreich im auditorischen Kortex lokalisiert wurde.

Für die Überprüfung der kontinuierlichen Sprachsignale wurde das kortikale Entainment der Spracheinhüllenden ausgenutzt. Die MEG-Signale der Hörgeschichten wurden durch Kreuzkorrelationen und lineare Dekodierer überprüft. Die Kreuzkorrelationsfunktionen zwischen dem MEG-Signal und der Spracheinhüllenden wurden dabei im Sensor- und Quellenraum berechnet und ähnelten den Ergebnissen, die in der gegenwärtigen Literatur beschrieben wurden. Beamformer und MNE wurden in der Analyse im Quellenraum erfolgreich eingesetzt und identifizierten insbesondere frühe Wellen der Kreuzkorrelationsfunktionen (≈ 60 ms) im auditorischen Kortex. Mithilfe der linearen Dekodierer, die zuvor auf den Daten trainiert wurden, wurde die Spracheinhüllende aus den MEG-Signalen durch eine Linearkombination ver-

schiedener Kanäle und Zeitpunkte rekonstruiert und die Rekonstruktion mit der im Experiment präsentierten Spracheinhüllenden korreliert. Die berechneten Korrelationskoeffizienten zeigten einen systematischen Zusammenhang zwischen den MEG- und Audiosignalen der Hörgeschichten.

Der lineare Dekodierer wurde auch auf die Sätze aus dem Oldenburger Satztest angewandt und bestätigte eine signifikante Korrelation zwischen dem Korrelationskoeffizienten und der Sprachverständlichkeit, die auch in anderen Studien beobachtet wurde. Dies liefert weitere Evidenz für eine objektive Messung der Sprachverständlichkeit durch Ausnutzung des Einhüllenden-Entrainments.

Darüber hinaus wurden die grundlegenden Konzepte und angewandten Methoden, die in dieser Arbeit zum Einsatz kamen, sehr ausführlich beschrieben, um einen guten Überblick zu gewährleisten und möglicherweise als Ausgangspunkt für andere Studien zu dienen. Dies äußert sich vor allem in einer umfassenderen Einführung in die Quellenrekonstruktion, die in dieser Arbeit mehrfach angewendet wurde. MNE erzielte für die Chirps und die Kreuzkorrelationsfunktionen geringfügig bessere Resultate als der Beamformer, da die Ergebnisse zwischen den Probanden konsistenter waren und wäre daher vermutlich für zukünftige Studien eine geeignete Wahl. Nichtsdestotrotz zeigte der Beamformer ähnliche Ergebnisse und erforderte einen deutlich geringeren Rechenaufwand.

Es wurde außerdem auf einige Probleme hingewiesen, die sich insbesondere im Umgang mit einem Elekta Neuromag Triux MEG ergeben können und Lösungsansätze vorgestellt. Dazu zählen der Umgang mit rang-verminderten Daten und die Integration von verschiedenen Sensoren (Magnetometer, Gradiometer), deren Signale sich in der Größenordnung unterscheiden. In diesem Kontext wurde auch auf die Bedeutung der Kovarianzmatrix hingewiesen.

10 Anhang

Weiteres Material zu Abschnitt 3.3.5

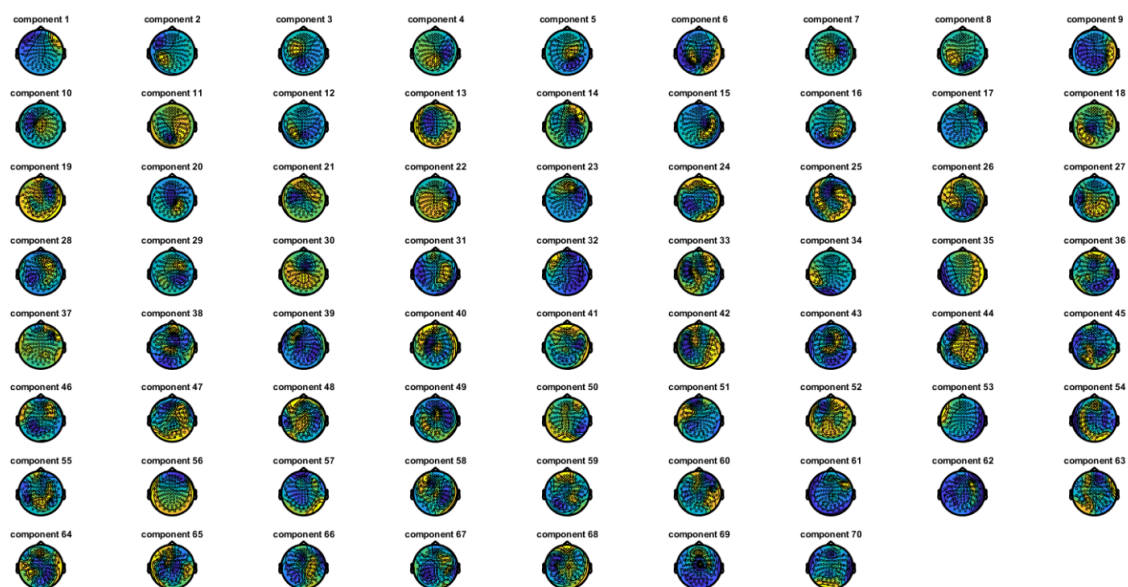
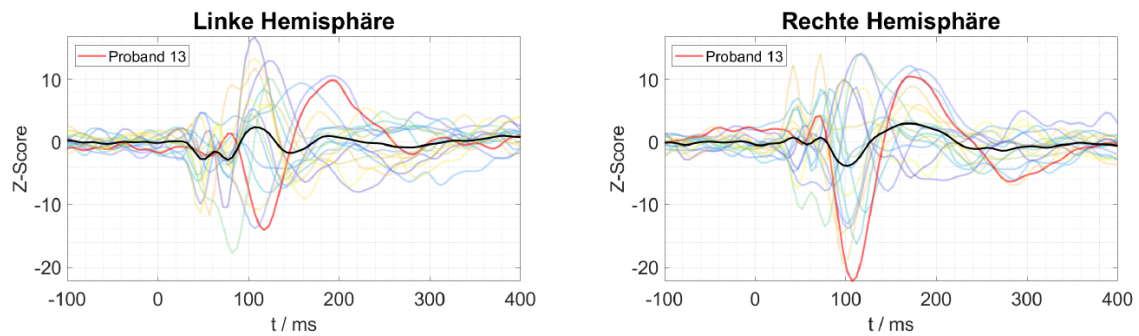
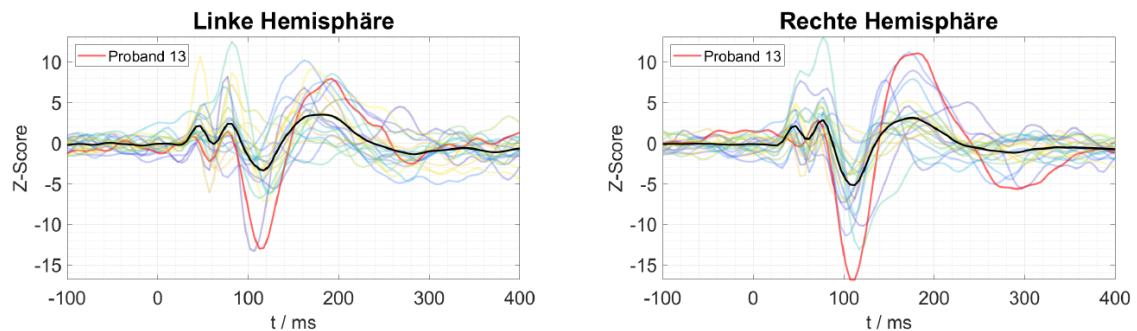


Abbildung 10.1: Topoplots aller ICA-Komponenten von Proband 24. Die visuelle Inspektion aller Komponenten in Form von Topoplots oder Zeitsignalen ist sehr mühsam. Um die Identifikation artefaktbezogener Komponenten zu erleichtern, ist deshalb die Verwendung gezielter Methoden sinnvoll. Dazu zählen z.B. die Berechnung der Korrelation und Kohärenz zwischen Artefaktsignal und Komponenten, falls Artefaktsignale (EKG, EOG, etc.) mitgemessen wurden.

Weiteres Material zu Abschnitt 5



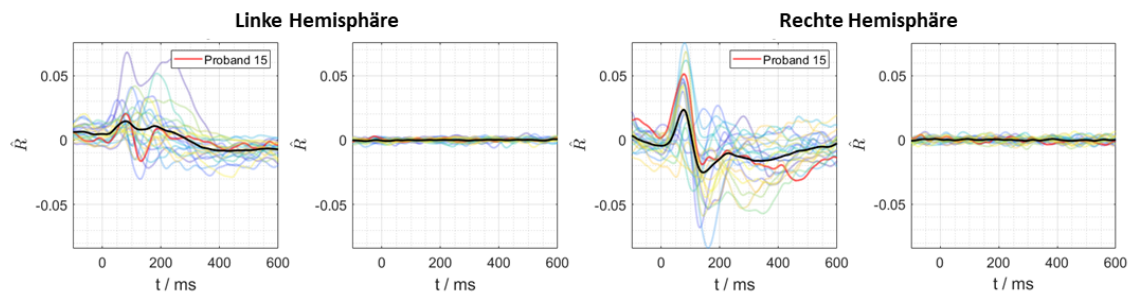
(a) Ergebnisse des Dipolfits für die Probanden, ausgenommen (Proband 10, 14, 17, 20, 22). Im Gegensatz zu Abbildung 5.3 sind nicht x, y, z-Richtung des Dipolmoments dargestellt, sondern die Projektion der Momente auf die Achse, die die meiste Varianz erklärte. Die Projektion wurde durch eine SVD berechnet. Da die Positionen der einzelnen Dipole zwischen den Probanden sehr streuten (s. Abb. 5.2a), war der zeitliche Verlauf der Dipolmomente verschiedener Probanden nicht einheitlich und gegenphasig und führte daher zu kleinen Mittelwerten.



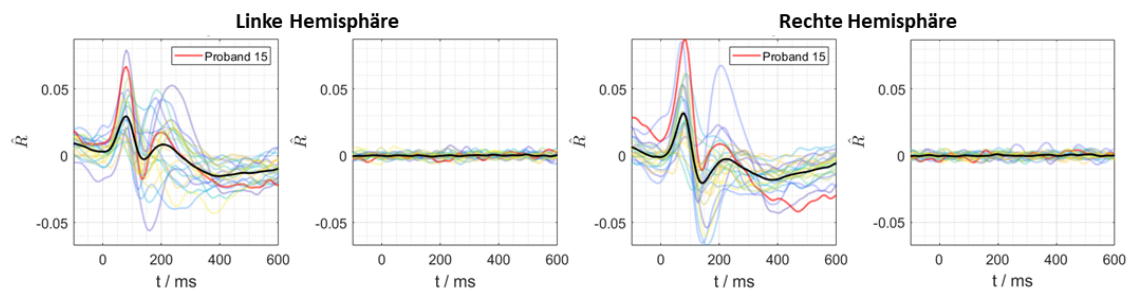
(b) Gemittelte Signale für die Heschl'schen Querwindungen mit der MNE-Methode. Da für alle Probanden ein oberflächenbasiertes Quellenmodell verwendet wurde, das auf ein Template koregistriert wurde, waren die Positionen der Punkte im Quellenraum für jeden Probanden gleich. Aus diesem Grund waren die Signale der Probanden gleich orientiert und hoben sich nicht wie beim Dipolfit auf.

Abbildung 10.2: Zeitsignale der auditorisch evozierten Felder vom Chirp-Stimulus im Quellenraum für den Dipolfit und die MNE-Methode. Die Zeitsignale sind für beide Hemisphären angegeben. Jede Farbe zeigt das Signal eines Probanden und in Schwarz ist der jeweilige Gruppenmittelwert angegeben. Ferner wurde das Signal von Proband 13 hervorgehoben, da dieser deutlich ausgeprägte evozierte Felder aufzeigte.

Weiteres Material zu Abschnitt 6

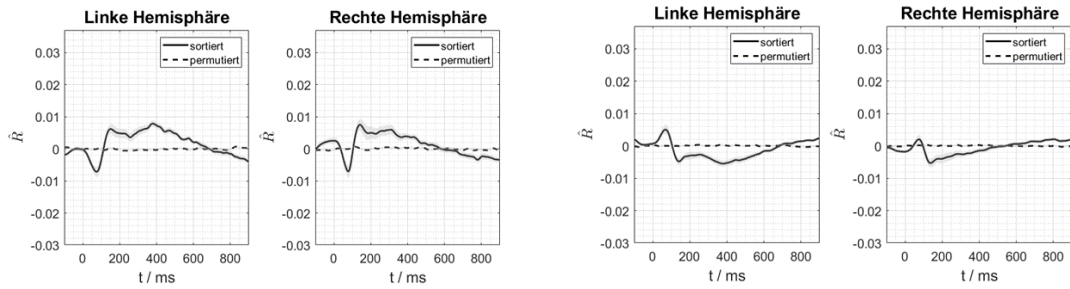


(a) Kreuzkorrelationsfunktionen des Beamformers in den Heschl'schen Querwindungen.



(b) Kreuzkorrelationsfunktionen der MNE-Methode in den Heschl'schen Querwindungen.

Abbildung 10.3: Gemittelte Kreuzkorrelationsfunktionen \hat{R} aller Probanden für den Beamformer (a) und MNE (b) für beide Hemisphären und beide Konditionen. Zeilenweise enthält die zweite und vierte Unterabbildung die Kondition mit dem permutiertem Audiomaterial. Es wurde über alle Punkte im jeweiligen Quellenmodell gemittelt, die den Heschl'schen Querwindungen der jeweiligen Hemisphären entsprachen. Jede Farbe zeigt das Signal eines Probanden und in Schwarz ist der jeweilige Gruppenmittelwert abgebildet. Ferner wurde das Signal von Proband 15 hervorgehoben. MNE führte zwischen den Probanden zu konsistenteren Ergebnissen.



(a) Kreuzkorrelationsfunktionen des Beamformers im Pars triangularis.

(b) Kreuzkorrelationsfunktionen der MNE-Methode im Pars triangularis.

Abbildung 10.4: Gruppenmittelwerte der Kreuzkorrelationsfunktionen \hat{R} für den Beamformer (a) und MNE (b) für beide Hemisphären im Quellenraum. Es wurde über alle Punkte im jeweiligen Quellenmodell gemittelt, die der Pars triangularis im Gyrus frontalis inferior der jeweiligen Hemisphäre entsprachen. Jede Grafik enthält beide Konditionen und den Standardfehler des Mittelwertes.

Weiteres Material zu Abschnitt 7.1

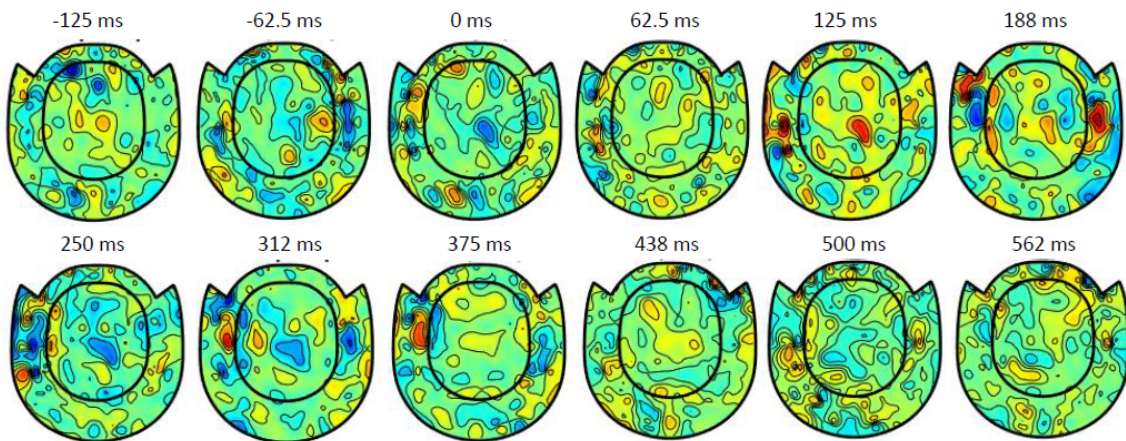


Abbildung 10.5: Topographische Karte der Dekodierergewichte von Proband 2. Die Dekodierer wurden für einzelne Latenzen zwischen MEG-Signal und Spracheinhüllender trainiert. Für den Dekodierer und die Darstellung wurden alle 306 Kanäle verwendet.

Literaturverzeichnis

- Abrams, D. A., Nicol, T., Zecker, S. & Kraus, N. (2008), ‘Right-hemisphere auditory cortex is dominant for coding syllable patterns in speech’, *Journal of Neuroscience* **28**(15), 3958–3965.
- Ahissar, E., Nagarajan, S., Ahissar, M., Protopapas, A., Mahncke, H. & Merzenich, M. M. (2001), ‘Speech comprehension is correlated with temporal response patterns recorded from auditory cortex’, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **98**(23), 13367–13372.
- Aiken, S. J. & Picton, T. W. (2008), ‘Human cortical responses to the speech envelope’, *Ear and hearing* **29**(2), 139–157.
- Akbari, H., Khalighinejad, B., Herrero, J. L., Mehta, A. D. & Mesgarani, N. (2019), ‘Towards reconstructing intelligible speech from the human auditory cortex’, *Scientific reports* **9**(1), 1–12.
- Anumanchipalli, G. K., Chartier, J. & Chang, E. F. (2019), ‘Speech synthesis from neural decoding of spoken sentences’, *Nature* **568**(7753), 493–498.
- Baillet, S. (2017), ‘Magnetoencephalography for brain electrophysiology and imaging’, *Nature neuroscience* **20**(3), 327–339.
- Baillet, S., Mosher, J. C. & Leahy, R. M. (2001), ‘Electromagnetic brain mapping’, *IEEE Signal processing magazine* **18**(6), 14–30.
- Bardeen, J., Cooper, L. N. & Schrieffer, J. R. (1957), ‘Theory of superconductivity’, *Physical review* **108**(5), 1175.
- Bernal, B., Ardila, A. & Rosselli, M. (2015), ‘Broca’s area network in language function: a pooling-data connectivity study’, *Frontiers in psychology* **6**, 687.
- Bialek, W., Rieke, F., Van Steveninck, R. D. R. & Warland, D. (1991), ‘Reading a neural code’, *Science* **252**(5014), 1854–1857.
- Biesmans, W., Das, N., Francart, T. & Bertrand, A. (2016), ‘Auditory-inspired speech envelope extraction methods for improved eeg-based auditory attention detection in a cocktail party scenario’, *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* **25**(5), 402–412.

- Binder, J. R. (2015), ‘The wernicke area: Modern evidence and a reinterpretation’, *Neurology* **85**(24), 2170–2175.
- Bonte, M., Parviainen, T., Hytönen, K. & Salmelin, R. (2006), ‘Time course of top-down and bottom-up influences on syllable processing in the auditory cortex’, *Cerebral Cortex* **16**(1), 115–123.
- Boto, E., Holmes, N., Leggett, J., Roberts, G., Shah, V., Meyer, S. S., Muñoz, L. D., Mullinger, K. J., Tierney, T. M., Bestmann, S. et al. (2018), ‘Moving magnetoencephalography towards real-world applications with a wearable system’, *Nature* **555**(7698), 657–661.
- Brodmann, K. (1909), *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*, Barth.
- Bullmore, E. T., Suckling, J., Overmeyer, S., Rabe-Hesketh, S., Taylor, E. & Brammer, M. J. (1999), ‘Global, voxel, and cluster tests, by theory and permutation, for a difference between two groups of structural mr images of the brain’, *IEEE transactions on medical imaging* **18**(1), 32–42.
- Capon, J. (1969), ‘High-resolution frequency-wavenumber spectrum analysis’, *Proceedings of the IEEE* **57**(8), 1408–1418.
- Chang, E. F., Rieger, J. W., Johnson, K., Berger, M. S., Barbaro, N. M. & Knight, R. T. (2010), ‘Categorical speech representation in human superior temporal gyrus’, *Nature neuroscience* **13**(11), 1428.
- Clarke, J. & Braginski, A. I. (2006), *The SQUID handbook: Applications of SQUIDS and SQUID systems*, John Wiley & Sons.
- Cohen, M. X. (2014), *Analyzing neural time series data: theory and practice*, MIT press.
- Crosse, M. J., Di Liberto, G. M., Bednar, A. & Lalor, E. C. (2016), ‘The multivariate temporal response function (mtrf) toolbox: a matlab toolbox for relating neural signals to continuous stimuli’, *Frontiers in human neuroscience* **10**, 604.
- da Silva, F. L. (2013), ‘Eeg and meg: relevance to neuroscience’, *Neuron* **80**(5), 1112–1128.
- Dale, A. M., Liu, A. K., Fischl, B. R., Buckner, R. L., Belliveau, J. W., Lewine, J. D. & Halgren, E. (2000), ‘Dynamic statistical parametric mapping: combining fmri and meg for high-resolution imaging of cortical activity’, *Neuron* **26**(1), 55–67.
- Dale, A. M. & Sereno, M. I. (1993), ‘Improved localization of cortical activity by combining eeg and meg with mri cortical surface reconstruction: a linear approach’, *Journal of cognitive neuroscience* **5**(2), 162–176.

- Dash, D., Ferrari, P. & Wang, J. (2020), ‘Decoding imagined and spoken phrases from non-invasive neural (meg) signals’, *Frontiers in Neuroscience* .
- Dau, T., Wegner, O., Mellert, V. & Kollmeier, B. (2000), ‘Auditory brainstem responses with optimized chirp signals compensating basilar-membrane dispersion’, *The Journal of the Acoustical Society of America* **107**(3), 1530–1540.
- de Taillez, T., Denk, F., Mirkovic, B., Kollmeier, B. & Meyer, B. (2019), ‘Modeling nonlinear transfer functions from speech envelopes to encephalography with neural networks’, *International Journal of Psychological Studies* **11**(4), p1.
- de Taillez, T., Kollmeier, B. & Meyer, B. T. (2020), ‘Machine learning for decoding listeners’ attention from electroencephalography evoked by continuous speech’, *European Journal of Neuroscience* **51**(5), 1234–1241.
- Deaver Jr, B. S. & Fairbank, W. M. (1961), ‘Experimental evidence for quantized flux in superconducting cylinders’, *Physical Review Letters* **7**(2), 43.
- Di Liberto, G. M., O’Sullivan, J. A. & Lalor, E. C. (2015), ‘Low-frequency cortical entrainment to speech reflects phoneme-level processing’, *Current Biology* **25**(19), 2457–2465.
- Ding, N. & Simon, J. Z. (2012a), ‘Emergence of neural encoding of auditory objects while listening to competing speakers’, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **109**(29), 11854–11859.
- Ding, N. & Simon, J. Z. (2012b), ‘Neural coding of continuous speech in auditory cortex during monaural and dichotic listening’, *Journal of neurophysiology* **107**(1), 78–89.
- Ding, N. & Simon, J. Z. (2013), ‘Adaptive temporal encoding leads to a background-insensitive cortical representation of speech’, *Journal of Neuroscience* **33**(13), 5728–5735.
- Ding, N. & Simon, J. Z. (2014), ‘Cortical entrainment to continuous speech: functional roles and interpretations’, *Frontiers in human neuroscience* **8**, 311.
- Doll, R. & Näbauer, M. (1961), ‘Experimental proof of magnetic flux quantization in a superconducting ring’, *Physical Review Letters* **7**(2), 51.
- Elekta (2011), *Elekta Neuromag Triux Technical Manual*, first edn, Elekta, Siltasaarenkatu 18-20 A, FI-00530 Helsinki, Finland.
- Elekta (2012), *Elekta Neuromag MaxFilter 2.2 User’s Guide*, second edn, Elekta Oy, Siltasaarenkatu 18-20 A, FI-00530 Helsinki, Finland.

- Elekta (2013), *Elekta Neuromag Triux User's Manual*, second edn, Elekta Oy, Siltaasaarekatu 18-20 A, FI-00530 Helsinki, Finland.
- Elekta (2020), 'Elekta neuromag triux', "<https://www.elekta.com/diagnostic-solutions/elekta-neuromag-triux/>". [letzter Zugriff: 26.05.2020].
- Engemann, D. A. & Gramfort, A. (2015), 'Automated model selection in covariance estimation and spatial whitening of meg and eeg signals', *NeuroImage* **108**, 328–342.
- FieldTrip (2019a), 'Localizing sources of neural activity using beamformer techniques', "http://www.fieldtriptoolbox.org/workshop/paris2019/handson_sourceanalysis/". [letzter Zugriff: 22.06.2020].
- FieldTrip (2019b), 'Use independent component analysis (ica) to remove ecg artifacts', "http://www.fieldtriptoolbox.org/example/use_independent_component_analysis_ica_to_remove_ecg_artifacts/". [letzter Zugriff: 17.06.2020].
- FieldTrip (2019c), 'Why does my ica output contain complex numbers?', "http://www.fieldtriptoolbox.org/faq/why_does_my_ica_output_contain_complex_numbers/". [letzter Zugriff: 17.06.2020].
- Fischl, B. (2012), 'Freesurfer', *Neuroimage* **62**(2), 774–781.
- Gascoyne, L., Furlong, P. L., Hillebrand, A., Worthen, S. F. & Witton, C. (2016), 'Localising the auditory n1m with event-related beamformers: localisation accuracy following bilateral and unilateral stimulation', *Scientific reports* **6**(1), 1–9.
- Geselowitz, D. (1970), 'On the magnetic field generated outside an inhomogeneous volume conductor by internal current sources', *IEEE Transactions on Magnetics* **6**(2), 346–347.
- Godey, B., Schwartz, D., De Graaf, J., Chauvel, P. & Liegeois-Chauvel, C. (2001), 'Neuromagnetic source localization of auditory evoked fields and intracerebral evoked potentials: a comparison of data in the same patients', *Clinical neurophysiology* **112**(10), 1850–1859.
- Goldberger, A. L., Amaral, L. A., Glass, L., Hausdorff, J. M., Ivanov, P. C., Mark, R. G., Mietus, J. E., Moody, G. B., Peng, C.-K. & Stanley, H. E. (2000), 'Physiobank, physiotoolkit, and physionet: components of a new research resource for complex physiologic signals', *circulation* **101**(23), e215–e220.
- Golumbic, E. M. Z., Poeppel, D. & Schroeder, C. E. (2012), 'Temporal context in speech processing and attentional stream selection: a behavioral and neural perspective', *Brain and language* **122**(3), 151–161.

- Gross, J. (2019), 'Magnetoencephalography in cognitive neuroscience: A primer', *Neuron* **104**(2), 189–204.
- Gross, J., Hoogenboom, N., Thut, G., Schyns, P., Panzeri, S., Belin, P. & Garrod, S. (2013), 'Speech rhythms and multiplexed oscillatory sensory coding in the human brain', *PLoS Biol* **11**(12), e1001752.
- 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.
- Hamalainen, M. S. & Sarvas, J. (1989), 'Realistic conductivity geometry model of the human head for interpretation of neuromagnetic data', *IEEE transactions on biomedical engineering* **36**(2), 165–171.
- Hansen, P., Kringelbach, M. & Salmelin, R. (2010), *MEG: an introduction to methods*, Oxford university press.
- Hari, R. (1990), 'The neuromagnetic method in the study of the human auditory cortex', *Advances in audiology* **6**, 222–282.
- Hari, R. & Puce, A. (2017), *MEG-EEG Primer*, Oxford University Press.
- Haueisen, J., Ramon, C., Eiselt, M., Brauer, H. & Nowak, H. (1997), 'Influence of tissue resistivities on neuromagnetic fields and electric potentials studied with a finite element model of the head', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **44**(8), 727–735.
- Haykin, S. (2002), 'Adaptive filter theory'.
- Haykin, S. S. & Steinhardt, A. O. (1992), *Adaptive radar detection and estimation*, Vol. 11, Wiley-Interscience.
- Haykin, S. S. et al. (2009), 'Neural networks and learning machines/simon haykin.'.
- Heller, L. (n.d.), 'Natmeg: The swedish national facility for magnetoencephalography data preprocessing using maxfilter™. lecture 12: Temporal sss demo', "[https://www.natmeg.se/learnaboutmeg/megtopics/datamaxfiltering\(ii\).html](https://www.natmeg.se/learnaboutmeg/megtopics/datamaxfiltering(ii).html)". [letzter Zugriff: 29.06.2020].
- Herff, C., Heger, D., De Pestere, A., Telaar, D., Brunner, P., Schalk, G. & Schultz, T. (2015), 'Brain-to-text: decoding spoken phrases from phone representations in the brain', *Frontiers in neuroscience* **9**, 217.
- Herff, C. & Schultz, T. (2016), 'Automatic speech recognition from neural signals: a focused review', *Frontiers in neuroscience* **10**, 429.

- Hodge, M. R., Horton, W., Brown, T., Herrick, R., Olsen, T., Hileman, M. E., McKay, M., Archie, K. A., Cler, E., Harms, M. P. et al. (2016), ‘Connecto-medb—sharing human brain connectivity data’, *Neuroimage* **124**, 1102–1107.
- Horton, C., D’Zmura, M. & Srinivasan, R. (2013), ‘Suppression of competing speech through entrainment of cortical oscillations’, *Journal of neurophysiology* **109**(12), 3082–3093.
- Horton, C., Srinivasan, R. & D’Zmura, M. (2014), ‘Envelope responses in single-trial eeg indicate attended speaker in a ‘cocktail party’’, *Journal of neural engineering* **11**(4), 046015.
- Howard, M. F. & Poeppel, D. (2010), ‘Discrimination of speech stimuli based on neuronal response phase patterns depends on acoustics but not comprehension’, *Journal of neurophysiology* **104**(5), 2500–2511.
- HörTech, R. . D. (2019), ‘Soundmexpro for sound applications in matlab® and gnu octave’, "<http://www.soundmexpro.de/>". [letzter Zugriff: 13.06.2020].
- Hyvarinen, A. (1999), ‘Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis’, *IEEE transactions on Neural Networks* **10**(3), 626–634.
- Hyvärinen, A., Karhunen, J. & Oja, E. (2001), *Independent Component Analysis*, Vol. 26.
- Ilmoniemi, R. (1997), ‘Method and apparatus for separating the different components of evoked response and spontaneous activity brain signals as well as of signals measured from the heart’. US Patent 5,655,534.
- Ilmoniemi, R. J. & Sarvas, J. (2019), *Brain Signals: Physics and Mathematics of MEG and EEG*, Mit Press.
- Joesphson, B. (1962), ‘Possible new effects in superconductive tunneling’, *Phys. Lett* **1**(7), 251.
- Josephson, B. (2017), Theoretical discovery of the josephson effect, in E. L. Wolf, G. B. Arnold, M. A. Gurvitch & J. F. Zasadzinski, eds, ‘Josephson Junctions, History, Devices, and Applications’, Jenny Stanford Publishing, pp. 1–15.
- Kerlin, J. R., Shahin, A. J. & Miller, L. M. (2010), ‘Attentional gain control of ongoing cortical speech representations in a “cocktail party”’, *Journal of Neuroscience* **30**(2), 620–628.
- Kleiner, R., Koelle, D., Ludwig, F. & Clarke, J. (2004), ‘Superconducting quantum interference devices: State of the art and applications’, *Proceedings of the IEEE* **92**(10), 1534–1548.

- Kong, Y.-Y., Mullangi, A. & Ding, N. (2014), ‘Differential modulation of auditory responses to attended and unattended speech in different listening conditions’, *Hearing research* **316**, 73–81.
- Kong, Y.-Y., Somarowthu, A. & Ding, N. (2015), ‘Effects of spectral degradation on attentional modulation of cortical auditory responses to continuous speech’, *Journal of the Association for Research in Otolaryngology* **16**(6), 783–796.
- Kröger, B. J. (2018), Sprachwahrnehmung, in ‘Neuronale Modellierung der Sprachverarbeitung und des Sprachlernens’, Springer, pp. 51–74.
- Lalor, E. C. & Foxe, J. J. (2010), ‘Neural responses to uninterrupted natural speech can be extracted with precise temporal resolution’, *European journal of neuroscience* **31**(1), 189–193.
- Lalor, E. C., Pearlmutter, B. A., Reilly, R. B., McDarby, G. & Foxe, J. J. (2006), ‘The vespa: a method for the rapid estimation of a visual evoked potential’, *Neuroimage* **32**(4), 1549–1561.
- Lalor, E. C., Power, A. J., Reilly, R. B. & Foxe, J. J. (2009), ‘Resolving precise temporal processing properties of the auditory system using continuous stimuli’, *Journal of neurophysiology* **102**(1), 349–359.
- Langlois, D., Chartier, S. & Gosselin, D. (2010), ‘An introduction to independent component analysis: Infomax and fastica algorithms’, *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology* **6**(1), 31–38.
- Larson-Prior, L. J., Oostenveld, R., Della Penna, S., Michalareas, G., Prior, F., Babajani-Feremi, A., Schoffelen, J.-M., Marzetti, L., de Pasquale, F., Di Pompeo, F. et al. (2013), ‘Adding dynamics to the human connectome project with meg’, *Neuroimage* **80**, 190–201.
- Lesenfants, D., Vanthornhout, J., Verschueren, E., Decruy, L. & Francart, T. (2019), ‘Predicting individual speech intelligibility from the cortical tracking of acoustic- and phonetic-level speech representations’, *Hearing research* **380**, 1–9.
- Lin, F.-H., Belliveau, J. W., Dale, A. M. & Hämäläinen, M. S. (2006), ‘Distributed current estimates using cortical orientation constraints’, *Human brain mapping* **27**(1), 1–13.
- Luo, H. & Poeppel, D. (2007), ‘Phase patterns of neuronal responses reliably discriminate speech in human auditory cortex’, *Neuron* **54**(6), 1001–1010.
- Marcus, D., Harwell, J., Olsen, T., Hodge, M., Glasser, M., Prior, F., Jenkinson, M., Laumann, T., Curtiss, S. & Van Essen, D. (2011), ‘Informatics and data mining

- tools and strategies for the human connectome project', *Frontiers in neuroinformatics* **5**, 4.
- Maris, E. & Oostenveld, R. (2007), 'Nonparametric statistical testing of eeg-and meg-data', *Journal of neuroscience methods* **164**(1), 177–190.
- Marmarelis, V. Z. (2004), *Nonlinear dynamic modeling of physiological systems*, Vol. 10, John Wiley & Sons.
- Mirkovic, B., Bleichner, M. G., De Vos, M. & Debener, S. (2016), 'Target speaker detection with concealed eeg around the ear', *Frontiers in neuroscience* **10**, 349.
- Mirkovic, B., Debener, S., Jaeger, M. & De Vos, M. (2015), 'Decoding the attended speech stream with multi-channel eeg: implications for online, daily-life applications', *Journal of neural engineering* **12**(4), 046007.
- Moses, D. A., Mesgarani, N., Leonard, M. K. & Chang, E. F. (2016), 'Neural speech recognition: continuous phoneme decoding using spatiotemporal representations of human cortical activity', *Journal of neural engineering* **13**(5), 056004.
- Naik, G. R. & Kumar, D. K. (2011), 'An overview of independent component analysis and its applications', *Informatica* **35**(1).
- NeuroSpin-MEG (n.d.), 'Materials and devices', "<https://neurospinmeg.wordpress.com/materials-and-devices/>". [letzter Zugriff: 13.06.2020].
- Niso, G., Rogers, C., Moreau, J. T., Chen, L.-Y., Madjar, C., Das, S., Bock, E., Tadel, F., Evans, A. C., Jolicoeur, P. et al. (2016), 'Omega: the open meg archive', *Neuroimage* **124**, 1182–1187.
- Nolte, G. (2003), 'The magnetic lead field theorem in the quasi-static approximation and its use for magnetoencephalography forward calculation in realistic volume conductors', *Physics in Medicine & Biology* **48**(22), 3637.
- Okada, K., Rong, F., Venezia, J., Matchin, W., Hsieh, I.-H., Saberi, K., Serences, J. T. & Hickok, G. (2010), 'Hierarchical organization of human auditory cortex: evidence from acoustic invariance in the response to intelligible speech', *Cerebral Cortex* **20**(10), 2486–2495.
- Onnes, H. K. (1911), Further experiments with liquid helium, in 'Proceedings of the KNAW', Vol. 13, pp. 1910–1911.
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E. & Schoffelen, J.-M. (2011), 'Fieldtrip: open source software for advanced analysis of meg, eeg, and invasive electrophysiological data', *Computational intelligence and neuroscience* **2011**.

- O'Sullivan, J. A., Power, A. J., Mesgarani, N., Rajaram, S., Foxe, J. J., Shinn-Cunningham, B. G., Slaney, M., Shamma, S. A. & Lalor, E. C. (2015), 'Attentional selection in a cocktail party environment can be decoded from single-trial eeg', *Cerebral cortex* **25**(7), 1697–1706.
- Pasley, B. N., David, S. V., Mesgarani, N., Flinker, A., Shamma, S. A., Crone, N. E., Knight, R. T. & Chang, E. F. (2012), 'Reconstructing speech from human auditory cortex', *PLoS Biol* **10**(1), e1001251.
- Pearlmutter, B. A. & Parra, L. C. (1997), Maximum likelihood blind source separation: A context-sensitive generalization of ica, *in* 'Advances in neural information processing systems', pp. 613–619.
- Peelle, J. E., Gross, J. & Davis, M. H. (2013), 'Phase-locked responses to speech in human auditory cortex are enhanced during comprehension', *Cerebral cortex* **23**(6), 1378–1387.
- Peelle, J. E., Johnsrude, I. & Davis, M. H. (2010), 'Hierarchical processing for speech in human auditory cortex and beyond', *Frontiers in human neuroscience* **4**, 51.
- Petersen, E. B., Wöstmann, M., Obleser, J. & Lunner, T. (2017), 'Neural tracking of attended versus ignored speech is differentially affected by hearing loss', *Journal of neurophysiology* **117**(1), 18–27.
- Picton, T. (2013), 'Hearing in time: evoked potential studies of temporal processing', *Ear and hearing* **34**(4), 385–401.
- Picton, T. W., Hillyard, S. A., Krausz, H. I. & Galambos, R. (1974), 'Human auditory evoked potentials. i: Evaluation of components', *Electroencephalography and clinical neurophysiology* **36**, 179–190.
- Poe, E. A. (1922a), *Edgar Allan Poes Werke. Gesamtausgabe der Dichtungen und Erzählungen, Band 3: Verbrechergeschichte*, Herausgegeben von Theodor Etzel, Berlin: Propyläen-Verlag, pp. 183–191. Erstdruck in: Pioneer, Januar 1843.
URL: <http://www.zeno.org/nid/20005490006> [letzter Zugriff: 10.06.2020]
- Poe, E. A. (1922b), *Edgar Allan Poes Werke. Gesamtausgabe der Dichtungen und Erzählungen, Band 5: Phantastische Fahrten*, Herausgegeben von Theodor Etzel, Berlin: Propyläen-Verlag, pp. 47–52. Erstdruck in: Graham's Magazine, Mai 1842.
URL: <http://www.zeno.org/nid/20005489970> [letzter Zugriff: 10.06.2020]
- Poeppel, D. (2014), 'The neuroanatomic and neurophysiological infrastructure for speech and language', *Current Opinion in Neurobiology* **28**, 142–149.

- Power, A. J., Foxe, J. J., Forde, E.-J., Reilly, R. B. & Lalor, E. C. (2012), ‘At what time is the cocktail party? a late locus of selective attention to natural speech’, *European Journal of Neuroscience* **35**(9), 1497–1503.
- Rupp, A., Uppenkamp, S., Gutschalk, A., Beucker, R., Patterson, R. D., Dau, T. & Scherg, M. (2002), ‘The representation of peripheral neural activity in the middle-latency evoked field of primary auditory cortex in humans’, *Hearing research* **174**(1-2), 19–31.
- Salmelin, R. (2007), ‘Clinical neurophysiology of language: the meg approach’, *Clinical Neurophysiology* **118**(2), 237–254.
- Sekihara, K., Nagarajan, S., Poeppel, D. & Miyashita, Y. (2001), Spatio-temporal activities of neural sources from magnetoencephalographic data using a vector beamformer, in ‘Proc. ICASSP’, Vol. 1, pp. 2021–2026.
- Shannon, R. V., Zeng, F.-G., Kamath, V., Wygonski, J. & Ekelid, M. (1995), ‘Speech recognition with primarily temporal cues’, *Science* **270**(5234), 303–304.
- Shimizu, S., Hoyer, P. O., Hyvärinen, A. & Kerminen, A. (2006), ‘A linear non-gaussian acyclic model for causal discovery’, *Journal of Machine Learning Research* **7**(Oct), 2003–2030.
- Søndergaard, P. L. & Majdak, P. (2013), The auditory modeling toolbox, in ‘The technology of binaural listening’, Springer, pp. 33–56.
- Søndergaard, P. L., Torrésani, B. & Balazs, P. (2012), ‘The linear time frequency analysis toolbox’, *International Journal of Wavelets, Multiresolution and Information Processing* **10**(04), 1250032.
- Stenroos, M. & Sarvas, J. (2012), ‘Bioelectromagnetic forward problem: isolated source approach revis (it) ed’, *Physics in Medicine & Biology* **57**(11), 3517.
- Stone, J. V. (2004), *Independent component analysis: a tutorial introduction*, MIT press.
- 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.
- Taulu, S. & Simola, J. (2006), ‘Spatiotemporal signal space separation method for rejecting nearby interference in meg measurements’, *Physics in Medicine & Biology* **51**(7), 1759.

- Taulu, S., Simola, J. & Kajola, M. (2005), ‘Applications of the signal space separation method’, *IEEE transactions on signal processing* **53**(9), 3359–3372.
- Te-Won Lee, Lewicki, M. S. & Sejnowski, T. J. (2000), ‘Ica mixture models for unsupervised classification of non-gaussian classes and automatic context switching in blind signal separation’, *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* **22**(10), 1078–1089.
- Teschner, M. (n.d.), ‘Computer graphics homogeneous notation’, "https://cg.informatik.uni-freiburg.de/course_notes/graphics_03_homogeneousNotation.pdf". [letzter Zugriff: 11.06.2020].
- Tharwat, A. (2018), ‘Independent component analysis: An introduction’, *Applied Computing and Informatics* .
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B. & Joliot, M. (2002), ‘Automated anatomical labeling of activations in spm using a macroscopic anatomical parcellation of the mni mri single-subject brain’, *Neuroimage* **15**(1), 273–289.
- Uusitalo, M. A. & Ilmoniemi, R. J. (1997), ‘Signal-space projection method for separating meg or eeg into components’, *Medical and Biological Engineering and Computing* **35**(2), 135–140.
- Uutela, K., Hämäläinen, M. & Somersalo, E. (1999), ‘Visualization of magnetoencephalographic data using minimum current estimates’, *NeuroImage* **10**(2), 173–180.
- Van Veen, B. D. & Buckley, K. M. (1988), ‘Beamforming: A versatile approach to spatial filtering’, *IEEE assp magazine* **5**(2), 4–24.
- Van Veen, B. D., Van Drongelen, W., Yuchtman, M. & Suzuki, A. (1997), ‘Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering’, *IEEE Transactions on biomedical engineering* **44**(9), 867–880.
- Vanthornhout, J., Decruy, L., Wouters, J., Simon, J. Z. & Francart, T. (2018), ‘Speech intelligibility predicted from neural entrainment of the speech envelope’, *Journal of the Association for Research in Otolaryngology* **19**(2), 181–191.
- Wagener, K., Brand, T. & Kollmeier, B. (1999), ‘Entwicklung und evaluation eines satztests für die deutsche sprache. iii: Design, optimierung und evaluation des oldenburger satztests [development and evaluation of a sentence test for the german language. i-iii: Design, optimization and evaluation of the oldenburg sentence test]’, *Zeitschrift für Audiologie (Audiological Acoustics)* **38**, 44486–155695.

- Wu, M. C.-K., David, S. V. & Gallant, J. L. (2006), 'Complete functional characterization of sensory neurons by system identification', *Annu. Rev. Neurosci.* **29**, 477–505.
- Yang, M., Sheth, S. A., Schevon, C. A., Li, G. M. M. & Mesgarani, N. (2015), Speech reconstruction from human auditory cortex with deep neural networks, *in* 'Sixteenth Annual Conference of the International Speech Communication Association'.
- Young, E. D. (2008), 'Neural representation of spectral and temporal information in speech', *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* **363**(1493), 923–945.
- Zoefel, B. & VanRullen, R. (2015), 'The role of high-level processes for oscillatory phase entrainment to speech sound', *Frontiers in human neuroscience* **9**, 651.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich diese Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Außerdem versichere ich, dass ich die allgemeinen Prinzipien wissenschaftlicher Arbeit und Veröffentlichung, wie sie in den Leitlinien guter wissenschaftlicher Praxis der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg festgelegt sind, befolgt habe.

Datum: _____ Unterschrift: _____