



REGULARISIERUNG DER EEG/ MEG QUELLREKONSTRUKTION UND IHRE AUSWIRKUNG AUF GRUPPENSTUDIEN

BACHELORARBEIT
zur Erlangung des akademischen Grades
BACHELOR OF SCIENCE

Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Fachbereich Mathematik und Informatik
Institut für Numerische und Angewandte Mathematik

Betreuung:

Prof. Dr. Martin Burger

PD Dr. Carsten Wolters

Eingereicht von:

Theresa Miriam Hägele

Münster, September 2012

Zusammenfassung

Die Nichtinvasivität des EEGs und MEGs macht eine mathematische Rekonstruktion der Quellen neuronaler Aktivität erforderlich. Statt originärer Informationen über die Quellen neuronaler Aktivität erhält man als Messdaten der beiden genannten Messverfahren Informationen über Potentialdifferenzen beziehungsweise elektromagnetische Felder an der Kopfoberfläche. Diese messbaren Effekte entstehen durch neuronale Aktivität im Gehirn und lassen somit Rückschlüsse auf diese Aktivität zu. Da solche sogenannten inversen Probleme oft „schlechte Eigenschaften“ haben, werden zur Lösung numerische Verfahren benötigt, zum Beispiel die Regularisierung. Als konkrete Regularisierungsverfahren werden die abgeschnittene Singulärwertzerlegung und die Tikhonov Regularisierung betrachtet.

Um die Regularisierung bei Gruppenstudien näher zu untersuchen, werden die oben genannten Regularisierungsverfahren zur Quellrekonstruktion auf generierte MEG Daten angewendet. Letztere sind gegenüber echten Messdaten stark vereinfacht, zeigen jedoch insbesondere die Probleme auf, die bei der Anwendung der Regularisierung bei Gruppenstudien entstehen. Alle in dieser Arbeit angeführten Überlegungen und Implementierungen lassen sich ebenso auf generierte EEG Daten übertragen. Das Besondere bei Gruppenstudien ist, dass man nicht mehr an den Messdaten der einzelnen Probanden, sondern an den Gruppenmittelwerten interessiert ist. Die regularisierten Gruppenmittelwerte werden in dieser Arbeit auf drei verschiedene Arten berechnet: die Gleichungen einzeln regularisieren und dann über die regularisierten Ergebnisse mitteln, über die Messdaten mitteln und anschließend regularisieren, individuelle Messungen als zusätzliche Kanäle interpretieren.

Zum einen wird in dieser Arbeit untersucht, welcher der drei erwähnten Ansätze zur Berechnung des Gruppenmittelwerts unter bestimmten Bedingungen den Abstand zur „wahren Lösung“ minimiert. Dabei wird ausgenutzt, dass durch die Generierung der Daten die „wahre Lösung“ bekannt ist. Von Interesse ist zum anderen, welches Regularisierungsverfahren eine bessere Approximation der „wahren Lösung“ liefert.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, *Theresa Miriam Hägele*, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Gedanklich, inhaltlich oder wörtlich übernommenes habe ich durch Angabe von Herkunft und Text oder Anmerkung belegt bzw. kenntlich gemacht. Dies gilt in gleicher Weise für Bilder, Tabellen, Zeichnungen und Skizzen, die nicht von mir selbst erstellt wurden.

Die auf der CD beigefügten Programme basieren auf Vorlagen, die mir von Felix Lucka zur Verfügung gestellt wurden, alle Erweiterungen sind von mir selbst programmiert worden.

Münster, 4. September 2012

Theresa Miriam Hägele

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die es mir ermöglicht haben diese Arbeit zu erstellen. Mein besonderer Dank richtet sich an

- Herrn Prof. Dr. Martin Burger für die Möglichkeit mich im Rahmen meiner Bachelorarbeit mit diesem interessanten Thema auseinandersetzen zu können
- Felix Lucka als Hauptbetreuer für die großartige Unterstützung, die vielen Gespräche und E-mails zur Beantwortung all meiner Fragen
- meine Familie und Freunde

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	3
2.1	Elektrophysiologische Grundlagen	3
2.2	Das EEG/ MEG als inverses Problem	6
2.3	Mathematische Grundlagen	8
2.3.1	Verallgemeinerte Inverse	9
2.3.2	Singulärwertzerlegung kompakter Operatoren	9
3	Regularisierung	12
3.1	Konstruktion von Regularisierungsverfahren	13
3.2	Abgeschnittene Singulärwertzerlegung	14
3.3	Klassische Tikhonov Regularisierung	14
4	Regularisierung bei EEG/ MEG Gruppenstudien	16
5	Numerische Studien	19
5.1	Daten	19
5.2	Implementierung	22
5.3	Ergebnisse	23
5.4	Fazit und Ausblick	31
	Abbildungsverzeichnis	33
	Tabellenverzeichnis	34
	Literaturverzeichnis	35

1 Einleitung

Besonders in den letzten Jahrzehnten hat die neuronale Forschung durch den Einzug und die Verbesserung funktioneller Bildgebungsverfahren ein immer präziseres Verständnis neuronaler Prozesse im Gehirn entwickeln können. Die Anwendung der Verfahren reicht über dieses grundlegende Verständnis der Funktionsweise des Gehirns bis hin zur Entwicklung besserer Diagnostik und Therapien in der Medizin. Zum Beispiel konnten durch die rapide Entwicklung in der Hirnforschung vermehrt Kenntnisse zur Entstehung und Behandlung von Krankheitsbildern wie Epilepsie, Schizophrenie, Parkinson, Alzheimer und Depression gewonnen werden. [1]

Die funktionellen Bildgebungsverfahren lassen sich in zwei Klassen gliedern: Elektrophysiologische und hämodynamische Verfahren. Elektrophysiologische Verfahren messen elektrische oder elektromagnetische Signale an der Kopfoberfläche, die durch neuronale Aktivität großer Zellverbände im Gehirn verursacht werden. Hämodynamische Verfahren dagegen nutzen den erhöhten Stoffwechselumsatz aktiver Nervenzellen aus. Der Vorteil elektrophysiologischer Verfahren, wie Elektroencephalografie (EEG) und Magnetoencephalografie (MEG), ist ihre hohe zeitliche Auflösung. Diese ermöglicht die zeitliche Analyse neuronaler Prozesse im Gehirn. [1]

Um Vergleiche ziehen und somit Unterschiede feststellen zu können, spielen Gruppenstudien eine große Rolle in der neuronalen Forschung. Die numerischen Verfahren, die wir benötigen, um aus den gemessenen Daten an der Kopfoberfläche die Quellen neuronaler Aktivität rekonstruieren zu können, müssen wir nun also auf Gruppenstudien übertragen. Ziel dieser Arbeit ist es, die Probleme der Anwendung ausgewählter numerischer Verfahren auf Gruppenstudien zu untersuchen und festzustellen, welche Methode sich unter bestimmten Voraussetzungen dafür am besten eignet.

Im folgenden Kapitel werden die für die Strombildung im Gehirn verantwortlichen Prozesse näher betrachtet. Nachdem zunächst die Grundlagen der an der Kopfoberfläche messbaren Potentialdifferenzen und elektromagnetischen Felder erläutert werden, wird anschließend der Fokus auf die Funktionsweise des EEGs/ MEGs gelegt. Von den Mess-

daten auf den Stromfluss innerhalb der Neuronen zu schließen, ist das inverse Problem des EEGs/ MEGs. Nachdem wir dieses mathematisch formuliert haben, beschäftigen wir uns mit Lösungsansätzen. Der naheliegendste Ansatz zur Lösung eines solchen linearen inversen Problems ist die Verwendung der verallgemeinerten Inversen. Jedoch zeigt die Singulärwertzerlegung auf, dass das inverse Problem „schlechte Eigenschaften“ hat. Um diesen gerecht zu werden, muss die Lösung numerisch berechnet werden - zum Beispiel unter Verwendung der Regularisierung, deren Grundidee und Konstruktion in Kapitel 3 dargestellt werden. Zwei bekannte Regularisierungsverfahren sind die abgeschnittene Singulärwertzerlegung und die klassische Tikhonov Regularisierung. Diese zwei Verfahren stellen also eine Möglichkeit dar, das inverse Problem des EEGs/ MEGs zu lösen. In Kapitel 4 werden dann die Schwierigkeiten erörtert, die bei der Verwendung der Regularisierung bei Gruppenstudien auftreten können. Die drei in diesem Kapitel aufgeführten Ansätze zur Berechnung der Gruppenmittelwerte werden wir dann in Kapitel 5 auf die von uns generierten MEG Daten anwenden. Dabei interessieren wir uns für den Fehler, den die regularisierte Lösung zur wahren Lösung aufweist. Dazu werden wir uns innerhalb eines Datensatzes anschauen, welches Regularisierungsverfahren die Lösung am besten approximiert und welcher Ansatz zur Gruppenmittelwertberechnung sich speziell für diesen Datensatz am besten eignet.

2 Grundlagen

2.1 Elektrophysiologische Grundlagen

Sowohl in der medizinischen Diagnostik wie auch in der neurologischen Forschung ist man an der Darstellung und Lokalisation neuronaler Aktivität im Gehirn interessiert. Die Elektroencephalografie (EEG) und Magnetoencephalografie (MEG) sind Methoden, die die elektrophysiologischen Korrelate kortikaler Aktivität rekonstruieren können. EEG/ MEG Daten beschränken sich auf die Erfassung neuronaler Aktivitäten in der Großhirnrinde. Diese ist die äußere Schicht des Großhirns und enthält circa 10^{10} Neuronen. Neuronen sind auf Erregungsleitung und damit auf Informationsübertragung spezialisierte Zellen. Sie bestehen aus einem Zellkörper, fadenartigen Fortsätzen, den Dendriten, und einem einzelnen langen Fortsatz, dem Axon. Während das Neuron via Synapse über die Dendriten Stimuli von anderen Nervenzellen bekommt und dadurch am Zellkörper ein Aktionspotential ausgelöst wird, leitet das Axon diesen Impuls via Synapse zur nächsten Zelle weiter. In der Großhirnrinde finden wir zwei verschiedene Arten von Neuronen: die Pyramidenzellen und die Sternzellen. [6]

Pyramidenzellen sind durch die pyramidenförmige Struktur ihrer Zellkörper charakterisiert (siehe Abb. 2.1). Ihre Dendriten haben eine orthogonale Verlaufsrichtung zur kortikalen Oberfläche und verlaufen parallel zueinander. Die Sternzellen hingegen sind kortikale Interneurone, deren Axone innerhalb des Kortex enden und die über keine „systematische räumliche Orientierung“ [7, S.20] verfügen. Lorente de Nó bezeichnet die elektrischen Felder, die durch parallel geordnete Dendriten verursacht werden, als offene Felder. Durch die unsystematische Anordnung der Dendriten der Sternzellen erzeugen diese sogenannte geschlossene Felder, die kaum einen messbaren Beitrag zur Entstehung elektromagnetischer Felder leisten. Mit anderen Worten heißt das, dass die Messungen des EEGs/ MEGs hauptsächlich die elektrische Veränderung der Pyramidenzellen wiedergeben. Um einen messbaren Effekt an den Sensoren der nichtinvasiven Verfahren zu erhalten, ist eine synchrone Aktivierung von zehntausenden solcher Pyramidenzellen notwendig. [5]

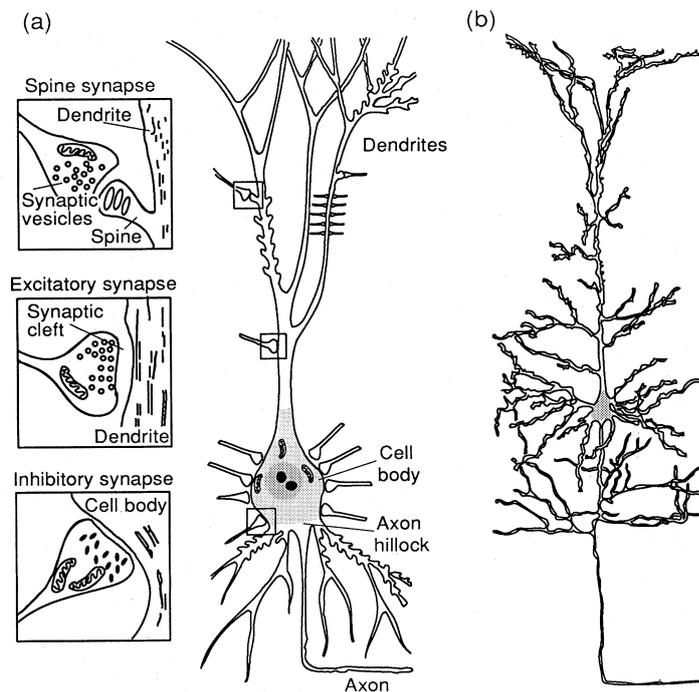


Abbildung 2.1: kortikale Neuronen, aus [6] (a) Schematische Darstellung einer Pyramidenzelle und dreier Synapsen. (b) Pyramidenzelle gezeichnet von Ramón y Cajal

Aktivierte Neuronen generieren zeitabhängige elektrische Ströme. Man unterscheidet zwischen zwei Formen: dem schnellen Aktionspotential und dem langsameren postsynaptischen Potential. Bei Ersterem handelt es sich um eine schnelle Depolarisation der neuronalen Membran, die vom Axonhügel des Zellkörpers ausgeht. Dabei ist die Zelle kurzzeitig positiv geladen und kehrt dann in den Ursprungszustand (negativ geladen) zurück. Der so entstehende Impuls wird entlang des Axons ohne Amplitudenverlust weitergeleitet. Durch die meist chemische Übertragung des Impulses an einer Synapse ändert sich die Ladung an der postsynaptischen Zelle. Dies wird als postsynaptisches Potential bezeichnet [5]. Aufgrund ihrer großen zeitlichen Stabilität sind wir hauptsächlich an diesen postsynaptischen Potentialen interessiert [1]. Dabei unterscheidet man erregende Potentiale (EPSPs) von inhibitorischen (IPSPs) Potentialen, die sich durch die Fließrichtung positiver Ionen unterscheiden [5]. Diese Potentiale erzeugen einen gerichteten innerzellulären Strom, den Primärstrom. Gleichzeitig sorgt ein extrazellulärer Strom (Volumenstrom) als Ausgleich dafür, dass sich keine dauerhafte elektrische Ladung aufbaut (siehe Abb. 2.2). Beide Ströme sind an der Entstehung des magnetischen Feldes beteiligt. Ein wesentlicher Unterschied des EEGs/ MEGs liegt in ihrer „Anfälligkeit“ für den Volumenstrom. Während das EEG extrem sensibel für

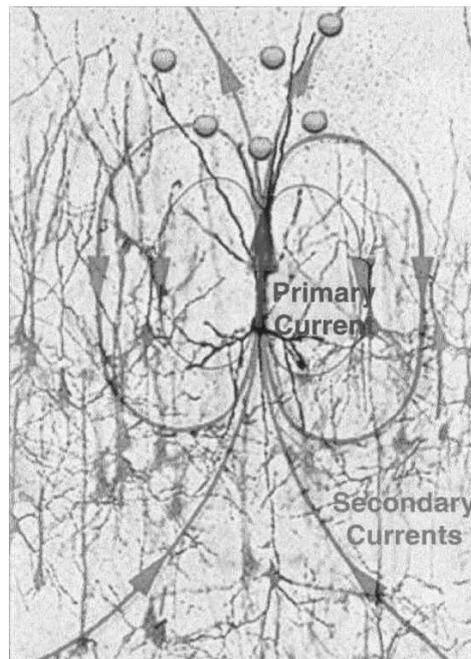


Abbildung 2.2: Darstellung des Primär- und Volumenstroms, aus [1]

die Effekte dieser extrazellulären Ströme ist, erfasst das MEG fast ausschließlich den Primärstrom. Zur Quellrekonstruktion später ist man vor allem an dem Primärstrom interessiert, da dieser direkt durch neuronale Aktivität entsteht. [1], [6]

Aufgrund elektromagnetischer Gesetze genügt es, solche Quellen neuronaler Aktivität zu betrachten, die senkrecht oder tangential zur Kopfoberfläche stehen. Während das EEG von den Senkrechten dominiert wird, so erfasst das MEG nur die tangentialen Quellen. Die senkrecht orientierten Quellen haben die Eigenschaft, dass sie stark abhängig von den unterschiedlichen Leitfähigkeiten der verschiedenen Kopfgewebe sind. Dies führt zu Verzerrungen in den EEG Daten. Beide Methoden erfassen also andere Quellen desselben physiologischen Vorgangs im Gehirn.

Das elektrische Potential wird beim EEG durch 20-256 Elektroden, die an der Kopfoberfläche befestigt werden, erfasst. Ein spezifisches Schema bei der Anordnung der Elektroden ist wichtig, um eine genaue Lokalisation der Elektroden zu erhalten. Die gemessenen Potentialdifferenzen liegen in einer Größenordnung von 5-100 Mikrovolt. Über einen Messverstärker sind die Elektroden an einen Computer angeschlossen, auf dessen Monitor die Potentialschwankungen als Kurve aufgezeichnet werden. Interpretiert werden die Form, die Stärke und die Frequenz der Wellen.

Das MEG misst die entstehenden magnetischen Felder. Da es sich um ein extrem schwaches Magnetfeld handelt und letzteres daher sehr anfällig für Störungen ist, finden die Messungen in einem magnetisch abgeschirmten Raum statt. Zum Messen werden emp-

findliche SQUID (supraleitende Quanteninterferenzeinheit) Sensoren eingesetzt. Der Proband sitzt in einem großen Gerät, wobei der Kopf von einem helmartigen Körper umgeben ist. Dieser Körper ist mit bis zu 300 Sensoren ausgestattet, die durch flüssiges Helium auf knapp 0 K gekühlt werden. Die benötigten 400 Liter Helium verursachen hohe Erhaltungskosten, was das seltene Vorkommen der Methode erklärt.

2.2 Das EEG/ MEG als inverses Problem

Wie eingangs erwähnt, ist man an den Quellen neuronaler Aktivität interessiert. Da diese nicht direkt beobachtbar sind, ziehen wir Hilfsmethoden wie das EEG/ MEG zu Rate, die die messbaren Wirkungen der neuronalen Vorgänge im Gehirn aufzeichnen. Der Zusammenhang zwischen sensorischen Stimuli und Primärstrom wird als grundlegend für den Einsatz von EEG/ MEG Daten zur Rekonstruktion neuronaler Quellen vorausgesetzt [6]. Das inverse Problem besteht nun darin, von der beobachteten Wirkung auf die Ursache zu schließen. Mit anderen Worten: Die Messungen des EEGs/ MEGs werden zur Rekonstruktion der uns interessierenden Quellen genutzt.

Wie man vermuten würde, gibt es zu den meisten inversen Problemen ein sogenanntes Vorwärtsproblem oder direktes Problem. Das Vorwärtsproblem des EEGs/ MEGs berechnet, inwieweit jeder einzelne Dipol zur Potentialbildung auf den einzelnen Elektroden beiträgt. Mathematisch wird das Vorwärtsproblem durch die Maxwell Gleichung modelliert. Da elektrophysiologische Signale in der Größenordnung von unter 1 kHz liegen und die Frequenzen sich durchschnittlich zwischen 0,1-100 Hz einpendeln, kann insbesondere die „quasi statische Näherung der Maxwell Gleichung“ verwendet werden. (Weiteres zur Verwendung der Maxwell Gleichung zur Modellierung des Vorwärtsproblems sind in [6] oder [1] nachzulesen.)

Zur Berechnung der Vorwärtslösung müssen wir die auftretenden makroskopischen Ströme modellieren. Wir werden in dieser Arbeit ausschließlich das Quellenmodell des äquivalenten Dipols verwenden. Dabei repräsentieren die Stromdipole die gesamte Aktivität einzelner Gehirnregionen. Der äquivalente Stromdipol kann also als Summenvektor von Stromflüssen in einzelnen, synchron aktivierten Neuronen verstanden werden. Um die Ausbreitung der Ströme im Kopf zu untersuchen, muss die Leitfähigkeit der einzelnen Kopfgewebe bekannt sein. Die Approximation der Geometrie des Kopfes und die Zuordnung der Leitfähigkeiten werden im Volumenleitermodell zusammengefasst. Man unterscheidet hierbei die vereinfachten und die realistischen Modelle. Die vereinfachten Modelle approximieren die Form des Kopfes, wie in Abbildung 2.3a dargestellt, durch eine Kugel oder einen Zylinder. Ein großer Vorteil dieser einfachen Formen ist

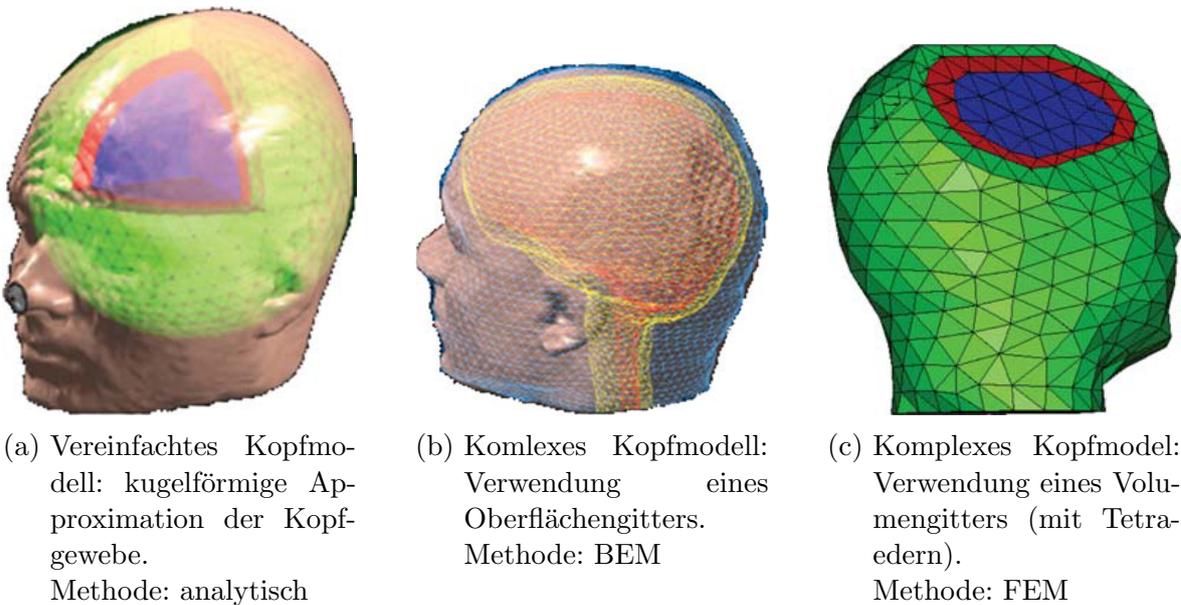


Abbildung 2.3: MEG Kopfmodelle, aus [5]

die Verwendung von analytischen Methoden zur Lösung des Vorwärtsproblems. Im Gegensatz dazu wird beim realistischen Kopfmodell die Kopfform durch ein Netz von vielen kleinen Tetraedern oder Würfeln angenähert (siehe Abb. 2.3b und 2.3c). Diese Netze werden entweder aufgrund von Referenzdatensätzen über die anatomische Gegebenheiten des Gehirns oder aus individuellen MRT Untersuchungen konstruiert. In diesem Fall sind komplexere mathematische Verfahren notwendig. Üblich ist die Verwendung der boundary element method (BEM) oder der finite element method (FEM) (Näheres zu Volumenleitermodellen bei [5]). Die Lösung des Vorwärtsproblems ist also jene Konfiguration von Dipolstärken, die die gemessene Oberflächenspannung erklärt.

Wir wollen nun das inverse Problem des EEGs/ MEGs mathematisch formulieren. Gegeben sind also die Daten der durchgeführten Messungen, das Volumenleiter-, sowie das Quellenmodell des Vorwärtsproblems. Die Lösung des Vorwärtsproblems lässt sich in Form einer Matrix darstellen, in der jeder Eintrag (i,j) den geschätzten Beitrag des Dipols i auf die Elektrode j beschreibt. Die Matrix sei im Folgenden mit L ($L \in \mathbb{R}^{m \times n}$) bezeichnet. L wird auch Lead Field Matrix genannt. Die gesuchte Amplitude der Dipole sei durch $s \in \mathbb{R}^n$ repräsentiert. Da die Quellamplitude die einzige Unbekannte ist, können wir folgendes lineares Problem formulieren:

$$Ls = b$$

wobei $b \in \mathbb{R}^m$ die Messdaten repräsentiert.

Das inverse Problem besteht nun darin, s zu bestimmen.

Der Grund dafür, dass die meisten inversen Probleme schwer zu lösen sind, ist, dass sie oft schlecht gestellt sind. Ein inverses Problem heißt schlecht gestellt nach Hadamard, wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen verletzt ist:

1. Das Problem hat eine Lösung (Existenz)
2. Diese Lösung ist eindeutig bestimmt (Eindeutigkeit)
3. Diese Lösung hängt stetig von den Eingangsdaten ab (Stabilität)

Wie sieht es mit der Schlechtgestellttheit bei dem inversen Problem des EEGs/ MEGs aus? Allein bei groben Modellen werden meist 10 000 Dipole zur Modellierung der Hirnaktivität verwendet. Vergleicht man die Anzahl der verwendeten Sensoren mit der Anzahl der unbekanntenen Dipole, so ist offensichtlich, dass das Gleichungssystem unterbestimmt ist. Mit anderen Worten: Viele Konfigurationen der Dipole erklären die gemessenen Daten. Man entscheidet sich dann für die Lösung, die am interessantesten für die gegebene Problemstellung ist. Das größere Problem jedoch stellt die schlechte Kondition der Matrix L dar. Hierdurch führen kleine Fehler in den Eingangsdaten zu großen Fehlern in der Lösung. Dies ist insbesondere schlecht, da es sich aufgrund von Messfehlern und einem niedrigen Signal-Rausch-Verhältnis um fehlerbehaftete Daten handelt. Die Lösung hängt also nicht stetig von den Eingangsdaten ab. Der Grund der schlechten Kondition wird beim näheren Betrachten des Vorwärtsproblems deutlich. Praktisch entsteht die schlechte Kondition durch den Informationsverlust bei der Ausbreitung der Ströme, beziehungsweise Magnetfelder, bis zu den an der Kopfhaut befestigten Sensoren. Zusammenfassend kann man also festhalten, dass das inverse Problem des EEGs/ MEGs schlecht gestellt ist.

2.3 Mathematische Grundlagen

Obwohl wir mit $Ls = b$ ein endlich dimensionales Gleichungssystem vorliegen haben, werde ich die folgenden Grundlagen allgemein für lineare Operatoren zwischen Hilberträumen einführen. Das hat den einfachen Grund, dass in der Singulärwertzerlegung kompakter linearer Operatoren die Schwierigkeiten bei der Verwendung der verallgemeinerten Inversen sichtbar werden. Bei den mathematischen Grundlagen werden wir uns vor allem an [2], [3], [9] und [10] orientieren.

Im Folgenden seien außerdem mit X, Y immer Hilberträume bezeichnet.

2.3.1 Verallgemeinerte Inverse

Da L nicht quadratisch ist, benötigen wir, um die Gleichung $LS = b$ nach s aufzulösen, die verallgemeinerte Inverse L^\dagger .

Definition 2.3.1 (Verallgemeinerte Inverse). Sei $L \in \mathcal{L}(X, Y)$ ¹ und $\tilde{L} : N(L)^\perp \rightarrow R(L)$ sei die Einschränkung von L . Die verallgemeinerte Inverse L^\dagger ist definiert als die eindeutige lineare Erweiterung von \tilde{L}^{-1} auf

$$D(L^\dagger) = R(L) \oplus R(L)^\perp$$

wobei $N(L^\dagger) = R(L)^\perp$ gilt.

Mit Hilfe der verallgemeinerten Inversen hat $LS = b$ für alle $b \in D(L^\dagger)$ eine eindeutige Minimum-Norm-Lösung gegeben durch $s = L^\dagger b$. Die kleinste Quadrate Lösung der Normalengleichung $L^* L s = L^* b$ ² liefert $s = (L^* L)^\dagger L^* b$ und mit $s = L^\dagger b$ folgt $L^\dagger b = (L^* L)^\dagger L^* b$. Die kleinste Quadrate Lösung der Normalengleichung liefert also L^\dagger . Dies wird später wichtig zur Konstruktion von Regularisierungsverfahren. [9]

2.3.2 Singulärwertzerlegung kompakter Operatoren

Kompakte Operatoren mit unendlich dimensionalem Bild liefern immer schlecht gestellte Probleme. Da unser inverses Problem des EEGs/ MEGs ebenfalls schlecht gestellt ist, wollen wir an dieser Stelle kompakte Operatoren genauer analysieren.

Definition 2.3.2 (Kompakte Operatoren). $L \in \mathcal{L}(X, Y)$ heißt genau dann kompakt, wenn jede beschränkte Teilmenge U von X ein relativ kompaktes Bild unter L hat, d.h. \overline{LU} ist kompakt in Y .

In gewisser Weise kann man sich kompakte Operatoren als natürliche Verallgemeine-

¹ $\mathcal{L}(X, Y)$ sei der Raum der stetigen linearen Abbildungen zwischen den normierten Räumen X und Y mit Norm $\|A\| = \sup_{\|x\|=1} \|Ax\|$

² L^* bezeichne den zu L adjungierten Operator

ung von Matrizen auf unendlich dimensionale Räume vorstellen (vgl. [10, S.25]). Alle Aussagen, die wir hier allgemein über kompakte Operatoren treffen, gelten also insbesondere für unsere Lead Field Matrix L .

Um zu sehen, weshalb die Unendlichdimensionalität kompakter Operatoren verantwortlich für die Schlechtgestelltheit ist, benötigen wir die Singulärwertzerlegung kompakter Operatoren. Zur leichteren Analyse wird der Operator mittels der Singulärwertzerlegung in seine elementaren Bausteine zerlegt. Diese elementaren Bausteine heißen singuläres System und sind wie folgt definiert:

Definition 2.3.3 (Singuläres System). *Seien λ_j Eigenwerte und u_j zugehörige Eigenvektoren von L^*L . Dann heißt*

- $\sigma_j := \sqrt{\lambda_j}$ Singulärwert
- $v_j := \sigma_j^{-1} L u_j$; u_j singuläre Funktionen

Das Tripel $\{\sigma_j, u_j, v_j\}$ wird als singuläres System des Operators bezeichnet.

Die enge Verwandtschaft kompakter Operatoren mit endlich dimensionalen Operatoren zeigt sich deutlich in den Spektraleigenschaften. Daher gibt es ein Pendant zur Spektralzerlegung von Matrizen. Dieses benötigen wir zur Herleitung der Singulärwertzerlegung.

Theorem 2.3.4 (Spektralsatz für selbstadjungierte kompakte lineare Operatoren). *Sei $L \in \mathcal{L}(X, Y)$ selbstadjungiert. λ_j seien die Eigenwerte von L , und v_j die zugehörigen Eigenvektoren. Dann gilt:*

$$Ls = \sum_{j=1}^{\infty} \lambda_j \langle s, v_j \rangle_X v_j$$

Die Folge der Eigenwerte bricht entweder ab oder konvergiert gegen 0.

Beweis: Nachzulesen in Standardbüchern der Funktionalanalysis

Hieraus lässt sich nun folgende Singulärwertzerlegung für kompakte Operatoren herleiten:

$$Ls = \sum_{j=1}^{\infty} \sigma_j \langle s, v_j \rangle_X v_j$$

Eine solche Zerlegung in die elementaren Bausteine existiert für alle kompakten Operatoren. Jedoch kann die konkrete Berechnung teilweise Schwierigkeiten bereiten.

Mit Hilfe der Singulärwertzerlegung lässt sich die verallgemeinerte Inverse eines kom-

pakten Operators mit singulärem System $\{(\sigma_j; v_j, u_j)\}$ folgendermaßen darstellen:

$$L^\dagger b = \sum_{j=1}^{\infty} \sigma_j^{-1} \langle b, u_j \rangle_X v_j \quad (2.1)$$

Der Beweis ist bei [10] nachzulesen.

Mit der Singulärwertzerlegung wird ersichtlich, aus welchem Grund kompakte Operatoren mit unendlich dimensionalem Bild immer schlecht gestellte Probleme liefern. Bei solchen Operatoren gilt: $\lim_{j \rightarrow \infty} \sigma_j = 0$. Es wird deutlich, dass die verallgemeinerte Inverse für diesen Fall unstetig ist. Generell gilt, dass je schneller die Singulärwerte gegen Null konvergieren, desto schlechter ist das Problem gestellt. Im Gegensatz dazu gibt es bei Operatoren mit endlich dimensionalen Bildern nur endlich viele Singulärwerte und $\frac{1}{\sigma_j}$ ist beschränkt.

3 Regularisierung

In diesem Kapitel folgen wir im wesentlichen der Darstellung von [9, Kapitel 3].

Statt exakten Daten liegen uns verrauschte Messdaten b^δ vor, wobei $\|b - b^\delta\| \leq \delta$ gilt. δ wird dabei als Rauschpegel bezeichnet. Bei der Reihendarstellung der verallgemeinerten Inversen in 2.1 wird deutlich, dass das Rauschen in Richtung u_j mit $\frac{1}{\sigma_j}$ verstärkt wird. Dies ist insbesondere für kleine σ_j problematisch. [10]

Im Allgemeinen gilt nicht einmal $b^\delta \in D(L^\dagger)$. Nehmen wir aber kurzzeitig an, dass die verrauschten Daten im Definitionsbereich lägen. Selbst unter dieser strengen Annahme wäre die verallgemeinerte Inverse zur Lösung des inversen Problems unbrauchbar, da $\|L^\dagger b^\delta - L^\dagger b\|$ für kleine δ beliebig groß werden kann. Wir benötigen also eine andere Vorgehensweise: zum Beispiel die Regularisierung.

Die Idee der Regularisierung besteht darin, das schlecht gestellte Problem "durch eine Familie von gut gestellten Problemen zu approximieren, die im Limes wieder gegen das ursprüngliche Problem konvergieren" [9, S.28].

Definition 3.0.5 (Regularisierung). *Eine Familie stetiger, linearer Operatoren $\{R_\alpha\}_{\alpha \in I}$ heißt Regularisierung für L^\dagger , wenn für alle $b \in D(L^\dagger)$ eine Parameterwahlstrategie $\alpha: \mathbb{R}^+ \times Y \rightarrow (0, \alpha_0)$ existiert, so dass*

$$\limsup_{\delta \rightarrow 0} \{ \|R_{\alpha(\delta, b^\delta)} b^\delta - L^\dagger b\| : b^\delta \in Y, \|b^\delta - b\| \leq \delta \} = 0$$

$$\limsup_{\delta \rightarrow 0} \{ \alpha(\delta, b^\delta) : b^\delta \in Y, \|b^\delta - b\| \leq \delta \} = 0$$

Für ein spezielles $b \in D(L^\dagger)$ heißt (R_α, α) (konvergentes) Regularisierungsverfahren.

Mit anderen Worten: Wenn der Rauschpegel gegen Null läuft, soll $R_{\alpha(\delta, b^\delta)}$ gegen das ursprüngliche Problem $L^\dagger b$ konvergieren. Die zweite Bedingung besagt, dass, wenn exakte Daten vorliegen, keine Regularisierung notwendig ist.

α wird dabei abhängig von δ (a-priori Parameterwahl) oder δ und b^δ (a-posteriori

Parameterwahl) gewählt (weitere Infos in [3, S. 71 ff]). Die naheliegendste Lösung α in Abhängigkeit von den gestörten Daten b^δ zu wählen, da diese im Gegensatz zum Rauschpegel bekannt sind, funktioniert nicht. Man kann zeigen, dass diese Parameterwahlstrategie nur für gut gestellte Probleme funktioniert (siehe [2, S.25]).

3.1 Konstruktion von Regularisierungsverfahren

Wie wir bereits festgestellt haben, ist die Stabilitätsbedingung von Hadamard genau dann verletzt, wenn die Singulärwerte gegen Null konvergieren. Deshalb versucht man bei der Regularisierung die kleinen Singulärwerte zu kontrollieren. Ausgehend von der Singulärwertzerlegung der verallgemeinerten Inversen betrachte

$$R_\alpha b := \sum_{j=1}^{\infty} g_\alpha(\sigma_j) \langle b, v_j \rangle u_j, \quad \forall b \in Y \quad (3.1)$$

mit $g_\alpha : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}$, so dass $g_\alpha(\sigma_j) \rightarrow \frac{1}{\sigma_j}$ für $\sigma_j > 0$ und $\alpha \rightarrow 0$.

Theorem 3.1.1. *Der Operator definiert durch 3.1 ist eine Regularisierung, falls*

$$g_\alpha(\sigma_j) \leq C_\alpha < \infty \quad \forall x \in \mathbb{R}^+$$

und weiterhin

$$\lim_{\delta \rightarrow 0} \delta C_{\alpha(\delta)} = 0$$

gilt.

Beweis: Nachzulesen in [9, S.32].

Im Folgenden möchte ich zwei konkrete Beispiele betrachten, die ich auch später in den numerischen Studien als Regularisierungsverfahren verwenden werde. Dabei werde ich untersuchen, welche Methode auf den vorgegebenen Datensätzen die wahre Aktivität am besten approximiert. Zunächst jedoch werden im Folgenden die Grundlagen der beiden Verfahren vorgestellt.

3.2 Abgeschnittene Singulärwertzerlegung

Die grundlegende Idee der abgeschnittenen Singulärwertzerlegung¹ ist die Summanden mit kleinen Singulärwerten in der Reihendarstellung der verallgemeinerten Inversen wegzulassen beziehungsweise „abzuschneiden“. Hierzu wähle also

$$g_\alpha(\sigma_j) = \begin{cases} \frac{1}{\sigma_j} & \text{falls } \sigma_j \geq \alpha \\ 0 & \text{falls } \sigma_j < \alpha \end{cases}$$

Offensichtlich gilt $C_\alpha = \frac{1}{\alpha}$. Daraus resultiert als Konvergenzbedingung $\frac{\delta}{\alpha} \rightarrow 0$ für $\delta \rightarrow 0$. Als regularisierte Lösung erhält man

$$s_\alpha := R_\alpha b = \sum_{\sigma_j \geq \alpha} \frac{1}{\sigma_j} \langle b, v_j \rangle u_j, \quad \forall b \in Y$$

3.3 Klassische Tikhonov Regularisierung

Als zweites Beispiel möchte ich die klassische Tikhonov Regularisierung² vorstellen. Hierbei ist die Idee sehr ähnlich zur abgeschnittenen Singulärwertzerlegung, aber „anstatt die kleinen Singulärwerte wegzulassen, werden sie einfach von der Null weg ins Positive verschoben“ [10, S. 70]. Dazu wähle

$$g_\alpha(\sigma_j) = \frac{\sigma_j}{\sigma_j^2 + \alpha}$$

Mit der Abschätzung $\sigma_j^2 + \alpha > 2\sigma_j\sqrt{\alpha}$ erhält man $C_\alpha = \frac{1}{2\sqrt{\alpha}}$. Als Bedingung, damit die Regularisierung konvergiert, ergibt sich $\frac{\delta}{\sqrt{\alpha}}$ für $\delta \rightarrow 0$. Setzt man g_α in 3.1 ein, so erhält man als regularisierte Lösung:

$$s_\alpha := R_\alpha y = \sum_{j=1}^{\infty} \frac{\sigma_j}{\sigma_j^2 + \alpha} \langle b, v_j \rangle u_j, \quad \forall b \in Y$$

Im Vergleich zur Reihendarstellung der verallgemeinerten Inversen

$$L^\dagger b = \sum_{j=1}^{\infty} \frac{1}{\sigma_j} \langle b, v_j \rangle u_j$$

¹Oft mit TSVD abgekürzt, von der englischen Bezeichnung „truncated singular value decomposition“

²In manchen Büchern als „Tikhonov-Phillips Regularisierung“ bezeichnet

fällt die Stabilität ins Auge. Fehler in $\langle b, v_j \rangle$ werden statt mit dem Faktor $\frac{1}{\sigma_j}$ nur noch mit dem Faktor $\frac{\sigma_j}{\sigma_j^2 + \alpha}$ verstärkt. Dieser bleibt beschränkt, wenn $j \rightarrow \infty$.

Jedoch ist diese Darstellung der Tikhonov Regularisierung ungünstig zur Berechnung, da erstens die Summe unendlich ist, und zweitens alle Singulärwerte bekannt sein müssen. Da die Bestimmung der Singulärwerte zwar für alle Operatoren grundsätzlich möglich, aber teilweise sehr aufwendig ist, möchte man stattdessen ohne Kenntnis der Singulärwertzerlegung s_α berechnen können.

Mit Hilfe der Singulärwertzerlegung ergibt sich

$$(L^*L + \alpha I)s_\alpha = L^*b$$

zur Berechnung von s_α . [2]

Theorem 3.3.1. $s_\alpha = (L^*L + \alpha I)^{-1}L^*b \Leftrightarrow s_\alpha$ ist das eindeutige Minimum des Funktionals $J_\alpha(s) = \|Ls - b\|_2^2 + \alpha\|s\|_2^2$

Beweis: Nachzulesen in [3].

In dieser Darstellung erkennt man die Schwierigkeit der Regularisierung: Einerseits nahe an den Daten zu bleiben ($\alpha \rightarrow 0$) und andererseits das Problem zu stabilisieren ($\alpha \rightarrow \infty$). Das Verhältnis wird dabei durch α gesteuert.

4 Regularisierung bei EEG/ MEG Gruppenstudien

Wie anfangs erwähnt, werden bei EEG/ MEG Untersuchungen häufig Gruppenstudien durchgeführt, um einen direkten Vergleich zu erhalten. Geht man wieder von folgender Beschreibung einer EEG/ MEG Messung aus:

$$b^\delta = Ls + e$$

mit $b^\delta \in \mathbb{R}^m$, $s \in \mathbb{R}^n$, $L \in \mathbb{R}^{m \times n}$, $e \sim \mathcal{N}(0, \epsilon^2 I)$

so erhält man für jeweils N Probanden in 2 Gruppen A und B also $2 * N$ Messdaten. Eigentlich möchte man aber die Gruppenmittelwerte (normiert mit der Gruppenvarianz) vergleichen. Also betrachtet man folgenden Quotienten

$$\frac{\bar{s}_{\alpha_A} - \bar{s}_{\alpha_B}}{\sqrt{\sigma_{\alpha_A}^2 + \sigma_{\alpha_B}^2}}$$

wobei $\bar{s}_{\alpha_{A,B}}$ die jeweiligen regularisierten Gruppenmittelwerte und $\sigma_{\alpha_{A,B}}^2$ die jeweiligen Gruppenvarianzen der Quellstärken darstellen.

Da wir aber anstatt der individuellen, wahren Aktivität $s_{i_{A,B}}$ nur die Messungen $b_{i_{A,B}}^\delta$ gegeben haben, und es sich beim inversen Problem des EEGs/ MEGs um ein schlecht gestelltes Problem handelt, müssen wir die Regularisierung verwenden. Nun können wir, da wir an den Gruppenmittelwerten und weniger an den einzelnen Werten interessiert sind, verschiedene Ansätze nutzen, um die Mittelwerte zu berechnen. Zunächst werden wir drei verschiedene Ansätze zur Berechnung der Gruppenmittelwerte und Gruppenvarianzen der Quellstärken kennenlernen:

1. (*Einzelnen regularisieren, dann mitteln*) Der erste Ansatz besteht darin, für jeden Probanden die regularisierte Lösung zu berechnen. Alle Lösungen werden also unterschiedlich stark regularisiert - insgesamt erhalten wir $2 * N$ verschiedene α .

Aus den $s_{\alpha_{i_{A,B}}}$ berechnen wir dann

$$\bar{s}_{\alpha_{A,B}} = \frac{1}{N} \sum_{i_{A,B}=1}^N s_{\alpha_{i_{A,B}}}$$

$$\hat{\sigma}_{A,B}^2 = \frac{1}{N-1} \sum_{i_{A,B}=1}^N (s_{\alpha_{i_{A,B}}} - \bar{s}_{\alpha_{A,B}})^2$$

2. (*Erst mitteln, dann die Mittelwertgleichung regularisieren*) Diesem Ansatz liegen zwei Annahmen zugrunde. Die erste Annahme bezieht sich darauf, dass die einzelnen Komponenten der $b_{i_{A,B}}$ immer den gleichen Messungen entsprechen. In die Praxis übertragen heißt das, dass die Sensoren des EEGs/ MEGs immer die gleiche Beziehung zueinander haben. Während dies beim MEG durch den fest geformten Sensorenkörper gegeben ist, ist diese Annahme aufgrund der individuellen Befestigung der Sensoren beim EEG kritisch. Dann kann ich zuerst über die Einzelgleichungen der Gruppen mitteln:

$$\frac{1}{N} \sum_{i_{A,B}=1}^N b_{i_{A,B}}^\delta = \frac{1}{N} \sum_{i_{A,B}=1}^N (L_{i_{A,B}} s_{i_{A,B}} + e_{i_{A,B}})$$

Um wieder eine lineare Gleichung zu erhalten, die wir regularisieren können, müssen die Lead Fields aller Probanden einer Gruppe gleich sein, also $L_{i_{A,B}} = L$. Beim EEG wird diese Annahme in der Praxis gemacht. Dies ist möglich, da beim EEG aufgrund des festen Schemas zur Befestigung der Elektroden diese bei jedem Probanden an der gleichen Stelle messen. Beim MEG jedoch sind wegen der festen Kappe die Sensoren nicht bei jedem Probanden an der exakt gleichen Stelle. Wir werden allerdings im Folgenden davon ausgehen, dass diese Bedingung erfüllt ist und somit ergibt sich:

$$\bar{b}_{A,B}^\delta = L \bar{s}_{A,B} + \bar{e}_{A,B}$$

Anschließend wird diese Gruppengleichung regularisiert.

3. (*Individuelle Messungen als zusätzliche Kanäle interpretieren*) Bei diesem Ansatz geht man davon aus, dass bei allen Probanden die gleiche Aktivität vorliegt, das heißt $s_{i_{A,B}} = \bar{s}_{A,B}$. Die Messdaten einzelner Probanden einer Gruppe werden

als Messungen zusätzlicher Kanäle dieses $\bar{s}_{A,B}$ aufgefasst:

$$\begin{bmatrix} b_{1A,B} \\ \vdots \\ b_{NA,B} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} L_{1A,B} \\ \vdots \\ L_{NA,B} \end{bmatrix} \bar{s}_{A,B} + \begin{bmatrix} e_{1A,B} \\ \vdots \\ e_{NA,B} \end{bmatrix}$$

Um diese Gleichung mit normalen Regularisierungsansätzen lösen zu können, muss man eine Gewichtung bezüglich der Rauschlevel einführen:

$$\begin{bmatrix} \epsilon_{1A,B}^{-1} b_{1A,B} \\ \vdots \\ \epsilon_{NA,B}^{-1} b_{NA,B} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \epsilon_{1A,B}^{-1} L_{1A,B} \\ \vdots \\ \epsilon_{NA,B}^{-1} L_{NA,B} \end{bmatrix} \bar{s}_A + \begin{bmatrix} \epsilon_{1A,B}^{-1} e_{1A,B} \\ \vdots \\ \epsilon_{NA,B}^{-1} e_{NA,B} \end{bmatrix}$$

Diese drei Ansätze zur Bestimmung der regularisierten Gruppenmittelwerte werden wir im folgenden Kapitel näher betrachten.

5 Numerische Studien

In diesem Kapitel werden wir auf der Grundlage generierter MEG Datensätze untersuchen, welcher Ansatz zur Gruppenmittelwertberechnung bei einem jeweils fest gewählten Datensatz den geringsten Fehler zur „wahren Lösung“ liefert. Als Regularisierungsverfahren werden die in Kapitel 3 vorgestellten Methoden verwendet: die abgeschnittene Singulärwertzerlegung und die klassische Tikhonov Regularisierung. Zunächst wird dargestellt, wie die Daten erzeugt und welche vereinfachenden Annahmen gegenüber realistischen MEG Messdaten getroffen wurden. Danach wird die Implementierung erläutert und anschließend die Ergebnisse vorgestellt und diskutiert. Sowohl die im vorherigen Kapitel vorgestellten Ansätze zur Gruppenmittelwertberechnung, sowie die in diesem Kapitel erörterte Implementierung lassen sich auf generierte EEG Daten übertragen. Dies würde jedoch über den Rahmen der Arbeit hinausgehen.

5.1 Daten

Unsere generierten Daten beruhen auf einer Grundlage von 1600 Quellorten und 49 Sensoren, deren Verteilung als gleichmäßiges Gitter über dem Quadrat $[0, 1]^2$ angenommen wird. Die Sensoren werden dabei in einem Abstand von 2 cm zu den Quellorten angenommen. Dies ist in Abb. 5.1 schematisch dargestellt.

Das magnetische Feld $B(r)$ am Ort r kann mit dem Biot-Savart-Gesetz, das den Zusammenhang zwischen bewegter Ladung und erzeugtem Magnetfeld herstellt, folgendermaßen dargestellt werden:

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

Dabei ist μ_0 die magnetische Permeabilität und $J(r')$ der quasi-statische Stromfluss am Quellort r' . Die magnetische Permeabilität μ_0 gibt die Durchlässigkeit von Materie für magnetische Felder an. Der Einfachheit halber haben wir die Permeabilität des

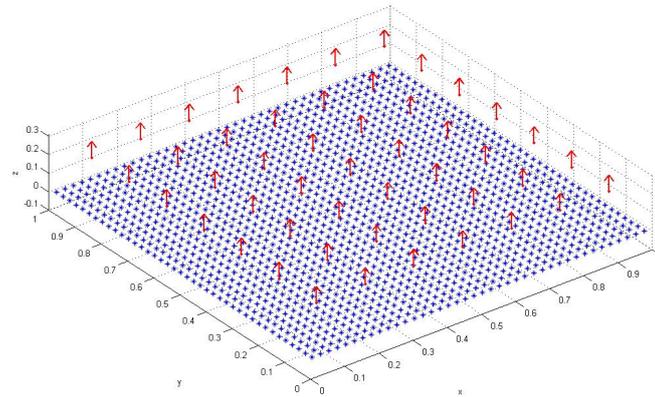


Abbildung 5.1: Schematische Darstellung. Die Quellorte sind dabei in blau und die Sensoren als rote Pfeile dargestellt. Erstellt mit Matlab.

Kopfgewebes gleich der Vakuumspermeabilität ($\mu_0 = 1$) gesetzt. Wie in den elektrophysiologischen Grundlagen beschrieben, setzt sich der Stromfluss aus dem Primärstrom J^p und dem Volumenstrom J^v zusammen:

$$J(r') = J^p(r') + J^v(r') = J^p(r') - \sigma(r')\nabla V(r')$$

Zur Vereinfachung setzen wir im Folgenden die Leitfähigkeit $\sigma = 0$, sodass der Volumenstrom keinen Beitrag zum entstehenden Magnetfeld leistet.

Nehmen wir an, eine kleine Gegend des Kortex um r' ist aktiviert. Dann kann der Primärstrom durch einen äquivalenten Stromdipol approximiert und als Punktquelle $J^p(r') = q\delta(r' - r)$ repräsentiert werden. Dabei ist $\delta(r)$ die Dirac Delta Funktion und q der Dipolmoment (Ausführlichere Herleitung ohne solche starken Annahmen bei [1]). Aufgrund der Eigenschaft $\int f(x)\delta(x - x_0) dx = f(x_0)$ der Dirac Delta Funktion, ergibt sich zur Berechnung der einzelnen Einträge der Lead Field Matrix die vereinfachte Form des Biot-Savart-Gesetzes:

$$L(i, j) = \frac{1}{4\pi} \frac{Sensor(i) - Dipol(j)}{\|Sensor(i) - Dipol(j)\|}$$

Unsere Lead-Field Matrix enthält in den ersten Spalten die Dipole in y-Richtung und anschließend spaltenweise die Dipole in x-Richtung. Zeilenweise kann man also alle Beiträge der Dipole am einzelnen Sensor ablesen.

Aus dem Biot-Savart-Gesetz folgt außerdem, dass die z-Komponente der Dipole keinen Beitrag an den Sensoren leistet. Das rechtfertigt, dass in unseren Daten die z-Komponente jeweils Null gesetzt wurde.

In allen drei Datensätzen werden wir im Folgenden zwei Dipole mit unterschiedlicher Ausrichtung zur Kopfoberfläche erzeugen. Als nächstes werden wir dann die nahegelegendsten Quellknoten zu den exakten anatomischen Orten der Dipole berechnen. Anschließend berechnen wir die wahre Aktivität s unter der Annahme, dass die Dipole auf den eben bestimmten Quellknoten liegen. Die exakte Stärke des magnetischen Feldes, die man an der Kopfoberfläche messen könnte, gäbe es kein Rauschen, ergibt sich aus der Gleichung $b = Ls$. Da jedoch die Fehlerhaftigkeit echter Messdaten Regularisierung notwendig macht, multiplizieren wir b mit einem zufällig generierten Rauschlevel. Nun zu den drei Datensätzen:

- *Datensatz 1:* Hier simulieren wir zwei Dipole mit Amplituden im Verhältnis 1 zu 2/3. Alle Probanden beider Gruppen haben hierbei dieselbe Aktivität. Jedoch nehmen wir unterschiedliche Rauschlevel für die Gruppen an. Dabei seien die Messungen von Gruppe A verrauschter.
- *Datensatz 2:* Es werden zwei Dipole am gleichen anatomischen Ort und mit gleicher Ausrichtung zur Kopfoberfläche wie in Datensatz 1 erzeugt. Nun jedoch ordnen wir dem zweiten Dipol bei Gruppe A den Wert 2/3 und bei Gruppe B den Wert 1/3 zu. Es gibt somit einen tatsächlichen Unterschied zwischen der Aktivität der Probanden der beiden Gruppen. Wir erhalten also zwei Gleichungen $b_A = Ls_A$ und $b_B = Ls_B$. Wie zuvor schon in Datensatz 1 soll auch hier Gruppe A verrauschter sein. Insgesamt hat Gruppe A also stärkere Aktivität und verrauschtere Daten.
- *Datensatz 3:* Die Dipole werden hier analog zu Datensatz 2 erstellt. Im Gegensatz zu den vorherigen Datensätzen erzeugen wir nun mit der logarithmischen Normalverteilung Varianz innerhalb der Gruppen. Dabei multiplizieren wir die mittlere Gruppenaktivität mit einem zufälligen Faktor. Die Faktoren haben die Eigenschaft, dass sie, addiert man alle auf, eins ergeben. Alle Probanden haben also eine unterschiedliche neuronale Aktivität $s_{i_{A,B}}$. Die Rauschlevel der Gruppen sind in diesem Datensatz gleich gewählt.

Obwohl die Daten aufgrund der starken Einschränkungen nicht realistisch sind, zeigen sie jedoch insbesondere die zu untersuchenden Schwierigkeiten hinsichtlich Regularisierung in Gruppenstudien auf.

5.2 Implementierung

Um festzustellen, welcher der oben vorgestellten Ansätze zur Mittelwertberechnung unter Verwendung der zwei Regularisierungsverfahren auf den gerade beschriebenen Datensätzen am besten „funktioniert“, betrachten wir in diesem Abschnitt die Implementierung der beiden Verfahren.

Die Wahl des Parameters α werden wir dabei nicht gesondert untersuchen, sondern es soll der Parameter gewählt werden, der zur wahren Aktivität den kleinsten Fehler produziert. Das heißt wir suchen das α , das für $\|s - s_\alpha\|_2^2$ ein Minimum liefert.

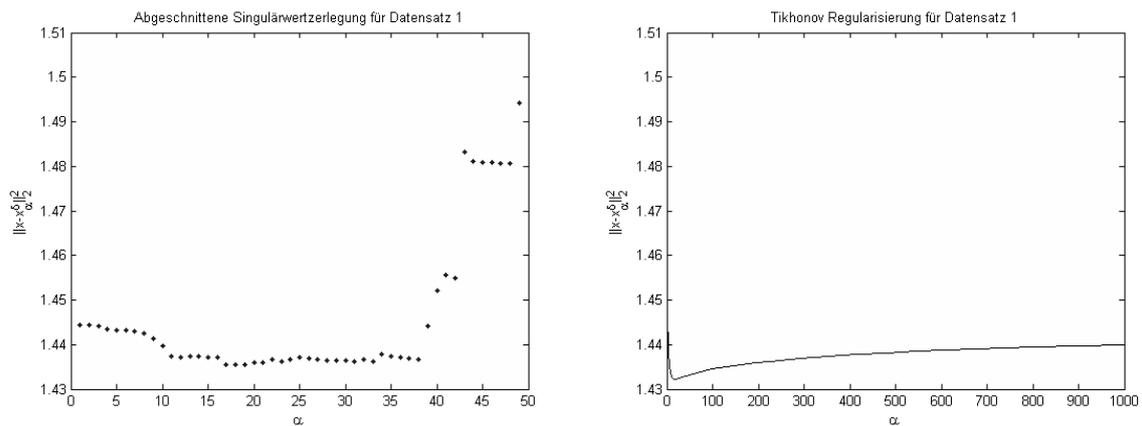
Bei der abgeschnittenen Singulärwertzerlegung berechnen wir zunächst die Singulärwertzerlegung von L in U, S, V mit $L = USV^T$, wobei U, V quadratische, orthogonale Matrizen sind und S eine $n \times m$ Matrix folgender Gestalt:

$$S = \begin{bmatrix} \sigma_1 & & 0 & \cdots & 0 \\ & \ddots & \vdots & & \vdots \\ & & \sigma_n & 0 & \cdots & 0 \end{bmatrix}$$

σ_j sind dabei die Singulärwerte und es gilt $\sigma_1 \geq \sigma_2 \geq \cdots \geq \sigma_n$.

Um $s_\alpha = L^\dagger b^\delta$ zu berechnen, brauchen wir also die Darstellung der verallgemeinerten Inversen bezüglich der abgeschnittenen Singulärwertzerlegung: $L^\dagger = VS^\dagger U^T$. S^\dagger sei dabei die Transponierte von S mit den Inversen der Singulärwerte als Diagonaleinträge. Für $\alpha = 1$ bis n setzen wir nun alle $\sigma_j = 0$ mit $j \geq \alpha$. In Abbildung 5.2a ist die Fehlerabschätzung für die verschiedenen α dargestellt.

Die Implementierung der Tikhonov Regularisierung sieht wie folgt aus: Wir möchten hier die Fehlerabschätzung für $s_\alpha = L^T(LL^T + \alpha I_m)^{-1}b^\delta$ minimieren. Betrachten wir Abbildung 5.2b so fällt auf, dass je nach Startpunkt der Minimumssuche Matlab aufgrund der minimalen Steigung des Graphen bei großem α abbrechen würde, ohne das Minimum zu finden. Daher ist es sinnvoll, die grobe Umgebung des Minimums abzuschätzen, bevor wir die Bestimmung des Minimums an Matlab übergeben. Dies geschieht, indem wir zuerst das α aus dem Intervall $I = \{10^{-20}, \dots, 10^{20}\}$ bestimmen, das den Fehler minimiert. Anschließend wird mit Hilfe der Matlab eigenen Routine ‘fminbnd‘ ein Minimum in der Umgebung des vorher bestimmten α gesucht. Die Toleranzgrenze wurde dabei auf 10^{-6} gesetzt.



- (a) Plot der Fehlerabschätzung der abgeschnittenen Singulärwertzerlegung für Gruppe A (für Datensatz 1 mit Ansatz 1)
- (b) Plot der Fehlerabschätzung der Tikhonov Regularisierung für Gruppe A (für Datensatz 1 mit Ansatz 1)

Abbildung 5.2: Fehlerabschätzung der Regularisierungsverfahren, erstellt mit Matlab

5.3 Ergebnisse

Nachdem wir uns zunächst mit der Entstehung der Daten, wie auch mit der Implementierung der Regularisierungsmethoden beschäftigt haben, wollen wir nun die in Kapitel 4 vorgestellten Ansätze zur Mittelwertberechnung in der Anwendung auf die verschiedenen Datensätze betrachten. Dabei werden wir bei jeweils fest gewähltem Datensatz zum einen die Regularisierungsverfahren vergleichen und zum anderen interessiert uns, welcher der drei Ansätze den Fehler zur wahren Lösung minimiert. Zudem erstellen wir bei fixem Datensatz für jeden Ansatz zur Gruppenmittelwertberechnung eine Fehlerkurve für abnehmendes Rauschen. Diese Fehlerkurven sind in Abb. 5.4, Abb. 5.5 und Abb. 5.6 dargestellt. Der blaue Graph repräsentiert dabei jeweils die Fehlerkurve der Tikhonov Regularisierung, während die der abgeschnittenen Singulärwertzerlegung in grün dargestellt ist.

Diese aufgeführten Untersuchungen werden wir ausschließlich auf die generierten MEG Daten anwenden. Die Übertragung der Ergebnisse auf EEG Daten ist nicht gegeben. Erzeugt man jedoch in Kapitel 5.1 stattdessen EEG Daten, so ist es möglich, die drei Ansätze zur Gruppenmittelwertberechnung sowie die Implementierung der Regularisierungsverfahren auf diese anzuwenden. Somit muss für eine solche Untersuchung lediglich ein EEG Datensatz erzeugt werden. Dies würde über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen.

Für den ersten Ansatz zur Gruppenmittelwertberechnung unter Verwendung der Tik-

honov Regularisierung auf Datensatz 1 erstellen wir beispielhaft eine Graphik, die die Lösungen für die Gruppen A und B vergleicht (siehe Abb. 5.3). In Abb. 5.3a ist im linken Bild mit zwei grünen Pfeilen die wahre Lösung für Gruppe A, die aus zwei Dipolen besteht, dargestellt. Die Amplituden der regularisierten Lösung sind mit Hilfe einer Farbskala, die von schwarz (keine Aktivität) über rot bis weiß (hohe Aktivität) reicht, veranschaulicht. Im rechten Bild ist dies analog für Gruppe B (dieselbe Aktivität, jedoch geringeres Rauschen) dargestellt. Man kann hier den Effekt der unterschiedlichen Rauschlevel sehen: Im rechten Bild sind die Amplituden der regularisierten Lösung größer. Im linken Bild der Abb. 5.3b wird dies durch die Differenz der Amplituden der regularisierten Lösungen der Gruppen A und B verdeutlicht. Im rechten Bild dagegen wird die relative Differenz $\frac{2(\bar{s}_{\alpha_A} - \bar{s}_{\alpha_B})}{\bar{s}_{\alpha_A} + \bar{s}_{\alpha_B}}$ dargestellt.

Zur Fehlerabschätzung verwenden wir im Folgenden

$$\left\| \frac{\bar{s}_{\alpha_A} - \bar{s}_{\alpha_B}}{\sqrt{\sigma_{\alpha_A}^2 + \sigma_{\alpha_B}^2}} - \frac{\bar{s}_A - \bar{s}_B}{\sqrt{\sigma_A^2 + \sigma_B^2}} \right\| \quad (5.1)$$

wobei der zweite Quotient die normierte Differenz der wahren Gruppenmittelwerte berechnet.

Nun wollen wir die oben erwähnten Überlegungen separat pro Datensatz betrachten:

- *Datensatz 1:* Da $s_A = s_B$ gilt, ergibt sich hier zur Fehlerabschätzung der vereinfachte Term

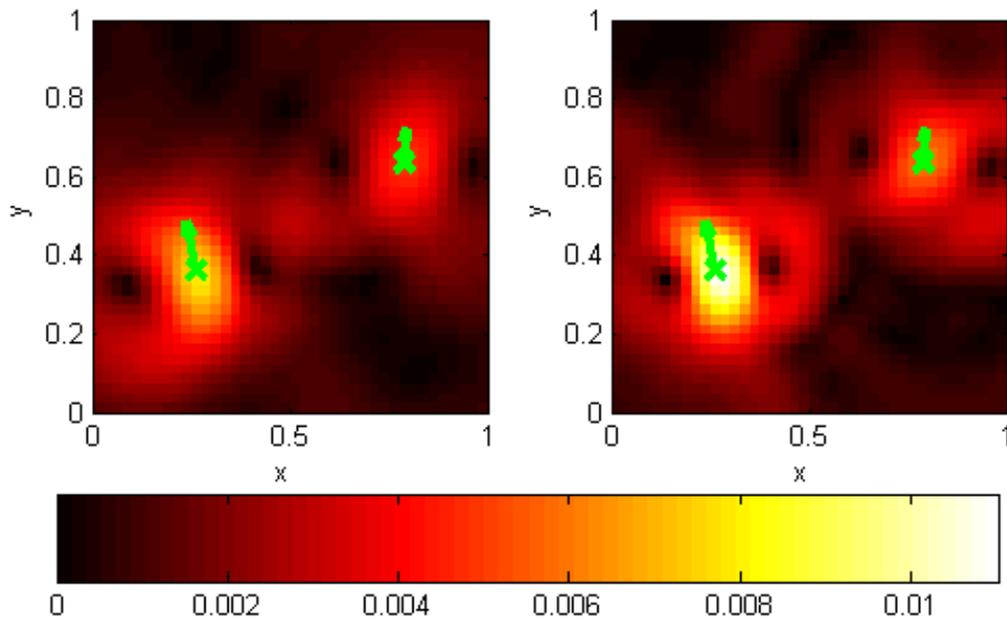
$$\left\| \frac{\bar{s}_{\alpha_A} - \bar{s}_{\alpha_B}}{\sqrt{\sigma_{\alpha_A}^2 + \sigma_{\alpha_B}^2}} \right\|$$

Die so berechneten Fehlerabschätzungen sind in Tabelle 5.1 zusammengestellt.

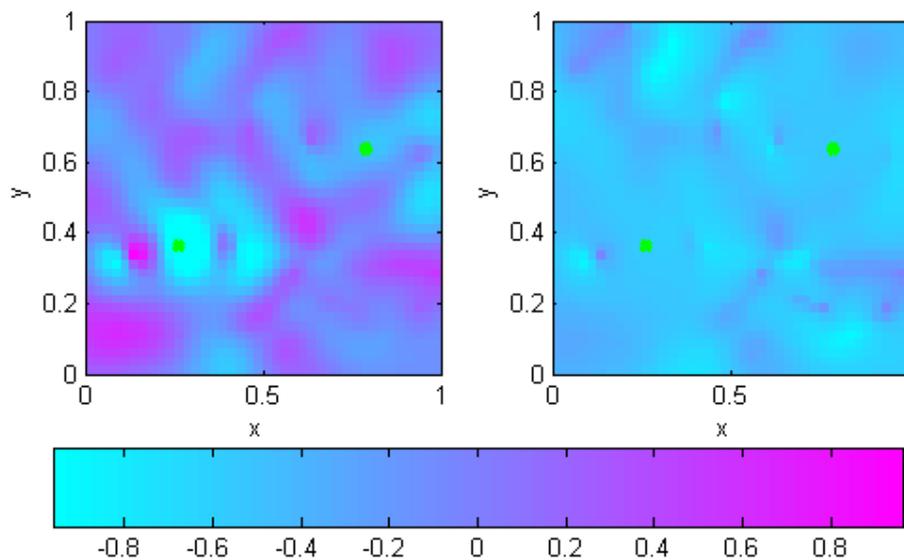
Tabelle 5.1: Fehlerabschätzungen zu Datensatz 1

	Tikhonov	TSVD
Ansatz 1	20,6680	22,0778
Ansatz 2	15,1258	16,6285
Ansatz 3	13,5832	17,4878

Zur Erstellung der Fehlerkurven (siehe Abb. 5.4) haben wir die oben genannte Fehlerabschätzung für 20 verschiedene Rauschlevel durchgeführt. Dabei wird das Rauschintervall von A durch [2a 3a] und das von B durch [a 2a] mit

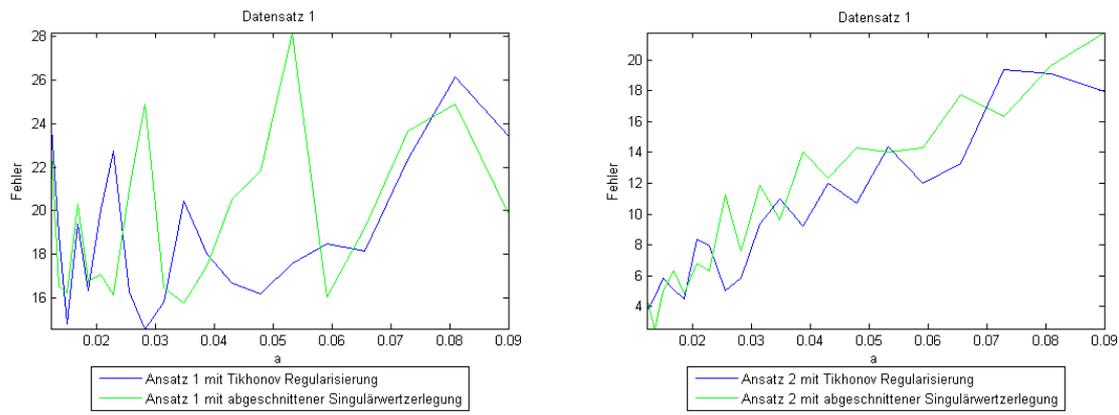


(a) Die wahre Aktivität ist mit grünen Pfeilen und die regularisierte Lösung mit Hilfe der Farbpalette „hot“ dargestellt



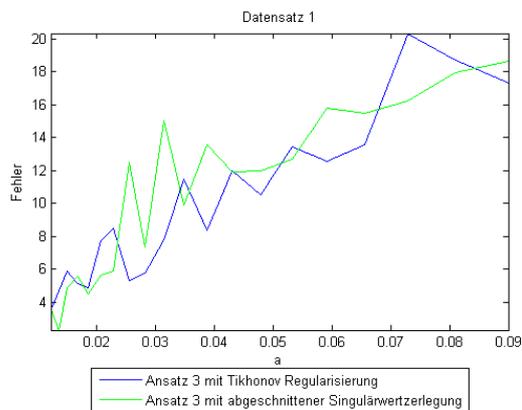
(b) Vergleich der regularisierten Lösungen von Gruppe A und B; links: Differenz der Amplituden dargestellt, rechts: relative Differenz der Amplituden dargestellt

Abbildung 5.3: Darstellung der wahren und der regularisierten Lösung für Datensatz 1, Ansatz 1 unter Verwendung der Tikhonov Regularisierung, erstellt mit Matlab



(a) Verschiedene Rauschlevel bei Ansatz 1

(b) Verschiedene Rauschlevel bei Ansatz 2



(c) Verschiedene Rauschlevel bei Ansatz 3

Abbildung 5.4: Fehlerabschätzung für verschiedene Rauschlevel bei Datensatz 1, erstellt mit Matlab

$a = 0,1 * 0,9^k, k = 1$ bis 20 gegeben.

Zuerst vergleichen wir jeweils die Ergebnisse der Tabellen und anschließend überprüfen wir, ob die getroffenen Aussagen auch für abnehmendes Rauschen ihre Gültigkeit bewahren.

Im Vergleich approximiert die Tikhonov Regularisierung die wahre Aktivität in allen drei Ansätzen besser als die abgeschnittene Singulärwertzerlegung. Die Graphen in Abb. 5.4 belegen, dass dies größtenteils auch für abnehmendes Rauschlevel gilt und nicht durch ein zufällig gewähltes Rauschlevel verursacht ist. Während Ansatz 2 und 3 im Vergleich der Verfahren zu sehr ähnlichen Aussagen führen, zeigt Ansatz 1 kein so klares Bild über die relative Vorzüglichkeit der Verfahren. Den geringsten Fehler zur wahren Lösung unter Verwendung der Tikhonov Regularisierung weist der dritte Ansatz auf. Unter den Ergebnissen der abgeschnitte-

nen Singulärwertzerlegung schneidet der zweite Ansatz am besten ab. Während die Fehlerkurven für Ansatz 2 und 3 mit abnehmendem Rauschlevel etwa gleich stark abfallen, oszilliert die Fehlerkurve des ersten Ansatzes sehr stark und nimmt kaum ab. Insgesamt kann man sagen, dass Ansatz 2 und 3 etwa gleich gut die Lösung für diesen Datensatz approximieren.

Um dies zu erklären, stellen wir noch einmal kurz die signifikanten Fakten des ersten Datensatzes dar: Im Prinzip haben alle Probanden beider Gruppen gleich starke elektromagnetische Signale an der Kopfoberfläche. Allein durch Rauscheffekte wird jedem Probanden ein individuelles Messergebnis $b_{i_{A,B}}^\delta$ zugeordnet. Ansatz 3 funktioniert also besonders gut, da die Voraussetzung, dass alle Probanden einer Gruppe die gleiche Aktivität aufweisen, gegeben ist. Durch die Gewichtung bezüglich der Rauschlevel versucht man die durch Rauschen entstandenen Unterschiede auszugleichen und erhält somit sehr gering von einander abweichende Gleichungen. Auch die vorab getroffenen Annahmen für den zweiten Ansatz sind hier erfüllt: Die Annahme, dass die einzelnen Komponenten der $b_{i_{A,B}}$ immer den gleichen Messungen entsprechen, ist durch das feste Raster gegeben. Außerdem gehen wir in den Daten davon aus, dass alle Probanden das gleiche Lead Field L haben. Während bei Ansatz 2 und 3 jeweils nur ein $s_{\alpha_{A,B}}$ bestimmt wird, das den Gesamtfehler minimiert, werden bei Ansatz 1 die einzelnen Gleichungen unterschiedlich stark regularisiert und jeweils das $s_{\alpha_{i_{A,B}}}$ bestimmt, das für diesen Fall den geringsten Fehler zur wahren Aktivität s aufweist.

- *Datensatz 2:* Hier ist die kombinierte Standardabweichung Null. Daher kann man die oben angeführte Fehlerabschätzung 5.1 für diesen Datensatz nicht sinnvoll definieren. Stattdessen schätzen wir den Fehler durch die Norm der Mittelwertdifferenzen ab

$$\|(\bar{s}_{\alpha_A} - \bar{s}_{\alpha_B}) - (\bar{s}_A - \bar{s}_B)\|$$

Die Fehlerabschätzungen sind in Tabelle 5.2 zusammengestellt.

Tabelle 5.2: Fehlerabschätzungen zu Datensatz 2

	Tikhonov	TSVD
Ansatz 1	0,3329	0,3334
Ansatz 2	0,3351	0,3362
Ansatz 3	0,3346	0,3373

Die Graphen, dargestellt in Abb. 5.5, werden wie in Datensatz 1 erstellt.

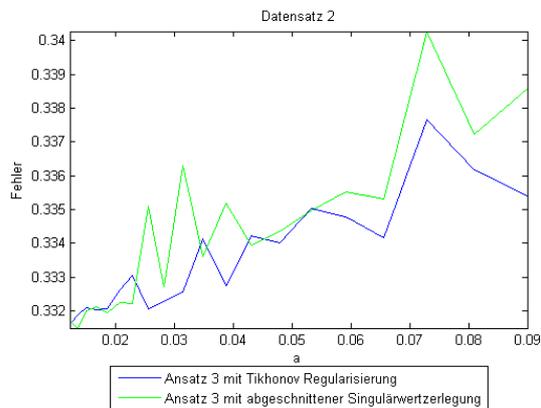
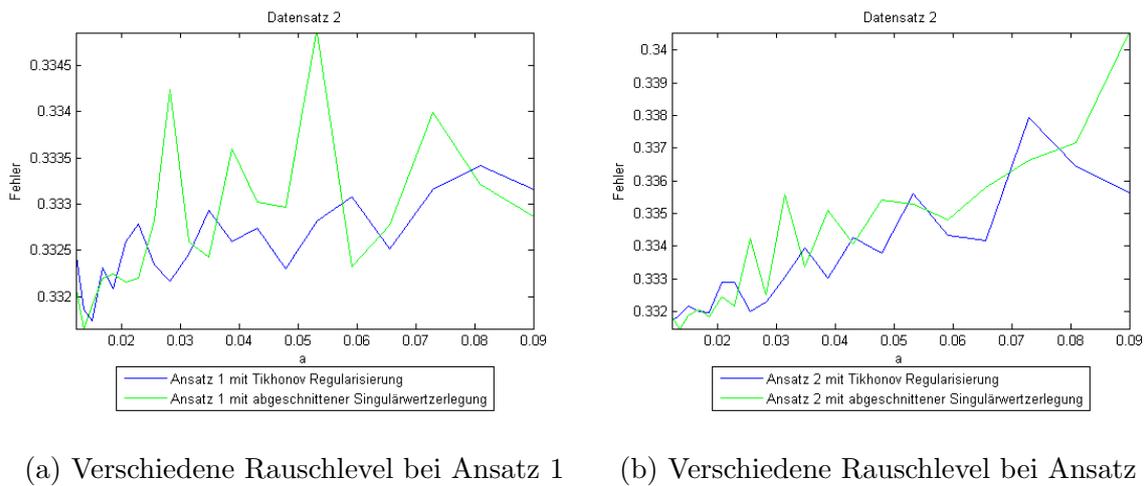


Abbildung 5.5: Fehlerabschätzung für verschieden Rauschlevel bei Datensatz 2, erstellt mit Matlab

Auch hier sind die Fehler der abgeschnittenen Singulärwertzerlegung für alle drei Ansätze jeweils größer als die der Tikhonov Regularisierung. Die Fehlerkurven bestätigen, dass man auch für abfallenden Rauschpegel durch Verwendung der Tikhonov Regularisierung fast immer eine bessere Approximation der neuronalen Aktivität im Gehirn erhält.

Der erste Ansatz erzeugt, betrachtet man die Verfahren getrennt voneinander, sowohl bei der abgeschnittenen Singulärwertzerlegung sowie bei der Tikhonov Regularisierung den geringsten Fehler. Nimmt man die Fehlerkurven zur Auswertung der Ergebnisse hinzu, so fällt auf, dass für sehr kleine Rauschlevel Ansatz 2 und 3 jeweils eine etwas bessere Näherung für die wahre Lösung sind als Ansatz 1. Es handelt sich hierbei jedoch nur um eine eher geringe Verbesserung des Fehlers. Insgesamt unterscheiden sich also die drei Ansätze zur Gruppenmittelwertberechnung bei abnehmenden Rauschen nicht allzu stark.

Bei Datensatz 2 haben die Probanden in Gruppe A und B jeweils die gleiche neuronale Aktivität, wobei sich jedoch die Gruppenmittelwerte der beiden Gruppen unterscheiden. Auch hier sind also, wie in Datensatz 1, die Voraussetzungen für Ansatz 2 und 3 gegeben. Bei allen drei Ansätzen wird jeweils das α bestimmt, das zum jeweiligen Gruppenmittelwert $s_{A,B}$ den geringsten Fehler aufweist. Wie jedoch schon in Datensatz 1 unterscheiden sich die Ansätze darin, dass der erste den jeweiligen Fehler für eine einzelne regularisierte Lösung minimiert, während der zweite und der dritte Ansatz den Gesamtfehler, das heißt den des regularisierten Gruppenmittelwerts zum wahren Gruppenmittelwert, minimiert.

- *Datensatz 3:* Bei diesem Datensatz verwenden wir die oben angegebene Fehlerabschätzung 5.1. Die Fehlerabschätzungen sind in Tabelle 5.3 zusammengestellt.

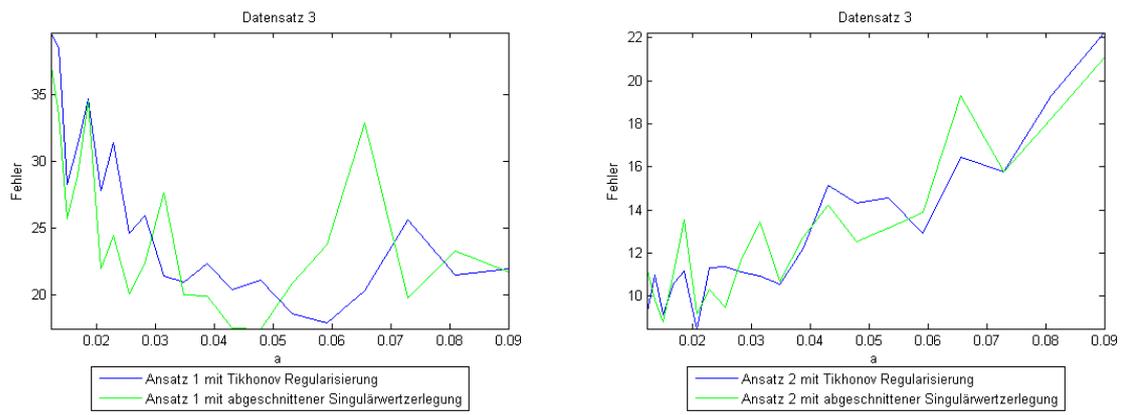
Tabelle 5.3: Fehlerabschätzungen zu Datensatz 3

	Tikhonov	TSVD
Ansatz 1	21,0989	20,8887
Ansatz 2	22,8873	24,6314
Ansatz 3	21,4341	17,8095

Im Gegensatz zu den anderen Datensätzen wurde bei der Erzeugung des dritten Datensatzes ein gleiches Rauschlevel für die beiden Gruppen gewählt. Dieses Rauschlevel wurde zur Erstellung der Fehlerkurve durch $[a \ 2a]$ gegeben, wobei $a = 0,1 * 0,9^k$ mit $k = 1$ bis 20 ist.

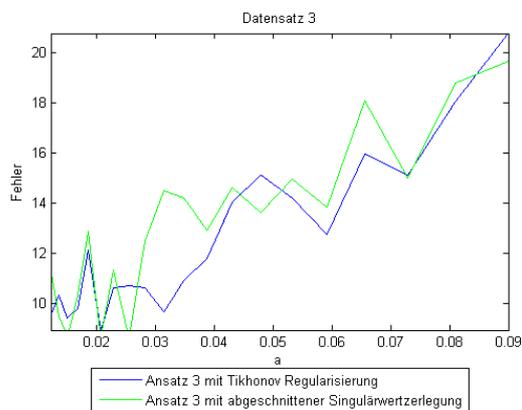
Im Vergleich zwischen den beiden Regularisierungsverfahren ist auffällig, dass sowohl beim ersten wie auch beim dritten Ansatz die abgeschnittene Singulärwertzerlegung die wahre Lösung besser approximiert als die Tikhonov Regularisierung. Bei abnehmendem Rauschlevel ist bei allen drei Ansätzen nicht deutlich zu sagen, welches Regularisierungsverfahren die bessere Approximation der wahren Lösung liefert.

Vergleicht man innerhalb der Tikhonov Regularisierung die berechneten Fehler, so schneidet der erste Ansatz am besten ab. Bei der abgeschnittenen Singulärwertzerlegung liefert der dritte Ansatz die beste Näherung. Auffällig ist, dass beim ersten Ansatz die Fehlerkurve mit abnehmendem Rauschlevel zunächst sinkt, um dann stark anzusteigen. Bei den anderen beiden Ansätzen sinkt die Kurve, wenn das Rauschintervall gegen Null geht. Ab einer bestimmten Größe des sinkenden Rauschlevels approximieren Ansatz 2 und Ansatz 3 also besser die



(a) Verschiedene Rauschlevel bei Ansatz 1

(b) Verschiedene Rauschlevel bei Ansatz 2



(c) Verschiedene Rauschlevel bei Ansatz 3

Abbildung 5.6: Fehlerabschätzung für verschiedene Rauschlevel bei Datensatz 3, erstellt mit Matlab

wahre Lösung. Dabei ähneln sich die Kurven der beiden letzteren und nähern die wahre Lösung etwa gleich gut an. Der Unterschied zum Fehler des ersten Ansatzes nimmt bei abnehmenden Rauschlevel stark zu.

Bei Datensatz 3 haben alle Probanden eine unterschiedliche neuronale Aktivität $s_{i_{A,B}}$. Bei Ansatz 1 wird das α so gewählt, dass die regularisierte Lösung den geringsten Fehler zur Aktivität $s_{i_{A,B}}$ des einzelnen Probanden aufweist. Hingegen wird bei Ansatz 2 und 3 versucht, den Gruppenmittelwert der wahren Aktivitäten $\bar{s}_{A,B}$ zu approximieren. Wenn der regularisierte Mittelwert $\bar{s}_{\alpha_{A,B}}$ gegen \bar{s} konvergiert, dann geht auch σ_α gegen σ . Damit geht insbesondere der Fehler gegen Null.

5.4 Fazit und Ausblick

Wir haben also die Verwendung der abgeschnittenen Singulärwertzerlegung und der Tikhonov Regularisierung bei Gruppenstudien untersucht. Außerdem haben wir drei verschiedene Ansätze zur Berechnung von regularisierten Gruppenmittelwerten verglichen. Dies ist sinnvoll, da bei Gruppenstudien von Interesse ist, ob die durchschnittliche neuronale Aktivität sich bei zwei Gruppen mit verschiedenen Stimuli unterscheidet. Zu diesem Zweck haben wir drei verschiedene MEG Datensätze generiert. Während beim ersten alle Probanden beider Gruppen gleiche neuronale Aktivität haben, unterscheidet sich bei Datensatz 2 die neuronale Aktivität der Gruppen und bei Ansatz 3 gibt es schließlich zusätzlich zu unterschiedlichen Gruppenmittelwerten Varianz innerhalb der Gruppe.

Allgemeingültige Aussagen über die Ergebnisse zu treffen, ist schwierig, da bei der Berechnung des Fehlers bei den einzelnen Datensätzen verschiedene Fehlerabschätzungen verwendet wurden. Generell lässt sich aber für Datensatz 1 und 2 sagen, dass die Tikhonov Regularisierung oftmals die Lösung besser approximiert hat als die abgeschnittene Singulärwertzerlegung. Um den allgemeinen Vergleich der beiden Regularisierungsverfahren unabhängig von der Implementierung und von der Anwendung auf generierte Datensätze zu studieren, muss man sich tiefergehend mit der Regularisierungstheorie auseinandersetzen. Obwohl die Konvergenzgeschwindigkeit des Fehlers

$$\sup\{\|L^\dagger b - R_\alpha b^\delta\| : b \in R(L), b^\delta \in Y, \|b - b^\delta\| \leq \delta\} \quad \delta \rightarrow 0$$

ein sinnvolles Kriterium darstellt, so kann man zeigen, dass die Konvergenz dieses Fehlers für alle Regularisierungsfehler beliebig langsam ist, sodass man ein anderes Kriterium benötigt, um die Verfahren zu vergleichen. Dazu muss man sich mit abstrakter Glattheit und der Optimalität von Rekonstruktionsalgorithmen auseinandersetzen. Dazu siehe [10, Kapitel 3.2].

Im Vergleich der drei Ansätze zur Gruppenmittelwertberechnung lässt sich allgemein sagen, dass der erste ziemlich unzuverlässig ist, da der Fehler bei sinkendem Rauschlevel bei Datensatz 1 ungefähr gleich geblieben und bei Datensatz 3 sogar angestiegen ist. Somit approximieren Ansatz 2 und 3 insgesamt gesehen die neuronale Aktivität am besten. Meiner Meinung nach ist der zweite Ansatz jedoch für die Praxis eher ungeeignet, da die Bedingung, dass die Sensoren immer die gleiche Beziehung zueinander haben beim EEG nicht gegeben ist, beim MEG hingegen die Bedingung der gleichen Lead Fields in der Praxis nicht erfüllt ist. Beim dritten Ansatz hingegen wird angenommen, dass alle Probanden einer Gruppe dieselbe neuronale Aktivität haben. Unter

der Annahme, dass bei gleicher vorgegebener Stimuli Probanden die gleiche neuronale Aktivität aufweisen, erscheint der dritte Ansatz zur Gruppenmittelwertberechnung als bevorzugenswert.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Darstellung kortikaler Neuronen	4
2.2	Primär- und Volumenstrom	5
2.3	MEG Kopfmodelle	7
5.1	Schematische Darstellung der generierten Daten	20
5.2	Tikhonov und TSVD Plot	23
5.3	Darstellung der wahren und der regularisierten Lösung	25
5.4	Fehlerabschätzung für verschiedene Rauschlevel bei Datensatz 3	26
5.5	Fehlerabschätzung für verschiedene Rauschlevel bei Datensatz 3	28
5.6	Fehlerabschätzung für verschiedene Rauschlevel bei Datensatz 3	30

Tabellenverzeichnis

5.1	Fehlerabschätzungen zu Datensatz 1	24
5.2	Fehlerabschätzungen zu Datensatz 2	27
5.3	Fehlerabschätzungen zu Datensatz 3	29

Literaturverzeichnis

- [1] Sylvain Baillet, John Mosher, and Richard Leahy. Electromagnetic brain mapping. *IEEE Signal Processing Magazine*, pages 14–30, Nov 2001. 1, 4, 5, 6, 20
- [2] Martin Burger. Inverse Problems. Manuskript, Universität Münster, 2007. 8, 13, 15
- [3] Heinz Engl, Martin Hanke, and Andreas Neubauer. *Regularization of Inverse Problems*. Kluwer Academic Publisher, 2000. 8, 13, 15
- [4] Karl Friston. Modalities, modes, and models in functional neuroimaging. *Science*, 326:399–403, 2009.
- [5] Peter Hansen, Morten Kringelbach, and Riitta Salmelin. *MEG: An Introduction to Methods*. Oxford University Press, 2010. 3, 4, 7
- [6] Matti Hämäläinen, Riitta Hari, Risto Ilmoniemi, Jukka Knuutila, and Olli Lounasmaa. Magnetoencephalography - theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, 65:413–426, Apr 1993. 3, 4, 5, 6
- [7] Markus Junghöfer. Räumlich hochauflösendes EEG: Prinzipien der Generierung, Meßtechnik und Signalanalyse. Dissertation, Universität Konstanz, 1998. 3
- [8] Fernando Lopes da Silva. Functional localization of brain sources using eeg and/or meg data: volume conductor and source models. *Magnetic Resonance Imaging*, 22:1533–1538, 2004.
- [9] Jan Pietschmann and Frank Wübbeling. Inverse und schlecht gestellte Probleme. Manuskript, Universität Münster, 2010. 8, 9, 12, 13
- [10] Andreas Rieder. *Keine Probleme mit Inversen Problemen*. Vieweg, 2003. 8, 10, 11, 12, 14, 31

-
- [11] Riitta Salmelin and Sylvain Baillet. Electromagnetic brain imaging. *Human Brain Mapping*, 30:1753–1757, 2009.