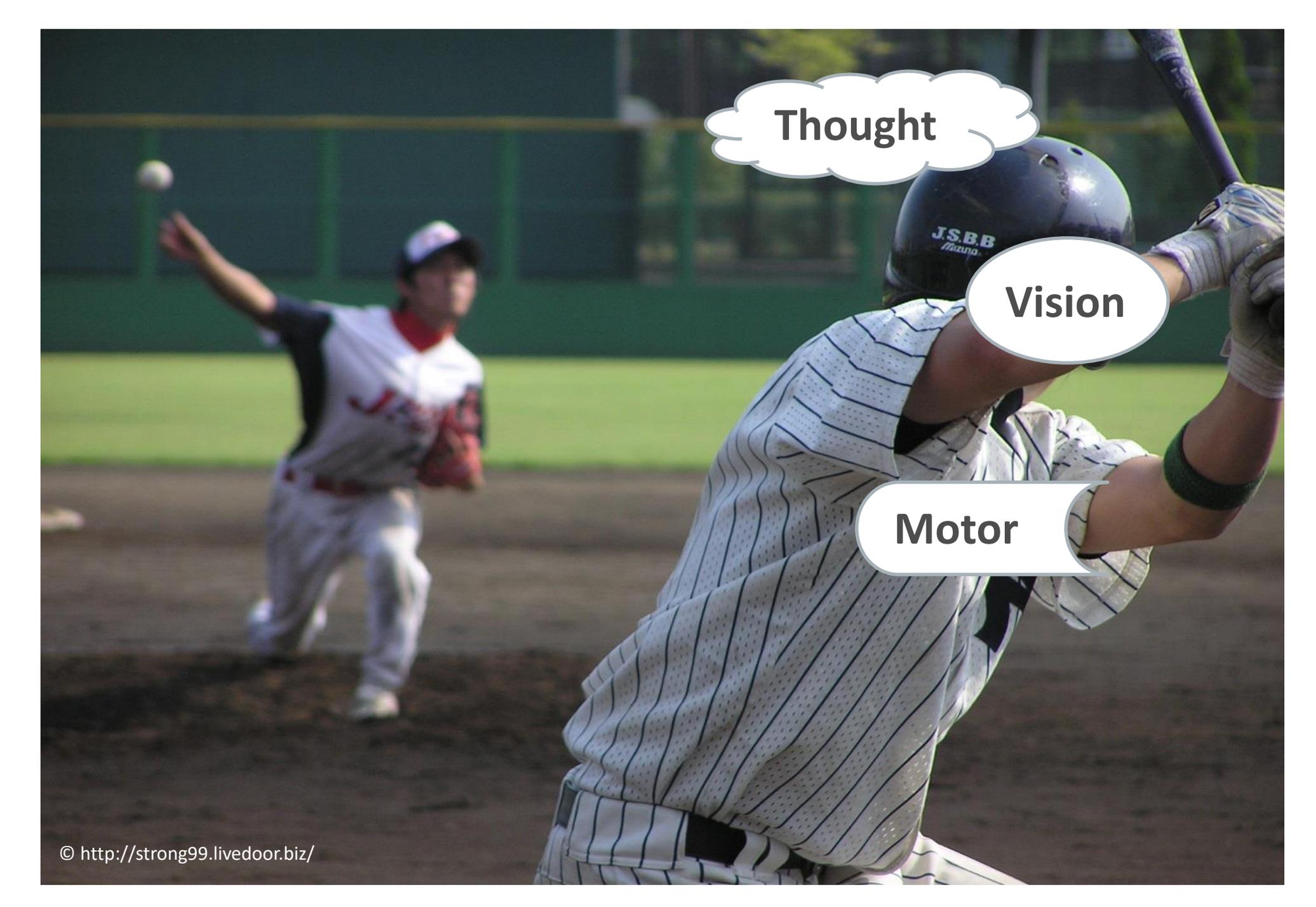


脳波(EEG)・脳磁図(MEG)による 脳ダイナミクス研究

ATR脳情報解析研究所 計算脳イメージング研究室 室長
理研革新知能統合研究センター チームリーダー
CINET 客員研究員
大阪大学院 生命機能研究科 客員準教授

山下 宙人



Thought

Vision

Motor

Thought

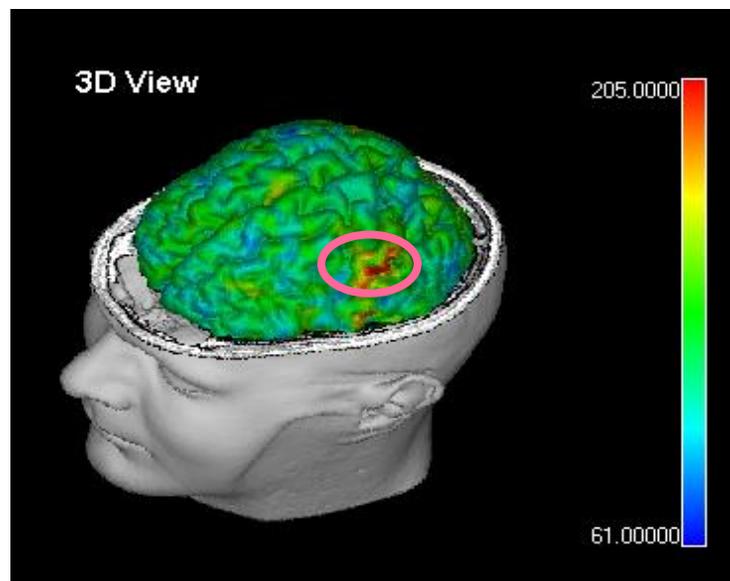
Vision

Motor

脳の情報処理はサブ秒の世界で行われている

ヒト脳機能マッピング研究からダイナミクス研究へ

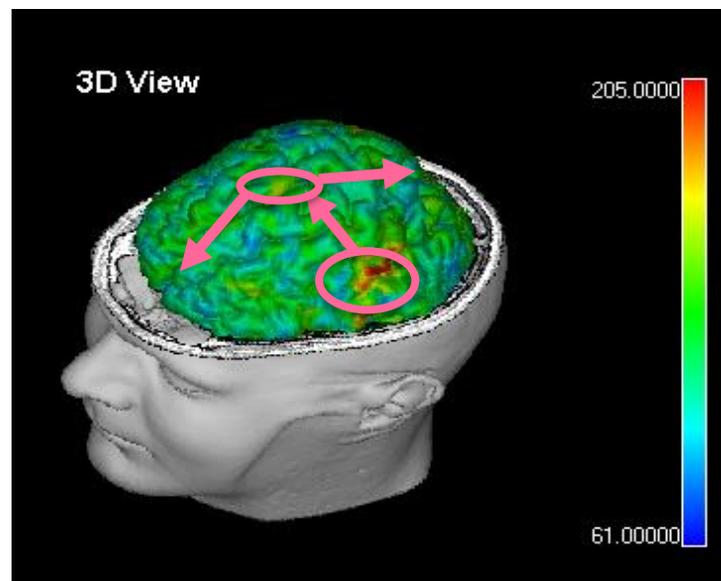
脳機能マッピング



どこで？

1990年代に入り、fMRI(機能的MRI)計測により
“**知覚・高次認知機能**” に関わる “**脳の機能部位**”
を特定する研究が急速に進展した。

脳機能ダイナミクス



どこで、どのように？

脳活動の速い変化をとらえる
脳ダイナミクス研究が注目浴びている。

講義内容

1. 脳波・脳磁図計測

2. 脳波・脳磁図データ解析

3. 電流源イメージング

4. まとめ

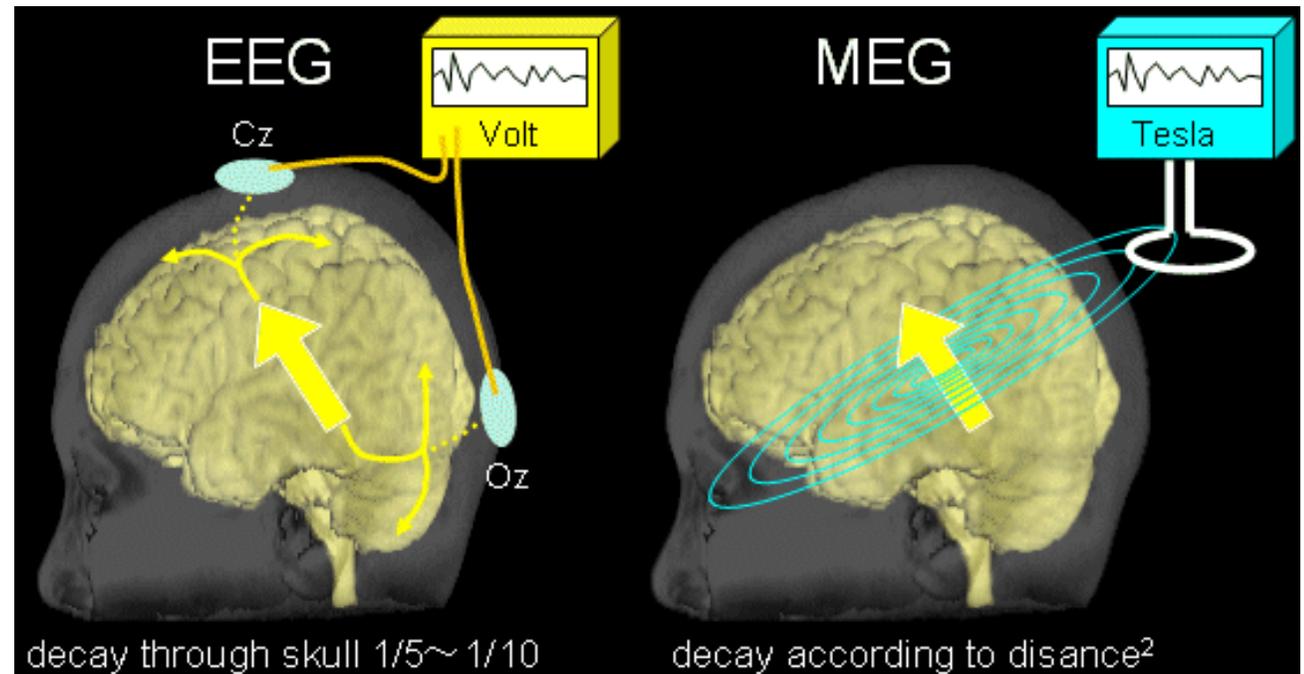
脳波計測(EEG)・脳磁図計測(MEG)

- 神経集団が発生する電気活動を高い時間分解能 (1000Hz以上)で計測
- EEG → 頭皮上に設置した電極で電位を計測
- MEG → デュアに配置されたコイルで磁束の変化を計測

MEG



EEG



<http://meg.aalip.jp/vsEEG/vsEEG.html>

ヒト脳波の発見 (Berger H, 1929, Archiv fur Psychologie und Neurologie)



総説 臨床神経生理学 44(1):20-27, 2016

Hans Berger の夢 —How did EEG become the EEG?— その1

総説 臨床神経生理学 44(2):60-70, 2016

Hans Berger の夢 —How did EEG become the EEG?— その2

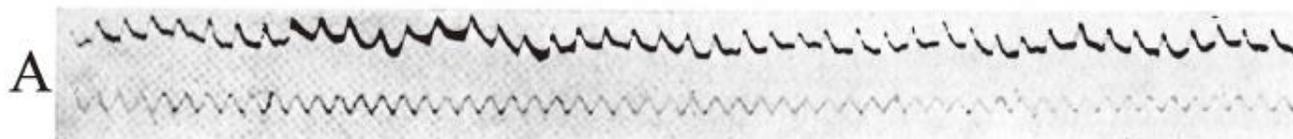
総説 臨床神経生理学 44(3):106-114, 2016

Hans Berger の夢 —How did EEG become the EEG?— その3

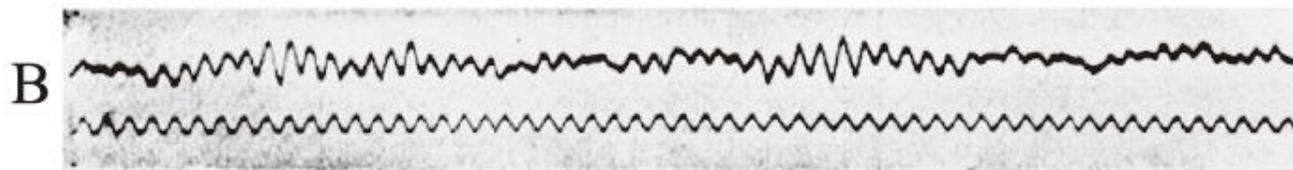
Hans Berger

宮内 哲

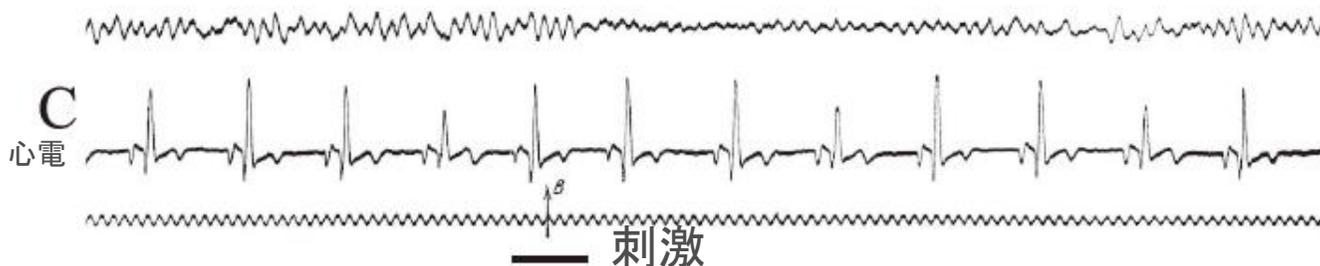
硬膜外
40歳男性



頭皮
15歳息子



頭皮
触覚刺激
30歳男性

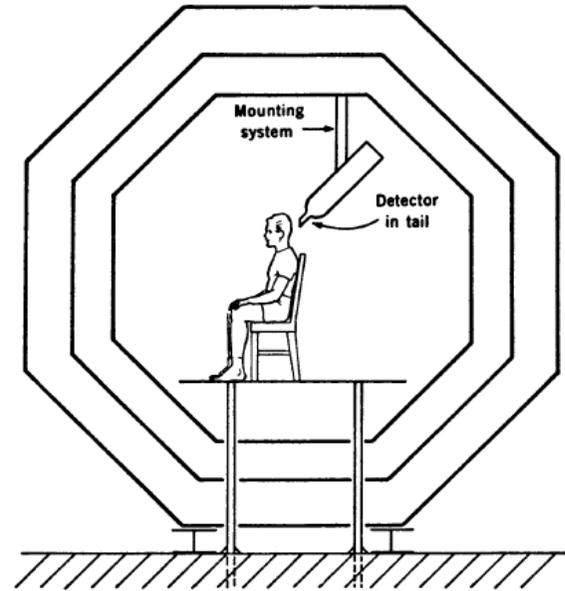


初めてのヒトMEG計測 (Cohen 1972, science)

Magnetoencephalography: Detection of the

Brain's Electrical Activity with a Superconducting Magnetometer

Abstract. Measurements of the brain's magnetic field, called magnetoencephalograms (MEG's), have been taken with a superconducting magnetometer in a heavily shielded room. This magnetometer has been adjusted to a much higher sensitivity than was previously attainable, and as a result MEG's can, for the first time, be taken directly, without noise averaging. MEG's are shown, simultaneously with the electroencephalogram (EEG), of the alpha rhythm of a normal subject and of the slow waves from an abnormal subject. The normal MEG shows the alpha rhythm, as does the EEG, when the subject's eyes are closed; however, this MEG also shows that higher detector sensitivity, by a factor of 3, would be necessary in order to clearly show the smaller brain events when the eyes are open. The abnormal MEG, including a measurement of the direct-current component, suggests that the MEG may yield some information which is new and different from that provided by the EEG.



MEG : 様々なセンサタイプ

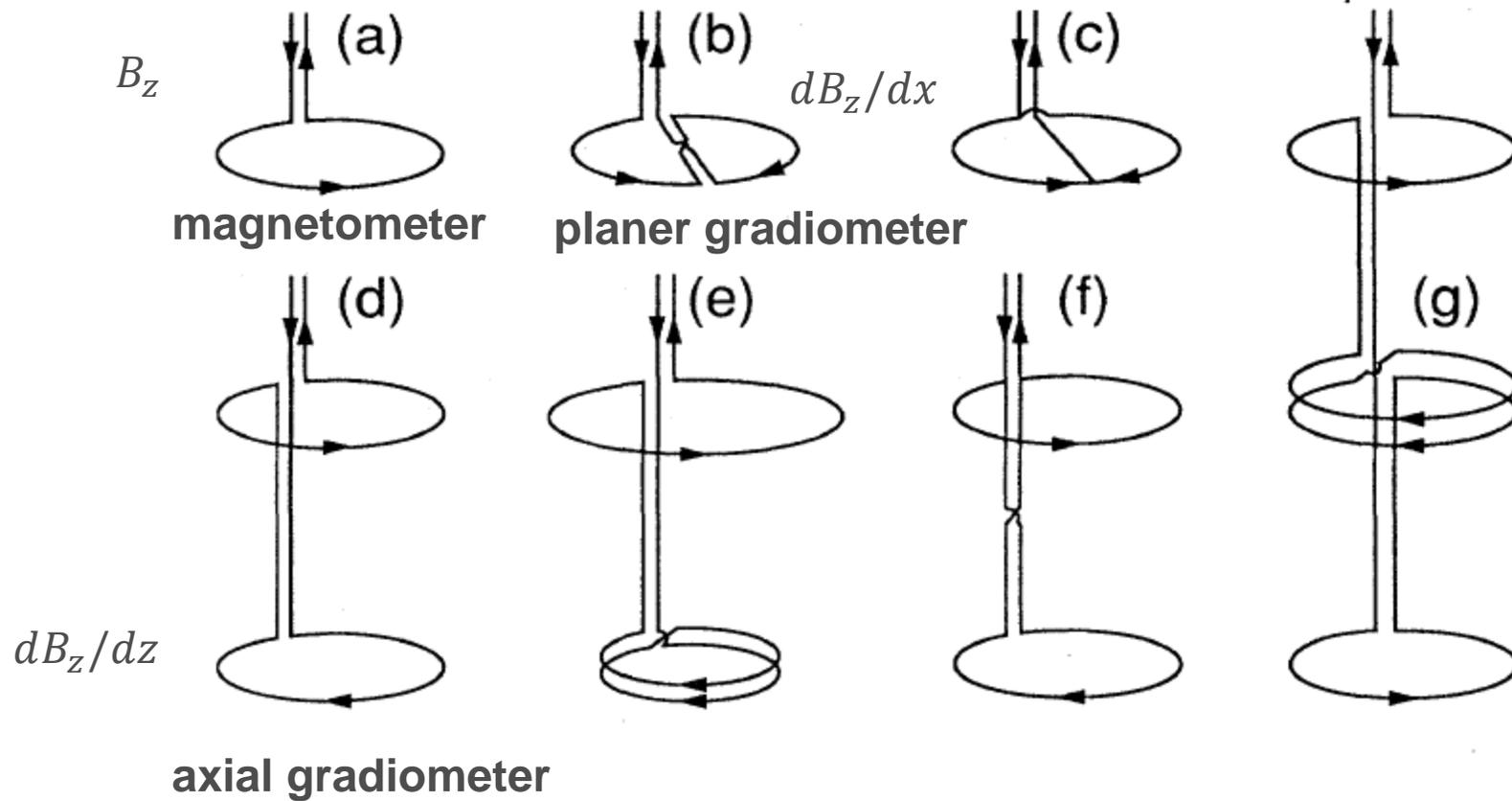
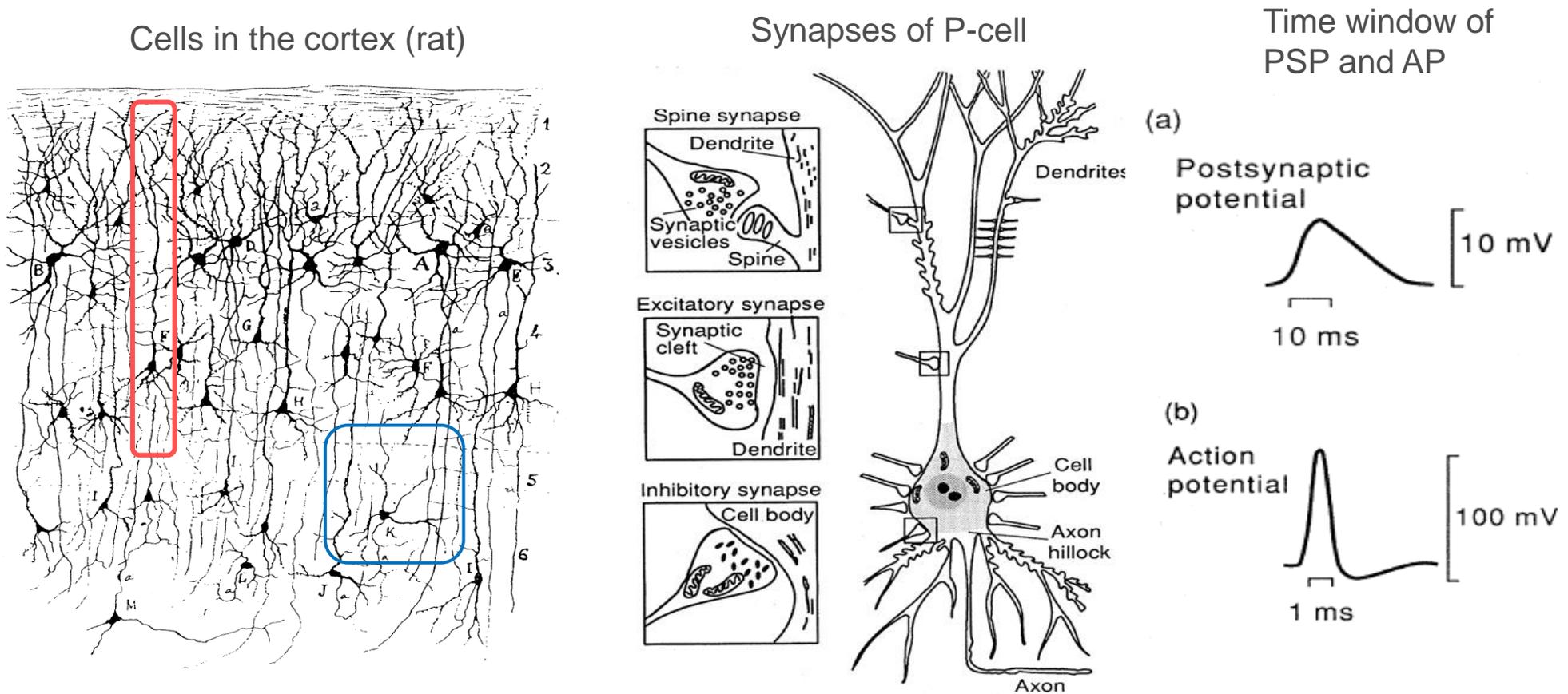


FIG. 26. Various types of flux transformers: (a) magnetometer; (b) series planar gradiometer; (c) parallel planar gradiometer; (d) symmetric series axial gradiometer; (e) asymmetric series axial gradiometer; (f) symmetric parallel axial gradiometer; and (g) second-order series axial gradiometer.

EEG, MEG : 生理学的起源

- 50000個以上の神経細胞が同期した電気活動 (0.6mm²)
 - 錐体細胞のシナプス後電位 (100万シナプス以上)
- (“MEG an introduction to methods” edited by P.Hansen, M.L.Kringelbach and R. Salmelin)



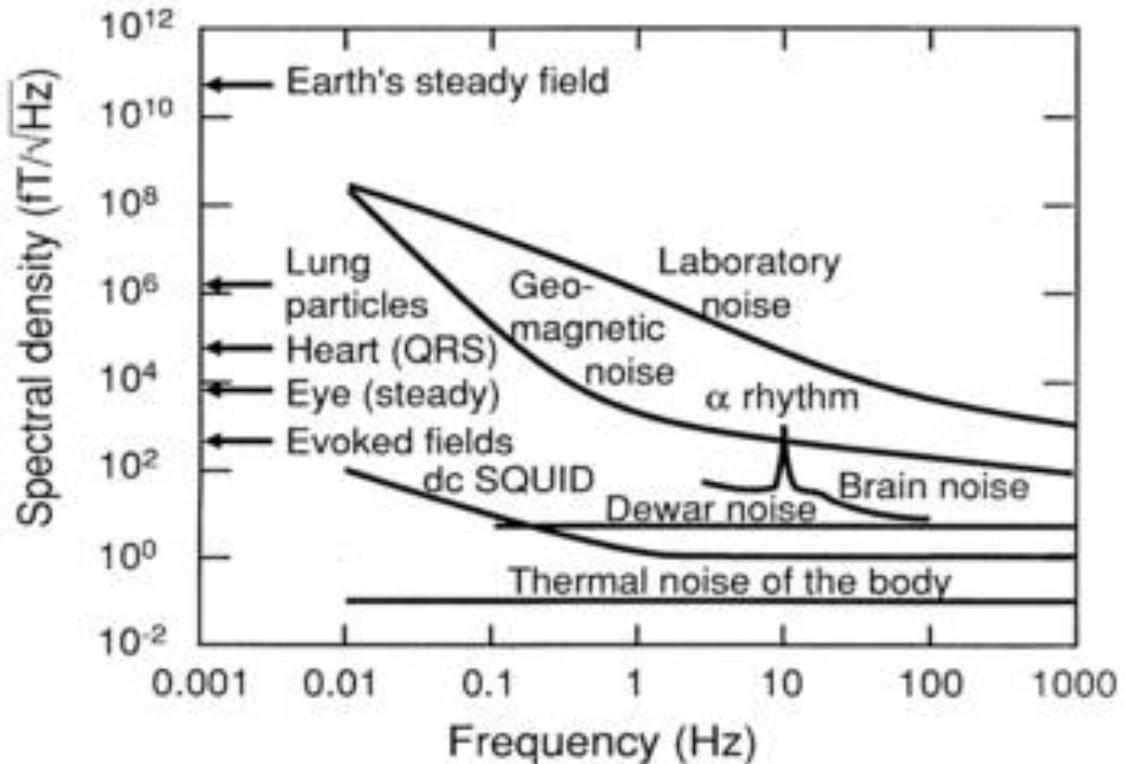
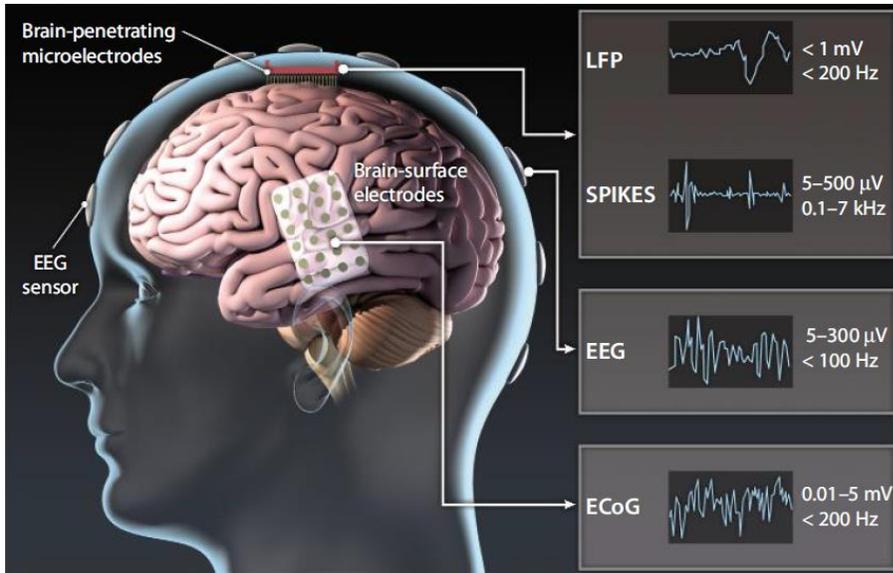
EEG, MEGで計測される脳信号は微弱

微弱な電位変化

$\mu\text{V} = 10^{-6} \text{ V}$ (マイクロボルト)

地磁気の 10^8 分の1程度の微弱な磁場

$\text{fT} = 10^{-15} \text{ T}$ (フェムトテスラ)

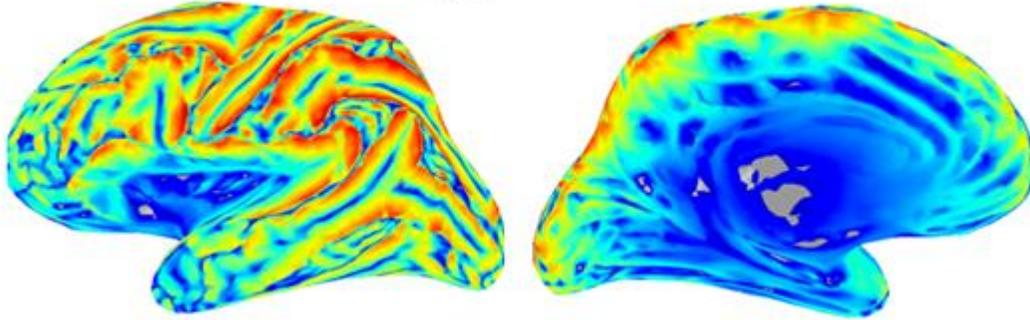


眼球運動・まばたきなど $100\mu\text{V}$ 以上

EEGとMEGの計測感度の比較 (順モデルシミュレーションより)

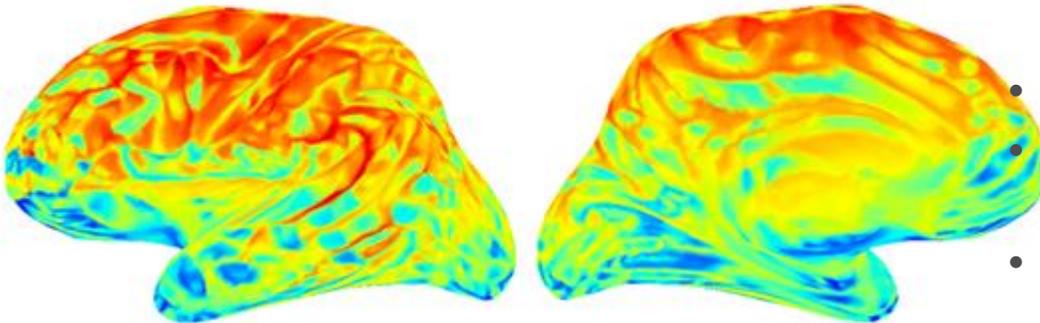
MEG leadfield norm $\frac{1}{N} \sqrt{\sum_{i=1}^N \mathbf{G}_{i,j}^2}$

Axial gradiometer 210ch



- 溝に位置する脳活動に感度が高い
- 頭の導電率にほとんど依存しない

EEG leadfield norm 63ch



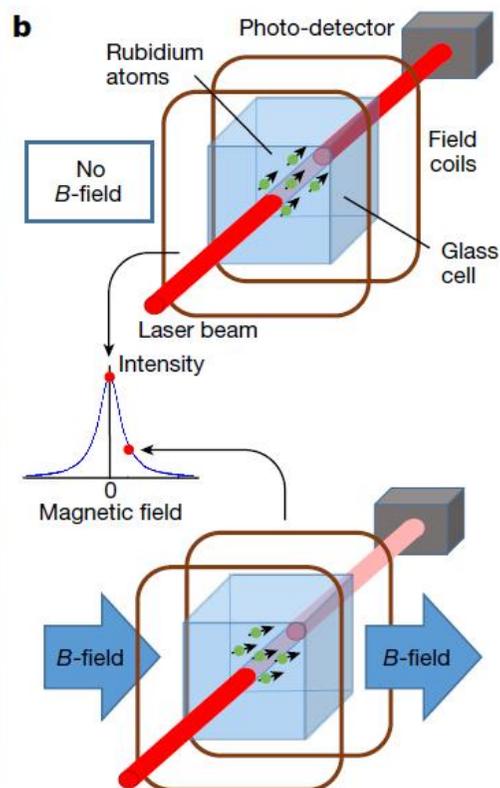
- 溝と回に両方に位置する脳活動に感度をもつ
- 頭蓋が空間ローパスフィルタとなるため観測値の空間分解能は低い。
- 頭の導電率に依存する

次世代MEG：キャップ型脳磁場計測

旧 MEG SQUID



新MEG 光ポンピングマグネトメータ
(Optically-Pumped Magnetometer、OPM)



- 液体Heliumが不要 → 計測コストの低下
- 頭の動きに頑健
- One-size-fit helmet → 頭の大きさの違う被験者群の計測

EEG・MEGの長所・短所

- 非侵襲脳計測
- 神経集団活動を計測
- 高い時間分解能 (ミリ秒)

- × 低い空間分解能 (cm)
- × 脳解剖上の位置不定性
- × 基底核など深い脳部位の計測は困難

- × 高い計測コスト (SQUID-MEG)

講義内容

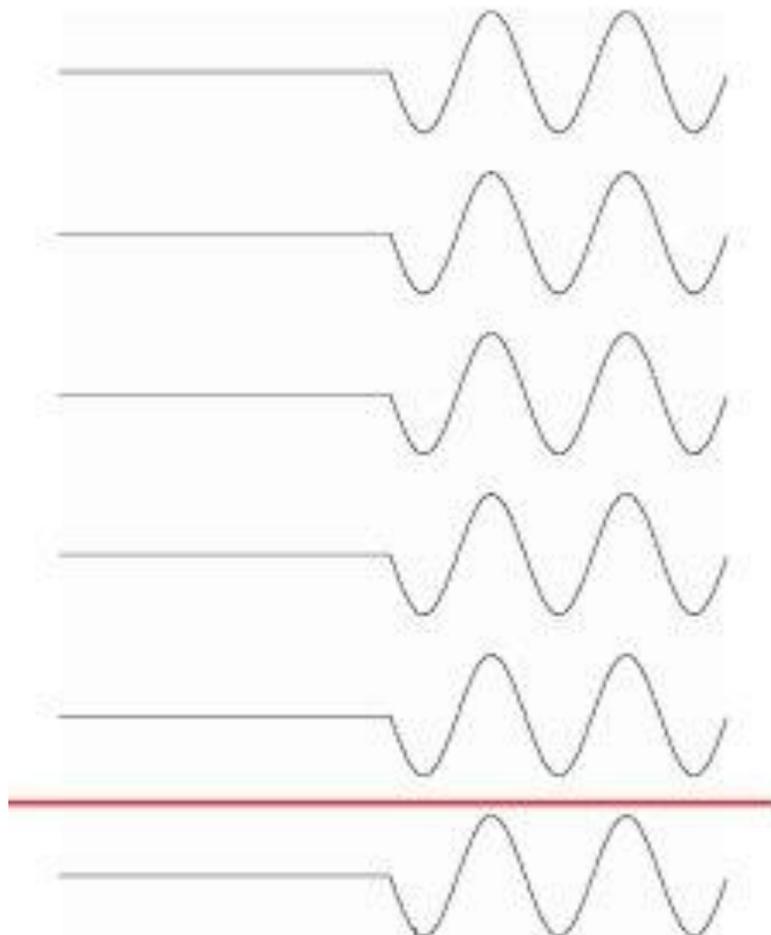
1. 脳波・脳磁図計測

2. 脳波・脳磁図データ解析

3. 電流源イメージング

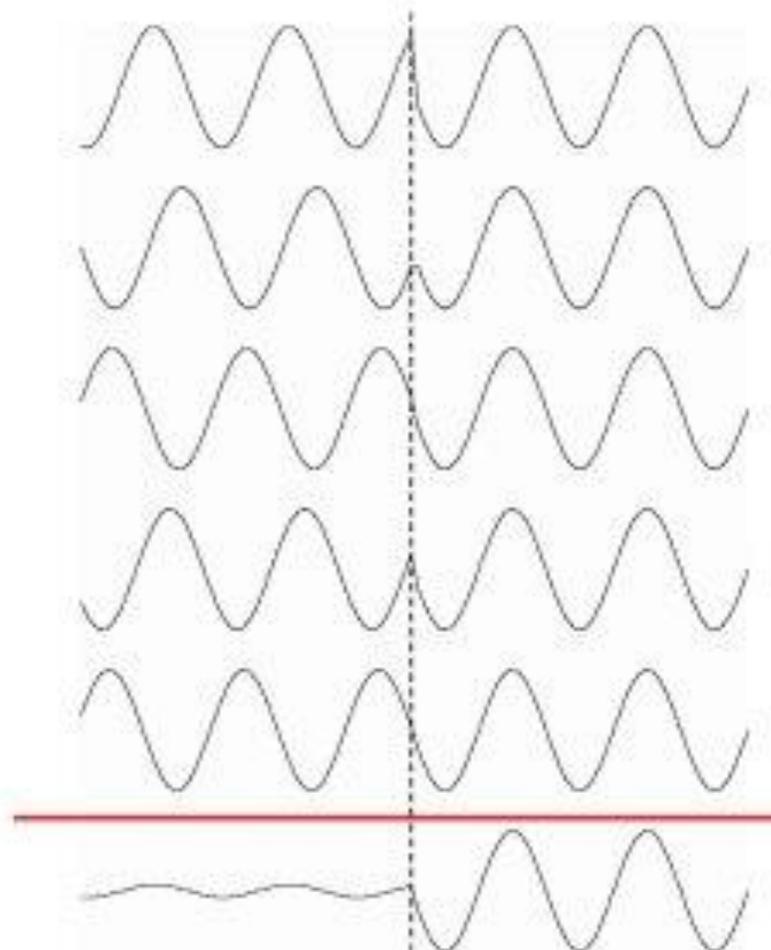
4. まとめ

A Additive response



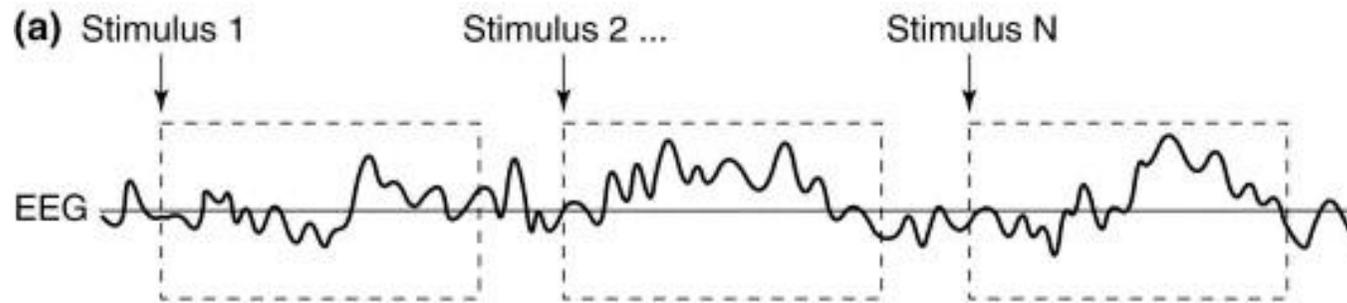
外的刺激による脳波が加わる。

B Phase resetting

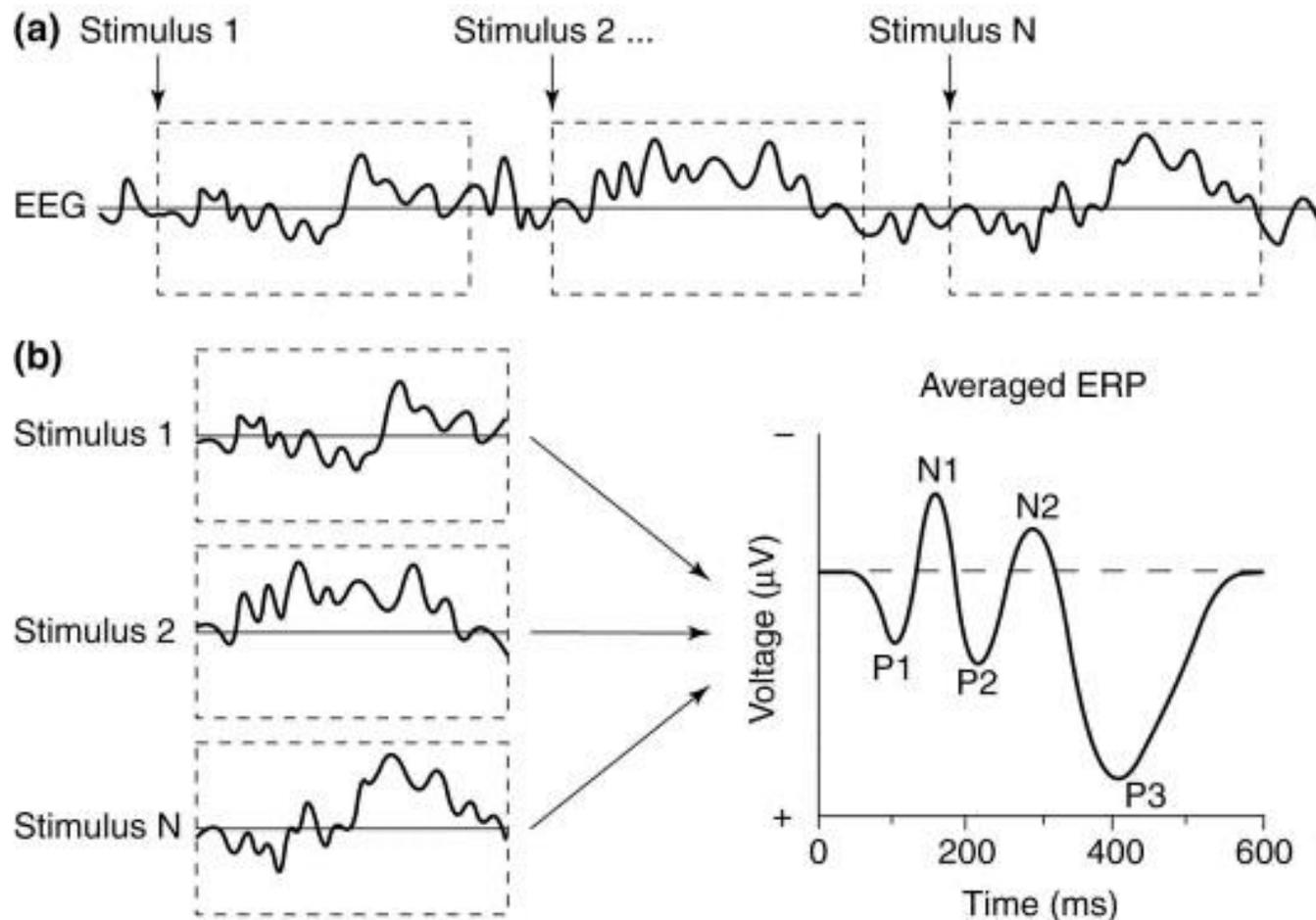


外的刺激により自発脳活動の振動成分の位相が調整される。

課題関連 EEG/MEG解析：試行平均解析



1試行データ = 試行間共通成分 + ノイズ



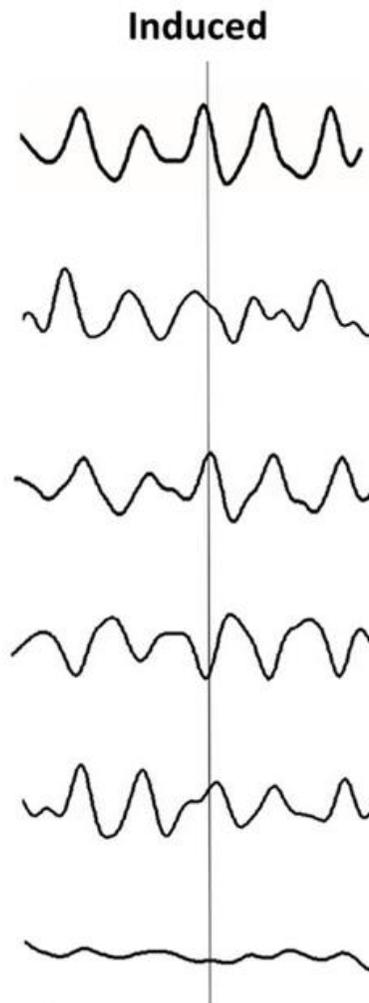
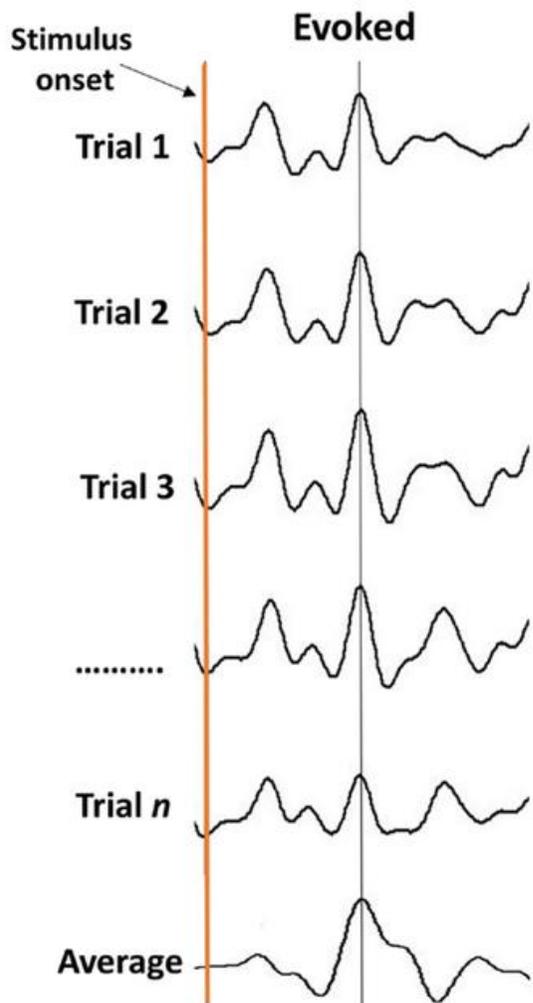
課題関連 EEG/MEG解析：誘発成分と振動成分

Event related potential (ERP)

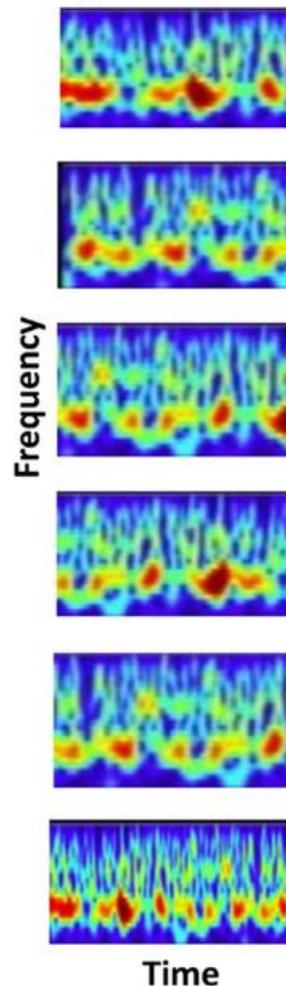
Event related spectral perturbation(ERSP)

誘発成分
の分析

波形をその
まま試行間
平均



Time Frequency Spectrogram



振動成分
の分析

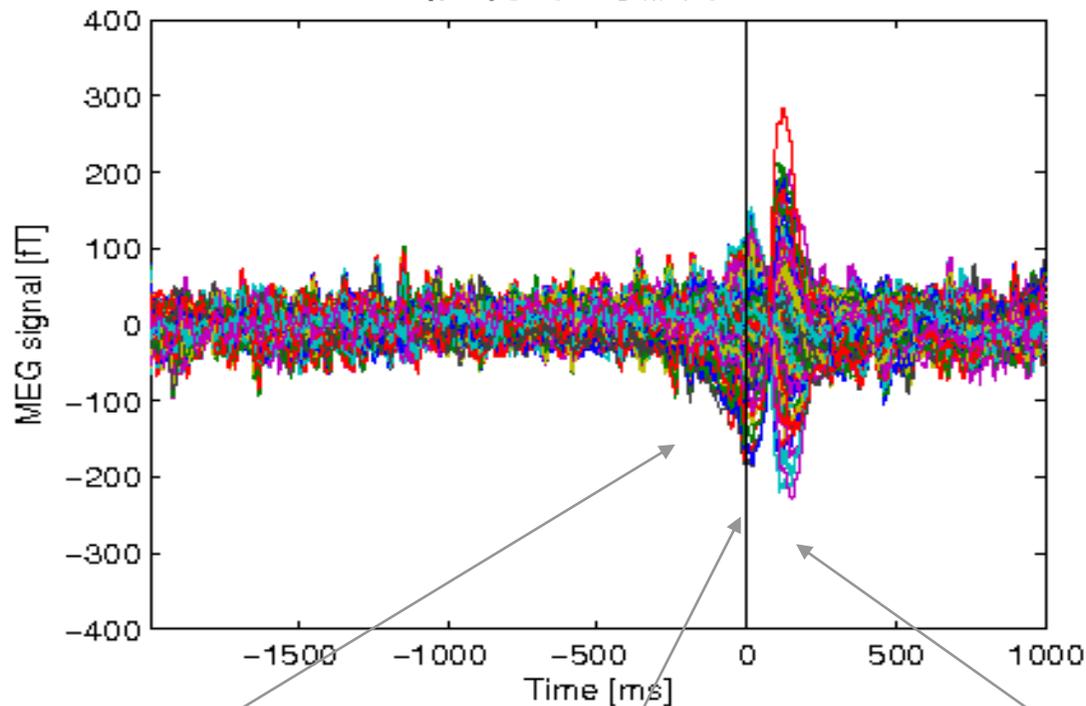
パワースペ
クトラムを計
算した後試
行間平均

スライディングFFT
Wavelet

500.00fT
0.0500s

MEGデータ：運動関連磁場（右ひとさし指進展運動）のERP解析

試行平均波形

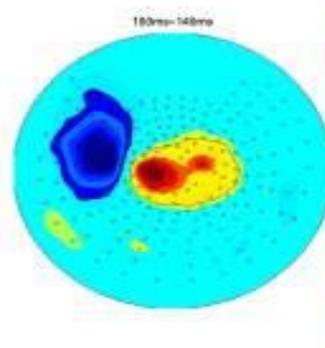
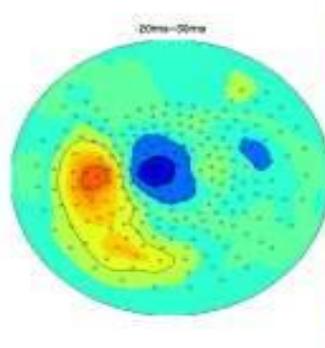
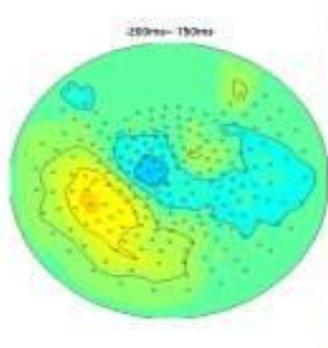


Yokogawa PQ1400R
Axial gradiometer 210ch
サンプリング 1000Hz

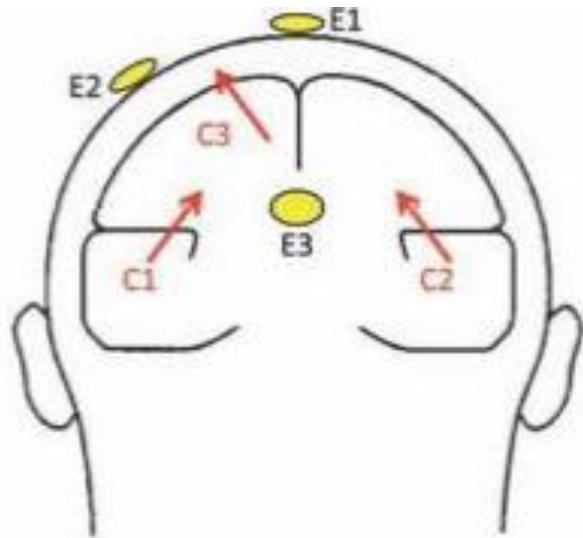
-200ms~-150ms

-20ms~30ms

100ms~140ms

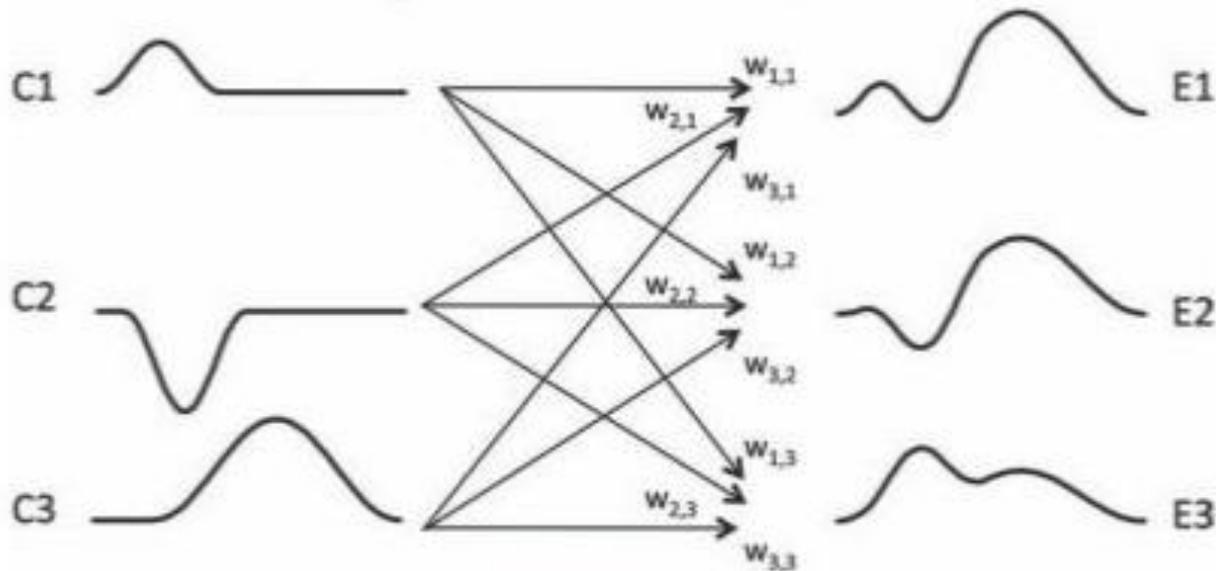


EEG・MEGデータ解析：センサ空間解析の問題点



センサ波形のピークが1つの領域から生成された脳活動成分に依るものとは限らない。

脳解剖上での活動源が分からない。



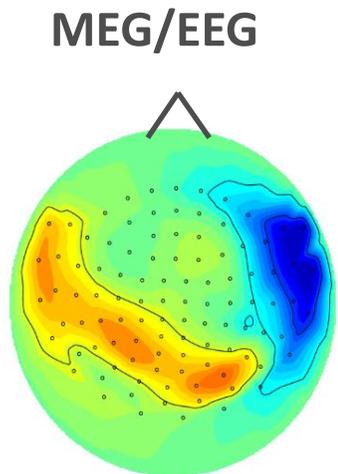
講義内容

1. 脳波・脳磁図計測
2. 脳波・脳磁図データ解析
- 3. 電流源イメージング**
4. まとめ

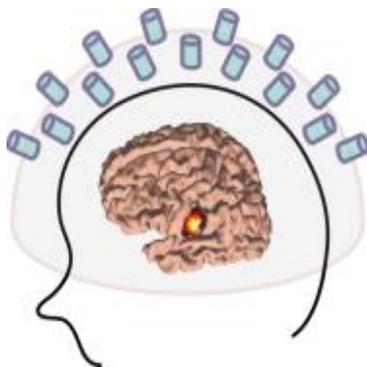
電流源イメージング

EEG/MEGの生成源である脳内電流源の活動分布を順モデルとアルゴリズムを用いてイメージングする方法

- 非侵襲
- 高時間分解能 (ミリ秒)
- 電気活動
- 脳解剖上の活動



Source image



Recommended review paper

Electromagnetic Brain Mapping

Schmitt-Daloz, John C. Mosher, and Richard M. Leahy

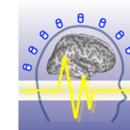
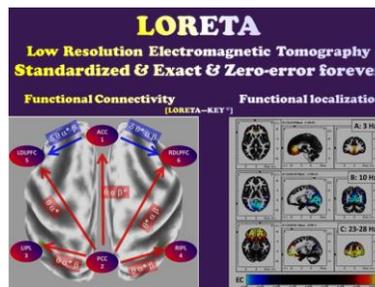
S. Baillet, J. Moscher and R. Leahy, 2001, IEEE Signal Processing Magazine



Opensource software 2010~

Brainstorm
<http://neuroimage.uro.edu/brainstorm>

MNE
 MEG + EEG ANALYSIS & VISUALIZATION

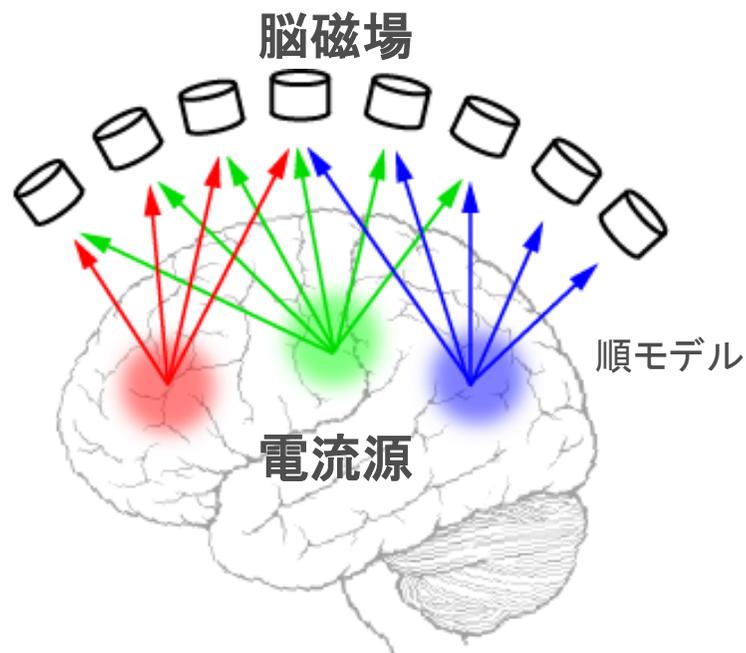


VBMEG
 Variational Bayesian
 Multimodal Encephalography

電流源推定問題：順問題と逆問題

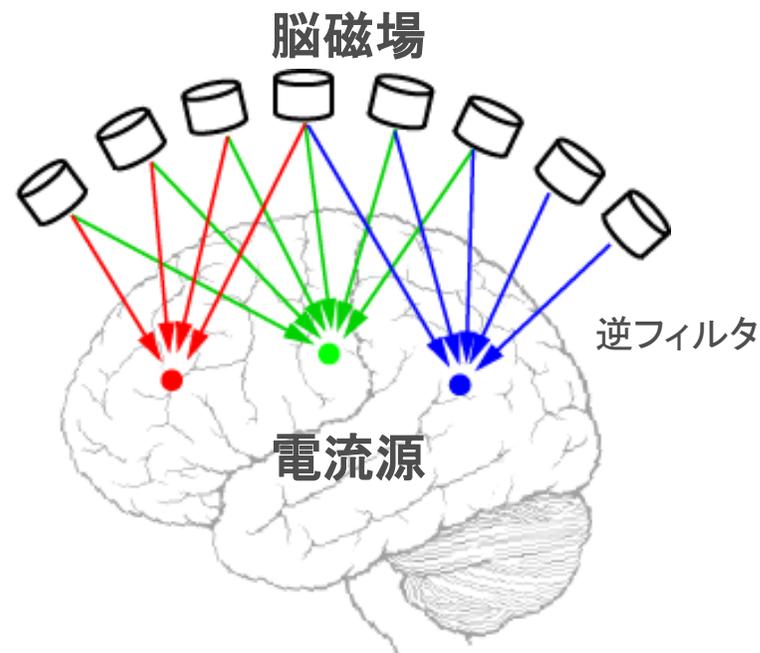
1. 順問題

電流源が生成する磁場を予測するモデル



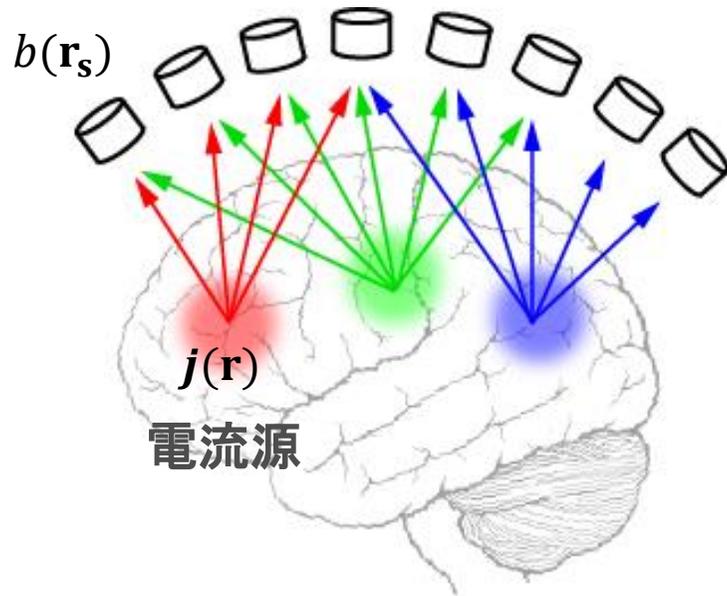
2. 逆問題

モデルを用いて観測磁場から電流源の時空間パターンを再構成する



順モデル：脳内に電流源を置いたときに生じる観測磁場・電場を予測するモデル

MEG/EEG



$$b(\mathbf{r}_s) = g(\mathbf{r}_s, \mathbf{r})j(\mathbf{r})$$

センサ 信号	リード フィールド	電流源
-----------	--------------	-----

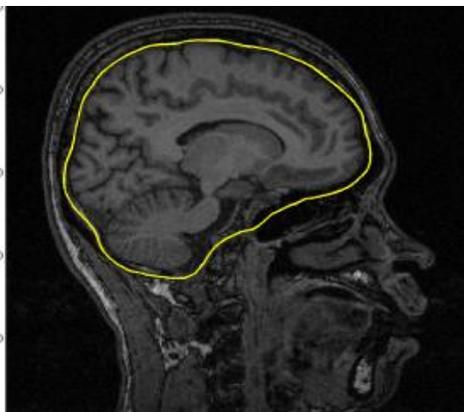
リードフィールド = 強度1の電流源が作る
センサ空間の磁場・電位のパターン

電流源とセンサ距離の二乗に反比例する
 $g(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}) \sim 1/|\mathbf{r}_s - \mathbf{r}|^2$

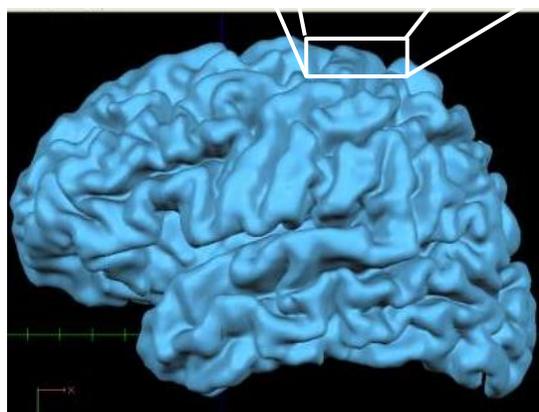
順モデリングの手続き

1. 脳の3次元モデルの作成

1000~10000頂点
(頂点間距離:2~8mm)



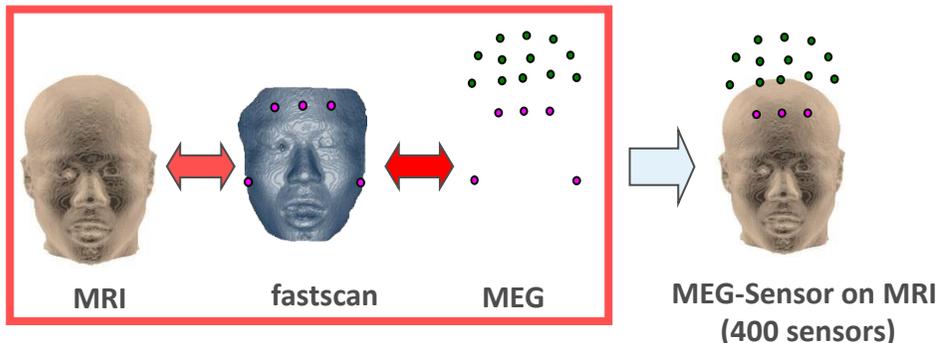
MRI画像



脳の3次元モデル

T1-MRI画像から、頭皮・頭蓋・髄液・皮質表面を抽出しポリゴンモデルを作る。

2. センサ位置と脳の座標系のマッチング



3. 電磁気学方程式を解く

$$\nabla \times B = \mu_0 J$$

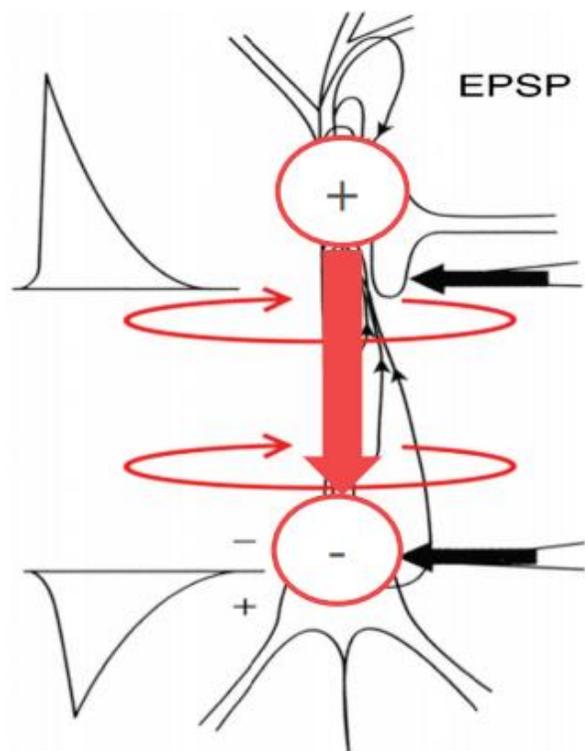
magnetic
field

primary
current

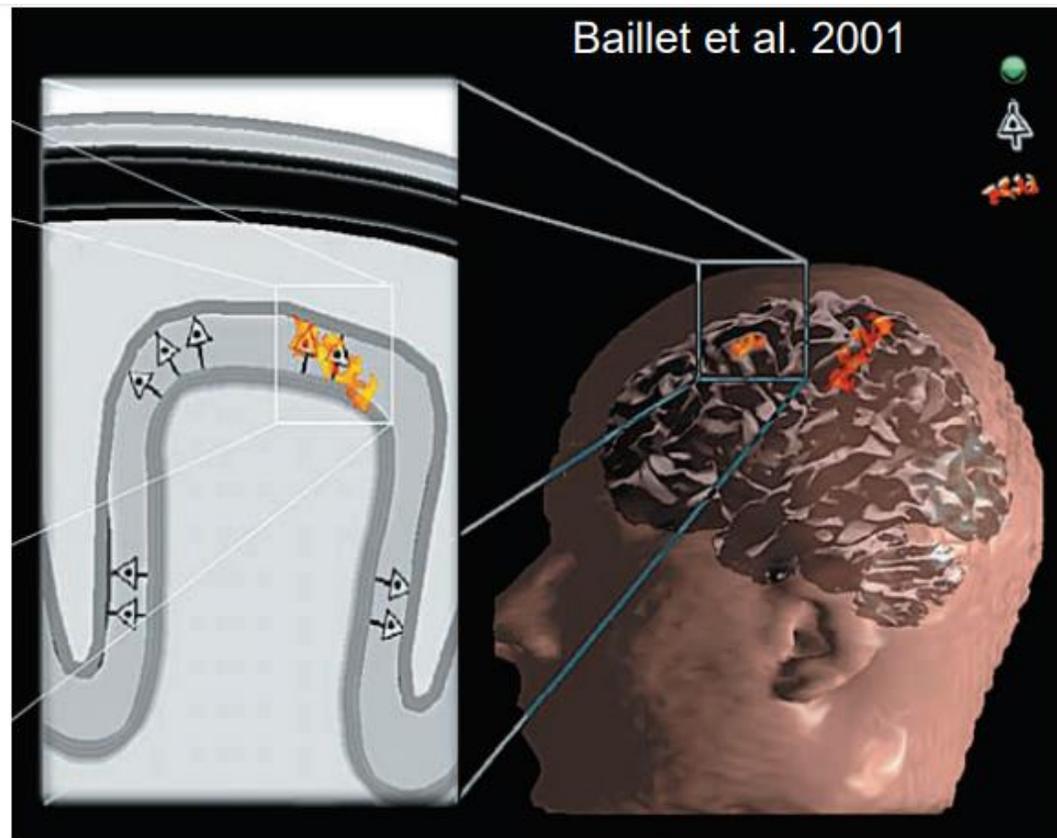
$$\begin{cases} b_1 = g_{11}j_1 + \dots + g_{1N}j_N \\ \vdots \\ b_M = g_{M1}j_1 + \dots + g_{MN}j_N \end{cases} \quad \mathbf{B} = \mathbf{GJ}$$

頭部モデルとMaxwell方程式を用いて、電流源Jが生成する磁場Bを計算する。

順モデル詳細 : 電流双極子モデル



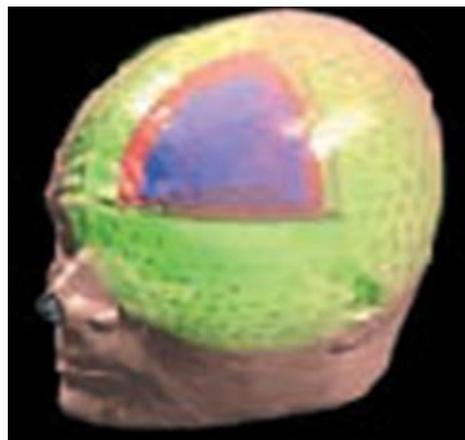
Lopes-da Silva, 2013, Neuron



大脳皮質を離散化した1点1点に電流双極子があると仮定する。
電流双極子は3つの方向をもつ。

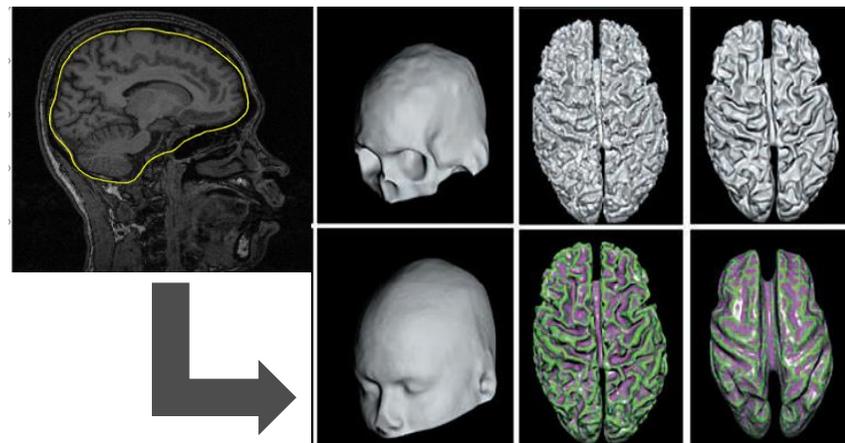
順モデル詳細：頭部形状モデルと電流源のモデル

3層球モデル
(scalp-skull-brain)



- 簡易モデル
- 3次元空間
- 1点あたり3つの電流強度
- 精度は高くない

3層リアリスティック頭部モデル
(scalp-skull-brain)



- 個人ごとにMRI画像を取得する必要 (T1-MRI, option: T2, PD)
- 時間のかかる画像処理アルゴリズム (セグメンテーション)
- **2次元脳表面**
- **皮質方向制約。1点あたり1つの電流強度 (He et al. 1987)**
- 高い精度
- 逆問題の劣決定性が減少



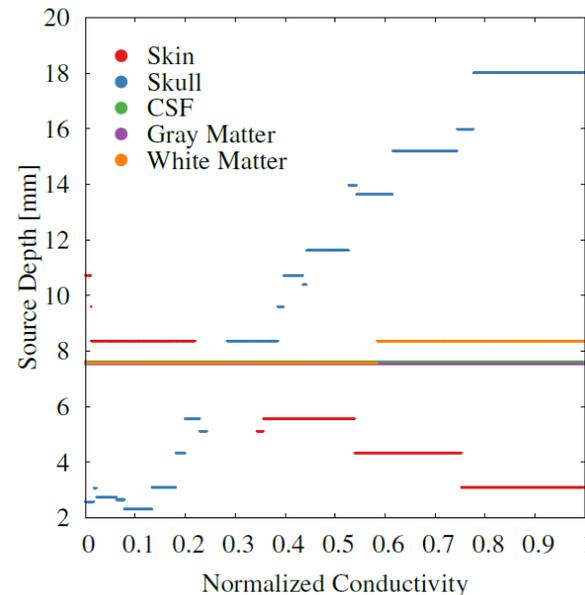
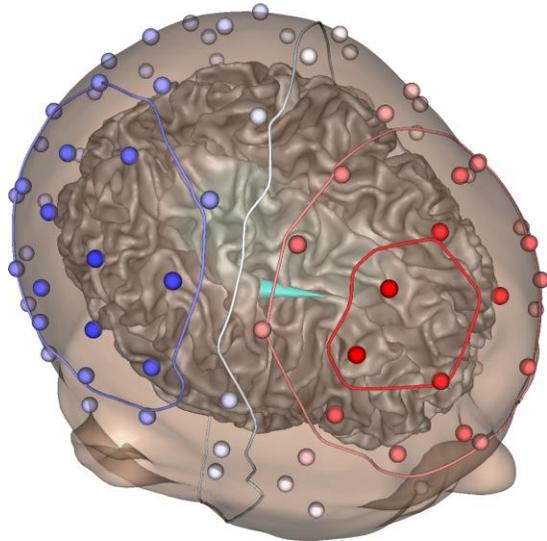
より詳細な5層モデルも提案されている (Vorwerk et.al, 2014, NeuroImage)

順モデル詳細：導電率の設定

導電率の設定はEEGの順モデルに大きな影響を与えるが、MEGの順モデルにはそうではない。

Table 1. Tissue conductivity intervals [mS/m^{-1}]

Tissue	Min.	Max.	Standard	Reference
Skin	280.0	870.0	430.0	Haueisen et al. (1997); Ramon et al. (2004)
Skull	1.6	33.0	10.0	Akhtari et al. (2002); Hoekema et al. (2003) Dannhauer et al. (2011)
CSF	1769.6	1810.4	1790.0	Baumann et al. (1997)
GM	220.0	670.0	330.0	Haueisen et al. (1997); Ramon et al. (2004)
WM	90.0	290.0	140.0	Haueisen et al. (1997); Ramon et al. (2004)



P20, median nerve stim
EEG, dipole method

順モデル詳細：Maxwell方程式を解く

EEG

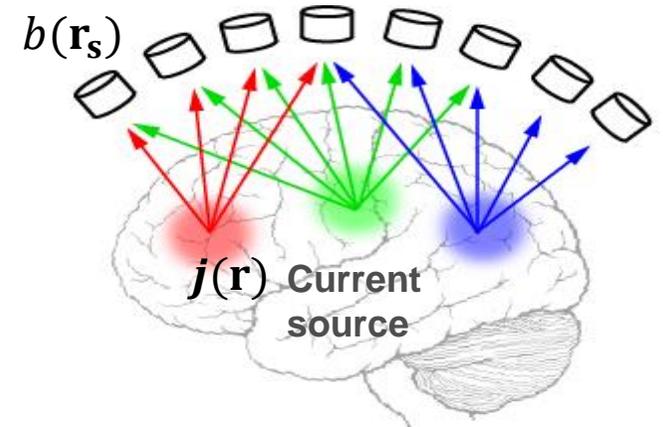
$$(\sigma_i^- + \sigma_i^+)V(\vec{r}) = 2V_0(\vec{r}) + \frac{1}{2\pi} \sum_{j=1}^{\infty} (\sigma_j^- - \sigma_j^+) \cdot \int_{S_j} V(\vec{r}') d\Omega_{\vec{r}}(\vec{r}') \quad (1)$$

MEG

$$\vec{B}(\vec{r}) = \vec{B}_0(\vec{r}) + \frac{\mu_0}{4\pi} \sum_{j=1}^{\infty} (\sigma_j^- - \sigma_j^+) \cdot \int_{S_j} V(\vec{r}') \frac{\vec{r} - \vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3} \times \vec{d}S_j, \quad (10)$$

Numerical calculation

- Boundary element method (BEM) for isotropic conductivity
- Finite element method (FEM) for anisotropic conductivity



$$b(\mathbf{r}_s) = g(\mathbf{r}_s, \mathbf{r})j(\mathbf{r})$$

線形方程式

$$\begin{cases} b_1 = g_{11}j_1 + \cdots + g_{1N}j_N \\ \vdots \\ b_M = g_{M1}j_1 + \cdots + g_{MN}j_N \end{cases}$$

$$\mathbf{B} = \mathbf{G}\mathbf{J}$$

逆問題：観測データから電流源を推定する

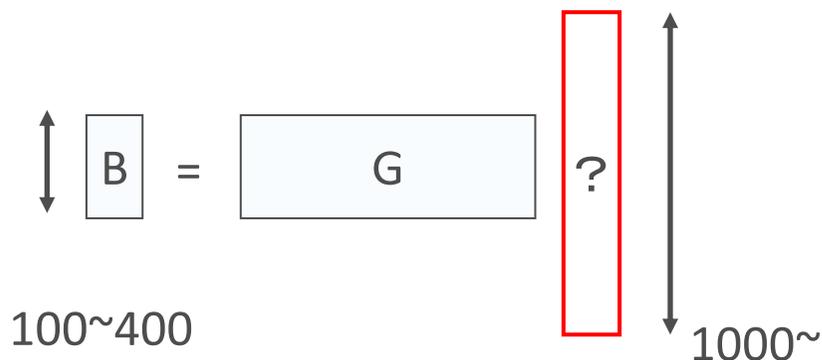
データとモデル予測が一致するようにJを求めればよい。

$$\min_{\mathbf{J}} \|\mathbf{B} - \mathbf{G}\mathbf{J}\|^2$$

MEG Model prediction

最小二乗法

不良設定問題：事前情報が無い限り解は一つに定まらない。



次の方程式の解を求めよ。

$$\begin{cases} x + y + z = 1 \\ x + 2y + 3z = 3 \end{cases}$$

データの情報が足りないため解が一意に定まらない。

→ データの情報を補う事前情報(制約条件)を加える。

何が隠れていますか？



(Gregory, 1970)

犬が隠れています。どんな犬が隠れていますか？



(Gregory, 1970)

答え：ダルメシアン

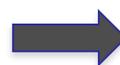


不良設定問題：事前情報の役割

観測情報

+

事前情報



対象に対する推測



(Gregory, 1970)

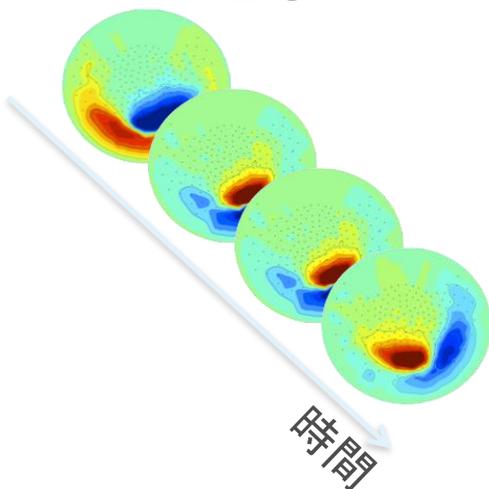
+

犬が隠れて
います



ダルメシアン

MEG

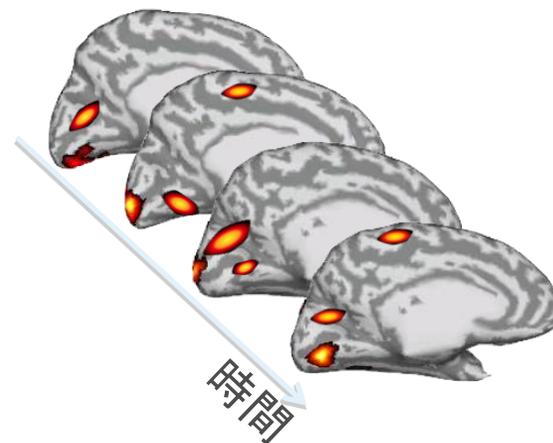


+

制約条件



神経電流
時系列



さまざまな事前情報とアルゴリズム

- **ダイポール法** Scherg 1990
- **Minimum L2-norm** Hamalainen et al.1994
- **LORETA,sLORETA** Pascual 1994,2002
- **Minimum current (L1)** Matsuura and Okabe 1995
- **fMRI-weighted minimum L2-norm** Liu et al. 1998, Dale et al. 2000
- fMRI-hierarchical Bayesian Sato et al. 2004
- **Spatio-temporal regularization** Schmidt et al. 2002
- **Meso-state** Daunizeau et al. 2007,
Olier et al. 2013
- Dynamics Yamashita et al. 2004, Galka et al. 2004, Lamus et al.
2012, Fukushima et al. 2012,2015
- **Beamformer** Robinson 1999

逆問題アルゴリズム: ミニマムノルム法

正則化法

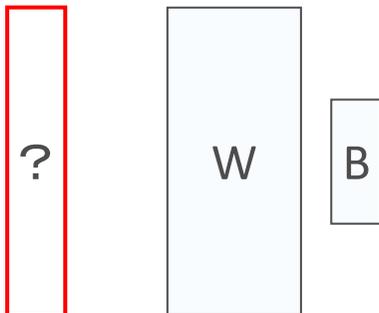
$$\hat{\mathbf{J}} = \underset{\mathbf{J}}{\operatorname{argmin}} \left(\underbrace{\|\mathbf{B} - \mathbf{G}\mathbf{J}\|^2}_{\text{Data fitting}} + \underbrace{\lambda \|\mathbf{J}\|^2}_{\text{penalty}} \right)$$

Tikhonov's regularization
(Tikhonov et al. 1963)

アルゴリズム

$$\hat{\mathbf{J}} = \underbrace{(\mathbf{G}'\mathbf{G} + \lambda\mathbf{I})^{-1}\mathbf{G}'\mathbf{B}}_{\text{Inverse filter = W}}$$

```
> J = inv(G'*G+lambda*eye(N))*G'*B
```



逆問題アルゴリズムの導出は制約のモデル化の問題

	制約	制約項
最小二乗ノルム法 (Hananalinen et al. 1984)	エネルギー最小	$\min_{\mathbf{J}} \ \mathbf{J}\ ^2$
LORETA法 (Pascual 1994)	空間滑らかさ	$\min_{\mathbf{J}} \ \mathbf{LJ}\ ^2$
最小電流法 (Matsuura and Okabe 1994)	スパースな解	$\min_{\mathbf{J}} \ \mathbf{J}\ _1$
ビームフォーマ法 (BD van Veen et al. 1997)	最適な resolution matrix	$\mathbf{WG} = \mathbf{I}$

長所

短所

Dipole

Moving dipole, rotating dipole, fixed dipole

- 唯一解

- 限られたケース
- 最適化が難しい (multiple dipole case)

Minimum norm

MN, Leadfield normalized MN, LORETA, ...

- 実装も運用も簡単
- 理論解析

- 浅い部分のピーク位置が推定される
- おおきなLeakage

Beamforming

LCMV

- 実装も運用も簡単
- ノイズキャンセル

- 高い相関を持つ電流源は推定できない
- おおきなLeakage

Nonlinear posthoc normalization

dSPM (MN), sLORETA (LORETA), SAM (LCMV)

- ピーク位置誤差が減少

- Leakageが増加

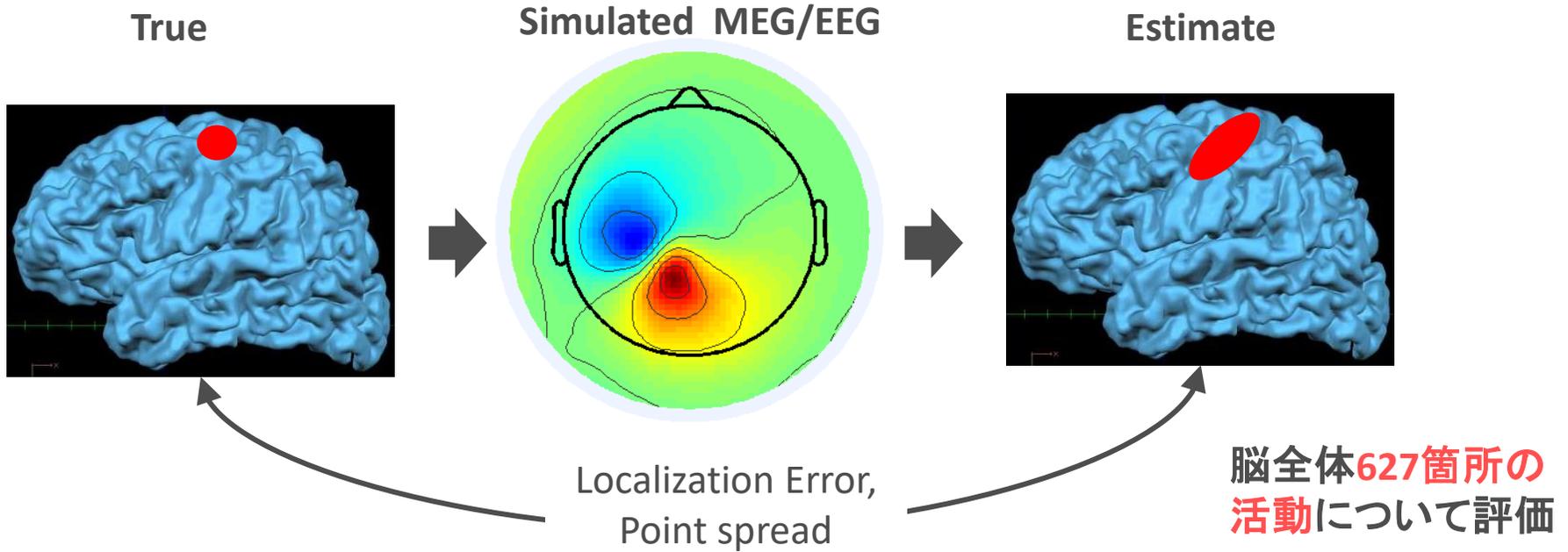
Sparse

FOCUSS, selective MN, minimum current (L1), VBMEG, MSP, Champagne, ...

- データ効率が低い
- ピーク位置誤差が小さい
- Leakageがない

- 実装も運用も困難
- ノイズに弱い
- ハイパーパラメータチューニング

シングルダイポールベンチマークによるイメージング法の比較



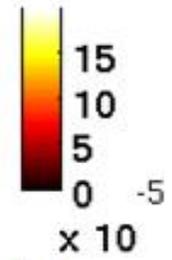
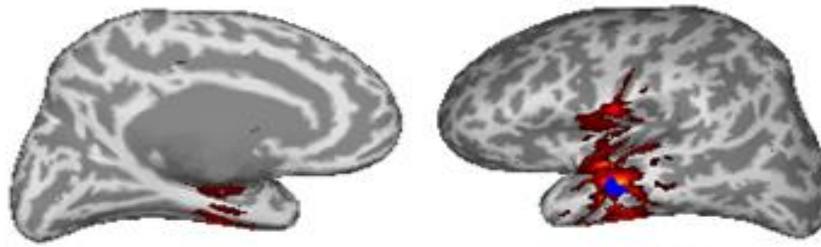
シミュレーションデータ生成

- Spread single dipole (smoothed with FWHM 8mm)
- MEG 398ch
- Gaussian noise SNR=3dB

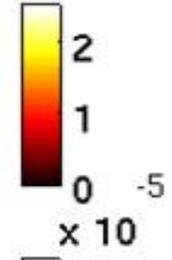
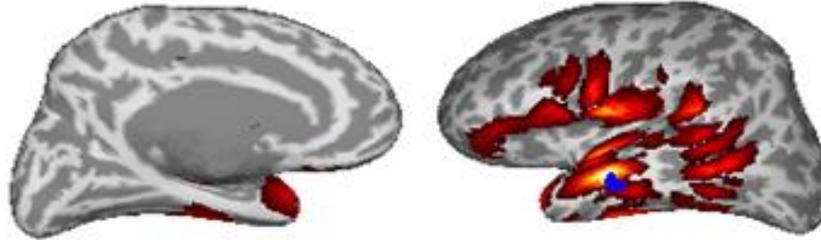
イメージングアルゴリズム

- LCMV(normalized)** : Linear constraint minimum variance beamformer
- MN** : L2 minimum-norm
- LOR** : LORETA
- SLOR** : standardized LORETA
- VB** : VBMEG sparse mode, uniform prior, small gamma, Gaussian smoothing 8mm

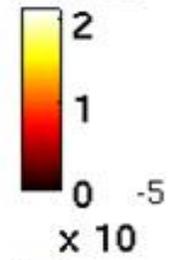
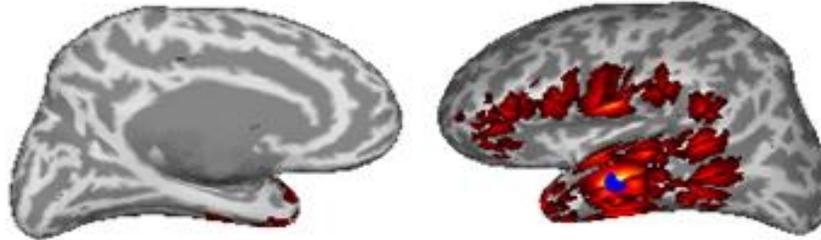
LCMV
Beamformer
(normalized)



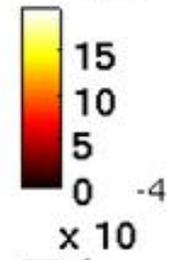
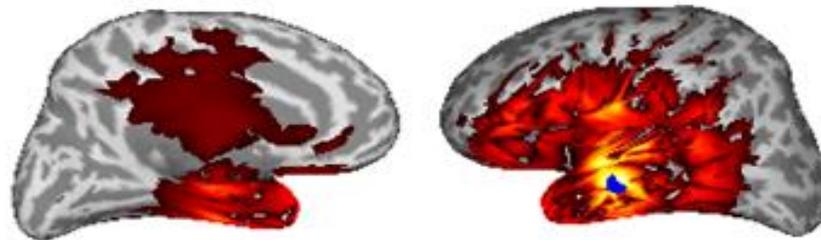
Minimum
Norm



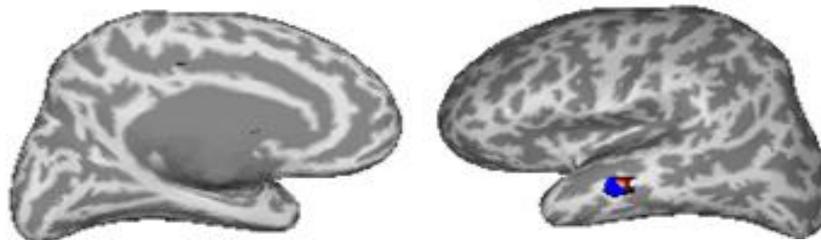
LORETA



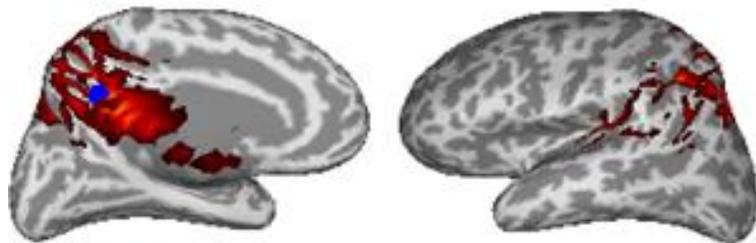
SLORETA
(normalized)



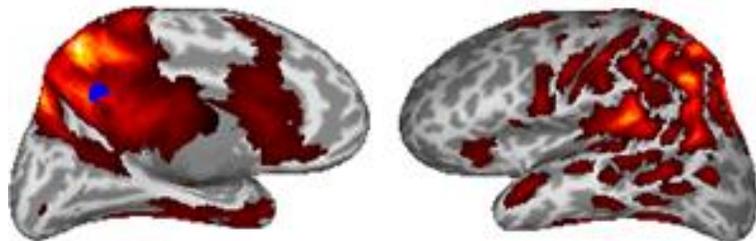
VBMEG
sparse
($w = 2 \times 10^{-5}$)



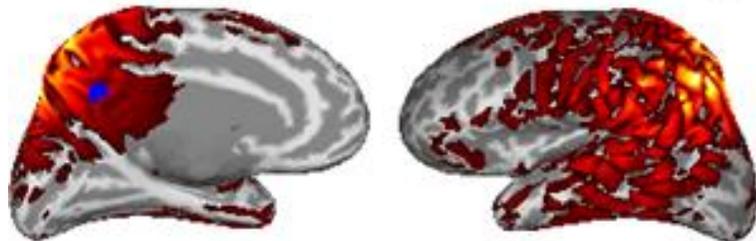
LCMV
Beamformer
(normalized)



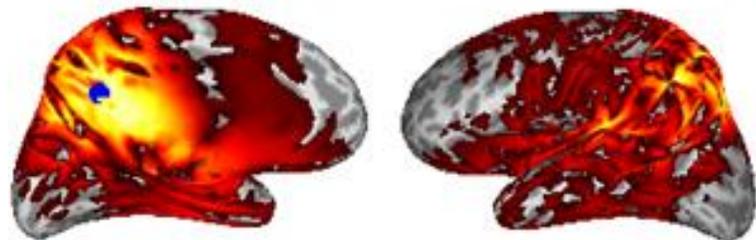
Minimum
Norm



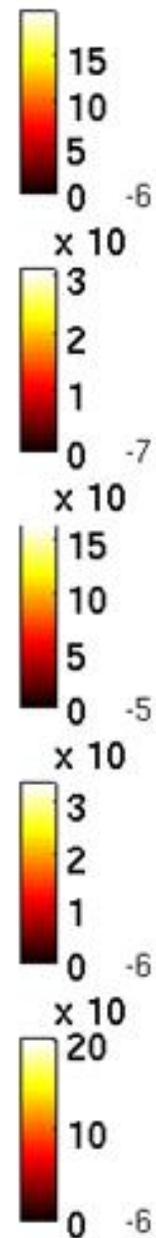
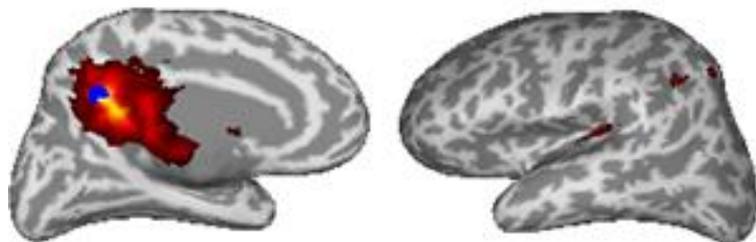
LORETA



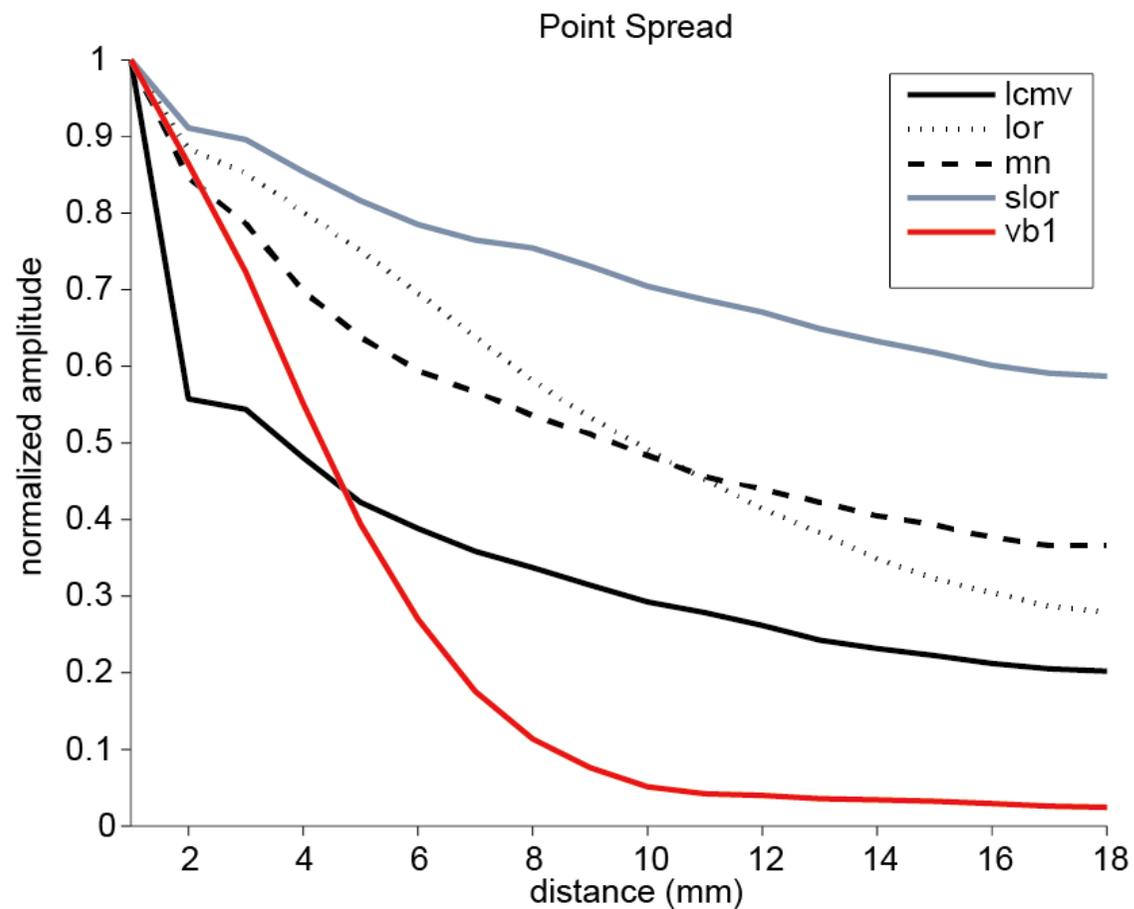
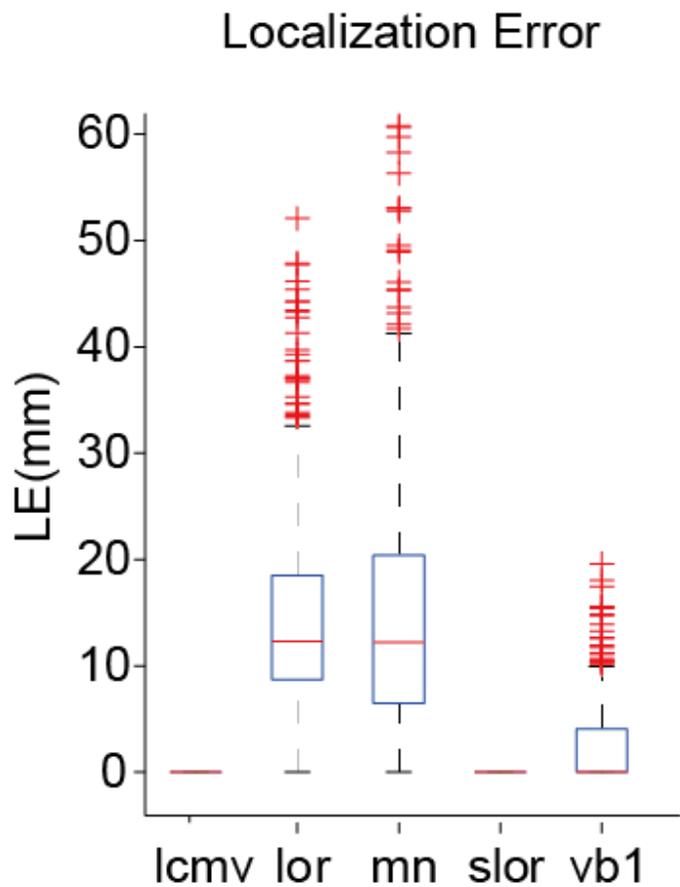
SLORETA
(normalized)



VBMEG
sparse
($w = 2 \cdot 10^{-5}$)



ピーク位置誤差、活動の拡がり



Localization error map

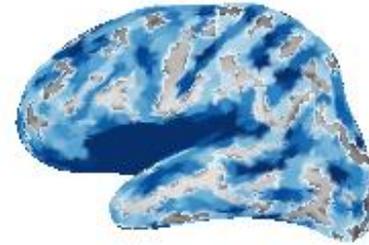
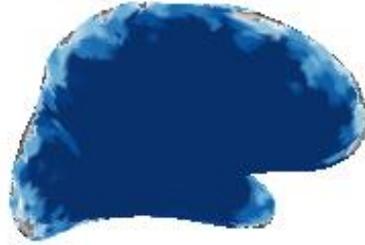
LCMV
Beamformer
(normalized)



Minimum
Norm



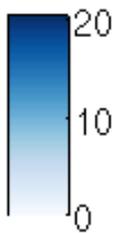
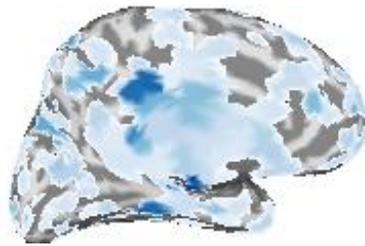
LORETA



SLORETA
(normalized)

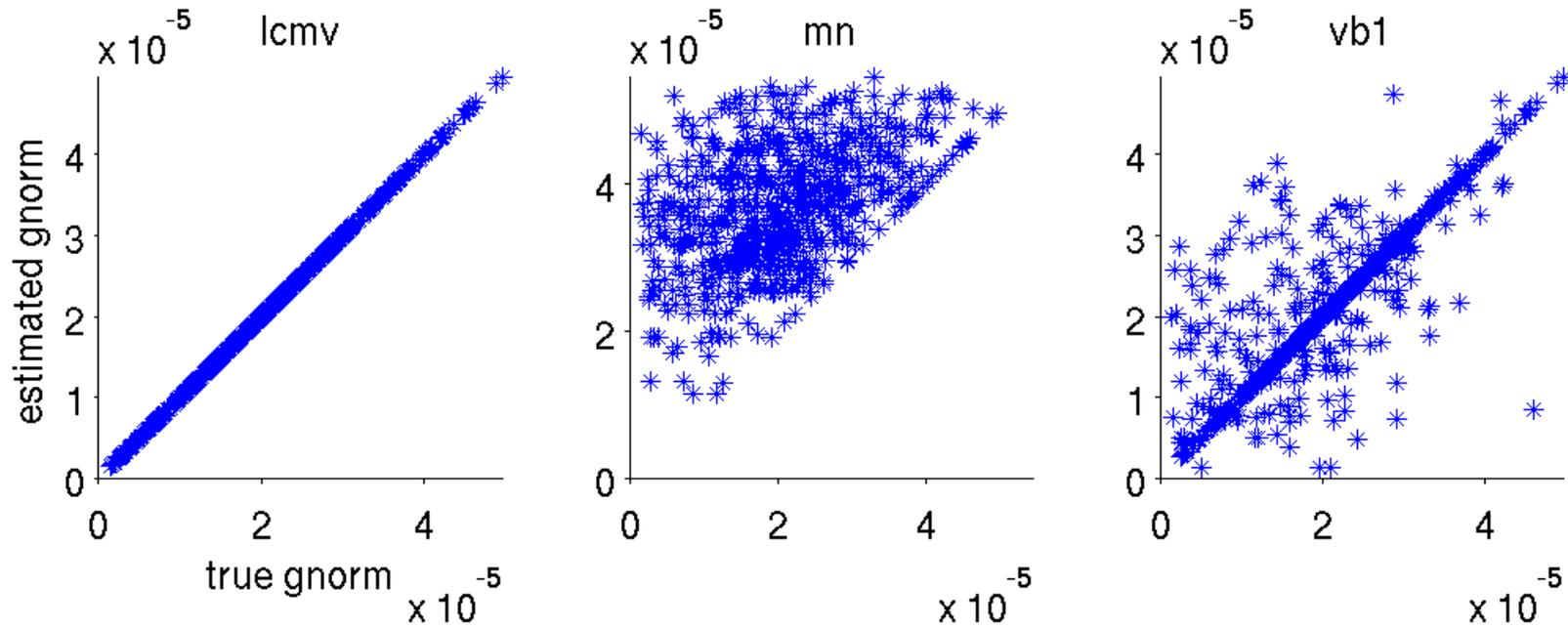


VBMEG
sparse
($w = 2 \cdot 10^{-5}$)



Leadfield norm of true and estimated locations

SNR=3dB



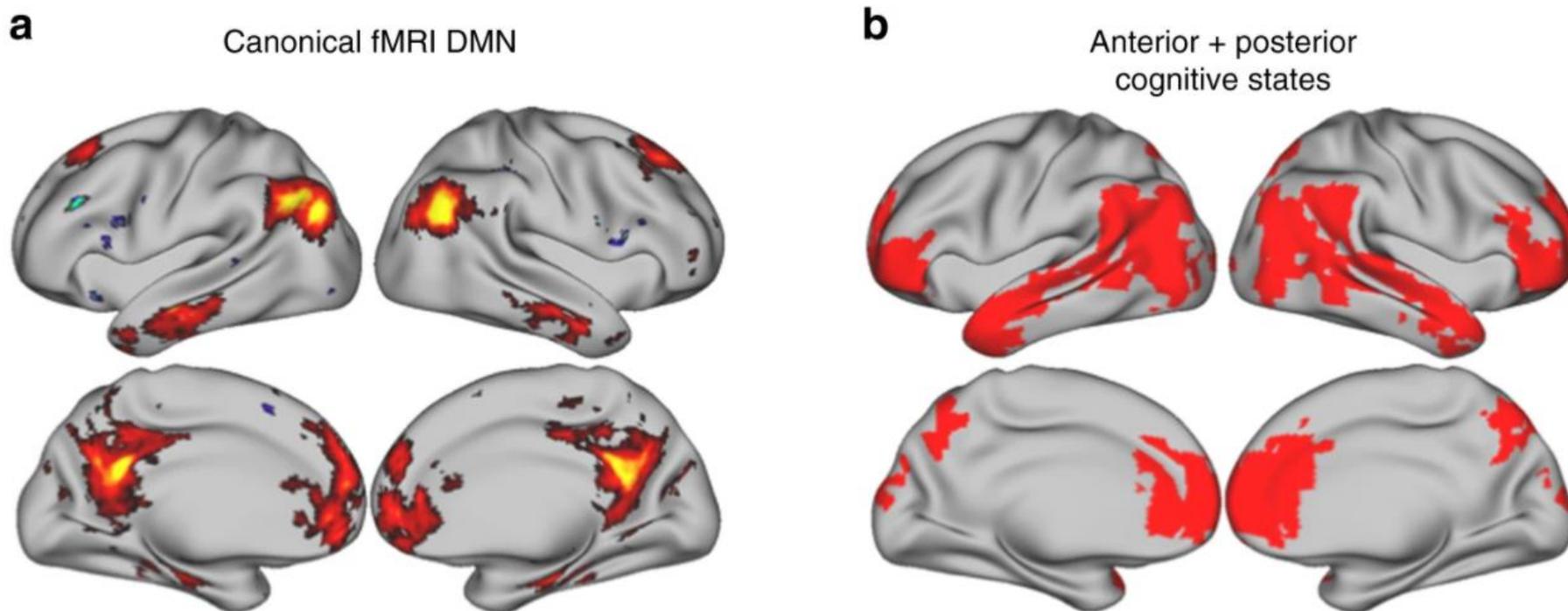
Minimum norm estimates has bias toward superficial layer.

Spontaneous cortical activity transiently organises into frequency specific phase-coupling networks

Diego Vidaurre , Laurence T. Hunt, Andrew J. Quinn, Benjamin A. E. Hunt, Matthew J. Brookes, Anna C. Nobre & Mark W. Woolrich

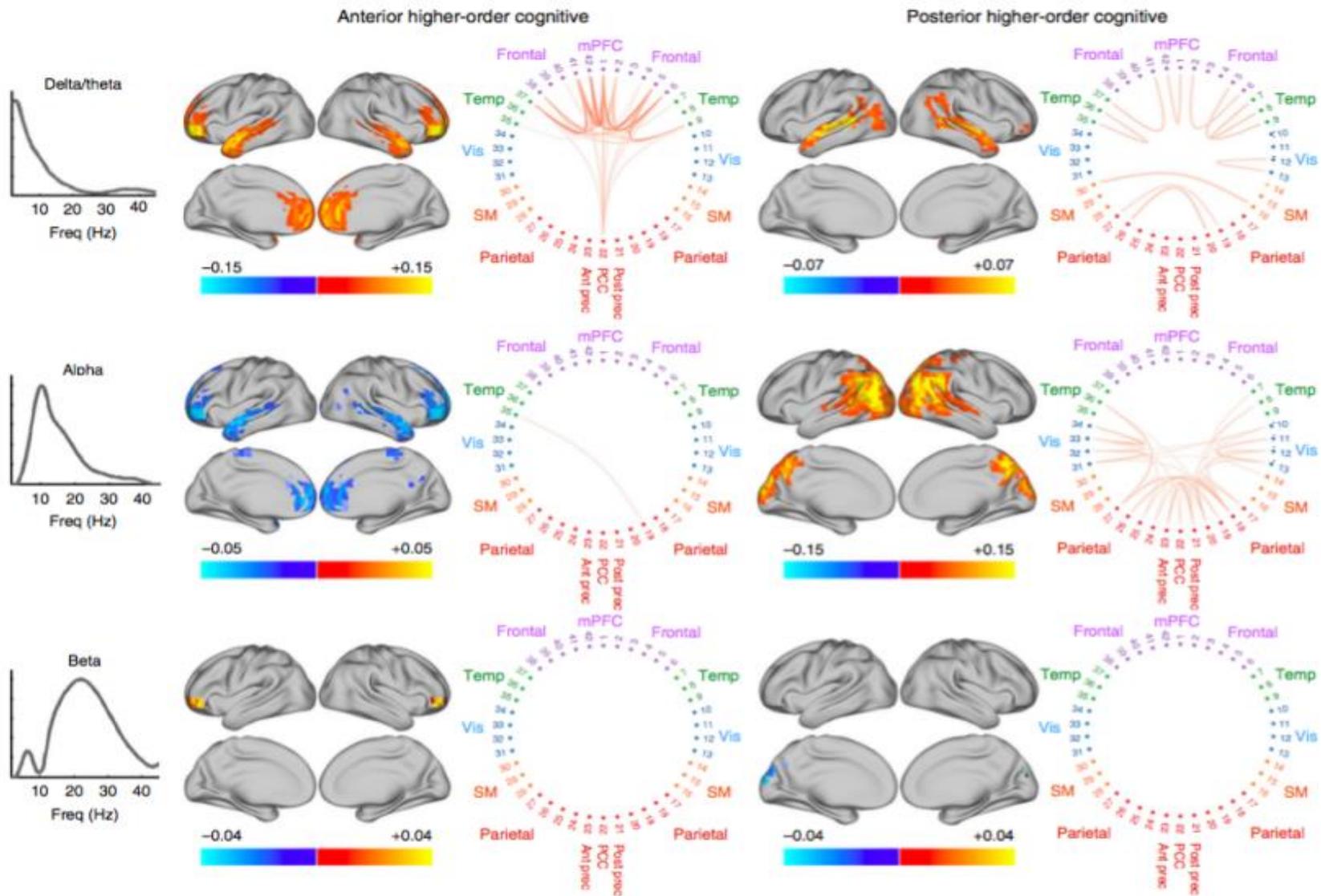
Nature Communications 9, Article number: 2987 (2018) | [Cite this article](#)

Default mode networkは異なる時間・周波数特性をもつサブネットワークからなる。



- 安静時 MEG , 55人
- Beamformer 42 regions
- HMM-MAR modelを用いた状態同定と状態解析

Default mode networkは異なる時間・周波数特性をもつサブネットワークからなる。



電流源イメージングの技術的問題点

イメージング結果は、fMRIのような直接計測ではなく、アルゴリズムによる推定結果である。

結果は事前情報による影響を受け、また、位置・強度情報に誤差を含む。

1. 電流リーケージ ~ 活動が広がって推定される
→ 解析目的に応じて擬陽性が出ないように補正する。
2. 位置誤差 ~ 活動位置は必ずしも正確ではない
→ 領野レベルに粗視化して議論する

講義内容

1. 脳波・脳磁図計測
2. 脳波・脳磁図データ解析
3. 電流源イメージング
4. まとめ

- 脳ダイナミクス研究とMEG/EEG計測
- 波形解析、時間周波数解析、試行平均法
- 電流源イメージング