

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktor: Prof. Dr. Daniela Berg)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian–Albrechts-Universität zu Kiel

**Räumliche und zeitliche Veränderungen kortikaler
elektrischer Aktivität bei spontan induzierter
Handmotorik**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Astrid Knauth

aus Mölln

Kiel (2019)

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Helmut Laufs, Klinik für Neurologie
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Paul Christian Baier, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Tag der mündlichen Prüfung: 21.09.2020

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 29.04.2020

gez.: Prof. Dr. Johann Roider

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Hintergrund	1
1.2. Aufbau des Kortex.....	1
1.3. Elektroenzephalogramm	3
1.4. Somatotopie als Gliederung des Zentralen Nervensystems	6
1.5. EEG-Quellenlokalisierung und Inversproblematik	8
1.6. EEG-Veränderungen während einer motorischen Aufgabe	13
1.7. Quellenpositionsbestimmung mittels Beamforming	15
1.8. Motivation und Fragestellung	16
2. Methoden	18
2.1. Probandendaten	18
2.2. Aufgabe.....	18
2.3. EEG- und EMG-Ableitung	19
2.4. Semiautomatische Identifikation der Tappingbedingungen.....	19
2.5. Generierung von Tapping-Pseudoepisoden.....	21
2.6. Spektralanalyse	22
2.6. Segmentierung des EEG	22
2.6.1. Spektralanalyse auf Probandenebene (Sensorraum)	22
2.6.2. Mittelung auf Gruppenebene (Sensorraum).....	24
2.7. Kreuzkorrelation	25
2.8. Beamforming.....	26
2.9. Grand Average (Mittelung über Probanden) (Quellenraum)	27
3. Ergebnisse	28
3.1. Einzelprobanden (Sensorraum)	28
3.2. Gruppenanalyse (Sensorraum)	30
3.2. Grand average (Quellenraum)	33

4. Diskussion der Ergebnisse.....	37
4.1. ERD und ERS im Sensorraum.....	37
4.2. ERS und ERD im Quellenraum.....	39
4.3. Limitation der Methode.....	41
4.4. Ausblick.....	41
4.5. Zusammenfassung.....	42
5. Anhang	43
Linke Hand – Vergleich der Korrelationsergebnisse	43
Rechte Hand – Vergleich der Korrelationsergebnisse	47
Quellenverzeichnis	51
Danksagungen	57
Curriculum vitae.....	58

1. Einleitung

1.1. Hintergrund

Die Elektroenzephalografie (EEG) geht im europäischen Raum auf den Neurologen Hans Berger zurück, der mit dem Ziel antrat, menschliche Gedanken zu lesen (*Kaup, Peter, 2000*). 1924 nahm er an der Universität Jena die ersten publizierten Elektroenzephalografien des Menschen vor [*Berger, Hans, 1938/39*]. Seitdem wurden weitere Messverfahren entwickelt, um die Strukturen des Gehirns und die Aktivierung neuronaler Verbände darzustellen. Dennoch ist das EEG nach wie vor mit am schnellsten verfügbar und kann die Gehirnströme zeitlich genau darstellen. Aber wie kann man auch die räumliche Auflösung verbessern und diese präzise berechnen? Dazu wurden in den letzten Jahrzehnten verschiedene Methoden entwickelt, die den Wettstreit mit der apparativ aufwändigen funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) bislang nicht eindeutig gewinnen konnten.

Kann man mit Hilfe des EEGs als bedside Methode ähnlich weitreichende Aussagen über die regionale funktionelle Aktivität des Gehirns treffen wie mittels fMRT? Gibt es eine einfache Methode, mit der man Veränderungen, die für die abgeleiteten Potenziale an der Oberfläche beschrieben wurden, auch im Quellenraum nachweisen kann, so dass auch mittels EEG detaillierte räumliche Informationen gewonnen und die Interaktion definierter Hirnareale analysiert werden können? Um diesen Fragen nachzugehen, wählten wir auf den Spuren Gert Pfurtschellers als Aufgabe eine in der Literatur gut beschriebene motorische Aktivierungsaufgabe („*finger tapping*“), während derer wir ein Oberflächen-EEG aufzeichneten. Wir verfolgten das Ziel, Hirnaktivität während motorischer Aktivität bzw. Inaktivität zunächst im Sensor- und schließlich im Quellenraum zu charakterisieren.

1.2. Aufbau des Kortex

Das Oberflächen-EEG besitzt besondere Sensitivität für kortikale neuronale Aktivität (*Zschocke, Stephan et al., 2002*). Das Großhirn besteht aus zwei Hemisphären, die über das Corpus callosum verbunden werden. Das Großhirnmark im Inneren des Großhirns besteht vor allem aus Nervenfasern, in das die Basalganglien eingebettet

sind. Dort befinden sich auch die Kerngebiete des Thalamus als Teil des Zwischenhirns, die unterschiedliche Afferenzen und Efferenzen haben. Der Thalamus ist eine relevante Struktur für Projektionen vom und zum Cortex (Bähr *et al.*, 2014) und hat eine wichtige Rolle bei der Generierung kortikaler registrierbarer Oszillationen (Nunez, P.L. *et al.*, 2001).

Umgeben wird das Großhirnmark von einer zwei bis fünf Millimeter dicken grauen Substanz, die reich an Nervenzellkörpern ist. Dieser sogenannte Cortex cerebri ist die phylogenetisch jüngste und am weitesten entwickelte Hirnregion. Er dient höheren Funktionen wie z.B. Planung und Ausführung von Willkürbewegungen, Verarbeitung von Sinneswahrnehmungen, Sehen, Lesen, Hören sowie Sprechen.

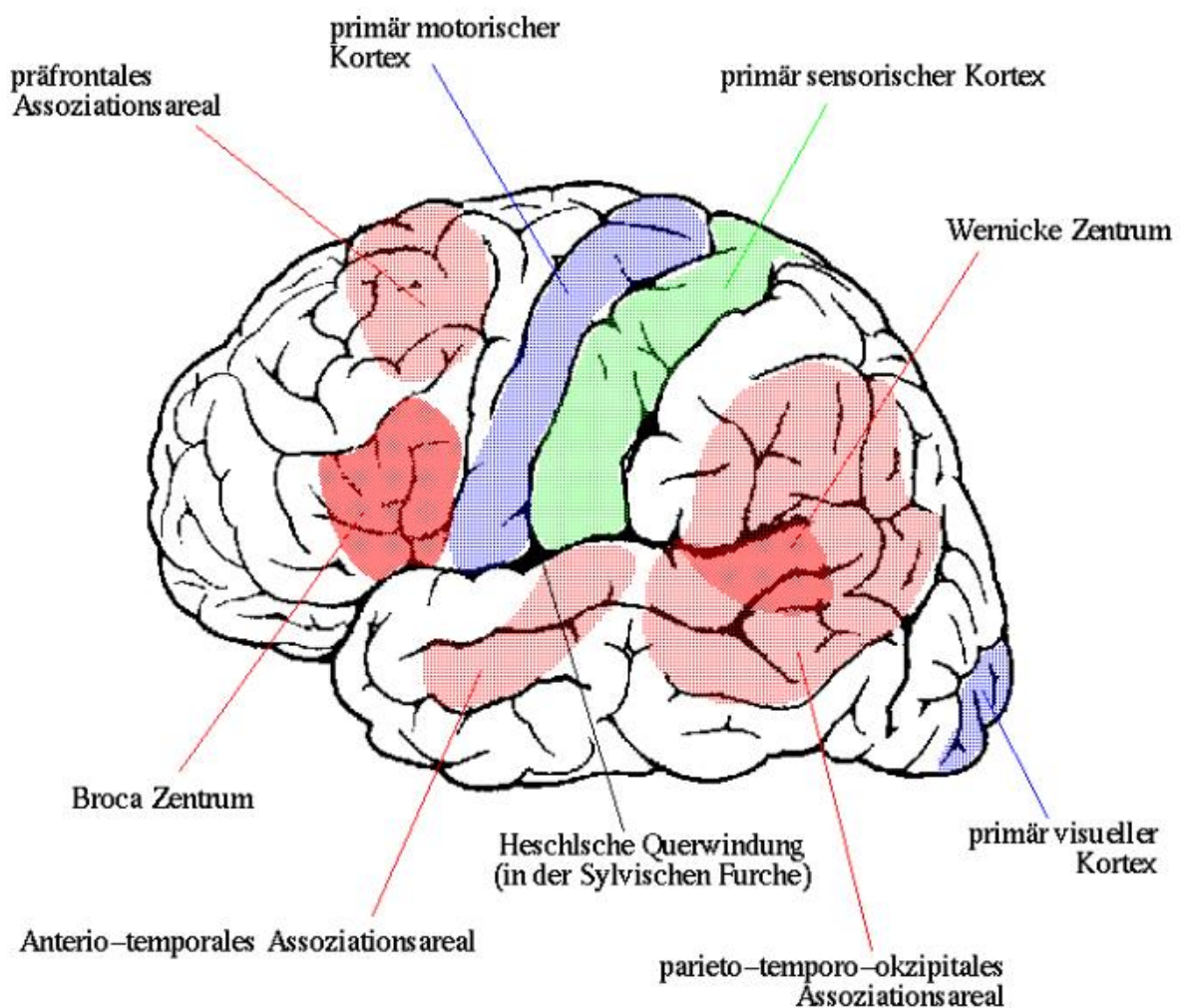


Abb. 1: Funktionen bestimmter Nervenkerngruppen im Neocortex (Mayer, J., 2014)

Das Oberflächen-EEG ist geeignet, die Aktivität synchron entladender kortikaler Neurone zu detektieren. Im besonderen Fokus dieser Arbeit steht die Zentralregion mit dem sensorischen (Areae 1, 2, 3) und dem primär motorischen Cortex (Area 4, s. Abb. 1). Eine wichtige subkortikale Hirnregion ist der Thalamus, über dessen zahlreiche Kerngebiete kortikale Regionen miteinander sowie mit anderen subkortikalen Regionen verschaltet sind. Die elektrische Aktivität thalamischer Neurone entzieht sich dem Oberflächen-EEG. Deshalb sind Berichte von im Thalamus lokalisierten EEG-Quellen kritisch zu hinterfragen (*Laufs, H., 2006 et al., 2019*).

1.3. Elektroenzephalogramm (EEG)

Die folgende Darstellung ist in wesentlichen Teilen an Feser angelehnt (*Feser, M., 2013*).

Das EEG leitet eine Abfolge elektrischer Feldpotenziale ab, die durch biologische Generatoren der Hirnrinde, in erster Linie den Pyramidenzellen, ausgelöst werden. Dabei handelt es sich vornehmlich um die Summe oberflächennah generierter exzitatorischer und inhibitorischer postsynaptischer Potenziale kortikaler Neurone. Aufgrund der Dämpfung von Kopfhaut, Kalotte, Dura mater und Liquor cerebrospinalis können die Potenziale nur zu einem kleinen Teil auf der Kopfoberfläche aufgezeichnet werden. Erst die synchrone Entladung mehrerer Quadratzentimeter Kortexfläche wird im EEG als Aktivität erfasst. Der Transport der elektrischen Ladungen von der Kopfhaut zum EEG-Gerät erfolgt z.B. über Silber-/Silberchlorid(Ag/AgCl)-Elektroden. Für niedrige Amplituden ($<100 \mu\text{V}$) ist eine Verstärkung durch einen Differenzverstärker nötig. Die an beiden Eingängen des Verstärkers gemessenen Potentialdifferenzen der eintreffenden EEG-Signale werden verstärkt.

Zur Aufzeichnung des EEG begrenzt man das dargestellte Frequenzspektrum durch EEG-Filter: Hochfrequenzfilter (Tiefpassfilter) schwächen schnelle Wellen ab (Rauschunterdrückung), Tieffrequenzfilter (Hochpassfilter) langsame.

Die Elektrodenpositionierung erfolgt z.B. nach dem international etablierten „10-10“- oder 10-20-System (*Jasper, 1958*), s. Abb. 2.

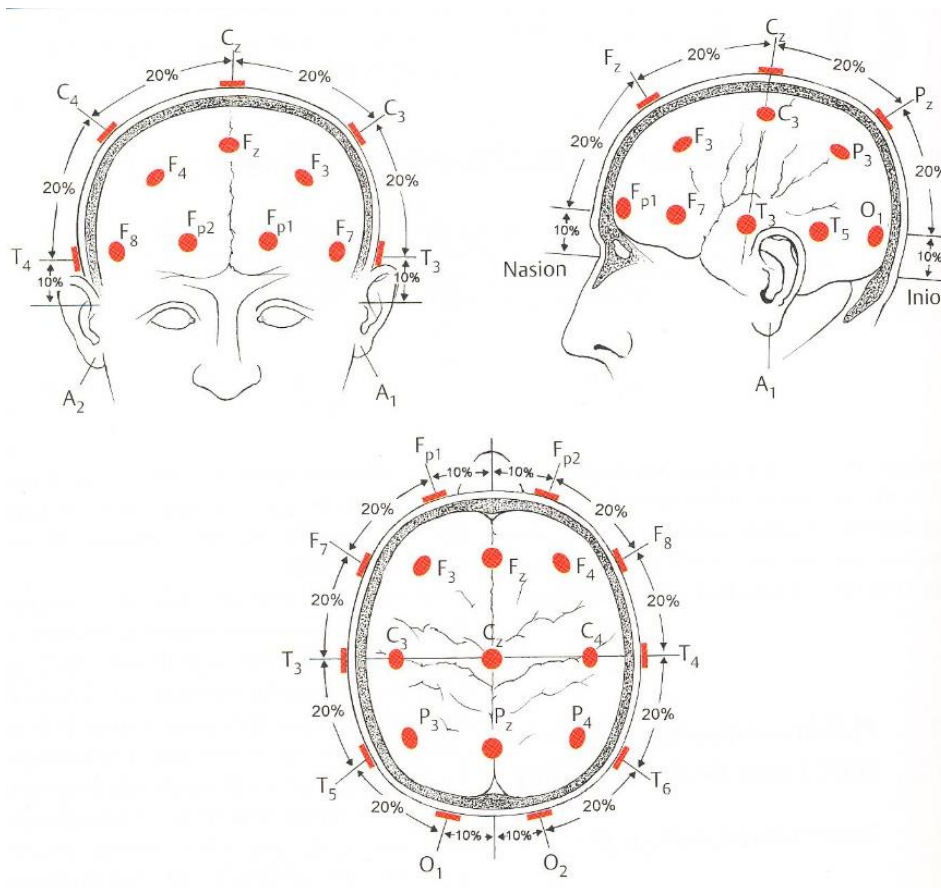


Abb. 2: Schema der Elektrodenposition und Benennung der Elektroden nach dem „Ten-Twenty“-System (Gehlen, Walter et al., 2010)

Im EEG unterscheidet man verschiedene Frequenzbänder, wobei der in der klinischen Routine beachtete Frequenzbereich zwischen 0,5 – 30/s liegt (s. Abb. 3).

Bezeichnung	Beispiel
Alpha-Wellen 8-13/s-Wellen, besonders okzipital, Blockierung beim Augenöffnen	
Beta-Wellen 14-40/s-Wellen	
Theta-Wellen 4-7/s-Wellen	
Delta-Wellen 0,5-3,5/s-Wellen	
Subdelta-Wellen <0,5/s-Wellen	

Abb. 3: Wichtige Oszillationen im EEG (Gehlen, Walter et al., 2010)

Schon Pfurtscheller et al. beschrieben sowohl eine Synchronisation des alpha- als auch des beta-Rhythmus während "Inaktivierung" einer Hirnregion - mutmaßlich durch eine selektive Unterbrechung/Inhibition des thalamocorticalen Informationstransfers. Die Vorbereitung und Ausführung von Bewegung beispielsweise resultiert dagegen in einer Blockade beider Frequenzkomponenten mit Desynchronisation (*Pfurtscheller, G. et al., 1996*).

Einfache motorische Aufgaben führen gemäß Pfurtscheller zur selektiven Aktivierung korrespondierender primärer somatosensorischer Areale. Als problematisch wird bewertet, dass die Kopfhaut Elektroden zum Teil Synchronisation und Desynchronisation zur gleichen Zeit aufnehmen, was eine genaue Analyse äußerst schwierig macht.

Darüber hinaus sind die Lokalisation des Ursprungs und die Erholungszeit nach Desynchronisation von zentralen beta- und alpha-Rhythmen geringfügig verschieden. Beta-Rhythmen haben eine signifikant schnellere „Rekompensation“. Sie erreichen also nach einer Desynchronisation schneller wieder eine Synchronisation. Des Weiteren zeigen Beta-Rhythmen auch eher einen somatomotorischen Ursprung, während der Ursprung der alpha-Rhythmen überwiegend somatosensorisch ist (*Pfurtscheller, G. et al., 1996*).

Das EEG zeigt eine Aktivität/Inaktivität bestimmter Regionen im Sensorraum über die Zeit. Eine Synchronisierung kortikaler Areale wird als Inaktivität, eine EEG-Desynchronisation als Aktivierung kortikaler Areale bzw. neuronaler Strukturen verstanden (*Pfurtscheller, G. et al., 1996*). Diese Erregung wird durch den einfachen Stimulus des Augenöffnens sehr deutlich, die zur Desynchronisation des posterioren Alphanrhythmus führt, der in Ruhe bei geschlossenen Augen das Wellenbild des EEGs prägt.

Zusammengefasst detektiert das EEG die Übertragung elektrischer Felder primärer elektrischer Stromquellen durch biologisches Gewebe. Dadurch hat es eine hohe zeitliche, aber durch die Sensitivität in erster Linie für kortikale Felder und aufgrund der Volumenleitung (s.u.) eine niedrige räumliche (Tiefen-)Auflösung. Das Gehirn ist ein dynamisches System, das seinen funktionellen Zustand regelmäßig binnen Millisekunden ändert. Aber erst synchrone Neuronenaktivierungen werden im EEG als Oszillationen sichtbar.

Die Dämpfung vom Kortex zur Kopfhaut bedingt durch subkutanes Gewebe, Galea aponeurotica, Pericranium, Schädelknochen, harte und weiche Hirnhaut beträgt ungefähr 5000:1. Dicke und Leitfähigkeit sind hierdurch individuell verschieden. (Pfurtscheller, G. et al., 1996). Der Begriff Volumenleitung (*volume conduction*) fasst Effekte zusammen, die daraus resultieren, dass eine Elektrode nicht in direktem Kontakt mit der elektrischen Quelle ist, sondern sich überlappende nahe und ferne Potentiale „empfängt“, die aus unterschiedlichen Distanzen durch die vorgenannten Medien unterschiedlicher elektrischer Leitfähigkeit zu ihr dringen. Dieses Phänomen verkompliziert jede Methode, die versucht, aus den mittels Oberflächenelektroden gemessenen Potentialen auf deren Quellen zurückzuschließen. Zudem ist eine solche Rückrechnung primär uneindeutig, da jeweils voneinander verschiedene Kombinationen mehrerer Quellen im gleichen Oberflächen-EEG resultieren können. Dies wird als Inversproblem bezeichnet.

1.4. Somatotopie als Gliederungsprinzip des Zentralen Nervensystems

Das EEG-Korrelat motorischer Aktivität ist über dem primär somatomotorischen Kortex (Gyrus präcentralis), dem Ursprungsort der Motoneurone, am besten ableitbar. Die Pyramidenbahn ist die Hauptefferenz der somatomotorischen Area.

Anatomisch ist der Kortex für die motorische und sensible Muskelinnervation somatotopisch gegliedert, d.h. die Anordnung der Neuronenzellkerne im Gehirn entspricht der relativen Lage der Körperteile zueinander. Die Skelettmuskulatur ist im Gyrus präcentralis somatotopisch repräsentiert (motorischer Homunculus) (Abb. 4). Regionen mit größerer Innervationsdichte (mehr motorische Einheiten pro Muskelvolumen) der Muskeln (z.B. das Gebiet der Hand) besitzen im Cortex zur feineren Steuerung der Muskulatur ein größeres Areal als Regionen mit geringerer Innervationsdichte.

Das Gebiet der Hand, welches zum Beispiel durch Fingerbewegung aktiviert wird, liegt nahe der Elektroden C3 (rechte Hand) bzw. C4 (linke Hand, s. motorischer Homunculus und somatomotorischer Kortex). Während einer Bewegung sollte hier eine Desynchronisation ableitbar sein.

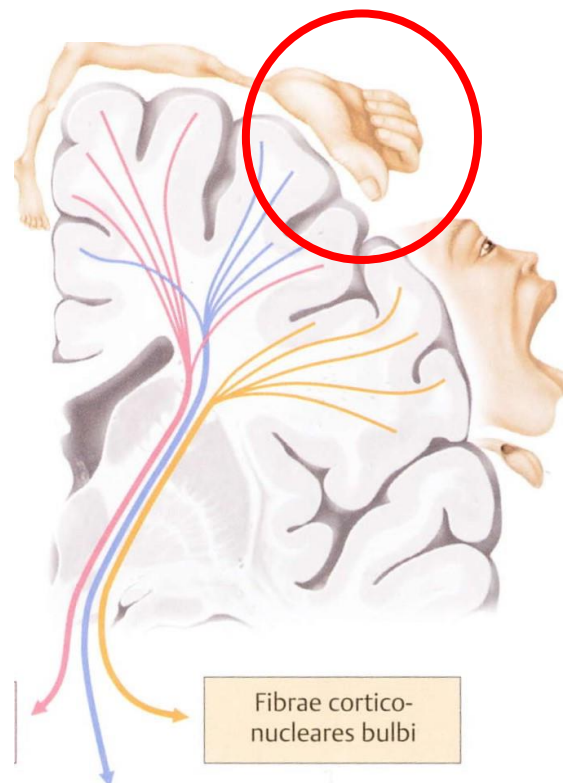


Abb. 4: Motorischer Homunculus über der rechten Hälfte des Gyrus präcentralis: Besonders gut repräsentiert ist die (linke) Hand (roter Kreis) und der Gesichtsbereich, so dass viele motorische Einheiten exakt angesteuert werden können. (Schulte, E. et al., 2009)

Ein Neuron generiert bei Erregung durch eine Potentialänderung zum umliegenden Neuron bzw. Gewebe eine geringe elektrische Aktivität. Im EEG ist diese nicht von den auf der Kopfhaut befindlichen Elektroden detektierbar, da sie von der elektrischen Potentialänderung von Nachbarneuronen überlagert und aufgehoben wird. Wenn dagegen eine große Gruppe von Neuronen simultan aktiviert wird, ist die elektrische Aktivität groß genug, um von den Oberflächenelektroden erfasst zu werden. Die minimal notwendige Ausdehnung des simultan aktivierten Gebietes beträgt laut Hallez (Hallez, Hans et al., 2010) ungefähr 2 cm^2 , damit es im Oberflächen-EEG messbar wird.

Bei simultaner Erregung von Neuronen schwingen diese in gleicher Phase. Durch die Überlagerung der Wellen, die bei Aktivierung erzeugt werden, kommt es zur Summation und Potenzialsteigerung.

Wird der Kortex im Rahmen z.B. des Fingertappings aktiv, ändert sich das Potenzial zahlreicher Neurone im Motorkortex. Das EEG wird hochfrequenter und unregelmäßiger, da die Potentialänderung in diesem Gebiet von Neuron zu Neuron weitergegeben wird. Diese Phasenverschiebung spiegelt sich in der Abnahme der

Amplitude wider. Insgesamt stellt man eine Inhomogenität des Wellenverlaufs über gleichen Arealen in Bezug auf Frequenz, Amplitude und Phase fest. In diesem Zusammenhang wird auch die Idee der „Event-related-desynchronisation“ (ERD) verdeutlicht. Größe und Ausmaß der neuronalen Aktivierung sind demnach von der Größe des neuronalen Ensembles abhängig, das bei einer spezifischen Aufgabe zu einem bestimmten Zeitpunkt involviert ist (*Pfurtscheller, G. et al., 1996*).

1.5. EEG-Quellenlokalisierung und Inversproblematik

Die Wellen des Oberflächen-EEGs basieren auf phasensynchroner Oszillation neuronaler Ensembles, d.h. Gruppen benachbarter Neurone. Ziel der EEG-Quellenlokalisierung ist es anzuzeigen, welche neuronalen Regionen miteinander fusionieren und damit für die im Oberflächen-EEG sichtbaren Wellen verantwortlich sind. Man möchte also eine genaue elektrische Quelle, z.B. in Form eines Dipols charakterisiert durch Position, Stärke und Richtung bestimmen. Dies ist eine Methode, die elektrische Hirnaktivität zu beschreiben.

Die Schwierigkeit dabei ist die Inversproblematik. Die elektrischen Felder der neuronalen Strukturen fusionieren. Deshalb müsste im Voraus die Anzahl der Quellen (Anzahl der Dipole), die Größe und die anatomische Beschaffenheit (Gewebeeigenschaften aller „Schichten“) bekannt sein, um eine genaue Aussage über die Lokalisation der Quellen zu ermöglichen. Allein die Anzahl und Größe der Quellen zu kennen, reicht nicht aus. Um das gleiche Oberflächen-EEG zu erzeugen, gäbe es immer noch unterschiedliche Möglichkeiten, die Quellen im Kopf zu platzieren (Kern der Inversproblematik). Im EEG erhält man nur das Ergebnis der Fusion bestimmter Felder. Weil man aber durch die Dreidimensionalität des Gehirns nicht genau bestimmen kann, wie viele Regionen beteiligt sind, können bestimmte Areale nur mit einem Wahrscheinlichkeitsrang als Ursprung der Aktivität berechnet werden (s. Abb. 5).

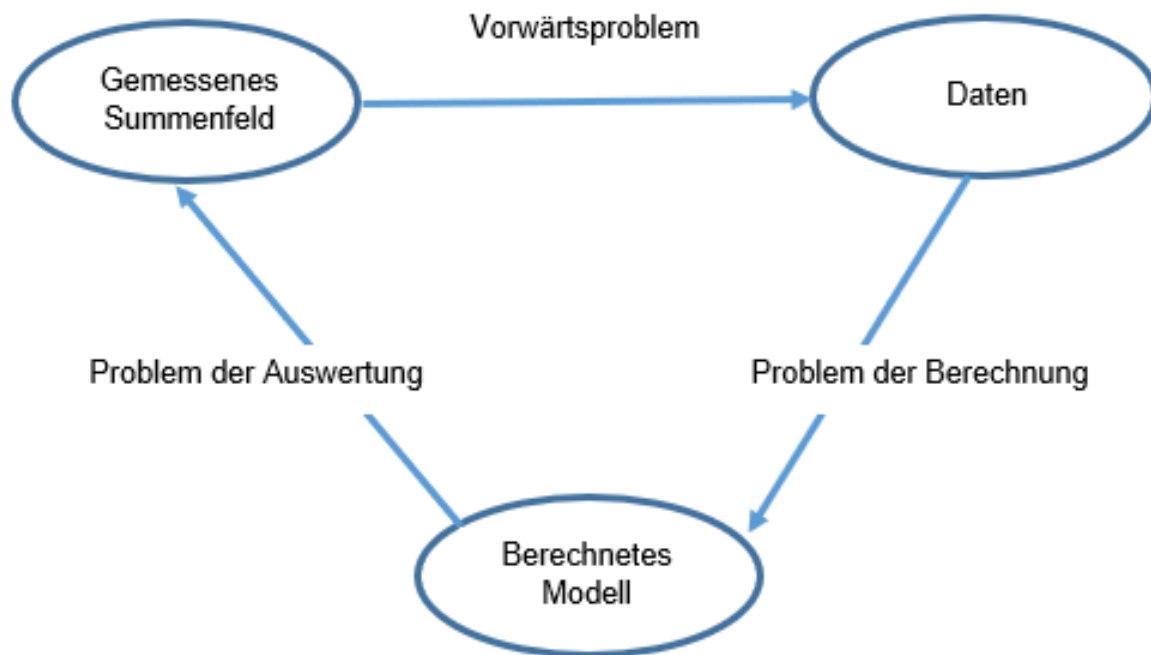


Abb. 5: Inversionsproblem. Inversproblem = Problem der fehlenden Eindeutigkeit der Quellenlösung: ein Summenfeld wird am Probanden/Patienten gemessen (EEG-Daten). Allerdings werden diese im Sensorraum abgeleitet. Der Ursprung der Aktivität ist unbekannt. Eine Quellenlokalisierungsmethode schätzt ein Modell der Erregung im Ursprungsraum (Gehirn). Da jedoch mehrere Quellen als Ursprung der im Sensorraum gemessenen Erregung in Frage kommen, gibt es keine eindeutige Lösung, sondern diese hängt von im Modell vorgegeben Annahmen (Randbedingungen) ab, so dass das Ergebnis lediglich eine modellhafte Näherung an den wahren Ursprung sein kann. Das Problem der Auswertung beschreibt die Frage, wo genau sich der Ursprung der Aktivität befindet.

In diesem Zusammenhang behilft man sich z.B. mit der Annahme, dass das Gehirn nach einem ökonomischen Grundsatz arbeitet (*Dujardin K et al., 1993*). Minimaler Energieverbrauch heißt, dass die drei Dipolrichtungen in X-, Y- und Z-Richtung möglichst wenige Unterschiede in der Ausrichtung im gemessenen Feld zeigen. Denn je größer das aktivierte Areal ist, desto mehr Energie wird verbraucht, weil das Potenzial über größere Strecken weitergegeben werden muss. Trotz dieser Randbedingung kommt es jedoch zu ausgedehnten Aktivitätsbereichen, da alle drei Vektoren variieren können.

Es gibt viele Arbeiten, die sich mit der Optimierung von Methoden zur EEG-Quellenlokalisierung befassen. Diese beschäftigen sich in aller Regel primär mit der

Analyse diskreter EEG-Ereignisse wie epileptische Entladungen, ereigniskorrelierte Potentiale oder einzelne Frequenzbänder (*Plummer C., 2019*).

Die einfachen Modelle verwenden einfache kugelförmige Kopfmodelle, wohingegen kompliziertere mittels struktureller Bildgebung gewonnene realistische Formen nutzen, um die Geometrie des Kopfes exakter wiederzugeben (Mehrschichtmodelle individueller Kopfanatomie). Dennoch sind weitere Studien gerade im Hinblick auf den Einfluss der Parameter (wie der Heterogenität der Gewebstypen) vom Kopfmodell und von den numerischen Methoden zur Lösung des Vorwärtsproblems vonnöten (*Hallez, Hans et al., 2007*). Die Genauigkeit, mit der der Kopf modelliert wird, bestimmt die Genauigkeit, mit der die Quellenorte geschätzt werden können.

Algorithmen zur Quellenlokalisierung zeigten in der Vergangenheit häufig viele aktive kortikale Areale, wobei eine Validierung des genauen Ursprungs der Erregung schwierig war (*Bradley et al., 2016*). Die Entwicklung der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) nährte die Hoffnung, die exakten Ursprünge der EEG-Aktivität bestimmen zu können (*Koessler L., 2009*). Da aber das fMRT nur indirekt neuronale Aktivität misst und eine geringere zeitliche Auflösung als das EEG hat, ist eine differenzierte Betrachtung notwendig, bevor eine Aktivierung im fMRT als EEG-Quelle interpretiert werden kann (*Laufs, H., 2008*).

Von zahlreichen physiologischen Annahmen bezüglich der Potentialquelle ausgehend, wurden Modelle entwickelt, um das Vorwärtsproblem (= die räumliche Verteilung der erregten neuronalen Strukturen) zu lösen. Es wird versucht, die Kopfhautpotentiale am Ort der EEG-Elektroden für eine gegebene Quellkonfiguration zu berechnen. Die Lösung des Vorwärtsproblems ist abhängig von der Kopfgeometrie (Dicke der Kopfhaut, Leitfähigkeit, etc.), den Quell- und Sensorstandorten, der "Sensormatrix". Dagegen betrachten inverse Modelle die Quelle eines gegebenen Oberflächenfeldes. Durch diese Vorabannahmen sind beide Berechnungsmodelle limitiert bzw. uneindeutig lösbar (s. Abb. 6).

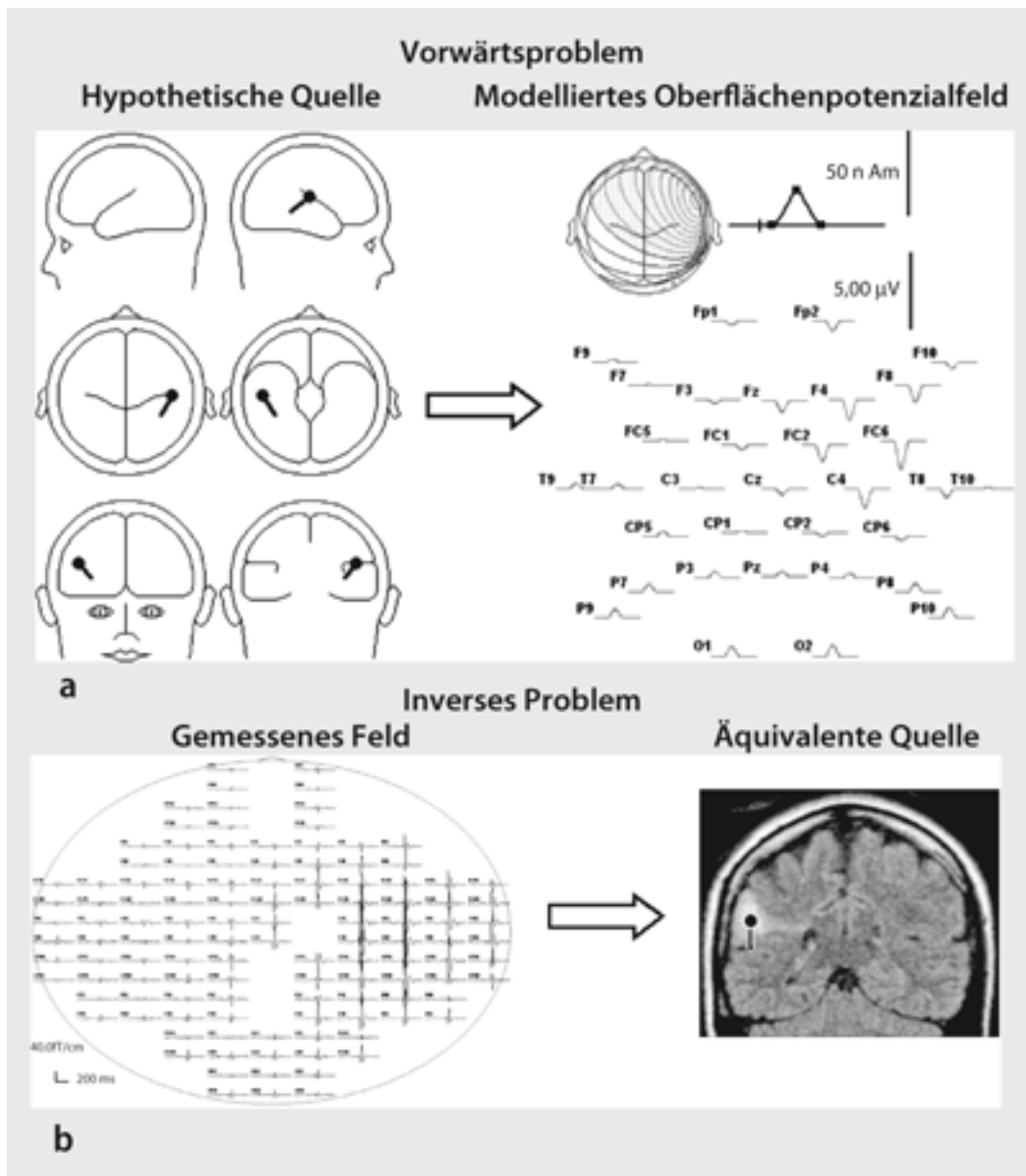


Abb. 6: Gegenüberstellung des Vorwärts- und des Inversen Problems

- a) Vorwärtsproblem: Aus einer hypothetischen Quelle wird ein Oberflächenpotenzialfeld berechnet. Dies kann für jeden Punkt im Kopf gemacht werden.
- b) Inverses Problem: Von einem vom Kopf abgeleiteten Oberflächenpotenzial wird eine Region im Kopf (äquivalente Quelle) als Ursprung der Aktivität berechnet. Das Vorwärtsproblem und Inverse Problem beruhen auf Annahmen, weshalb es keine eindeutige Quellenlösung gibt (Bast, T., 2011).

Die Bedingung eines schnellen, genauen und praktischen Vorwärtsmodells wurde festgelegt. Diese schwierigen Ansprüche führten zu vielen komplementären Annäherungsversuchen in der Literatur: Analytische Modelle, „boundary element“ Methode (BEM), „finite element“ Methode und andere. (De Munck et al., 1999)

Das Streben nach einer Lösung der Inversproblematik generierte verschiedene Methoden, von denen einige exemplarisch aufgeführt sind (Abb. 7). Eine Zusammenfassung über Vorteile und Grenzen des jeweiligen Modells findet sich in Abb. 8.

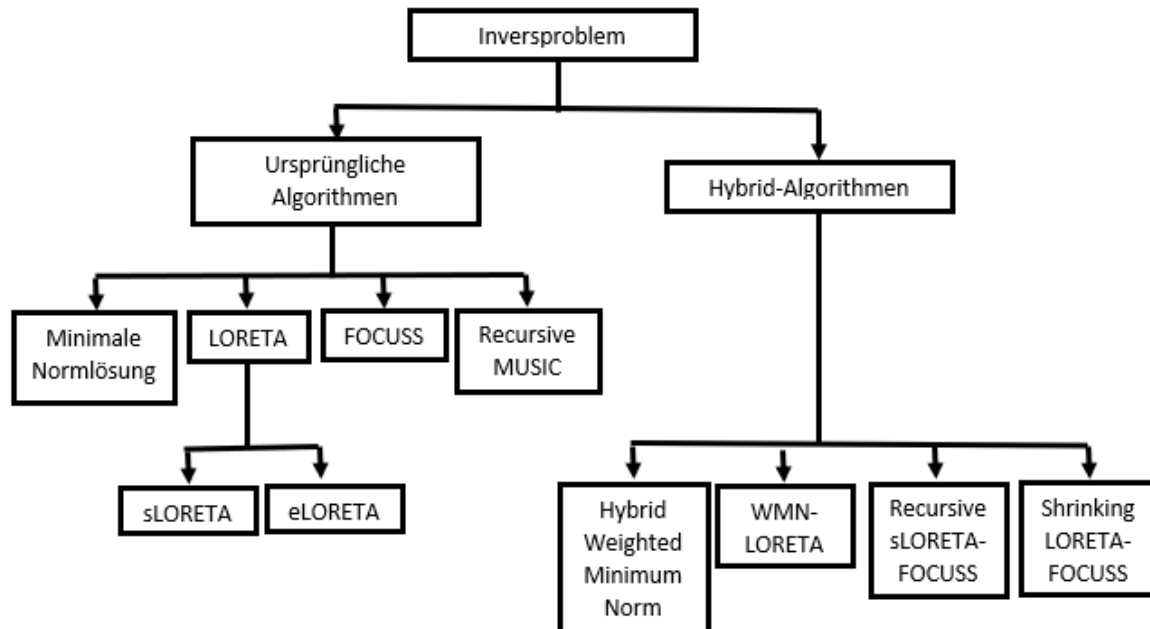


Abb. 7: Flussdiagramm der inversen Methoden zur EEG-Quellenlokalisierung (Jatoi, M.A. et al., 2014): Die minimale Normlösung repräsentiert unsere Methode.

Methode	Vorteile	Grenzen
Minimale Normlösung (Hamalainen, 1984)	Gute initiale Ergebnisse in Bezug auf Auflösung und Schätzung der Stromdichte	Problem der tiefen Quellenlokalisierung; mehr Lokalisierungsfehler im Vergleich zu LORETA, WMN usw. mit dem Unvermögen, Nicht-Grenzquellen zu lokalisieren
LORETA (Pascual, 1994)	Gute Fähigkeit der Lokalisierung von Grenzquellen und tiefen Quellen; viele Variationen für Basislokalisierungsalgorithmus	Niedrige räumliche Auflösung mit unscharfen Bildern (geringe räumliche Auflösung bei Merkmalsextraktion der räumlich-zeitlichen Mustererkennung unerwünscht); durch Regularisierung Zunahme der räumlichen Unschärfe

FOCUSS (Gorodnitsky et al., 1995)	Bessere Lokalisierung mit der Fähigkeit, nicht eindeutig definierte lokalisierte Energiequellen zu verarbeiten; stabile Ausgänge	Umfasst große mathematische Berechnungen und damit große Rechenzeit durch kontinuierliche Wiederholung der Gewichtsmatrix
Recursive MUSIC, RAP MUSIC (Mosher and Leahy, 1998, 1999)	Bessere Abschätzung durch Modifikationen bei geringen Lokalisierungsfehlern	Durch Modellschätzung Zufallsfehler und Rauschen, die Schwierigkeiten bei echter Signalschätzung verursachen; gewichtete Summe von Fehlern und Rauschen, die die Komplexität des Algorithmus erhöht
sLORETA (Pascual, 2002)	Genaue Null-Fehler-Lokalisierung im Vergleich zu Minimum-Norm und Dale-Methode	Schlechte Leistung von Rekonstruktion mehrerer Quellen durch niedrige Auflösung des Bildgebungsverfahrens, wenn sich punktförmige Funktionen der Quellen überlappen; manchmal Einsatz der Regularisierung aufgrund der Instabilität des inversen EEG-Problems, die eine Zunahme der räumlichen Unschärfe der LORETA- und sLORETA-Lösungen verursacht

Abb. 8: Vor- und Nachteile verschiedener Techniken zur Lösung des Inversproblems (nach: Jatoi, M.A. et al., 2014)

1.6. EEG-Veränderungen während einer motorischen Aufgabe

Pfurtscheller bezeichnet eine „Band-power-Abnahme“ als ereignisbedingte Desynchronisation bzw. ERD, die er anhand des Beispiels der Fingerbewegung genauer charakterisiert. Diese ist innerhalb der Alpha-Frequenz (8-12 Hz) aufgabenspezifisch und in aufgabenrelevanten sensorischen und motorischen Arealen lokalisiert. Die kortikalen Areale werden zur Informationsverarbeitung, selektiven Aufmerksamkeit und Bewegungsvorbereitung aktiviert. Pfurtscheller stellte die „Band-power-Abnahme“ im Bereich von 10 Hz während der Aufgabe der Fingerbewegung

der „Band-power-Zunahme“ im Rahmen der Synchronisation (ERS) im Bereich von 10 Hz während des Lesens gegenüber. Seine Referenzelektrode war Cz (Pfurtscheller, G. et al., 1996).

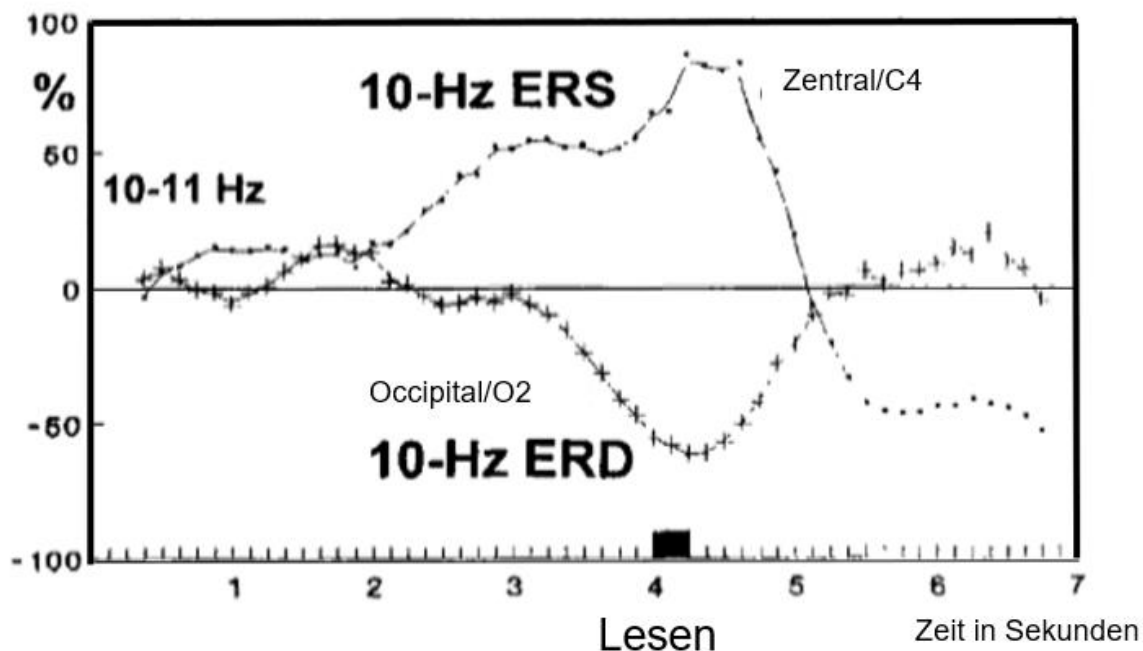


Abb. 9: Zeitverlauf der Alpha-Band-Power (10-11 Hz) während einer Leseaufgabe. Die abgeleiteten Daten der Elektroden C4 und O2 werden präsentiert. Es werden prozentuale Veränderungen angezeigt. ERD – event related desynchronisation; ERS – event related synchronisation (Pfurtscheller, G. et al., 1996)

Die Größe und Stärke der ERD ist proportional zur Anzahl der Neuronen(ensembles), die in einem bestimmten Augenblick an der Ausführung einer bestimmten Aufgabe beteiligt sind, Das Areal der Hand ist nahe der EEG-Elektroden C3 bzw. C4 lokalisiert.

Außerdem stellte Pfurtscheller fest, dass eine Desynchronisation im unteren Beta-Bereich (20 Hz ERD) manchmal einfacher aufzuzeichnen ist (in diesem Fall bezogen auf Fußbewegungen), als eine Desynchronisation im Alpha-Bereich.

Während der Fußbewegung leitete Pfurtscheller darüber hinaus über den Elektroden C3 und C4 (Handareal) während Relaxation der Muskeln eine ERS ab, während über Cz (Areal des Fußes) eine ERD ableitbar war (Pfurtscheller, G. et al., 1996).

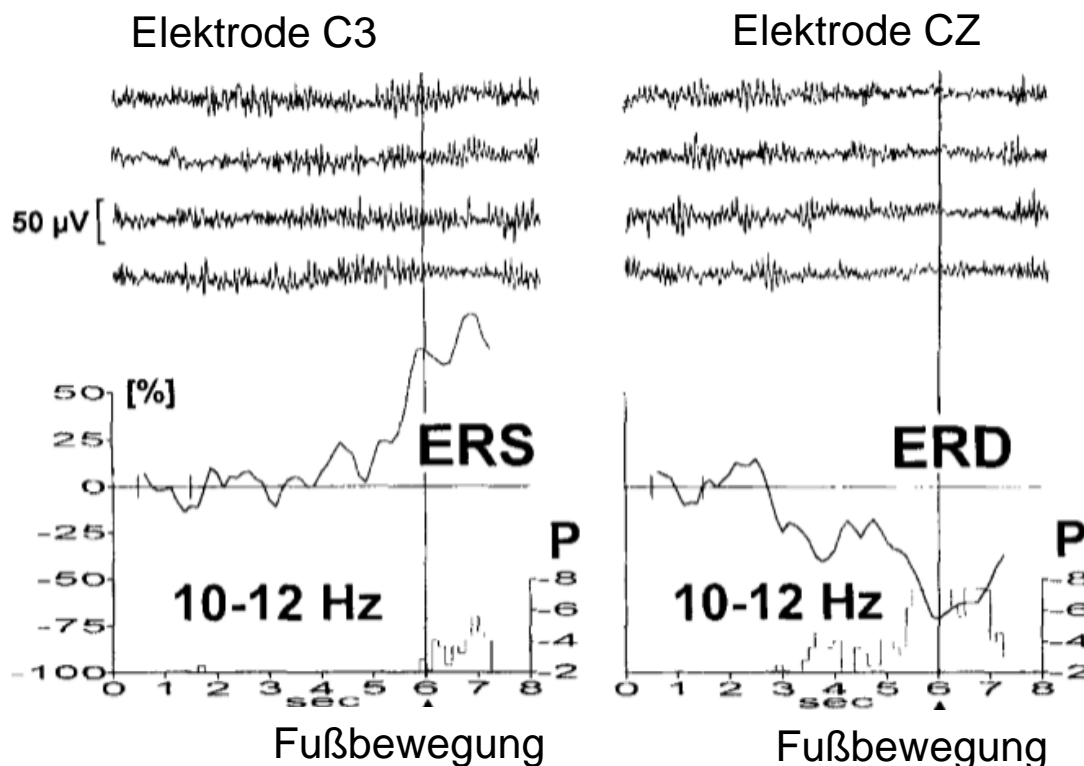


Abb. 10: Beispiele für ausgewählte EEG-Abschnitte (obere Reihe) und Zeitabläufe der Alpha-Power (untere Reihe) an den Elektroden C3 (links) und Cz (rechts), die während der Fußbewegung erzielt wurden. P ist ein logarithmischer Wert und von statistischer Bedeutung, der durch den signed-rank-Test erreicht wird. ERD – event related desynchronisation; ERS – event related synchronisation (Pfurtscheller, G. et al., 1996)

Vor Bewegungsbeginn stellte der Autor zum Teil eine leichte ERD der Alpha-Aktivität fest. Dies interpretierte er als Erwartungshaltung der Probanden.

1.7. Quellenpositionsbestimmung mittels „Beamforming“

Beamforming ist ein Verfahren zur Positionsbestimmung von Quellen mittels EEG gemessener Oszillationen. Durch die Ableitung der EEG-Wellen an der Kopfoberfläche

mit Hilfe verschiedener Elektroden werden unterschiedliche Überlagerungen der Wellenformen der Quellen empfangen. Durch eine geeignete Summation der Sensorsignale kann man Signale aus einer bestimmten Richtung verstärken bzw. Signale aus anderen Richtungen auslöschen. Die so geformten Signale können auf eine Quelle zurückgerechnet werden (*Sillekens, S., 2008*).

Beamforming-Algorithmen werden verwendet, um räumliche Informationen aus einer Sensoranordnung zu extrahieren oder um einer Anordnung verschiedener Signale aus unterschiedlichen Quellen eine räumliche Richtwirkung zu verleihen.

Unterschiedliche Beamforming-Ansätze unterscheiden sich hinsichtlich der numerischen Komplexität. Alle von ihnen erfordern eine Vorhersage, wie sich jeder interessierende Punkt im Raum auf jede EEG-Elektrode auswirkt. Diese Vorhersage entstammt dem Vorwärtsmodell. In dem Vorwärtsmodell wird eine Matrix für jeden interessierenden Punkt berechnet.

1.8. Motivation und Fragestellung

Hans Berger hatte einst die Vision, mittels EEG Gedanken lesen zu können (*Kaupp, Peter, 2000*). Dies ist bis heute unrealistisch. Aber es wäre attraktiv, spontane Hirnaktivität charakterisieren und Rückschlüsse auf den momentanen „Aktivitätszustand bestimmter Gehirnregionen“ einer Person ziehen zu können, z.B. „wach“, „müde“, „aufmerksam“, „motorisch, visuell oder auditiv aktiv“.

Mittels EEG lässt sich nichtinvasiv mit geringem Aufwand und zeitlich hoch aufgelöst ein Oberflächenabbild neuronaler Aktivität erfassen. Typischerweise wird das EEG unter experimentellen Bedingungen genutzt, um häufig wiederholte stereotype Aufgaben zu erfassen. Die aufgezeichnete Hirnaktivität wird in der Regel gemittelt (sog. Evoziertes Potenzial) und der räumliche Ursprung interessierender Signalanteile mittels komplexer Algorithmen geschätzt (Quellenlokalisierung). Mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) ist es bereits gelungen, spontan vorherrschende Hirnzustände anhand des BOLD-Signals mit charakteristischen räumlich-zeitlichen Mustern für Wachheit, unterschiedliche Schlafstadien bzw. Zustände reduzierten Bewusstseins zu charakterisieren (*Knaut, P. et al., 2019; Haimovici, A., 2017*).

Im Vergleich zum MRT ist das EEG wesentlich leichter verfügbar, bei kritisch kranken Patienten viel leichter einsetzbar und bietet eine höhere zeitliche bei limitierter räumlicher Auflösung.

Um weiterführende Analysen durchführen zu können, ist eine verlässliche Transformation des EEGs aus dem Sensorraum (bestimmt durch die Position der EEG-Ableitelektroden) in den Quellenraum (bestimmt durch den mutmaßlichen räumlichen Ursprung der mittels Oberflächen-EEG gemessenen elektrischen Aktivität) notwendig, um beispielsweise verlässliche Konnektivitätsanalysen (Reduktion der Effekte der sogenannten Volumenleitung) durchführen zu können (*Van de Steen, F. et al., 2019*). Außerdem ist es wünschenswert, das funktionelle Verhalten bestimmter Hirnregionen per EEG analysieren zu können in Analogie zu mittels aufwändigerer Verfahren bereits etablierter Methoden (z.B. *Tagliazucchi, E. et al., 2014; Tagliazucchi, E. et al., 2013*). Um auf diesem Weg erste Schritte zu gehen, stellten wir uns in dieser Arbeit die Aufgabe, neuronale Aktivität während spontaner Handmotorik aus der EEG-Zeitreihe zu extrahieren und zu prüfen, ob deren Quellen in motorischen Kortexarealen zu lokalisieren sind. Dies basierte auf einem nicht-hochaufgelösten EEG, wie es leicht zu applizieren ist und einer verhältnismäßig einfachen Methode, EEG-Zeitreihen in den Quellenraum zu transferieren.

Anhaltende neuronale Aktivität kann mit Hilfe moderner fMRT anatomisch gut lokalisiert werden. Die Signalanalyse der Zeitreihen innerhalb und über Gehirnregionen hinweg zeigt zustandsspezifische Charakteristika, die beispielsweise unser Verständnis von verschiedenen Bewusstseinszuständen bereichern. (*Tagliazucchi, E. et al., 2015; Tagliazucchi, E. et al., 2014; Tagliazucchi, E. et al., 2013; Tagliazucchi, E. et al., 2013*). Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, ob eine möglichst einfache EEG-Analyse im Quellenraum eine weitere Möglichkeit bietet, unser Verständnis für zustandsspezifische Hirnfunktion voranzutreiben. Dies soll anhand einer elektrophysiologisch möglichst gut untersuchten Aufgabe mit robustem Versuchsaufbau und verhältnismäßig einfacher Methodik exemplarisch geprüft werden.

Dafür erfolgt die Auswertung der EEG-Daten von 49 Probanden. Zuerst stellten wir uns die Frage, ob wir die von Pfurtscheller et al. beschriebenen EEG-Veränderungen in Form einer Synchronisation bzw. Desynchronisation im EEG Sensorraum während des Fingertappings mittels EEG als bed-side-Methode reproduzieren und bestätigen

können. Anschließend stellen wir die Frage, ob diese Veränderungen auch nach Transformation des EEGs in den Quellenraum mittels einer einfachen Methode erhalten bleiben. Schließlich fragten wir, ob die Effekte mit plausibler anatomischer (Tiefen-)Auflösung nachweisbar sind als Ausgangspunkt für mögliche weitere Analysen mit räumlicher Auflösung. Hier versuchen wir, eine einfache Quellenrekonstruktionsmethode zu validieren, die die Analyse von EEG-Oszillationen im Quellenraum mit Methoden ermöglichen soll, die für jede räumlich aufgelöste Zeitreihenanalyse – in Analogie zu fMRT-Analysen - anwendbar ist. Somit könnten wir uns damit auseinandersetzen, ob ERD/ERS im Bereich des somatomotorischen Cortex lokalisierbar sind.

2. Methoden

2.1. Probandendaten

In die Studie flossen Datensätze 49 gesunder, rechtshändiger Probanden ein. Davon waren 30 weiblich. Die Altersspanne betrug 19 bis 48 Jahre und das Durchschnittsalter 24.7 ± 5.1 Jahre. Die Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät genehmigten Studie. Die Studiendurchführung erfolgte gemäß der Deklaration von Helsinki.

2.2. Aufgabe

Der Versuch gliederte sich neben der Ruhebedingung in drei Einzelaufgaben (Bedingungen): Fingertapping mit der linken Hand, mit der rechten Hand und mit beiden Händen. Die genaue Anweisung bestand darin, mit der Daumenspitze nacheinander das Endglied von Zeige-, Mittel-, Ring- sowie kleinem Finger zu berühren. Das Gleiche erfolgte anschließend in umgekehrter Reihenfolge. Um den visuellen und auditorischen Einfluss auf die EEG-Aktivität möglichst gering zu halten, erfolgten weder ein externer visueller noch ein akustischer Stimulus, sondern die Probanden sollten zwischen den Teilaufgaben selbstständig wechseln (*Başar E. et al., 1997 Jun*). Daher wurden die Probanden angewiesen, jede Bedingung nach eigenem

Zeitgefühl für ungefähr 20 Sekunden auszuüben und zwischen den Bedingungen selbstständig in freier Reihenfolge zu wechseln.

Ein Versuchsdurchlauf dauerte 10 Minuten. Währenddessen sollten die Probanden ihre Augen geschlossen und ihren Kopf stillhalten, um Blinzeln zu verhindern und Bewegungsartefakte zu minimieren.

2.3. EEG- und EMG-Ableitung

Die 32-Kanal EEG wurde mittels einer Haube (EasyCap, Herrsching-Breitbrunn, Deutschland) mit Elektroden nach dem internationalen 10-10 System abgeleitet. Die Referenzelektrode befand sich zwischen Fz und Cz, verbunden wurden die Elektroden mit einem MR-kompatiblen 16 bit Verstärker (BrainAmp MR plus, Brain Products, Gilching, Deutschland; Auflösung 0.5 μ V, Dynamikbereich \pm 16.384 mV, Abtastrate 5 kHz).

Als Referenzelektrode beim EEG wurde Cz gewählt, um eine bipolare Montage für C3 und C4 (motorische Gebiete der Hand, s. motorischer Homunkulus) mit möglichst geringen Einflüssen aus anderen Gehirnarealen zu erhalten. (*Erbil N. et al., 2007*)

Es wurden die EEG-Daten folgender 19 Kanäle (entsprechend dem internationalen 10-10-System zur Elektrodenplatzierung) analysiert: Fp1, Fp2, F7, F8, F3, F4, Fz, T3, T4, C3, C4, T5, T6, P3, P4, Pz, O1, O2). Die Hardware-Filterung des EEG-Signals erfolgte im Bereich von 0,1 – 250 Hz.

Von beiden Händen (Musculus abductor pollicis brevis) wurde bipolar ein Elektromyogramm (EMG) (0,1 – 1000 Hz) (BrainAmp ExG, Brain Products GmbH, Gilching) mittels Oberflächenelektrode (Referenz über dem Knochen) aufgezeichnet.

2.4. Semiautomatische Identifikation der Tappingbedingungen

Anfang und Ende der Tappingbedingungen detektierten wir *post hoc* basierend auf den EMG-Kanälen, die vom rechten bzw. linken Musculus abductor pollicis brevis abgeleitet wurden. Hierzu prozessierten wir die Daten in Matlab (MathWorks, Natick, MA, U.S.A.) mit einem Hochpassfilter. Es wurde ein sogenannter Butterworth-Filter 5. Ordnung mit einer 3-dB-Grenzfrequenz von 5 Hz verwendet. Das ist ein IIR („infinite impulse response“)-Filter. Die Daten wurden dabei mit dem Filter sowohl in positiver

als auch in negativer Zeitrichtung gefiltert. Damit erreicht man eine sog. nullphasige Filterung, d.h. die Gruppenlaufzeit (Verzögerung) des Filters beträgt 0 ms. Im Anschluss bildeten wir das Betragsquadrat der gefilterten Daten und führten eine obere Begrenzung ein. Letzteres erfolgte, indem alle Werte oberhalb des 80%-Wertes auf diesen Wert gesetzt wurden. Die so entstehenden begrenzten, instantanen Leistungswerte wurden anschließend tiefpassgefiltert. Hierbei wurde ein FIR („finite impulse response“)-Filter verwendet. Dieser Filter bildet den Mittelwert der letzten zwei Sekunden und wird wieder in positiver und negativer zeitlicher Richtung verwendet, sodass insgesamt eine Dreiecksmittelung mit zwei Sekunden Datenfenster in positiver und zwei Sekunden in negativer Zeitrichtung verwendet wurde.

Anschließend setzten wir noch die ersten und die letzten 3 % der Abtastwerte auf die Randwerte, damit hier kein Tapping detektiert werden konnte. Schließlich wurden unplausibel kurze Episoden (< 10 s) ausgeschlossen und die automatische Vorverarbeitung einer manuellen Nachkorrektur (Abb. 11) unterzogen.

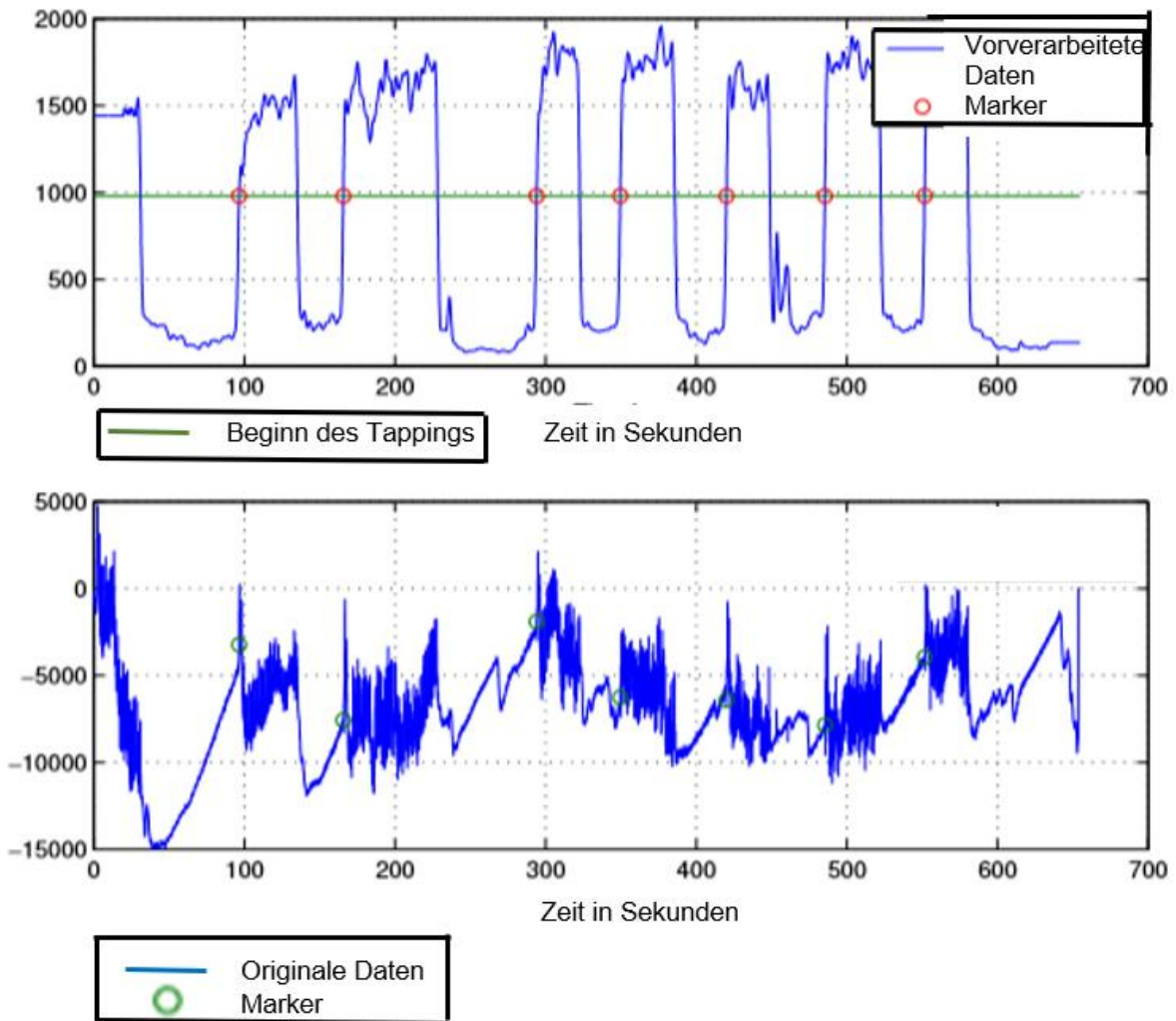


Abb. 11: Beispiel der Detektion der Tappingbedingungen: Oben: Darstellung des vorverarbeiteten (Filter, Gleichrichtung) Oberflächen-EMG-Zeitverlaufs mit automatisch identifizierten Bedingungsgrenzen. Unten: Roh-EMG-Daten mit Markierung der detektierten Bedingungsgrenzen als Basis der visuellen Nachkontrolle und ggf. Korrektur.

2.5. Generierung von Tapping-Pseudoepisoden

Zur Überprüfung der Nullhypothese, dass EEG-Veränderungen unsystematisch und nicht an eine tatsächliche Tappingbedingung geknüpft auftreten, definierten wir zufällige „Tapping-Pseudoepisoden“, die unabhängig von den tatsächlichen Tappingepisoden waren, aber eine ähnliche zeitliche Verteilung (Dauer 10-25 Sekunden) aufwiesen.

2.6. Spektralanalyse

2.6.1 Segmentierung des EEG

Nach Detektion bzw. Definition der Tapping-(Pseudo-)Bedingungen erfolgte eine bedingungsweise Segmentierung der EEG-Daten für ein Zeitfenster, das von 10 Sekunden vor bis 20 Sekunden nach dem Start eines Tappings (die rechte bzw. linke Hand betreffend) reichte.

2.6.2. Spektralanalyse auf Probandenebene (Sensorraum)

Zunächst erfolgte eine Datenauswertung auf Einzelprobandenebene. Für jede Bedingung führten wir mittels Matlab (Mathworks, Natick, U.S.A.) eine Spektralanalyse (bezüglich Frequenzbereichs, Auflösung, Bedingung) durch. Um die zeitliche Auflösung der Spektralanalyse zu erhöhen und zu vermeiden, dass kurzfristige (artifizielle) Signalsprünge das Ergebnis überproportional beeinflussten, segmentierten wir innerhalb der Bedingungen (bzw. der Zeitfenster wie in 2.6.1. definiert) das Roh-EEG weiter in Abschnitte jeweils einer Länge von 1.024 Sekunden mit 75% Überlappung. Spektralanalysen gleicher Bedingungen (z.B. Tapping mit der linken Hand) mittelten wir arithmetisch (Abb. 12, 13). Schließlich resultierte für jeden Probanden und jede (Pseudo-)Bedingung jeweils ein Spektrogramm (Anzahl der Probanden x Anzahl der Bedingungen x 2). Um Fluktuationen auf dem Plateau während einer Tappingbedingung zu minimieren, filterten wir die Spektrogramme mittels Tiefpass-Filters (2 s).

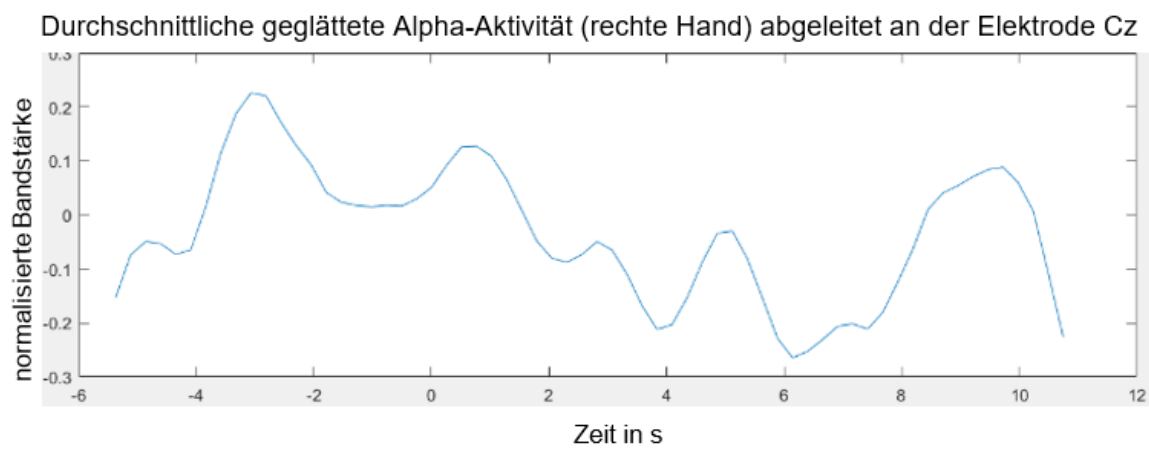
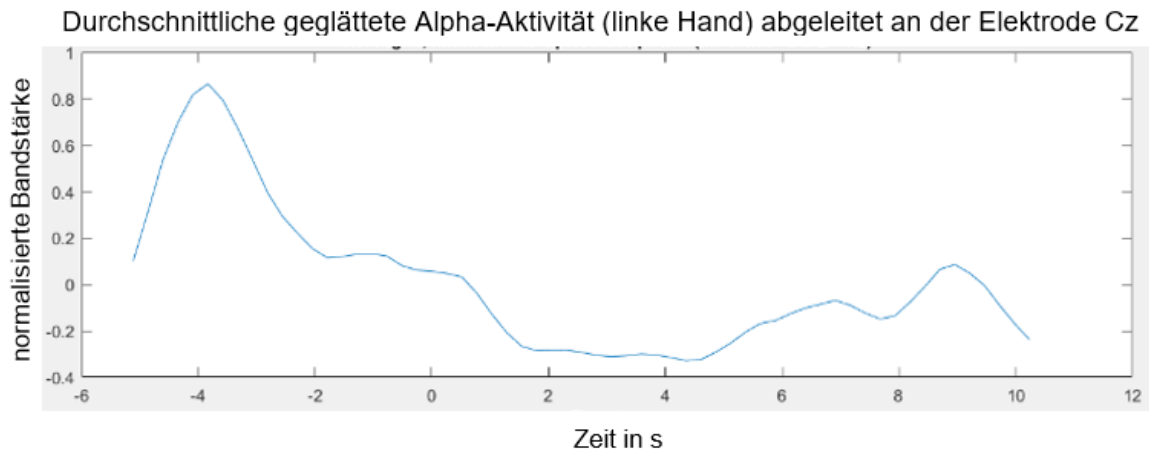


Abb. 12: Durchschnittliche geglättete Alpha-Aktivität nach Normalisierung über alle Probanden hinweg für das Tapping mit der linken bzw. der rechten Hand, abgeleitet an der Elektrode Cz. 0 s = Beginn des Tappings.

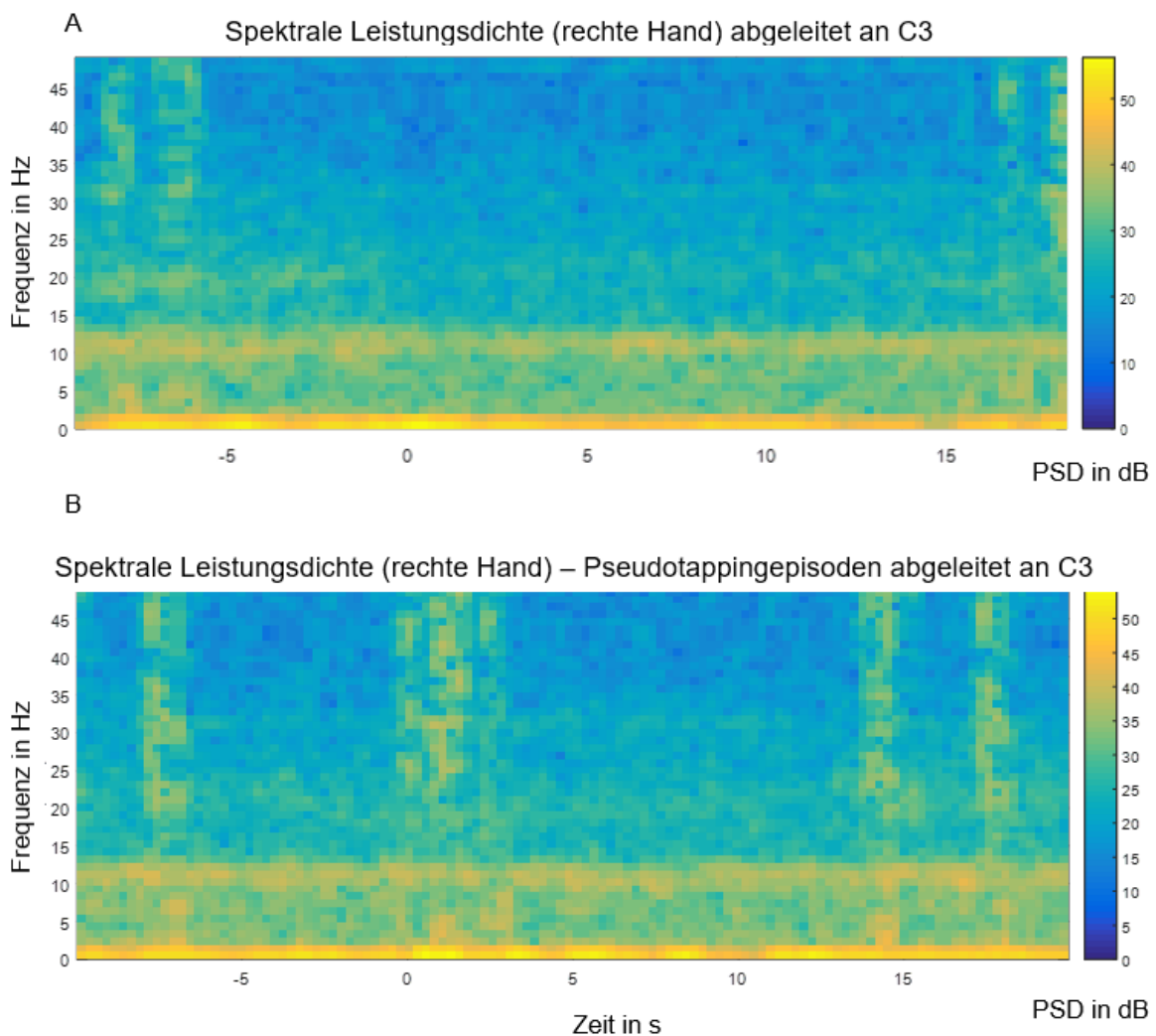


Abb. 13: Spektrale Leistungsdichte oben (A) der gemäß EMG/Fingertapping gesetzten Marker an der Elektrode C3 und unten (B) von Pseudotappingepisoden. Abgebildet ist der Zeitraum von 10 Sekunden vor bis 20 Sekunden nach Beginn (0 s) der Fingerbewegung der rechten Hand (Beispielproband).

0 s = Beginn des Tappings.

2.6.2. Mittelung auf Gruppenebene (Sensorraum)

EEG-Veränderungen auf Gruppenebene analysierten wir, indem wir für jede Bedingung eine Mittelung über alle Probanden hinweg durchführten (*Grand Averaging*). Um interindividuellen Ausprägungen der EEG-Amplituden Rechnung zu

tragen, normalisierten wir die Spektrogramme auf Probandenebene vor deren Mittelung.

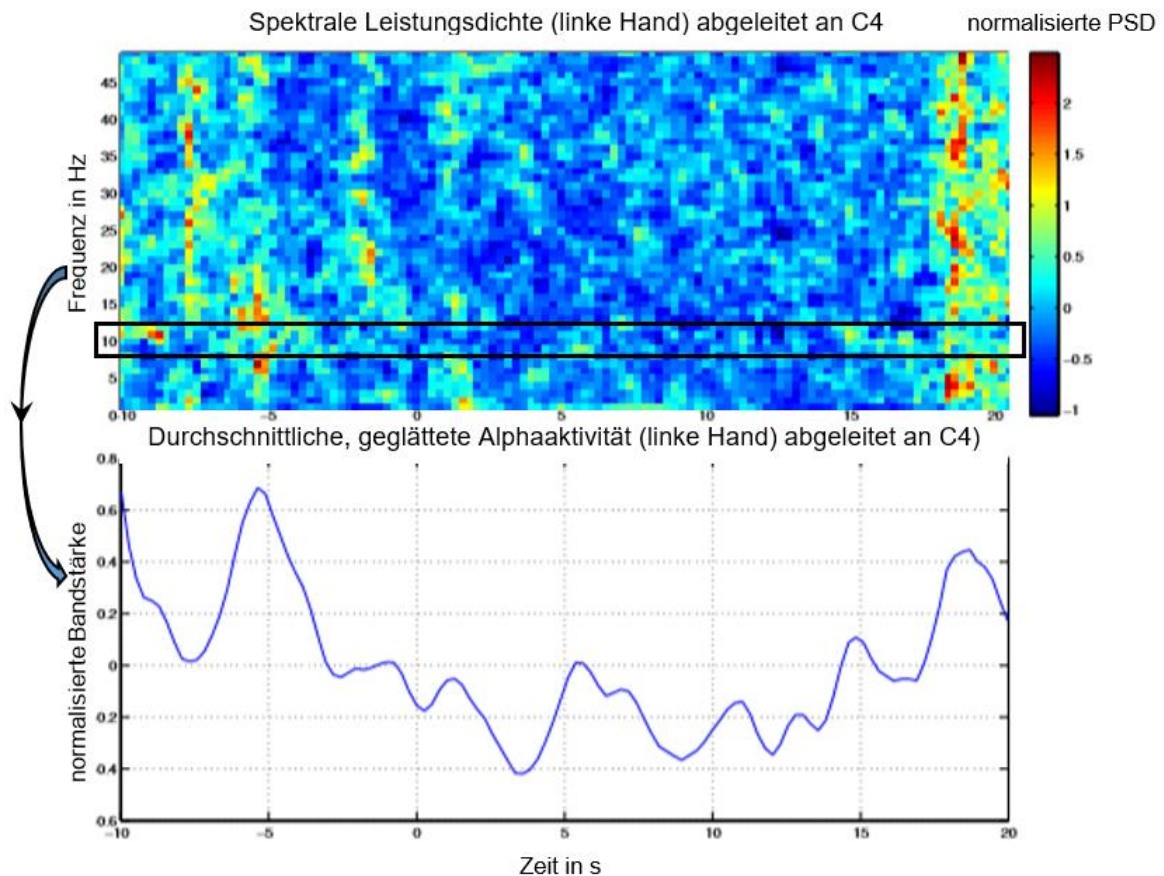


Abb. 14: Grand average der Spektralen Leistungsdichte (PSD) der Elektrode C4 im Zeitraum von 10 Sekunden vor bis 20 Sekunden nach Beginn (0 s) der isometrischen Kontraktion der linken Hand. A) Spektrogramm für den Bereich von 0 bis 50 Hz, die normalisierte Leistungsdichte ist farbcodiert. B) Leistungsdichte des 8-12 Hz Frequenzbands (schwarzer Kasten oben; Datenmittelung). 0 s = Beginn des Tappings.

2.7. Kreuzkorrelation

Zur statistischen Auswertung verglichen wir jeweils die gemittelten Spektrogramme der Patienten mit der Grand Average Map mittels Kreuzkorrelationen. Das Maximum einer Kreuzkorrelation gibt an, wie stark sich zwei Signale ähneln, und die Position des Maximums, mit welcher zeitlichen Verschiebung die größte Ähnlichkeit auftritt. Nimmt man also nur das Maximum, erhält man einen „Korrelationskoeffizienten“, der von einer Verschiebung der Signale unabhängig ist. Dieser kann Werte zwischen -1 und 1

annehmen. 0 bedeutet dabei keine Korrelation, 1 identische Signale und -1 genau gegensätzliche Signale. Unsere Erwartung war, dass bei zufälligen Daten geringere Korrelationskoeffizienten auftreten als bei echten Daten, da erstere "zufälliger" und relevante Korrelationen somit nicht zu erwarten sind. Die Ergebnisse werden in einer Tabelle in der Konsole nach Durchlaufen der Grand Average Map dargestellt.

2.8. Beamforming

Wie beschrieben ist das Beamforming ein Verfahren zur Positionsbestimmung von Quellen von EEG-Wellen. Beamforming-Algorithmen werden verwendet, um räumliche Informationen aus einem Sensorfeld zu extrahieren oder einem Antennenfeld eine räumliche Richtung zu geben. Sie erfordern eine Vorhersage, wie jeder Punkt im Raum sich auf jeden Sensor auswirkt. Diese Vorhersage wird aus dem Vorwärtsmodell gewonnen. Als Beamformer nutzten wir einen MVDR (minimum variance distortion less response = minimale Varianzverzerrung). Dieser Beamformer verzerrt das Signal in keiner Weise und die Standardabweichung (und damit Energie) des Beamformsignals ist minimal. Dadurch kann er Quellen im Gehirn deutlich trennen, ist aber gleichzeitig für Rauschen sehr anfällig (*Adams, Brian; 2016*).

2.9. Grand Average (Mittlung über Probanden) (Quellenraum)

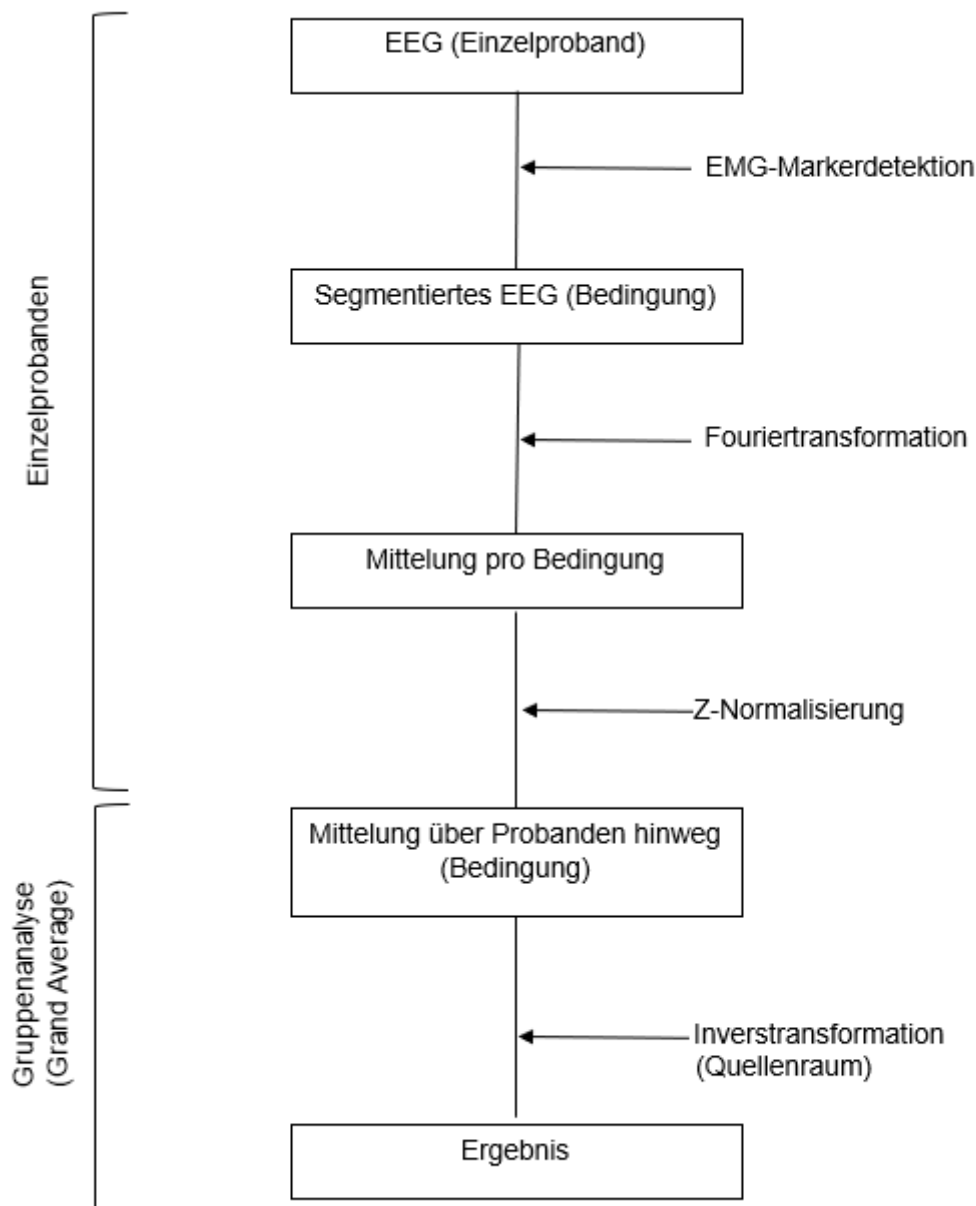


Abb. 15: Schemazeichnung zur Analyse vom Einzelprobanden bis zur Gruppe.

Die Mittelung über Probanden während der Quellenanalyse erfolgte analog zu der Spektralanalyse im Sensorraum.

Für die Erstellung einer „Grand Average Map“ im Quellenraum mittelten wir im Anschluss wie im Sensorraum die normalisierten Spektrogramme aller Probanden. Der Unterschied zur Analyse im Sensorraum bestand darin, dass wir uns bestimmte Regionen/Punkte unter der Kopfhaut anschauten. Bei der motorischen Aufgabe des

Fingertappings kamen uns die Lage der Elektrodenpunkte und die Projektion des motorischen Homunculus sehr gelegen, weil diese einen Anhalt liefern, welche kortikalen Gebiete aktiviert werden.

Zur Transformation des EEGs in den Quellenraum erfolgte das Beamforming. Wie bei der Analyse der Einzelprobanden nutzten wir dafür ein sphärisches Vorwärtsmodell mit vier Schalen, die stellvertretend für das Hirngewebe, den Liquor, den Knochen und die Kopfschwarte stehen. Für die Analyse der Probandendaten im Quellenraum wählten wir entweder einen Wert für jede Richtung (z.B. $x = 0$, $y = 3\text{cm}$ und $z = 2.5\text{cm}$) und bestimmten damit die Position des Ursprungs/der Quelle der Bewegung im Kopf. Oder wir wählten einen Punkt im Inneren des Kopfes nahe der Elektrodenposition von beispielsweise C3 oder C4, die wir dann weiter analysierten.

3. Ergebnisse

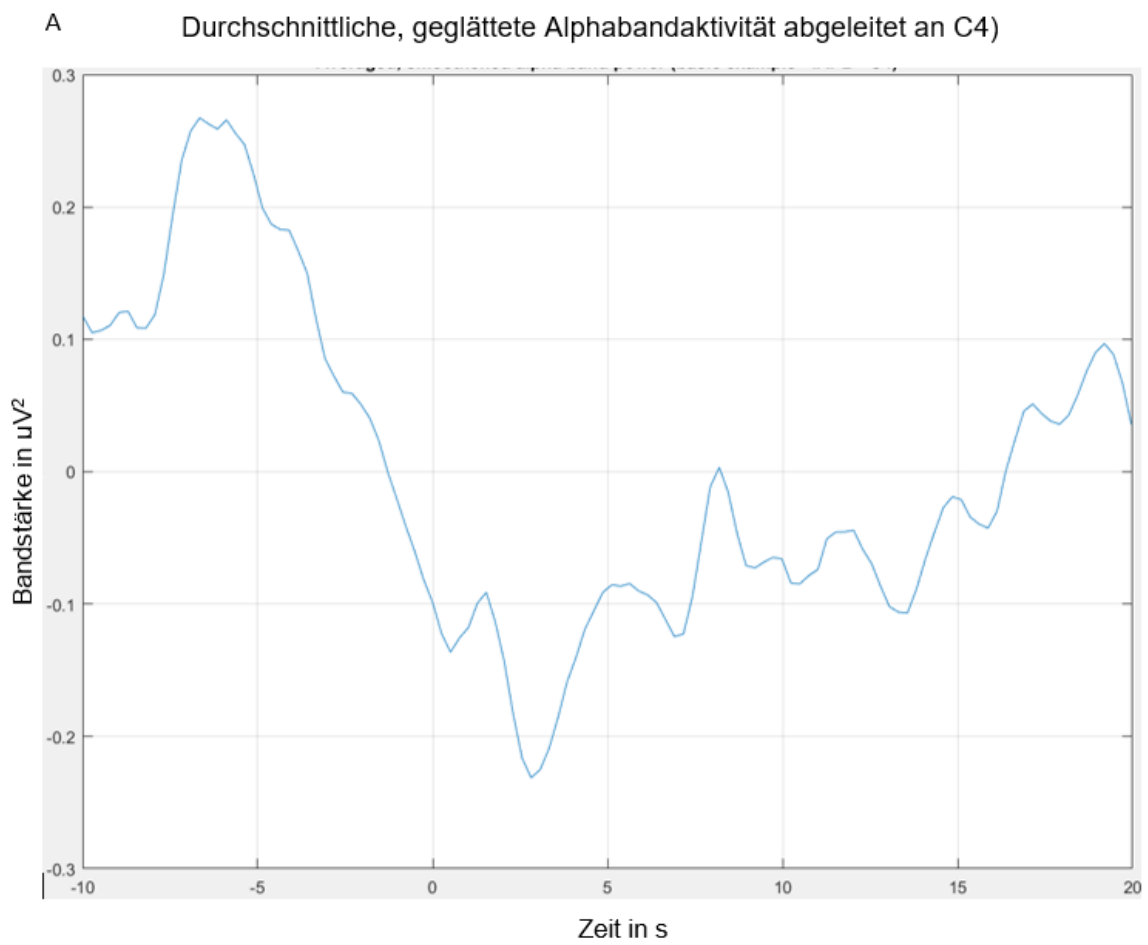
3.1. Einzelprobanden (Sensorraum)

Unser Ziel war es zu untersuchen, ob mit der leicht verfügbaren Methode des EEG fortlaufende Hirnaktivität induziert durch die motorische Aufgabe der Fingerbewegung mit einem einfachen Verfahren plausibel lokalisiert werden kann. Zur Validierung der gewählten Methode (Minimum Norm) testeten wir, ob die bekannten mit der motorischen Aufgabe einhergehenden EEG-Veränderungen (ereigniskorrelierte Synchronisation bzw. Desynchronisation, ERS bzw. ERD) im Quellenraum detektierbar sind. Zunächst ging es darum, ob der von Pfurtscheller et al. im Sensorraum beschriebene Effekt in unseren Daten nachvollziehbar war (*Pfurtscheller, G. et al., 1996*).

Aus diesem Grund analysierten wir als ersten Schritt die Daten jedes einzelnen Probanden im Sensorraum. Wir unterschieden zwischen der Fingerbewegung der linken Hand, der rechten Hand sowie beider Hände.

Die Daten jedes Probanden wurden zunächst einzeln ausgewertet. Dabei gab es Probanden, die hinsichtlich der ERD über dem Alpha-Band einen größeren Effekt zeigten als andere, was ich in den folgenden Abbildungen verdeutlichen werde. Anhand der Daten eines Probanden lässt sich ein eindeutiger Effekt nicht sicher erkennen, ein Effekt im Alpha-Band (8-12 Hz) allenfalls erahnen. Erst nach Mittelung aller Bedingungsdurchläufe ist eine Abnahme der Leistungsspektrumsdichte im

Alphafrequenzband zu erkennen (ERD) mit langsamer Resynchronisation (ERS) nach ungefähr 15 Sekunden (s. Abb. 16).



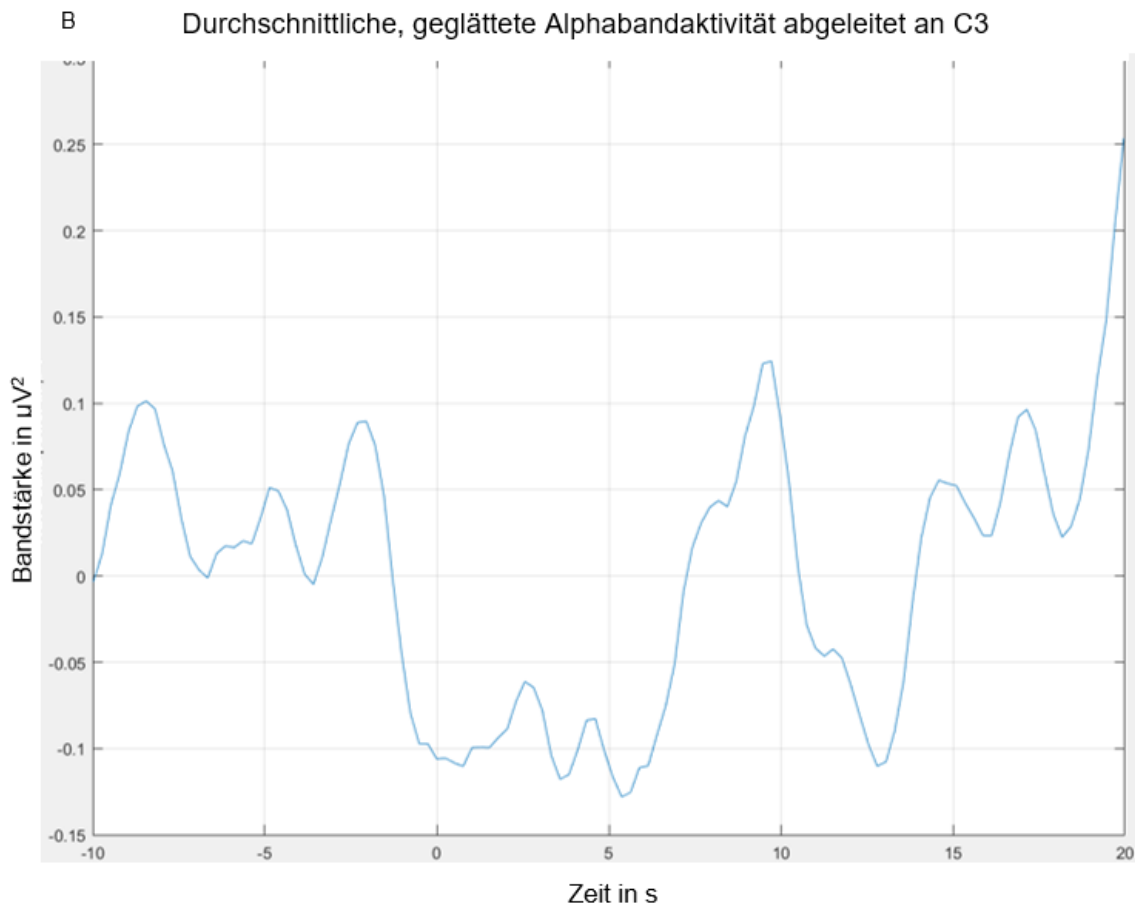


Abb. 16: Dargestellt ist die 8-12 Hz Alphabandstärke (μV^2) eines einzelnen Beispielprobanden gemessen an Elektrodenposition C3 und C4 (C3 – Cz / C4 – Cz) gemittelt über alle Segmente während des Fingertappings mit der linken (A) und der linken Hand (B) beispielhaft für einen Probanden.

0 s = Beginn des Tappings.

3.2. Gruppenanalyse (Sensorraum)

Um einen gruppentypischen Effekt zu identifizieren, führten wir eine Mittelung über alle Probanden hinweg durch. Diese Mittelung stellten wir in Form einer Grand Average Map dar. Um das Ergebnis gegenüber einem zufälligen Ergebnis abgrenzen zu können, segmentierten wir auf Probandenebene „Pseudo-Tappingepisoden“ mit zufällig gesetzten Markern.

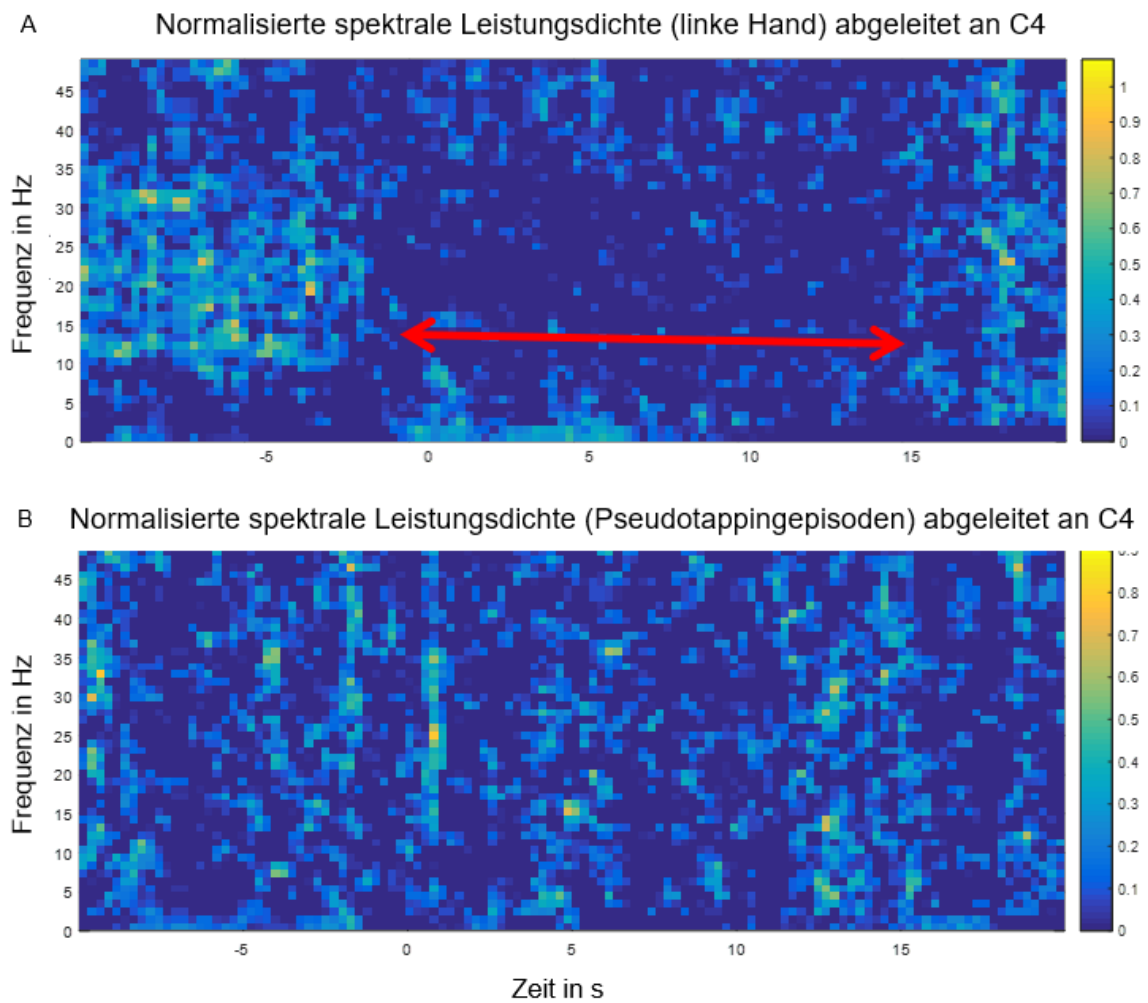


Abb. 17: Grand average der Z-normalisierten spektralen Leistungsdichte 0-45 Hz gemessen an Elektrodenposition C4 (C4-Cz) (A) während Fingertappings der linken Hand (T= 0 s Beginn des Tappings) und (B) für die zufällig generierten Segmente (Kontrolle). In die Gesamtanalyse schlossen wir immer die gleichen 30 Probandendaten ein.

0 s = Beginn des Tappings.

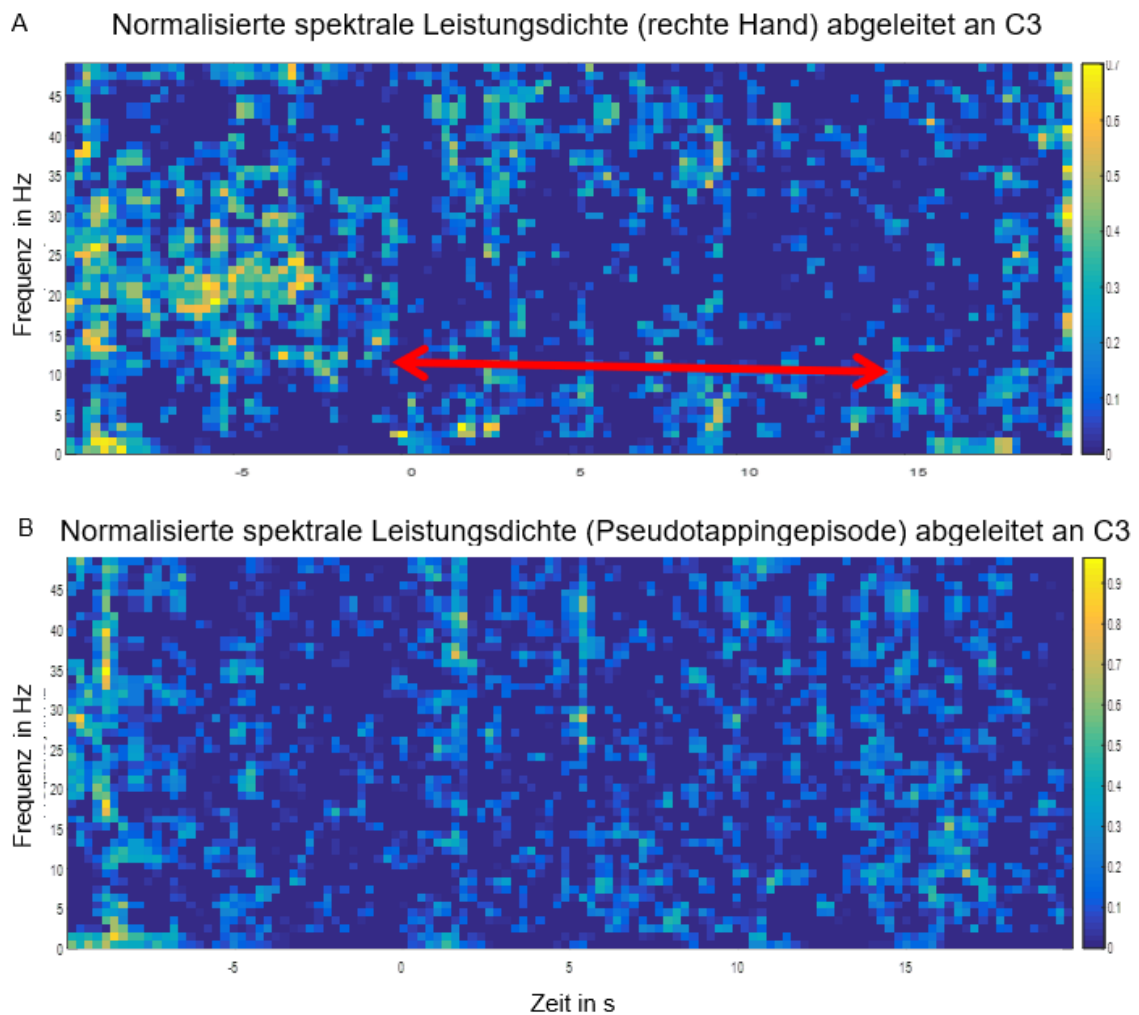


Abb. 18: Grand average der Z-normalisierten spektralen Leistungsdichte 0-45 Hz gemessen an Elektrodenposition C3 (C3-Cz) (A) während Fingertappings der rechten Hand (0 s = Beginn des Tappings) (B) für die zufällig generierten Segmente.
0 s = Beginn des Tappings.

Die Leistungsspektrumsdichte sowohl im Alpha- als auch im Betafrequenzband fiel 1-2 Sekunden vor Beginn der motorischen Bedingung erkennbar ab (Abb. 17, 18). Ca. 15 Sekunden nach Bewegungsbeginn stieg die Leistungsspektrumsdichte wieder entsprechend einer Resynchronisation an.

Alle vorgenannten Effekte waren in der Mittelung über die Spektrogramme aller Probandendaten mit den „pseudosegmentierten“ Daten nicht darstellbar.

Um unsere Beobachtungen zu formalisieren, verglichen wir die gemittelten Spektrogramme der einzelnen Probanden mit dem Gruppenergebnis mittels einer

Kreuzkorrelation. Unsere Erwartung war, dass bei „pseudosegmentierten“ Daten geringere Korrelationskoeffizienten auftreten als bei den auf dem EMG basierenden Daten. Die Ergebnisse zeigten, dass unsere Erwartungen zum größten Teil zutrafen. Es kam zu einzelnen Abweichungen, bei denen die Korrelationskoeffizienten bei zufällig segmentierten Daten größer waren als bei den auf dem EMG basierend Segmentierten. Dies war jedoch nicht signifikant häufig der Fall (Tabelle siehe Anhang: Korrelationsergebnisse der linken und rechten Hand).

3.3. Grand average (Quellenraum)

Schließlich transformierten wir die Ergebnisse in den Quellenraum. Dafür wählten wir Positionen nahe C3 und C4, neuroanatomisch mutmaßlich im Motorcortex.

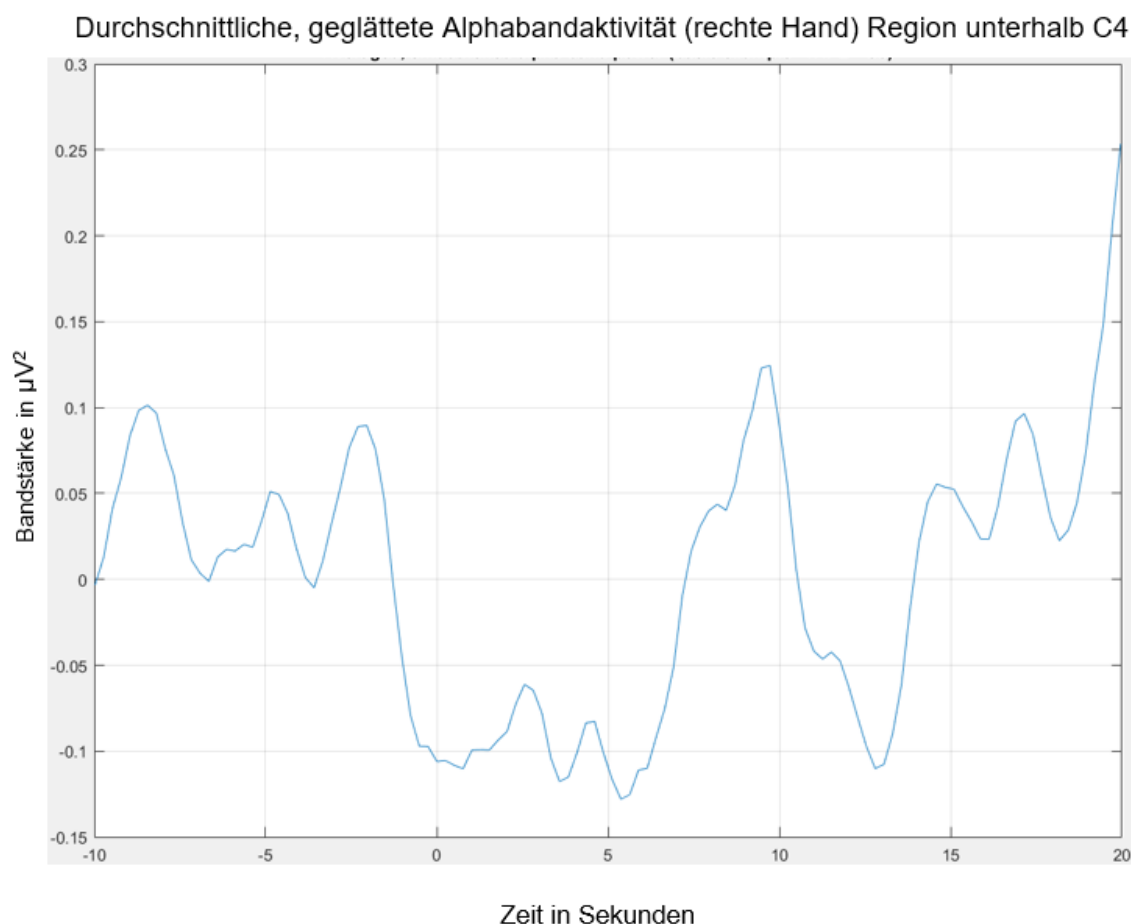


Abb. 19: Gemittelte Alpha-Band-Aktivität (Angabe in μV^2) im Quellenraum nahe der Elektrode C4 (Sensorraum) von zehn Sekunden vor bis zu 20 Sekunden nach Beginn des Tappings mit der linken

Hand. Wir sehen eine leichte Abnahme der Alphabandaktivität bis zum Zeitpunkt von 3 Sekunden nach Beginn des Tappings. Danach steigt diese wieder an.

0 s = Beginn des Tappings.

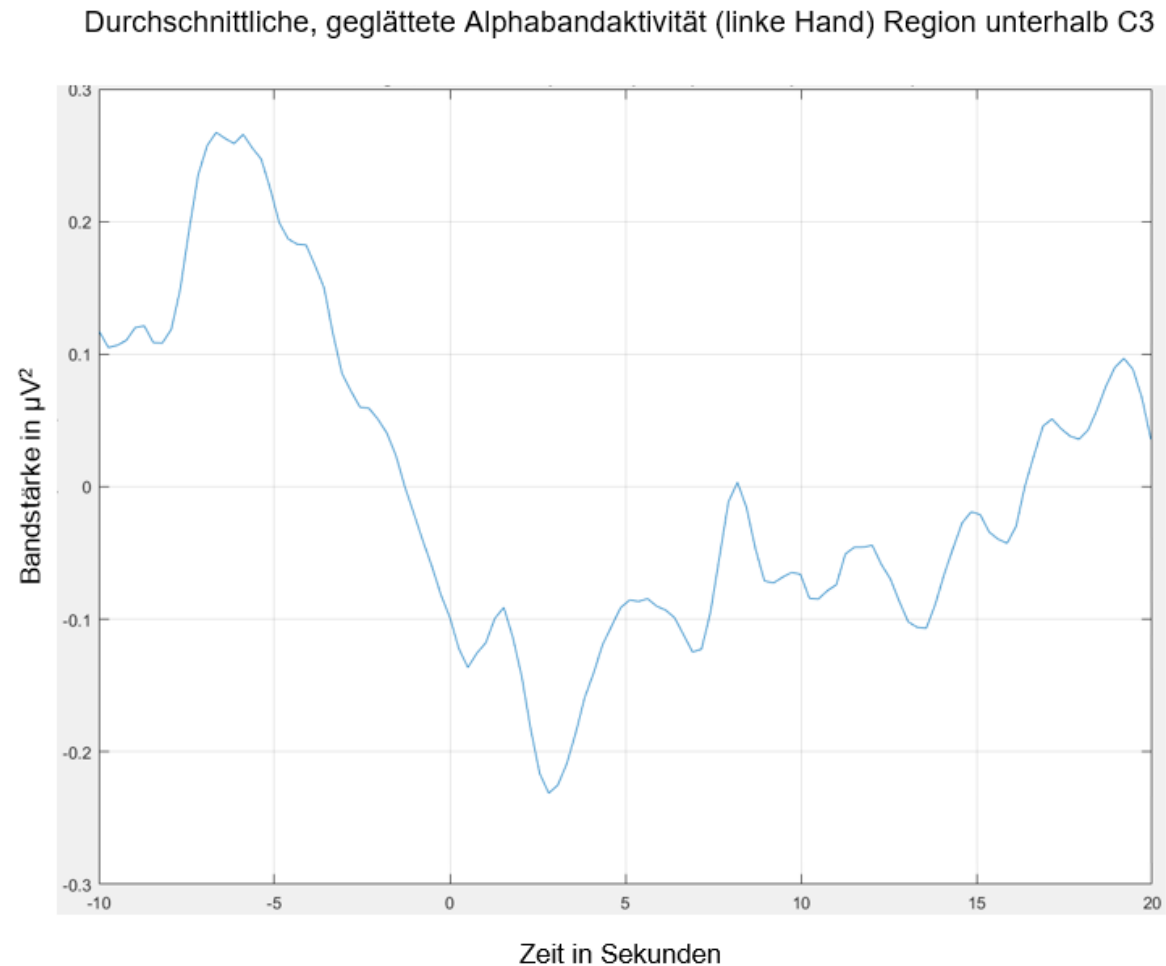


Abb. 20: Gemittelte Alpha-Band-Aktivität (Angabe in μV^2) im Quellenraum nahe der Elektrode C3 (Sensorraum) von zehn Sekunden vor bis zu 20 Sekunden nach Beginn des Tappings mit der linken Hand. Wir sehen eine leichte Abnahme der Alphabandaktivität bis zum Zeitpunkt von 3 Sekunden nach Beginn des Tappings. Danach steigt diese wieder an.

0 s. = Beginn des Tappings.

Die Alpha-Band-Power analysierten wir dahingehend, ob sich eine Spezifität bezüglich der Seite des Fingertappings und des aktivierten (kontralateralen) Kortexareals zeigte. Wir erhielten eine leichte Abnahme der Alphabandaktivität, jedoch konnten wir dieser ganz im Gegensatz zum Sensorraum keiner eindeutigen Hirnregion zuordnen. Sowohl nahe der Hirnregion C3 als auch nahe C4 und auch in der Nähe anderer Hirnregionen

zeigte sich diese Powerabnahme, unabhängig davon, ob mit der rechten, der linken oder beiden Händen getappt wurde (Abb. 21-23). Aus diesem Grund konnten wir mit unserer Methode mit Hilfe des Tappings keine Region des Gehirns identifizieren, die spezifisch für diese motorische Aufgabe ist.

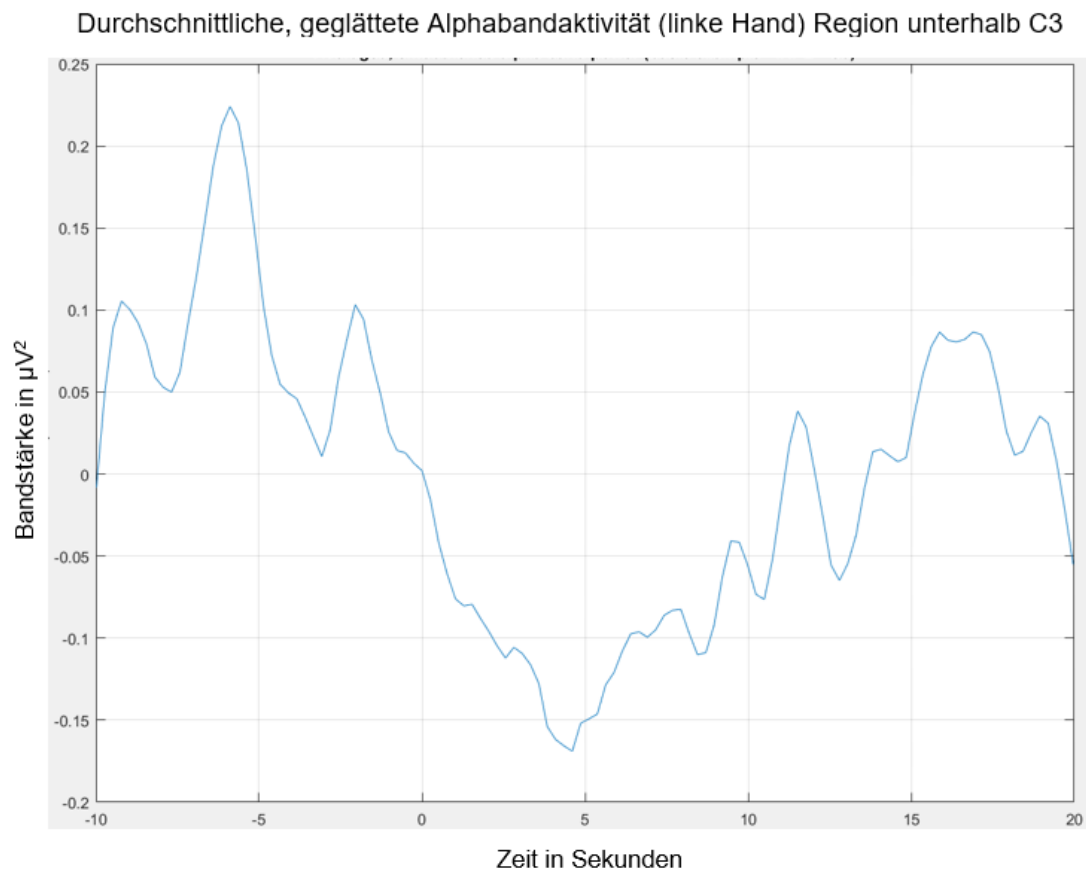


Abb. 21: Gemittelte Alpha-Band-Aktivität (Angabe in μV^2) im Quellenraum nahe der Elektrode C3 (Sensorraum) von zehn Sekunden vor bis zu 20 Sekunden nach Beginn des Tappings mit der rechten Hand. Wir sehen eine leichte Abnahme der Alphabandaktivität bis zum Zeitpunkt von 3 Sekunden nach Beginn des Tappings. Danach steigt diese wieder an.
0 s = Beginn des Tappings.

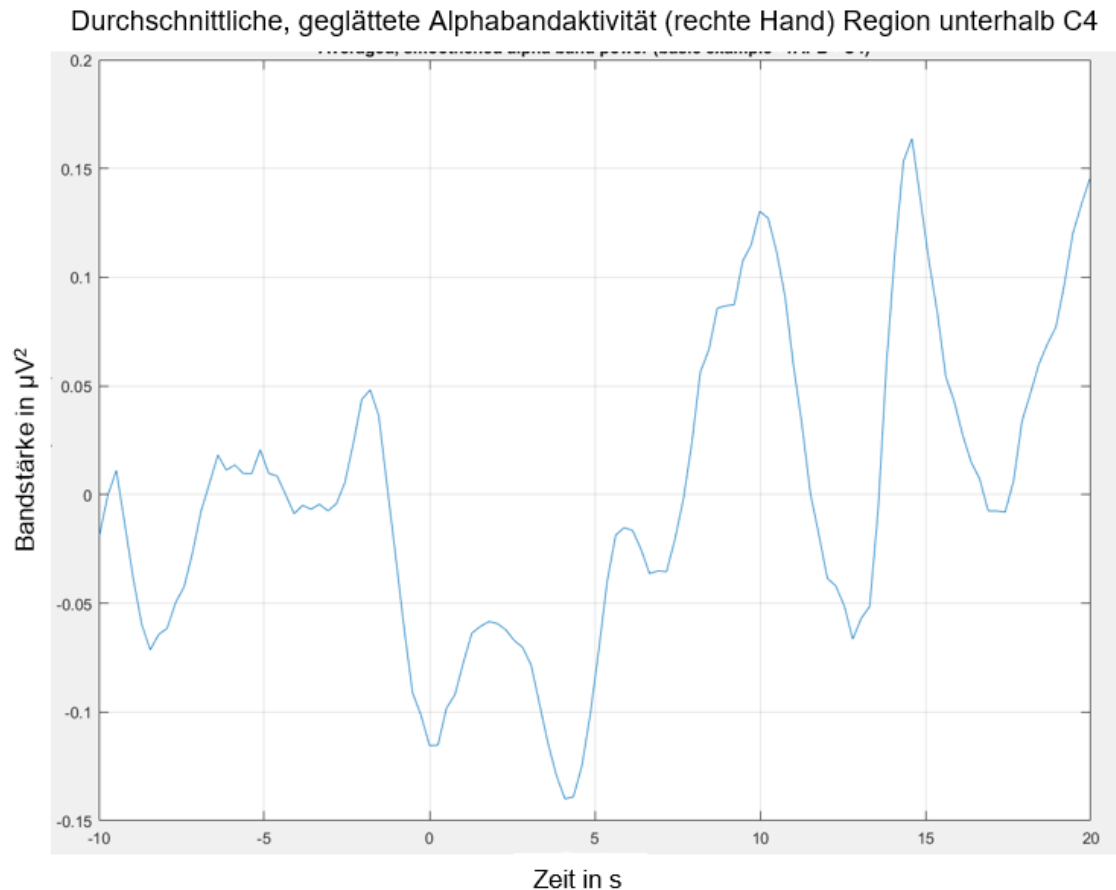


Abb. 22: Gemittelte Alpha-Band-Aktivität (Angabe in μV^2) im Quellenraum nahe der Elektrode C4 (Sensorraum) von zehn Sekunden vor bis zu 20 Sekunden nach Beginn des Tappings mit der rechten Hand. Wir sehen eine leichte Abnahme der Alphabandaktivität bis zum Zeitpunkt von 3 Sekunden nach Beginn des Tappings. Danach steigt diese wieder an.
0 s = Beginn des Tappings.

Die für den Sensorraum gezeigten Ergebnisse konnten wir im Quellenraum nicht reproduzieren. Zwar zeigte sich eine Abnahme der Leistungsspektrumsdichte im Alpha-Bereich im Quellenraum um den Zeitpunkt 0 herum (s. Abb. 19 - 22), jedoch konnten wir im Frequenzbereich zwischen 10 und 20 Hz keine Abnahme der Leistungsspektrumsdichte darstellen. Stattdessen erhielten wir eine sehr hohe Variabilität dieser über die Probanden hinweg, so dass sich nach Mittelung keine ERD oder ERS abzeichnete.

4. Diskussion der Ergebnisse

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu testen, ob es möglich ist, mit einer einfachen Quellenlokalisationsmethode EEG-Zeitreihen in den Quellenraum zu transformieren, um dort diese mit räumlicher Spezifität weiter analysieren zu können. Hierzu wählten wir zur Quellenlokalisierung das „Minimum Norm“ Verfahren, das eine Transformation mit wenigen räumlichen Vorannahmen bei begrenzter EEG-Elektrodenzahl erlaubt. Als Testdatensatz wählten wir EEGs aus, die während einer spontan selbst-initiierten isometrischen motorischen Aufgabe aufgezeichnet wurde. Wir prüften die Hypothese, ob der in der Literatur beschriebene Effekt der ereigniskorrelierten De- (ERD) bzw. Synchronisation (ERS) im Sensorraum vorhanden und nach Transformation in den Quellenraum weiterhin und an anatomisch plausibler Lokalisation (im sensomotorischen Kortex) detektierbar ist.

4.1. ERD und ERS im Sensorraum

Zunächst stellten wir uns die Frage, ob wir eine ERS/ERD wie von Pfurtscheller beschrieben mit unserem Paradigma in unseren Daten reproduzieren können (Pfurtscheller, G. et al. 1996). Diese Frage können wir eindeutig bejahen, da sich in unseren Daten eine Tapping-induzierte ERD/ERS im Sensorraum detektieren ließ. Zu Beginn des Tappings fiel besonders im Alpha- und Beta-Band eine Abnahme der Leistungsspektrumsdichte auf. Ab ca. 15s nach Bewegungsbeginn zeigte sich wieder eine Zunahme der Leistungsspektrumsdichte. Dabei begann die ERD bei den Probanden bereits kurz vor Beginn des Tappings.

Daher stellten wir uns die Frage, warum die ERD zum Teil schon vor Beginn des Tappings begann (max. ca. 2,5s davor). In der Literatur sind Planungsprozesse vor Exekution motorischer Aufgaben beschrieben (*Hoffstaedter F. et al., 2012, Paek, Andrew Y., 2014*). Ungefähr 120 ms vor Beginn der Bewegung zeigte der mediale motorische Kortex eine Abnahme der Leistungsspektrumsdichte. Gleichzeitig zeigte der primärmotorische Kortex eine Zunahme dieser (*Ball, Tonio et al., 1999*). Intendierte Handlungen bestehen aus mindestens zwei Komponenten (*Brass M, 2008*): Wählen eines geeigneten Verhaltens („was“/*what*) und Auswählen des Moments der Ausführung („wann“/*when*). Bei der *What*-Komponente werden vor allem der prämotorische Bereich und der dorsale prämotorische Kortex bilateral eingesetzt. Das

When-Network besteht aus dem superioren prä-motorischen Bereich zusammen mit Insula und Area 44 bilateral sowie bilateral anteriorem Putamen, Globus pallidus und linkem Cerebellum subkortikal (*Hoffstaedter F. et al., 2012*). Priming-Paradigmen (*Rosenbaum und Kornblum, 1982*) stellen in den Vordergrund, dass ein vorbereitender Reiz (S1), der Informationen über eine bevorstehende Bewegung vermittelt, im Kortex verarbeitet und später einen zwingenden Reiz (S2) hervorruft. Dies beschreibt die Phasen der Vorbereitung und Ausführung einer Bewegung (hier das Fingertapping) (*Deiber, M., 2012*). Damit ließe sich die auch bei uns beobachtete ERD vor Beginn des Fingertappings erklären. Die Länge dieser ERD konnten wir mit unseren ungenauen Messmethoden nicht genau quantifizieren. Diese Abnahme der Leistungsspektrumsdichte der Alpha-Aktivität unterscheidet sich von der Alphaaktivität während der eigentlichen Ausführung. Während der motorischen Präparation können unterschiedliche Alpha-Muster in Bezug auf die Amplitude der Alpha-Lateralisierung vor der Bewegung unterschieden werden. (*Deiber, M., 2012, Morash, Valerie et al., 2008.; Peters, B.O. et al., 2001.; Blankertz, B. et al., 2003.; Krauledat, M. et al., 2004.*). Die Online-Dekodierung dieses Zustands gewinnt in Gehirn-Computer-Schnittstellen besondere Aufmerksamkeit (*Morash, V. et al., 2008*). Denn obwohl Ruhe- und Bewegungszustände der Extremitäten mittels elektrophysiologischer Methoden wie dem EMG entschlüsselt werden können, ist die Ableitung der Gehirnaktivität mittels EEG eine effiziente Möglichkeit, antizipatorische Informationen über einen Probanden zu gewinnen (*Rodrigo, Miguel et al., 2011*).

In der Literatur wird der Begriff „motorisches Lernen“ für eine Vielzahl von Lernparadigmen verwendet, die Bewegung beinhalten (z. B. Konditionierung, die die Assoziation eines Reizes mit einer motorischen Reflexantwort erfordert (*Thompson R. F., 1986*) und das Erlernen der Reflexkontrolle (*Ito M., 1993*), Lernen, eine Reaktionszeit zu verbessern (*Laubach M. et al., 2000*), Lernen einer Fingertippsequenz (serielle Reaktionszeitaufgabe (*Nissen M. J. et al., 1987*)) oder Anpassen von Bewegungen an äußere Störungen (*Brashers-Krug T. et al., 1996*) (*Luft, Andreas R., 2005*). Wiederholungen der Bewegungen führen zur Aktivierung des prozeduralen Gedächtnisses (*Seitz, R. J., 2019*). Neuronale Prozesse können schneller aktiviert werden. Je häufiger eine Aufgabe oder Bewegung durchgeführt wird, desto schneller können die Informationen abgerufen werden (*Seitz, R. J., 2019*). Diesen Effekt können wir bei uns nicht nachvollziehbar reproduzieren. Dafür ist die Anzahl der Wiederholungen und die Tappingdauer nicht einheitlich und lang genug. Ca. 15

Sekunden nach Bewegungsbeginn zeigt sich bei uns im EEG eine Abnahme der Leistungsspektrumsdichte. Bei manchen Probanden tritt diese früher, bei anderen später ein. Dies könnte man durch einen „Gewöhnungseffekt“ des Gehirns nach dem initialen „Initiierungsaufwand“ erklären.

Da das Gehirn als Netzwerk fungiert, werden zwischen den verschiedenen Regionen über neuronale Netzwerke Informationen ausgetauscht. Im Sinne des von Jensen et al. vorgestellten Konzepts des „Gating by inhibition“ (in etwa zu übersetzen als „Wegbereitung bzw. -bahnung durch Hemmung“) können die als ERD und ERS beschriebenen Effekte wie folgt gedeutet werden: Informationen werden gerichtet über neuronale Pfade ausgetauscht. Ein für die Aufgabe irrelevantes Gebiet wird funktional blockiert – das sogenannte Gating durch Hemmung. Diskutiert wird hier eine Hemmung durch den inhibitorischen Neurotransmitter GABA. Die Hemmung spiegelt sich in der Oszillationsaktivität im Alpha-Band wider und verringert somit die Verarbeitungskapazität eines bestimmten Gebiets. Es zeigt sich eine Abnahme der Alphabandaktivität bei gleichzeitiger neuronaler Synchronisation im Gammaband (30–100 Hz) (*Ole Jensen, 2010*). Dies steht im Gegensatz zu der „kortikalen Leerlaufhypothese“ (*cortical idling*) Pfurtschellers (*Pfurtscheller et al., 1996*), die von der Beobachtung genährt wird, dass Alphaaktivität zunimmt während entspannten Wachseins ohne explizit aktive Kognitionsprozesse. Gegen die Hypothese von Pfurtscheller et al. spricht, dass die Alpha-Aktivität über dem visuellen Cortex bei motorischen Aufgaben zunimmt und umgekehrt (*Pfurtscheller, 1992*). Darüber hinaus gibt es weitere Studien zur Speicherung von Bildern oder Begriffen im Arbeitsgedächtnis und Studien zur räumlichen Aufmerksamkeit, die nahe legen, dass das EEG ein Gating durch Hemmung widerspiegelt (*Ole Jensen, 2010*).

4.2. ERS und ERD im Quellenraum

Da die Daten im Sensorraum die schon von Pfurtscheller et al. beschriebenen ERD und ERS im Zusammenhang mit der motorischen Bewegung des Fingertapping zeigten, widmeten wir uns im Anschluss der Frage, ob es uns gelingt, eine ERD und ERS auch im Quellenraum für diese motorische Aufgabe nachzuweisen. Wir überprüften die Hypothese, ob wir mittels der Minimum Norm Methode eine ERD und ERS auch im Quellenraum reproduzieren können und ob deren Lokalisation plausibel

ist. Im Quellenraum konnten wir jedoch auf Gruppenebene keine signifikanten Effekte im Sinne einer ERD oder ERS reproduzieren: Es zeigte sich bei einzelnen Probanden eine ERD im Quellenraum, während andere zur gleichen Zeit eine ERS zeigten, sodass nach Mittelung über alle Probanden ein signifikanter Effekt ausblieb. Entsprechend konnten wir im Quellenraum auch keine ERD/ERS im Bereich des somatosensorischen Cortex lokalisieren.

Eine mögliche Ursache dieses Negativergebnisses im Quellenraum könnte die Aktivierung verschiedener motorischer Subareale bei jeder Person sein. Mit Hilfe von fMRT-Aktivierungskarten wurde die Konstellation der aktiven Bereiche bei verschiedenen Personen berechnet. Es zeigte sich, dass neben dem primären sensomotorischen Kortex, der bei allen Personen aktiv war, bei jeder Person verschiedene Bereiche des sekundären motorischen Kortex aktiviert werden (*Ball, Tonio, 1999*). Die gesammelten Daten dieser subjektübergreifenden Variabilität deuten darauf hin, dass das kortikale Motorsystem nicht generell global aktiviert ist, sondern dass selbst während einer motorischen Aufgabe bei verschiedenen Personen unterschiedliche Untergruppen von kortikalen motorischen Bereichen die Aufgabe erfüllen, während andere im Ruhezustand bleiben. Selbst die zeitlichen Aktivierungsmuster zeigten für jede Person charakteristische Merkmale, was zu einem einzigartigen zeitlichen Aktivierungsmuster für jeden dieser Bereiche führte (*Ball, Tonio, 1999*). Diese Spezifität bezüglich der zeitlichen Aktivierung und der Lokalisation fand in unserer Analyse keine Berücksichtigung und könnte erklären, warum sich bei der Mittelung über alle Probanden hinweg im Quellenraum keine einheitliche ERD/ERS zeigte.

Darüber hinaus berücksichtigten wir nicht die Frage, wie bestimmte Bereiche gehemmt werden, während andere an der Exzitation einer Bewegung beteiligt sind. Da sich diese Vorgänge in unterschiedlichen Frequenzbändern widerspiegeln (Alpha- und Gamma-Band), müssten Wechselwirkungen zwischen Frequenzen berücksichtigt werden (*Jensen, Ole, 2010*). Die Betrachtung nur einer oder zweier Frequenzbänder wie bei uns kann das Ergebnis verfälschen.

4.3. Limitation der Methode

Limitiert wird unser Quellenlokalisationsverfahren durch die – zur praktikablen Bedsideanwendung bewusst - begrenzte Elektrodenzahl. Ein EEG mit mehr und entsprechend dichter gesetzten Elektroden könnte eine genauere Quellenanalyse gewährleisten (*Michel, C.M. et al., 2004*). Passend zur begrenzten Elektrodenanzahl bedienen wir uns auch eines verhältnismäßig einfachen Inversmodells (*Minimum Norm*), welches allenfalls annäherungsweise realistischen anatomischen Verhältnisse gerecht wird: Es nimmt eine Kugelform anstelle der realen z.B. mittels MRT messbaren exakten Schädelform an, zudem berücksichtigt es nur 3 als Kugel geschichtete Gewebearten und nicht alle unterschiedlichen Gewebeschichten (z.B. Hirngewebe, Liquor, Knochen, Kopfschwarte) mit ihren jeweils eigenen elektrischen Leitfähigkeiten (*Michel, C.M. et al., 2004*).

Als Lösung dieser Limitationen bietet sich neben der Verwendung eines hoch aufgelösten EEGs mit 64 und mehr Elektroden die Wahl eines aufwändigeren Quellenmodells und Messung und Übermittlung der exakten Elektrodenpositionen an, wobei damit die Praktikabilität der Methode kompromittiert wird.

4.4. Ausblick

Als erster Schritt gelang es uns, das EEG im Sensorraum zu analysieren, bei einzelnen Probanden mit plausibler räumlicher Rekonstruktion im Quellenraum, allerdings noch mit fehlender räumlicher Verlässlichkeit auf Gruppenebene. Prinzipiell kann die resultierende Datenreihe in Analogie zu einer BOLD-fMRT Zeitreihe mit bekanntem räumlichem Ursprung gesehen werden, mit nunmehr allerdings deutlich höherer zeitlicher Auflösung.

Mit aufwändigeren Methoden erwarten wir einen Effekt als Ergebnis der Analyse auch auf Gruppenebene, d.h. allgemein verlässliche Angaben im Quellenraum, so dass Signalanalyseverfahren zum Beispiel von fMRT- auf EEG-Zeitserien übertragen und vorhandene Erkenntnisse dank höherer zeitlicher Auflösung erweitert werden können. Es sollte gelingen, durch eine optimierte Auswahl einer Kombination aus gerade ausreichend vielen EEG-Elektroden mit einem möglichst wenig aufwändigen

Inversmodell doch eine beherrschbare und am Krankenbett realisierbare Methodik zu etablieren, um den Nutzen des EEGs zu erweitern und weiter zu verbreiten.

4.5. Zusammenfassung

Insgesamt konnten wir zeigen, dass schon einfache Methoden ausreichen, um die Ergebnisse von Pfurtscheller et al. im Sensorraum zu reproduzieren. Wir konnten im EEG nachvollziehen, dass das Ausführen einer motorischen Aufgabe eine Desynchronisation über der EEG-Ableitung an bestimmten Elektrodenpunkten (C3 und C4) v. a. im Alpha- und Beta-Frequenzband ergibt. Dies verdeutlichte sich besonders bei der Gruppenanalyse aller Probandendaten. So zeigten sich zu Beginn des Fingertappings eine ERD und ca. 10-15 Sekunden nach Beginn eine Resynchronisation im EEG. Leider konnten wir ähnliche Ergebnisse nach Transformation des EEGs in den Quellenraum mittels einer einfachen Methode nicht verlässlich erzielen. Schließlich fragten wir, ob die Effekte mit plausibler anatomischer (Tiefen-)Auflösung nachweisbar sind als Ausgangspunkt für mögliche weitere Analysen mit räumlicher Auflösung. Hier zeigte sich keine signifikante ERD am erwarteten Ort (insbesondere motorkortikal) während des Fingertappings. Stattdessen war nur ein geringer Unterschied zwischen motorischer Ruhe und Fingerbewegung zu erkennen. Dies führen wir auf die Limitationen unserer gewollt einfachen Methode zurück: die begrenzte Elektrodenzahl und das relativ einfache Quellenlokalisationsmodell. Allerdings könnte nach Optimierung des Versuchsaufbaus und der Analysen eine bessere Quellenlokalisierung erzielt werden. Weiterführende Studien sollten hier ansetzen.

5. Anhang

Linke Hand: Vergleich der Korrelationsergebnisse der gemittelten Spektrogramme der einzelnen Probanden während des Tappings mit der linken Hand und während Pseudotappingepisoden mit dem Gruppenergebnis mittels einer Kreuzkorrelation (Sensorraum)

T-Test Ergebnisse:

	Untere Bandgrenze	Obere Bandgrenze	Signifikanz	P-Wert
Alpha	8	13	0	1
Beta	16	31	0	1
Theta	4	7	0	1
Delta	1	3	0	1

Proband	Alpha	Beta	Theta	Delta
1	'0.2989'	'0.3135'	'0.3013'	'0.3065'
2	'0.4356'	'0.4047'	'0.2741'	'0.3325'
3	'0.4120'	'0.3146'	'0.2649'	'0.3337'
4	'0.3644'	'0.2747'	'0.3019'	'0.4092'
5	'0.2683'	'0.4112'	'0.2472'	'0.2805'
6	'0.3056'	'0.3387'	'0.2691'	'0.3089'
7	'0.3821'	'0.3384'	'0.3418'	'0.2904'
8	'0.2356'	'0.3247'	'0.2458'	'0.4172'
9	'0.4093'	'0.4021'	'0.2801'	'0.3055'
10	'0.3591'	'0.3511'	'0.2749'	'0.3393'

11	'0.4441'	'0.3858'	'0.3541'	'0.2975'
12	'0.2903'	'0.3067'	'0.3421'	'0.3286'
13	'0.2866'	'0.3007'	'0.3381'	'0.3732'
14	'0.4089'	'0.3308'	'0.2940'	'0.2628'
15	'0.2568'	'0.2985'	'0.2484'	'0.3706'
16	'0.2320'	'0.3273'	'0.2402'	'0.3005'
17	'0.2634'	'0.2707'	'0.3170'	'0.3749'
18	'0.2357'	'0.4004'	'0.3338'	'0.4522'
19	'0.3531'	'0.3833'	'0.3195'	'0.3758'
20	'0.3315'	'0.3514'	'0.2323'	'0.2722'
21	'0.2910'	'0.3098'	'0.2473'	'0.3102'
22	'0.2880'	'0.2612'	'0.2522'	'0.2730'
23	'0.3519'	'0.2991'	'0.2695'	'0.3974'
24	'0.4557'	'0.2974'	'0.2381'	'0.3456'
25	0,3518	'0.3302'	'0.2820'	'0.3094'
26	'0.2233'	'0.2782'	'0.2246'	'0.3704'
27	'0.2561'	'0.2502'	'0.3601'	'0.3907'
28	'0.2811'	'0.2607'	'0.2595'	'0.3085'
29	'0.3422'	'0.3435'	'0.2820'	'0.3817'
30	'0.3357'	'0.3279'	'0.2739'	'0.3010'
Min	'0.2233'	'0.2502'	'0.2246'	'0.2628'
Mean	'0.3250'	'0.3263'	'0.2837'	'0.3373'
Max	'0.4557'	'0.4112'	'0.3601'	'0.4522'

Tabelle 1: Korrelationsergebnisse der gemittelten Spektrogramme der einzelnen Probanden während des Tappings mit der linken Hand mit dem Gruppenergebnis -

Rot markiert sind Korrelationsergebnisse, die bei den Tappingepisoden niedriger als bei Pseudotappingepisoden sind.

Proband	Alpha	Beta	Theta	Delta
1	'0.2868'	'0.2677'	'0.3128'	'0.3046'
2	'0.2526'	'0.2698'	'0.3042'	'0.3080'
3	'0.2932'	'0.2811'	'0.3057'	'0.2534'
4	'0.2761'	'0.2883'	'0.3310'	'0.2991'
5	'0.2526'	'0.4112'	'0.2472'	'0.2805'
6	'0.3041'	'0.3387'	'0.2691'	'0.3089'
7	'0.2490'	'0.2845'	'0.3467'	'0.2799'
8	'0.2713'	'0.2913'	'0.2801'	'0.2844'
9	'0.2397'	'0.2823'	'0.2652'	'0.2666'
10	'0.2257'	'0.2569'	'0.2709'	'0.2164'
11	'0.3153'	'0.3858'	'0.3541'	'0.2975'
12	'0.3031'	'0.2688'	'0.3360'	'0.3194'
13	'0.2501'	'0.2620'	'0.2581'	'0.3076'
14	'0.2730'	'0.3038'	'0.2731'	'0.2523'
15	'0.3019'	'0.2844'	'0.2473'	'0.2638'
16	'0.2617'	'0.2694'	'0.3166'	'0.3372'
17	'0.2788'	'0.2663'	'0.2866'	'0.3208'
18	'0.2533'	'0.2952'	'0.2662'	'0.3212'
19	'0.2486'	'0.2540'	'0.3296'	'0.2629'
20	'0.2631'	'0.2663'	'0.2167'	'0.3265'
21	'0.3026'	'0.2687'	'0.2516'	'0.2567'
22	'0.2673'	'0.2601'	'0.3323'	'0.2981'

23	'0.3153'	'0.2549'	'0.3708'	'0.3255'
24	'0.2286'	'0.2888'	'0.3213'	'0.3010'
25	'0.2730'	'0.2658'	'0.2622'	'0.2092'
26	'0.2518'	'0.2767'	'0.3407'	'0.2690'
27	'0.2743'	'0.2521'	'0.2845'	'0.2805'
28	'0.2862'	'0.2809'	'0.2594'	'0.3321'
29	'0.2503'	'0.2878'	'0.2721'	'0.2793'
30	'0.2502'	'0.3207'	'0.2683'	'0.3461'
Min	'0.2257'	'0.2427'	'0.2167'	'0.2092'
Mean	'0.2702'	'0.2753'	'0.2926'	'0.2898'
Max	'0.3153'	'0.3207'	'0.3708'	'0.3561'

Tabelle 2: Korrelationsergebnisse der gemittelten Spektrogramme der einzelnen Probanden während Pseudotappingepisoden mit dem Gruppenergebnis - Rot markiert sind Korrelationsergebnisse, die bei den Tappingepisoden niedriger als bei Pseudotappingepisoden sind.

Rechte Hand: Vergleich der Korrelationsergebnisse der gemittelten Spektrogramme der einzelnen Probanden während des Tappings mit der rechten Hand und während Pseudotappingepisoden mit dem Gruppenergebnis mittels einer Kreuzkorrelation (Sensorraum)

T-Test Ergebnisse:

	Untere Bandgrenze	Obere Bandgrenze	Signifikanz	P- Wert	Konfidenzintervall
Alpha	8	13	0	1	'-2.823476e-02 - 2.823476e-02'
Beta	16	31	0	1	'-2.425346e-02 - 2.425346e-02'
Theta	4	7	0	1	'-3.801921e-02 - 3.801921e-02'
Delta	1	3	0	1	'-3.685430e-02 - 3.685430e-02'

Proband	Alpha	Beta	Theta	Delta
1	'0.2772'	'0.2926'	'0.2380'	'0.2398'
2	'0.3117'	'0.3787'	'0.2469'	'0.3638'
3	'0.2918'	'0.2833'	'0.2723'	'0.3621'
4	'0.2683'	'0.2649'	'0.2508'	'0.3207'
5	'0.2504'	'0.3058'	'0.3809'	'0.2364'
6	'0.2798'	'0.2629'	'0.2644'	'0.3120'
7	'0.3018'	'0.3571'	'0.2016'	'0.3314'

8	'0.2546'	'0.2773'	'0.3247'	'0.3374'
9	'0.3952'	'0.4027'	'0.2320'	'0.3101'
10	'0.3330'	'0.4211'	'0.3215'	'0.4445'
11	'0.3818'	'0.4082'	'0.2062'	'0.4504'
12	'0.2896'	'0.3141'	'0.2770'	'0.3247'
13	'0.3207'	'0.4301'	'0.2911'	'0.3828'
14	'0.3192'	'0.2395'	'0.2587'	'0.3220'
15	'0.3028'	'0.2559'	'0.2710'	'0.3580'
16	'0.2711'	'0.3258'	'0.2953'	'0.3267'
17	'0.2454'	'0.2568'	'0.2735'	'0.3582'
18	'0.2542'	'0.3845'	'0.2754'	'0.3490'
19	'0.3041'	'0.3391'	'0.2752'	'0.4325'
20	'0.3418'	'0.3050'	'0.2977'	'0.3640'
21	'0.2722'	'0.2793'	'0.2865'	'0.4109'
22	'0.2652'	'0.2372'	'0.2914'	'0.2760'
23	'0.3270'	'0.3391'	'0.2109'	'0.5105'
24	'0.3528'	'0.3036'	'0.2655'	'0.2908'
25	'0.2540'	'0.2920'	'0.2956'	'0.3056'
26	'0.2545'	'0.3153'	'0.2830'	'0.2650'
27	'0.2964'	'0.3322'	'0.2830'	'0.3851'
28	'0.3525'	'0.2390'	'0.2699'	'0.2972'
29	'0.2598'	'0.3417'	'0.3720'	'0.3157'
30	'0.2714'	'0.2670'	'0.2551'	'0.3030'
Min	'0.2454'	'0.2372'	'0.2016'	'0.2364'
Mean	'0.2867'	'0.3151'	'0.2756'	'0.3429'

Max	'0.3952'	'0.4301'	'0.3809'	'0.5105'
------------	----------	----------	----------	----------

Tabelle 3: Korrelationsergebnisse der gemittelten Spektrogramme der einzelnen Probanden während des Tappings mit der rechten Hand mit dem Gruppenergebnis

Proband	Alpha	Beta	Theta	Delta
1	'0.2770'	'0.2894'	'0.2613'	'0.3377'
2	'0.3725'	'0.3068'	'0.2704'	'0.3417'
3	'0.3319'	'0.2824'	'0.2880'	'0.3952'
4	'0.3113'	'0.2458'	'0.2875'	'0.4176'
5	'0.2517'	'0.2497'	'0.2696'	'0.3180'
6	'0.2617'	'0.2563'	'0.3011'	'0.3730'
7	'0.3097'	'0.3119'	'0.2908'	'0.2876'
8	'0.2749'	'0.2551'	'0.2379'	'0.2892'
9	'0.2709'	'0.3440'	'0.3310'	'0.4471'
10	'0.3258'	'0.2704'	'0.2454'	'0.3688'
11	'0.3202'	'0.2556'	'0.3151'	'0.3245'
12	'0.2737'	'0.2929'	'0.2920'	'0.3239'
13	'0.2720'	'0.2826'	'0.2723'	'0.3138'
14	'0.2828'	'0.3516'	'0.3151'	'0.4479'
15	'0.2451'	'0.2591'	'0.2748'	'0.2409'
16	'0.2494'	'0.2830'	'0.2984'	'0.3176'
17	'0.2795'	'0.2706'	'0.2279'	'0.3392'
18	'0.2624'	'0.2782'	'0.2619'	'0.4009'
19	'0.3026'	'0.3124'	'0.2672'	'0.2630'

20	'0.2826'	'0.2809'	'0.3053'	'0.2706'
21	'0.2502'	'0.3315'	'0.2719'	'0.3941'
22	'0.2209'	'0.2544'	'0.2101'	'0.2803'
23	'0.3241'	'0.2675'	'0.2680'	'0.4668'
24	'0.2510'	'0.2492'	'0.2528'	'0.3169'
25	'0.2630'	'0.2441'	'0.2818'	'0.2786'
26	'0.2576'	'0.2678'	'0.2783'	'0.4389'
27	'0.2777'	'0.2492'	'0.2975'	'0.2664'
28	'0.2913'	'0.2605'	'0.2086'	'0.3120'
29	'0.2997'	'0.2558'	'0.2746'	'0.2613'
30	'0.2784'	'0.3354'	'0.2514'	'0.3178'
Min	'0.2209'	'0.2441'	'0.2086'	'0.2409'
Mean	'0.2824'	'0.2798'	'0.2736'	'0.3384'
Max	'0.3725'	'0.3516'	'0.3310'	'0.4668'

Tabelle 4: Korrelationsergebnisse der gemittelten Spektrogramme der einzelnen Probanden während Pseudotappingepisoden mit dem Gruppenergebnis

Quellenverzeichnis

Bähr, Frotscher – Neurologisch-topische Diagnostik: S. 285 ff. (10. Aufl.), 2014

Ball, Tonio, Schreiber, Axel, Feige, Bernd, Wagner, Michael, Lücking, Carl Hermann and Kristeva-Feige, Romyana: The Role of Higher-Order Motor Areas in Voluntary Movement as Revealed by High-Resolution EEG and fMRI. February 16, 1999. Başar E, Yordanova J, Kolev V, Başar-Eroglu C.: Is the alpha rhythm a control parameter for brain responses? In: Biol Cybern. 76(6):471-80, 1997

Bast, T.: Quellenanalyse epileptischer Aktivität – Methodischer Ansatz (Springer), 2011

Berger, Hans: Das Elektrenkephalogramm des Menschen. In: Nova Acta Leopoldina, Bd. 6, Nr. 38, S. 173–309, 1938/39

Blankertz, B., Dornhege, G., Schafer, C., Krepki, R., Kohlmorgen, J, Muller, K. R., Losch, F., Kunzmann, V. and Curio, G.: Boosting bit rates and error detection for the classification of fast-paced motor commands based on single-trial eeg analysis. IEEE Transactions Neural Systems Rehabilitation Engineering, vol. 11, no. 127, 2003.

Bradley, Allison; Yao, Jun; Dewald, Jules; Richter, Claus-Peter: Evaluation of Electroencephalography Source Localization Algorithms with Multiple Cortical

Brass M, Haggard P.: The what, when, whether model of intentional action. Neuroscientist. 14:319—325, 2008

Brashers-Krug T., Shadmehr R., and Bizzi E.: Consolidation in human motor memory. Nature 382, 252–255, 1996

Sources. In: PloS one 11 (1), e0147266. DOI: 10.1371/journal.pone.0147266; 2016

Adams, Brian: Beamforming Algorithms Technique by Using MVDR and LCMV; 2016

Choi, J.H.; Koch, K.P.; Poppendieck, W.; Lee, M.; Shin, H.-S.: High resolution electroencephalography in freely moving mice. Journal of neurophysiology 104, Nr.3, S.1825-1834, 2010

De Munck, Jan C.; H. Wolters, Carsten; Clerc, Maureen: EEG and MEG: forward modelling} (Zeitschriftenaufsatz); (John C. Mosher, Richard M. Leahy, and Paul S. Lewis: EEG and MEG: Forward Solutions for Inverse Methods aus IEEE Transactions On Biomedical Engineering, Vol. 46, No. 3, p. 245, 1999

Deiber, Marie-Pierre, Sallard, Etienne, Ludwig, Catherine, Ghezzi, Catherine, Barral, Jérôme and Ibañez, Vicente: EEG alpha activity reflects motor preparation rather than the mode of action selection. Front. Integr. Neurosci., 14 August 2012
Dujardin K, Bourriez JL, Derambure P, Guieu JD.: Topographical study of event-related desynchronization: value in the psychophysiologic approach to cognitive processes; Neurophysiol Clin., 1993

Erbil N, Ungan P.: Changes in the alpha and beta amplitudes of the central EEG during the onset, continuation, and offset of long-duration repetitive hand movements. In: Brain Res. 2007 Sep 12;1169:44-56. Epub 2007 Jul 17.

Feser, M.: Physik der Elektroenzephalographie. Konzeption eines Schülerforschungstages. 2013

Gehlen, Walter und Delank, Hans-Walter: Neurologie (12. Aufl.), S.80, 81, 2010

Gorodnitsky, I.F. et al.: Neuromagnetic source imaging with FOCUSS: a recursive weighted minimum norm algorithm, Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 95, 1995.

Hallez, Hans; Vanrumste, Bart; Grech, Roberta; Muscat, Joseph; Clercq, Wim de; Vergult, Anneleen et al.: Review on solving the forward problem in EEG source analysis. In: Journal of neuroengineering and rehabilitation 4, S. 46. DOI: 10.1186/1743-0003-4-46; 2007

Hamalainen, M.S., et al., Interpreting Measured Magnetic Fields of the Brain: Estimates of Current Distributions, Report TKK-F-A559, 1984.
Haimovici, A., E. Tagliazucchi, P. Balenzuela and H. Laufs: On wakefulness fluctuations as a source of BOLD functional connectivity dynamics. Sci Rep 7(1): 5908, 2017

Hoffstaedter, F., C. Grefkes, K. Zilles and S. B. Eickhoff: The "what" and "when" of self-initiated movements. *Cereb Cortex* 23(3): 520-530, 2013

Ito M.: Neurophysiology of the nodulofloccular system. *Rev. Neurol. (Paris)* 149, 692–697, 1993

Jasper, H.H: The Ten-Twenty Electrode System of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371-37, 1958

Jatoi, M.A.; Kamela, N.; Malika, A. S. et al.: A survey of methods used for source localization using EEG signals; In: *Biomedical Signal Processing and Control* 11 (2014) 42–52. ISSN: 1746-8094, 2014

Jensen, Ole and Mazaheri, Ali: Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Frontiers in human neuroscience*, 2010

Kaupp, Peter: Berger, Hans. In: Ders.: Von Aldenhoven bis Zittler. Mitglieder der Burschenschaft Arminia auf dem Burgkeller-Jena, die in den letzten 100 Jahren im öffentlichen Leben hervorgetreten sind. Selbstverlag, Dieburg 2000

Knaut, P., F. von Wegner, A. Morzelewski and H. Laufs: EEG-correlated fMRI of human alpha (de-)synchronization. *Clinical Neurophysiology* 130(8): 1375-1386. 2019

Koessler L.: Automated cortical projection of EEG sensors: anatomical correlation via the international 10-10-system, 2009

Krauledat, M., Dornhege, G., Blankertz, B., Losch, F., Curio, G. and Miller, K. R.: Improving speed and accuracy of brain-computer interfaces using readiness potential features. *Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 4511–4515, 2004.

Laubach M., Wessberg J., and Nicolelis M. A.: Cortical ensemble activity increasingly predicts behaviour outcomes during learning of a motor task. *Nature* 405, 567–571, 2000

Laufs, H.: Linking generalized spike-and-wave discharges and resting state brain activity by using EEG/fMRI in a patient with absence seizures, 2006

Laufs, H.: Endogenous brain oscillations and related networks detected by surface EEG-combined fMRI. *Hum Brain Mapp* 29, 762-769., 2008

Lopes da Silva, F.H.: Intracerebral Sources Reconstructed on the Basis of High-Resolution Scalp EEG and MEG. *Brain Topogr* 32, 523-526., 2019

Luft, Andreas R. and Buitrago, Manuel M: Stages of Motor Skill Learning, *Molecular Neurobiology*, 2005

Mayer, J.: Funktionen bestimmter Nervenkernegruppen, Tutorial Universität zu Stuttgart, 2014

Michel, C.M., Murray, M.M., Lantz, G., Gonzalez, S., Spinelli, L., Grave de Peralta, R.: EEG source imaging. *Clin Neurophysiol* 115, 2195-2222, 2004

Morash, Valerie, Bai, Ou, Furlani, Stephen, Lin, Peter and Hallett, Mark: Classifying eeg signals preceding right hand, left hand, tongue, and right foot movements and motor imageries, *Clinical Neurophysiology*, vol. 119, no. 11, pp. 2570 – 2578, 2008.

Mosher, J.C., Leahy, R.M.: Source localization using recursively applied and projected (RAP) MUSIC, *IEEE Trans. Signal Process.* 47 (February (2)) (1999) 332–340. Nissen M. J., Knopman D. S., and Schacter D. L.: Neurochemical dissociation of memory systems. *Neurology* 37, 789–794, 1987

Nunez, P.L., Wingeier, B.M., Silberstein, R.B.: Spatial-temporal structures of human alpha rhythms: theory, microcurrent sources, multiscale measurements, and global binding of local networks. *Hum Brain Mapp* 13, 125-164., 2001

Paek, Andrew Y.: Decoding repetitive finger movements with brain activity acquired via non-invasive electroencephalography. *Front Neuroeng* 7:3, 2014

Pascual, R.D. et al.: Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain, *Int. J. Psychophysiol.* 18 (49–65), 1994.

Pascual, R.D. et al.: Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA), *Techn. Details Methods Findings Exp. Clin. Pharmacol.* 24D (5–12), 2002. Peters, B.O., Pfurtscheller, G. and Edlinger, G.: Automatic differentiation of

multichannel eeg signals, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 48, no. 1, 2001.

Pfurtscheller, G.; Event-related synchronization (ERS): an electrophysiological correlate of cortical areas at rest. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 83, 62–69, 1992

Pfurtscheller, G.; Stancak, A., JR; Neuper, C.: Event-related synchronization (ERS) in the alpha band--an electrophysiological correlate of cortical idling: a review. In: *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology* 24 (1-2), S. 39–46, 1996

Plummer C.: Interictal and ictal source localization for epilepsy surgery using high-density EEG with MEG: a prospective long-term study, 2019; Ikeda S.: Automated Source Estimation of Scalp EEG Epileptic Activity Using eLORETA Kutosis Analysis, 2019

Rodrigo, Miguel, Montesano, Luis, Minguez, Javier, 2011: Classification of Resting, Anticipation and Movement States in Self-Initiated Arm Movements for EEG Brain Computer Interfaces; 33rd Annual International Conference of the IEEE EMBS Boston, Massachusetts USA, 2011

Rosenbaum, D., and Kornblum, S.: A priming method for investigating the selection of motor responses. *Acta Psychol.* 51, 223–243, 1982

Schulte, E., Schumacher, U., Schünke, M.: *Prometheus – Kopf, Hals und Neuroanatomie* (2. Aufl., S.411), 2009

Seitz, R.J.: Motor learning: functional neuroimaging studies). Bei Bewegungsausführung wird diese Information mit dem Ziel einer Energieeinsparung abgerufen (Maio, G., Haddock, G.& Verplanken: *The psychology of attitudes and attitude change*; 2019

Sillekens, Stephanie: *An Introduction to Beamforming in MEG and EEG*; Skiseminar Kleinwalsertal 2008

Tagliazucchi, E., Crossley N., Bullmore and E. T., Laufs H.: Deep sleep divides the cortex into opposite modes of anatomical-functional coupling. *Brain StructFunctEpub*, 2015

Tagliazucchi, E. and Laufs, H.: Decoding wakefulness levels from typical fMRI restingstate data reveals reliable drifts between wakefulness and sleep. *Neuron* 82(3): 695-708.), 2014

Tagliazucchi, E., von Wegner F., Morzelewski A., Brodbeck V., Jahnke K. and Laufs H.: Breakdown of long-range temporal dependence in default mode and attention networks during deep sleep. *ProcNatlAcadSciU S A* 110(38): 15419-15424., 2013

Tagliazucchi, E., Behrens, M. and Laufs, H.: Sleep neuroimaging and models of consciousness. *Front Psychol*4: 256., 2013

Tagliazucchi, E., von Wegner, F., Morzelewski, A., Brodbeck, V., Jahnke, K., Laufs, H.: Breakdown of long-range temporal dependence in default mode and attention networks during deep sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 15419-15424., 2013

Thompson R. F.: The neurobiology of learning and memory. *Science* 233, 941–947, 1986

Van de Steen, F., Faes, L., Karahan, E., Songsiri, J., Valdes-Sosa, P.A., Marinazzo, D.: Critical Comments on EEG Sensor Space Dynamical Connectivity Analysis. *Brain Topogr* 32, 643-654, 2019

Zschocke, Stephan, Hansen, Hans-Christian: *Klinische Elektroenzephalographie*, 2012

Danksagungen

Ich bedanke mich bei:

- PD Dr. Helmut Laufs herzlich für die Überlassung des Themas, die Begeisterung für die Neurologie und die Betreuung während meiner Promotion. Er hat mich jederzeit und in jeder Hinsicht unterstützt.
- Prof. Dr.-Ing. Gerhard Schmidt für die Beratung und Mitarbeit bei der Lösung technisch-methodischer Probleme und der Unterstützung bei der Erstellung eines Programms zur Analyse der EEGs.
- Morten Stabenau für die Erzeugung und das zur Verfügung-Stellen des Programm-Codes im Rahmen seiner Bachelorarbeit.
- Meinen Eltern, meinem Bruder und meinem Freund für die immerwährende Unterstützung auf meinem Weg durch das Medizinstudium.