

修士論文

相互相関係数を用いた
脳波及び脳磁図の
電流源推定に関する研究

Study of Current Source Estimation
with the Use of Cross-correlation
Coefficients
in EEG and MEG

平成 18 年 2 月 3 日 提出

指導教官 上野 照剛 教授

東京大学大学院 工学系研究科 電子工学専攻

37-46415

山田 倍司

Abstract

脳磁図 (MEG: Magnetoencephalography) や脳波 (EEG: Electroencephalography) は非侵襲的で高い時間、空間分解能を有する生体計測手法であり、脳機能の研究はもちろん、臨床においても脳の神経活動を調べるのに適した計測手法として利用されている。MEG または EEG の波形データから脳機能の局在化を行う際には、リードフィールド (Lead Field) を用いて脳内の神経活動を表す電流源分布の推定を行う必要がある。その際の推定法として最小ノルム推定や重みつき最小ノルム推定などが挙げられるが、これらの手法はある特定の時点での磁場、電位データのみを用いて推定を行う。そこで本研究では、時系列情報として相互相関係数を用いて電流源推定に生かすことを試みた。シミュレーションにより時間的に関連のある電流源に対してこの推定法が非常に有効であること、また実際の測定データ、特に EEG データに対して適用し得ることを示した。

Magnetoencephalography (MEG) and electroencephalography (EEG) are non-invasive techniques for measuring brain activity in humans, and have high temporal and spatial resolution. In EEG and MEG studies, we need to estimate the current source distribution with the use of the lead field in order to perform the localization of brain function. Minimum norm estimation (MNE) and weighted minimum norm estimation (wMNE) are the typical methods for current source estimation, but they use MEG/EEG data only at a certain point in time. In this study, we utilize cross-correlation coefficients as time series information. The results for the simulation data show that this method highlights the current sources that have temporal relevance. It is also shown that this method can be applied to actual measurement data, especially to EEG data.

目次

第 1 章	序論	1
1.1	脳計測, 電流源推定のあらまし	1
1.2	研究の目的	2
1.3	論文の構成	2
第 2 章	EEG, MEG 計測	4
2.1	EEG 計測	4
2.2	MEG 計測	5
第 3 章	リードフィールドと電流源推定	11
3.1	順問題と逆問題	11
3.2	リードフィールド	11
3.2.1	MEG におけるリードフィールド	12
3.2.2	EEG におけるリードフィールド	13
3.3	ダイポール推定	17
3.4	分布電流源型推定	20
3.4.1	定式化	21
3.4.2	最小ノルム推定	22
3.4.3	重み付き最小ノルム推定	22
3.4.4	LORETA	23
3.4.5	Beamformer	23
3.4.6	その他の電流源推定	24
第 4 章	相互相関係数を用いた電流源推定	25
4.1	相互相関係数と推定への応用	25
4.2	定式化	26
4.3	PageRank による係数を用いた推定	27
第 5 章	シミュレーションモデルに対する電流源推定	29
5.1	2 電流源モデルとノイズ特性	29

5.1.1 シミュレーション方法	29
5.1.2 シミュレーション結果	30
5.1.3 考察	33
5.2 推定の深さ依存性	37
5.2.1 シミュレーション方法	38
5.2.2 シミュレーション結果	38
5.2.3 考察	41
5.3 まとめ	43
第 6 章 実データに対する電流源推定	45
6.1 MEG データに対する電流源推定	45
6.1.1 実験方法	45
6.1.2 実験結果	46
6.1.3 考察	46
6.2 EEG データに対する電流源推定	50
6.2.1 実験方法	51
6.2.2 実験結果	52
6.2.3 考察	55
6.3 まとめ	57
第 7 章 結論	58
7.1 まとめ	58
7.2 今後の課題	58
謝辞	60
研究業績	65
付録 A EEG リードフィールドの Java プログラムによる計算	66

第 1 章 序論

1.1 脳計測, 電流源推定のあらまし

脳は、生体システムの中でもとりわけ複雑で未だにその全てが明らかになっておらず、多くの研究者が様々なアプローチを取りながら脳機能の解明に挑み続けている。神経生理学、臨床医学、数理学、心理学、機械工学、電気電子工学・・・といった実に多くの分野を巻き込みながら今日に至る。中でも、生きたヒトの脳機能の研究には脳活動の計測が不可欠である。

脳活動の計測法は、侵襲的なものと非侵襲的なものの 2 つに大きく分けることができる。古くから行われてきたのは、神経細胞の発火現象を直接微小電極によって計測する微小電極計測 (MEM : Micro-electrode Measurement) である。これは脳を開き皮質に直接電極を指して脳活動を計測する手法で、典型的な侵襲的計測である。また、膜電位感受性色素を用いて神経活動を光学的にイメージングする光計測 (OR : Optical Recording) も侵襲的である。これに対して完全に非侵襲的な計測法として脳波 (EEG : Electroencephalography)、脳磁図 (MEG : Magnetoencephalography)、近赤外線分光法 (NIRS : Near Infrared Spectrophotometry) などが挙げられる。EEG は脳内の神経活動により発生する電位を頭部表面に配置した電極で計測する手法で、MEG は神経活動により発生する磁場を頭部表面に配置したコイルで計測する手法である。これらとは異なり、NIRS は脳血管中の脳活動に伴うヘモグロビンの酸素化、脱酸素化時の近赤外領域における分光吸収係数の変化を計測に利用している。NIRS と同様に酸化、還元ヘモグロビンの量を核磁気共鳴現象を利用して計測する fMRI(functional Magnetic Resonance Imaging)[1] は直接的に人体が害されることはないが、数 T の強磁場を用いており、人体に与える影響は未知の部分がある。また、放射能を浴びることで生体に何らかの危害を加える可能性があるという意味では、人体組織の X 線の吸収度の差をコンピューターで解析することによって断層像を得る X 線 CT(X-ray Computed Tomography) や、体内に投与された放射性薬剤 (FDG など) 集積の程度から神経伝達物質の受容体分布、ブドウ糖消費量、局所血流量、酸素消費量等の生理学的機能情報を定量的に画像として与える陽電子放出断層撮影 (PET : Positron Emission Tomography)

も侵襲的と言える。

数ある脳計測の手法の中で EEG, MEG が優れている点は、非侵襲的かつ高時空間分解能であること、脳内の神経活動が発する電磁場を直接測定していることなどが挙げられる。脳の高次機能の同定には生きている人間を非侵襲的に測定することが必要であり、また刺激に対する誘発電位 (EP : Evoked Potential) は ms のオーダーで変化するので、それを検出できる程度の時間分解能と、マクロ的な神経活動の空間分布を得るための mm オーダーの空間分解能を有する計測法が望まれるのである。Fig.1 に各計測法の時空間分解能の概略を示した。

EEG, MEG では表面に配置したセンサからの出力 (電位, 磁場) が時系列データとして得られる。事象関連電位/磁場の計測の場合、視覚や聴覚などの何らかの刺激を通常 100 ~ 回繰り返し、SN 比を上げるために必要に応じて加算平均や波形処理が施される。こうして得られたデータから、脳機能の局在化を行うために脳内における電流源分布を推定する。中でも分布電流源型の推定は、脳内に複数の活動源が分布する場合であっても非常に有用な手法である。最小ノルム推定 (MNE : Minimum Norm Estimation) や重み付き最小ノルム推定 (wMNE : weighted Minimum Norm Estimation) は、その代表的な手法だが、これらの手法は得られた時系列データのある時点にだけ注目して推定を行うものである。

1.2 研究の目的

本研究の目的は、種々の波形処理手法や重み付け係数との整合性を維持して MNE や wMNE の定式化の手法を引き継ぎつつ、電位/磁場データの時系列としての情報を重み付けに利用し、その有用性を検討することである。時系列情報としては、センサ間の相互作用の度合いを測る意味で相互相関係数を用いた。

1.3 論文の構成

本論文の概要を以下に示す。

第 1 章では、各種脳計測の概説と今回用いた EEG と MEG における電流源推定の流れを説明し、本研究の動機付けと目的を示した。

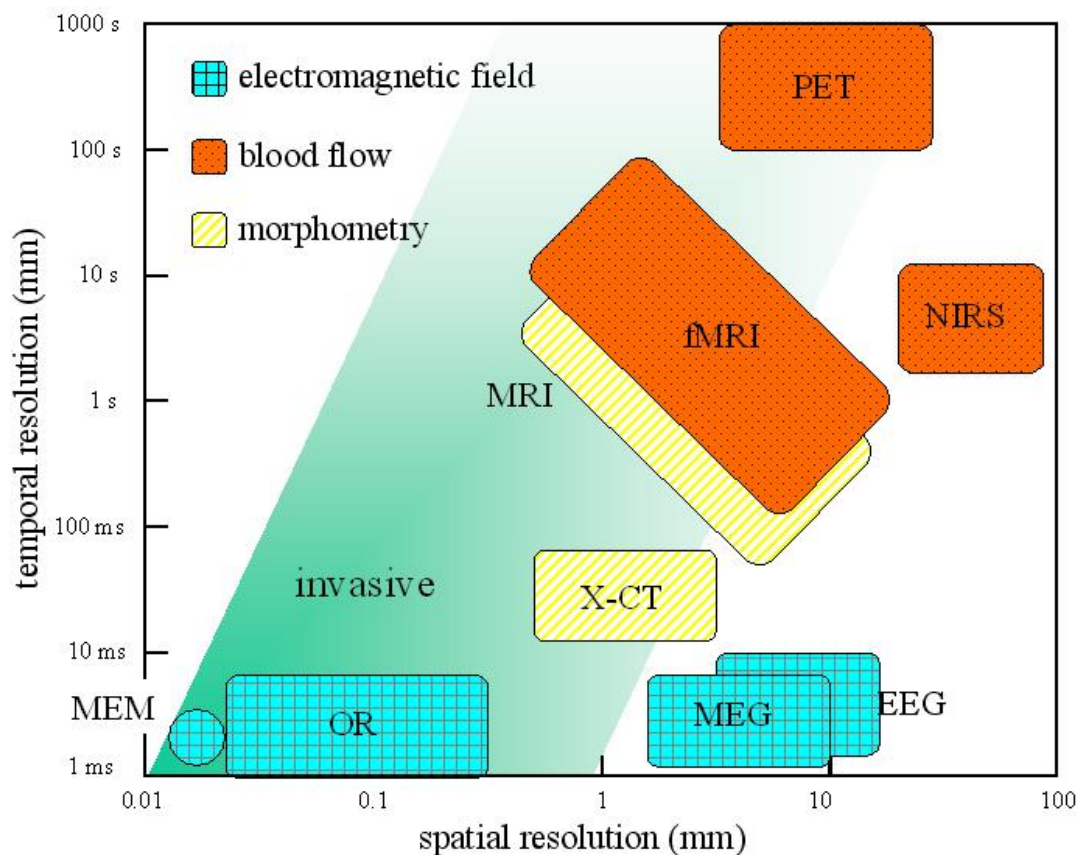


Fig.1 Comparison of methods for measuring brain activity.

第 2 章では、EEG、MEG の原理、特徴と測定システムについて説明する。
 第 3 章では、電流源推定の種類と各々の特徴と、電流源推定を行う際に必須となるリードフィールドの構築を、MEG と EEG それぞれについて行う。
 第 4 章では、本研究の核である相互相関係数を導入し、その意味と電流源推定へ重み付け係数として組み込むための定式化を行う。

第 5 章では、MNE や wMNE と相互相関係数による推定法を 2 電流源モデルに対して適用し、その性質、ノイズ混入時の推定結果、推定電流源の深さに対する電流源推定の依存性を示す。

第 6 章では、これらの手法を MEG、EEG の実際の測定データに適用した結果を示す。実データとしては、視覚刺激と聴覚刺激を行ったものを用いている。

第 7 章では、本研究のまとめと今後の方向性を示して結論とする。

第 2 章 EEG, MEG 計測

2.1 EEG 計測

神経細胞が発する電位には、軸索の活動電位 (AP : Action Potential) とシナプス後電位 (PSP : Post-synaptic Potential) の 2 種類がある。このうち、脳波は多数の皮質神経細胞の尖頂樹状突起における、同一極性かつ同期しているシナプス後電位の総和がその発生源になっている。後述する電流源推定ではこれを一つの電流源とみなしている。EEG は、脳内におけるこの神経活動で発生した電位 (電流) により生成される頭皮表面の電位を、数 10 ~ 数 100 の電極を用いて測定する手法である。その際の電極を配置したキャップと測定システムの様子を Fig.2 に示す。Fig.2 左は 64ch の EEG キャップで、被験者はこれをかぶって実験を行う。このキャップ表面には Fig.3 に示すような 64 個の電極 (ナジオン (鼻根点) も同時に示した) が配置されており、通常耳付近に付けた電極を参照電極とし、その電極との電位差が脳波として PC に記録される。

人間に視覚や聴覚などの刺激を与えて得られる誘発電位の場合、およそ $10(\mu\text{V})$ ~ の電圧が測定される。得られた誘発電位の波形は通常 50 ~ 200 回程度反復して測定され、刺激に対する反応とは関係のないノイズを減らすために加算平均処理が行われる。これは MEG 計測でも同様で、加算回数 N に対して SN 比は \sqrt{N} 倍に改善されることが知られている。その他ノイズを減らす方法として、一般的にはバンドパスフィルタがよく用いられ、また独立成分分析 (ICA : Independent Component Analysis)[2] やウェーブレット変換 [3] を試みている研究もある。また、各チャンネルからの出力はあくまで参照電極を基準とした電位であるので、無限遠の電位を基準にするために測定された頭部表面電位の平均値を基準に取り直す (Average Reference)。事象関連電位の場合、こうして得られた刺激間隔程度の長さを持つ時系列電位データをもとにして、コンターマップや電流源推定による電流源の時空間分布を表示して脳のどの部分が活動しているのかを探る。

EEG は、後述する MEG に比べて導電率の低い頭蓋骨の影響が出てくる。頭蓋骨の導電率はおよそ $4.2 \times 10^{-3}(\text{S/m})$ で、頭皮や脳がおよそ $0.34(\text{S/m})$ であるのに比べてはるかに小さい。このため電位分布に広がりが生じてしま

い、電流の減衰と電圧値の低下を招く。しかしながら MEG よりも装置が安価で計測も容易なために、今日では脳機能の研究に加えて臨床にも広く利用されている。



Fig.2 EEG measurement system configuration.

2.2 MEG 計測

MEG[4] は EEG と同様に神経活動による電流から発生する磁場を計測する手法だが、通常脳内の神経活動による磁場は数百 fT 程度と非常に弱く、地磁気や都市磁気雑音が μT オーダーであるのに比べて桁違いに小さ

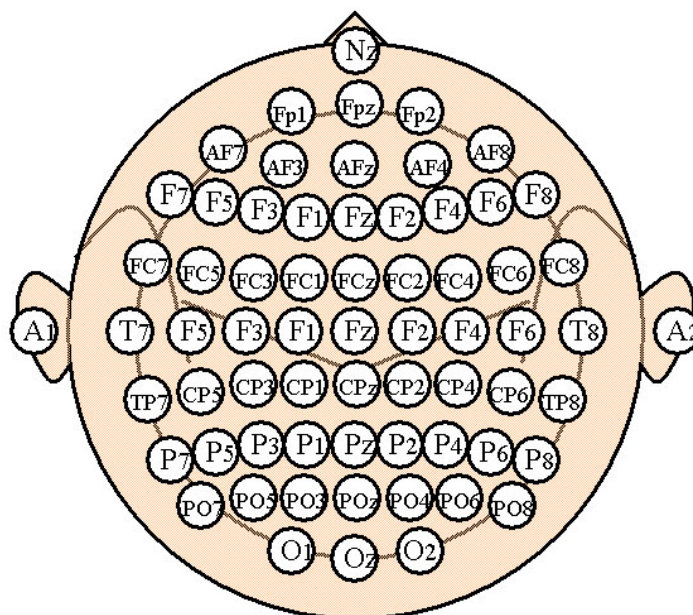


Fig.3 A 64ch-EEG sensor system.

い．この微弱な磁場の計測を可能にするには，超伝導量子干渉素子 (SQUID : Superconducting Quantum Interference Device) による高感度磁気検出，磁気シールドによるノイズの遮蔽といった技術の開発が必要不可欠であった．

磁気計測には主に次のような種類がある．

- 電磁誘導法
- フラックスゲート磁力計
- プロトン磁力計
- ホール素子
- SQUID

電磁誘導法は，誘導コイルに発生した鎖交磁束による起電力をもって磁場を計測するもので，その感度が周波数に比例するために周波数成分として 1(kHz) が検出の下限で，低周波成分の多い生体磁場には不向きである．フラックスゲート磁力計は，磁性体のヒステリシス特性を利用して励磁周波数よりも低周波な信号磁場を，電圧の偶数次高調波成分に変換して位相検波するものである．近年は pT オーダーの高性能のフラックスゲート磁力計も開

発されており，肺からの磁場のような比較的大きな磁場の計測に用いられる．プロトン磁力計は核磁気共鳴を用いた計測装置で，測定したい磁場を水試料に印加することでプロトンの歳差運動を誘起して，そこに励磁磁場を印加し共鳴周波数を測定するものである．これは地磁気などの静磁場の精密な測定に用いられるが，生体磁気で主である交流成分を検出することができない．ホール素子は，予め流しておいた電流が外部磁場によりローレンツ力を受けて電流と磁場両方に垂直な方向に起電力を生じる現象を利用したものだが， $nT \sim \mu T$ 程度の検出感度とまだ生体磁気に適用できるほどではない．

近年の膨大な脳磁気や心磁場に関する研究は，SQUID の開発，実用化によるところが非常に大きい．SQUID はジョセフソン接合を含む超伝導リングのことで，中でもジョセフソン接合を 2 つと超伝導コイルからなるリングにより磁束を電圧に変換するものを dc SQUID と呼ぶ．ジョセフソン接合とは 2 つの超伝導体の間に数～数百 nm 程度の絶縁体や半導体またはくびれを挟んだ構造を持つもので，次式のような特性を持つ．

$$i = I_0 \sin \theta + \frac{v}{R} + C \frac{dv}{dt} \quad (1)$$

$$v = \frac{\Phi_0}{2\pi} \cdot \frac{d\theta}{dt} \quad (2)$$

ただし， i ， v はジョセフソン接合の電圧，電流， Φ_0 は磁束量子で $h/2e = 2.068 \times 10^{-15}$ (Wb)， I_0 は臨界電流値， θ は接合両端の秩序パラメータの位相差をそれぞれ表している．この dc SQUID を用いた，磁束変調を伴うフィードバック方式の出力読み取り回路を Fig.4 に示す．同図で測定磁場を直接トラップしているのは検出コイルである．検出コイルは 2 種類に分類でき，単一のコイルで磁場そのものを検出するマグネトメータと磁場の空間微分を検出するグラジオメータがある．今回用いた Elekta 社の脳磁場計測システム Neuromag では，8 の字形の 1 次グラジオメータで頭表面に垂直な磁場の接線方向の微分 $\partial B_n/\partial x$ ， $\partial B_n/\partial y$ をとる Fig.5 のような検出コイルを用いている．半径 1 の球内の深さ 0.2 のところに球面に平行な向きの単位電流源を配置した場合の，球表面における磁場勾配の計算結果を Fig.6 に示す．同図 (i) では電流源の直上に磁場勾配のピークがあることを表しており，電流源と垂直な方向にセンサをずらしていくと急激に測定磁場が小さくなることを意味する．また，磁場勾配は主として距離の 3 乗に反比例して減衰していき，磁場そのものが 2 乗に反比例するのと比べて減衰しやすい．つ

まり、マグネトメータはより深い電流源の、グラジオメータは頭表面に程近い電流源の活動を測定するのに向いている。近年ではこのような検出コイルを多数配置した全頭型 MEG のシステムが使用されるようになり、数百チャンネルのシステムも実用化されている。Fig.7 に、実データ取得のために用いた Elekta 社の 204ch 全頭型 MEG 計測システム Neuromag の概観を示す。この MEG システムは、磁気シールドルーム内に設置されており、地磁気や騒音、外部電磁場等の環境からの雑音に対する遮蔽を行っている。

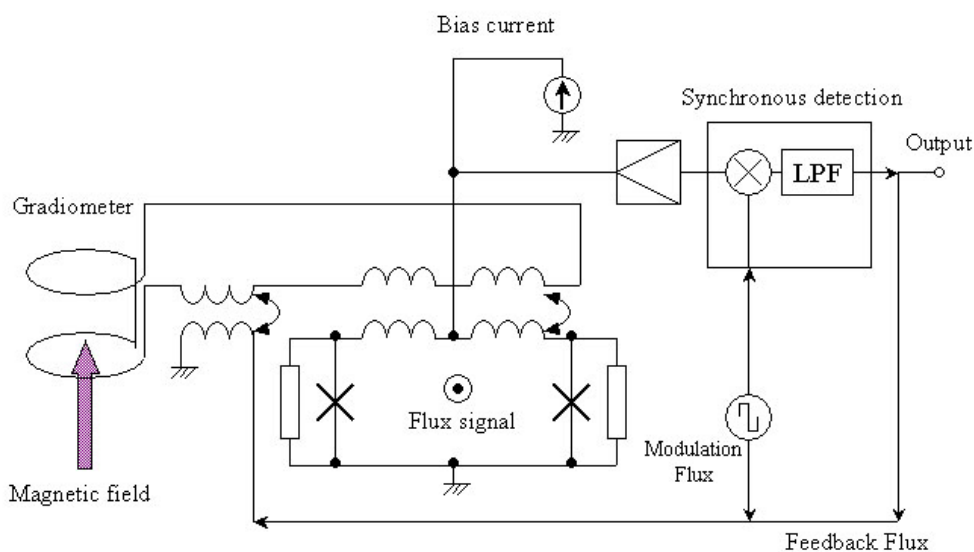


Fig.4 Feedback circuit with magnetic flux modulation[5].

以上のような SQUID, グラジオメータ, 磁気シールドといった技術に支えられて高感度な磁場計測が可能になり, fT オーダーの微小な脳磁場データは PC に取り込まれる。MEG は EEG と同様なデータ処理を行うことが多く, やはり加算平均したあとに種々の電流源推定を行う。だが例えば, EEG では頭皮表面に垂直な方向の神経活動が電位分布に大きな影響を及ぼすが, MEG では頭皮表面に対して平行な神経活動による磁場の方が, 検出コイルで捕捉される磁束の増加に起因して優位に検出されるといった違いがある。

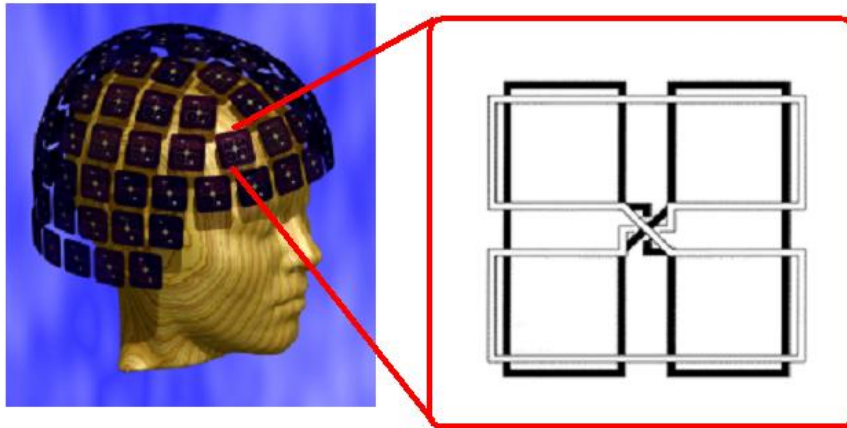


Fig.5 204ch sensor array (left) and Gradiometer layout (right) [6].

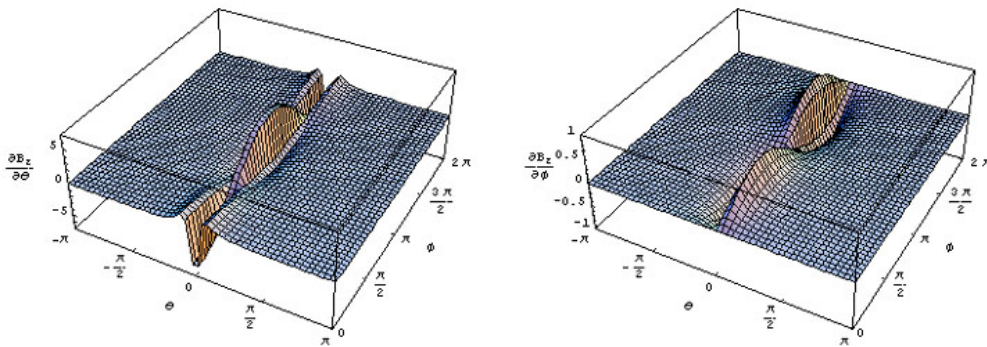


Fig.6 Magnetic Field measured by gradiometer. (i) $\partial B_n/\partial x$, (ii) $\partial B_n/\partial y$.



Fig.7 A 204ch-MEG system (Elekta, Neuromag).

第3章 リードフィールドと電流源推定

本章では、まず電流源推定とリードフィールドを導入して、EEG と MEG におけるリードフィールドの構築について説明する。次いで、各種の電流源推定について紹介する。

3.1 順問題と逆問題

EEG/MEG における順問題とは、自発的または誘発的に脳内で起こった神経活動を電流源とみなして、その電流源が頭皮表面上に発生させる電位や磁場を計算することである。これは、逆問題つまり測定で得られた電位/磁場から電流源推定を行う問題にとりかかる前に解決しなければならないもので、電流源推定では電位/磁場の計算から得られるリードフィールド (Lead Field) 行列を用いてある種の最適化を行う。そのため、電位/磁場計算の精度がそのまま電流源推定の精度に影響しかねないので注意が必要である。

電流源推定には、大きく分けて単一 (複数) ダイポール型と電流源分布型の2種類がある。これらについては、3.3 節、3.4 節で説明する。

3.2 リードフィールド

電流源推定において、電位計算の手法は基本的にリードフィールド行列としてまとめられる。リードフィールド行列は、脳内で電流源を想定しうる範囲のグリッドの数を M 、センサーの数を N としたときに $N \times 3M$ の行列になり、各列はその位置に単位電流源を置いたときに測定される各センサーにおける出力を並べたベクトルとなっている (Fig.8)[7]。リードフィールド行列を構築するには、このセンサー出力つまり i 番目の電流源から j 番目のセンサーへのリードフィールドを計算することが必要で、これをグリッドの数だけ繰り返すことになる。

以下では MEG, EEG それぞれに関してリードフィールドの計算法を説明する。

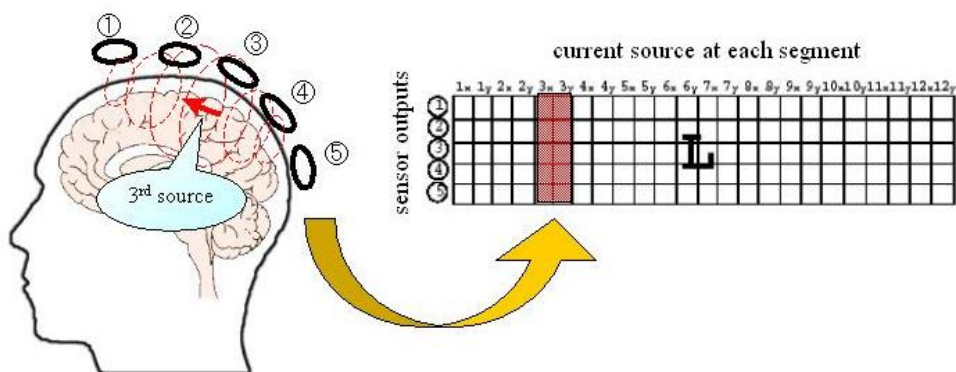


Fig.8 Construciton of lead field matrix.

3.2.1 MEGにおけるリードフィールド

実際の脳は形状やその内部構造が非常に複雑なために脳内の電磁気現象を記述するには多くの仮定を置く必要がある．その代表的なものが以下の条件である．

1. 近接して方向の揃った神経細胞群の活動によって発生した電流は，等価的な電流ダイポールとみなす．
2. 電流の流れる脳細胞やその他の組織の部分は，特定の導電率をもつ導電性の媒体とみなす．
3. 脳（頭部）の透磁率は水とほぼ同じ値とみなすことができるので，自由空間の透磁率 μ_0 と等しいとする．
4. 神経活動の信号は 1kHz 以下の周波数を持つと考えられるので，時間微分 $\frac{\partial}{\partial t}$ を 0 とみなす．
5. 全電流 \mathbf{J} は，神経活動による 1 次電流 \mathbf{J}_P と脳内を伝導する 2 次電流 $\sigma\mathbf{E}$ の 2 つの成分からなる．

磁場を計算する際には，2 次電流 $\sigma\mathbf{E}$ も考慮した磁場を計算する場合もある [8] が，今回は検出される磁場の主たる成分である 1 次電流 \mathbf{J}_P のみを考慮する．この場合は磁場の計算にビオ・サバールの法則，

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

Table.1 Comparison of methods for forward problem.

	Computational Advantage	Calculation time	Accuracy
FEM			
BEM			

が用いられる．ただし， \mathbf{r}' と v' は脳の座標系に対応する．204ch の Neuro-mag ではグラジオメータに Fig.5 を用いているので，次式でセンサー出力を計算する．

$$b_j = \frac{\mathbf{B}_{j1} - \mathbf{B}_{j2}}{w} \cdot \mathbf{n}_j \quad (4)$$

ただし， j 番目のセンサーの2つのコイルに鎖交する磁束密度をそれぞれ \mathbf{B}_{j1} ， \mathbf{B}_{j2} ，検出される磁場勾配を b_j とする． w は2つのコイルの中心間の距離で $w = 1/16.8\text{mm}$ である． \mathbf{n}_j はコイル面の単位法線ベクトルである．この式により全てのグリッドに配置した電流源について，全てのセンサ出力を求めればリードフィールド行列を構築できる．

3.2.2 EEGにおけるリードフィールド

EEGの場合，検出される電位は神経活動による1次電流 \mathbf{J}_P によって発生した脳の組織内を流れる2次電流 $\sigma\mathbf{E}$ によるものである．よって脳に何らかのモデルを適用し，これを計算する必要がある．本研究ではその計算手法として，境界要素法 (BEM : Boundary Element Method)[9] よりも計算は重いが高精度のことで知られる有限要素法 (FEM : Finite Element Method)[10] を用いたプログラムを実装した (Table.1)．以下で，まず電位計算における支配方程式を導出し，重み付き残差法による離散化の過程を説明する．そして電位計算の計算例と理論との比較を行う．

前節条件のもとで，Maxwell 方程式におけるアンペアの法則を次のように変形することができる．

$$\begin{aligned} \nabla \times \mathbf{H} &= \mathbf{J} + \frac{\partial \mathbf{D}}{\partial t} \\ \Rightarrow \nabla \times \mathbf{H} &= \sigma \mathbf{E} + \mathbf{J}_P \\ \Rightarrow \nabla \cdot (\nabla \times \mathbf{H}) &= \nabla \cdot (-\sigma \nabla \phi) + \nabla \cdot \mathbf{J}_P \\ \therefore \nabla \cdot (\sigma \nabla \phi) &= \nabla \cdot \mathbf{J}_P \end{aligned} \quad (5)$$

これが脳内電位の支配方程式で，脳内の電流源分布が与えられると電位分布が求まる．BEM や今回採用した FEM はこの支配方程式を Green の定理，近似に用いる関数などを用いることで離散化を行う手法である．有限要素法 (FEM) とは，注目している領域を有限の大きさの要素に分割し，この要素上の複数の節点に物理量を代表させ，場を支配する方程式を個々の要素について近似的に満足するようにし，変分原理を利用して微分方程式の近似解を求めようとする手法である．各要素で微分方程式 (5) を近似的に成り立たせるために，ここでは重み付き残差法を用いて離散化を行う．

重み付き残差法では，まず近似的な解 ϕ による残差 $R(\phi)$ を

$$R(\phi) \equiv \nabla \cdot (\sigma \nabla \phi) - \nabla \cdot \mathbf{J}_P \quad (6)$$

と定義する．これは解を近似したことで生じる誤差を意味する．そしてこの残差に重み関数 $\delta\phi$ をかけて積分した関数が最小になるような ϕ を求めるのが重み付き残差法である．つまり，

$$I \equiv \iiint R(\phi) \delta\phi \, dV \quad (7)$$

と I を定義する．式 (7) に式 (6) を代入した際の第 1 項に対して部分積分を実行すると，

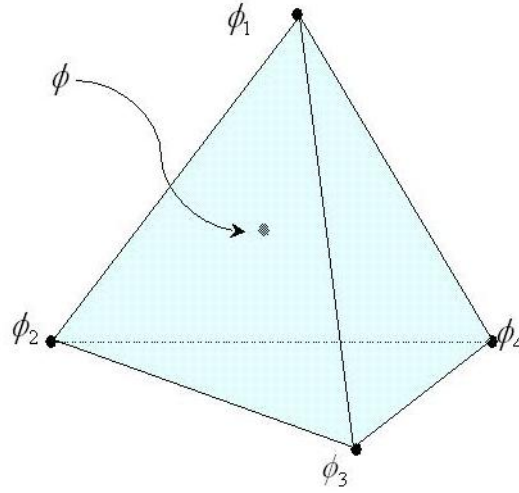
$$\begin{aligned} & \iiint \nabla \cdot (\sigma \nabla \phi) \delta\phi \, dV \\ &= \oint (\sigma \nabla \phi) \cdot \mathbf{n} \delta\phi \, dS - \iiint (\sigma \nabla \phi) \cdot \nabla \delta\phi \, dV \end{aligned} \quad (8)$$

ここで式 (8) 第 1 項に関しては，あとで要素に分割した際の内部における連続の条件，外部に電流が流れ出ないと考えたときの電位の法線成分が 0 となること，電位の基準となる節点では電位を 0 とすることなどからこの項は 0 と考えてよい．一方，式 (7) に式 (6) を代入した際の第 2 項に関しては，

$$\iiint (-\nabla \cdot \mathbf{J}_P) \delta\phi \, dV = \mathbf{p} \cdot \nabla \delta\phi \quad (9)$$

と電流源ベクトル \mathbf{p} で表せることが分かっている．以上から式 (6) は，

$$I = - \iiint (\sigma \nabla \phi) \cdot \nabla \delta\phi \, dV + \mathbf{p} \cdot \nabla \delta\phi \quad (10)$$



$$\phi = N_1\phi_1 + N_2\phi_2 + N_3\phi_3 + N_4\phi_4$$

Fig.9 Tetrahedral element.

となる。

次に，注目する領域（頭部）を要素で分割して各要素に支配方程式 (5) を適用する．以下では全て要素単位での離散化を行う．今回の計算では，3次元で最も一般的である四面体要素 (Fig.9) を用いた．この四面体要素の節点における電位値 $\phi = [\phi_1 \ \phi_2 \ \phi_3 \ \phi_4]^T$ と形状関数 $\mathbf{N} = [N_1 \ N_2 \ N_3 \ N_4]^T$ を用いて，四面体内の任意の位置 (x, y, z) の電位 ϕ を，

$$\phi = \mathbf{N}^T \phi \quad (11)$$

のように近似する．要素を十分細かく生成すれば，四面体の各節点座標から計算できる形状関数 $\mathbf{N}(x, y, z)$ により任意の点の電位が線形補間で近似できると考えてよい．また，電位 ϕ の勾配 $\nabla\phi$ を，

$$\nabla\phi = \mathbf{M}\phi \quad (12)$$

とおく．ただし， \mathbf{M} は $\mathbf{M} = \left(\frac{\partial N_j}{\partial x_i} \right)$ で定義される 3×4 の行列である．

さらに，重み関数 $\delta\phi$ を電位と同じ関数系 \mathbf{N} を仮定するというガラキン法を採用することで，重み関数 $\delta\phi$ は $\delta\phi = [\delta\phi_1 \ \delta\phi_2 \ \delta\phi_3 \ \delta\phi_4]^T$ を用いて

$$\delta\phi = \mathbf{N}^T \delta\phi \quad (13)$$

と表せる．以上の近似式を式 (10) に代入して整理すると，

$$I = -\delta\phi^T \iiint \mathbf{M}^T \sigma \mathbf{M} dV \phi + \delta\phi^T \mathbf{M}^T \mathbf{p} \quad (14)$$

となる．この積分 I が最小になるための条件 $\partial I / \partial \delta\phi^T = 0$ より，次式のような要素ごとの有限要素式を得る．

$$\begin{aligned} \iiint \mathbf{M}^T \sigma \mathbf{M} dV \phi &= \mathbf{M}^T \mathbf{p} \\ \Rightarrow \mathbf{S}_e \phi &= \mathbf{b}_e \end{aligned}$$

要素ごとの有限要素式を全ての要素についてまとめれば，グローバルな有限要素式を得る．

$$\mathbf{S}\phi = \mathbf{b} \quad (15)$$

\mathbf{S} は剛性マトリクスと呼ばれる．この連立方程式を解くことで領域内の電位分布を計算することができる．このグローバルな有限要素式を構築するにあたって，実際に用いられる領域の分割法，つまりメッシュには示すような球状モデルや実際の頭部形状モデルが使われる [11] ．

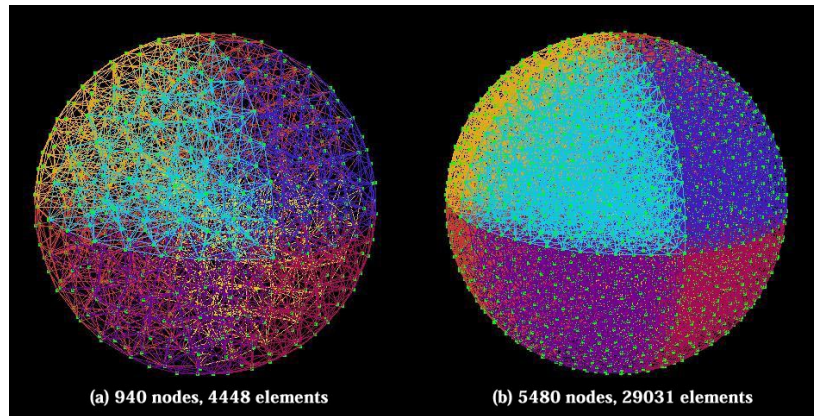


Fig.10 Mesh examples of spherical head model.

式 (15) のグローバルな有限要素式に基づいて，実際に電位を計算するプログラムを作成して計算した例を Fig.11 に示す．今回の計算では，Fig.10(b) に示した節点数 5480，要素数 29031，半径 1 の球状モデルを使用し，導電率は領域内で等方的で一様に $\sigma = 1$ とした．Fig.11(a) は単位電流源が頭皮表面近くにあった場合を表している，電流源が外向きになっているためにそ

の位置付近で局所的に電位が正(青色)になり,その部分以外の表面では電位が0(紫色)になっている.同図(b)は球の中心に単位電流源があった場合で,表面近くの場合よりも電位の値が小さく正と負の上下対称的な分布となる.同図(c)は複数の電流源を同時に表面近くに配置した場合で,メッシュの形状によってやや不均一な分布になってはいるものの電流源が増えても適切な電位分布が得られていることが分かる.

次に,この計算結果と理論的な電位分布を比較する.球状モデルにおいて,球内部の r_0 に位置する電流源 \mathbf{p} が表面上の \mathbf{R} に発生させる電位 V は次式で与えられる [12].

$$V = \frac{\mathbf{p}}{4\pi\sigma} \cdot \left\{ 2 \frac{\mathbf{R} - \mathbf{r}_0}{r_p^3} + \frac{1}{R^2 r_p} \left(\mathbf{R} + \frac{\mathbf{R} r_0 \cos \phi - R \mathbf{r}_0}{R + r_p - r_0 \cos \phi} \right) \right\} \quad (16)$$

ただし $r_p = r - r_0$ である.

Fig.11(b) の $(0, 0, 0)$ に位置する $\mathbf{p} = (0, 1, 0)$ の電流源による表面電位分布について,式(16)を用いて理論値と比較したものを Fig.12 に示す.ただし,表面電位の値は測定位置 \mathbf{R} が y 軸となす角 θ に対して求めた. A, B, C はこの順でメッシュが細かくなっている.ある程度メッシュを細かくしていけば,理論曲線にほぼ近い値が得られていることが分かる.ただ電流源の向いている方向における表面電位 ($\theta \simeq 0, \pi$) ほど誤差が大きくなり,また一番メッシュの細かい C に関して B よりも計算精度が悪くなっている点については,再度メッシュまたは計算過程の改善が必要だと考えられる.

以上の手法や計算プログラムを用いると,脳内に電流源を配置したときのセンサ出力を計算により求め,前節の MEG と同様にリードフィールド行列を構築することができる.ただし,EEG で球状モデルを採用した場合,電位はそのモデルの表面における分布として求まる.よって任意のセンサ配列が与えられたときには,それらを球状モデルの表面に投影した位置に修正してからリードフィールド行列を構築する必要がある.

3.3 ダイポール推定

逆問題に対して何らかの解を得る一番単純な方法は,脳内に電流源を1つ仮定して,その電流源が発生させる場と測定結果の2乗誤差が最小になるように電流源の位置,方向を決めることである.これは単一ダイポール推定と

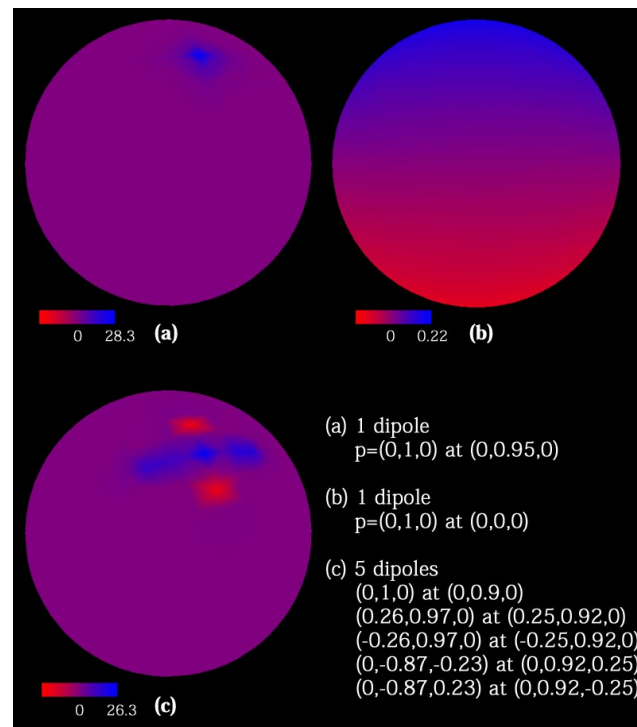


Fig.11 Calculation results of forward problem.

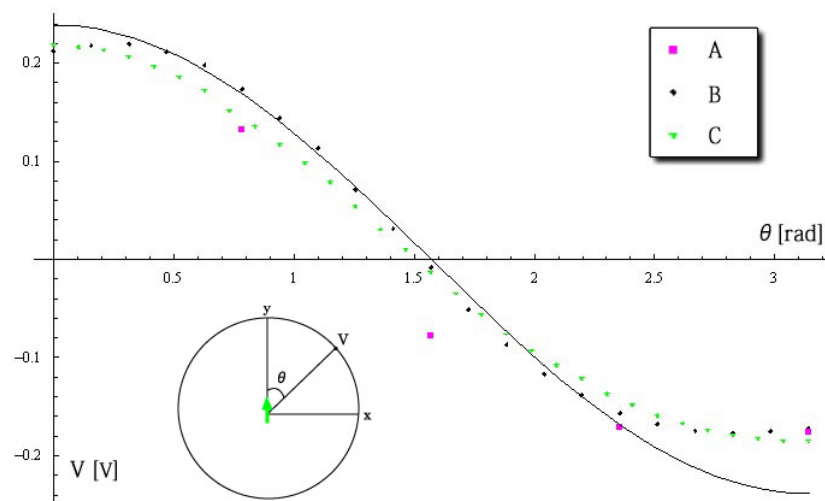


Fig.12 Surface potential comparison of computation results and theoretical curve(solid line).

呼ばれ、脳内で主に神経活動を行っている範囲を知るのに一番簡便な手法である。しかしながら、電流源の数に対してデータの方が過剰ないわゆる優決定 (overdetermined) となっているため、推定した電流源からの場が測定データを満たしづらく誤差が大きくなりやすい。

Fig.13 に MEG データから単一ダイポール推定を行った結果の一例を示す [13]。被験者の左手親指に 4 秒間隔で電気刺激を与えた際の体感性誘発磁場を 61 チャネルの MEG システムで計測したもので、同図右側では、特定の時間でダイポール推定を行った結果得られた電流源と等磁場線図の様子を表している。推定した電流源は等磁場線からもほぼ納得できる位置、方向にあるが、電流源の左右で非対称な磁場の分布を説明しきれていないことがうかがえる。

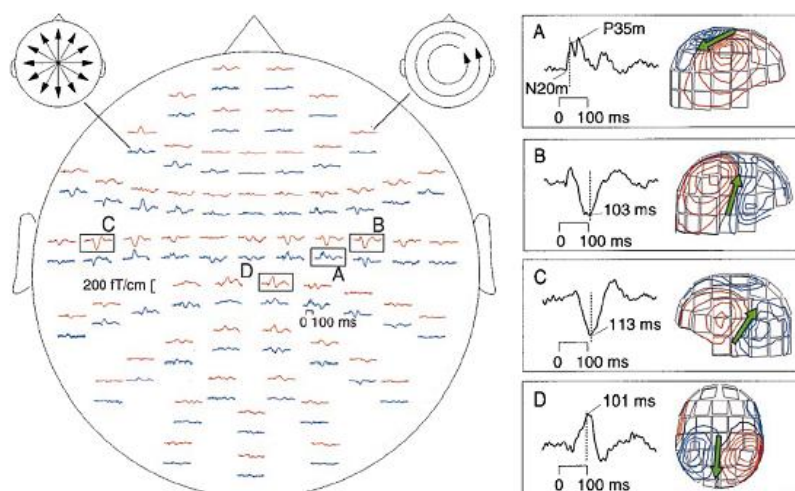


Fig.13 MEG data and its analysis results with moving dipole method.

特に多数の電流源を仮定した場合には、2乗誤差を最小にするような電流源の探索が必要になる [14]。例を挙げると、

- 最急降下法 (Steepest descent method)
誤差が最小化するような方向に電流源をずらしていく。
- 焼きなまし法 (Simulated annealing)
電流源を、ある確率 (温度) で誤差が改善されない方向へも変化させて、グローバル・ミニマムに近づけていく。
- 遺伝的アルゴリズム (Genetic algorithm)[15]

進化の過程を模倣して、交叉や突然変異といったオペレータを解候補に対して作用させることで誤差を最小化していく。

- ニューラルネットワーク (Neural network)

神経回路網を計算機上で実現して、誤差が最小になるように学習させていく。

- シンプレックス法 (Simplex method)

グローバルミニマムを保障するわけではないが、解のセットを効率よく極小に近づけていく。

以上のように探索手法はたくさん存在するが、どれも誤差を最小にする決定的な方法とは言えず、よりよい探索手法が望まれる。

また、ダイポールの数も推定する手法に MUSIC 法 (Multiple Signal Classification) がある。これは、時系列電位/磁場信号の相関行列を主成分分析してダイポールの個数を推定し、それにより決まる自由度でもって 2 乗誤差を最小化し、できる限り測定データにフィットできるダイポールの位置、方向を探索するものである。自己相関行列を計算し、その中で十分に大きい固有値の数だけの電流源を推定する。MUSIC 法は一時期脳活動を解析する有力な方法として研究がなされたが、他のダイポール法と比べて大きな利点があるという結論には至っていない。

本節では、ダイポール推定法、探索法を説明したが、生理的に活動源の数やだいたいの場所を限定することができ、複数の活動源があってもそれらが互いに十分に離れていて、さらに頭皮に近い数個のダイポールで測定データを近似することができれば、この手法はおよそ数 mm のオーダーの誤差で推定可能であると判断されている。

3.4 分布電流源型推定

実際の神経活動は脳内に広く分布しており、ダイポール推定を用いて多くの神経活動を数個の電流源で代表させるには限界がある。そこで、分布電流源型の推定法が用いられる。分布電流源型推定法とは、脳を空間的に格子点 (グリッド) で離散化し全ての格子点上にダイポールを仮定した上で、何らかの評価関数を最適化して脳内の電流源分布を推定する方法である。一般的にセンサー数よりも格子点上にダイポール数が多くなるので、データ数に対し

て電流源の数が過剰な，いわゆる劣決定 (underdetermined) な状況となる．そこで，何らかの最適化が必要になってくるのである．通常，電流源ベクトル (電流源の成分を並べたベクトル) のノルムを最小化することで最適化を行う．近接した逆向きの 2 つの電流源を考えたとき，もし電流源の大きさを最小化していなければ，この 2 つの電流源がトータルで 0 になるためいくらでも大きくなってよいことになってしまう．そこで，電流源の大きさの最小化が最適化の指標として使われることになる．

3.4.1 定式化

今議論したことを定式化する．順問題は，

$$\Phi = \mathbf{L} \cdot \mathbf{J} \quad (17)$$

と書ける．ただし，電流源の数を M ，センサー数を N ，各センサーで測定した電位/磁場データの列ベクトルを Φ ，電流源の成分を並べた列ベクトルを \mathbf{J} ，リードフィールド行列を \mathbf{L} とする．逆問題は，リードフィールド行列の逆行列のようなものを \mathbf{T} とすると次式のようになる．

$$\hat{\mathbf{J}} = \mathbf{T} \cdot \Phi \quad (18)$$

$\hat{\mathbf{J}}$ は推定された電流源を表す．すると，前述した電流源の大きさの最小化は次のように定式化できる．

$$\min_{\mathbf{J}} \mathbf{J}^T \mathbf{W} \mathbf{J} \text{ , under constraint } \Phi = \mathbf{L} \mathbf{J} \quad (19)$$

\mathbf{W} は正定値行列で，重み付けして電流源の大きさの最小化を図ることを意味する．式 (19) を満たすような \mathbf{J} はラグランジュの未定乗数法により求めることができ，次式のようになる．

$$\hat{\mathbf{J}} = \mathbf{T} \cdot \Phi \text{ , with } \mathbf{T} = \mathbf{W}^{-1} \mathbf{L}^T \left[\mathbf{L} \mathbf{W}^{-1} \mathbf{L}^T \right]^+ \quad (20)$$

ここで， $[\cdot]^+$ は Moore-Penrose の擬似逆行列である．次節以降では，この \mathbf{W} の違いによりすでに実用化されている 3 つの手法 [16] と，他の電流源推定法について説明していく．

3.4.2 最小ノルム推定

最小ノルム推定 (MNE : Minimum Norm Estimation) は単純に電流源のノルムをとる .

$$\mathbf{W} = \mathbf{I}_{3M} \quad (21)$$

\mathbf{I}_{3M} はサイズが $3M$ の単位行列である .

この手法では電流源分布の大きさが小さいものを優先して推定するために , 表面付近のごく小さな電流源で電位/磁場を説明しようとする . その結果 , 活動源が少し深くなると正確な位置が推定できなくなるという欠点がある . これは電流源の大きさの 2 乗を最小化する意味で L2 ノルム推定とも呼ばれるが , これに対し電流源の絶対値を最小化するものを L1 ノルム推定という . この手法は , 局在化している単一もしくは十分はなれた複数の活動源があるときに有用である .

3.4.3 重み付き最小ノルム推定

重み付き最小ノルム推定 (wMNE : weighted Minimum Norm Estimation) は , MNE にリードフィールドを加味した重み付けを加えたものである .

$$\mathbf{W} = \boldsymbol{\Omega}^2 \otimes \mathbf{I}_3 \quad (22)$$

ただし $\boldsymbol{\Omega}$ は

$$\Omega_{jj} = \sqrt{\sum_{i=1}^N \mathbf{k}_{ij}^T \mathbf{k}_{ij}} \quad for \ j = 1, \dots, M. \quad (23)$$

を満たす対角行列 , \mathbf{k} は i 番目の電流源から j 番目のセンサへのリードフィールド , \otimes はクロネッカー積を表す .

MNE の欠点を補うためにリードフィールドを重み付けに用いているが , これはリードフィールドが大きい , つまりセンサへの影響力が強い電流源ほど最小化の対象になることを意味する . これにより , 比較的影響力の弱くなる深い位置にある電流源で電位/磁場分布を説明しようとするので , 活動源が深い場合にも位置を推定しやすくしたものである .

3.4.4 LORETA

LORETA は Laplacian weighted minimum norm の略で , wMNE にさらに微分フィルタ (ラプラシアンフィルタ) を施したものである .

$$\mathbf{W} = (\boldsymbol{\Omega} \otimes \mathbf{I}_3) \mathbf{B}^T \mathbf{B} (\boldsymbol{\Omega} \otimes \mathbf{I}_3) \quad (24)$$

\mathbf{B} は離散空間ラプラシアンオペレータ , その逆行列 \mathbf{B}^{-1} は離散空間平滑化オペレータで , 次式で定義される .

$$\begin{aligned} \mathbf{B} &= \frac{6}{d^2} (\mathbf{A} - \mathbf{I}_{3M}) \\ \text{with : } \mathbf{A} &= \mathbf{A}_0 \otimes \mathbf{I}_3 \\ \mathbf{A}_0 &= \frac{1}{2} \left(\mathbf{I}_M + [\text{diag}(\mathbf{A}_1 \mathbf{I}_M)]^{-1} \right) \mathbf{A}_1 \\ [\mathbf{A}_1]_{\alpha\beta} &= \begin{cases} \frac{1}{6} & , \text{if } |\mathbf{v}_\alpha - \mathbf{v}_\beta| = d \\ 0 & , \text{otherwise} \end{cases} \\ &\quad \forall \alpha, \beta = 1, \dots, M \end{aligned}$$

ただし , d は格子点間の最小の距離である .

LORETA は , ラプラシアンフィルタを施した電流源分布を最小化しているために , もとの電流源分布がぼやけて推定される一方で , 非常に深い電流源でもその位置が特定できる手法である . また sLORETA (standardized LORETA) [17] は , LORETA に推定電流源の分散による正規化を加えたものである .

3.4.5 Beamformer

前節までで説明した手法とは異なるアプローチではあるが , 最近注目を浴びており研究が盛んな Adaptive Beamformer について簡単に紹介する [18],[19] .

この手法は , 元は通信やアンテナの分野で研究されたもので , アレイアンテナから空間フィルタリングを用いて電波到来方向を推定する際に使われる . 様々な種類があるが , 生体工学に应用されているのは主に最小分散 Adaptive Beamformer である . 電流源の位置を \mathbf{r} , 方向を表すベクトルを $\boldsymbol{\eta}$, 時間 t , センサアレイの出力を $\mathbf{b}(t)$, Beamformer のフィルタ特性を表す列ベクトルを $\mathbf{w}(\mathbf{r}, \boldsymbol{\eta})$, 位置 \mathbf{r} で $\boldsymbol{\eta}$ の方向の電流源に対するセンサアレイ

の出力 (感度) を $\mathbf{l}(\mathbf{r}, \boldsymbol{\eta}) = \mathbf{L}\boldsymbol{\eta}^T$, 推定された位置 \mathbf{r} の電流源を \hat{j} , 測定データの共分散行列を $\mathbf{R}_b = \langle (\mathbf{b}(t) - \langle \mathbf{b}(t) \rangle) (\mathbf{b}(t) - \langle \mathbf{b}(t) \rangle)^T \rangle$ とすると, 最小分散 Adaptive Beamformer は次式のように定式化される.

$$\hat{j}(\mathbf{r}, \boldsymbol{\eta}, t) = \mathbf{w}^T(\mathbf{r}, \boldsymbol{\eta}) \cdot \mathbf{b}(t) \quad (25)$$

$$\begin{cases} \min_{\mathbf{w}} \mathbf{w}^T \mathbf{R}_b \mathbf{w} \\ \text{subject to } \mathbf{w}^T \mathbf{l}(\mathbf{r}, \boldsymbol{\eta}) = 1 \end{cases} \quad (26)$$

この解はやはりラグランジュの未定乗数法を用いると求めることができ,

$$\mathbf{w}(\mathbf{r}, \boldsymbol{\eta}) = \frac{\mathbf{R}_b^{-1} \mathbf{l}(\mathbf{r}, \boldsymbol{\eta})}{\mathbf{l}^T(\mathbf{r}, \boldsymbol{\eta}) \mathbf{R}_b^{-1} \mathbf{l}(\mathbf{r}, \boldsymbol{\eta})} \quad (27)$$

で与えられる. 上式では, 注目している方向からの信号が特定のゲインで通過するように Beamformer の応答を制限し, Beamformer の特性を表す重み付けベクトルはそれに従いつつ出力の分散 (パワー) を最小にするように決めていることを示している. つまり, 干渉するような信号や他の方向から来るノイズによる出力への影響を最小にしながらか, 所望の信号はそのまま保持している. このようにして電流源の推定をしたい位置全体をスキャンすることで, センサアレイの信号から脳内の電流源を推定する.

この手法の特徴は, 測定データの加算平均を行わずに生データの分散行列をとってノイズを減らすことである. 高周波成分も当然入り込んでくるので, それを意味のあるデータとノイズに分離していくことになる.

3.4.6 その他の電流源推定

その他の電流源をまとめて紹介する.

LAURA(Local autoregressive average) は, 電流源の影響が距離の2乗で減衰していくという法則を local autoregressive average という観点から重み付けに統合して推定を行うものである [20].

EPIFOCUS は, 頭表面の測定データを各グリッドに投影することでその位置の電流源を計算する線形推定法で, てんかんのスパイク波などの大きな単一活動源が優位な場合に有効である.

ベイジアン推定法は, 神経活動による電流などの時空間的制約からくる先験的な情報を電流源推定に生かそうする統計的手法である [21].

第 4 章 相互相関係数を用いた電流源推定

前述したように，本研究は相互相関係数を電流源推定に組み込むことを試みた．そこで，まず相互相関係数を導入して電流源推定に生かす意味を述べ，次いで推定に組み込む方法を説明する．

4.1 相互相関係数と推定への応用

時系列情報を，加算平均処理した電位/磁場データの電流源推定に生かすことは既に述べた．前章で説明した MUSIC や Beamformer は，加算平均処理を行う前の測定データの分散行列を用いていた．一方で式 (19) で示した最適化の手法はこれらとは相容れないが，種々の波形処理，重み付けと共存することが可能である．そこで，式 (19) の重み付け係数に，時系列データから得られる電流源の評価尺度を導入する．その際の評価尺度として，各センサの”周りとの類似度”を考える．時間的なずれも加味しつつ周りのセンサと波形が類似していれば，そのセンサに影響を与えている電流源は周りとは相互作用している，つまり推定する意味のある電流源と考えられる (Fig.14)．このことは実際の脳内における処理が相互作用しているかを表すとは限らないが，類似度を電流源推定に組み込むことでよりよい推定結果が見込まれるであろう．そこで，測定データの相互相関係数を用いる．

相互相関関数 (Cross-correlation function) は，2 つの時系列信号 $b_\alpha(t)$ と $b_\beta(t)$ がどれだけ似ているかという類似度を調べるために使われるもので，2 つの離散信号の時間遅れ τ の関数として次式で表される．

$$R_{\alpha\beta}(\tau) = \frac{1}{T} \sum_{t=0}^{T-\tau-1} b_\alpha(t)b_\beta(t+\tau) \quad (28)$$

さらにこれを規格化したものが相互相関係数 (Cross-correlation coefficient) で，次式のようになる．

$$r_{\alpha\beta}(\tau) = \frac{R_{\alpha\beta}(\tau)}{\sqrt{R_{\alpha\alpha}(0) \cdot R_{\beta\beta}(0)}} \quad (29)$$

ただし， T は時系列データの測定点数である．

この相互相関係数を時間差で活動する 3 つの活動源, 3 つのセンサという非常に単純なモデルに対して計算したものが Fig.15 である。同図右が 3 つのセンサについて相互相関係数を取り行列表示したものである。すると, 各行の相互相関係数の和をとるとそのセンサに影響を与える電流源がどれだけ周りの電流源に影響を与えたかを, また各列の相互相関係数の和をとるとそのセンサに影響を与える電流源がどれだけ周りの電流源から影響を受けたかを表していることが見て取れる。次節でこれを推定に応用する。

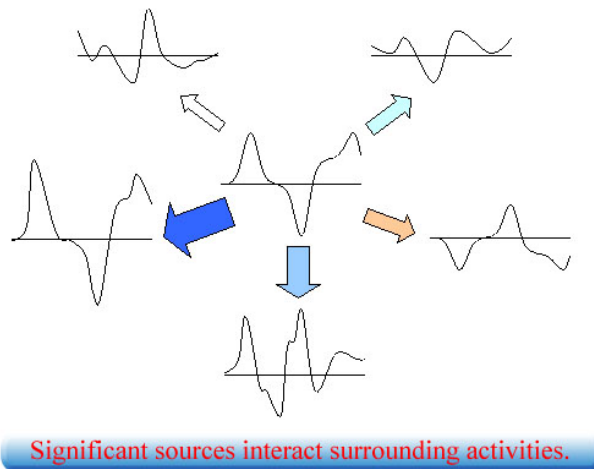


Fig.14 Concept of interaction between sensor outputs.

4.2 定式化

前節で導入したセンサ間の相互相関係数行列から相互作用の度合いを測る際, 行または列の和をとった時間差 τ に対するグラフの平均値を相互作用の尺度を表す重み付け係数とする。以下ではこれらをそれぞれ行の係数, 列の係数と呼ぶことにする。ここで, 行または列の係数はあくまでセンサに対する重み付けなので, これを推定に組み込む際には電流源に対する重み付けに変換しなければならない。そこで, 前章で説明した wMNE を拡張して相互相関係数による電流源推定とする。つまり, wMNE における k_{ij} を次式の k'_{ij} で置き換える。

$$k'_{ij} = (1 - c_j) \cdot k_{ij} \quad (30)$$

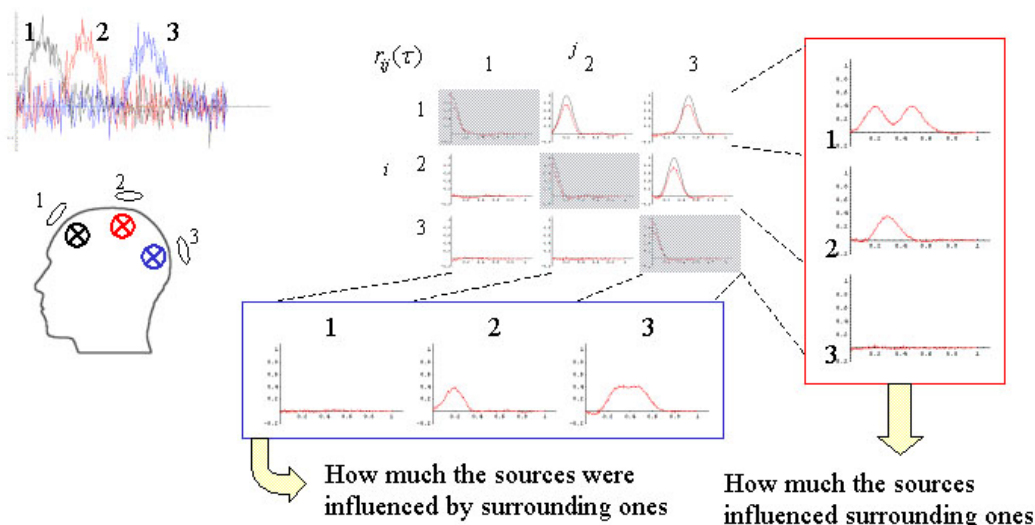


Fig.15 Simple model of three sources and three sensors, and its cross-correlation matrix.

c_j は j 番目のセンサの行または列の係数である． c_j の算出手順を以下に示しておく．

1. α 番目と β 番目のセンサ出力 $b_\alpha(t)$, $b_\beta(t)$ の相互相関係数 $r_{\alpha\beta}(\tau)$ を求める．
2. $r_{\alpha\beta}(\tau)$ の各行または各列の和 (自己相関関数の部分を除く) をとり, その各時系列データに対して時間平均を行う．
3. 得られた各係数を 0 から 1 の範囲に規格化し, c_j を得る．

4.3 PageRank による係数を用いた推定

前節では相互相関係数行列の各行 (列) の和をとり, さらにその平均をとって重み付け係数とした．そこで本節では相互相関係数の推定への組み込み方を改善する意味で, 相互相関係数行列の各成分 (時間差 τ に対するグラフ) の平均をとった行列から重み付け係数を求める方法の一例を示す．

PageRank™ は, Google が開発した Web ページの重要度を示す総合的な指標で, 検索エンジンの検索結果に反映されている [22]．あるページの PageRank をそのページに存在する発リンク数で割った値が, それぞれ被リ

リンク数の PageRank に加算される (Fig.16) . つまり , 多くのページからリンクが張られている , または PageRank の高いページからリンクされていればそのページの PageRank は高くなる . この再帰的な計算は次のフローにより求めることができる .

1. 隣接行列*¹を構築する .
2. 隣接行列を転置 , 正規化する .
3. 隣接行列で , 絶対値が最大の固有値対応する固有ベクトルを求めて正規化する .

こうして求まる PageRank は , 複数の要素同士が相互作用する中で意味のある重要な要素を識別することができる . そこで PageRank を , 電流源推定の際のセンサ間 (センサに寄与する電流源の間) の重要度の尺度に適用することを考えた . そこで , 隣接行列として相互相関係数行列を用いれば , 各センサの PageRank を求めることができる . この PageRank をそのまま重み付け係数 c_j として , 式 (19) と式 (30) に従って推定を行えばよい .

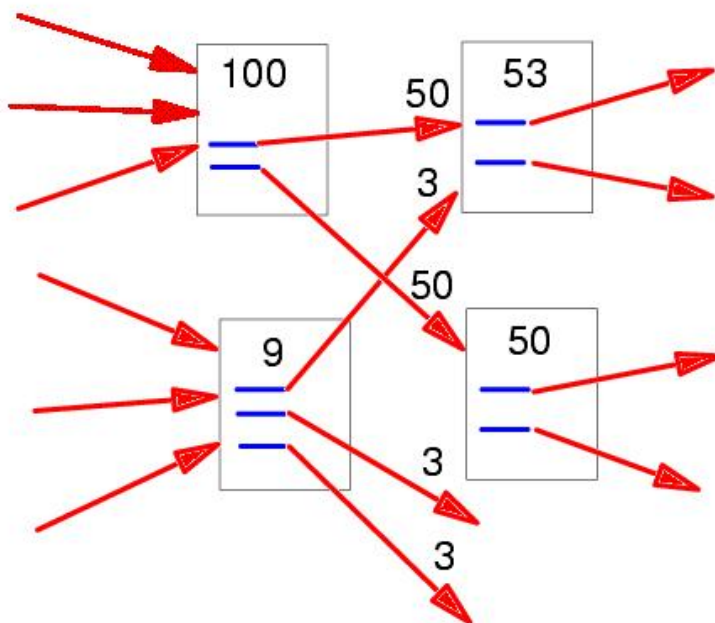


Fig.16 Calculation method for PageRank[23].

*¹ ページ間にリンクがあれば 1 , なければ 0 として構築した , サイズがページ数 \times ページ数の行列 .

第 5 章 シミュレーションモデルに対する電流源推定

以下では、前章で提案した手法について 2 電流源モデルを用いたシミュレーションによりその有用性を検証した。

5.1 2 電流源モデルとノイズ特性

本節では、2 つの活動源が時間差で活動するシミュレーションモデルを構築し、これに対し MEG における相互相関係数を用いた推定と MNE, wMNE を適用し、その推定結果を比較した。また、センサ出力にノイズを加えた場合の推定結果も検討した。最後に、4.3 節で説明した PageRank を用いた手法についても推定を行ったのでその結果を示した。

5.1.1 シミュレーション方法

シミュレーションでは Fig.17 に示すように、まず後頭部、正中線上にある電流源が活動し、次いで 25 timepoints だけ遅れて前頭部、正中線上にある電流源が活動するモデルを仮定した (ただし、各電流源の位置は後述する解空間のうち最近接のグリッド位置に近似した)。電流源のピーク値は $20(\text{nA}\cdot\text{m})$ 、深さは $1.8(\text{cm})$ 、方向は $+x$ 方向で頭表面に平行とした。なお、以降の座標系として Fig.17 右上に示したように、両耳 (RPA, LPA) を通る軸を x 軸 (右耳方向を正とする)、両耳の中間点とナジオン (鼻根点) を通る直線を y 軸 (ナジオン方向を正とする) 両耳の中間点と頭頂を通る直線を z 軸 (頭頂方向を正とする) とした直交座標系をとる。電流源の成分についても同様である。

このモデルに対して、MNE, wMNE, 相互相関係数を用いた電流源推定を行った。電流源 (解空間) は半径 $9.2(\text{cm})$ の球状モデル内に平均して $0.6(\text{cm})$ の間隔で 4448 個配置し (Fig.18)、センサは MEG の実データを想定した配列を用い、その数を 202 個とした (Fig.19)。解空間のモデルは、メッシュ生成ソフト Gmsh ^{*2}によって作成した球状メッシュの重心を利用して

^{*2} Gmsh は Christophe Geuzaine と Jean-François Remacle が開発したフリーソフトで <<http://>

いる (比較を容易にするために EEG ではこのメッシュをリードフィールド計算時に使用した) .

次に, 同様のモデルで, センサ出力に標準偏差が 2.0×10^{-12} (T/m), SN比が最大で 18 (dB) ^{*3} であるようなノイズを加えて前述と同様の推定を行った. その際のセンサ出力の例を Fig.20 に示す.

最後に, PageRank を用いた推定を, 次節の両側頭に活動源のあるシミュレーションモデル (電流源の深さ 1.8 (cm), 詳細は次節) に対して行った.

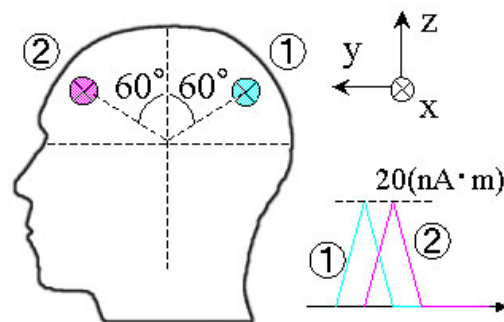


Fig.17 Simulation data of two current sources.

5.1.2 シミュレーション結果

Fig.21 に, 前述した 2 電流源モデルに対して MNE を適用した推定結果を示した. 推定結果としては電流源ベクトルが全解空間 (Fig.18) に対して得られるが, その電流源ベクトルの x, y, z 成分と大きさ (mg) をそれぞれ視覚化した. Fig.22, Fig.23, Fig.24 に, 2 電流源モデルに対してそれぞれ wMNE, 相互相関係数の行の係数を用いた推定, 列の係数を用いた推定を適用した結果を示した. ただし, MNE と wMNE に関しては後頭の電流源がピーク値になる時点 (at the 1st peak) の推定結果を, 行の係数と列の係数を用いた推定に関しては後頭, 前頭の 2 つの電流源がそれぞれピークになる時点 (at the 1st and 2nd peak) の推定結果を示した. 同図と以降の結果表示では, 1st ピーク時のデータを用いたものは後頭部から, 2nd ピーク時の

www.geuz.org/gmsh/ からダウンロードできる.

*3 シミュレーションモデルに対し, センサ出力の中で最も標準偏差の大きいものに対する値.

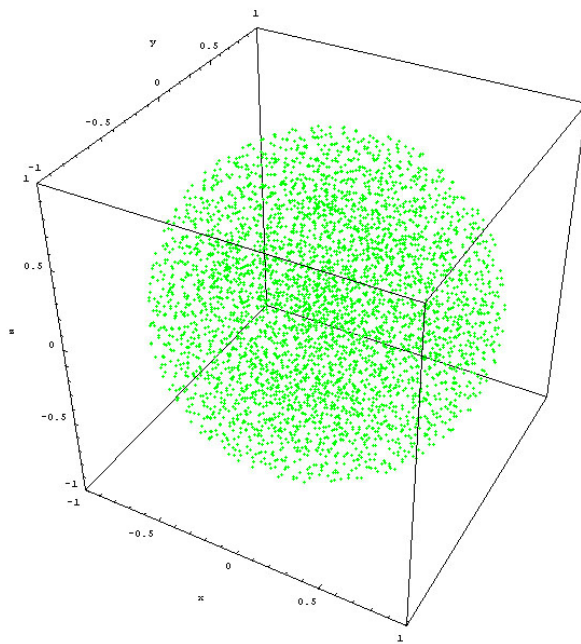


Fig.18 Layout of 4448 grids of current sources.

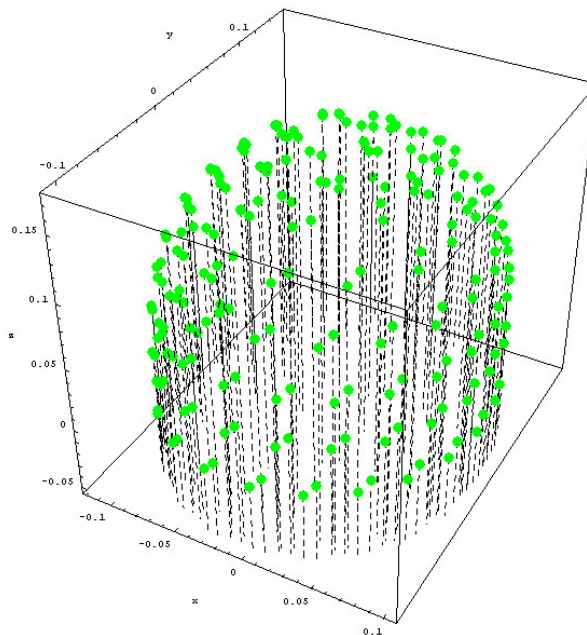


Fig.19 Layout of 202 sensors in MEG.

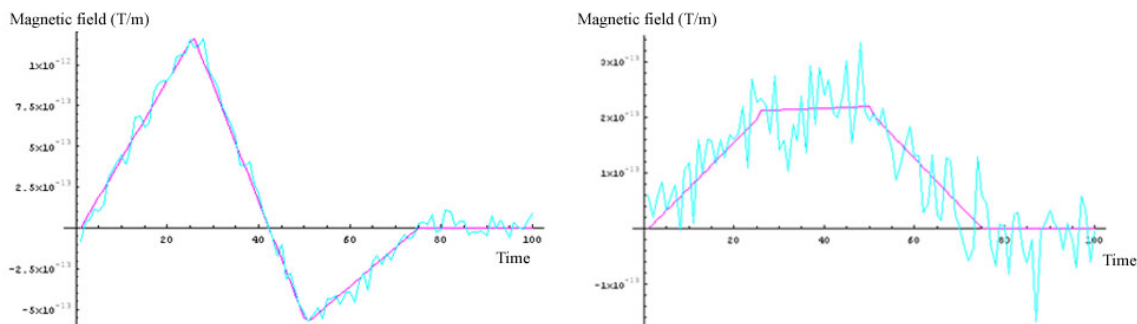


Fig.20 Waveform examples for simulation data with noise.

Table.2 Estimation error in each method (cm).

	1st peak	2nd peak
MNE	1.2	1.2
wMNE	3.1	0.0
Row coefficients	0.0	0.0
Column coefficients	7.3	0.0

データを用いたものは前頭部からの視点になっている．さらに，以上の結果を推定誤差という観点からまとめたものが Table.2 である．ここで推定誤差とは，元の電流源と，各手法の解で最大値を持つ電流源との距離の誤差のことである．

Fig.25 に，ノイズを加えた 2 電流源モデルに対する (i) MNE，(ii) wMNE，(iii) 行の係数による推定，(iv) 列の係数による推定の推定結果を，得られた電流源の大きさで示した．MNE，wMNE，行の係数による推定に関しては 1st ピーク時，列の係数による推定に関しては 2nd ピーク時のデータを用いた．

Fig.26 に，両側頭部で 2 つの電流源が活動するモデルに対する PageRank を用いた手法の推定結果を，1st ピークと 2nd ピーク時両方について得られた電流源の大きさで示した．結果は電流源の大きさを表している．推定誤差は，1st ピーク時は 14 (cm)，2nd ピーク時は 0.0 (cm) であった．

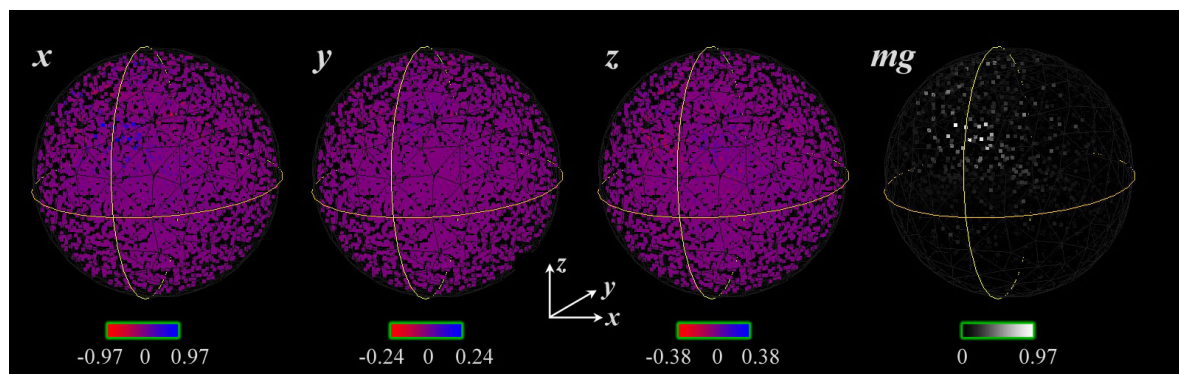


Fig.21 The results of MNE for simulation data at the 1st peak. X, y, z components and magnitude of the current sources are shown in nA·m.

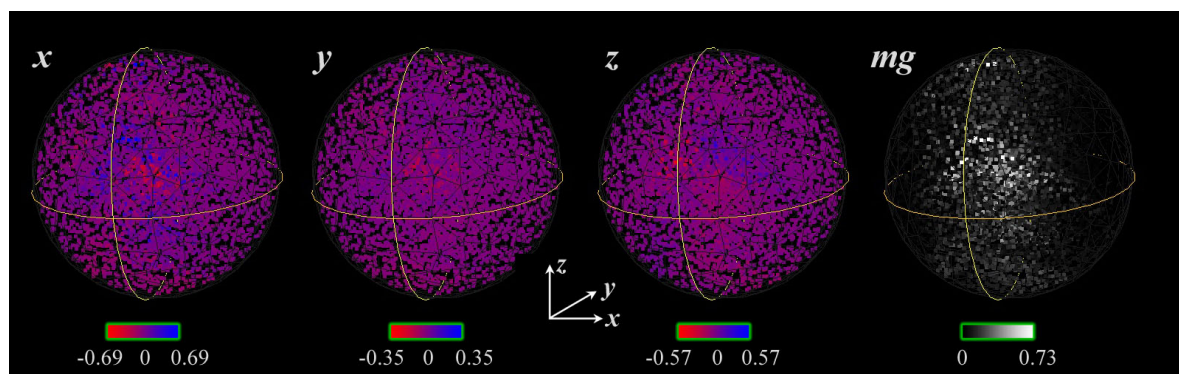
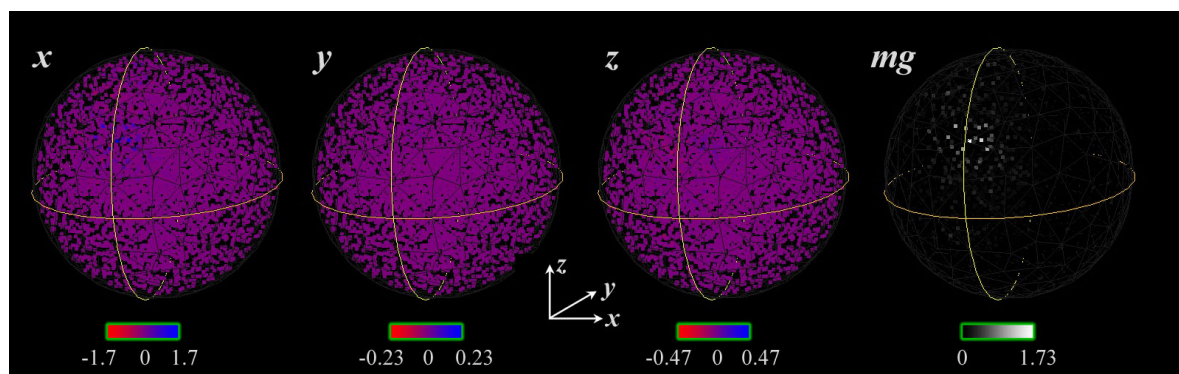


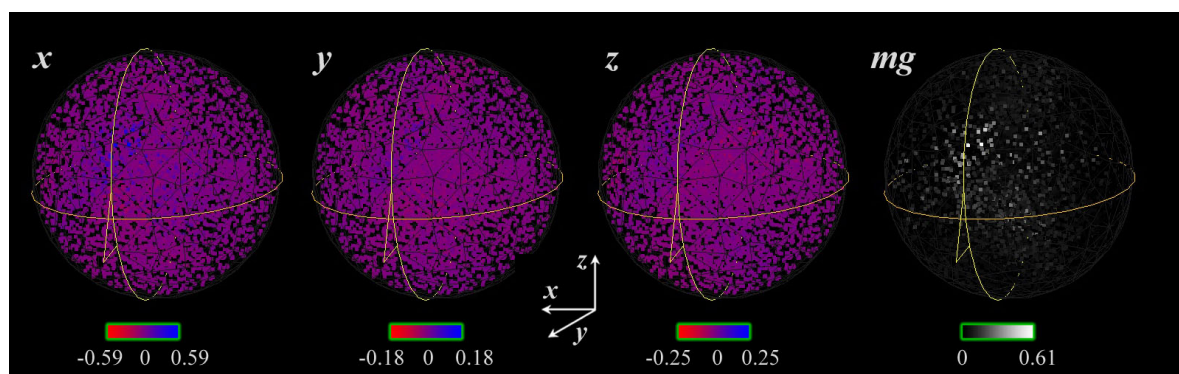
Fig.22 The results of wMNE for simulation data at the 1st peak. X, y, z components and magnitude of the current sources are shown in nA·m.

5.1.3 考察

Fig.21 の MNE の推定結果では、電流源分布にばらつきがあるもののほぼ正確な位置に電流源を推定している。1.8 (cm) 程度の深さで、綺麗なシミュレーションデータであれば MNE でもほぼ正確に推定できることが分かる。一方で Fig.22 の wMNE はばらつきが MNE よりも大きく、元の電流源の位置付近に分布が集まってはいるものの余計な電流源を推定してしまっている。Fig.23 の行の係数を用いたものでは、1st ピーク時の電流源を MNE よりも少ないばらつきで元の電流源を推定できていることがわかる。2nd ピーク時では、レンジを見ると 1st ピーク時に比べて電流源が小さく見積もられ、また分布も広がりを持っているが、前頭部の電流源分布の位置は



(a) At the 1st peak.

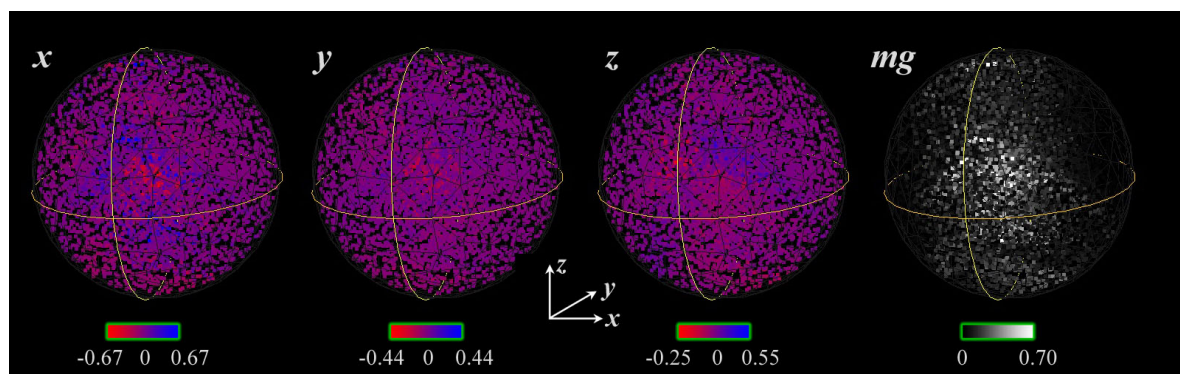


(b) At the 2nd peak.

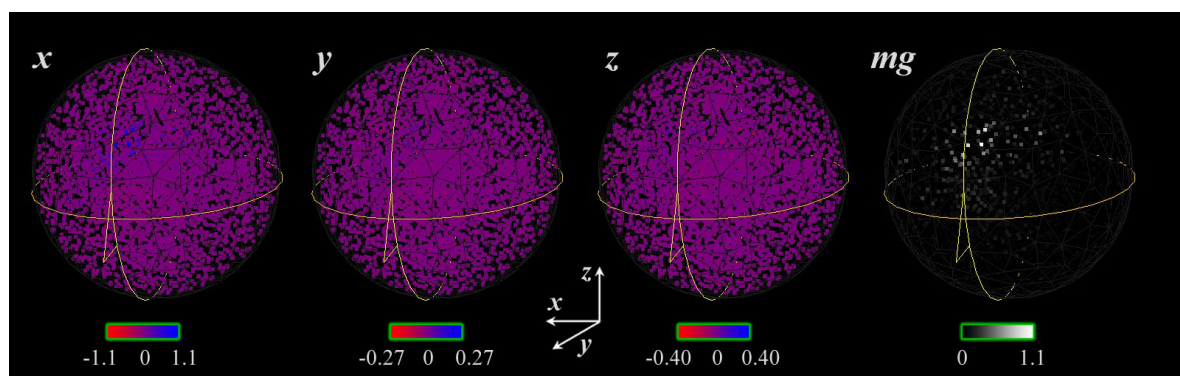
Fig.23 The results of row coefficients method for simulation data. All values are shown in nA·m.

Table.2 に示したように正確であった．これとは逆に，Fig.24 の列の係数を用いたものは 1st ピーク時ではばらつきも大きく位置にも誤差が見られるが，2nd ピーク時では MNE よりも正確でばらつきが少なくなっている．また，電流源の値のレンジに注目すると，相互相関係数を用いたものが全体的に大きな電流源を推定していることが分かる．これは，電流源が実際の位置に集中し，ばらつきの少ない推定を行っていることを意味している．

MNE は一番シンプルな手法だが今回のモデルに対しては十分な結果を与えた．一方で wMNE は推定誤差は小さいもののばらつきが大きくなった



(a) At the 1st peak.



(b) At the 2nd peak.

Fig.24 The results of column coefficients method for simulation data. All values are shown in nA·m.

が、これは wMNE がリードフィールドを重み付けに利用しているからである。つまり、リードフィールドが大きい電流源（センサに与える影響が大きい電流源）ほど式 (19) に従って最小化の対象になり、逆にリードフィールドが小さい電流源がその分大きく見積もられる。球状モデルの中心から下部にいくほどリードフィールドは小さくなるので、そのあたりの電流源が見積もられやすくなっているのである。しかしながら、それ以降の結果から分かるように、この wMNE に相互相関係数という重み付けを加えることによってばらつきを抑制し、電流源の位置も正確に推定することが可能になってい

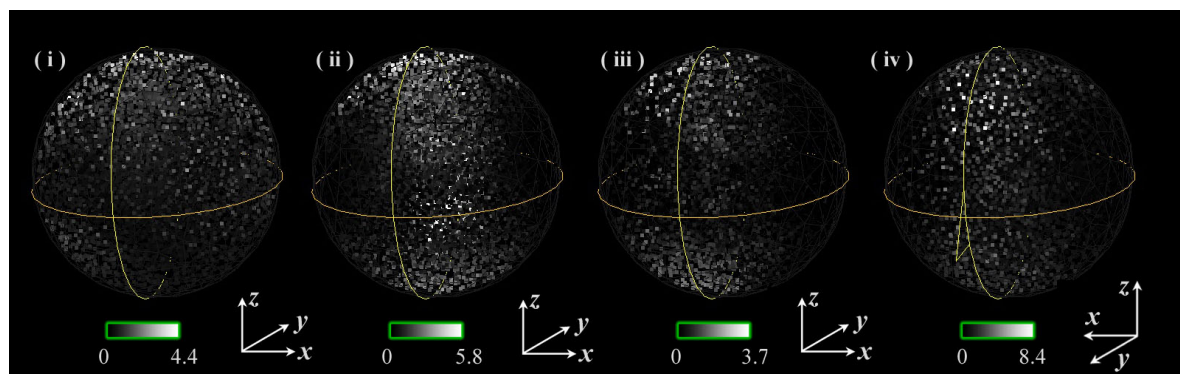


Fig.25 The results of cross-correlation coefficients method for simulation data with noise. All values are shown in nA·m.

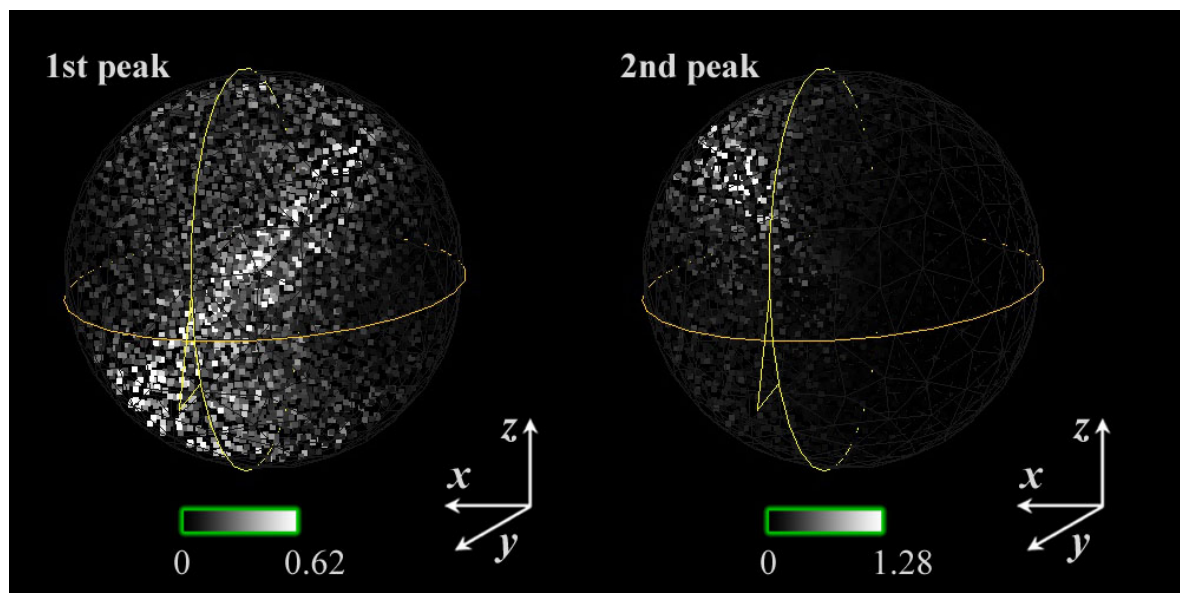


Fig.26 The results of PageRank coefficients method for simulation data. All values are shown in nA·m.

る．また相互相関係数を用いる手法の中で行の係数と列の係数を比較すると，行の場合は特に 1st ピーク時，列の場合は 2nd ピーク時に優れた推定を行っている．これは，行の係数が後にどれだけ周りの電流源に影響を与えたかを推定に生かしており，シミュレーションでは最初に活動するものを特に誤差やばらつきなく推定しており，列の係数ではその逆となっている．このことは 4.2 節の定式化からも明らかで，行，列の係数は周りとの相互作用を推定の指標として有効であることが分かった．

その一方、ノイズを加えた Fig.25 では先程の理想的なデータと比較して、全ての手法についてそのばらつきが球状モデル全体に広がっている。中でも MNE と wMNE は、後頭部にあるべき元の電流源付近に分布を得ることができていない。それに対して行、列の係数では、確かにばらつきはあるがそれぞれ後頭、前頭の電流源のあたりに分布が得られており、相互相関係数による重み付けの効果が窺える。この理由として、相互相関係数はセンサ出力の畳み込み積分(和)を求めているために、係数自体がノイズに対して耐性があることが挙げられる。Fig.15 中の相互相関係数行列における赤い実線がそれを表しており、もとのセンサ出力にのっているノイズに比べて相互相関係数のグラフにおけるノイズは抑制されているのが見て取れる。しかしながら、MNE や wMNE は勿論相互相関係数による手法において、推定する際のターゲットとなるデータが時系列データのある時点の値であることには変わらない。よってその時点で大きなノイズが混入していれば当然間違った推定を行いかねない。そこで、重み付けをした電流源のノルムの最小化というシンプルで他の手法を応用しやすいことを生かし、2.1 節で挙げたようなノイズ除去法を利用することが重要である。

最後に、Fig.26 について見ると、1st ピーク時では本来左側頭付近にのみ推定されるべき電流源が、さらに広がりを持って右半球下部にまでその分布が及んでいる。一方で 2nd ピーク時では右側頭部の電流源を正確に推定している。これは相互相関係数の列の係数とほぼ同じ結果で、これは PageRank がどれだけリンクを受けているか、つまりどれだけ周りから影響を受けたかという度合いと同じ意味合いであることに起因する。よって、PageRank による手法は列の係数と同様の効果をもたらすものと考えられる。これ以降のシミュレーション、または実データに対する推定では PageRank を考えずに、MNE、wMNE、行または列の係数を中心に比較を行った。

5.2 推定の深さ依存性

本節ではシミュレーションによる比較をさらに進めて、2 電流源モデルにおいて電流源の位置が深くなっていったときに MNE、wMNE、行または列の係数による推定の結果がどのように変わるかを検証した。

5.2.1 シミュレーション方法

Fig.27 に示すように，まず左側頭部， $x-z$ 面上にある電流源が活動し，次いで 25 timepoints だけ遅れて右側頭部， $x-z$ 面上にある電流源が活動するモデルを仮定した．そして，その 2 つの電流源の深さを 0.6, 1.8, 3.1, 4.3, 5.5, 6.7, 7.9 (cm) と変えたときのシミュレーションモデルに対して MNE, wMNE, 相互相関係数を用いた電流源推定を行った．その他のセットアップは前節のシミュレーションと同様である．

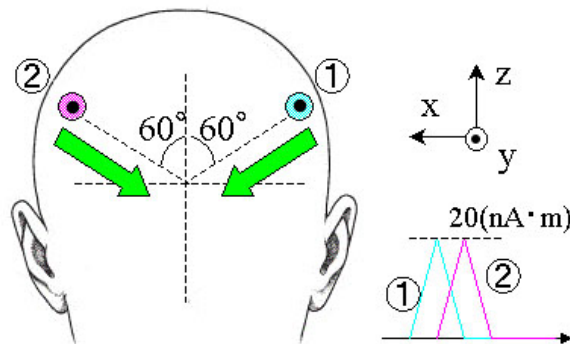
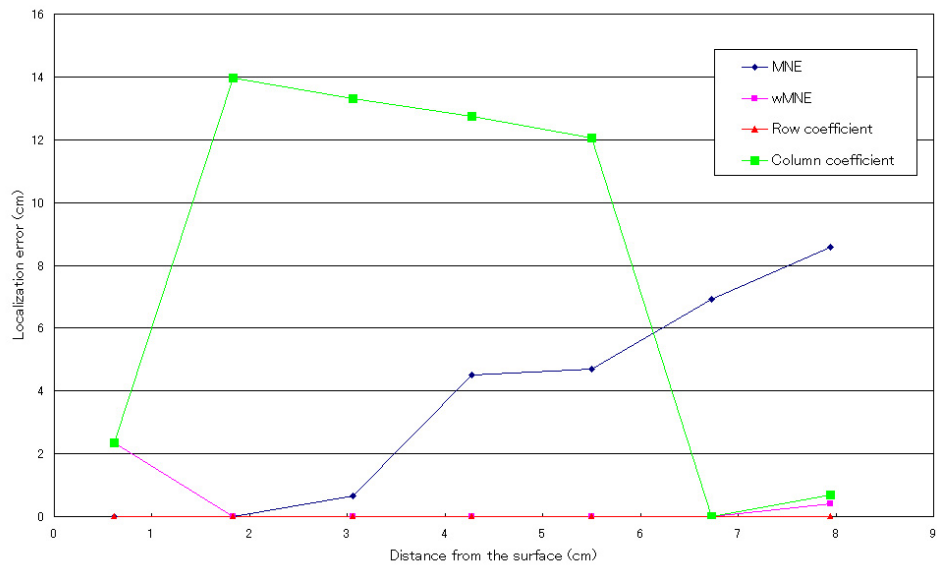


Fig.27 Simulation data of two current sources located in the both sides of the head model.

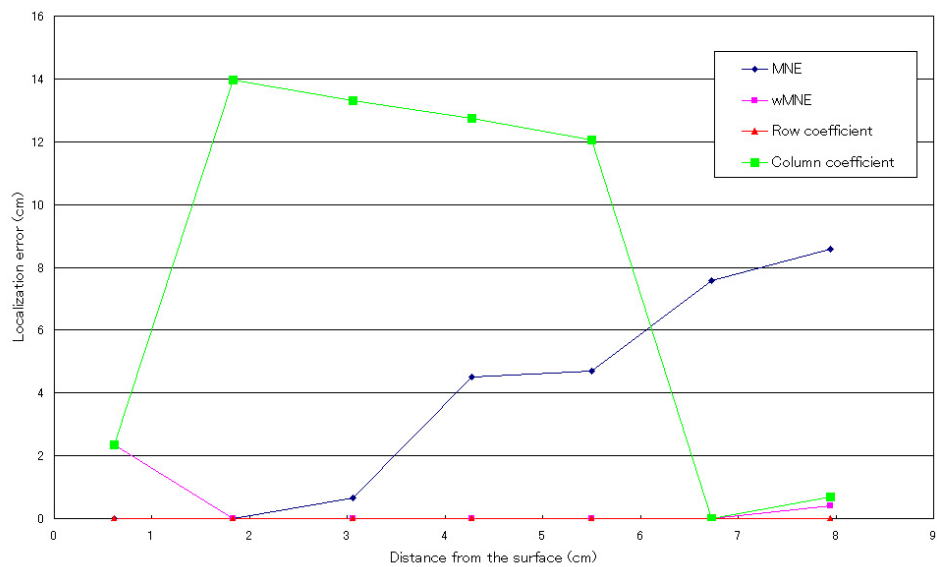
5.2.2 シミュレーション結果

Fig.28 ,Fig.29 に，電流源を深くしていったときの 1st ピーク時 (左側頭部活動時)，2nd ピーク時 (右側頭部活動時) それぞれのデータに対して MNE, wMNE, 行の係数, 列の係数による推定を行ったときの推定誤差の変化を示した．同図 (a) は推定電流源の y 成分，(b) は大きさを表す．

Fig.30 ,Fig.31 に，代表的な結果として電流源の深さをそれぞれ 6.1 (mm), 7.9 (cm) にしたときの (i) MNE, (ii) wMNE, (iii) 行の係数による推定, (iv) 列の係数による推定の推定結果を，得られた電流源の大きさで示した．(a), (b) はそれぞれ 1st, 2nd ピーク時の結果である．

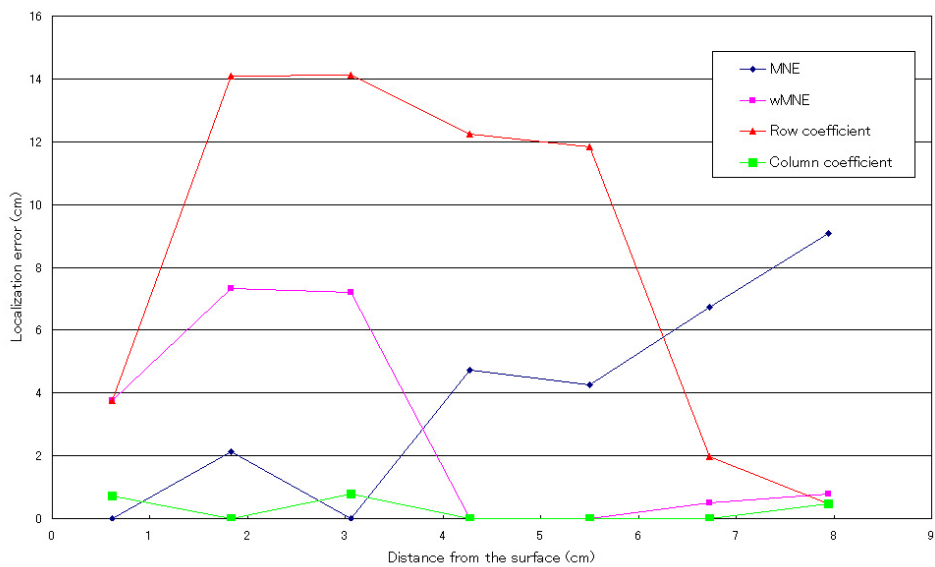


(a) Localization error in terms of y component.

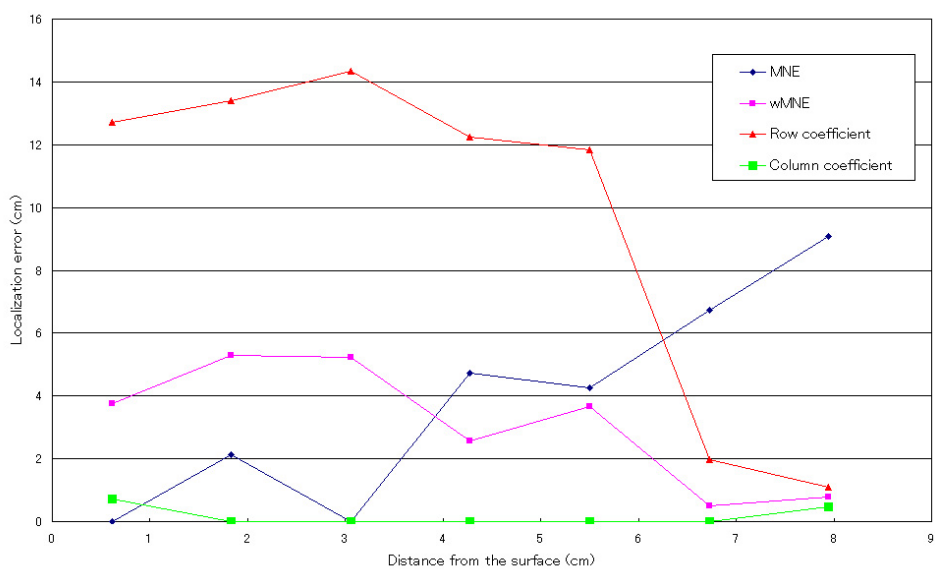


(b) Localization error in terms of magnitude.

Fig.28 Localization error dependence on depth of original current source at the 1st peak.

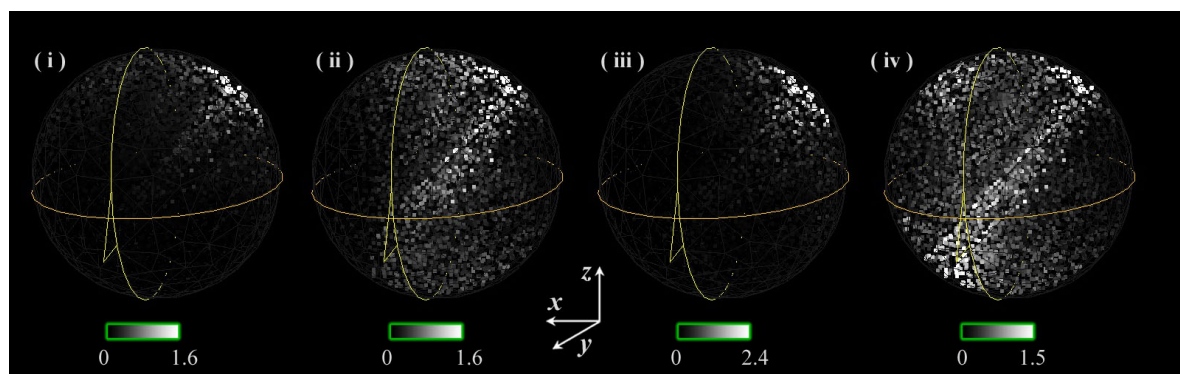


(a) Localization error in terms of y component.

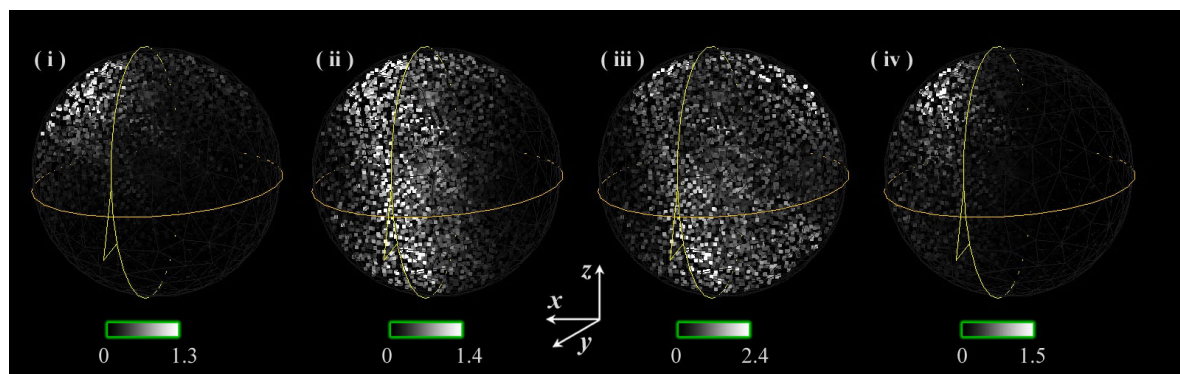


(b) Localization error in terms of magnitude.

Fig.29 Localization error dependence on depth of original current source at the 2nd peak.



(a) At the 1st peak.

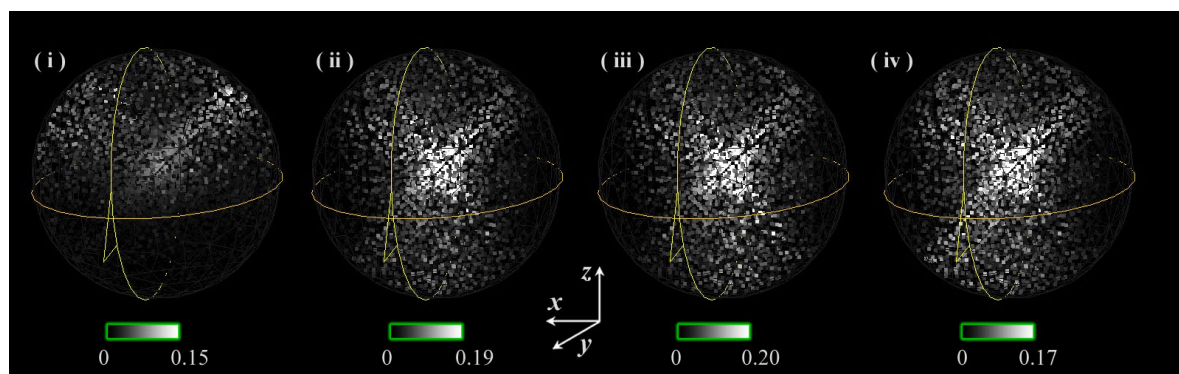


(b) At the 2nd peak.

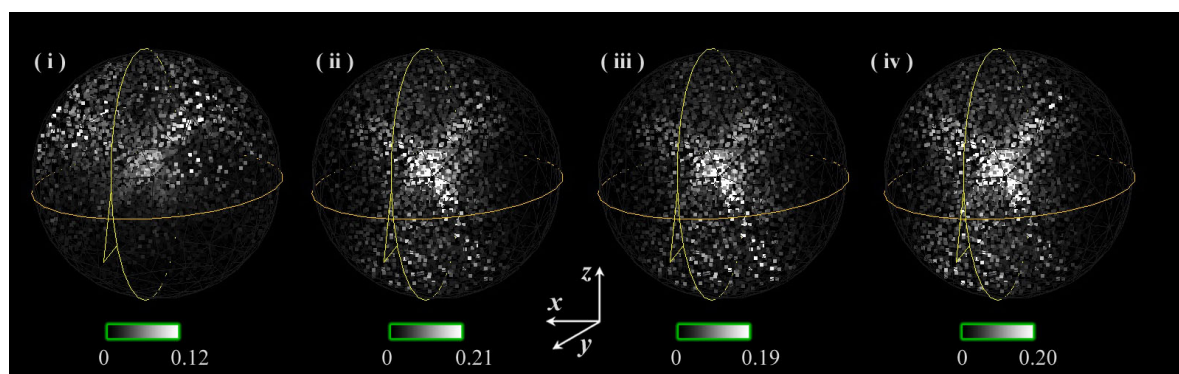
Fig.30 The results of current source distribution for simulation data with the original source which has the depth of 6.1 (mm). All values are shown in nA·m.

5.2.3 考察

Fig.28, Fig.29 で, まず MNE は深くなるにつれて誤差が大きくなるという一定の傾向が見られる. これは, 前述したように MNE が単に電流源分布の大きさを全体として最小化しているため, できるだけ小さい電流源を推定しようとし, 結果としてリードフィールドの大きい表面付近の電流源でデータを説明しようとするのが原因である. このことは, Fig.30 においては,



(a) At the 1st peak.



(b) At the 2nd peak.

Fig.31 The results of current source distribution for simulation data with the original source which has the depth of 7.9 (cm). All values are shown in nA·m.

MNE が最も局在化した電流源分布を与えるが，Fig.31 では表面付近に電流源が多く分布し，深い電流源を全く推定できていないことからもうかがえる．また推定誤差のグラフから，MNE は電流源の深さがおよそ 3 (cm) 以内であれば有効であることも分かる．

この逆の傾向が wMNE に言える．Fig.28 ではどの深さの電流源でも誤差なく推定できているが，Fig.29 では浅い電流源ほど誤差が大きい．この理由は先と同様に，MNE とは反対にリードフィールドの小さいものが優先的に

推定されるためである。

そして MNE や wMNE の弱点を補っているのが相互相関係数を用いるものである。電流源が浅い場合、行の係数が 1st ピーク時に、列の係数が 2nd ピーク時に最も効力を発揮しているのは前節のシミュレーションと同様で、さらに深い電流源に対しても推定誤差を 1 (cm) 以内に抑えることができた。また、Fig.31 の分布で、wMNE と相互相関係数を用いた推定の結果が非常に似ていることが分かる。これが相互相関係数を推定に組み込む際に wMNE の重み付けを利用していることに起因するのは明らかであるが、反対に浅い電流源も推定できているのも注目すべきである。普通なら wMNE のようにぼやけた分布になるはずだが、それを抑えているのがやはり相互相関係数による重み付けで、2 つの電流源の相互作用からくる効果に加えて、表面付近に活動源があればそのあたりのセンサ出力が似た波形になり、結果として相互相関係数が大きくなる効果も含まれていると考えられる。

最後に Fig.28, Fig.29 における y 成分と大きさのグラフについて言及しておく、2nd ピーク時の行の係数による推定を除けばこの 2 つはほとんど同じ特性を示した。行の係数は 2nd ピーク時で推定精度が悪くなることは前述した通りなので、これは例外と考えられる。その他の場合について考えると、元の電流源は y 成分しか持たないので推定結果としては y 成分にのみ値がでて欲しいのだが、 y 成分と大きさの特性に差がないということは他の x ないし z 成分はほとんど推定されていない。つまりこれらの手法は、電流源の大きさだけでなく成分も正確に推定できるということが言える。

5.3 まとめ

本章では 2 つの電流源が時間差で相互作用し活動するようなシミュレーションモデルを構築し、MNE, wMNE, 相互相関係数を用いた推定、PageRank を用いた推定に関して電流源推定を行いその結果を比較した。

MNE は単純に電流源の大きさを最小化しようとするため、深さ 3 (cm) 以内の表面付近で活動する電流源には有効だが、電流源が深くなるほど推定誤差は大きくなる。wMNE は逆にリードフィールドによる重み付けのためにセンサに影響の少ない電流源を推定しやすく、深い電流源はほぼ誤差なく推定できるが浅い電流源では分布に大きなばらつきが見られる。相互相関係

数を用いた推定については、行の係数は先行する 1st ピークの活動時で、列の係数はそれを受けて後から活動する 2nd ピーク時に分布のばらつきが少なく、推定誤差も小さくなる。これは 2 つの活動源が時間差で活動すること、表面付近に活動源があるときはその付近のセンサ出力が似た波形になることの主に 2 つの効果が相互相関係数の影響を強くしていることを示している。またどの手法も電流源の大きさだけでなく成分も推定できていた。PageRank を用いた推定では、相互相関係数の列の係数による推定と同様の結果が得られた。これは両者が周りからどれだけリンクされているか、影響を受けているかという尺度を推定に組み込んでいるからである。

第 6 章 実データに対する電流源推定

前章で、シミュレーションデータに対する相互相関係数の有用性を確認した。そこで本章では MEG, EEG で実際に計測を行った際の磁場/電位データに対して、MNE, wMNE そして相互相関係数を用いた手法を適用することを試みた。

6.1 MEG データに対する電流源推定

聴覚刺激, 視覚刺激のタスクを被験者に対して行い, Elekta 社製 204ch Neuromag による MEG 計測を行ったデータに対して MNE, wMNE, 相互相関係数を用いた推定を行った。

6.1.1 実験方法

電流源のグリッド配置, センサ配列はそれぞれ Fig.18, Fig.19 と同様で, 解空間となる球状モデルの半径は聴覚刺激時, 視覚刺激時ともに 9.17 (cm) を用いた。これはデジタイザーで頭表面の形状を取得した際の, 頭部の形状に最も近い球の半径に対応する。

聴覚刺激では, 高低 2 種類あるピッ, ピッという持続時間 100 (ms) のトーンを 1 (s) 間隔で一人の被験者に聞いてもらい, 低いトーンの回数を数えてもらう。低いトーンは 1 (kHz) で頻度はタスク全体の 80 (%), 高いトーンは 2 (kHz) で頻度は 20 (%) とした。低いトーンには 1 (kHz), 高いトーンには 2 (kHz) を用いた。聴覚刺激と同期してトリガーをかけながら MEG 計測を行い, 測定した磁場データを加算平均した後に 1~40 (Hz) のバンドパスフィルタをかけて得た波形を Fig.32 に示した。刺激開始時が 0 (ms) に対応する。同図の 88 (ms) における磁場データに対して各種電流源推定を行った。

視覚刺激では, 被験者に海辺の絵を持続時間 1 (s) で 4 (s) おきに見てもらい, 一つ前の絵と同じか違うかを判断して, もし同じなら左手に置いてあるボタンを押してもらうという 1-back タスクを行った。続けて提示される 2 つの絵が異なる頻度はタスク全体の 80 (%), 同じである頻度は 20 (%) とした。加算平均し, 1~40 (Hz) のフィルタをかけて得た磁場データ Fig.33

に示した．刺激開始時が 0 (ms) に対応する．同図の 215 (ms) における磁場データに対して同様に各種電流源推定を行った．

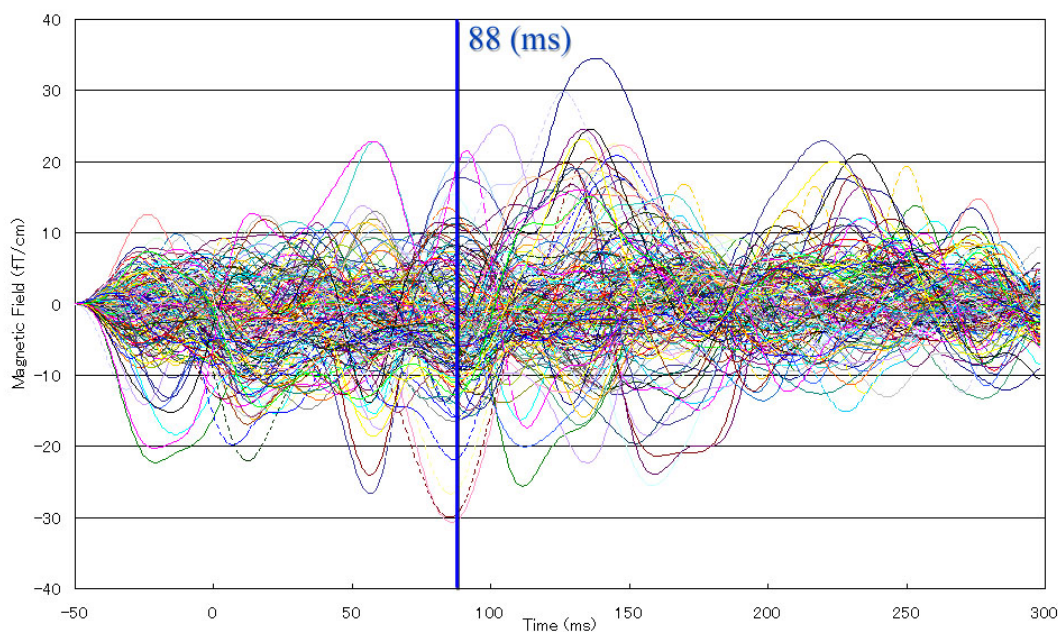


Fig.32 MEG measurement data in the memory task with auditory stimuli. The outputs of all sensors are shown at once.

6.1.2 実験結果

聴覚刺激タスク時の磁場データ (at 88 (ms)) に対して，(i) MNE，(ii) wMNE，(iii) 行の係数による推定，(iv) 列の係数による推定を行って得た電流源の大きさを Fig.34 に示した．

視覚刺激タスク時の磁場データ (at 215 (ms)) に対して，(a) MNE，(b) wMNE，(c) 行の係数による推定，(d) 列の係数による推定を行って得た電流源の大きさを Fig.35 に示した．各図の左は推定結果を後頭部から見たもの，右は前頭部から見たものである．

6.1.3 考察

通常，記憶を伴う聴覚刺激時にはまず 1 次聴覚野 (Fig.36 参照) が活動し，次いで 2 次聴覚野などの高次機能が活動することが知られている．Fig.32

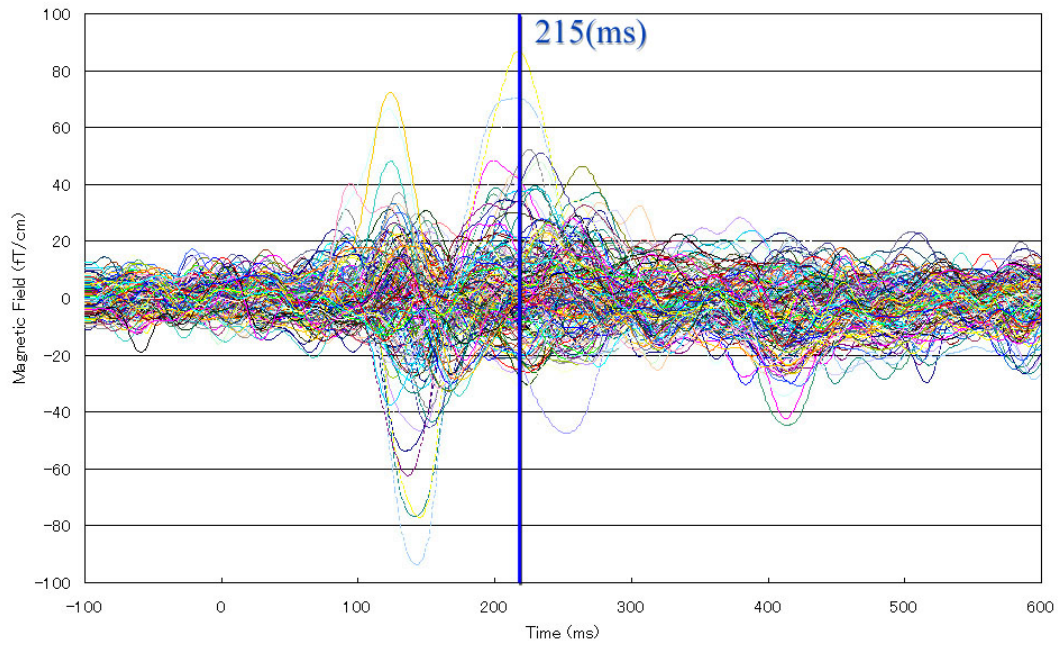


Fig.33 MEG measurement data in the short-term memory task with visual stimuli. The outputs of all sensors are shown at once.

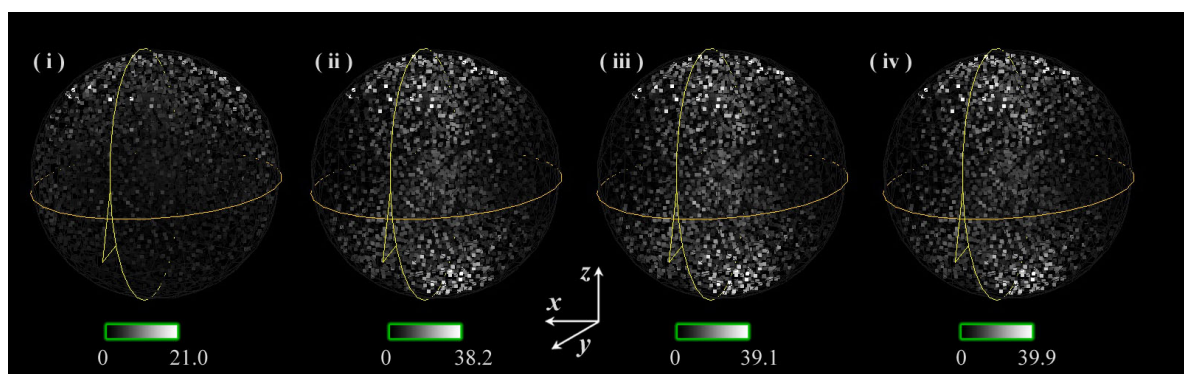
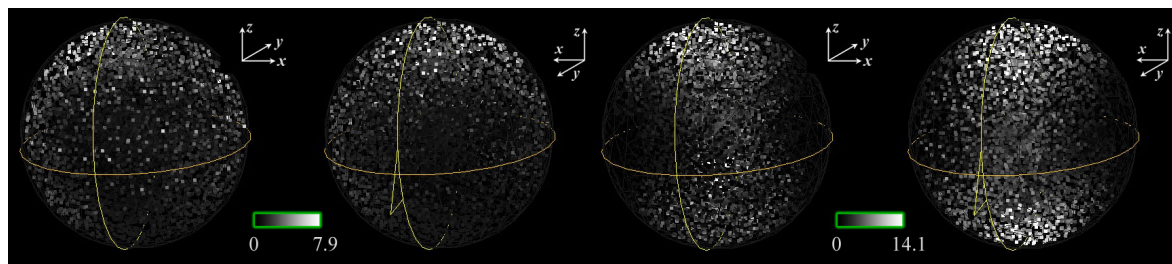
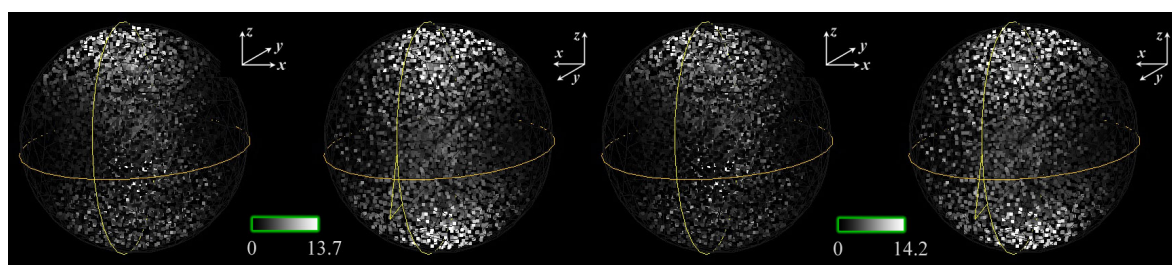


Fig.34 The results for actual measurement data obtained by the memory task with auditory stimuli in MEG. All values are shown in nA·m.



(a) Minimum norm estimation.

(b) Weighted minimum norm estimation.



(c) Row coefficients method.

(d) Column coefficients method.

Fig.35 The results for actual measurement data obtained by the memory task with visual stimuli in MEG. All values are shown in nA·m.

の 88 (ms) では、音を認識した後に記憶のために様々な部位における高次機能が活動していると考えられる。Fig.34 ではどの手法でも左右聴覚野付近に電流源を推定しており、妥当な結果と言える。MNE はごく表面のみの電流源しかなく、この手法では大きな電流源が推定されている位置の周りで磁場が大きくなっている、という程度のことしか分からない。wMNE や相互相関係数を用いた推定では、聴覚野付近で浅い位置の電流源を、前頭付近でやや深い電流源を推定している。しかし、wMNE と相互相関係数による推定で結果にあまり差が見られない。この詳細は後述するが、何れもリードフィールドによる重み付けに起因しており、MEG においては相互相関係数による重み付けの付加によって生じる結果の差異よりもリードフィールドによる差異の方が大きいことによると考えられる。

記憶を伴う視覚刺激時にはまず 1 次視覚野 (Fig.36 参照) が活動し、次い

で 2 次視覚野などの高次機能が活動することが知られている。Fig.33 の 215 (ms) では絵を認識し、一つ前の絵と比較をしさらに今提示されている絵を覚えるための高次機能が活動していると考えられる。Fig.35 では、どの手法でも頭頂付近で広い活動が見られる。これが高次機能の活動によるものだと考えても、後頭部でほとんど活動が見られないのは妥当でない。先の聴覚刺激ではあまり後頭部に活動が見られず前頭が主であったので省略したのだが、タスクの問題というよりむしろ聴覚刺激時と同様の理由によるもの考えられる。聴覚刺激における推定でも少し触れたが、MEG ではリードフィールドが推定に大きな影響を及ぼす。特にリードフィールドの差が解空間内で著しく大きくなっている場合、リードフィールドで重み付けた電流源を最小化するときリードフィールドの小さい電流源が優先されてしまい、それが相互相関係数でも捕捉できないほどになってしまうと今回のような結果を招くと推察できる。現に視覚刺激タスクにおいて、各電流源のリードフィールドの 2 乗和をとってみると Fig.37 のようになり、後頭部から帯状に広がっていることが分かる。つまり、この範囲にある電流源はリードフィールドによる重み付けを行う限り推定されにくい。ここまでリードフィールドに不均一性をもたしている原因は、MEG 測定時に頭を覆うヘルメットと被験者の頭部の間にできる隙間と、マグネトメータよりも高感度に測定できるために使われているグラジオメータにあると考えられる。特にグラジオメータは、前述したように距離の 3 乗程度のオーダーで減衰する磁場勾配を測定しているので、頭とコイルが離れてしまうと急激に磁場検出が難しくなっていく。その対策としては、リードフィールドがほぼ均一になるように適切な解空間を選ぶことが挙げられる。これは電流源推定を行いたい部分だけ選択する ROI(Region of Interest) と通じ、電流源推定を行う際には効果的である。例えば、先の視覚刺激で、wMNE などに見られた本来は有り得ないような球の下部の電流源を消したいときに、球状モデルではなく上半球のみを解空間として用いた場合の推定結果を Fig.38 に示した。これにより下部の影響は消え、その分上半球の電流源が全体的に大きくなる。これを応用して実際の脳のモデルと突き合わせれば、より確度の高い推定結果が得られるであろう。もう一つの解決策は、磁場データを説明するための条件 $\Phi = L \cdot J$ を緩めるように最小化する評価関数を変えることである。この際、緩める度合いを示すファクターを推定する必要があるなど、これに関し

ても様々な研究がなされている．結局，相互相関係数を用いた手法を MEG で生かすにはリードフィールドに打ち勝つ工夫が必要である．

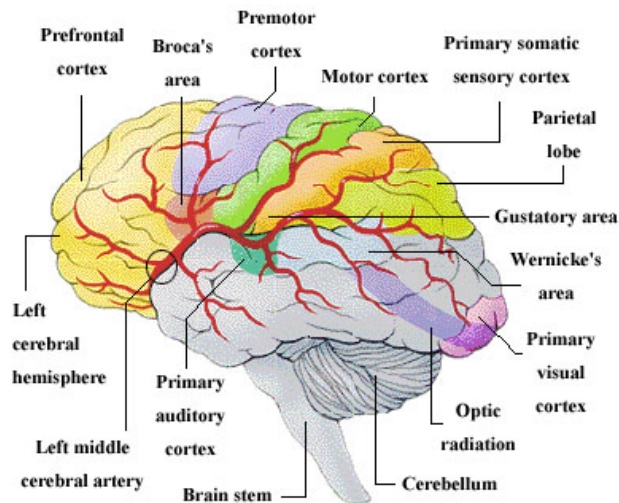


Fig.36 Brain localization[24].

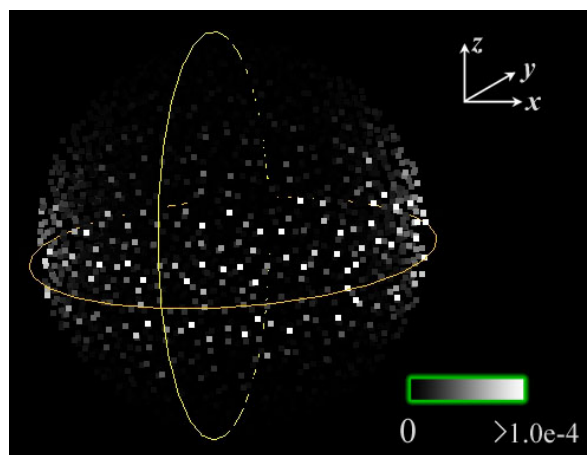


Fig.37 Lead field values of current sources inside of the sphere model in $(T/m)^2$.

6.2 EEG データに対する電流源推定

MEG と同様に EEG でも聴覚刺激，視覚刺激のタスクを被験者に対して行い，日本光電製 64ch の脳波計による測定を行ったデータに対して MNE，

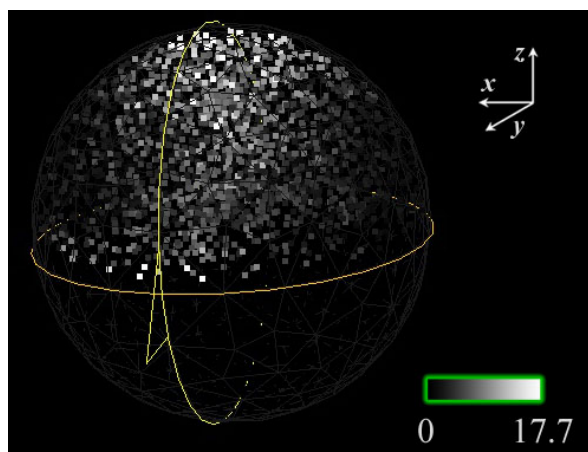


Fig.38 The results of row coefficients method for actual measurement data with hemisphere model. All values are shown in nA·m.

wMNE，相互相関係数を用いた推定を行った。

6.2.1 実験方法

電流源のグリッド配置は Fig.18 と同様で，Fig.39 に EEG 測定で用いた 64ch のセンサー配列を示した．解空間となる球状モデルの半径は聴覚刺激時，視覚刺激時ともに 8.68 (cm) を用いた．これも MEG と同様にデジタイザーで頭表面の形状を取得した際の，頭部の形状に最も近い球の半径に対応する．

聴覚刺激では，“みどり”，“あか”，“きいろ”，“あお”の 4 種類の声を録音しておき，それを 450 (ms) おきに，ランダムに被験者に聞いてもらう．そのシーケンスを 1250 (ms) おきに繰り返すタスクを行った．MEG 同様，聴覚刺激と同期してトリガーをかけながら EEG 計測を行い，測定した電位データの Average Reference を取り，加算平均した後に 1~40 (Hz) のバンドパスフィルタをかけて得た波形を Fig.40 に示した．同図の 117 (ms) における電位データに対して各種電流源推定を行った．

視覚刺激では，Fig.41 のように 4 色の三角からなる図形を提示し，被験者に持続時間 500 (ms) で 3.5 (s) おきに見てもらい，2 つ目の図形提示後 1.5 (s) に白丸が提示されたときに前の 2 つの図形で色の配置が同じか否かを判断し同じならボタンを押してもらう．

加算平均し, $1 \sim 40$ (Hz) のフィルタをかけて得た電位データ Fig.42 に示した. 同図の 150 (ms) における電位データに対して同様に各種電流源推定を行った.

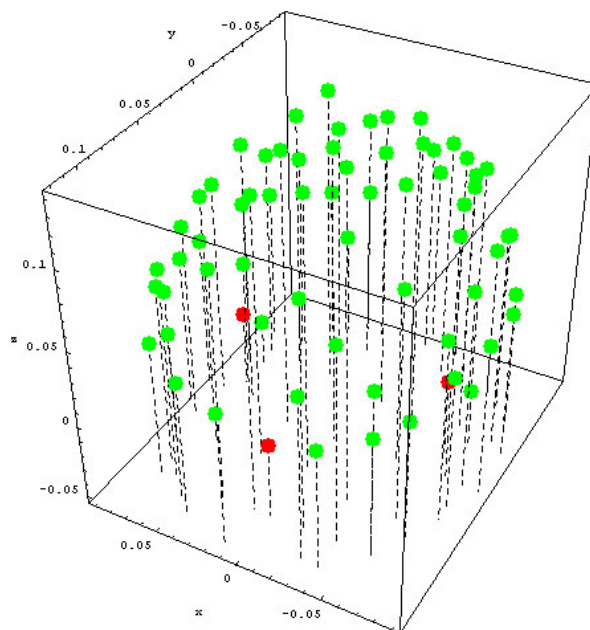


Fig.39 Layout of sensors in EEG measurement.

6.2.2 実験結果

聴覚刺激タスク時の電位データ (at 117 (ms)) に対して, (i) MNE, (ii) wMNE, (iii) 行の係数による推定, (iv) 列の係数による推定を行って得た電流源の大きさを Fig.43 に示した. さらに, 同図で分布に違いの見られた wMNE, 行の係数を用いた推定について, 推定結果の x 成分を角度を変えて表示したものをそれぞれ Fig.44 の (i), (ii) に示した.

視覚刺激タスク時の電位データ (at 150 (ms)) に対して, (i) MNE, (ii) wMNE, (iii) 行の係数による推定, (iv) 列の係数による推定を行って得た電流源の大きさを Fig.45 に示した.

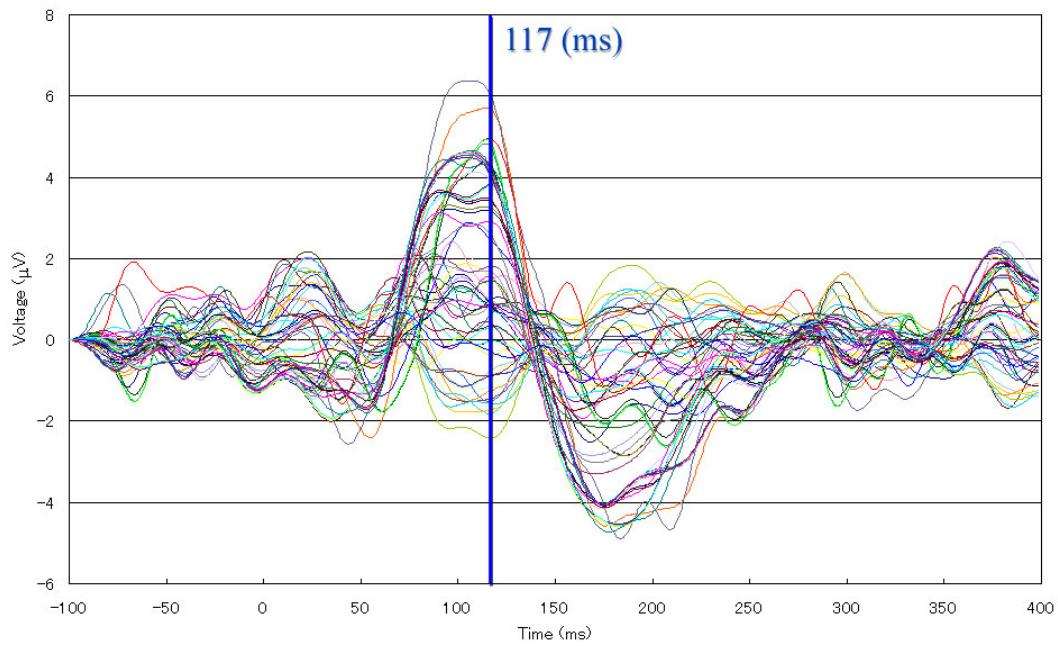


Fig.40 EEG measurement data in the task with auditory stimuli. The outputs of all sensors are shown at once.

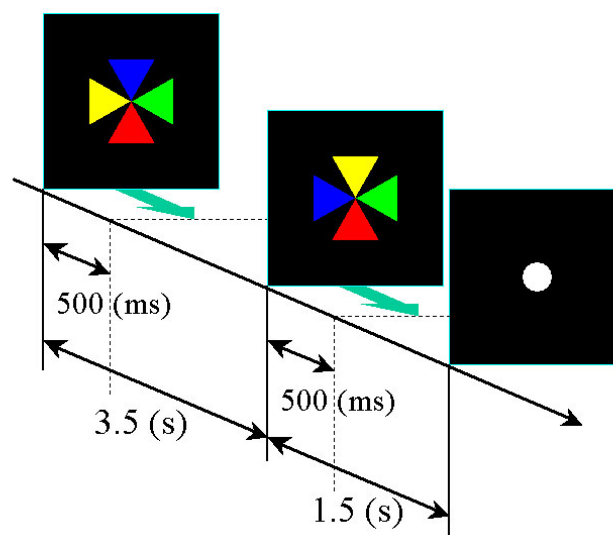


Fig.41 The sequence of the task with visual stimuli in EEG.

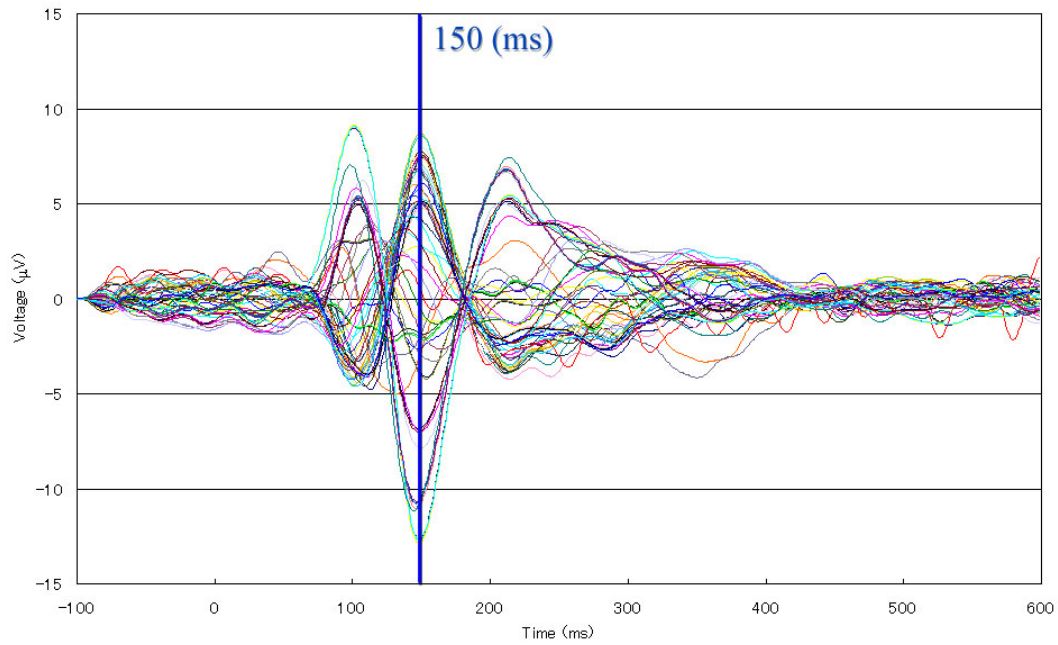


Fig.42 EEG measurement data in the control task with visual stimuli. The outputs of all sensors are shown at once.

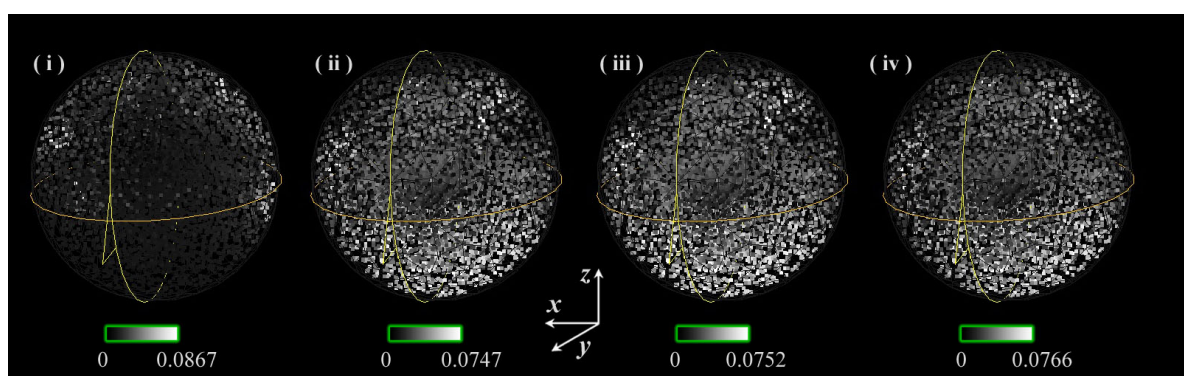


Fig.43 The results for actual measurement data obtained by the task with auditory stimuli in EEG. All values are shown in nA·m.

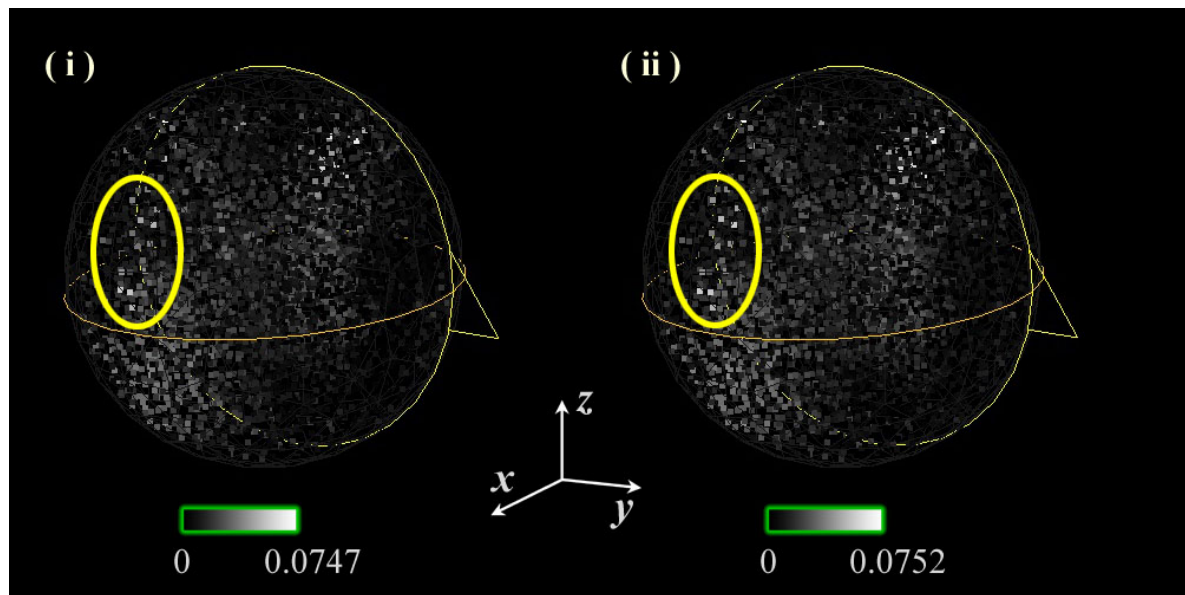


Fig.44 X components of the estimated current sources for actual measurement data obtained by the task with auditory stimuli in EEG. All values are shown in nA·m.

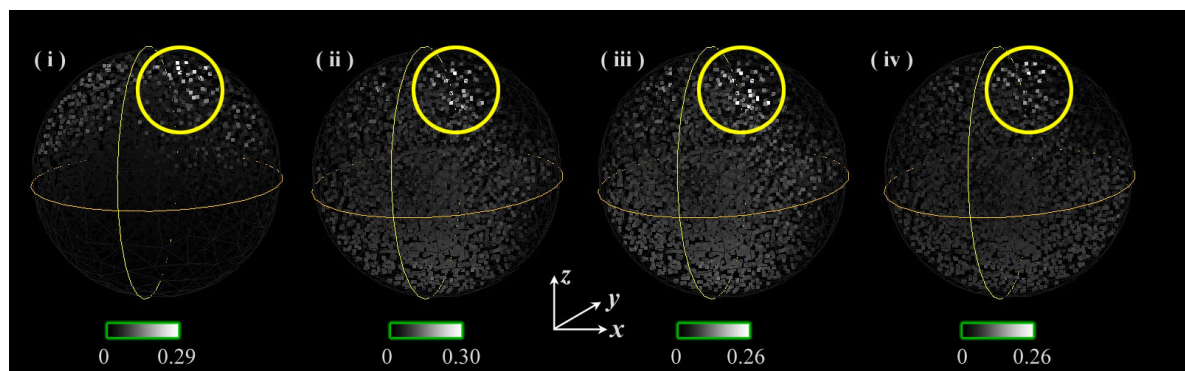


Fig.45 The results for actual measurement data obtained by the control task with visual stimuli in EEG. All values are shown in nA·m.

6.2.3 考察

聴覚刺激，視覚刺激ともに活動部位に関しては MEG とほぼ同じと考えてよい．まず全ての実験結果から分かるのは，それぞれの結果でタスクに違いがあるにせよ，各図のレンジを MEG と比較すると EEG では電流源の値が数桁小さくなっているということである．MEG と違い EEG では本来頭蓋

骨によって電位が遮蔽されてしまうことは前述の通りである．ところが今回 EEG で用いたモデルでは導電率一様の単純な球を用いており，遮蔽効果で減衰した電位に対して電流源推定を行ってしまうと電流源が本来より小さく見積もられてしまうのである．これは，モデルの導電率分布を正確に与えることで解決できると考えられ，今後改良していくことが必要である．

聴覚刺激時の推定結果である Fig.43 では MEG と同様に wMNE と相互相関係数による推定で推定結果の違いが分かりにくい，特に wMNE と列の係数による推定について右側頭部から見たものが Fig.44 である．同図で，黄色の楕円で囲った部分の特に上部のわりと大きな電流源の活動の違いが見られた．wMNE では -0.038 (nA·m)，行の係数による推定では -0.042 (nA·m)，列の係数では -0.037 (nA·m) と，行の係数が他の手法に比べて 9～12(%) 程度大きい推定された．細かい分布の違いは MEG の結果でもあったが，目立って大きい電流源で 10(%) の違いができることは，リードフィールドの影響によるものを除けば皆無であった．

さらに顕著な分布の違いが視覚刺激時の推定結果で見られた．Fig.45 の黄色い楕円で囲った部分に注目すると，MNE と列を用いた推定ではごく浅い部分に大きな活動が見られ，一方 wMNE と行の係数を用いた推定ではそれよりも 3 グリッド分 (およそ 1.8 (cm)) 深い位置にややぼやけた分布を得た．これらの間に差異がでたのは先の聴覚刺激時の推定結果と同様に非常に重要な結果である．行と列の係数の間で電流源分布の違いがあるということは，推定された電流源について周りとの相互作用の仕方が違うということであり，そこに例えば脳の情報処理の流れが隠されている可能性がある．では何故 EEG でこのように違いが現れてきたのだろうか．それは MEG のときに言及した通り，リードフィールドの違いだと考えられる．EEG は式 (16) の理論式のようにおよそ距離の 2 乗のオーダーで減衰していく．これはラジオメータが 3 乗で減衰するのに対して電流源の影響が遠くまで及ぶということであり，したがってリードフィールドのばらつきが MEG の場合よりも少ない．さらに MEG はセンサと頭部の解空間に空間的な隔たりができてしまうが，EEG では頭部にセンサが密着しているのも一因である．

以上から，頭部モデルや ROI を考慮しない限り，EEG に対しては相互相関係数による推定は効果的であると言える．

6.3 まとめ

MEG では、リードフィールドなどの影響で wMNE と相互相関係数による推定に差異がほとんど見られなかったが、EEG では、これらの間に幾つかの活動源で差が見られた。MEG よりも EEG の方が、相互相関係数による重み付けの効果が見られ、よってこの手法が実際の測定データに適用できる可能性を示唆した。とはいえ、実際の測定データは理想的なシミュレーションデータに比べて当然ながらノイズや不確定な活動源が多く、また今回は一人の被験者のデータのみを用いているのでさらに検討が必要であり、ROI の効果や導電率分布の効果も含めて検討していく余地がある。

第 7 章 結論

7.1 まとめ

本研究では、EEG、MEG における電流源推定の手法として、wMNE を基礎として相互相関係数を用いた新しい推定法を提案し、シミュレーションデータと実際の測定データに適用することでその有用性を見出した。

シミュレーションデータに対する推定で、各手法は電流源の大きさだけでなく成分も推定できること、MNE は電流源の大きさを最小化しようとするため、深さ 3 (cm) 程度までの電流源に対しては有効であること、wMNE は逆にリードフィールドによる重み付けのためにセンサに影響の少ない電流源を推定しやすく、深い電流源に対して特に推定誤差が小さく効果的であること、相互相関係数を用いた推定は、行の係数は先行する活動源を、列の係数はそれを受けた後発する活動源を誤差、ばらつきを抑えて推定できることを示した。また PageRank を用いた推定は、相互相関係数の列の係数による推定とほぼ同等であることを示した。

実際の測定データに対する推定で、MEG ではリードフィールド等の影響で wMNE と相互相関係数による推定の間には差がほとんどなかったこと、EEG ではこれらの間に幾つかの活動源で差が見られ、実際のデータにも適用できる可能性があることを示した。

分布電流源型の電流源推定は列決定な状態にあるので、真の解は存在しない。しかし今まで示した結果から、本研究で提案した相互相関係数を推定に組み込むことで、電流源同士の”相互作用”という一つの指標を与えることができたと言える。

7.2 今後の課題

シミュレーションデータでは、相互相関係数による推定が優れていたが、実データでも確度の高い推定として適用できなければならない。そのためには、特に MEG データに対しては注目する領域 –ROI– を脳の MRI 画像とも合わせながら適切を選んで推定を行うことが必要である。その際には解空間、EEG におけるメッシュをさらに細かくして空間分解能を上げていき、

さらに頭蓋骨も含めた実際の脳の導電率分布も適用していく。また、被験者を増やして推定結果に統計的処理を行い、活動源の優位性を示していくことも重要である。

推定法の構築という観点からは、今回提案する手法は相互相関係数行列の要素に対して単に平均を取って重み付け係数を計算しているが、例えば時間ごとの相互相関係数重み付けを構成することができればさらに効果的な推定法になるであろう。さらには他の重み付けの手法やノイズ除去の手法と共存できるのか、またできるとしたらどの程度信頼性の高い推定が行えるのかも検討していく必要がある。

謝辞

担当教官である上野照剛教授には、修士過程 2 年間親身にご指導いただき誠に感謝いたします。大学院で初めて本郷に通うことになり右も左も分からぬ私に細やかに手ほどきをして頂いたり、研究室ゼミや輪講でも多くの貴重なお褒めの言葉をかけて下さったりと、常に私の研究を見守って下さいました。なかなか研究が進まない中で、自分のペースで進めていくことを諭して下さいたことは私にとってどれだけの支えになったか計り知れません。また、修士課程の私に対しても学会発表の機会を与えて下さり、大変貴重な経験をさせて頂きました。時にはクリスマスパーティなどの楽しいひとときを上野先生とともに過ごすことができたことは忘れられません。上野先生の研究室で学んだことを、是非これからの人生で生かして生きたいと思います。

伊良皆啓二助教授 (現 九州大学教授) には、EEG や MEG に関するエキスパートとして医学、工学の立場から多くのご助言をいただきました。心からお礼申し上げます。

助手の関野正樹さんからは研究室ゼミなどで貴重なご意見を頂き、また日々多忙な中でいらっしゃる中で細やかな配慮をして研究をサポートしていただきありがとうございました。

医学系研究科博士課程 3 年の Gjini Klevest さんには私の研究全般にわたって実に多くの指導、助言をいただきました。MEG や EEG の測定のあるまじや実際の測定の仕方、複雑な波形データ処理からアルバニアの文化に至るまで、私の研究には欠くことのできない多くのことを教えていただきました。心より感謝いたします。Faleminderit!!

秘書の原葉子さん、佐藤則子さんには、事務だけでなく様々な場面で私たちの研究をサポートしていただき、どうもありがとうございました。

研究員の中川秀紀さん、松本竜樹さん、原浩之さんには、研究のアドバイスだけでなく学会参加への手解きや日々の生活の至る所でお世話になりました。本当にありがとうございました。

医学系研究科博士課程 4 年の江口和さん、医学系研究科博士課程 2 年の山口さち子さんとは研究室での充実した生活をともにし、またいろいろな面で支えて下さったことをとてもうれしく思い、感謝いたします。医学の立場か

らの研究はとても新鮮で勉強になりました。

東京大学付属病院の前野崇さんには MEG 計測のいろはを教えていただきました。大変お世話になりました。

同じ電子工学専攻の先輩で、SONY で活躍中の Perera Ruwan Victor さんには入学当初上野研究室のこと、スリランカのことなど多くの興味深いお話をして下さいました。ボホーマ ストゥティイ!!

同輩でありブラジル出身の Takai Rafael Barbosa 君にはそのバックグラウンドの奥深さに日々刺激され、生活に張りを与えてくれました。また私の拙い英語の文章を快く、そして厳しく添削してくれました。Obrigado!!

同じく多加谷真生さんからは、人生をうまく生き抜いていく術を学んだ気がします。Thanks a lot!!

特別研究員でありイタリア出身の Gianni Matteo さんは残りわずかな研究室生活に新風を吹き込んでくれました。Grazie tante!!

この論文を完成させるにあたって、その他にも多くの方のお力添えがありました。お世話になった皆々様に心より感謝申し上げます。

最後になりましたが、大学院進学を快く了承して学生生活をずっと支えてくれた両親と兄夫婦、そしていつも元気を与えてくれた甥と姪たちに感謝します。

参考文献

- [1] 吉浦敬. 高次脳機能の fMRI -臨床-. *NIPPON ACTA RADIOLOGICA*, Vol. 61, pp. 332–336, 2001.
- [2] Christopher J. James and Oliver J. Gibson. Temporally constrained ICA: An application to artifact rejection in electromagnetic brain signal analysis. *Biomedical Engineering*, Vol. 50, pp. 1108–1116, 2003.
- [3] M. Fatourehchi, S. G. Mason, G. E. Birch1, and R. K. Ward. A wavelet-based approach for the extraction of event related potentials from EEG. *ICASSP*, 2004.
- [4] Matti Hamalainen, Riitta Hari, Risto J. Ilmoniemi, Jukka Knuutila, and Olli V. Lounasmaa. Magnetoencephalography - theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain, 1993.
- [5] 原宏一, 栗城真也. 脳磁気科学. オーム社, 1997.
- [6] Elekta. <<http://www.elekta.com/>>.
- [7] David Weinstein, Leonid Zhukov, and Chris Johnson. Lead-field bases for electroencephalography source imaging. *Biomedical Engineering*, Vol. 28, pp. 1059–1164, September 2000.
- [8] C. E. Acar and N. G. Gencer. Sensitivity of EEG and MEG to conductivity perturbations. *Proceedings of the 25th Annual international Conference of the IEEE EMBS*, 2003.
- [9] Manfred Fuchs, Ralf Drenckhahn, Hans-Aloys Wischmann, and Michael Wagner. An improved boundary element method for realistic volume-conductor modeling. *Biomedical Engineering*, Vol. 45, , 1998.
- [10] Kassem A. Awada, David R. Jackson, Jeffery T. Williams, Donald R. Wilton, Stephen B. Baumann, and Andrew C. Papanicolaou. Computational aspects of finite element modeling in EEG source localization. *Biomedical Engineering*, Vol. 44, pp. 736–752, 1997.

- [11] Jiansheng Yuan and Zhanghong Tang. Finite-element simulation of human brain electric activity. *Magnetics*, Vol. 39, pp. 1539–1542, May 2003.
- [12] Dezhong Yao. Electric potential produced by a dipole in a homogeneous conducting sphere. *Biomedical Engineering*, Vol. 47, pp. 964–966, July 2000.
- [13] Olli V. Lounasmaa, Matti Hamalainen, Riitta Hari, and Riitta Salmelin. Information processing in the human brain: Magnetoencephalographic approach. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 93, pp. 8809–8815, August 1996.
- [14] Kimmo Uutela, Matti Hamalainen, and Riitta Salmelin. Global optimization in the localization of neuromagnetic sources. *Biomedical Engineering*, Vol. 45, pp. 716–723, 1998.
- [15] Ramaswamy Palaniappan and Raveendran Paramesran. Using genetic algorithm to identify the discriminatory subset of multi-channel spectral bands for visual response. *Applied Soft Computing*, Vol. 2, pp. 48–60, 2002.
- [16] R. D. Pascual Marqui. Review of methods for solving the EEG inverse problem. *Bioelectromagnetism*, Vol. 1, pp. 1–13, 1999.
- [17] R. D. Pascual Marqui. Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology*, Vol. 24D, pp. 5–12, 2002.
- [18] Barry D. Van Veen and Kevin M. Buckley. Beamforming: A versatile approach to spatial filtering. *ASSP Magazine*, 1988.
- [19] Kensuke Sekihara, Srikantan S. Nagarajan, David Poeppel, Alec Marantz, and Yasushi Miyashita. Reconstructing spatio-temporal activities of neural sources using an MEG vector beamformer technique. *Biomedical Engineering*, Vol. 48, pp. 760–771, JULY 2001.
- [20] Rolando Grave de Peralta Menendez, Micah M. Murray, Christoph M. Michel, Roberto Martuzzi, and Sara L. Gonzalez Andino. Electrical neuroimaging based on biophysical constraints.

- NeuroImage*, Vol. 21, pp. 527–539, 2004.
- [21] Toni Auranen, Aapo Nummenmaa, Matti S. Hamalainen, Iiro P. Jaaskelainen, Jouko Lampinen, Aki Vehtari, and Mikko Sams. Bayesian analysis of the neuromagnetic inverse problem with lp-norm priors. *NeuroImage*, Vol. 26, pp. 870–884, 2005.
- [22] Google. <<http://www.google.com/>>.
- [23] Ph.D in Astrophysics Hajime BABA. <<http://www.kusastro.kyoto-u.ac.jp/~baba/>>.
- [24] University of Pennsylvania Department of Linguistics. <<http://www.ling.upenn.edu/>>.

研究業績

論文

- [1] 山田倍司, K. Gjini, 上野照剛: 時系列情報を用いた脳磁場測定における電流源推定. 日本応用磁気学会誌 (査読中).

Proceeding

- [1] M. Yamada, K. Gjini and S. Ueno. Study of current source estimation with the use of time series information. Proceeding of International Symposium on Magneto-Science 2005 (updating on the Internet).

学会発表

- [1] M. Yamada, K. Gjini and S. Ueno. Study of current source estimation with the use of time series information. International Symposium on Magneto-Science 2005, Yokohama, Japan, November 2005.
- [2] 山田倍司, K. Gjini, 上野照剛: 時系列情報を用いた脳磁場測定における電流源推定. 第 29 回日本応用磁気学会学術講演会, 長野, 2005 年 9 月.

付録 A EEG リードフィールドの Java プログラムによる計算

3.2.2 節で EEG におけるリードフィールドの計算法を示したが、これを実現するのに本研究では自作によるプログラムの作成を試みた。用いた言語は Java1.4.1*⁴，統合開発環境は Eclipse3.0.1*⁵である。Java は近年インターネット利用の増加に伴ってその適用事例が増えており、これを学習するプログラムも多いオブジェクト指向言語の一つである。今回 Java を選んだ理由は 2 つあり、以前から Java を使って様々なアプリケーション作成を経験しておりプログラミングが私にとって比較的容易であったことと、数値計算には向いていないという意見も多く聞くが、近年の VM(Virtual Machine) の改良によりその速度が向上してきておりこれからの数値計算に積極的に活用されるための萌芽となればよいと考えたことである。

Java はオブジェクト指向言語の最たるものであり、プログラムの基本単位がクラスと呼ばれる一連のデータ、メソッドを包含したある種の概念からなり、本研究で開発した電位計算プログラムも例外ではない。プログラムとしての動作を得るには、通常このクラス (実際にはオブジェクト) に対して様々な操作を行い、また他のクラス (オブジェクト) と連携しながら処理を進めていく。研究を通じて開発を続けてきた電位計算プログラムのクラスの連関を表す図 (クラス図) の一例を Fig.46 に示した。また、プログラムを実行した後のフローを表す図 (シーケンス図) を Fig.47 に示した。Fig.46 で核となるのが MFEMOrganizer3D というクラスで、これが電位計算自体だけでなくファイルの I/O や計算モデルの構築まで担っている。その上にあるのが MFEMOrganizer3D のスーパークラスである Organizer というクラスで、これは 2D, 3D など様々な計算プログラムに発展させるための雛形のようなものである。Java のようなオブジェクト指向言語では、このクラスの継承によってプログラムを改良、発展させていくことができる。実際の動作は Fig.47 のようなフローになっており、まず電位計算を行うためのメッシュ (クラス Mesh に対応) を生成する。メッシュは要素と節からなってお

*⁴ <<http://java.sun.com/j2se/>> にて最新版を無料でダウンロード可能。

*⁵ <<http://www.eclipse.org/>> にて最新版を無料でダウンロード可能。

り、メッシュ生成プログラム (前述したように今回は Gmsh を用いた) が生成したメッシュデータからその座標等を読み取り、次にこれらのデータを保持するためにクラス Element, Node を適当な数だけ作成する。そして最大の目的である電位計算を、幾回もの行列演算により求めていくことになる。Java における種々の行列演算を実現するために、Matrix Toolkits for Java (MTJ) というパッケージを利用させて頂いた^{*6}。このパッケージは、有限要素法などの数値計算でしばしば見られる疎な行列演算を効率よく行い、多元一次連立方程式を精度良く解くことに大きく貢献している。以上の処理をまとめて、MFEMOrganizer3D.jar^{*7} という実行ファイルを作成し様々な電位計算、さらにはその繰り返しによりリードフィールド行列の構築を行うことができる。

こうして得た計算結果を Fig.11 のように 3D で可視化するために、Java3D^{*8}の API (Application programming interface) を駆使して 3D ビューを作成し四面体要素に電位値に従った色付けを行った。これをもとにして多くの推定結果を 3D 表示するために作成したのが DipoleViewer.jar で、マウスやキーボードによる視点または球メッシュの移動を行う、スクリーンショットを JPEG 形式で出力する、電流源分布の x, y, z 成分や大きさを順に表示するなどの機能を追加して、推定結果を適切に可視化することができた。さらには時系列の形で得た複数の推定結果を一括して JPEG ファイルとしてキャプチャし、後の動画作成の前処理を行うプログラム DipoleConveter.jar や、リードフィールドの様子を表示した Fig.37 などに用いた、空間的に分布した値の集合を可視化するプログラム DataViewer など多くの有用なプログラムを作成し、電流源推定の結果をより適切に判断することが可能になった。

以上のように、電位計算や可視化プログラムを、Java を初めとする無料で汎用性の高いツールを駆使して作成し、それら自身が電流源推定では欠かせないツールになっていることは非常に重要なことである。数値計算のいろいろな意味でのコストに悩んでいる多くの研究者が、この実に有効なツール

*6 <<http://rs.cipr.uib.no/mtj/>> にて最新版を無料でダウンロード可能。

*7 JAR ファイルは Java ARchive の略で、コンパイルにより作成した class ファイルを zip 圧縮したものである。

*8 <<http://java.sun.com/products/java-media/3D/>> で最新版を無料でダウンロード可能。

群に目を向けて、電流源推定だけでなく他の分野でも素晴らしい成果を上げてくれることを願ってやまない。

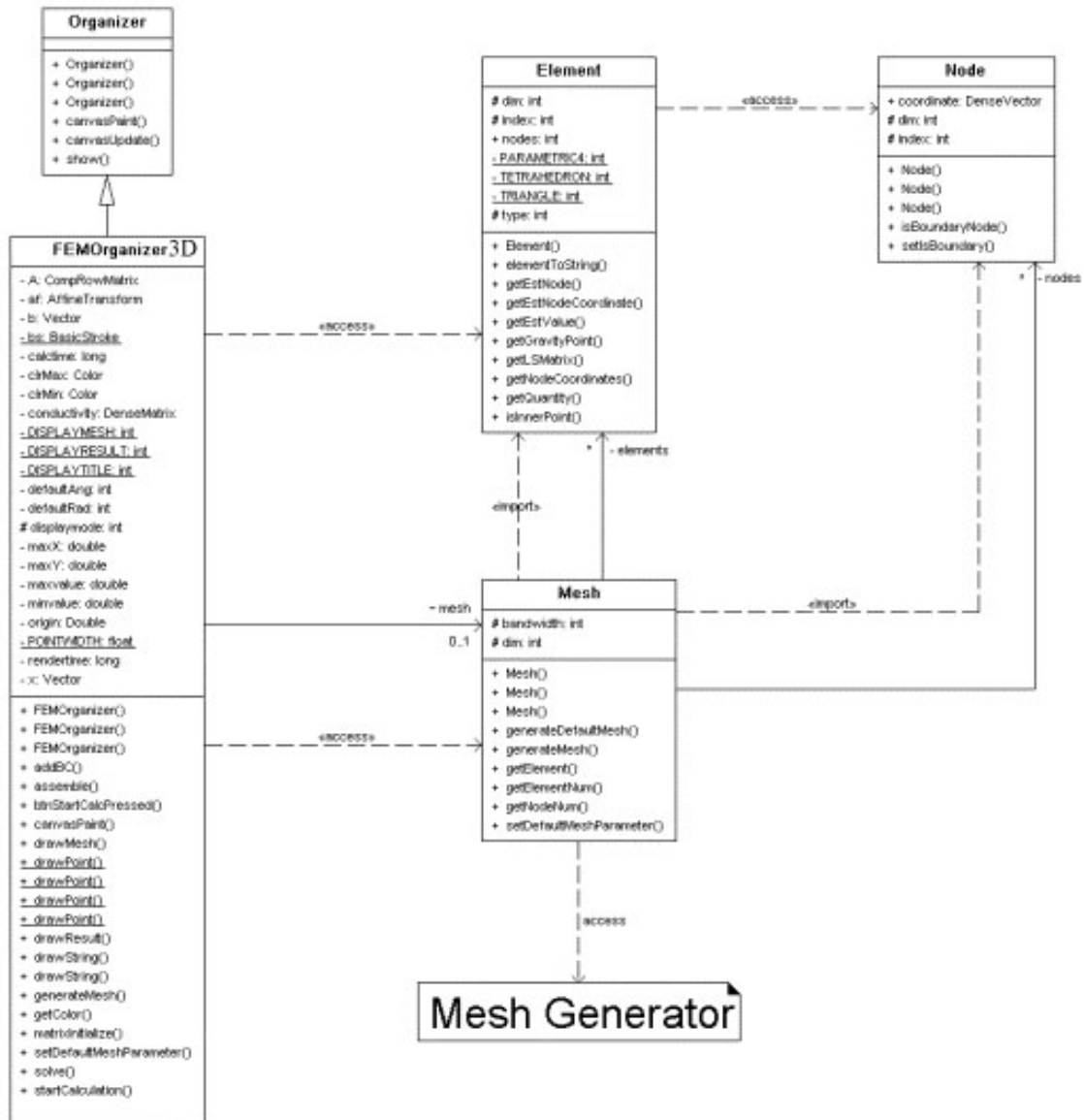


Fig.46 Class relationship of the potential calculation program.

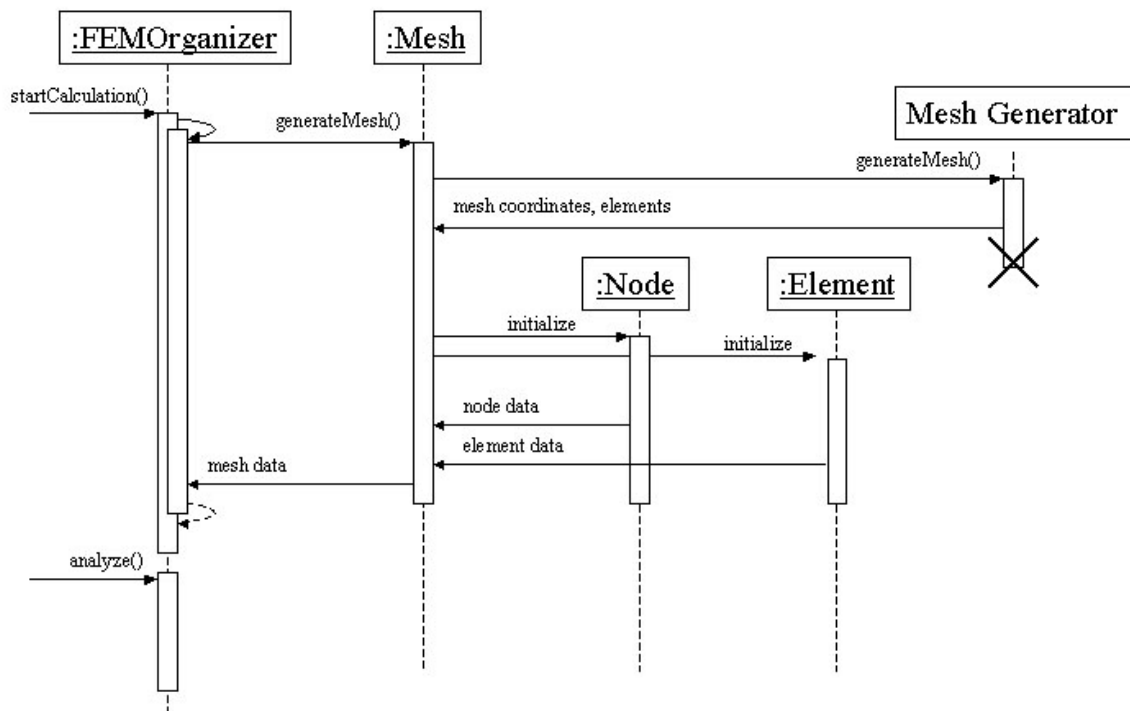


Fig.47 Sequence in the potential calculation program.