

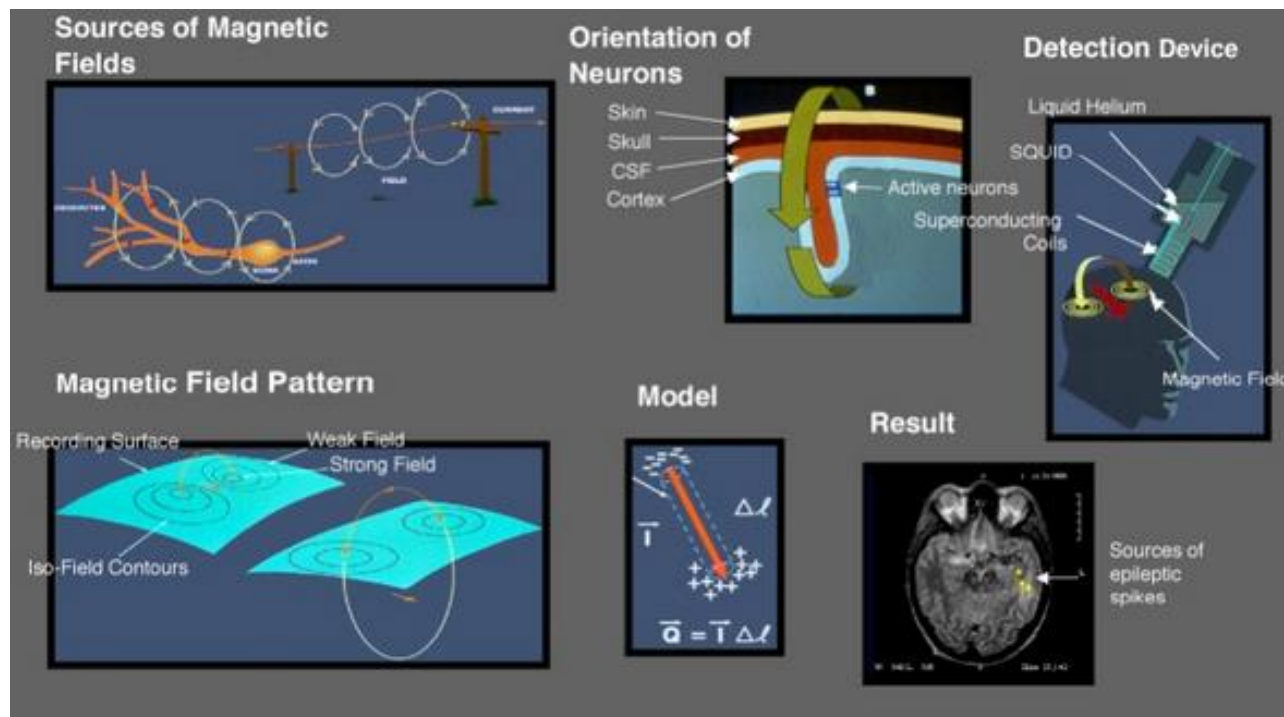
# MAGNETOENCEFALOGRAFSKA ISTRAŽIVANJA VIZUALNE SENZORNE MEMORIJE

Frano Poljak

Fizičko odsjek PMF-a, Sveučilište u Zagrebu

# Magnetoencefalografija

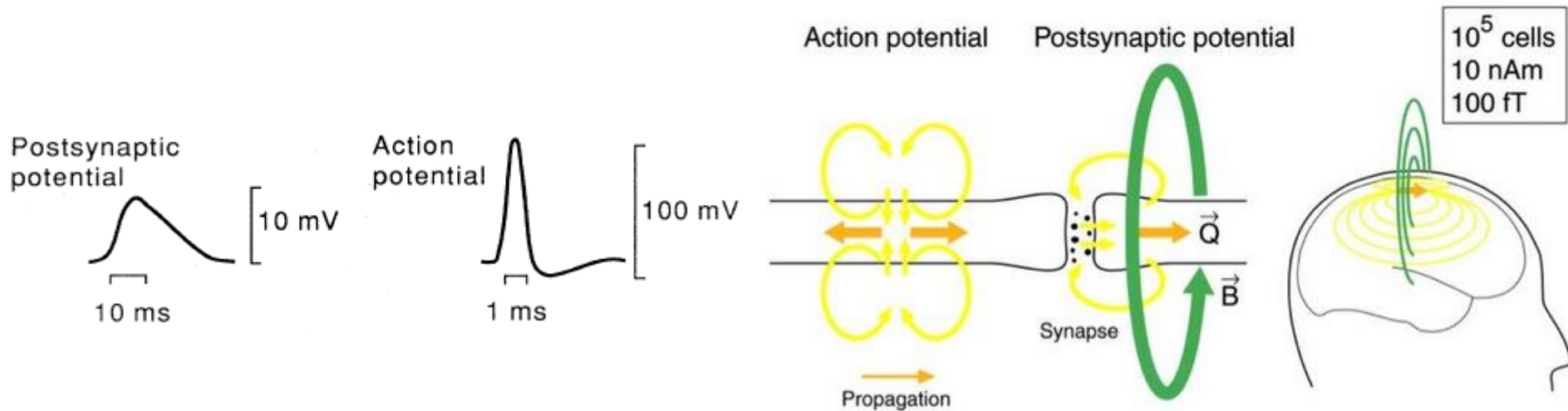
- Magnetoencefalografija (MEG) – tehnika mjerenja magnetskih polja stvorenih neuralnom aktivnošću mozga



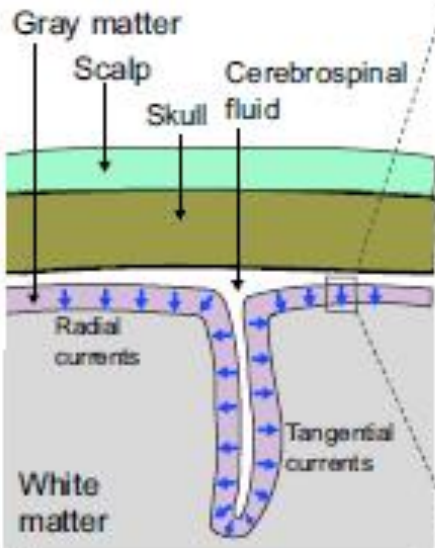
- Neinvazivna tehnika izvrsne milisekundne vremenske rezolucije

# Mozak i podrijetlo signala

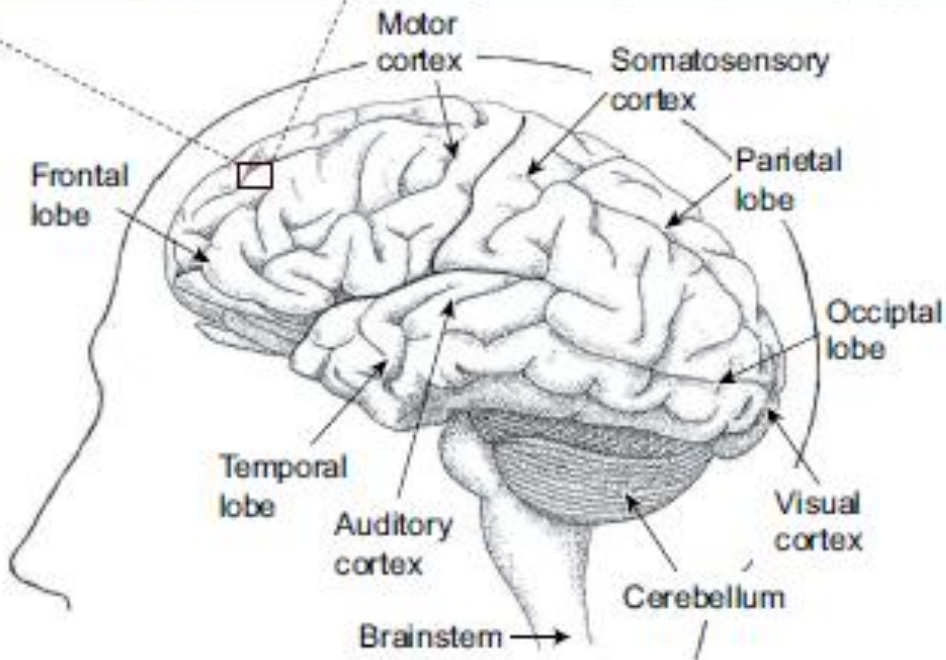
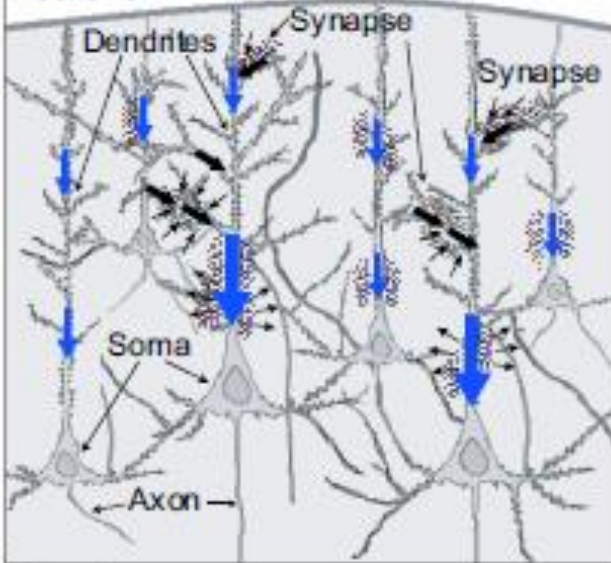
- živčani sustav – neuroni i glija stanice (ima ih 10 puta više)
- AKCIJSKI potencijal ili živčani impuls – može se modelirati kvadrupolom, uglavnom ne pridonosi MEG signalu
- POST-SINAPTIČKI potencijal – modelira se ekvivalentnim strujnim dipolom (ECD)



### Section of cerebral surface

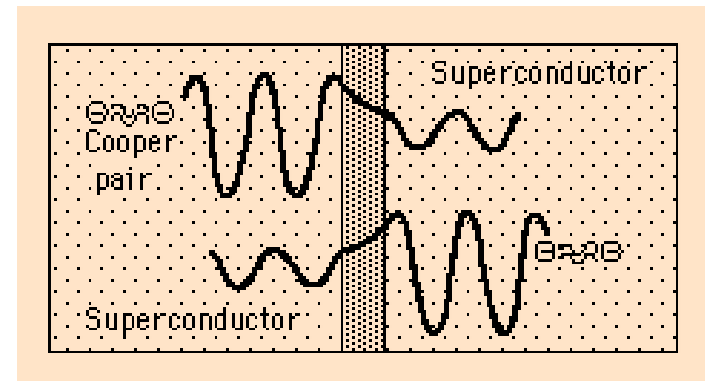


### Neurons



# SQUID

- Mjerenje izrazito slabih neuralnih magnetskih polja (10-100 fT) pomoću SQUID-a
- SQUID – supravodljivi kvantni interferometar (Zimmerman) – uređaj baziran na Josephsonovu efektu – B.D. Josephson - Nobelova nagrada 1973.
- Josephsonov spoj – dva supravodiča odvojena tankim izolatorskim slojem kroz koji tuneliraju Cooperovi parovi
- DC efekt – kroz spoj teče struja bez primjenjenog napona – proporcionalna faznoj razlici valnih funkcija Cooperovih parova
- AC efekt – struja oscilira frekvencijom proporcionalnom primjenjenom naponu



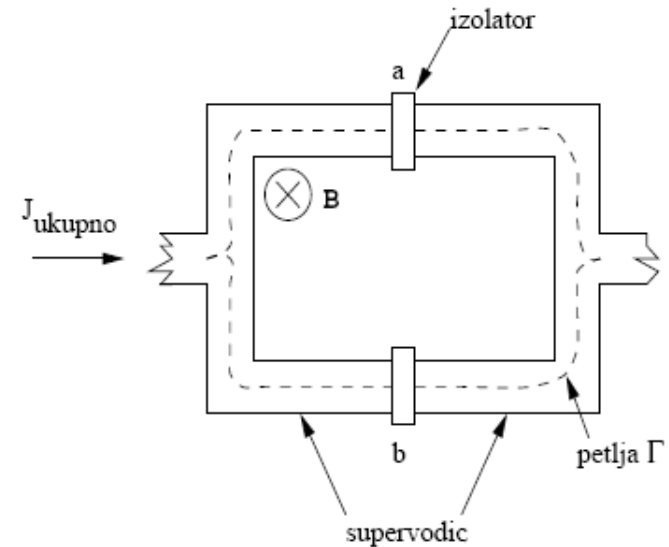
# SQUID

- SQUID – dva Josephsonova spoja u paraleli
- interferencija između dviju grana:

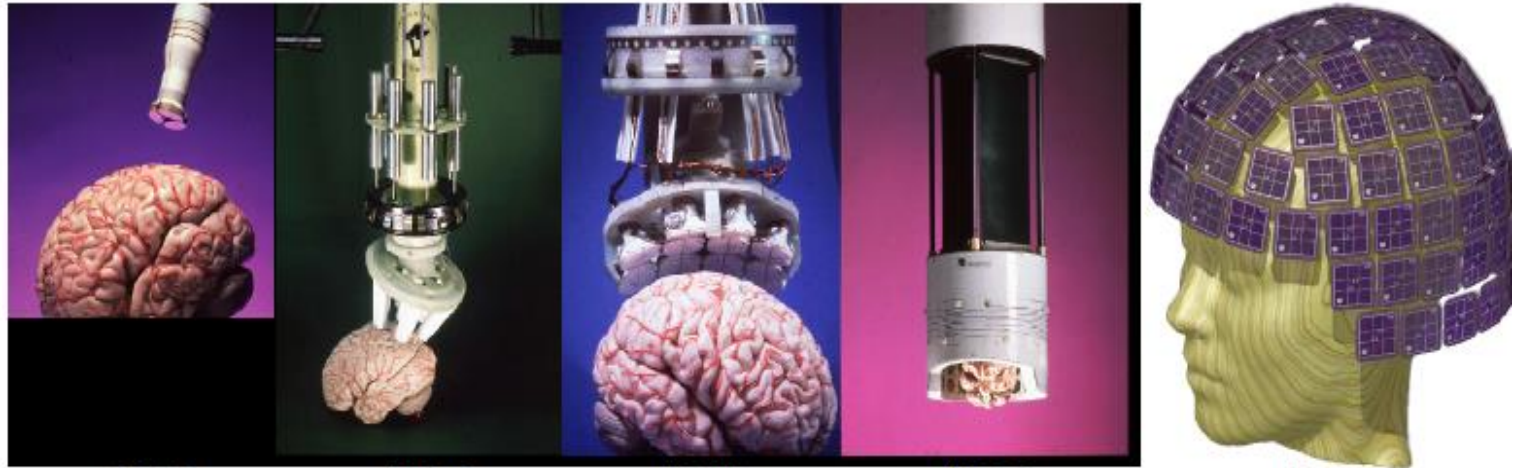
$$J_{ukupno} = J_0 \sin \delta_0 \cos \frac{q\Phi}{\hbar}$$

- magnetski tok je kvantiziran:  $\Phi = n \frac{\pi \hbar}{q}$

- interferencija u SQUIDU koristi se za vrlo precizno mjerenje magnetskog toka
- u magnetometru se uređaj ne koristi neposredno nego u sklopu SQUID pojačala
- transformeri toka – uređaji koji dovode magnetski signal do SQUID senzora
- zbog supravodljivosti – cijeli se sustav hladi tekućim helijem







1983

1987

1989

1993

1999

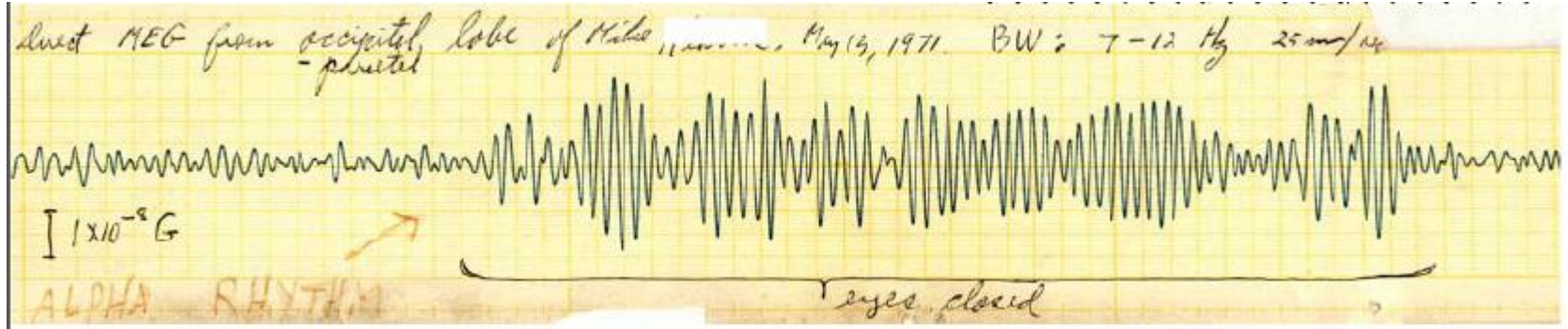
Number  
of SQUIDS 4

7

24

122

306

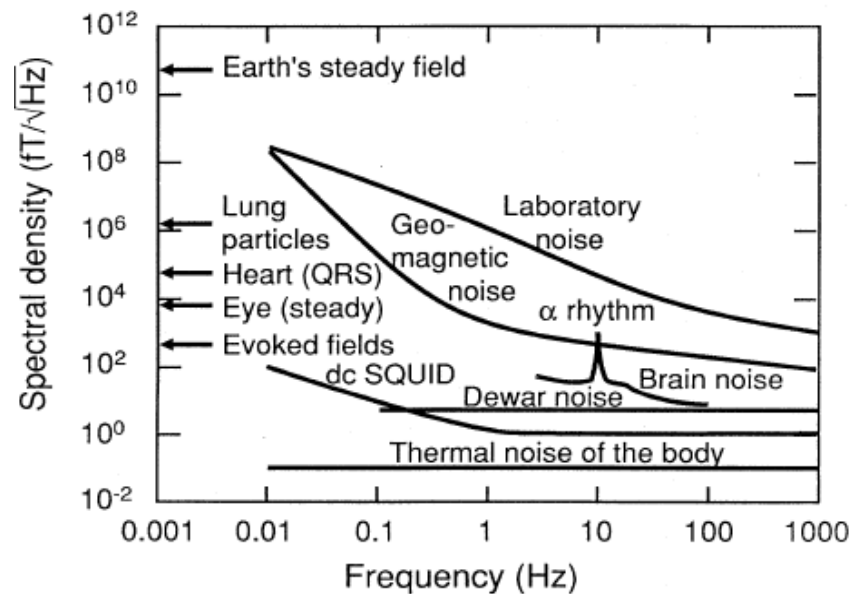
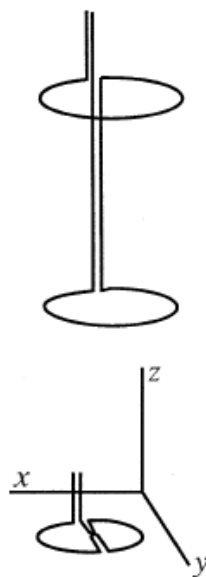
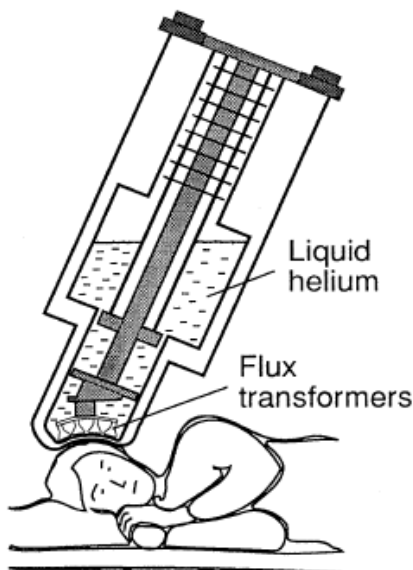






# Redukcija šumova

- izuzetno slaba neuralna magnetska polja – problem različitih magnetskih šumova koji izuzetno utječu na mjerenja
- osjetljivost SQUID senzora na vanjske magnetske šumove smanjiva se optimalnim dizajnom transformatora toka



# Redukcija šumova

- MEG mjerenja se najčešće provode u magnetski zasjenjenoj prostoriji
- magnetski zasjenjene prostorije najčešće se grade od materijala s visokom magnetskom permeabilnošću – poput tzv.  $\mu$ -metala – slitine nikla i željeza – pogodni kao zaštita od statičkih ili niskofrekventnih polja
- kao zaštita od visokofrekventnih vanjskih polja najčešće se koriste slojevi aluminijska
- smanjivanje pozadinskih šumova (kao npr. alfa ritam) i izoliranje MEG signala postiže se i usrednjavanjem signala
- potrebno je i vršiti mjerenja na što je više bliskih lokacija moguće

# MEG teorija

- ukupna električna struja: primarna struja  $\mathbf{J}^P$  koja teče neuronima i preko membrana i tzv. volumna struja  $\mathbf{J}^V$ , izvanstanična struja koja nastaje kao rezultat djelovanja električnog polja na okolni medij:

$$\mathbf{J} = \mathbf{J}^P + \sigma \mathbf{E}$$

- jednačba kontinuiteta:  $\nabla \cdot \mathbf{J} + \partial \rho / \partial t = 0$
- gornje dvije jednačbe, uz Gaussov zakon, vode na:

$$\nabla \cdot \mathbf{J}^P + \nabla \sigma \mathbf{E} + \omega_0 \rho + \partial \rho / \partial t = 0$$

gdje je karakteristična frekvencija  $\omega_0 = \sigma / \epsilon_0$ ; za lubanju  $\sim 10^9$  Hz – puno redova veličine veće od frekvencija neuronske aktivnosti (1 – 1000 Hz)

# MEG teorija

- $\partial\rho/\partial t \ll \omega_0\rho$  pa vrijedi :  $\nabla \cdot (\mathbf{J}^P + \sigma\mathbf{E}) = 0$
- fizika MEG-a i EEG-a može se opisati KVAZI-STATIČNOM aproksimacijom Maxwellovih jednačbi:

$$\nabla \cdot \mathbf{E} = \rho/\varepsilon_0$$

$$\nabla \times \mathbf{E} = 0$$

$$\nabla \cdot \mathbf{B} = 0$$

$$\nabla \times \mathbf{B} = \mu_0\mathbf{J}$$

- električno polje može se napisati kao  $\mathbf{E} = -\nabla V$  pa je električni potencijal rješenje problema rubnih vrijednosti:

$$\nabla \cdot \mathbf{J}^P - \sigma\nabla^2 V = 0 \quad \text{u volumenu } V$$

$$\mathbf{n} \cdot \nabla V = 0 \quad \text{na granici volumena } V$$

# MEG teorija

- magnetsko polje zadovoljava jednadžbu Poissonovog tipa:

$$\nabla^2 \mathbf{B} = -\mu_0 \nabla \times \mathbf{J}$$

čije je rješenje dano Biot-Savartovim zakonom

- određivanje električnog potencijala i magnetskog polja (uz poznate izvore) čini tzv. DIREKTNI elektromagnetski problem
- analitička rješenja problema – samo za jednostavne geometrije (npr. sferna) i distribucije vodljivosti
- za realističnije modele direktni problem postaje sustav linearnih integralnih jednadžbi i rješava se numerički – postoji jedinstveno rješenje

# MEG teorija

- najčešća aproksimacija izvora – STRUJNI DIPOL – koncentriranje cijele primarne struje u jednu točku:

$$\mathbf{J}^P(\mathbf{r}) = \mathbf{p}\delta^3(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0)$$

gdje je  $\mathbf{p}$  strujni dipolni moment (ili ekvivalentni strujni dipol ECD)

- bilo koja struja može se napisati kao linearna kombinacija strujnih dipola
- rješenja za polja postaju linearne sume rješenja za pojedinačne dipole
- primjer - analitički izraz za magnetsko polje uz dipolnu aprox. za sfernu geometriju – tzv. Sarvasova formula:

$$\mathbf{B}(\mathbf{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi F^2} [F\mathbf{p} \times \mathbf{r}_0 - (\mathbf{p} \times \mathbf{r}_0 \cdot \mathbf{r})\nabla F]$$

gdje je  $F = a(\mathbf{r} \cdot \mathbf{a} + ra)$ ,  $\mathbf{a} = \mathbf{r} - \mathbf{r}_0$



# MEG teorija

- vodljivost ovisi samo o radijalnoj udaljenosti od ishodišta
- ako je dipolni moment usmjeren u istom smjeru kao njegova radij-vektor tada je  $\mathbf{p} \times \mathbf{r}_0 = 0$  što znači da magnetsko polje izvan glave isčezava
- takav se dipol naziva ‘radijalni’ i najjednostavniji je primjer tzv. ‘magnetski tihog izvora’
- postojanje magnetski tihog izvora predstavlja problem za inverzni elektromagnetski problem
- INVERZNI PROBLEM – općenito – metode i tehnike korištene pri dobivanju informacije o fizičkom objektu korištenjem indirektnih mjerenja

# MEG teorija

- MEG inverzni problem – rekonstrukcija strujnih izvora iz mjerenih magnetskih polja i/ili električnih potencijala koje stvaraju ti izvori
- 1853. – Helmholtz – distribucija struja u vodiču NE MOŽE se odrediti JEDINSTVENO poznavanjem EM polja izvan vodiča
- distribucije mogu biti magnetski tihe, električki tihe ili EM tihe
- inverzni se problem općenito može zapisati:

$$f_i(t) = \int_V \mathbf{M}_i(\mathbf{r}') \cdot \mathbf{J}^P(\mathbf{r}, t) d^3 r' + \varepsilon_i(t), \quad i = 1, \dots, N$$

gdje je  $f_i(t)$  signal snimljen u i-tom senzoru,  $\varepsilon_i(t)$  šum u i-tom signalu, N broj senzora

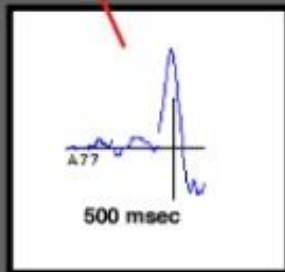
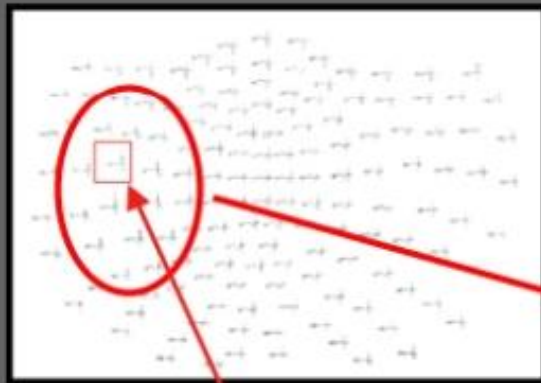
- $\mathbf{M}_i(\mathbf{r}')$  - tzv. LEAD FIELD funkcija – opisuje odgovor i-tog senzora na jedinični strujni dipol

# MEG teorija

- za dobivanje lead field funkcije potrebno je izračunati magnetsko polje i električni potencijal – potrebno je riješiti direktni problem
- ne postoji jedinstveno rješenje inverznog problema – koriste se modelni parametri koji najbolje odgovaraju izmjenjenim poljima
- najčešći modeli su jedno-dipolni i više-dipolni model ekvivalentnog strujnog dipola i model kontinuirane distribucije struja
- postoji još puno modela analiziranja podataka dobivenih MEG mjerenjem (npr. MUSIC)
- još uvijek nema standardizacije vezane uz prostorno-vremensku lokalizaciju izvora

# MEG localization of brain activity

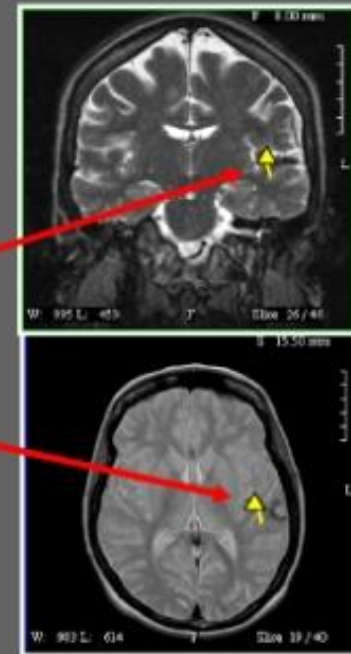
## Magnetic Field Recordings



## Magnetic Field Map



## MEG/MRI Overlay

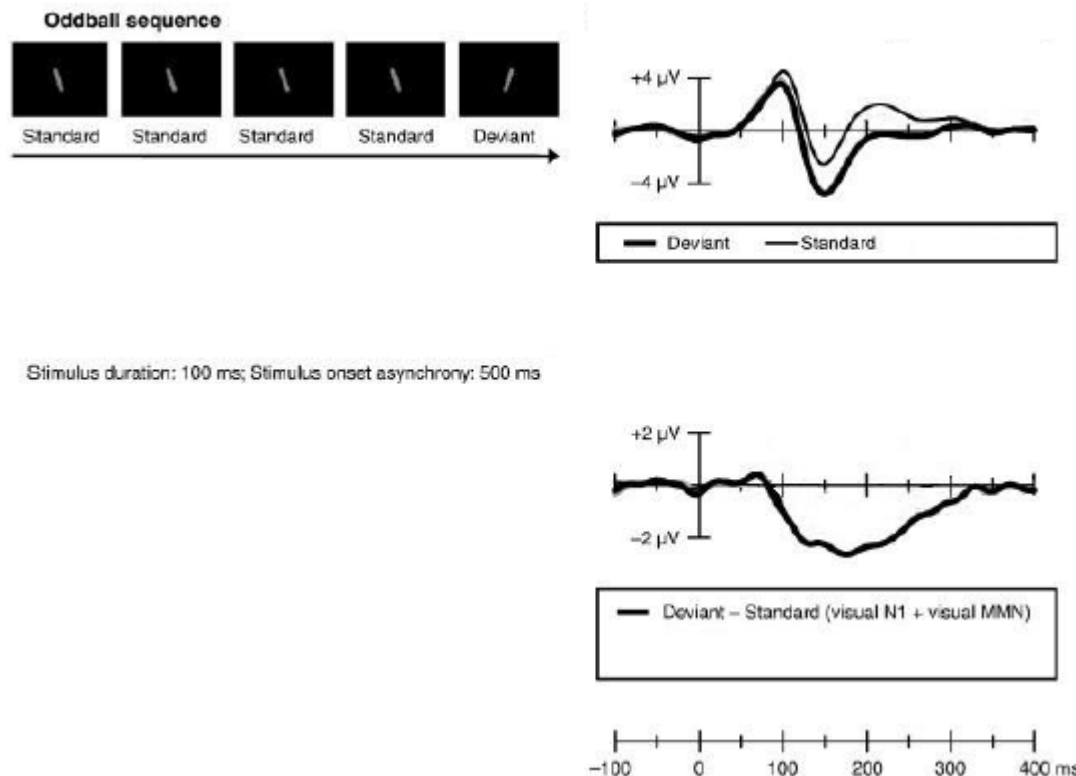


## Epileptic Spike

# Vizualni MMN odgovor

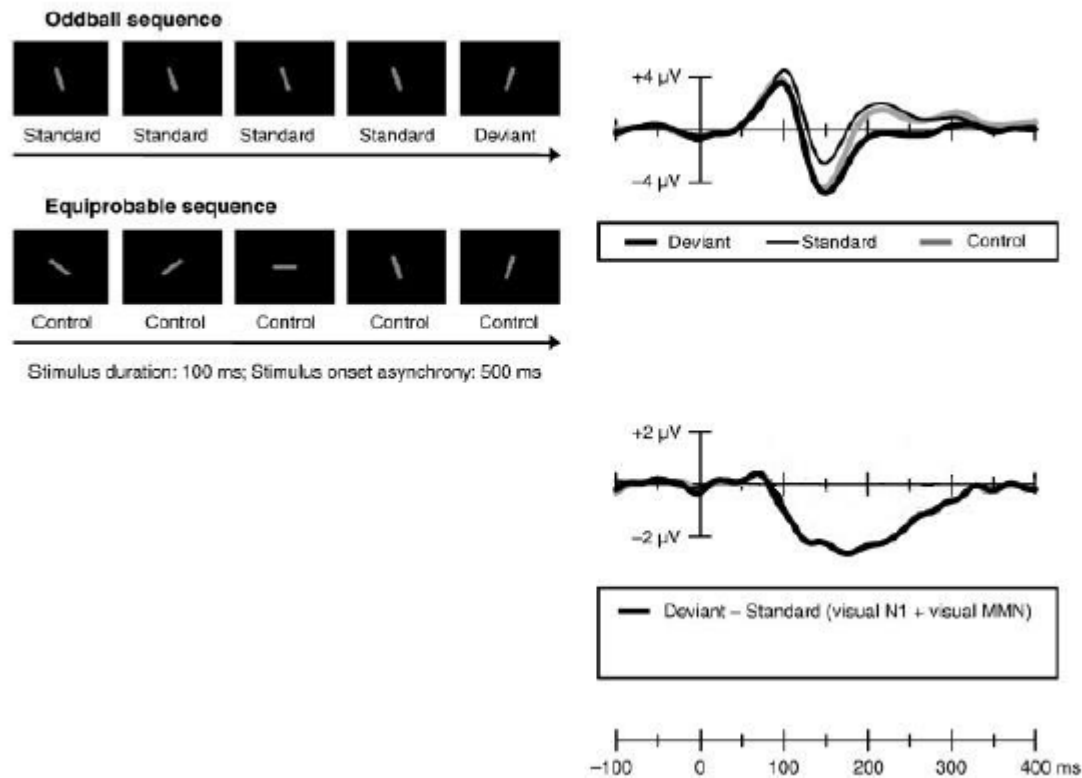
- MMN – mismatch negativity; vMMN – visual mismatch negativity

## VISUAL MISMATCH NEGATIVITY



# Vizualni MMN odgovor

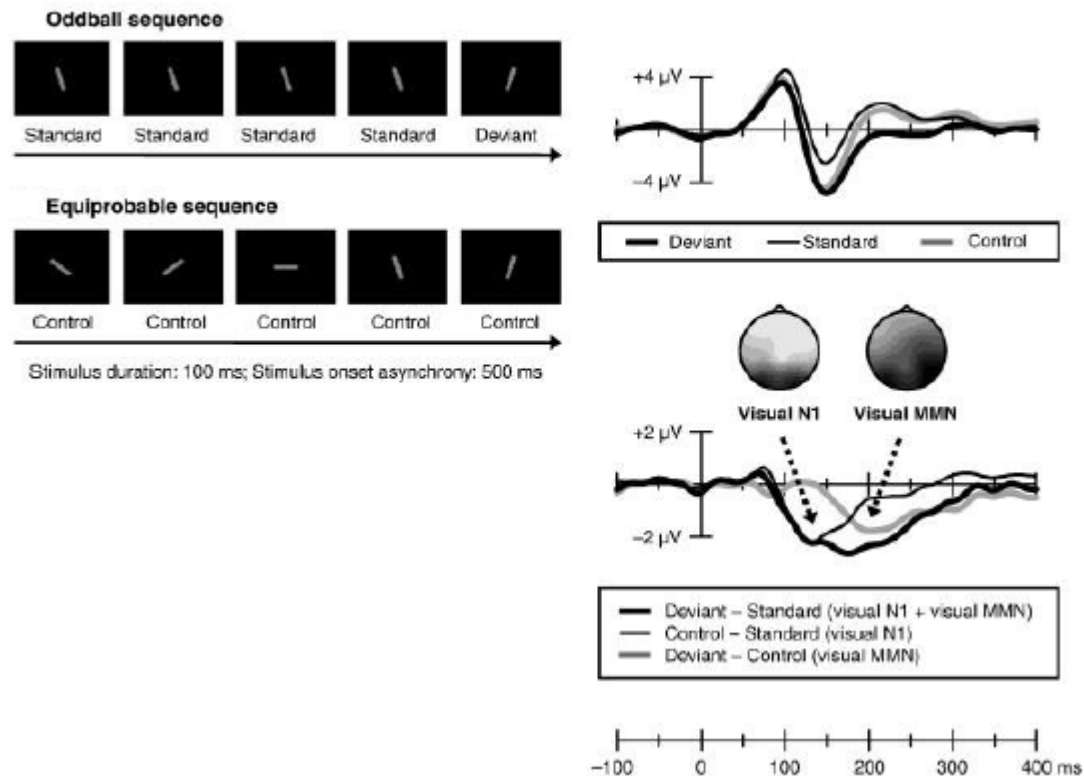
## VISUAL MISMATCH NEGATIVITY





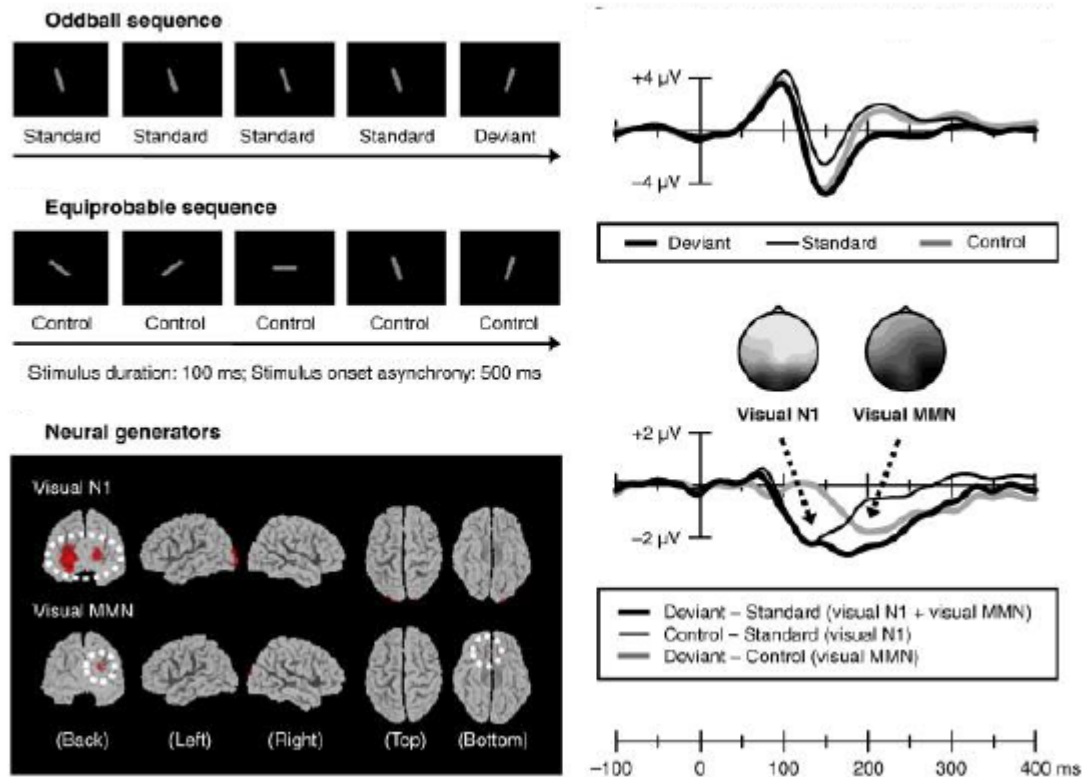
# Vizualni MMN odgovor

## VISUAL MISMATCH NEGATIVITY



# Vizualni MMN odgovor

## VISUAL MISMATCH NEGATIVITY



# Vizualni MMN odgovor

- auditorni MMN odgovori proučavani su više od tri desetljeća, a u novije se vrijeme proučavaju i vizualni MMN odgovori
- prema novijim modelima i MMN i vMMN reflektiraju pogrešku pogrešku u predviđanju koja nastaje kada se stvarni podražaj ne poklapa s očekivanim
- vMMN se računa kao razlika između magnetskog odgovora na devijantan podražaj u oddball sekvenci i istog podražaja u jednakovjerojatnoj sekvenci
- u samom proučavanju MMN odgovora bitno je da devijantan podražaj ne bude u fokusu pažnje ispitanika

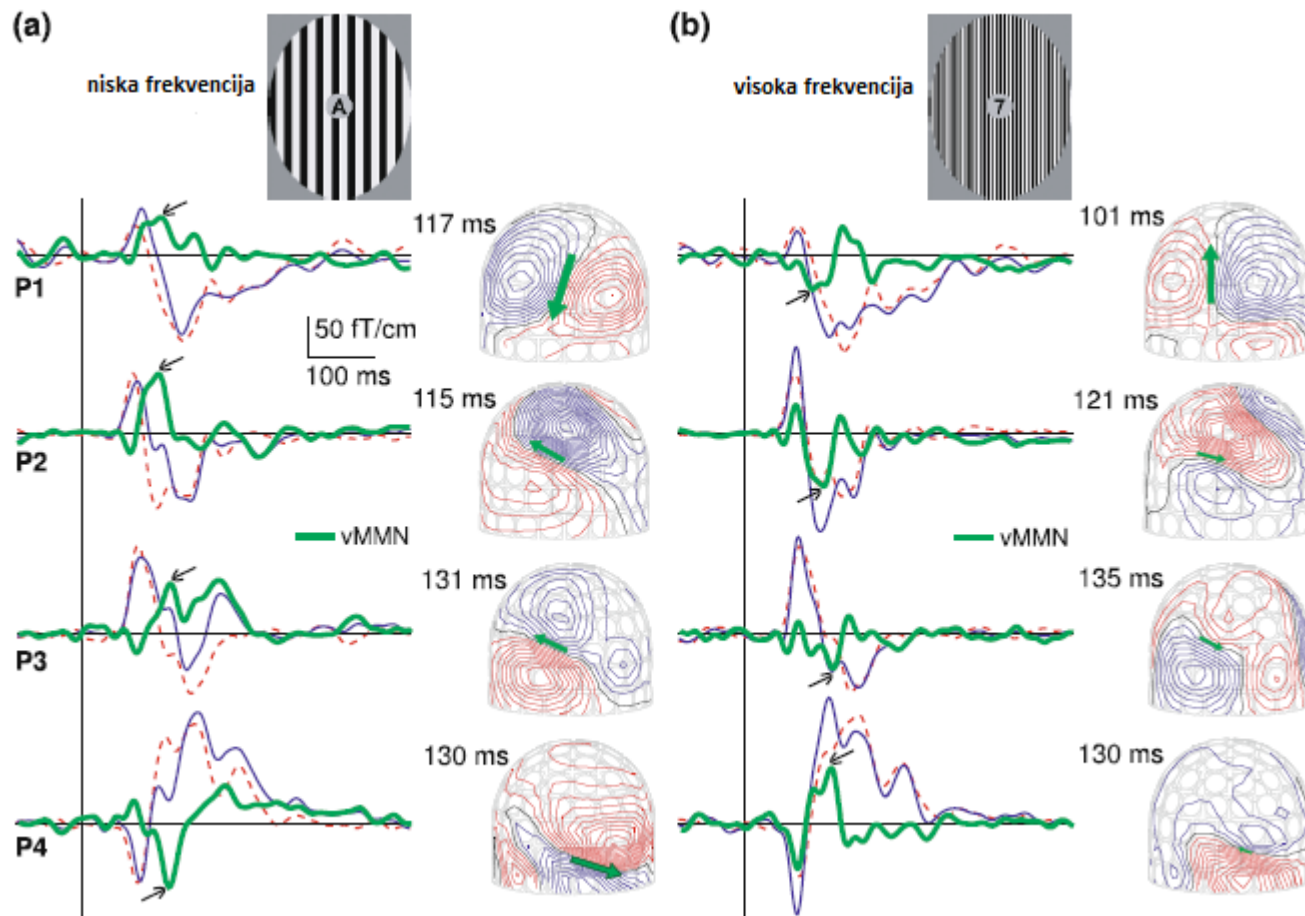
# Eksperiment

- desetorici ispitanika, u centru njihova vidnog polja, predstavljena su 24 slova ( $p = 0.8$ ), 4 parne znamenke ( $p = 0.1$ ) i 4 neparne znamenke ( $p = 0.1$ )
- frekvencija izmjene slova i znamenaka 2 Hz, trajanje 100 ms
- zadatak ispitanika: diskriminacija između parnih i neparnih znamenaka pritiskom na tipku
- istovremeno – ispitanicima su izvan fokusa pažnje predstavljene prugasti uzorci s višom i nižom prostornom frekvencijom pruga – uzorci su podražaji čiji je odgovor mjereno
- prva oddball sekvenca – visokofrekventni uzorak kao devijantan podražaj
- druga oddball sekvenca – niskofrekventni uzorak kao devijantan podražaj
- jednakovjerojatna sekvenca – 5 različitih uzoraka s jednakom vjerojatnošću pojavljivanja

# Eksperiment

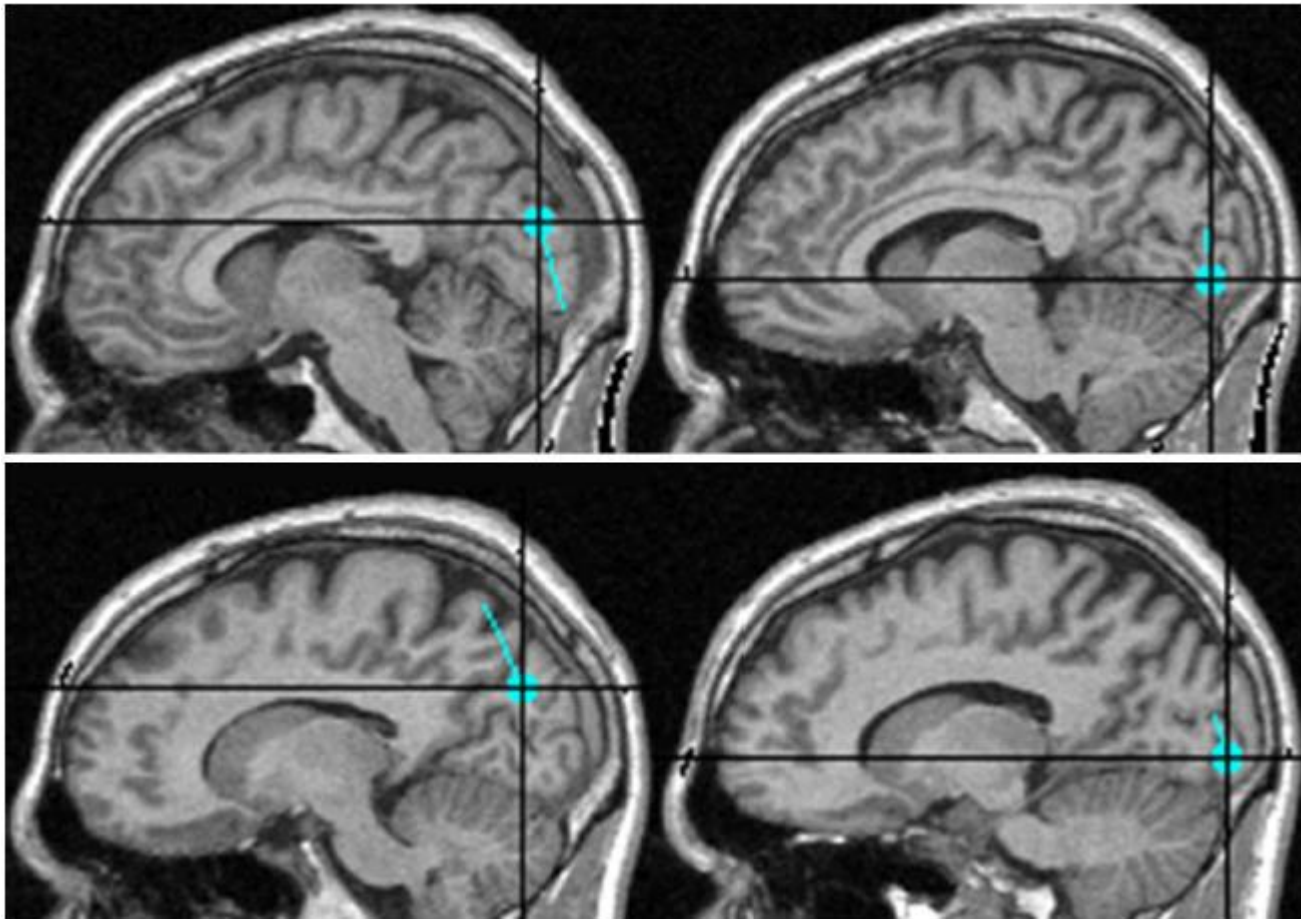
- magnetska polja mjerena u magnetski zasjenjenoj sobi - Biomagnetic Center, Friedrich Schiller University of Jena, 306-kanalni MEG sustav
- analiza podataka – Elekta Neuromag softverski paket
- identifikacija neuralnih generatora pri vMMN-u – metode prostorno-vremenske lokalizacije za ECD-ove
- korišten je jedno-dipolni model

# Rezultati





# Rezultati



# Diskusija

- razlike u pobuđenim odgovorima na isti podražaj u različitim sekvencama prisutne su kod svih ispitanika
- početni otklon na oko 80 ms – reflektira senzorni sustav detekcije devijantnog podražaja
- vMMN vrh, između 100 i 160 ms – reflektira kognitivan, predikcijski sustav detekcije devijantnog podražaja baziran na senzornoj memoriji
- neuralni izvor vMMN-a – lokaliziran u okcipitalnom režnju za sve ispitanike
- za različite prostorne frekvencije uzoraka – vMMN odgovori su suprotne polarnosti – procesiranje uzoraka različite frekvencije različitim vizualnim kanalima
- vMMN izvor prostorno udaljen od izvora za jednakovjerojatan podražaj – odvojenost neuralnih generatora pronađena i u auditornim studijama

# Literatura

- [1] Hämmäläinen M, Hari R, Ilmoniemi R, Knutila J, Lounasmaa O. Magnetoencephalography – theory, instrumentation and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, Vol. 65, No. 2; 1993.
- [2] Hari R, Salmelin R. Magnetoencephalography: From SQUIDs to neuroscience. *NeuroImage* 2012; 10.1016/j.neuroimage.2011.11.074
- [3] Ioannides A. Magnetoencephalography as a Research Tool in Neuroscience: State of the Art. *The Neuroscientist*, Vol. 12, No. 6; 2006.
- [4] Sušac A, Heslenfeld J. D, Huonker R, Supek S. Magnetic Source Localization of Early Visual Mismatch Response. *Brain Topogr* 2014; 27:648-651
- [5] Heller L, Volegov P. Electric and magnetic fields of the brain. Applied Modern Physics Group, P-21, Los Alamos National Laboratory
- [6] Ilmoniemi R. Magnetoencephalography, From early attempts to clinical applications, Josephson Half-Centennial Symposium, Cambridge, June 23, 2012.
- [7] Tanzer O. Numerical Modeling in Electro-and Magnetoencephalography, Doctoral Dissertation, Helsinki University of Technology, Department of Engineering Physics and Mathematics, Laboratory of Biomedical Engineering, 2006.

**HVALA NA PAŽNJI!**