

Aus der Universitätsklinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

"Analyse neuronaler Aktivität von humanen Fingerbewegungen mit  
invasiven und nicht-invasiven Messmethoden"

## **D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von  
aus  
Magdeburg

Fanny Quandt  
Rostock  
2016

# Dokumentationsblatt

## Bibliographische Beschreibung

Quandt, Fanny:

Analyse neuronaler Aktivität von humanen Fingerbewegungen mit invasiven und nicht-invasiven Messmethoden. – 2016. – 60 Bl., 9 Abb., 0. Tbl., 4 Anl.

## Kurzreferat

Die Geschicklichkeit, mit der der Mensch Fingerbewegungen ausführt, ist beispiellos. Einschränkungen im Funktionsumfang führen zu einer beträchtlichen Minderung der Lebensqualität. Im Kontext von Brain-Machine-Interfaces ist es daher von besonderer Bedeutung, Neuroprothesen zu entwickeln, die eine Dekodierung von Fingerbewegungen erlauben. Da die kortikale Repräsentation der Finger auf ein Areal von wenigen Millimetern beschränkt ist, stellt sich die Frage, mit welchen Messtechniken individuelle Fingerbewegungen in einzelnen Epochen dekodiert werden können. Hierfür wurde die neuronale Aktivität mittels nicht-invasivem EEG und MEG sowie invasivem ECoG aufgezeichnet. Probanden führten nach Instruktion durch einen visuellen Stimulus leichtgradige Fingerbewegungen in Form eines Knopfdruckes aus. Durch Anwendung von Algorithmen des maschinellen Lernens wurde der Informationsgehalt verschiedener Merkmalsräume analysiert. Die Studien zeigten, dass Fingerbewegungen einer Hand sowohl mit MEG ( $\mu=57\%$ ) als auch mit ECoG ( $\mu=73\%$ ) Ableitungen dekodiert werden können. Im EEG waren die Ergebnisse weniger robust ( $\mu=43\%$ ). Im MEG enthielt die tiefpass-gefilterte Zeitreihe den höchsten Informationsgehalt, wohingegen im ECoG die Amplitude von Oszillationen  $>60$  Hz die beste Unterscheidung einzelner Fingerbewegungen erlaubt. Die Dissertation zeigt den potentiellen Nutzen von MEG Messungen für die Implementierung von Fingerbewegungen in Brain-Machine-Interface Neuroprothesen und charakterisiert die zeitliche Dynamik sowie Änderungen während des motorischen Lernens von menschlichen Fingerbewegungen.

## Schlüsselwörter

Brain-Machine-Interface

MEG, EEG, ECoG

Finger Motorik

High Gamma Oszillationen

# Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	II
Bibliographische Beschreibung	II
Kurzreferat	II
Schlüsselwörter	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
Zusammenfassung	1
Einleitung	1
Methoden	3
Fingerdekodierung mit nicht-invasiven und invasiven Messmethoden	4
Vergleich der Merkmalsräume	8
Dynamische Repräsentation von Fingerbewegungen	12
<i>a. Zeitliche Entwicklung der Dekodierungsinformation während einer Bewegung</i>	12
<i>b. Veränderungen der neuronalen Signale während des motorischen Lernens</i>	13
Schlussfolgerung	16
Literaturverzeichnis	17
Wissenschaftliche Beiträge	VI
Journal Publikationen	VI
Konferenzbeiträge als Erstautor	VI
Danksagungen	VII
Ehrenerklärung	VIII
Bildungsweg	IX
Anlagen	V
Anlage 1	V
Anlage 2	VI
Anlage 3	VII
Anlage 4	VIII

## Abkürzungsverzeichnis

BMI	Brain-Machine-Interface
ECoG	Elektrokortikogramm
MEG	Magnetoenzephalogramm
EEG	Elektroenzephalogramm
SVM	Support Vector Machine
DA	decoding accuracy
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie

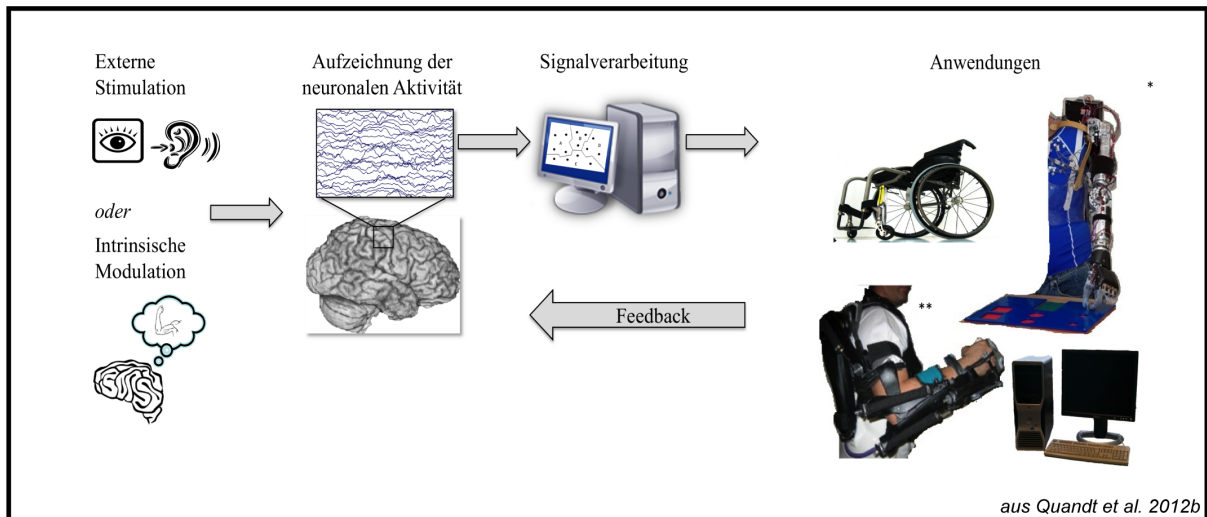
# Zusammenfassung

## Einleitung

Die Geschicklichkeit und Komplexität, mit denen wir Hand- und Fingerbewegungen ausführen können, sind im Vergleich zu anderen Lebewesen unübertroffen. Unsere Fingerfertigkeit ist das Resultat evolutionärer Entwicklung und zeichnet uns gegenüber anderen Primaten aus. Sie ist von besonderer Bedeutung bei der Manipulation von Werkzeugen und ein Verlust der Funktionalität führt zu erheblichen Einschränkungen im Alltag. Aus diesem Grund ist die Inkorporation von Hand- und Fingerbewegungen in Prothesen der oberen Extremität von außerordentlicher Relevanz. In den letzten Jahren hat die Bedeutung von gedankengesteuerten Prothesen zugenommen. Diese Prothesen ermöglichen die Steuerung einer künstlichen Extremität unter Umgehung der peripheren Nerven und der Muskulatur. Diese sogenannten Brain-Machine-Interfaces (BMIs) bilden eine Schnittstelle zwischen dem Gehirn und einer Maschine und erlauben einen Informationsaustausch ohne auf die üblichen Ausgangssignale des Hirns angewiesen zu sein (Abbildung 1) (Quandt et al., 2012b).<sup>1</sup> Hierzu muss die hochdimensionale neuronale Aktivität in Echtzeit mit Hilfe mathematischer Algorithmen in technische niederdimensionale Steuersignale umgewandelt werden. Diese Signale können dann zur Steuerung einer Prothese genutzt werden.

---

<sup>1</sup> Eine ausführliche Darstellung über die Einteilung und Anwendung von BMIs ist in dem Übersichtsartikel „Grundlagen und Anwendung von Brain-Machine Interfaces (BMI)“ zusammengestellt (Anlage 2, Quandt et al., 2012b).



**Abbildung 1. Schematische Darstellung eines Online-BMI**

Die neuronale Aktivität, hervorgerufen durch externe Stimuli oder intrinsisch generierte Modulation, wird aufgezeichnet und in Echtzeit mit Hilfe von Algorithmen in Steuerungssignale umgewandelt. Diese werden dann genutzt um beispielsweise einen Computer, einen Rollstuhl oder eine Prothese zu steuern.<sup>2</sup>

Verschiedene Forschergruppen konnten bereits die Kinematik und Position von Bewegungstrajektorien der oberen Extremität sowohl mit invasiven Einzelzelleitungen von Affen (Carmena et al., 2003; Taylor et al., 2002) und Menschen (Hochberg et al., 2006), mittels Elektrokortikogramm (ECoG) (Leuthardt et al., 2004) als auch mit nicht-invasiven Messmethoden wie dem Elektroenzephalogramm (EEG) und dem Magnetoenzephalogramm (MEG) (Georgopoulos et al., 2005; Jerbi et al., 2007; Waldert et al., 2008) dekodieren. Für die erfolgreiche Entwicklung einer BMI-gesteuerten Handprothese sind darüber hinaus detaillierte Kenntnisse über die Enkodierung von Hand- und Fingerbewegungen im menschlichen Kortex erforderlich. Im Vergleich zu Armbewegungen rufen diskrete Fingerbewegungen geringere neuronale Entladungsmuster im Kortex hervor (Pfurtscheller et al., 2003), die auf ein Areal von wenigen Millimeter beschränkt sind (Penfield and Boldrey, 1937). Des Weiteren zeigen die Entladungsmuster einzelner Finger hochgradige Überlappungen im somatosensorischen Kortex (Schieber, 2001). Es ist bisher ungeklärt, welche Detailinformationen über einzelne Fingerbewegungen mit invasiven als auch mit nicht-invasiven Messmethoden im Menschen gewonnen werden können. Weiterhin spielen Veränderungen der neuronalen Repräsentation von Bewegungen über die Zeit hinweg eine Rolle bei der Implementierung von BMIs.

<sup>2</sup> \* adaptiert aus Aimee E. Schultz and Todd A. Kuiken, Neural Interfaces for Control of Upper Limb Protheses: The State of the Art and Future Possibilities. Physical Medicine and Rehabilitation 2011, Vol. 3, Issue 1, p. 55-67

\*\* adaptiert aus Ho Shing Lo and Sheng Quan Xie, Exoskeleton robots for upper-limb rehabilitation: State of the art and future prospects, Medical Engineering & Physics 2012, Vol. 34, Issue 1, p.261-268

Das menschliche Gehirn ist ein adaptives, plastisches System. Während des Erlernens einer Aufgabe, so zum Beispiel dem Einsatz eines BMIs, kommt es zu einer Anpassung der neuronalen Repräsentation.

Aus diesem Grund habe ich mich im Rahmen meiner Dissertation mit der Dekodierung und neuronalen Repräsentation von einzelnen Fingerbewegungen auseinandergesetzt und folgende Fragestellungen bearbeitet:

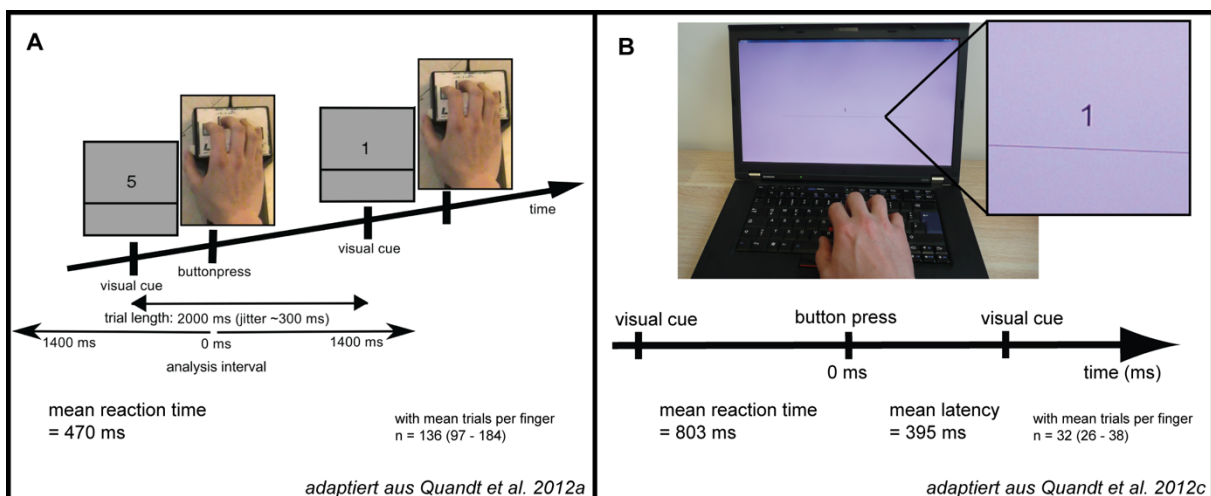
- 1) Können einzelne Fingerbewegungen einer Hand im menschlichen Kortex dekodiert werden und wenn ja, mit welchen Messtechniken?
- 2) Welche Merkmale sind am informativsten um die neuronalen Aktivierungsmuster von einzelnen Fingerbewegungen einer Hand zu unterscheiden?
- 3) Wie sieht die zeitliche Repräsentation der neuronalen Netzwerke aus, die einzelne Fingerbewegungen kontrollieren, und wie verändert sich das neuronale Signal über einen längeren Zeitraum?

Um diese Problemstellungen zu untersuchen, analysierte ich die neuronale Aktivität und Dekodierbarkeit von Fingerbewegungen sowohl mit nicht-invasiven (EEG und MEG) als auch mit invasiven (ECoG) Messtechniken. Probanden führten nach Instruktion durch einen visuellen Stimulus diskrete Fingerbewegungen in Form eines Knopfdruckes aus (Abbildung 2).

## Methoden

Die nicht-invasiven Messtechniken umfassten eine simultane 248-Sensor MEG (BTi Magnes System, 4D-Neuroimaging, San Diego, CA, USA) und eine 29-Kanal EEG (SENSORIUM INC.) Aufnahme, welche in einem elektromagnetisch abgeschirmten Raum vorgenommen wurden. Dreizehn rechtshändige Probanden (mittleres Alter: 23,6 Jahre, von 21 – 27 Jahre, 9 Frauen) nahmen an dem MEG/EEG Experiment teil. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg genehmigt. Die invasive Ableitung von neuronaler Aktivität erfolgte mittels subduraler Elektrodenmatten an der University of California, San Francisco. Diese Elektrodenmatten wurden im Rahmen der Epilepsiediagnostik bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie zur prächirurgischen Planung implantiert. Die Elektrodenmatten umfassen jeweils 64 (8x8 Matte, Elektrodenabstand 1 cm) oder 256 (16x16 Matte, Elektrodenabstand 0.4 cm) Elektroden und wurden mit 3015.82 Hz aufgenommen (Tucker-Davis Technologies, Alachua, FL, USA). Drei Patienten wurden in

das Experiment eingeschlossen (genehmigt durch das Institutional Review Board, University of California, Berkeley und San Francisco). In dem Experiment wurde den Probanden ein numerischer visueller Stimulus auf einem Bildschirm präsentiert. Sie wurden instruiert den korrespondierenden Finger (1: Daumen, 2: Zeigefinger, 3: Mittelfinger, 5: kleiner Finger) auf einer Taster-Box (MEG/EEG) oder einer Tastatur (ECoG) schnellstmöglich zu drücken (Abbildung 2). Die aufgenommenen Daten wurden vorverarbeitet, um den Tastendruck segmentiert und in den Frequenzraum überführt (für Details siehe Anlage 1, (Quandt et al., 2012a) und Anlage 4, OHBM Poster Quandt et al. 2012c)



**Abbildung 2. Aufgabenstellung und Set-Up im (A) MEG/EEG und (B) ECoG Experiment**

Probanden wurde ein numerischer visueller Stimulus präsentiert. Sie wurden instruiert den korrespondierenden Finger (1: Daumen, 2: Zeigefinger, 3: Mittelfinger, 5: kleiner Finger) auf einer Taster-Box (A) oder einer Tastatur (B) schnellstmöglich zu drücken.

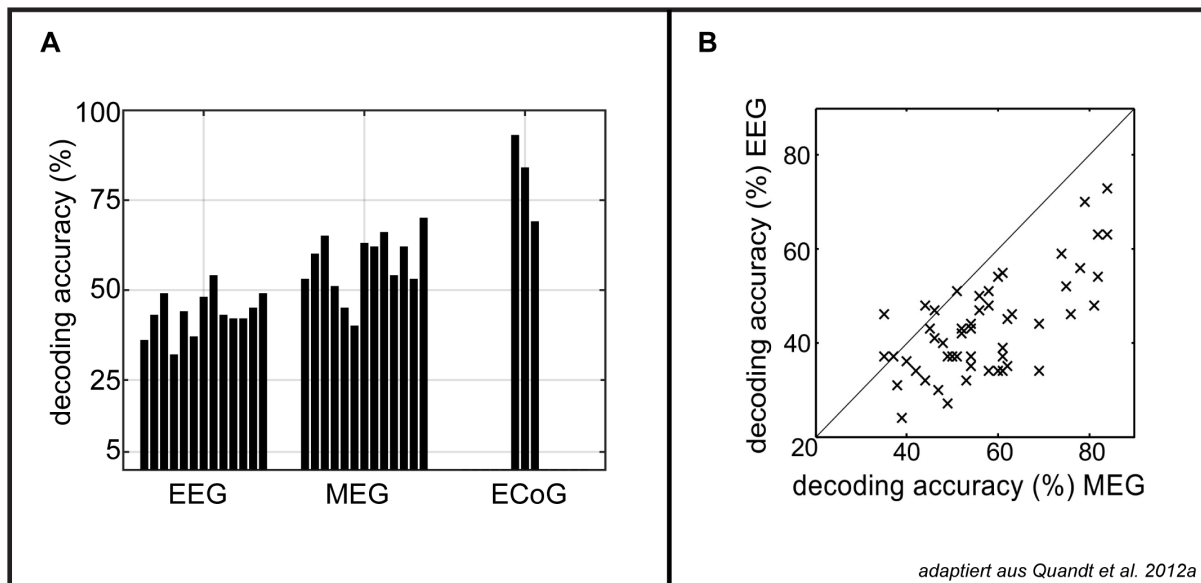
## Fingerdekodierung mit nicht-invasiven und invasiven Messmethoden

Bei der neuronalen Kodierung unterscheidet man die Enkodierung und die Dekodierung. Unter der Enkodierung versteht man die Verarbeitung von sensorischen Reizen zu ihrem neuronalen Korrelat. Die Dekodierung wiederum bezeichnet den Umkehrschluss, sprich die Rekonstruktion von sensorischen Reizen, wie z.B. Fingerbewegungen, aus der elektrophysiologischen Antwort. Hier wurden zur Dekodierung multivariate Methoden verwendet, welche Algorithmen des maschinellen Lernens nutzen um die neuronale Aktivität einzelner Fingerbewegungen zu klassifizieren. Im Unterschied zu herkömmlichen Methoden, die einen Mittelwert über Epochen bilden, erfolgte eine Klassifizierung der Reizantworten einzelner Bewegungen. Ein Klassifikator lernt, auf einem Teil des Datensatzes, eine



Entscheidungsfunktion, die die neuronale Aktivität von Daumen, Zeige-, Mittel- und kleinem Finger trennt. Diese Entscheidungsfunktion wird anschließend auf einem anderen Teil des Datensatzes getestet und aus der Anzahl der korrekten Zuordnungen von neuronaler Reizantwort und Fingerbewegung wird die Genauigkeit der Dekodierung (engl. decoding accuracy, DA) bestimmt. Als Klassifikator wurde eine lineare Support-Vektor-Maschine (SVM) verwendet. Die SVM bietet den Vorteil, dass sie auch bei kleinen Datensätzen robuste Ergebnisse produziert (Guyon et al., 2002; Rieger et al., 2008). Die SVM bestimmt eine separierende Hyperebene, die zwei Klassen voneinander trennt, und als Entscheidungsfunktion dient. Es wird das Vorzeichen der Distanz  $d$  zur Hyperebene berechnet und je nach dem, ob das Merkmal oberhalb (positives Vorzeichen) oder unterhalb (negatives Vorzeichen) der Hyperebene liegt, wird es einer der Klassen zugeordnet. Hier wurden vier SVMs in einem One-vs-All Schema trainiert (Daumen vs. Zeige-, Mittel- und kleinem Finger, Zeigefinger vs. Daumen, Mittel- und kleinem Finger etc.) und das Vorzeichen in jedem einzelnen Klassifikator berechnet. Im Anschluss wurde die Epoche der Klasse mit dem höchsten positiven  $d$  Wert zugeordnet. Das theoretische Rateniveau beträgt bei einem Vier-Klassen Problem 25 %. Von großer Bedeutung ist hierbei die Selektion von robusten und informativen Merkmalen, die eine Trennung der verschiedenen neuronalen Aktivierungsmuster erlauben. Auf die Merkmalsselektion wird detailliert im nächsten Abschnitt eingegangen.

Die durchschnittliche Dekodierungsgenauigkeit mit den jeweils informativsten Merkmalen betrug 57 % in der MEG Aufnahme, 43 % in der EEG Aufnahme und 73 % in der invasiven ECoG Ableitung (Abbildung 3A). Hiermit konnte ich erstmals zeigen, dass einzelne Fingerbewegungen einer Hand mit nicht-invasiven Messmethoden im menschlichen Kortex dekodiert werden können (Anlage 1, (Quandt et al., 2012a)).



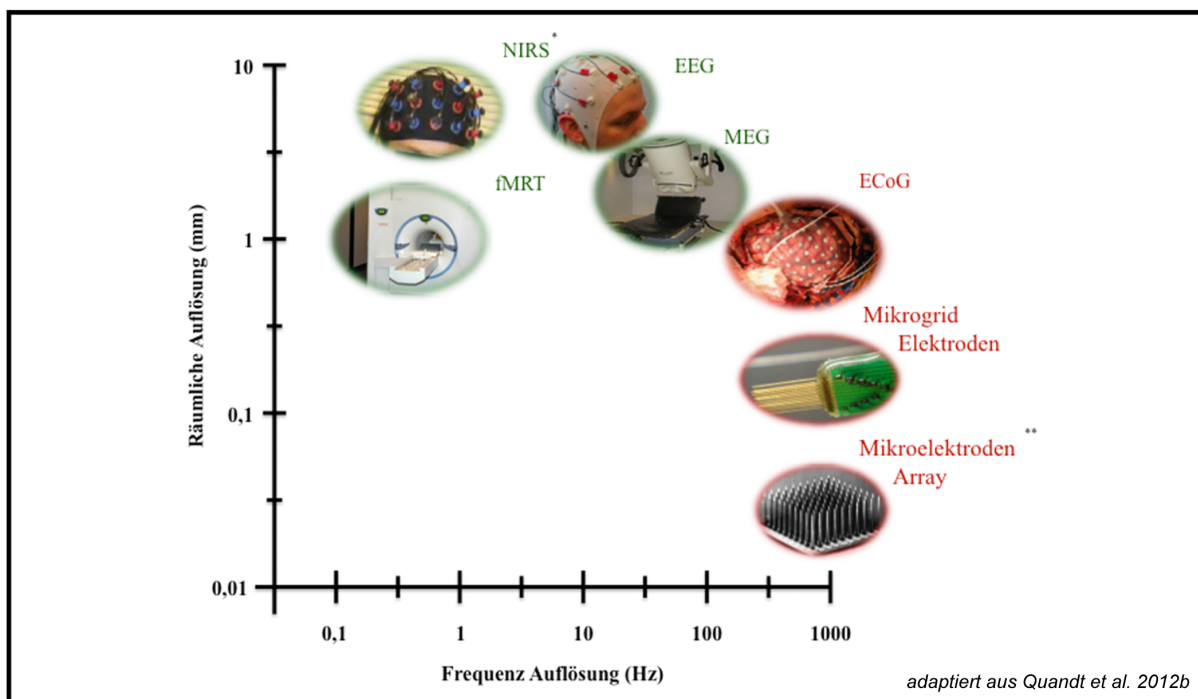
**Abbildung 3. (A) DA in % und (B) Vergleich der DA in EEG und MEG**

(A) DA in % von EEG, MEG und ECoG im Zeitintervall um die Bewegung mit den jeweils für die Methode besten Merkmalen. Jeder Balken repräsentiert einen Probanden. Die DA ist über die Finger gemittelt. Im Mittel über die Probanden erreichen die ECoG Ableitungen die höchste DA ( $\mu=73\%$ ), das MEG erlaubt eine robuste Vorhersage ( $\mu=57\%$ ). Die Unterscheidung der Finger ist im EEG nicht bei allen Probanden möglich ( $\mu=43\%$ ). Das theoretische Rateniveau liegt bei 25 %. (B) Die DA wurde für jeden Probanden und jeden Finger korrespondierend für MEG (x-Achse) und EEG (y-Achse) aufgetragen. Das MEG zeigt in fast jedem Datenpunkt höhere DAs.

Die DA über die Identität der Fingerbewegung mittels EEG war im Vergleich zum MEG nicht bei allen Probanden robust und ein Vergleich der DA zwischen beiden Messmethoden zeigte, dass die Dekodierung im MEG der Dekodierung im EEG fast immer überlegen ist (Abbildung 3B). Der prozentuale Anteil korrekter Zuordnung mit subduralen ECoG Elektroden übertraf im Mittel die nicht-invasiven Messmethoden .

Es gibt eine Reihe von Gründen, die zu den unterschiedlichen Klassifikationsergebnissen von EEG, MEG und ECoG beitragen könnten. Die Messmethoden unterscheiden sich in der zeitlichen und räumlichen Auflösung, ihrem Signal-Rausch-Verhältnis, der Handhabbarkeit sowie ihrer Invasivität (Abbildung 4). Das EEG ist den anderen Messtechniken in seiner Handhabbarkeit und guten Verfügbarkeit überlegen, unterliegt den anderen Verfahren jedoch in der zeitlichen und räumlichen Auflösung sowie im Signal-Rausch-Verhältnis. Die zeitliche Auflösung von EEG und MEG ist technisch fast identisch, das MEG verfügt allerdings über eine bessere räumliche Auflösung (Hämäläinen et al., 1993). Neben der besseren räumlichen Auflösung könnten auch andere Faktoren eine Rolle spielen, die zu einem Vorteil des MEGs gegenüber dem EEG zur Dekodierung von Fingerbewegungen führen. Die Finger sind im primären motorischen Kortex auf einer stark gekrümmten Kortexwindung, dem

„finger knob“ repräsentiert (Yousry et al., 1997). Da die magnetischen Vektorfelder stärker von der Orientierung abhängen als die elektrischen Potentialfelder, ändert sich das magnetische Feld bereits bei neuronalen Aktivierungen, die in unmittelbarer Nähe zueinander liegen. Dies könnte die erfolgreiche Dekodierung im MEG Sensor-Raum erklären. Invasive Ableitungsmethoden bieten den Vorteil einer sehr guten Signalqualität, einhergehend mit einer besseren räumlichen und zeitlichen Auflösung. Dies ermöglicht die Erweiterung der Signalmräume und Detektion von Merkmalen mit besserer Trennschärfe von einzelnen Bewegungen. Andererseits haben invasive Ableitungsmethoden den Nachteil, dass sie nicht die neuronale Aktivität des gesamten Kortex ableiten, sondern nur punktuelle Daten erfassen. Die Positionierung der Elektrodenmatten erfolgt ausschließlich unter klinischen Gesichtspunkten. Sobald die Elektrodenmatte den „finger knob“ nicht vollständig abdeckt, oder der Elektrodenabstand zu groß ist, kann wichtige informative neuronale Aktivität verloren gehen. Weiterhin ist der Anwendungsbereich dieser Messtechnik aufgrund des Risikoprofils mit der Gefahr von Blutungen und Infektionen limitiert.



**Abbildung 4. Gegenüberstellung der zeitlichen und räumlichen Auflösung der Messtechniken**

Die verschiedenen Messtechniken unterscheiden sich bezüglich ihrer räumlichen und zeitlichen Auflösung. Die grün unterlegten Methoden basieren auf nicht-invasiven Techniken, die rot unterlegten auf invasiven Techniken.<sup>3</sup>

<sup>3</sup> \* adaptiert aus Cui et al.: NIRS-based hyperscanning reveals increased interpersonal coherence in superior frontal cortex during cooperation, *NeuroImage* 2012, Vol. 59, Issue 3, p. 2430-2437

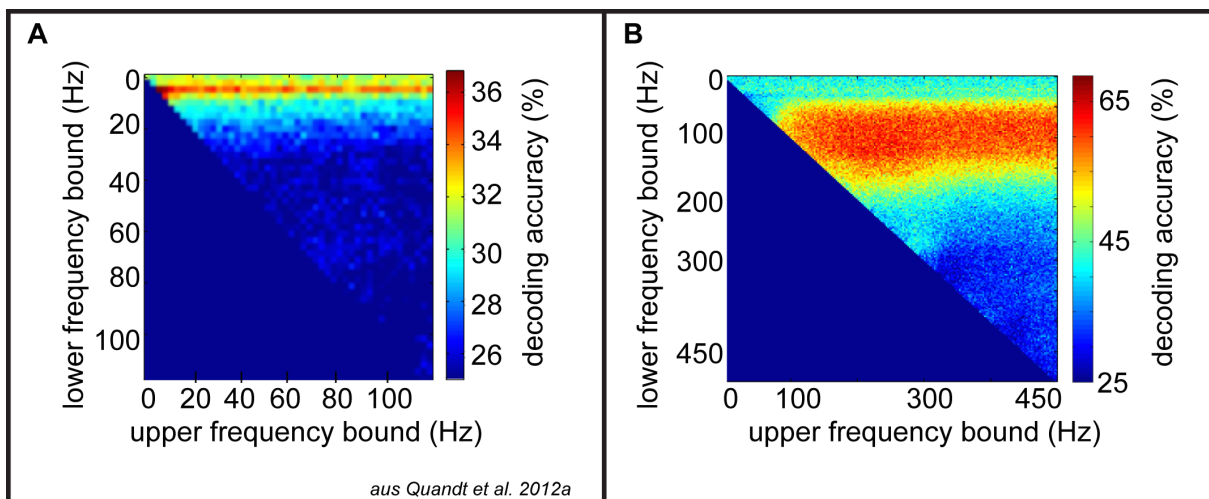
\*\* adaptiert aus Churchland et al.: Techniques for extracting single-trial activity patterns from large-scale neural recordings, *Current Opinion in Neurobiology* 2007, 17:609–618

## Vergleich der Merkmalsräume

Um Bewegungen oder Bewegungsintentionen zuverlässig zu dekodieren, müssen diese unterschiedliche neuronale Aktivitätsmuster hervorrufen. Hierbei ist es von Bedeutung robuste und informative Merkmale zu finden, die diese neuronalen Muster eindeutig trennen. Bei einer Bewegungsausführung kommt es zu einer Änderung der kortikalen neuronalen Aktivitätsmuster. Neben dem Hervorrufen von ereigniskorrelierten Potentialen evoziert die Bewegung spektrale Änderungen über dem sensomotorischen Kortex. Es kommt zu einer Desynchronisation der Oszillationen im Alpha (8 – 13 Hz) und Beta (15 – 25 Hz) Frequenzband (Crone et al., 1998b; Pfurtscheller and Lopes da Silva, 1999) sowie zu einer Zunahme der Amplitude in Frequenzen über 60 Hz (High Gamma) (Crone et al., 1998a). Um die informativsten Merkmale zur Dekodierung von einzelnen Fingerbewegungen in den verschiedenen Messmethoden zu bestimmen, erfolgte die Klassifikation (a) mit der tiefpass-gefilterten Zeitreihe in einem Zeitintervall um die Bewegung sowie (b) der Modulation der Amplitude von Oszillationen in verschiedenen Frequenzbändern. Der Merkmalsraum der Zeitreihe bestand aus der Anzahl der jeweiligen Elektroden (MEG = 248, EEG = 29 und ECoG = 64 und 256) sowie der Abtastrate des bei 16 Hz tiefpass-gefiltert Zeitintervalls. Die Amplitude wurde mit einer multitaper schnellen Fourier-Transformation berechnet (1 – 120 Hz, in 2.5 Hz Schritten). Im Anschluss erfolgte eine exploratorischen Analyse, bei der die Klassifikation mit Frequenzbändern für jede mögliche Kombination aus unterer und oberer Frequenz-Grenze vorgenommen wurde (Abbildung 5).

Die informativsten Merkmale für die Dekodierung von Fingerbewegungen unterschieden sich je nach Messmethode. Im MEG erlaubten einzig die zeitlich-örtlichen Verteilungsmuster der tiefpass-gefilterten Zeitreihe eine zuverlässige Dekodierung einzelner Fingerbewegungen (Anlage 1, (Quandt et al., 2012a)). Die gemittelte Bandstärke zwischen 6 – 11 Hz lieferte die besten Ergebnisse der spektralen Klassifikation, war allerdings weniger informativ als die zeitlich-örtlichen Verteilungsmuster der tiefpass-gefilterten Zeitreihe. Dies weist auf die Bedeutung der exakten Dynamik der neuronalen Aktivität, wie z.B. der Phaseninformation, hin, die in der Zeitreihe der magnetischen Felder erhalten bleibt, bei Berechnung der Bandstärke der Oszillationen jedoch verloren geht. In Einklang mit anderen Studien wird die Wichtigkeit des Informationsgehaltes der tiefpass-gefilterten Zeitreihe bei der Motordekodierung (Acharya et al., 2010; Bansal et al., 2011; Kubanek et al., 2009; Rickert et al., 2005; Schalk et al., 2007; Waldert et al., 2008) unterstützt. Bei subduraler Ableitung der neuronalen Aktivität verbessert sich das Signal-Rausch-Verhältnis und begünstigt die Detektion von Oszillationen mit höherer Frequenz. Frequenzen über 60 Hz bieten den Vorteil,

dass die bewegungsabhängigen Änderungen sowohl räumlich als auch zeitlich hoch spezifisch für eine Bewegung sind, wohingegen Änderungen in tieferen Frequenzbändern eine weitflächigere Verteilung über dem Kortex zeigen (Crone et al., 1998b; 1998a; Miller et al., 2007). Übereinstimmend zeigte sich in der Analyse der subduralen ECoG Signale, dass hochfrequente Gamma Oszillationen (60 – 180 Hz) fingerspezifisch sind und die höchsten Dekodierungsraten lieferten. Die Klassifikation von bewegungsassoziierten Änderungen im Beta Band hingegen erlaubte keine Trennung der einzelnen Finger (Abbildung 5). Die Desynchronisation der Beta Aktivität könnte ein örtlich ausgedehntes Phänomen widerspiegeln, welches spezifisch für die Bewegung per se ist, jedoch nicht die Unterschiede zwischen einzelnen diskreten Bewegungen erfasst.

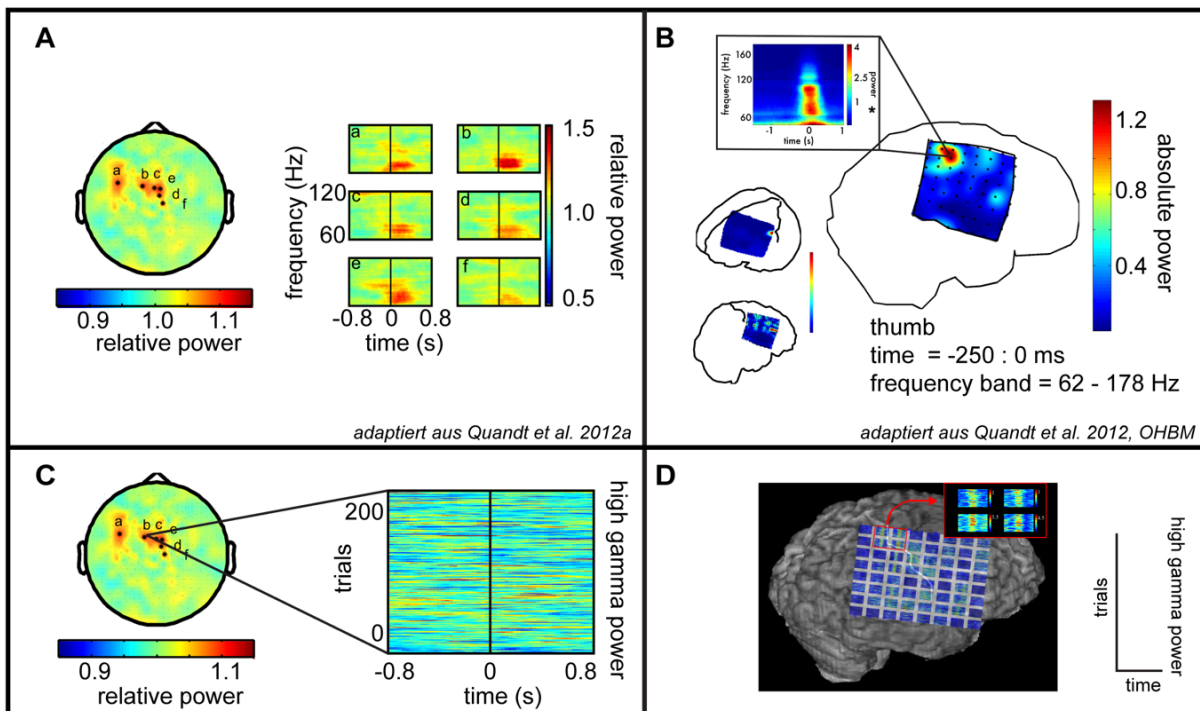


**Abbildung 5. DA in % für verschiedene Frequenzbänder**

Die Farbskala codiert die DA für Frequenzbänder mit unterschiedlicher Breite und Mittenfrequenz für (A) MEG und (B) ECoG, gemittelt über Probanden. Die untere Intervallgrenze des Frequenzbandes variiert entlang der x-Achse, die obere Intervallgrenze entlang der y-Achse. Im MEG (A) wurde die höchste DA mit dem Frequenzband von 6 – 11 Hz erreicht. Diese lagen jedoch nur knapp über dem Rateniveau und waren den DAs der tiefpassgefilterten Zeitreihe unterlegen. High Gamma Frequenzen erlaubten keine Unterscheidung der Fingerbewegungen im MEG. Im ECoG (B) hingegen wurden die höchsten DAs mit Frequenzen über 60 Hz erreicht.

Auch im MEG stieg die Bandstärke zwischen 60 – 120 Hz über dem sensomotorischen Kortex zum Zeitpunkt der Bewegung an (Abbildung 6A). Dies ließ sich jedoch nur unter Mittelung der Epochen nachweisen (Abbildung 6A) und nicht in einzelnen Epochen (Abbildung 6C). Ein Grund hierfür ist das niedrige Signal-Rausch-Verhältnis. Weitere Gründe könnten die abnehmende Stärke bei zunehmender Frequenz  $1/f$  in Zusammenhang mit der Distanz der Sensoren von der kortikalen Oberfläche sowie die Aufzeichnung von größeren räumlichen Einheiten im MEG im Vergleich zu ECoG Elektroden auf dem Kortex sein. Da für eine

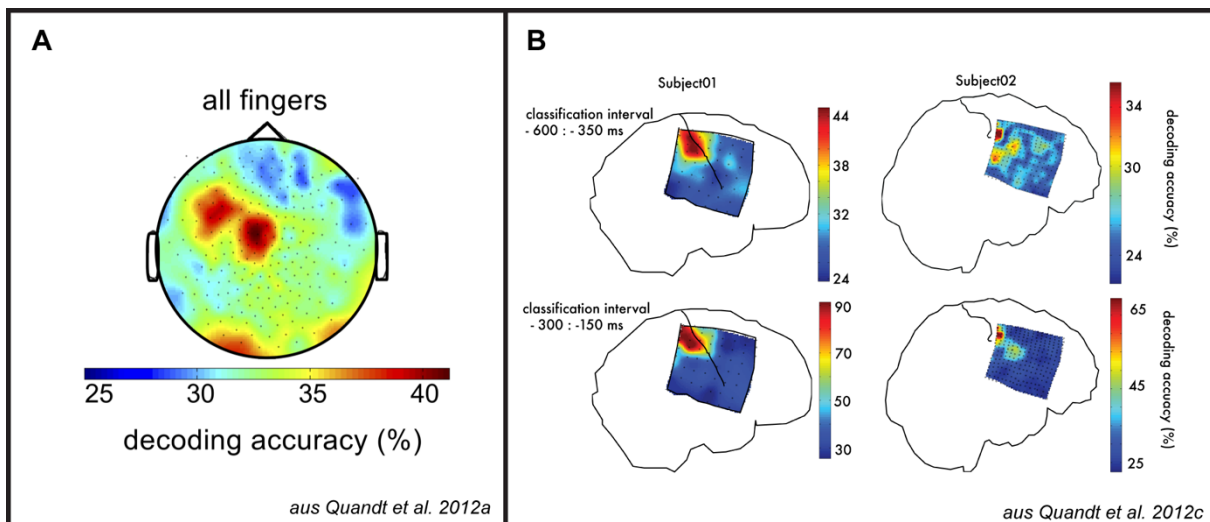
erfolgreiche Klassifikation eine charakteristische Änderung in der einzelnen Epoche benötigt wird, konnten die hohen Frequenzen nicht als Merkmalsraum im MEG dienen. Im ECoG hingegen zeigte sich ein Anstieg der Bandstärke nicht nur unter Mittelung (Abbildung 6B), sondern auch in einzelnen Epochen (Abbildung 6D), welcher zeitlich an die Bewegung gekoppelt war.



**Abbildung 6. Änderungen der High Gamma Bandstärke um die Bewegung**

(A) Relative High Gamma Bandstärke (61 – 120 Hz) im MEG, gemittelt über alle Epochen um die Fingerbewegung in der Topographie (links) sowie in den markierten Sensoren (rechts), ein repräsentativer Proband. Die relative Bandstärke vergleicht die Bandstärke um die Bewegung ( -50 ms bis 450 ms) mit der Bandstärke der Baseline ( -1000 ms bis –800 ms). Werte > 1 beschreiben einen Anstieg, Werte < 1 einen Abfall der Bandstärke im Vergleich zur Baseline. (B) ECoG Topographie (Patient 1, 2, 3) der High Gamma Bandstärke und Spektrogramm der markierten Elektrode gemittelt über Epochen. Sowohl im MEG (A) als auch im ECoG (B) ist ein bewegungsabhängiger Anstieg der High Gamma Bandstärke über dem sensomotorischen Kortex zu erkennen. (C) High Gamma Bandstärke in einzelnen Epochen ohne Mittelung (Inlay, rechts) im MEG von Sensor *b* und (D) im ECoG. Die x-Achse zeigt die Zeit, die y-Achse die einzelnen Epochen, Farbe spiegelt die Bandstärke wider. Warme Farben repräsentieren ein Anstieg der Bandstärke, kalte Farben einen Abfall; jeweils ein repräsentativer Proband. Im MEG zeigt sich kein High Gamma Anstieg in den einzelnen Epochen um die Bewegung (Zeit = 0 s), wohingegen im ECoG der Anstieg der Bandstärke bereits in einzelnen Epochen während der Fingerbewegung um den Sulcus centralis sichtbar ist.

Um weiterhin die räumliche Verteilung des Informationsgehaltes zu analysieren, berechnete ich die DA in kleineren Elektrodenclustern. Im MEG wurden die langsamen evozierten Potentiale in jeweils einzelnen Sensoren klassifiziert um eine topographische Darstellung des Informationsgehaltes zu erhalten. Es zeigte sich, dass die Sensoren über dem kontralateralen somatomotorischen Kortex die höchste DA erreichten (Abbildung 7A). Eine detailliertere Analyse der räumlichen Repräsentation lässt die subdurale ECoG Messung der Hirnaktivität zu. Einerseits nimmt im Vergleich zum MEG/EEG das inverse Problem eine geringere Bedeutung ein, da die Elektroden direkt auf dem Kortex platziert sind, und andererseits erlaubt das bessere Signal-Rausch-Verhältnis die Aufzeichnung hochfrequenter High Gamma Oszillationen, die eine räumlich fokussiertere bewegungsabhängige Aktivität zeigen (Crone et al., 1998a; Miller et al., 2007). Zur Analyse des räumlichen Verteilungsmuster der High Gamma Aktivität klassifizierte ich verschiedene Elektrodencuster für zwei Zeitbereiche. Die Cluster bestanden jeweils aus einer zentralen Elektrode und ihren direkten Nachbarn (Abbildung 9b). Das erste Intervall erfasste nur prämotorische Aktivität (Informationsgehalt von  $t = -500$  ms bis  $-150$  ms), das zweite schloss motorische Aktivität mit ein (Informationsgehalt von  $t = -350$  ms bis  $0$  ms). Elektrodencuster über primärem motorischen und primärem sensorischen Kortex zeigen diskriminative Aktivität sowohl zum Zeitpunkt der Bewegung als auch bereits in der Phase der Bewegungsplanung (Abbildung 7B).



**Abbildung 7. Räumliche Verteilung der DA in % im (A) MEG und (B) ECoG**

(A) MEG: Topographie der DA in % von einzelnen Sensoren für das Zeitintervall um die Bewegung, gemittelt über Finger und Probanden. Die 30 Sensoren mit der höchsten DA liegen alle über dem kontralateralen sensormotorischen Kortex. (B) ECoG: Verteilungsmuster der DA in % von signifikanten Elektrodenclustern gemittelt über die Finger. Farbe markiert den Ort der zentralen Elektrode. Elektrodencuster über primärem motorischen und primärem sensorischen Kortex erreichen Klassifikationsergebnisse oberhalb des Rateniveaus in beiden Zeitbereichen.

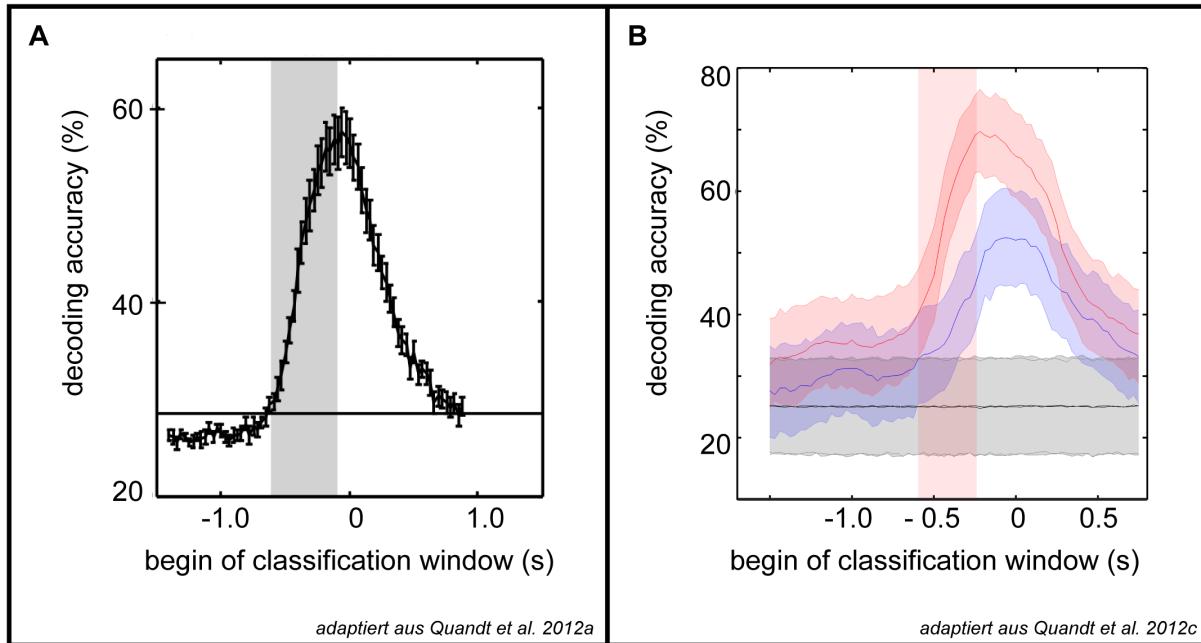
## Dynamische Repräsentation von Fingerbewegungen

### *a. Zeitliche Entwicklung der Dekodierungsinformation während einer Bewegung*

Für die erfolgreiche Anwendung einer BMI Neuroprothese ist es notwendig neuronale Signale zu dekodieren, die nicht ausschließlich bei der Bewegung und deren sensorischen, afferenten Konsequenz entstehen. Diese sind jedoch bei Patienten mit motorischer Beeinträchtigung zumeist nicht verfügbar. Aufgrund der engen strukturellen und funktionellen Verbindung von somatosensorischen und motorischen Arealen lässt sich der Einfluss von sensorischer und propriozeptiver Rückmeldung auf die Klassifikationsergebnisse schwer eliminieren. Die Analyse der zeitlichen Entwicklung der Dekodierungsinformation ermöglicht es neuronale Aktivitätsmuster vor der eigentlichen Bewegungsausführung zu untersuchen. Wünschenswert wäre eine erfolgreiche Klassifikation bereits in der Phase der Bewegungsplanung um eine eindeutige Trennung von motorischer und sensorischer neuronaler Aktivität zu gewährleisten.

Um die zeitliche Entwicklung der Dekodierungsinformation zu untersuchen, wurden Klassifikationsintervalle à 500 ms (MEG) oder à 250 ms (ECoG) in 30 ms Schritten vorgeschoben (Abbildung 8). Hierbei zeigte sich, dass der Informationsgehalt von einzelnen Fingern bereits vor der Bewegung ansteigt. Die MEG Aufzeichnung ergab eine signifikante Klassifikation der Zeitreihe der einzelnen Finger bereits im Intervall von -620 ms bis -120 ms. Die ECoG Daten zeigten, dass die Modulation der Amplitude im High Gamma Bereich bereits eine frühere signifikante Dekodierung erlaubt als die Aktivitätsmuster der tiefpass-gefilterten Zeitreihe. Die neuronalen Oszillationen zwischen 62 – 178 Hz erreichten signifikante Klassifikationsergebnisse mit Informationen aus dem Zeitintervall von -530 ms bis -280 ms. Mit beiden Aufnahmemethoden war der Informationsgehalt bei Einschluss des Zeitintervalls um die Bewegung am höchsten. Aufgrund der frühen signifikanten Dekodierung ist es unwahrscheinlich, dass die sensorische Rückmeldung des Tastendrucks die Dekodierung beeinflusst hat. Denn obwohl die Muskelaktivität bereits vor dem Tastendruck einsetzt, ist davon auszugehen, dass auch die propriozeptive Rückmeldung erst mit einer Latenz eine kortikale Antwort hervorruft. Dieser prämotorische Zeitbereich wäre für die Steuerung einer Prothese im Rahmen von Brain-Machine-Interfaces von Interesse, da die sensorischen Afferenzen einer Bewegung hierbei zumeist nicht verfügbar sind.





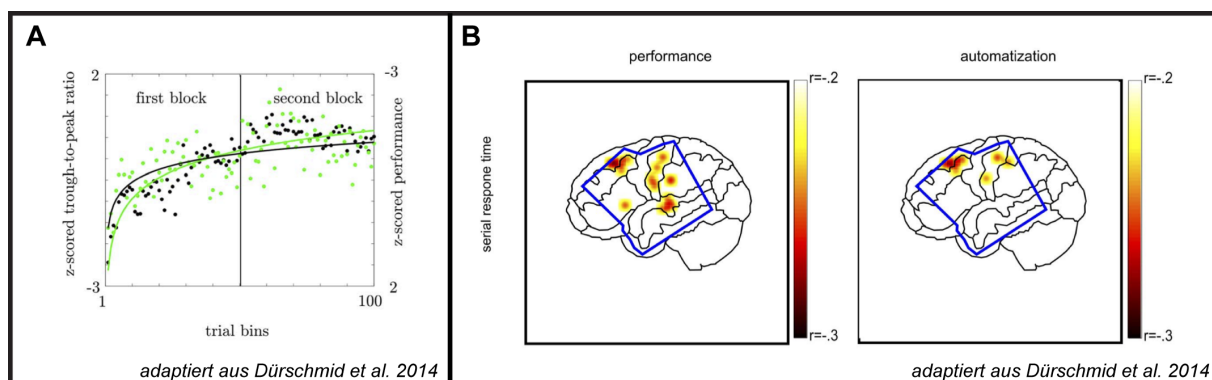
**Abbildung 8. Zeitliche Entwicklung der DA für (A) MEG und (B) ECoG**

DA in % (y-Achse) für mehrere Zeitpunkte, über Probanden und Finger gemittelt. Die x-Achse markiert den frühesten Zeitpunkt, an dem Informationen in das Klassifikationsintervall eingehen, null korrespondiert mit dem Tastendruck. (A) DA der tiefpass-gefilterten MEG Daten. Fehlerbalken markieren den Standardfehler der DA, die horizontale Linie stellt das empirische Rateniveau dar. Das graue Rechteck gibt den Zeitbereich an, in dem die DA erstmals das Rateniveau überschreitet. Das Rateniveau wird bereits überschritten, wenn Information aus Hirnaktivität vor dem Tastendruck einfließt. (B) DA der tiefpass-gefilterten (blau) und High Gamma (rot) ECoG Daten (Linie = Mittelwert, schattierter Bereich = 95% Konfidenzintervall). Die graue Fläche stellt das empirische Rateniveau dar. Das rote Rechteck gibt den Zeitbereich an, in dem die DA erstmals das Rateniveau überschreitet. High Gamma Oszillationen sind informativer bei der Dekodierung einzelner Fingerbewegungen als die langsam evozierten Potentiale und erlauben eine frühere Unterscheidung der Finger.

### *b. Veränderungen der neuronalen Signale während des motorischen Lernens*

Neben der zeitlichen Dynamik innerhalb einer Bewegung spielt die Änderung der neuronalen Signale über die Zeit eine wichtige Rolle in der Entwicklung von Brain-Machine-Interfaces. Nicht-stationäre Prozesse im neuronalen Eingangssignal können zu einem Abfall der Klassifikationsleistung führen. Ursache dieser nicht-stationären Prozesse sind sowohl technischer Natur (z.B. Variabilität während der Messung) als auch die Folge von Lernprozessen des Gehirns. Erstere können z.B. mit Algorithmen, die nur stationäre Merkmale extrahieren, minimiert werden (Samek et al., 2012). Letztere setzen ein Verständnis der neuronalen Veränderungen während des motorischen Lernens voraus.

Um diese Veränderungen des motorischen Lernens zu untersuchen, leiteten Dürschmid et al. die neuronale Aktivität in sechs ECoG Patienten ab, die je eine von drei verschiedenen motorischen Aufgaben ausführten. Jede Aufgabe setzte die Fingerkoordination zu einem externen Stimulus voraus. Zwei der sechs Patienten führten das weiter oben beschriebene Finger Experiment durch. Je zwei Patienten führten einen Go/No-Go Versuch oder eine auditorisch-motorischen Koordinationsaufgabe durch (für weitere Details wird auf Dürschmid et al., 2014 verwiesen). In dem ersten Block der Experimente zeigte sich eine signifikante Verbesserung der motorischen Leistungen. Ziel der Studie war es ein neuronales Korrelat für diese verbesserte Leistung zu finden. Ein vorgeschriebener Mechanismus für die Kommunikation über kortikale Regionen hinweg ist die Koordination der neuronalen Aktivität über die Phasen-Amplituden Kopplung. Hierbei wird die Amplitude der hochfrequenten Oszillationen von der Phase der niederfrequenten Oszillationen moduliert (Canolty et al., 2006). Weiterhin gibt es erste Hinweise, dass das Verhalten in Verbindung mit der Phasen-Amplituden Kopplung steht. Aus diesem Grund wurde die Beziehung zwischen Fluktuationen in Phasen-Amplituden Kopplung und motorischem Verhalten analysiert. Es zeigte sich, dass es beim Erlernen von motorischen Fähigkeiten zu Änderungen der Phasen-Amplituden Kopplung kommt. Hierbei korreliert eine Zunahme der Kopplungsstärke von niederfrequenter Theta Phase und hochfrequenter High Gamma Amplitude mit einer verbesserten Leistung im motorischen Verhalten, insbesondere in der initialen Phase des motorischen Lernens (Abbildung 9A) (Dürschmid et al., 2014).



**Abbildung 9. Veränderungen der neuronalen Signale über die Zeit**

(A) Veränderungen der motorischen Leistung (grüne Punkte) und der Phasen-Amplituden Kopplung (schwarze Punkte) über die Zeit für den ersten und zweiten Block des Experiments für alle Probanden. Linien markieren die exponentielle Anpassung und zeigen einen ähnlichen Verlauf zwischen motorischer Leistung und Kopplungsmaß. (B) Räumliche Auflösung der signifikanten Korrelation von Kopplungsstärke und Verhalten in einzelnen Epochen. lernunabhängige Korrelation (links) sowie lernabhängige Korrelation von Kopplungsstärke und Verhalten.

Eine Korrelation zwischen verbesserter Leistung und Kopplungsstärke kann sowohl durch lernabhängige als auch lernunabhängige Effekte entstehen. Bei lernabhängigen Effekten variiert die Korrelation von Leistung und Kopplungsstärke systematisch über die Zeit und beschreibt eine Zunahme der motorischen Leistung, die mit Veränderungen im neuronalen Netzwerk einhergeht. Lernunabhängige Effekte hingegen können z.B. Fluktuationen der Phasen-Amplituden Kopplung sein, welche zufällig variieren und deren Korrelation zur Leistung zeitunabhängig ist. Für jede Elektrode wurde sowohl die Pearson als auch die partielle Korrelation (Faktor Zeit) von Leistung und Kopplungsstärke berechnet. Elektroden, die eine signifikante Korrelation in der Pearson Korrelation (zeitabhängige und zeitunabhängige Effekte) jedoch eine signifikant andere Korrelation in der partiellen Korrelation ohne Einfluss des Faktors Zeit zeigten, weisen eine lernabhängige Korrelation auf. Diese Auswertung unterstützt den Zusammenhang zwischen der Zunahme der Phasen-Amplituden Kopplung und dem motorischen Lernen und erlaubt eine anatomische Zuordnung auf prämotorische und primär sensomotorische Areale (Abbildung 9B). Hieraus ergibt sich für die erfolgreiche BMI Langzeitnutzung die Notwendigkeit eines dynamischen, adaptiven Systems. Einerseits „lernt“ die Maschine und es erfolgt eine Anpassung der Algorithmen auf Veränderung der neuronalen Signale über die Zeit, andererseits kommt es während des motorischen Lernen auch zu Veränderungen der neuronalen Aktivitätsmuster, die eine Anpassung an das BMI System erlaubt.

## Schlussfolgerung

Zusammenfassend wurde in der Dissertation die neuronale Aktivität von humanen Fingerbewegungen mit nicht-invasiven sowie invasiven Messmethoden analysiert und im Kontext von Brain-Machine-Interfaces diskutiert.

In der Publikation „*Grundlagen und Anwendung von Brain-Machine-Interfaces*“ (Quandt et al., 2012b) wurde eine Übersicht der Brain-Machine-Interface Forschung gegeben. Es erfolgte eine Darstellung der Funktionsweise und Anwendung von BMIs, mit dem Schwerpunkt auf BMIs zur Unterstützung und zum Ersatz von motorischen Funktionen. In der Studie „*Single trial discrimination of individual finger movements on one hand: A combined MEG and EEG study*“ (Quandt et al., 2012a) wurden erstmals erfolgreich einzelne Fingerbewegungen einer Hand mit nicht-invasiven Messtechniken dekodiert. Die Dekodierung im MEG war robust und der Dekodierung im EEG fast immer überlegen. Hierdurch wird der potentielle Nutzen des MEGs als nicht-invasive Messtechnik für die Implementierung von Fingerbewegungen in Brain-Machine-Interface Neuroprothesen demonstriert. Anschließend wurde die Analyse von Fingerbewegungen auf invasive Messungen mittels subduralen Elektroden ausgeweitet und in dem Poster „*High gamma oscillations in ECoG allow for pre-movement decoding of rapid dexterous finger movements*“ (OHBM 2012, Quandt et al. 2012c) vorgestellt. Im ECoG war die Dekodierung von Fingerbewegungen erfolgreicher als mit den nicht-invasiven Methoden. Hierzu trug insbesondere der fingerspezifische Informationsgehalt in Oszillationen über 60 Hz bei.

Bereits vor der eigentlichen Bewegungsausführung konnte fingerspezifische Aktivität nachgewiesen werden. Dieser prämotorische Zeitbereich ist für die Steuerung einer Prothese im Rahmen von Brain-Machine-Interfaces von Interesse, da die sensorischen Afferenzen einer Bewegung hierbei zumeist nicht verfügbar sind. Weiterhin kommt es bei repetitiver Ausführungen von geübten Fingerbewegungen zur Anpassung der neuronalen Aktivität. Diese Veränderungen wurden in der Publikation „*Oscillatory dynamics track motor performance improvement in human cortex*“ (Dürschmid et al., 2014) untersucht. Es zeigte sich eine Zunahme der Kopplungsstärke zwischen Theta und High Gamma Oszillationen, die mit einer schnelleren Reaktionszeit korrelierte. Veränderungen während des motorischen Lernens müssen bei der Entwicklung von adaptiven Algorithmen des BMIs berücksichtigt werden.

## Literaturverzeichnis

- [1] Acharya, S., Fifer, M.S., Benz, H.L., Crone, N.E., Thakor, N.V., 2010. Electrocorticographic amplitude predicts finger positions during slow grasping motions of the hand. *J Neural Eng* 7, 046002. doi:10.1088/1741-2560/7/4/046002
- [2] Bansal, A.K., Vargas-Irwin, C.E., Truccolo, W., Donoghue, J.P., 2011. Relationships among low-frequency local field potentials, spiking activity, and 3-D reach and grasp kinematics in primary motor and ventral premotor cortices. *J Neurophysiol* 1–53. doi:10.1152/jn.00532.2010
- [3] Canolty, R.T., Edwards, E., Dalal, S.S., Soltani, M., Nagarajan, S.S., Kirsch, H.E., Berger, M.S., Barbaro, N.M., Knight, R.T., 2006. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science* 313, 1626–1628. doi:10.1126/science.1128115
- [4] Carmena, J.M., Lebedev, M.A., Crist, R.E., O'Doherty, J.E., Santucci, D.M., Dimitrov, D.F., Patil, P.G., Henriquez, C.S., Nicolelis, M.A.L., 2003. Learning to Control a Brain–Machine Interface for Reaching and Grasping by Primates. *PLoS Biol* 1, e42. doi:10.1371/journal.pbio.0000042
- [5] Crone, N.E., Miglioretti, D.L., Gordon, B., Lesser, R.P., 1998a. Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. II. Event-related synchronization in the gamma band. *Brain* 121 ( Pt 12), 2301–2315.
- [6] Crone, N.E., Miglioretti, D.L., Gordon, B., Sieracki, J.M., Wilson, M.T., Uematsu, S., Lesser, R.P., 1998b. Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. I. Alpha and beta event-related desynchronization. *Brain* 121 ( Pt 12), 2271–2299.
- [7] Dürschmid, S., Quandt, F., Krämer, U.M., Hinrichs, H., Heinze, H.-J., Schulz, R., Pannek, H., Chang, E.F., Knight, R.T., 2014. Oscillatory dynamics track motor performance improvement in human cortex. *PLoS ONE* 9, e89576. doi:10.1371/journal.pone.0089576
- [8] Georgopoulos, A.P., Langheim, F.J.P., Leuthold, A.C., Merkle, A.N., 2005. Magnetoencephalographic signals predict movement trajectory in space. *Experimental Brain Research* 167, 132–135. doi:10.1007/s00221-005-0028-8
- [9] Guyon, I., Weston, J., Barnhill, S., Vapnik, V., 2002. Gene Selection for Cancer Classification using Support Vector Machines - Springer. *Machine Learning* 46, 389–422. doi:10.1023/A:1012487302797
- [10] Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R.J., Knuutila, J., Lounasmaa, O.V., 1993. Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of modern Physics* 65, 413.
- [11] Hochberg, L.R., Serruya, M.D., Friehs, G.M., Mukand, J.A., Saleh, M., Caplan, A.H., Branner, A., Chen, D., Penn, R.D., Donoghue, J.P., 2006. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *NATURE* ... 442, 164–171. doi:10.1038/nature04970
- [12] Jerbi, K., Lachaux, J.-P., N'Diaye, K., Pantazis, D., Leahy, R.M., Garnero, L., Baillet, S., 2007. Coherent neural representation of hand speed in humans revealed by MEG imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 104, 7676–7681. doi:10.1073/pnas.0609632104

- [13] Kubanek, J., Miller, K., Ojemann, J., Wolpaw, J., Schalk, G., 2009. Decoding flexion of individual fingers using electrocorticographic signals in humans. *J Neural Eng* 6, 066001.
- [14] Leuthardt, E.C., Schalk, G., Wolpaw, J.R., Ojemann, J.G., Moran, D.W., 2004. A brain-computer interface using electrocorticographic signals in humans. *J Neural Eng* 1, 63–71. doi:10.1088/1741-2560/1/2/001
- [15] Miller, K.J., Leuthardt, E.C., Schalk, G., Rao, R.P.N., Anderson, N.R., Moran, D.W., Miller, J.W., Ojemann, J.G., 2007. Spectral changes in cortical surface potentials during motor movement. *Journal of Neuroscience* 27, 2424–2432. doi:10.1523/JNEUROSCI.3886-06.2007
- [16] Penfield, W., Boldrey, E., 1937. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 60, 389.
- [17] Pfurtscheller, G., Graimann, B., Huggins, J.E., Levine, S.P., Schuh, L.A., 2003. Spatiotemporal patterns of beta desynchronization and gamma synchronization in corticographic data during self-paced movement. *Clin Neurophysiol* 114, 1226–1236.
- [18] Pfurtscheller, G., Lopes da Silva, F., 1999. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clinical Neurophysiology* 110, 1842–1857.
- [19] Quandt, F., Reichert, C., Hinrichs, H., Heinze, H.J., Knight, R.T., Rieger, J.W., 2012a. Single trial discrimination of individual finger movements on one hand: a combined MEG and EEG study. *NeuroImage* 59, 3316–3324. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.053
- [20] Quandt, F., Reichert, C., Schneider, B., Dürschmid, S., Richter, D., Hinrichs, H., Rieger, J.W., 2012b. Grundlagen und Anwendung von Brain-Machine Interfaces (BMI). *Klin Neurophysiol* 43, 158–167. doi:10.1055/s-0032-1308970
- [21] Quandt, F., Dürschmid, S., Hinrichs, H., Chang, E.F., Crone, N.E. Knight, R.T., Rieger J.W., 2012c [Poster] “ High gamma oscillations in ECoG allow for pre-movement decoding of rapid dexterous finger movements ”. In: Beijing, China: Organization for Human Brain Mapping
- [22] Rickert, J., Oliveira, S.C. de, Vaadia, E., Aertsen, A., Rotter, S., Mehring, C., 2005. Encoding of movement direction in different frequency ranges of motor cortical local field potentials. *Journal of Neuroscience* 25, 8815–8824. doi:10.1523/JNEUROSCI.0816-05.2005
- [23] Rieger, J., Reichert, C., Gegenfurtner, K., Noesselt, T., Braun, C., Heinze, H., Kruse, R., Hinrichs, H., 2008. Predicting the recognition of natural scenes from single trial MEG recordings of brain activity. *NeuroImage* 42, 1056–1068.
- [24] Samek, W., Müller, K.-R., Kawanabe, M., Vidaurre, C., 2012. Brain-computer interfacing in discriminative and stationary subspaces. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012, 2873–2876. doi:10.1109/EMBC.2012.6346563
- [25] Schalk, G., Kubanek, J., Miller, K., Anderson, N., Leuthardt, E., Ojemann, J., Limbrick, D., Moran, D., Gerhardt, L., Wolpaw, J., 2007. Decoding two-dimensional movement trajectories using electrocorticographic signals in humans. *J Neural Eng* 4, 264.
- [26] Schieber, M.H., 2001. Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. *J Neurophysiol* 86, 2125–2143.

- [27] Taylor, D.M., Tillery, S.I.H., Schwartz, A.B., 2002. Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. *Science* 296, 1829–1832. doi:10.1126/science.1070291
- [28] Waldert, S., Preissl, H., Demandt, E., Braun, C., Birbaumer, N., Aertsen, A., Mehring, C., 2008. Hand movement direction decoded from MEG and EEG. *Journal of Neuroscience* 28, 1000–1008. doi:10.1523/JNEUROSCI.5171-07.2008
- [29] Yousry, T.A., Schmid, U.D., Alkadhi, H., Schmidt, D., Peraud, A., Buettner, A., Winkler, P., 1997. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain* 120 ( Pt 1), 141–157.

## Wissenschaftliche Beiträge

### Journal Publikationen (peer reviewed)

Quandt, F., Reichert, C., Hinrichs, H., Heinze, H.-J., Knight, R.T., & Rieger, J.W., 2012. Single trial discrimination of individual finger movements on one hand: A combined MEG and EEG study. *NeuroImage*, 59(4), 3316–3324. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.053

Quandt, F., Reichert, C., Schneider, B., Dürschmid, S., Richter, D., Hinrichs, H., & Rieger, J.W., 2012. Grundlagen und Anwendung von Brain-Machine Interfaces (BMI). *Klinische Neurophysiologie*, 43(02), 158–167. doi:10.1055/s-0032-1308970

Dürschmid, S., Quandt, F., Krämer, U.M., Hinrichs, H., Heinze, H.-J., Schulz, R., Pannek, H., Chang, E.F., Knight, R.T., 2014. Oscillatory dynamics track motor performance improvement in human cortex. *PLoS ONE* 9, e89576. doi:10.1371/journal.pone.0089576

### Konferenzbeiträge als Erstautor (peer reviewed)

Quandt, F., Dürschmid, S., Hinrichs, H., Chang, E.F., Crone, N.E. Knight, R.T., Rieger J.W., 2012 [Poster] “ High gamma oscillations in ECoG allow for pre-movement decoding of rapid dexterous finger movements ”. In: Beijing, China: Organization for Human Brain Mapping

Quandt, F., 2010 [Vortrag]. “Comparing the information content in EEG, MEG and ECoG in a finger movement task“. In: San Diego, USA: Society for Neuroscience

Quandt, F., Rieger J.W., Reichert, C., Kennel, M., Heinze, H.-J., Knight, R.T., 2010 [Poster] “Decoding of single finger movements using MEG, EEG and ECoG”. In: Long Beach, USA: Neural Interface Conference

Quandt, F., 2010 [Vortrag]. “Decoding of finger movements“. In: Magdeburg, Deutschland: 1<sup>st</sup> Workshop on Brain Machine Interfacing



## Danksagungen

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person. Daher möchte ich die Chance nutzen, den Personen, die mich auf dem Weg begleitet haben, zu danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Jochem Rieger für die hervorragende Betreuung der Promotion sowie die langjährige Zusammenarbeit. Für die erhebliche Mühe und Zeit die Herr Rieger investierte, um mir die Datenanalyse sowie das wissenschaftliche Schreiben zu vermitteln, bin ich äußerst dankbar. Insbesondere möchte ich mich dafür bedanken, dass Herr Rieger mein eigenes Vorankommen in der Wissenschaft immer aktiv unterstützt und gefördert hat.

Bei Herrn Professor Hans-Jochen Heinze möchte ich mich für die Unterstützung vor allem in der initialen Phase der Promotion und für die Vergabe des sehr interessanten Themas sowie dem damit einhergehenden Aufenthalt an der UC Berkeley, California bedanken.

I would particularly like to thank Professor Robert Knight and the Knight Lab. It was a great pleasure to work in Mr. Knight's laboratory and I deeply appreciate the warm welcome, support and advise.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen Kollegen der Magdeburger Arbeitsgruppe, Herrn Christoph Reichert und Herrn Stefan Dürschmid sowie dem MEG Team für die nette Zusammenarbeit und wertvollen Diskussionen bedanken. Herrn Christoph Reichert danke ich vor allem für die unermüdliche Unterstützung beim Erlernen des Programmierens in Matlab in der Startphase.

Ein großer Dank gilt allen teilnehmenden Patienten und Probanden, ohne die diese wissenschaftliche Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Für die finanzielle Unterstützung des Auslandsaufenthaltes an der UC Berkeley bedanke ich mich bei der Leistungsorientierten Mittelvergabe der Universität Magdeburg.

Ausdrücklich möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mir im Laufe der Jahre stets beistanden. Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Frau Kathrin Quandt und Herrn Dr. Heiko Quandt für die unermüdliche Unterstützung in jeglicher Hinsicht, die wertvollen Ratschläge und den Glauben an meine Arbeit. Vielen Dank meiner Mutter auch für das sorgfältige Korrekturlesen.

## Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

*„Analyse neuronaler Aktivität von humanen Fingerbewegungen mit invasiven und nicht-invasiven Messmethoden“*

an der *Universitätsklinik für Neurologie, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg*, mit Unterstützung durch *Herrn Professor Jochem W. Rieger* ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 23.03.2016

---

Fanny Quandt

# Bildungsweg

*Fanny Quandt*, geboren am 02.08.1987 in Rostock, Deutschland

## Schul- und Hochschulbildung

---

---

10/2006 – 11/2013	Studium der Humanmedizin Otto-von-Guericke Universität Magdeburg Ärztliche Prüfung (1,5)
08/1997 – 07/2006	Albert-Schweitzer-Gymnasium, Hamburg Abitur (1,2)

## Wissenschaftlicher Werdegang

---

---

Seit 02/2014	BrainImaging and NeuroStimulation Laboratory der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Seit 01/2009	Medizinische Promotion an der Universitätsklinik für Neurologie, Magdeburg
09/2009 – 07/2010	Forschungsaufenthalt im Rahmen der Dissertation an der University of California, Berkeley, USA, Knight Lab am Helen Wills Neuroscience Institute

## Stipendien im Rahmen der Promotion

---

---

2009 – 2013	Stipendiatin der Studienstiftung des deutschen Volkes e.V.
2009 – 2010	Promotionsstipendium der Leistungsorientierten Mittelvergaben, Medizinische Fakultät Magdeburg
11/2010	Förderung einer Kongressreise durch den DAAD (Deutscher Akademischer Austausch Dienst), Vortrag auf der Jahreskonferenz der Society for Neuroscience, San Diego, USA
05/2010	Student Excellence in Neural Interfacing Award, Neural Interfaces Conference, Long Beach, USA

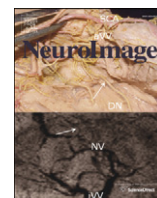
---

Fanny Quandt

# Anlagen

## Anlage 1

Quandt, F., Reichert, C., Hinrichs, H., Heinze, H.-J., Knight, R.T., & Rieger, J.W., 2012. Single trial discrimination of individual finger movements on one hand: A combined MEG and EEG study. *NeuroImage*, 59(4), 3316–3324. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.053



## Single trial discrimination of individual finger movements on one hand: A combined MEG and EEG study<sup>☆</sup>

F. Quandt<sup>a,b</sup>, C. Reichert<sup>a</sup>, H. Hinrichs<sup>a</sup>, H.J. Heinze<sup>a</sup>, R.T. Knight<sup>b,c</sup>, J.W. Rieger<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Neurology, University Medical Center Magdeburg A.ö.R, Leipziger Str. 44, 3120 Magdeburg, Germany

<sup>b</sup> Helen Wills Neuroscience Institute, University of California, Berkeley, 132 Barker Hall, Berkeley, CA 94720, USA

<sup>c</sup> Department of Psychology, University of California, Berkeley, 1650 Tolman Hall, Berkeley, CA 94720, USA

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 1 July 2011

Revised 11 November 2011

Accepted 16 November 2011

Available online 30 November 2011

#### Keywords:

Finger decoding

Brain–Machine Interface

Magnetoencephalography

Motor cortex

High-gamma oscillations

Electroencephalography

### ABSTRACT

It is crucial to understand what brain signals can be decoded from single trials with different recording techniques for the development of Brain–Machine Interfaces. A specific challenge for non-invasive recording methods are activations confined to small spatial areas on the cortex such as the finger representation of one hand. Here we study the information content of single trial brain activity in non-invasive MEG and EEG recordings elicited by finger movements of one hand. We investigate the feasibility of decoding which of four fingers of one hand performed a slight button press. With MEG we demonstrate reliable discrimination of single button presses performed with the thumb, the index, the middle or the little finger (average over all subjects and fingers 57%, best subject 70%, empirical guessing level: 25.1%). EEG decoding performance was less robust (average over all subjects and fingers 43%, best subject 54%, empirical guessing level 25.1%). Spatiotemporal patterns of amplitude variations in the time series provided best information for discriminating finger movements. Non-phase-locked changes of mu and beta oscillations were less predictive. Movement related high gamma oscillations were observed in average induced oscillation amplitudes in the MEG but did not provide sufficient information about the finger's identity in single trials. Importantly, pre-movement neuronal activity provided information about the preparation of the movement of a specific finger. Our study demonstrates the potential of non-invasive MEG to provide informative features for individual finger control in a Brain–Machine Interface neuroprosthesis.

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

### Introduction

One of the major efforts of current Brain–Machine Interface (BMI) research is the reliable control of an upper limb prosthesis. It remains an open question at what level of detail non-invasive recording techniques can provide information for movement decoding. For coarser movements, recent studies succeeded in decoding the kinematics and the position of hand trajectories and arm movements from single-unit recordings in monkeys (Carmena et al., 2003; Taylor et al., 2002) and in humans (Hochberg et al., 2006). Similarly, invasive subdural electrocorticography (ECoG, Leuthardt et al., 2004) non-invasive electroencephalography (EEG) and non-invasive magnetoencephalography (MEG) recordings (Georgopoulos et al., 2005; Jerbi

et al., 2007; Waldert et al., 2008) allowed for decoding of arm movement directions. On a finer level of detail, ECoG recordings in humans (Acharya et al., 2010; Kubánek et al., 2009; Miller et al., 2009) and single unit recordings in monkeys (Aggarwal et al., 2009; Hamed et al., 2007) show the potential to detect movements of individual fingers.

It is unclear, however, whether it is possible to decode single finger movements of the *same hand* in single trials with non-invasive MEG or EEG. The limited spatiotemporal resolution and the low signal to noise ratio (SNR) of non-invasive recordings might not be sufficient to detect the weak signals generated by finger movements of one hand. The muscle mass involved in finger movements is smaller than in limb or hand movements and neuronal discharges of motor cortex neurons are correspondingly smaller in finger movements than in arm or wrist movements (Pfurtscheller et al., 2003), which makes them difficult to detect. Importantly, in a MEG study Kauhanen et al. (2006) were able to discriminate left from right hand index finger movements showing that single trial brain activity accompanying finger movements is indeed detectable. Another potential challenge is the spatially overlapping finger representation in somatosensory cortex. Penfield and Boldrey found that the distance along the Rolandic fissure that evoked finger movements after cortical stimulation was 55 mm (Penfield and Boldrey, 1937). The

<sup>☆</sup> Funding source: Land–Sachsen–Anhalt Grant MK48–2009/003, ECHORD 231143, NINDS grant NS21135.

\* Corresponding author at: Department of Neurology, University Medical Center Magdeburg A.ö.R, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg, Germany. Fax: +49 39167290224.

E-mail addresses: [FannyQuandt@gmail.com](mailto:FannyQuandt@gmail.com) (F. Quandt), [christoph.reichert@med.ovgu.de](mailto:christoph.reichert@med.ovgu.de) (C. Reichert), [hermann.hinrichs@med.ovgu.de](mailto:hermann.hinrichs@med.ovgu.de) (H. Hinrichs), [hans-jochen.heinze@med.ovgu.de](mailto:hans-jochen.heinze@med.ovgu.de) (H.J. Heinze), [rtknight@berkeley.edu](mailto:rtknight@berkeley.edu) (R.T. Knight), [Jochem.Rieger@med.ovgu.de](mailto:Jochem.Rieger@med.ovgu.de) (J.W. Rieger).

maximum spatial resolution of MEG for sources is thought to be around 2–3 mm but only under optimal circumstances and extensive averaging (Hämäläinen et al., 1993), hence leaving open if the spatial resolution is sufficient for single trial decoding. In addition, Schieber (2001), reviewing somatotopic hand organization, reported substantial overlap of the territories in M1 controlling individual fingers and noted that the encoding of muscle activations and joint positions in the brain does not follow a strict somatotopic organization which presents another obstacle for decoding.

A further question pertains to the observed event-related and oscillatory brain dynamics captured with non-invasive EEG and MEG. Crone et al. (1998a, 1998b) reported a decrease of oscillatory beta power (15 Hz–25 Hz) using ECoG over motor cortices during limb movements and a power increase in oscillatory high gamma (greater than 60 Hz). A similar pre-movement signal decrease (event related desynchronisation, ERDS) of oscillatory mu (7 Hz–12 Hz) and beta (20 Hz–24 Hz) bands has been described in EEG (Pfurtscheller and Lopes da Silva, 1999). Such signals proved to be reliable enough to control a non-invasive, EEG-based, human BMI based on imagined tongue and foot movements eliciting ERDS at relatively distant spatial sites along the Rolandic fissure (Pfurtscheller et al., 2006). Similarly, the low-pass filtered time series has been shown to provide useful information for movement decoding in invasive (Acharya et al., 2010; Kubánek et al., 2009) and non-invasive (Waldert et al., 2008) recordings. Although, high frequency oscillations can be recorded non-invasively under some circumstances (Cheyne et al., 2008), it is currently unclear whether their signal to noise ratio is sufficient to discriminate movements in single trials.

Finally, the recording technique may also have an influence on the signals that can be obtained in non-invasive recordings from the skull. Most studies on motor decoding employ EEG for practical reasons. Although MEG can provide an advantage over EEG in spatial resolution (Hari et al., 1988), it has rarely been used for single trial decoding (Rieger et al., 2008; Waldert et al., 2008). Here, we simultaneously recorded EEG and MEG to decode changes of neuronal activity evoked by minimal finger movements. Our goal was to directly compare the feasibility to decode single finger movements of the same hand with the two methods.

To our knowledge no classification of finger movements on the same hand has been shown with non-invasive recording techniques yet. In this study we aim to discriminate individual finger taps on a single trial basis with two non-invasive recording techniques (EEG and MEG). Importantly, whereas previous invasive studies focused on the repetitive movement of fingers (Kubánek et al., 2009; Miller et al., 2009) we concentrate on the decoding of single, minimal finger taps. Our subjects performed slight finger movements by pressing buttons on a button box with four fingers of the same hand. Beyond decoding our goal was to understand the dynamic and spatial features as well as the timing of brain networks controlling dexterous finger movements.

## Material and methods

### Recording systems and subjects

MEG and EEG were recorded simultaneously in an electromagnetically shielded room. The data was sampled at 1017.25 Hz, using a whole-head BTi Magnes system with 248-sensors (4D-Neuroimaging, San Diego, CA, USA) and a 32-channel EEG system. EEG electrodes were positioned according to the 10–20 System of the American Electroencephalographic Society (EEG system by SENSORIUM INC.) (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, FC1, FC2, T7, C3, Cz, C4, T8, CP1, CP2, P7, P3, Pz, P4, P8, PO9, PO7, PO3, PO4, PO8, PO10, Oz, O9, Iz, O10). Eye movement artifacts were detected by measuring the vEOG and hEOG. The impedance of the EEG electrodes was kept below 5 k $\Omega$ . A total of thirteen right-handed subjects participated in the experiment (9 females

and 4 males, mean age: 23.6 years, range: 21–27 years), all of whom gave written informed consent. The study was approved by the ethics committee of the Medical Faculty of the Otto-von-Guericke University of Magdeburg.

### Task

The subject was presented with a number on a screen (visual cue) that indicated which finger to move (1: thumb, 2: index, 3: middle, and 5: little finger). The visual cue was presented every 2 s and the participants were instructed to press and immediately release a button with the finger indicated by the visual cue using their dominant hand (Fig. 1). Trials with reaction times shorter than 200 ms were excluded from the later analysis. Moving the ring finger individually appeared to be difficult and was therefore excluded from the experiment. Subjects were seated comfortably in an upright position, the right elbow was rested on a pillow and the hand was held in a prone-position.

### Data analysis

#### Preprocessing

Both datasets (MEG and EEG) were segmented in intervals of  $\pm 1400$  ms around the button press for further analysis (Fig. 1). This was necessary to fit the data into computer memory. The cut out segments were somewhat longer than the actually analyzed interval to avoid boundary effects in the following filtering and frequency analysis steps. Power line noise was removed with a 50 Hz notch-filter. The EEG data was band-pass-filtered from 0.15 Hz–50 Hz and down-sampled to 256 Hz. Higher frequencies were excluded from the EEG because due to their small amplitudes it is unlikely that they provide sufficient information in single trials. In EEG the channel-averaged activity was subtracted from each channel at every point in time to obtain common average referenced signals. The MEG data was band-pass-filtered from 0.15 Hz to 128 Hz and down-sampled to 256 Hz. Trials with EOG contributions or artifactual amplitude steps were dismissed from the analysis (on average 24% dismissed trials). These data were used for the following frequency analysis.

Additional preprocessing was done for time series classification. First, a baseline (–1000 ms to –800 ms with respect to the button press) was subtracted from each trial. The baseline interval was chosen to minimize the influence from the cortical response evoked by the visual cue and to prevent leaking of the motor evoked response from the previous button press into the current baseline. The success is demonstrated by the flat baselines in Fig. 5a (gray rectangle). Second, the raw time series was digitally low-pass filtered at 16 Hz and down-sampled to 32 Hz by picking every 8th sample. Third, we initially restricted the interval length to 500 ms from –50 ms to 450 ms around the button press.

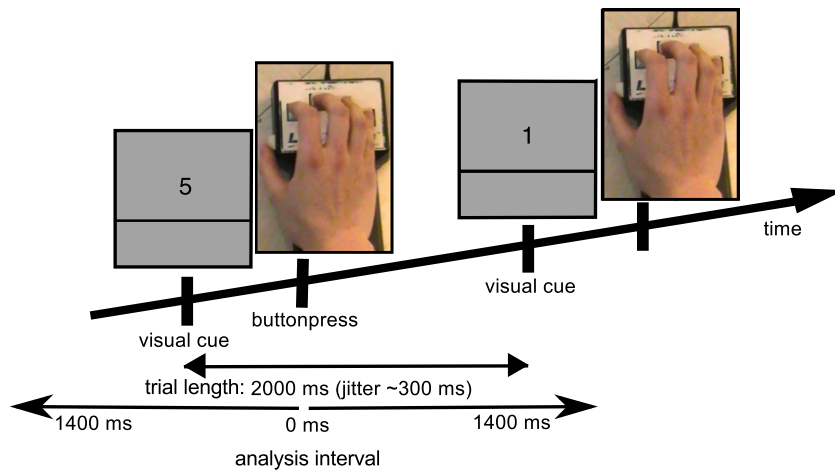
The Fieldtrip toolbox (Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, <http://www.ru.nl/neuroimaging/fieldtrip>, (Oostenveld et al., 2011)) and custom software were used for preprocessing.

#### Frequency analysis

Spectrograms were calculated from 1 Hz to 120 Hz (in steps of 2.5 Hz) for each trial of the MEG. The time resolved spectral analysis was computed with a short-time FFT-multitaper approach, using 5 slepian tapers (Mitra and Pesaran, 1999). The center of the moving window was shifted in steps of 30 ms, with a window width of 500 ms.

#### Classification

For classification we tested different feature spaces: The time series of both MEG and EEG and oscillation amplitude modulation of MEG: To prevent classifier bias among fingers we balanced numbers of trials among fingers by randomly eliminating trials from the larger



**Fig. 1.** Task and trial structure. Each trial started with a numerical visual cue and instructed the subject to press a button with the corresponding finger (1: thumb, 2: index, 3: middle, 5: little, ring finger was not used). The inter-trial interval was 2 s with a temporal jitter of 0.3 s.

sets. (on average 136 trials per finger, minimum: 97, maximum: 184). To avoid artificial increase of correlation between training and test sets, all trials were preprocessed independently and all classification steps were performed in a five-fold cross-validation loop in which the classifier was trained on 80% of the trials and generalization of the trained classifier was tested on 20% of the trials. The decoding accuracy (DA) was calculated as the average percentage of correctly classified trials in all five folds. All sampling points of the low-pass filtered time series were included as features for classification, without any further feature selection. Consequently, each of the 500 ms intervals used for single trial classification consists of 3968 features (248 sensors by 16 samples) in the MEG data and 464 features (29 sensors by 16 samples) in the EEG data. We chose a linear support vector machine (SVM) for classification of single finger movements because this technique has been shown to provide robust results even when the number of features exceeds the number of examples (Guyon et al., 2002; Rieger et al., 2008). The support vector machine estimates the linear discriminate function:  $f(x) = wx + b$ , with  $w$  being the weight vector and  $b$  being the bias.

We trained SVMs in a winner-takes-all one-vs-all multi-class classification scheme using LIBSVM (<http://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/libsvm/>) through the spider toolbox (<http://people.kyb.tuebingen.mpg.de/spider/main.html>). Four binary SVMs were trained (thumb vs. index, middle, and little finger; index vs. thumb, middle, and little finger; middle vs. thumb, index, and little finger; little vs. thumb, index, and middle finger). For classification we calculate the distance  $d$  of the trial to the separating hyperplane in each of the four binary classifiers. Then the trial is assigned to the class with the highest

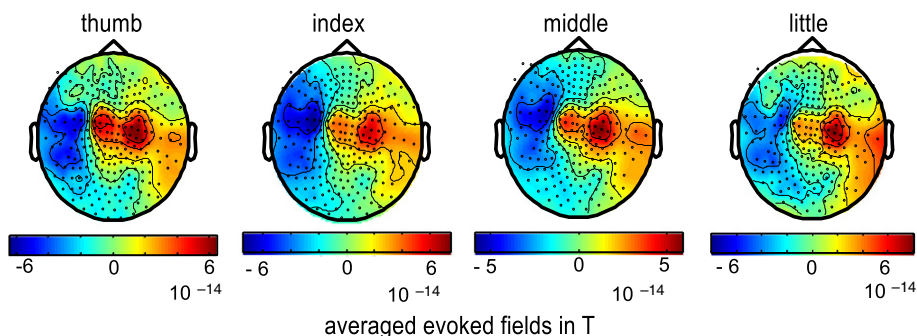
value of  $d$ . The probability for correct guessing in this classification scheme is  $1/n$ , for  $n$  equally probable class assignments. With  $n = 4$  for four fingers, the guessing level is 25%.

#### Evaluation of classifier generalization

To test whether the DAs are significantly better than random, we compared them to an empirically estimated guessing level. The guessing level was determined in a permutation test in which each subject's class-labels were randomly shuffled among trials. Classification was repeated 500 times with different randomizations (for a detailed description see (Rieger et al., 2008)). The mean prediction accuracy over all repetitions and subjects equaled the empirical guessing level. The permutation tests provided 95% confidence intervals and DAs above the upper confidence interval were assumed to be significant. In addition to the EEG and MEG time series, we classified the EOG time series using the same approach to ensure that classification performance is not based on eye movement artifacts.

#### Results

The mean reaction time (visual cue to button press) was 470 ms (standard deviation 50 ms). The highest power modulations are observed in the interval around the button press and in sensors above sensorimotor areas on the contralateral cortex. However, averaged over subjects, activation patterns of the individual fingers appeared relatively similar (Fig. 2).



**Fig. 2.** Topography of subject averaged evoked magnetic fields. Evoked magnetic fields are shown for movements of the thumb, index, middle, and little finger of the right hand (interval  $-50$  ms to  $200$  ms). The location of magnetic flux direction reversal (lateral blue to central red) indicates activity in contralateral, left somato-motor cortex. Back dots indicate sensor locations. Red signifies magnetic flux directed outward the skull and blue inward.

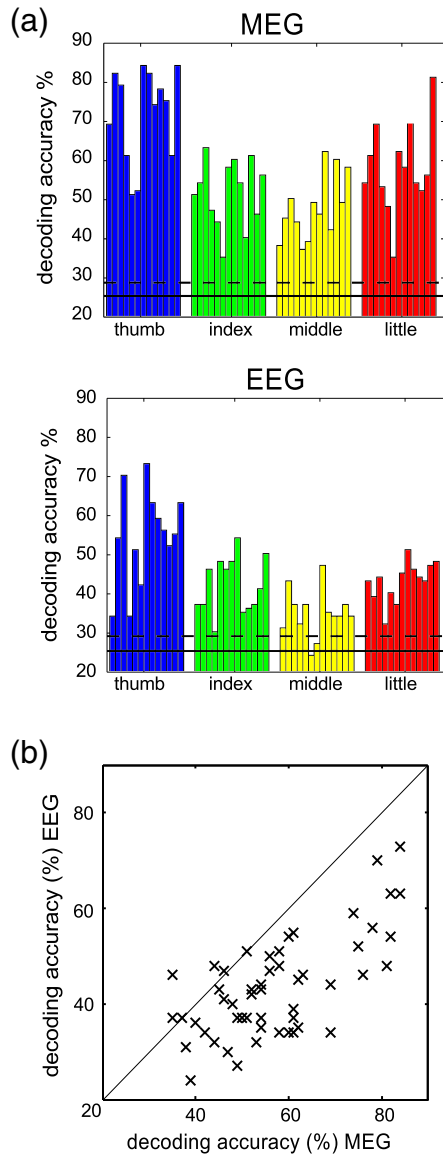
Classification results of the time series

For time series classification we first chose the 500 ms time interval from –50 ms to 450 ms around the button press containing the maximum activation. The overall decoding accuracy obtained by the five-fold cross-validation of the multi-class SVM averaged over all subjects and fingers was 57% correct in the MEG recordings and 43% correct in the EEG recordings. Although we tested higher cut-off frequencies than 16 Hz we found no changes of discrimination rate. The theoretical guessing level is 25% in a four-class classification task. The empirically estimated guessing level, averaged over subjects, was 25.1% in MEG and EEG recordings, respectively, with an upper

**Table 1**

Average decoding accuracy in %. Decoding accuracies (%) for the four fingers averaged over subjects. On average, MEG and EEG allowed for discrimination of the finger moved. The average empirical guessing level was 25.1% in both MEG and EEG. The 95% confidence interval for guessing was 28.5% in MEG and 28.9% in EEG. The electro-oculogram (EOG) never exceeded the guessing level. Hence, blinks or eye movements did not contribute to decoding accuracy.

	MEG	EEG	EOG
Thumb	72% (SE: 3.3%)	54% (SE: 3.4%)	27% (SE: 2.3%)
Index	51% (SE: 2.4%)	42% (SE: 2.0%)	26% (SE: 3.3%)
Middle	48% (SE: 2.3%)	35% (SE: 1.7%)	27% (SE: 2.1%)
Little	58% (SE: 3.3%)	43% (SE: 1.4%)	27% (SE: 3.1%)
Mean	57% (SE: 3.2%)	43% (SE: 1.6%)	27% (SE: 1.0%)



**Fig. 3.** Classification performance. (a) Decoding accuracies of the one-vs-all support vector machine obtained with MEG (top) and EEG (bottom) data. Each bar represents the decoding accuracy of one combination of subject and finger (thumb, index, middle, and little finger). The horizontal solid line depicts the empirically estimated guessing level and the dashed line the upper 95% confidence interval for guessing. From MEG data every finger can be decoded reliably in every subject (average 57% correct, range 40% to 70%). However, with EEG data average decoding accuracy is lower and for some subjects some fingers do not exceed the confidence interval for guessing (average 43% correct, range 32% to 54%). (b) For comparison MEG (abscissa) and EEG (ordinate) decoding accuracies are plotted against each other. Each data point represents the DA for one combination of finger and subject. The diagonal line represents the line of equal accuracy. Nearly all points fall below that line, clearly indicating that MEG allows for more reliable single trial finger decoding.

95% confidence interval of 28.5% (MEG) and 28.9% (EEG). The results for the different fingers are shown in Fig. 3a for each subject. On average, button presses using the thumb allowed for highest DA, whereas index and middle finger were hardest to discriminate (Table 1).

MEG and EEG results confirm that the classification performance is better than random. However, the discrimination rate of the EEG is less robust and some subjects perform only slightly better than the upper confidence interval for guessing (Fig. 3a). A comparison of the classification accuracy between the two recording techniques revealed that the DA is higher in nearly every case in the MEG data (Fig. 3b) and that this difference is statistically significant ( $t(12) = 5.0$ ,  $p < 0.005$ ). Because we found MEG superior to EEG for decoding single finger movements we focused the further analysis on the MEG recordings.

As a control we also performed classification on the EOG time series. The DA obtained with the EOG was within the 95% confidence interval for guessing (average DA over all subjects: 27%, empirical guessing level: 25%, 95%-confidence interval: 28.5%), indicating that eye movements do not contribute to the classification results.

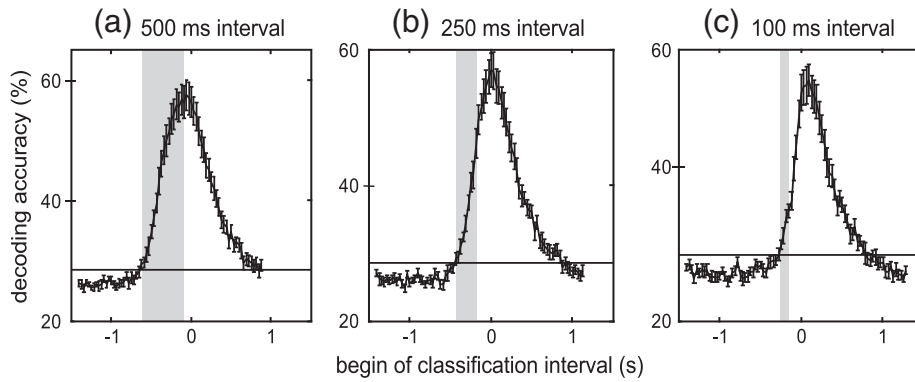
Time course of decoding information in time series data

We further probed the temporal development of discriminative information around the finger movement by shifting classification intervals in steps of 30 ms. Fig. 4 shows the subject and finger averaged DA for windows with a length of 500 ms (16 sampling points per sensor in window, Fig. 4a), 250 ms (9 sampling points, Fig. 4b), and 100 ms (4 sampling points, Fig. 4c). The maximum DA was obtained with a 500 ms wide window starting 50 ms before the button press, the same window we used in the first analysis. Importantly, even shorter time intervals allow for accurate decoding and maximum DA drops only slightly with shorter intervals. To analyze whether pre-movement neuronal activity is discriminative for a specific finger, we tested when the decoding accuracy is above chance. We consider classification performance significant if the lower 95% confidence interval for the average DA exceeds the upper 95% confidence interval for the guessing level. With this criterion we found significant classification performance starting at –620 ms with 500 ms long intervals. With 250 ms long intervals significant classification started at –400 ms, and with 100 ms long intervals significant classification started at –240 ms. This indicates that neuronal activity before the button press contains decoding information that allows for significant discrimination of different finger movements.

Information used for classification of the time series

We investigated the spatial distribution of the brain activity relevant for finger movement decoding by determining DA for every MEG sensor separately (500 ms interval, 16 time samples per sensor). The MEG time series for the best sensors for each finger are shown in Fig. 5a for one subject. The spatial distributions of informative electrodes are shown in Fig. 5b for the same subject. Fig. 5c shows the





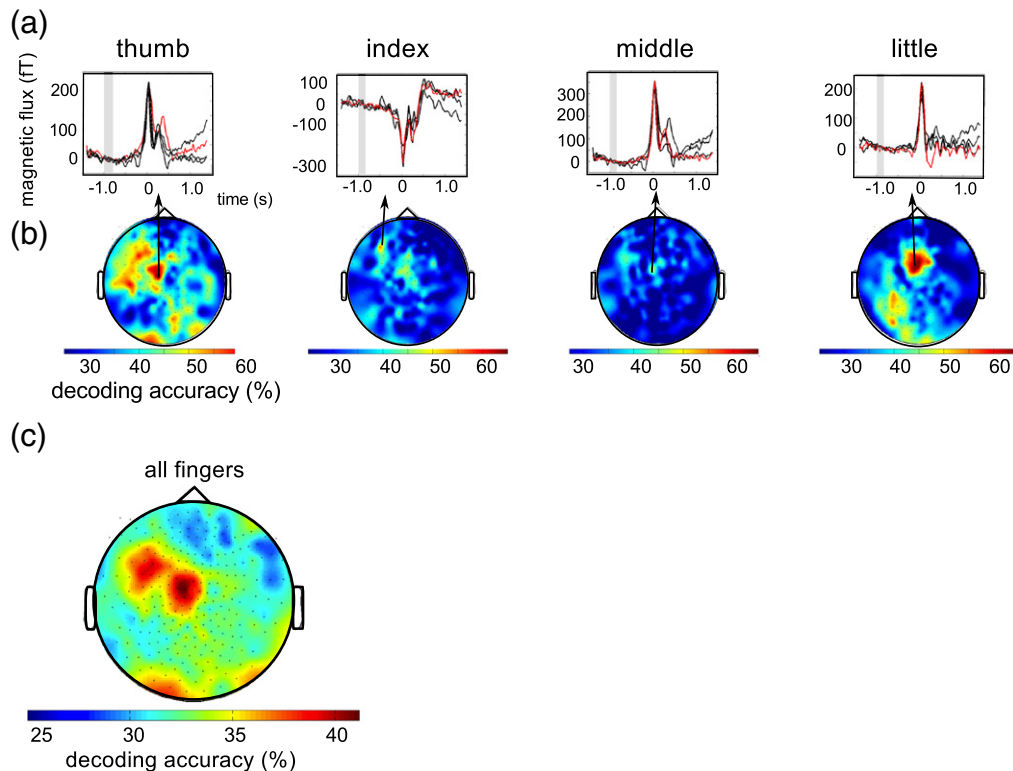
**Fig. 4.** Evolution of MEG decoding accuracies over time. Each plot depicts the temporal evolution of decoding accuracies averaged over subjects and fingers. Zero on the x-axis marks time of button press. Decoding accuracies were determined for three different classification interval lengths (a: 500 ms length, b: 250 ms length, and c: 100 ms length) and intervals were advanced in steps of 30 ms. Decoding accuracy is plotted at the first sample that was acquired in the interval. The gray rectangle indicates the first interval with decoding accuracy exceeding the empirical 95% confidence interval. Decoding accuracy exceeded the guessing level even when only pre-movement brain activity was used for decoding. Error bars indicate standard error of the decoding accuracies.

average spatial distribution of DAs over all subjects and fingers. Even with single MEG-sensors DAs are still above guessing level and classification performance often exceeds 60% correct. On average, the 30 highest-ranked sensors are all located over motor-related areas contralateral to the hand used to perform the button presses (Fig. 5c). When we retrained the SVM using only the best 30 sensors we found that DAs are just as good as when using all sensors (average over subject: thumb: 67%, index: 47%, middle: 47%, little: 57%). These results indicate that the better DA obtained with MEG than with EEG is not simply due to the larger number of sensors because a) even single MEG sensors can outperform the average performance obtained with all EEG channels and b) the DA obtained with MEG exceeds that of EEG even when the same number of sensors are used in

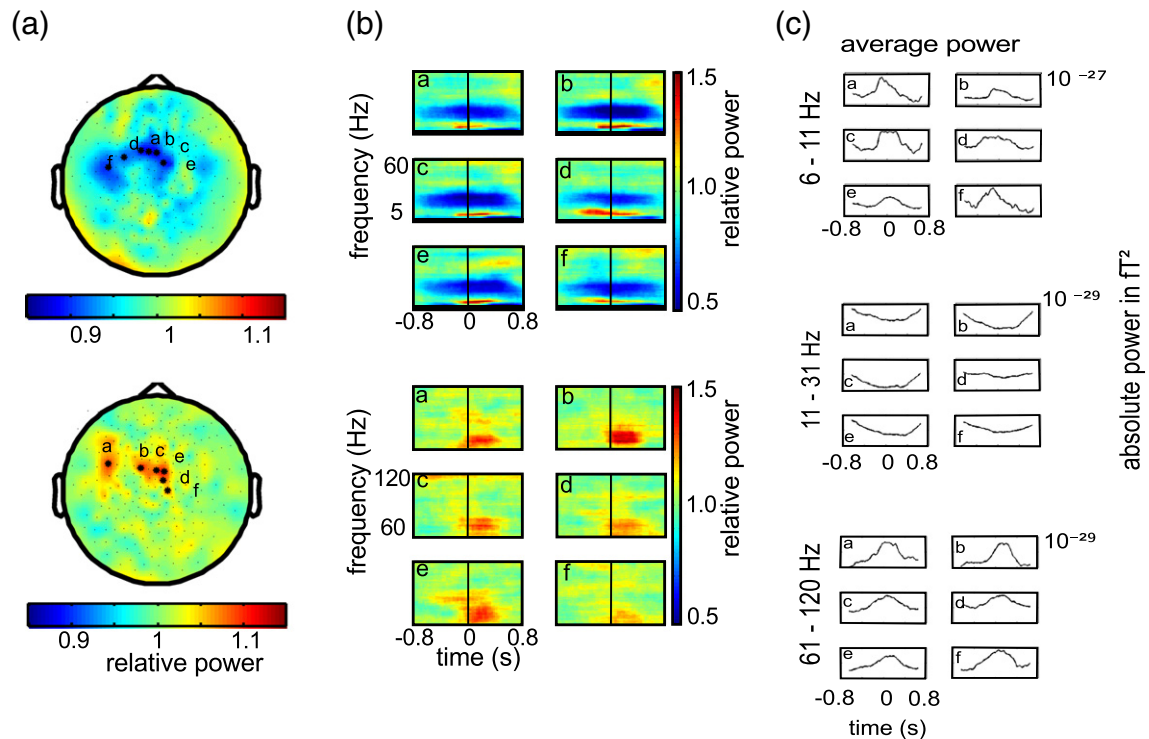
both modalities. Moreover, the stability of the results over feature spaces (all sensors and 30 best sensors) indicates that SVM training provided robust generalization even when the number of input features was much higher than the number of trials. Importantly, the finding that the empirical guessing level and EOG classification were close to the theoretical guessing level indicates that neither eye movements nor other unforeseen factors biased DA.

#### Time frequency analysis

For time frequency analysis we determined the spectrograms for each sensor. The relative change in power is estimated as the change of power compared to baseline (average from  $-1000$  ms to



**Fig. 5.** Single sensor decoding accuracies. (a) Average MEG time series of the most informative channels for one representative subject and all fingers (red: finger to be recognized, black: other fingers, gray rectangle: baseline interval). (b) Topographies of single sensor decoding accuracies of thumb, index, middle and little finger of the same subject. Classification was performed on the time series from  $-50$  ms to  $450$  ms around movement. Even single sensors allow for decoding accuracies exceeding 60% correct. (c) Topography of the decoding accuracies averaged over all fingers and subjects. The 30 sensors with highest decoding accuracies are all located over contralateral sensorimotor areas.



**Fig. 6.** Average spectral power changes around finger movement. (a) Topographies of the trial averaged relative spectral power changes. Top: low frequencies average (5 Hz–60 Hz). Bottom: high gamma average (61 Hz–120 Hz). Relative power compares average spectral power from  $-50$  ms to  $450$  ms around movement to pre-movement baseline power ( $-1000$  ms to  $-800$  ms). Values  $> 1$  indicate increase and  $< 1$  decrease compared to baseline. Power modulation maxima are located close to sensorimotor cortex. Data is shown for one representative subject and one finger (thumb). (b) Spectrograms for sensors marked in (a) by black asterisks. Letters in spectrograms correspond to letters in topographic maps. Spectrograms depict relative power changes around movement onset ( $0$  ms). Top panels show relative power in frequencies from  $2$  Hz to  $60$  Hz. Bottom panels show power in high gamma ranging here from  $60$  Hz to  $120$  Hz. (c) The time course of the absolute power averaged over three bands ( $6$  Hz– $11$  Hz,  $11$  Hz– $31$  Hz, and  $61$  Hz– $120$  Hz) for the same sensors. The low frequency band is split to better appreciate the low frequency power increase (roughly theta band) and the mid frequency power decrease (roughly mu and beta bands) around pre- and post movement onset. Power in high gamma band tends to increase at movement onset.

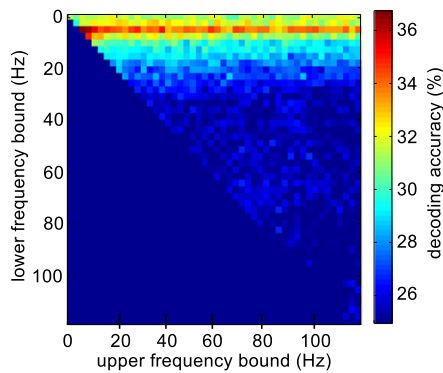
$-800$  ms) and is calculated for each frequency separately. Fig. 6a shows the topographies of the power modulations relative to baseline averaged over all trials for the thumb movement of one representative subject. The top plot shows averaged low frequency modulations ( $1$  Hz– $60$  Hz) and the bottom plot depicts averaged high frequency modulations ( $60$  Hz– $120$  Hz) for the time interval from  $-50$  ms to  $450$  ms around the finger movement. As in the time series, the most prominent changes are found in sensors over contralateral motor areas. The power of oscillations below  $60$  Hz decreases around the movement, whereas power in the high gamma band increases. This is in concordance with reports from previous studies using invasive electrocorticographic recordings (Crone et al., 1998b). In accord with Crone et al., the effects in the high gamma band appear to be more spatially focused than in lower frequency bands. Fig. 6b depicts the spectrograms of the single sensors with highest average modulations, marked with an asterisk in the topographies. The power decreases approximately  $500$  ms before the button press in the frequency range from  $11$  Hz to  $31$  Hz. This is in line with the formerly reported beta desynchronization during movement execution and imagination (Pfurtscheller and Lopes da Silva, 1999). Conversely, in an even lower frequency band, in the range from  $6$  Hz to  $11$  Hz, power increases, indicating a separate neural mechanism. In addition, we observe an increase of high gamma power from  $60$  Hz to  $80$  Hz, indicating neural synchronization time-locked to movement (see Supplementary Fig. 1 for the spectrograms of all subjects). Fig. 6c shows the dynamics of the absolute band power changes in the three frequency bands ( $6$  Hz– $11$  Hz,  $11$  Hz– $31$  Hz,  $61$  Hz– $120$  Hz) in addition to the relative changes shown in the spectrograms.

To further assess the reliability of these power modulations we performed pair-wise t-tests for each subject separately, comparing the average band power in the baseline interval to the average band

power of the movement interval ( $-50$  ms– $450$  ms) for the six channels with the highest average modulations (as displayed in the Supplementary Fig. 1). Power changes in the lower frequency bands ( $6$  Hz– $11$  Hz and  $11$  Hz– $31$  Hz) were significant on a Bonferroni corrected level (with  $6$  comparisons at  $\alpha_{corr} = 0.05/6$ ) for nearly all combinations of fingers and subjects ( $39$  out of  $52$  combinations ( $6$  Hz– $11$  Hz) and  $46$  out of  $52$  combinations ( $11$  Hz– $31$  Hz)). The effects in high gamma power cross the significance level only in a few combinations ( $12$  out of  $52$  combinations of fingers and subjects). This marginal effect suggests that high gamma band oscillations can be observed in non-invasive MEG recordings. However, these signals might not be relevant for classification of skeletal movements in MEG since the effect might not be strong enough in single trials and trial averaging might be necessary to reliably detect it.

#### Classification results using the spectrograms

In an exploratory analysis we aimed to find the optimal frequency band for classification. We computed DAs for all frequency bands in the frequency range between  $1$  Hz and  $120$  Hz with bandwidth varied in steps of  $2.5$  Hz. Fig. 7 shows the DAs obtained with different frequency bands and all channels, averaged over all subjects. The averaged power in the band from  $6$  Hz to  $11$  Hz provided the best classification results. However, the average DA does not exceed  $36\%$ , and is specific to the inclusion of this narrow frequency band. This is indicated by the horizontal stripe of predictive frequency bands, which all include the  $6$  Hz– $11$  Hz band. Importantly, although DAs including the  $6$  Hz– $11$  Hz band exceed the guessing level and quite good DA was obtained in some subjects, overall DA performance with band power in any frequency band and bandwidth is far inferior to DA obtained with the entire time series (see Table 2 for a summary



**Fig. 7.** Decoding accuracies for different frequency bands. The color code depicts subject averaged decoding accuracy obtained with power in frequency bands of different width and center frequency. The upper cut off frequency varies along the x-axis and the lower cut off frequency varies along the y-axis. The closer the point is to the diagonal, the narrower is the frequency band. The highest decoding accuracies were obtained with the frequency band from 6 Hz to 11 Hz. Independent of bandwidth high gamma oscillatory power did not allow for reliable decoding.

of DAs obtained with different features). This suggests that precise information about the dynamics of the brain activity (i.e. the phase), which is retained in the time series data but not in the oscillation band power, provides important information for decoding. Moreover, even though high gamma modulations were present in the MEG trial average, power in this band does not exceed the guessing level for single trial finger discrimination.

## Discussion

We show that neuronal activity originating from contralateral sensorimotor cortex conveys sufficient information to reliably distinguish slight movements of four different fingers of the same hand using non-invasive MEG recordings. Information on what finger a subject was about to move was available even before movement onset. The highest amount of information is captured in the dynamics of the movement related spatiotemporal brain activation patterns. We found movement related variations in average oscillatory brain activity ranging from slow variations (6 Hz–11 Hz) to the high gamma range (60 Hz–120 Hz). The oscillatory power changes followed the pattern previously described in invasive recordings (Crone et al., 1998a, 1998b): during movement power of high gamma oscillations increased whereas power in low frequency bands decreased. However, single trial finger movement discrimination in oscillatory power changes was limited to a narrow frequency band between 6 Hz and 11 Hz, and was inferior to the classification of movement related spatiotemporal patterns. This shows that the

**Table 2**

Summary of decoding accuracies (%) for different MEG-feature spaces. Summary of average decoding accuracies (%) over subjects and fingers for different approaches. The times series provided for the best features for classification, also after reducing the number of sensors from 248 to 30.

Feature space	Average decoding accuracy over subjects and fingers
Best interval for time series classification	
500 ms interval: -50 ms to 450 ms	57%
Classification of time series around button press	
500 ms interval: -250 ms to 250 ms	54%
250 ms interval: -125 ms to 125 ms	53%
100 ms interval: -50 ms to 50 ms	42%
Best frequency band: 6 Hz–11 Hz*	36%
30 best sensors*	55%

\* = time interval from -50 ms to 450 ms

exact dynamics of the spatiotemporal brain activation patterns are the most important source of information about which finger is moved. Moreover, we show that these spatiotemporal patterns are better captured in magnetic flux changes measured in the MEG than in the electric potentials measured by EEG. The results of our study suggest that the signals available in non-invasive MEG recordings can provide highly detailed information for BMI control.

### *Magnetic field fluctuations time-locked to movement are most informative for finger discrimination*

Relatively slow temporal modulations of magnetic fields caused by variation of neural activity around the button press, allowed for better finger discrimination than any other signal we investigated. Power modulations of slow oscillatory magnetic fields, as opposed to magnetic field time series, neglect exact phase relation between the movement dynamics and the underlying neural activation. Discarding this information leads to a severe drop of the decoding accuracy, indicating that spatiotemporal neural activation patterns time-locked to movement might play an important role for accurate decoding. This is consistent with previous studies reporting that time-locked local motor potentials provide substantial information about arm movement kinematics in invasive and non-invasive recordings from humans and monkeys (Acharya et al., 2010; Bansal et al., 2011; Ganguly et al., 2009; Kubánek et al., 2009; Rickert et al., 2005; Schalk et al., 2007; Waldert et al., 2008). Thus, our study, together with others, implies that knowledge about the precise temporal sequence of neuronal activation may be needed for detailed BMI control of an upper limb-prosthesis including finger function.

### *Precise spatial information is important for finger discrimination*

The finding that MEG recordings outperform EEG recordings indicates that differences in the spatial pattern of brain activity provide important information about the identity of the finger that was moved. Although, MEG and EEG technically offer the same temporal resolution, MEG is superior to the EEG with respect to spatial resolution, at least in sensor space (Hämäläinen et al., 1993; Hari et al., 1988). The lower spatial resolution of scalp EEG signal is due to spatial blurring at the interface of tissues with different conductance. This limitation cannot be overcome by increasing the density of EEG electrodes. Accordingly, our results show that the better performance using MEG is not simply due to the higher number of sensors. Moreover, we consider it unlikely that instrumentation specific differences in noise floors or least significant bit resolution cause the DA differences between MEG and EEG in our experiment. The peak-to-peak modulation in the average MEG data was about 13.8 dB above the resolution limiting noise floor of approximately 10 fT/√Hz and similarly, the average EEG modulation was approximately 13 dB above the resolution limiting least significant bit resolution of the system (0.5 uV).

The question remains what spatial information MEG may provide in sensor space that is diagnostic of which finger of a hand was moved. In the past small but systematic spatial differences between cortical representations of the fingers have been observed in fMRI (Dechent and Frahm, 2003), histological projections (Schieber, 2001) and electrical stimulation (Penfield and Boldrey, 1937). However, the distance of the finger representations of the same hand along the cortical sheet was reported in the order of a few millimeters, close to estimates of the theoretical lower limit of the localization error for MEG (Mosher et al., 1993). We speculate that other factors than spatial position of the active brain area, e.g. the strong curvature of the cortical sheet in the finger knob too contributes to the high decoding accuracy. In humans finger representations are thought to be localized along an inverted omega shaped knob of the central sulcus (Cheyne et al., 2006; Yousry et al., 1997). Orientation changes in the active tissue could change spatial patterns of magnetic

flux measured in sensor space even when the spatial localization of the active tissue remains indistinguishable (Scherg, 1992). However, to further investigations of the neural substrate, e.g. by classification in source instead of sensors space, are required.

#### Oscillatory power changes

We observed reliable transient average power modulations in a wide range of frequency bands up to the high-gamma range around finger movement onset. In the frequency decomposition these power modulations started already prior to movement and temporally extended well into the movement interval. In the low frequency bands we reproduce the previously described beta- and mu-band desynchronization around movement onset (Pfurtscheller and Lopes da Silva, 1999). In addition, we found informative movement related power changes in an even lower frequency band between 6 Hz and 11 Hz. However, even DA derived from band power in the most informative frequency band, between 6 Hz and 11 Hz, was clearly inferior to DA derived from time series data. This indicates that slow movement related neural activation modulations are most informative about which finger of a hand moves. The inferior DA with oscillatory band power is most likely due to the lack of phase information.

Movement related power changes in high-gamma oscillations (>70 Hz) have been reported in intracranial ECoG (Crone et al., 1998b), in hemispherectomy patients, missing part of the skull (Voytek et al., 2010), and in MEG (Cheyne et al., 2008). In concordance with these studies we find movement related modulations in the average induced high gamma band power of the MEG (Fig. 6 and Supplementary Fig. 1). Invasively recorded high-gamma oscillations are spatially more focused and have a clearer somatotopic organization than slow oscillations (<30 Hz, Miller et al., 2007) and can be used to discriminate the flexion of individual fingers (Kubánek et al., 2009). However, with non-invasively recorded high gamma modulations we were unable to distinguish the individual fingers in single trials. We speculate that phase shifts between oscillations in closely neighboring locations on the brain attenuate the high gamma signal in distant MEG and EEG sensors with larger spatial integration areas than ECoG-electrodes placed directly on the cortex. As a result high-gamma power changes are less informative for single trial finger decoding in non-invasive compared to invasive recordings.

#### Pre-movement discrimination

An important question, with regard to Brain–Machine Interfaces is when brain activity starts to provide information about the finger that will be moved. We found discriminative information well before the actual finger movement started (150 ms). It is unlikely that this discriminative MEG activation simply reflects a “Bereitschaftsmagnetfeld” similar to the readiness potential described by Deecke et al. (Deecke et al., 1982) since other EEG (Haggard and Eimer, 1999) and MEG (Herrmann et al., 2008) studies indicate that the “Bereitschaftspotential” provides information about a general movement preparation but not about the specific movement that will be performed. The pre-movement discriminative brain activation we found represents preparation of a specific finger movement. Although we were able to decode which finger was moved solely on brain activity prior to movement onset, we consider it likely that brain activity elicited by somatosensory feedback also played an important role at later points in time since DA increased further when neuronal data from the interval following the button press was included.

#### Implications for Brain–Machine Interfaces

Even though the complex instrumentation currently prohibits the use of a MEG-based Brain–Machine Interface in daily life, it is important to gain insight into the potential of non-invasive recordings for

BMI and to explore the limits of what functions can be decoded non-invasively despite the limited spatial resolution and signal to noise ratio (Bradberry et al., 2010; Jerbi et al., 2007; Waldert et al., 2008). We show that it is possible to reliably decode in single trial fine motor manipulations with non-invasive MEG-recordings. In addition, in the challenging task of decoding movements of different fingers of the same hand we find a clear advantage of MEG over EEG.

Most successfully implemented non-invasive BMIs rely on asynchronous decoding of neuronal activity (Birbaumer et al., 1990; Pfurtscheller and Neuper, 2001; Pfurtscheller et al., 2006). Here we employed a synchronous decoding paradigm and exploited precise spatiotemporal information in neuronal activation. Oscillation amplitude based decoding, which is often used in asynchronous BMI, neglects precise temporal information and in our case, provided much lower DAs. Therefore, we think it will be necessary, to implement an asynchronous decoding approach that is able to exploit spatiotemporal information (e.g. a state space approach) to implement non-invasive finger decoding in practical BMI applications. A possibility to further improve the already high DA would be to integrate over multiple movements. Here, we restricted decoding to only one movement because we were interested in potential limits of decoding finger movements. For more practical applications, such restrictions would not necessarily apply.

#### Conclusion

The present study provides evidence that single finger movements of the same hand can be accurately decoded with non-invasive MEG recordings. Our work demonstrates that information available in concurrently recorded EEG is not sufficient for robust classification. Furthermore, we show that the slow amplitude modulations of the time series are more predictive than the power of the time-frequency representation of different frequency bands when decoding single finger taps. This indicates that important information is captured in the precise spatiotemporal pattern of movement related magnetic field dynamics.

Supplementary materials related to this article can be found online at doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.053.

#### References

- Acharya, S., Fifer, M.S., Benz, H.L., Crone, N.E., Thakor, N.V., 2010. Electroencephalographic amplitude predicts finger positions during slow grasping motions of the hand. *J. Neural. Eng.* 7, 046002.
- Aggarwal, V., Tenore, F., Acharya, S., Schieber, M.H., Thakor, N.V., 2009. Cortical decoding of individual finger and wrist kinematics for an upper-limb neuroprosthesis. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2009, 4535–4538.
- Bansal, A.K., Vargas-Irwin, C.E., Truccolo, W., Donoghue, J.P., 2011. Relationships among low-frequency local field potentials, spiking activity, and 3-D reach and grasp kinematics in primary motor and ventral premotor cortices. *J. Neurophysiol.* 105 (4), 1603–1619.
- Birbaumer, N., Elbert, T., Canavan, A.G., Rockstroh, B., 1990. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiol. Rev.* 70, 1–41.
- Bradberry, T.J., Gentili, R.J., Contreras-Vidal, J.L., 2010. Reconstructing three-dimensional hand movements from noninvasive electroencephalographic signals. *J. Neurosci.* 30, 3432–3437.
- Carmena, J.M., Lebedev, M.A., Crist, R.E., O'Doherty, J.E., Santucci, D.M., Dimitrov, D.F., Patil, P.G., Henriquez, C.S., Nicolelis, M.A.L., 2003. Learning to control a brain-machine interface for reaching and grasping by primates. *PLoS Biol.* 1, E42.
- Cheyne, D., Bakhtazad, L., Gaetz, W., 2006. Spatiotemporal mapping of cortical activity accompanying voluntary movements using an event-related beamforming approach. *Hum. Brain Mapp.* 27, 213–229.
- Cheyne, D., Bells, S., Ferrari, P., Gaetz, W., Bostan, A.C., 2008. Self-paced movements induce high-frequency gamma oscillations in primary motor cortex. *NeuroImage* 42, 332–342.
- Crone, N.E., Miglioretti, D.L., Gordon, B., Lesser, R.P., 1998a. Functional mapping of human sensorimotor cortex with electroencephalographic spectral analysis. II. Event-related synchronization in the gamma band. *Brain* 121 (Pt 12), 2301–2315.
- Crone, N.E., Miglioretti, D.L., Gordon, B., Sieracki, J.M., Wilson, M.T., Uematsu, S., Lesser, R.P., 1998b. Functional mapping of human sensorimotor cortex with electroencephalographic spectral analysis. I. Alpha and beta event-related desynchronization. *Brain* 121 (Pt 12), 2271–2299.
- Dechent, P., Frahm, J., 2003. Functional somatotopy of finger representations in human primary motor cortex. *Hum. Brain Mapp.* 18, 272–283.

- Deecke, L., Weinberg, H., Brickett, P., 1982. Magnetic fields of the human brain accompanying voluntary movement: Bereitschaftsmagnetfeld. *Exp. Brain Res.* 48, 144–148.
- Ganguly, K., Secundo, L., Ranade, G., Orsborn, A., Chang, E.F., Dimitrov, D.F., Wallis, J.D., Barbaro, N.M., Knight, R.T., Carmena, J.M., 2009. Cortical representation of ipsilateral arm movements in monkey and man. *J. Neurosci.* 29, 12948–12956.
- Georgopoulos, A.P., Langheim, F.J.P., Leuthold, A.C., Merkle, A.N., 2005. Magnetoencephalographic signals predict movement trajectory in space. *Exp. Brain Res.* 167, 132–135.
- Guyon, I., Weston, J., Barnhill, S., Vapnik, V., 2002. Gene selection for cancer classification using support vector machines. *Mach. Learn.* 46, 389–422.
- Haggard, P., Eimer, M., 1999. On the relation between brain potentials and the awareness of voluntary movements. *Exp. Brain Res.* 126, 128–133.
- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R.J., Knuutila, J., Lounasmaa, O.V., 1993. Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Rev. Mod. Phys.* 65, 413–497.
- Hamed, S.B., Schieber, M.H., Pouget, A., 2007. Decoding M1 neurons during multiple finger movements. *J. Neurophysiol.* 98, 327–333.
- Hari, R., Joutsiniemi, S.L., Sarvas, J., 1988. Spatial resolution of neuromagnetic records: theoretical calculations in a spherical model. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 71, 64–72.
- Herrmann, C.S., Pauen, M., Min, B.-K., Busch, N.A., Rieger, J.W., 2008. Analysis of a choice-reaction task yields a new interpretation of Libet's experiments. *Int. J. Psychophysiol.* 67, 151–157.
- Hochberg, L.R., Serruya, M.D., Friehs, G.M., Mukand, J.A., Saleh, M., Caplan, A.H., Branner, A., Chen, D., Penn, R.D., Donoghue, J.P., 2006. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* 442, 164–171.
- Jerbi, K., Lachaux, J.-P., N'Diaye, K., Pantazis, D., Leahy, R.M., Garnero, L., Baillet, S., 2007. Coherent neural representation of hand speed in humans revealed by MEG imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 7676–7681.
- Kauhanen, L., Nykopp, T., Sams, M., 2006. Classification of single MEG trials related to left and right index finger movements. *Clin. Neurophysiol.* 117, 430–439.
- Kubánek, J., Miller, K.J., Ojemann, J.G., Wolpaw, J.R., Schalk, G., 2009. Decoding flexion of individual fingers using electrocorticographic signals in humans. *J. Neural. Eng.* 6, 066001.
- Leuthardt, E.C., Schalk, G., Wolpaw, J.R., Ojemann, J.G., Moran, D.W., 2004. A brain-computer interface using electrocorticographic signals in humans. *J. Neural. Eng.* 1, 63–71.
- Miller, K.J., Leuthardt, E.C., Schalk, G., Rao, R.P.N., Anderson, N.R., Moran, D.W., Miller, J.W., Ojemann, J.G., 2007. Spectral changes in cortical surface potentials during motor movement. *J. Neurosci.* 27, 2424–2432.
- Miller, K.J., Zanos, S., Fetz, E.E., den Nijs, M., Ojemann, J.G., 2009. Decoupling the cortical power spectrum reveals real-time representation of individual finger movements in humans. *J. Neurosci.* 29, 3132–3137.
- Mitra, P.P., Pesaran, B., 1999. Analysis of dynamic brain imaging data. *Biophys. J.* 76, 691–708.
- Mosher, J.C., Spencer, M.E., Leahy, R.M., Lewis, P.S., 1993. Error bounds for EEG and MEG dipole source localization. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 86, 303–321.
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., Schoffelen, J.-M., 2011. FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput. Intell. Neurosci.* 2011, 156869.
- Penfield, W., Boldrey, E., 1937. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 60, 389–443.
- Pfurtscheller, G., Lopes da Silva, F.H., 1999. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin. Neurophysiol.* 110, 1842–1857.
- Pfurtscheller, G., Neuper, C., 2001. Motor imagery and direct brain-computer communication. *Proc. IEEE* 89, 1123–1134.
- Pfurtscheller, G., Graimann, B., Huggins, J.E., Levine, S.P., Schuh, L.A., 2003. Spatiotemporal patterns of beta desynchronization and gamma synchronization in corticographic data during self-paced movement. *Clin. Neurophysiol.* 114, 1226–1236.
- Pfurtscheller, G., Brunner, C., Schlögl, A., Lopes da Silva, F.H., 2006. Mu rhythm (de)synchronization and EEG single-trial classification of different motor imagery tasks. *NeuroImage* 31, 153–159.
- Rickert, J., de Oliveira, S.C., Vaadia, E., Aertsen, A., Rotter, S., Mehring, C., 2005. Encoding of movement direction in different frequency ranges of motor cortical local field potentials. *J. Neurosci.* 25, 8815–8824.
- Rieger, J.W., Reichert, C., Gegenfurtner, K.R., Noesselt, T., Braun, C., Heinze, H.-J., Kruse, R., Hinrichs, H., 2008. Predicting the recognition of natural scenes from single trial MEG recordings of brain activity. *NeuroImage* 42, 1056–1068.
- Schalk, G., Kubánek, J., Miller, K.J., Anderson, N.R., Leuthardt, E.C., Ojemann, J.G., Limbrick, D., Moran, D., Gerhardt, L.A., Wolpaw, J.R., 2007. Decoding two-dimensional movement trajectories using electrocorticographic signals in humans. *J. Neural. Eng.* 4, 264–275.
- Scherg, M., 1992. Functional imaging and localization of electromagnetic brain activity. *Brain Topogr.* 5, 103–111.
- Schieber, M.H., 2001. Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. *J. Neurophysiol.* 86, 2125–2143.
- Taylor, D.M., Tillery, S.I.H., Schwartz, A.B., 2002. Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. *Science* 296, 1829–1832.
- Voytek, B., Secundo, L., Bidet-Caulet, A., Scabini, D., Stiver, S.I., Gean, A.D., Manley, G.T., Knight, R.T., 2010. Hemicraniectomy: a new model for human electrophysiology with high spatio-temporal resolution. *J. Cogn. Neurosci.* 22, 2491–2502.
- Waldert, S., Preissl, H., Demandt, E., Braun, C., Birbaumer, N., Aertsen, A., Mehring, C., 2008. Hand movement direction decoded from MEG and EEG. *J. Neurosci.* 28, 1000–1008.
- Yousry, T.A., Schmid, U.D., Alkadhi, H., Schmidt, D., Peraud, A., Buettner, A., Winkler, P., 1997. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain* 120 (Pt 1), 141–157.

## Anlage 2

Quandt, F., Reichert, C., Schneider, B., Dürschmid, S., Richter, D., Hinrichs, H., & Rieger, J.W., 2012. Grundlagen und Anwendung von Brain-Machine Interfaces (BMI). *Klinische Neurophysiologie*, 43(02), 158–167. doi:10.1055/s-0032-1308970

# Grundlagen und Anwendung von Brain-Machine Interfaces (BMI) \*

## Fundamentals and Application of Brain-Machine Interfaces (BMI)

### Autoren

F. Quandt<sup>1</sup>, C. Reichert<sup>1</sup>, B. Schneider<sup>1</sup>, S. Dürschmid<sup>1</sup>, D. Richter<sup>1</sup>, H. Hinrichs<sup>1</sup>, J. W. Rieger<sup>1,2,3</sup>

### Institute

<sup>1</sup>Klinik für Neurologie, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg A.ö.R, Magdeburg

<sup>2</sup>Helen Wills Neuroscience Institute, University of California, Berkeley, CA, USA

<sup>3</sup>Institute of Psychology, University of Oldenburg, Germany

### Schlüsselwörter

- Brain-Machine Interfaces
- Neuroprothesen

### Key words

- brain-machine interfaces
- neuroprosthesis

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1308970>  
 Online-Publikation: 25.5.2012  
 Klin Neurophysiol 2012; 43: 158–167  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York  
 ISSN 1434-0275

### Korrespondenzadresse

**Fanny Quandt**  
 Klinik für Neurologie  
 Otto-von-Guericke Universität  
 Magdeburg A.ö.R  
 Leipziger Straße 44  
 39120 Magdeburg  
[fannyquandt@gmail.com](mailto:fannyquandt@gmail.com)

### Zusammenfassung



Brain-Machine Interfaces (BMI) sind, seit ihrem Aufkommen vor 50 Jahren, immer stärker in den Fokus der neurowissenschaftlichen Forschung gerückt. Die neuronale Aktivität des Gehirns wird zur Steuerung eines Effektors genutzt, z. B. eines Computers oder einer Prothese. Zusätzlich zu den potentiellen klinischen Möglichkeiten, die sich besonders für Patienten mit motorischen Defiziten bieten, entstand auch ein neues neurowissenschaftliches Werkzeug, das es ermöglicht, Einblicke in neuronale Funktionen zu erlangen. Dementsprechend ist die BMI-Forschung an der Schnittstelle zwischen angewandter und Grundlagenforschung angesiedelt. BMIs können nach mehreren Eigenschaften unterschieden werden: Zum Ersten hinsichtlich der Methode, mit der die neuronale Aktivität gemessen wird, zum Zweiten hinsichtlich der Datenanalyse und zum Dritten nach der Anwendung.

Ziel dieses Artikels ist es, eine kurze Zusammenfassung der BMI-Forschung der vergangenen Dekaden und einen Überblick über die aktuelle BMI-Forschung zu geben. Zusätzlich diskutieren wir die Herausforderungen, die sich hieraus insbesondere für die klinische Anwendung ergeben haben. Wir legen dabei den Schwerpunkt auf BMIs zur Unterstützung und zum Ersatz motorischer Funktionen und Kommunikation. Abschließend geben wir einen kurzen Ausblick auf neue Entwicklungen der BMI Forschung.

### Einleitung



Brain-Machine Interfaces ermöglichen eine Interaktion zwischen dem Gehirn und einem künstlichen Effektor. Dazu wird die neuronale Aktivität des Gehirns abgegriffen und in Echtzeit über

\* Diese Arbeit wurde im Rahmen des Projekt ECHORD 231143 im 7. EU-Rahmenprogramm gefördert.

### Abstract

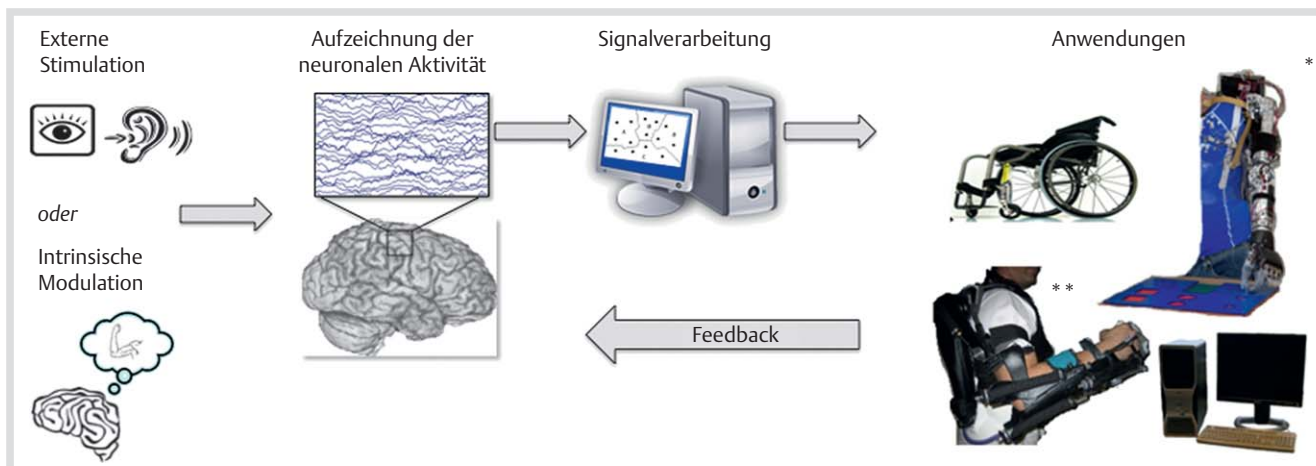


Brain-Machine Interfaces (BMI) emerged about 50 years ago, and since then they have increasingly moved into the focus of neuroscientific research. In BMI the neuronal activity of the brain is used to control an external effector such as a computer or prosthesis. Besides potential clinical applications, especially for patients with motor disabilities, BMIs offer a new neuroscientific tool to better understand brain function. Therefore, BMI research is at the interface between basic and applied research. The particular implementation of BMI-systems varies greatly regarding the methods used for assessment of brain activation, the data analysis methods, and the targeted application.

In this review we will provide a brief overview over the development of BMI-research during the past decades and summarize recent research. We will focus on BMI development in the context of motor function and communication and discuss, in particular, challenges arising in clinical applications. Finally, we will briefly discuss future trends arising in current BMI research.

mathematische Algorithmen in technische Befehle umgewandelt, die dann auf einen Effektor übertragen werden, um diesen zu kontrollieren (Abb. 1). BMI-Systeme umgehen damit periphere Nerven und Muskulatur und ermöglichen so dem Anwender die Interaktion mit der Außenwelt, ohne auf die üblichen Ausgangssignale des Gehirns angewiesen zu sein. Der Effektor kann sowohl ein Computer sein, eine Prothese oder





**Abb. 1** Schematische Darstellung eines Online-BMI. Die neuronale Aktivität, hervorgerufen durch externe Stimuli oder intrinsisch generierte Modulation, wird aufgezeichnet und in Echtzeit mithilfe von Algorithmen in Steuerungssignale umgewandelt. Diese werden dann genutzt um beispielsweise einen Computer, einen Rollstuhl oder eine Prothese zu kontrollieren.

\* Aimee E. Schultz and Todd A. Kuiken

Neural Interfaces for Control of Upper Limb Prostheses:

The State of the Art and Future Possibilities. *Physical Medicine and Rehabilitation* 2011, Vol. 3, Issue 1, p. 55-67

\*\* Ho Shing Lo and Sheng Quan Xie

Exoskeleton robots for upper-limb rehabilitation:

State of the art and future prospects, *Medical Engineering & Physics* 2012, In press, Available online

auch ein beliebiges anderes Hilfsmittel. BMIs sind von besonderem Interesse für Patienten mit schweren motorischen Erkrankungen, wie z.B. der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS), der Zerebralparese oder Patienten mit subkortikalen Schädigungen nach Schlaganfall, die eine Lähmung einer Extremität hervorrufen. Doch auch in anderen Gebieten, wie z.B. der neurowissenschaftlichen Grundlagenforschung oder in der industriellen Sicherheitstechnik und beim kognitiven Monitoring finden BMIs ihre Anwendung. Ferner variieren nicht nur die Anwendungsbereiche in denen BMIs zum Einsatz kommen, sondern auch die Messtechnik mit denen Hirnsignale abgegriffen werden sowie die Analysetechniken der weiterführenden Signalverarbeitung. Wir werden in diesem Übersichtsartikel zunächst auf (1) die historische Entwicklung von BMIs eingehen, anschließend (2) die neuronalen Eingangssignale, (3) die Messtechniken und (4) die Analysetechniken erläutern, sowie (5) die potentiellen Anwendung diskutieren. Abschließend werden wir einen kurzen Ausblick auf die mögliche Weiterentwicklung der BMI Forschung geben (☛ **Abb. 1**).

### Entwicklung der BMI-Forschung

Die ersten neurowissenschaftlichen Ansätze der BMI Forschung entstanden in den 60er und 70er Jahren des 20. Jahrhunderts. Zeitgleich entwickelten sich 2 Forschungszweige, welche die Entwicklung der BMIs wesentlich beeinflussten: Einerseits die Humanforschung, die hauptsächlich auf nicht-invasiven Messmethoden basiert, und andererseits die Tierforschung, die auch auf invasive Messmethoden zurückgreift.

Der Ursprung der nicht-invasiven BMI Forschung am Menschen geht auf Arbeiten aus dem Labor von Jaques Vidal an der University of Los Angeles (UCLA) in den USA zurück. Anfang der 70er Jahre wurde hier erstmals versucht, neuronale Aktivität, die mit der Elektroenzephalografie (EEG) gemessen wurde, in Echtzeit zu klassifizieren, um eine Gehirn-Computer Interaktion herzustellen [1, 2]. In den 80er Jahren entwickelten Farewell et al. eine P300-basierte Schnittstelle, die als Kommunikationshilfe fun-

gierte [3] und bis heute stetig verbessert wird [4–6]. Wolpaw et al. nutzten Anfang der neunziger Jahre den sensomotorischen  $\mu$ -Rhythmus des Gehirns, dessen Amplitude bei Bewegung und Bewegungsvorstellung abnimmt, um eine eindimensionale Kontrolle über einen Cursor zu erlangen [7]. Auch dieser Ansatz wurde im Laufe der Jahre erfolgreich weiter entwickelt, sodass mittlerweile erste dreidimensionale Effektorsteuerungen mit nicht-invasiven Messmethoden möglich sind [8].

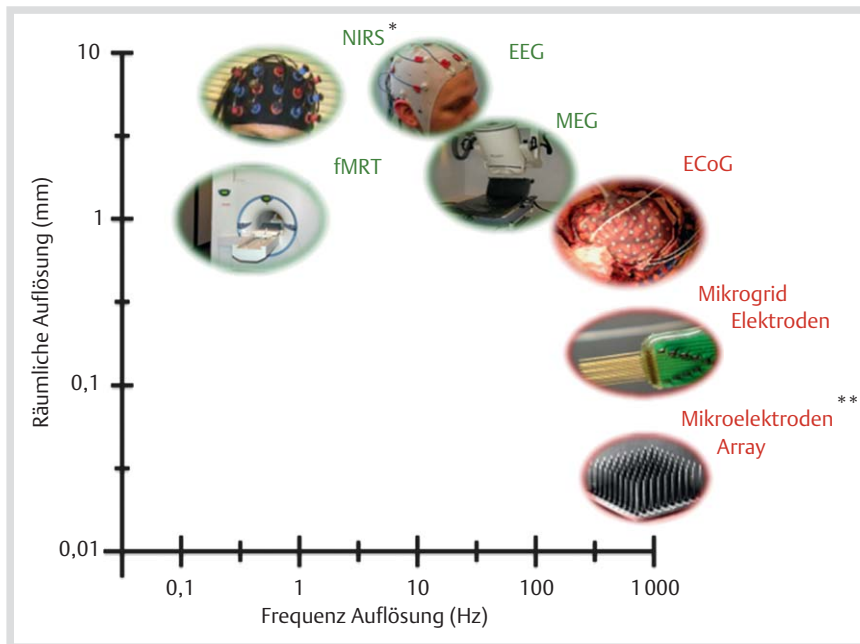
Der zweite Forschungsweig, die invasive Tierforschung, wurde ursprünglich durch Arbeiten von Forschern an der University of Washington, Seattle in den 60er und 70er Jahren bestimmt. Hierbei wurden Affen trainiert, die Aktivität von einzelnen Neuronen im präzentralen Motorkortex willentlich zu beeinflussen [9]. Im Verlauf der folgenden 10 Jahre untersuchten weitere Forschergruppen welche Informationen über eine Bewegung aus der Aktivität einzelner präzentralen Neuronen ableitbar ist [10] und mehrere Gruppen zeigten, dass aus Messungen von Populationen kortikaler Motoneuronen beim Affen die Bewegungsrichtung eines Armes in 3D vorhergesagt werden kann [11–14]. Im Jahr 1999 konnten Chapin et al. einen Roboterarm in Echtzeit, auf der Basis von Spike-Aktivitätsmessungen von Neuronen des Motorkortex einer Ratte steuern [15].

Diese ersten Arbeiten in den 60er und 70er Jahren zeigten den potentiellen Nutzen der BMI-Forschung und das wissenschaftliche Interesse stieg seither stark an. Mittlerweile existieren mehr als fünfhundert BMI-Labore weltweit.

### Gehirnsignale

Um ein BMI erfolgreich zu steuern, müssen die gemessenen Hirnsignale Aktivitätsmuster aufweisen, die gut voneinander unterscheidbar sind und so die Intention des Nutzers erkennen lassen. Die charakteristischen Hirnsignale, die sich bisher als vorteilhaft für die Anwendung in BMIs erwiesen haben, kann man grob in 2 Gruppen einteilen: neuronale Aktivität, die durch





**Abb. 2** Gegenüberstellung der zeitlichen und räumlichen Auflösung der Messtechniken. Die verschiedenen Messtechniken unterscheiden sich bezüglich ihrer räumlichen und zeitlichen Auflösung. Die grün unterlegten Methoden basieren auf nicht-invasiven Techniken, die rot unterlegten auf invasiven Techniken.

\* Cui et al.:

NIRS-based hyperscanning reveals increased interpersonal coherence in superior frontal cortex during cooperation, NeuroImage 2012, In press, Available online

\*\* Churchland et al.:

Techniques for extracting single-trial activity patterns from largescale neural recordings, Current Opinion in Neurobiology 2007, 17: 609-618

externe Stimuli evoziert wird und willentlich intrinsisch generierte neuronale Aktivität.

### Externe Stimuli

Die erste Gruppe basiert auf ereigniskorrelierten Potenzialen, wie zum Beispiel der P300-Komponente oder auf stationär periodisch evozierten Potenzialen (steady-state evoked potentials).

Die P300 ist eine positive Potenzialänderung, die ca. 300 ms nach einem charakteristischen Stimulus in zentralen und parietalen Regionen auftritt. Sie wird evoziert, wenn der Nutzer auf einen seltenen Stimulus achtet, der in einer Reihe von häufigen Stimuli erscheint. Der Stimulus kann sowohl visuell [16] als auch auditorisch [17] sein. Die Anwendungsbereiche von P300-BMIs sind im Abschnitt „Potentielle Anwendung“ beschrieben.

Ein weiteres Beispiel sind evozierte Potenziale, die von einem visuellen (VEP, visually evoked potentials) oder sensorischen (SEP, somatosensory evoked potentials) Stimulus hervorgerufen werden. Für die Nutzung bei BMIs sind besonders stationär evozierte visuelle Potenziale (SSVEP) von Bedeutung, die durch Präsentation von flimmernden Stimuli entstehen. Bei SSVEPs bestimmt die Flimmerfrequenz des Stimulus die Phase und Amplitude der spektralen Antwort im okzipitalen Kortex [18]. Als Stimulus dienen zum Beispiel mehrere lichtemittierende Dioden (LED), die mit unterschiedlichen Frequenzen flackern. Der Nutzer richtet seine Aufmerksamkeit auf eine LED mit einer bestimmten Flimmerfrequenz und die damit einhergehende Änderung der neuronalen Antwort wird genutzt, um die attendierte LED zu erkennen.

### Intrinsische Modulation

Die intrinsisch modulierte neuronale Aktivität ist unabhängig von einem spezifischen Stimulus und beruht meist auf einer kognitiven Aufgabe, die vom Nutzer ausgeführt wird.

Eine Variante sind langsame kortikale Potenziale (SCP, slow cortical potentials), welche die Depolarisation der apikalen Dendriten des Kortex widerspiegeln. Bei der Ausführung kognitiver Aufgaben kann ein Potenzialabfall im EEG gemessen werden. BMI-Nutzer lernen, mithilfe von Rückmeldung über den Erfolg, die Amplitude der SCPs willentlich zu steigern oder zu senken.

Dadurch entsteht ein binäres Ausgangssignal, das als Unterscheidungsmerkmal genutzt wird [19].

Eine weitere Alternative sind BMIs, die sich die Modulation von sensomotorischen Rhythmen (SMR) zunutze machen. Bei Bewegungen oder Bewegungsvorbereitungen kommt es zu einer Desynchronisation im  $\mu$ -Band (8–12 Hz) und  $\beta$ -Band (15–30 Hz) über dem sensomotorischen Kortex. Von Bedeutung für den Nutzen bei BMIs ist, dass diese charakteristischen spektralen Änderungen auch bei reiner Vorstellung einer Bewegung (motor imagery) hervorgerufen werden [20,21]. So können die BMI-Anwender ihren SMR ohne physische Bewegung modulieren, in dem sie sich z.B. Fuß- und Handbewegungen nur vorstellen und als Steuersignal nutzen. Auch hier wird der Erfolg oder Misserfolg der Modulation über visuelle Rückkopplung kenntlich gemacht. Von Nachteil ist, dass die intrinsische Modulation neuronaler Rhythmen meist ein langwieriges Training erfordert, wohingegen BMIs mit externen Stimuli häufig ohne Nutzertraining anwendbar sind.

Insbesondere invasive Messmethoden erlauben den Einblick in weitere charakteristische Hirnsignale, die als Unterscheidungsmerkmal von verschiedenen kognitiven Zuständen dienen. So zeigte sich mit ECoG Messungen, dass speziell hohe Frequenzen (high gamma, >60 Hz) sowohl räumlich als auch zeitlich sehr spezifisch für eine bestimmte Bewegung oder Bewegungsvorstellung sind [22]. Aufgrund der somatotopischen Gliederung des Motorkortex kommt es, abhängig von der Art der vorgestellten Bewegung, zu unterschiedlichen räumlichen Aktivitätsmustern, die wiederum als charakteristische Merkmale genutzt werden können. Noch detailliertere Informationen geben Einzelzellableitungen. Die dafür entwickelten Dekodierer erkennen intendierte Bewegungsrichtung, Position und Geschwindigkeit anhand der Feuerrate einzelner oder kleiner Gruppen von Neuronen [11,23,24].



## Messtechniken

Die neuronale Aktivität – das Eingangssignal eines BMIs – kann mit verschiedenen Messtechniken aufgezeichnet werden. Man unterscheidet invasive Messmethoden, bei denen die Implantation von Elektroden erfolgt, von nicht-invasiven Messmethoden, bei denen die Aktivität über dem Schädelknochen abgeleitet wird. Im Folgenden werden die unterschiedlichen Techniken in Bezug auf ihre Anwendung in der BMI-Forschung vorgestellt und hinsichtlich ihrer Bedeutsamkeit miteinander verglichen (• **Abb. 2**).

### Nicht-invasive Messtechniken

In der BMI-Forschung kommen die in der Neurowissenschaft vielfach eingesetzten nicht-invasiven Messtechniken zum Einsatz. Dazu gehören die Elektroenzephalographie (EEG), die Magnetenzephalographie (MEG), die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS).

Der Hauptvorteil des EEG liegt in der einfachen Handhabbarkeit. Es kann auch außerhalb des Labors verwendet werden und ist hiermit für den Patienten und den häuslichen Gebrauch geeignet. In Zukunft könnte die Handhabbarkeit sogar noch durch Nutzung von trockenen Elektroden, die ohne Elektrodengel funktionieren, verbessert werden [25]. Ein weiterer Vorteil ist die gute zeitliche Auflösung, sodass z. B. Echtzeitübertragung im Millisekunden-Bereich erfolgen kann. Von Nachteil ist die schlechte räumliche Auflösung des EEGs. Dies hat unter anderem zur Folge, dass Änderungen der neuronalen Aktivität, die auf kleine kortikale Areale beschränkt sind, nicht oder nur schlecht differenziert werden können [26]. Des Weiteren können sehr hohe Frequenzen (>60 Hz) nicht mit hoher interindividueller Reproduzierbarkeit aufgezeichnet werden [27]. Es zeigte sich jedoch, dass gerade diese Änderungen der oszillatorischen Aktivität sehr diskriminativ für unterschiedliche Bewegungen sind [22,28,29].

Das MEG misst die magnetischen Felder die durch den elektrischen Stromfluss bei Hirnaktivität generiert werden. Auch wenn diese Methode zurzeit noch an das Labor gebunden ist, ist sie jedoch aus mehreren Gründen eine gute Alternative zum EEG. Zum einen erlaubt das MEG eine höhere räumliche und zeitliche Auflösung [30], zum anderen ist das Signal-Rauschen Verhältnis besser als im EEG, sodass auch höhere Frequenzen (>60 Hz) aufgezeichnet werden können.

Das BOLD-Signal – weitgehend das Niveau der Blutoxygenierung –, das lokal mit einer erhöhten neuronalen Aktivität assoziiert ist [31], kann mittels der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) gemessen werden. Die Fortschritte, besonders in der besseren Rechenleistung moderner Computer, ermöglichen es die Veränderung des fMRT Signals schnell zu analysieren und so für die Echtzeit-Analyse (rtfMRT, real time fMRT) [32] im Rahmen von BMIs zu verwenden [33]. Das fMRT hat den entscheidenden Vorteil, dass Strukturen des Gehirns mit einer hohen räumlichen Auflösung und sehr gutem Signal-Rauschen Verhältnis erfasst werden können. Hinzu kommt, dass auch Aktivierungen in subkortikalen Arealen gemessen und lokalisiert werden können. Jedoch steht das fMRT immer noch vor dem Problem, dass die Dynamik von Gehirnprozessen, aufgrund der langsamen BOLD, nur sehr grob und nicht in einer mit dem EEG vergleichbaren Auflösung berücksichtigt werden können. Den Fokus setzten die BMI Forscher auf die Anwendung des rtfMRT für Neurofeedback [34]. Seit den ersten Untersuchungen zum

Einsatz des rtfMRT für die Steuerung eines Cursors [35] sind im Vergleich zu EEG-BMIs weniger Forschungsergebnisse zu finden. Ähnlich dem fMRT ist bei der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) das Verhältnis der Konzentration von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin des Blutes die Grundlage für das gemessene Signal [36,37]. Im Gegensatz zum fMRT ist die Instrumentierung von NIRS-Systemen, ähnlich dem EEG, deutlich einfacher. Somit sind sie auch in der häuslichen Umgebung einsetzbar. Doch auch beim NIRS ist die zeitliche Auflösung noch ein limitierender Faktor. Bisher wurden nur wenige NIRS-BMI-Studien durchgeführt. Die erste Anwendung des BMI-NIRS wurde von Coyle et al. [38] beschrieben. Es folgten weitere Studien zur Detektion von neuronalen Veränderungen bei Bewegungsvorstellung [39,40] und dies auch in Kombination mit dem EEG [41].

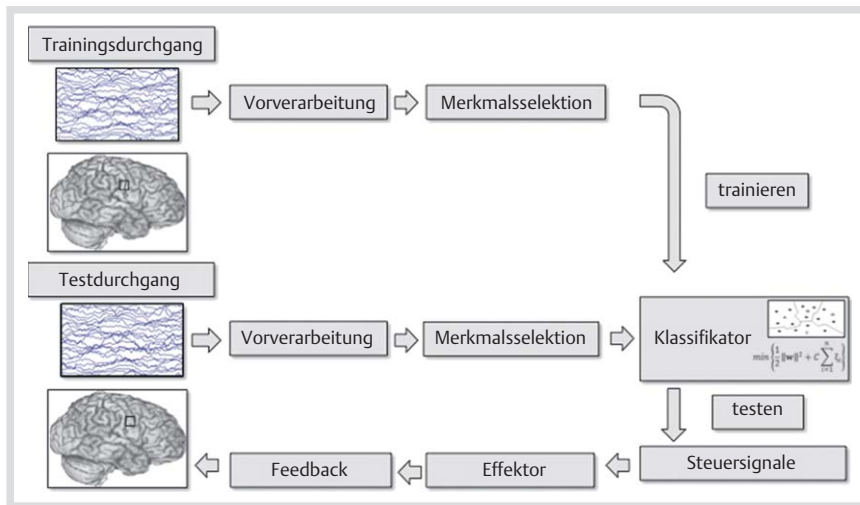
### Invasive Messtechniken

Invasive Messtechniken greifen die neuronale Aktivität entweder mit Elektroden auf der Kortexoberfläche (ECoG) oder mit penetrierenden Elektroden ab. Die Oberflächenelektroden, häufig in Gitter oder Streifen angeordnet, können entweder epidural oder subdural eingesetzt werden. Penetrierende Elektroden, die in das Hirngewebe eindringen, messen die Aktionspotenziale von einzelnen Neuronen oder lokale Feldpotenziale und können sowohl als einzelne Elektroden als auch als Elektrodengitter implantiert werden.

Die invasiven Ableitungen bieten eine sehr gute Signalqualität. Die räumliche Auflösung ist der vom MEG und EEG überlegen und da die neuronale Aktivität von kleineren räumlichen Integrationseinheiten gemessen wird, hat das erfasste Signal eine höhere zeitliche Bandbreite [42]. Ein Nachteil ist, dass diese Messmethoden die Öffnung des Schädelknochens erfordern und die Implantation das Risiko von Komplikationen wie z. B. Blutungen und Infektionen birgt. Aus diesem Grund ist der Anwendungsbereich invasiver Messmethoden beim Menschen mit dieser Messtechnik beschränkt [43]. Derzeit werden invasive BMI-Studien fast ausschließlich an Patienten im Rahmen der klinischen Epilepsiediagnostik durchgeführt, bei der den Patienten Oberflächenelektroden implantiert werden, um anhand des Elektrokortikogramms den Ursprung der epileptogenen Aktivität ausfindig zu machen. Penetrierende Elektroden werden in der BMI-Forschung hauptsächlich in der Tierforschung, vorzugsweise an Affen verwendet [12,23,44]. In einer Pilotstudie im Jahre 2006 implantierten Forscher ein Gitter mit 96 penetrierenden Elektroden im menschlichen Motorkortex eines tetraplegischen Patienten und erlaubte hiermit z. B. das Öffnen und Schließen einer Handprothese [45,46]. Diese Art der Anwendung blieb beim Menschen jedoch bis heute die Ausnahme. Nicht zuletzt wegen der Probleme hinsichtlich der Langzeitstabilität der Ableitungen.

In der BMI-Forschung findet das gesamte Spektrum der neurowissenschaftlichen Messtechniken Anwendung. Beim Menschen kommen jedoch hauptsächlich die nicht-invasiven Methoden zum Einsatz. Invasive Methoden bieten zwar ein besseres Signal, vor allem hinsichtlich der Signalqualität und des Informationsgehalts des Signalraums. Jedoch ist die, für BMI-Anwendungen notwendige Langzeitstabilität der Ableitungen mit derzeitiger Ableittechnik nicht gewährleistet. Hinzu kommt das Risiko von Komplikationen, sowie die geringe Zahl von Patienten mit – zur klinischen Diagnostik – implantierten Elektroden. Der Gebrauch von nicht-invasiven Messmethoden ist daher weitaus häufiger





**Abb. 3** Ablauf der Signalanalyse von Brain-Machine Interfaces. Während eines Trainingsdurchgangs werden Daten unter kontrollierten Bedingungen akquiriert. Anschließend werden die Daten vorverarbeitet und es erfolgt eine Selektion informativer Merkmale, mit denen ein Klassifikator trainiert wird. Im anschließenden Testdurchgang wird der trainierte Klassifikator verwendet, um die Gehirnsignale des Nutzers in Echtzeit zu klassifizieren und die Steuersignale für die Kontrolle eines Effektors zu generieren. Die Klassifikationsergebnisse werden schließlich direkt an den Nutzer zurückgemeldet (Feedback).

und die meisten Studien nutzen EEG-Signale nicht zuletzt aufgrund der einfachen, in der Anwendung flexiblen und relativ kostengünstigen Instrumentierung. Es ist jedoch fraglich, ob die Steuerung komplexer BMIs, wie die multidimensionale Steuerung von Prothesen, in Zukunft mit nicht-invasiven Methoden möglich sein wird oder ob man auch weiterhin auf die Anwendung invasiver Messmethodik angewiesen ist.

### Analysetechniken für BMI

Für die erfolgreiche Implementierung eines Brain-Machine Interface ist die Signalanalyse von entscheidender Bedeutung. Die gemessene neuronale Aktivität muss in Befehle umgewandelt werden, um die Steuerung der Maschine zu ermöglichen. Zu diesem Zweck müssen die hochdimensional akquirierten Daten in ein Steuerungssignal (typischerweise 1–3 Dimensionen) übertragen werden, ohne dass relevante Informationen verloren gehen. Im Unterschied zu herkömmlichen Methoden, die häufig einen Mittelwert von mehreren Ereignissen betrachten, werden in einem BMI Setup die Daten in Echtzeit und somit von wenigen Sekunden oder Bruchteilen von Sekunden analysiert. Die Ergebnisse der Datenanalyse können dann unmittelbar als Feedback an den Nutzer rückgemeldet werden. Aus diesen Anforderungen ergeben sich spezifische methodische Ansätze, die im Folgenden erläutert werden (► **Abb. 3**).

Die für BMIs verwendeten Analysealgorithmen basieren fast ausschließlich auf Methoden des maschinellen Lernens [47, 48]. In mehreren Trainingsdurchgängen werden die Daten zunächst unter kontrollierten Bedingungen akquiriert, um einen Klassifikator darauf trainieren zu können. Ein Klassifikator lernt z.B. welche Merkmale der Hirnaktivität zwischen den Intentionen des Nutzers am besten unterscheiden. Diese Trainingsdurchgänge können einige Minuten bis Stunden in Anspruch nehmen und müssen häufig in Sitzungen an unterschiedlichen Tagen wiederholt werden, da die Hirnsignale nur bedingt stationäre Muster aufweisen. Anschließend wird der trainierte Klassifikator im sogenannten Testdurchgang verwendet, um die Intention des Nutzers in neuen Hirnaktivierungsdaten zu erkennen.

Bevor die Hirndaten jedoch klassifiziert werden können, sind einige Verarbeitungsschritte erforderlich. Neben der Vorverarbeitung der Rohdaten, beispielsweise durch Referenzierung, Artefaktbereinigung und Filterung, ist die Extraktion und Selektion

von Merkmalen (engl. feature selection) von großer Bedeutung. Die Selektion von robusten und informativen Merkmalen muss so erfolgen, dass eine möglichst gute Unterscheidung verschiedener neuronaler Aktivierungsmuster möglich wird.

Abgesehen von Paradigmen, die sich ereigniskorrelierte Potenziale zunutze machen und bei denen typische zeitliche Potenzialänderungen eine Rolle spielen (z.B. P300), wird das gemessene zeitvariierende Signal häufig in den Frequenzraum überführt. Ziel ist es, die kognitiven Zustände die verschiedenen Frequenzbändern zugeschrieben werden, zu dekodieren. Ein Beispiel hierfür ist die im Abschnitt „Gehirnsignale“ beschriebene Änderung der neuronalen Aktivität durch vorgestellte Bewegungen (motor imagery), bei denen man von einer Desynchronisation des  $\mu$ -Rhythmus ausgeht [21, 49]. Alternativ oder kombiniert zum Transfer in den Frequenzraum können andere Überführungen des Merkmalsraums vorgenommen werden, um invariante Merkmale zu entfernen. Hierzu gehören die PCA (principal component analysis) und ICA (independent component analysis), sowie eine Generalisierung der PCA, die CSP (common spatial pattern filter) [50].

Die meisten Klassifikatoren erfordern, dass redundante und irrelevante Merkmale vor dem Training weitgehend ausgeschlossen werden, sodass die Reduktion der Merkmale häufig mitentscheidend für den Erfolg der Klassifikation ist. Eine einfache Herangehensweise zur Merkmalsreduktion ist die hypothesengetriebene Merkmalsselektion. Dabei werden z.B. zur Dekodierung vorgestellter Bewegungen nur Elektroden über dem sensorischen Kortex und Frequenzbänder um den  $\mu$ -Rhythmus eingesetzt [51]. Die Selektion von Merkmalen kann jedoch auch datengetrieben, bzw. algorithmisch erfolgen. Dazu berechnet man zunächst eine Gewichtung für jedes Merkmal. Das kann ein statistisches Maß (z.B.  $r^2$ ) sein oder die Gewichtung eines Klassifikators [52]. Die Auswahl kann nun beispielsweise durch einen empirischen Schwellenwert erfolgen oder iterativ wiederholt werden (RFE, recursive feature elimination) [53]. Eine weitere Möglichkeit, eine Zeitreihe auf wenige Variablen zu reduzieren, ist ein mathematischer Filter (AR, autoregressives lineares Modell) [54].

Nachdem eine geeignete Repräsentation der Hirndaten bestimmt wurde, wird diese benutzt, um den Klassifikator eine Entscheidungsfunktion lernen zu lassen. Für die Mustererkennung von elektrophysiologischen Signalen werden verschiedene Klassifikatoren verwendet. Häufig handelt es sich um lineare



Klassifikatoren, die mit vielen Merkmalen trainiert werden. Beispiele dafür sind LDA (lineare Diskriminanzanalyse) und SVM (support vector machine) [55]. Für die Vorhersage kontinuierlicher Verhaltensdaten werden lineare Regressionsmodelle wie der Wiener Filter oder Kalman Filter eingesetzt [12, 56]. Die im Weiteren beschriebene Vorgehensweise fokussiert auf die Anwendung von Klassifikatoren.

Ist der Klassifikator trainiert, wird er in das Brain-Machine Interface integriert, um Steuersignale für den Effektor zu generieren oder online kognitive Zustände zu bestimmen. Die gelernte Entscheidungsfunktion des Klassifikators wird dann auf den neuen Daten angewendet. Der Nutzer erhält meist sofortige Rückmeldung über das Klassifikationsergebnis, um den eigenen Erfolg zu überprüfen. Da die Entwicklung einer geeigneten Analysestrecke, demzufolge die Vorverarbeitung, die Merkmalsextraktion und die Auswahl eines geeigneten Klassifikators häufig ein aufwändiger Prozess ist, trainiert und testet man die Klassifikatoren vorab im „offline-Modus“, sprich mit Daten, die schon vorab in Pilotexperimenten akquiriert wurden. Damit versucht man die Analyse für die Online-Nutzung zu optimieren. Dennoch stellt die zeitliche Stabilität der Klassifikation immer noch eine große Herausforderung dar. Aktivierungsmuster können sich von Tag zu Tag und sogar innerhalb der Durchgänge ändern, u.a. durch die Reorganisation der neuronalen Netzwerke beim Lernen der Kontrollaufgabe [41, 57]. Auch die tägliche Neupositionierung der Messensoren kann die Generalisierung des Klassifikators beeinflussen. Daher sind adaptive, dynamische Klassifikatoren erstrebenswert. Die Adaptivität wird z. B. durch kontinuierliches erneutes Trainieren des Klassifikators auf gerade akquirierten Daten oder auch durch erneute Merkmalsselektion erreicht. Hinzu kommt, modalitätsbedingt, ein hoher Anteil an Rauschen und die Überlagerung vieler Einzelneurone, was die Unterscheidbarkeit von Aktivierungsmustern erschwert.

In Abhängigkeit von Paradigma und Modalität werden dem Klassifikator in BMIs die Daten unterschiedlich präsentiert. In synchronen BMIs, die in Einzeldurchgängen kontrolliert werden, ist das Intervall oder der Zeitpunkt, in dem die Nutzerinteraktion stattfinden soll, vorgegeben. Beispiele für synchrone BMIs sind Paradigmen, die auf ereigniskorrelierten Potenzialen basieren, wie der P300 Speller [3], aber auch Motor Imagery BMIs [20] und synchrone SSVEP Anwendungen [58]. In diesen Paradigmen erhält der Klassifikator zur Generierung des Steuersignals Hirndaten aus einem bestimmten Zeitintervall z. B. um die Präsentation eines visuellen Reizes. Diese Vorgehensweise hat den Vorteil, dass das System den Zeitpunkt des Auftretens eines relevanten Ereignisses nicht selbst erkennen muss, was die Dekodierung erheblich vereinfacht und bisher zu den zuverlässigsten Ergebnissen führt. Sie hat jedoch den Nachteil, dass der Nutzer eine Aktion nicht spontan ausführen kann und an ein festes, vom System vorgegebenes Schema gebunden ist. Asynchrone BMIs hingegen erlauben dem Nutzer eine kontinuierliche Steuerung, da die Gehirndaten kontinuierlich, statt korreliert zu einem externen Ereignis, analysiert werden [59]. Beispiele der Anwendung sind steuerbare Prothesen [23, 58] oder elektronische Assistenten und Rollstühle [60]. Die Zuverlässigkeit der Steuersignale ist bei asynchronen BMIs jedoch meist geringer als bei synchronen, da erstere keine Informationen über den Zeitpunkt eines informativen Datenintervalls haben. Asynchrone, also kontinuierliche Dekodierung, findet derzeit zumeist bei invasiven Messungen mit hoher Signalqualität, z. B. bei invasiven Einzelableitungen bei Affen, Anwendung [24].

Ziel für alltagstaugliche BMIs ist es, möglichst robuste Klassifikatoren zu entwickeln. Die Weiterentwicklung von Dekodierungsmethoden ist daher ein zentraler Punkt für zukünftige BMI-Forschung.

## Potentielle Anwendung



Die Erkenntnisse, die aus der BMI Forschung gewonnen werden, finden sowohl in klinischen als auch in nicht-klinischen Bereichen Anwendung. Wir werden in diesem Abschnitt auf die unterschiedlichen Anwendungen, die zum Teil schon im Verlauf des Artikels angesprochen wurden, separat eingehen.

## Klinische Anwendungen

Das klinische Interesse an Brain-Machine Interfaces ist in der großen Anzahl von Patienten mit motorischen Defiziten begründet. Als ursachliche Erkrankung nimmt besonders der Schlaganfall mit einer Neuerkrankungsrate von jährlich ca. 260 000 Patienten (Deutschland, epidemiologische Daten aus dem Jahre 2008, [61]) einen hohen Anteil ein. Weitere Beispiele sind Rückenmarksverletzungen, die Zerebralparese, oder auch die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS). Bei schwerwiegenden Fällen befinden sich die Patienten im locked-in-Status mit vollständigem Verlust der Kommunikationsfähigkeit zur Außenwelt. Aus diesem Grund liegt das Hauptinteresse der klinischen Forschung in der Wiederherstellung der Kommunikationsfähigkeit dieser Patienten. Aufgrund der hohen, und weiterhin steigenden Prävalenz von zerebralen Insulten wächst auch die Relevanz der BMI-unterstützten Rehabilitation und der BMI-gesteuerten Prothesen.

**Computer und Internetbedienung** Die Navigation von Computerprogrammen und das Surfen im Internet gehörten zu den ersten Anwendungen der BMIs. Spezielle Webbrowser, wie z. B. Descartes [62], Neural Internet [63] und Nessi [64] wurden entwickelt, um eine „gedankengesteuerte“ Internetbedienung zu ermöglichen. Die Browser basieren häufig auf binären Entscheidungsfindungen. Alle Fenster einer Internetseite sind zum Beispiel entweder rot oder grün umrandet. Der Nutzer reguliert seine slow cortical potentials (SCP) und wählt so die Farbe, die sein gewünschtes Fenster hat, aus. Im nächsten Schritt ist die Anzahl der Fenster reduziert und die Farben werden neu verteilt. Diese Entscheidungsfindung wird wiederholt bis nur noch ein Fenster zur Auswahl steht [64].

**Buchstabierer (Speller)** Mithilfe von Spellern (Buchstabierhilfen) wird Patienten – auch im locked-in Status – die Kommunikation mit der Außenwelt ermöglicht. Dem Nutzer werden die Buchstaben des Alphabetes und Satzzeichen auf einem Computerbildschirm (z. B. in einer 6 × 6 Matrix) präsentiert. Der Patient richtet seine Aufmerksamkeit auf einen gewünschten Buchstaben. Für den Bruchteil einer Sekunde werden die Zeilen und Spalten farblich hervorgehoben. Ist der fokussierte Buchstabe hervorgehoben, kann im EEG das charakteristische P300-Potenzial gemessen werden, welches genutzt wird, um die Intention des Patienten zu erkennen. Neben den visuell-basierten Spellern [5, 65–67] sind auch auditorisch basierte Speller in der Erforschung, die eine Kommunikation selbst bei Verlust der visuellen Fixation ermöglichen [17, 68]. Neue Daten zeigen, dass die Kommunikation mit invasiven ECoG-P300 Spellern eine Buchstabierere rate von um die 70–110 bits/min erlaubt [69].



**Rehabilitation nach Schlaganfall** Schlaganfall-Patienten leiden auch Monate nach dem Vorfall noch an motorischen Defiziten, die sie in der Ausübung ihrer täglichen Aktivitäten einschränken [70]. Demzufolge sind erfolgversprechende Rehabilitationsmaßnahmen wünschenswert. Ein therapeutischer Ansatz in der Rehabilitation ist die Constraint-induced movement therapy [71]. Hierbei wird die weniger betroffene Extremität fixiert und somit in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt. Ziel ist es, die Nutzung der eingeschränkten Extremität zu erzwingen und zu trainieren. Durch synaptische Plastizität soll eine kortikale Reorganisation hervorgerufen werden, welche zu einer Vergrößerung des kortikalen Areals der betroffenen Extremität und damit einhergehend zu einer klinischen Verbesserung führt. Diese Rehabilitationsstrategie ist jedoch in dieser Form bei Patienten mit vollständiger Parese der Extremität nicht umsetzbar. Hier bietet die mentale Vorstellung der Bewegung (motor imagery) eine Möglichkeit, die ipsi- und kontralateralen kortikalen Areale zu aktivieren [72, 73]. Ein großes Problem ist in diesem Fall jedoch die mangelnde Überprüfbarkeit der Patienten-Compliance. BMIs können an dieser Stelle dem Patienten und dem Arzt Rückmeldung über die neuronale Aktivität geben. Dieses Feedback kann entweder visuell sein, oder zur Steuerung einer Prothese (Exoskelett) genutzt werden [74]. Das Exoskelett unterstützt die Bewegung der paretischen Extremität und führt so einerseits zu einem positiv verstärkenden Lernen, und andererseits, über eine sensorische Rückkopplung, zu einer erneuten Aktivierung des somatomotorischen Kortex. Es konnte gezeigt werden, dass diese Trainingsmethode den konventionellen Therapiemaßnahmen im Hinblick auf die klinische Verbesserung der motorischen Funktion überlegen ist [75, 76]. Eine Weiterführung dieser Idee ist die Kombination einer BMI-Orthose mit gleichzeitiger Nervenstimulation (Neural Electrical Stimulation (NES)/Functional Electrical Stimulation (FES)) [77, 78]. Für das BMI-Training in der Rehabilitation werden vorwiegend EEG-basierte BMIs verwendet. Der Einsatz solcher BMI-Systeme ist jedoch, trotz der vielen Forschungsbemühungen, im Rehabilitationsalltag noch nicht gegenwärtig.

**Prothesen** Da, wie bereits erwähnt, auch ein Jahr nach einem Schlaganfall die vollständige Beweglichkeit der betroffenen Extremität häufig noch nicht wieder hergestellt ist [79], wäre eine Langzeitanwendung von BMI-gesteuerten Neuroprothesen auch nach Abschluss der Rehabilitationsmaßnahmen wünschenswert [74, 80, 81]. Speziell die Handfunktion zeigt bei vielen Patienten eine Einschränkung der motorischen Funktionen. Um eine sinnvolle Anwendung, beispielsweise einer Handprothese, zu ermöglichen, muss die Prothese jedoch in mehreren Dimensionen steuerbar sein. Zu diesem Zweck muss die Signalqualität hinreichend gut sein. Diese Bedingung ist wahrscheinlich nur mit invasiven Ableitungen erfüllt, möglicherweise sind sogar penetrierende Einzelzelleableitungen notwendig. Da die Implantation von penetrierenden Elektroden in den humanen Kortex bis heute eine Ausnahme bleibt [45], wurden die meisten neuronal gesteuerten Prothesen in der nicht-humanen Primatenforschung implementiert [11–13, 23]. Demzufolge gibt es viele Versuche, auch mit ECoG [29, 82–84] und nicht-invasiven Methoden einzelne Bewegungen zu dekodieren [85], die Umsetzung einer EEG-basierten, alltagstauglichen BMI-Prothese war jedoch bisher nicht erfolgreich.

**Virtuelle Welten** Rückmeldungen der detektierten und vorhergesagten Hirnaktivität an den Nutzer tragen maßgeblich

zum Erfolg eines BMIs bei. Häufig wird dabei visuelles Feedback verwendet. Ein Beispiel hierfür sind virtuelle Umgebungen, die die Fortbewegung einer Person oder eines Rollstuhles im Alltag simulieren. Virtuelle Umgebungen ermöglichen die Erprobung eines BMIs. Denn – anders als in der Realität – stellen hier Klassifikationsfehler, z. B. das Abbiegen des Rollstuhles nach rechts anstatt links, keine Gefahr für den Nutzer dar [60, 86, 87].

### Nicht-klinische Anwendungen

In nicht-medizinischen Gebieten kommen BMIs unter anderem in der Unterhaltungsbranche und in Sicherheitssystemen zum Einsatz. In den letzten Jahren erweckte die BMI-Forschung das Interesse der Spieleindustrie [88–90]. BMI-gesteuerte Spiele könnten für Patienten eine spannende Alternative sein um die Anwendung eines BMIs zu trainieren. Zudem zeigen passionierte Computerspieler Interesse an dieser neuen Art der Spiele. Ein Beispiel hierfür ist die BMI-gesteuerte Bedienung von Flipperautomaten [91]. Aber auch in anderen Industriezweigen sind gedankengesteuerte oder gedankenunterstützte Systeme von zunehmendem Interesse. In der Automobilbranche gibt es erste Entwicklungen von BMI-gestützten Sicherheitssystemen. Das Bestreben des Fahrers in der Not zu bremsen, wird mittels EEG und EMG detektiert, noch bevor dieser gebremst hat. Die dann eingeleitete Gefahrenbremsung erfolgte schneller, als die herkömmliche, was zu einer deutlichen Verkürzung des Bremsweges führte [92].

**BMI Methoden als neurowissenschaftliches Werkzeug** Die Analysemethoden der BMI-Forschung dienen – über die Entwicklung von Anwendungen hinaus – als ein neuer, datengetriebener Ansatz zu Generierung quantitativer neurowissenschaftlicher Hypothesen, über den neuronalen Code, der sensorischen [93], kognitiven [94] und motorischen [26, 83, 85, 95] Funktionen zugrunde liegt. Aufgrund der angenommenen Komplexität der neuronalen Enkodierung sind univariate Analyseansätze nicht immer hinreichend um Aussagen über den neuronalen Code zu treffen. Aus diesem Grund nutzt man die multivariaten Ansätze, die auch in der BMI-Analyse verwendet werden. Hierbei liefert die Analyse des Klassifikators Daten über aufgabenrelevante neuronale Aktivität. Zum Beispiel können Informationen über die ipsi- und kontralaterale neuronale Repräsentation von einzelnen Bewegungsabläufen gewonnen werden [96]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass neuronale Oszillationen über 60 Hz ein charakteristisches Merkmal sowohl zur Unterscheidung von Bewegungen vs. Nicht-Bewegung als auch von einzelnen Fingerbewegungen sind [96, 97]. Die Analysemethoden sind jedoch nicht nur auf Aussagen über die kortikale motorische Repräsentation beschränkt. Chang et al. nutzten diesen Analyseansatz um die kategorische Enkodierung von Phonemen im suprioren temporalen Gyrus zu zeigen [93].

### Ausblick

▼ Zum heutigen Zeitpunkt ist der alltägliche Einsatz von Brain-Machine Interfaces nur eingeschränkt möglich und die meisten Systeme sind auf die Anwendung im Labor limitiert. Aus diesem Grund ist es das Bestreben den Anwendungsnutzen von BMIs für Patienten in naher Zukunft zu verbessern. Um dieses Ziel zu erreichen, müssen in einem multidisziplinären Ansatz, sowohl der Effektor (z. B. die Prothese), sowie die analytischen Algorithmen als auch die Messmethoden leistungsfähiger gemacht werden.



Besonders die Weiterentwicklung der Messtechnik steht im Interesse der Forschung, da diese häufig ein limitierender Faktor der anwendungsfreundlichen Nutzung ist. Ein bedeutender Fortschritt ist das kabellose EEG, das die Handhabung eines BMIs wesentlich erleichtert [98]. Vor allem für die Steuerung von Prothesen wären kabellose implantierbare Elektrodengitter oder penetrierende Elektrodenarrays wünschenswert. Jedoch kommt es bei langfristiger Implantation, besonders penetrierender Elektroden, aufgrund von Umbauprozessen, Entzündungen und Fibrosierungen zu einem Signalverlust. Darum ist die Optimierung der Bioverträglichkeit, einhergehend mit der langfristigen Anwendung dieser Implantate von großer Bedeutung für den Nutzen von invasiven BMIs [99]. Um die Gewebedefekte von penetrierenden Elektroden zu vermeiden, jedoch trotzdem eine hinreichend gute Signalqualität für eine erfolgreiche Bewegungsdekodierung zu erhalten, gibt es Bemühungen die räumliche Auflösung von ECoG-Gittern zu verbessern. Zu diesem Zweck werden ultradünne Elektrodengitter, die sich der Hirnoberfläche anpassen und mit einem Elektrodenabstand von 2 mm die neuronale Aktivität abgreifen, entwickelt [100]. Weitere Verbesserungsansätze, auf die hier jedoch im Detail nicht weiter eingegangen wird, sind die Entwicklung von BMI tauglichen, schnellen und effiziente Algorithmen, sowie die Konstruktion einer Prothese, die das Steuersignal in eine Bewegung mit mehreren Freiheitsgraden umsetzen kann.

Momentan beschränkt sich die klinische Anwendung von BMIs jedoch, aufgrund des geringeren Risikos für den Patienten, hauptsächlich auf nicht-invasive BMIs. Um die Einsatzmöglichkeiten dieser zu verbessern, wurden in den letzten Jahren vermehrt sogenannte Hybrid-BMIs entwickelt, bei denen es sich um eine Kombination verschiedener Techniken handelt. Es können sowohl verschiedene Messmethoden, z.B. EEG und NIRS [41] als auch verschiedene Hirnsignale, z.B. ereigniskorrelierte Potenziale und SSEPs, kombiniert werden [101]. Eine noch vorhandene Restmuskelaktivität kann ebenfalls genutzt werden, um die Kontrolle eines BMIs zu verbessern [87]. Hybrid-BMIs bieten den Vorteil, dass die Genauigkeit des Klassifikators gesteigert werden kann und der Informationsfluss vom BMI zum Effektor erhöht wird.

### Schlussbetrachtung

In diesem Artikel haben wir die einzelnen Komponenten eines BMIs erläutert und die Variationsbreite und bisherigen Entwicklungen sowohl der Messmethodik als auch der Analyse und der Anwendung aufgezeigt. In der BMI Forschung kommen zum einen nicht-invasive (EEG, MEG, fMRT, NIRS) und zum anderen invasive (ECoG, Einzelableitungen) Messtechniken zum Einsatz, die sich hinsichtlich ihrer Signalqualität, ihrer räumlichen und zeitlichen Auflösung, ihrer Handhabbarkeit außerhalb des Labors sowie ihrer Verfügbarkeit unterscheiden. Mit Methoden des maschinellen Lernens wird die neuronale Aktivität klassifiziert, um die Intention des Nutzers in den Hirndaten zu erkennen. Anschließendes Ziel ist es, einen Computer, eine Prothese oder einen anderen Effektor zu steuern. Der Anspruch an die zukünftige Brain-Machine Interface Forschung wird es sein, die im Labor gewonnenen Erkenntnisse so umzusetzen, dass eine Anwendungen im klinischen Alltag realisierbar ist. Über den Anwendungsaspekt hinaus bieten BMIs einen neuen, datengetriebenen neurowissenschaftlichen Forschungsansatz, der den derzeit verbreiteten, auf statistischer Signifikanz basierten, hypo-

thesengetriebenen Ansatz ergänzt und eine auf Relevanz basierte neurowissenschaftliche Hypothesenbildung fördert.

**Interessenkonflikt:** Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- 1 Vidal JJ. Toward direct brain-computer communication. *Annu Rev Biophys Bioeng* 1973; 2: 157–180
- 2 Vidal JJ. Real-time detection of brain events in EEG. *Proceedings of the IEEE* 1977; 65: 633–641
- 3 Farwell LA, Donchin E. Talking off the top of your head: toward a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 70: 510–523
- 4 Guger C, Ramoser H, Pfurtscheller G. Real-time EEG analysis with subject-specific spatial patterns for a brain-computer interface (BCI). *IEEE Trans Rehabil Eng* 2000; 8: 447–456
- 5 Guger C, Daban S, Sellers E et al. How many people are able to control a P300-based brain-computer interface (BCI)? *Neurosci Lett* 2009; 462: 94–98
- 6 Mak JN, Arbel Y, Minett JW et al. Optimizing the P300-based brain-computer interface: current status, limitations and future directions. *Journal of Neural Engineering* 2011; 8: 025003
- 7 Wolpaw JR, McFarland DJ, Neat GW et al. An EEG-based brain-computer interface for cursor control. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 78: 252–259
- 8 Royer AS, Doud AJ, Rose ML et al. EEG control of a virtual helicopter in 3-dimensional space using intelligent control strategies. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2010; 18: 581–589
- 9 Fetz EE. Operant Conditioning of Cortical Unit Activity. *Science* 1969; 163: 955–958
- 10 Schmidt EM. Single neuron recording from motor cortex as a possible source of signals for control of external devices. *Ann Biomed Eng* 1980; 8: 339–349
- 11 Georgopoulos AP, Schwartz AB, Kettner RE. Neuronal population coding of movement direction. *Science* 1986; 233: 1416–1419
- 12 Carmena JM, Lebedev MA, Crist RE et al. Learning to control a brain-machine interface for reaching and grasping by primates. *PLoS Biol* 2003; 1: E42
- 13 Santhanam G, Ryu SI, Yu BM et al. A high-performance brain-computer interface. *Nature* 2006; 442: 195–198
- 14 Nicolelis MAL, Dimitrov D, Carmena JM et al. Chronic, multisite, multielectrode recordings in macaque monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2003; 100: 11041–11046
- 15 Chapin JK, Moxon KA, Markowitz RS et al. Real-time control of a robot arm using simultaneously recorded neurons in the motor cortex. *Nat Neurosci* 1999; 2: 664–670
- 16 Farwell LA, Donchin E. Talking off the top of your head: toward a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 70: 510–523
- 17 Hohne J, Schreuder M, Blankertz B et al. Two-dimensional auditory p300 speller with predictive text system. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010; 2010: 4185–4188
- 18 Middendorf M, McMillan G, Calhoun G et al. Brain-computer interfaces based on the steady-state visual-evoked response. *IEEE Trans Rehabil Eng* 2000; 8: 211–214
- 19 Birbaumer N, Elbert T, Canavan AG et al. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiol Rev* 1990; 70: 1–41
- 20 Pfurtscheller G, Neuper C. Motor imagery and direct brain-computer communication. *Proceedings of the IEEE* 2001; 89: 1123–1134
- 21 Pfurtscheller G, Brunner C, Schlögl A et al. Mu rhythm (de)synchronization and EEG single-trial classification of different motor imagery tasks. *Neuroimage* 2006; 31: 153–159
- 22 Crone NE, Miglioretti DL, Gordon B et al. Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. II. Event-related synchronization in the gamma band. *Brain* 1998; 121 (Pt 12): 2301–2315
- 23 Taylor DM, Tillery SIH, Schwartz AB. Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. *Science* 2002; 296: 1829–1832
- 24 Carmena JM, Lebedev MA, Henriquez CS et al. Stable Ensemble Performance with Single-Neuron Variability during Reaching Movements in Primates. *The Journal of Neuroscience* 2005; 25: 10712–10716
- 25 Grozea C, Voinescu CD, Fazli S. Bristle-sensors – low-cost flexible passive dry EEG electrodes for neurofeedback and BCI applications. *J Neural Eng* 2011; 8: 025008



- 26 Quandt F, Reichert C, Hinrichs H *et al.* Single trial discrimination of individual finger movements on one hand: A combined MEG and EEG study. *NeuroImage* 2012; 59: 3316–3324
- 27 Ball T, Demandt E, Mutschler I *et al.* Movement related activity in the high gamma range of the human EEG. *NeuroImage* 2008; 41: 302–310
- 28 Fries P. Neuronal Gamma-Band Synchronization as a Fundamental Process in Cortical Computation. *Annual Review of Neuroscience* 2009; 32: 209–224
- 29 Kubánek J, Miller KJ, Ojemann JG *et al.* Decoding flexion of individual fingers using electrocorticographic signals in humans. *J Neural Eng* 2009; 6: 066001
- 30 Mellinger J, Schalk G, Braun C *et al.* An MEG-based brain-computer interface (BCI). *NeuroImage* 2007; 36: 581–593
- 31 Cox RW, Jesmanowicz A, Hyde JS. Real-time functional magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 1995; 33: 230–236
- 32 Hollmann M, Rieger JW, Baecke S *et al.* Predicting Decisions in Human Social Interactions Using Real-Time fMRI and Pattern Classification. *PLoS ONE* 2011; 6: e25304
- 33 Weiskopf N, Veit R, Erb M *et al.* Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI): methodology and exemplary data. *NeuroImage* 2003; 19: 577–586
- 34 Weiskopf N, Sitaram R, Josephs O *et al.* Real-time functional magnetic resonance imaging: methods and applications. *Magn Reson Imaging* 2007; 25: 989–1003
- 35 Yoo S-S, Fairrney T, Chen N-K *et al.* Brain-computer interface using fMRI: spatial navigation by thoughts. *Neuroreport* 2004; 15: 1591–1595
- 36 Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 1977; 198: 1264–1267
- 37 Obrig H, Villringer A. Near-infrared spectroscopy in functional activation studies. *Can NIRS demonstrate cortical activation?* *Adv Exp Med Biol* 1997; 413: 113–127
- 38 Coyle S, Ward T, Markham C *et al.* On the suitability of near-infrared (NIR) systems for next-generation brain-computer interfaces. *Physiol Meas* 2004; 25: 815–822
- 39 Kanoh S, Murayama Y-M, Miyamoto K-I *et al.* A NIRS-based brain-computer interface system during motor imagery: system development and online feedback training. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009; 2009: 594–597
- 40 Nagaoka T, Sakatani K, Awano T *et al.* Development of a new rehabilitation system based on a brain-computer interface using near-infrared spectroscopy. *Adv Exp Med Biol* 2010; 662: 497–503
- 41 Dürschmid S, Quandt F, Hinrichs H *et al.* Human Dorsolateral Prefrontal Cortex Gates Motor Skill. *Society for Neuroscience Meeting*; Washington, USA: 2011
- 42 Onton J, Makeig S. High-frequency Broadband Modulations of Electroencephalographic Spectra. *Front Hum Neurosci* 2009; 3: 61
- 43 Wolpaw JR, Loeb GE, Allison BZ *et al.* BCI Meeting 2005 – workshop on signals and recording methods. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2006; 14: 138–141
- 44 Ganguly K, Dimitrov DF, Wallis JD *et al.* Reversible large-scale modification of cortical networks during neuroprosthetic control. *Nat Neurosci* 2011; 14: 662–667
- 45 Hochberg LR, Serruya MD, Friehs GM *et al.* Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* 2006; 442: 164–171
- 46 Simeral JD, Kim S-P, Black MJ *et al.* Neural control of cursor trajectory and click by a human with tetraplegia 1000 days after implant of an intracortical microelectrode array. *Journal of Neural Engineering* 2011; 8: 025027
- 47 Bishop CM. *Pattern Recognition and Machine Learning*. 1<sup>st</sup> ed. 2006. Corr. 2<sup>nd</sup> printing ed. Springer; New York: 2007
- 48 Hastie T, Tibshirani R, Friedman JH. *The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction*. Springer; 2008
- 49 Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1842–1857
- 50 Blankertz B, Tomioka R, Lemm S *et al.* Optimizing Spatial filters for Robust EEG Single-Trial Analysis. *IEEE Signal Processing Magazine* 2008; 25: 41–56
- 51 Wolpaw JR, McFarland DJ. Control of a two-dimensional movement signal by a noninvasive brain-computer interface in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 17849–17854
- 52 Lal TN, Schröder M, Hinterberger T *et al.* Support vector channel selection in BCI. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004; 51: 1003–1010
- 53 Guyon I, Elisseeff A. An introduction to variable and feature selection. *J Mach Learn Res* 2003; 3: 1157–1182
- 54 Schlögl A, Neuper C, Pfurtscheller G. Estimating the mutual information of an EEG-based Brain-Computer Interface. *Biomed Tech (Berl)* 2002; 47: 3–8
- 55 Garrett D, Peterson DA, Anderson CW *et al.* Comparison of linear, nonlinear, and feature selection methods for EEG signal classification. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 2003; 11: 141–144
- 56 Wu W, Gao Y, Bienenstock E *et al.* Bayesian population decoding of motor cortical activity using a Kalman filter. *Neural Comput* 2006; 18: 80–118
- 57 Rieger JW, Dürschmid S, Quandt F *et al.* Motor learning is specifically represented in theta/high gamma cross-frequency coupling. *Society for Neuroscience Meeting*; Washington, USA: 2011
- 58 Müller-Putz GR, Scherer R, Braun C *et al.* Steady-state visual evoked potential (SSVEP)-based communication: impact of harmonic frequency components. *J Neural Eng* 2005; 2: 123–130
- 59 Mason SG, Birch GE. A brain-controlled switch for asynchronous control applications. *IEEE Trans Biomed Eng* 2000; 47: 1297–1307
- 60 Del R, Millan JJ, Galan F *et al.* Asynchronous non-invasive brain-actuated control of an intelligent wheelchair. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009; 2009: 3361–3364
- 61 Heuschmann P, Busse O, Wagner M *et al.* Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 2010; 37: 333, 340
- 62 Birbaumer N, Kübler A, Ghanayim N *et al.* The thought translation device (TTD) for completely paralyzed patients. *IEEE Trans Rehabil Eng* 2000; 8: 190–193
- 63 Karim AA, Hinterberger T, Richter J *et al.* Neural internet: Web surfing with brain potentials for the completely paralyzed. *Neurorehabil Neural Repair* 2006; 20: 508–515
- 64 Bensch M, Karim AA, Mellinger J *et al.* Nessi: an EEG-controlled web browser for severely paralyzed patients. *Comput Intell Neurosci* 2007; 71863
- 65 Blankertz B, Müller K-R, Curio G *et al.* The BCI Competition 2003: progress and perspectives in detection and discrimination of EEG single trials. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004; 51: 1044–1051
- 66 Vaughan TM, McFarland DJ, Schalk G *et al.* The Wadsworth BCI Research and Development Program: at home with BCI. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2006; 14: 229–233
- 67 Nijboer F, Sellers EW, Mellinger J *et al.* A P300-based brain-computer interface for people with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 1909–1916
- 68 Kübler A, Furdea A, Halder S *et al.* A brain-computer interface controlled auditory event-related potential (p300) spelling system for locked-in patients. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1157: 90–100
- 69 Brunner P, Ritaccio AL, Emrich JF *et al.* Rapid Communication with a “P300” Matrix Speller Using Electrocorticographic Signals (ECoG). *Front Neurosci* 2011; 5: doi: 10.3389/fnins.2011.00005
- 70 Lai S-M, Studenski S, Duncan PW *et al.* Persisting consequences of stroke measured by the Stroke Impact Scale. *Stroke* 2002; 33: 1840–1844
- 71 Taub E, Uswatte G, Pidikiti R. Constraint-Induced Movement Therapy: a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation – a clinical review. *J Rehabil Res Dev* 1999; 36: 237–251
- 72 Sharma N, Pomeroy VM, Baron J-C. Motor Imagery. *Stroke* 2006; 37: 1941–1952
- 73 Page SJ, Levine P, Leonard A. Mental Practice in Chronic Stroke. *Stroke* 2007; 38: 1293–1297
- 74 Buch E, Weber C, Cohen LG *et al.* Think to move: a neuromagnetic brain-computer interface (BCI) system for chronic stroke. *Stroke* 2008; 39: 910–917
- 75 Broetz D, Braun C, Weber C *et al.* Combination of brain-computer interface training and goal-directed physical therapy in chronic stroke: a case report. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24: 674–679
- 76 Ang KK, Guan C, Chua KSG *et al.* A clinical study of motor imagery-based brain-computer interface for upper limb robotic rehabilitation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009; 2009: 5981–5984
- 77 Yao J, Sheaff C, Dewald JPA. Usage of the ACT Robot in a Brain Machine Interface for Hand Opening and Closing in Stroke Survivors. *IEEE Int Conf Rehabil Robot* 2008; 2007: 938–942
- 78 Do AH, Wang PT, King CE *et al.* Brain-computer interface controlled functional electrical stimulation system for ankle movement. *J Neuroeng Rehabil* 2011; 8: 49
- 79 Duncan PW, Goldstein LB, Horner RD *et al.* Similar motor recovery of upper and lower extremities after stroke. *Stroke* 1994; 25: 1181–1188



- 80 Ang KK, Guan C, Chua KSG *et al.* A clinical evaluation on the spatial patterns of non-invasive motor imagery-based brain-computer interface in stroke. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2008; 2008: 4174–4177
- 81 Daly JJ, Cheng R, Rogers J *et al.* Feasibility of a new application of noninvasive Brain Computer Interface (BCI): a case study of training for recovery of volitional motor control after stroke. *J Neurol Phys Ther* 2009; 33: 203–211
- 82 Pistoht T, Schulze-Bonhage A, Aertsen A *et al.* Decoding natural grasp types from human ECoG. *Neuroimage* 2012; 59: 248–260
- 83 Ganguly K, Secundo L, Ranade G *et al.* Cortical representation of ipsilateral arm movements in monkey and man. *J Neurosci* 2009; 29: 12948–12956
- 84 Schalk G, Kubánek J, Miller KJ *et al.* Decoding two-dimensional movement trajectories using electrocorticographic signals in humans. *J Neural Eng* 2007; 4: 264–275
- 85 Waldert S, Preissl H, Demandt E *et al.* Hand movement direction decoded from MEG and EEG. *J Neurosci* 2008; 28: 1000–1008
- 86 Leeb R. Self-paced exploration of the Austrian National Library through thought. *International journal of bioelectromagnetism* 2007; 9: 237–244
- 87 Leeb R, Sagha H, Chavarriaga R *et al.* A hybrid brain-computer interface based on the fusion of electroencephalographic and electromyographic activities. *J Neural Eng* 2011; 8: 025011
- 88 Finke A, Lenhardt A, Ritter H. The MindGame: a P300-based brain-computer interface game. *Neural Netw* 2009; 22: 1329–1333
- 89 Nijholt A, Reuderink B, Oude Bos D. Turning Shortcomings into Challenges: Brain-Computer Interfaces for Games. In: Nijholt A, Reidsma D, Hondorp H (eds.). *Intelligent Technologies for Interactive Entertainment*. Berlin, Heidelberg: Springer; Berlin Heidelberg 2009; 153–168
- 90 Lalor EC, Kelly SP, Finucane C *et al.* Steady-State VEP-Based Brain-Computer Interface Control in an Immersive 3D Gaming Environment. *EURASIP J Adv Signal Process* 2005; 2005: 3156–3164
- 91 Tangermann M, Krauledat M, Grzeska K *et al.* Playing pinball with non-invasive BCI. 2009; <http://eprints.pascal-network.org/archive/00006476/> (accessed 22 Aug 2011)
- 92 Haufe S, Treder MS, Guggler MF *et al.* EEG potentials predict upcoming emergency brakings during simulated driving. *J Neural Eng* 2011; 8: 056001
- 93 Chang EF, Rieger JW, Johnson K *et al.* Categorical speech representation in human superior temporal gyrus. *Nat Neurosci* 2010; 13: 1428–1432
- 94 Rieger JW, Reichert C, Gegenfurtner KR *et al.* Predicting the recognition of natural scenes from single trial MEG recordings of brain activity. *Neuroimage* 2008; 42: 1056–1068
- 95 Miller KJ, Zanos S, Fetz EE *et al.* Decoupling the cortical power spectrum reveals real-time representation of individual finger movements in humans. *J Neurosci* 2009; 29: 3132–3137
- 96 Rieger JW, Secundo L, Chang EF *et al.* Good vibrations: Single trial high gamma oscillations are better predictors of movement/non-movement discrimination. *Society for Neuroscience Meeting*; Chicago, USA: 2009
- 97 Quandt F, Rieger JW, Reichert C *et al.* Comparing the information content of EEG, MEG and ECoG signals in a finger movement task. *Society for Neuroscience Meeting*; San Diego, USA: 2010
- 98 Brown L, van de Molengraft J, Yazicioglu RF *et al.* A low-power, wireless, 8-channel EEG monitoring headset. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010; 2010: 4197–4200
- 99 Polikov VS, Tresco PA, Reichert WM. Response of brain tissue to chronically implanted neural electrodes. *J Neurosci Methods* 2005; 148: 1–18
- 100 Kim D-H, Viventi J, Amsden JJ *et al.* Dissolvable films of silk fibroin for ultrathin conformal bio-integrated electronics. *Nat Mater* 2010; 9: 511–517
- 101 Brunner C, Allison BZ, Krusienski DJ *et al.* Improved signal processing approaches in an offline simulation of a hybrid brain-computer interface. *J Neurosci Methods* 2010; 188: 165–173





### Anlage 3

Dürschmid, S., Quandt, F., Krämer, U.M., Hinrichs, H., Heinze, H.-J., Schulz, R., Pannek, H., Chang, E.F., Knight, R.T., 2014. Oscillatory dynamics track motor performance improvement in human cortex. PLoS ONE 9, e89576. doi:10.1371/journal.pone.0089576

# Oscillatory Dynamics Track Motor Performance Improvement in Human Cortex

Stefan Dürschmid<sup>1,2\*</sup>, Fanny Quandt<sup>2</sup>, Ulrike M. Krämer<sup>3</sup>, Hermann Hinrichs<sup>1,2,4</sup>, Hans-Jochen Heinze<sup>1,2,4</sup>, Reinhard Schulz<sup>5</sup>, Heinz Pannek<sup>5</sup>, Edward F. Chang<sup>6</sup>, Robert T. Knight<sup>7,8</sup>

**1** Department of Neurology, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany, **2** Leibniz Institute of Neurobiology (LIN), Magdeburg, Germany, **3** Department of Neurology, University of Lübeck, Lübeck, Germany, **4** German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Magdeburg, Germany, **5** Epilepsiezentrum Bethel, Bielefeld, Germany, **6** Department of Neurological Surgery, University of California San Francisco, San Francisco, California, United States of America, **7** Helen Wills Neuroscience Institute, University of California, Berkeley, California, United States of America, **8** Department of Psychology, University of California, Berkeley, California, United States of America

## Abstract

Improving performance in motor skill acquisition is proposed to be supported by tuning of neural networks. To address this issue we investigated changes of phase-amplitude cross-frequency coupling (paCFC) in neuronal networks during motor performance improvement. We recorded intracranially from subdural electrodes (electrocorticogram; ECoG) from 6 patients who learned 3 distinct motor tasks requiring coordination of finger movements with an external cue (serial response task, auditory motor coordination task, go/no-go). Performance improved in all subjects and all tasks during the first block and plateaued in subsequent blocks. Performance improvement was paralleled by increasing neural changes in the trial-to-trial paCFC between theta ( $\theta$ ; 4–8 Hz) phase and high gamma (HG; 80–180 Hz) amplitude. Electrodes showing this covariation pattern (Pearson's  $r$  ranging up to .45) were located contralateral to the limb performing the task and were observed predominantly in motor brain regions. We observed stable paCFC when task performance asymptoted. Our results indicate that motor performance improvement is accompanied by adjustments in the dynamics and topology of neuronal network interactions in the  $\theta$  and HG range. The location of the involved electrodes suggests that oscillatory dynamics in motor cortices support performance improvement with practice.

**Citation:** Dürschmid S, Quandt F, Krämer UM, Hinrichs H, Heinze H-J, et al. (2014) Oscillatory Dynamics Track Motor Performance Improvement in Human Cortex. PLoS ONE 9(2): e89576. doi:10.1371/journal.pone.0089576

**Editor:** Paul L. Gribble, The University of Western Ontario, Canada

**Received:** October 1, 2013; **Accepted:** January 21, 2014; **Published:** February 27, 2014

**Copyright:** © 2014 Dürschmid et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** The study was funded by the following funding source: Land-Sachsen-Anhalt Grant MK48-2009/003, ECHORD 231143, NINDS Grant NS21135. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

\* E-mail: stefan.duerschmid@med.ovgu.de

## Introduction

Phase-amplitude cross-frequency coupling (paCFC) of oscillations in different frequency bands has been proposed as an effective mechanism to form functional networks that recruit local neuronal populations across a global spatial scale [1–4]. Phase-amplitude CFC between HG (80–150 Hz) amplitude to  $\theta$  (4–8 Hz) phase was first described by [2] and later confirmed by other authors in rats [5,6] and humans [7]. During paCFC amplitudes of higher frequency oscillations, reflecting local cortical processing, are modulated by the phase of low frequency oscillations [8–12]. This mechanism has been proposed to engage and coordinate local processing modules across spatially distributed brain areas supporting cognition and motor performance [4,9,13–17]. Further support for this proposal comes from recent clinical studies linking altered paCFC to debilitating psychiatric and motor disorders [18–21]. Moreover, paCFC is prominent during language and motor tasks [2,4] and the frequency of the slower phase coupling oscillation is task dependent [12]. However, beyond clinical studies evidence for a functional role of paCFC in the process of organizing human cognition and behavior is limited predominantly to the memory domain (see [22] for a review). Axmacher and colleagues [23] reported that inter-individual differences in

working memory performance correlated with differences in paCFC precision, supporting the functional relevance of CFC for memory processing. Tort and colleagues [6] examined the dynamic modification of functional relations between performance and CFC in rat hippocampus and found coupling strength between  $\theta$  and gamma ( $\gamma$ : 25–100 Hz) correlated with maze learning.

A stronger link between paCFC and behavior in humans would be supported by a correlation between paCFC and trial-by-trial variations in performance. To address this, we examined the relation between paCFC and motor performance improvement. We recorded the electrocorticogram (ECoG) in human patients ( $N=6$ ; mean age = 20.5, std = 5.5; 2 female) undergoing epilepsy diagnosis while they learned skilled motor behaviors. To assess the link between paCFC and behavior we compared changes in paCFC to changes in performance over an extended time scale during motor skill acquisition, and correlated performance and paCFC at the single trial level. We show that paCFC in intracranial subdural recordings between  $\theta$  (4–8 Hz) and HG (80–180 Hz) in the human cortex tracks level of motor performance across different motor tasks.

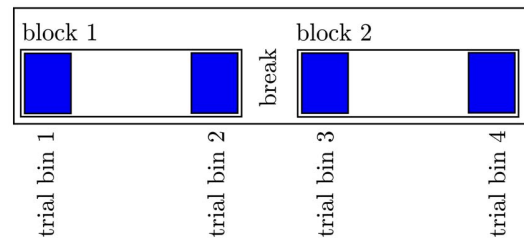
## Results

### Phase amplitude cross frequency coupling

We investigated potential links between paCFC and motor performance in six subjects each performing one of three repetitive motor tasks described next. The three different behavioral tasks (Figure 1) were a serial reaction time task (SRT 2 subjects), a go/no-go task (GNG 3 subjects), and an auditory motor coordination task (AMCT 1 subject). All three tasks required the coordination of finger movements with an external stimulus. We assessed motor performance as reaction time in the SRT and GNG tasks and as the temporal deviation from the target time point in the AMC task. The cognitive requirements for performance improvement are different in all three tasks: learning the motor sequence in the SRT, learning the stimulus-response association in the GNG and improving movement timing in the AMCT. However, the motor component is performance improvement with practice. The dynamics of the different performance measures were assessed in a group statistic, by comparing the average behavioral outcomes between fixed trial bins (see Figure 2). We recorded the ECoG while subjects performed two blocks of one of each task with the hand contralateral to the electrode grid. The ECoG-time series were filtered in the  $\theta$ -band (4–8 Hz) and in the HG-band (80–180 Hz) yielding two separate filtered signals (see Methods). We calculated the analytic amplitude of the HG-band time series by taking the absolute value of the Hilbert transform of the filtered time series. The analytic amplitude is a new time series representing the amplitude envelope of the HG-oscillations at any moment in time. We performed the analysis on the 500 ms interval immediately following the stimulus onset. This interval includes the preparation of the responses indicated by the stimulus and includes approximately three  $\theta$ -cycles.

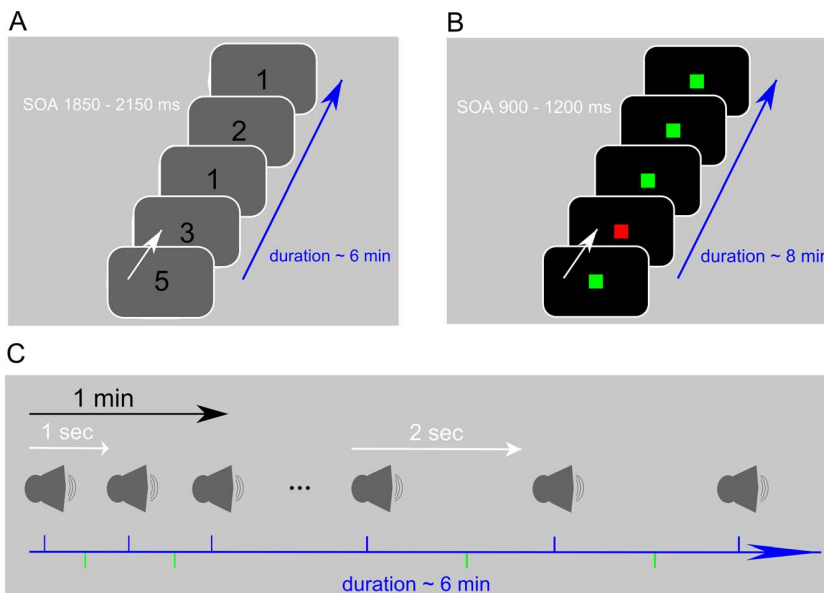
We first asked whether the amplitude envelope of the local HG oscillations is phase coupled to the local  $\theta$ -band oscillations. Figure 3A shows the time course of sine waves fitted to the single

experimental session

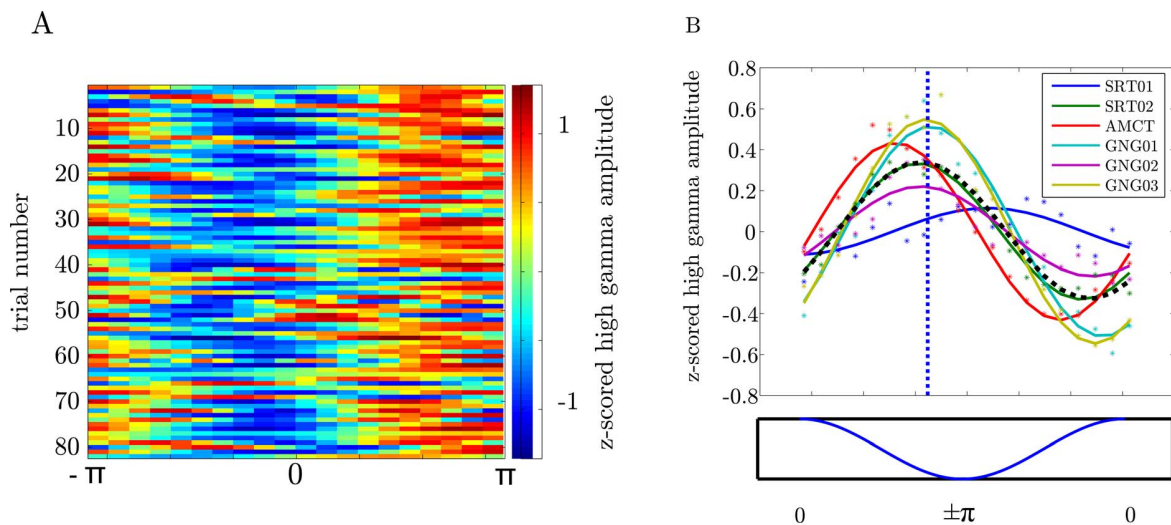


**Figure 2. Here we depict the separation of the whole experimental session into trial bins.** The experimental session in each patient consisted of 2 blocks separated by a short break. In each block we defined two trial bins each containing 30 trials (blue). We compared the PLV across the four trial bins to assess the evolution of connectivity length of and HG activity during motor performance improvement.  
doi:10.1371/journal.pone.0089576.g002

trial variations of HG analytic amplitude pooled across all electrodes in one subject. As predicted, HG analytic amplitude varied systematically over the  $\theta$ -cycle. Figure 3B shows single subject sine wave fits to the HG analytic amplitude averaged over trials and electrodes. Each fit was significant ( $p < 0.001$ ) and the HG amplitude variations were consistent over subjects with only a slight deviation of subject 1 (see Figure 3B). The frequencies of the fitted sine waves are in the  $\theta$  band (.95 Hz, SE: .02 Hz) and the phase angle is .6 rad (SE: .23 rad, see Methods for an explanation of the sine wave parameters - frequency and phase angle). The maximum of the HG-analytic amplitude centers around the trough in the  $\theta$ -cycle (mean = 2.56 rad, std = .56 rad, skewness = -.16).



**Figure 1. Paradigms employed (details described in Methods).** A) Serial reaction time task: The numbers on the screen indicate the finger to be used for the key press. B) Go/no-go: Green indicates a go and red indicates a no-go trial. C) Auditory motor coordination: Subjects were instructed to press a key in the middle of the interval between two consecutive tones. The interval length was either one second or two seconds and was held fixed for one minute. Each subject carried out two blocks (see Methods).  
doi:10.1371/journal.pone.0089576.g001



**Figure 3. The amplitude of the HG oscillations is phase coupled to the  $\theta$ -band (4–8 Hz) oscillations in all subjects across paradigms.** A) Time courses of sine wave functions fitted to the single trial amplitude envelopes of the HG oscillations of one subjects collapsed over electrodes. B) Sine wave functions fitted to the trial-averaged HG oscillation amplitudes envelopes of each subject. Each solid line represents the fit for one subject. Each dot represents the individual trial average of the HG oscillation in one of 20 intervals equally spaced over a  $\theta$  cycle. The black dashed line shows the averaged sine waves across subjects. The vertical blue dashed line denotes the averaged phase angle the HG amplitude peaks across subjects. The maximum of the  $\theta$  cycle is at phase 0 and the minimum at  $\pm\pi$ . doi:10.1371/journal.pone.0089576.g003

#### Covariation of paCFC with performance improvement

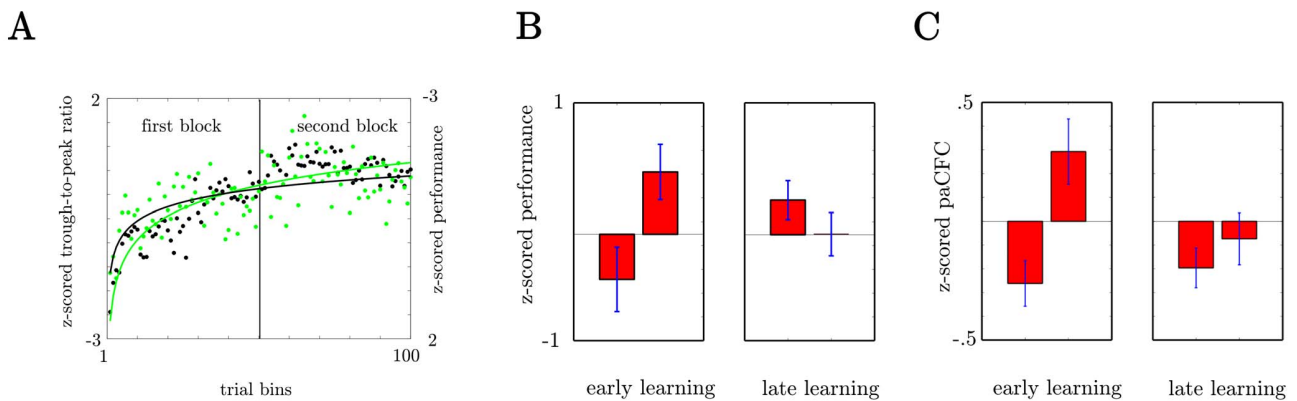
To investigate if cross frequency coupling (paCFC) covaries with motor performance variations, we first calculated the trough to peak ratio ( $\theta$ -trough to HG peak ratio - TPR; see Methods) over all electrodes on the grids as a metric for paCFC and related it to behavioral performance. Figure 4A shows the development of TPR and motor performance over the time course of the two experimental blocks each subject completed. Both TPR and performance increased during the experiment, as indicated by the fitted exponential functions. A statistical test confirmed this finding. In this test, we first compared average motor performance in the initial 30 trials of the first block with performance in the final 30 trials and found a significant improvement (Wilcoxon rank sum test across all subjects:  $p < .05$ , Figure 4B, See Figure 2 for the structure of the experimental session and Table 1 for mean performance measures for each trial bin). However, performance plateaued in the second block as indicated by no significant difference ( $p = 0.18$ ). The difference between the first and the second block is indicated by a significant block-by-trial-bin interaction in a two way ANOVA across subjects ( $F(1,20) = 11.28$ ;  $p = .003$ ,  $df_{\text{error}} = (N_{\text{subj}} - 1) * N_{\text{trialbin}}$ ). The next question was whether TPR exhibits the same behavior (Figure 4C). In concordance with behavioral performance we found, that the TPR increased between the first and the last 30 trials of the first block (Wilcoxon rank sum test across all subjects:  $p < .05$ ) but did not change between the first and the last 30 trials of the second block ( $p = 0.3$ ). A significant block-by-trial-bin interaction in a two way ANOVA ( $F(1,20) = 5.95$ ;  $p = .03$ ) confirmed that TPR changed during the first block and plateaued during the second block. This suggests that, on average, paCFC covaries with motor performance with paCFC and motor performance increasing early in the first experimental block and both plateauing in the second block.

Support for a functional relation between paCFC and motor performance would be provided by a trial-by-trial TPR with performance correlation. In order (i) to test for this correlation and

(ii) to disentangle cortical regions showing varying paCFC with performance, we pooled the data in six anterior and frontal regions of interest (ROIs); the anterior and posterior medial frontal gyrus, the anterior and the posterior inferior frontal gyrus, and the superior and inferior sensorimotor cortex (see Figure 5) for all five subjects with a square  $8 \times 8$  ( $N = 4$ )/ $16 \times 16$  ( $N = 1$ ) grid implantation (see Figure S2). In each ROI we pooled the TPR values across electrodes and determined the p-values of the trial-by-trial correlation with performance of each ROI (Figure 5 for details see Methods and Figure S1). Significant correlation of TPR with motor performance (corrected for multiple comparisons) was observed in pre-/motor cortex and in anterior and posterior inferior frontal sulcus. We predicted two sources of variability in single trial correlation between TPR and motor paCFC: one that is performance improvement related and varies systematically over time and another one that is not related to performance improvement and varies randomly from trial to trial. The first analysis supported performance improvement related trial-by-trial correlations reflecting the co-evolution of coordination between brain networks and improvements of motor performance. We then calculated in the same ROIs the partial correlation of TPR with performance. This analysis factored out the fraction of correlation between TPR and performance which can be attributed to random trial-by-trial covariations and is performance improvement unrelated. This performance improvement unrelated correlation of TPR with motor performance was observed in sensorimotor cortex and in premotor cortex, in the posterior middle temporal sulcus (corrected for multiple comparisons) and overlaps with the performance improvement related correlation.

#### Discrimination of performance improvement from Random Performance Fluctuations

To disentangle these two potential and functionally distinct causes of paCFC-performance covariations and disentangle the spatially wide ROIs we performed two different correlation analyses separately for each recording electrode. First, we



**Figure 4. Covariation of average paCFC with performance over the time course of the experiment.** A) The development of TPR and motor performance during the time course of the experiment. Results are collapsed across all six subjects/three experiments. Data for the first block and second block are shown in the left and second half of the plot. Each point represents the average in one of 100 time bins. Exponential functions fitted to the data z-scored over both blocks indicate a similar time course for performance and TPR. B) Subject averaged motor performance during the first and last sets of 30 trials in the first (early learning) and the second (late learning) experimental block. C) Subject averaged TPR. Data was z-scored within blocks and TPR was averaged over all electrodes. doi:10.1371/journal.pone.0089576.g004

calculated the partial correlation of TPR with performance. Second, we calculated the standard Pearson correlation between TPR and motor performance. Pearson correlation captured the performance improvement related plus the performance improvement unrelated correlation. Combined with partial correlation this was used to distinguish between the two effects. Electrodes that capture performance improvement related TPR with performance correlations should show a partial correlation different from zero and a Pearson correlation different from the partial correlation (see Methods). Importantly, we reasoned that if we observed a significant Pearson correlation in an electrode that significantly changes if we discount time related correlations (in partial correlation), then the TPR - performance correlation in this electrode is partly due to performance improvement related TPR - performance correlations. Figure 6A shows the electrodes where random trial-by-trial fluctuations of TPR correlated with motor performance (significant partial correlation - uncorrected for multiple comparisons). Clusters of electrodes showing high

correlations are located in sensorimotor cortex, in premotor cortex, in lateral prefrontal cortex and in ventral anterior temporal cortex. Figure 6B shows the distribution of electrodes with performance improvement related trial-by-trial correlations between TPR and motor performance. Clusters of performance improvement related electrodes were apparent in premotor cortex, in lateral prefrontal cortex and in ventral anterior temporal cortex. Importantly, the variation of TPR with performance improvement was not a result of a shift of the HG amplitude peak relative to the  $\theta$  trough and hence the coupling phase remained stable during performance improvement (see Appendix S1).

**Discussion**

Phase-amplitude cross-frequency coupling has been proposed to support interaction within functional networks [4]. Here we show that fluctuations of  $\theta$  and HG paCFC are tightly linked to motor performance improvement at the single-trial level and show robust performance improvement clusters over pre-motor and motor cortices.

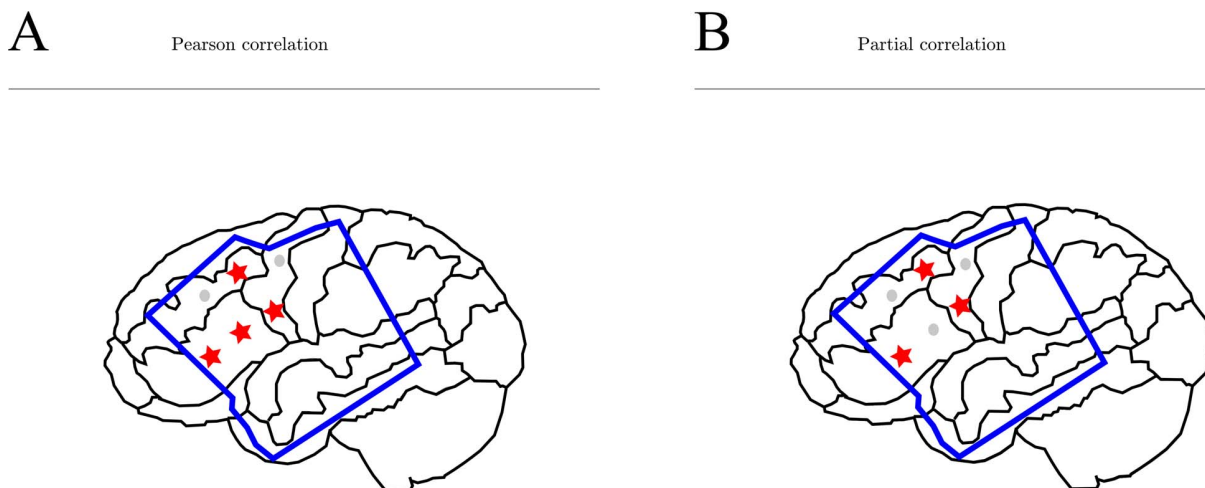
**Performance improvement and theta and high gamma activity**

During motor performance improvement  $\theta$  and HG activity show a clear development of coupling that asymptotes in strength as motor behavior performance improvement plateaus. paCFC is highly dynamic and task-specific [4,24] and it has been proposed that paCFC enables adaptive behavior [2]. Here we report data from three different motor behavior experiments showing that paCFC dynamics reflect adaptive behavior supporting a relationship between paCFC and motor performance improvement on a trial-to-trial level. Notably, despite the differences in tasks similar cortical regions associated with performance improvement or random trial-to-trial performance are identified by paCFC evolution. The dynamic nature of paCFC and the task-specific coupling patterns have been shown in a variety of studies with task dependent differences in coupling frequencies and coupling phase [12,24–27]. Here, we add an important paCFC characteristic. We show that even though the preferred phase as indicated by coupling phase stability does not change the activity pattern of both frequencies varies with behavioral changes.

**Table 1. Behavioral data.**

Paradigm	trial bin				
	Patient	1	2	3	4
SRT					
	SRT01	917 (271)	767 (227)	748 (219)	707 (161)
	SRT02	1472 (300)	1017 (284)	859 (207)	966 (232)
AMCT					
	AMCT01	117 (66)	98 (65)	147 (197)	142 (129)
Go/No-Go					
	GNG01	343 (46)	323 (117)	331 (109)	302 (128)
	GNG02	426 (185)	301 (42)	260 (28)	301 (66)
	GNG03	433 (168)	379 (178)	286 (40)	393 (89)

For SRT (serial reaction time task) and GNG (Go/No-Go) task reaction time is shown (standard deviation) in msec. For AMCT (auditory-motor coordination task) the absolute deviation from precision is shown also in msec. Each trialbin encompasses 30 trials. doi:10.1371/journal.pone.0089576.t001



**Figure 5. Depiction of the results from the ROI-analysis.** A) ROIs with significant performance improvement unrelated TPR/performance correlations. B) ROIs with significant performance improvement related TPR/performance correlations. ROIs with significant correlations (Bonferroni correct for six comparisons) are marked with an asterisk. The 6 ROIs are the anterior and posterior medial frontal gyrus, the anterior and the posterior inferior frontal gyrus, and the superior and posterior sensorimotor cortex. The blue margin shows the grid coverage across all subjects with a square grid implanted.

doi:10.1371/journal.pone.0089576.g005

### Biological mechanism

Oscillatory dynamics are proposed [1] to be inherent to the interplay of brain regions for cognitive control in memory and learning [21]. For example  $\theta$  activity observed in hippocampal and neocortical regions varies as a function of the state of the subjects [28]. The neocortex exhibited more prominent  $\theta$  activity during wakefulness compared to REM sleep. Performance improvement during practice can be achieved by distributed  $\theta$  networks - which are up-regulated during wakefulness - by integrating or coordinating local activity. Here, the concept of information integration means that  $\theta$  oscillatory activity accumulates and integrates the results of local processing as reflected in HG activity in the premotor/motor region. HG activity, either an indication of spiking activity or very fast network oscillations [25,29], may be involved in planning and initiation of motor responses [30]. This frequency possibly reflects the activation of cortico-subcortical networks involved in the feedback control of discrete movements [31]. Taken together we speculate that information on planning of motor responses is integrated into memory by paCFC which results in performance improvement during the process of performance improvement.

### Conclusion

We identified cross-frequency coupling in the human cortex which is associated with motor performance variability per se. In this network a smaller area is integrated whose oscillatory dynamics reflect the progress in performance improvement. This learning related network suggests the establishment of a memory trace which is accumulated during practice and which is represented in a mutually adapted level of activity of  $\theta$  and HG activity [16,32–34]. In this respect paCFC provides a mechanism subserving motor memory formation [2].

### Materials and Methods

#### Patients

Six epilepsy patients undergoing pre-surgical monitoring with subdural electrodes participated in the experiments after providing

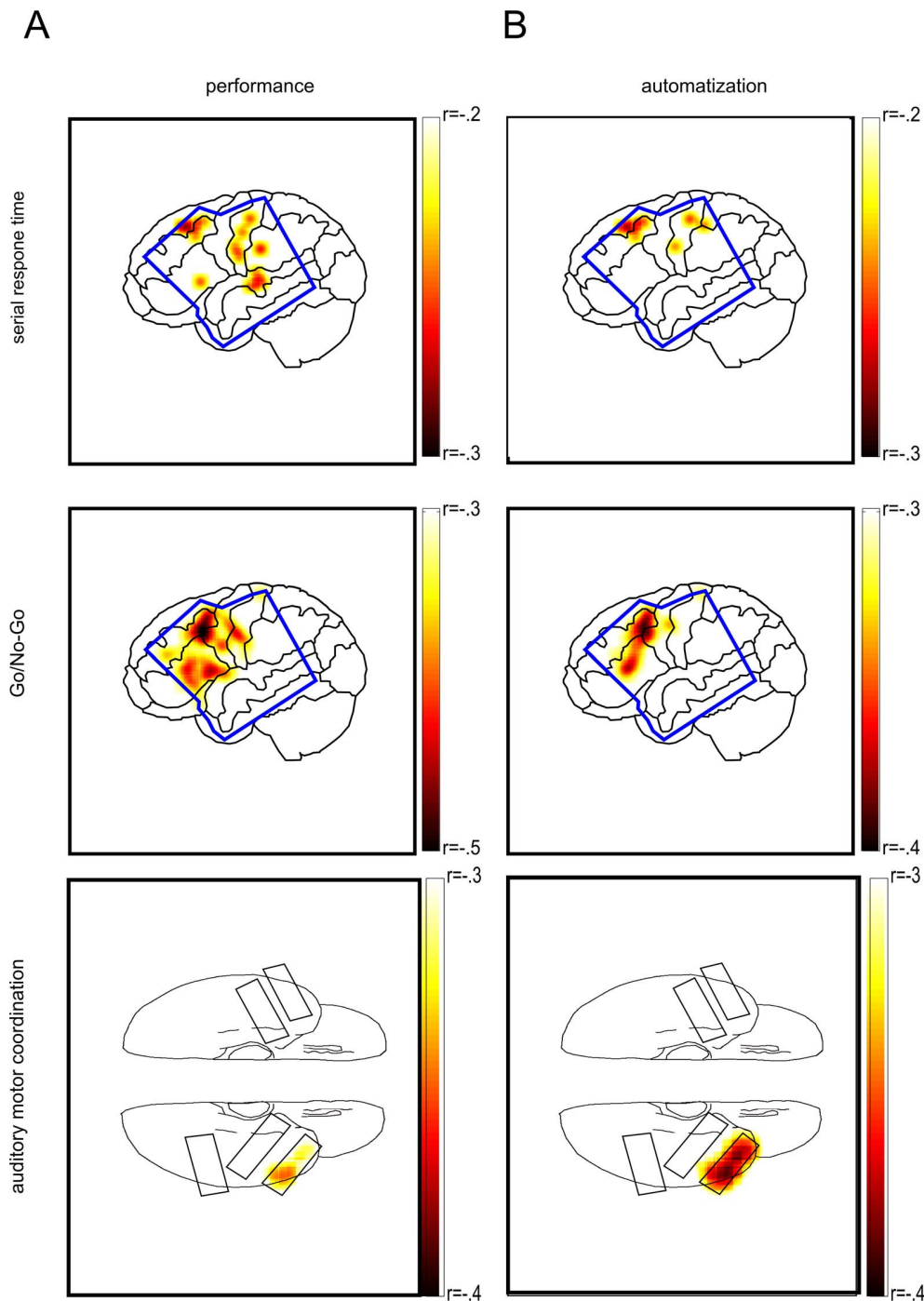
their written informed consent. Experimental and clinical recordings were taken in parallel. Recordings took place at the University of California San Francisco (UCSF), CA, USA (4 Patients), Johns Hopkins University, Baltimore, USA (1 Patient) and the Epilepsy Center Bethel (ECB), Bielefeld (1 Patient), Germany and were approved by the local ethics committees (“Committee for the Protection of Human Subjects at UC Berkeley”, “Johns Hopkins Medicine Institutional Review Board” and “Ethical Committee of the University of Magdeburg”).

#### Experimental Paradigms

We carried out three different motor tasks (serial reaction, go/no-go, auditory-motor coordination) with six different patients (Fig. 1). Each patient participated in one of the tasks. All paradigms required coordination of key presses on a computer keyboard to an external stimulus. Patients performed the task sitting upright in their bed using the hand contralateral to the grid.

**Serial Reaction Task.** The serial reaction task (SRT) consisted of a series of visually cued finger taps. The subjects had their fingers placed on different keys of a laptop keyboard (right hand: space bar, j, k, and ; - left hand: space bar, f, d, and a). Trials started with one of the numbers 1, 2, 3, or 5 appearing on a laptop-screen cueing the movement of thumb, index finger, middle finger, or little finger, respectively. Numbers were presented until a key was pressed but maximally for 2 seconds. In each subject the four numbers were presented in a fixed sequence (six items long) or random order depending of the block number but only fixed blocks were used. Each block took approximately 10 minutes. Two patients participated in this task (SRT01 - 02). They were instructed to press keys as fast and accurate as possible. One block took approximately six minutes.

**Auditory-Motor Coordination Task.** The second motor-paradigm was an auditory-motor coordination task (AMCT). One patient participated and was instructed to respond as accurately as possible halfway between successive auditory clicks presented at a constant rate. Seven click sequences, each 60 s long, were presented in a block. The inter-click-interval in a sequence was either 500 ms, 1000 ms or 2000 ms and the participant was



**Figure 6. Electrodes with significant trial-by-trial correlations of TPR with performance.** The significance threshold was determined in a permutation procedure (see Methods) A) Learning unrelated correlations of TPR with performance. B) Learning related correlations of TPR with performance. Darker colors indicate stronger correlations. See Methods for calculations on separating performance and learning related effects. The blue shape in the first and second row show the outline of all superimposed square grids. The black shapes in the third row denotes the grid locations for the participant in the AMCT. Spatial distortions result from the projection onto the cortex (for details see Figure S2). doi:10.1371/journal.pone.0089576.g006

informed that the interclick-interval changes. The seven click sequences with the differing interclick-interval were presented randomly within each block. Only sequences with a interclick-interval of 1000 and 2000 ms entered the analysis. The clicks were presented with speakers plugged into the laptop's sound card and

placed in front of the patient at 1 m distance. One block lasted 7 min.

**Go/No-Go task.** Three patients participated in the go/no-go (GNG) task (GNG01 - 03). In each trial the patients were presented with either a green or red square of 100 ms duration

and 900 - 1200 ms stimulus onset asynchrony. The subjects were instructed to respond as quickly as possible to green squares by pressing a key on a laptop keyboard but to withhold responses when a red square was presented (in block 1–3: 20% of the trials; in block 4: 50% of the trials). The participants were familiarized with the task in an initial short practice session. Only correct Go-trials of the first two blocks entered the analysis. Each block lasted approximately eight minutes.

### Data recording

At UCSF the electrocorticogram (ECoG) was recorded either from 64 platinum-iridium-electrode grids arranged in an 8×8 array with 10 mm center-to-center spacing (FTT01, FTT02, GNG01, GNG02, GNG03) or from a 256 electrode grid (both Ad-Tech Medical Instrument Corporation, Racine, Wisconsin) arranged in a 16×16 array with 4 mm center-to-center spacing (GNG02). Exposed electrode diameter was 2.3 mm in the 64 electrodes grid and 1.8 mm in the 256 electrodes grid. The electrode signals were recorded with a 256 channel preamplifier (PZ2-256, Tucker-Davis Technologies (TDT), Inc) with the electrode furthest from the motor cortex used as a reference. The data from the pre-amplifier were sampled at 3051.7 Hz on a digital signal processor (RZ2 4 DSP, Tucker-Davis Technologies (TDT), Inc) with 16-bit resolution and stored to hard disk. Trigger signals indicating button presses and stimulus onsets were sent from the stimulus laptop via a USB-1208FS DAQ (Measurement Computing, Norton, MA) plus a photodiode attached to the screen and recorded on the DSP synchronized to the brain data. Trigger timing was additionally recorded on the stimulus laptop by querying the computers performance counter using the Psychophysics Toolbox (www.psychtoolbox.org). In Bielefeld (AMCT) the ECoG signal was recorded at 1000 Hz sampling frequency (16 Bit resolution) with a Nihon Kohden system (Tokyo, Japan) equipped with auxiliary analogue channels for synchronous recording of the trigger signals and the output from the sound card. Here 5 stripes were implanted each equipped with two parallel rows of 5 electrodes each (see Figure 6).

### Data analysis

We used Matlab 2008a (Mathworks, Natick, USA) for all offline data processing. We first preprocessed the recorded brain data and then we derived measures quantifying adaptation of oscillatory neural dynamics during motor skill learning. All filtering was done using IIR filters (Butterworth filter of order 4). Preprocessing served to remove non-physiological artifacts from the recorded data and to prepare them for further analysis. First we excluded channels exhibiting ictal activity or excessive noise from further analysis. In the remaining good channels we then excluded time intervals containing artifactual signal distortions such as steps of pulses by visual inspection. Finally, we re-referenced the remaining electrode time-series by subtracting the common average reference

$$x_{CAR}(t) = \frac{1}{n} \sum_{c=1}^n x_c(t) \quad (1)$$

calculated over the  $n$  good channels  $c$  from each channel time series. The resulting time series were then used to characterize brain dynamics over the time course of motor behavior performance improvement in terms of the TPR:

For each trial starting at stimulus onset we calculated the TPR to quantify the evolution of phase-amplitude cross-frequency interactions of cortical oscillations during motor skill learning.

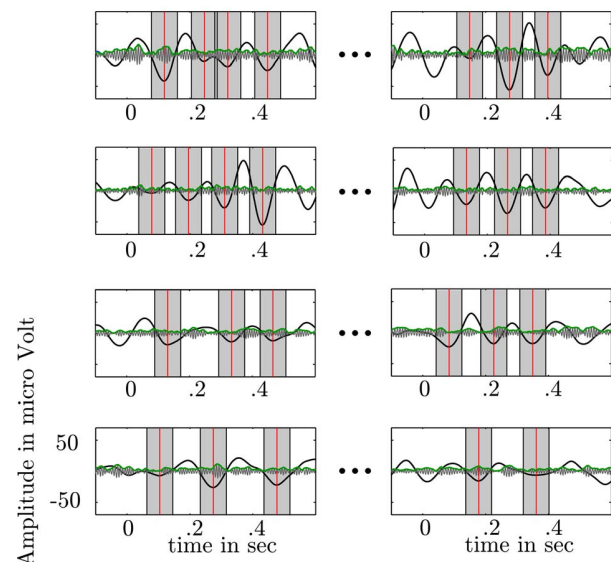
Therefore, we band-pass filtered each electrode's time series at two frequency bands, in the  $\theta$ -range (4–8 Hz) and in the HG (80–180 Hz) range since coupling was task relevant between these frequencies across a variety of experimental tasks [2]. We detected  $\theta$ -troughs, the local minima, in the  $\theta$ -range filtered time series in the interval between 0 to 500 ms after stimulus onset (Figure 7). We obtained the HG analytic amplitude  $A_{HG}(t)$  by Hilbert-transforming the HG filtered time series. For each detected  $\theta$ -trough we then estimated the depth of the trough  $D_\theta$  and the simultaneous HG amplitude as the average of the  $\theta$ -filtered and the  $A_{HG}$  time series over an interval of 83 ms (half  $\theta$  oscillation) centered on the trough. Note that multiple  $\theta$  troughs fit into the 500 ms analysis leading to multiple estimates per trial. We averaged the individual estimates  $D_\theta(t)$  and  $A_{HG}(t)$  to obtain one measure for  $\theta$  trough depth  $\bar{D}_\theta$  and one for HG amplitude  $\bar{A}_{HG}$  for each trial  $j$ . From these values we calculated TPR for each trial  $j$  as:

$$TPR_j = \log \frac{\bar{D}_{\theta,j}}{\bar{A}_{HG,j}} \quad (2)$$

Taking the log of the ratio makes the distribution of TPRs symmetric. Note that the TPR includes both stimulus-locked and non-stimulus-locked brain activity. It summarizes the global cross frequency interaction on the grids.

### Phase-Amplitude Coupling

paCFC was tested by splitting the  $\theta$  oscillations of the 500 ms analysis window into 20 equally spaced phase bins ranging from  $-\pi$  to  $\pi$  (18° or 0.314 rad) in each subject and each electrode. In each phase bin we averaged the amplitude envelope of the local HG. A cosine wave function



**Figure 7. Calculation of the trough to peak ratio (TPR).** We quantified paCFC as the ratio between  $\theta$  trough (local minima of the  $\theta$  time series - red vertical lines) and HG amplitude at the corresponding  $\theta$  trough. Around each detected trough we spanned a window (half  $\theta$  cycle - gray bars) in which  $\theta$  activity (black bold line) and HG amplitude (green line) was averaged.

doi:10.1371/journal.pone.0089576.g007



$$\hat{y} = \alpha * \cos(\omega * HG + \phi) \quad (3)$$

with  $\alpha$  representing the amplitude,  $\omega$  representing the frequency and  $\phi$  representing the phase angle was fitted to the resulting 20 HG amplitude ( $\hat{y}$ ) values.  $\omega$  close to 1 indicates that HG amplitude variation is accounted for the  $\theta$  cycle.

### ROI analysis

In each patient we grouped electrodes according to the same anatomical landmarks in 6 regions of interest (see Figure S1): The anterior (in sum 34 electrodes across subjects) and posterior (44 electrodes) medial frontal gyrus, the anterior (49 electrodes) and the posterior inferior frontal gyrus (81 electrodes), and the superior (48 electrodes) and inferior (46 electrodes) sensorimotor cortex. We averaged the TPR-values within each ROI across electrodes. In each patient we determined the p-value for Pearson's correlation coefficient  $r$  and the partial correlation coefficient  $\rho$  between the averaged TPR values and behavioral performance across trials. Each ROI in which the mean p-value across subjects fell below the p-value corrected for multiple comparisons ( $p_{corr} = \frac{.05}{6}$ ) was considered statistically significant.

### Separating performance from learning effects

We separated performance from learning effects by applying a permutation test statistic. The reasoning for applying a permutation test was two-fold. First, we sought to correct the p-values for each electrode due to the many individual correlation tests applied. We tested this against a distribution which did not rely on the same temporal interval (500 ms following the stimulus presentation) for which the correlation coefficient was calculated. Second, we wanted to identify electrodes in which Pearson's correlation coefficient  $r$  was significantly higher than the partial correlation coefficient  $\rho$ . This means that we looked for electrodes with a significant difference between  $r$  and  $\rho$ . Since the significance can only be determined in relation to a distribution we estimated this distribution from our data. Hence, the null hypothesis to be rejected was that the difference between electrodes  $r$  and  $\rho$  was derived from a random distribution. The recorded time series were filtered in the  $\theta$  (4–8 Hz) and in the HG (80–180 Hz) frequency. Subsequently, we calculated the HG envelope of the HG time series in each electrode and each trial by taking the absolute value of the Hilbert transform of the filtered time series. The analytic amplitude is a new time series representing the amplitude envelope of the HG-oscillations at any moment in time. We then determined 20 time windows around the stimulus onset each with a width of 500 ms and 400 ms overlap. In order to conduct the TPR permutation test statistic we calculated  $\overline{D}_\theta$  and  $\overline{A}_{HG}$  (see above) around each  $\theta$  trough in the time window in each electrode and trial which yields

20  $\overline{D}_\theta$  and 20  $\overline{A}_{HG}$  values in each trial from which one  $\overline{D}_\theta$  and one  $\overline{A}_{HG}$  value was randomly chosen in each permutation. In each trial the TPR was calculated from the random  $\overline{D}_\theta$  and  $\overline{A}_{HG}$  values and correlated (partial correlation) with behavioral measures. In 500 permutation we estimated a distribution of partial correlation which served to assess the significance of the observed partial correlation coefficient. Electrodes exceeding the 95% percentile were considered significantly predictive for performance. In a comparable way learning effects were obtained. In general we tried to find the subset of electrodes within the pool of electrodes which are correlated with performance. Specifically we sought to find those electrodes whose Pearson's correlation coefficient is significantly greater than the partial correlation coefficient ( $\rho$ ). Therefore we again chose randomly one  $\overline{D}_\theta$  and one  $\overline{A}_{HG}$  value per trial and correlated (Pearson's correlation –  $r$ ) the randomly obtained TPR values with behavioral measures. In each permutation we calculated the difference  $d_{r-\rho}$  between the randomly obtained  $r$  and  $\rho$ . In 500 permutations we estimated a distribution of  $d_{r-\rho}$  which served to assess the significance of the observed  $d_{r-\rho}$ . Electrodes exceeding the 95% percentile were considered significantly predictive for performance improvement. Note that this analysis results in spatially more limited clusters than in the ROI-analysis since in the ROI-analysis Pearson's  $r$  was used and not the difference of  $r - \rho$ .

### Supporting Information

#### Appendix S1 Supplementary Material. (PDF)

**Figure S1 Prediction of behavior changes as a function of the phase.** Red and black asterisks show the number of significant electrodes for each of the 20 phase bins for the performance/paCFC correlation and partial correlation, respectively.  
(TIF)

**Figure S2 We grouped electrodes into 6 regions of interest. Each outline denotes the grid coverage of one subject.** The bold outline shows the summed coverage across all subjects. The anterior and posterior medial frontal gyrus (FMa, FM), the anterior and the posterior inferior frontal gyrus (FIa, FI), and the superior and inferior sensorimotor cortex (MI, MII). The outline of the grid location of the AMCT participant is given in Figure 5.  
(TIF)

### Author Contributions

Conceived and designed the experiments: SD FQ UK RTK. Performed the experiments: SD FQ UK. Analyzed the data: SD RTK. Contributed reagents/materials/analysis tools: HJH HH RS HP EC. Wrote the paper: SD RTK HH UK.

### References

- Buzsáki G, Draguhn A (2004) Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 304: 1926–1929.
- Canolty RT, Edwards E, Dalal SS, Soltani M, Nagarajan SS, et al. (2006) High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science* 313: 1626–1628.
- Canolty RT, Ganguly K, Kennerley SW, Cadieu CF, Koepsell K, et al. (2010) Oscillatory phase coupling coordinates anatomically dispersed functional cell assemblies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 17356–17361.
- Canolty RT, Knight RT (2010) The functional role of cross-frequency coupling. *Trends Cogn Sci* 14: 506–515.
- Tort ABL, Kramer MA, Thorn C, Gibson DJ, Kubota Y, et al. (2008) Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a t-maze task. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 20517–20522.
- Tort ABL, Komorowski RW, Manns JR, Kopell NJ, Eichenbaum H (2009) Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 20942–20947.
- Axmacher N, Cohen MX, Fell J, Haupt S, Dimpelmann M, et al. (2010) Intracranial eeg correlates of expectancy and memory formation in the human hippocampus and nucleus accumbens. *Neuron* 65: 541–549.
- Klausberger T, Magill PJ, Márton LF, Roberts JDB, Cobden PM, et al. (2003) Brain-state- and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons in vivo. *Nature* 421: 844–848.
- Jensen O, Colgin LL (2007) Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends Cogn Sci* 11: 267–269.

10. Cardin JA, Carin M, Meletis K, Knoblich U, Zhang F, et al. (2009) Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature* 459: 663–667.
11. Haider B, McCormick DA (2009) Rapid neocortical dynamics: cellular and network mechanisms. *Neuron* 62: 171–189.
12. Voytek B, Canolty RT, Shestuyk A, Crone NE, Parvizi J, et al. (2010) Shifts in gamma phase-amplitude coupling frequency from theta to alpha over posterior cortex during visual tasks. *Front Hum Neurosci* 4: 191.
13. Grafton ST, Woods RP, Tyszka M (1994) Functional imaging of procedural motor learning: Relating cerebral blood flow with individual subject performance. *Human Brain Mapping* 1: 221–234.
14. Jueptner M, Stephan KM, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RS, et al. (1997) Anatomy of motor learning. i. frontal cortex and attention to action. *J Neurophysiol* 77: 1313–1324.
15. Jueptner M, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RS, Passingham RE (1997) Anatomy of motor learning. ii. subcortical structures and learning by trial and error. *J Neurophysiol* 77: 1325–1337.
16. Brovelli A, Lachaux JP, Kahane P, Boussaoud D (2005) High gamma frequency oscillatory activity dissociates attention from intention in the human premotor cortex. *Neuroimage* 28: 154–164.
17. Aron AR (2010) From reactive to proactive and selective control: Developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biol Psychiatry*.
18. Uhlhaas PJ, Singer W (2010) Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 11: 100–113.
19. Allen EA, Liu J, Kiehl KA, Gelernter J, Pearson GD, et al. (2011) Components of cross-frequency modulation in health and disease. *Front Syst Neurosci* 5: 59.
20. Crowell AL, Ryapolova-Webb ES, Ostrem JL, Galifianakis NB, Shimamoto S, et al. (2012) Oscillations in sensorimotor cortex in movement disorders: an electrocorticography study. *Brain* 135: 615–630.
21. de Hemptinne C, Ryapolova-Webb ES, Air EL, Garcia PA, Miller KJ, et al. (2013) Exaggerated phase-amplitude coupling in the primary motor cortex in parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110: 4780–4785.
22. Lisman JE, Jensen O (2013) The  $\theta$ -neural code. *Neuron* 77: 1002–1016.
23. Axmacher N, Henseler MM, Jensen O, Weinreich I, Elger CE, et al. (2010) Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 3228–3233.
24. Yanagisawa T, Yamashita O, Hirata M, Kishima H, Saitoh Y, et al. (2012) Regulation of motor representation by phase-amplitude coupling in the sensorimotor cortex. *J Neurosci* 32: 15467–15475.
25. Scheffer-Teixeira R, Belchior H, Leo RN, Ribeiro S, Tort ABL (2013) On high-frequency field oscillations (>100 Hz) and the spectral leakage of spiking activity. *J Neurosci* 33: 1535–1539.
26. Miller KJ, Hermes D, Honey CJ, Hebb AO, Ramsey NF, et al. (2012) Human motor cortical activity is selectively phase-entrained on underlying rhythms. *PLoS Comput Biol* 8: e1002655.
27. Belluscio MA, Mizuseki K, Schmidt R, Kempter R, Buzsáki G (2012) Cross-frequency phase-phase coupling between and oscillations in the hippocampus. *J Neurosci* 32: 423–435.
28. Cantero JL, Atienza M, Stickgold R, Kahana MJ, Madsen JR, et al. (2003) Sleep-dependent theta oscillations in the human hippocampus and neocortex. *J Neurosci* 23: 10897–10903.
29. Ray S, Maunsell JHR (2011) Different origins of gamma rhythm and high-gamma activity in macaque visual cortex. *PLoS Biol* 9: e1000610.
30. Crone NE, Miglioretti DL, Gordon B, Sieracki JM, Wilson MT, et al. (1998) Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. i. alpha and beta event-related desynchronization. *Brain* 121 (Pt 12): 2271–2299.
31. Cheyne D, Bells S, Ferrari P, Gaetz W, Bostan AC (2008) Self-paced movements induce high-frequency gamma oscillations in primary motor cortex. *Neuroimage* 42: 332–342.
32. Brashers-Krug T, Shadmehr R, Bizzi E (1996) Consolidation in human motor memory. *Nature* 382: 252–255.
33. Muellbacher W, Ziemann U, Wissel J, Dang N, Koer M, et al. (2002) Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature* 415: 640–644.
34. Simon SR, Meunier M, Piettre L, Berardi AM, Segebarth CM, et al. (2002) Spatial attention and memory versus motor preparation: premotor cortex involvement as revealed by fmri. *J Neurophysiol* 88: 2047–2057.

#### Anlage 4

Quandt, F., Dürschmid, S., Hinrichs, H., Chang, E.F., Crone, N.E. Knight, R.T., Rieger J.W., 2012 [Poster] “ High gamma oscillations in ECoG allow for pre-movement decoding of rapid dexterous finger movements ”. In: Beijing, China: Organization for Human Brain Mapping



# High gamma oscillations in ECoG allow for pre-movement decoding of rapid dexterous finger movements



F. Quandt <sup>1,2</sup>, S. Dürschmid <sup>1</sup>, H. Hinrichs <sup>1,5</sup>, E.F. Chang <sup>6</sup>, N.E. Crone <sup>7</sup>, R.T. Knight <sup>2,3</sup>, J.W. Rieger <sup>1,2,4</sup>

1 Department of Neurology, University Medical Center Magdeburg A&B R, Leipziger Str. 44, 3120 Magdeburg, Germany  
2 Helen Wills Neuroscience Institute, University of California, Berkeley, 132 Barker Hall, Berkeley, CA 94720, USA  
3 Department of Psychology, University of California, Berkeley, 1650 Tolman Hall, Berkeley, CA 94720, USA  
4 Institute of Psychology, University of Oldenburg, Ammerländer Heerstr. 114-118, 26129 Oldenburg, Germany  
5 Center for Behavioral Brain Sciences, Magdeburg, Germany  
6 Departments of Neurological Surgery and Physiology, UCSF Center for Integrative Neuroscience, University of California, San Francisco, USA  
7 Department of Biomedical Engineering, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA



## Introduction

Recent non-invasive (Quandt et al. 2012) and invasive approaches (Pistohl et al. 2012, Archarya et al. 2010, Ball et al. 2009) to investigate the control of hand and finger movements in the human brain suggested that movement information is mostly conveyed in slowly varying spatio-temporal patterns of brain activity. Furthermore, high frequency oscillations in the high gamma range (> 60 Hz) have been shown to be highly informative about movements. However, analysis and/or paradigms used so far did not always clearly separate motor activity from proprioceptive and somatosensory feedback related activity.

Sensory feedback is inevitably evoked during the execution of actual movements. Due to tight functional connections between somatosensory and motor areas, somatosensory and proprioceptive brain activation will most likely add to decoding success of movements, even when decoding is restricted to signal originating anatomically from the motor cortex. Thus, it is currently unclear if decoding of finger movements is largely based on somatosensory and proprioceptive feedback signals. The latter are most likely not available in the context of Brain-Machine Interface (BMI) settings that aim to enable patients with motor disabilities to control an assistive device.

Here we employ information-based methods used in BMI research to investigate ECoG-activity during motor control of single, slight movements of the fingers of the same hand. We focus our analysis to the time interval prior to movement execution, before somatosensory and proprioceptive feedback emerges as a consequence of finger movement. The high decoding accuracies we find indicate that neural activity during the planning phase of movements, likely the most useful phase for BMI-control by motor imagery, can be used to discriminate motor plans for different fingers of the same hand.

## Methods

Figure 1. Grid placement

Neuronal activity was measured in four patients with subdural ECoG grid implantation. The grids had either a center-to-center electrode spacing of 1 cm (8x8 electrodes) or 0.4 cm (16x16 electrodes). The location of the grid placement was solely based on medical considerations.

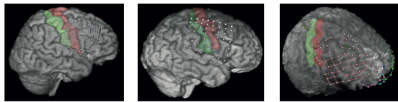


Figure 2. Task

Patients performed a visually guided motor task, in which they pressed a button once, using the finger visually cued on a notebook screen (thumb, index, middle, little).

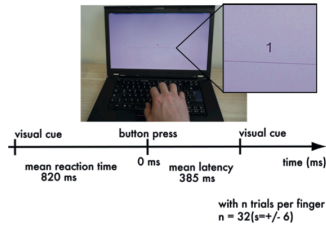
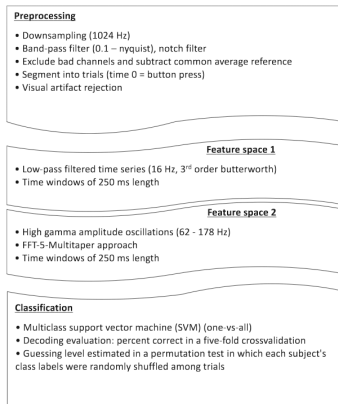


Figure 3. Analysis set-up

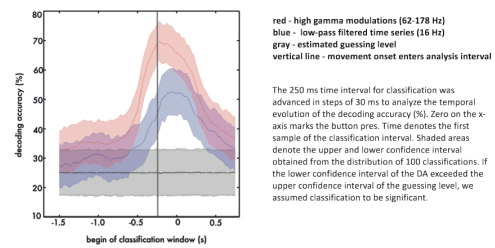


## Results

### Temporal evolution of decoding accuracy

Neural oscillations in the high gamma band (62 - 178 Hz) reach decoding accuracies (DA) above chance level well before the movement onset is included in the classification interval (Figure 4). In contrast, the low-pass filtered time series only provides accurate information about finger movements when the movement onset is already included in the classification interval. Moreover, our results demonstrate that high gamma oscillations are more informative for decoding single finger movements in a rapid movement sequence than slow evoked potentials.

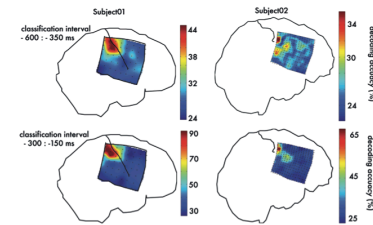
Figure 4. Mean temporal evolution of decoding accuracies (%) over subjects



### Spatial distribution of high gamma information for decoding

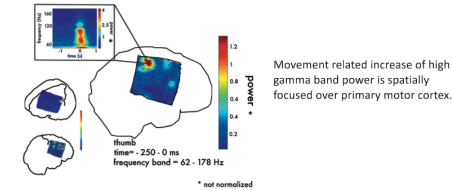
We evaluated the spatial distribution of information in the high gamma range by calculating the DA for small clusters of electrodes (one central electrode and its direct neighbors). We determined spatially resolved DAs for two consecutive time intervals following the visual stimulus. The analysis reveals that electrodes covering primary motor cortex are most informative for pre-movement as well as peri-movement finger discrimination.

Figure 5. Spatially resolved decoding accuracies (%) for the high gamma band (62 - 178 Hz)



### Spatial distribution of high gamma power modulations

Figure 6. Spatial distribution of high gamma power modulations



## Conclusions

We demonstrate that high gamma oscillations preceding movement onset provide information for reliable discrimination of finger movements of one hand during the movement planning phase. On the contrary, slow evoked motor potentials only allowed for reliable discrimination when the finger actually moved. At this time brain activity likely includes signals reflecting proprioceptive and somatosensory feedback.

In contrast to previous studies we found that the overall DA achieved with slow motor potentials was inferior to the DA obtained with band power of high gamma oscillations (Pistohl et al. 2012, Archarya et al. 2010, Kubanek et al. 2009, Ball et al. 2009).

Furthermore, our spatially resolved analysis revealed that electrodes covering primary motor cortex provided most information about which finger the subjects intended to move, not only during movement but already before movement onset.

## References

- Archarya S., Fifer, M.S., Benz, H.L., Crone, N.E., Thakor, N.V., 2010. Electrocoorticographic amplitude predicts finger positions during slow grasping motions of the hand. J Neural Eng 7, 046002.
- Ball, T., Schulze-Bonhage, A., Aertsen, A., & Mehring, C., 2009. Differential representation of arm movement direction in relation to cortical anatomy and function. Journal of Neural Engineering, 6(1).
- Kubanek, J., Miller, K.J., Djemagn, J.G., Woipaw, J.R., Schalk, G., 2009. Decoding flexion of individual fingers using electrocorticographic signals in humans. J Neural Eng 6, 066001.
- Pistohl, T., Schulze-Bonhage, A., Aertsen, A., Mehring, C., Ball, T., 2012. Decoding natural grasp types from human ECoG. Neuroimage 59, 248-260.
- Quandt, F., Reichert, C., Hinrichs, H., Heinze, H.J., Knight, R.T., Rieger, J.W., 2012. Single trial discrimination of individual finger movements on one hand: A combined MEG and EEG study. Neuroimage 59, 3316-3324.

## Funding

NIH Grant NS21135  
Nielsen Corporation  
ECHORD 231143  
Land Sachsen Anhalt, FKZ-MK48-2009/003



fannyquandt@gmail.com