

Методы локализации спектральных особенностей энцефалограмм при психических расстройствах

Устинин М.Н., Рыкунов С.Д., Панкратова Н.М., Бойко А.И., Молчанова Д.А.

ИМПБ РАН – филиал ИПМ им. М.В. Келдыша РАН

ustinin@impb.ru

В работе предложен метод для точного количественного анализа патологической активности при психических расстройствах по данным энцефалографии. Вопрос о пространственном расположении источников патологической активности является ключевым при изучении работы мозга и решается с помощью различных методов локализации. Результаты локализации отображаются на анатомической схеме мозга или на магнитно-резонансной томограмме субъекта, в результате чего строятся гипотезы о нейрофизиологическом механизме изучаемой патологии. Простейшим из методов определения местоположения какой-либо патологии можно считать сравнительный анализ спектров электроэнцефалограмм или магнитоэнцефалограмм, наблюдаемых в различных каналах регистрации, распределенных по скальпу или над ним. Такая локализация является чисто качественной и позволяет сделать только самые приблизительные выводы. Метод, рассмотренный в данной работе, опирается на преобразование Фурье многоканальных данных энцефалографии и локализацию отдельных спектральных компонент. Это позволяет детально изучать те или иные частотные признаки патологической активности мозга и отвечать на вопросы об их связи с анатомией мозга.

Ключевые слова: энцефалография, спектральный анализ, патологическая активность головного мозга человека, психические расстройства.

Methods of localization of the spectral features of the encephalograms in psychic disorders

Ustinin M.N., Rykunov S.D., Pankratova N.M., Boyko A.I., Molchanova D.A.

IMPB RAS – Branch of KIAM RAS

The method for exact quantitative analysis of pathological activity in mental disorders according to encephalography was proposed. The question of the spatial location of the sources of pathological activity is the key in studying the work of the brain and is solved with the help of various methods of localization. The results of localization are displayed on the anatomical diagram of the brain or on the magnetic resonance tomogram of the subject, as a result of which hypotheses about the neurophysiological mechanism of the pathology under study are constructed. The simplest method of locating a pathology can be considered a comparative analysis of the spectra of electroencephalograms or magnetoencephalograms observed in different detection channels distributed over the scalp or above it. Such localization is purely qualitative and allows making only the most approximate conclusions. The method, proposed in present paper, is based on the Fourier transform of the multichannel encephalography data with localization of particular spectral components. Such approach makes it possible to study in detail some or other frequency features of the brain pathological activity and to consider questions of their connection with brain anatomy.

Key words: encephalography, spectral analysis, human brain pathological activity, psychic disorders.

1. Введение

В современных нейрофизиологических исследованиях широко применяются математические методы анализа данных, такие как спектральный анализ, метод независимых компонент, метод главных компонент и другие. С

помощью этих методов выделяется карта поля, по которой решается обратная задача энцефалографии – локализация источника поля. Для решения обратной задачи магнитоэнцефалографии или электроэнцефалографии используются методы многомерной оптимизации и различные модели источника. Результат решения обратной задачи совмещается с магнитно-резонансной томограммой

субъекта, что позволяет сделать выводы о нейрофизиологическом источнике данной карты поля.

В работе [1] предложен и реализован новый метод анализа энцефалограмм. Метод основан на детальном математическом моделировании индивидуального мозга, как совокупности функциональных элементов, генерирующих измеряемые физические поля. Такое моделирование подразумевает, что в каждой точке пространства головы с заданным шагом формируется система элементарных пробных источников, затем строится набор всех возможных паттернов поля, измеряемого в данном приборе. Количество этих паттернов равно 10^8 при пространственном разрешении в 1 миллиметр. Параметрами модели являются амплитуды элементарных источников, а задача их идентификации решается по данным энцефалографии с помощью предложенного авторами метода точного анализа в пространстве «частота – паттерн». Метод позволяет представить результаты многоканальных измерений в виде набора большого числа (10^5 – 10^6) элементарных когерентных осцилляций. Было найдено, что электрическая активность мозга полностью описывается индивидуальным набором осцилляций, каждая из которых характеризуется инвариантным паттерном поля, амплитудой и частотой. Идентификация параметров модели состоит в выборе схожих паттернов поля и соответствующей амплитуды по результатам попарного сравнения пробных паттернов поля с паттернами, полученными в эксперименте. Это требует большого объема вычислений (10^{13} – 10^{14} сравнений) и позволяет построить детальную функциональную модель мозга со следующим разрешением: по времени – 1 миллисекунда; по пространству – 1 миллиметр; по частоте – тысячные доли герца.

Этот метод позволяет по данным МЭГ или ЭЭГ строить спектры активности, источники которой находятся в той или иной области головного мозга, так называемые парциальные спектры [2]. Важным преимуществом предложенного подхода является точность и обратимость всех преобразований. Это позволит пристально изучить активность определённой структуры мозга, что особенно актуально при изучении различных патологий.

2. Методы локализации источников патологической активности

Рассмотрим методы локализации, использованные в магнитоэнцефалографическом исследовании таламо-кортикальной дизритмии [3]. Магнитные энцефалограммы 30 субъектов с различными психическими расстройствами и 18 субъектов из контрольной группы были записаны на 148-канальном магнитометре. Анализ усредненных спектров показал достоверное отличие здоровых от больных и позволил определить спектральные диапазоны, в которых наблюдались эти отличия.

Для каждой магнитоэнцефалограммы был выполнен анализ независимых компонент [4] и выделены 148 независимых компонент (по числу каналов). Каждой независимой компоненте соответствует своя карта магнитного поля и свой источник. Таким образом, возникла проблема выбора для локализации небольшого числа независимых компонент, которые могли бы интерпретироваться как патологические. В работе [3] эта проблема решается с привлечением дополнительных соображений, таких как общая конфигурация спектра, дипольная структура поля и другие. Отметим, что найденные 148 независимых компонент полностью описывают входную магнитоэнцефалограмму, то есть всю активность мозга во время эксперимента. Процедура выбора из них патологических независимых компонент в работе [3] опирается на эвристические гипотезы и не является математически строгой. По картам поля выделенных патологических независимых компонент решались обратные задачи в модели распределенных источников, при этом накладывались следующие ограничения: решения могли располагаться только на поверхности коры модельного мозга. Были найдены пространственные распределения предположительных патологических источников.

Недавно был предложен новый метод анализа многоканальных данных, основанный на преобразовании Фурье и анализе когерентности. Метод был предложен в [1] для изучения различных сложных систем и был применен к исследованию спонтанной активности головного мозга. Этот метод позволяет реконструировать функциональную структуру мозга по данным энцефалографии. Рассмотрим основные положения этого метода на примере магнитной энцефалографии. Магнитный энцефалограф одновременно записывает значения магнитного поля в K каналах в дискретные моменты времени, выдавая набор дискретных экспериментальных векторов $\{\mathbf{b}_k\}$, $k = 1, \dots, K$. Эти векторы являются дискретным представлением набора непрерывных функций $\{\tilde{B}_k(t)\}$ – магнитной индукции в K каналах. Благодаря высокой частоте регистрации (порядка килогерца), векторы $\{\mathbf{b}_k\}$ представляют непрерывные функции $\{\tilde{B}_k(t)\}$ с достаточной точностью. Многоканальное преобразование Фурье вычисляет набор спектров для функций $\{\tilde{B}_k(t)\}$ с помощью дискретного преобразования Фурье [5]:

$$a_{nk} = \frac{2}{T} \int_0^T \tilde{B}_k \cos(2\pi\nu_n t) dt,$$

$$b_{nk} = \frac{2}{T} \int_0^T \tilde{B}_k \sin(2\pi\nu_n t) dt, \quad (1)$$

где a_{nk}, b_{nk} – коэффициенты Фурье для частоты ν_n в канале с номером k , и $\nu_n = \frac{n}{T}$, $n = 1, \dots, N$, где ν_{\max} – наибольшая из интересующих нас частот. Все спектры вычисляются для полного времени измерений T , что важно для выявления детальной частотной структуры системы. Шаг по частоте составляет $\Delta\nu = \nu_n - \nu_{n-1} = \frac{1}{T}$, таким образом, частотное разрешение напрямую определяется временем регистрации. Имея точный многоканальный спектр, можно выполнить обратное преобразование Фурье:

$$B_k(t) = \sum_{n=1}^N \rho_{nk} \sin(2\pi\nu_n t + \varphi_{nk}), \quad (2)$$

где $\nu_n = \frac{n}{T}$, $N = \nu_{\max} T$,

$$\rho_{nk} = \sqrt{a_{nk}^2 + b_{nk}^2},$$

$$\varphi_{nk} = \text{atan2}(a_{nk}, b_{nk}),$$

и a_{nk}, b_{nk} – коэффициенты Фурье, вычисленные в (1). Точность прямого и обратного преобразования Фурье, использованного в нашем подходе, можно проиллюстрировать тем фактом, что отклонение между входной МЭГ и восстановленной преобразованием (2) составляет меньше чем 10^{-20} .

Для того чтобы исследовать подробную частотную структуру мозга, мы восстанавливаем многоканальный сигнал на каждой частоте и анализируем полученные функции. Восстановленный многоканальный сигнал частоты ν_n во всех каналах:

$$B_{nk(t)} = \rho_{nk} \sin(2\pi\nu_n t + \varphi_{nk}), \quad (3)$$

где $t \in [0, T_{\nu_n}]$, $T_{\nu_n} = \frac{1}{\nu_n}$ – период этой частоты. Если

$\varphi_{nk} = \varphi_n$, тогда формула (3) описывает когерентную многоканальную осцилляцию и может быть записана как

$$B_{nk(t)} = \hat{\rho}_{nk} \rho_n \sin(2\pi\nu_n t + \varphi_n), \quad (4)$$

где $\rho_n = \sqrt{\sum_{k=1}^K \rho_{nk}^2}$ – амплитуда, а $\hat{\rho}_{nk} = \frac{\rho_{nk}}{\rho_n}$ – нормированный паттерн осцилляции.

В многоканальных измерениях пространство определяется расположением каналов. Если временная зависимость не зависит от номера канала k , то получено разделение переменных времени и пространства. Использование нормированных паттернов дает возможность определить пространственную структуру источника по решению обратной задачи, и эта структура остается постоянной за все время осцилляции. Временная зависимость поля определяется функцией $\rho_n \sin(2\pi\nu_n t + \varphi_n)$, общей для всех каналов, т.е. этот

источник осциллирует как единое целое на частоте ν_n .

Теоретические основы для реконструкции статических функциональных сущностей (нейронных цепей, или источников) были изложены в [1]. Эта реконструкция основывается на детальном частотном анализе и выделении частотных компонент с высокой когерентностью и похожими паттернами.

Алгоритм массового анализа в пространстве частота – паттерн может быть записан следующим образом:

преобразование Фурье входного многоканального сигнала;
обратное преобразование Фурье – восстановление сигнала на каждой частоте;
оценка когерентности на каждой частоте. Если когерентность близка к 1, то использовать паттерн и частоту как когерентную осцилляцию, уравнение (4);

если восстановленный сигнал состоит из нескольких смещенных по фазе когерентных осцилляций, то выделить эти осцилляции;

применить алгоритм слепой идентификации второго порядка (SOBI, [6]) для восстановления временных рядов в уравнении (3);

выбрать ненулевые компоненты;

применить прямое преобразование Фурье к каждой из выбранных компонент и вычислить амплитуду, нормированный паттерн и фазу, используя уравнение (4).

После четвертого шага этого анализа исходный многоканальный сигнал будет представлен в виде суммы элементарных когерентных осцилляций:

$$B_k(t) \cong \sum_{n=1}^N \sum_{m=1}^M D_{mn} \hat{\rho}_{mnk} \sin(2\pi\nu_n t + \varphi_{mn}),$$

$$\nu_n = \frac{n}{T}, \quad N = \nu_{\max} T, \quad (5)$$

где M – максимальное количество когерентных осцилляций, выделенных на частоте ν_n . Каждая элементарная осцилляция характеризуется частотой ν_n , фазой φ_{mn} , амплитудой D_{mn} , нормализованным паттерном $\hat{\rho}_{mnk}$, ее источником является функциональная сущность, обладающая постоянной пространственной структурой.

Метод функциональной томографии реконструирует структуру системы путем анализа набора нормированных паттернов $\{\hat{\rho}_{mn}\}$.

Функциональная томограмма показывает трехмерную карту распределения энергий, производимых источниками, находящимися в заданной точке пространства. Для построения функциональной томограммы исследуемая область пространства разбивается на $N_x \times N_y \times N_z$ элементарных кубических ячеек с центрами в r_{ijs} . Длина ребра куба выбирается в соответствии с желаемой точностью и вычислительными возможностями; при изучении мозга она составляет

1–3 мм. Для того чтобы вычислить энергию, производимую всеми источниками, расположенными в центре ячейки, строится набор из L тестовых диполей \mathbf{Q}_{ijsl} . Магнитная индукция, порождаемая тестовым диполем \mathbf{Q}_{ijsl} , расположенном в точке r_{ijs} , регистрируется датчиком с номером k , находящимся в точке с координатами r_k и имеющим направление n_k ; k -я компонента ρ_{ijstk}^{tr} тестового паттерна $ijsl$ определяется по модели токового диполя в сферическом проводнике [7]:

$$\rho_{ijstk}^{tr} = \frac{\mu_0}{4\pi F^2} \left(\left((\mathbf{Q}_{ijsl} \times r_{ijs}) F - (\mathbf{Q}_{ijsl} \times r_{ijs}, r_k) \nabla F \right), n_k \right), \quad (6)$$

где

$$\begin{aligned} F &= a(ar_k + r_k^2 - (r_{ijs}, r_k)) \\ \nabla F &= (a^2 r_k^{-1} + a^{-1}(a, r_k) + 2a + 2r_k) r_k - \\ &\quad - (a + 2r_k + a^{-1}(a, r_k)) r_{ijs}, \\ a &= r_k - r_{ijs}, \\ a &= |a|, r_k = |r_k|, |n_k| = 1, \mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7}. \end{aligned}$$

Нормированный паттерн вычисляется как

$$\hat{\rho}_{ijstk}^{tr} = \frac{\rho_{ijstk}^{tr}}{|\rho_{ijstk}^{tr}|}, \text{ где } |\rho_{ijstk}^{tr}| = \sqrt{\sum_{k=1}^K (\rho_{ijstk}^{tr})^2}. \quad (7)$$

Все тестовые диполи, находящиеся в точке r_{ijs} , лежат в одной плоскости, ортогональной к r_{ijs} , т.к. результат векторного произведения $\mathbf{Q}_{ijsl} \times r_{ijs}$ является ненулевым только для таких диполей. Тестовые диполи покрывают круг в L_{\max} направлениях с шагом в $360/L_{\max}$ градусов, как правило, достаточным является $L_{\max} = 8$. Используя формулу (7), для каждого из диполей вычисляется набор нормированных паттернов:

$$\left\{ \hat{\rho}_{ijstk}^{tr} \right\}, i = 1, \dots, N_x; j = 1, \dots, N_y; s = 1, \dots, N_z; l = 1, \dots, L_{\max}. \quad (8)$$

При изучении мозга для каждого испытуемого используется несколько миллионов тестовых паттернов. Эти паттерны порождаются тестовыми диполями, равномерно распределенными в пространстве локализации.

Для каждого из нормированных паттернов $\hat{\rho}_{mnk}$ вычисляется следующая функция, определяющая различие между этим паттерном и одним из тестовых паттернов:

$$\chi(i, j, s, l) = \sum_{k=1}^K (\hat{\rho}_{ijstk}^{tr} - \hat{\rho}_{mnk})^2, \quad (9)$$

где $\hat{\rho}_{ijstk}^{tr}$ – k -я компонента тестового паттерна $ijsl$ и $\hat{\rho}_{mnk}$ – k -я компонента нормированного паттерна mn , k – номер канала.

Положение и направление источника, соответствующего паттерну $\hat{\rho}_{mn}$, определяется числами (I, J, S, L) , соответствующими минимуму

функции $\chi(i, j, s, l)$ по переменным $i = 1, \dots, N_x; j = 1, \dots, N_y; s = 1, \dots, N_z; l = 1, \dots, L_{\max}$.

Минимум этой функции находится методом полного перебора – выбором наименьшего из нескольких миллионов значений функции χ для каждого паттерна $\hat{\rho}_{mn}$. Эта процедура определяет положение r_{IJS} – решение обратной задачи для паттерна $\hat{\rho}_{mn}$, без пространственной фильтрации каналов и без введения весовых функций. Энергия этого источника D_{mn}^2 добавляется к энергии, производимой ячейкой с координатами центра r_{IJS} .

Повторяя эту процедуру для всех нормированных паттернов $\hat{\rho}_{mn}: m = 1, \dots, M; n = 1, \dots, N$, возможно распределить в пространстве энергии все осцилляции из выражения (5). Результатом такого распределения является функциональная томограмма мозга, восстановленная по данным МЭГ.

3. Заключение

Метод функциональной томографии, предложенный авторами, преобразует весь массив экспериментальных данных в набор элементарных источников – осцилляторов, распределенных в пространстве и отображающих функциональную структуру системы. Это преобразование является точным и полностью обратимым, что позволяет детально изучать пространственно-временные свойства спонтанной активности мозга в различных психических состояниях.

4. Благодарности

Работа выполнена при поддержке Программы Президиума РАН № 27 «Фундаментальные проблемы решения сложных практических задач с помощью суперкомпьютеров» и грантов РФФИ 17-29-02178, 16-07-00937, 16-07-01000, 17-07-00677, 17-07-00686.

5. Список литературы

1. Llinás R.R., Ustinin M.N., Rykunov S.D., Boyko A.I., Sychev V.V., Walton K.D., Rabello G.M., Garcia J. Reconstruction of human brain spontaneous activity based on frequency-pattern analysis of magnetoencephalography data. *Front. Neurosci.* 2015. V. 9. Article No. 373. doi: [10.3389/fnins.2015.00373](https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00373).
2. Рыкунов С.Д., Устинин М.Н., Полянин А.Г., Сычев В.В., Линас Р.Р. Комплекс программ для расчёта парциальных спектров головного мозга человека. *Математическая биология и биоинформатика.* 2016. Т. 11. № 1. С. 127–140. doi: [10.17537/2016.11.127](https://doi.org/10.17537/2016.11.127).
3. Schulman J.J., Cancro R., Lowe S., Lu F., Walton K.D., Llinas R.R. Imaging of thalamocortical dysrhythmia in neuropsychiatry.

- Frontiers in Human Neuroscience*. 2011. V. 5. Article No. 69.doi: [10.3389/fnhum.2011.00069](https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00069).
4. Makeig S., Jung T.P., Bell A.J., Ghahremani D., Sejnowski T.J. Blind separation of auditory event-related brain responses into independent components. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1997. V. 94. P. 10979–10984.
 5. Frigo M., Johnson S.G. The Design and Implementation of FFTW3. *Proceedings of the IEEE*. 2005. V. 93. № 2. P. 216–231.
 6. *Invited paper, Special Issue on Program Generation, Optimization, and Platform Adaptation.*
 7. Belouchrani A., Abed-Meraim K., Cardoso J.-F., Moulines E. A blind source separation technique using second-order statistics. *IEEE Trans. Signal Processing*. 1997. V. 45. P. 434–444. doi: [10.1109/78.554307](https://doi.org/10.1109/78.554307).
 8. Sarvas J. Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem. *Phys. Med. Biol.* 1987. V. 32. № 1. P. 11–22.