

УДК 612.825.5+004.925

## **Локализация спектральных особенностей энцефалограмм при психических расстройствах**

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

*Институт математических проблем биологии РАН – филиал «ФИЦ Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук», Пушкино, Россия*

**Аннотация.** Рассматривается вопрос изменения спектральных и пространственных характеристик энцефалограмм, наблюдаемых при психических расстройствах. Представлен систематизированный обзор литературы, включающий статьи по оценке спектра источников патологической активности и их расположения в мозге. Рассматривается, прежде всего, спонтанная активность головного мозга в различных состояниях, которая различается по пространственной локализации, а также по когерентности между областями мозга. Представленные в статье работы показывают, что ритмическая активность головного мозга при психических расстройствах отличается от нормальной в нескольких частотных диапазонах. Предложен метод для точного количественного анализа этой активности 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 энцефалограмм, наблюдаемых в различных каналах регистрации, распределенных по скальпу или над ним. Такая локализация является чисто качественной и позволяет сделать только самые приблизительные выводы. Метод, предложенный 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

### **ВВЕДЕНИЕ**

Современные методы исследования электрической активности головного мозга, такие как электроэнцефалография (ЭЭГ) и магнитная энцефалография (МЭГ), позволяют определить и локализовать искомую активность, в том числе и патологическую, с высокой точностью. Записи электромагнитных полей с высокой частотой дискретизации и сотнями каналов могут предоставить сведения о работе как

---

\*natpan1974@mail.ru

коры, так и глубоких структур мозга. При этом анализ функции мозга осложняется двумя обстоятельствами: одно из них – синхронная природа нейронной активности мозга, заключающаяся в том, что в каждый момент времени происходят миллионы функциональных нейронных событий. Другое состоит в сложности морфологии нейронных популяций, которая приводит к генерации различных конфигураций электромагнитных полей при их активации [1]. Исторически наиболее распространенный подход к решению этих проблем состоял в том, что рассматривалась стимулированная мозговая активность (вызванные или наведенные потенциалы), или же рассматривались характеристики спонтанной электромагнитной активности, относящейся к глобальным событиям, таким как различные фазы сна или бодрствования [2].

В данной работе рассматривается вопрос изменения спектральных и пространственных характеристик ЭЭГ и МЭГ при психических расстройствах. Обзор литературы включает статьи, посвященные спектральным и пространственным характеристикам электрической активности головного мозга при различных психических расстройствах. Кроме того, для нормального функционирования мозга необходимо взаимодействие, интегративная деятельность различных мозговых структур. Уровень такого взаимодействия оценивается интеграцией сигналов ЭЭГ и МЭГ из разных областей мозга посредством когерентного анализа. Таким образом, работы, в которых указываются когерентные особенности электрической активности при психических расстройствах, также представляют интерес. Прежде всего, представляет интерес спонтанная активность головного мозга в различных состояниях. Об актуальности ее исследования говорится, в частности, в работе [3], где авторы отмечают, что их исследования и исследования, на которые они ссылаются, определенно показывают, что ритмическая активность головного мозга при психических расстройствах отличается от нормальной в нескольких частотных диапазонах, но четкой картины и понимания происходящих изменений, которое можно бы было использовать в диагностических целях, пока нет.

В работах [4–6] 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 [7]. 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.

### **СПЕКТРАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНЦЕФАЛОГРАММ, НАБЛЮДАЕМЫЕ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ**

При анализе спектральных характеристик энцефалографических данных в данной работе используется традиционное разделение электрической активности головного мозга на отдельные ритмы – полосы частот, соответствующие выделенным диапазонам спектра:

- дельта-ритм – от 0.5 до 4 Гц;
- тета-ритм от 4 до 8 Гц, в норме на спектре этого диапазона отсутствует пик, локализация источников тета-активности в контрольных группах определяется в затылочной коре и височной зоне [3];
- альфа-ритм от 8 до 13 Гц, в норме генерируется в затылочной и теменной части мозга [3], на спектре определяется пик на 9–11 Гц;
- мю-ритм от 8 до 13 Гц, отличается от альфа-ритма формой колебаний и локализацией источников в сенсорно-моторную кору головного мозга [8];
- бета-ритм от 13 до 35 Гц;
- гамма-ритм выше 35 Гц.

В биологической психиатрии расстройства условно можно разделить на следующие группы:

- органические психические расстройства;
- расстройства шизофренического ряда;
- расстройства аутистического спектра;
- аффективные психические расстройства.

В данном разделе на основе литературных данных рассматриваются особенности спектров энцефалограмм, наблюдаемые при различных психических расстройствах.

#### **Органические психические расстройства**

К органическим психическим расстройствам относятся заболевания, характеризующиеся устойчивым нарушением работы головного мозга, которое может быть следствием черепно-мозговой травмы, эпилепсии, алкогольной или наркотической зависимости. Сюда относят агрессию, задержку психического развития у детей и подростков, сексуальные нарушения. Перечисленные отклонения сопровождаются патологическими изменениями на ЭЭГ передних отделов коры головного мозга пациентов [9]. Так, у пациентов с агрессией и аутоагрессией наблюдается дисфункция передних отделов коры, чаще левого полушария, которая сопровождается увеличением мощности активности дельта-диапазона в лобных отведениях с левосторонней асимметрией [9–12]. При аутоагрессии снижена мощность альфа- и бета- активностей в лобных и затылочных областях обоих полушарий, а также в центральных, височных и теменных отделах правого полушария [10]. У детей с задержкой психического развития наблюдается замедление базовой ритмической активности, также присутствует лобная дисфункция [9]. Кроме того, недостаточно развита функциональная специализация областей и полушарий коры головного мозга, связи между областями формируются с отставанием, при этом наблюдается повышение когерентности. Сексуальные нарушения часто связывают с правосторонней височной эпилепсией. У пациентов с парафилией определяют поражение лимбических структур

мозга, преимущественно правого полушария [9], также наблюдается увеличение межполушарной когерентности между височными областями коры [9, 13].

**Таблица 1.** Спектральные и пространственные особенности энцефалограмм при органических психических расстройствах

Патология	Спектральные особенности	Пространственные особенности	Когерентность
Агрессия	Увеличение мощности дельта- ритма [9,10]	Лобные отведения с левосторонней асимметрией [9,10].	Снижена когерентность между различными структурами мозга [10]
	Снижение мощности альфа-ритма [10]	В лобных и затылочных областях обоих полушарий; в центральных, височных и теменных отделах правого полушария [10]	
	Снижение мощности бета-ритма [10]	В лобных областях обоих полушарий; в центральных и теменных отделах правого полушария [10]	
Задержка психического развития	Замедление базовой ритмической активности [9]	Лобная дисфункция [9]	Повышена [9]
Сексуальные нарушения	Увеличение мощности спектров дельта- и тета-диапазонов [13]	Центральная парietальная затылочная область [13]	Повышена между задневисочными и височными отведениями. Снижена в лобных и центральных отведениях во всех частотных диапазонах [13]
	Увеличение мощности спектров бета-диапазона [13]	Лобно-центральные области [6]	

### Аффективные психические расстройства

Аффективные психические расстройства называют также расстройствами настроения. При таких расстройствах наблюдается либо чрезмерное проявление естественных эмоций, либо апатичное отношение к окружающему миру. Сюда можно отнести депрессию [14], депрессивно-маниакальный синдром, тревожные состояния [12, 15], в том числе панические атаки.

Наиболее диагностически значимыми для психических расстройств оказались тета и гамма диапазоны. Синдром навязчивых состояний вызывает изменения в низких частотах бета-ритма и гамма-диапазоне. В работе [3] представлена локализация токовых источников активности тета- и альфа-диапазонов. Авторы показывают особенности спектров и локализации источников активности при рассматриваемых патологиях в сравнении.

О диагностической значимости тета-ритма говорится и в других работах [15–18]. Замечено [16], что тета-ритм генерируется в медиальной префронтальной коре. Считается, что генерация тета-ритма связана с эмоциями, восприятием эмоций, рабочей памятью, кодированием эпизодической памяти, с мониторингом и обработкой

информации об ошибках [16]. В работе [18] тета-ритм предлагается в качестве биомаркера как экспериментально индуцированного стресса, так и хронического стресса, поскольку эти состояния сопровождаются усилением мощности тета ритма в префронтальной коре, в которой определяют дефицит нейрокогнитивности. Вместе с тем наблюдается усиление высокочастотного бета-ритма в задних сенсомоторных областях неокортекса. Что касается альфа-активности, наблюдается её фронтальная асимметрия [12, 15] и гипоактивация левой фронтальной доли, которую при стрессе связывают с повышением риска развития расстройств психики [20]. Авторы работы [15] также предполагают, что при стрессе повышается риск формирования таких психических расстройств, как депрессия, тревожные состояния и др. Показано, что при продолжительном и/или интенсивном воздействии стрессора может произойти «срыв» адаптационной системы организма, что влечёт за собой психосоматические расстройства.

**Таблица 2.** Спектральные и пространственные особенности энцефалограмм при аффективных психических расстройствах

Патология	Спектральные особенности	Пространственные особенности	Когерентность
Стресс	Усиление тета-ритма [15,18]	Префронтальная кора [15,18]	Повышение связи между амигдалой и дорсальным стриатумом. Снижение связи между амигдалой и гиппокампом [23].
	Альфа-ритм: ослабление низких (8-10Гц) частот и усиление мощности 10-13Гц [21,22]	Фронтальная асимметрия [21]	
	Усиление бета-ритма [15]	Задние сенсомоторные области коры [15]	
Депрессия	Увеличение мощности тета-ритма [3]	Височная доля, больше справа [3]	Снижение когерентности между лобными областями [14]
	Пик альфа-ритма в более низких частотах [3]	Медиальная затылочная кора, левая височная доля [3]	
Синдром навязчивых состояний	Увеличение мощности тета-ритма [3]	Орбитофронтальная кора, височная доля с обеих сторон [3]	

### Расстройства шизофренического ряда

Существует предположение, что шизофрения и другие психические расстройства возникают из-за периодически возникающей таламокортикальной пароксизмальной активности, так называемой таламокортикальной дизритмии [3, 24, 25]. Высокочастотная кратковременная (1–1.5 с) пароксизмальная активность также была найдена на экспериментальных данных при патологии тиннитус – субъективные слуховые ощущения, возникающие в ухе или голове без очевидных раздражителей – субъективный шум [26]. Источник этой активности определяется в слуховой зоне коры головного мозга. Для проверки гипотезы о таламокортикальной дизритмии, как решающем факторе при шизофрении и других психических расстройствах, авторы работы [3] сравнили результаты пространственно-временного анализа записей спонтанной активности головного мозга контрольной группы и пациентов с синдромом навязчивых состояний, глубокой депрессии и расстройств шизофренического ряда. Для записи электрической активности головного мозга использовалась магнитная

энцефалография. Спектральный анализ показал отличие спектров от контроля для пациентов всех рассматриваемых групп.

Изменения спектральных и пространственных характеристик основных ритмов электрической активности мозга при шизофрении отмечается и в других работах. Многие исследователи отмечают характерное увеличение спектральной мощности низкочастотной активности, дельта- и тета-ритмов [27–29] в лобных отделах, что коррелирует с указанием на лобную дисфункцию при данной патологии. При этом активность на более высоких частотах снижена [30, 31]. Решение обратной задачи показывает расположение источников альфа активности в разных областях головного мозга [3], тогда как у контрольной группы источники альфа-ритма преобладают в теменно-затылочной части [3, 30]. В работах [29, 31] показано снижение спектральной мощности бета активности, которое более выражено также в лобных областях.

**Таблица 3.** Спектральные и пространственные особенности энцефалограмм при психических расстройствах шизофренического ряда

Патология	Спектральные особенности	Пространственные особенности	Когерентность
шизофрения	Увеличение мощности тета-ритма [3].	Локализация [3,30]: медialная вентральная префронтальная кора, височная доля	Высокая внутрислоушарная и межполушарная [27]
	Низкий уровень альфа-ритма [3].	Источники в различных областях мозга [3].	Снижение лобной когерентности [27]
	Снижение мощности бета-ритма [29].	Снижение мощности альфа- и бета-ритмов выражено в лобных областях [31].	Нарушение синхронизации [29]
	Снижение гамма-активности [3,9].		Ослабление/ отсутствие межполушарных связей в гамма-диапазоне [9]

### Расстройства аутистического спектра

В работе [32] также делается вывод о связи патологических расстройств с нарушением таламокортикальных связей. Считается, что в этом случае возникает увеличение высокочастотной активности в отделах коры, в частности, у больных аутизмом. Интересно различие альфа- и мю-активностей, приведённое в работах [8, 28]. Эти активности совпадают по частотному диапазону (8–13 Гц), но имеют различную локализацию и отличаются по спектральной мощности. Мю-ритм, как правило, наблюдают в сенсорно-моторной коре и связывают с произвольными движениями. Также он может наблюдаться в отсутствие движений, но при их представлении в воображении, подготовке к ним или при наблюдении за чьим-то движением. Это говорит о связи между восприятием действия и его выполнением. Существует гипотеза, связывающая аутизм с нарушением работы системы зеркальных нейронов (Mirror Neuron System – MNS). Однако функция MNS до сих пор не ясна. Авторы работы [33] в обзоре, посвящённом MNS, делают вывод, что эта система активируется при выполнении какого-либо действия и при наблюдении за другими людьми, выполняющими такое же действие. Таким образом, нарушения в работе системы MNS вызывают коммуникативные проблемы и недостаток социальных взаимодействий. Авторы работы [8] считают, что мю-активность является физиологическим индикатором работы системы MNS. В работе исследуется дисфункция системы зеркальных нейронов с помощью МЭГ и анализа изменения мю-активности у пациентов с аутизмом в сравнении с этой же активностью у здоровых людей при

выполнении тех же заданий, а именно при наблюдении за простыми действиями и при их выполнении. Работы [28,34] посвящены проблеме аутизма у детей. Показано изменение спектральных характеристик во всех диапазонах и отличие локализации источников активности от нормы. Эти особенности отражены в таблице 4. Аутизм авторы связывают с дисфункцией височной коры правого полушария, а также редукцией связей между миндалиной и височной извилиной. Показано снижение активности в диапазонах тета- и альфа-частот, при этом наблюдается увеличение спектральной мощности на частотах выше 20 Гц. Межполушарные различия, в норме характерные для частот выше 20 Гц, нивелируются [28, 34]. Найдено снижение уровня интеграции миндалины, островка и лимбической системы, что препятствует эмоциональному восприятию и развитию ребёнка [28]. Увеличение мощности спектра в гамма диапазоне показано и в работе [35]. Когерентность у больных детей также изменена по сравнению с контрольной группой. В гамма диапазоне у больных детей средняя когерентность не изменяется при когнитивной нагрузке. В тета-диапазоне показатель средней когерентности в фоне снижен и не отличается по отведениям, но достоверно увеличивается при счёте в правом лобном полюсном отведении [34].

**Таблица 4.** Спектральные и пространственные особенности энцефалограмм при психических расстройствах аутистического спектра

Патология	Спектральные особенности	Пространственные особенности	Когерентность
аутизм	Снижение тета ритма [34].	В задних отделах [28,34].	Снижена [28,34], в фоне не различается по отведениям [34].
	Снижение альфа-ритма [28].	Отличия в левых задних отделах [28,34].	Снижена [28]
	Увеличение мощности спектра частот выше 20 Гц [28,34].	Отличия в левых передних отделах. Межполушарные различия отсутствуют [28].	Повышена [28], в гамма диапазоне при когнитивной нагрузке не изменяется [31].

В работе [32] сопоставлены представленные выше гипотезы о природе аутизма. А именно, популярная гипотеза об аутизме как следствии нарушения работы системы зеркальных нейронов и гипотеза о возникновении аутизма из-за дисфункции височной коры правого полушария и редукции связей между миндалиной и височной извилиной. Автор делает вывод, что последняя гипотеза противоречит представлению об аутизме с позиции первой. Это еще одно подтверждение актуальности точного количественного подхода к локализации спектральных компонент, предложенного ранее [4, 5, 6]. Этот подход позволит внести ясность в вопрос о том, какие структуры мозга затронуты при данной патологии.

## МЕТОДЫ ЛОКАЛИЗАЦИИ СПЕКТРАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭНЦЕФАЛОГРАММ

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 (отведениях), распределенных по

скальпу или над ним. Предполагается, что спектральная мощность патологической активности в каких-то каналах может возрасти или снизиться по сравнению со средней мощностью, наблюдаемой в остальных каналах. Выводы о локализации патологии делаются на основе геометрической близости канала, выделяющегося по мощности, к той или иной доле или структуре мозга. Такая локализация является чисто качественной и позволяет сделать только самые приблизительные выводы.

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.

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 [36] 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 накладывалось следующее ограничение: 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 [4] для изучения различных сложных систем и был применен к исследованию спонтанной активности головного мозга в [5, 6]. 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 с достаточной точностью. Многоканальное преобразование Фурье вычисляет

набор спектров для функций  $\{\tilde{B}_k(t)\}$  с помощью дискретного преобразования Фурье [37]:

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

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

$$B_k(t) = \sum_{n=1}^N \rho_{nk} \sin(2\pi v_n t + \varphi_{nk}), \quad v_n = \frac{n}{T}, \quad N = v_{\max} T \quad (2)$$

где  $\rho_{nk} = \sqrt{a_{nk}^2 + b_{nk}^2}$ ,  $\varphi_{nk} = \text{atan2}(a_{nk}, b_{nk})$ , 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 относительное 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  $v_n$  во всех каналах:

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

где  $t \in [0, T_{v_n}]$ ,  $T_{v_n} = \frac{1}{v_n}$  – период этой частоты. Если  $\varphi_{nk} = \varphi_n$ , тогда формула (3) описывает когерентную многоканальную осцилляцию и может быть записана как:

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

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  $\rho_n \sin(2\pi v_n t + \varphi_n)$ , общей для всех каналов, т.е. этот источник осциллирует как единое целое на частоте  $v_n$ .

Теоретические основы для реконструкции статичных функциональных сущностей (нейронных цепей, или источников) были изложены в [4, 5]. 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:

1. Преобразование Фурье входного многоканального сигнала.

2. Обратное преобразование Фурье – восстановление сигнала на каждой частоте.
3. Оценка когерентности на каждой частоте. Если когерентность близка к 1, то использовать паттерн и частоту, как когерентную осцилляцию, уравнение (4).
4. Если восстановленный сигнал состоит из нескольких смещенных по фазе когерентных осцилляций, то выделить эти осцилляции:
5. Применить алгоритм слепой идентификации второго порядка (SOBI, [38]) для восстановления временных рядов в уравнении (3);
6. Выбрать ненулевые компоненты;
7. 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:

$$B_k(t) \cong \sum_{n=1}^N \sum_{m=1}^M D_{mn} \hat{\rho}_{mnk} \sin(2\pi v_n t + \varphi_{mn}), \quad v_n = \frac{n}{T}, \quad N = v_{\max} T \quad (5)$$

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

Метод функциональной томографии реконструирует структуру системы путем анализа набора нормированных паттернов  $\hat{\rho}_{mnk}$ . 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  $\mathbf{r}_{ijs}$ . 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  $\mathbf{r}_{ijs}$ , регистрируется датчиком с номером  $k$ , находящимся в точке с координатами  $\mathbf{r}_k$  и имеющим направление  $\mathbf{n}_k$ ;  $k$ -ая компонента  $\rho_{ijslk}^{tr}$  тестового паттерна  $ijsl$  определяется по модели токового диполя в сферическом проводнике [39]:

$$\rho_{ijslk}^{tr} = \frac{\mu_0}{4\pi F^2} ((\mathbf{Q}_{ijsl} \times \mathbf{r}_{ijs})F - (\mathbf{Q}_{ijsl} \times \mathbf{r}_{ijs}, \mathbf{r}_k) \nabla F), \mathbf{n}_k), \quad (6)$$

где  $F = a(ar_k + r_k^2 - (\mathbf{r}_{ijs}, \mathbf{r}_k))$ ,

$$\nabla F = (a^2 r_k^{-1} + a^{-1}(\mathbf{a}, \mathbf{r}_k) + 2a + 2r_k) \mathbf{r}_k - (a + 2r_k + a^{-1}(\mathbf{a}, \mathbf{r}_k)) \mathbf{r}_{ijs}, \quad \mathbf{a} = \mathbf{r}_k - \mathbf{r}_{ijs}, \quad a = |\mathbf{a}|, \quad r_k = |\mathbf{r}_k|,$$

$$|\mathbf{n}_k| = 1, \quad \mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7}.$$

Нормированный паттерн вычисляется как

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

Все тестовые диполи, находящиеся в точке  $\mathbf{r}_{ijs}$ , лежат в одной плоскости, ортогональной к  $\mathbf{r}_{ijs}$ , так как результат векторного произведения  $\mathbf{Q}_{ijsl} \times \mathbf{r}_{ijs}$  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:

$$\{\rho_{ijsl}^{tr}\}, i = 1, \dots, N_x; j = 1, \dots, N_y; s = 1, \dots, N_z; l = 1, \dots, L_{\max} \quad (8)$$

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

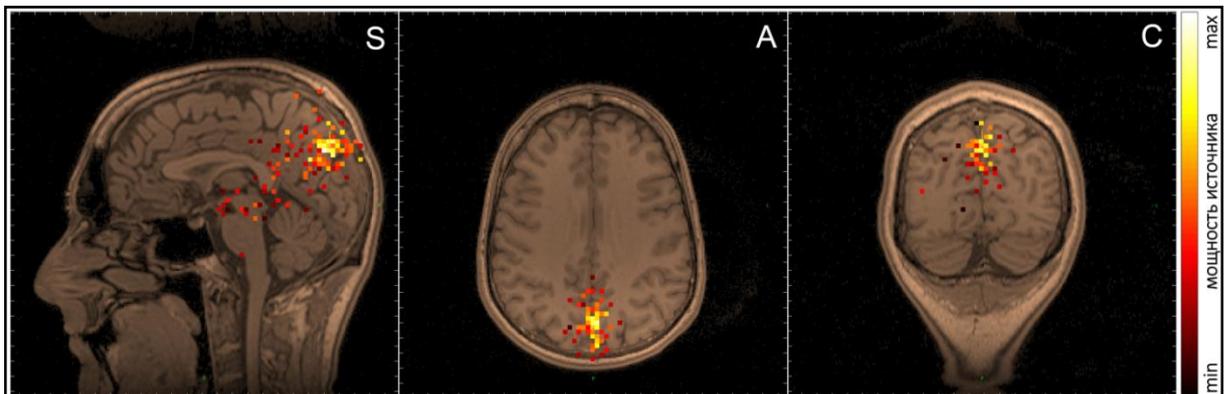
Для каждого из нормированных паттернов  $\hat{\rho}_{mn}$  вычисляется следующая функция, определяющая различие между этим паттерном и одним из тестовых паттернов:

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

где  $\hat{\rho}_{ijstk}^{tr}$  –  $k$ -ая компонента тестового паттерна  $ijls$ ,  $\hat{\rho}_{mnk}$  –  $k$ -ая 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  $\chi$  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 всех осцилляций из выражения (5). Результатом такого распределения является функциональная томограмма мозга, восстановленная по данным МЭГ.



**Рис. 1.** Функциональная томограмма в полосе частот 8–11 Гц, показанная совместно с магнитно-резонансной томограммой испытуемого [6]. Мощность источников отображается цветом в соответствии с легендой (справа). Представлены стандартные томографические сечения: сагиттальное (S), аксиальное (A) и корональное (C).

На рисунке 1 показано использование предложенного метода для локализации альфа-ритма контрольного субъекта в состоянии покоя, глаза закрыты [6]. Функциональная томограмма построена по данным магнитной энцефалографии в полосе частот от 8 до 11 Гц. При этом не делается априорных предположений о местонахождении источников, элементарные токовые диполи распределяются в свободном пространстве эксперимента. Затем функциональная томограмма

сравнивается с полученной независимо магнитно-резонансной томограммой. Результат сравнения соответствует общепринятым представлениям о локализации альфа-ритма. Из полученных в работе [6] результатов следует, что данный метод позволяет количественно изучать спонтанную активность мозга в любом спектральном диапазоне.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам изучения литературных источников можно сделать вывод о большом разнообразии спектральных особенностей, отмечаемых при различных психических расстройствах. Для того, чтобы использовать спектры энцефалограмм в качестве диагностических признаков, необходимо количественное изучение этих спектров. Особенно важна точная локализация различных частотных компонент, которая позволит установить соответствие между функциональной и анатомической структурами мозга [40].

Метод функциональной томографии, предложенный авторами препринта, 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.

Работа выполнена при поддержке Программы Президиума РАН №27 «Фундаментальные проблемы решения сложных практических задач с помощью суперкомпьютеров» и грантов РФФИ 17-29-02178, 18-29-02087, 16-07-00937, 16-07-01000, 17-07-00677, 17-07-00686.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Llinas R. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science*. 1988. V. 242. № 4886, P. 1654–1664.
2. Llinas R.R., Pare D. Of dreaming and wakefulness. *Neuroscience*. 1991. V. 44, № 3. P. 521–535.
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. Llinás R.R., Ustinin M.N. Precise Frequency-Pattern Analysis to Decompose Complex Systems into Functionally Invariant Entities: U.S. Patent. *US Patent App. Publ.* 20160012011 A1. 01/14/2016.
5. Llinás R.R., Ustinin M.N. Frequency-pattern functional tomography of magnetoencephalography data allows new approach to the study of human brain organization. *Front. Neural Circuits*. 2014. V. 8. Article No. 43. doi: [10.3389/fncir.2014.00043](https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00043)
6. 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)
7. 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)
8. Honaga E., Ishii R., Kurimoto R., Canuet L., Ikezawa K., Takahashi H., Nakahachi T., Iwase M., Mizuta I., Yoshimine N., Takeda M. Post-movement beta rebound

- abnormality as indicator of mirror neuron system dysfunction in autistic spectrum disorder: An MEG study. *Neuroscience Letters*. 2010. V. 478. P. 141–145. doi: [10.1016/j.neulet.2010.05.004](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.05.004)
9. Киренская А.В. ЭЭГ-исследования в биологической психиатрии: основные направления и перспективы. *Российский психиатрический журнал*. 2006. № 6. С. 19–27.
  10. Рагозинская В.Г. Особенности спектральной мощности ЭЭГ при аутоагрессии. *Известия высших учебных заведений. Уральский регион*. 2015. № 2. С. 97–104.
  11. Киренская-Берус А.В., Гавриленко А.Я., Журавлев А.Б., Лаврова Т.Н., Максимова Н.В., Мямлин В.В., Новотоцкий-Власов В.Ю., Вандыш-Бубко В.В., Ткаченко А.А. ЭЭГ-исследование нейрофизиологических механизмов predispositions к гомицидному поведению у лиц с органическими психическими расстройствами. *Агрессия и психическое здоровье*. Под ред. Дмитриевой Т.Б. и Шостаковича Б.В. Москва, 2002. С. 323–349.
  12. Harrewijn A., Van der Molen M.J.W., Westenberg P.M. Putative EEG measures of social anxiety: Comparing frontal alpha asymmetry and delta–beta cross-frequency correlation. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*. 2016. V. 16. № 6. P. 1086–1098. doi: [10.3758/s13415-016-0455-y](https://doi.org/10.3758/s13415-016-0455-y)
  13. Киренская-Берус А.В., Ткаченко А.А. Особенности спектральных характеристик ЭЭГ лиц с девиантным сексуальным поведением. *Физиология человека*. 2003. Т. 29. № 3. С. 22–32.
  14. Fingelkurts A.A. Altered structure of dynamic electroencephalogram oscillatory pattern in major depression. *Biological Psychiatry*. 2015. V. 77. № 12. P. 1050–1060. doi: [10.1016/j.biopsych.2014.12.011](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.011)
  15. Cavanagh J.F., Shackman A.J. Frontal Midline Theta Reflects Anxiety and Cognitive Control: Meta-Analytic Evidence. *Journal of Physiology, Paris*. 2015. № 109. P. 3–15. doi: [10.1016/j.jphysparis.2014.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2014.04.003)
  16. Pinner J.F.L., Cavanagh J.F. Frontal theta accounts for individual differences in the cost of conflict on decision making. *Brain Research*. 2017, V. 1672. P. 73–80. doi: [10.1016/j.brainres.2017.07.026](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.07.026)
  17. Jeste S.S., Frohlich J., Loo S.K. Electrophysiological biomarkers of diagnosis and outcome in neurodevelopmental disorders. *Current Opinion in Neurology*. 2015. V. 28. № 2. P. 110–116. doi: [10.1097/WCO.0000000000000181](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000181)
  18. Пашков А.А., Дахтин И.С., Харисова Н.С. Электроэнцефалографические биомаркеры экспериментально индуцированного стресса. *Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология»*. 2017. Т. 10. № 4. С. 68–82.
  19. Palmiero M., Piccardi L. Frontal EEG Asymmetry of Mood: A Mini-Review. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2017, V. 11. Article No. 224. doi: [10.3389/fnbeh.2017.00224](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00224)
  20. Koolhaas J.M., Bartolomucci A., Buwalda B., de Boer S.F., Flügge G., Korte S.M., Meerlo P., Murison R., Olivier B., Palanza P., et al. Stress revisited: a critical evaluation of stress concept. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2011. V. 35. № 5. P. 1291–1301. doi: [10.1016/j.neubiorev.2011.02.003](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.02.003)
  21. Fumoto M., Sato-Suzuki I., Seki Y., Mohri Y., Arita H. Appearance of high-frequency alpha band with disappearance of low-frequency alpha band in EEG is produced during voluntary abdominal breathing in an eyes-closed condition. *Neuroscience Research*. 2004. V. 50. № 3. P. 307–317. doi: [10.1016/j.neures.2004.08.005](https://doi.org/10.1016/j.neures.2004.08.005)
  22. Dunkley B.T., Sedge P.A., Doesburg S.M., Grodecki R.J., Jetly R., Shek P.N., Taylor M.J., Pang E.W. Theta, mental flexibility, and post-traumatic stress disorder: connecting

- in the parietal cortex. *PLOS One*. 2015. V. 10. № 4. Article No. e0123541. doi: [10.1371/journal.pone.0123541](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123541)
23. Werff S.J., van der Berg S.M., Pannekoek J.N., Elzinga B.M., van der Wee N.J. Neuroimaging resilience to stress: a review. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2013. V. 7. Article No. 39. doi: [10.3389/fnbeh.2013.00039](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00039).
  24. Llinas R.R., Ribary U., Jeanmonod D., Kronberg E., Mitra P.P. Thalamocortical dysrhythmia: a neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 1999. V. 96. P. 15222–15227.
  25. Schulman J.J., Ramirez R.R., Zonenshayn M., Ribary U., Llinas R.R. Thalamocortical dysrhythmia syndrome: MEG imaging of neuropathic pain. *Thalamus & Related Systems*. 2005. V. 3. № 1. P. 33–39. doi: [10.1017/S1472928805000063](https://doi.org/10.1017/S1472928805000063)
  26. Панкратова Н.М., Устинин М.Н., Линас Р. Обнаружение патологической активности головного мозга по данным магнитной энцефалографии. *Математическая биология и биоинформатика*. 2013. Т.8. № 2. С. 679–690. doi: [10.17537/2013.8.679](https://doi.org/10.17537/2013.8.679)
  27. Мельникова Т.С., Лапин И.А., Саркисян В.В. Обзор использования когерентного анализа ЭЭГ в психиатрии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2009. Т. 19. № 1. С. 90–94.
  28. Луцкекина Е.А., Хаердинова О.Ю., Луцкекин В.С., Стрелец В.Б. Межполушарные различия спектральной мощности и когерентности ритмов ЭЭГ у детей с расстройствами аутистического спектра. *Физиология человека*. 2017. Т. 43. № 3. С. 32–42.
  29. Стрелец В.Б., Магомедов Р.А., Гарах Ж.В., Новотоцкий-Власов В.Ю. Спектральная мощность и внутрикорковые взаимодействия по бета-ритму в норме и при шизофрении. *Журн. высш. нервн. деят.* 2004. Т. 54. № 2. С. 259–266.
  30. Basar-Eroglu C., Schmiedt-Fehr C., Marbach S., Brand A., Mathes B. Altered oscillatory alpha and theta networks in schizophrenia. *Brain Res*. 2008. V. 15. № 1235. P. 143–152.
  31. Knyazeva M.G., Jalili M., Meuli R., Hasler M., De Feo O., Do K.Q. Alpha rhythm and hypofrontality in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand*. 2008. V. 118. № 3. P. 188–199.
  32. Gregory M., Mandelbaum D. Evidence of a faster posterior dominant EEG rhythm in children with autism. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2012. № 6. P. 1000.
  33. Rizzolatti G., Craighero L. The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience*. 2004. V. 27. P. 169–192. doi: [10.1146/annurev.neuro.27.070203.144230](https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144230)
  34. Луцкекина Е.А., Подрезная Е.Д., Луцкекин В.С., Новотоцкий-Власов В.Ю., Стрелец В.Б. Сравнительное исследование тета- и гамма-ритмов ЭЭГ в норме и при раннем детском аутизме. *Журн. высш. нерв. деят.* 2013. Т. 63. № 4. С. 451–459.
  35. Menassa D.A., Braeutigama S., Bailey A., Falter-Wagner C.M. Frontal evoked  $\gamma$  activity modulates behavioural performance in Autism Spectrum Disorders in a perceptual simultaneity task. *Neuroscience Letters*. 2018. V. 665. № 5. P. 86–91. doi: [10.1016/j.neulet.2017.11.045](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.11.045).
  36. 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.
  37. Frigo M., Johnson S.G. The Design and Implementation of FFTW3. *Proceedings of the IEEE*. 2005. V. 93. № 2. P. 216–231.
  38. 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)

39. Sarvas J. Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem. *Phys. Med. Biol.* 1987. V. 32. № 1. P. 11–22.
40. Панкратова Н.М., Рыкунов С.Д., Устинин М.Н. Локализация спектральных особенностей энцефалограмм при психических расстройствах. *Препринты ИПМ им. М.В.Келдыша*. 2018. № 138. 20 с. doi: [10.20948/prepr-2018-138](https://doi.org/10.20948/prepr-2018-138)

Рукопись поступила в редакцию 03.07.2018.

Дата опубликования 06.08.2018.