Математическая биология и биоинформатика
2018. Т. 13. № 2. С. 426-436. doi: 10.17537/2018.13.426

==========ИНФОРМАЦИОННЫЕ И ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ ==========
==========ТЕХНОЛОГИИ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ==========

УДК 612.823.5+51-76

Оценка направлений элементарных источников альфа-ритма методом функциональной томографии мозга человека по данным магнитной энцефалографии

Устинин М.Н.[*1], Рыкунов С.Д.[1], Бойко А.И.[1], Маслова О.А.[1], Волтон К.Д.[2], Линас Р.Р.[2]

[1]*Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук, Москва, 125047, Россия*
[2]*Нью-Йоркский университет, Нью-Йорк, 10016, США*

Аннотация. Предложен новый метод анализа данных магнитной энцефалографии, позволяющий преобразовать многоканальные временные ряды в пространственную структуру активности головного мозга. Задачей данной работы было дальнейшее развитие метода с целью определения преимущественного направления электрических источников активности мозга в каждой точке расчетной сетки. Рассмотрены экспериментальные данные, полученные на трех 275-канальных магнитных энцефалографах: в Нью-Йоркском университете, в Университете Макгилла и в Монреальском университете. В качестве модельного объекта было выбрано явление альфа-ритма человека. Магнитные энцефалограммы спонтанной активности мозга регистрировались в течение 5–7 минут в магнитоизолирующем помещении. Было выполнено преобразование Фурье полных временных рядов, что позволило получить детальные многоканальные спектры. Для всех спектральных компонент была решена обратная задача в приближении элементарного токового диполя и была построена функциональная структура активности мозга в изучаемой полосе частот 8–12 Гц. Для оценки локального направления активности, в каждой точке расчетной сетки был выбран вектор решения обратной задачи с наибольшей спектральной мощностью. Это позволило построить трехмерную карту векторного поля активности мозга – направленную функциональную томограмму. Такие карты были построены для 15 субъектов, были найдены общие закономерности в направлениях элементарных источников альфа-ритма. Метод может быть использован для изучения локальных свойств активности мозга в любом спектральном диапазоне и в любой части мозга.

Ключевые слова: *магнитная энцефалография, спектральный анализ, решение обратной задачи, направления источников, альфа-ритм.*

ВВЕДЕНИЕ

Магнитная энцефалография (МЭГ) является мощным средством изучения человеческого мозга [1]. Современные экспериментальные и диагностические установки ведут запись одновременно в сотнях каналов [2] и располагаются в магнитоизолирующих помещениях [3, 4]. Используется сверхчувствительное оборудование на основе квантовых интерферометров (СКВИДов), так как магнитные

[*]ustinin@impb.ru

поля, производимые мозгом, чрезвычайно слабы [2]. В большинстве работ по магнитной энцефалографии изучается вызванная активность, которая значительно слабее фоновой спонтанной активности мозга (примерно в 1000 раз по мощности и в 10–100 раз по амплитуде). Один и тот же стимул повторяется много раз, а отклик мозга выделяется усреднением [5], что позволяет улучшить отношение сигнал/шум. На очищенном таким образом сигнале отклика выбирается момент времени с максимальным магнитным полем, и для этого поля решается обратная задача в модели одного или нескольких эквивалентных токовых диполей [6]. Направления найденных диполей дают оценку направлений электрической активности мозга при воздействии данного стимула [5]. Изучение направлений источников спонтанной активности мозга до недавнего времени ограничивалось такими подходами, как диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография (МРТ) [7, 8]. Этот метод оценивает локальные направления связей в мозге по данным об анизотропии диффузии молекул воды. Изучение направленности источников спонтанной активности мозга по данным энцефалографии затрудняется тем, что выделить усреднением какое-то, пусть и повторяющееся, явление невозможно из-за отсутствия информации о моментах его наступления (опорных точек во времени). При этом локализация источников по записям спонтанной активности без очистки сигнала некорректна из-за того, что в мозге одновременно происходит множество событий. Она возможна только в случае очень сильных полей при некоторых патологиях (например, по записям эпилептических спайков [9]).

Недавно был предложен метод анализа многоканальных данных в пространстве «частота-паттерн» [10]. Метод опирается на детальный спектральный анализ всей активности мозга, как вызванной, так и спонтанной [11]. Подробная структура спектра обеспечивается длительным временем регистрации МЭГ (5–7 минут) и точным вычислением интегралов Фурье на всем интервале времени. Это позволяет представить энцефалограмму как совокупность когерентных сигналов, порождаемых неподвижными элементарными источниками. По карте магнитного поля, производимого каждым источником, можно решить обратную задачу. Нами было найдено, что карты поля элементарных источников спонтанной активности имеют простую структуру [11]. Поэтому мы используем для каждого источника модель одного эквивалентного токового диполя [6]. Это позволяет локализовать все источники в пространстве головы и построить трехмерную карту распределения спектральной мощности – функциональную томограмму. Метод функциональной томографии был применен нами к изучению альфа-ритма в работе [12]. Было получено, что пространственное распределение источников в полосе частот альфа-ритма хорошо согласуется с общепринятыми представлениями о локализации источников этого явления [13–15].

Следует отметить, что массив функциональной томограммы, вычисляемый в нашем подходе, содержит всю информацию об элементарных источниках, включая направление каждого найденного эквивалентного токового диполя. Задачей данной работы было дальнейшее развитие метода функциональной томографии с целью оценки и представления векторного поля источников активности мозга. Для апробации развитых методов были использованы экспериментальные данные магнитной энцефалографии, полученные на трех многоканальных магнитоэнцефалографах в лабораториях США и Канады.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ МАГНИТНОЙ ЭНЦЕФАЛОГРАФИИ

В данной работе мы анализировали два набора экспериментальных данных, полученные из различных источников. В первый набор входят магнитные энцефалограммы (МЭГ) и магнитно-резонансные томограммы (МРТ), полученные

авторами в Центре нейромагнетизма Нью-Йоркского университета (руководитель профессор Родольфо Линас). Во второй набор входят данные, загруженные из открытого МЭГ-архива OMEGA [16]. Этот проект (Open MEG Archive, https://www.mcgill.ca/bic/resources/omega) выполняется совместно МакКоннеловским центром визуализации мозга Монреальского Неврологического института Университета МакГилл и Университетом Монреаля. Проект представляет собой первую попытку создать централизованное хранилище систематически организованных МЭГ, МРТ и электрофизиологических данных, доступных для широкого использования. Большое внимание уделяется упорядочиванию данных, процедурам контроля качества, сбору и сохранению информации об участниках экспериментов и параметрах регистрации данных. В состав архива входят около 250 наборов данных с удаленной информацией, идентифицирующей личность.

Во всех трех университетах данные МЭГ регистрировались на одинаковых магнитоэнцефалографах производства VSM MedTech, состоящих из 275-канальных градиометров первого порядка и градиометра третьего порядка для подавления внешних шумов. Поэтому в дальнейшем мы рассматриваем все данные как единый набор экспериментов. Магнитоэнцефалографы расположены в магнитоизолирующих помещениях. Для всех участников эксперимента сохраняются данные о реперных точках и форме головы, полученные с помощью 3D-сканера при подготовке эксперимента. Также доступна информация о движении головы во время эксперимента, записанная с катушек позиционирования. Каждый набор данных МЭГ сопровождается записями электроокулограммы (движение глаз) и электрокардиограммы. Для ряда участников доступны данные электроэнцефалографии с оцифрованными положениями электродов. В дополнение к экспериментальным данным, для каждого нового участника регистрируется набор неидентифицирующих индивидуальных характеристик. Эта информация собирается с помощью вопросника для общего скрининга, адаптированного из работы [17]. Этот вопросник предоставляет исследователю основную информацию об участниках, от анкетных данных до состояния здоровья и хобби. Для вычисления функциональных томограмм и представления результатов экспериментальные данные из архива OMEGA были преобразованы в формат, используемый в наших исследованиях [18, 19].

Записи МЭГ были получены с 15 здоровых взрослых испытуемых (8 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 20 до 42 лет (средний возраст 28.6 ± 5.4 лет; медианный возраст 27 лет). Испытуемых просили расслабиться, но оставаться в состоянии бодрствования в течение 7-минутной (42 отрезка по 10 секунд, Нью-Йорк) или 5-минутной (300 отрезков по 1 секунде, OMEGA) записи. Запись производилась в состоянии «глаза закрыты». Для определения положения головы во время записи использовались три опорных маркера (по одному на правой и левой предушной точках и один на переносице).

Измерения МЭГ производились в магнитно-экранированной комнате из мю-металла, с помощью 275-канального магнитного энцефалографа (CTF Systems), испытуемый сидел прямо, частота дискретизации составляла 1200 (Нью-Йорк) или 2400Гц (OMEGA). Для подавления артефактов и далеких шумов использовался синтетический градиометр 3-го порядка [20]. Собственные шумы прибора и далекие шумы записывались перед каждым сеансом измерений.

АНАЛИЗ ДАННЫХ

Недавно был предложен новый метод анализа многоканальных данных, основанный на преобразовании Фурье и анализе когерентности. Метод был предложен в [10] для изучения различных сложных систем и был применен к исследованию спонтанной активности головного мозга в [11, 12]. Этот метод позволяет реконструировать

Математическая биология и биоинформатика. 2018. Т. 13. № 2. doi: 10.17537/2018.13.426

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 $\{\mathbf{b}_k\}$, $k = 1,\ldots, K$. 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 [21]:

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

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

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

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

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

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:

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

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 временна́я 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 $\rho_n \sin\left(2\pi\nu_n t + \varphi_n\right)$, общей для всех каналов, то есть этот источник осциллирует как единое целое на частоте ν_n.

Теоретические основы для реконструкции статичных функциональных сущностей (нейронных цепей, или источников) были изложены в [10, 11]. 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, [22]) 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:

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

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 $\hat{\rho}_{mnk}$, а ее источником является функциональная сущность, обладающая постоянной пространственной структурой.

Метод функциональной томографии реконструирует структуру системы путем анализа набора нормированных паттернов $\hat{\boldsymbol{\rho}}_{mnk}$. 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; в данной работе она составляла 1 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 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-ая компонента ρ^{tr}_{ijslk} тестового паттерна $ijsl$ определяется по модели токового диполя в сферическом проводнике [Sarvas]:

$$\rho^{tr}_{ijslk} = \frac{\mu_0}{4\pi F^2}\left(\left(\left(\boldsymbol{Q}_{ijsl} \times \boldsymbol{r}_{ijs}\right)F - \left(\boldsymbol{Q}_{ijsl} \times \boldsymbol{r}_{ijs},\ \boldsymbol{r}_k\right)\nabla F\right), \boldsymbol{n}_k\right), \tag{6}$$

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

Математическая биология и биоинформатика. 2018. Т. 13. № 2. doi: 10.17537/2018.13.426

$\nabla F = \left(a^2 r_k^{-1} + a^{-1}\left(\boldsymbol{a}, \boldsymbol{r}_k\right) + 2a + 2r_k\right)\boldsymbol{r}_k - \left(a + 2r_k + a^{-1}\left(\boldsymbol{a}, \boldsymbol{r}_k\right)\right)\boldsymbol{r}_{ijs}$, $\boldsymbol{a} = \boldsymbol{r}_k - \boldsymbol{r}_{ijs}$, $a = |\boldsymbol{a}|$, $r_k = |\boldsymbol{r}_k|$, $|n_k| = 1, \mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7}$.

Нормированный паттерн вычисляется как

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

Все тестовые диполи, находящиеся в точке $\mathbf{r}_{ijs}$, лежат в одной плоскости, ортогональной к $\mathbf{r}_{ijs}$, так как результат векторного произведения $\boldsymbol{Q}_{ijsl} \times \boldsymbol{r}_{ijs}$ является ненулевым только для таких диполей. Тестовые диполи покрывают круг в $L_{\max}$ направлениях с шагом в $360/L_{\max}$ градусов, в данной работе использовалось $L_{\max} = 72$. Для каждого из диполей вычисляется набор нормированных паттернов по формуле (7):

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

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

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

где $\hat{\rho}_{ijslk}^{tr}$ – k-ая компонента тестового паттерна ijs, $\hat{\rho}_{mnk}$ – k-ая компонента нормированного паттерна mn, k – номер канала.

Положение и направление источника, соответствующего паттерну $\hat{\boldsymbol{\rho}}_{mn}$, определяется числами ($I, J, S, L$), соответствующими минимуму функции $\chi(i, j, s, l)$ по переменным $i = 1,\ldots, N_x$; $j = 1,\ldots, N_y$; $s = 1,\ldots, N_z$; $l = 1,\ldots, L_{\max}$. Минимум этой функции находится методом полного перебора – выбором наименьшего из нескольких миллионов значений функции χ для каждого паттерна $\hat{\boldsymbol{\rho}}_{mn}$. Эта процедура определяет положение $\boldsymbol{r}_{IJS}$ – решение обратной задачи для паттерна $\hat{\boldsymbol{\rho}}_{mn}$, без пространственной фильтрации каналов и без введения весовых функций. Энергия этого источника D_{mn}^2 добавляется к энергии, производимой ячейкой с координатами центра $\boldsymbol{r}_{IJS}$.

Повторяя эту процедуру для всех нормированных паттернов $\hat{\boldsymbol{\rho}}_{mn}$: $m = 1,\ldots, M$; $n = 1,\ldots, N$, возможно распределить в пространстве энергии всех осцилляций из выражения (5). Результатом такого распределения является функциональная томограмма мозга, восстановленная по данным МЭГ. Эта функциональная томограмма представляет собой пространственное распределение энергии, производимой мозгом в изучаемой полосе частот.

Введем понятие направленной функциональной томограммы – трехмерной карты векторного поля, производимого источниками, расположенными в узлах расчетной сетки. В качестве направления вектора выбирается доминирующее направление пробного токового диполя в узле сетки, то есть направление, в котором сосредоточена наибольшая спектральная мощность среди L пробных источников данного узла ($L = 72$ в данной работе).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Методика оценки направления источников активности по направленной функциональной томограмме была применена к исследованию альфа-ритма всех 15 испытуемых, для которых были записаны магнитные энцефалограммы спонтанной активности. При этом, полоса частот альфа-ритма является индивидуальной характеристикой для каждого испытуемого и выбиралась при анализе спектра МЭГ по методике, описанной ранее в работе [12]. Также в исследовании использовались МРТ испытуемых для совместного анализа с направленными функциональными томограммами. Для отображения векторного поля, соответствующего направленной функциональной томограмме, была разработана следующая методика. Положение источника обозначается точкой, а направление колебаний – двумя отрезками равной длины, обозначающими «положительное» значение токового диполя (в момент 1-го максимума поля) и «отрицательное» значение (в момент 2-го максимума поля, через полпериода от 1-го). Отметим, что оба максимума являются равноправными в нашем подходе, так как для каждой частоты элементарное колебание восстанавливается на периоде этой частоты и является когерентным, то есть обратная задача решается одинаково (с точностью до множителя) на всем периоде.

На рисунке 1 показаны томографические сечения магнитно-резонансной томограммы (анатомической структуры головы) совместно с двумя видами функциональных томограмм. В первой колонке (рисунки C1, A1, S1) на сечения МРТ наложены аналогичные сечения функциональной томограммы мощности, которая построена путем размещения спектральных компонент в узлах сетки, найденных решением обратной задачи, и их суммированием в каждом узле. Можно сделать вывод, что эти результаты согласуются с результатами, полученными нами ранее [12] и с общепринятыми представлениями о локализации альфа-ритма [13–15]. Во второй колонке (рисунки C2, A2, S2) те же сечения МРТ представлены их внешними контурами и показаны совместно с трехмерным объектом – направленной функциональной томограммой, на которой изображены 158 векторов, соответствующих наиболее мощным источникам в полосе альфа-ритма для данного субъекта (8.5–11.5 Гц). В каждом из сечений C2, A2, S2 этот объект наблюдается с ракурса, соответствующего данному сечению. В третьей колонке (рисунки C3, A3, S3) рисунки из второй колонки увеличены для удобства просмотра.

Можно сделать следующие выводы. Как видно из рисунков S2 и S3, при наблюдении со стороны уха решения задают структуру, «намотанную» на некоторый центр. Такой вид направленной функциональной томограммы объясняется принятой в магнитной энцефалографии моделью источника, которая представляет собой эквивалентный токовый диполь в проводящей сфере [6].

Как следует из формулы (6), все решения обратной задачи для диполя Q_{ijsl}, расположенного в точке r_{ijs}, должны быть ортогональны к вектору r_{ijs}. Остальные компоненты диполя обращают в ноль векторное произведение в формуле (6) и не порождают магнитного поля. Положение центра проводящей сферы, наилучшим образом аппроксимирующей форму головы испытуемого sub-0006, показано на рисунке 2. Таким образом, все решения обратной задачи, находящиеся в затылочной части головы (альфа-ритм), будут ортогональны к радиусу-вектору, проведенному в точку местоположения диполя. Это подтверждается рисунком 1 (панели S2 и S3), и иллюстрирует фундаментальные ограничения, налагаемые моделью [6].

Математическая биология и биоинформатика. 2018. Т. 13. № 2. doi: 10.17537/2018.13.426

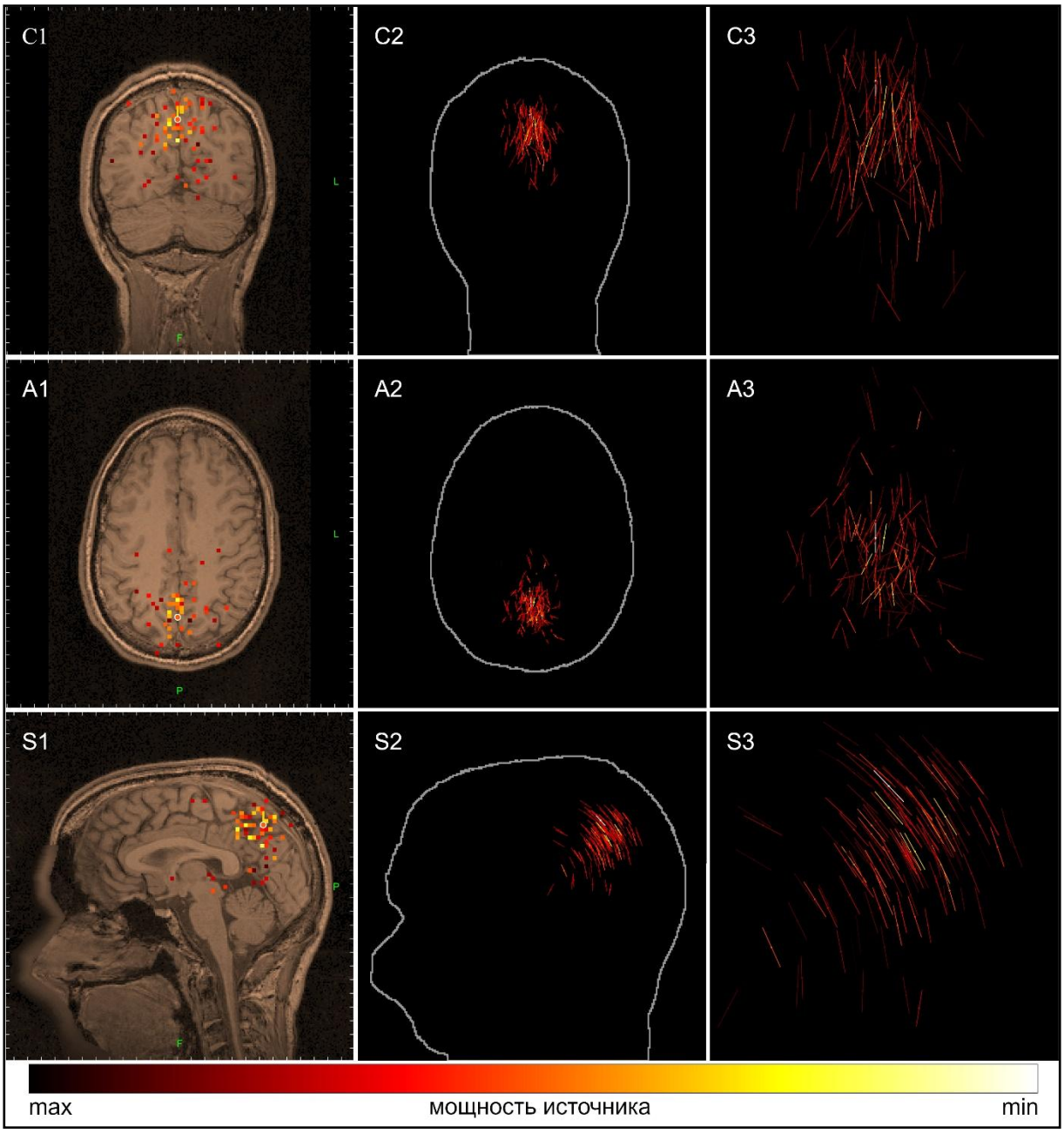

Рис. 1. Функциональная томограмма альфа-ритма в полосе частот 8.5–11.5 Гц для испытуемого sub-0006 из базы OMEGA [16]. На рисунках C1, A1 и S1 показаны корональное, аксиальное и сагиттальное сечения МРТ испытуемого, совмещенные с функциональной томограммой мощностей (см. легенду, цветом обозначена мощность источника). На рисунках C2, A2 и S2 показаны корональная, аксиальная и сагиттальная проекции направленной функциональной томограммы, совмещенные с контурами головы, полученными из МРТ испытуемого. На рисунках C3, A3 и S3 показаны увеличенные области рисунков C2, A2 и S2. Линиями обозначены направления элементарных источников, точки по центру линий обозначают пространственное положение источников, мощности этих источников обозначены цветом (см. легенду).

Этот факт также иллюстрируется рисунком 3, на котором показаны направления источников, полученные методом функциональной томографии (см. рис. 1). Показаны проекции трехмерной диаграммы направленности, соответствующие корональной (C), аксиальной (A) и сагиттальной (S) проекциям. Уже отмеченное ограничение, налагаемое моделью [6], дополнительно иллюстрируется сагиттальной (S) проекцией рисунка 3, соответствующей положению наблюдателя слева от испытуемого. Более или

менее равномерное распределение направлений наблюдается при взгляде сверху, в аксиальной проекции (A).

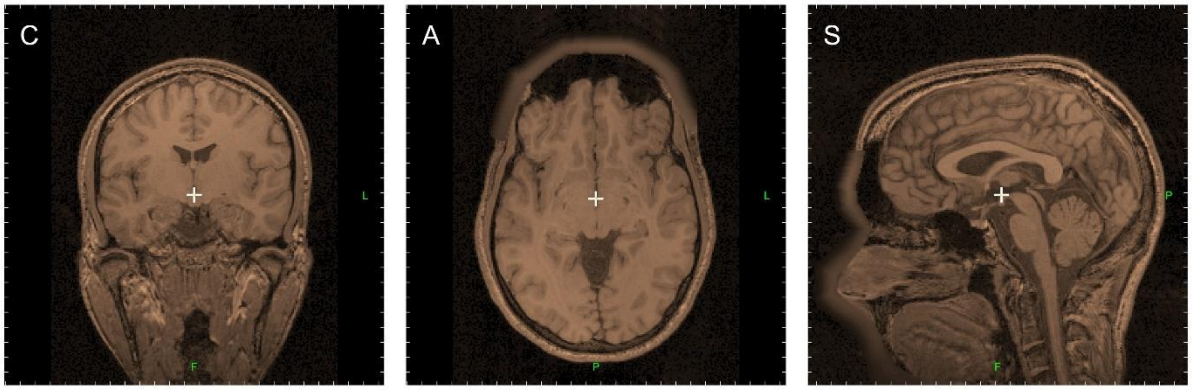

Рис. 2. Положение центра головы испытуемого sub-006, которое используется для решения обратной задачи. Цент обозначен крестом, расположен в точке (7, 1, 38) мм и показан на корональной (C), аксиальной (A) и сагиттальной (S) сечениях МРТ, проходящих через эту точку. Используются собственные координаты головы.

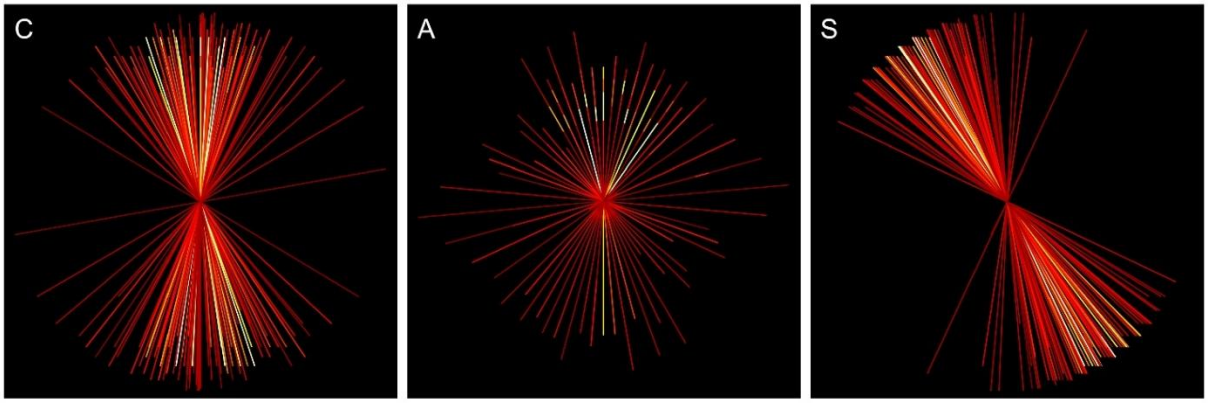

Рис. 3. Направления источников, полученные методом функциональной томографии (см. рис. 1). Показаны проекции трехмерной диаграммы направленности, соответствующие корональной (C), аксиальной (A) и сагиттальной (S) проекциям. Мощность источника в каждом направлении обозначена цветом (см. легенду на рис. 1).

Рассмотрим корональную проекцию, соответствующую положению наблюдателя сзади от испытуемого (см. рисунки 1,C2 и 1,C3, а также 3,C). Было найдено, что распределение направлений является достаточно узким, с общей тенденцией к вертикальному положению векторов. Такое распределение не может быть объяснено свойствами модели, поскольку в этой плоскости допустимы любые направления решений обратной задачи. Возможной причиной такого распределения является пространственная ориентация групп нейронов в области генерации альфа-ритма.

Отмеченные эффекты наблюдались во всех рассмотренных экспериментах на 15 испытуемых, а также при решении обратной задачи для индивидуальных источников другими методами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создан новый метод для массового вычисления направлений источников электрической активности мозга. Этот метод основан на развиваемом авторами статьи методе функциональной томографии по данным энцефалографии. С его помощью вычисляется направленная функциональная томограмма – трехмерное векторное поле локальных направлений решений обратной задачи. Метод применен к изучению альфа-

ритма 15 испытуемых по экспериментальным данным магнитной энцефалографии, полученным в разных лабораториях. Для всех испытуемых были рассчитаны направленные функциональные томограммы в индивидуальной полосе частот альфа-ритма. Были найдены общие для всех испытуемых закономерности в направленности источников. Часть из них объясняется фундаментальными ограничениями модели, широко используемой для решения обратной задачи магнитной энцефалографии. Также найдены закономерности, имеющие возможное объяснение в устройстве мозга человека и требующие дальнейшего исследования.

Метод может быть применен для изучения направленности электрической активности мозга по данным энцефалографии в любой полосе частот и в любой области мозга, а также для установления связи этой направленности с анатомической структурой мозга.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-11-00178).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Llinás R., Ribary U., Jeanmonod D., Kronberg E., Mitra P. Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999. V. 96. P. 15222–15227. doi: 10.1073/pnas.96.26.15222
2. *Magnetism in medicine: a handbook*. Eds. Andra W. and Nowak H. Wiley-VCH, 2007. 630 p. doi: 10.1002/9783527610174
3. Cohen D., Schlapfer U., Ahlfors S., Hamalainen M., Halgren E. New Six-Layer Magnetically Shielded Room for MEG. In: *Biomag 2002*: Proceedings of 13th International Conference on Biomagnetism. Berlin, 2002. P. 919–921.
4. Bork J., Hahlbohm H.D., Klein R., Schnabel A. The 8-layered magnetically shielded room of the PTB: Design and construction. In: *Biomag 2000*: Proceedings of the 12th International Conference on Biomagnetism. Springer, 2000.
5. Ustinin M.N., Kronberg E., Filippov S.V., Sychev V.V., Sobolev E.V., Llinás R. Kinematic visualization of human magnetic encephalography. *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2010. V. 5. № 2. P. 176–187. doi: 10.17537/2010.5.176
6. Sarvas J. Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem. *Phys. Med. Biol*. 1987. V. 32. № 1. P. 11–22. doi: 10.1088/0031-9155/32/1/004
7. Skudlarski, P., Jagannathan, K., Calhoun, V.D., Hampson, M., Skudlarska, B.A., Pearlson, G., 2008. Measuring brain connectivity: diffusion tensor imaging validates resting state temporal correlations. *Neuroimage*. 2008. V. 43. P. 554–561. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.07.063
8. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics*. 2006. V. 26. No. 1. P. S205–S223 doi: 10.1148/rg.26si065510
9. Englot D.J., Nagarajan S.S., Imber B.S., Raygor K.P., Honma S.M., Mizuiri D., Mantle M., Knowlton R.C., Kirsch H.E., and Chang E.F. Epileptogenic zone localization using magnetoencephalography predicts seizure freedom in epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2015. V. 56. No. 6. P. 949–958. doi: 10.1111/epi.13002
10. 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.
11. 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

12. 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
13. Basar E. A review of alpha activity in integrative brain function: fundamental physiology, sensory coding, cognition and pathology. *Int. J. Psychophysiol*. 2012. V. 86. No. 1. P. 1–24. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2012.07.002
14. Manshanden I., De Munck J.C., Simon N.R., Lopes da Silva F.H. Source localization of MEG sleep spindles and the relation to sources of alpha band rhythms. *Clin. Neurophysiol*. 2002. V. 113. No. 12. P. 1937–1947.
15. Nunez P.L., Wingeier B.M., Silberstein R.B. Spatial-temporal structures of human alpha rhythms: theory, microcurrent sources, multiscale measurements, and global binding of local networks. *Hum. Brain Mapp.* 2001. V. 13. P. 125–164. doi: 10.1002/hbm.1030
16. Niso G., Rogers C., Moreau J.T., Chen L.Y., Madjar C., Das S., Bock E., Tadel F., Evans A., Jolicoeur P., Baillet S. OMEGA: The Open MEG Archive. *Neuroimage*. 2015. V. 124. P. 1182–1187. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.04.028
17. Coffey E.B.J., Herholz S.C., Scala S., Zatorre R.J. Montreal Music History Questionnaire: a tool for the assessment of music-related experience. In: *The Neurosciences and Music IV*: Learning and Memory Conference, Edinburgh, UK. 2011.
18. Ustinin M.N., Sychev V.V., Walton K.D., Llinás R.R. New Methodology for the Analysis and Representation of Human Brain Function: MEGMRIAn. *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2014. V. 9. № 2. P. 464–481. doi: 10.17537/2014.9.464
19. Рыкунов С.Д., Устинин М.Н., Полянин А.Г., Сычев В.В., Линас Р.Р. Комплекс программ для расчета парциальных спектров головного мозга человека. *Математическая биология и биоинформатика* 2016. Т. 11. № 1. С. 127–140. doi: 10.17537/2016.11.127
20. McCubbin J., Vrba J., Spear P., McKenzie D., Willis R., Loewen R., Robinson S.E., Fife A.A. Advanced electronics for the CTF MEG system. *Neurol. Clin. Neurophysiol*. 2004. V. 2004. P. 69.
21. Frigo M., Johnson S.G. The Design and Implementation of FFTW3. In: *Proceedings of the IEEE*. 2005. V. 93. № 2. P. 216–231. doi: 10.1109/JPROC.2004.840301
22. Belouchrani A., Abed-Meraim K., Cardoso J.-F., Moulines E. A blind source separation technique using second-order statistics. In: *IEEE Trans. Signal Processing*. 1997. V. 45. P. 434–444. doi: 10.1109/78.554307

Рукопись поступила в редакцию 22.10.2018.
Дата опубликования 23.11.2018.