

УДК: 612.825.5+004.925

Интегрированный пакет программ MEGMRIAn для анализа и моделирования данных магнитной энцефалографии

Устинин М.Н.^{*1,2,3}, Сычев В.В.¹, Линас Р.Р.²

¹Институт математических проблем биологии, Российская академия наук, Пущино,
Московская область, 142290, Россия

²Нью-Йоркский университет, Нью-Йорк, 10016, США

³Пущинский государственный естественно-научный институт, Пущино, Московская
область, 142290, Россия

Аннотация. Создано программное обеспечение для обработки экспериментальных данных магнитной энцефалографии, позволяющее анализировать спонтанную и вызванную активность головного мозга человека. Пакет программ может использоваться с магнитными энцефалографами различных типов и включает возможность отображения результатов на магниторезонансной томограмме. Предоставляется возможность моделирования магнитных полей, вызываемых эквивалентными токовыми диполями. В качестве модели головы используется томограмма, а положение датчиков соответствует реальному прибору. Программный комплекс дает возможность проводить полный цикл вычислительного и натурального эксперимента, выбирая оптимальный сценарий обработки энцефалограмм.

Ключевые слова: магнитная энцефалография, спонтанная и вызванная активность, решение обратной задачи, спектральный анализ.

ВВЕДЕНИЕ

Магнитная энцефалография (МЭГ) позволяет измерять и визуализировать магнитное поле, порождаемое естественными электрическими токами мозга, при этом для регистрации магнитного поля на поверхности головы используются высокочувствительные сверхпроводниковые квантовые интерферометры. МЭГ дает возможность полностью неинвазивного и бесконтактного получения информации о процессах, происходящих как в коре головного мозга, так и в более глубоких его отделах. Учитывая высокую частоту регистрации, можно очертить границы пространственно-временного разрешения магнитной энцефалографии в сочетании с магниторезонансной томографией: размер изучаемых объектов – от нескольких миллиметров, длительность процессов – от миллисекунд до минут и часов. Современные магнитоэнцефалографы ведут регистрацию магнитного поля в сотнях каналов, равномерно распределенных над поверхностью головы, порождая большие объемы экспериментальных данных. Многоканальные магнитные энцефалограммы представляют собой сложные пространственно-временные ряды, для анализа которых используется широкий спектр математических методов. Эти методы нацелены на выделение магнитного поля, которое порождается изучаемым в данном эксперименте

источником электрической активности мозга [1]. По выделенным паттернам магнитного поля решается обратная задача магнитной энцефалографии, состоящая в определении пространственной структуры источника поля, а интерпретация результатов требует использования анатомических данных – магниторезонансной томограммы (МРТ) [2]. Следует отметить, что в типичном эксперименте по изучению спонтанной активности мозга производится измерение до 100 миллионов значений поля, поэтому магнитная энцефалография с самого начала своего развития потребовала создания мощного программного обеспечения. Это программное обеспечение разрабатывается в различных лабораториях мира, как правило, с учетом специфики решаемых задач.

Рассмотрим современное состояние дел в этой области [3]. В работе [4] описывается FieldTrip, пакет программ для анализа МЭГ и ЭЭГ. Программное обеспечение написано на языке MATLAB и включает набор функций высокого уровня, позволяющих исследователю анализировать экспериментальные данные, в том числе алгоритмы частотно-временного анализа (мульти-тэйперы) и реконструкции дипольных и распределенных источников. В статье [5] описывается Brainstorm, пакет прикладных программ с открытым исходным кодом для визуализации и обработки данных МЭГ. Основные направления использования пакета – оценка кортикальных источников и их интеграция с анатомическими данными магниторезонансной томографии, с целью предоставления нейрофизиологам мощных методов анализа МЭГ при помощи простого интуитивного интерфейса пользователя. Работа [6] описывает пакет программ ELAN, представляющий широкий выбор средств анализа электрофизиологических данных, особенно при изучении вызванных потенциалов. При этом задачи локализации источников в пакете не рассматриваются. В статье [7] описывается пакет программ HADES для нахождения токовых диполей по биомагнитным данным, в котором положение и число диполей изменяется динамически в зависимости от магнитной энцефалограммы. Пакет снабжен графическим интерфейсом пользователя, но, как и предыдущий, не локализует источники на томограмме. Работа [8] посвящена реалистическому физиологическому моделированию электромагнитных полей, порождаемых источниками внутри мозга, с помощью программы OpenMEEG. Вычисляются мгновенные значения ЭЭГ и МЭГ для заданного дипольного источника. Комплекс rtMEG [9] представляет собой программно-аппаратное обеспечение для анализа энцефалограмм в реальном времени, которое дает возможность сообщать испытуемому об активности его мозга во время эксперимента. Пакет EMEGS [10] использует различные методы обработки и анализа энцефалограмм, включая вейвлет-анализ, но не отображает источники на МРТ. Широкий спектр различных методов обработки MEG предоставляет пакет NUTMEG [11]. Пакет также дает возможность графического отображения источников на МРТ.

Работа по созданию программного пакета MEGMRIAn ведется с начала 2000-х годов. Пакет был задуман и развивался как средство интегрированной обработки данных магнитной энцефалографии, получаемых в Центре нейромагнетизма Нью-Йоркского университета под руководством профессора Родольфо Линаса [12, 13, 14]. Основным направлением исследований этой лаборатории является изучение патологической спонтанной активности мозга, что и определило круг методов анализа данных, входящих в состав пакета. Важным фактором развития пакета MEGMRIAn явилось участие авторов в создании новых методов обработки и анализа данных [15, 16, 17, 18]. Эти методы были реализованы в виде программ, входящих в состав пакета, и испытаны на экспериментальных данных.

СТРУКТУРА ПАКЕТА ПРОГРАММ MEGMRIAn

Первая версия пакета была введена в строй в 2002 году [19], уже тогда был определен общий облик программы, состоящей из отдельных окон, решающих различные задачи. Обмен данными между окнами осуществляется через оперативную память или через дисковую память в случае больших данных. По мере развития пакета изменялся состав методов обработки, изменялись сценарии, добавлялись новые функции и окна. Современная версия пакета носит название MEGMRIAn 4.13, что означает «программа для интегрированного Анализа МЭГ и МРТ, версия 4.13». Число перед точкой в нумерации версий означает количество окон, число после точки – год выпуска версии. В состав пакета входит 150 функций MATLAB, общее количество строк превышает 12000. Он представляет собой графическую среду для анализа и совместной визуализации магнитоэнцефалограмм (МЭГ) и магниторезонансных томограмм головного мозга (МРТ).

MEGMRIAn 4.13 позволяет выполнять

- чтение файлов с МРТ, МЭГ, временными рядами и спектрами;
- удаление из МЭГ каналов с артефактами;
- выбор произвольного участка данных для детального анализа;
- выделение полезного сигнала из МЭГ;
- обратное преобразование Фурье для выбранных частот;
- амплитудное картирование МЭГ на поверхности головы и модельной МЭГ;
- пространственную локализацию источников магнитного поля в рамках одно- или двухдипольной модели;
- построение аксиальных и тангенциальных томографических срезов головного мозга с отображением точечных диполей;
- оценку достоверности найденных дипольных источников.

В состав пакета входят четыре основных окна «MRI Analysis» (МРТ-анализ), «MEG Analysis» (МЭГ-анализ), «MEG Function» (МЭГ-функции) и «FSI Analysis» (Анализ спектров). Все они имеют одну и ту же линейку меню и показываются только поодиночке. На рис. 1 показаны общая блок-схема программы и потоки данных.

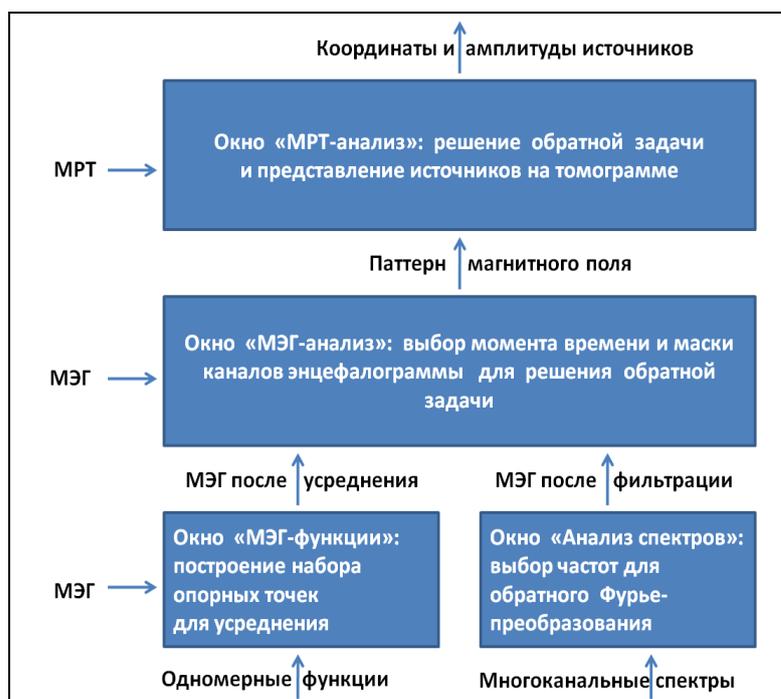


Рис. 1. Блок-схема программного пакета MEGMRIAn 4.13 и основные потоки данных.

Ниже мы рассмотрим все четыре окна, входящие в состав пакета, кратко опишем их функции и методы анализа данных, которые используются в этих окнах.

ОКНО «МРТ-АНАЛИЗ»

Основным окном программы является окно для совместного представления данных магнитной энцефалографии и магниторезонансной томографии. Из этого окна производится решение прямой и обратной задачи энцефалографии, результаты решения отображаются на томограмме. Входными данными являются МРТ и МЭГ в выбранный момент времени. Выходные данные – решение обратной задачи в виде дипольных траекторий и их графическое отображение. Схема окна показана на рис. 2, типичный вид в процессе работы – на рис. 3.

Окно содержит шесть рисунков, расположенных в виде матрицы 2×3.

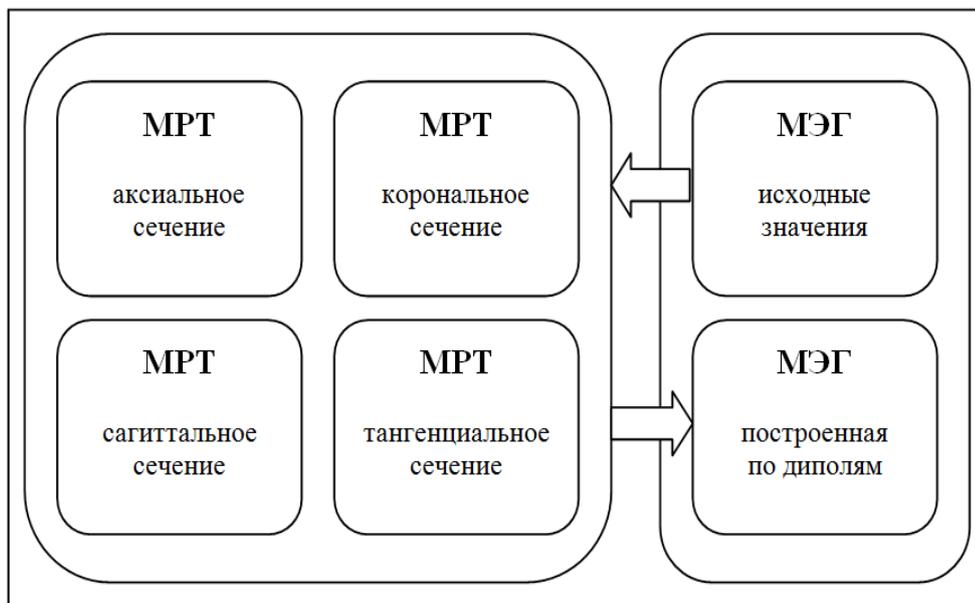


Рис. 2. Блок-схема окна «МРТ-Анализ».

Четыре рисунка слева и посередине соответствуют МРТ. Три перпендикулярных сечения головы (корональное, аксиальное и сагиттальное), проходящие через активный диполь, показываются на первых трех рисунках. Тангенциальное сечение для активного диполя показывается на четвертом рисунке. Если интерактивное масштабирование в окне «**MRI Analysis**» выключено, то становится возможным управлять положением и моментом активного диполя. Нажатие на левую кнопку мыши над одним из перпендикулярных сечений головы изменяет положение активного диполя. Нажатие на левую кнопку мыши над тангенциальным сечением головы изменяет момент активного диполя. Нажатие на правую кнопку мыши над тангенциальным сечением головы приводит к смене активного диполя в двухдипольной модели. (меню «**Dipole – Number – 2**»).

МЭГ данным соответствуют два рисунка справа. Верхний рисунок строится по исходным значениям открытой МЭГ для некоторого момента времени. Нижний рисунок строится по значениям МЭГ, вычисляемым по заданным положениям и моментам диполей. Меню «**Options – Mapping**» позволяет выбрать вид рисунков. Это может быть простая развертка или амплитудное картирование. Увидеть номер конкретного канала МЭГ можно, нажав над ним правую кнопку мыши. Для смены момента времени на верхнем рисунке можно использовать либо небольшой горизонтальный слайдер, либо меню «**Deck – ...**».

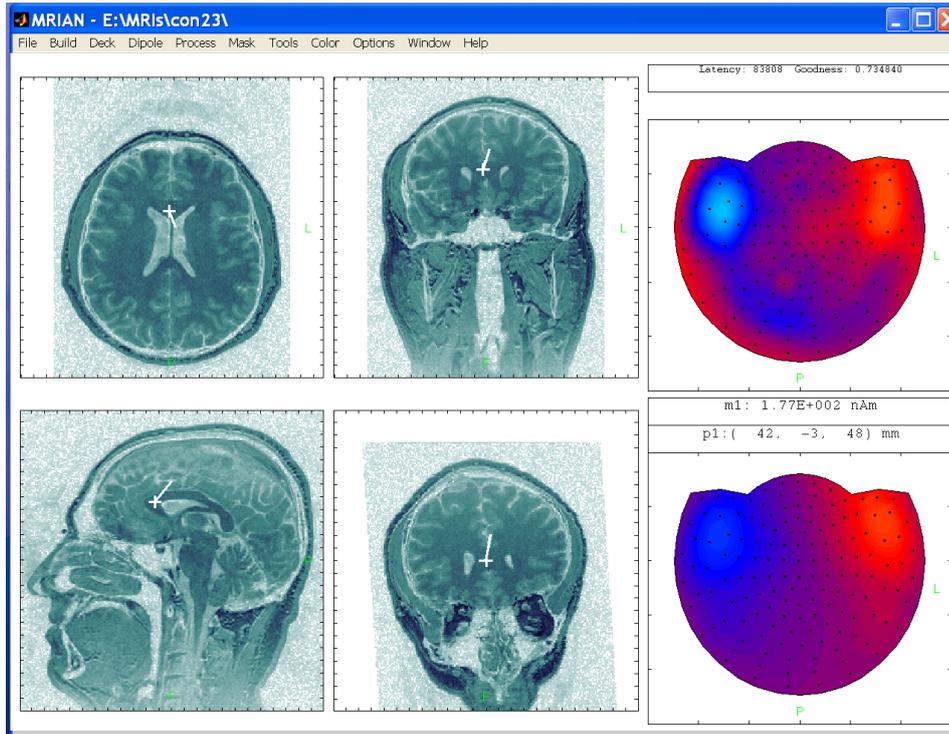


Рис. 3. Типичный вид окна «МРТ-Анализ».

Решение прямой задачи

Прямая задача магнитной энцефалографии состоит в нахождении магнитного поля по известным источникам. Источники магнитной активности головного мозга моделируются точечными токовыми диполями. Каждый такой диполь характеризуется двумя векторами: \mathbf{r}_0 – радиус-вектор диполя (положение диполя) и \mathbf{Q} – вектор, задающий направление и силу диполя (момент диполя). Для вычисления магнитной индукции на поверхности головы используется модель токового диполя в проводящей сфере [20]. Для датчика магнитного поля, находящегося в точке \mathbf{r} и имеющего направление \mathbf{n} , уравнение записывается следующим образом

$$B(\mathbf{r}_0, \mathbf{Q}) = \frac{\mu_0}{4\pi F^2} \left((F(\mathbf{Q} \times \mathbf{r}_0) - (\mathbf{Q} \times \mathbf{r}_0, \mathbf{r}) \nabla F), \mathbf{n} \right),$$

здесь $F = a(ar + r^2 - (\mathbf{r}_0, \mathbf{r}))$,

$$\nabla F = (a^2 r^{-1} + a^{-1}(\mathbf{a}, \mathbf{r}) + 2a + 2r)\mathbf{r} - (a + 2r + a^{-1}(\mathbf{a}, \mathbf{r}))\mathbf{r}_0,$$

$$\mathbf{a} = \mathbf{r} - \mathbf{r}_0, \quad a = |\mathbf{a}|, \quad r = |\mathbf{r}|, \quad |\mathbf{n}| = 1, \quad \mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7}.$$

Решение обратной задачи

Обратная задача магнитной энцефалографии состоит в нахождении источников магнитного поля по известным значениям магнитной индукции на некотором количестве датчиков, расположенных на поверхности головы. Для решения этой задачи минимизируется целевая функция, зависящая от источников магнитного поля

$$f = \sum_{i=1}^N w_i (B_i - B_i^0)^2 \rightarrow \min.$$

Здесь B_i^0 – значения магнитной индукции, измеренные датчиками, а B_i – соответствующие значения, полученные по найденным источникам магнитного поля, w_i – веса датчиков, N – количество датчиков. При этом источники магнитного поля должны находиться внутри головы. Достоверность решения (**Goodness** на верхнем правом рисунке в окне «**MRI Analysis**») можно оценить, например, так

$$G = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N w_i (B_i - B_i^0)^2}{\sum_{i=1}^N w_i (B_i^0)^2}.$$

Выбор начального приближения (меню «**Process – Guess**»)

Начальное приближение задается пользователем в интерактивном режиме или находится автоматически из статистических соображений. Прежде всего, надо заметить, что при наличии достаточно большого количества датчиков можно рассматривать МЭГ как двумерное изображение на поверхности головы. Введем следующие статистические параметры МЭГ

$$\mathbf{r}^+ = \frac{\sum_{i=1}^N h(B_i) w_i B_i^0 \mathbf{r}_i}{\sum_{i=1}^N h(B_i) w_i B_i^0}, \quad \mathbf{r}^- = \frac{\sum_{i=1}^N h(-B_i) w_i B_i^0 \mathbf{r}_i}{\sum_{i=1}^N h(-B_i) w_i B_i^0}, \quad \text{где } h(x) = \begin{cases} 1, & \text{если } x > 0; \\ 0, & \text{если } x \leq 0. \end{cases}$$

Параметры \mathbf{r}^+ и \mathbf{r}^- можно интерпретировать как «центры масс», соответственно, «положительной» и «отрицательной» частей распределения магнитной индукции B_i^0 на поверхности датчиков. Экспериментально установлено, что во многих случаях эти параметры с хорошей точностью позволяют оценить положение и момент одного диполя.

Из соображений симметрии видно, что единичный вектор $\frac{\mathbf{r}^+ + \mathbf{r}^-}{|\mathbf{r}^+ + \mathbf{r}^-|}$ задает приблизительное направление радиус-вектора \mathbf{r}_0 токового диполя, а векторное произведение $\mathbf{r}^+ \times \mathbf{r}^-$ дает оценку направления дипольного момента \mathbf{Q} . $|\mathbf{r}_0|$ находится минимизацией однопараметрической целевой функции (например, на отрезке от 0,005 м до 0,06 м), а $|\mathbf{Q}|$ – с помощью простой формулы для подгонки силы диполя, которая будет приведена ниже.

В случае двух и более диполей вышеописанная процедура выбора начального приближения применяется последовательно ко всем диполям. Сначала находим первый диполь, который приблизительно решает обратную задачу для распределения магнитной индукции B_i^0 . По его положению и моменту находим порождаемое им распределение магнитной индукции B_i^1 и решаем однодипольную обратную задачу для распределения $B_i^0 - B_i^1$. Найденные положение и момент второго диполя используем для вычисления распределения B_i^2 , и т.д. Эффективность такой процедуры для нескольких диполей, конечно, невысока, однако, добиться большего можно, используя для каждого диполя свои наборы весов w_i датчиков.

Подгонка положения диполей (меню «**Process – Inverse**»)

После выбора начального приближения положение диполей находится при помощи стандартных математических методов поиска локального минимума функции нескольких переменных. Поскольку в нашем случае очень сложно получить

информацию о производных минимизируемой функции, выбор был сделан в пользу методов нулевого порядка. В программе применяется симплекс-метод Нелдера-Мида [21].

Заметим, что наша целевая функция зависит только от $3N_d$ переменных, где N_d – количество диполей. Эти переменные определяют положение диполей. Зная положение диполей и помня о том, что магнитная индукция линейно зависит от моментов диполей, последние можно найти, решая соответствующую систему линейных уравнений.

Подгонка дипольных моментов (меню «Process – Moment»)

Рассмотрим подробно однодипольную модель. Пусть фиксировано положение \mathbf{r}_0 диполя, тогда

$$f = f(\mathbf{Q}) = \sum_{i=1}^N w_i (B_i(\mathbf{Q}) - B_i^0)^2 = \sum_{i=1}^N w_i ((\mathbf{K}_i, \mathbf{Q}) - B_i^0)^2 \rightarrow \min$$

$$\mathbf{K}_i = (K_{ix}, K_{iy}, K_{iz}), \quad \mathbf{Q} = (Q_x, Q_y, Q_z)$$

$$\frac{df}{dQ_x} = \frac{df}{dQ_y} = \frac{df}{dQ_z} = 0$$

$$\begin{cases} \sum_{i=1}^N w_i ((\mathbf{K}_i, \mathbf{Q}) - B_i^0) K_{ix} = 0 \\ \sum_{i=1}^N w_i ((\mathbf{K}_i, \mathbf{Q}) - B_i^0) K_{iy} = 0 \\ \sum_{i=1}^N w_i ((\mathbf{K}_i, \mathbf{Q}) - B_i^0) K_{iz} = 0 \end{cases}$$

Или в матричной форме $M\mathbf{Q} = \mathbf{h}$, где

$$M = \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^N w_i K_{ix} K_{ix} & \sum_{i=1}^N w_i K_{ix} K_{iy} & \sum_{i=1}^N w_i K_{ix} K_{iz} \\ \sum_{i=1}^N w_i K_{iy} K_{ix} & \sum_{i=1}^N w_i K_{iy} K_{iy} & \sum_{i=1}^N w_i K_{iy} K_{iz} \\ \sum_{i=1}^N w_i K_{iz} K_{ix} & \sum_{i=1}^N w_i K_{iz} K_{iy} & \sum_{i=1}^N w_i K_{iz} K_{iz} \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{h} = \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^N w_i K_{ix} B_i^0 \\ \sum_{i=1}^N w_i K_{iy} B_i^0 \\ \sum_{i=1}^N w_i K_{iz} B_i^0 \end{pmatrix}.$$

Очевидно, что M – симметричная матрица. Однако, $\det M = 0$, так как $M\mathbf{r}_0 = 0$ вследствие того, что $\mathbf{K}_i \perp \mathbf{r}_0, \forall i = \overline{1, N}$. С учетом того, что $\text{rank } M = 2$, для решения возникшей проблемы достаточно использовать одно дополнительное условие $(\mathbf{r}_0, \mathbf{Q}) = 0$. Таким образом, имеем матрицу M и вектор \mathbf{h} в виде

$$M = \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^N w_i K_{ix} K_{ix} & \sum_{i=1}^N w_i K_{ix} K_{iy} & \sum_{i=1}^N w_i K_{ix} K_{iz} \\ \sum_{i=1}^N w_i K_{iy} K_{ix} & \sum_{i=1}^N w_i K_{iy} K_{iy} & \sum_{i=1}^N w_i K_{iy} K_{iz} \\ r_{0x} & r_{0y} & r_{0z} \end{pmatrix},$$

$$\mathbf{h} = \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^N w_i K_{ix} B_i^0 \\ \sum_{i=1}^N w_i K_{iy} B_i^0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Вектор \mathbf{Q} (дипольный момент) находится решением системы линейных уравнений $M\mathbf{Q} = \mathbf{h}$. В случае произвольного числа диполей N_d их моменты находятся решением аналогичной системы, состоящей из $3N_d$ линейных уравнений.

Подгонка силы диполей (меню «Process – Strength»)

Рассмотрим сначала однодипольную модель. Пусть фиксировано положение \mathbf{r}_0 диполя и направление момента диполя \mathbf{q} , тогда целевая функция зависит только от модуля момента диполя, т.е. от его силы

$$f = f(s) = \sum_{i=1}^N w_i (B_i(s) - B_i^0)^2 = \sum_{i=1}^N w_i ((\mathbf{K}_i, s\mathbf{q}) - B_i^0)^2 \rightarrow \min$$

$$\frac{df}{ds} = 0$$

$$\sum_{i=1}^N w_i ((\mathbf{K}_i, s\mathbf{q}) - B_i^0)(\mathbf{K}_i, \mathbf{q}) = 0$$

$$\left(\sum_{i=1}^N w_i (\mathbf{K}_i, \mathbf{q})^2 \right) s = \sum_{i=1}^N w_i (\mathbf{K}_i, \mathbf{q}) B_i^0$$

$$s = \frac{\sum_{i=1}^N w_i (\mathbf{K}_i, \mathbf{q}) B_i^0}{\sum_{i=1}^N w_i (\mathbf{K}_i, \mathbf{q})^2}$$

В случае произвольного числа источников N_d силы диполей находятся решением системы из N_d линейных уравнений. Например, в случае $N_d = 2$

$$f = f(s_1, s_2) = \sum_{i=1}^N w_i (B_{1i}(s_1) + B_{2i}(s_2) - B_i^0)^2 =$$

$$= \sum_{i=1}^N w_i ((\mathbf{K}_{1i}, s_1 \mathbf{q}_1) + (\mathbf{K}_{2i}, s_2 \mathbf{q}_2) - B_i^0)^2 \rightarrow \min$$

$$\frac{df}{ds_1} = \frac{df}{ds_2} = 0$$

$$\begin{cases} \sum_{i=1}^N w_i ((\mathbf{K}_{1i}, s_1 \mathbf{q}_1) + (\mathbf{K}_{2i}, s_2 \mathbf{q}_2) - B_i^0)(\mathbf{K}_{1i}, \mathbf{q}_1) = 0 \\ \sum_{i=1}^N w_i ((\mathbf{K}_{1i}, s_1 \mathbf{q}_1) + (\mathbf{K}_{2i}, s_2 \mathbf{q}_2) - B_i^0)(\mathbf{K}_{2i}, \mathbf{q}_2) = 0 \end{cases}$$

Или в матричной форме $M\mathbf{s} = \mathbf{h}$, где

$$M = \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^N w_i (\mathbf{K}_{1i}, \mathbf{q}_1)(\mathbf{K}_{1i}, \mathbf{q}_1) & \sum_{i=1}^N w_i (\mathbf{K}_{1i}, \mathbf{q}_1)(\mathbf{K}_{2i}, \mathbf{q}_2) \\ \sum_{i=1}^N w_i (\mathbf{K}_{2i}, \mathbf{q}_2)(\mathbf{K}_{1i}, \mathbf{q}_1) & \sum_{i=1}^N w_i (\mathbf{K}_{2i}, \mathbf{q}_2)(\mathbf{K}_{2i}, \mathbf{q}_2) \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{h} = \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^N w_i (\mathbf{K}_{1i}, \mathbf{q}_1) B_i^0 \\ \sum_{i=1}^N w_i (\mathbf{K}_{2i}, \mathbf{q}_2) B_i^0 \end{pmatrix}.$$

M – симметричная матрица. Если $\det M \neq 0$, то решение $\mathbf{s} = \begin{pmatrix} s_1 \\ s_2 \end{pmatrix}$ существует, и оно единственно.

Определение допустимой области положения источников (меню «Tools – MRI Clipping»)

Как уже упоминалось выше, источники магнитного поля ищутся только внутри головы. Для этого, прежде всего, находится эллипсоид, наилучшим образом аппроксимирующий размеры головы. Пусть мы располагаем данными о

местонахождении центра головы и некотором количестве точек x_i на ее поверхности. Переносим центр головы в начало координат и записываем уравнение эллипсоида

$$p_1x_1^2 + p_2x_2^2 + p_3x_3^2 = 1,$$

где $p_1, p_2, p_3 > 0$ – главные оси эллипсоида.

$$f = f(p_1, p_2, p_3) = \sum_{i=1}^m (p_1x_{i1}^2 + p_2x_{i2}^2 + p_3x_{i3}^2 - 1)^2 \rightarrow \min$$

$$\frac{df}{dp_1} = \frac{df}{dp_2} = \frac{df}{dp_3} = 0.$$

Главные оси p_1, p_2, p_3 являются решением следующей системы линейных уравнений

$$\begin{cases} \left(\sum_{i=1}^m x_{i1}^2x_{i1}^2\right)p_1 + \left(\sum_{i=1}^m x_{i1}^2x_{i2}^2\right)p_2 + \left(\sum_{i=1}^m x_{i1}^2x_{i3}^2\right)p_3 = \sum_{i=1}^m x_{i1}^2 \\ \left(\sum_{i=1}^m x_{i2}^2x_{i1}^2\right)p_1 + \left(\sum_{i=1}^m x_{i2}^2x_{i2}^2\right)p_2 + \left(\sum_{i=1}^m x_{i2}^2x_{i3}^2\right)p_3 = \sum_{i=1}^m x_{i2}^2 \\ \left(\sum_{i=1}^m x_{i3}^2x_{i1}^2\right)p_1 + \left(\sum_{i=1}^m x_{i3}^2x_{i2}^2\right)p_2 + \left(\sum_{i=1}^m x_{i3}^2x_{i3}^2\right)p_3 = \sum_{i=1}^m x_{i3}^2 \end{cases}$$

ОКНО «МЭГ-АНАЛИЗ»

Данное окно предназначено для работы с отрезком временного ряда МЭГ и позволяет увидеть все каналы МЭГ на некотором промежутке времени. Входными данными является многоканальная энцефалограмма. Выходные данные – паттерн магнитного поля в момент времени, выбранный пользователем. Этот паттерн передается в окно «МРТ-анализ» для решения обратной задачи.

Схема и внешний вид окна показаны на рисунках 4 и 5.



Рис. 4. Схема графического окна «МЭГ-анализ».

Отсчеты МЭГ в активных каналах отображаются в виде графиков на большом рисунке. Левый нижний рисунок слева содержит маску для выбора активных каналов. Рисунок в центре соответствует значениям исходной МЭГ в выбранный момент времени, а рисунок справа – значениям МЭГ, полученным по диполям. Маска всегда отображается в виде простой развертки, а значения МЭГ на нижних рисунках – с помощью амплитудного картирования. Цветовая шкала расположена справа от большого рисунка.

Каждый диполь (активный и пассивный) имеет собственную маску активных каналов. Таким образом, на самом деле есть две маски: активная и пассивная. Переключаться между ними можно, нажимая правую кнопку мыши над рисунком с

маской (в свободном от каналов месте). Большой рисунок будет содержать графики только тех каналов МЭГ, которые входят в активную маску. Устанавливать эти каналы можно либо с помощью меню «**Mask – ...**», либо нажимая левую кнопку мыши над конкретным каналом. Каждое нажатие изменяет состояние канала на противоположное (активное или пассивное). Увидеть номер канала на любом маленьком рисунке можно, нажав над ним правую кнопку мыши. Если интерактивное масштабирование в окне «**MEG Analysis**» выключено, то для выбора момента времени на большом рисунке можно мышью перетаскивать подвижную вертикальную линию. При этом соответственно меняется содержимое малого рисунка по центру.

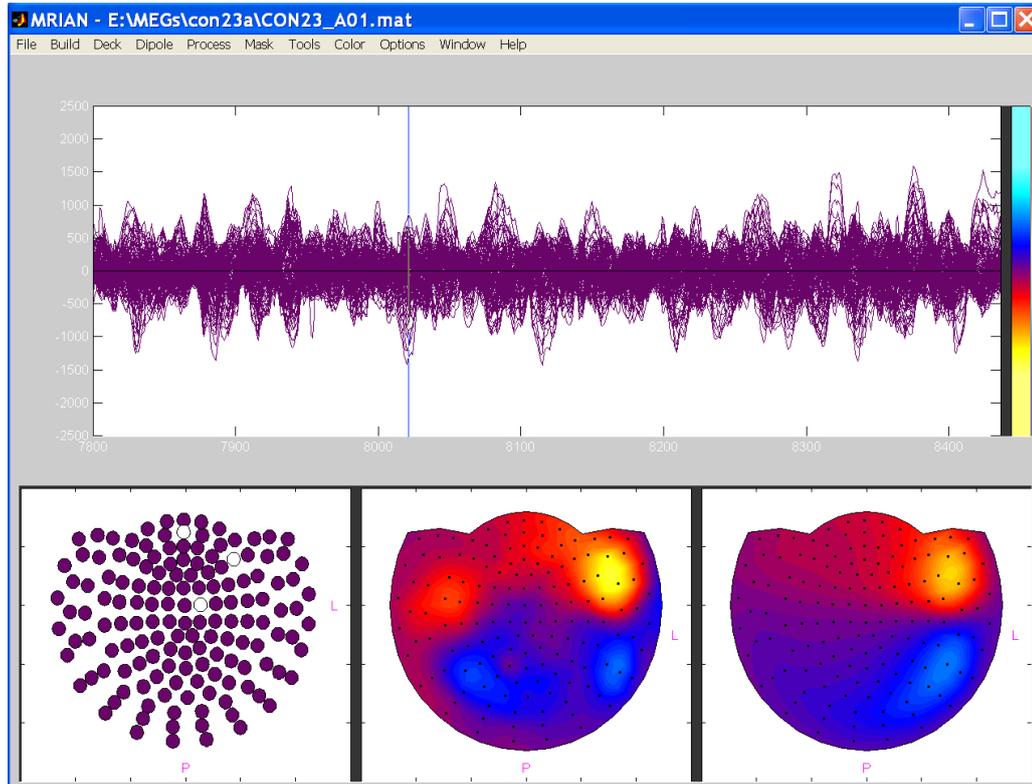


Рис. 5. Типичный вид графического окна «МЭГ-анализ».

Удаление артефактных каналов МЭГ

Для активизации процедуры удаления каналов с артефактами достаточно просто отметить меню «**Options – FilterMask**». Отфильтрованным каналам присваивается нулевой вес, они не участвуют в процедурах подгонки диполей, и их невозможно сделать активными каналами, включив в активную маску.

Каналы с артефактами находятся на основе распределения мощности по каналам: $\sigma_i^2 = \sum_{t=1}^T (B_i^0(t))^2 / T$, где $B_i^0(t)$ – временной ряд исходных значений МЭГ в i -ом канале, T – количество отсчетов. Также принимается во внимание пространственное расположение датчиков МЭГ. Для каждого датчика вычисляются медианы $\bar{\sigma}_i$ по значению σ_i в нем самом и четырех его ближайших соседей. Если выполняется условие $\sigma_i > 3\bar{\sigma}_i$, то i -ый канал МЭГ признается артефактным.

Задание маски активных каналов МЭГ

Маска представляет собой массив из нулей и единиц $w_i \in \{0,1\}$, $i = \overline{1, N}$, где N – количество каналов МЭГ. Активным каналам в маске соответствуют единицы. Задание

маски доступно только в окне «**MEG Analysis**». В меню «**Mask – ...**» можно выбрать четырнадцать различных типов масок.

«**Mask – Manual...**» вызывает диалог, в котором можно вручную указать номера необходимых активных каналов, например, 1-5,7-49,51,52,54-148.

«**Mask – Zeros**» и «**Mask – Ones**» переводят все каналы в активное или пассивное состояние, соответственно.

«**Mask – Reverse**» меняет состояние всех каналов на противоположное.

Все остальные типы масок имеют такой параметр, как желаемое количество активных каналов. Задать его можно в «**Mask – Capacity...**».

«**Mask – Nearest**» устанавливает маску, в которую входят каналы, ближайшие к центру масс текущей маски.

«**Mask – Minimal**» и «**Mask – Maximal**» делают активными каналы с минимальными и максимальными мгновенными значениями магнитной индукции, соответственно.

«**Mask – Dipole**» делает активными каналы с минимальными и максимальными мгновенными значениями магнитной индукции, берет поровну тех и тех.

«**Mask – Left**», «**Mask – Right**», «**Mask – Front**», «**Mask – Back**», «**Mask – Upper**» и «**Mask – Lower**» задают маску из каналов с датчиками, расположенными на голове: слева, справа, спереди, сзади, сверху и снизу, соответственно.

ОКНО «МЭГ-ФУНКЦИИ»

Окно предназначено для работы с временными рядами, прежде всего, для интерактивного выбора так называемых «триггеров», или опорных точек - моментов времени для очистки сигнала при помощи усреднения. Входными данными являются одно- или двухмерные функции времени, выходные данные – набор опорных точек и/или усредненный по этому, или другому набору отрезок МЭГ. Типичным примером входных данных для этого окна может служить запись стимула в экспериментах с вызванными полями [22]. Схема и внешний вид окна показаны на рисунках 6 и 7.

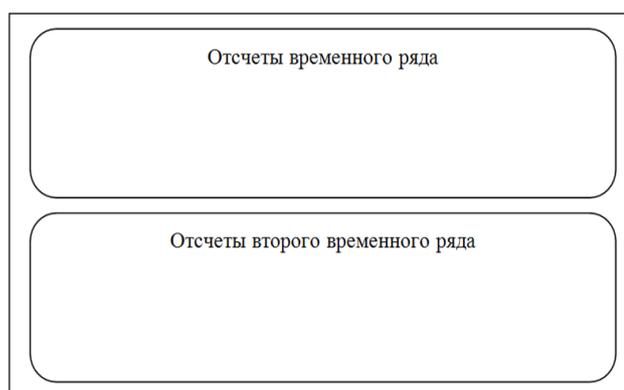


Рис. 6. Схема графического окна «МЭГ-функции».

Окно имеет два больших рисунка. В них показываються отсчеты временного ряда, открыть который можно из меню «**File – Open – MEG Function...**». Нижний рисунок виден только в том случае, когда временной ряд не одномерный. Если интерактивное масштабирование в окне «**MEG Function**» выключено, то на верхнем рисунке можно мышью перетаскивать подвижную горизонтальную линию. Ее положение используется как уровень отсечки «**Cut level**» в процедуре поиска триггеров (меню «**Build – Triggers...**»).

Меню «**Tools – Fourier Transform**» открывает новое окно для отображения амплитудного спектра, полученного в результате преобразования Фурье.

Построение временных рядов на основе МЭГ

Создать временной ряд $f(t)$ можно из меню «**Build – Function – ...**». МЭГ будут браться из указанного пользователем каталога.

Извлечение одного канала из МЭГ (меню «Build – Function – Channel...»):

$$f_1(t) = B_i^0(t), \quad i \in \overline{1, N}, \quad t = \overline{1, T},$$

где $B_i^0(t)$ – МЭГ, N – количество каналов (датчиков), N_i – длина МЭГ.

Средняя по каналам амплитуда МЭГ (меню «Build – Function – Amplitude...»)

$$f_2(t) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N w_i (B_i^0(t))^2}{\sum_{i=1}^N w_i}}, \quad t = \overline{1, T},$$

где w_i – веса каналов (достоверность датчиков).

Средняя по каналам мощность МЭГ (меню «Build – Function – Power...»)

$$f_3(t) = \frac{\sum_{i=1}^N w_i (B_i^0(t))^2}{\sum_{i=1}^N w_i}, \quad t = \overline{1, T}.$$

Проекция на модельное магнитное поле (меню «Build – Function – Projection...»)

Модельное магнитное поле здесь – это МЭГ, построенная по диполям (нижний рисунок справа в окне «**MRI Analysis**»).

$$f_4(t) = \sum_{i=1}^N w_i B_i^0(t) B_i, \quad t = \overline{1, T},$$

где B_i – нормированное распределение магнитной индукции с нулевым средним

$$\sum_{i=1}^N w_i B_i = 0, \quad \sum_{i=1}^N w_i (B_i)^2 = 1.$$

Нормированная проекция на модельное магнитное поле (меню «Build – Function – CorrCoef...»)

$$f_5(t) = \frac{\sum_{i=1}^N w_i B_i^0(t) B_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^N w_i (B_i^0(t))^2}}, \quad t = \overline{1, T}.$$

Проекция на шаблон МЭГ (меню «Build – Function – Projection-2...»)

Шаблон МЭГ здесь – это отсчеты МЭГ в активных каналах (большой рисунок сверху в окне «**MEG Analysis**»).

$$f_6(t) = \sum_{i=1}^N w_i \sum_{s=1}^{T_1} B_i^0(t+s-1) B_i^1(s), \quad t = \overline{1, T-T_1+1}, \quad T \geq T_1.$$

Здесь $B_i^1(t)$ – шаблон МЭГ, T_1 – длина шаблона по времени.

Нормированная проекция на шаблон МЭГ (меню «Build – Function – CorrCoef-2...»)

$$f_7(t) = \frac{\sum_{i=1}^N w_i \sum_{s=1}^{T_1} B_i^0(t+s-1) B_i^1(s)}{\sqrt{\sum_{i=1}^N w_i \sum_{s=1}^{T_1} (B_i^0(t+s-1))^2} \sqrt{\sum_{i=1}^N w_i \sum_{s=1}^{T_1} (B_i^1(s))^2}}, \quad t = \overline{1, T-T_1+1}, \quad T \geq T_1.$$

Поиск опорных точек в МЭГ

Опорные точки – это моменты времени для усреднения МЭГ при построении шаблона. Для их поиска предварительно должен быть создан один из временных рядов, описанных выше. Далее нужно действовать через меню «**Build – Triggers...**». После этого появится диалоговое окно для ввода следующих параметров

- **Search method** – метод поиска триггеров (по максимумам или минимумам);
- **Cut level** – уровень отсечки;
- **Min step** – минимальный интервал между соседними триггерами.

В случае поиска по максимумам триггеры ставятся в тех местах, где отсчеты временного ряда начинают превышать уровень отсечки. При этом еще соблюдается минимальный интервал между триггерами. Случай поиска по минимумам аналогичен.

Создание шаблона МЭГ

Создать шаблон МЭГ можно из меню «**Build – Template...**». Сначала нужно открыть MAT-файл с описанием триггеров. Затем появится диалоговое окно для ввода следующих параметров:

- **Template length** – длина шаблона;
- **Trigger position within a template** – положение триггера внутри шаблона.

После этого надо указать каталог с файлами МЭГ, ждать окончания процесса создания шаблона с тем, чтобы сохранить результаты в файл.

На верхнем графике рисунка 7 синей горизонтальной линией показан уровень отсечки для выбора опорных точек. Этот уровень задается пользователем и позволяет выбирать тот или иной уровень активности, отображаемой функцией времени. В работах [23, 24] эта функция программы использовалась для обнаружения и анализа патологической активности у пациентов с заболеванием тиннитус (слуховые галлюцинации).

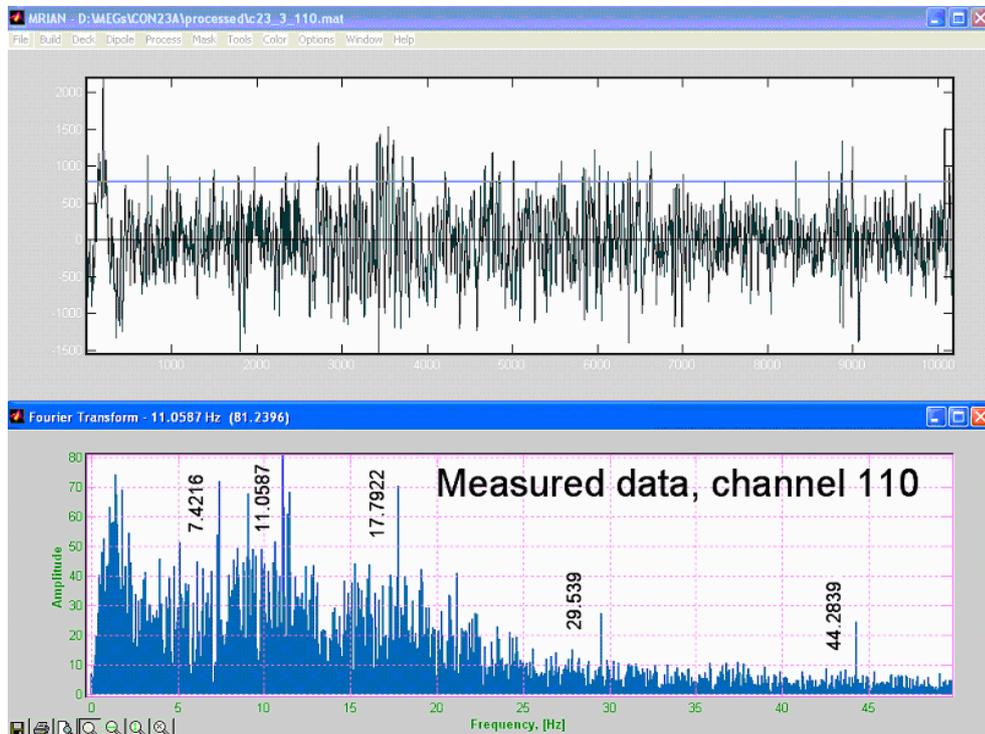


Рис. 7. Типичный вид графического окна «МЭГ-функции».

ОКНО «АНАЛИЗ СПЕКТРОВ»

Окно предназначено для анализа точных многоканальных спектров Фурье, получаемых в рамках технологии [18]. Входные данные представляют собой спектры Фурье, вычисляемые внешними программами [22, 25]. Выходные данные – выбранная пользователем для анализа частота многоканального спектра. По этой частоте восстанавливается магнитная энцефалограмма во всех каналах, и происходит переключение программы на окно «МЭГ-анализ». После выбора паттерна поля пространственная структура источников может быть найдена в окне «МРТ-анализ».

Схема окна «Анализ спектров» дана на рис. 8. В этом окне расположен один большой рисунок и три маленьких.

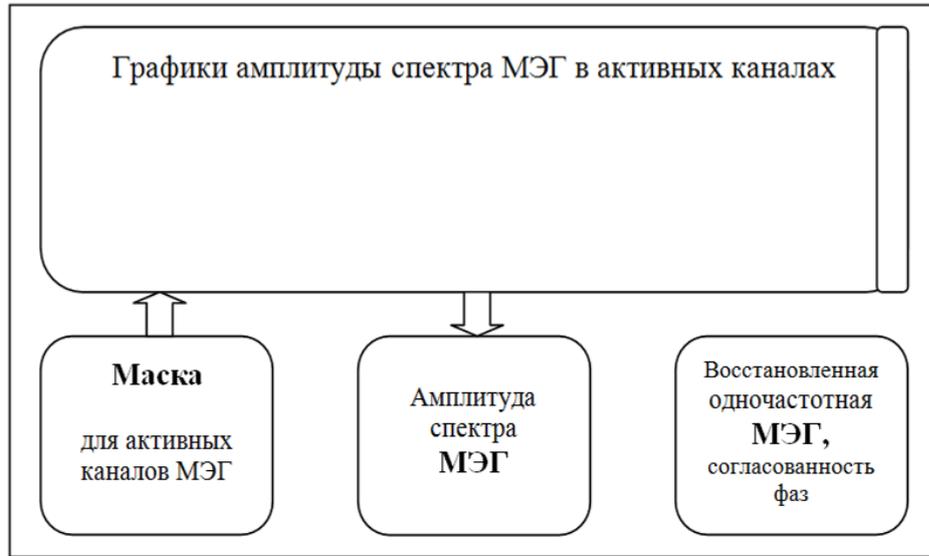


Рис. 8. Схема графического окна «Анализ спектров».

Амплитуда спектра МЭГ в активных каналах отображается в виде графиков на большом рисунке. Если отсчетов по частоте слишком много для удобного просмотра (больше 2000), то отображается только один график средней амплитуды спектра МЭГ.

Маленький рисунок слева содержит маску для выбора активных каналов. Рисунок в центре соответствует значениям амплитуды спектра МЭГ на выбранной частоте. На рисунке справа – значения восстановленной одночастотной МЭГ в момент максимума мгновенной мощности, и рядом печатается значение согласованности фаз – относительное изменение мгновенной мощности на периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Программное обеспечение, созданное в данной работе, аккумулирует методы, широко применяемые в энцефалографии, с подходами, развиваемыми авторами. Использование графического интерфейса и реалистической модели головы дает возможность пользоваться пакетом MEGMRIAn для проведения полного цикла вычислительного эксперимента по моделированию и обработке данных магнитной энцефалографии.

Перспективным направлением развития пакета является расширение его состава за счет включения новых функций обработки и анализа данных. Также планируется создание версии пакета для проведения расчетов через Web-интерфейс, подобно тому, как это описано в работах [26, 27].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 13-07-00162, 13-07-12183, 12-02-12010, 11-07-00716, 11-01-00765, 11-07-00577) и Фонда гражданских исследований и разработок США (гранты CRDF RB1-2027 и RUB-7095-MO-13).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hämäläinen M., Hari R., Ilmoniemi R.J., Knuutila J., Lounasmaa O.V. Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and application to noninvasive studies of the working human brain. *Rev. Mod. Phys.* 1993. V. 65. P. 413–497. doi: 10.1103/RevModPhys.65.413.
2. Mosher J.C., Lewis P.S., Leahy R.M. Multiple dipole modeling and localization from spatio-temporal MEG data. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* 1992. V. 39. № 5. P. 541–557.
3. Baillet S., Friston K., Oostenveld R. Academic software applications for electromagnetic brain mapping using MEG and EEG. *Computational intelligence and neuroscience.* 2011. V. 2011. Article ID 972050. 4 pages. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/972050> (дата обращения: 21.12.2013).
4. Oostenveld R., Fries P., Maris E., Schoffelen J.-M. FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG and invasive electrophysiological data. *Computational intelligence and neuroscience.* 2011. V. 2011. Article ID 156869. 9 pages. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/156869> (дата обращения: 21.12.2013).
5. Tadel F., Baillet S., Mosher J.C., Pantazis D., Leahy R.M. Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational intelligence and neuroscience.* 2011. V. 2011. Article ID 879716. 13 pages. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/879716> (дата обращения: 21.12.2013).
6. Aguera P.-E., Jerbi K., Caclin A., Bertrand O. ELAN: A software package for analysis and visualization of MEG, EEG, and LFP signals. *Computational intelligence and neuroscience.* 2011. V. 2011. Article ID 158970. 11 pages. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/158970> (дата обращения: 21.12.2013).
7. Campi C., Pascarella A., Sorrentino A., Piana M. Highly automated dipole estimation (HADES). *Computational intelligence and neuroscience.* 2011. V. 2011. Article ID 982185. 11 pages. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/982185> (дата обращения: 21.12.2013).
8. Gramfort A., Papadopoulos T., Olivi E., Clerc M. Forward field computation with open MEEG. *Computational intelligence and neuroscience.* 2011. V. 2011. Article ID 923703. 13 pages. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/923703> (дата обращения: 21.12.2013).
9. Sudre G., Parkkonen L., Bock E., Baillet S., Wang W., Weber D.G. rtMEG: a real-time software interface for magnetoencephalography. *Computational intelligence and neuroscience.* 2011. V. 2011. Article ID 327953. 7 pages. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/327953> (дата обращения: 21.12.2013).
10. Peyk P., Cesarei A.D., Junghöfer M. ElectroMagnetoEncephalography software: overview and integration with other EEG/MEG toolboxes. *Computational intelligence and neuroscience.* 2011. V. 2011. Article ID 861705. 10 pages. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/861705> (дата обращения: 21.12.2013).
11. Dalal S.S., Zumer J.M., Guggisberg A.G., Trumpis M., Wong D.D.E., Sekihara K., Nagarajan S.S. MEG/EEG source reconstruction, statistical evaluation, and visualization with NUTMEG. *Computational intelligence and neuroscience.* 2011. V. 2011. Article ID 758973. 17 pages. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/758973> (дата обращения: 21.12.2013).

12. Llinas R., Ribary U., Jeanmonod D., Kronberg E., Mitra P. Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *PNAS*. 1999. V. 96. № 26. P. 15222–15227.
13. 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. URL: [http://www.matbio.org/downloads_en/Ustinin2010\(5_176\).pdf](http://www.matbio.org/downloads_en/Ustinin2010(5_176).pdf) (дата обращения: 21.12.2013).
14. Schulman J.J., Cancro R., Lowe S., Lu F., Walton K.D., Llinás R.R. Imaging of thalamocortical dysrhythmia in neuropsychiatry. *Front. Hum. Neurosci.* 2011. V. 5. P. 69. doi: 10.3389/fnhum.2011.00069.
15. Dedus A.F., Dedus F.F., Makhortykh S.A., Ustinin M.N. Analytical description of multidimensional signals for solving problems of pattern recognition and image analysis. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 1993. V. 3. № 4. P. 459–469.
16. Dedus F.F., Makhortykh S.A., Ustinin M.N. A generalized spectral analytical method of data processing for signal processing and image analysis problems. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 1996. V. 6. № 1. P. 84–85.
17. Dedus F.F., Dedus A.F., Makhortykh S.A., Ustinin M.N. Application of the generalized spectral-analytic method in information problems. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2002. V. 12. № 4. P. 429–437.
18. Llinás R.R., Ustinin M.N. *Precise frequency-pattern analysis to decompose complex systems into functionally invariant entities*: U.S. Patent pending. 2012.
19. Устинин М.Н., Махортых С.А., Молчанов А.М., Ольшеев М.М., Панкратов А.Н., Панкратова Н.М., Сухарев В.И., Сычев В.В. Задачи анализа данных магнитной энцефалографии. В: *Компьютеры и суперкомпьютеры в биологии*. Под ред. Лахно В.Д. и Устинина М.Н. Москва-Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2002. С. 327–348.
20. Sarvas J. Basic mathematic and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem. *Phys. Med. Biol.* 1987. V. 32. P. 11–22.
21. Lagarias J.C., Reeds J.A., Wright M.H., Wright P.E. Convergence properties of the Nelder-Mead simplex method in low dimensions. *SIAM Journal of Optimization*. 1998. V. 9. P. 112–147.
22. Устинин М.Н., Поликарпов М.А., Панкратов А.Н., Рыкунов С.Д., Наурзаков С.П., Гребенкин А.П., Панченко В.Я. Сравнительный анализ экспериментальных данных магнитной энцефалографии. *Математическая биология и биоинформатика*. 2011. Т. 6. № 1. С. 63–70. URL: [http://www.matbio.org/2011/Ustinin2011\(6_63\).pdf](http://www.matbio.org/2011/Ustinin2011(6_63).pdf) (дата обращения: 21.12.2013).
23. Панкратова Н.М., Устинин М.Н., Молчанов А.М., Линас Р. Математическая интерпретация переключений между режимами в сигналах электрической активности головного мозга. *Биофизика*. 2009. Т. 54. № 5. С. 916–920.
24. Панкратова Н.М., Устинин М.Н., Линас Р.Р. Обнаружение патологической активности головного мозга по данным магнитной энцефалографии. *Математическая биология и биоинформатика*. 2013. Т. 8. № 2. С. 679–690. URL: http://www.matbio.org/2013/Pankratova_8_679.pdf (дата обращения: 21.12.2013).
25. Лахно В.Д., Исаев Е.А., Пугачев В.Д., Зайцев А.Ю., Фиалко Н.С., Рыкунов С.Д., Устинин М.Н. Развитие информационно-коммуникационных технологий в Пущинском научном центре РАН. *Математическая биология и биоинформатика*. 2012. Т. 7. № 2. С. 529–544. URL: http://www.matbio.org/2012/Lakhno_7_529.pdf (дата обращения: 21.12.2013).
26. Лахно В., Назипова Н., Ким В., Филиппов С., Фиалко Н., Устинин Д., Теплухин А., Тюльбашева Г., Зайцев А., Устинин М. Информационно-вычислительная среда Mathcell для моделирования живой клетки.

Математическая биология и биоинформатика. 2007. Т. 2. С. 361–376. URL: [http://www.matbio.org/downloads/Lakhno2007\(2_361\).pdf](http://www.matbio.org/downloads/Lakhno2007(2_361).pdf) (дата обращения: 21.12.2013).

27. Оплачко Е.С., Устинин Д.М., Устинин М.Н. Облачные технологии и их применение в задачах вычислительной биологии. *Математическая биология и биоинформатика*. 2013. Т. 8. № 2. С. 449–466. URL: http://www.matbio.org/2013/Oplachko_8_449.pdf (дата обращения: 21.12.2013).

Материал поступил в редакцию 26.11.2013, опубликован 23.12.2013.