

Сравнительный анализ экспериментальных данных магнитной энцефалографии

Устинин М.Н.^{(1)*}, Поликарпов М.А.⁽²⁾, Панкратов А.Н.⁽¹⁾,
Рыкунов С.Д.⁽¹⁾, Наурзаков С.П.⁽²⁾, Гребенкин А.П.⁽²⁾, Панченко В.Я.⁽²⁾

⁽¹⁾Институт математических проблем биологии РАН,

⁽²⁾Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»

Аннотация. Проведен сравнительный анализ данных нескольких экспериментов по магнитной энцефалографии. Найдено, что градиометр, установленный в НИЦ «Курчатовский институт», регистрирует магнитную энцефалограмму достаточно высокой мощности. Также сделаны выводы о довольно высокой зашумленности записей и необходимости выявления и подавления источников шумов. Предложен алгоритм и разработано программное обеспечение для автоматического нахождения опорных точек в экспериментах с вызванными полями.

Ключевые слова: магнитная энцефалография, аудиторная активность, вызванные магнитные поля.

ВВЕДЕНИЕ

Неинвазивная энцефалография изучает работу мозга по электрическим или магнитным полям, измеряемым датчиками, расположенными над поверхностью головы. Ранее было показано, что измерение магнитных полей позволяет более точно (по сравнению с электроэнцефалографией) решать обратную задачу – находить положение источников в пространстве. Полученные при этом результаты приобретают физиологический смысл после их совмещения с томограммой головы. Магнитные энцефалографы строятся с использованием высокочувствительных физических приборов – СКВИДов, и позволяют измерять слабое магнитное поле на поверхности головы с высокой точностью. При этом весьма актуальны задачи экранирования и очистки данных от внешних по отношению к мозгу шумов. Как правило, в современных магнитоэнцефалографах используется большое количество (сотни) каналов, весьма подробно отображающих электрическую активность мозга. Это предъявляет высокие требования к методам обработки данных, а также зачастую несет избыточную информацию, затрудняющую их анализ. В НИЦ «Курчатовский институт» ведутся работы по созданию малоканального магнитного энцефалографа. Предполагается, что создаваемый прибор позволит выделять и анализировать основные черты когнитивной активности головного мозга человека.

* ustinin@impb.psn.ru

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Целью данной работы был сравнительный анализ данных магнитной энцефалографии (МЭГ), полученных с помощью различных измерительных приборов.

В качестве опорных данных использовались результаты аудиторного эксперимента, полученные на 148-канальном магнитометре Magnes 2500 WH в больнице Бельвю, в Центре нейромагнетизма Медицинского факультета Нью-Йоркского университета [1, 2]. Датчики представляли собой высокочувствительные измерители магнитного поля на основе СКВИДов (сверхпроводящих квантовых интерферометров), погруженные в дьюар с жидким гелием. Диаметр катушки был равен 2.3 см, среднее расстояние между центрами катушек около 2.9 см. Датчики равномерно покрывали всю поверхность головы и размещались над поверхностью шлема в нижней части дьюара. Аудиторный стимул подавался с частотой 7.3825 Гц на левое ухо здорового испытуемого, велась запись стимула. Профиль стимула представлял собой плато длительностью, равной половине периода.

Проводилось сравнение этих данных с результатами измерений, выполненных на тестовой одноканальной системе, смонтированной в НИЦ «Курчатовский институт». Система представляет собой одноканальный градиометр второго порядка по оси Z с диаметром катушек 0.8 см и базой 3 см. При этом на каждом уровне число витков удвоено, так что итоговые коэффициенты при магнитной индукции, измеренной на разных уровнях, равны $\{2, -4, 2\}$. В результате прибор измеряет конечную разность магнитной индукции второго порядка, взятую вдоль оси градиометра. Это позволяет частично избавиться от внешних шумов, а также уменьшить вклад от глубоких источников спонтанной активности головного мозга. Измерения проводились в алюминиевой камере. Изучалась как спонтанная активность мозга, так и вызванные магнитные поля.

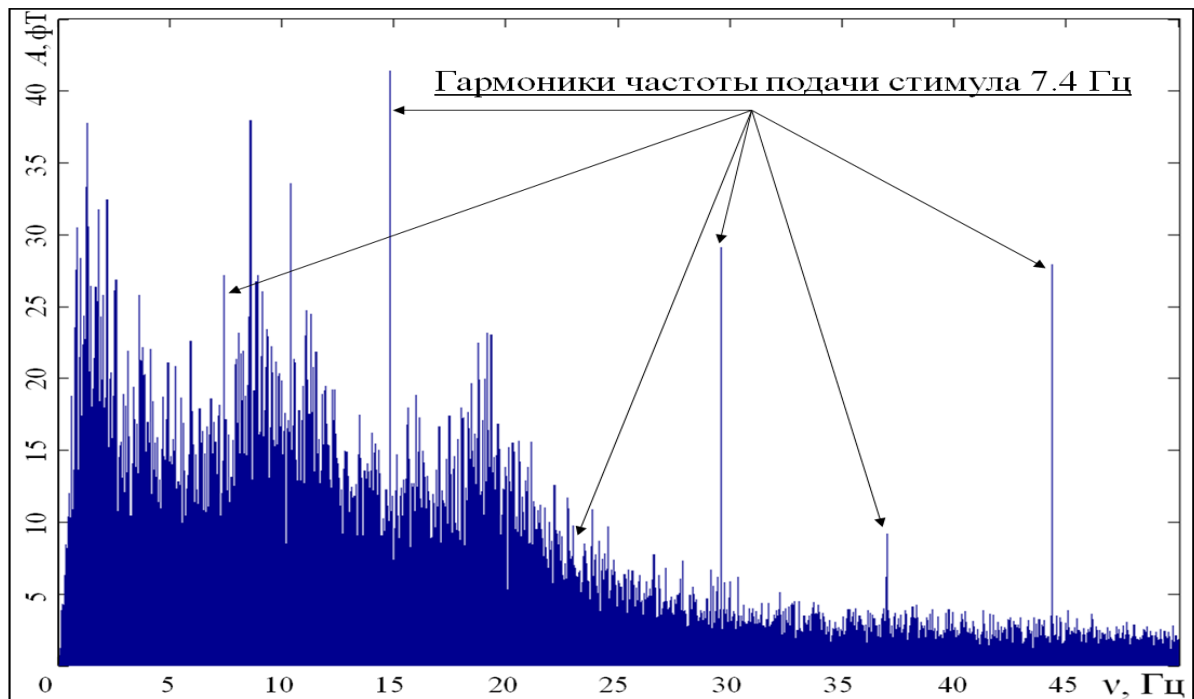


Рис. 1. Амплитудный спектр канала 110 (височная часть) записи аудиторного эксперимента, сделанной на магнитометре Magnes 2500 WH. Частота дискретизации 0.5 кГц, длительность записи 300 секунд, аудиторный стимул, глаза закрыты. Спектр рассчитан за 150 секунд записи.

При экспериментах с тестовой системой ставились следующие основные задачи:

- сравнение одноканальных энцефалограмм с имеющимися многоканальными данными;
- получение данных об уровне шумов;
- создание методов выделения вызванных магнитных полей в экспериментах с внешней стимуляцией.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МАГНИТОЭНЦЕФАЛОГРАММ

Были рассмотрены спектры Фурье магнитоэнцефалограммы, полученной на многоканальной системе [1, 2]. Для анализа были выбраны два канала – канал 110, расположенный в височной области головы (слуховая кора), и канал 41 в затылочной части (зрительная кора). Оба спектра имеют характерный для работы мозга квазишумовой вид с широкими пиками в области 10 Гц (альфа-ритм) и 20 Гц (бета-ритм).

При этом на спектре канала 110 («слухового») (рис. 1) хорошо видны несколько гармоник частоты подачи стимула (7.4 – основная, 14.8, 22.1, 29.5, 36.9, 44.3). Особенно выделяются гармоники, начиная с четвертой, так как на частотах свыше 25 Гц спонтанная активность мозга относительно невелика.

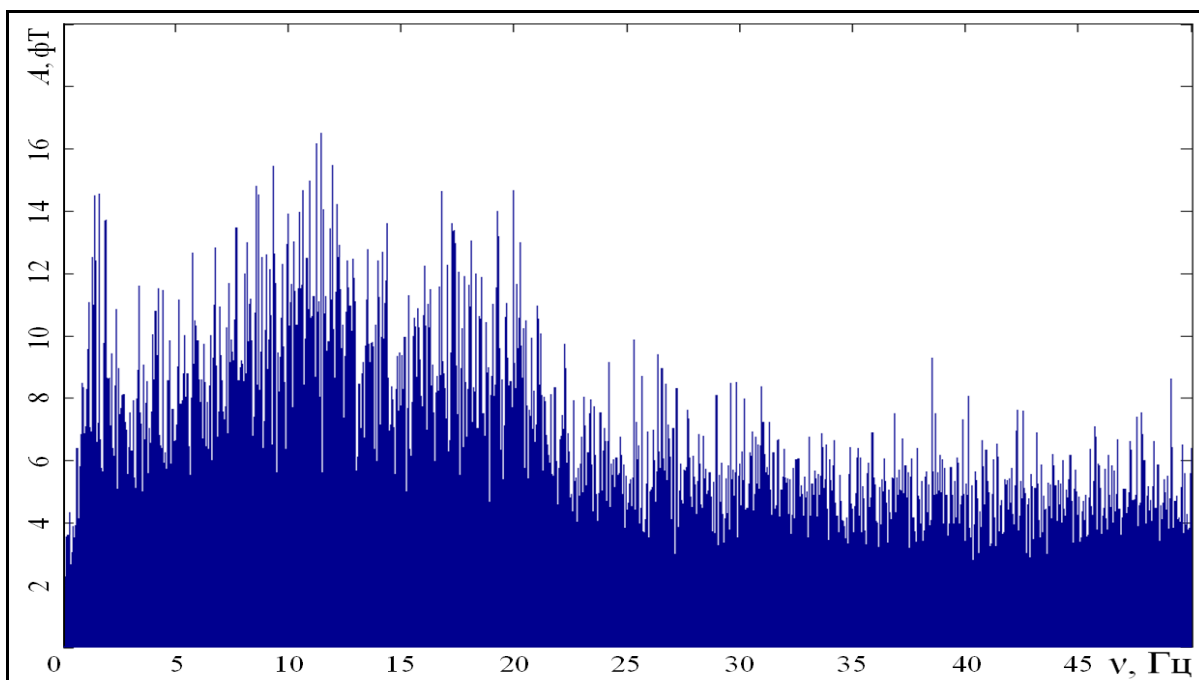


Рис. 2. Спектр канала 41 (затылочная часть) записи аудиторного эксперимента, сделанной на магнитометре Magnes 2500 WH. Частота дискретизации 0.5 кГц, длительность записи 300 секунд, аудиторный стимул, глаза закрыты. Спектр рассчитан за 150 секунд записи.

Отметим, что на спектре канала 41 («зрительного») гармоники стимула не наблюдаются.

Все спектры временных рядов, полученных на одноканальном градиометре НИЦ «Курчатовский институт», также имеют вид, характерный для спектров энцефалограмм (см. рис. 3). В ряде спектров хорошо виден альфа-ритм, иногда заметны низкочастотные пики (дельта-ритм). Следует отметить высокий уровень внешних по отношению к мозгу шумов, выраженных на спектрах в виде узких пиков на гармониках некоторых основных частот (например, 20 Гц, 40 Гц и т.п.). В дальнейшем ставится задача выяснить происхождение шумов и попытаться снизить их влияние.

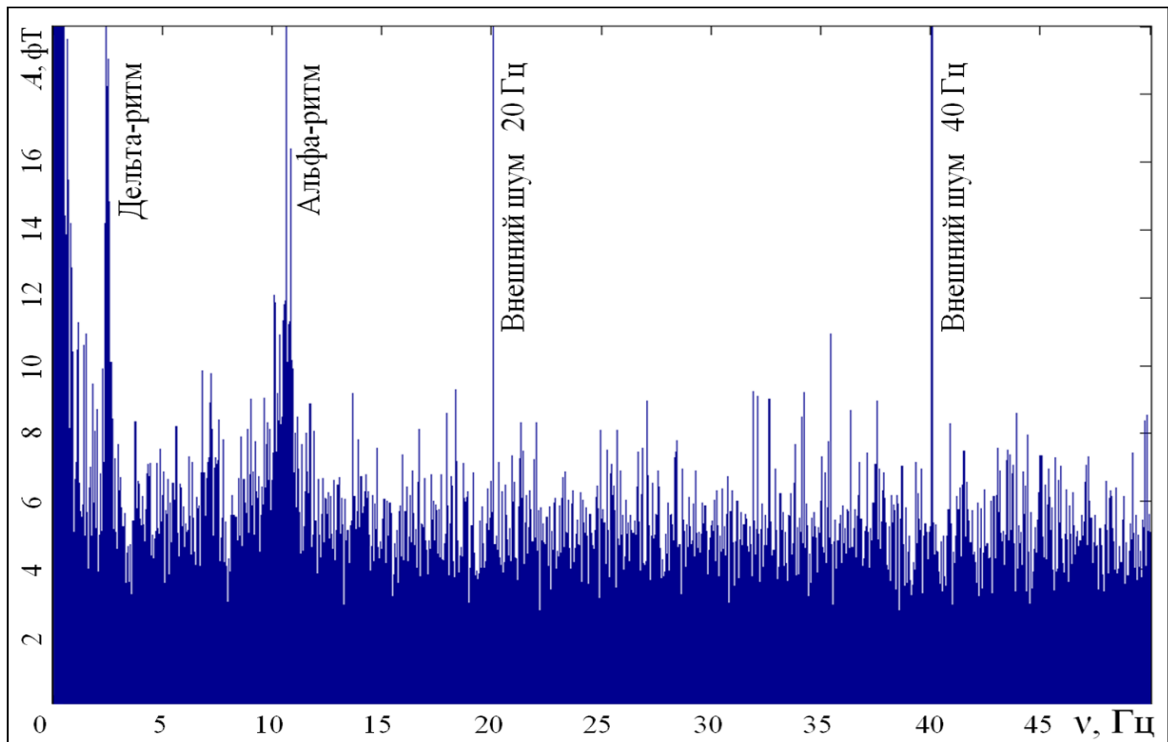


Рис. 3. Спектр записи эксперимента m2_ne3_021, сделанной на градиометре НИЦ «Курчатовский институт». Частота дискретизации 1кГц, длительность записи 300 секунд, без стимула, глаза закрыты, данные сняты с затылка на средней линии, 5 см выше инициона. Спектр рассчитан за 150 секунд записи.

АНАЛИЗ ВЫЗВАННЫХ МАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ

При анализе энцефалограмм следует учитывать, что головной мозг одновременно решает множество задач. Это проявляется в сложной структуре суммарной магнитной активности и приводит к необходимости выделения ее компонент, отвечающих разным процессам обработки информации.

Поскольку вызванные поля в несколько раз слабее спонтанной активности, для их очистки применяется усреднение по опорным точкам. Этот подход доказал свою эффективность во многих экспериментах и широко используется в энцефалографии (см., напр., [3]). При усреднении полезным сигналом считается последовательность магнитных полей $m(t, k)$, регистрируемых в результате изучаемой активности головного мозга, а аддитивным шумом $\chi(t, k)$ считается вся активность мозга, не связанная с проявлением изучаемой нами в данном эксперименте. После L -кратного повторения стимула и регистрации отклика на него, отношение сигнал/шум увеличивается в \sqrt{L} раз после усреднения:

$$m(t_i, k) + \bar{\chi}(t_i, k) = \frac{1}{L} \sum_{l=1}^L m(t_{li}, k) + \frac{1}{L} \sum_{l=1}^L \chi(t_{li}, k),$$

где t_{li} – i -я точка по времени в отклике на l -ый стимул, t_{l1} – l -я опорная точка для усреднения, k – номер канала, $i = 1, \dots, n$ – номер отсчета по t в полезном сигнале.

В поставленных нами экспериментах велись записи визуальных стимулов, подававшихся при помощи включения/выключения монитора. Оказалось, что эти записи сильно зашумлены, причем как низкочастотными, так и высокочастотными шумами (рис. 4). В то же время, на записях хорошо видны временные диаграммы стимулов (рис. 5), что позволяет вручную найти моменты их начала и окончания.

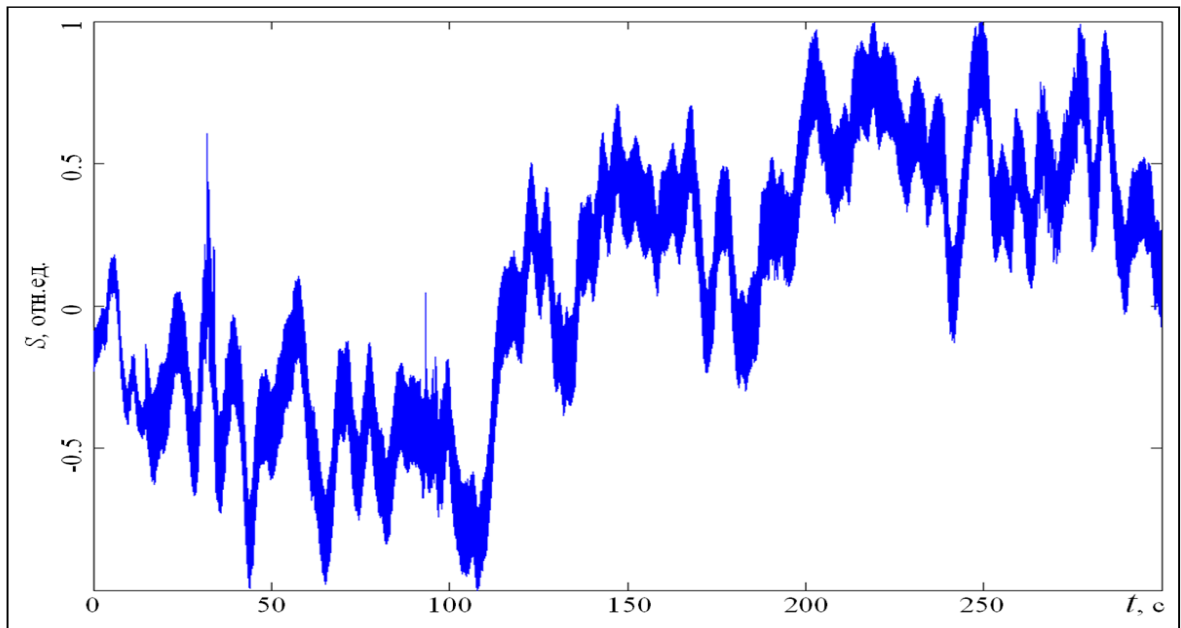


Рис. 4. Исходная запись стимула $S(t)$ за все время эксперимента. Частота дискретизации 1кГц. Стимуляция белым светом (ЖК-монитор), подается на оба глаза, по всему полю зрения. Длительность импульса 0.1 секунды, период подачи стимула 2 секунды. В показанном масштабе по оси времени стимулы не видны.

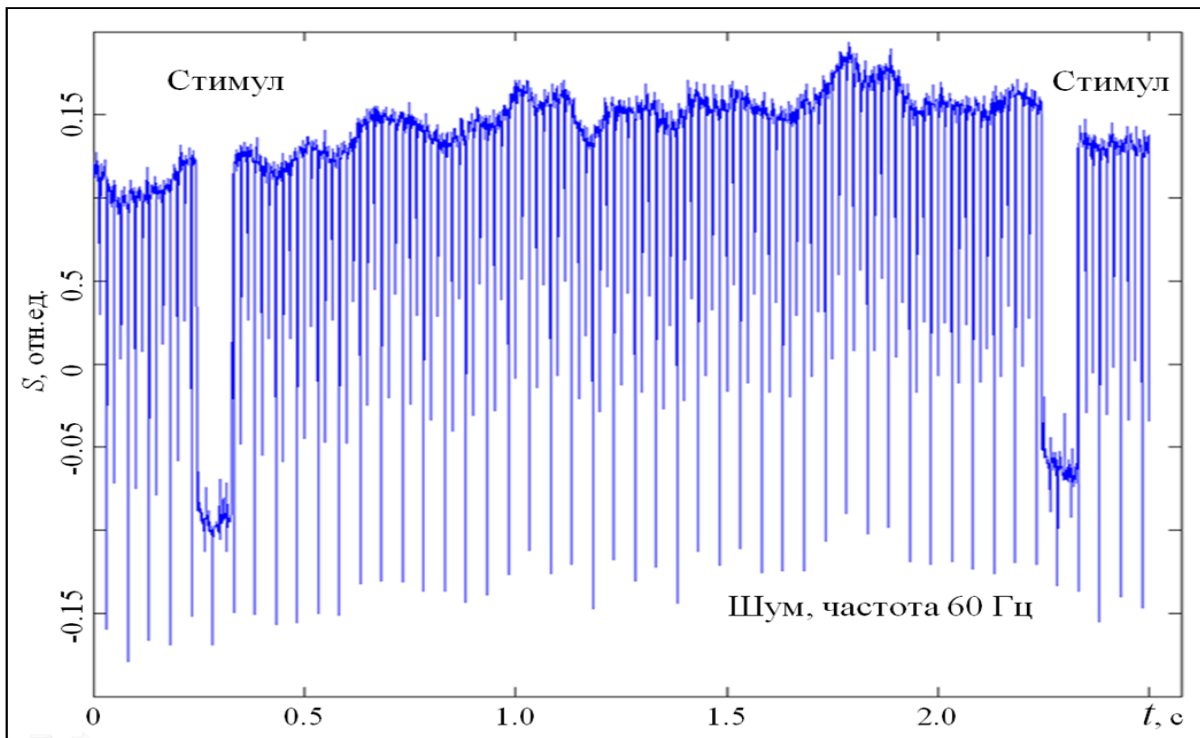


Рис. 5. Фрагмент рис.4 длительностью 2.5 секунды. Видны два стимула и высокочастотные шумы.

Для автоматического нахождения опорных точек нами был предложен следующий алгоритм. На первом этапе при помощи медианной фильтрации [4] запись стимула была очищена от точечных высокочастотных шумов. Проведена оптимизация фильтра по ширине окна в диапазоне от 3 до 11 точек по времени. Было найдено, что при ширине окна, равной 7 точкам, такая фильтрация надежно подавляет узкие выбросы, оставляя неизменным положение передних и задних фронтов стимулов. На втором

этапе для выделения фронтов берется первая конечная разность от полученной функции. Результат обработки в сравнении с исходной записью показан на рис. 6.

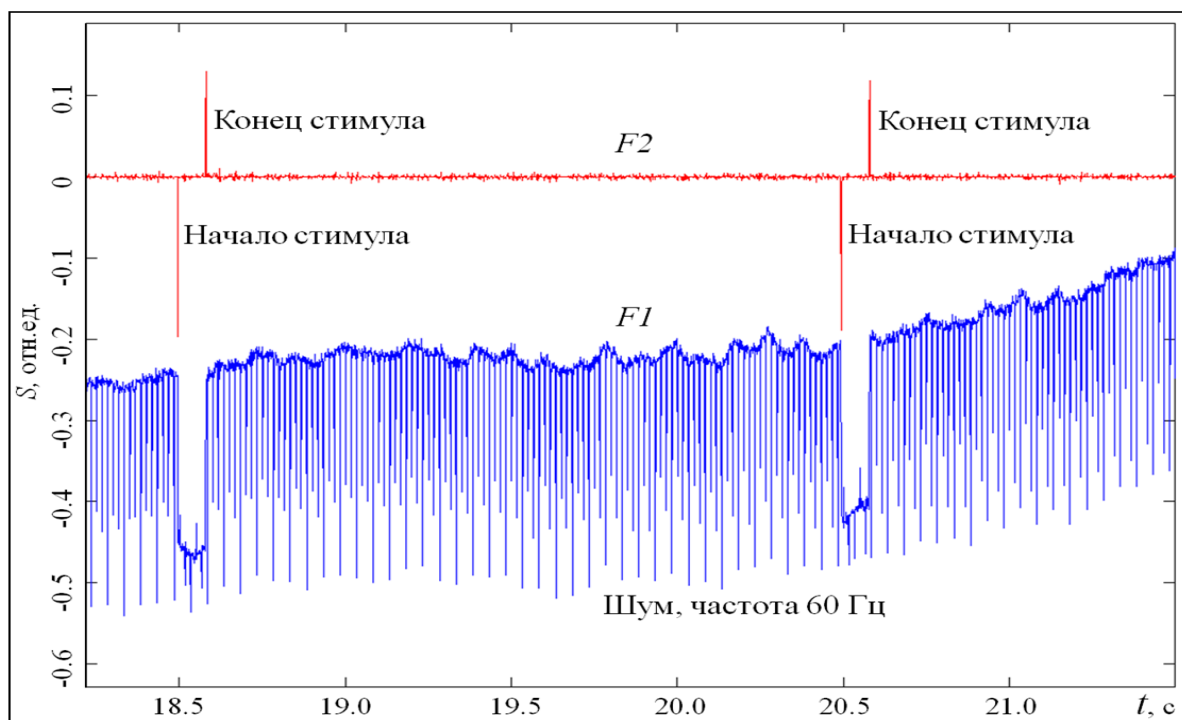


Рис. 6. Фрагмент исходной записи стимула ($F1$) и результат обработки предложенным методом ($F2$). Хорошо видны экстремумы большой амплитуды, соответствующие фронтам стимула.

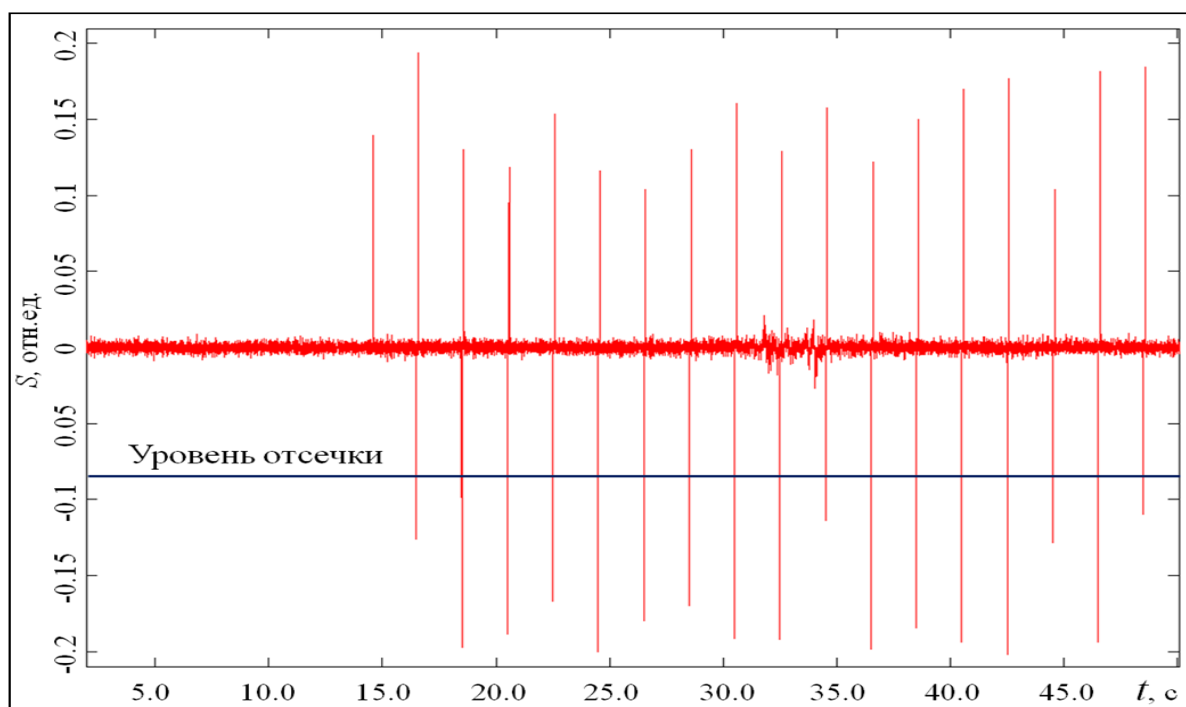


Рис. 7. Нахождение опорных точек для усреднения по обработанной записи стимула. Определяются минимумы записи, меньшие уровня отсечки, в окне заданной ширины. Координаты минимумов считаются опорными точками, к которым привязаны окна для усреднения.

Легко показать, что передние фронты стимулов теперь будут отмечены резкими минимумами, а задние фронты – максимумами (рис. 6), и соответствующие им моменты времени могут быть найдены программными средствами (рис. 7).

ЗАДАЧИ ЭНЦЕФАЛОГРАФИИ, РЕШАЕМЫЕ С ПОМОЩЬЮ МАЛОКАНАЛЬНЫХ ПРИБОРОВ

В перспективе использование систем с небольшим числом каналов может быть оправданным при изучении таких состояний, которые связаны с переходами мозга в квазипериодические режимы работы с высокой пространственной корреляцией между каналами.

Подобные переходы были отмечены, например, при патологиях типа tinnitus (слуховые галлюцинации). В работе [5] были экспериментально обнаружены состояния мозга, существенно различающиеся по амплитудным и частотным характеристикам. При этом состояние с большей амплитудой отличалось более «простой» организацией поля и могло быть приближенно описано одним дипольным источником, расположенным в слуховой коре. Данное явление наблюдалось в большом числе каналов одновременно, и для его отображения использовался метод проецирования всего массива экспериментальных данных в каждой точке по времени на базисную функцию, представляющую собой магнитное поле, порождаемое токовым диполем. В результате была получена функция от времени, интегрально представляющая отмеченный нами качественный эффект перехода в состояние с более высокой амплитудой и простыми паттернами магнитного поля. Разумеется, такая проекция хорошо описывала магнитоэнцефалограмму только в режиме «упрощения», а в остальное время представляла собой квазихаотический (во времени) сигнал, получаемый в результате усреднения по пространству весьма сложной спонтанной активности во всех каналах регистрации.

Другим примером подобного «упрощения» может служить поставленный в работе [6] эксперимент со сменой режима функционирования мозга при усложнении поставленной задачи. В эксперименте регистрировалась магнитная энцефалограмма при выполнении испытуемым задания по нажатию кнопки между последовательными звуковыми сигналами («синкопирование»). С увеличением частоты подачи стимула, испытуемый не справлялся с заданием и переходил на движение, синхронное со стимулом («вовлечение»). Представляя пространственно-временной сигнал активности мозга разложением Карунена–Лоэва, авторы получили траектории в реконструированном фазовом пространстве, которые существенно изменяются при переходе между режимами. Отметим, что в режиме «вовлечения» траектории были существенно проще, чем в режиме «синкопирования».

Описанные режимы работы мозга, как патологические, так и экспериментальные, могут изучаться магнитными энцефалографами с небольшим числом каналов, и рассматриваемый здесь одноканальный градиометр является важным шагом на пути создания таких систем.

ВЫВОДЫ

Проведен сравнительный анализ магнитоэнцефалограмм, полученных в нескольких экспериментах на различных измерителях магнитного поля – магнитометре Magnes 2500 WH (Нью-Йоркский университет) и одноканальном градиометре НИЦ «Курчатовский институт». Сделан вывод о том, что градиометр регистрирует магнитную энцефалограмму достаточно высокой мощности. Также сделаны выводы о довольно высокой зашумленности записей и необходимости выявления и подавления источников шумов. Предложен алгоритм и разработано программное обеспечение для автоматического нахождения опорных точек в экспериментах с вызванными полями. Алгоритм уверенно выделяет передний и задний фронты стимула и определяет время их наступления.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Американского фонда гражданских исследований и развития (проект CRDF RB1-2027), Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 09-07-12108, 10-07-00300), и Государственного контракта № 02.512.12.2049.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Ustinin M.N., Kronberg E., Filippov S.V., Sychev V.V., Sobolev E.V., and Llinás R. Kinematic visualization of human magnetoencephalography. *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2010. V. 5. № 2. P. 176–187. URL: [http://www.matbio.org/downloads/Ustinin2010\(5_176\).pdf](http://www.matbio.org/downloads/Ustinin2010(5_176).pdf) (дата обращения: 25.02.2011).
3. Михайлова Е.С., Славущая А.В., Конышев В.А., Пирогов Ю.А., Анисимов Н.В., Шевелев И.А. Локализация диполей волны P1 зрительного вызванного потенциала мозга человека. *Доклады Академии наук*. 2006. Т. 409. С. 702–706.
4. Arce G.R. *Nonlinear Signal Processing: A Statistical Approach*. Wiley: New Jersey, USA, 2005.
5. 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.
6. Kelso J.A.S., Fuchs A. Self-organizing dynamics of the human brain: Critical instabilities and Sil'nikov chaos. *Chaos*. 1995. V. 5. № 1. P. 64–69.

Материал поступил в редакцию 22.02.2011, опубликован 11.03.2011.