

УДК: 612.825.5+004.925

Обнаружение патологической активности головного мозга по данным магнитной энцефалографии

Панкратова Н.М.^{*1}, Устинин М.Н.^{1,2,3}, 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. Предложена методика нахождения опорных точек для выделения сигнала усреднением на фоне шумов большой амплитуды без использования внешней информации о моментах его возникновения. В качестве признаков сигнала используются собственные функции Карунена-Лоэва. Методика позволяет выделять сигнал из экспериментальных данных как с вызванной, так и спонтанной активностью. Применение методики к данным с патологией тиннитус позволяет разделять категорию этих больных на два класса.

Ключевые слова: магнитная энцефалография, разложение Карунена-Лоэва, спектральный анализ, вызванная активность, патология тиннитус.

ВВЕДЕНИЕ

В основе электромагнитной активности живых клеток лежит перемещение ионов через клеточную мембрану. Эти заряженные частицы создают внутриклеточный ток, порождающий электромагнитное поле. Работающий нейрон также является слабым источником тока, диполем, который создает вокруг себя электрическое и магнитное поля. Хаотично ориентированные диполи создают поля, векторы напряженности которых в сумме дают ноль, и не регистрируются ни магнитной, ни электрической энцефалографией. Если диполи одинаково ориентированы, их поля суммируются и создают поле, которое может быть измерено приборами, работа которых основана на эффекте Джозефсона – явлении сверхпроводимости металлов в условиях низких температур [1]. Детектором слабых магнитных полей является сверхпроводящий квантовый интерферометр (СКВИД-магнитометр, от англ. SQUID - Superconducting Quantum Interference Device). Его используют в установке для измерения магнитного поля на поверхности головы человека, которая получила название магнитного энцефалографа. СКВИД-магнитометр позволяет измерять магнитное поле с точностью до 10^{-15} Тл, тогда как порядок сигналов, регистрируемых на поверхности головы, составляет 10^{-12} Тл.

Основной задачей анализа данных магнитной энцефалографии (МЭГ) является выделение полезного сигнала на фоне общей спонтанной активности мозга. Известно, что в экспериментах с вызванной активностью мозга искомый сигнал имеет амплитуду на порядок слабее амплитуды фоновой активности и лежит в той же полосе частот [2]. При этом эксперименты с вызванными потенциалами (ВП) имеют в качестве необходимых для усреднения опорных точек запись моментов подачи стимула. При

*pnm@impb.ru

изучении спонтанной активности мозга как здорового, так и имеющего различные патологии, необходимо создание методики выделения различных типов активности при отсутствии объективной информации о моментах проявления этих активностей.

Экспериментальные данные

В настоящей работе исследовались экспериментальные данные МЭГ, полученные с помощью магнитометра Magnes 2500 WH – 148 каналов регистрации и градиометра STF MEG System – 275 каналов регистрации в медицинском центре Нью-Йоркского университета [3–5]. Нейромагнитная активность головного мозга записывалась с помощью датчиков, равномерно распределенных по поверхности головы в виде шлема. Перед обработкой данные были очищены от артефактов и шумов дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Из данных были убраны частоты ниже 1 Гц и выше 100 Гц, кроме того, отфильтрованы частота электричества ~50 Гц и его гармоника ~100 Гц.

МЕТОДИКА

Под полезным сигналом понимается пространственно-временная последовательность магнитных полей $m(k, t)$, регистрируемых в результате изучаемой активности головного мозга, например, отклика на какой-либо внешний стимул [6]. Здесь $m(k, t)$ – магнитное поле, измеренное k -тым датчиком, $k = 1, \dots, K$, в момент времени $t = t_1, \dots, t_n$, K – общее число датчиков (каналов регистрации), $(t_n - t_1)$ – длительность полезного сигнала, например, интервал между моментами подачи одинаковых стимулов.

Шумом (в целях данной работы) $\chi(k, t)$ считается вся активность мозга, не связанная с проявлением изучаемой нами в данном эксперименте. Считается, что сигнал и шум аддитивны, так что данные МЭГ за время длительности отклика записывается как $H(k, t) = m(k, t) + \chi(k, t)$, при этом $m(k, t)$ повторяется без изменений в ответ на каждый отклик, а величина $\chi(k, t)$ – случайна. Многократно повторяя стимул и регистрируя отклик на него, можно очистить сигнал усреднением:

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

где k – номер канала, t_{li} – i -я точка по времени в отклике на l -ый стимул, $i = 1, \dots, n$ – номер отсчета по t в l -ой выборке. Такая процедура позволяет улучшить отношение сигнал/шум в \sqrt{L} раз [7]. В случае, если сигнал слабее фоновой активности на порядок, что типично для сигналов МЭГ, и необходимо провести очистку до соотношения сигнал/шум порядка 10:1, то потребуется повторение стимула $L \approx 10^4$.

В качестве опорных точек для усреднения используются моменты подачи стимула, либо внешние проявления патологической активности, например, запись миограммы при паркинсоническом треморе. Однако, остается актуальной задача выделения полезного сигнала при отсутствии внешней объективной информации о моментах появления искомой активности. Особенно остро эта проблема возникает при различных патологиях. Поэтому необходима методика обнаружения патологической или другой искомой активности.

Поскольку датчики регистрации расположены по поверхности головы в виде шлема, то весь массив данных представляет собой не просто набор временных рядов, но имеет четкую пространственную структуру.

Для описания пространственной компоненты данных магнитной энцефалографии используется разложение экспериментальных данных по ортогональному базису Карунена-Лоэва [8, 9], функции которого представляют собой пространственное

распределение амплитуды магнитного поля (пространственный паттерн). Первые собственные функции разложения Карунена-Лоэва отражают основную активность головного мозга, а их собственные значения показывают относительную значимость той или иной активности и описывают энергетический вклад соответствующей моды в энцефалограмму [10].

С помощью такого преобразования для каждого эксперимента можно построить свой оптимальный базис для описания пространственных паттернов магнитного поля.

Значения магнитного поля, полученные от разных каналов, в каждый момент времени формируют K -мерный случайный вектор $H(k,t)$. При заданной K -мерной случайной величине $H(k,t)$ найден такой ортонормированный базис $\{v_1(k), \dots, v_K(k)\}$, в котором коэффициент ковариации между различными координатами равен нулю. При этом случайный вектор $H(k,t)$ может быть линейно разложен по системе ортонормированных пространственных мод $v_i(k)$ (собственных функций), с соответствующими взаимно независимыми амплитудами $x_i(t)$, которые являются функциями времени:

$$H(k,t) = \sum_{i=1}^K x_i(t) v_i(k).$$

Разложение Карунена-Лоэва обладает тем свойством, что основная часть пространственно-временной динамики сигнала представлена несколькими первыми модами, расположенными в порядке убывания собственных значений, кроме того, полученный базис является оптимальным [11, 12].

Распределение источников активности, которая отражается на экспериментальной записи, порождает на поверхности головы магнитное поле определенной конфигурации. Будем считать, что обнаружение этой конфигурации магнитного поля является признаком появления искомого сигнала. Таким образом, моменты обнаружения этого признака соответствуют моментам проявления искомой активности и составляют набор опорных точек для усреднения в формуле (1). При условии, что среди собственных функций Карунена-Лоэва будет обнаружена функция с паттерном, имеющим качественное сходство с искомым, можно выбрать ее в качестве пространственного признака.

Получив набор пространственных компонент $\{v_i(k)\}$ для конкретного экспериментального массива, можно взять любую подходящую пространственную функцию (в нашем случае из 148 или из 275 собственных функций – в зависимости от экспериментальной установки), в качестве пространственного признака искомого сигнала. Проводя проецирование всего экспериментального массива на i -ю собственную функцию базиса Карунена-Лоэва, получаем функцию-проекцию

$$x_i(t) = \sum_{k=1}^K H(k,t) v_i(k), \quad (2)$$

локальный максимум которой является моментом возникновения признака искомой активности. Записывая моменты локальных максимумов функции (2), получаем массив опорных точек для усреднения экспериментального массива и выделения искомого сигнала без использования внешней информации.

Таким образом, методика обнаружения сигнала в многоканальных данных при отсутствии достоверной информации о моментах его возникновения, состоит из следующих последовательных шагов:

1. построение ортогонального базиса пространственных функций для конкретного эксперимента;
2. выбор одной из функций базиса в качестве пространственного признака;
3. проецирование экспериментального массива на выбранный признак;

4. усреднения сигнала проводится по моментам локальных максимумов полученной функции-проекции.

Методика была апробирована на эксперименте с вызванной активностью. В ходе этого эксперимента здоровому добровольцу подавался акустический стимул. Частота подачи стимула примерно 7,35 Гц, частота наполнения порядка 1 кГц. Продолжительность стимула была равна продолжительности паузы перед следующим стимулом (т. е. скважность сигнала равна 1). В ходе первичной обработки этих данных по моментам подачи стимула был выделен аудиторный отклик и получена подробная информация о пространственной структуре магнитного поля, возникающего в ответ на аудиторный стимул. На рис. 1 представлен паттерн магнитного поля в момент максимума аудиторного отклика. Голубой цвет на рис. 1 соответствует силовым линиям магнитного поля, направленным к центру головы. Интенсивность цвета отражает величину амплитуды радиальной составляющей поля, т. е. темно синий цвет соответствует наибольшему значению амплитуды. Силовые линии, направленные наружу, представлены цветовой гаммой от желтого цвета, соответствующего слабо возмущенному полю, до темно красного, означающего высокие значения амплитуды магнитного поля. Паттерн показывает активность дипольного типа с обеих сторон слуховой коры мозга.

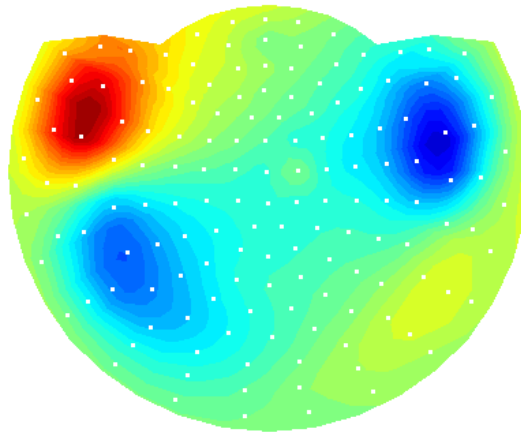


Рис. 1. Пространственное распределение магнитного поля на поверхности головы в момент максимума аудиторного отклика.

Ко всему экспериментальному ряду данного эксперимента было применено преобразование Карунена-Лоэва. Анализ полученных собственных функций и соответствующих им собственных значений показал, что первые 12 (из 148) функций описывают уже 97,74% изменчивости сигнала. Кроме того, оказалось, что одна из первых собственных функций выглядит так же, как распределение магнитного поля в момент максимума аудиторного отклика, который был определен по моментам подачи стимула.

На рис. 2 представлены первые шесть собственных функций контрольного эксперимента. Следует отметить, что предлагаемая методика уже на начальном этапе обработки экспериментального массива позволяет увидеть погрешности элементов экспериментальной установки. Например, на одной из представленных собственных функций (рис. 1, 5-я мода) отчетливо виден канал, создающий помехи.

Мода 3 на рис. 2 обведена красной рамкой, поскольку имеет близкое сходство с паттерном в момент максимума аудиторного отклика, выделенного по моментам подачи стимула. Эта собственная функция была выбрана как пространственный признак искомого сигнала. Далее по формуле (2) было проведено проецирование

ОБНАРУЖЕНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПО ДАННЫМ МАГНИТНОЙ ЭНЦЕФАЛОГРАФИИ экспериментального массива на выбранный признак. Результат был подвергнут частотному Фурье-анализу.

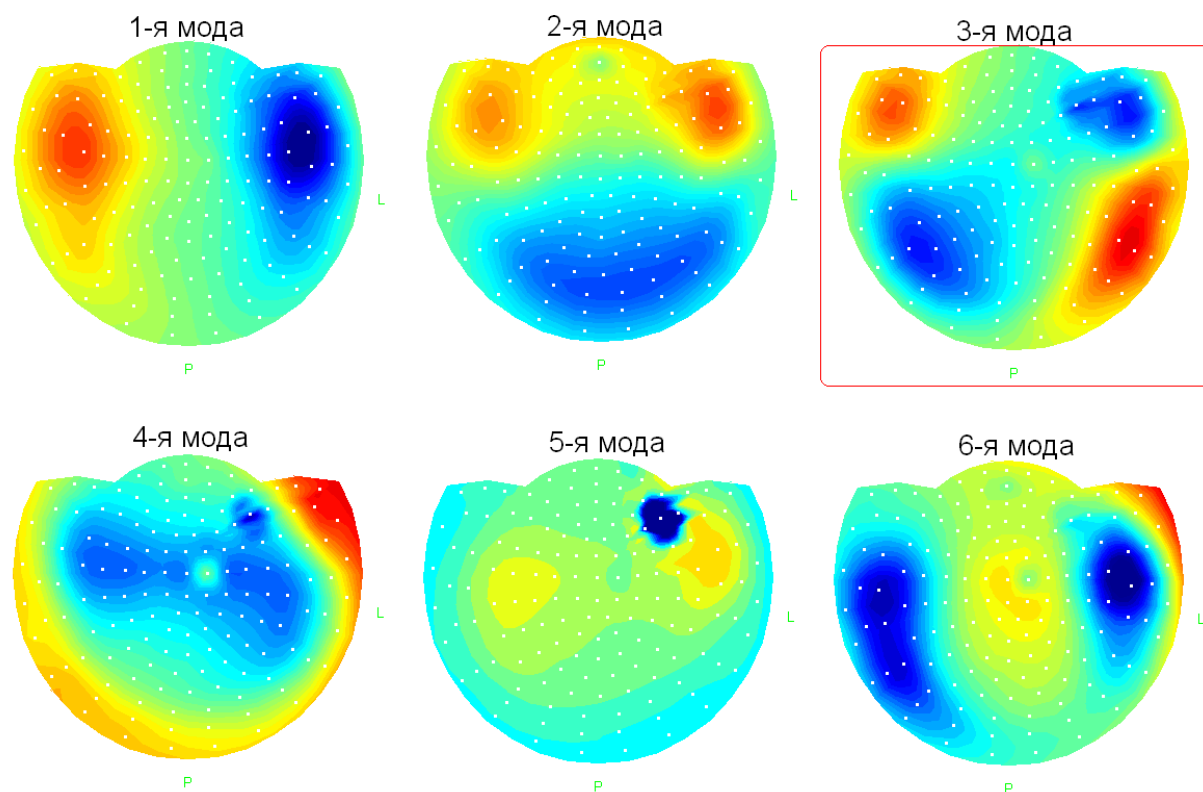


Рис. 2. Главные собственные функции аудиторного эксперимента.

Применение преобразования Фурье с шириной окна, равной длине всего эксперимента, дает спектр частот, приведенный на рис. 3. На спектре хорошо видны выделяющиеся пики на частотах равных 14.765 Гц и далее кратных этой частоте, а именно $29.53 \text{ Гц} = 14.765 \text{ Гц} \times 2$ и $44.29 \text{ Гц} = 14.765 \text{ Гц} \times 3$. Из этого спектра также видно, что ожидаемый пик на 7.35 Гц не выделен так же отчетливо. Это можно объяснить тем, что скважность подаваемого стимула равна единице, а мозг реагирует как на подачу стимула, так и на его прекращение.

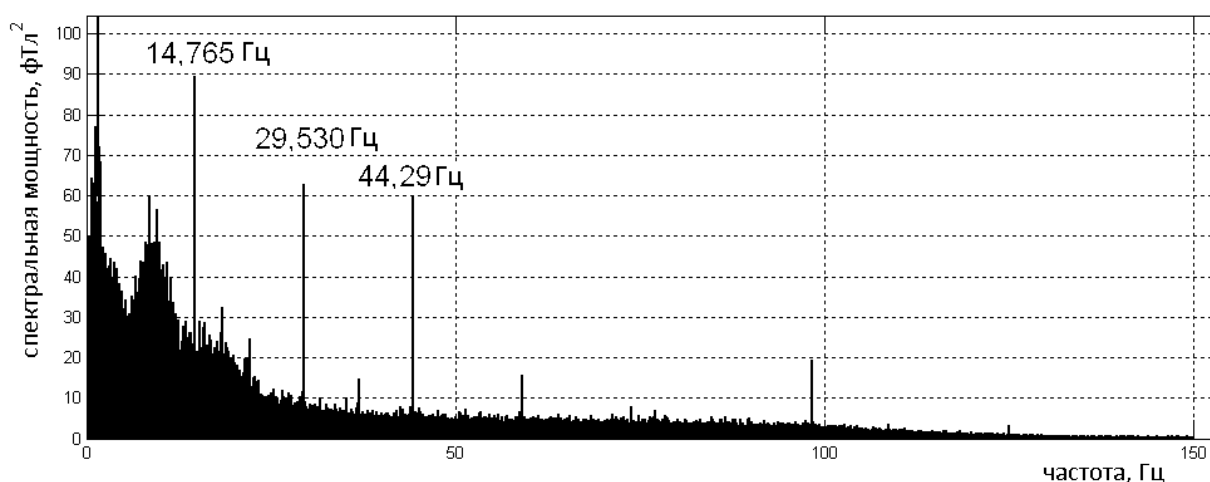


Рис. 3. Спектр мощности Фурье функции-проекции записи эксперимента ВП на аудиторный признак.

Применение точного преобразования Фурье [13] с шириной окна равной 150 тысячам точек отсчета, позволило отчетливо увидеть на спектре гармоники периодической составляющей отклика на стимул. При этом, как хорошо видно на рис. 3, мощность спектра этого отклика в разы превосходит спектральную мощность фоновой активности.

Далее были рассмотрены три полосы частот, включающие в себя показанные на спектре пики. Была выполнена полосовая фильтрация функции-проекции с помощью специально построенных линейных цифровых фильтров, подобно тому, как это было сделано в работах [14, 15].

На полученных после фильтрации функциях были выбраны опорные точки для усреднения экспериментального сигнала в каждой полосе частот. Опорные точки определялись методом отсечки по амплитуде. После усреднения сигнала была решена задача локализации выделенной активности [16]. Решение обратной задачи показало, что источники активности (в нашем случае это отклик на стимул) в этих трех случаях лежат в слуховой зоне коры головного мозга (рис. 4).

На рис. 4 изображения под буквами А–Г соответствуют магниторезонансной томограмме (МРТ) головного мозга. Три перпендикулярных сечения головы, проходящие через выбранный источник активности (активный диполь) – венечное (А), осевое (Б) и сагитальное (В). Тангенциальное сечение для активного диполя показывается на четвертом рисунке (Г). Верхний паттерн (Д) соответствует значениям магнитного поля усредненного сигнала МЭГ в максимум аудиторного отклика. Нижний рисунок (Е) строится по значениям, вычисленным по полученным при решении обратной задачи положениям и моментам диполей.

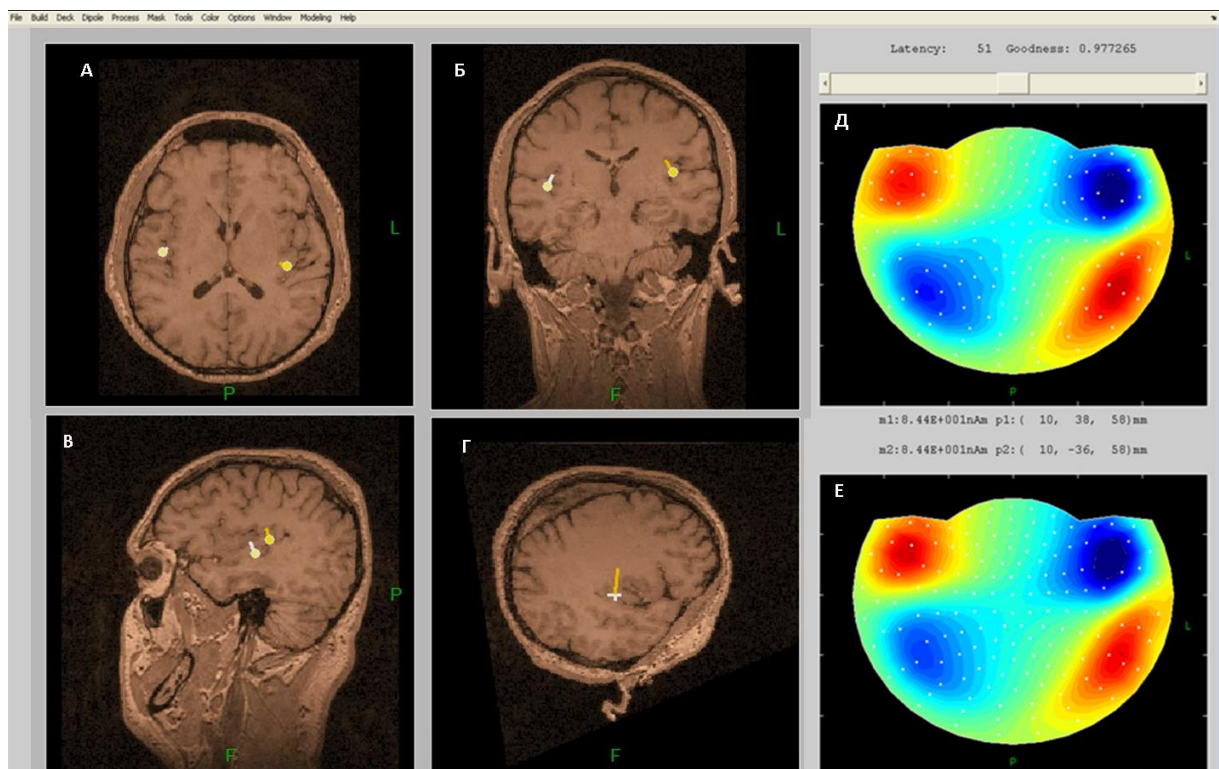


Рис. 4. Решение обратной задачи дало локализацию источника отклика на аудиторный стимул в слуховую зону коры головного мозга.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДИКИ К ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ЗАПИСЯМ СПОНТАННОЙ АКТИВНОСТИ С ПАТОЛОГИЕЙ ТИННИТУС

Отработанная на контрольном эксперименте, методика очищения сигнала без использования внешней объективной информации об искомой активности была применена к экспериментальным данным записи спонтанной активности при патологии тиннитус. Под патологией тиннитус подразумеваются слуховые ощущения, возникающие в ухе или голове без очевидных внешних раздражителей – субъективный шум [17]. Экспериментальные данные представляют собой регистрацию спонтанной активности головного мозга у пациента в течение 10 минут – 300 тысяч точек отсчета. Обнаружение подобной патологической активности и дальнейшая локализация ее источника традиционными способами усреднения не представляется возможным, поскольку в данном случае неизвестны моменты возникновения каких-либо объективных признаков патологии. Предлагаемая методика автоматически выявляет моменты появления патологической активности с выбранным пространственным признаком на всем экспериментальном массиве, указывая исследователю точные промежутки эксперимента, на которые необходимо обратить особое внимание и создавая массив опорных точек для выделения сигнала усреднением.

Следуя предложенному алгоритму, строим ортогональный базис Карунена-Лоэва для выбранного эксперимента. На рисунке 5 представлены первые функции базиса одного из экспериментов с патологией тиннитус.

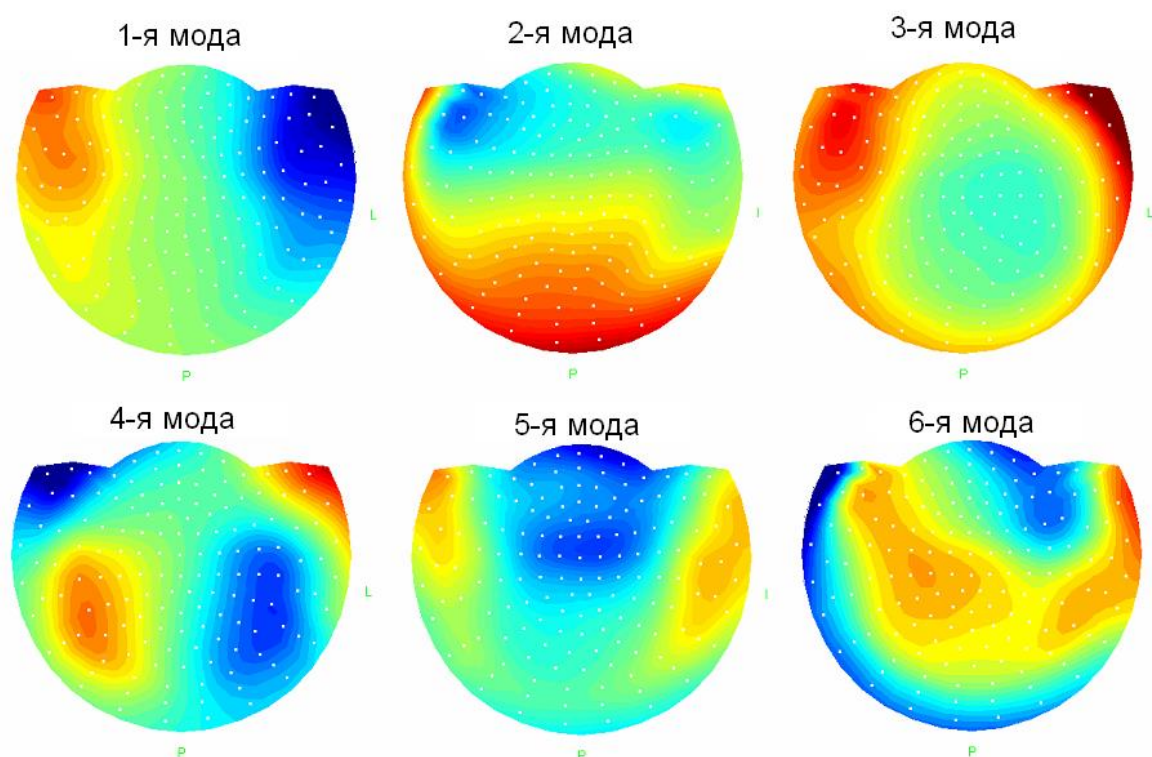


Рис. 5. Главные собственные функции эксперимента с патологией тиннитус.

В качестве пространственного признака патологической активности в этом эксперименте была взята 4-я мода базиса, поскольку она имеет качественное сходство с паттерном аудиторного отклика в эксперименте с вызванной активностью, описанном выше. Интересно, что в обоих случаях, в случае вызванной аудиторной активности и записи спонтанной активности с патологией аудиторной зоны, среди первых собственных функций оказывается мода, имеющая качественное сходство с аудиторным паттерном.

Проецирование всего экспериментального массива на выбранный пространственный признак позволяет получить вместо 148-ми временных рядов одномерную функцию, на которой четко видны моменты возникновения активности, соответствующей выбранному признаку. Эта функция-проекция представлена на рис. 6.

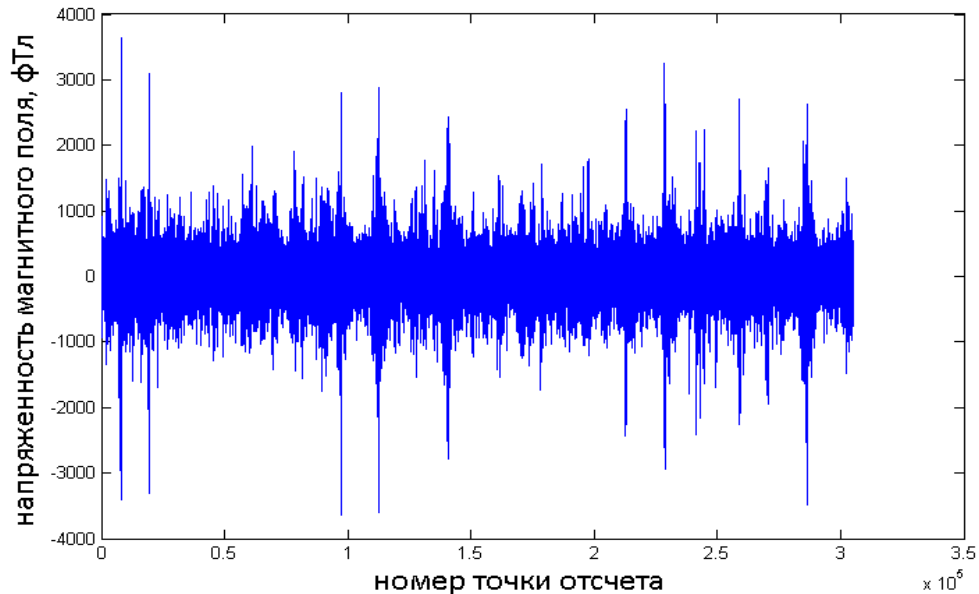


Рис. 6. Одномерная проекция экспериментального массива с патологией тиннитус на аудиторный пространственный признак.

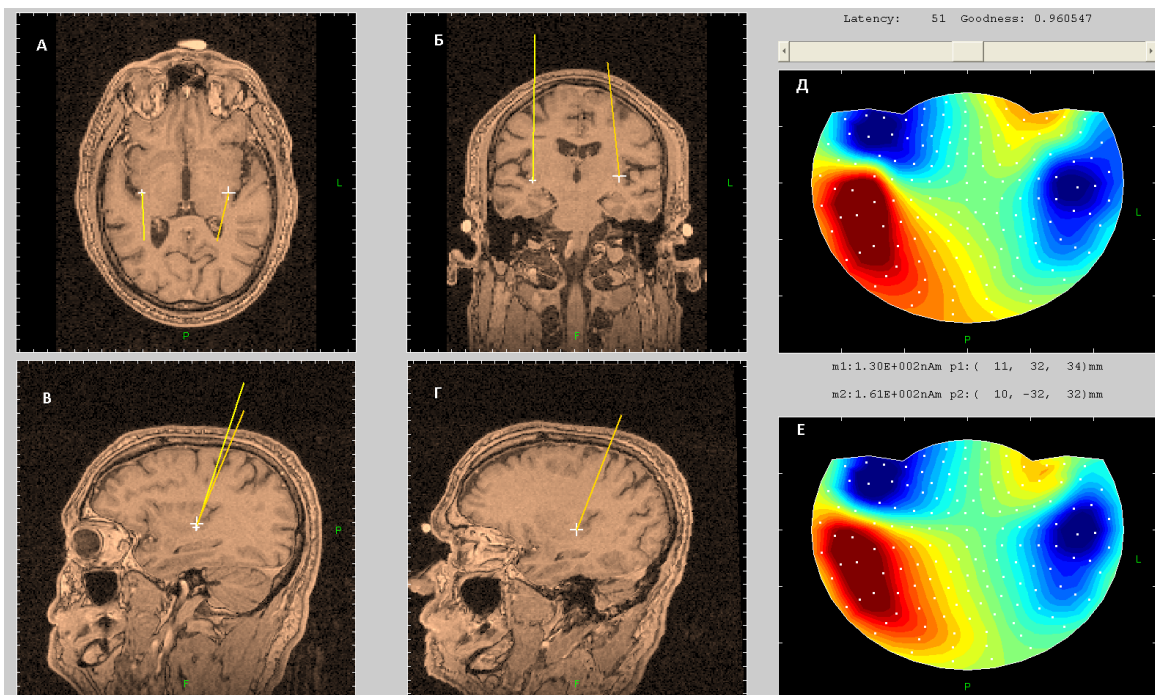


Рис. 7. Решение обратной задачи дало локализацию источников обнаруженной активности в слуховую зону коры головного мозга. Изображения под буквами А–Г соответствуют МРТ головного мозга пациента. Верхний паттерн (Д) соответствует значениям магнитного поля усредненного сигнала МЭГ в некоторый момент времени. Нижний паттерн (Е) соответствует значениям магнитного поля, вычисленным по полученным при решении обратной задачи положениям и моментам диполей (источников активности).

Далее, согласно предлагаемому алгоритму, в качестве опорных точек для усреднения методом отсечки выбираются моменты локальных максимумов

представленной функции. Решение обратной задачи по усредненному сигналу представлено на рис. 7. Источники найденной активности расположены в области слуховой коры головного мозга.

Явления переключения, обнаруженные в записях спонтанной активности при патологии тиннитус, были описаны в работе [18], где была предложена математическая модель для объяснения возможного механизма смены режимов. Построенная модель демонстрирует переключение между физиологически нормальным режимом и обнаруженным высокочастотным режимом без внешнего воздействия на систему, за счет колебаний пары параметров внутри самой системы.

При детальном рассмотрении промежутков экспериментальной записи соответствующих промежуткам с увеличением амплитуды на функции-проекции, были отмечены кратковременные (1–1.5 сек) промежутки резкого возрастания амплитуды и частоты (до 80 Гц) сигналов в части каналов регистрации, которые сопровождаются упрощением мгновенной картины магнитного поля. Упрощение сигнала подтверждается корреляционным анализом, который показал уменьшение корреляционной размерности отдельно взятого фрагмента временного ряда с одного канала в два раза при переходе на высокочастотный режим. Обнаруженная активность может быть отнесена к разряду пароксизмальной активности, которая возникает внезапно, быстро достигает максимума и внезапно заканчивается, при этом сильно отличается от фоновой активности [19].

Проведенный анализ собственных функций Карунена-Лоэва экспериментов с патологией тиннитус при наличии таких кратковременных промежутков показал, что среди первых собственных функций присутствует паттерн, имеющий качественное сходство с аудиторным откликом. Тогда как в экспериментах с указанием той же патологии, но при отсутствии переключения между режимами такого паттерна нет. Этот факт говорит о необходимости разделения экспериментов с тиннитусом на две разные диагностические группы.

Кроме того, экспериментальные данные, не содержащие переключений на высокоамплитудный режим, не отличаются от контрольных экспериментов по спектральной мощности в области высоких частот. На рис. 8 приведен спектр Фурье такого эксперимента.

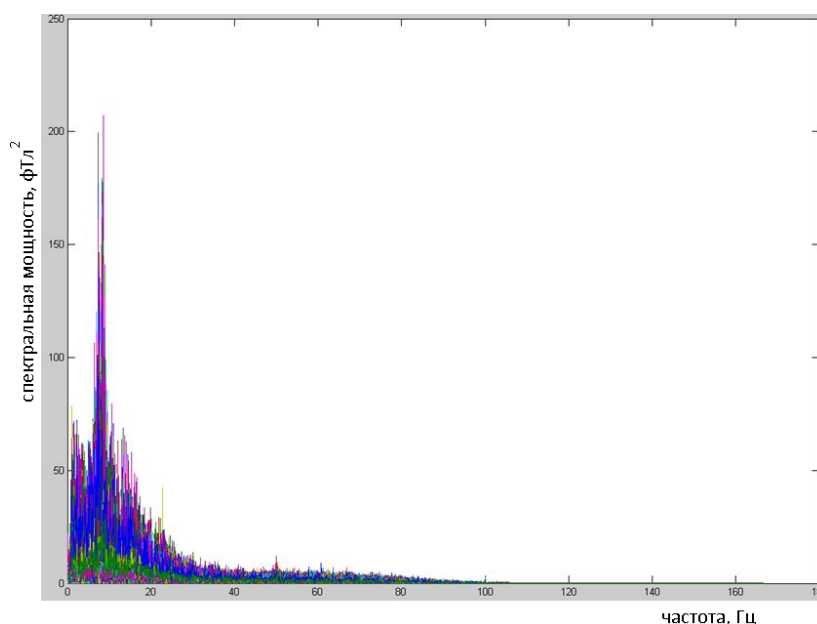


Рис. 8. Спектр мощности Фурье экспериментального массива с патологией тиннитус без изменений в области высоких частот.

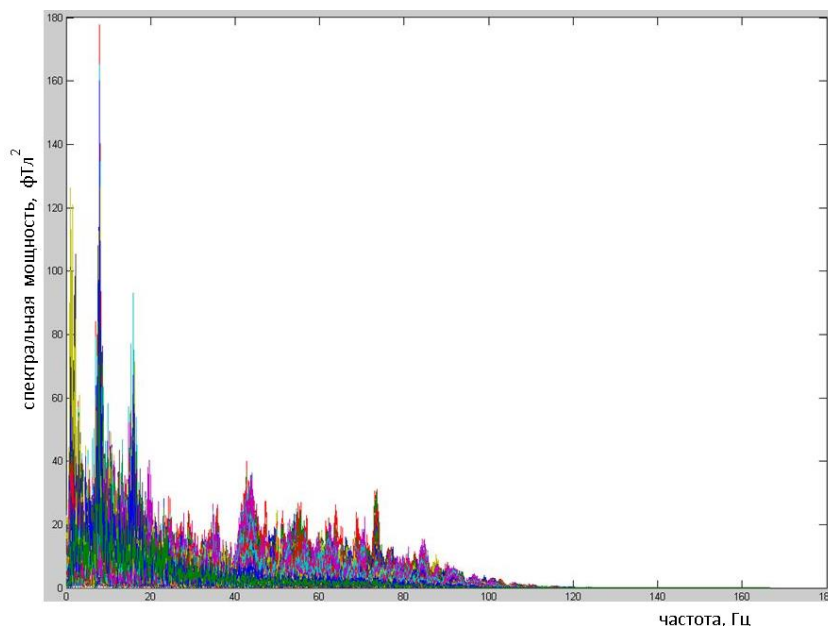


Рис. 9. Спектр мощности Фурье экспериментального массива с патологией тиннитус со значительным изменением спектральной мощности в области высоких частот.

Спектры мощности Фурье экспериментов с выраженной пароксизмальной активностью демонстрируют увеличение спектральной мощности гамма диапазона. Заметное отличие наблюдается на частотах выше 40 Гц, в отдельных случаях в области выше 80 Гц. На рис. 9 приведен эксперимент с увеличенной спектральной мощностью в частотной области гамма диапазона. Эти результаты свидетельствуют о диагностической значимости обработки и анализа высокочастотной области экспериментальных данных МЭГ и ЭЭГ, которая до сих пор остается плохо изученной.

Для восстановления сигнала из области высоких частот были взяты соответствующие гармоники, далее было найдено решение обратной задачи, которое показало для всех экспериментов с изменением спектра высоких частот, что источники этой аномальной высокочастотной активности лежат в слуховой зоне коры головного мозга.

Таким образом, найденная высокочастотная пароксизмальная активность с локализацией в слуховой области лишь в части экспериментов указывает на различие диагностических групп пациентов со схожей симптоматикой. Пароксизмальную активность с такой локализацией находят при височной эпилепсии [19], при которой могут наблюдаться слуховые галлюцинации. В этом случае тиннитус является лишь симптомом болезни. Это подтверждается результатами работы [20], где были определены слуховые галлюцинации при височной эпилепсии у пациентов.

Полученные результаты подтверждаются экспериментальной работой со вживленными электродами и полученной ЭЭГ непосредственно из отделов мозга животных. В работе [21] при анализе экспериментальной модели височной эпилепсии у морских свинок также отмечается изменение мощности спектра в диапазоне высоких частот.

ВЫВОДЫ

Предложенная методика обработки экспериментальных данных МЭГ позволяет:

1. находить опорные точки для усреднения сигнала без использования внешней информации об искомой активности мозга;
2. выявлять неисправность элементов экспериментальной установки;
3. выявлять артефакты на экспериментальном массиве;
4. автоматизировать процесс обработки большого объема данных.

Применение методики к экспериментальным записям спонтанной активности с патологией тиннитус позволило выявить эффект, позволяющий говорить о тиннитусе в ряде случаев как о симптоме болезни (возможно, височной эпилепсии), а не самостоятельном заболевании.

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. Josephson B.D. Possible new effects in superconductive tunnelling. *Phys. Lett.* 1962. V. 1 № 7. P. 251–253.
2. Гнездицкий В.В. *Вызванные потенциалы мозга в клинической практике*. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 264 с.
3. 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 United States of America*. 1999. V. 96. P. 15222.
4. 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: 03.09.2013).
5. 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.
6. 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.
7. *Magnetism in Medicine: A Handbook*. 2nd edition. Eds. Andrä W., Nowak H. 2007.
8. Jirsa V.K., Friedrich R., Haken H., Kelso J.A.S. A theoretical model of phase transitions in the human brain. *Biological Cybernetics*. 1994. V. 71. P. 27–35.
9. Carver F.W., Fuchs A., Jantzen K.J., Kelso J.A.S. Spatiotemporal analysis of the neuromagnetic response to rhythmic auditory stimulation: rate dependence and transient to steady-state transition. *Clinical Neurophysiology*. 2002. V. 113. P. 1921–1931.
10. Хакен Г. *Принципы работы головного мозга: Синергетический подход к активности мозга, поведению и когнитивной деятельности*. М.: Per Se, 2001. 353 с.
11. Karhunen K. Uber lineare Methoden in der Wahrscheinlichkeitsrechnung. *Ann. Acad. Sci. Fennicae. Ser. A. I. Math.-Phys.* 1947. № 37. P. 1–79.
12. Loeve M. *Probability theory II*. 4th ed. Springer-Verlag, 1978. (Graduate Texts in Mathematics, Vol. 46).
13. Llinás R.R., Ustinin M.N. *Precise frequency-pattern analysis to decompose complex systems into functionally invariant entities*: U.S. Patent pending. 2012.
14. Беликова Т.П. Моделирование линейных фильтров для обработки рентгеновских изображений в задачах медицинской диагностики. В: *Цифровая оптика. Обработка изображений и полей в экспериментальных исследованиях*: сборник научных трудов. М.: Наука, 1990.

15. Беликова Т.П. Синтез линейных фильтров для выделения диагностически важных объектов в задачах медицинской интроскопии. В: *Цифровая оптика в медицинской интроскопии*. М.: Наука, 1992.
16. Гнездицкий В.В. *Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография (картирование и локализация источников электрической активности мозга)*. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 624 с.
17. Алексеева Н.С. Отоневрологические методы обследования дифференциальной диагностики периферического и центрального шума. В: *Современные аспекты и перспективы развития оториноларингологии: материалы юбил. Всерос. науч.-практ. конф. (Москва, 29–20 сент. 2005 г.)*. М.: Науч.-клинич. центр оториноларингологии Росздрава, 2005. С. 28.
18. 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.
19. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Благодосклонова Н.К., Алиханов А.А. *Эпилептология детского возраста*. М.: Медицина, 2000. 623 с.
20. Hug A., Bartsch A., Gutschalk A. Voices behind the left shoulder: Two patients with right-sided temporal lobe epilepsy. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011. V. 305. P. 143–146.
21. Асташева Е.В., Кичигина В.Ф. Нарушение осцилляторной активности и межструктурных взаимодействий в мозге при фармакологическом киндлинге медиальной септальной области. *Фундаментальные исследования*. 2013. № 4. Ч. 5. С. 1114–1119.

Материал поступил в редакцию 6.12.2013, опубликован 18.12.2013.