

# **Корреляция между компартаментами мозга при синдроме дефицита внимания и гиперактивности, рассчитанная методом виртуальных электродов по данным магнитной энцефалографии**

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

*Институт прикладной математики им. М. В. Келдыша Российской академии наук  
Москва, Россия*

**Аннотация.** Предложен новый метод для изучения корреляции между частями головного мозга человека по данным магнитной энцефалографии. Временные ряды для корреляционного анализа генерируются при помощи метода виртуальных электродов. На первом этапе многоканальные магнитоэнцефалограммы субъектов с подтвержденным диагнозом дефицита внимания и гиперактивности преобразуются в функциональные томограммы – пространственное распределение источников магнитного поля на дискретной сетке. Это достигается решением обратной задачи для всех элементарных осцилляций, выделяемых с помощью преобразования Фурье. Каждой частоте соответствует узел трехмерной сетки, в котором располагается токовый диполь, осциллирующий с данной частотой. Виртуальный электрод представляет собой область пространства, активность которой предполагается изучать. Временная зависимость этой активности получается суммированием спектральной мощности всех источников, попадающих в область виртуального электрода. Для апробации метода в данной статье были выбраны десять основных компарментов мозга, таких, как лобная доля, теменная доля, затылочная доля и другие. Каждому компарменту соответствует виртуальный электрод, построенный по магнитно-резонансной томограмме субъекта. Изучались попарные корреляция между этими компартаментами в полосах частот, соответствующих четырем ритмам мозга: тэта, альфа, бета и гамма. Длительность временных рядов мощности каждого электрода составила 300 секунд. Был рассчитан коэффициент корреляции между мощностями на эпохе в одну секунду, усредненный по всем эпохам. Результаты представлены в виде матриц, отображающих попарные корреляции. Метод может быть использован для изучения корреляции между сигналами, генерируемыми произвольными частями мозга в любом спектральном диапазоне.

**Ключевые слова:** магнитная энцефалография, спектральный анализ, решение обратной задачи, функциональная томограмма, виртуальный электрод, корреляция, ритмы головного мозга.

## **ВВЕДЕНИЕ**

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) широко изучается в современной психологии и нейрофизиологии. В недавно опубликованном обзоре [1] рассмотрены попытки исследования СДВГ с помощью различных вариантов магнитно-

---

\*ustinin@impb.ru

резонансной томографии (МРТ), включая структурную МРТ, диффузионно-тензорную томографию и функциональную МРТ. Сделан вывод о том, что при данном расстройстве не были найдены структурные изменения в мозге, тогда как изменения функциональных связей наблюдаются при разных типах СДВГ. В работе [2] по данным функциональной МРТ с помощью анализа когерентности [3] были найдены аномальные паттерны коннективности у взрослых с СДВГ. В работе [4] с помощью функциональной МРТ было найдено, что гиперактивность у взрослых с СДВГ связана с увеличенной коннективностью. Изучалась спонтанная активность, использовался метод независимых компонент. В статье [5] исследовались изменения коннективности с возрастом, спонтанная активность мозга изучалась с помощью магнитной энцефалографии (МЭГ) и функциональной МРТ. Локализация источников магнитного поля была выполнена методом бимформинга [6, 7], а матрицы ковариаций рассчитывались в шести частотных диапазонах от 1 до 100 Гц. Магнитная энцефалография и функциональная МРТ также широко используются в проекте Human Connectome [8]. В работе [9] с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ) изучалась вызванная активность мозга взрослых и подростков с СДВГ при выполнении когнитивных заданий. В качестве меры функциональной коннективности использовалась мнимая часть когерентности [10, 11]. Также вызванная активность изучалась в статье [12], использовалась электроэнцефалография, а фазовая синхронизация [13, 14] между каналами ЭЭГ в тета и альфа-диапазонах характеризовала связанность в мозге.

Ранее нами [15] был рассмотрен вопрос изменения спектральных и пространственных характеристик электроэнцефалограммы и магнитоэнцефалограммы при психических расстройствах и сделан вывод о том, что ритмическая активность головного мозга при психических расстройствах отличается от нормальной в нескольких частотных диапазонах. В статье [16] мы рассмотрели количественные характеристики пространственного распределения источников магнитных энцефалограмм на различных частотах у пациентов с подтвержденным диагнозом СДВГ.

В данной работе исследуются записи магнитной энцефалографии спонтанной активности головного мозга субъектов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, полученные на многоканальных магнитоэнцефалографах в канадских университетах.

Магнитная энцефалография (МЭГ) на сегодняшний день является наиболее подробным и точным средством изучения электрической активности головного мозга [17]. В экспериментальных установках МЭГ используются сверхчувствительные антенны на основе квантовых интерферометров (СКВИДов), которые позволяют регистрировать слабые магнитные поля на поверхности головы с высокой точностью [18]. Сотни каналов записывают временные ряды с частотой регистрации в сотни и тысячи Гц. Экспериментальная установка располагается в магнитоизолированном помещении [19, 20].

В работе [21] нами предложен метод анализа многоканальных данных в пространстве «частота-паттерн». Данный метод был апробирован для получения функциональной томограммы и анализа источников альфа-ритма [22, 23]. В основе данного метода лежит детальный спектральный анализ всей активности мозга [22]. Он позволяет анализировать как вызванную [22], так и спонтанную [22, 23] активность. Для получения подробной структуры спектра необходимо длительное проведение записи МЭГ (5–7 минут) и точное вычисление интегралов Фурье на всём времени регистрации. В таком случае мы можем представить энцефалограмму как совокупность когерентных сигналов, порождаемых неподвижными элементарными источниками. Далее, для каждого элементарного источника решается обратная задача по карте магнитного поля,

полученной в эксперименте. В [22] показано, что карты поля элементарных источников спонтанной активности имеют простую структуру. Поэтому мы используем для каждого источника модель одного эквивалентного токового диполя [24]. Это позволяет локализовать все источники в пространстве головы и построить трехмерную карту распределения спектральной мощности – функциональную томограмму. Все преобразования обратимы и обладают высокой точностью, поэтому функциональная томограмма содержит всю информацию об электрических источниках, порождающих магнитную энцефалограмму.

Задачей данной работы является оценка корреляции между основными компартаментами мозга с помощью метода функциональной томографии.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ МАГНИТНОЙ ЭНЦЕФАЛОГРАФИИ

В данной работе мы анализировали два набора экспериментальных данных, полученные из открытого МЭГ-архива OMEGA [25]. Этот проект (Open MEG Archive, <https://www.mcgill.ca/bic/resources/omega>) выполняется совместно МакКоннелловским 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.

В обоих 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 магнитоизолированных 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 [26]. 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 [27].

Магнитные энцефалограммы, изучавшиеся в данной работе, были получены с двух взрослых женщин (возраст 20 и 21 год) с подтвержденным диагнозом синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Испытуемых просили расслабиться, но оставаться в состоянии бодрствования в течение 5-минутной записи (300 отрезков по 1 секунде). 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 2400 Гц. Для подавления далеких шумов использовался синтетический градиометр третьего порядка [28]. Собственные шумы прибора и далекие шумы записывались перед каждым сеансом измерений.

## МЕТОД ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ТОМОГРАФИИ И МЕТОД ВИРТУАЛЬНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ

Новый метод анализа многоканальных данных, основанный на преобразовании Фурье и анализе когерентности, был применен к исследованию спонтанной активности головного мозга в [22, 23]. Рассмотрим основные положения этого метода на примере магнитной энцефалографии. Магнитный энцефалограф одновременно записывает значения магнитного поля в  $K$  измерительных каналах в дискретные моменты времени, выдавая набор дискретных экспериментальных векторов  $\{\mathbf{b}_k\}$ ,  $k = 1, \dots, K$ . Эти векторы являются дискретным представлением набора непрерывных функций  $\{\tilde{B}_k(t)\}$  – магнитной индукции в  $K$  каналах. Благодаря высокой частоте регистрации (порядка килогерца), векторы  $\{\mathbf{b}_k\}$  представляют непрерывные функции с достаточной точностью. Многоканальное преобразование Фурье вычисляет набор спектров для функций  $\{\tilde{B}_k(t)\}$  с помощью дискретного преобразования Фурье [29]:

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

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

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

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

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

где  $t \in [0, T_{v_n}]$ ,  $T_{v_n} = \frac{1}{v_n}$  – период этой частоты.

Если  $\varphi_{nk} = \varphi_n$ , тогда формула (3) описывает когерентную многоканальную осцилляцию и может быть записана как:

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

где  $\rho_n = \sqrt{\sum_{k=1}^K \rho_{nk}^2}$  – амплитуда, а  $\hat{\rho}_{nk} = \frac{\rho_{nk}}{\rho_n}$  – нормированный паттерн осцилляции.

В многоканальных измерениях пространство определяется расположением каналов. Если фаза колебания не зависит от номера канала  $k$ , то в формуле (4) получено разделение переменных времени и пространства. Использование нормированных паттернов дает возможность определить пространственную структуру источника по решению обратной задачи, и эта структура остается постоянной за все время осцилляции. Временная зависимость поля определяется функцией  $\rho_n \sin(2\pi\nu_n t + \varphi_n)$ , общей для всех каналов, то есть этот источник осциллирует как единое целое на частоте  $\nu_n$ .

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

4а. Применить алгоритм слепой идентификации второго порядка (SOBI, [30]) для восстановления временных рядов в уравнении (3);

4б. Выбрать ненулевые компоненты;

4с. Применить прямое преобразование Фурье к каждой из выбранных компонент и вычислить амплитуду, нормированный паттерн и фазу, используя уравнение (4).

После четвертого шага этого алгоритма, исходный многоканальный сигнал будет представлен в виде суммы элементарных когерентных осцилляций:

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

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

Метод функциональной томографии реконструирует структуру системы путем анализа набора нормированных паттернов  $\hat{\rho}_{mnk}$ . Функциональная томограмма показывает трехмерную карту распределения энергий, производимых источниками, находящимися в заданной точке пространства. Для построения функциональной томограммы, исследуемая область пространства разбивается на  $N_x \times N_y \times N_z$  элементарных кубических ячеек с центрами в  $\mathbf{r}_{ijs}$ . Длина ребра куба выбирается в

соответствии с желаемой точностью и вычислительными возможностями; 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  $\mathbf{Q}_{ijsl}$ , расположенном в точке  $\mathbf{r}_{ijs}$ , регистрируется датчиком с номером  $k$ , находящимся в точке с координатами  $\mathbf{r}_k$  и имеющим направление  $\mathbf{n}_k$ ;  $k$ -ая компонента  $\rho_{ijstk}^{tr}$  тестового паттерна  $ijsl$  определяется по модели токового диполя в сферическом проводнике [24]:

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

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

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

Нормированный паттерн вычисляется как

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В работе [31] был предложен метод виртуальных электродов, основанный на том, что функциональная томография ставит в соответствие каждой элементарной осцилляции пространственное положение ее источника. Выбирая область пространства и все источники, находящиеся в ней, по их частотам и коэффициентам разложения Фурье можно восстановить многоканальный временной ряд, получая таким образом энцефалограмму выбранной области. Тем же способом можно построить временной ряд спектральной мощности, генерируемой областью  $G$ :

$$P_G(t) = \sum_{n \in G} p_n(t), \quad (10)$$

где  $n \in G$  означает, что источник осцилляции с частотой  $\nu_n$  локализован в области  $G$ . Спектральная мощность этого источника записывается как

$$p_n(t) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K B_{nk}^2(t), \quad (11)$$

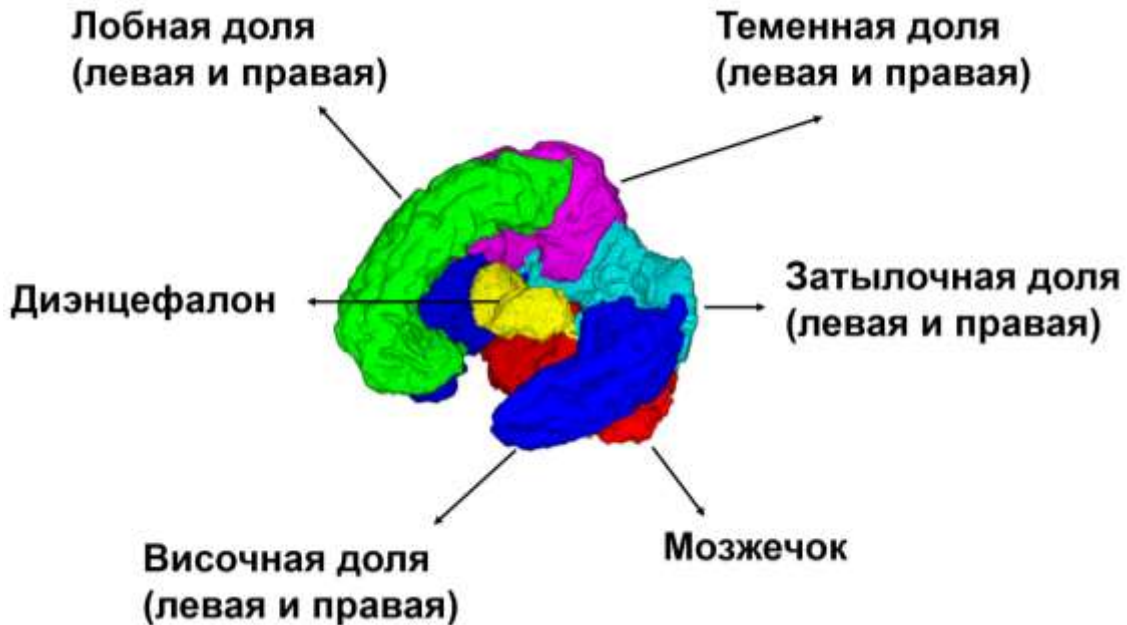
где  $k = 1, \dots, K$ ; здесь  $K$  – число каналов, а  $B_{nk}(t)$  вычисляется по формуле (4).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В работе анализировались две магнитных энцефалограммы (МЭГ) и две магнитно-резонансных томограммы (МРТ) из базы OMEGA [25]. Для анализа корреляций были выбраны следующие полосы частот, или ритмы: тета – 4–8 Гц, альфа – 8–13 Гц, бета – 13–35 Гц, гамма – 35–50 Гц. Как было найдено в работе [16], магнитная энцефалограмма в полосе частот дельта ритма обусловлена работой сосудов, в основном расположенных вне мозга. Поэтому дельта-ритм не рассматривается при анализе корреляций.

Были рассчитаны корреляции между следующими компартментами мозга: лобная доля (левая и правая), височная доля (левая и правая), теменная доля (левая и правая), затылочная доля (левая и правая), диэнцефалон, мозжечок. Была выполнена сегментация магнитно-резонансной томограммы (МРТ) – анатомической структуры мозга данного субъекта. Для этой цели использовалась программа Freesurfer [32–34] (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), которая позволяет производить сегментацию в автоматическом режиме. Результатом сегментации МРТ является аннотированная трехмерная карта головного мозга, в которой каждому вокселю (элементу объема) магнитно-резонансного изображения ставится в соответствие его принадлежность тому или иному отделу головного мозга. Затем по аннотированным картам строятся бинарные воксельные маски выбранных отделов – все воксели, относящиеся к выбранному отделу, имеют значение 1, остальные – 0. К полученным маскам применяется процедура субдискретизации до пространственного разрешения функциональной томограммы. В том случае, если после субдискретизации построенные маски для различных отделов содержат общие воксели, эти воксели убираются из всех масок. На третьем шаге воксельные маски преобразуются в индексную форму – каждому ненулевому вокселю ставится в соответствие его порядковый номер в трехмерном массиве. На четвертом шаге из экспериментальных

паттернов магнитного поля выбираются те паттерны, индексные координаты которых соответствуют индексным координатам маски рассматриваемого отдела. Частоты и коэффициенты Фурье этих паттернов далее интерпретируются как показания виртуального электрода [31], соответствующего рассматриваемому компартменту мозга. На рисунке 1 показаны разделы мозга, изучавшиеся в данной работе.



**Рис. 1.** Компартменты мозга для расчета корреляций между производимыми ими сигналами. Пространственные границы этих компартментов строятся для каждого субъекта индивидуально, по его магнитно-резонансной томограмме из базы OMEGA [25].

Для характеристики функциональной связанности между областями мозга  $i$  и  $j$  мы использовали квадрат коэффициента корреляции Пирсона. Блок-схема алгоритма показана на рисунке 2. Сначала по формуле (10) вычисляются временные ряды  $P_i(t)$  и  $P_j(t)$  на дискретной временной сетке с частотой регистрации 2400 Гц, где  $t$  изменяется от 0 до 300 секунд (продолжительность эксперимента). Ряды  $P_i(t)$  и  $P_j(t)$  разбиваются на эпохи длительностью 1 секунда, на каждой эпохе номер  $l$  вычисляется квадрат коэффициента корреляции Пирсона по формуле:

$$(r_{ij}^l)^2 = \frac{\text{cov}^2(x, y)}{s_x^2 s_y^2}, \quad (12)$$

где выборки  $x = (P_i(t_1^l), \dots, P_i(t_m^l))$  и  $y = (P_j(t_1^l), \dots, P_j(t_m^l))$ ,  $s_x^2$  и  $s_y^2$  – выборочные дисперсии,  $l$  – номер эпохи,  $m$  – размер выборки.

Затем проводится усреднение по эпохам

$$c_{ij} = \frac{1}{300} \sum_{l=1}^{300} (r_{ij}^l)^2. \quad (13)$$

Коэффициент  $c_{ij}$  отображается на квадратных матрицах, характеризующих корреляции между областями  $i$  и  $j$  в различных частотных диапазонах (см. рисунки 3–6).





Рис. 2. Блок-схема для расчета корреляций между компартаментами мозга. Спектральные мощности  $P_i(t)$  и  $P_j(t)$  вычисляются по формуле (10), а корреляция  $C_{ij}$  – по формулам (12) и (13).

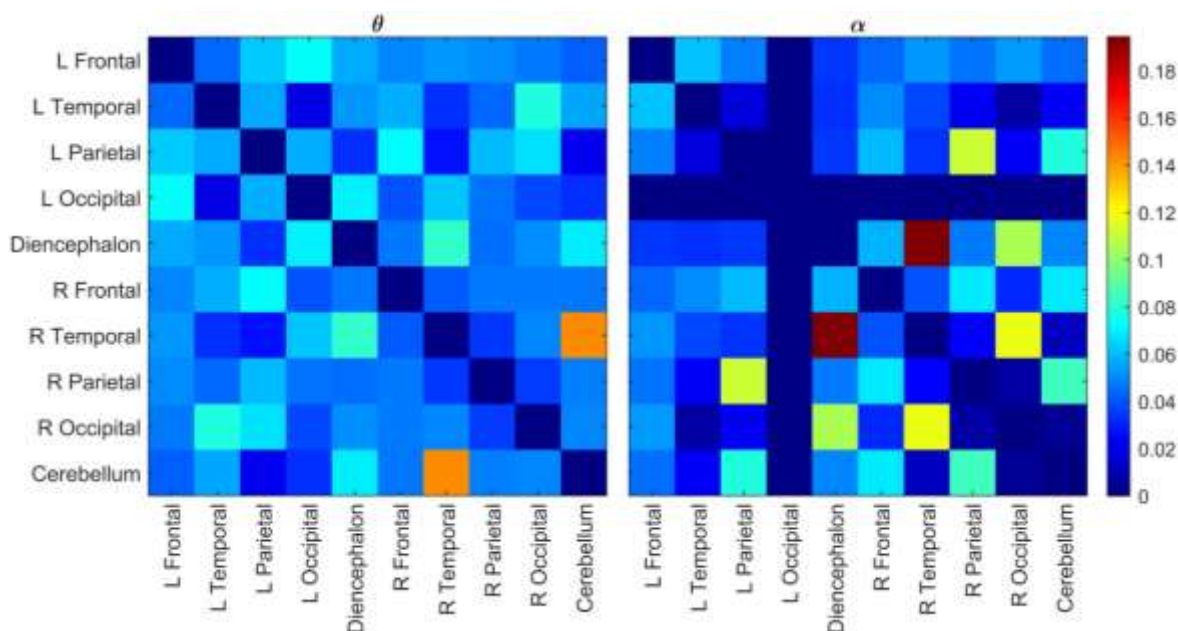
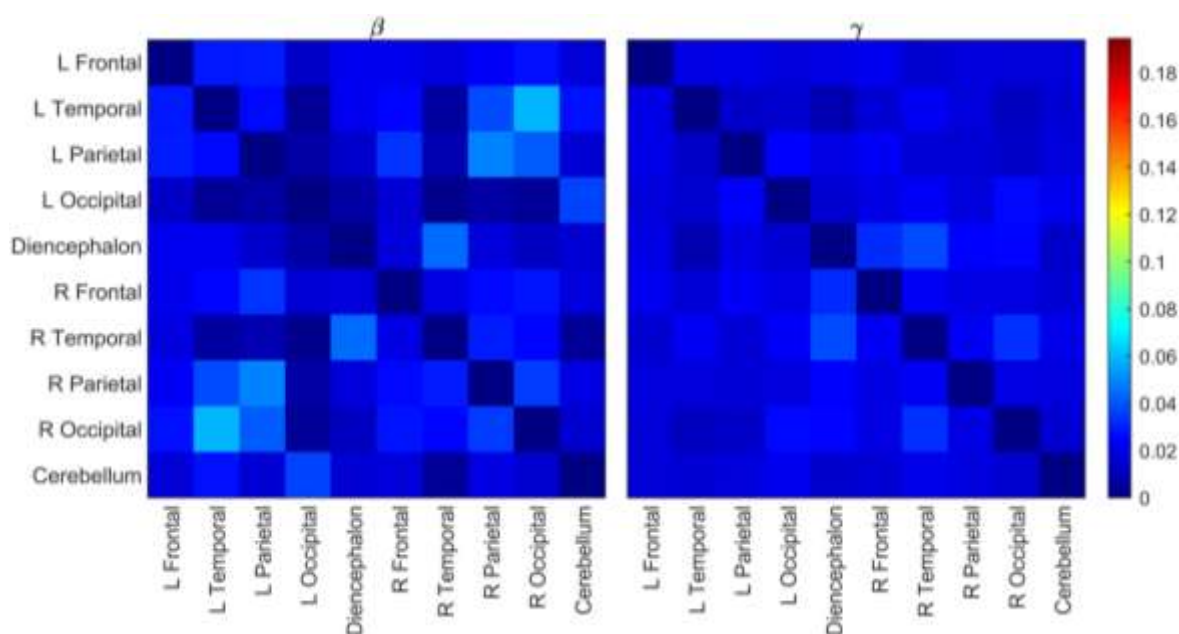


Рис. 3. Матрицы корреляций между компартаментами мозга для субъекта sub-0108 в диапазонах частот тета и альфа. Величина корреляции обозначается цветом согласно легенде в правой части рисунка, компарменты мозга обозначены на осях X и Y, диапазон частот обозначен сверху каждой матрицы.

Рассмотрим матрицу корреляций в полосе частот тета ритма для субъекта sub-0108 с диагнозом СДВГ (левая матрица на рисунке 3). Большинство элементов этой матрицы примерно равны 0.05, то есть корреляции рассматриваемых компарментов мозга относительно слабые. Несколько увеличены (0.07–0.08) корреляции между левой затылочной долей, левой теменной долей и левой лобной долей мозга. Также увеличены: корреляция между правой затылочной и левой височной долей, между правой затылочной и левой теменной, правой теменной и левой теменной долями. Обращают на себя внимание повышенная корреляция между правой височной и левой затылочной долями, между правой височной долей и промежуточным мозгом, между

мозжечком и промежуточным мозгом. Сильно увеличена (до 0.15) корреляция между мозжечком и правой височной долей.

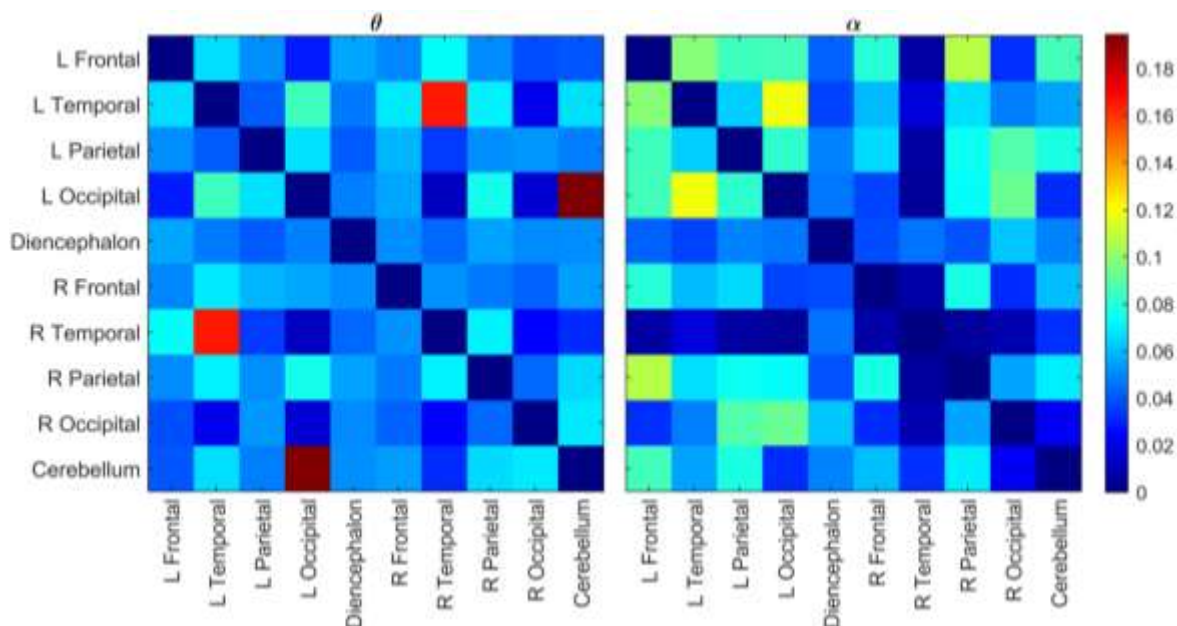
На матрице корреляций в полосе частот альфа-ритма для субъекта sub-0108 (правая матрица на рисунке 3) обращает на себя внимание тот факт, что корреляция левой затылочной доли со всеми остальными компартментами мозга равна нулю. Это означает, что в левую затылочную долю не было локализовано ни одного дипольного источника альфа ритма. Данная асимметрия была отмечена ранее в работе [16]. В этой матрице также имеется большое количество элементов, близких к 0.05. Корреляция между левой лобной долей и левой височной долей повыше, равна примерно 0.07. Резко выделяется корреляция между правой височной долей и промежуточным мозгом, она превышает 0.18. Правая затылочная доля сильно коррелирует (0.12) с промежуточным мозгом и правой височной долями. Правая теменная связана с левой теменной долей также на уровне 0.12. Корреляции мозжечка с левой теменной, правой теменной и правой лобной долями составляют примерно 0.09.



**Рис. 4.** Матрицы корреляций между компартментами мозга для субъекта sub-0108 в диапазонах частот бета и гамма. Величина корреляции обозначается цветом согласно легенде в правой части рисунка, компартменты мозга обозначены на осях X и Y, диапазон частот обозначен сверху каждой матрицы.

Рассмотрим матрицу корреляций в полосе частот бета ритма для субъекта sub-0108 с диагнозом СДВГ (левая матрица на Рисунке 4). Большинство элементов этой матрицы примерно равны 0.02, то есть корреляции практически всех рассматриваемых компартментов мозга слабые. Наибольшая корреляция (0.07) наблюдается между правой затылочной долей и левой височной долей. Корреляция между правой теменной и левой теменной долями равна 0.05. Корреляция между правой теменной и левой височной долей, между правой затылочной и левой теменной долями и между мозжечком и левой затылочной долей равна 0.04.

В полосе частот гамма ритма (правая матрица на рисунке 4) практически все корреляции меньше 0.02. Только корреляция между промежуточным мозгом и правой височной долей равна 0.04.



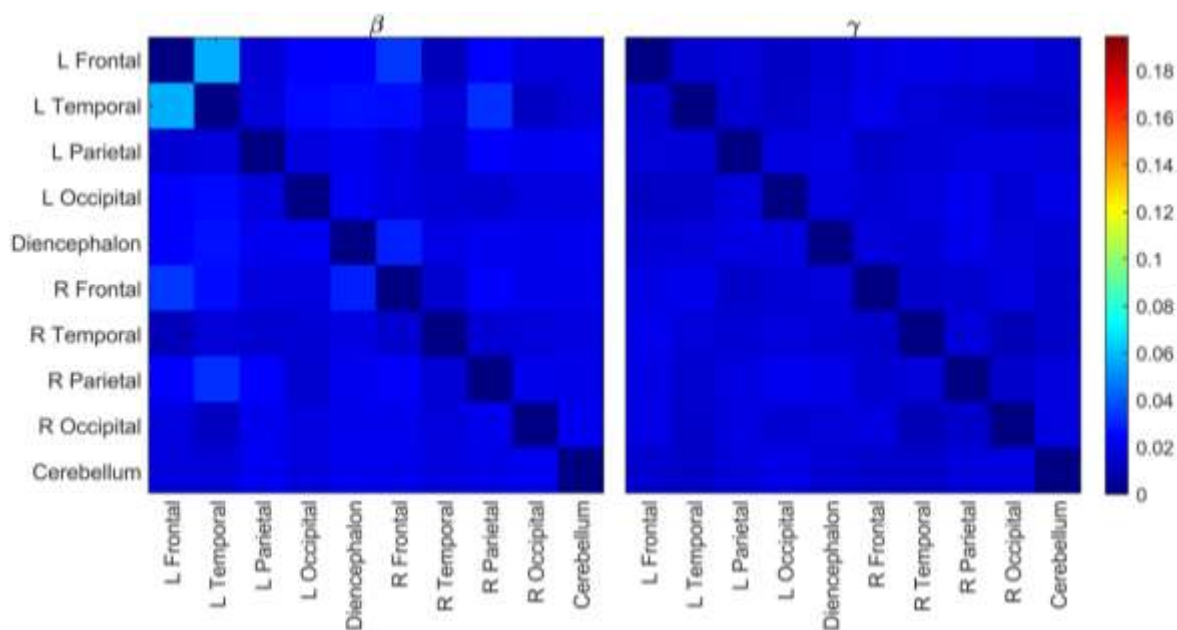
**Рис. 5.** Матрицы корреляций между компартаментами мозга для субъекта sub-0109 в диапазонах частот тета и альфа. Величина корреляции обозначается цветом согласно легенде в правой части рисунка, компарменты мозга обозначены на осях X и Y, диапазон частот обозначен сверху каждой матрицы.

Рассмотрим матрицу корреляций в полосе частот тета ритма для субъекта sub-0109 с диагнозом СДВГ (левая матрица на рисунке 5). Большинство элементов этой матрицы примерно равны 0.05, то есть корреляции рассматриваемых компарментов мозга относительно слабые. Самая высокая корреляция (0.19) наблюдается между мозжечком и левой затылочной долей. Также высокая корреляция (0.16) между правой и левой височными долями. Левая затылочная доля связана с левой височной и с правой теменной долями с корреляцией 0.08. Корреляция между левой затылочной и левой теменной долями, между левой височной и левой лобной долями, правой лобной и левой теменной долями, правой теменной и левой височной долями, между мозжечком и левой височной долей равна 0.07. Такая же корреляция наблюдается между правой теменной и правой височной долями, между мозжечком и правой теменной долей, между мозжечком и правой затылочной долей.

На матрице корреляций в полосе частот альфа ритма для субъекта sub-0109 (правая матрица на рисунке 5) выделяются две полосы относительно низких корреляций промежуточного мозга и правой височной доли со всеми остальными компартаментами мозга. Это означает, что в указанные области было локализовано небольшое число дипольных источников альфа ритма. Средние корреляции в этой матрице близки к 0.07. Самые высокие корреляции наблюдаются между левой затылочной и левой височной долями (0.12), между левой теменной и левой лобной долями (0.10), между левой височной и левой лобной долями (0.09). У субъекта sub-0109 также наблюдается асимметрия корреляций альфа ритма, но, в отличие от sub-0108, здесь более сильные связи обнаруживаются на левой стороне мозга.

Рассмотрим матрицу корреляций в полосе частот бета ритма для субъекта sub-0109 с диагнозом СДВГ (левая матрица на рисунке 6). Большинство элементов этой матрицы примерно равны 0.02, то есть корреляции практически всех рассматриваемых компарментов мозга слабые. Наибольшая корреляция (0.07) наблюдается между левой лобной и левой височной долей.

В полосе частот гамма ритма (правая матрица на рисунке 6) практически все корреляции меньше 0.02.



**Рис. 6.** Матрицы корреляций между компартаментами мозга для субъекта sub-0109 в диапазонах частот бета и гамма. Величина корреляции обозначается цветом согласно легенде в правой части рисунка, компарменты мозга обозначены на осях X и Y, диапазон частот обозначен сверху каждой матрицы.

По результатам изучения корреляций компарментов мозга двух субъектов с диагнозом СДВГ можно сделать следующие общие выводы. Корреляции в диапазонах частот тета и альфа в несколько раз превышают корреляции в диапазонах бета и гамма. У обоих субъектов наблюдается сильная асимметрия связей в полосе частот альфа ритма, у одного – правосторонняя, у другого – левосторонняя. Требуется дальнейшего изучения вопрос о выборе параметров для расчета корреляций, например, длительности эпохи для вычисления коэффициента корреляции. Уменьшение размера виртуальных электродов до физиологически значимых может позволить делать диагностические выводы о связях в мозге.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье был выполнен анализ данных магнитной энцефалографии и магнитно-резонансной томографии, полученных на пациентах с подтвержденным диагнозом синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Использовался метод, отображающий многоканальные временные ряды на трехмерное пространство эксперимента и преобразующий энцефалограмму в функциональную томограмму – набор легкоинтерпретируемых параметров, таких, как частота, пространственное положение дипольного источника, его направление, спектральная и электрическая мощность. Функциональная томограмма анализировалась методом виртуальных электродов, в котором каждому электроду ставился в соответствие один из основных компарментов индивидуального мозга. Таким образом, вся магнитная энцефалограмма разделялась на сигналы, производимые этими компартаментами. Построены матрицы корреляций между этими сигналами в основных диапазонах частот, изучены их свойства. Показана перспективность метода функциональной томографии и метода виртуальных электродов при изучении различных психических расстройств.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 17-29-02178, № 18-00-00619, № 18-00-00634 (К), № 19-07-00964, № 20-07-00733, № 20-07-00842.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saad J.F., Griffiths K.R., Korgaonkar M.S. A Systematic Review of Imaging Studies in the Combined and Inattentive Subtypes of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Front. Integr. Neurosci.* 2020. V. 14. Article No. 31. doi: [10.3389/fnint.2020.00031](https://doi.org/10.3389/fnint.2020.00031)
2. Sato J.R., Hoexter M.Q., Castellanos X.F., Rohde L.A. Abnormal brain connectivity patterns in adults with ADHD: a coherence study. *PLoS One.* 2012. V. 7. No. 9. Article No. e45671. doi: [10.1371/journal.pone.0045671](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045671)
3. Brockwell P.J., Davis R.A. *Time Series: Theory and Methods*. 2nd edition. New York: Springer-Verlag, 1991.
4. Sörös, P., Hoxhaj, E., Borel, P., Borel P., Sadohara C., Feige B., Matthies S., Müller H.H.O., Bachmann K., Schulze M., Philippen A. Hyperactivity/restlessness is associated with increased functional connectivity in adults with ADHD: a dimensional analysis of resting state fMRI. *BMC Psychiatry.* 2019. V. 19. Article No. 43. doi: [10.1186/s12888-019-2031-9](https://doi.org/10.1186/s12888-019-2031-9)
5. Sudre G., Szekely E., Sharp W., Kasperek S., Shaw P. Multimodal mapping of the brain's functional connectivity and the adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder. *PNAS.* 2017. V. 114. No. 44. P. 11787–11792. doi: [10.1073/pnas.1705229114](https://doi.org/10.1073/pnas.1705229114)
6. Robinson S.E., Vrba J. Functional neuroimaging by synthetic aperture magnetometry (SAM). In: *Recent Advances in Biomagnetism: Proceedings of the 11th International Conference on Biomagnetism*. Eds. Yoshimoto T., Kotani M., Kuriki S., Karibe H., Nakasato N. Sendai: Tohoku Univ. Press, 1998. P. 302–305.
7. Litvak V., Eusebio A., Jha A., Oostenveld R., Barnes G.R., Penny W.D., Zrinzo L., Hariz M.I., Limousin P., Friston K.J. et al. Optimized beamforming for simultaneous MEG and intracranial local field potential recordings in deep brain stimulation patients. *Neuroimage.* 2010. V. 50. № 4–3. P. 1578–1588. doi: [10.1016/j.neuroimage.2009.12.115](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.115)
8. Glasser M., Smith S., Marcus D., Andersson J.L.R., Auerbach E.J., Behrens T.E.J., Coalson T.S., Harms M.P., Jenkinson M., Moeller S. et al. The Human Connectome Project's neuroimaging approach. *Nat. Neurosci.* 2016. V. 19. P. 1175–1187. doi: [10.1038/nn.4361](https://doi.org/10.1038/nn.4361)
9. Michelini G., Jurgiel J., Bakolis I., Cheung C.H.M., Asherson P., Loo S.K., Jonna Kuntsi J., Mohammad-Rezazadeh I. Atypical functional connectivity in adolescents and adults with persistent and remitted ADHD during a cognitive control task. *Transl. Psychiatry.* 2019. V. 9. Article No. 137. doi: [10.1038/s41398-019-0469-7](https://doi.org/10.1038/s41398-019-0469-7)
10. Nunez P.L., Srinivasan R., Westdorp A.F., Wijesinghe R.S., Tucker D.M., Silberstein R.B., Cadusch P.J. EEG coherency. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1997. V. 103. P. 499–515. doi: [10.1016/s0013-4694\(97\)00066-7](https://doi.org/10.1016/s0013-4694(97)00066-7)
11. Palva S., Palva J.M. Discovering oscillatory interaction networks with M/EEG: challenges and breakthroughs. *Trends Cogn. Sci.* 2012. V. 16. P. 219–230. doi: [10.1016/j.tics.2012.02.004](https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.02.004)
12. Jang K.-M., Kim M.-S., Kim D.-W. The Dynamic Properties of a Brain Network During Spatial Working Memory Tasks in College Students With ADHD Traits. *Front. Hum. Neurosci.* 2020. V. 14. P. 580813. doi: [10.3389/fnhum.2020.580813](https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.580813)
13. Lachaux J.P., Rodriguez E., Martinerie J., Varela F.J. Measuring phase synchrony in brain signals. *Hum. Brain Mapp.* 1999. V. 8. P. 194–208.
14. Choi J.W., Jang K.M., Jung K.Y., Kim M.S., Kim K.H. Reduced theta-band power and phase synchrony during explicit verbal memory tasks in female, non-clinical individuals with schizotypal traits. *PLoS One.* 2016. V. 11. Article No. e0148272. doi: [10.1371/journal.pone.0148272](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148272)

15. Панкратова Н.М., Рыкунов С.Д., Бойко А.И., Молчанова Д.А., Устинин М.Н. Локализация спектральных особенностей энцефалограмм при психических расстройствах. *Математическая биология и биоинформатика*. 2018. Т. 13. № 2. С. 322–336. doi: [10.17537/2018.13.322](https://doi.org/10.17537/2018.13.322)
16. Устинин М.Н., Рыкунов С.Д., Бойко А.И., Маслова О.А., Панкратова Н.М. Изучение синдрома дефицита внимания и гиперактивности методом функциональной томографии по данным магнитной энцефалографии. *Математическая биология и биоинформатика*. 2019. Т. 14. № 2. С. 517–533. doi: [10.17537/2019.14.517](https://doi.org/10.17537/2019.14.517)
17. Llinás R., Ribary U., Jeanmonod D., Kronberg E., Mitra 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. 15222–15227. doi: [10.1073/pnas.96.26.15222](https://doi.org/10.1073/pnas.96.26.15222)
18. *Magnetism in medicine: a handbook*. Eds. Andra W. and Nowak H. Wiley-VCH, 2007. 630 p. doi: [10.1002/9783527610174](https://doi.org/10.1002/9783527610174)
19. 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.
20. 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.
21. Llinás R.R., Ustinin M., Rykunov S., Walton K.D., Rabello G.M., Garcia J., Boyko A., Sychev V. Noninvasive muscle activity imaging using magnetography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020. V. 117. No. 9. P. 4942–4947. doi: [10.1073/pnas.1913135117](https://doi.org/10.1073/pnas.1913135117)
22. Llinás R.R., Ustinin M.N. Frequency-pattern functional tomography of magnetoencephalography data allows new approach to the study of human brain organization. *Front. Neural Circuits*. 2014. V. 8. Article No. 43. doi: [10.3389/fncir.2014.00043](https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00043)
23. Llinás R.R., Ustinin M.N., Rykunov S.D., Boyko A.I., Sychev V.V., Walton K.D., Rabello G.M., Garcia J. Reconstruction of human brain spontaneous activity based on frequency-pattern analysis of magnetoencephalography data. *Front. Neurosci*. 2015. V. 9. Article No. 373. doi: [10.3389/fnins.2015.00373](https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00373)
24. Sarvas J. Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem. *Phys. Med. Biol*. 1987. V. 32. No. 1. P. 11–22. doi: [10.1088/0031-9155/32/1/004](https://doi.org/10.1088/0031-9155/32/1/004)
25. 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](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.028)
26. 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*. Eds.: Overy K., Peretz I., Zatorre R.J., Lopez L., Manjo M. Wiley-Blackwell, 2012. (Annals of the New York Academy of Sciences, V. 1252). ISBN: 978-1-573-31841-9.
27. 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](https://doi.org/10.17537/2014.9.464)
28. 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.

29. Frigo M., Johnson S.G. The Design and Implementation of FFTW3. *Proceedings of the IEEE*. 2005. V. 93. № 2. P. 216–231. doi: [10.1109/JPROC.2004.840301](https://doi.org/10.1109/JPROC.2004.840301)
30. Belouchrani A., Abed-Meraim K., Cardoso J.-F., Moulines E. A blind source separation technique using second-order statistics. *IEEE Trans. Signal Processing*. 1997. V. 45. P. 434–444. doi: [10.1109/78.554307](https://doi.org/10.1109/78.554307)
31. Рыкунов С.Д., Рыкунова Е.Д., Бойко А.И., Устинин М.Н. Программный комплекс «ВиртЭл» для анализа данных магнитной энцефалографии методом виртуальных электродов. *Математическая биология и биоинформатика*. 2019. Т. 14. № 1. С. 340–354. doi: [10.17537/2019.14.340](https://doi.org/10.17537/2019.14.340)
32. Fischl B. Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cereb. Cortex*. 2004. V. 14. No. 1. P. 11–22. doi: [10.1093/cercor/bhg087](https://doi.org/10.1093/cercor/bhg087)
33. Desikan R.S., Ségonne F., Fischl B., Quinn B.T., Dickerson B.C., Blacker D., Buckner R.L., Dale A.M., Maguire R.P., Hyman B.T., Albert M.S., Killiany R.J. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006. V. 31. No. 3. P. 968–980. doi: [10.1016/j.neuroimage.2006.01.021](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021)
34. Fischl B., Salat D.H., Van Der Kouwe A.J.W., Makris N., Ségonne F., Quinn B.T., Dale A.M. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage*. 2004. V. 23. P. 69–84. doi: [10.1016/j.neuroimage.2004.07.016](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.016)

Рукопись поступила в редакцию 22.10.2020, переработанный вариант поступил 26.12.2020.  
Дата опубликования 31.12.2020.

===== INFORMATION AND COMPUTER =====  
===== TECHNOLOGIES IN BIOLOGY AND MEDICINE =====

## Correlation of the Brain Compartments in the Attention Deficit and Hyperactivity Disorder Calculated by the Method of Virtual Electrodes from Magnetic Encephalography Data

Ustinin M.N., Rykunov S.D., Boyko A.I.

*Keldysh Institute of Applied Mathematics RAS, Moscow, Russia*

**Abstract.** New method to study the correlation of the human brain compartments based on the magnetic encephalography data analysis was proposed. The time series for the correlation analysis are generated by the method of virtual electrodes. First, the multichannel time series of the subject with confirmed attention deficit and hyperactivity disorder are transformed into the functional tomogram - spatial distribution of the magnetic field sources structure on the discrete grid. This structure is provided by the inverse problem solution for all elementary oscillations, found by the Fourier transform. Each frequency produces the elementary current dipole located in the node of the 3D grid. The virtual electrode includes the part of space, producing the activity under study. The time series for this activity is obtained by the summation of the spectral power of all sources, covered by the virtual electrode. To test the method, in this article we selected ten basic compartments of the brain, including frontal lobe, parietal lobe, occipital lobe and others. Each compartment was included in the virtual electrode, obtained from the subjects' MRI. We studied the correlation between compartments in the

frequency bands, corresponding to four brain rhythms: theta, alpha, beta, and gamma. The time series for each electrode were calculated for the period of 300 seconds. The correlation coefficient between power series was calculated on the 1 second epoch and then averaged. The results were represented as matrices. The method can be used to study correlations of the arbitrary parts of the brain in any spectral band.

**Key words:** *magnetic encephalography, spectral analysis, inverse problem solution, functional tomogram, virtual electrode, correlation, human brain rhythms.*