

УДК 612.823.5+159.91+51-76

Изучение синдрома дефицита внимания и гиперактивности методом функциональной томографии по данным магнитной энцефалографии

**Устинин М.Н.^{*}, Рыкунов С.Д., Бойко А.И., Маслова О.А.,
Панкратова Н.М.**

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

Аннотация. Предложен новый метод анализа данных магнитной энцефалографии, позволяющий преобразовать многоканальные временные ряды в пространственную структуру активности головного мозга. Задачей данной работы было применение метода к анализу магнитоэнцефалограмм субъектов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. Рассматривались экспериментальные данные, полученные на 275-канальных магнитных энцефалографах в Университете Макгилла и в Монреальском университете. Магнитные энцефалограммы спонтанной активности мозга регистрировались в течение 5 минут в магнитоизолированном помещении. Было выполнено преобразование Фурье полных временных рядов, что позволило получить детальные многоканальные спектры. Для всех спектральных компонент была решена обратная задача в приближении элементарного токового диполя и была построена функциональная структура электрической активности мозга в широкой полосе частот 0.3–50 Гц. Изучались спектральные и энергетические характеристики источников, генерирующих частоты, соответствующие стандартным ритмам энцефалографии, от дельта-ритма до гамма-ритма. Было найдено, что соотношения между спектральными характеристиками магнитоэнцефалограммы субъекта различны в разных экспериментах. Для характеристики соотношений между ритмами было предложено использовать суммарную электрическую мощность, производимую источниками в данной полосе частот. Был подробно рассмотрен дельта-ритм в полосе частот от 0.3 до 4 Гц. Найдено, что большинство дипольных источников дельта-ритма локализируются вне мозга, а их спектр соответствует гармоникам сердечного ритма. Сделан вывод о том, что в рассмотренных экспериментах дельта-ритм отражает сосудистую активность кровеносной системы головы субъекта. Для изучения пространственного распределения источников всех ритмов от тета до гамма были рассчитаны парциальные спектры основных разделов мозга. Парциальный спектр включает частоты, произведенные дипольными источниками, расположенными в области мозга, выделенной на магниторезонансной томограмме субъекта. Метод может быть применен для изучения энцефалограмм при различных психических расстройствах.

Ключевые слова: синдром дефицита внимания и гиперактивности, магнитная энцефалография, спектральный анализ, решение обратной задачи, парциальная спектроскопия мозга человека, ритмы электрической активности мозга.

* ustinin@impb.ru

ВВЕДЕНИЕ

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) по данным Американской академии педиатрии [1] является одним из наиболее распространенных психических расстройств у детей. При данном расстройстве наблюдается гиперактивность, невнимательность, сложности в обучении и пр. Несмотря на большое количество работ, посвященных СДВГ, причина патологии неизвестна. До сих пор не существует общепринятого нейро-биомаркера для диагностики СДВГ [2]. В работе [3] подчеркивается, что типология ЭЭГ детей с СДВГ существенным образом не отличается от таковой среди здоровых детей. Авторы работы [4] анализируют пролонгированные исследования ЭЭГ при СДВГ и предполагают, что СДВГ есть отставание в созревании центральной нервной системы. В своем исследовании авторы анализируют записи спонтанной активности субъектов с СДВГ в детстве и во взрослом возрасте, и сравнивают их с записями контрольных групп соответствующего возраста.

Причины развития СДВГ до сих пор неясны, поэтому различаются и часто противоречат друг другу подходы исследователей к лечению и диагностике этого расстройства. В одних работах говорится о том, что этот диагноз нельзя ставить раньше 12 лет [5], другие авторы настаивают на необходимости ранней диагностики и начала лечения, в том числе и медикаментозного, в возрасте 5–8 лет [6].

Несмотря на то, что отклонения на экспериментальных записях электрической активности головного мозга при СДВГ не удается выстроить в какую-либо систему, в работах с частотным анализом ЭЭГ показано, что у детей с СДВГ тета активность выше по сравнению с группой контроля детей такого же возраста [4, 7, 8]. Этот факт также может интерпретироваться как задержка функционального созревания структур головного мозга. В работах [3, 4, 9, 10] показано снижение активности в альфа диапазоне. Отмечается снижение активности в бета диапазоне [4, 8]. Кроме того, предлагается в качестве маркера СДВГ использовать отношение мощностей тета/бета диапазонов [11, 12].

Поскольку проявления СДВГ имеют симптомы, схожие с симптомами аутизма, необходимо отличать СДВГ от расстройств аутистического спектра. Этой проблеме посвящена работа [8]. В работе [13] изучалось пространственное распределение источников в полосе тета ритма при различных нейропсихиатрических расстройствах, включая аутизм.

Ранее нами [14] 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. Также было предложено использовать метод [15–17] для точного количественного анализа активности головного мозга при психических расстройствах.

Таким образом, исследование активности головного мозга у субъектов с СДВГ представляется актуальным, а построение функциональной томограммы, возможно, поможет понять причины расстройства СДВГ и выявить отличия от аутистического спектра.

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 [18]. В экспериментальных установках МЭГ используются сверхчувствительные антенны на основе квантовых интерферометров (СКВИДов), которые позволяют

регистрировать слабые магнитные поля на поверхности головы с высокой точностью [19]. Сотни каналов записывают временные ряды с частотой регистрации в сотни и тысячи герц. Экспериментальная установка располагается в магнитоизолированном помещении [20, 21].

В работе [15] был предложен метод анализа многоканальных данных в пространстве «частота-паттерн». Метод был использован для получения функциональной томограммы и анализа источников альфа-ритма в работах [17, 22]. В основе данного метода лежит детальный спектральный анализ всей активности мозга [16]. Он позволяет анализировать как вызванную [16], так и спонтанную [16, 17] 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 [16] показано, что карты поля элементарных источников спонтанной активности имеют простую структуру. Поэтому мы используем для каждого источника модель одного эквивалентного токового диполя [23]. 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.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ МАГНИТНОЙ ЭНЦЕФАЛОГРАФИИ

В данной работе мы анализировали два набора экспериментальных данных, полученных из открытого МЭГ-архива OMEGA [24]. 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 [25]. 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 [26].

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 алюминия, с помощью 275-канального магнитного энцефалографа (CTF Systems), испытуемый сидел прямо, частота дискретизации составляла 2400 Гц. Для подавления далеких шумов использовался синтетический градиометр 3-го порядка [27]. Собственные шумы прибора и далекие шумы записывались перед каждым сеансом измерений.

МЕТОД ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ТОМОГРАФИИ

Новый метод анализа многоканальных данных, основанный на преобразовании Фурье и анализе когерентности, был предложен в работе [15] для изучения различных сложных систем. Метод был применен к исследованию спонтанной активности головного мозга в [16, 17]. 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 [28]:

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

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 $\rho_{nk} = \sqrt{a_{nk}^2 + b_{nk}^2}$, $\varphi_{nk} = \text{atan2}(a_{nk}, b_{nk})$, и a_{nk}, b_{nk} – коэффициенты Фурье, вычисленные в (1).

Точность прямого и обратного преобразования Фурье, использованного в нашем подходе, можно проиллюстрировать тем фактом, что относительное отклонение между входной МЭГ и 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 ν_n во всех каналах:

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

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

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

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

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 ν_n .

Теоретические основы для реконструкции статичных функциональных сущностей (нейронных цепей, или источников) были изложены в [15, 16]. 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, [29]) 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:

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

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

Метод функциональной томографии реконструирует структуру системы путем анализа набора нормированных паттернов $\hat{\rho}_{nm}$. 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} , расположенным 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 ρ_{ijslk}^{tr} тестового паттерна $ijsl$ определяется по модели токового диполя в сферическом проводнике [23]:

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

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

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

Нормированный паттерн вычисляется как

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

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 $L_{\max} = 12$. Для всех диполей вычисляется набор нормированных паттернов по формуле (7):

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

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 $\hat{\rho}_{nm}$ (см. формулу (5)) вычисляется следующая функция, определяющая различие между этим паттерном и одним из тестовых паттернов:

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

где $\hat{\rho}_{ijslk}^{tr}$ – 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 χ для каждого паттерна $\hat{\rho}_{mn}$. Эта процедура определяет положение \mathbf{r}_{IJS} – решение 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 в изучаемой полосе частот.

Также возможно оценить распределение электрической мощности, производимой дипольными источниками, локализованными с помощью предложенного метода. Для этого рассмотрим узел сетки и направление тестового диполя, задаваемые числами (I, J, S, L) , которые были найдены минимизацией выражения (9). Представим искомый диполь в виде произведения

$$\mathbf{Q}_{IJSL} = Q_{IJSL}^0 \hat{\mathbf{Q}}_{IJSL}, \quad (10)$$

где Q_{IJSL}^0 – неизвестная амплитуда диполя, а $\hat{\mathbf{Q}}_{IJSL}$ – единичный вектор с известным направлением. Тогда можно записать приближенное равенство

$$\rho_{mnk} \approx Q_{IJSL}^0 \frac{\mu_0}{4\pi F^2} \left(\left(\hat{\mathbf{Q}}_{IJSL} \times \mathbf{r}_{ijs} \right) F - \left(\hat{\mathbf{Q}}_{IJSL} \times \mathbf{r}_{ijs}, \mathbf{r}_k \right) \nabla F \right) \cdot \mathbf{n}_k = Q_{IJSL}^0 G_{IJSLk}, \quad (11)$$

где ρ_{mnk} – элемент экспериментального паттерна, а функция G_{IJSLk} вычисляется в точке минимума (I, J, S, L) . Неизвестную амплитуду диполя можно оценить усреднением по всем каналам измерения:

$$Q_{IJSL}^0 = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K \frac{\rho_{mnk}}{G_{IJSLk}}, \quad (12)$$

а электрическая мощность искомого диполя будет пропорциональна $(Q_{IJSL}^0)^2$. Добавляя эту мощность к энергии, производимой ячейкой с координатами центра \mathbf{r}_{ijs} , можно получить электрическую функциональную томограмму вместо спектральной. В обоих видах томограмм координаты источников совпадают, а их яркости различаются, так как более удаленные от датчиков диполи имеют бóльшую амплитуду при той же спектральной мощности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В работе анализировались четыре магнитных энцефалограммы (МЭГ) и две магнитно-резонансных томограммы (МРТ) из базы OMEGA [24]. Две энцефалограммы для субъекта sub-0109 были записаны в один день, а две энцефалограммы для субъекта sub-0108 – с интервалом в один год. Были вычислены многоканальные Фурье-спектры и проведена первичная оценка результатов. Как правило, в энцефалографии рассматривают следующие полосы частот, или ритмы: дельта – 0.3–4 Гц, тета – 4–8 Гц, альфа – 8–13 Гц, бета1 – 13–25 Гц, бета2 – 25–35 Гц, гамма – 35–50 Гц. Во всех экспериментах было найдено, что сигнал в полосе частот дельта ритма (0.3–4 Гц) имеет большую амплитуду, составляет значительную долю в общей энергии МЭГ и имеет характерный спектр. Поэтому была поставлена задача более подробного изучения дельта ритма. На рисунке 1,а показана карта магнитного поля на одной из частот с максимальной амплитудой. Эта карта представляет собой проекцию на плоскость шлемовидного массива измерительных катушек (сенсоров магнитного поля), охватывающего всю голову испытуемого. Из рисунка следует, что максимальное по модулю поле регистрируется сенсорами, расположенными на переднем левом и переднем правом краях шлема, на уровне скуловых костей. Моделирование магнитного поля и решение обратной задачи для такой карты поля дают локализацию источника в области носоглотки.

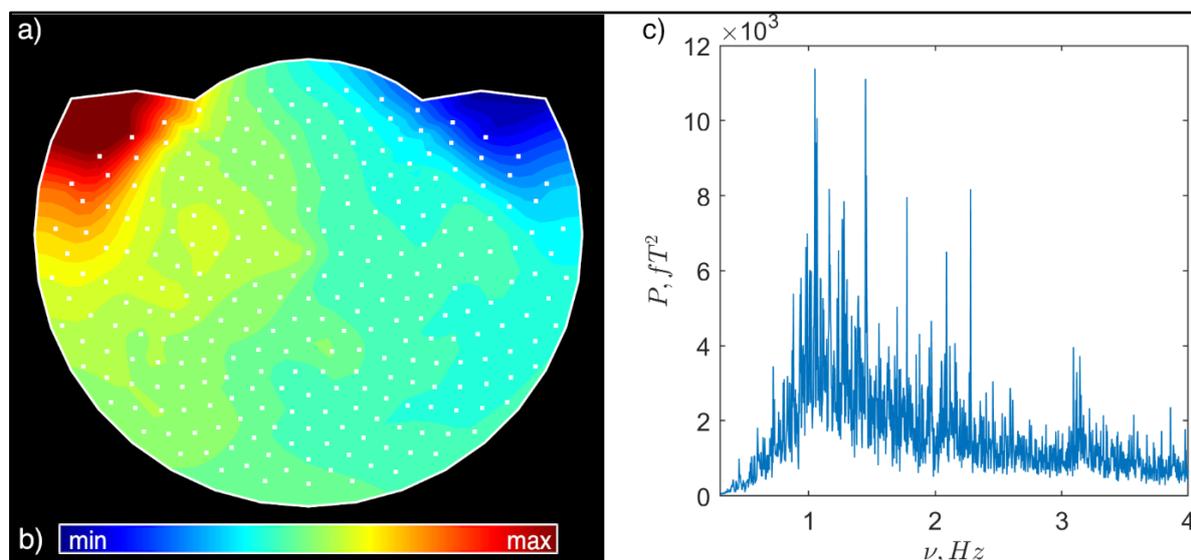


Рис. 1. Амплитудные и спектральные характеристики магнитной энцефалограммы в полосе частот 0.3–4 Гц, для испытуемого sub-0109 из базы OMEGA [24]. **а** – карта магнитного поля на частоте 1.1 Гц, соответствующей максимуму спектра. Положения измерительных катушек обозначены белыми точками, величина магнитного поля отображается цветом в соответствии с легендой **б**. На панели **с** изображен суммарный по всем каналам спектр мощности в той же полосе частот.

На рисунке 1,с представлен спектр мощности в полосе дельта ритма, суммарный по всем каналам. Этот спектр имеет характерный максимум около 1.1 Гц, что соответствует частоте сердечных сокращений 66 ударов в минуту. Также наблюдаются несколько следующих гармоник сердечного ритма. Можно сделать вывод о том, что основная мощность в полосе дельта ритма имеет сердечно-сосудистое происхождение.

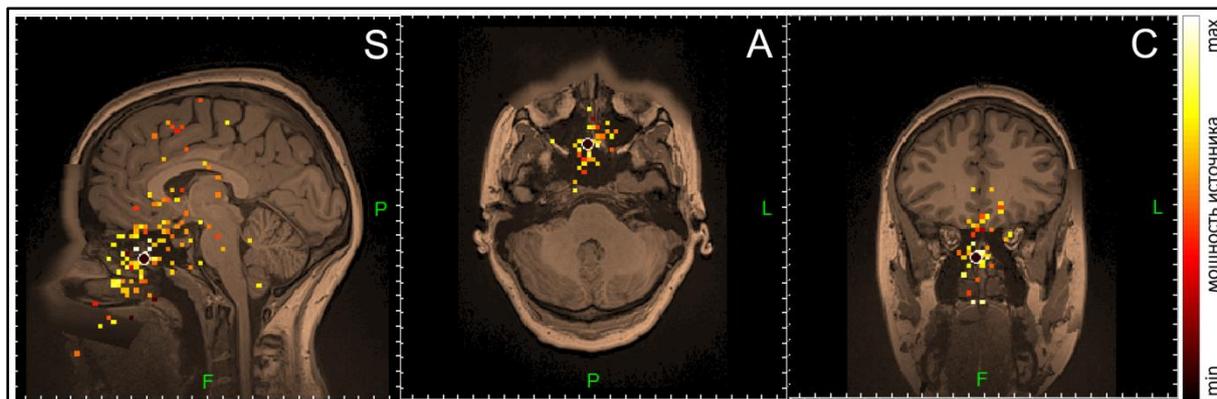


Рис. 2. Функциональная томограмма в полосе частот 0.3–4 Гц, показанная совместно с магнитно-резонансной томограммой испытуемого sub-0109 из базы OMEGA [24]. Мощность источников отображается цветом в соответствии с легендой (справа). Представлены стандартные томографические сечения: сагитальное (S), аксиальное (A) и корональное (C).

Для оценки пространственного положения источников использовался метод функциональной томографии, описанный выше. На рисунке 2 функциональная томограмма дельта ритма изображена совместно с анатомической структурой мозга (МРТ). Видно, что большое количество мощных источников расположено вне мозга. При этом источники, попадающие в мозг, также могут быть обусловлены работой сосудов. Этот вопрос требует дополнительного рассмотрения и может быть изучен предложенным методом. На основе проведенного исследования можно сделать вывод о том, что магнитная энцефалограмма в полосе частот дельта ритма не имеет отношения к исследуемому в данной работе явлению и должна быть исключена из дальнейшего рассмотрения.

На следующем этапе анализа данных были рассмотрены общие спектральные свойства магнитных энцефалограмм. Изучалось соотношение между суммарными энергиями в следующих диапазонах частот: тета – 4–8 Гц, альфа – 8–13 Гц, бета1 – 13–25 Гц, бета2 – 25–35 Гц, гамма – 35–50 Гц. Спектральная энергия в каждом диапазоне рассчитывалась суммированием квадратов Фурье-амплитуд частотных компонент, попадающих в этот диапазон. Далее вычислялась суммарная энергия, и определялась доля каждого диапазона в процентах. Результаты представлены на рисунках 3,а и 4,а.

С использованием формул (10)–(12) были вычислены амплитуды токовых диполей для всех частот магнитной энцефалограммы. Электрическая энергия в каждом диапазоне рассчитывалась суммированием квадратов амплитуд токовых диполей частотных компонент, попадающих в этот диапазон. Далее вычислялась суммарная энергия, и определялась доля каждого диапазона в процентах. Результаты представлены на рисунках 3,б и 4,б.

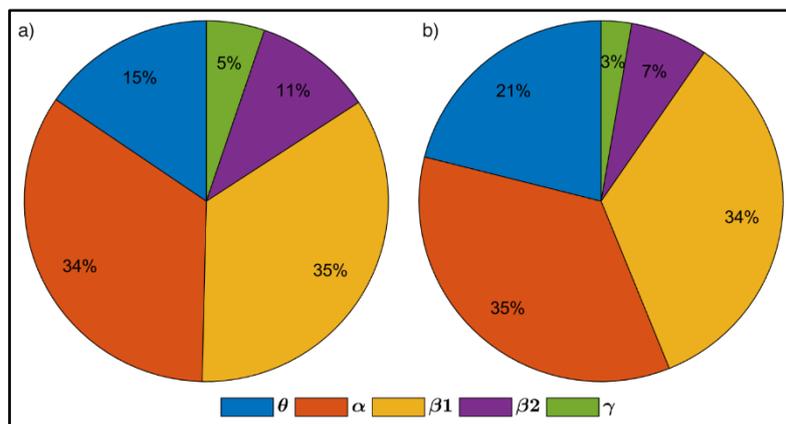


Рис. 3. Относительная доля различных диапазонов частот в магнитной энцефалограмме испытуемого sub-0108 из базы OMEGA [24]. **а)** – доли спектральных мощностей; **б)** – доли электрических мощностей.

Сравнительный анализ диаграмм рисунка 3 позволяет сделать следующий вывод о магнитной энцефалограмме испытуемого sub-0108: относительные доли различных диапазонов примерно равны, особенно это справедливо для наиболее мощных ритмов альфа и бета 1. Наблюдаемые различия могут быть объяснены различной глубиной залегания источников в мозге, и, соответственно, различным расстоянием между диполями и датчиками поля.

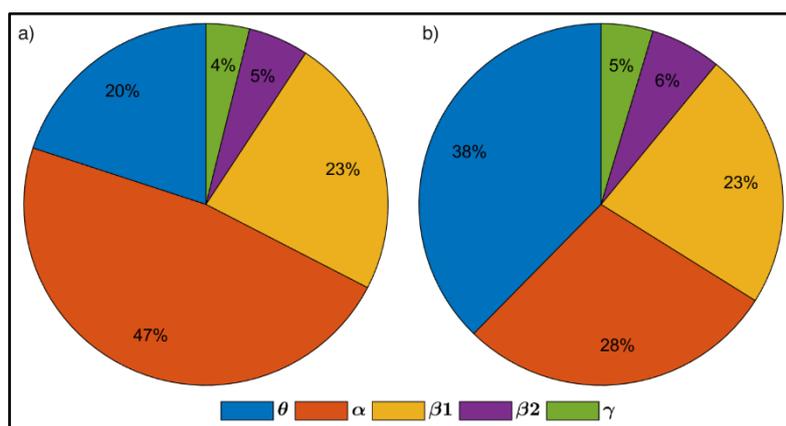


Рис. 4. Относительная доля различных диапазонов частот в магнитной энцефалограмме испытуемого sub-0109 из базы OMEGA [24]. **а)** – доли спектральных мощностей; **б)** – доли электрических мощностей.

Диаграммы, представленные на рисунке 4, показывают большое различие в соотношении между энергиями тета и альфа у испытуемого sub-0109. Это явление может объясняться глубоким залеганием источников тета ритма и/или положением испытуемого в приборе. Мы полагаем, что электрическая мощность, рассчитываемая по решениям обратной задачи, является более точной характеристикой, так как она определяется свойствами изучаемого мозга и не зависит от положения субъекта. Отметим, что у испытуемого sub-0109 очень велика мощность тета ритма, что является одним из предполагаемых маркеров СДВГ. Для дальнейшего изучения вопроса о пространственном положении источников в рассматриваемых экспериментах мы применили метод парциальной спектроскопии мозга по данным магнитной энцефалографии.

Под парциальным спектром понимается набор частот и коэффициентов преобразования Фурье, принадлежащих источникам, расположенным в заданной

области пространства. Основные принципы и метод расчета парциальных спектров были изложены в работе [30]. Первым шагом расчета таких спектров является сегментация магнитно-резонансной томограммы (МРТ) – анатомической структуры мозга данного субъекта. Для этой цели использовалась программа Freesurfer [31–33] (<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 формируют парциальный спектр рассматриваемого раздела мозга.

В таблице 1 показано распределение спектральной мощности по полосам частот в различных отделах головного мозга в процентах относительно всего сигнала для испытуемого sub-0108. Полужирным шрифтом выделены значения, превышающие 1 % общей мощности. По этим данным можно сделать вывод о локализации тета-ритма в лобных долях обоих полушарий (больше справа), тогда как локализация источников тета-активности в норме определяется в затылочной коре и височной зоне [13].

Таблица 1. Распределения спектральных мощностей по полосам частот и разделам головного мозга для испытуемого sub-0108 в процентах

Раздел мозга	Полоса частот				
	тета	альфа	Бета 1	Бета 2	Гамма
Левое полушарие, лобная доля	1.46	2.98	6.03	2.04	0.81
Правое полушарие, лобная доля	2.07	5.76	6.40	2.53	0.83
Левое полушарие, височная доля	0.07	0.04	0.07	0.01	0.05
Правое полушарие, височная доля	0.14	0.22	0.06	0.01	0.03
Левое полушарие, затылочная доля	0.02	0.00	0.01	0.02	0.09
Правое полушарие, затылочная доля	0.06	0.01	0.06	0.00	0.02
Левое полушарие, теменная доля	0.31	0.97	0.38	0.05	0.10
Правое полушарие, теменная доля	0.49	3.66	0.71	0.05	0.08
Мозжечок	0.40	0.22	0.14	0.05	0.22
Промежуточный мозг (диэнцефалон)	0.25	0.41	0.49	0.17	0.09

Альфа-ритм в норме генерируется в затылочной и теменной части мозга [13]. В данном случае присутствует асимметрия альфа ритма, заметно усиление спектральной мощности в лобных долях обоих полушарий, но больше справа. В теменных долях мощность альфа ритма также значительно выше справа, но ниже, чем в лобной доле правого полушария.

Суммарная мощность в таблице 1 составляет 42.5 % от общей мощности магнитной энцефалограммы. Эта мощность генерируется источниками, локализованными в мозге. Остальная энергия МЭГ представляет собой сигналы, производимые из других мест головы или внешние шумы.

Рисунок 5 иллюстрирует форму парциальных спектров магнитной энцефалограммы, генерируемых основными разделами мозга испытуемого sub-0108.

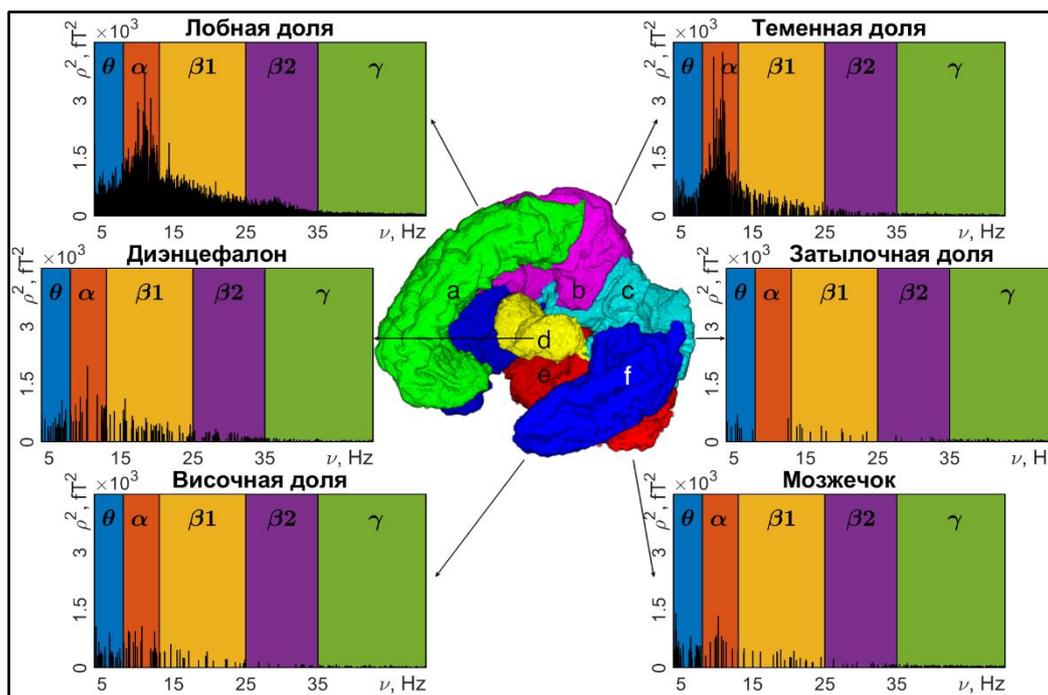


Рис. 5. Парциальные спектры основных разделов мозга в полосе частот 4–50 Гц для испытуемого sub-0108 из базы OMEGA [24]. Показаны следующие доли мозга, выделенные по данным МРТ: **а)** лобная, **б)** теменная, **в)** затылочная, **д)** промежуточный мозг, **е)** мозжечок, **ф)** височная доля. На соответствующих парциальных спектрах цветом выделены основные полосы частот (ритмы), изучаемые в энцефалографии: тета (4–8 Гц), альфа (8–13 Гц), бета 1 (13–25 Гц), бета 2 (25–35 Гц), гамма (35–50 Гц).

В таблице 2 показано распределение спектральной мощности по полосам частот в различных отделах головного мозга в процентах относительно всего сигнала для испытуемого sub-0109. Полужирным шрифтом выделены значения, превышающие один процент общей мощности. Здесь, как и в предыдущем эксперименте, наблюдается асимметрия в полушариях спектральной мощности тета и, особенно, альфа ритмов.

Генерация тета ритма преобладает в лобных долях, больше справа, в теменной доле правого полушария, а также в промежуточном мозге.

Генерация альфа ритма в этом эксперименте сильно отличается по уровню мощности от sub-0108. Мощность в лобных долях почти в два раза ниже аналогичных значений эксперимента sub-0108, а генерация в теменной доле правого полушария альфа ритма почти в три раза превосходит мощность альфа активности в теменной доле левого полушария. При этом мощность активности с локализацией в теменные доли выше мощности в лобных долях в 4–5 раз. Также, в сравнении с sub-0108, мощность альфа ритма значительно определяется в промежуточном мозге.

Таблица 2. Распределения спектральных мощностей по полосам частот и разделам головного мозга для испытуемого sub-0109 в %

Раздел мозга	Полоса частот				
	тета	альфа	Бета 1	Бета 2	Гамма
Левое полушарие, лобная доля	1.96	1.69	1.40	0.56	0.55
Правое полушарие, лобная доля	2.62	3.42	1.57	0.81	0.62
Левое полушарие, височная доля	0.15	0.11	0.18	0.05	0.05
Правое полушарие, височная доля	0.20	0.10	0.20	0.04	0.05
Левое полушарие, затылочная доля	0.01	0.17	0.13	0.03	0.07
Правое полушарие, затылочная доля	0.26	0.62	0.30	0.08	0.04
Левое полушарие, теменная доля	0.89	6.83	1.12	0.23	0.24
Правое полушарие, теменная доля	1.58	17.21	2.48	0.42	0.26
Мозжечок	0.37	0.55	1.28	0.26	0.16
Промежуточный мозг (диэнцефалон)	2.03	1.52	2.06	0.59	0.37

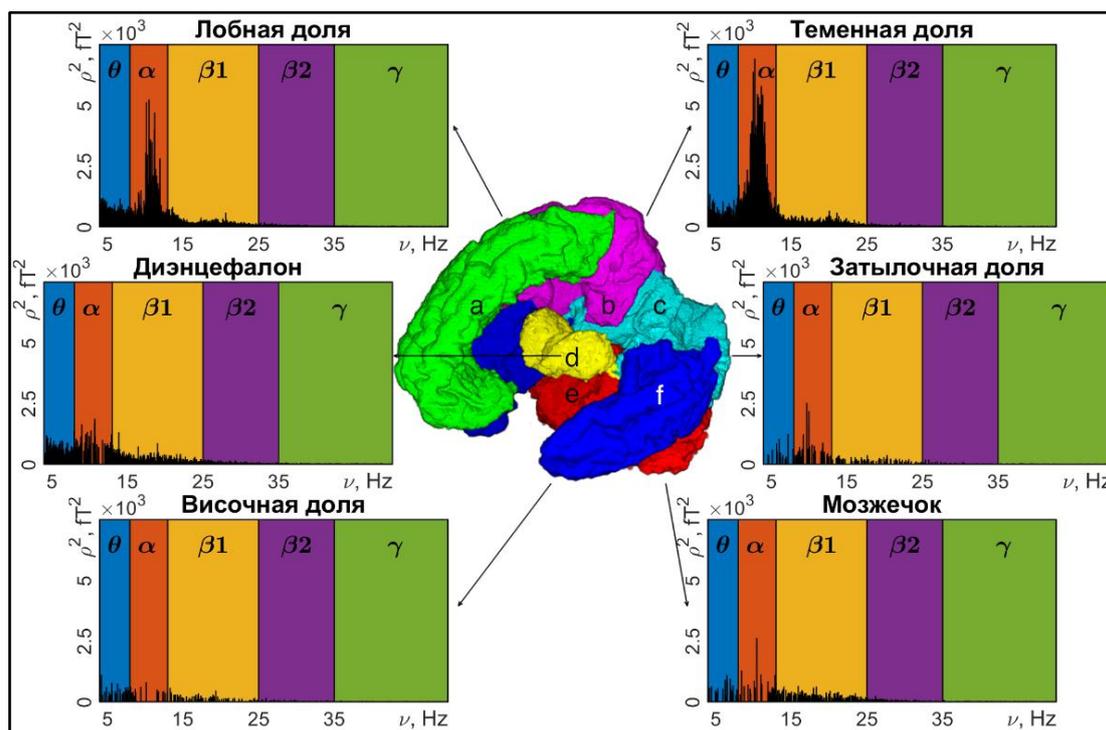


Рис. 6. Парциальные спектры основных разделов мозга в полосе частот 4–50 Гц для испытуемого sub-0109 из базы OMEGA [24]. Показаны следующие доли мозга, выделенные по данным МРТ: а) лобная, б) теменная, в) затылочная, д) промежуточный мозг, е) мозжечок, ф) височная доля. На соответствующих парциальных спектрах цветом выделены основные полосы частот (ритмы), изучаемые в энцефалографии: тета (4–8 Гц), альфа (8–13 Гц), бета 1 (13–25 Гц), бета 2 (25–35 Гц), гамма (35–50 Гц).

Бета ритм локализацией основной мощности отличается от нормы, когда он регистрируется преимущественно в передних и центральных областях. В данном случае, генерация в этом диапазоне частот локализуется, прежде всего, в теменную долю правого полушария и промежуточный мозг. Мощность бета активности в лобных долях, теменной доли левого полушария, а также, в мозжечке примерно одного уровня.

Таким образом, значительная асимметрия, с увеличением спектральной мощности справа, присутствует в тета, альфа и бета диапазонах частот.

В таблице 2 суммарная мощность составляет 58 % от общей мощности магнитной энцефалограммы. Эта мощность генерируется источниками, локализованными в мозге. Остальная энергия МЭГ представляет собой сигналы, производимые из других мест головы или внешние шумы.

На рисунке 6 показаны парциальные спектры магнитной энцефалограммы, генерируемые основными разделами мозга испытуемого sub-0109.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В качестве основного средства анализа магнитных энцефалограмм при психических расстройствах предлагается использовать метод функциональной томографии по данным магнитной энцефалографии. Этот метод без потерь информации отображает многоканальные временные ряды МЭГ на трехмерное пространство эксперимента и преобразует энцефалограмму в набор легко интерпретируемых параметров, таких, как частота, пространственное положение дипольного источника, его направление, спектральная и электрическая мощность. Применение метода к анализу данных субъектов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности позволило выявить и исключить из рассмотрения сердечно-сосудистые артефакты в полосе частот дельта ритма. Рассмотрены относительные доли различных диапазонов спектральной и электрической мощности МЭГ, предложено использовать электрическую мощность как более точную характеристику индивидуального мозга. Детально изучены парциальные спектры электрической активности субъектов с СДВГ, выявлены особенности пространственного распределения различных ритмов мозга, рассчитана доля сигнала, производимого мозгом, в общей мощности энцефалограммы. Можно сделать вывод о перспективности метода функциональной томографии и парциальной спектроскопии мозга при изучении различных психических расстройств.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 17-29-02178, 17-07-00677, 17-07-00686, 18-00-00619, 18-00-00634 (К), 19-07-00964.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American academy of pediatrics. Clinical practical guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention deficit / hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2000. V. 105. P. 1158–1170.
2. Sáenz A., Villemonteix T., Isabelle Massat I. Structural and functional neuroimaging in attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2019. V. 61. No. 4. P. 399–405.
3. Горбачевская Н.Л., Заваденко Н.Н., Якупова Л.П., Сорокин А.Б., Суворинова Н.Ю., Григорьева Н.В., Соколова Т.В. Электрофизиологическое исследование детской гиперактивности. *Физиология человека*. 1996. Т. 22. № 5. С. 49–56.
4. Clarke A.R, Barry R.J, Johnstone S.J., McCarthy R., Selikowitz M. EEG development in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: From child to adult. *Clinical Neurophysiology*. 2019. V. 130. P. 1256–1262.

5. American Psychiatric Association. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. P. 87–122.
6. Пилина Г.С., Шнайдер Н.А. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017. Т. 1. С. 107–114. doi: [10.20333/2500136-2017-1-107-114](https://doi.org/10.20333/2500136-2017-1-107-114).
7. Liechti M., Valko L., Muller U., Dohnert M., Drechsler R., Steinhausen H., Brandeis D. Diagnostic value of resting electroencephalogram in attention-deficit/ hyperactivity disorder across the lifespan. *Brain Topogr.* 2013. V. 26. P. 135–151.
8. Lau-Zhu A., Fritz A., McLoughlin G. Overlaps and distinctions between attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in young adulthood: Systematic review and guiding framework for EEG-imaging research. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2019. V. 96. P. 93–115.
9. Barry R., Clarke A., Johnstone S., McCarthy R., Selikowitz M. Electroencephalogram theta/beta ratio and arousal in AD/HD: evidence of independent processes. *Biol. Psychiatry*. 2009. V. 66. P. 398–401.
10. Barry R., Clarke A., Johnstone S., McCarthy R., Selikowitz M., MacDonald B., Dupuy F. Caffeine effects on resting-state electrodermal levels in AD/HD suggest an anomalous arousal mechanism. *Biol. Psychol.* 2012. V. 89. P. 606–608.
11. Clarke A.R., Barry R.J., McCarthy R., Selikowitz M., Magee C.A., Johnstone S.J., Croft R.J. Quantitative EEG in low IQ children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin. Neurophysiol.* 2006. V. 117. P. 1708–1714.
12. Lubar J. Discourse on the development of EEG diagnostics and biofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorders. *Biofeedback Self Regul.* 1991. V. 16. P. 201–225.
13. Schulman J.J., Cancro R., Lowe S., Lu F., Walton K.D., Llinas R.R. Imaging of thalamocortical dysrhythmia in neuropsychiatry. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2011. V. 5. Article No. 69. doi: [10.3389/fnhum.2011.00069](https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00069).
14. 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).
15. Llinás R.R., Ustinin M.N. Precise Frequency-Pattern Analysis to Decompose Complex Systems into Functionally Invariant Entities: U.S. Patent. *US Patent App. Publ.* 20160012011 A1. 01/14/2016.
16. 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).
17. 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).
18. 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).
19. *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).

20. 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.
21. 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.
22. Устинин М.Н., Рыкунов С.Д., Бойко А.И., Маслова О.А., Волтон К.Д., Линас Р.Р. Оценка направлений элементарных источников альфа-ритма методом функциональной томографии мозга человека по данным магнитной энцефалографии. *Математическая биология и биоинформатика*. 2018. Т. 13. № 2. С. 426–436. doi: [10.17537/2018.13.426](https://doi.org/10.17537/2018.13.426).
23. Sarvas J. Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem. *Phys. Med. Biol.* 1987. V. 32. № 1. P. 11–22. doi: [10.1088/0031-9155/32/1/004](https://doi.org/10.1088/0031-9155/32/1/004).
24. 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).
25. 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: *Presented at the The Neurosciences and Music IV: Learning and Memory Conference*. Edinburgh, UK, 2011.
26. 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).
27. 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.
28. 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).
29. 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).
30. Рыкунов С.Д., Устинин М.Н., Полянин А.Г., Сычев В.В., Линас Р.Р. Комплекс программ для расчета парциальных спектров головного мозга человека. *Математическая биология и биоинформатика*. 2016. Т. 11. № 1. С. 127–140. doi: [10.17537/2016.11.127](https://doi.org/10.17537/2016.11.127).
31. Fischl B. Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cereb. Cortex*. 2004. V. 14. No. 1. P. 11–22.
32. 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.
33. 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. No. 1. P. 69–84.

Рукопись поступила в редакцию 09.08.2019, переработанный вариант поступил 31.10.2019.
Дата опубликования 12.11.2019.