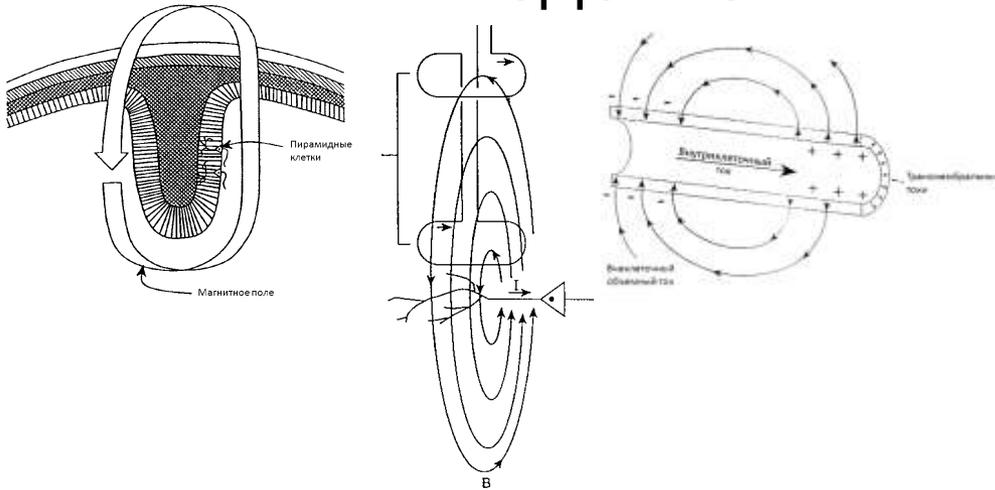


Локализация источников биомагнитной активности мозга

Махортых С.А., Лыжко Е.В.

Институт математических проблем биологии РАН,
Пушино

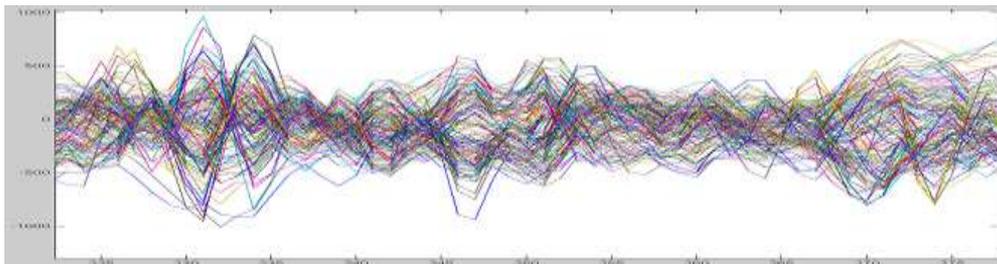
Введение



Магнитная энцефалография (МЭГ) – быстро развивающаяся область экспериментального изучения высшей нервной деятельности человека, функциональных областей мозга и диагностики различных патологий.

Сложности использования предлагаемых в МЭГ подходов связаны

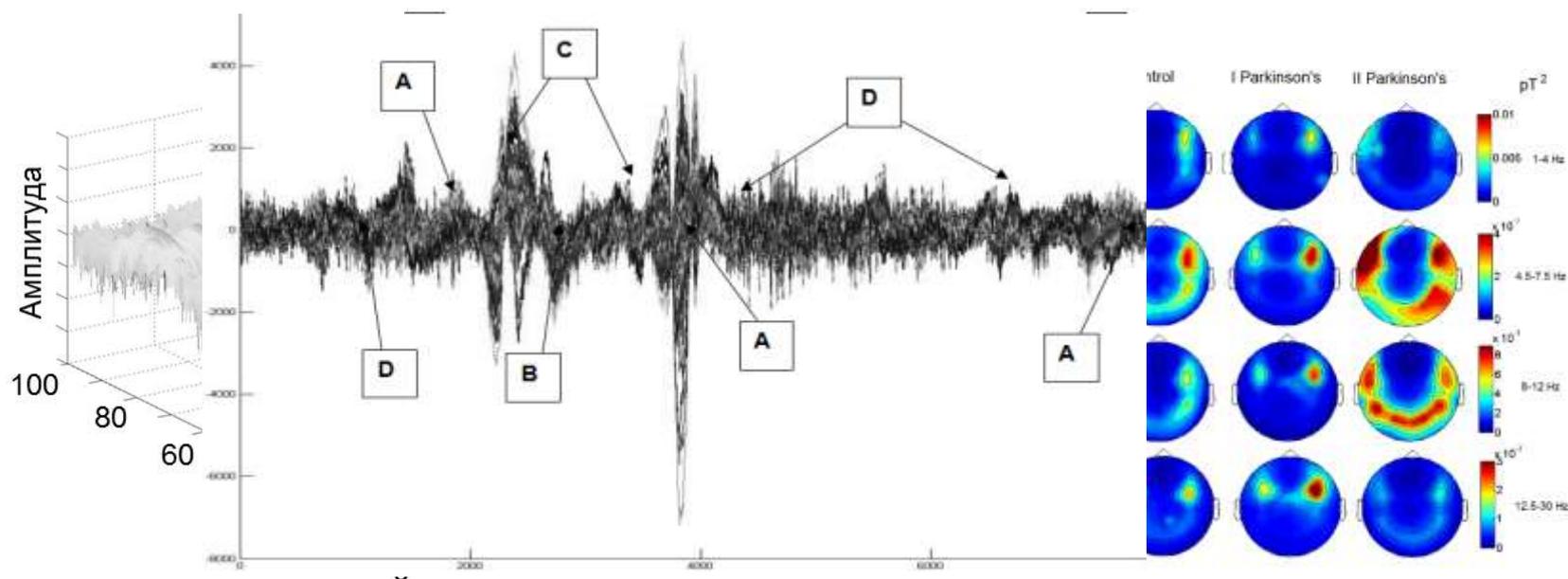
- с чрезвычайной слабостью как спонтанных, так и вызванных магнитных полей, возбуждаемых в мозге токовыми источниками;
- высоким уровнем шума, влиянием посторонних источников в мозге на изучаемую активность;
- высокой стоимостью необходимого экспериментального оборудования;
- сложностью измеряемых сигналов.



Напряженность магнитного поля	Источник
10^{11}	Постоянное магнитное поле Земли
10^{10}	Городской фон
10^9	Легкие
10^8	Пищеварительная система
10^7	Кардиограмма
10^6	Эпилептическая и спонтанная
10^5	активность
10^4	Кортикальная вызванная активность
10^3	SQUID шум
10^2	Вызванная активность клеток ствола головного мозга
10	
1	Магнитная энцефалография

- ✓ **Магнитное поле в сравнении с электрическим испытывает значительно меньшие искажения на внутричерепных неоднородностях и покрывающих тканях, что существенно повышает точность локализации источников и снижает требования к знанию структуры внутричерепной среды.**

Перспективы использования спектральных подходов



Признаки отклонения энцефалограмм от нормы:

- замедление, т.е. снижение частоты и/или угнетение альфа-ритма и повышенное содержание тета- и дельта-активности ;
- десинхронизация в виде угнетения альфа-ритма и повышения содержания бета-активности;
- уплощение, включающее уменьшение амплитуды и пониженное содержание высокочастотной активности;
- появление патологических, не свойственных норме волновых форм, прежде всего, высокоамплитудных всплесков, пиков, комплексов пик-волна;
- частотная рассинхронизация источников, возможность сведения задачи с несколькими источниками к задаче с одним источником.

Цели и задачи

- Построить систему спектральных методов описания и анализа записей биомагнитной активности мозга, разбиения записей на участки, соответствующие различным типам активности (распознавание режима функционирования системы);
- Снизить влияние негативных аспектов МЭГ для максимального использования ее достоинств;
- Реализация результатов анализа в задачах локализации источников биомагнетизма и диагностики патологий.

Описание данных и схема анализа

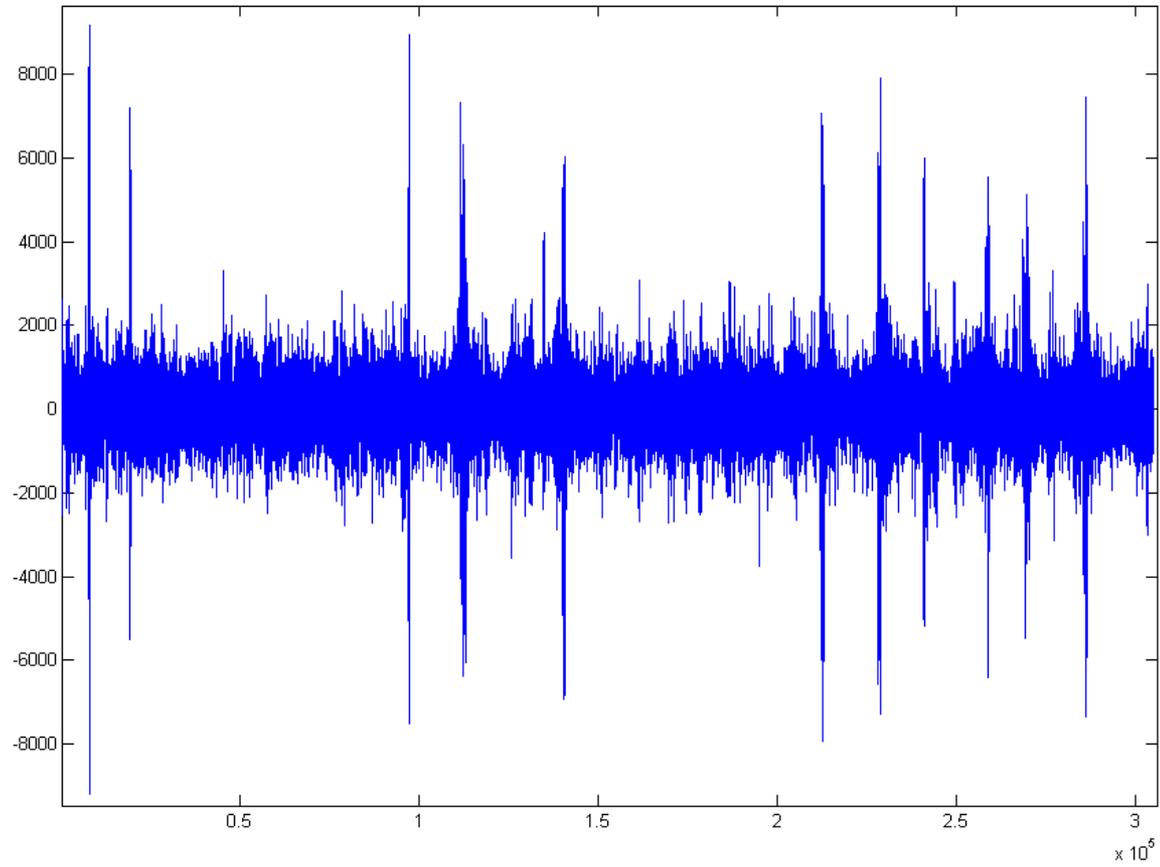
- Рассматривались три типа измерений: 1) у контрольной группы здоровых испытуемых; 2) спонтанной биомагнитной активности у пациентов, страдающих различными типами паркинсонизма; 3) снималась магнитная энцефалограмма при аудиторной стимуляции.
- Измеряемый сигнал представлял собой пространственно-временную структуру: 148-мерный вектор измерений в 148 точках на поверхности головы, развернутый во временной ряд с частотой опроса датчиков 500 Гц. Исходные данные можно представить в виде двух числовых матриц **A** и **B**, характерная величина для длины временного ряда T составляет в среднем 3×10^5 отсчетов. Интервал между временными отсчетами в соответствии с частотой опроса – 1/500 секунды. В столбце i , строке j матрицы **A** содержатся значения магнитного поля в момент времени t_j для i -го из 148 датчиков. В матрице **B** записаны трехмерные координаты 148 датчиков.

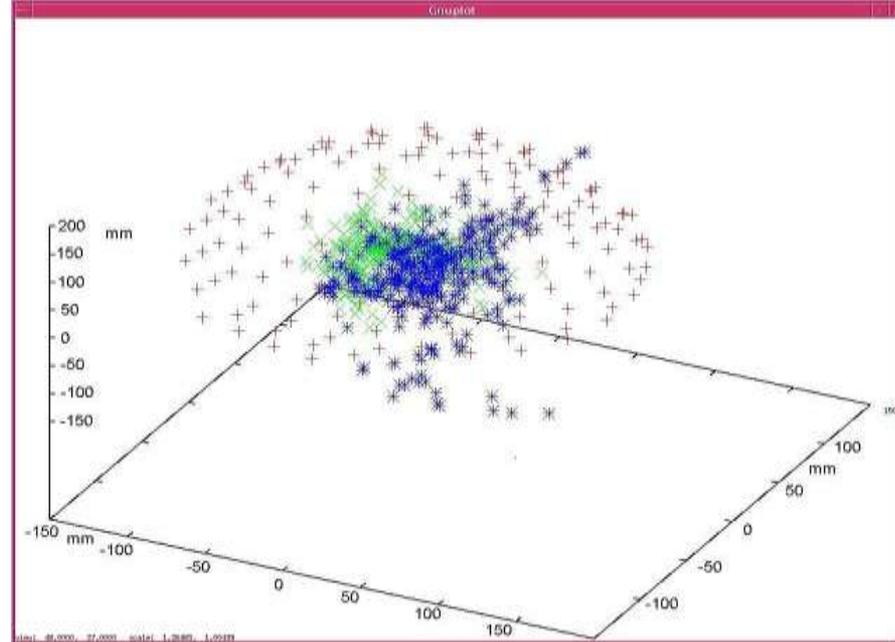
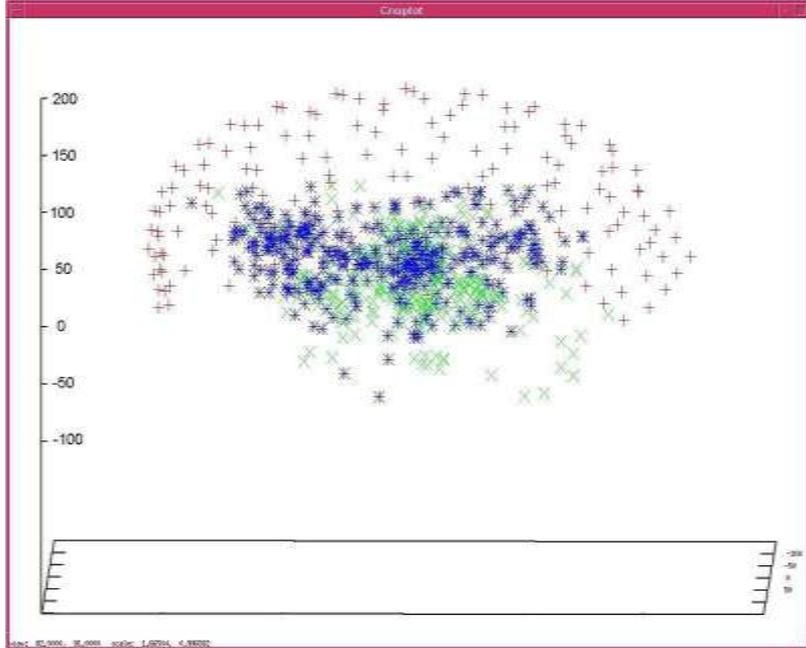


Общая структура метода

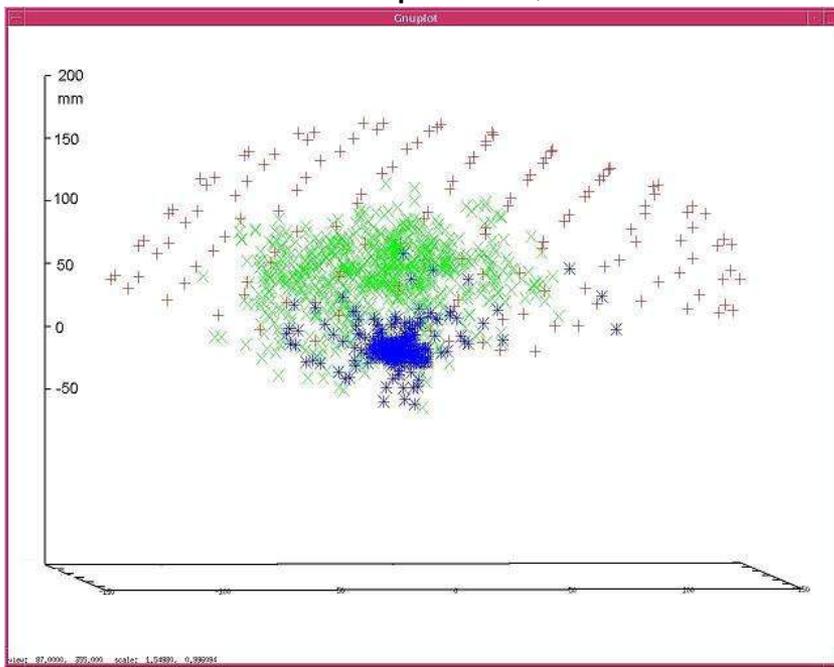


МЭГ





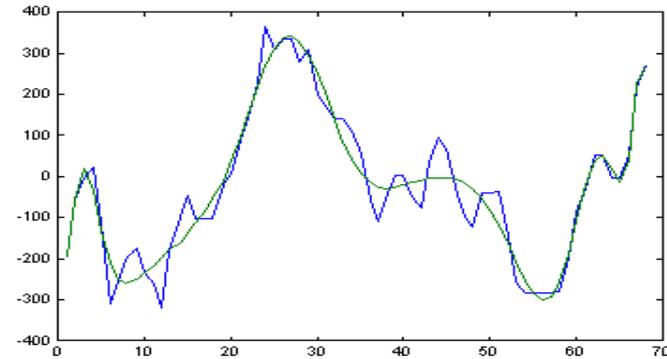
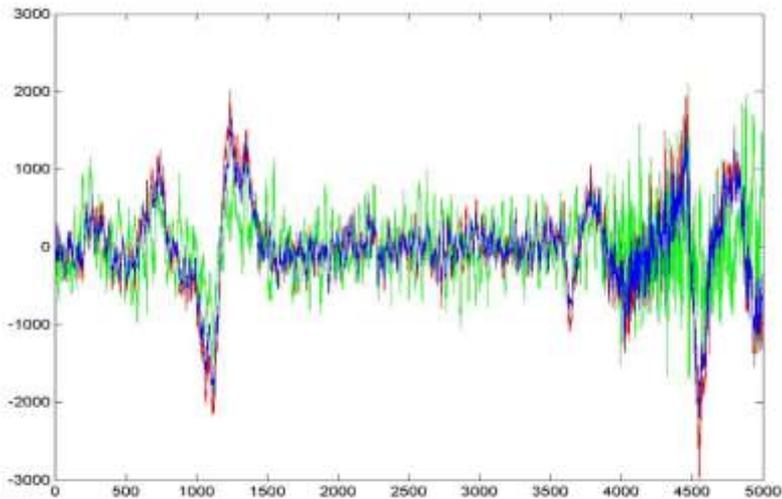
Распределение локализованных двух (источник 1- а), источник 2 – б)) токовых диполей для сигнала в норме –х, патологии – ж. (По результатам визуального анализа).



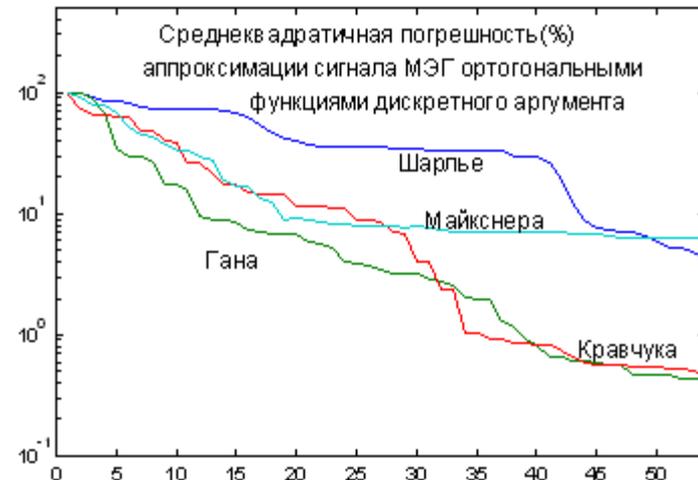
Локализация токовых диполей для сигнала в норме – х, патологии – ж, при предположении наличия одного источника активности. (По результатам визуального анализа).

Анализ пространственно-временных данных

- Временные данные
Базисы дискретного аргумента



Аппроксимация сигнала МЭГ 20-ю функциями Гана.



Получение пространственных признаков

- Аппроксимация сферическими гармониками

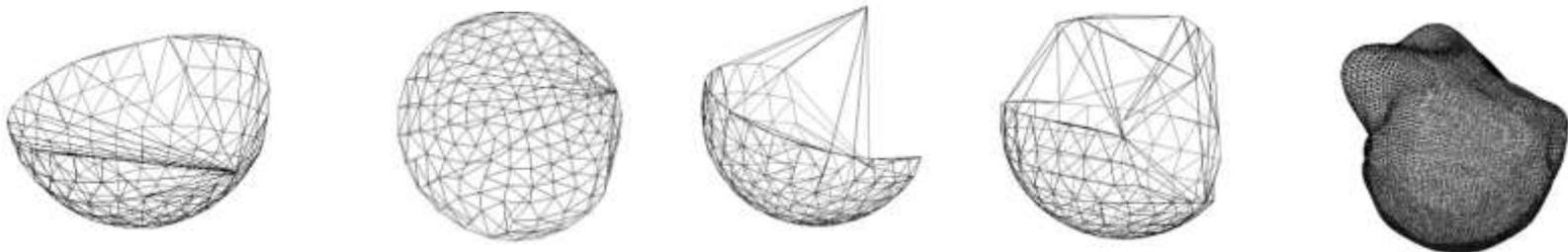
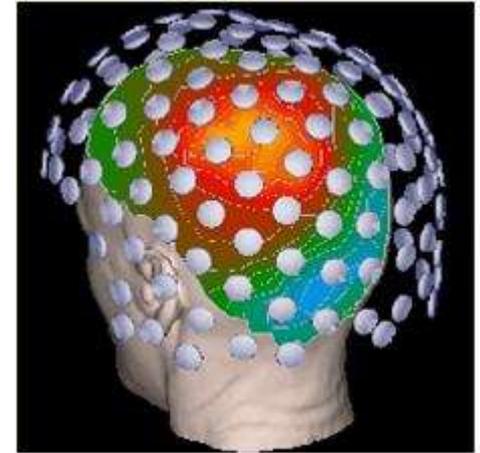
$$f(\theta, \varphi) \approx \sum_{n=0}^N \sum_{k=0}^n (a_{nk} p_n^k \cos k\varphi + b_{nk} p_n^k \sin k\varphi),$$

где коэффициенты разложения

$$a_{nk} \int_{-1}^1 \int_0^{2\pi} (p_n^k)^2 \cos^2 k\varphi d\mu d\varphi = \int_{-1}^1 \int_0^{2\pi} f(\theta, \varphi) p_n^k \cos k\varphi d\mu d\varphi$$

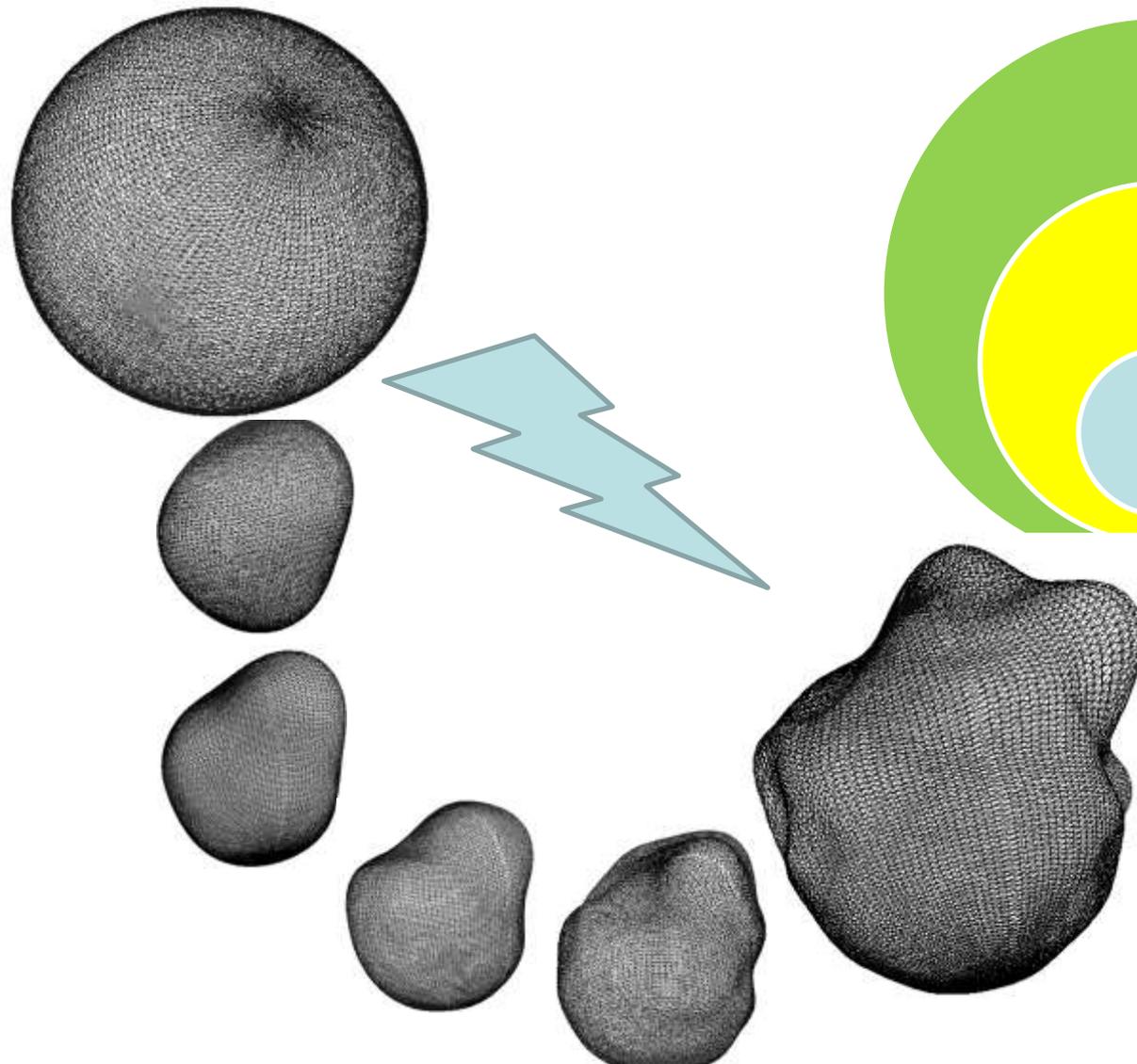
$$b_{nk} \int_{-1}^1 \int_0^{2\pi} (p_n^k)^2 \cos^2 k\varphi d\mu d\varphi = \int_{-1}^1 \int_0^{2\pi} f(\theta, \varphi) p_n^k \sin k\varphi d\mu d\varphi$$

- Экстраполяция данных на область, не занятую датчиками
- Триангуляция



- Выделение наиболее информативных признаков

Процедура экстраполяции



В каждой точке области, не занятой датчиками, получить новое значение МИ по найденным коэффициентам разложения

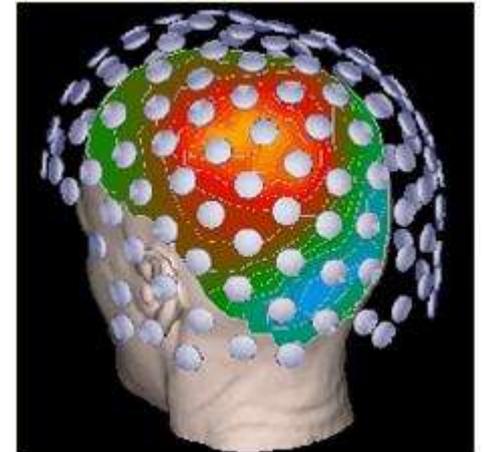
i-й шаг. Используя значения МИ в области, не занятой датчиками, из предыдущего шага и реальные данные для остальных точек, найти новые коэффициенты разложения

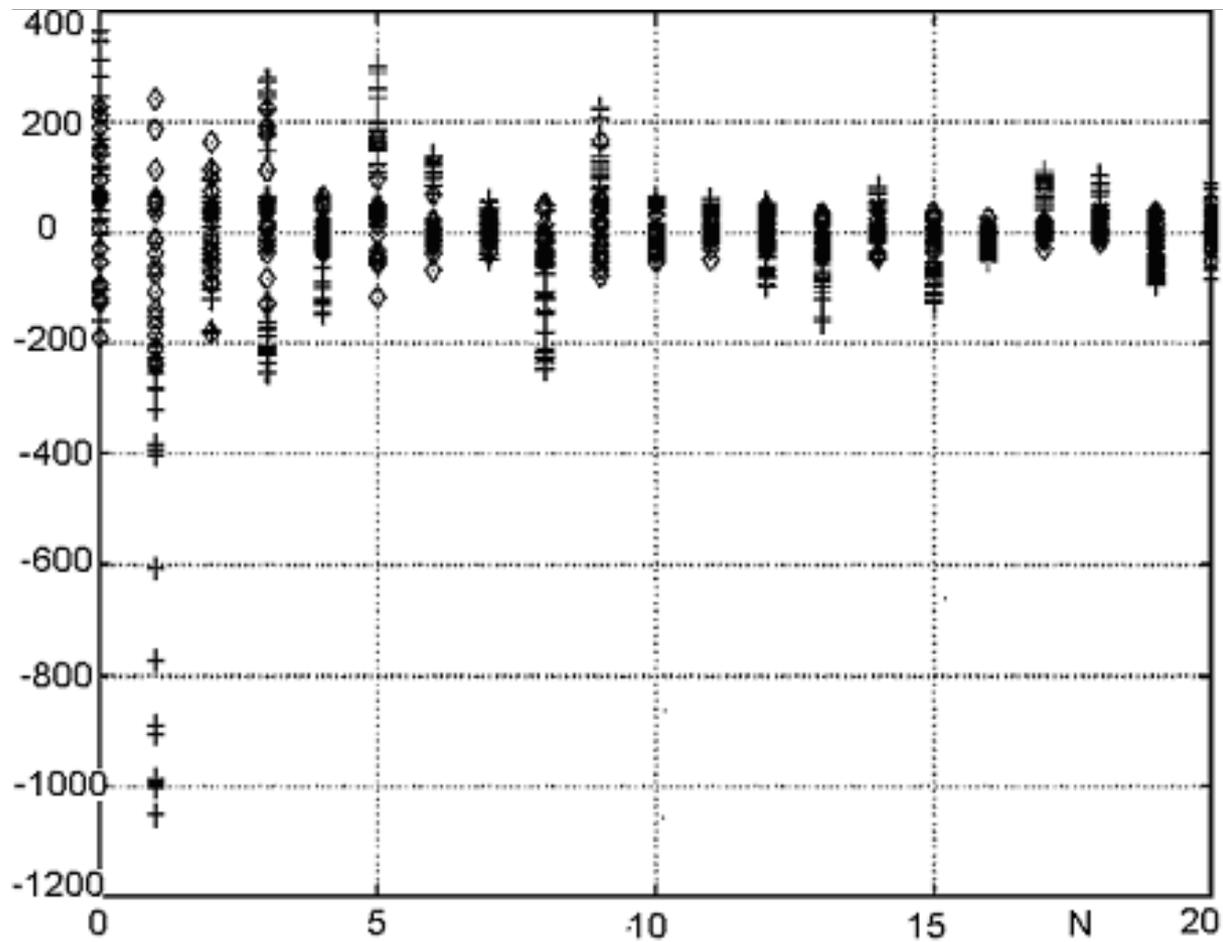
1й шаг. Значение МИ в любой точке области, не занятой датчиками, присвоить среднему значению МИ на границе (константе)

- При повороте записей МЭГ сферические гармоники в новой системе координат выражаются через старые:

$$\bar{a}_{mn}(\bar{\varphi}, \bar{\theta}) = \sum_{n=-k}^k D_{mn}^k a_{kn}(\varphi, \theta)$$

где $\bar{\varphi}, \bar{\theta}$ - новые, φ, θ - старые координаты, $\bar{a}_{kn}(\bar{\varphi}, \bar{\theta})$ и $a_{kn}(\varphi, \theta)$ сферические гармоники в новой и старой системе координат.
 $D_{mn}^l(\alpha, \beta, \gamma)$ - D-функции Вигнера.





Гармоники для 20 записей из пар выборок с присутствием активности и в ее отсутствии представлены на слайде, вдоль оси абсцисс отложен номер гармоники, а вдоль оси ординат – значение гармоники.

Алгоритмы распознавания записей МЭГ

Критерии информативности признаков

1. Наиболее информативный признак k должен удовлетворять условию:

$$k = \max_{i=0}^{i=N} (M_i / D_i)$$

где, M_i - среднее значение для всех признаков (гармоник) обучающих записей МЭГ, а D_i - их дисперсии, N - количество информативных

признаков.

2. Информативный признак k должен удовлетворять условию:

$$k = \max_{i=0}^{i=N} (M_i^{(1)} / M_i^{(2)})$$

$M_i^{(1)}$ - средние значения для признаков с присутствием спонтанной активности, $M_i^{(2)}$ - для признаков с нормальной активностью.

3. Условие принадлежности j -записи заданному классу:

$$|A_k^j - M_k| < \sqrt{D_k}$$

Результаты и анализ результатов работы алгоритмов распознавания.

Нормализованные значения МИ в каналах записи:

$$B_{norm}^j(t_i) = 148 \cdot B^j(t_i) \left[\sum_{k=0}^{147} |B^k(t_i)| \right]^{-1}$$

где $B^j(t_i)$ - исходные значения МИ в j - канале в момент времени t .

Принадлежность сигнала заданному классу:

$$\sum_{j=0}^{147} |B^j - B_{st,i}^j| < \Delta_{st}$$

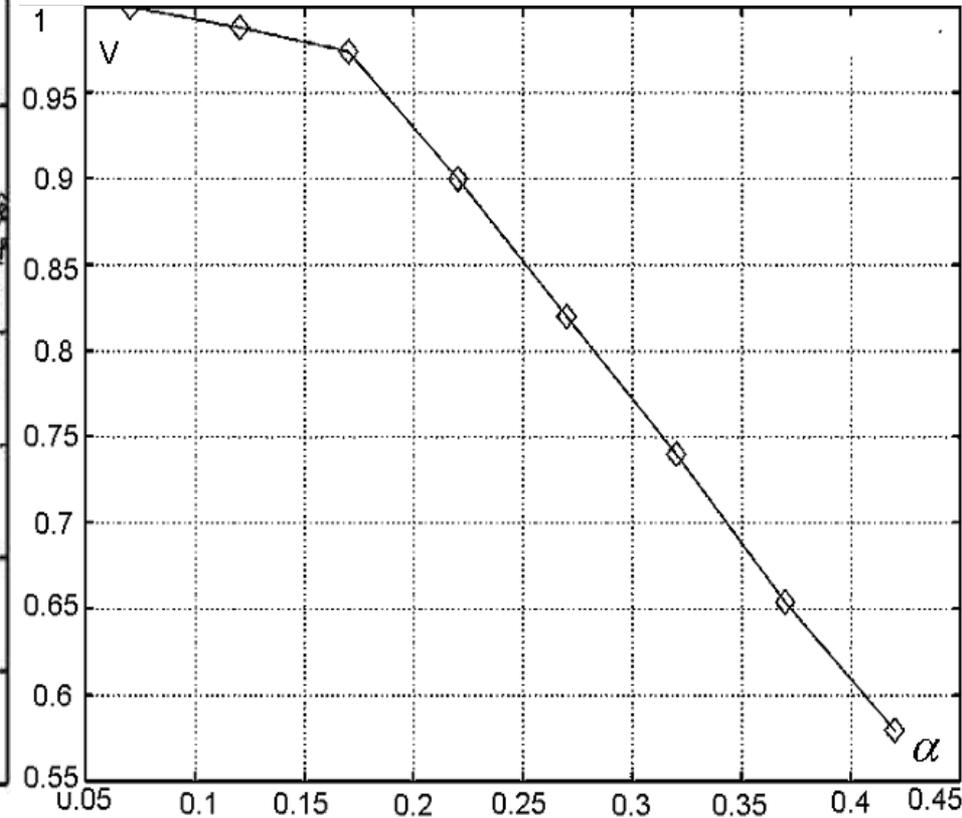
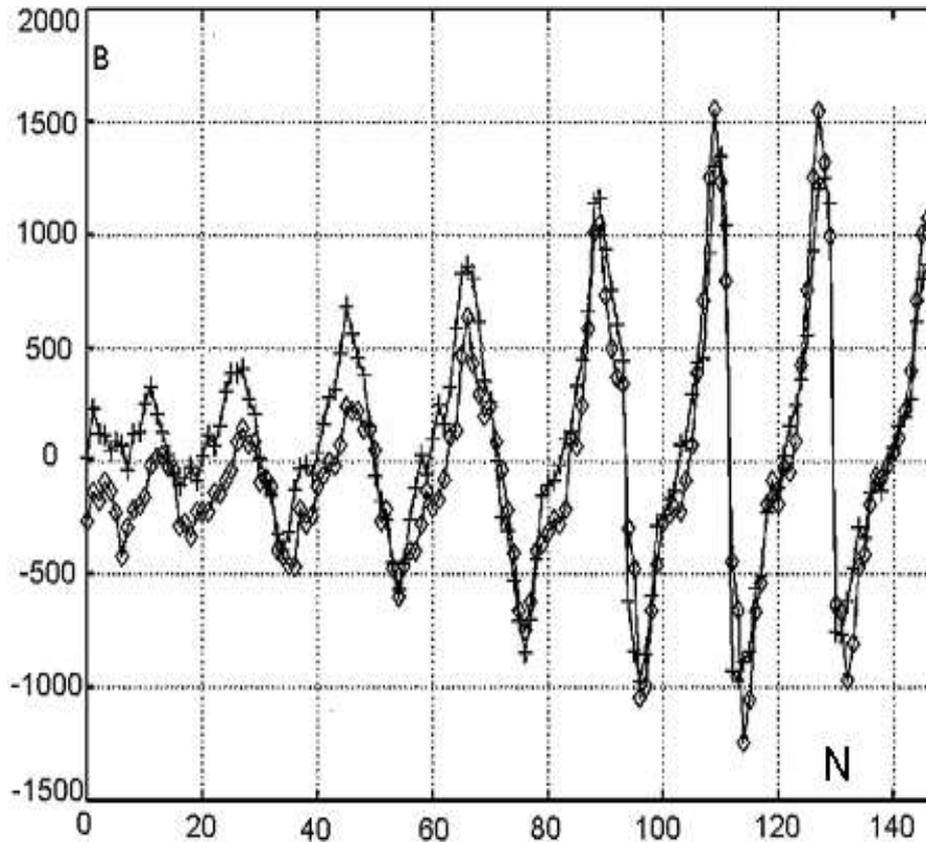
для всех i , где i – номер записи $B_{st,i}^j$ в обучающей выборке, B^j - оцениваемое распределение МИ.

$$\Delta_{st} = \max_{k,l} \sum_{j=0}^{147} |B_{st,k}^j - B_{st,l}^j|$$

- “диаметр” обучающей выборки.

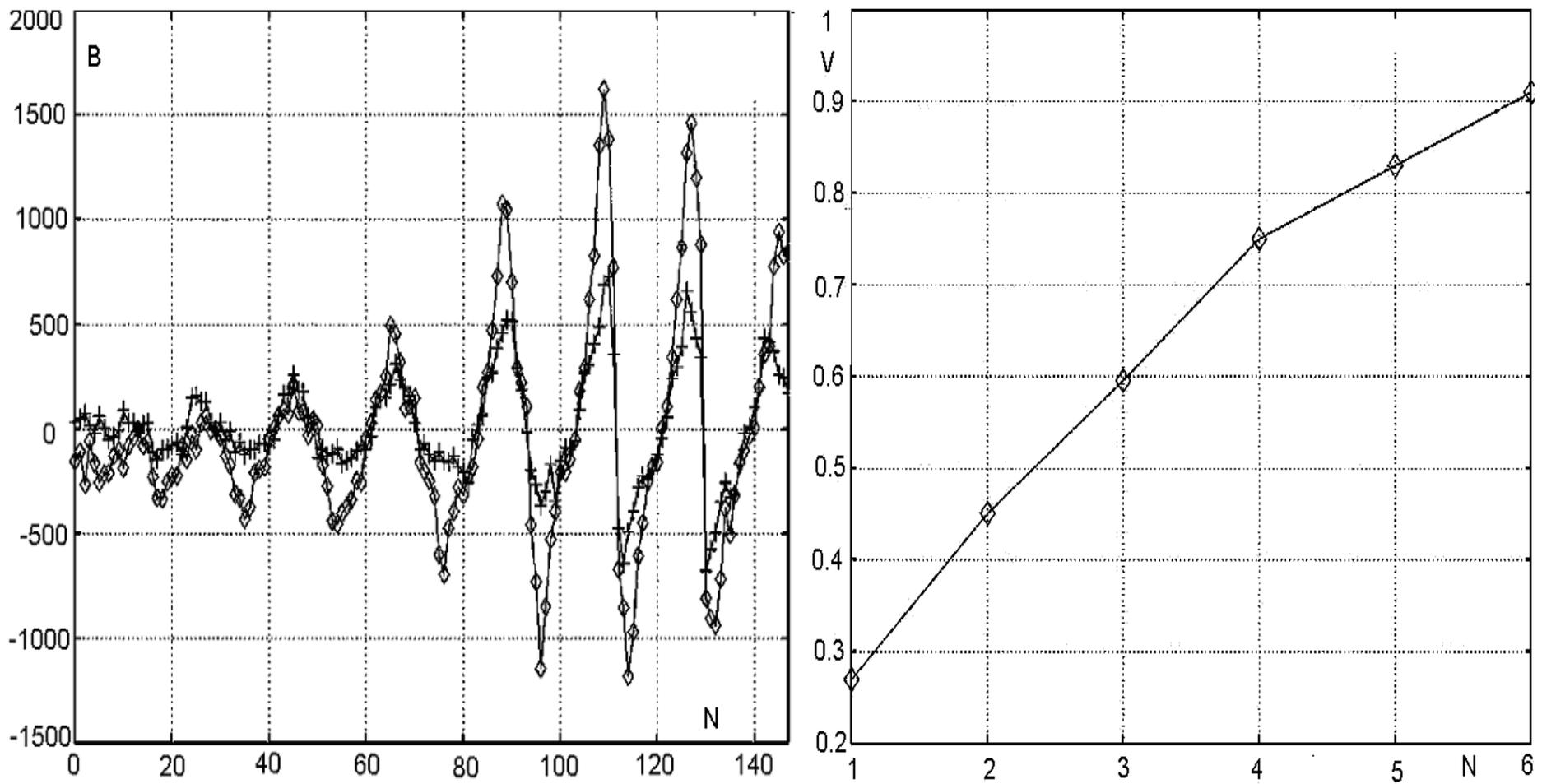
Из 300000 записей МЭГ 19651 удовлетворяющие данному условию.

Результаты процедуры спектральной классификации МЭГ

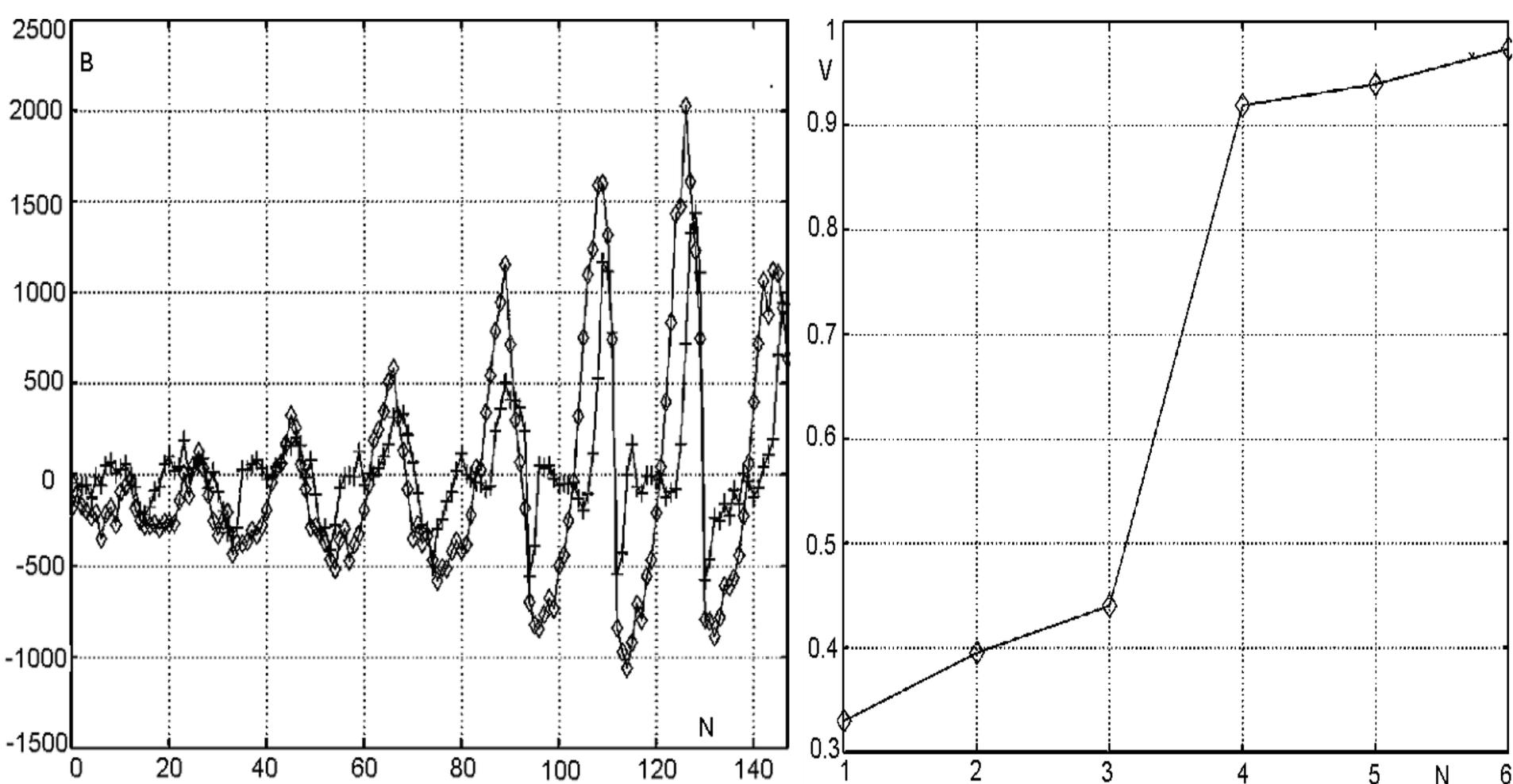


$$|A_m^l(j) - A_m^l| < \alpha A_m^l$$

Результаты классификации записей МЭГ. Вдоль оси абсцисс номера каналов N , по оси ординат – значения МИ в этих каналах. На правом рисунке валидность V данного метода квалификация в зависимости от коэффициента α .

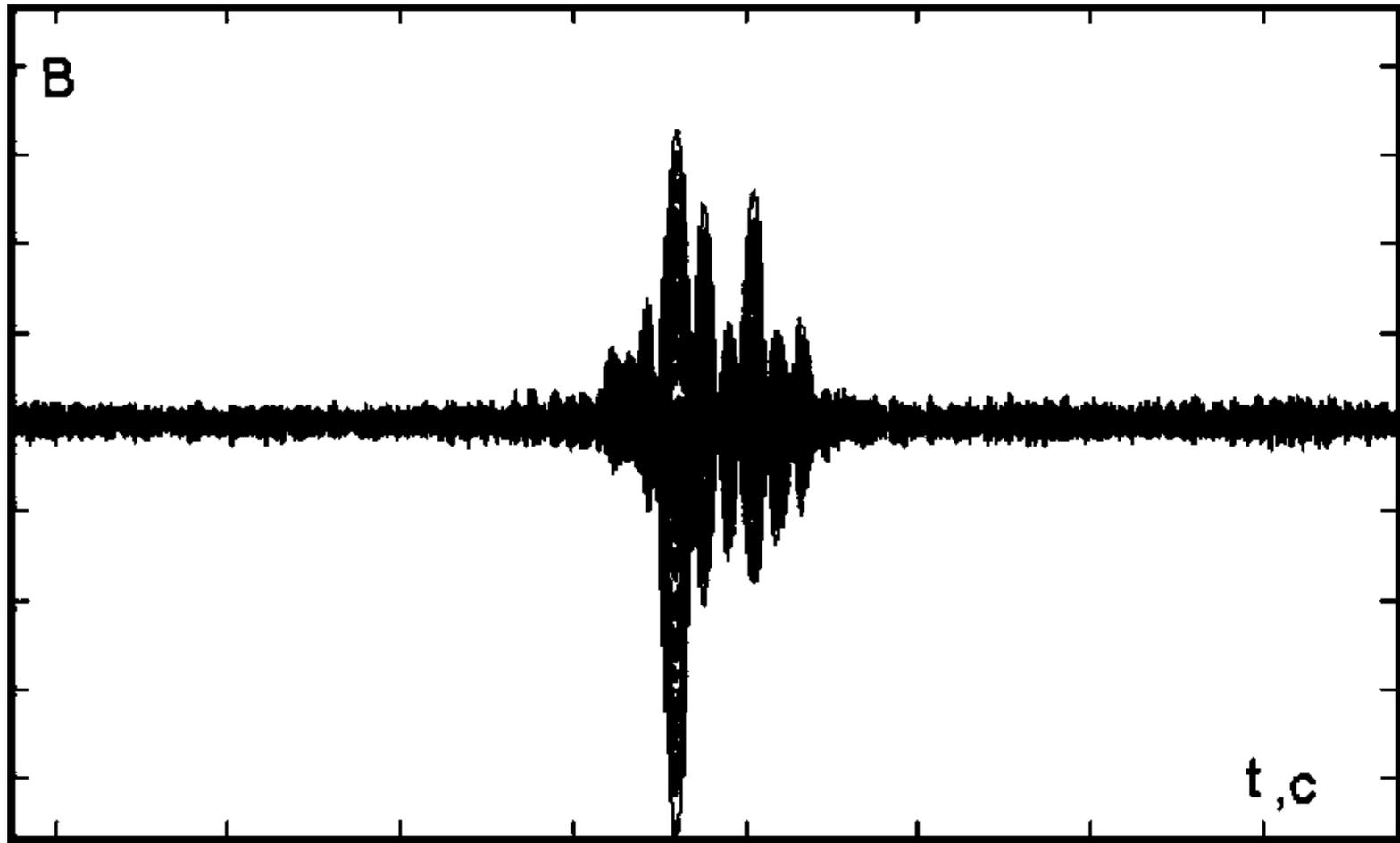


Предварительно выделенные наиболее представительные признаки должны лежать в пределах заданного интервала среднего значения признака для обучающей выборки. Наиболее информативный признак также должен удовлетворять условию максимальности отношения среднего к дисперсии. N – число используемых признаков с максимальным отношением *среднее/дисперсия*.



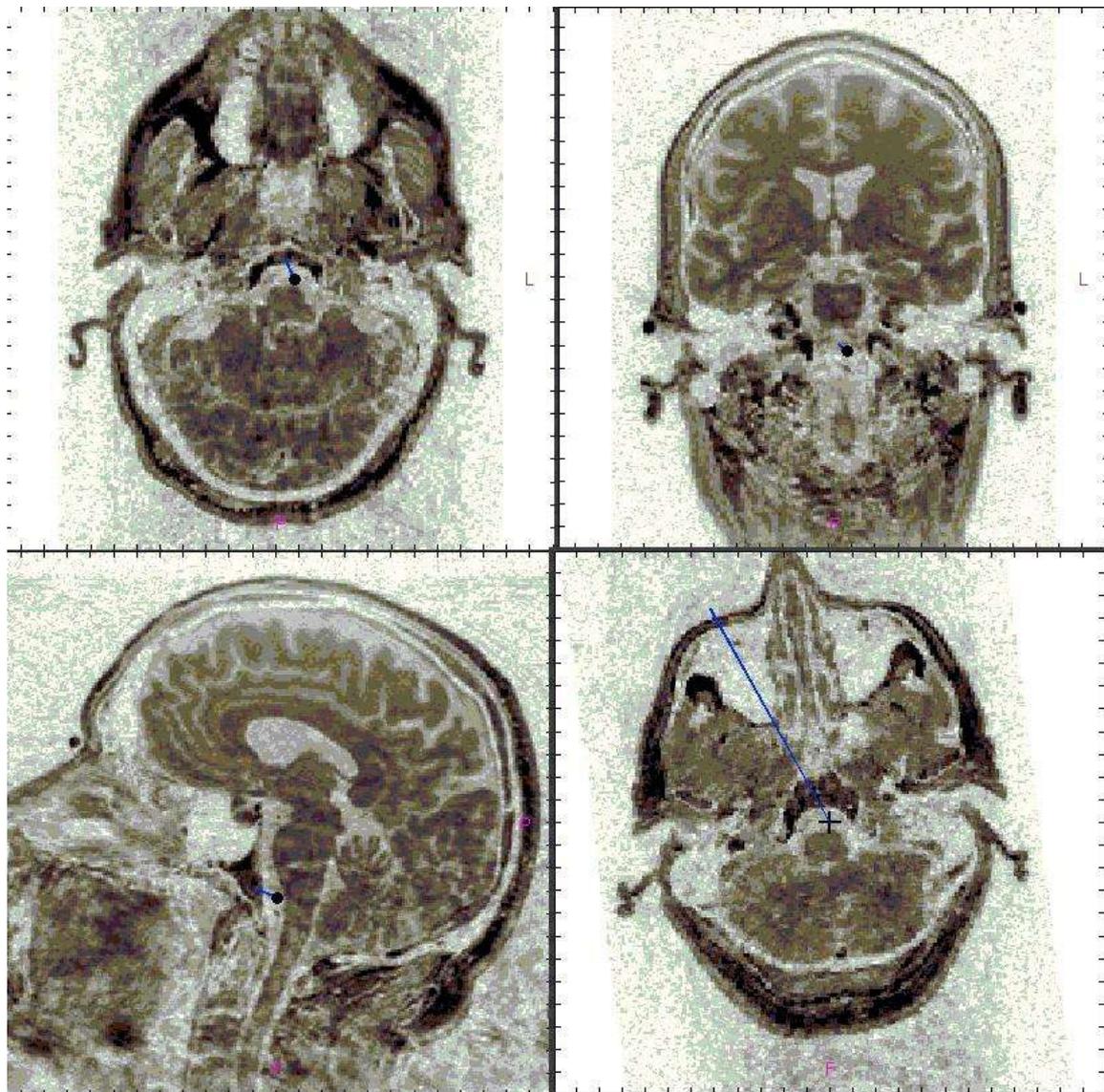
Критерий выбора информативных признаков: “разделяющая способность” спектральных гармоник сигналов, принадлежащих различным классам или расстояние в признаковом пространстве между средними значениями признака для участков патологической активности и нормального сигнала МЭГ. N – число используемых признаков с максимальным отношением $M_i^{(1)} / M_i^{(2)}$

Решение обратной задачи МЭГ с использованием спектральных разложений

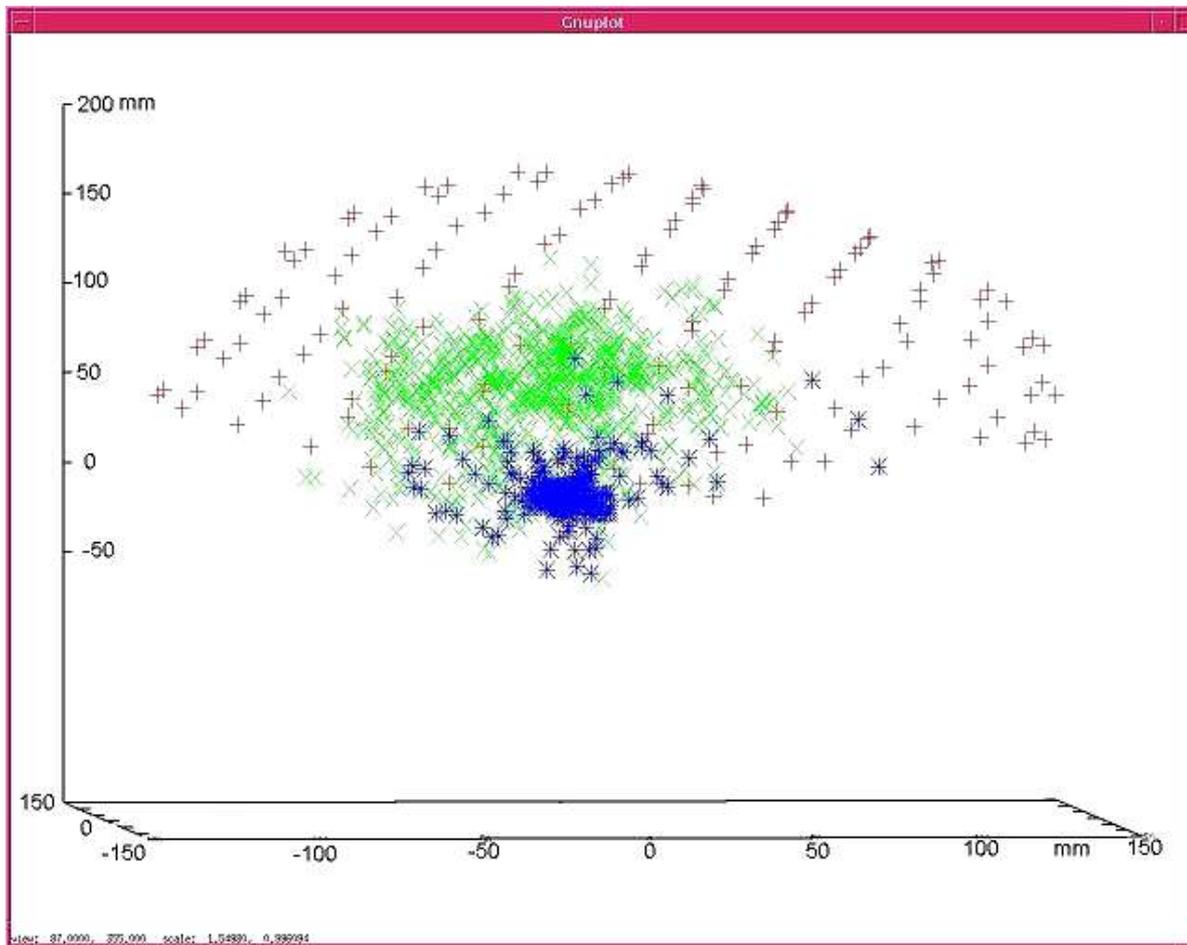


Исходные экспериментальные данные получены у пациента с болезнью Паркинсона для явно выраженного случая наличия одного источника патологии

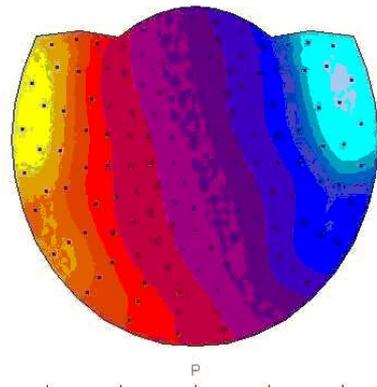
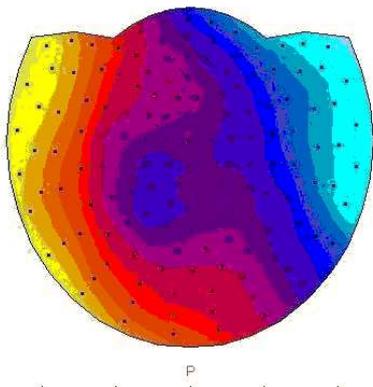
Результаты решения “обратной задачи” на основе минимизации функции невязки.



Сечения ЯМР-
томограммы
головного
мозга с
локализованным
источником
магнитной
активности.

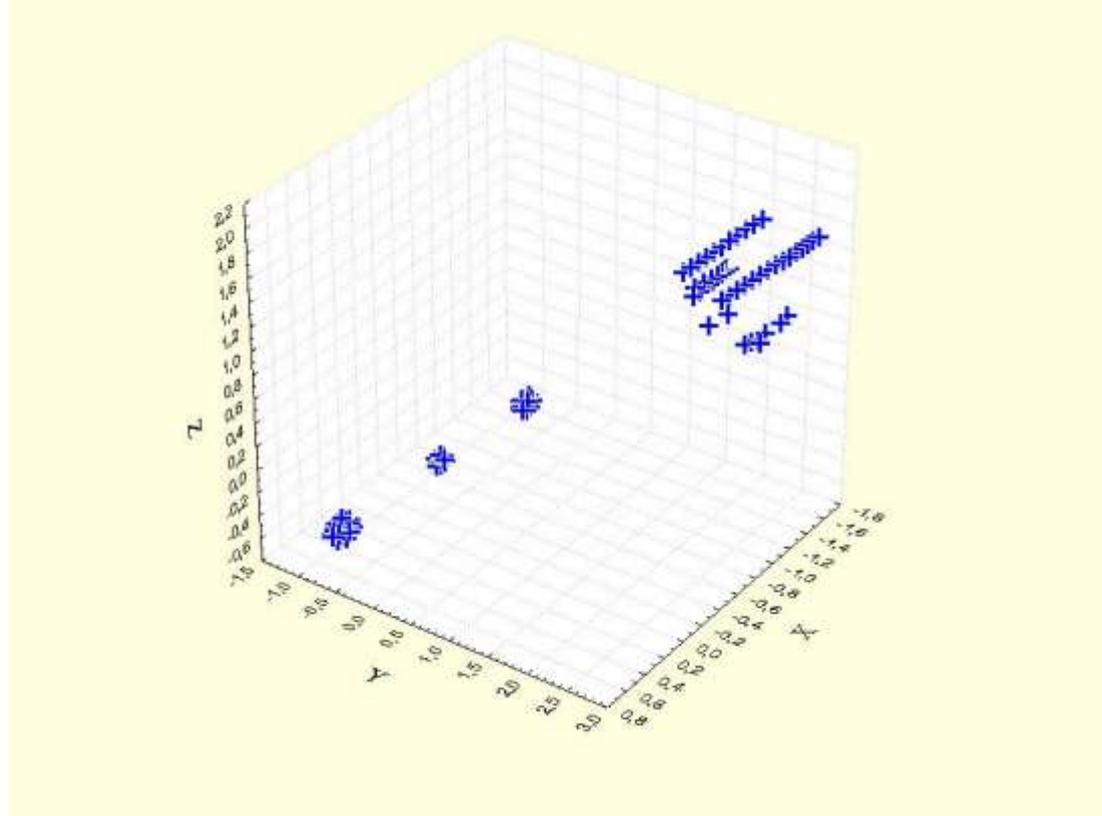


Распределение локализованных токовых дипольных источников записей МЭГ для сигнала в норме - × и патологии - Ж.

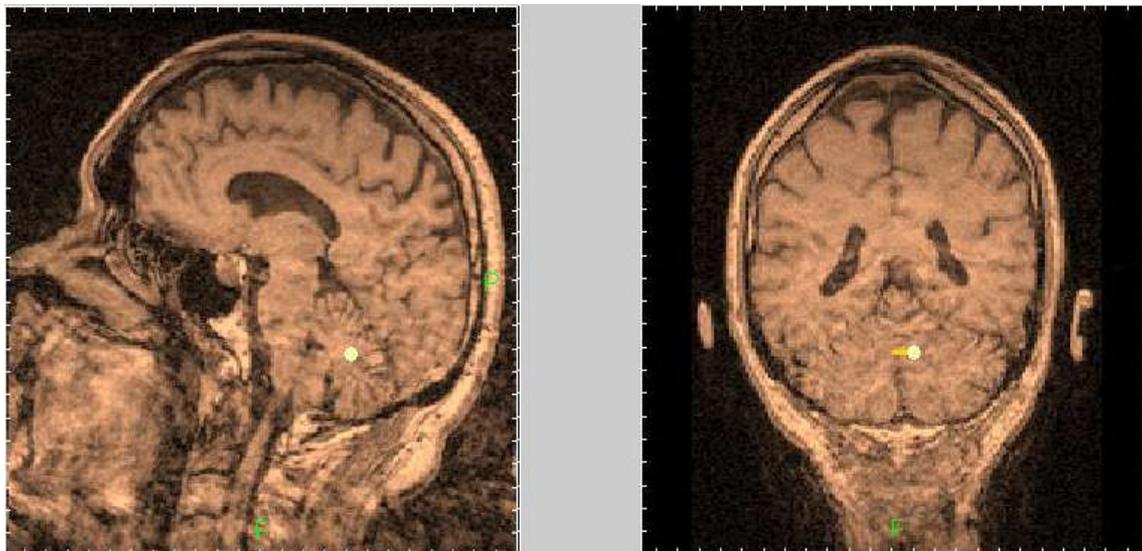


Распределение МИ по поверхности головы: слева - экспериментальные данные, справа - результат расчета для локализованного источника 21

Кластерный анализ

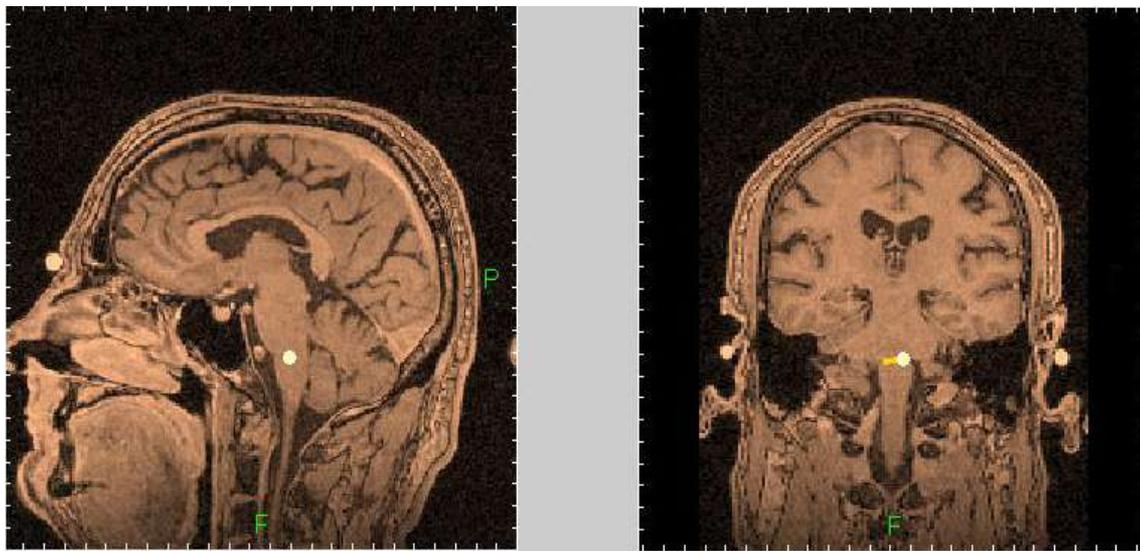


Локализация источника для «А» сигнала



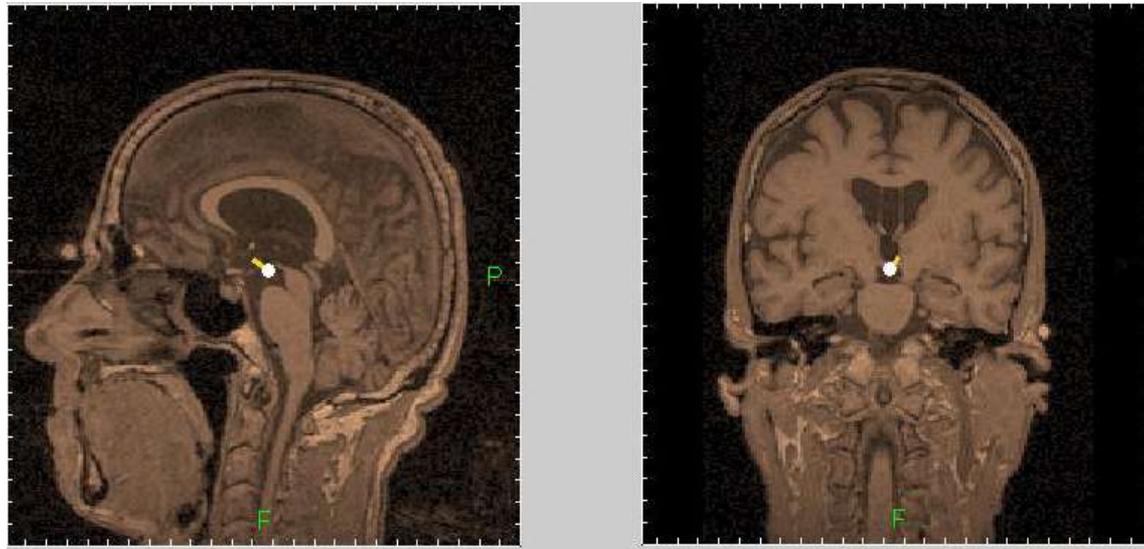
МРТ головного мозга. Обозначением « • » показана локализация источника магнитного поля типа «А» (мозжечок).

Локализация источника для «В» сигнала



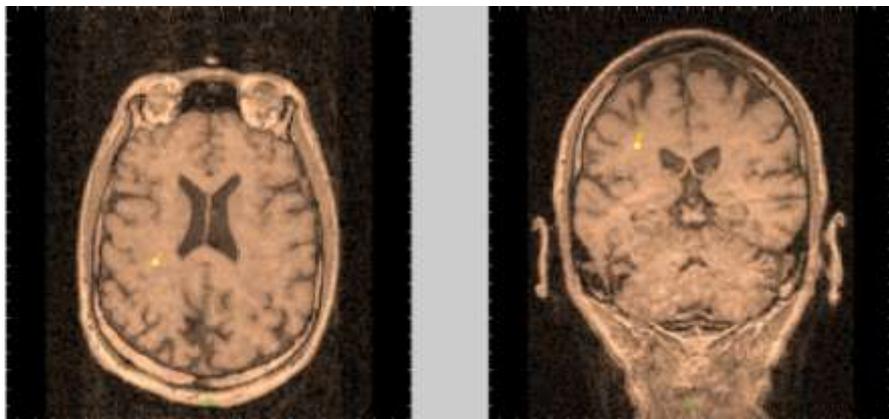
МРТ головного мозга. Обозначением « • » показана локализация источника магнитного поля типа «В» (ствол, варолиев мост).

Локализация источника для «С» сигнала



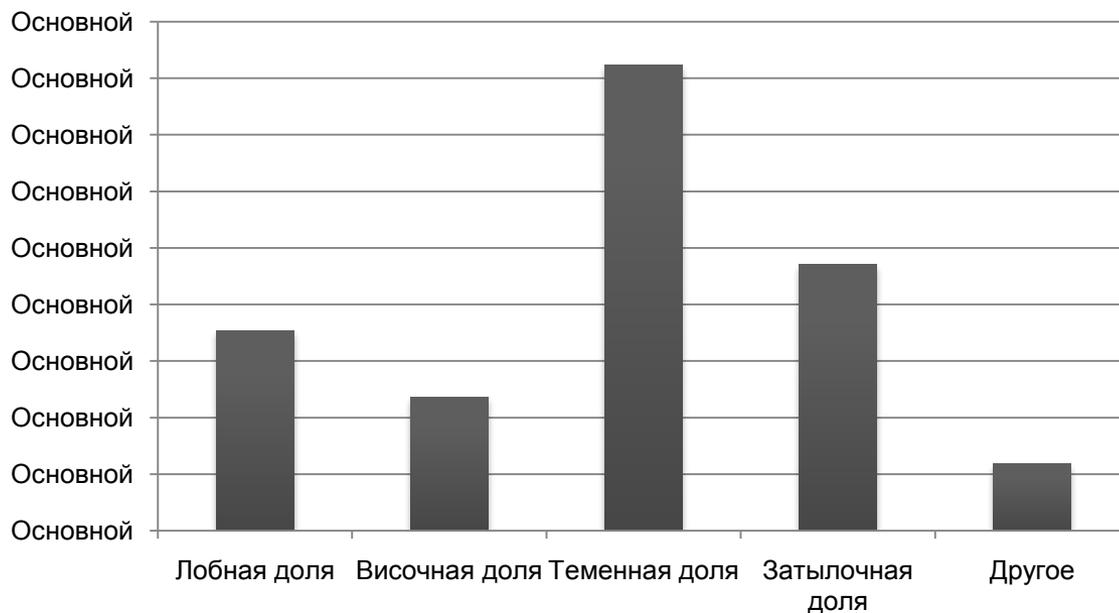
МРТ головного мозга. Обозначением « • » показана локализация источника магнитного поля типа «С» (*substantia nigra*).

Локализация источника для «D» сигнала

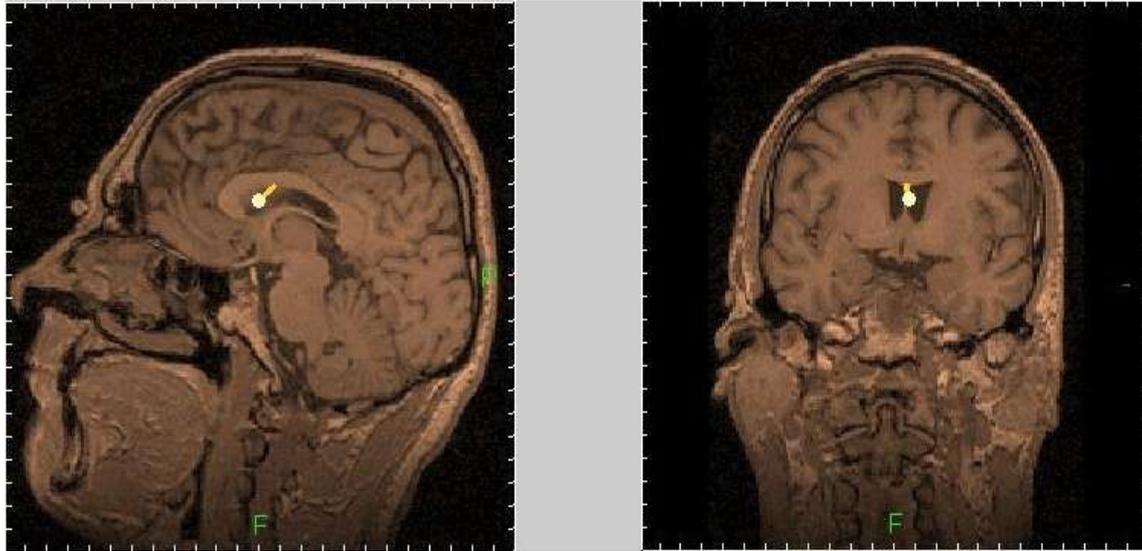


МРТ головного мозга.
Обозначением « • » показана локализация источника магнитного поля типа «D».

Распределение источников повышенной магнитной активности по долям головного мозга при сигнале типа «D» у испытуемого (кора).

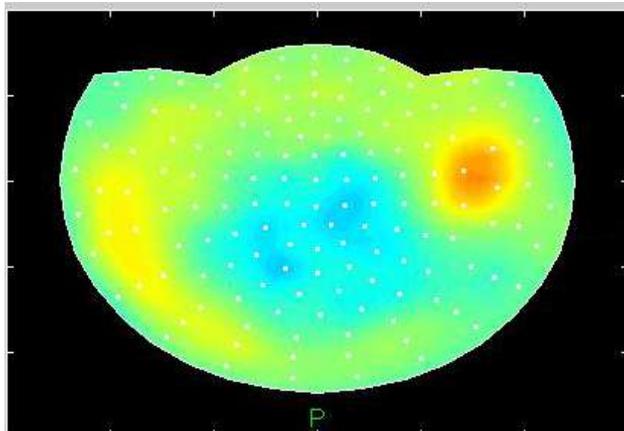


Локализация источника для «Е» сигнала

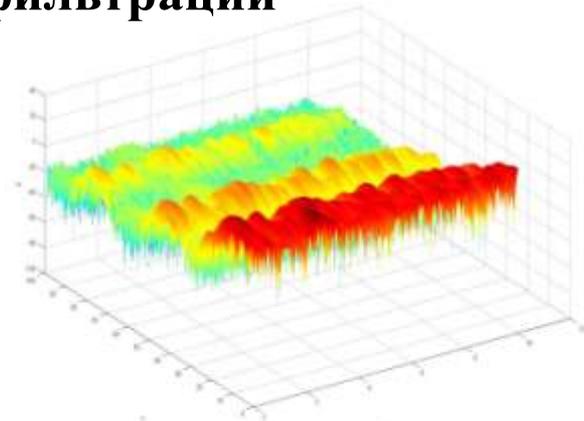


МРТ головного мозга. Обозначением « • » показана локализация источника магнитного поля типа «Е» (хвостатое ядро).

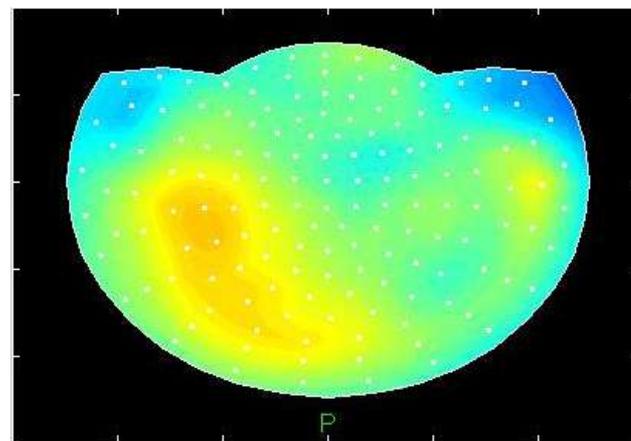
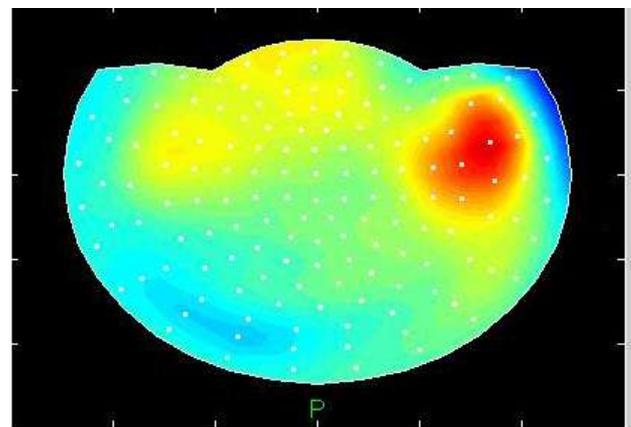
Аудиостимуляция



Магнитное поле
испытуемого до
фильтрации



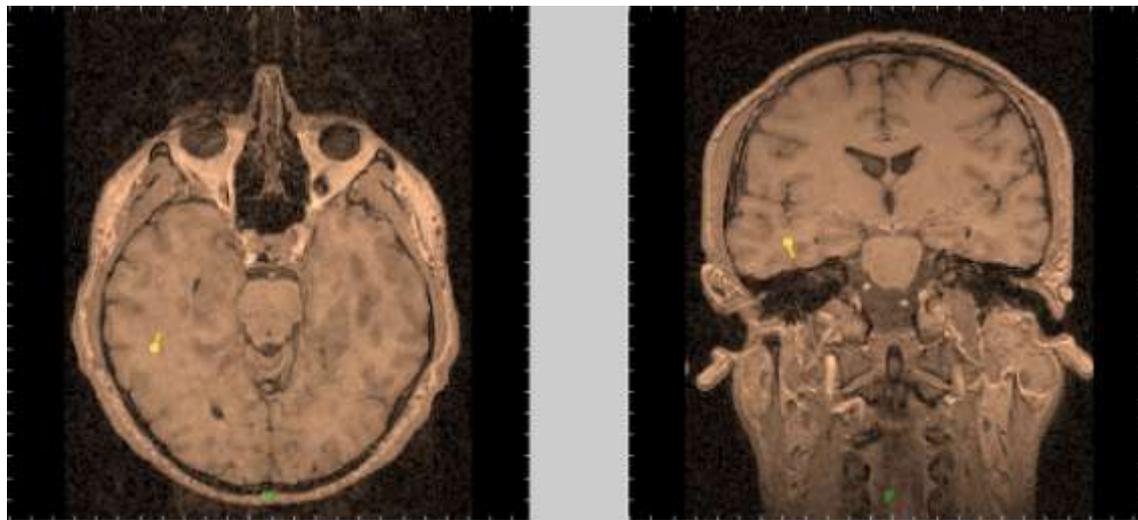
Вейвлет-спектрограмма МЭГ в
аудиторном эксперименте



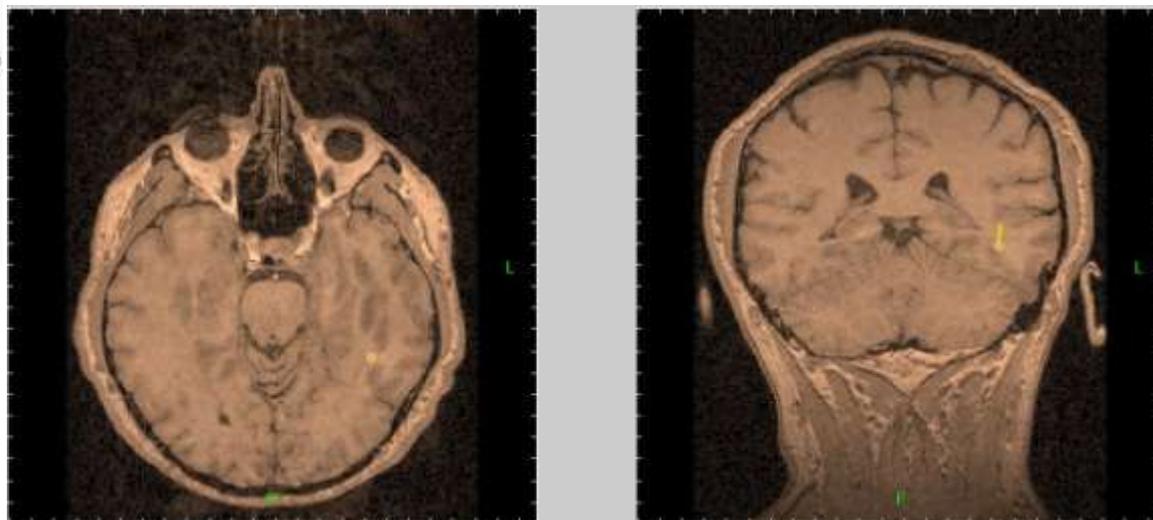
Магнитное поле испытуемого
после фильтрации на частоте
10 Гц и 20 Гц

Локализация источника при подаче аудиостимула

МРТ головного мозга.
Обозначением « • » показана локализация источника магнитного поля, отфильтрованного на частоте 10 Гц.



МРТ головного мозга.
Обозначением « • » показана локализация источника магнитного поля, отфильтрованного на частоте 20 Гц.



Выводы

- ▶ **Разработаны спектральные методы решения задач классификации данных магнитной энцефалографии. Использование таких методов позволило существенно сократить объем обрабатываемых данных и повысить точность вычислений.** Данный подход существенно повышает точность решения обратной задачи и позволяет достигать приемлемой точности локализации источников сигнала.
- ▶ **Адекватность разработанного метода была подтверждена исследованием МЭГ при предъявлении звукового раздражителя.** В этих условиях выявлена локализация источников повышенной магнитной активности в проекционных слуховых зонах височной коре. Обнаружено, что источники вызванной биомагнитной активности в контрлатеральной и ипсилатеральной подаваемому сигналу областях различаются по амплитудно-частотным характеристикам.
- ▶ **Метод может использоваться также в задачах комплексной диагностики различного рода нейрофизиологических заболеваний,** в частности, был рассмотрен случай слуховых галлюцинаций, которые могут возникать как самостоятельное заболевание (tinnitus), так и сопровождать течение некоторых болезней (паркинсонизм).

Анализ стохастической динамики сигнала

Корреляционная размерность :
$$D_c = \lim_{\varepsilon \rightarrow \infty} \left(\frac{\ln C(\varepsilon)}{\ln \varepsilon} \right)$$

$$C(\varepsilon) = \lim_{m \rightarrow \infty} \frac{1}{m^2} \sum_{i,j=1}^m \theta(\varepsilon - \rho(x_i, x_j))$$

где $\theta(\alpha) = \begin{cases} 1, \alpha \geq 0 \\ 0, \alpha < 0 \end{cases}$ x_i - точки в фазовом пространстве; ρ - расстояние

D_C определяется значением корреляционного интеграла $C(\varepsilon)$, характеризующим число

пар точек x_i, x_j , удаленных на расстояния $r_{i,j} = \rho(x_i, x_j) \leq \varepsilon$

Число точек M в расчетах конечно, но обязано быть достаточно большим.

$$M \geq M_{\min} = 10^{2+0.4D}$$

где D - размерность аттрактора

Пусть имеется временной ряд экспериментальных данных $\{s_k\}_{k=0}^{M-1}$

В n -мерном фазовом пространстве строится $k = \overline{0, m-1} = M - (n-1)\tau$

последовательность точек вида

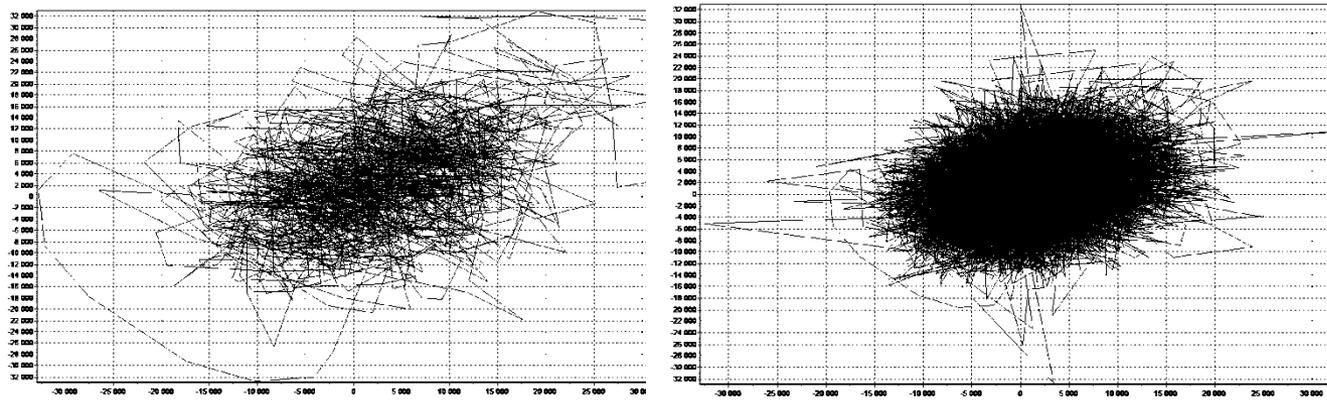
$$x_k = (s_k, s_{k+\tau}, \dots, s_{k+(n-1)\tau})$$

здесь τ - временная задержка, n - размерность вложения.

Анализ данных МЭГ

Исходные данные МЭГ представляют собой матрицу $A \in R^{79 \times 20346}$ где последний, 79-ый столбец $a_{79,j}$ 1/0 в зависимости от наличия аномальной активности в мозге. Выбирается наиболее информативный столбец матрицы A , т.е. находится

$$\min_{j \in [1, 20346]} (D[a_{1,j}], D[a_{2,j}], \dots, D[a_{78,j}])$$



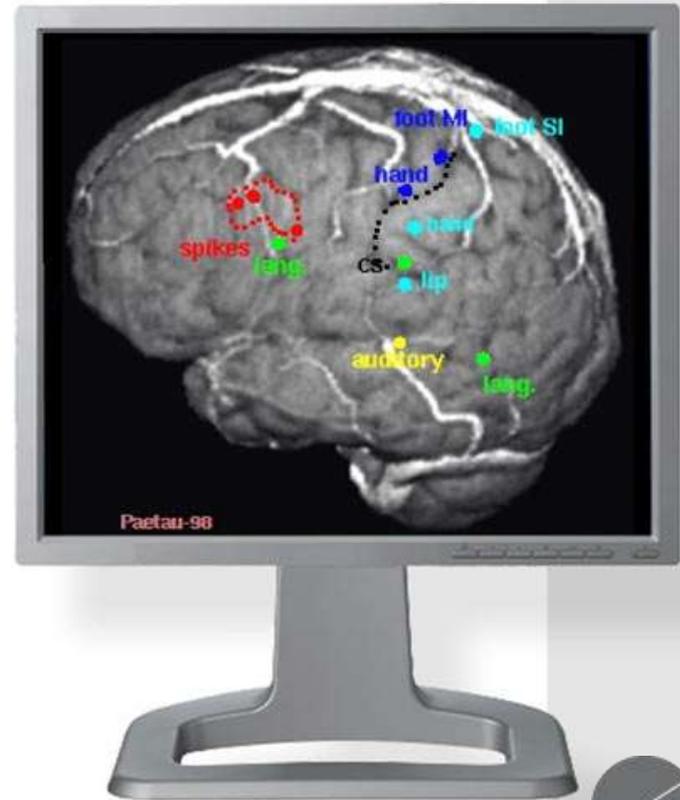
Фазовый портрет патологической активности (а) и сигнала в норме (б).



Результаты вычисления по описанной выше процедуре корреляционной размерности D_c при различных значениях размерности фазового пространства n по данным МЭГ, полученным во время нормальной (\diamond) и аномальной (\square) активности головного мозга.

Области применения МЭГ в медицине

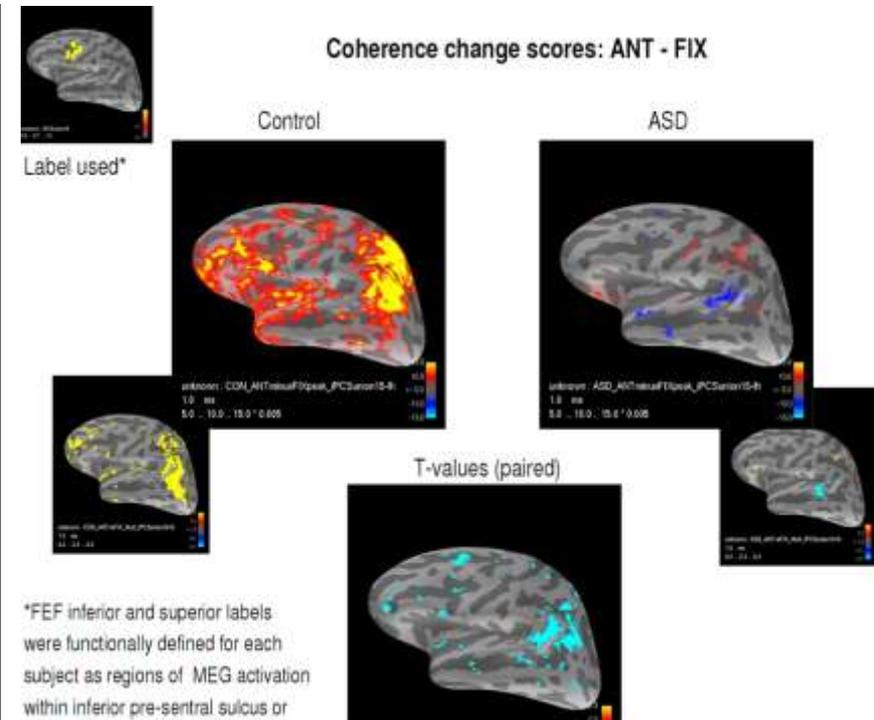
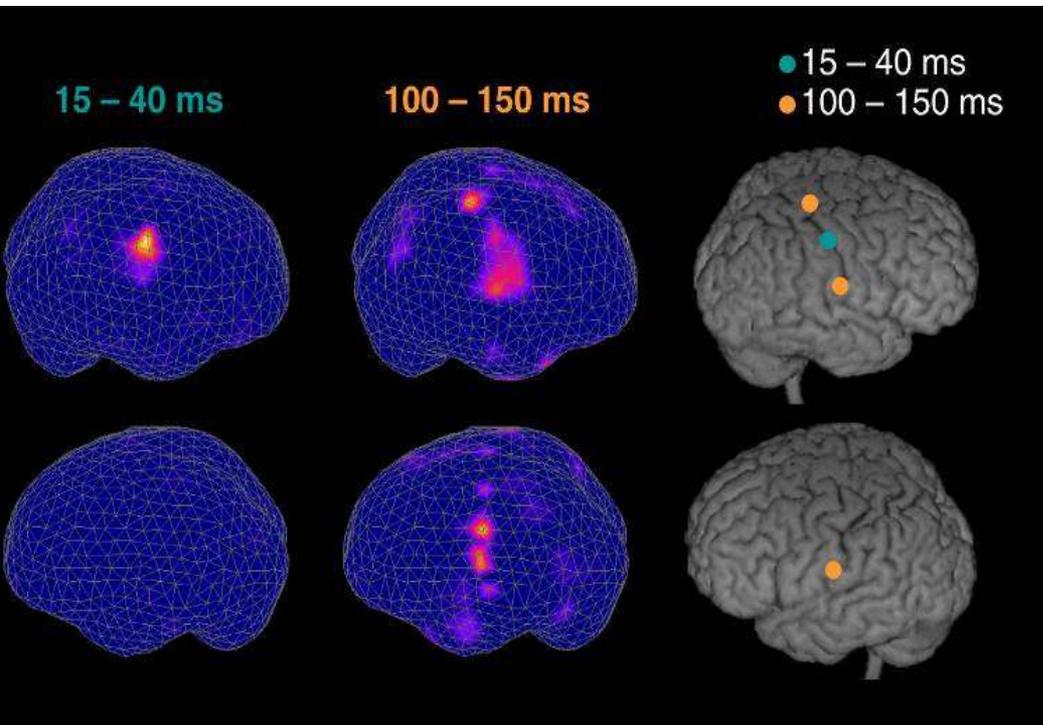
- Нейрохирургия
- Пластичность мозга
- Неврология
 - Паркинсонизм
 - Б-нь Альцгеймера
 - Инсульты
 - Опухоли мозга
- Психиатрия
 - Нарушения развития
 - Аутизм
 - Шизофрения



Области применения МЭГ в исследованиях мозговых основ психических функций

Динамика нейронной активности

Взаимодействие нейронных ансамблей

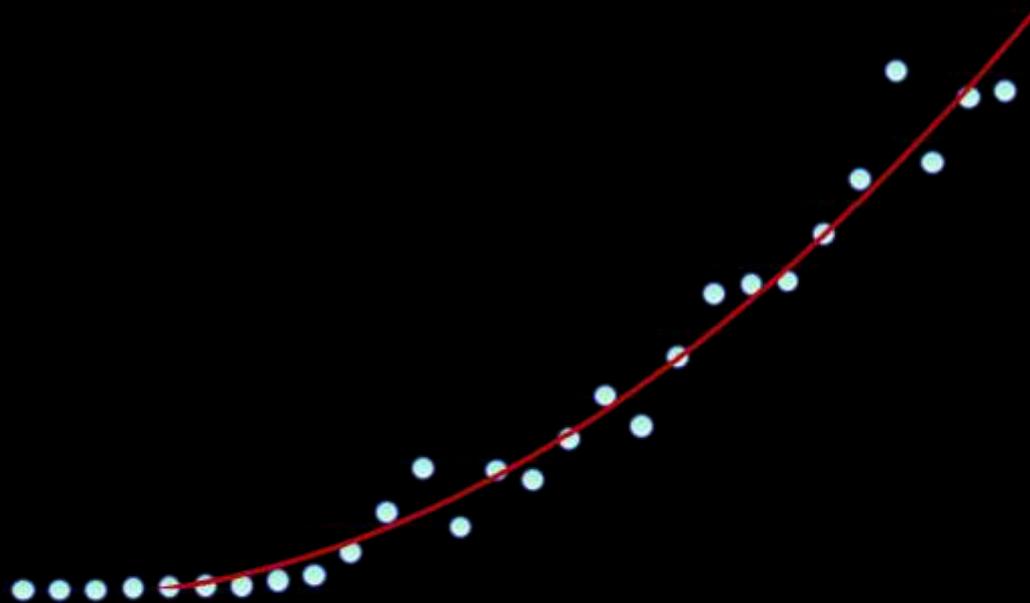


Распространение активности при сомато-сенсорной стимуляции

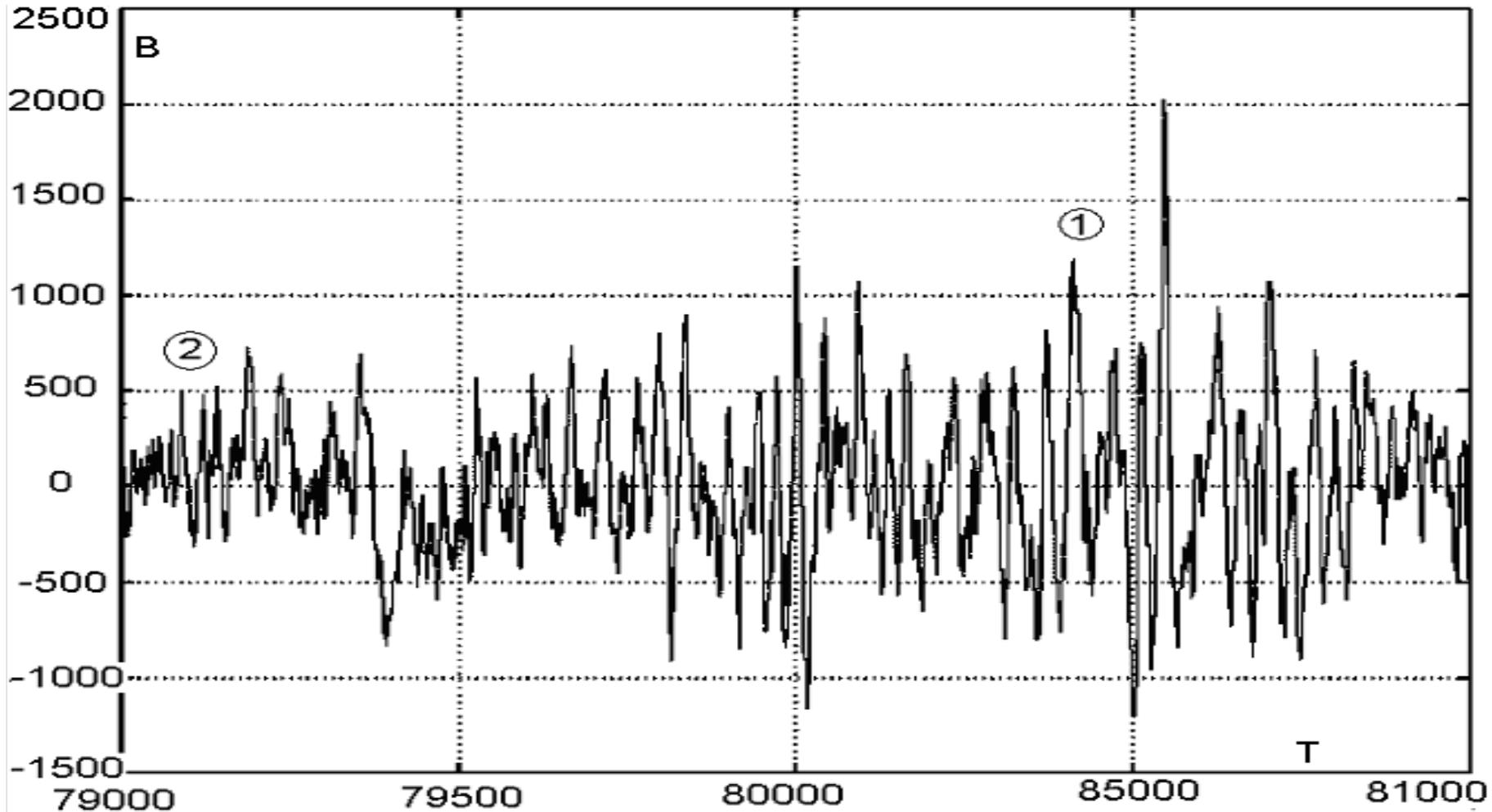
Нарушение взаимодействия глазодвигательных полей в период подготовки движения при аутизме

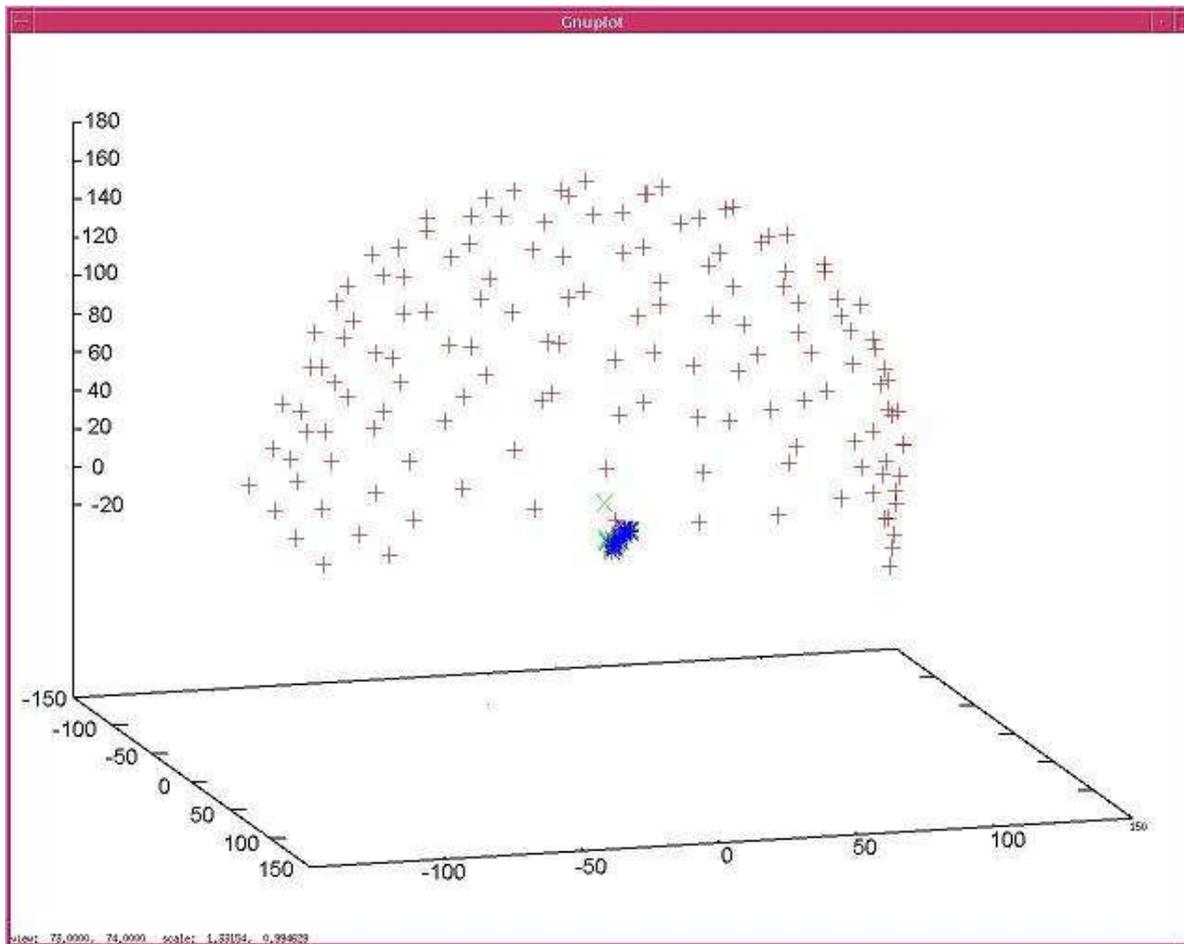
АКТУАЛЬНОСТЬ МЭГ ИССЛЕДОВАНИЙ

Число англоязычных публикаций по результатам исследований с применением метода магнитоэнцефалографии (данные электронной библиотеки «PubMed»)

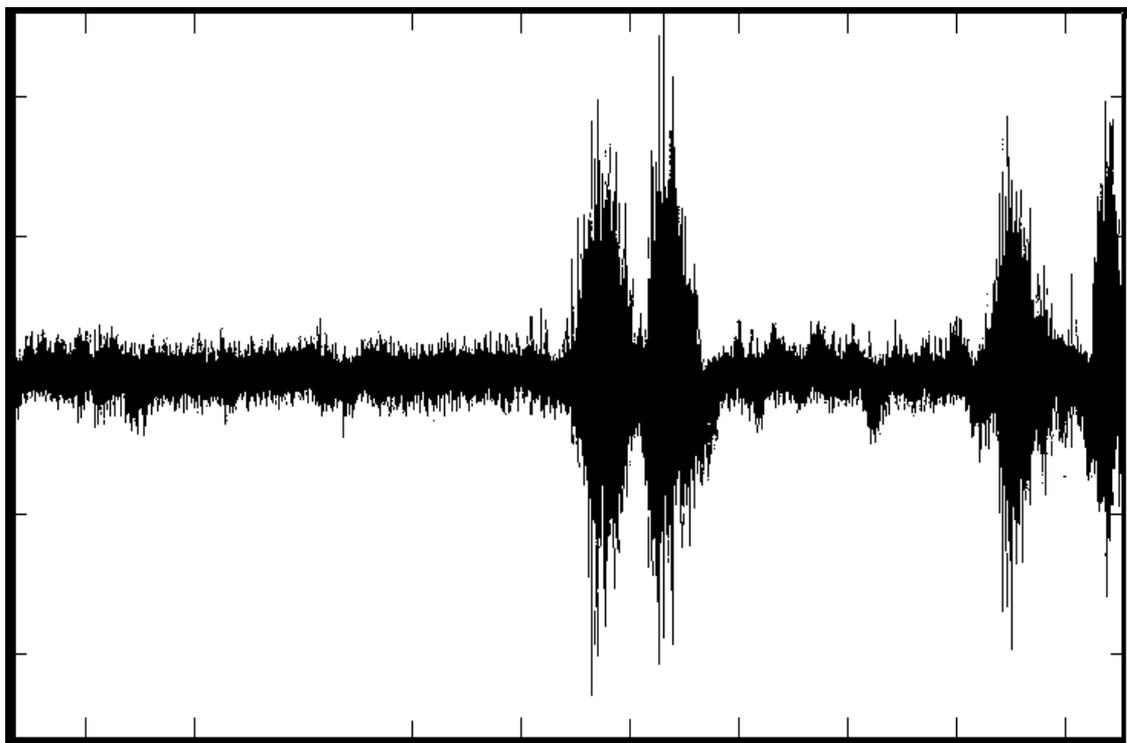


На рисунке приведены записи МЭГ по одному каналу на некотором временном отрезке. Вдоль оси абсцисс - время, ординат - значение МИ

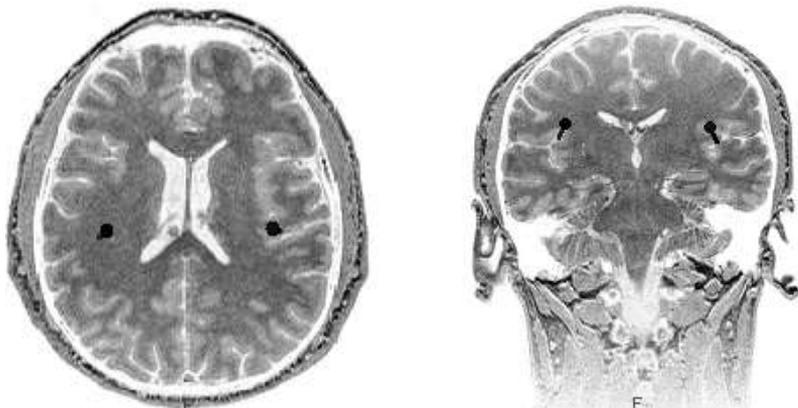




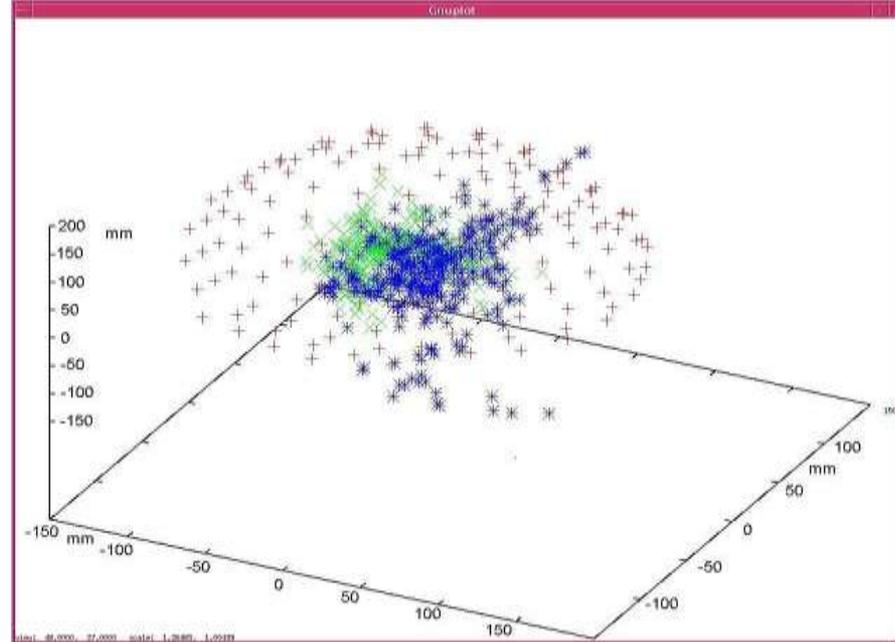
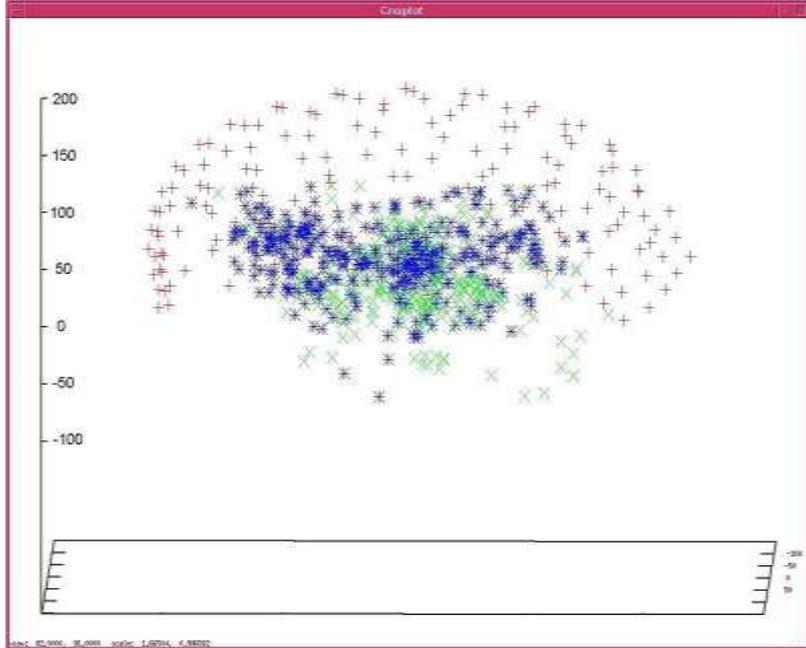
Локализация дипольных источников для найденных записей МЭГ с патологией на основании условий выбора контрольных точек, × – положения диполей эталонных записей, ж – положения диполей найденных патологических записей МЭГ, при этом локализация патологии осуществляется в точке $(-10, 9, -10)$.



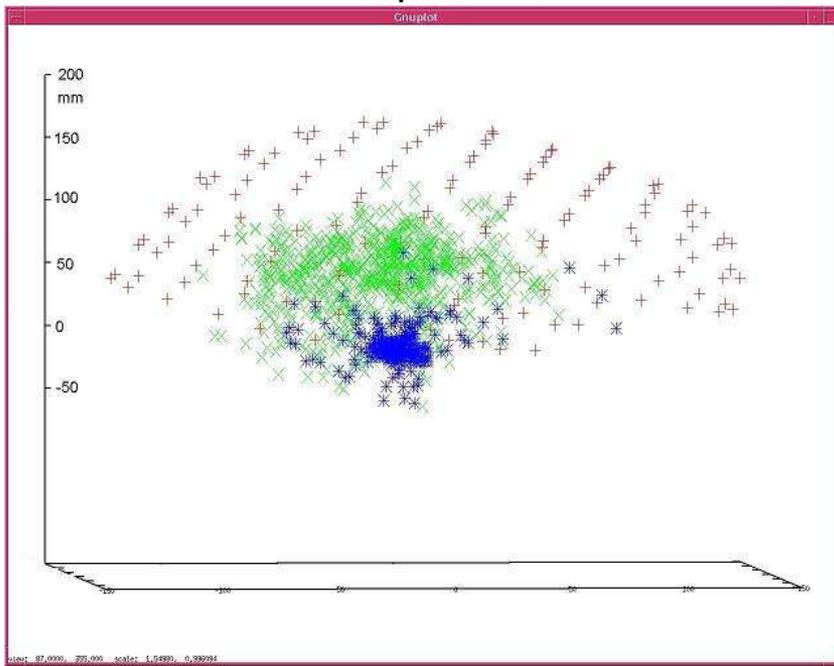
Исходные экспериментальные данные на некотором временном отрезке, получены при изучении пациента с болезнью Паркинсона, для явно выраженного случая наличия двух источников патологии. Фрагмент временной последовательности экспериментальных данных.



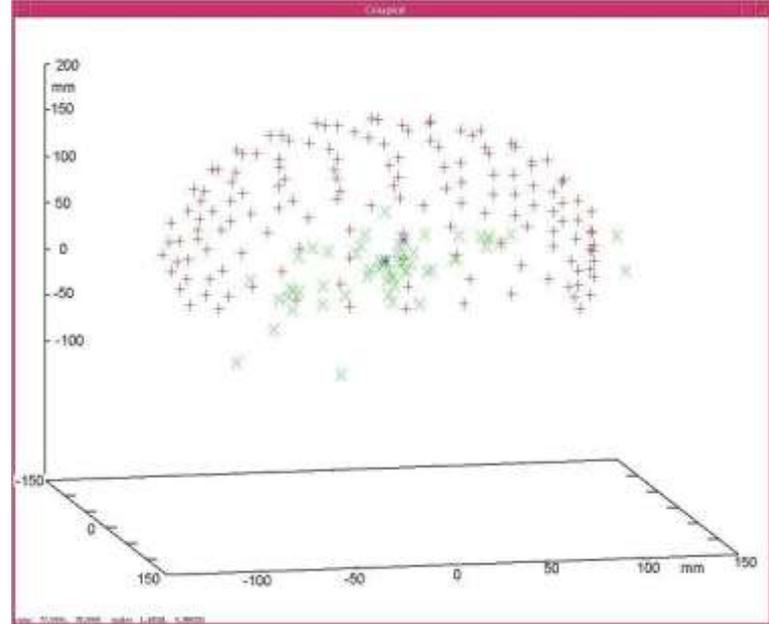
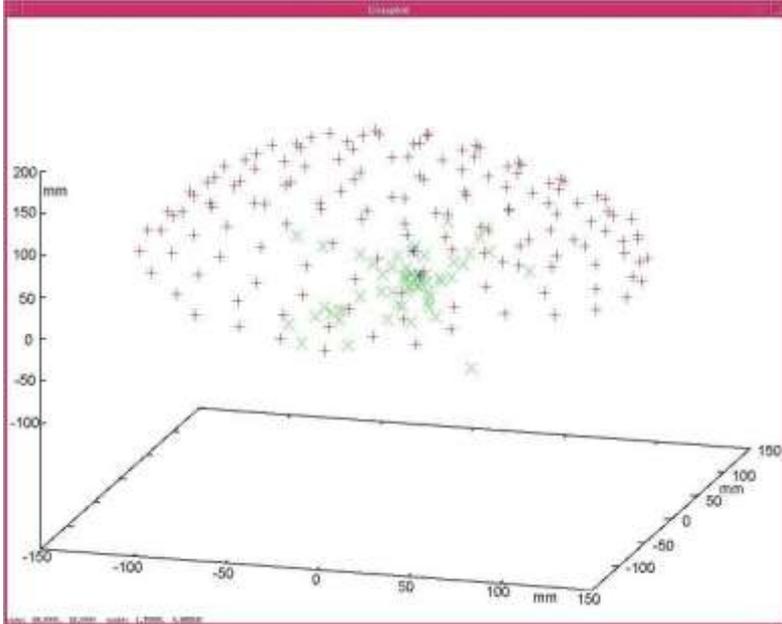
Сечения ЯМР- томограммы головного мозга с локализованным источником магнитной активности.



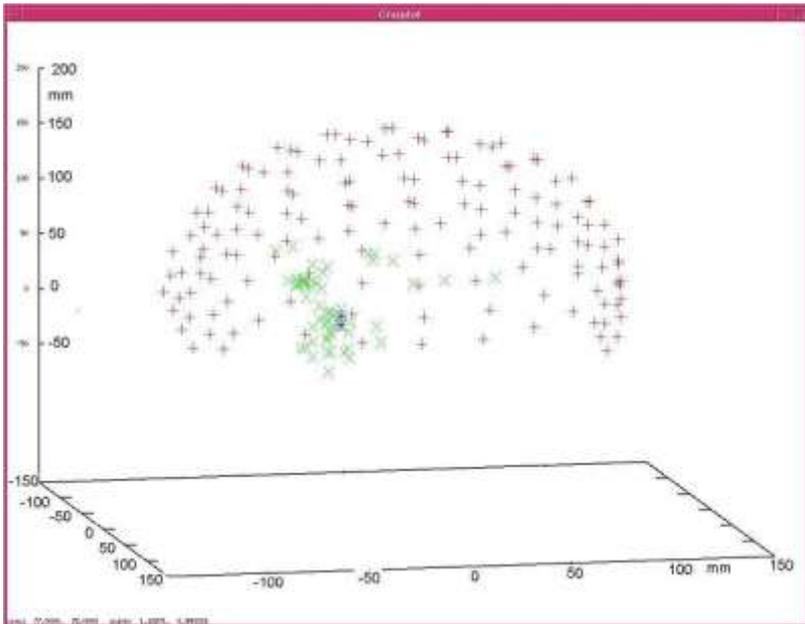
Распределение локализованных двух (источник 1- а), источник 2 – б)) токовых диполей для сигнала в норме –х, патологии – ж. (По результатам визуального анализа).



Локализация токовых диполей для сигнала в норме – х, патологии – ж, при предположении наличия одного источника активности. (По результатам визуального анализа).

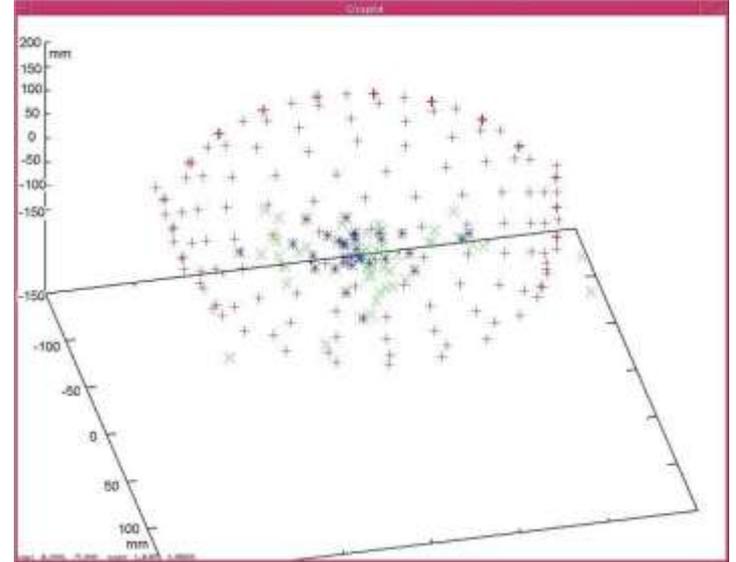
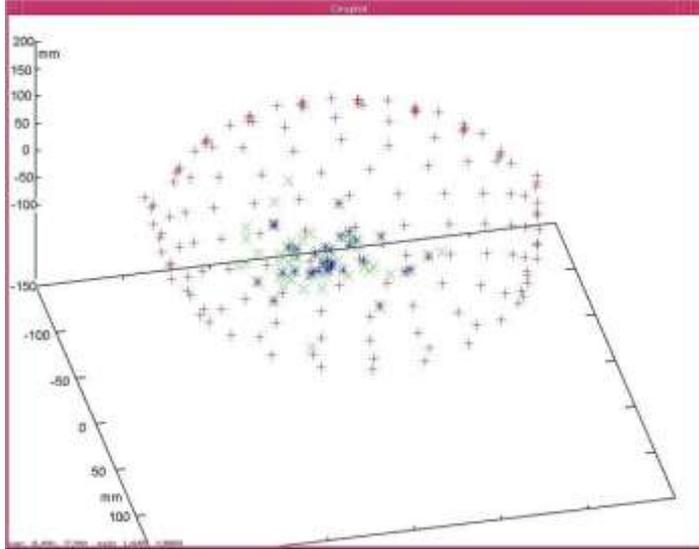


Локализация двух дипольных источников по признаку максимальности амплитуды, × – положения диполей эталонных записей, ж – положения диполей найденных патологических записей МЭГ

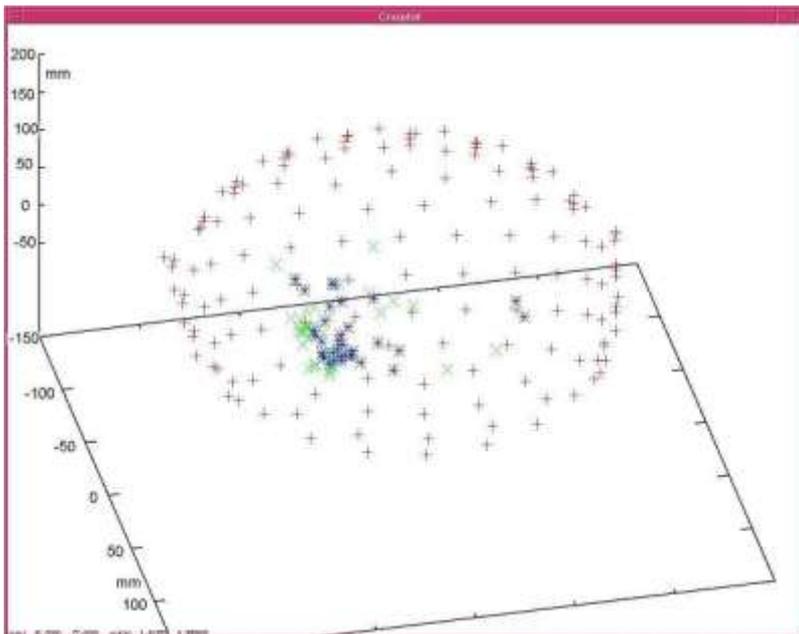


На основе методики выбора сигнала по максимальной амплитуде отбиралась выборка эталонных распределений МЭГ с патологией из 5 записей (5 моментов времени), на ее основе были найдены 69 записей, удовлетворяющих условию принадлежности к классу сигналов с патологией

Локализация одного дипольного источника для тех же моментов времени, что на рисунках вверху. Сигнал в норме – ×, патология – ж. Предполагается наличие одного источника активности.



Локализация двух токовых диполей на основании результатов спектрального анализа, × – положения диполей эталонных записей, ж – положения диполей найденных патологических записей МЭГ, при этом локализация патологии осуществляется в точках (19, -17, 26), (23, -25, 50)

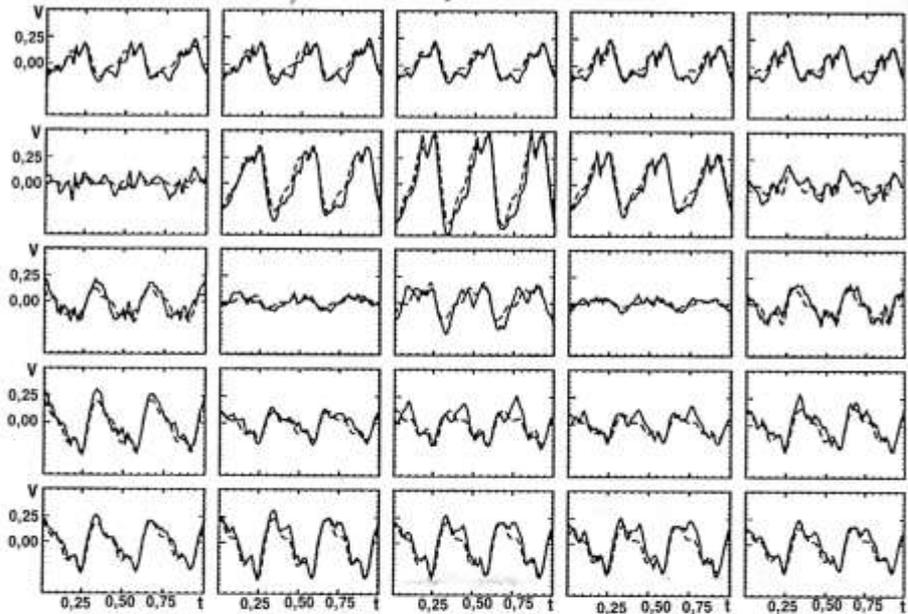


В результате применения спектральной классификации для всех имеющихся моментов времени на основе прецедентной информации в обучающей выборке из 69 записей, было выявлено 154 записи, принадлежащие к классу сигналов с патологией.

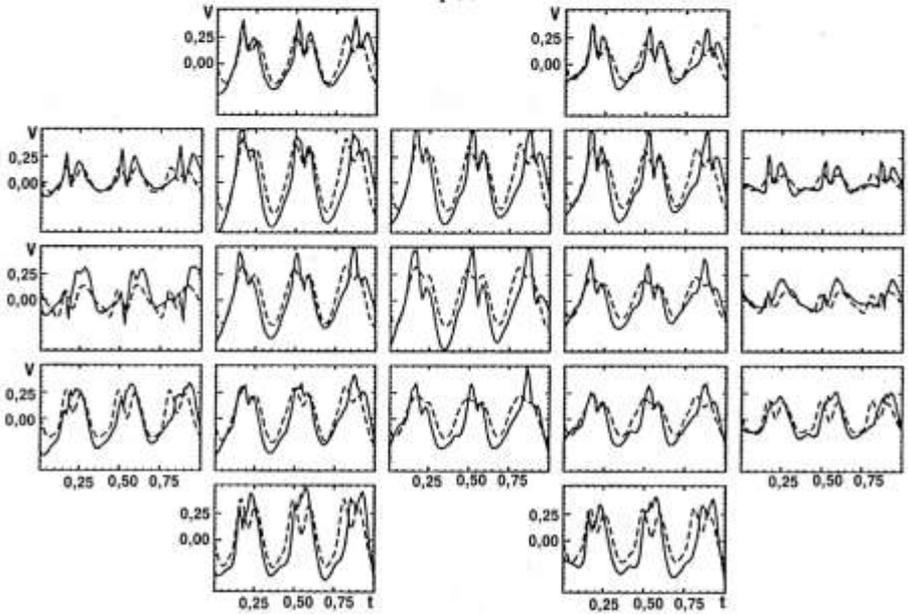
Локализация одного токового диполя на основании результатов спектрального анализа для сигнала в норме – ×, патологии – ж, при этом локализация патологии осуществляется в точке (21, -33, 59).

Анализ ЭЭГ

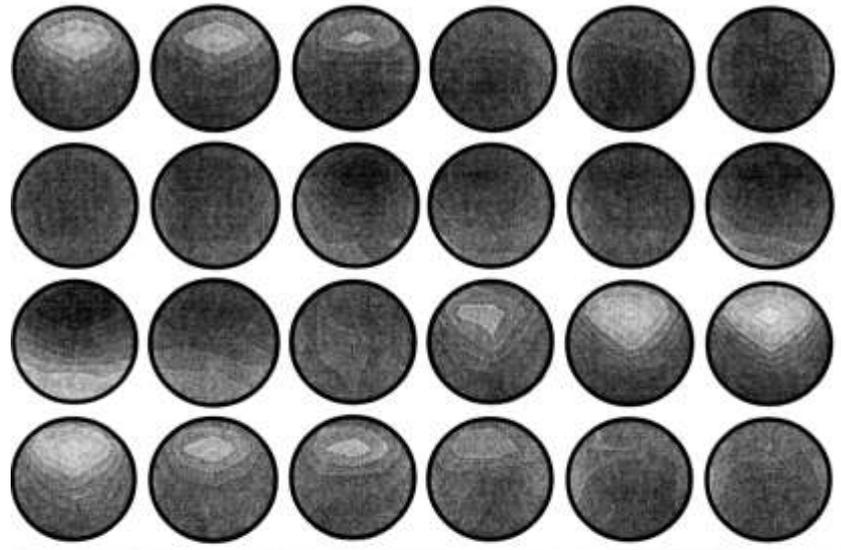
Набор данных А



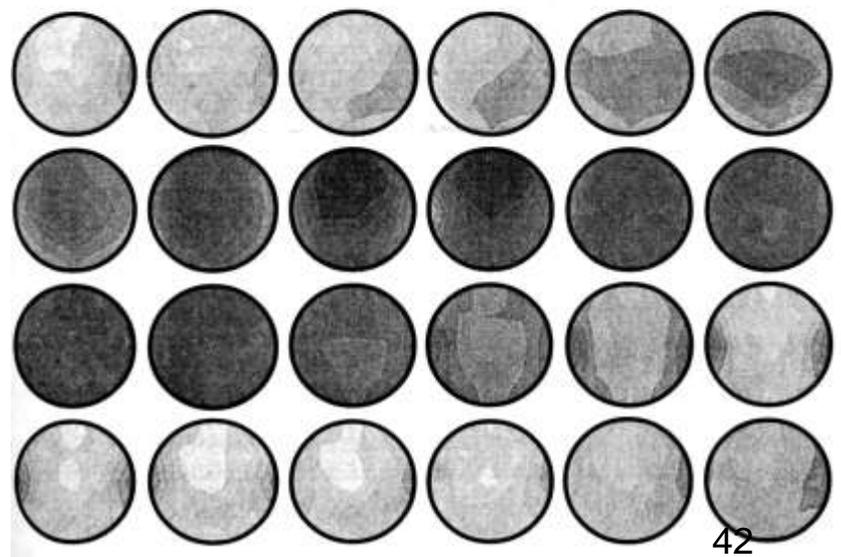
Набор данных В



Набор данных А

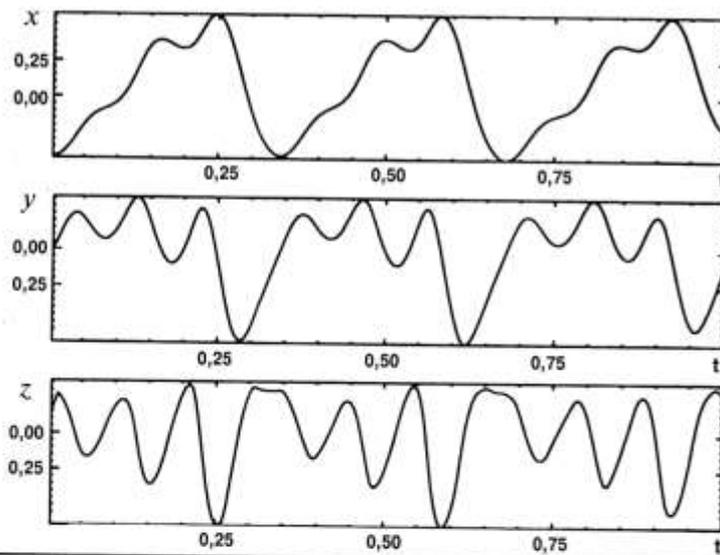


Набор данных В



Главные компоненты разложения

Набор данных А



Набор данных В

