

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Национальный исследовательский университет
«Высшая школа экономики»

На правах рукописи

Кузнецова Александра Алексеевна

**РЕГУЛЯРИЗАЦИЯ РЕШЕНИЯ ОБРАТНОЙ ЗАДАЧИ ЭЭГ И МЭГ НА
ОСНОВЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫХ МОДЕЛЕЙ
ДИНАМИКИ НЕЙРОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ**

РЕЗЮМЕ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата компьютерных наук

Москва — 2022

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики».

Научный руководитель: Осадчий Алексей Евгеньевич, PhD, Директор Центра биоэлектрических интерфейсов ИКН НИУ ВШЭ, профессор Департамента анализа данных и искусственного интеллекта ФКН НИУ ВШЭ.

Оглавление

	Стр.
Глава 1. Введение	5
1.1 Обратная задача ЭЭГ и МЭГ	5
1.2 Анализ межприступных разрядов пациентов с эпилепсией	6
1.3 Цели работы	8
1.4 Основные результаты и выводы	10
1.5 Научная новизна	13
1.6 Теоретическая и практическая значимость	14
1.7 Методология и методы исследования	15
1.8 Основные положения, выносимые на защиту	16
1.9 Вклад автора в проведенное исследование	16
1.10 Публикации и апробация работы	17
 Глава 2. Содержание работы	 20
2.1 Решение обратной задачи ЭЭГ/МЭГ в условиях наличия коррелирующих источников с помощью модифицированного бимформера	20
2.1.1 Основная идея предложенного метода	20
2.1.2 Ковариационная матрица в пространстве сенсоров	22
2.1.3 Метод RecIPSiCOS	23
2.1.4 Метод wRecIPSiCOS	24
2.1.5 Основные результаты	25
2.2 Модель бегущих волн для анализа локальной динамики распространения межприступных разрядов	32
2.2.1 Модель данных	33
2.2.2 «Базисные» волны	34
2.2.3 Оптимальная комбинация бегущих волн	35
2.2.4 Основные результаты	36
2.3 Метод автоматического поиска ирритативных зон в МЭГ данных пациентов с эпилепсией	40
2.3.1 Поиск потенциальных событий межприступных разрядов	41

2.3.2	Валидация найденных событий	42
2.3.3	Основные результаты	44
Глава 3.	Заключение	46
	Список литературы	48

Глава 1. Введение

1.1 Обратная задача ЭЭГ и МЭГ

Электроэнцефалография (ЭЭГ) [1] и магнитоэнцефалография (МЭГ) [2] — неинвазивные методы нейровизуализации, отличающиеся высоким временным разрешением порядка миллисекунды, недостижимым многими другими методами исследования мозговой активности. Благодаря высокому временному разрешению, использование ЭЭГ и МЭГ позволяет эффективно проводить когнитивные исследования и диагностировать широкий круг неврологических расстройств, в том числе, эпилепсию, не подвергая пациента дополнительному риску.

Более точная диагностика и детальный анализ когнитивных процессов требуют применения методов решения обратной задачи ЭЭГ/МЭГ, которые позволяют по неинвазивным записям электромагнитной активности мозга оценить активность нейронных популяций. Пространственное разрешение МЭГ достаточно высоко, имеет порядок нескольких миллиметров, особенно в участках мозга с высокой кривизной [3]. Пространственное разрешение ЭЭГ ниже, чем у МЭГ, и составляет примерно сантиметр [4]. В силу фундаментальных физических ограничений обратная задача является некорректно поставленной (или недоопределенной) [5] и нуждается во введении регуляризации для поиска единственного решения [6]. Даже после введения ограничений решение может быть неустойчивым: небольшие погрешности записанных экспериментальных данных могут приводить к значительному изменению решения. Таким образом, пространственное разрешение ЭЭГ/МЭГ в итоге в значительной мере зависит от выбора метода решения обратной задачи.

Обязательным предусловием для решения обратной задачи является решение прямой задачи, то есть задачи восстановления сигналов на сенсорах по известным активациям дипольных источников. Известно, что электрическое поле и, как следствие, ЭЭГ измерения чувствительны к изменениям проводимости разных тканей на пути от источников до сенсоров: некоторые ткани обладают высокой проводимостью, такие как мозг, спинномозговая жидкость и кожа голо-

вы, но при этом череп обладает низкой проводимостью. Магнитное поле менее чувствительно к разнице в проводимости тканей [7]. Для решения прямой задачи ЭЭГ, таким образом, наиболее подходящим методом является метод граничного элемента (*boundary element method, BEM*) [8], который реалистично моделирует разные ткани. Для МЭГ также подходящим и менее вычислительно затратным может быть метод пересекающихся сфер (*overlapping spheres*) [9].

Пусть записанные ЭЭГ/МЭГ данные для каждого момента времени t представляют из себя вектор $\mathbf{x}(t)_{[M \times 1]}$, где здесь и далее в квадратных скобках указана размерность вектора (матрицы), и M — количество сенсоров. Пусть решение прямой задачи найдено одним из подходящих методов и хранится в операторе $\mathbf{G}_{[M \times N]}$, где N — количество источников в кортикальной модели.

Регуляризация обратной задачи заключается во введении дополнительных априорных предположений о том, какими свойствами должна обладать искомая активность источников. Предположения реализуются в виде ограничений, накладываемых на итоговое решение. В зависимости от используемой техники регуляризации, можно выделить ряд подходов к решению обратной задачи.

1.2 Анализ межприступных разрядов пациентов с эпилепсией

Большая часть методов, предложенных в данной работе, была апробирована на данных пациентов с эпилепсией, и в данном разделе мы приводим мотивацию для именно такого приложения наших алгоритмов.

Эпилепсия — одно из самых распространенных неврологических заболеваний в мире, сопровождающееся для пациента не только наличием приступов, но также и риском возникновения сопутствующих болезней, когнитивных дефицитов, психологических расстройств и неблагоприятных социальных последствий. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается более 50 миллионов человек с диагностированной эпилепсией¹. Несмотря на то что для большей части пациентов приступы могут быть купированы с помощью правильной комбинации противоэпилептических препаратов, около 30% пациентов имеют фармакорезистентную форму эпилепсии, при которой медикамен-

¹<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>

тозное лечение не позволяет контролировать приступы [10]. В таком случае пациенту может быть назначено нейрохирургическое вмешательство, и примерно в половине случаев такая операция позволяет полностью избавиться от приступов на срок не менее 10 лет, а в 85% случаев хирургическое вмешательство приводит к существенному сокращению частоты приступов и повышению качества жизни пациента [11], [12]. В распространенном случае мультифокальной эпилепсии патологическая активность зарождается в одной компактной части мозга, называемой эпилептогенной зоной, из которой впоследствии распространяется на другие части мозга, часто затрагивая глубинные структуры, и проецируется на широкие области коры, вызывая у пациента приступ [13]. Локализация эпилептогенной зоны — ключевой практический вопрос при лечении фармакорезистентных форм эпилепсии, и эффективность хирургического вмешательства напрямую зависит от её качества. Нейрохирургическое вмешательство представляет собой удаление ткани в эпилептогенной зоне или рассечение нейронных связей для предотвращения распространения патологической активности. Как правило, для локализации эпилептогенной зоны используются неинвазивные ЭЭГ записи, инвазивная электрокортикограмма (ЭКоГ) или записи глубинных электродов, но все чаще, и в случае доступности предпочтительнее, используется неинвазивная методика МЭГ [14].

Для определения эпилептогенной зоны различные области головного мозга исследуют на наличие межприступных разрядов — коротких, высокоамплитудных событий длиной 100-200 мс, значительно выделяющихся по сравнению с фоновой ЭЭГ/МЭГ активностью, и, как правило, порождаемых одним или несколькими фокальными источниками. Область мозга, генерирующая межприступные разряды, называется ирритативной зоной, и таких зон у пациента может быть множество. Как правило, одна из ирритативных зон совпадает с эпилептогенной зоной. Для повышения точности предоперационной диагностики эпилепсии необходима разработка новых методов и подходов для детального анализа межприступных разрядов, причем наиболее ценны неинвазивные методы диагностики, так как они сопряжены с меньшим риском для пациента.

В работе [15] авторы анализируют эпилептиформную активность, вызванную черепно-мозговой травмой у человека и крысы. Авторы отмечают, что неинвазивные ЭЭГ записи оказались нечувствительны к патологической активности, тогда как инвазивные записи показали ее наличие у 86% пациентов. В то же вре-

мя в работе [16] было показано, что межприступные МЭГ записи могут содержать значимую информацию, достаточную для правильной локализации эпилептогенной зоны и последующего хирургического вмешательства. Часто проблема поиска эпилептогенной зоны решается с точки зрения анализа распространения активности между областями в масштабах всего головного мозга, однако также есть основания полагать, что эпилептиформная активность имеет распространение и на локальном уровне, но такие наблюдения основываются на инвазивных записях [17], [18] или на модельных данных [19].

1.3 Цели работы

Как правило, выбор априорных предположений о характере активности источников головного мозга для регуляризации обратной задачи определяется не их физиологичностью, а, скорее, техническим удобством, позволяющим, например, получить аналитическое решение для обратного оператора (MNE, wMNE, LORETA), или наличием известного численного алгоритма оптимизации для итерационного поиска решения (MCE, FOCUSS). Целью данной работы является разработка подходов к решению обратной задачи ЭЭГ и МЭГ на основе именно физиологически обусловленных ограничений. В таком случае искомое решение получается более разумным, соответствует физиологической природе процесса и позволяет делать дальнейшие выводы относительно исследуемого явления.

Среди множества методов решения обратной задачи ЭЭГ и МЭГ адаптивные LCMV бимформеры [20], [21], [22] выделяются благодаря своему высокому пространственному разрешению, которое может быть достигнуто, когда наблюдаемая активность вызвана небольшим числом фокальных источников и эти источники не коррелированы. Известно, что бимформеры склонны ошибаться в тех случаях, когда активации источников коррелируют друг с другом. Учитывая тот факт, что физиология работы мозга предполагает множество случаев, когда источники коррелируют друг с другом, это ограничение является значительным для восстановления активности источников по реальным данным. Целью первой части работы является разработка такой модификации адаптивного бимформера,

которая, с одной стороны, сохранит его высокое пространственное разрешение, но и с другой стороны, позволит восстанавливать синхронную активность источников головного мозга.

Несмотря на то что было доказано, что для целого ряда процессов головного мозга активность распространяется в форме движущихся по коре волн [23], большинство когнитивных исследований, и, соответственно, методов решения обратной задачи, опираются на предположение о том, что активность мозга может быть представлена как сумма активаций статических источников [24]. Существуют достаточные экспериментальные основания полагать, что локальное распространение межприступных разрядов у пациентов с эпилепсией может быть описано распространением кортикальной волны [25], [26], [27]. Во второй части исследования нашей целью была разработка алгоритма решения обратной задачи ЭЭГ/МЭГ, который использует физиологически обусловленное предположение о пространственно-временной связности искомой активности. Разрабатываемый алгоритм также должен восстанавливать характерные параметры волновой модели, а именно, направление и скорость движения волны.

Анализ МЭГ записей межприступной активности мозга пациентов с эпилепсией позволяет неинвазивно, с минимальным дискомфортом для пациента, с высокой точностью локализовать ирритативные зоны и исследовать пространственно-временную динамику эпилептогенной сети. Идентификация ирритативных зон предполагает поиск и локализацию межприступных разрядов, содержащих ценную диагностическую информацию. Как правило, поиск эпилептиформных событий производится с помощью визуального анализа записей экспертами. Учитывая то, что мы говорим о многоканальных данных с несколькими сотнями каналов, и очень фокальных событиях, такой визуальный анализ — это очень трудозатратная процедура, подверженная смещению со стороны эксперта. Так как ручная обработка большого объема данных приводит к усталости эксперта и росту вероятности совершения ошибки, как правило, анализ прекращается на минимальном количестве обработанных событий, субъективно считающимся достаточным. Целью третьей части работы была разработка метода автоматического поиска межприступных разрядов и их кластеризации для определения ирритативной зоны, требующего минимального участия эксперта только в момент финальной валидации результатов.

Подводя итог, **цели данной работы:**

1. Разработка алгоритмов и методологии решения обратной задачи ЭЭГ/МЭГ для восстановления синхронной активности источников с высоким пространственным разрешением.

2. Исследование свойств предложенных методов в численных экспериментах, а также применение к реальным данным в слуховой парадигме. Анализ вызванных потенциалов в слуховых задачах.

3. Разработка алгоритма решения обратной задачи ЭЭГ/МЭГ, основанного на предположении о волновом распространении активности, исследование его свойств и применение разработанного метода к межприступным записям пациентов с эпилепсией.

4. Разработка алгоритмов автоматической обработки ЭЭГ/МЭГ в межприступном периоде в целях обнаружения зон ирритации в коре головного мозга пациентов с эпилепсией.

5. Разработка методологии обнаружения эпилептогенной зоны на основе математического анализа динамики распространения эпилептической активности в межприступном периоде (алгоритм из пункта 2) и на основе анализа большого количества автоматически обнаруженных и кластеризованных разрядов (алгоритм из пункта 3).

1.4 Основные результаты и выводы

В результате данного исследования мы разработали несколько новых методик для решения обратной задачи ЭЭГ и МЭГ, которые основываются именно на физиологически обусловленных предположениях о нейрональной активности.

В первой части исследования мы разработали два новых метода RecIPSIICOS и отбеленный wRecIPSIICOS, которые являются модификациями классического адаптивного LCMV бимформера и, с одной стороны, сохраняют его высокое пространственное разрешение, но одновременно с этим, позволяют восстанавливать синхронную активность источников головного мозга. Свойства двух предложенных алгоритмов были исследованы сначала с помощью реалистично смоделированных данных, а затем и на реальных МЭГ данных, записанных в слуховых парадигмах. Мы сравнивали решения, полученные

предложенными методами, с классическими подходами MNE и LCMV. Анализ свойств алгоритмов на реальных данных показал схожие результаты с анализом модельных данных. Наши эксперименты показали, что LCMV бимформер значительно чувствителен к присутствию коррелирующих источников в данных, решение подвержено проблеме подавления сигнала (*signal cancellation problem*), и часто содержит только один из синхронных источников, причем с размазанной картой активации. MNE часто не находит все активные источники или находит слишком смещенные и распределенные активации. При этом ReciPSIICOS и отбеленный wReciPSIICOS показывают высокое качество решения и позволяют находить фокальные билатеральные источники со значительно большим динамическим интервалом активаций.

В слуховых ЭЭГ экспериментах нам удалось показать, что в результате двух последовательных сессий задачи отложенного вознаграждения (*monetary incentive delay, MID*, в которой с помощью звуковых стимулов кодировались денежные потери, слуховой компонент MMN значительно вырос для тех сигналов, которые предсказывали большие денежные потери. Также мы показали, что FRN компонент модулировался как величиной, так и вероятностью результатов во время слуховой MID задачи, тогда как для dN200 такого эффекта обнаружено не было. Кроме того, dN200 компонент, который связан с обновлением информации о величине предполагаемого выигрыша, коррелирует со стандартным FRN, который связан с отрицательным RPE. Разработанные методы для восстановления активности коррелирующих источников с высоким разрешением позволят провести дальнейший анализ наблюдаемых феноменов.

Во второй части работы мы предлагаем методологию неинвазивного исследования тонкой пространственно-временной структуры межприступных разрядов, наблюдаемых в ЭЭГ и МЭГ, основанную на концепции бегущих кортикальных волн. Мы представили событие межприступного разряда как суперпозицию предварительно сгенерированных с учетом индивидуальной анатомии бегущих волн. Мы использовали метод LASSO с положительными коэффициентами для того, чтобы оценить оптимальную скорость и направления распространения волн. Мы протестировали работу алгоритма как на модельных данных, так и на реальных МЭГ сигналах и продемонстрировали, что динамика распространения разрядов, записанных в МЭГ, может быть измерена в пространственно-временном масштабе миллиметр/миллисекунда. Несмотря на наличие источников оши-

бок, часть межприступных разрядов были успешно описаны с помощью волновой модели. Мы заметили, что у всех трех пациентов, данные которых были проанализированы, волновое поведение характерно не для всех межприступных разрядов, причем «волновые» разряды объединяются в хорошо пространственно очерченные кластеры. Более того, для пациентов, у которых были доступны данные об эпилептогенном очаге, эти кластеры совпадают с очагом. На основании этих результатов, которые хорошо согласуются с инвазивными данными [17], [18], мы предполагаем, что анализ межприступных разрядов, записанных в МЭГ, может помочь в локализации эпилептогенного очага.

В третьей части мы предложили метод автоматического поиска межприступных разрядов и их кластеризации для определения ирритативной зоны, состоящий из двух этапов. На первом этапе мы используем разложение данные на независимые компоненты с помощью метода ICA (*independent component analysis*) и автоматически выбираем «спайковые» компоненты с помощью эвристики. Далее по порогу во временных рядах отобранных компонент мы определяем временные отсчеты, которые являются кандидатами на то, чтобы быть пиками межприступных разрядов. На втором этапе мы валидируем найденные события по результатам пространственно-временной кластеризации записей сенсоров вокруг найденных пиков методом сверточного разреженного кодирования (*convolutional sparse coding*). Мы валидировали результаты нашего анализа с помощью сравнения с ирритативными зонами, идентифицированными в результате визуальной инспекции, а также сравнения с зоной резекции вместе с известным исходом операции. Автоматически восстановленные ирритативные зоны пересекались с восстановленными по результатам визуального анализа у шести из семи пациентов. У оставшегося пациента и автоматически, и визуально восстановленные зоны, не пересекаются с зоной резекции и для этого пациента исход операции соответствует классификации Engel IIb. Выгодное отличие нашего метода от существующих на данный момент заключается в полностью автоматическом анализе МЭГ записи, подразумевающим участие эксперта только на финальном этапе для верификации результатов.

1.5 Научная новизна

Известно, что в то время как для небольшого количества независимых источников, адаптивные бимформеры демонстрируют качество обратного решения, превосходящее другие методы, в случае наличия коррелирующих источников, решения получаются несостоятельными. В литературе представлены несколько подходов к решению данной проблемы, но большинство из них используют идею зануления источников, которые потенциально могут быть связаны с целевым. Так как коррелирующих источников может быть несколько, а кортикальная модель может быть сложной, такие подходы на практике слишком вычислительно затратны. Кроме того, они требуют от исследователя выдвижения гипотез об источниках, которые коррелируют друг с другом, что может быть известно не для всех экспериментальных парадигм. Мы предлагаем такую модификацию бимформера, которая требует от пользователя только выбор ранга проекции, используемой в методе.

Кроме того, мы впервые предложили алгоритм для решения обратной задачи ЭЭГ/МЭГ с использованием предположения о волновом распространении активности (волнового приора). В доступном сейчас программном обеспечении FieldTrip [28], MNE Python [29], Brainstorm [30] реализован широкий спектр методик для решения обратной задачи. В литературе также предлагаются подходы, отказывающиеся от моделирования нейрональной активности с помощью набора токовых диполей, например, в [31] в качестве решения рассматриваются сферические гармоники. Однако несмотря на то что феномен бегущих кортикальных волн за последнее десятилетие приобрел большую популярность и всё больше исследований демонстрируют разнообразие их функции в норме и патологии, ни в одном из предложенных сейчас решений не используется информация о пространственно-временной связности изучаемой активности.

В настоящий момент существует ряд попыток реализации алгоритмов автоматического поиска межприступных разрядов в ЭЭГ/МЭГ записях. Несмотря на разнообразие реализованных идей, все из существующих на данный момент методов имеют существенные недостатки. Методы, основанные на морфологическом анализе, сталкиваются с проблемой высокой изменчивости морфологии разряда даже для одного пациента, и, тем более, между разными пациентами.

Методы поиска по шаблону предполагают предварительную разметку значительного количества записи экспертом. Методы адаптивной фильтрации оказываются неэффективными и характеризуются низкой специфичностью. Ближе всего к разрабатываемому нами подходу находятся методы, основанные на анализе независимых компонент, но даже и в этом случае анализ не является автоматическим, так как выбор нужной компоненты и интерпретация результатов должны быть произведены экспертом. Преимуществом предложенного подхода является полная автоматизация алгоритма в сочетании с высокой эффективностью восстановления ирритативных зон и возможностью дополнительного анализа кластеров по оцененным типичным шаблонам.

1.6 Теоретическая и практическая значимость

Алгоритм решения обратной задачи ЭЭГ/МЭГ с использованием предположения о пространственно-временной связности нейрональной активности позволит и дальше исследовать набирающий популярность феномен кортикальных бегущих волн. Помимо теоретического вклада, разработанный метод может быть использован и в прикладных целях, а именно для функциональной диагностики динамики нейрональной активности в патологии: для исследования межприступной активности пациентов с эпилепсией. Разработка неинвазивных или малоинвазивных методов анализа пространственно-временного распространения межприступных разрядов у больных с фармакорезистентной формой эпилепсии потенциально позволит увеличить эффективность нейрохирургического вмешательства и снизить постоперационные риски. В будущем анализ локальных моделей распространения межприступной активности может стать неотъемлемой частью предоперационной диагностики. Предложенный алгоритм может быть легко расширен для анализа сегментов данных, относящихся к началу приступа, которые в ближайшем будущем станут более доступными, благодаря разработке новых мобильных МЭГ-установок с магнитометрами с оптической накачкой, которые пациент может носить на голове. Важно подчеркнуть, что разработанный алгоритм может быть применен не только для исследования эпилепсии, но также и в других нейрофизиологических исследованиях, изучающих активность

головного мозга, которая имеет пространственно-временную структуру распространения. Например, метод может быть использован для анализа вызванных и индуцированных ответов в парадигме с многократным предъявлением стимулов. В этом случае существенно облегчается задача поиска момента начала распространения локальной волны.

Одно из важнейших клинических применений ЭЭГ и МЭГ — предоперационная диагностика эпилепсии, поиск ирритативных зон и установления эпилептогенной зоны среди них. Эффективность диагностики напрямую зависит от количества и качества размеченных в данных межприступных разрядов. Так как обычно разметка производится вручную экспертом в результате визуального анализа, количество найденных событий ограничивается представлением о разумной трудоемкости задачи разметки и зачастую недостаточно для полного анализа. Мы продемонстрировали применимость метода сверточного разреженного кодирования для обнаружения межприступных разрядов и локализации ирритативной зоны у пациентов с эпилепсией. Преимущество такого анализа заключается в том, что он не требует участия эксперта, и в результате локализует несколько кластеров с характерными для них шаблонами активности. Простота и точность автоматической детекции межприступных разрядов позволят и дальше развивать неизвзавивные методы в предоперационной диагностике. Несмотря на то что по результатам работы мы смогли воспроизвести результаты визуального анализа и предоставить клинически значимую информацию, необходим большой набор случаев для дальнейшей количественной оценки надежности нашего подхода и проверки его применения в клинических условиях.

1.7 Методология и методы исследования

В исследовании использовались методы из следующих областей: методы обработки сигналов, теория решения обратных задач, теория оценивания и машинного обучения, теория оптимизации.

1.8 Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработаны два метода-модификации LCMV бимформера (ReciPSICOS, wReciPSICOS), которые позволяют восстанавливать активность синхронных источников по неинвазивным ЭЭГ и МЭГ данным. Показано превосходство предложенных алгоритмов над классическими MNE и LCMV бимформером как на модельных, так и на реальных данных.
2. Разработан алгоритм решения обратной задачи ЭЭГ/МЭГ, основанный на предположении о волновом распространении активности. Его свойства исследованы на модельных данных. Полученные результаты для трёх пациентов демонстрируют наличие связи между качеством описания межприступного разряда с помощью волновой модели и принадлежностью разряда к эпилептогенной зоне.
3. Разработан алгоритм анализа межприступных записей МЭГ пациентов с эпилепсией для поиска ирритативных зон. Методология включает в себя автоматическую детекцию межприступных разрядов, их локализацию и кластеризацию, а также определение типичного шаблона активности для каждого кластера. Методология была валидирована на семи пациентах.

1.9 Вклад автора в проведенное исследование

1. В первой части исследования автор: работала над развитием идеи алгоритма, которая изначально принадлежит научному руководителю А. Е. Осадчему, и комплементарна идее, представленной в диссертации Д. И. Алтухова; писала код для реализации всех алгоритмов на языке программирования Matlab²; полностью рассчитала результаты всех вычислительных экспериментов для исследования свойств алгоритма; провела

²Код можно найти в репозитории <https://github.com/kuznesashka/ReciPSICOS>

- анализ реальных данных для Набора данных 1; создавала визуализации результатов; внесла значимый вклад в написание текста публикации.
2. Во второй части исследования автор: работала над развитием идеи метода, которая принадлежит научному руководителю А. Е. Осадчему и в первой версии была реализована коллегой автора Е. А. Каленковичем, в процессе метод был значительно изменен, по сравнению с первоначальной версией; написала код для реализации метода на языке Matlab и частично на языке Python³; рассчитала результаты всех вычислительных экспериментов; рассчитала результаты на реальных данных пациентов; внесла преимущественный вклад в подготовку публикации.
 3. В третьей части исследования автор: продолжая исследование научного руководителя А. Е. Осадчего, внесла значимый вклад в разработку Этапа 1 предложенного алгоритма; написала код на языке Matlab для Этапа 1⁴; протестировала алгоритм на трёх пациентах из второй части исследования.

1.10 Публикации и апробация работы

Выступления на конференциях

1. *Международная конференция «The 8-th Mismatch Negativity Conference»*, тема «A novel beamformer immune to correlated sources and forward model inaccuracies», постерный доклад, Хельсинки, Финляндия, 2018.
2. *Международная конференция «The 21-st International Conference on Biomagnetism BIOMAG»*, тема «MEG-based functional microscopy using traveling wave priors», постерный доклад, Филадельфия, США, 2018.
3. *Международная конференция «Tubingen Systems Neuroscience Symposium»*, тема «MEG-based epilepsy diagnostics using traveling wave priors», постерный доклад, Тюбинген, Германия, 2018.

³https://github.com/kuznesashka/wave_prior_inverse

⁴<https://github.com/kuznesashka/ASPIRE>

4. *Международная конференция «MEG UK», тема «Traveling wave model for SOZ localization in MEG data», устный доклад, Кардифф, Великобритания, 2019.*
5. *Международная конференция «Organization for Human Brain Mapping», тема «MEG based functional microscopy using traveling wave priors: a new technology for exploring epilepsy», постерный доклад, Рим, Италия, 2019.*
6. *Международная конференция «BCI-Samara», тема «MEG based functional microscopy using traveling wave priors», постерный доклад, приз за лучший постер, Самара, Россия, 2019.*
7. *Международная конференция «Baltic Forum: Neuroscience, Artificial Intelligence and Complex Systems», тема «Local propagation of MEG interictal spikes: source reconstruction with traveling waves priors», устный доклад, Калининград, Россия, 2021.*

Публикации повышенного уровня

1. *Kuznetsova A., Nurislamova Y., Ossadtchi A. Modified covariance beamformer for solving MEG inverse problem in the environment with correlated sources. NeuroImage. 2021. 228. 117677. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.117677.*
2. *Krugliakova E., Klucharev V., Fedele T., Gorin A., Kuznetsova A., Shestakova A. Correlation of cue-locked FRN and feedback-locked FRN in the auditory monetary incentive delay task. Experimental Brain Research. 2018. 23. 141-151.*
3. *Gorin A., Krugliakova E., Nikulin V., Kuznetsova A., Moiseeva V., Klucharev V., Shestakova A. Cortical plasticity elicited by acoustically cued monetary losses: an ERP study. Scientific Reports. 2020. 10. 21161.*
4. *Fedele T., Chirkov V., Kryuchkova A., Koptelova A., Stroganova T., Kuznetsova A., Kleeva D., Ossadtchi A. Data-driven approach for the delineation of the irritative zone in epilepsy in MEG. PLOS One. Новая версия рукописи с исправленными замечаниями рецензентов подана в редакцию.*

Публикации стандартного уровня

1. *Кузнецова А. А., Осадчий А. Е.* Анализ локальной динамики распространения межприступных рязрядов с помощью модели бегущих волн. Журнал высшей нервной деятельности. 2022. т. 72, No 3. с. 370—386. DOI: 10.31857/S0044467722030078

Глава 2. Содержание работы

2.1 Решение обратной задачи ЭЭГ/МЭГ в условиях наличия коррелирующих источников с помощью модифицированного бимформера

Пространственное разрешение ЭЭГ/МЭГ и результат восстановления активации источников по записанным сигналам сенсоров критически зависят от подхода, используемого для решения некорректно поставленной обратной задачи. В последние годы всё популярнее становятся решения с помощью адаптивных бимформеров [20], [21], [22]. В случаях активации небольшого количества некоррелированных друг с другом источников решение бимформера оптимально и обеспечивает высокое пространственное разрешение. Однако также известно, что бимформеры склонны ошибаться в тех случаях, когда активации источников коррелируют друг с другом: в результате итоговые временные ряды обладают низким отношением сигнал-шум (*signal-to-noise ratio, SNR*), а кортикальные карты распределений полученных активаций часто бессмысленны.

Это ограничение значительно затрудняет более широкое использование многообещающей техники бимформеров, особенно учитывая тот факт, что фундаментальные механизмы работы мозга, присущая ему симметрия, а также использование экспериментальных парадигм с привязыванием активаций к предъявлению стимула, приводят к значительной корреляции в активности источников мозга. Для того чтобы преодолеть это ограничение, мы разработали новый подход, основанный на модификации ковариационной матрицы данных, который позволяет создавать бимформеры, поддерживающие высокое пространственное разрешение, несмотря на наличие коррелированных источников в данных [32].

2.1.1 Основная идея предложенного метода

Мы предлагаем новую модификацию бимформера, нечувствительную ко вкладам коррелированных источников в данные. В основе двух предложенных методов лежит операция проецирования, применяемая к векторизованной матри-

це ковариаций пространства сенсоров. Эта процедура проецирования является дополняющей к разработанной коллегами ранее в методе PSIICOS [33]. Изначально метод PSIICOS был разработан для анализа коннективности по МЭГ данным, в частности, для неинвазивного обнаружения взаимодействий между источниками с околонулевой фазовой задержкой. Проблема, которую решает PSIICOS, заключается в наличии в МЭГ данных артефактов объемной проводимости. Активации источников, которые на самом деле являются независимыми, на сенсорах могут проявить себя как коррелированная активность. Таким образом, цель метода заключается в том, чтобы отстроиться от эффектов объемной проводимости и оценить истинные корреляции источников. PSIICOS использует операцию проецирования, которая применяется к кросс-спектральной матрице пространства сенсоров, представленной как элемент M^2 -мерного векторного пространства. Было показано [33], что PSIICOS может достаточно хорошо разделить подпространство протечки сигнала и подпространство, содержащее вклад истинно связанных источников.

Однако наличие коррелирующих источников и является причиной проблемы, решаемой в данной работе: взаимодействия источников приводят к эффекту подавления сигнала (*signal cancellation problem*) при решении обратной задачи с помощью адаптивного бимформера. Решение устроено так, что в случае коррелированных источников можно подобрать для них взаимообратные коэффициенты пространственного фильтра, чтобы таким образом искусственно уменьшить целевой функционал. Применение аналогичного описанному выше подхода, основанного на проекциях, позволяет нам эффективно решать задачу оценивания временных рядов коррелированных источников с помощью адаптивного бимформера. Мы используем комплементарную версию проекции PSIICOS для ковариационной матрицы сенсоров, чтобы вместо подавления вклада мощностей источников, подчеркнуть их, и, наоборот, уменьшить вклад коррелирующих источников. Такая проекция не удаляет активность коррелированных источников, а скорее выборочно обрабатывает их вклады в ковариационную матрицу и создает достаточно точную аппроксимацию идеальной ковариации данных, которую можно было бы гипотетически наблюдать, если бы эти источники были независимыми. Мы назвали новые методы RecI PSIICOS и отбеленный wRecI PSIICOS, потому что предложенные алгоритмы решают проблему, комплементарную той, которую решает PSIICOS.

2.1.2 Ковариационная матрица в пространстве сенсоров

Ковариационная матрица \mathbf{C}_x в пространстве сенсоров, играет ключевую роль для адаптивного бимформера и является центральным объектом для наших методов. Мы представляем векторизованную ковариационную матрицу сенсоров как следующую сумму:

$$\begin{aligned} \text{vec}(\mathbf{C}_x) = \text{vec}(E\{\mathbf{x}(t)\mathbf{x}^T(t)\}) = \sum_{i=1}^R \text{vec}(\mathbf{g}_i\mathbf{g}_i^T)c_{ii}^{ss} + \\ \sum_{i=1}^R \sum_{j=i+1}^R \text{vec}(\mathbf{g}_i\mathbf{g}_j^T + \mathbf{g}_j\mathbf{g}_i^T)c_{ij}^{ss} + \text{vec}(\mathbf{C}_n) \end{aligned} \quad (2.1)$$

где $\text{vec}(\cdot)$ — операция векторизации матрицы, $(\cdot)^T$ — операция транспонирования, R — количество активных источников, \mathbf{g}_i — соответствующий i -му источнику столбец матрицы прямой модели (топография источника), \mathbf{C}_n — ковариационная матрица шума и, самая ключевая здесь сущность, c_{ij}^{ss} — элемент ковариационной матрицы источников для i и j источников.

Можно заметить, что слагаемые в представленной выше сумме делятся на два типа: содержащие мощности источников c_{ii}^{ss} (диагональные элементы ковариационной матрицы) и содержащие значения ковариаций между разными источниками c_{ij}^{ss} (внедиагональные элементы). Слагаемые второго типа — причина, по которой решение адаптивного бимформера несостоятельно. Веса пространственного фильтра бимформера устроены таким образом, что целевой функционал может быть уменьшен искусственно за счет подавления активаций коррелирующих источников. Мы предлагаем два метода построения проекции, которые позволяют отстроиться от вклада кросс-слагаемых в ковариационную матрицу в пространстве сенсоров.

2.1.3 Метод ReciPSICOS

Первый предложенный подход заключается в том, чтобы спроецировать векторизованную матрицу ковариаций сенсоров на подпространство мощности источников \mathcal{S}_{pwr}^K размерности K , которое задаётся линейной оболочкой векторизованных авто-произведений топографий источников $vec(\mathbf{g}_i \mathbf{g}_i^T)$, $i = [1, \dots, N]$.

Для того чтобы построить проектор, нужно выполнить следующую последовательность шагов:

1. Составить матрицу \mathbf{G}_{pwr} : в качестве столбцов выступают векторизованные авто-произведения топографий для всех источников из прямой модели $vec(\mathbf{g}_i \mathbf{g}_i^T)$.
2. Применить сингулярное разложение к полученной матрице: $\mathbf{G}_{pwr} = \mathbf{U}_{pwr} \mathbf{S}_{pwr} (\mathbf{V}_{pwr})^T$. Получить матрицу проекции на подпространство мощности источников \mathcal{S}_{pwr}^K : $\mathbf{P} = \mathbf{U}_{pwr}^K (\mathbf{U}_{pwr}^K)^T$, где \mathbf{U}_{pwr}^K состоит из первых K левых сингулярных векторов. Ранг проекции K является настраиваемым параметром.
3. Применить полученный проектор \mathbf{P} к векторизованной ковариационной матрице сенсоров $vec(\mathbf{C}_x)$, для того чтобы подчеркнуть вклад мощностей источников и уменьшить вклад корреляций между ними. В результате получаем новую ковариационную матрицу: $\tilde{\mathbf{C}}_x = vec^{-1}(\mathbf{P} \cdot vec(\mathbf{C}_x))$.
4. Так как процедура проекции не гарантирует, что полученная матрица сохранит свойство положительной определенности, требуемое от ковариационной матрицы, мы предлагаем заменить отрицательные собственные числа новой матрицы на их абсолютные значения.
Таким образом, итоговая ковариационная матрица равна $\tilde{\mathbf{C}}_x^{abs} = \tilde{\mathbf{E}} |\tilde{\mathbf{\Lambda}}| \tilde{\mathbf{E}}^T$, где $\tilde{\mathbf{E}}$ и $\tilde{\mathbf{\Lambda}}$ — матрицы собственных векторов и собственных чисел для $\tilde{\mathbf{C}}_x$.
5. При расчете коэффициентов пространственного фильтра адаптивного бимформера используем новую ковариационную матрицу $\tilde{\mathbf{C}}_x^{abs}$ вместо исходной \mathbf{C}_x .

2.1.4 Метод wReciPSIICOS

Проекция, предложенная во втором методе, позволяет спроецировать векторизованную ковариационную матрицу сенсоров на ортогональное дополнение K -размерного подпространства корреляций источников \mathcal{S}_{cor}^K , которое задается линейной оболочкой векторизованных кросс-произведений топографий источников $vec(\mathbf{g}_i \mathbf{g}_j^T + \mathbf{g}_j \mathbf{g}_i^T)$, $i, j = [1, \dots, N]$. Однако для того чтобы максимально сохранить вклад мощностей источников, мы применяем такую проекцию в пространстве отбеленном по отношению к подпространству мощностей источников \mathcal{S}_{pwr}^K .

Алгоритм состоит из следующих шагов:

1. Составить матрицу \mathbf{G}_{cor} : в качестве столбцов использовать векторизованные симметричные суммы внешних произведений топографий источников i и j , $vec(\mathbf{g}_i \mathbf{g}_j^T + \mathbf{g}_j \mathbf{g}_i^T)$ и рассчитать $\mathbf{C}_{cor} = \mathbf{G}_{cor} \mathbf{G}_{cor}^T$.
2. Составить матрицу \mathbf{G}_{pwr} , аналогично предыдущему методу, из векторизованных авто-произведений топографий. Получаем матрицу $\mathbf{C}_{pwr} = \mathbf{G}_{pwr} \mathbf{G}_{pwr}^T$.
3. Используя спектральное разложение \mathbf{C}_{pwr} , рассчитать отбеливающий оператор \mathbf{W}_{pwr} для подпространства \mathcal{S}_{pwr} :

$$\mathbf{W}_{pwr} = \mathbf{E}_{pwr} \mathbf{\Lambda}_{pwr}^{-1/2} \mathbf{E}_{pwr}^T, \quad (2.2)$$

где \mathbf{E}_{pwr} — матрица собственных векторов матрицы \mathbf{C}_{pwr} и диагональная матрица $\mathbf{\Lambda}_{pwr}$ содержит соответствующие собственные значения.

4. Применить отбеливающее преобразование к матрице \mathbf{C}_{cor} : $\mathbf{C}_{cor}^w = \mathbf{W}_{pwr} \mathbf{C}_{cor} \mathbf{W}_{pwr}^T$.
5. Применить спектральное разложение к полученной матрице:

$$\mathbf{C}_{cor}^w = \mathbf{E}_{cor}^w \mathbf{\Lambda}_{cor}^w (\mathbf{E}_{cor}^w)^T \quad (2.3)$$

6. Получить проектор в пространство ортогональное подпространству корреляций источников \mathcal{S}_{cor} , оперирующий в пространстве, отбеленном относительно \mathcal{S}_{pwr} :

$$\mathbf{P} = \mathbf{W}_{pwr}^{-1} \left(\mathbf{I} - \mathbf{E}_{cor}^{wK} (\mathbf{E}_{cor}^{wK})^T \right) \mathbf{W}_{pwr}, \quad (2.4)$$

где \mathbf{I} — единичная матрица, \mathbf{E}_{cor}^{wK} — матрица первых K собственных векторов матрицы \mathbf{C}_{cor}^w , \mathbf{W}_{pwr} — отбеливающая матрица.

7. Применить полученный проектор \mathbf{P} к векторизованной ковариационной матрице сенсоров $vec(\mathbf{C}_x)$, чтобы спроецировать её ортогонально подпространству корреляций источников:

$$\tilde{\mathbf{C}}_x = vec^{-1}(\mathbf{P} \cdot vec(\mathbf{C}_x)) \quad (2.5)$$

8. Так же как и для предыдущего метода примененная проекция не гарантирует, что итоговая матрица $\tilde{\mathbf{C}}_x$ будет положительно определенной, поэтому мы предлагаем заменить отрицательные собственные значения на их абсолютные значения:

$$\tilde{\mathbf{C}}_x^{abs} = \tilde{\mathbf{E}}|\tilde{\mathbf{\Lambda}}|\tilde{\mathbf{E}}^T, \quad (2.6)$$

где $\tilde{\mathbf{E}}$ и $\tilde{\mathbf{\Lambda}}$ — матрицы, содержащие собственные вектора и собственные значения $\tilde{\mathbf{C}}_x$.

9. Использовать новую ковариационную матрицу $\tilde{\mathbf{C}}_x^{abs}$ вместо исходной \mathbf{C}_x для вычисления весов адаптивного бимформера.

2.1.5 Основные результаты

Свойства двух предложенных алгоритмов, ResiPSIICOS и отбеленного wResiPSIICOS, были исследованы сначала с помощью реалистично смоделированных данных, а затем и на реальных МЭГ данных.

Результаты анализа вычислительных экспериментов

Для каждого из Монте-Карло вычислительных экспериментов мы случайно выбирали пару (симметричных в разных полушариях) или тройку (случайных, но не ближе 4 см друг к другу) источников и далее моделировали один из двух случаев: источники активировались с сильно коррелирующими друг с другом временными рядами, со слабой корреляцией или являлись независимыми. Мы добавляли к целевой активности реалистично смоделированный шум, который создавался с помощью активации 1000 нецелевых источников с заданным соотношением сигнал-шум. Нецелевые источники случайно выбирались для каждого испытания. Затем, для того чтобы сравнить результаты предложенных методов с классическими, для каждого из вычислительных экспериментов активность источников восстанавливалась каждым из четырех методов: RecIPSIICOS, отбеленный wRecIPSIICOS, MNE и LCMV бимформер.

Как правило, бимформеры применяются к данным в предположении о малом числе активных целевых источников, поэтому в исследовании приведены результаты вычислительных экспериментов с 2-мя и 3-мя источниками в режиме Монте-Карло, то есть с произвольным выбором трех локаций и при разных степенях корреляции активности источников. Метод продемонстрировал высокую робастность. Кроме того, шум, созданный нецелевыми источниками, добавляет дополнительную сложность и является еще одним индикатором робастности метода.

Мы оценивали качество решения по трем метрикам: 1) среднее расстояние от максимума восстановленной активации до генерируемого истинного источника (*localization bias*), 2) средний радиус распространения активности в пространстве вокруг максимума (*spreading area*) и 3) доля вычислительных экспериментов с успешной детекцией всех истинных источников (найденны все 2 или 3 источника, *detection ratio*). Мы оценивали распределение этих метрик для разных значений отношения сигнал-шум в данных, а также для разных вкладов искусственной ошибки, которую добавляли к матрице прямой задачи. Для того чтобы сделать моделирование более реалистичным, мы генерировали активность по более плотной кортикальной модели, чем восстанавливали.

Два симметричных источника

- Мы построили кривые, показывающие зависимость трёх перечисленных метрик качества (смещение, распространение, доля полных детекций) от уровня сигнал-шум и уровня ошибки в матрице прямой модели для синхронных и асинхронных источников и четырех методов решения обратной задачи: RecipSIICOS, wRecipSIICOS, MNE, LCMV.
- В случае моделирования асинхронных источников оба предложенных нами метода RecipSIICOS и wRecipSIICOS сохраняют высокое пространственное разрешение LCMV бимформера и демонстрируют схожие с ним метрики: позволяют получить компактное в пространстве решение (с максимальным радиусом примерно 0.5 см) с небольшим смещением относительно моделируемой локации (около 1 см), объясняющимся использованием более разреженной кортикальной модели для восстановления источников, а также высокой долей экспериментов, в которых были найдены все источники (около 95 %).
- В случае моделирования синхронных источников, как и ожидалось, LCMV бимформер демонстрирует эффект подавления сигнала и склонен находить активацию только в одном полушарии. Значения наблюдаемых метрик значительно ухудшаются, по сравнению с асинхронным случаем: смещение составляет примерно 6 см, радиус распространения примерно 2.2 см, доля экспериментов, в которых найдены все источники, примерно 5 %.
- В это же время RecipSIICOS и wRecipSIICOS тоже чувствительны к появлению коррелирующих источников, но намного слабее. Значения метрик немного уступают асинхронному случаю: смещение составляет примерно 1.2 см, радиус распространения примерно 0.7 см. Доля вычислительных экспериментов с успешной детекцией всех источников немного отличается для двух методов по мере роста отношения сигнал-шум: для RecipSIICOS доходит до 80 %, а для wRecipSIICOS примерно равна 70 %.
- Разработанные методы RecipSIICOS и wRecipSIICOS менее чувствительны к ошибкам в операторе прямой модели, чем классический LCMV бимформер.

- Качество восстановления источников с помощью распределенного MNE решения не зависит от наличия или отсутствия синхронности, но во всех случаях уступает остальным методам по всем трём показателям.

Три полностью синхронных источника

- В случае наличия трёх сильно коррелирующих источников самое лучшее качество восстановления демонстрирует отбеленный wReciPSIICOS: в 60 % от всех вычислительных экспериментов позволяет находить все три источника, и почти в 100 % хотя бы два из них. Полученные активации источников при этом очень фокальные.
- ReciPSIICOS демонстрирует качество схожее с MNE, и уступающее wReciPSIICOS. Все три источника детектируются только в 40 % случаев, смещение и ширина распространения активации больше, чем в предыдущем случае.
- LCMV показывает такое же резкое ухудшение метрик, как и в случае с двумя коррелирующими источниками. Метод не способен детектировать три источника, так как итоговые карты активаций представляют из себя слишком распределенную активность, не формирующую фокусы.

Три умеренно коррелирующих источника

- В этом случае ReciPSIICOS показывает такое же высокое качество, как и отбеленный wReciPSIICOS. По всем метрикам методы превосходят классические MNE и LCMV.

Результаты анализа реальных данных

Чтобы протестировать предложенные алгоритмы на реальных данных, мы использовали два набора МЭГ данных, в каждом из которых испытуемые участвовали в экспериментах со слуховыми стимулами. Преимущество таких данных для нас заключается в том, что слуховая система достаточно хорошо изучена, чтобы мы заранее имели представление о том, как должно выглядеть итоговое решение на источниках.

Кроме этого, слуховая система участвует в более сложных механизмах, чем просто первичное восприятие звуков, например, мы с помощью предъявления слуховых стимулов в различных задачах изучали феномен нейропластичности. Предыдущие исследования как на людях, так и на животных продемонстрировали замечательные результаты пластичности коры головного мозга, вызванной в результате получения некоторого опыта. В нашем исследовании [34] мы наблюдали за тем, изменяет ли широко используемая задача задержки денежного стимула (*monetary incentive delay*, MID) нейронную обработку стимулирующих сигналов, которые кодируют ожидаемые денежные результаты. Мы использовали новую слуховую версию oddball парадигмы, в которой участники реагировали на акустические сигналы, которые кодировали ожидаемые денежные потери. Чтобы исследовать пластичность мозга, вызванную выполнением задачи, мы закодировали суммы потерь как девиантные звуковые сигналы в oddball парадигме. Мы проводили oddball сессии до и после двух сеансов MID задачи. В ходе oddball задачи, мы детектировали компонент негативности рассогласования MMN, выступающий как показатель кортикальной пластичности. Мы обнаружили, что две сессии MID задачи вызвали значительное повышение MMN для стимулирующих сигналов, которые предсказывали большие денежные потери, особенно когда дискриминация денежных сигналов была необходима для максимизации суммы выигрыша. Пластичность, вызванная задачей, коррелировала с нейронной активностью, связанной с обучением, зарегистрированной во время выполнения MID задачи.

Отражая несоответствие между полученными и прогнозируемыми результатами, ошибка прогнозирования вознаграждения (*reward prediction error*, RPE) играет важную роль в обучении в динамичной среде. В ряде исследований было высказано предположение, что компонент негативности обратной связи (*feedback related negativity*, FRN) который, как известно, возникает в случае получения неожиданных исходов, кодирует RPE. Хотя было показано, что FRN чувствителен к вероятности получения итоговых сумм, влияние размеров итоговых сумм на FRN еще предстоит уточнить. В исследованиях нейронных основ предсказания итогового вознаграждения особенно полезной оказалась задача MID. В работе [35] мы исследовали, были ли компоненты FRN и dN200, записанные во время слуховой MID задачи, чувствительны к вероятности и величине итоговых сумм. dN200 компонент ассоциирован с обновлением информации о величине

предполагаемых результатов. Мы показали, что FRN модулировался как величиной, так и вероятностью результатов во время слуховой MID задачи, тогда как для dN200 такого эффекта обнаружено не было. Кроме того, dN200 компонент, который связан с обновлением информации о величине предполагаемых результатов, коррелирует со стандартным FRN, который связан с отрицательным RPE.

Дальнейший анализ источников, которые вовлечены в описанные выше механизмы, требует разработки методов, которые смогут восстанавливать активность коррелирующих источников с высоким разрешением.

Эксперимент 1

Первый набор данных включает в себя МЭГ записи двух испытуемых, которые участвовали в сессиях пассивного прослушивания звуков частотой 40 Гц моноаурально левым ухом. Для каждого испытания мы рассматривали латентность 250 мс после предъявления стимула как точку с максимальной амплитудой вызванного ответа. Мы ожидали увидеть билатеральную активацию в первичной слуховой коре: при этом более амплитудную в контрлатеральном правом полушарии и менее амплитудную в левом.

- Для обоих испытуемых восстановление источников с помощью RecIPSIICOS показало ожидаемый нами результат: мы получили достаточно фокальные активации, расположенные билатерально в первичной слуховой коре, при этом с большей амплитудой в правом полушарии.
- Результаты отбеленного wRecIPSIICOS для обоих испытуемых похожи на RecIPSIICOS: найдены билатеральные активации, амплитуды между полушариями распределены корректно, однако активации получились более распределенными в пространстве, чем у первого метода.
- LCMV для обоих испытуемых продемонстрировал похожую на RecIPSIICOS ипсилатеральную активацию, но совершенно некорректную локализацию в контрлатеральном полушарии. Амплитуды, восстановленные с помощью LCMV бимформера, оказались примерно в 400 раз ниже, чем амплитуды, восстановленные с помощью RecIPSIICOS, что является следствием эффекта подавления сигнала.
- Для первого испытуемого MNE восстановил только активацию в правом полушарии. Для второго испытуемого получены билатеральные ак-

тивации, но со значительным смещением и слишком большим радиусом распространения.

Эксперимент 2

Во втором наборе данных представлены МЭГ записи одного испытуемого, который прослушивал звуки бинаурально в парадигме oddball: ему предъявлялась серия из одинаковых звуков с редкими включениями отличающихся по частоте (девиантных) звуков. В ответ на девиантный стимул испытуемый должен был нажать на кнопку указательным пальцем правой руки. Мы решали обратную задачу для MMNm компонента [36] вызванных потенциалов: усредненной разницы между ответами на девиантные стимулы и ответами на стандартные стимулы. Пик найденного компонента пришелся на 159 мс после предъявления стимула.

- На примере источника из первичной слуховой коры, который для заданной латентности оказался высоко активным как в RecIPSIICOS решении, так и в LCMV решении, мы показали, что амплитуда восстановленного с помощью RecIPSIICOS временного ряда значительно выше, чем в LCMV решении. Мы показали, что этот эффект не может быть объяснен разницей в нормах полученных коэффициентов решения. При этом также временной ряд, полученный с помощью RecIPSIICOS, демонстрирует значительно выделяющийся пик активации для латентности MMNm пика, в то время как временной ряд, восстановленный LCMV, не имеет такого выделенного пика.
- На карте активаций, полученной с помощью LCMV бимформера, ярко выделяется активность в первичной слуховой коре правого полушария. В левом полушарии тоже получилось найти активность, но слабо выраженную и значительно распределенную по коре.
- RecIPSIICOS позволил восстановить высокоамплитудные активации в первичной слуховой коре билатерально.
- При этом отбеленный wRecIPSIICOS позволил не только восстановить аналогичную активность в первичной слуховой коре билатерально, но также и активацию моторной коры левого полушария, которую мы ожидали увидеть из-за моторной части задачи. Этот результат повторяет опи-

санный выше результат wReciPSICOS в моделировании трёх синхронных источников.

- Метод наименьшей нормы MNE восстановил активность только в левом полушарии, при этом она получилась слишком распределенной.

Опираясь на все приведенные выше результаты, мы можем сказать, что анализ свойств алгоритмов на реальных данных показал схожие результаты с анализом модельных данных. LCMV бимформер значительно чувствителен к присутствию коррелирующих источников в данных, тогда как ReciPSICOS и отбеленный wReciPSICOS показывают высокое качество решения и позволяют находить фокальные билатеральные источники со значительно большим динамическим интервалом активаций.

Таким образом, мы можем заключить, что предложенные в данной работе методы представляют из себя простые и эффективные решения, которые наследуют свойство высокого пространственного разрешения бимформера, но при этом повышают его устойчивость к наличию коррелированных источников в данных.

2.2 Модель бегущих волн для анализа локальной динамики распространения межприступных разрядов

В данном разделе приведено краткое содержание работы [37], в которой был предложен новый метод решения обратной задачи ЭЭГ/МЭГ, использующий в основе предположение о волновом характере распространения нейрональной активности. Мы исследовали свойства метода с помощью реалистичных вычислительных экспериментов. Затем мы применили предложенный алгоритм к межприступным разрядам в МЭГ записях пациентов с эпилепсией. Несмотря на то что дальнейшее повествование строится вокруг приложения метода именно для исследования эпилепсии, предложенный метод может быть использован для исследования любых нейрональных процессов, которые предполагают волновое распространение.

2.2.1 Модель данных

В данной работе мы предлагаем методологию неинвазивного исследования тонкой пространственно-временной структуры межприступных разрядов, наблюдаемых в МЭГ данных пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии. Мы рассматриваем межприступный разряд как эпизод распространения бегущей волны.

Мы предполагаем, что радиальная волна исходит от порождающего источника и распространяется в N_d^* разных направлениях вдоль поверхности коры. Имея в виду, что пройденное волной расстояние зависит от скорости её распространения, мы полагаем длины путей распространения всех волн равными между собой по количеству N_s узлов коры, в которых побывала волна. Таким образом, d -е направление распространения можно представить как последовательность активных кортикальных источников $\mathbf{p}_d = [\mathbf{r}_d^1, \dots, \mathbf{r}_d^{N_s}]$, где $\mathbf{r}_i = [x_i, y_i, z_i]$ содержит координаты источника в трехмерном пространстве, $d \in [1, \dots, N_d^*]$, а первый источник одинаков для всех направлений (порождающий источник).

Временные ряды активации источников из набора \mathbf{p}_d образуют матрицу \mathbf{S}^d . Чтобы представить распространение нейронной активности, порождающей разряд, в виде волны в пространстве и времени, мы моделируем временные ряды активации, которые для последующих источников сдвинуты во времени относительно предыдущих. Располагая прямым оператором \mathbf{G} с фиксированной ориентацией источников, многоканальный сигнал ЭЭГ/МЭГ, \mathbf{X} , можно представить как линейную комбинацию спроецированных в пространство сенсоров кортикальных бегущих волн $\mathbf{W}_d, d \in [1, \dots, N_d^*]$:

$$\mathbf{X} = \sum_{d=1}^{N_d^*} \alpha_d \mathbf{G}_d \mathbf{S}^d + \mathbf{E} = \sum_{d=1}^{N_d^*} \alpha_d \mathbf{W}^d + \mathbf{E}$$

Матрица \mathbf{G}_d формируется из столбцов матрицы прямого оператора \mathbf{G} , соответствующих топографиям источников из пути \mathbf{p}_d . Матрица \mathbf{E} моделирует не связанную с разрядом мозговую активность и аддитивный шум сенсоров. Коэффициенты α_d соответствуют вкладу каждого направления распространения в наблюдаемую МЭГ активность.

2.2.2 «Базисные» волны

Для представленной выше модели данных мы предполагаем, что распространение МЭГ активности можно представить в виде линейной комбинации бегущих волн в пространстве сенсоров. Основная идея методики, предложенной в данной статье, состоит в том, чтобы генерировать шаблоны бегущих волн, которые мы называем «базисными» волнами, а затем находить их комбинацию с наименьшим количеством слагаемых, наилучшим образом объясняющую данные МЭГ.

Далее мы описываем алгоритм вычисления базисных волн. Для простоты мы определяем количество активных кортикальных источников вдоль каждого пути распространения как равное количеству наблюдений, сделанных за время события: $N_s = T \cdot fs$, где T — продолжительность события в секундах, fs — частота дискретизации. В наших вычислительных экспериментах мы рассматриваем случай, когда моделируемые временные ряды активации для каждого из N_s источников имеют синусоидальную форму волны и сдвинуты во времени относительно их последовательности от начальной точки. Для каждого направления распространения матрица временных рядов источников \mathbf{S}^d формируется из строк:

$$\mathbf{S}_i^d = 1 + \cos\left(\frac{2\pi(t - k_i)}{N_s}\right), k_i \in [1, \dots, N_s], t = [1, \dots, N_s]$$

Положения источников $\mathbf{p}_d = [\mathbf{r}_d^1, \dots, \mathbf{r}_d^{N_s}]$ в каждом конкретном случае зависят от индивидуальной анатомии, положения исходного источника $\mathbf{v}_s = [x_s, y_s, z_s]$ и скорости распространения волны. Для каждой «базисной» волны нам нужно найти путь на графе с N вершинами, соединенными в соответствии с матрицей смежности \mathbf{A} , определенной 3-D моделью коры. Для заданного начального положения на коре с N_d ближайшими соседями мы определяем N_d «базисных» волн, распространяющихся в направлениях этих ближайших соседей. Для удобства анализа в практических приложениях мы не добавляем новые вершины или ребра к графу, соответствующему модели коры. Ограничением этого подхода является тот факт, что количество направлений распространения зави-

сит от плотности вершин в исследуемой области, а также, в случае адаптивных сеток, от локальной кривизны. Последнее имеет смысл, так как пространственное разрешение МЭГ коррелирует с локальной кривизной [3].

В работе мы подробно описываем алгоритм генерации путей распространения для стартовой точки v_s . Мы генерируем наборы «базисных» волн для разных скоростей распространения: от 0.3 до 1.5 м/с.

Помимо радиальных направленных волн мы также рассматривали сферическую волну, распространяющуюся одновременно во всех направлениях и состоящую из суммы радиальных волн, однако наши тесты на модельных и реальных данных показали, что сферические волны не выбираются алгоритмом в качестве участников оптимальной комбинации.

При изменении скорости распространения мы также вводим временную метку начала волны. Точное время инициирования волны неизвестно, но оптимальное значение можно найти с помощью метода скользящего окна. Мы автоматически сканируем временной интервал, содержащий межприступный разряд, подбираем к этому интервалу «базисные» волны и повторяем весь анализ для временного ряда, сдвинутого на один временной отсчет.

2.2.3 Оптимальная комбинация бегущих волн

После того как «базисные» волны сгенерированы, следующий этап анализа состоит в поиске их комбинации, которая наилучшим образом описывает наблюдаемые МЭГ данные. Исходя из физиологических предположений, желаемая комбинация должна содержать только несколько «базисных» волн, соответствующих нескольким доминирующим направлениям распространения. Поэтому мы ищем наиболее разреженное решение, которое описывает данные и соответствует небольшому количеству четко определенных доминантных направлений распространения.

Чтобы найти вклад каждой вычисленной заранее «базисной» волны в МЭГ данные, мы использовали метод LASSO [38], с дополнительным ограничением на то, что коэффициенты LASSO должны быть положительными. Так как мы

рассматриваем многоканальную задачу, мы векторизовали матрицу данных \mathbf{X} и «базисных» волн на сенсорах. Задача оптимизации формализуется уравнением:

$$\min_{\alpha_0, \dots, \alpha_{N_d}} \left\| \text{vec}(\mathbf{X}) - \sum_{d=0}^{N_d} \alpha_d \cdot \text{vec}(\mathbf{W}_d) \right\|^2 + \lambda \sum_{d=0}^{N_d} |\alpha_d|$$

subject to $\alpha_d \geq 0, d = 0, \dots, N_d$

Основным преимуществом этого метода является тот факт, что благодаря негладкому регуляризованному слагаемому со штрафом по норме L_1 отбор признаков выполняется таким образом, чтобы коэффициенты неинформативных направлений распространения были равны нулю.

Затем данная процедура применяется ко всем наборам сгенерированных базисных волн с двумя параметрами: скоростью распространения и временем начала распространения волны. Лучшее решение выбирается в соответствии с метрикой R^2 (т.е. процентом объясненной дисперсии).

Важным вопросом при генерации «базисных» волн является обнаружение самого первого источника, инициирующего распространение волны. Мы определяем область интереса (ROI) в первом приближении с помощью алгоритма дипольной подгонки RAP-MUSIC [39]. Чтобы повысить точность решения, мы сканируем ROI, используя попадающие туда узлы коры в качестве отправных точек, и сравниваем решения при помощи метрики R^2 .

2.2.4 Основные результаты

В данной работе мы предлагаем методологию неинвазивного исследования тонкой пространственно-временной структуры межприступных разрядов, наблюдаемых в МЭГ данных пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии. Мы изучили свойства алгоритма в ходе реалистичных вычислительных экспериментов. Затем мы использовали разработанный алгоритм для анализа локального распространения межприступных разрядов пациентов с эпилепсией. Предварительные результаты работы с данными пациентов продемонстрировали, что разряды, приходящие из эпилептогенной зоны, демонстрируют большее

качество подгонки волновой модели, чем разряды из других областей. Мы считаем, что информация о пространственно-временной динамике распространения межприступной активности в будущем может оказаться полезной для планирования более щадящего хирургического вмешательства.

В данной работе мы рассматривали как в модельных, так и в реальных данных только случай фокальной эпилепсии, предполагая, что межприступный разряд генерируется хорошо локализованной областью коры и далее локально распространяется, задействуя механизм бегущей волны. Мы не рассматривали случай генерализованных межприступных разрядов, зачастую задействующих более глубокие структуры мозга, так как именно в сценарии фокальной эпилепсии применение разработанного алгоритма имеет практический смысл, позволяя получить дополнительную информацию для локализации эпилептогенной зоны.

Результаты на модельных данных

Вычислительные эксперименты методом Монте-Карло были посчитаны для трех уровней сигнал–шум: значений 1, 2 и 3. Мы построили ROC-кривые, показывающие, насколько успешно предложенный алгоритм позволяет детектировать бегущие волны. Для построения этих кривых были использованы 300 испытаний Монте-Карло, в которых волновое распространение задавалось случайно равномерно выбранной из рассматриваемых вариантов скоростью распространения, и 300 испытаний, в которых симулировалась только статическая активность без распространения в пространстве. Соответствующие значения площади под кривой (ROC AUC) составляют 0.78, 0.95 и 0.97, что означает, что при разумно высоком отношении сигнал–шум предложенный метод успешно разделяет распространяющуюся и статическую активность.

Далее мы оценили качество восстановления моделируемой скорости распространения. Мы построили соответствие симулируемых значений скорости распространения и значений, полученных в результате работы алгоритма, для различных SNR. Для $SNR = 1$ алгоритм имеет тенденцию значительно переоценивать скорость распространения по сравнению с истинным значением: восстановленные скорости не совпадают с настоящим значением, за исключением

самой высокой скорости распространения. Для $\text{SNR} = 2$ наблюдается все еще много ошибок в определении скорости, но абсолютная разница между оцененными и фактическими значениями намного ниже, чем для предыдущего случая. Для $\text{SNR} = 3$ модальное оцененное значение совпадает с фактической скоростью или с ближайшим к ней значением для всех случаев, за исключением двух, когда оценка скорости оказывается завышенной. Важно отметить, что ошибки в оценке скорости неизбежны даже для высоких значений SNR из-за ошибки, которую мы закладываем при локализации точки старта, и из-за использования более разреженной модели коры головного мозга для решения обратной задачи. Учитывая то, что время распространения мы считаем фиксированным, в случае, если найденная алгоритмом начальная точка запуска волны смещена относительно фактической в сторону конечной точки пути распространения, естественным образом скорость окажется заниженной. И наоборот, если начальная точка смещена в противоположную сторону от конца пути, то скорость окажется завышенной. Чем выше SNR в данных, тем меньше эти ошибки.

Затем мы оценили ошибки в найденном направлении распространения. Ошибка рассчитывалась как $1 - \cos(\phi)$, где ϕ — угол между фактическим и оцененным главными направлениями распространения. Значения такой метрики располагаются в диапазоне от нуля до единицы. Для всех уровней SNR большая часть ошибок получилась меньше, чем 0.1, и все ошибки имеют тенденцию уменьшаться с увеличением отношения сигнал–шум.

Хотя предложенный метод успешно находит бегущие волны и реконструирует их анатомические пути, он по-прежнему подвержен ошибкам, связанным с (1) неопределенностями в оценке начальной точки волны и (2) неточностями параметризации кортикальной поверхности. Ошибки, происходящие по первой причине, могут быть сокращены в результате выбора высокоамплитудных рядов для анализа. Вторую проблему можно решить, выполнив более точное сканирование мозга (7T MPT).

Результаты на данных пациентов

В качестве реальных данных мы использовали данные трех пациентов с эпилепсией: 10-минутные записи МЭГ во время сна. Для автоматической детекции межприступных разрядов мы использовали метод [40], в основе которого лежит метод независимых компонент (ICA). Затем для каждого из найденных событий мы подобрали соответствующие электрические диполи с помощью алгоритма RAP-MUSIC [39]. Локализация источников, генерирующих найденные события на коре, позволяет оценить, насколько физиологически правдоподобными являются автоматически обнаруженные события. Мы использовали 0.97 как порог для метрики корреляции подпространств, и все события, для которых RAP-MUSIC обнаружил меньшую корреляцию, удалялись из последующего анализа.

Предложенный алгоритм был применен к каждому найденному межприступному разряду отдельно. Затем мы применили простой детерминированный алгоритм кластеризации на основе близости между полученными точками, чтобы объединить все источники в плотные кластеры радиусом не больше 1 см, каждый из которых содержит, как минимум, десять диполей. Параметры ASPIRE были найдены эмпирически и зафиксированы для всех пациентов. Несмотря на то, что описанная процедура автоматической детекции запускалась отдельно для градиометров и магнитометров, обнаруженные в итоге кластеры оказались примерно одинаковыми. Все показанные далее результаты посчитаны для предварительно предобработанных с помощью MaxFilter сигналов магнитометров.

Мы применили предложенный метод к каждому обнаруженному межприступному разряду и агрегировали полученные значения R^2 на основании их принадлежности к кластеру. Поскольку цель данного анализа — найти качественное, но при этом простое описание межприступного разряда, другой важный фактор — это количество направлений распространения в оптимальном решении. Анализ данных пациентов выявил вариабельность соответствия волновой модели в зависимости от конкретных разрядов. Волновая модель с выбором только нескольких доминирующих направлений подходит только для части из проанализированных разрядов. Мы рассчитали доли разрядов с качеством объяснения не меньше, чем 0.6, для каждого найденного кластера для трёх пациентов.

Во всех трех проанализированных наборах данных найденные кластеры различаются по процентному соотношению разрядов, хорошо объясненных моделью бегущих волн. Интересно, что области с наибольшим процентом хорошо объясненных разрядов для Пациента 1 и Пациента 2 совпадают с эпилептогенными очагами, которые были независимо определены нейрохирургами. В случае Пациента 1 эпилептогенность найденного очага также была подтверждена в результате двухлетнего наблюдения за пациентом после операции. Информация о расположении эпилептогенной области у Пациента 3 недоступна, так как операция не проводилась. Эти результаты согласуются с ранее полученными наблюдениями о том, что в эпилептогенной области межприступные разряды имеют устойчивое направление распространения [26].

2.3 Метод автоматического поиска ирритативных зон в МЭГ данных пациентов с эпилепсией

В данном разделе приводится краткое содержание работы [40]. В работе мы предлагаем метод автоматической детекции и кластеризации клинически значимых событий в данных, который требует минимального участия пользователя и предполагает возможность визуальной инспекции итоговых кластеров экспертом. Анализ состоит из двух основных этапов: во-первых, выбор потенциальных кандидатов в межприступные разряды и подгонка диполей [41]; и во-вторых, валидация найденных событий по результатам пространственно-временной кластеризации записей сенсоров вокруг найденных пиков [42].

Мы применяли предложенный алгоритм к МЭГ данным семи пациентов, которые в результате успешного хирургического вмешательства были освобождены от приступов. Для пациентов были доступны результаты визуальной инспекции МЭГ записей экспертами, а также информация об удаленной в ходе операции области. Мы проводили предложенный анализ отдельно для градиометров и магнитометров: для каждого типа сенсоров формировали набор кластеров, и для каждого кластера список ассоциированных с ним событий. После того как кластер сформирован, усредненный шаблон события был использован для локализации ирритативной зоны.

2.3.1 Поиск потенциальных событий межприступных разрядов

Выгодное отличие нашего метода от существующих на данный момент заключается в полностью автоматическом анализе МЭГ записи, подразумевающим участие эксперта только на финальном этапе для верификации результатов. Метод, основанный на анализе независимых компонент (*independent component analysis, ICA*), дополнен реализацией критериев автоматического отбора компоненты, отвечающей за межприступную активность. Для поиска событий-кандидатов в межприступные разряды мы сначала раскладываем МЭГ данные на независимые компоненты с помощью метода fastICA. Мы ограничивали число независимых компонент двадцатью. Среди первых десяти независимых компонент, отсортированных по проценту объясненной дисперсии, мы выбирали те, которые больше остальных соответствовали «спайковому» паттерну. Такие компоненты отличались высоким коэффициентом эксцесса (от 1 до 10) и также высокой степенью подгонки компоненты с помощью дипольной модели (степенью «дипольности» компоненты). Для магнитометров порог по степени объяснения дипольной моделью составил 80%, для градиометров 60%. Если степень подгонки превышала 95%, то такая компонента отбиралась вне зависимости от значения коэффициента эксцесса. Аппроксимация токовыми диполями осуществлялась с помощью метода MUSIC [39].

Далее во временных рядах отобранных независимых компонент мы выделяли временные отсчеты с пиковой активацией. Для этого данные были отфильтрованы в полосе частот от 20 до 90 Гц. Кроме того, мы преобразовали временные ряды независимых компонент с помощью метода `preprocessing.RobustScaler()` из библиотеки `sklearn`, для того чтобы привести все ряды к одной амплитуде. Далее пики были найдены с помощью метода `signal.find_peaks()` из библиотеки `scipy`. Мы автоматически снижали порог для детекции до тех пор пока хотя бы 300 пиков будет не найдено у каждого пациента. Мы выделяли интервалы от -20 до 30 мс вокруг найденных пиков в данных и далее локализовали их с помощью алгоритма MUSIC [39]. Мы ограничили частоту встречаемости межприступного разряда так, чтобы интервал между разрядами был больше чем 0.5 секунды. В случае пересечения кандидатов на таком

интервале мы выбирали то событие, для которого качество подгонки диполя было выше.

2.3.2 Валидация найденных событий

Для валидации найденных событий мы использовали парадигму сверточного разреженного кодирования (*convolutional sparse coding*, αCSC). Мы использовали многомерную модель [42], которая эффективно отражает тот факт, что активность каждого источника отражается на целом наборе сенсоров МЭГ. Мультиканальная запись $\mathbf{X}_{[M \times T]}$, где M — количество сенсоров и T — количество временных отсчетов в записи, раскладывается в набор из k шаблонов с пространственным паттерном $u_k_{[N \times k]}$ и временным паттерном $v_k_{[k \times t]}$, где t — количество временных отсчетов в одном событии. Близость каждой точки к k -му шаблону определяется разреженным вектором активации $z_k_{[k \times T]}$, который состоит из малого количества ненулевых положительных элементов. Оптимизационная задача для поиска шаблонов выглядит так:

$$\min_{u_k, v_k, z_k} \sum_{m=1}^M \frac{1}{2} \left\| \mathbf{X} - \sum_{k=1}^K z_k u_k v_k^T \right\|^2 + \lambda \sum_{k=1}^K |z_k|$$

$$\text{subject to } \|u_k\|^2 \leq 1, \|v_k\|^2 \leq 1, z_k \geq 0$$

Алгоритм αCSC позволяет получить пространственно-временные шаблоны, представленные тройкой u_k (вес каждого сенсора), v_k (временной тренд) и вектор активаций z_k , который определяет близость каждой временной точки в МЭГ данных к шаблону. Для того чтобы отнести событие к шаблону, мы установили порог в 7 медианных абсолютных отклонений (*mean absolute deviations*, MAD) и затем снижали его до тех пор, пока хотя бы 15 событий не попадут в шаблон или порог не достигнет 1.5 MAD . Таким образом, каждый шаблон связан с набором событий со схожими пространственно-временными характеристиками.

Качество кластера, построенного вокруг каждого шаблона, оценивалось по трем метрикам: качество подгонки пространственного паттерна u_k ; средняя корреляция v_k с временным рядом эпохи на сенсоре с максимальным u_k ; количество

событий в кластере (флаг, 1 для 20 или более штук). Каждая из этих трех метрик оценивается в диапазоне от 0 до 1, а среднее значение формирует оценку шаблона. Шаблоны, для которых значения метрик выходят за порог среднее значение + 1 стандартное отклонение распределения баллов, были отобраны в библиотеку шаблонов.

Для того чтобы очертить границы ирритативных зон, мы используем алгоритм минимума нормы, MNE [8], реализованный в библиотеке MNE-Python [29]. Для усредненных событий в каждом кластере мы рассчитали ковариационную матрицу для интервала $[-0.5, 0.5]$ вокруг пика. Карта активации для каждого разряда была бинаризована: мы присвоили значение 1 каждой точке, в которой активация превышает 50% от максимальной активации, и 0 в противном случае. Итоговая бинарная карта, таким образом, содержит только точки, на которые указывает, по крайней мере, половина индивидуальных карт разрядов. Бинарная карта активаций была сглажена в пределах 10 мм, чтобы очертить область, связанную со спайковой активностью.

Пространственно-временные кластеры, основанные на шаблонах α CSC, использовались для оценки ирритативной зоны. Для каждого шаблона в библиотеке мы локализовали усредненное событие от всех, принадлежащих кластеру. Шаблоны, полученные от градиометров и магнитометров, рассматривались независимо. Для каждого шаблона была рассчитана карта активации для двух временных точек: PEAK, т.е. временной отсчет максимальной амплитуды разряда, и SLOPE — временной отсчет, предшествующий точке пика, когда активность все еще выше базовой линии, а пространственный паттерн обеспечивает четкий фокус. Для обоих временных отсчетов, SLOPE и PEAK, карта активации была отфильтрована по порогу на уровне 50% от максимального значения активации и преобразована в бинарную карту активации. Для каждого пациента мы суммировали бинарные карты всех шаблонов. Источники, на которые указывали более половины шаблонов, отбирались и сглаживались в диапазоне 10 мм. Полученная карта активаций очерчивала прогнозируемую ирритативную зону.

2.3.3 Основные результаты

В данной работе мы предложили метод автоматической детекции межприступных разрядов в МЭГ данных пациентов с эпилепсией, которые затем используются для локализации ирритативных зон. Мы применили разработанный метод к 20-минутным записям сна семи пациентов, которые в результате нейрохирургического вмешательства были освобождены от приступов. Наш алгоритм включает в себя два этапа: 1) поиск потенциальных эпилептиформных событий и 2) их кластеризация с помощью сверточного разреженного кодирования. Для каждого кластера, объединяющего межприступные разряды, мы восстановили характерный для него пространственно-временной шаблон.

Для семи проанализированных пациентов мы определили 25 шаблонов событий (16 по градиометрам и 9 по магнитометрам). Мы автоматически задетектировали 549 разрядов и рассчитали, что частота генерации разряда в минуту составляет в среднем 2.41 с разбросом [0.9 - 3.6]. Каждый кластер включал в себя в среднем 22.1 событие с разбросом [15.0 - 31.0].

Мы валидировали результаты нашего анализа с помощью сравнения с ирритативными зонами, идентифицированными в результате визуальной инспекции, а также сравнения с зоной резекции вместе с известным исходом операции. Автоматически восстановленные ирритативные зоны пересекались с восстановленными по результатам визуального анализа у шести из семи пациентов. У оставшегося пациента и автоматически, и визуально восстановленные зоны, не пересекаются с зоной резекции, и для этого пациента исход операции соответствует классификации Engel IIB.

SLOPE и PEAK латентности обнаруженных источников соответствуют различному пространственному распространению активности, и, следовательно, различной локализации ирритативной зоны. Мы сравнили среднее расстояние от локализованных ирритативных зон, восстановленных по PEAK и SLOPE, до границы резекции и установили, что ирритативная зона, локализованная по SLOPE, значительно ближе к границе резекции (Wilcoxon тест, $p = 0,01$). Расстояние от границы резекции до локализованной по SLOPE области существенно не отличалось от расстояния до области, восстановленной в результате визуального анализа (Wilcoxon тест, $p = 0,31$). У всех пациентов среднее расстояние от гра-

ницы резекции составило $8,4 \pm 9,3$ мм для визуального анализа, $12,0 \pm 12,0$ мм для SLOPE и $22,7 \pm 16,4$ мм для PEAK. Таким образом, ирритативная зона, восстановленная как для SLOPE, так и для PEAK, находится относительно близко к границе резекции.

Глава 3. Заключение

В силу фундаментальных ограничений обратная задача ЭЭГ и МЭГ является плохо обусловленной и для поиска единственного решения требуется введение регуляризации: добавление ограничений на ожидаемую природу искомой активности. В данной работе мы предложили три новых метода восстановления активности на источниках, регуляризация в которых обусловлена именно физиологической природой исследуемых явлений.

Мы разработали два метода, которые являются модификациями классического адаптивного LCMV бимформера и, с одной стороны, сохраняют его высокое пространственное разрешение, но одновременно с этим, позволяют восстанавливать синхронную активность источников головного мозга. Свойства алгоритмов были исследованы сначала с помощью реалистично смоделированных данных, а затем и на реальных МЭГ данных, записанных в слуховых парадигмах. Методы RecIPSIICOS и отбеленный wRecIPSIICOS показали высокое качество решения и позволили восстановить фокальные синхронные источники, превосходя по эффективности классические методы.

Мы также предложили метод локализации бегущих волн и определения их параметров по неинвазивным записям ЭЭГ/МЭГ. Мы применили предложенный подход для анализа динамики локального распространения межприступных разрядов у пациентов с фармакологически резистентной фокальной эпилепсией. В случае использования технологии МЭГ в паре с подходящими методами решения обратной задачи можно получить представление об анатомических путях бегущих волн. Для того чтобы регуляризовать обратную задачу, мы моделируем межприступные разряды как суперпозицию бегущих волн, распространяющихся в радиальных направлениях во все стороны от источника. Эта модель достаточно хорошо работает как на модельных МЭГ данных, так и на данных пациентов с эпилепсией, у которых волновые паттерны распространения активности могут быть восстановлены для части межприступных разрядов, возникающих в определенной области коры. Хотя предложенный метод успешно находит бегущие волны и реконструирует их анатомические пути, он по-прежнему подвержен ошибкам, связанным с (1) неопределенностями в оценке начальной точки волны и (2) неточностями параметризации кортикальной поверхности. Ошибки,

происходящие по первой причине, могут быть сокращены в результате выбора высокоамплитудных разрядов для анализа. Вторую проблему можно решить, выполнив более точное сканирование мозга (7T МРТ). Однако не все разряды могут быть одинаково хорошо объяснены волновой моделью с небольшим количеством преобладающих направлений распространения. Эти случаи требуют более детального дальнейшего изучения.

Надежная идентификация ирритативной зоны является необходимым условием для правильной клинической оценки состояния пациентов, страдающих фармакорезистентной формой эпилепсии. Учитывая многомерность МЭГ данных, визуальный анализ эпилептиформной нейрофизиологической активности занимает большое количество времени и может оставить клинически значимую информацию необнаруженной. Мы записали и проанализировали межприступную активность семи пациентов с эпилепсией (Vectorview Neuromag), которые успешно перенесли операцию ($\text{Engel} \geq \text{II}$). Мы валидировали наш подход, вычисляя расстояние от оцененной с помощью предложенного метода ирритативной зоны до границы хирургически удаленной области. Предложенная техника анализа обеспечивает основу для воспроизводимого и беспристрастного анализа записей МЭГ при эпилепсии.

Список литературы

1. *Berger H.* Über das Elektrenkephalogramm des Menschen // *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten.* — 1929. — дек. — т. 87, № 1. — с. 527—570. — DOI: [10.1007/bf01797193](https://doi.org/10.1007/bf01797193). — URL: <https://doi.org/10.1007/bf01797193>.
2. *Cohen D.* Magnetoencephalography: Detection of the Brain's Electrical Activity with a Superconducting Magnetometer // *Science.* — 1972. — февр. — т. 175, № 4022. — с. 664—666. — DOI: [10.1126/science.175.4022.664](https://doi.org/10.1126/science.175.4022.664). — URL: <https://doi.org/10.1126/science.175.4022.664>.
3. High-resolution retinotopic maps estimated with magnetoencephalography / К. Nasiotis [и др.] // *NeuroImage.* — 2017. — янв. — т. 145. — с. 107—117. — DOI: [10.1016/j.neuroimage.2016.10.017](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.10.017). — URL: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.10.017>.
4. *Michel C. M., Brunet D.* EEG Source Imaging: A Practical Review of the Analysis Steps // *Frontiers in Neurology.* — 2019. — апр. — т. 10. — DOI: [10.3389/fneur.2019.00325](https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00325). — URL: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00325>.
5. *Helmholtz H.* Ueber einige Gesetze der Vertheilung elektrischer Ströme in körperlichen Leitern mit Anwendung auf die thierisch-elektrischen Versuche // *Annalen der Physik und Chemie.* — 1853. — т. 165, № 6. — с. 211—233. — DOI: [10.1002/andp.18531650603](https://doi.org/10.1002/andp.18531650603). — URL: <https://doi.org/10.1002/andp.18531650603>.
6. Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain / М. Hämäläinen [и др.] // *Reviews of Modern Physics.* — 1993. — апр. — т. 65, № 2. — с. 413—497. — DOI: [10.1103/revmodphys.65.413](https://doi.org/10.1103/revmodphys.65.413). — URL: <https://doi.org/10.1103/revmodphys.65.413>.
7. A study of dipole localization accuracy for MEG and EEG using a human skull phantom / R. Leahy [и др.] // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* — 1998. — апр. — т. 107, № 2. — с. 159—173. — DOI: [10.1016/s0013-4694\(98\)00057-1](https://doi.org/10.1016/s0013-4694(98)00057-1). — URL: [https://doi.org/10.1016/s0013-4694\(98\)00057-1](https://doi.org/10.1016/s0013-4694(98)00057-1).

8. *Hamalainen M., Sarvas J.* Realistic conductivity geometry model of the human head for interpretation of neuromagnetic data // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. — 1989. — февр. — т. 36, № 2. — с. 165—171. — DOI: [10.1109/10.16463](https://doi.org/10.1109/10.16463). — URL: <https://doi.org/10.1109/10.16463>.
9. *Huang M. X., Mosher J. C., Leahy R. M.* A sensor-weighted overlapping-sphere head model and exhaustive head model comparison for MEG // *Physics in Medicine and Biology*. — 1999. — янв. — т. 44, № 2. — с. 423—440. — DOI: [10.1088/0031-9155/44/2/010](https://doi.org/10.1088/0031-9155/44/2/010). — URL: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/44/2/010>.
10. Outcomes of surgical treatment of patients with pharmaco-resistant epilepsy / V. V. Krylov [и др.] // *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. — 2016. — т. 116, 9. Вып. 2. — с. 13. — DOI: [10.17116/jnevro20161169213-18](https://doi.org/10.17116/jnevro20161169213-18). — URL: <https://doi.org/10.17116/jnevro20161169213-18>.
11. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study / J. de Tisi [и др.] // *The Lancet*. — 2011. — окт. — т. 378, № 9800. — с. 1388—1395. — DOI: [10.1016/s0140-6736\(11\)60890-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60890-8). — URL: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60890-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60890-8).
12. *Schuele S. U., Lüders H. O.* Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives // *The Lancet Neurology*. — 2008. — июнь. — т. 7, № 6. — с. 514—524. — DOI: [10.1016/s1474-4422\(08\)70108-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70108-x). — URL: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(08\)70108-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70108-x).
13. Epilepsy / O. Devinsky [и др.] // *Nature Reviews Disease Primers*. — 2018. — май. — т. 4, № 1. — DOI: [10.1038/nrdp.2018.24](https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.24). — URL: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.24>.
14. Ictal onset localization of epileptic seizures by magnetoencephalography / C. Tilz [и др.] // *Acta Neurologica Scandinavica*. — 2002. — сент. — т. 106, № 4. — с. 190—195. — DOI: [10.1034/j.1600-0404.2002.02047.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.02047.x). — URL: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.02047.x>.
15. A Translational Study on Acute Traumatic Brain Injury: High Incidence of Epileptiform Activity on Human and Rat Electroencephalograms and Histological Correlates in Rats / I. G. Komolotsev [и др.] // *Brain Sciences*. — 2020. — авг. — т. 10, № 9. — с. 570. — DOI: [10.3390/brainsci10090570](https://doi.org/10.3390/brainsci10090570). — URL: <https://doi.org/10.3390/brainsci10090570>.

16. Ictal and interictal MEG in pediatric patients with tuberous sclerosis and drug resistant epilepsy / A. Koptelova [и др.] // *Epilepsy Research*. — 2018. — февр. — т. 140. — с. 162–165. — DOI: [10.1016/j.eplepsyres.2017.12.014](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.12.014). — URL: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.12.014>.
17. Microseizures and the spatiotemporal scales of human partial epilepsy / M. Stead [и др.] // *Brain*. — 2010. — авг. — т. 133, № 9. — с. 2789–2797. — DOI: [10.1093/brain/awq190](https://doi.org/10.1093/brain/awq190). — URL: <https://doi.org/10.1093/brain/awq190>.
18. Millimeter-scale epileptiform spike patterns and their relationship to seizures / A. C. Chamberlain [и др.] // 2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. — IEEE, 08.2011. — DOI: [10.1109/iembs.2011.6090174](https://doi.org/10.1109/iembs.2011.6090174). — URL: <https://doi.org/10.1109/iembs.2011.6090174>.
19. Minimal model of interictal and ictal discharges “Epileptor-2” / A. V. Chizhov [и др.] // *PLOS Computational Biology* / под ред. М. Bazhenov. — 2018. — май. — т. 14, № 5. — e1006186. — DOI: [10.1371/journal.pcbi.1006186](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006186). — URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006186>.
20. Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering / B. V. Veen [и др.] // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. — 1997. — т. 44, № 9. — с. 867–880. — DOI: [10.1109/10.623056](https://doi.org/10.1109/10.623056). — URL: <https://doi.org/10.1109/10.623056>.
21. *Sekihara K., Nagarajan S.* Adaptive Spatial Filters for Electromagnetic Brain Imaging. — Springer Berlin Heidelberg, 2008. — DOI: [10.1007/978-3-540-79370-0](https://doi.org/10.1007/978-3-540-79370-0). — URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-540-79370-0>.
22. *Greenblatt R., Ossadtchi A., Pflieger M.* Local linear estimators for the bioelectromagnetic inverse problem // *IEEE Transactions on Signal Processing*. — 2005. — сент. — т. 53, № 9. — с. 3403–3412. — DOI: [10.1109/tsp.2005.853201](https://doi.org/10.1109/tsp.2005.853201). — URL: <https://doi.org/10.1109/tsp.2005.853201>.
23. Cortical travelling waves: mechanisms and computational principles / L. Muller [и др.] // *Nature Reviews Neuroscience*. — 2018. — март. — т. 19, № 5. — с. 255–268. — DOI: [10.1038/nrn.2018.20](https://doi.org/10.1038/nrn.2018.20). — URL: <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.20>.

24. *Alexander D. M., Trengove C., Leeuwen C. van.* Donders is dead: cortical traveling waves and the limits of mental chronometry in cognitive neuroscience // *Cognitive Processing*. — 2015. — июль. — т. 16, № 4. — с. 365—375. — DOI: [10.1007/s10339-015-0662-4](https://doi.org/10.1007/s10339-015-0662-4). — URL: <https://doi.org/10.1007/s10339-015-0662-4>.
25. Human seizures couple across spatial scales through travelling wave dynamics / L.-E. Martinet [и др.] // *Nature Communications*. — 2017. — апр. — т. 8, № 1. — DOI: [10.1038/ncomms14896](https://doi.org/10.1038/ncomms14896). — URL: <https://doi.org/10.1038/ncomms14896>.
26. Spatiotemporal Mapping of Interictal Spike Propagation: A Novel Methodology Applied to Pediatric Intracranial EEG Recordings / S. B. Tomlinson [и др.] // *Frontiers in Neurology*. — 2016. — дек. — т. 7. — DOI: [10.3389/fneur.2016.00229](https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00229). — URL: <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00229>.
27. Reproducibility of interictal spike propagation in children with refractory epilepsy / S. B. Tomlinson [и др.] // *Epilepsia*. — 2019. — апр. — т. 60, № 5. — с. 898—910. — DOI: [10.1111/epi.14720](https://doi.org/10.1111/epi.14720). — URL: <https://doi.org/10.1111/epi.14720>.
28. FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data / R. Oostenveld [и др.] // *Computational Intelligence and Neuroscience*. — 2011. — т. 2011. — с. 1—9. — DOI: [10.1155/2011/156869](https://doi.org/10.1155/2011/156869). — URL: <https://doi.org/10.1155/2011/156869>.
29. *Gramfort A.* MEG and EEG data analysis with MNE-Python // *Frontiers in Neuroscience*. — 2013. — т. 7. — DOI: [10.3389/fnins.2013.00267](https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00267). — URL: <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00267>.
30. Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis / F. Tadel [и др.] // *Computational Intelligence and Neuroscience*. — 2011. — т. 2011. — с. 1—13. — DOI: [10.1155/2011/879716](https://doi.org/10.1155/2011/879716). — URL: <https://doi.org/10.1155/2011/879716>.
31. *Petrov Y.* Harmony: EEG/MEG Linear Inverse Source Reconstruction in the Anatomical Basis of Spherical Harmonics // *PLoS ONE* / под ред. J.-C. Baron. — 2012. — окт. — т. 7, № 10. — e44439. — DOI: [10.1371/journal.pone.0044439](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044439). — URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044439>.

32. *Kuznetsova A., Nurislamova Y., Ossadtchi A.* Modified covariance beamformer for solving MEG inverse problem in the environment with correlated sources // *NeuroImage*. — 2021. — март. — т. 228. — с. 117677. — DOI: [10.1016/j.neuroimage.2020.117677](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117677). — URL: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117677>.
33. *Ossadtchi A., Altukhov D., Jerbi K.* Phase shift invariant imaging of coherent sources (PSIICOS) from MEG data // *NeuroImage*. — 2018. — дек. — т. 183. — с. 950–971. — DOI: [10.1016/j.neuroimage.2018.08.031](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.031). — URL: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.031>.
34. Cortical plasticity elicited by acoustically cued monetary losses: an ERP study / A. Gorin [et al.] // *Scientific reports*. — 2020. — Vol. 10, no. 21161.
35. Correlation of cue-locked FRN and feedback-locked FRN in the auditory monetary incentive delay task / E. Krugliakova [et al.] // *Experimental Brain Research*. — 2018. — Vol. 23. — P. 141–151.
36. *Näätänen R., Ilmoniemi R. J., Alho K.* Magnetoencephalography in studies of human cognitive brain function // *Trends in Neurosciences*. — 1994. — янв. — т. 17, № 9. — с. 389–395. — DOI: [10.1016/0166-2236\(94\)90048-5](https://doi.org/10.1016/0166-2236(94)90048-5). — URL: [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(94\)90048-5](https://doi.org/10.1016/0166-2236(94)90048-5).
37. *Кузнецова А. А., Осадчий А. Е.* Анализ локальной динамики распространения межприступных рязрядов с помощью модели бегущих волн // *Журнал высшей нервной деятельности*. — 2022. — т. 72, № 3. — с. 370–386. — DOI: [10.31857/S0044467722030078](https://doi.org/10.31857/S0044467722030078).
38. *Tibshirani R.* Regression Shrinkage and Selection Via the Lasso // *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. — 1996. — янв. — т. 58, № 1. — с. 267–288. — DOI: [10.1111/j.2517-6161.1996.tb02080.x](https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1996.tb02080.x). — URL: <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1996.tb02080.x>.
39. *Mosher J., Leahy R.* Source localization using recursively applied and projected (RAP) MUSIC // *IEEE Transactions on Signal Processing*. — 1999. — т. 47, № 2. — с. 332–340. — DOI: [10.1109/78.740118](https://doi.org/10.1109/78.740118). — URL: <https://doi.org/10.1109/78.740118>.
40. Data-driven approach for the delineation of the irritative zone in epilepsy in MEG / T. Fedele [et al.] // *PLOS One*. —

41. Automated interictal spike detection and source localization in MEG using ICA and spatial-temporal clustering / A. Ossadtchi [и др.] // Proceedings IEEE International Symposium on Biomedical Imaging. — IEEE. — DOI: [10.1109/isbi.2002.1029375](https://doi.org/10.1109/isbi.2002.1029375). — URL: <https://doi.org/10.1109/isbi.2002.1029375>.
42. Multivariate Convolutional Sparse Coding for Electromagnetic Brain Signals / T. D. L. Tour [и др.] // NeurIPS Proceedings. — 2018. — май. — URL: <http://arxiv.org/abs/1805.09654>.