

Инженерно-математические методы интерпретации электро- и магнитоэнцефалографических сигналов

А. Е. Осадчий¹, А. Е. Кубяк¹

¹Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»,
Россия

Ключевые слова: обратная задача МЭГ, антенные решётки, адаптивные формирователи луча, синтезированная апертура, бегущие кортикальные волны, магнитоэнцефалография.

Благодарности. Исследование осуществлено в рамках Программы фундаментальных исследований НИУ ВШЭ.

Инженерно-математические методы интерпретации электро- и магнитоэнцефалографических сигналов

А. Е. Осадчий¹, А. Е. Кубяк¹

¹Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Россия

Введение

Ученые самых различных специальностей обращали свои усилия в сторону объекта, который, как принято считать, и делает нас существами разумными, обеспечивает наши познавательные и аналитические способности, формирует наши эмоции, даёт нам возможность творить и компактно накапливать знания о нашем мире и о нашем месте в нём.

Такое предположение живет со времен Галена, который впервые сформулировал идею о том, что именно головной мозг является источником мысли. Ошибочно было бы преуменьшать роль остальных органов в процессах восприятия информации из внешнего мира, формировании эмоций и мыслей, однако в соответствии с современными представлениями именно мозг пока остается органом, с которым ученые связывают наше сознательное поведение и аналитические способности, а также считают, что нарушения его работы лежат в основе ряда неврологических расстройств. Так это или нет, а если так, то насколько, человечеству еще предстоит выяснить, а для этого необходимы исследовательские инструменты, позволяющие исследовать активность головного мозга, включая быстропротекающие процессы и соотносить их с функционально-анатомическими областями мозга для построения механистических моделей, объясняющих принципы обработки информации головным мозгом.

На настоящий момент существует весьма широкий инструментарий средств исследования функции головного мозга: от анализа субъективных опросников, заполняемых испытуемыми, и поведенческих экспериментов до подходов, в основе которых лежат технологии объективного измерения активности нервной ткани головного мозга. Последние также

можно классифицировать по типу регистрируемой активности. Например, технология позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) основана на регистрации интенсивности метаболических процессов и исходит из принципа, что повышенная концентрация метаболита (глюкозы) характеризует активную в недавнем прошлом часть коры. Функциональная магниторезонансная томография (фМРТ) позволяет следить за перепадами концентрации оксигенированного гемоглобина в различных областях коры головного мозга, а также в подкорковых ядрах — для работы нейронов требуется энергия, которая выделяется в результате окислительных реакций, для протекания которых необходим кислород. Недостатком этих двух методов является их низкое временное разрешение. Процессы метаболизма и изменения кровотока лишь только сопровождают быстропротекающие процессы обмена информацией и пополняют энергией наиболее задействованные в ближайшем прошлом популяции нейронов.

По всей видимости, основным сигнальным механизмом, обеспечивающим информационные и вычислительные процессы, протекающие в головном мозге, является открытая еще Юлиусом Бернштейном генерация нейроном электрического импульса, называемого потенциалом действия (ПД) и передача его через синапсы на вход других нейронов [56]. Конгломераты нейронов, соединенные между собой прямыми и обратными связями, формируют естественные распределенные нейронные сети, способные реализовать практически любую математическую функцию. Информация в такой сети кодируется числом ПД нейрона в единицу времени, а в соответствии с рядом теорий, процессы информационного обмена предполагают синхронизацию активности нейронов и нейронных популяций. Генерация ПД в нерв-

ной ткани происходит на миллисекундном временном масштабе. Таким образом, регистрация именно электрической активности позволяет не только исследовать нейрофизиологические основы быстропротекающих когнитивных, моторных и сенсорных процессов и диагностировать ряд патологий, но и создавать работающие в реальном времени системы восстановления или замещения утраченных функций за счет решения задачи декодирования электрической активности головного мозга и формирования команд внешним ассистирующим устройствам, таким как бионический протез конечности, экзоскелет или устройство синтеза речи. Такие нейроинтерфейсные технологии исторически выделились в отдельное направление прикладной нейронауки, которое в погоне за финансированием оказалось перегретым обещаниями создания универсальных систем считывания и декодирования активности мозга с приложениями, простирающимися от очевидных систем реабилитации моторной функции до футуристических устройств чтения мыслей, закачки информации напрямую в мозг, прямой коммуникации между мозгом нескольких людей и т.д. Тем не менее, первичным, гораздо более наукоемким, а также имеющим хорошо очерченные клинические применения, остается именно направление функциональной нейровизуализации, или, как его принято называть, — функционального нейрокартирования.

Нейрокартирование быстропротекающих процессов подразумевает регистрацию электрической активности мозга и ее обработку при помощи специальных алгоритмов с целью получения динамических (изменяющихся во времени) карт активности коры или подкорковых структур. Считывание электрической активности мозга может осуществляться инвазивно и неинвазивно. Инвазивные технологии включают методы электрокортикографии (ЭкоГ), стерео-электроэнцефалографии (стерео-ЭЭГ) и интракортикальных электродов — специализированных матриц игольчатых электродов, проникающих в толщу коры и способных регистрировать ПД отдельных нейронов. Неинвазивная регистрация электри-

ческих процессов, протекающих в мозгу, осуществляется при помощи электро-и магнитоэнцефалографии (ЭЭГ и МЭГ). Оба метода подразумевают использование массива сенсоров, расположенных на поверхности скальпа (ЭЭГ) или в непосредственной близости (МЭГ) и измеряют, соответственно, флуктуации разности электрического потенциала или изменения магнитного поля, порождаемые нейрональными источниками.

Вклад в изменчивость полей, как в инвазивном, так и в неинвазивном случае, оказывают не только нейрональные источники, но также и сигналы от активности мышц, движения глаз, кардиографический сигнал. Соответственно, для верной интерпретации получаемых измерений необходимо решить задачу отстройки от перечисленных артефактных сигналов. При использовании инвазивных записей, когда считывающие электроды образуют непосредственный контакт с нервной тканью, задача соотнесения регистрируемой активности с определенной областью головного мозга, как правило, решается тривиальным способом, и соответствующая зона просто-напросто совпадает с положением электрода. В случае неинвазивных измерений, для построения карт активности коры необходимо решить обратную задачу ЭЭГ или МЭГ, которая, как и большинство задач этого класса, является некорректно поставленной. Один класс подходов к решению такой задачи заключается в применении методов регуляризации, смысл которых состоит в добавлении априорной информации о свойствах реконструируемой на поверхности коры активности. Другое семейство методов, носящее название метод локальных оценок (Local estimators) или метод адаптивного формирователя луча (adaptive beamformer, АФЛ) «обходит» некорректность глобальной задачи решением множества задач оценки активности каждой отдельной области коры головного мозга. Дальнейшее наложение полученных для разных зон коры оценок позволяет получить распределенную по всей коре картину. Такая модификация подхода на основе локальных решений получила название метода сканирующих локальных оценок (scanning local

estimator) или, соответственно, сканирующего формирователя луча (scanning beamformer). Локальные подходы к решению обратной задачи [22] на настоящий момент обеспечивают наилучшие рабочие характеристики и пространственное разрешение, однако их применение ограничено наличием синхронизированных нейрональных источников. В [32] предложен подход, который позволяет вернуть работоспособность адаптивному формирователю луча, оперирующему в среде с высокосинхронизированными источниками.

Помимо пространственных характеристик, обусловленных геометрическими свойствами электрически активных нейронных популяций, данные, регистрируемые при помощи электрофизиологических методов с высоким временным разрешением, также обладают динамическими характеристиками, отражающими частотно-временные свойства активности нейронных источников. В силу энергетических причин и одновременных требований к устойчивости и высокой скорости срабатывания всей системы нейронные популяции склонны переключаться между состояниями возбуждения и торможения, что порождает ритмические компоненты электрической активности головного мозга, регистрируемые как инвазивно, так и неинвазивно [8, 9]. Головной мозг представляет собой систему, состоящую из большого числа низкоуровневых функционально специализированных зон. Такая распределенная система для обеспечения своей функции должна поддерживать избирательный и зависящий от контекста обмен информацией между различными ее элементами — функционально специализированными нейронными популяциями [33]. Так реализуется фундаментальный принцип функциональной интеграции [20], лежащий в основе всей функции мозга [54].

В соответствии с одной из гипотез обмен информацией между нейронными ансамблями осуществляется за счет динамической (изменяющейся во времени) взаимной синхронизации последовательностей их состояний возбуждения/торможения [67]. При наблюдении за активностью относительно больших попу-

ляций такое переключение между состояниями возбуждения/торможения отражается в наличии осцилляций, степень синхронизации которых можно оценить при помощи функции когерентности. Наличие интервалов повышенной статистически достоверной когерентности между осцилляциями, порождаемыми разными нейронными ансамблями, может говорить о протекающих процессах обмена информацией. Такое представление об организации эффективных каналов передачи информации между нейронными ансамблями за счет синхронизации получило в литературе название «взаимодействие через когерентность» (в английском варианте *communication through coherence*, CTC) [19]. Двумя словами, синхронизация осцилляций отражает процессы динамического информационного связывания в сети функционально специфических областей мозга.

Один из видов функциональной взаимосвязи проявляется как наличие статистически значимого постоянства разности фаз ритмической активности пары нейронных популяций. Как правило, наличие ненулевой фазовой задержки позволяет сделать выводы о каузальности такого взаимодействия и оценить направление распространения информации, выявить ведущую и ведомую популяции нейронов. Однако зачастую две популяции нейронов оказываются связанными двунаправленными связями, что приводит к близкой к нулю фазовой задержке в их осцилляциях [53]. Также в случае связи между популяциями за счет высокоскоростных миелинизированных волокон, фазовая задержка может быть ограничена малой долей периода их ритмической активности. Процессы перестройки ритма популяций и настройка на общий ритм также сопровождаются близким к нулевому запаздыванием между двумя сигналами [51, 57]. Ну и, наконец, зависимость активности двух популяций от третьей также приводит к сценариям функциональной взаимосвязи с нулевой разностью фаз. Как показывают инвазивные измерения именно взаимодействия, характеризующиеся малым фазовым углом, наиболее часто наблюдаются в экспериментальных данных [15, 55, 60].

Оценка функциональной связности на основании неинвазивных электрофизиологических данных представляет собой сложную инженерно-математическую задачу [24]. Основные трудности обусловлены наличием эффекта объемной проводимости (распространения поля в случае МЭГ), что очевидным образом приводит к смешиванию в сигнале одного сенсора активности большого числа нейронных источников. Таким образом, меры функциональной связности, вычисляемые на основе таких сигналов сенсоров, содержат существенную перекрестную компоненту, а решение обратной задачи, направленное на оценку активности отдельных нейронных популяций, лишь частично снимает проблемы в силу фундаментальной неразрешимости обратной задачи ЭЭГ (МЭГ) в общем случае [62, 69].

В силу чисто физических электромагнитных свойств тканей головы и характеристических частот активности нейронных популяций распространение сигналов от нейронных популяций до сенсоров носит практически мгновенный характер [25]. Таким образом, объемная проводимость осложняет обнаружение именно наиболее часто встречающихся нейронных сетей, функциональная связность которых характеризуется нулевой или малой фазовой задержкой. Это связано с тем, что при отражении на сенсоры эффект от такой истинной мгновенной физиологической и функциональной связности в активности нейронных популяций оказывается неотличим от эффекта объемной проводимости, обусловленного исключительно физическими свойствами головы как проводника или свойствами магнитного поля [45, 48, 62]. В работе [48] предложен метод, при помощи которого удалось впервые выделить из многоканальных МЭГ измерений сети истинно синхронизированных с малой фазовой задержкой источников. Интересно, что функциональные сети, характеризующиеся малой задержкой распространения сигналов между узлами, оказались более робастными с точки зрения надежности их обнаружения и воспроизводимости по сравнению с сетями, у которых задержка активности узлов составляет порядка четверти периода ($\phi = 90$ градусов), и обнару-

жение которых не осложнено необходимостью отстройки от объемной проводимости.

Наличие фазово-связных источников может являться следствием распространяющейся по коре электрической активности, феномена, который получил название кортикальных волн (cortical traveling waves). Все больше сведений появляется о доминирующем волновом характере кортикальной активности, который противоречит принятой долгое время парадигме Дондерса о том, что наблюдаемые электромагнитные сигналы активности мозга обладают свойством пространственно-временной факторизуемости [13]. Это предположение оправдывает широкое использование усреднения и вычитания корковой активности, наблюдаемой в разных экспериментальных условиях.

Новый виток исследования кортикальных волн инициирован работами [3], [4], в которых высказывается предположение о некорректности данного предположения, ведущего к ошибочным результатам при анализе данных, полученных в парадигме регистрации вызванных потенциалов, подразумевающей усреднение и вычисление разности активности коры между парами сравниваемых экспериментальных условий. Сама по себе концепция бегущих кортикальных волн не нова и была введена в 1930-х годах [1], [2], чтобы показать разницу между динамически распространяющейся и статически осциллирующей активностью мозга. Потенциальная первичность механизма кортикальных волн обуславливает содержание заключительной части этого обзора, посвященной рассмотрению феномена кортикальных волн и метода их локализации по неинвазивным данным в приложении к анализу МЭГ данных больных эпилепсией.

Подводя итог вводной части, хочется отметить перспективность сочетания неинвазивных измерений с продвинутыми аналитическими методами обработки таких сигналов, что позволяет решать широкий спектр задач нейровизуализации: от детальной регистрации кортикальной электрической активности в здоровом мозге до вопросов диагностики нейродегенеративных расстройств. Данное утверждение оказывается особенно акту-

альным в свете развития новых неинвазивных методик считывания электромагнитной активности, таких как магнитоэнцефалография с оптической накачкой [50, 64] и ультра-высокоплотная электроэнцефалография [34]. Эти две современные модальности нейрокартирования позволяют регистрировать значительно более пространственно высокочастотные компоненты электромагнитной активности, порождаемой нейрональными источниками, что, в свою очередь, существенно повышает информативность неинвазивной визуализации функции мозга. В сочетании с высоким временным разрешением в нашем распоряжении оказывается средство нейровизуализации беспрецедентной силы, способное различать активные источники, находящиеся на расстоянии менее 5 миллиметров друг от друга и отслеживать временные профили их электрической активности на миллисекундных временных масштабах.

В следующих частях мы приведем более детальное описание аналитических инструментов, применимых к обработке МЭГ и ЭЭГ данных. Мы начнем с 1) методов решения обратной задачи для локализации нейрональных источников, продолжим 2) подходом к поиску функциональных сетей головного мозга и завершим этот раздел описанием 3) алгоритма локализации кортикальных волн по неинвазивным ЭЭГ и МЭГ данным и его применения к неинвазивной локализации эпилептогенных очагов. В каждом из разделов довольно математизированному описанию предшествует краткое вербальное описание идеи, лежащей в основе демонстрируемого подхода.

Новые методы решения обратной задачи ЭЭГ и МЭГ

Обратная задача ЭЭГ/МЭГ в общем случае является некорректно поставленной, так как неинвазивно измеряемые электромагнитные сигналы однозначно не определяют подлежащее распределение нейрональной активности. Иными словами, для любого N -мерного вектора измерений сигналов N сенсоров $\mathbf{x}(t)$ в момент времени t существует бесконечное количество возможных M -мерных векторов ак-

тивности $\mathbf{s}(t) = \{s_i(t)\}$, M нейрональных источников, которые бы породили идентичный вектор измерений на сенсорах $\mathbf{x}(t)$. Математически данная ситуация объясняется тем, что $M \gg N$ и, учитывая линейность модели наблюдения, см. уравнение (1), в нашем распоряжении оказываются всего лишь M уравнений, накладывающих N линейных ограничений на M переменных, но не определяющие однозначно их значения.

Такие задачи встречаются не только в электромагнетизме, но и в других областях науки и техники, и для их решения разработан ряд методов, объединённых понятием регуляризации некорректно поставленной задачи, общая идея которых заключается во внесении дополнительной информации об искомом векторе источников $\mathbf{s}(t)$. Например, вводится предположение о том, что норма вектора активности источников должна быть минимальной. Такой класс подходов к решению некорректно поставленных задач получил название методов наименьшей нормы (Minimum norm solutions) [26], оперирующих на основе принципа Тихоновской регуляризации. Творческий подход к формированию дополнительного условия, основанного на вычислении нормы вектора решений, позволяет, например, искать максимально пространственно-гладкие решения [35, 49]. В этом случае в качестве нормы используется взвешенная $L2$ -норма $\mathbf{s}^T(t)\mathbf{W}\mathbf{s}(t)$ вектора $\mathbf{s}(t)$, где в качестве весовой матрицы \mathbf{W} выступает дискретный оператор Лапласа, определённый на дискретной сетке, аппроксимирующей кору головного мозга.

Наиболее интуитивное и общее объяснение методики регуляризации заключается в использовании вероятностного Байесовского подхода, в рамках которого дополнительные условия, накладываемые на искомый многомерный вектор активности источников, задаются через соответствующее априорное распределение $p(\mathbf{s}(t))$ вектора активности источников. Далее решение отыскивается путем нахождения вектора $\mathbf{s}(t)$, соответствующего максимуму апостериорной вероятности $p(\mathbf{s}(t)|\mathbf{x}(t))$ при условии вектора наблюдаемых данных $\mathbf{x}(t)$. Как правило, в качестве априорного рас-

пределения используется нормальное распределение с творчески подобранными ковариационными матрицами. Использование нормального распределения в качестве априорного в сочетании с нормальным распределением, моделирующим разброс измеряемых сигналов, дает возможность получить аналитическое решение обратной задачи, что позволяет существенно сократить вычислительные затраты по сравнению с ситуацией, когда в качестве априорного распределения используются другие плотности распределения вероятностей, например, распределение Лапласа, которое, в свою очередь, ведет к максимально разреженным решениям, обладающим наименьшей $L1$ нормой.

Описанный подход может быть охарактеризован как глобальный, в том смысле, что он сразу позволяет найти целиком M -мерный вектор активности $\mathbf{s}(t)$, минимизирующий функционал, первая составная часть которого отражает правдоподобность найденного вектора $\mathbf{s}(t)$ по отношению к измеряемым данным $\mathbf{x}(t)$. Значение второй части функционала определяется тем, насколько найденное решение отражает априорные предположения. Неверные априорные предположения могут существенно ухудшить точность и физиологичность получаемых решений, и в ряде случаев оказывается, что предпочтительным подходом к решению обратной задачи ЭЭГ и МЭГ оказывается локальный подход, заключающийся в независимой оценке временных рядов $s_i(t)$ для каждого i -го нейронального источника $i = 1, \dots, M$.

Именно локальные методы решения обратной задачи набрали популярность в последние годы. Подавляющее большинство таких подходов основано на использовании адаптивных формирователей луча (АФЛ, LCMV) [23, 59, 66], пришедших [66] в область нейрокартирования из радарной техники, где они применяются для выделения сигнала от источника, находящегося на заданном направлении. Если в случае работы радаров направление на источник задается вектором углов и соответствует физическому направлению на объект интереса, то в случае работы с ЭЭГ и МЭГ данными

«направление» на i -ый источник задается соответствующим N -мерным вектором прямой модели \mathbf{g}_i . n -ый элемент этого вектора отражает активность, измеряемую n -ым сенсором при условии единичной активности i -го источника. Как правило, при работе с МЭГ и ЭЭГ данными вектора прямой модели известны и могут быть рассчитаны для каждого положения нейронального источника. Традиционно используют дискретную сетку на оболочке, аппроксимирующей кору головного мозга и извлеченную при помощи специальных методов из данных структурной МРТ испытуемого или пациента.

При работе в среде с небольшим количеством *некоррелированных* источников АФЛ демонстрируют отличные рабочие характеристики как детекторы нейронной активности и обеспечивают высокое пространственное разрешение [30]. Однако АФЛ терпят неудачу в случае наличия источников с коррелированными временными рядами. Технология джамминга (jamming) использует именно эту Ахиллесову пятую АФЛ для снижения эффективности работы радарных систем. Это приводит к существенному снижению соотношения сигнал/шум в получаемых при помощи АФЛ временных рядах [32, 58] и бессмысленным картам распределения мощности по коре головного мозга. Данная ситуация создает серьезные ограничения для более широкого использования этого потенциально многообещающего подхода к решению обратной задачи, тем более что фундаментальные механизмы функционирования мозга, реализующие принцип функциональной интеграции [19], естественным образом предполагают наличие нейрональных источников с синхронизированной активностью, как это было описано во **Введении**.

Недавно был предложен подход [32], который позволяет вернуть работоспособность методу формирователя луча в случае наличия коррелированных источников. В основе этого метода лежит операция проекции, применяемая к векторизованной ковариационной матрице сигналов сенсоров. Такая проекция, оперирующая в пространстве-произведении сигналов сенсоров, размерность которого равна

квадрату числа сенсоров N^2 , не удаляет активность коррелированных источников из данных и, соответственно, из ковариационной матрицы сенсорного пространства, но отделяет их аддитивный вклад в ковариационную структуру, обусловленную лишь только мощностью источников, от вклада, зависящего от корреляции между временными рядами этих источников. Так создается достаточно точное приближение идеальной ковариационной матрицы данных сенсоров, которую гипотетически можно было бы наблюдать в случае некоррелированной активности источников. Далее эта модифицированная ковариационная матрица используется для вычисления весов пространственных фильтров в соответствии со стандартным подходом вычисления весов АФЛ.

Модель данных и постановка задачи.

Как уже было сказано, в основе подавляющего большинства методов решения обратной задачи ЭЭГ и МЭГ лежит линейная модель наблюдения вектора сигналов $\mathbf{x}(t) = [x_1(t), \dots, x_N]^T$ массивом из N сенсоров в момент времени t , связанных с искомыми сигналами активности источников $s_i(t)$, $i = 1, \dots, R$ следующим уравнением наблюдения:

$$\mathbf{x}(t) = \sum_{i=1}^R \mathbf{g}_i s_i(t) + \mathbf{n}(t) = \mathbf{G}\mathbf{s}(t) + \mathbf{n}(t), \quad (1)$$

где $\mathbf{s}(t) = [s_1(t), \dots, s_R(t)]^T$ — вектор размерностью $[R \times 1]$ искомым сигналам R источников. Мы предполагаем здесь, что вызванная активность $\mathbf{x}(t)$ генерируется относительно небольшим числом R фокальных кортикальных источников. Здесь \mathbf{g}_i — вектор прямой модели, или топография i -го эквивалентного токового диполя, аппроксимирующего нейронный источник, а $\mathbf{G} = [\mathbf{g}_1, \dots, \mathbf{g}_R]$ — это матрица топографий ориентированных источников. Шумовой член $\mathbf{n}(t)$ представляет собой сумму остатков индуцированной и не связанной с задачей активности, которая, как предполагается, в достаточной степени подавляется процедурой усреднения при вычислении вызванных ответов, что приводит к высокому отношению сигнал/шум (SNR) целевых сигналов $s_i(t)$ в наблюдаемой смеси $\mathbf{x}(t)$.

Местоположения R активных источников неизвестны, их поиск и является целью решения обратной задачи ЭЭГ и МЭГ. Традиционно к этой проблеме подходят со знанием прямой модели, которая сопоставляет каждое возможное i -е местоположение дипольного нейронного источника с вектором топографии \mathbf{g}_i . Важно понимать, что в то время как вектор \mathbf{g}_i известен для каждого узла дискретизированной поверхности коры головного мозга, и таких узлов обычно несколько десятков тысяч, какие R из этих точек содержат активные источники, чьи сигналы $s_i(t)$ формируют наблюдаемую смесь $\mathbf{x}(t)$, неизвестно. Более того, число R таких источников тоже, как правило, неизвестно. Поэтому одним из методов решения задачи поиска локаций источников является сканирующий метод адаптивного формирователя луча (САФЛ). В рамках этого подхода для каждой потенциальной i -ой локации строится АФЛ, оценивается мощность на выходе и формируется карта распределения мощности для каждого узла в модели кортикальной оболочки. Несмотря на то, что оценки расположения источников, получаемые как аргументы локальных максимумов такой карты, являются смещенными [22], данный подход на практике и при отсутствии ярко выраженных синхронных источников обеспечивает весьма приемлемое качество решения обратной задачи [11].

Адаптивный формирователь луча (АФЛ) ([23, 59, 66]) представляет собой метод вычисления вектора коэффициентов \mathbf{v} пространственной фильтрации данных, обеспечивающий минимальную мощность сигнала на выходе $s(t) = \mathbf{v}^T \mathbf{x}(t)$ при наличии ограничения на единичный коэффициент передачи сигнала с “направления”, в котором находится целевой сигнал и которое определяется соответствующим вектором прямой модели \mathbf{g}_i . Логика данного подхода заключается в том, что требованием к минимальной мощности на выходе достигается отстройка от шумовых источников, а ограничение на единичный коэффициент передачи гарантирует в случае отсутствия коррелированных источников, что сигнал целевого источника не будет подавлен и будет присут-

ствовать на выходе без изменений. Без ограничения на единичный коэффициент передачи соответствующая задача оптимизации очевидным образом имеет тривиальное решение $\mathbf{v} = \mathbf{0}$. Иными словами, для каждой локации с индексом i на дискретизированной модели коры головного мозга решается следующая оптимизационная задача [59]:

$$\begin{aligned} \mathbf{v}_i^T \mathbf{C}_x \mathbf{v}_i &\longrightarrow \min_{\mathbf{v}_i} \\ \text{при условии } \mathbf{v}_i^T \mathbf{g}_i &= 1, \end{aligned} \quad (2)$$

где $(\cdot)^T$ — оператор транспонирования, $\mathbf{C}_x = \mathbb{E}[\mathbf{x}(t)\mathbf{x}(t)^T]$ — ковариационная матрица данных сенсоров, а вектор $\mathbf{g}_i = \mathbf{g}(\mathbf{r}_i)$ представляет собой топографию i -го источника, расположенного в точке с координатами \mathbf{r}_i . Используя метод множителей Лагранжа, можно найти следующее аналитическое решение

$$\mathbf{v}_i^T = [\mathbf{g}_i^T \mathbf{C}_x^{-1} \mathbf{g}_i]^{-1} \mathbf{g}_i^T \mathbf{C}_x^{-1}. \quad (3)$$

Вычисленные пространственные фильтры \mathbf{v}_i затем могут быть использованы для восстановления оценок вектора исходного временного ряда как

$$\hat{\mathbf{s}}_i(t) = \mathbf{v}_i^T \mathbf{x}(t). \quad (4)$$

Также возможно использовать формирователь луча в режиме сканирования и вычислить профиль распределения мощности $\sigma_i^2 = \text{Var}(\mathbf{r}_i)$ для всего набора M кортикальных локаций \mathbf{r}_i , $i = 1, \dots, M$ что может быть сделано и без явного вычисления \mathbf{v}_i :

$$\sigma_i^2 = \mathbf{v}_i^T \mathbf{C}_x \mathbf{v}_i = [\mathbf{g}_i^T \mathbf{C}_x^{-1} \mathbf{g}_i]^{-1}. \quad (5)$$

Как следует из уравнений (3) и (5), учитывая фиксированную прямую модель \mathbf{g}_i , ковариационная матрица полностью определяет веса АФЛ и выходную мощность оценок источника при применении к данным $\mathbf{x}(t)$.

Данный подход не вводит никаких предположений относительно количества активных источников или их пространственного распределения. Однако известно, что АФЛ обеспечивает пространственное сверхразрешение только в том случае, когда измеряемая нейронная активность генерируется небольшим количеством фокальных кортикальных источников

[7] и при этом в общем случае дает смещённые оценки локаций активных источников [23]. Ещё одним нежелательным свойством АФЛ технологии является подавление целевого сигнала в случае, когда АФЛ оперирует в среде с коррелированными источниками. Рассмотрим это явление более подробно.

Мощность на выходе формирователя луча в случае двух коррелированных источников с коэффициентом корреляции ρ_{12}^{ss} выражается как [58]:

$$\hat{\sigma}_i^2 = 1 - (\rho_{12}^{ss})^2, \quad i = 1, 2. \quad (6)$$

Таким образом, в случае полной синхронизации адаптивный формирователь луча на выходе выдает просто ноль. Интуитивно это можно понять следующим образом. Чтобы соответствовать ограничению, АФЛ должен обеспечить единичный коэффициент передачи сигнала целевого источника, а функционал, оптимизированный адаптивным формирователем луча, требует минимизации выходной мощности. В присутствии другого источника с коррелированной активностью формирователь луча корректирует вектор весов таким образом, чтобы, с одной стороны, соблюдалось ограничение на единичное усиление на заданном «направлении», а с другой стороны, активность источников, коррелированных с целевым источником, вычиталась из истинной активности целевого источника для минимизации выходной мощности. Следовательно, в случае идеальной корреляции формирователь луча выдает нулевое SNR по отношению к активности целевого источника, так как ему удастся подобрать такие веса, при помощи которых активность одного источника полностью компенсирует активность другого. Действительно, ведь до тех пор пока топографии $(\mathbf{g}_i, \mathbf{g}_j)$ этих двух синхронных источников не ортогональны, требование на единичный коэффициент передачи сигнала целевого источника (\mathbf{g}_i) может быть обеспечено простым масштабированием вектора коэффициентов АФЛ. Ситуация усугубляется в среде с большим количеством коррелированных источников. Даже умеренная корреляция временных рядов искомого нейронного источника с активностью других нейронных популя-

ций приводит к значительному снижению соотношения сигнал-шум на выходе АФЛ.

Корреляционная матрица $\mathbf{C}_{ss} = \{c_{ij}^{ss}\}$, $i = 1, \dots, M$, $j = 1, \dots, M$ активности M источников, определяемая мощностью и коэффициентами попарной корреляции их временных рядов, неизвестна, но находит отражение в $N \times N$ ковариационной матрице сигналов сенсоров $\mathbf{C}_x = \mathbb{E}[\mathbf{x}(t)\mathbf{x}^T(t)] = \mathbf{G}\mathbf{C}_{ss}\mathbf{G}^T$, которая играет ключевую роль в вычислении коэффициентов АФЛ, как это видно из уравнения для АФЛ весов (3). Здесь \mathbf{G} — матрица прямой модели. Используя модель наблюдения сигналов сенсоров $\mathbf{x}(t)$ и определение ковариационной матрицы, в предположении о нулевом среднем сигналов, векторизованная ковариационная матрица сигналов сенсоров $\text{vec}(\mathbf{C}_x)$ может быть выражена в терминах элементов c_{ij}^{ss} , $i, j = 1, \dots, R$ ковариационной матрицы исходного пространства R активных источников и их топографий \mathbf{g}_i , \mathbf{g}_j как

$$\begin{aligned} \text{vec}(\mathbf{C}_x) &= \text{vec}(\mathbb{E}[\mathbf{x}(t)\mathbf{x}^T(t)]) \\ &= \sum_{i=1}^R \text{vec}(\mathbf{g}_i\mathbf{g}_i^T)c_{ii}^{ss} \\ &+ \sum_{i=1}^R \sum_{j=i+1}^R \text{vec}(\mathbf{g}_i\mathbf{g}_j^T + \mathbf{g}_j\mathbf{g}_i^T)c_{ij}^{ss} \\ &+ \text{vec}(\mathbf{C}_n), \end{aligned} \quad (7)$$

где \mathbf{C}_n — ковариационная матрица шума, а конструкции вида $\mathbf{q}_{ij} = \text{vec}(\mathbf{g}_i\mathbf{g}_j^T)$ авторы [32] называют 2-топографиями. Уравнение (7) демонстрирует, что матрица \mathbf{C}_x может быть разложена на два типа аддитивных компонент: 1) авто-компоненты, модулированные мощностью c_{ii}^{ss} активных источников $\sum_{i=1}^R \text{vec}(\mathbf{g}_i\mathbf{g}_i^T)c_{ii}^{ss}$, 2) перекрестные компоненты, чей вклад в структуру \mathbf{C}_x модулируется степенью коррелированности активности соответствующих пар источников $\sum_{i=1}^R \sum_{j=i+1}^R (\mathbf{g}_i\mathbf{g}_j^T + \mathbf{g}_j\mathbf{g}_i^T)c_{ij}^{ss}$. Очевидно, что эти перекрестные члены присутствуют в ковариационной матрице из-за ненулевых недиагональных элементов c_{ij} ковариационной матрицы нейрональных источников. Именно наличие ненулевых недиагональных элементов c_{ij}

ковариационной матрицы активности нейрональных источников приводит к снижению рабочих характеристик АФЛ.

Чтобы уменьшить вклад ненулевых недиагональных элементов ковариационной матрицы источников в матрицу ковариации сигналов сенсоров, в [32] было предложено использовать построенную специальным образом матрицу проекции \mathbf{P} , оперирующую в N^2 -мерном пространстве и минимизирующую вклад перекрестных компонент в \mathbf{C}_x .

Соответствующий конвейер обработки показан на рисунке 1. Мы применяем эту матрицу проекции \mathbf{P} к векторизованной ковариационной матрице данных, чтобы ослабить вклад перекрестных членов. Результирующий вектор, после проекции при изменении формы обратно в квадратную матрицу и после выполнения операции спектрального отражения [14] для обеспечения положительной определенности результирующей матрицы, аппроксимирует ковариационную матрицу сигналов сенсоров, которая могла бы быть получена в случае отсутствия корреляции между активностью источников. Далее, преобразованная матрица $\tilde{\mathbf{C}}_x^{abs}$ используется для вычисления весов или, напрямую, мощности на выходе АФЛ в соответствии со стандартными выражениями (3) и (5).

Два метода построения матрицы проекции \mathbf{P} детально описаны в [32], в результате которых получаются два разных обратных оператора ReciPSIICOS и Whitened ReciPSIICOS, построенных на основе уравнения классического АФЛ (3), но с использованием модифицированной ковариационной матрицы сигналов сенсоров $\tilde{\mathbf{C}}_x^{abs}$, вклад коррелированных источников в которую минимизирован при помощи предложенной операции проекции.

В [32] авторы детально исследовали точностные характеристики предложенных подходов по отношению к более общепринятым методам, таким как классический АФЛ и метод наименьшей нормы. АФЛ с использованием модифицированной ковариационной матрицы показали меньшее смещение и меньший разброс при локализации смоделированных нейрональных источников.

1. Vectorize sensor-space covariance matrix

$$\mathbf{C}_x = \begin{bmatrix} c_{11} & c_{12} & \dots & c_{1M} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ c_{M1} & c_{M2} & \dots & c_{MM} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} c_{11} \\ c_{12} \\ \vdots \\ c_{1M} \\ \vdots \\ c_{MM} \end{bmatrix}_{[M^2 \times 1]}$$

2. Project and keep within PDM manifold

$$\tilde{\mathbf{C}}_x = \text{vec}^{-1} \left(\begin{bmatrix} \tilde{c}_{11} \\ \tilde{c}_{12} \\ \vdots \\ \tilde{c}_{1M} \\ \vdots \\ \tilde{c}_{MM} \end{bmatrix} \right) = \text{vec}^{-1} \left(\mathbf{P} \cdot \begin{bmatrix} c_{11} \\ c_{12} \\ \vdots \\ c_{1M} \\ \vdots \\ c_{MM} \end{bmatrix} \right)$$

3. Apply usual beamformer with projected matrix

$$\begin{aligned} & \underset{\mathbf{w}_i}{\text{minimize}} \quad \text{Tr}\{\mathbf{w}_i^T \tilde{\mathbf{C}}_x \mathbf{w}_i\} \\ & \text{subject to} \quad \mathbf{w}_i^T \mathbf{g}_i = \mathbf{I} \end{aligned}$$

Рис. 1: Основные этапы предлагаемого подхода: 1. Рассмотрим векторизованную матрицу ковариации сигналов сенсоров \mathbf{C}_x , показанную красной точкой, как элемент N^2 -мерного пространства-произведения сигналов сенсоров. Он может быть разложен на сумму двух неортогональных векторов: авто-члены, соответствующие мощности источника $\sum_{i=1}^R \text{vec}(\mathbf{g}_i \mathbf{g}_i^T) c_{ii}^{ss}$, и попарные перекрестные произведения исходных топографий, взвешенные с коэффициентами ковариации активности источников $\sum_{i=1}^R \sum_{j=i+1}^R (\mathbf{g}_i \mathbf{g}_j^T + \mathbf{g}_j \mathbf{g}_i^T) c_{ij}^{ss}$. 2. Предварительно вычисленная матрица проекции \mathbf{P} применяется к матрице \mathbf{C}_x , далее принимаются меры для возврата результата проекции обратно в многообразие положительно определенных матриц, а затем результат преобразуется обратно в $M \times M$ матрицу $\tilde{\mathbf{C}}_x^{abs}$. 3. Наконец, пространственные фильтры адаптивного формирователя луча вычисляются как обычно, но с использованием модифицированной ковариационной матрицы данных сенсорного пространства.

Особый интерес представляет применение нового подхода к наборам данных МЭГ, записанных в эксперименте по выполнению аудиомоторной задачи. Анализ экспериментальных наборов данных МЭГ показал, что формирователи луча из семейства RecIPSIICOS, но не классические АФЛ, обнаружили ожидаемые двусторонние фокальные источники в первич-

ной слуховой коре и обнаружили активность моторной коры, связанную с аудиомоторной задачей, см. Рисунок 2. В большинстве случаев МНЕ справлялся хорошо, но, как и ожидалось, приводил к более пространственно гладкому решению с характерным этому методу невысоким пространственным разрешением.

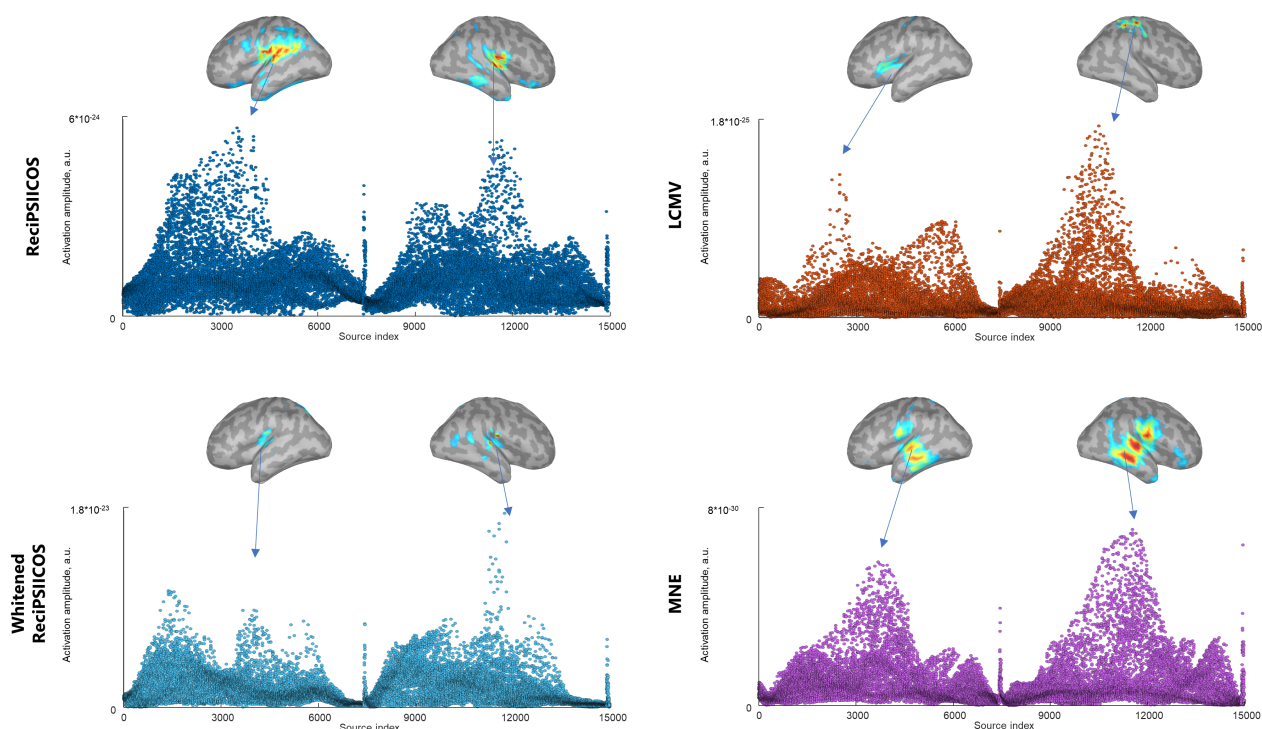


Рис. 2: Распределение мощности ASSR через 250 мс после стимула, реконструированное с помощью RecipSIICOS, отбеленных RecipSIICOS, LCMV и MNE для субъекта 2

Оценки активности коры головного мозга при помощи новых АФЛ обладали в несколько раз более высоким соотношением сигнал-шум по сравнению с таковыми на основе классического АФЛ. Этот эффект ожидаем и косвенно характеризует степень влияния коррелированности активности источников на ослабление мощности на выходе АФЛ и понижения соотношения сигнал-шум классического АФЛ, как описано выражением (6).

Обнаружение функциональных сетей по неинвазивным электромагнитным измерениям активности мозга

Введение.

Как правило, методика оценки активности нейронных источников предваряет второй шаг анализа ЭЭГ и МЭГ данных, направленный на поиск функциональных взаимосвязей между участками коры головного мозга, проявляющихся при выполнении исследуемой ко-

гнитивной или моторной задачи. Для этого на основе сигналов активности источников, полученных при помощи методов решения обратной задачи, как например метод АФЛ, рассмотренный в предыдущей секции, вычисляются различные метрики, отражающие степень статистической взаимосвязи соответствующих нейронных популяций.

Однако обнаружение функциональных сетей по данным электроэнцефалографии и магнитоэнцефалографии с использованием обычных показателей, отражающих синхронность временных рядов (таких как когерентность или значение фазовой синхронизации), осложняется наличием объемной проводимости или пространственной утечкой, если речь идет об измерениях магнитного поля при помощи МЭГ. Решение обратной задачи помогает частично избавиться от объемной проводимости, но не решает эту задачу полностью. Такие методы, как мнимая когерентность [45], индекс запаздывания по фазе [62, 68] или ортогонализированные амплитудные корреля-

ции [46], устраняют пространственную утечку, при этом игнорируя взаимодействия источников, профили активности которых в результате синхронизации имеют нулевую разность фаз. Несмотря на свою полезность, эти показатели по своей конструкции приводят к ложно-отрицательным результатам в случаях, когда в данных присутствует вклад от взаимодействий между источниками с нулевой фазовой задержкой, и склонны недооценивать синхронизированные источники в ситуациях, когда фазовая задержка близка к нулю. По иронии, во многих случаях эмпирически наблюдаемая нейронная синхрония характеризуется исчезающей или очень малой фазовой задержкой между временными рядами функционально связанных ансамблей нейронов [15, 55, 60]. Истинная физиологическая нулевая задержка и такая функциональная связность ансамблей с почти нулевым запаздыванием могут иметь несколько объяснений. Макромасштабный анализ показывает, что две области коры, вовлеченные в двунаправленное (reciprocal) взаимодействие, скорее всего, будут порождать почти нулевое фазовое запаздывание, как результат взаимного симметричного воздействия друг на друга [15, 60]. Альтернативным сценарием является наличие третьего источника, выступающего синхронизирующим для двух популяций [53]. Более того, почти нулевое запаздывание также может быть связано с эффектом динамической подстройки частоты двух популяций нейронов с несколько отличными динамическими свойствами, что позволяет двум популяциям приспособиться к глобальному ритму [51, 57].

В работе [48] предложен альтернативный одношаговый подход к оценке внутри-частотных функциональных взаимосвязей в многоканальных ЭЭГ и МЭГ данных. Этот метод позволил смягчить нежелательные эффекты пространственной утечки и впервые обнаружить нулевые и близкие к нулю фазовые взаимодействия по неинвазивным данным. С этой целью авторы обобщают операцию проекции в N^2 -мерном пространстве-произведении сигналов сенсоров, описанную в предыдущей секции, и проецируют векторизованную матри-

цу кросс-спектра сигналов сенсоров ортогонально «подпространству объемной проводимости», что позволяет подавить вклад пространственной утечки и при этом частично сохранить истинную составляющую взаимодействий с нулевой фазой. Далее решается задача оценки сетей как многомерная регрессионная задача в пространстве 2-топографий, схожая с традиционной задачей поиска источников, только в данном случае формальными источниками являются элементарные сети с двумя узлами, а не сами нейронные источники, т.е. не отдельные узлы этих сетей, а сразу пары. Такой подход позволяет достичь инвариантности к фазовой задержке временных рядов функционально связанных источников и обеспечить равномерную вероятность обнаружения сетей на всем диапазоне разности фаз. Соответственно, данный подход носит название PSIICOS (Phase shift invariant imaging of coherent sources). Теперь становится понятной этимология названия ReciproSIICOS (reciprocal = обратный), присвоенного авторами их методике АФЛ с модифицированной ковариационной матрицей. Дело в том, что при модификации ковариационной матрицы выполняется операция проекции, комплементарная таковой, используемой методом PSIICOS при поиске функциональных сетей. Реалистичное моделирование показывает, что PSIICOS обладает лучшими детекторными характеристиками, чем ряд существующих методик обнаружения функциональных взаимосвязей по неинвазивным электрофизиологическим измерениям. В целом, PSIICOS представляет собой новый метод обнаружения функциональных сетей по МЭГ/ЭЭГ, который преодолевает предыдущие ограничения и обеспечивает инвариантность к фазовой задержке. Рассмотрим более подробно основные моменты данного подхода.

Генерирующее уравнение кросс-спектральной матрицы сигналов сенсоров.

Комплекснозначная время-зависимая кросс-спектральная матрица $C^{XX}(t, f)$ сигналов сенсоров, соответствующая активности на частоте f , определяется как корреляционная матрица вектора данных $\mathbf{x}(t)$, подвер-

женных частотно-временному преобразованию $\mathbf{X}(t, f) = T F T^T(\mathbf{x}(t))$, которая вычисляется для каждой пары (t, f) и может быть формально выражена как

$$\mathbf{C}^{XX}(t, f) = \mathbb{E}[\mathbf{X}(t, f) \mathbf{X}^H(t, f)] \quad (8)$$

$$= \text{Re}(\mathbf{C}^{XX}(t, f)) + i \cdot \text{Im}(\mathbf{C}^{XX}(t, f))$$

Путем подстановки генерирующей модели данных $\mathbf{x}(t)$ из предыдущей секции в определение кросс-спектральной матрицы (8), с последующим представлением матричных произведений в виде суммы внешних произведений столбцов соответствующих матриц и разделением мнимой и действительной частей, аналогично тому, как это было сделано в [16] мы получаем:

$$\mathbf{C}^{XX}(t, f) = \boxed{\sum_{i=1}^R \mathbf{g}_i \mathbf{g}_i^T c_{ii}^{ss}(t, f)} \quad (9)$$

$$+ \sum_{i=1}^R \sum_{j=i+1}^R (\mathbf{g}_i \mathbf{g}_j^T + \mathbf{g}_j \mathbf{g}_i^T) \text{Re}(c_{ij}^{ss}(t, f))$$

$$+ i \cdot \left[\sum_{i=1}^R \sum_{j=i+1}^R (\mathbf{g}_i \mathbf{g}_j^T - \mathbf{g}_j \mathbf{g}_i^T) \text{Im}(c_{ij}^{ss}(t, f)) \right]$$

$$+ \mathbf{C}^{NN}(t, f).$$

Здесь $\mathbf{C}^{NN}(t, f) = \mathbb{E}[\mathbf{N}(t, f) \mathbf{N}^H(t, f)]$ — кросс-спектральная матрица аддитивного шума наблюдения, содержащего в том числе и вклад от активности мозга, не имеющей отношения к исследуемому когнитивному процессу и, соответственно, не содержащей перепадов синхронности в такт выполняемой когнитивной или моторной задачи. c_{ij}^{ss} — элементы кросс-спектральной матрицы источников $\mathbf{C}^{ss}(t, f) = \mathbb{E}[\mathbf{S}(t, f) \mathbf{S}^H(t, f)]$, оценка которых и является нашей основной целью.

Обратим внимание, что первое слагаемое в (9) зависит только от мощности источников c_{ii}^{ss} и представляет эффект пространственной утечки (SL). Поскольку c_{ii}^{ss} являются действительными числами, а $\mathbf{g}_i \mathbf{g}_j^T - \mathbf{g}_j \mathbf{g}_i^T$ при суммировании в мнимой части обращается в нуль для $i = j$, весь эффект SL присутствует только в действительной части кросс-спектральной матрицы. Именно это наблюдение [45] привело к созданию множества методов для неинвазивного картирования функциональных связей на

основе измерений ЭЭГ и МЭГ, использующих только мнимую часть кросс-спектра — статистику, свободную от эффекта пространственной протечки.

Для обеспечения инвариантности метода оценки функциональной связности к фазовой задержке нам необходимо оценить и мнимую, и действительную части $c_{ij}(t, f)$. Слагаемые в мнимой части кросс-спектра модулируются мнимой частью исходного пространства $\text{Im}(c_{ij}(t, f))$. По конструкции мнимая часть имеет максимальную чувствительность к 90-градусной разности фаз связанных временных рядов. Следовательно, пары когерентных источников с близкой к нулю средней разностью фаз оказываются практически не видны в мнимой части кросс-спектра, особенно с учетом неизбежного наличия в нем дополнительных естественных шумов. Реальная часть кросс-спектра сенсорного пространства будет иметь максимальный вклад от любых истинных взаимодействий с нулевой фазой (или в противофазе), но она, в отличие от мнимой компоненты, загрязнена эффектом пространственной утечки, который отрицательно влияет на результирующее соотношение сигнал-шум при прямой попытке оценить действительную часть кросс-спектральных коэффициентов нейрональных источников. Данная ситуация проиллюстрирована на Рисунке 3.

Имеет смысл заметить, что данная проблема комплементарна той, решение которой было описано в предыдущем разделе, в котором было необходимо подавить вклад в ковариационную матрицу перекрестных членов, модулируемых степенью коррелированности источников, и подчеркнуть вклад от компонент, модулируемых мощностью источников. При оценке функциональных связей задача меняется на противоположную. Авторы [48] предлагают подход, аналогичный описанному в [32], использующий проекцию в N^2 -мерном пространстве-произведении сигналов сенсоров. Однако в данном случае выполняется проекция не на пространство «объемной проводимости», для сокращения влияния перекрестных членов, а наоборот «от него», чтобы подавить вклад пространственной протечки в матрицу кросс-спектра.

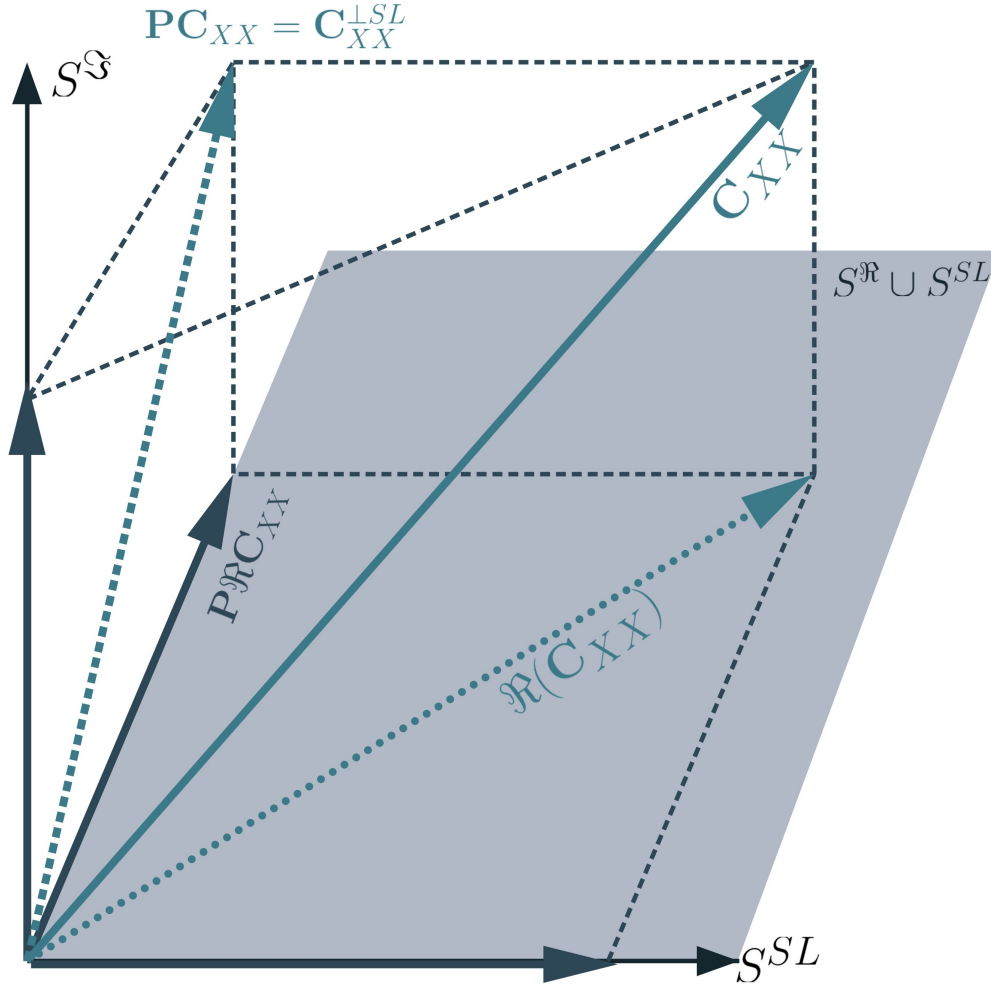


Рис. 3: Векторная диаграмма кросс-спектральной матрицы и иллюстрация PSIICOS проекции

Предлагаемый авторами [5, 48] и [32] взгляд на матрицу кросс-спектра, как на элемент линейного пространства, проиллюстрирован на Рисунке 3.

В этом случае для формирования матрицы проекции используется схожая процедура по сравнению с той, что описана в предыдущем разделе и проиллюстрирована на Рисунке 1. Вычислив \mathbf{P} , строим матрицу проекции в комплементарное подпространство $\mathbf{P}^\perp = \mathbf{I} - \mathbf{P}$, которую затем применяем к векторизованной кросс-спектральной матрице. В результате выполненной проекции получается спроецированный векторизованный кросс-спектр $\text{vec}(\mathbf{C}^{XX})^{\perp SL}(t, f) = \mathbf{P}^\perp \text{vec}(\mathbf{C}^{XX})(t, f)$.

На Рисунке 4 представлен результат применения оператора проекции к 2-топографиям, оказывающим вклад в действительную и мнимую компоненты кросс-спектра, соответ-

ствующие взаимодействию источников, $\mathbf{q}_{ij} + \mathbf{q}_{ji}$ и $\mathbf{q}_{ij} - \mathbf{q}_{ji}$ соответственно, а также к компоненте, обусловленной пространственной утечкой. Нас интересует прежде всего ослабление вклада компонент пространственной утечки и максимальное сохранение составляющих кросс-спектра, модулированных мнимой и действительной частями недиагональных элементов кросс-спектральной матрицы источников. На Рисунке 4.а) и с) изображены нормы исходных (до проекции) 2-топографий, соответствующие трем перечисленным составляющим (см. также (9)) для всех возможных пар источников (i, j) и расположенные в зависимости от угла между топографиями \mathbf{g}_i и \mathbf{g}_j — панель а), и в зависимости от расстояния между координатами i -го и j -го узлов дискретной сетки, моделирующей кору головного мозга.

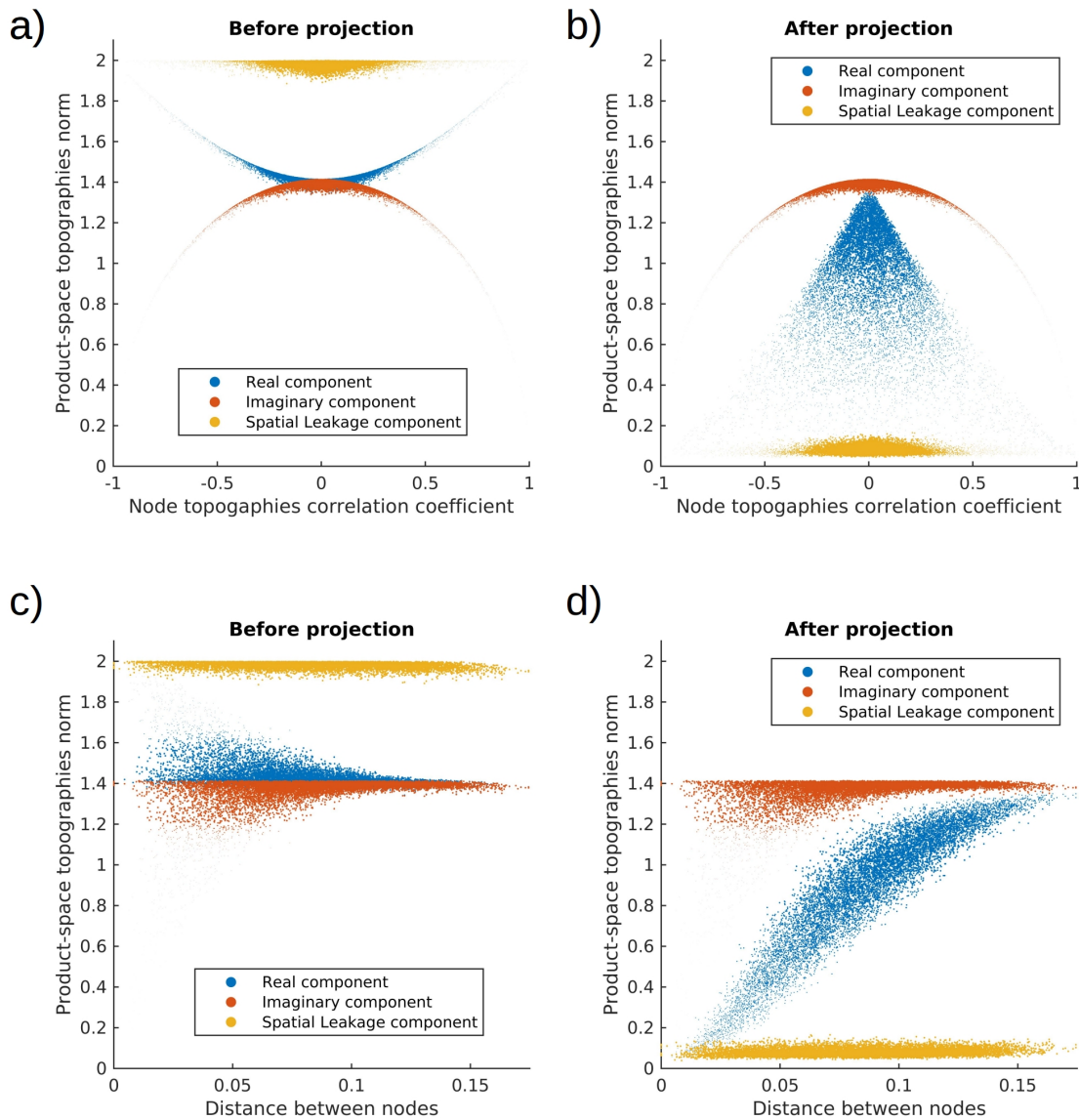


Рис. 4: Нормы топографии пространства-произведения для трех подпространств кросс-спектра сигналов сенсоров до и после проекции PSIICOS в зависимости от коэффициента корреляции исходных топографий связанных узлов (панели а) и б)) и расстояния между парой элементарных узлов сети (панели с) и д)). Перед проекцией (панели а), в) в кросс-спектре сенсорного пространства преобладает компонента мощности источника (желтый). После проекции (панели б, г)) проявление мощности источника на датчиках снижается не менее чем в 10 раз. Мы также наблюдаем неизбежное, но значительно менее резкое затухание средней нормы топографий, соответствующих действительной части кросс-спектра.

Аналогичные графики, но для спроецированных 2-топографий, приведены на панелях б) и д). Как видно из приведенных диаграмм, компонента, отвечающая за объемную проводимость (облако желтых точек), оказывается более чем в 10 раз ослаблена проекцией и прак-

тически прижимается к горизонтальной оси. При этом облако норм 2-топографий (синий цвет), модулируемых действительной частью кросс-спектральных коэффициентов источников, меняет свою форму и ординаты точек смещаются в сторону уменьшения нормы. Однако большинство из точек не претерпевают более чем двукратного подавления, что в среднем соответствует более чем 5-ти кратному повышению соотношения сигнал-шум для сетей с нулевой фазой в спроецированном кросс-спектре по сравнению с исходным кросс-спектром. При этом, конечно, те сети, узлы которых находятся близко друг к другу и топографии узлов имеют высокий коэффициент корреляции, претерпевают максимальное ослабление, так как их 2-топографии наиболее похожи на авто 2-топографии, соответствующие пространственной утечке.

Таким образом, подавив вклад компоненты пространственной утечки (или объемной проводимости в случае с ЭЭГ), авторы [48] получили по сути регрессионную задачу оценки $c_{ij}^{ss}(t, f)$ из данных спроецированного кросс-спектра $vec(\mathbf{C}^\perp)(t, f)$ на основе следующего уравнения наблюдения

$$vec(\mathbf{C}^\perp)(t, f) = \sum_{i=1}^R \sum_{j \neq i}^R \mathbf{q}_{ij}^\perp c_{ij}^{ss}(t, f) + \boldsymbol{\epsilon}(t, f), \quad (10)$$

где $\mathbf{q}_{ij}^\perp = \mathbf{P}\mathbf{q}_{ij}$ — проекции 2-топографий, а $\boldsymbol{\epsilon}(t, f)$ — аддитивный шум, включающий в себя остатки пространственной утечки.

Уравнение (11) напоминает уравнение наблюдения (1) сигналов сенсоров, однако в текущем случае в качестве наблюдаемой величины выступает векторизованный и спроецированный от объемной проводимости кросс-спектр, а в качестве источников выступают элементарные 2-сети, связывающие две нейронные популяции на коре головного мозга.

Данную задачу можно решать различными методами: от простого сканирования при помощи методов семейства MUSIC (Multiple signals classification) [41] до решения глобальной оптимизационной задачи с учетом модели структурного коннектома и навязывания гладко-

сти профиля изменчивости во времени степени синхронизации конкретной сети, что можно достичь с использованием смешанных норм. Простейший способ заключается в вычислении скалярного произведения вектора спроецированного кросс-спектра и вектора 2-топографии для каждой пары индексов $\{i, j\}$:

$$\rho_{ij}(t) = \left\langle \frac{\mathbf{q}_{ij}^\perp}{\|\mathbf{q}_{ij}^\perp\|}, \frac{vec(\mathbf{C}^\perp(t, f))}{\|vec(\mathbf{C}^\perp(t, f))\|} \right\rangle. \quad (11)$$

Освобождение действительной части кросс-спектра от вклада пространственной протечки при помощи предложенной в [48] операции проекции позволяет обеспечить инвариантность рабочих характеристик детектора сетей к величине фазового сдвига между активностью функционально связанных популяций. Рисунок 5 демонстрирует результат моделирования работы детектора для сетей с различными фазовыми задержками. На графиках представлены три кривые, соответствующие работе детектора: по спроецированному комплексному кросс-спектру, только по его действительной части, спроецированной от пространственной утечки, и только по его мнимой части. Как и ожидалось, детектор сетей на основе мнимой части кросс-спектра обладает низкими детекторными характеристиками для малых фазовых углов. Обратная ситуация наблюдается при использовании действительной компоненты кросс-спектра, очищенной от пространственной утечки при помощи PSIICOS проекции. Использование и мнимой, и очищенной действительной компонент позволяет существенно ослабить зависимость рабочих характеристик от фазового угла синхронизации, как это продемонстрировано на Рисунке 5, где изображена площадь под ROC-кривой обнаружения сетей в зависимости от взаимного фазового угла, которым характеризуются временные ряды их активности. Можно видеть, что в то время как рабочие характеристики методов, использующих мнимую и очищенную от объемной проводимости действительную компоненту, демонстрируют резкий спад детекторной способности при удалении взаимного фазового угла от $\phi = \pi/2$ и $\phi = 0$ соответственно, использование одновременно двух компонент

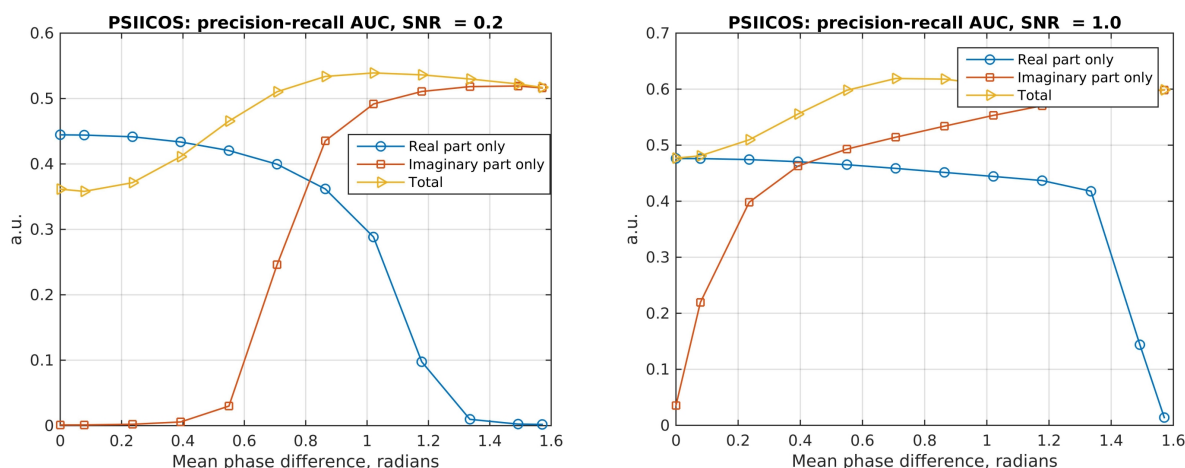


Рис. 5: Рабочие характеристики детектора сетей

кросс-спектра после надлежащей отстройки от эффекта объемной проводимости при помощи PSIICOS проекции позволяет добиться инвариантности к взаимному фазовому углу синхронизации.

Авторы также описывают результат применения PSIICOS к анализу реальных МЭГ данных, зарегистрированных у испытуемого, вовлеченного в задачу ментального вращения. В рамках задачи испытуемому в случайном порядке предъявлялось изображение правой или левой кисти, повернутое случайным образом. В задачу испытуемого входило решить, какая правая или левая рука изображена на предъявляемой картинке. Для этого необходимо выполнить операцию ментального вращения воображения и сопоставить результат такого вращения с более каноническим внутренним изображением руки. При помощи бутстреп (bootstrap) процедуры были выделены устойчивые сети в альфа, бета и низком и высоком гамма диапазонах, см. Рисунок 6. Пространственные и временные характеристики некоторых из них приведены на Рисунках 7 - 9. Физиологичность наблюдаемых сетей, с доминирующим вкладом в действительную компоненту кросс-спектра, не оставляет сомнений. Network 1 соответствует взаимодействию между участками вентрального зрительного пути и моторными областями коры головного моз-

га, присутствующими в традиционно моторном бета диапазоне. Network 2 представляет собой обмен информацией между двумя гомологичными сенсомоторными областями в двух полушариях.

Интересно, что сети, полученные из действительной компоненты кросс-спектра, в которой доминирует вклад сетей с малой фазовой задержкой и с задержкой π радиан, оказываются существенно более устойчивыми по сравнению с сетями, наблюдаемыми в мнимой компоненте кросс-спектра, максимально чувствительной к взаимодействию с фазовой задержкой $\pi/2$ радиан.

Кортикальные волны, методы их локализации и применение к локализации эпилептогенной коры

Феномен возникновения функциональных взаимосвязей, методы обнаружения которых были описаны в предыдущей секции, вполне может являться следствием бегущих кортикальных волн [1, 42]. В течение нескольких последних десятилетий область исследований бегущих волн приобрела новую актуальность благодаря развитию передовых методов нейровизуализации и анализа, а также нейрофизиологическим открытиям, которые смогли объяснить [29, 42] функционально-анатомические

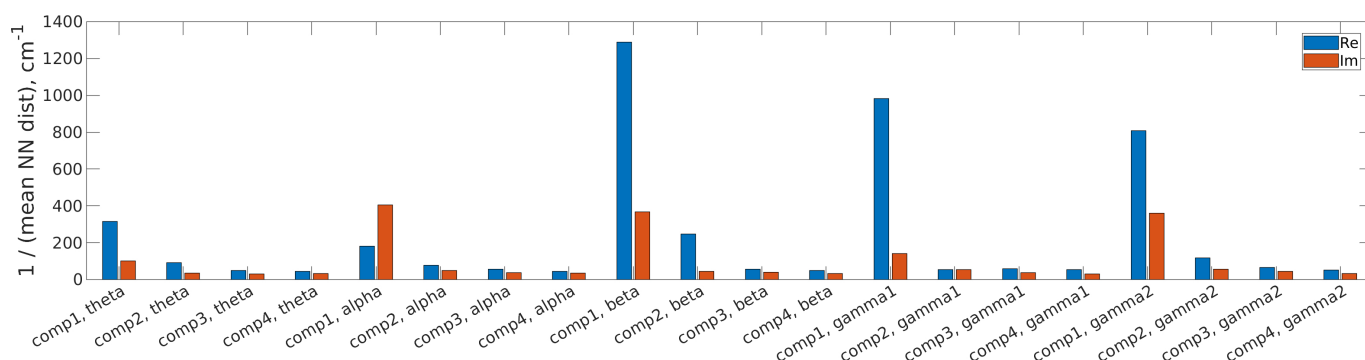


Рис. 6: Результаты бутстрэп анализа воспроизводимости сетей. Для оценки воспроизводимости результатов сканирования при помощи процедуры MUSIC проводился многократный выбор подмножества эпох данных с последующим вычислением тензора кросс-спектра путем усреднения по этим эпохам, к которому затем применяется процедура проекции PSIICOS и далее выполнялся RAP-MUSIC скан. Высота столбика соответствует индексу воспроизводимости в конкретном диапазоне частот, вычисляемому как обратное среднее расстояние до ближайшего соседа для сетей, найденных в действительной (синий) и мнимой (рыжий) частях кросс-спектра. Соответственно, чем выше столбик тем ближе и более похожи были сети найденные на каждой из бутстрэп итерации.

механизмы этого феномена, открытого в 30-х годах прошлого столетия [1] и проявляющегося в мозгу на разных пространственно-временных масштабах как у животных, так и у человека.

Прехтль и др. описали волны электрической активности в зрительной коре черепах, вызванные визуальными стимулами [52]. С помощью чувствительных к напряжению красителей (voltage sensitive dyes, VSDs) были обнаружены различные типы волновой активности, включая плоские волны, спиральные волны, а также более сложные пространственно-временные паттерны. С использованием записи локальных потенциалов поля (local field potentials, LFP) у кроликов было показано, что гамма-колебания в зрительной, слуховой и соматосенсорной коре, вызванные соответствующими стимулами, распространяются в виде бегущих волн [18]. Еще одно замечательное доказательство существования кортикальных бегущих волн было получено с помощью уже упомянутых VSDs, примененных к области репрезентации вибрисс в сенсомоторной коре у бодрствующих мышей [17]. Та же технология VSD, дополненная новой процедурой анализа, была использована для обнаружения бегущих волн как в первичной, так и во вторичной зрительной коре у бодрствующих обезьян [43].

Помимо вышеупомянутых исследований на животных, существует ряд результатов, демонстрирующих наличие бегущих волн в неокортексе человека (обзор см. [42]). С использованием инвазивных внутричерепных записей активности мозга было показано, что альфа-колебания демонстрируют волновые паттерны [6], [28], [70], которые не только модулируют амплитуду гамма-активности во времени, но и координируют её распространение в пространстве [6]. Медленные тета-колебания представляют собой бегущие волны как в неокортексе [70], так и в гиппокампе [36], а лямбда-активность, связанная с фиксацией, во время выполнения задачи свободного просмотра включает устойчивый компонент бегущей волны [21]. Установлено наличие кортикальных волн во сне [27, 37, 39].

Важность исследования кортикальных волн обусловлена не только необходимостью изучения принципов работы здорового мозга, но также и диагностики патологических состояний, например эпилепсии. В работе [61] с использованием инвазивных измерений показано, что кортикальная активность во время интериктальных разрядов в непосредственной близости от эпилептогенной зоны характеризуется распространением в направлении эпи-

лептогенного очага. Мартине и коллеги [38] использовали массив микроэлектродов размером 4 мм^2 , чтобы показать, что во время припадка небольшие нейронные группы, охватывающие кортикальные колонки, генерируют быстро распространяющиеся волны, и предположили, что эти волны координируют припадок на микромасштабе. Существуют также модельные исследования [10], предпринимающие попытку объяснить локальное распространение иктакльных и межприступных эпилептических разрядов с помощью модели бегущей волны.

Может ли наличие распространения патологической электрической активности служить маркером эпилептогенности коры? Пространственно-временные характеристики межприступного распространения интериктакльных спайков были исследованы в работе [65]. Авторы проанализировали паттерны распространения межприступной активности у 18 пациентов с помощью внутричерепных ЭКоГ записей. Были выявлены многоканальные последовательности спайков, чтобы подчеркнуть пространственно-временное распространение: первый спайк был определен как «лидер», а «последующие» спайки — это те, которые происходят в течение 50 мс после первого спайка и в течение 15 мс после хотя бы одного спайка в последовательности. Авторы утверждают, что постоянство направления распространения может быть биомаркером эпилептогенной области, так как было показано, что паттерны распространения были более устойчивыми у 9 (половина выборки) пациентов с благоприятными послеоперационными исходами.

Описанные выше исследования кортикальных волн выполнены с использованием инвазивных методов регистрации электрической активности головного мозга. А большинство подходов к решению обратной задачи, необходимых для отображения неинвазивных измерений электромагнитной активности на кору головного мозга, предполагают разделимость пространственного и временного измерений. Таким образом, учитывая широкую распространенность и естественность феномена кортикальных волн, важной представляется разработка методов реконструкции корковых вол-

новых процессов по неинвазивным измерениям активности головного мозга.

Практически единственный на сегодняшний день метод анализа кортикальных волн по неинвазивным данным описан в [31]. Авторами было показано, что оценивая процент интериктакльных событий, которые ведут себя как кортикальные волны, возможно дифференцировать ирритационные зоны и выделить среди них зону инициации приступа. Разработанный авторами метод позволяет оценить детальную пространственно-временную динамику волновой активности коры, а также доминирующее направление распространения. Рассмотрим более подробно описанный авторами подход.

Модель данных.

В своем методе авторы [31] исходят из предположения, что радиальная волна возникает от порождающего источника и распространяется в N_d^* разных направлениях вдоль поверхности коры.

Имея в виду, что пройденное волной расстояние зависит от скорости ее распространения, длины путей распространения всех волн полагаются 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, авторы моделируют временные ряды активации, которые для последующих источников сдвинуты во времени относительно предыдущих. Таким образом, располагая прямым оператором \mathbf{G} многоканальный сигнал ЭЭГ/МЭГ, \mathbf{X} , можно представить как линейную комбинацию спроецированных в пространство сенсоров кортикальных бегущих волн $\mathbf{W}_d, d \in [1, \dots, N_d^*]$:

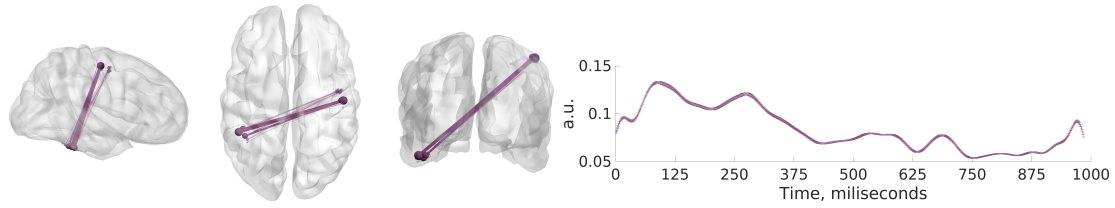


Рис. 7: Пространственная и временная динамика наиболее воспроизводимых сетей, наблюдаемых в бета (16-24 Гц) диапазоне, Re, network 1

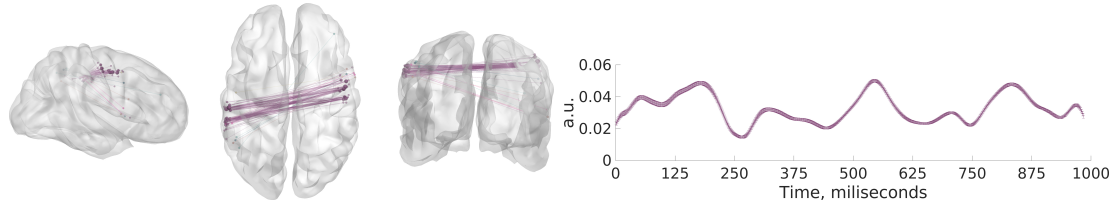


Рис. 8: Пространственная и временная динамика наиболее воспроизводимых сетей, наблюдаемых в бета (16-24 Гц) диапазоне, Re, network 2

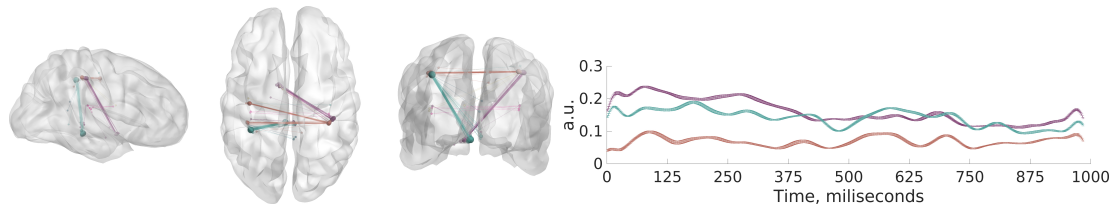


Рис. 9: Пространственная и временная динамика наиболее воспроизводимых сетей, наблюдаемых в бета (16-24 Гц) диапазоне Im, network 1

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

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

Базисные волны.

В рамках представленной выше модели данных предполагается, что распространение МЭГ активности можно представить в виде линейной комбинации бегущих волн в пространстве сенсоров.

Основная идея методики, предложенной в [31], состоит в том, чтобы генерировать шаблоны бегущих волн, которые авторы называют базисными волнами, а затем находить их комбинацию с наименьшим количеством слагаемых, наилучшим образом объясняющую неинвазивные МЭГ данные.

Для простоты принимают 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.

На этапе моделирования мы рассматриваем случай, когда временные ряды активации для каждого из N_s источников имеют синусоидальную форму волны и сдвинуты во времени относительно начальной точки. Для каждо-

го 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 необходимо 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 определяется N_d базисных волн, распространяющихся в направлениях этих ближайших соседей. Для удобства анализа в практических приложениях авторы не добавляют новые вершины или ребра к графу, соответствующему модели коры. Ограничением этого подхода является тот факт, что количество направлений распространения зависит 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 [44].

В работе подробно описан алгоритм генерации путей распространения для стартовой точки \mathbf{v}_s , используя которые генерируются наборы базисных волн для разных скоростей распространения: от 0.3 до 1.5 м/с [4].

Оптимальная комбинация бегущих волн.

После того как базисные волны сформированы, следующий этап анализа состоит в поиске их линейной суперпозиции, 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 ищется

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, используется метод LASSO [63], с дополнительным ограничением на положительность коэффициентов LASSO. После векторизации матрицы данных \mathbf{X} и базисных волн на сенсорах задача оптимизации формализуется уравнением:

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

(12)

$$\rightarrow \min_{\alpha_0, \dots, \alpha_{N_d}}$$

при условии $\alpha_d \geq 0, d = 0, \dots, N_d$.

Основным преимуществом этого метода является тот факт, что благодаря негладкому регуляризационному слагаемому со штрафом по норме L_1 отбор признаков выполняется таким образом, чтобы коэффициенты неинформативных направлений оказывались 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 исходного источника, инициирующего распространение волны. Авторы определяют область интереса (ROI) в первом приближении с помощью алгоритма дипольной подгонки RAP-MUSIC [40]. Чтобы повысить точность решения, найденный ROI сканируется, и каждый из попадающих в ROI узлов коры рассматривается в качестве отправной точки. Финальный выбор отправной точки выполняется на основе метрики R^2 .

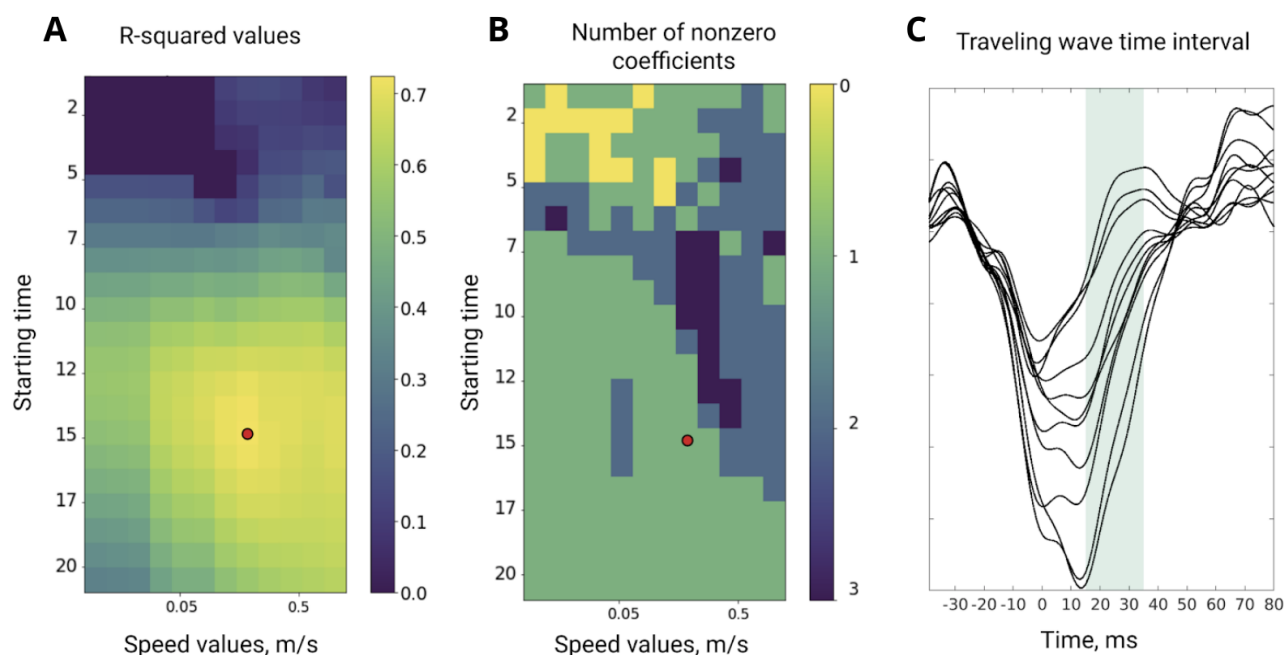


Рис. 10: Представительный пример анализа отдельного интериктального разряда. **A.** R^2 значения для различных стартовых точек и скорости распространения. **B.** Число ненулевых коэффициентов в модели. **C.** Временные ряды нескольких МЭГ каналов, содержащих спайк.

Результаты на модельных данных.

Авторы исследовали предложенный метод на предмет его способности обнаруживать кортикальные волны и отличать их от статической активности. Оказалось, что предложенный алгоритм успешно находит бегущие волны и реконструирует их анатомические пути. Однако он по-прежнему подвержен ошибкам, связанным с: 1) неопределенностями в оценке начальной точки волны и 2) неточностями параметризации кортикальной поверхности.

Результаты на данных пациентов.

Особенно интересен результат применения разработанного метода к анализу интериктальной активности 9-ти пациентов с эпилепсией, записанных при помощи МЭГ во время сна. Интериктальные события были обнаружены автоматически при помощи подхода ASPIRE, описанного в [47] и основанного на методе независимых компонент (ICA). Затем для каждого из найденных интериктальных событий были подобраны соответствующие электрические диполи с помощью алгоритма RAP-MUSIC [40]. Локализация источников, генерирующих найденные события на

коре, позволяет оценить, насколько физиологически правдоподобными являются автоматически обнаруженные события. Найденные источники интериктальной активности были сгруппированы в пространственно компактные кластеры.

Предложенный алгоритм локализации кортикальных волн был применен к каждому найденному межприступному разряду отдельно. Полученные значения R^2 для каждого отдельного интериктального события агрегировались с учетом их принадлежности к кластеру. Далее были рассчитаны доли разрядов с качеством объяснения не меньше, чем 0.6 для каждого найденного кластера для девяти пациентов.

Заинтригованные наблюдаемой пространственной сегрегацией событий, подобных кортикальным бегущим волнам (TW), авторы сопоставили расположение кластеров с наибольшим процентом спайков, объясненных TW, и место резекции. Такой анализ привёл к результату Engel I (по Шкале исходов хирургического лечения эпилепсии J. Engel) для каждого из пациентов, что соответствует отсутствию приступов, отрицательно влияющих на качество жизни. Результаты приведены в таблице.

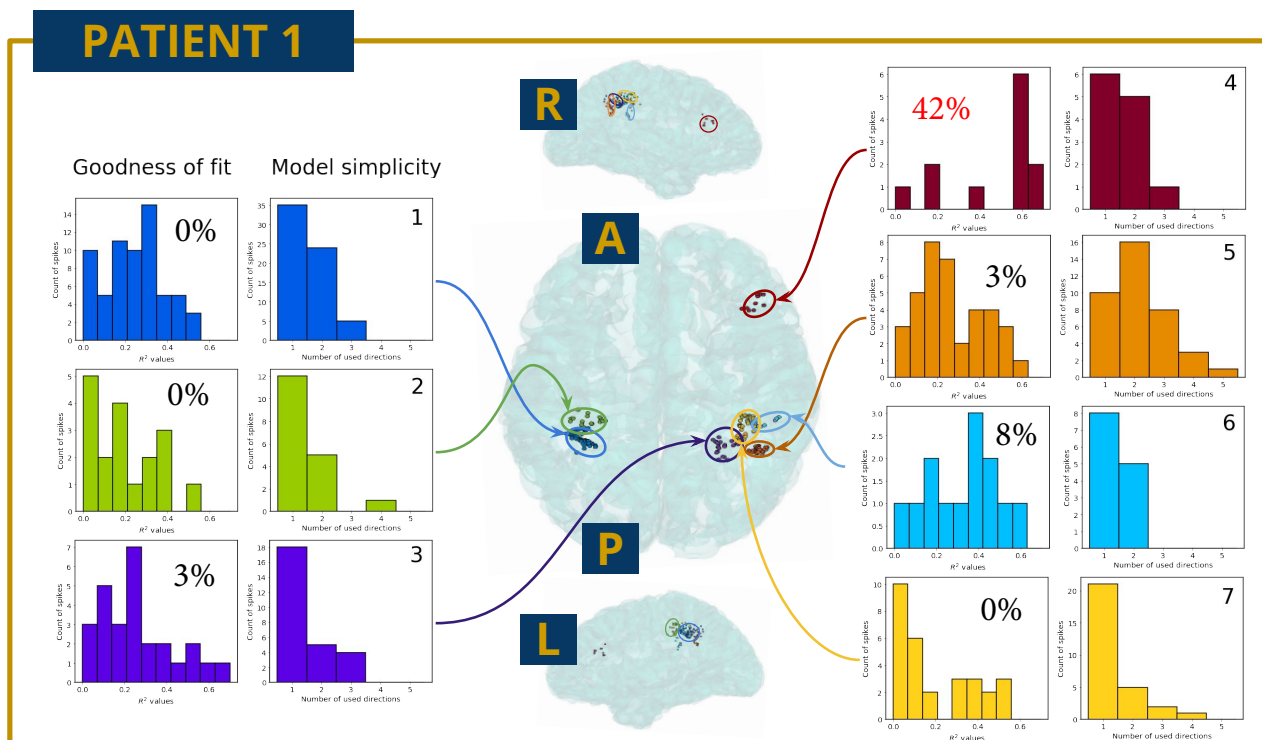


Рис. 11: Локализация семи ирритативных зон, автоматически обнаруженных с помощью методики ASPIRE для пациента 1: аксиальная проекция сверху в среднем и сагиттальная проекция правого и левого полушария сверху и снизу соответственно. Распределение метрик R^2 (степень соответствия) и количество направлений, используемых в оптимальном решении (простота модели) для каждого кластера.

Наблюдаемая волновая динамика межсудорожных разрядов, генерируемых именно в эпилептогенной зоне, но не в остальных зонах ирритации, идеально согласуется с результатами других исследователей, проводивших регистрацию активности мозга инвазивными методами и продемонстрировавших, что волновая динамика характерна эпилептогенной зоне, например [12, 65], что может быть объяснено на основе идей, выдвинутых в [61]. В описанном выше исследовании [31] авторы независимо пришли к такому же заключению и сделали это впервые в мире на основе неинвазивных МЭГ данных.

Пациент (тип МЭГ системы)	Область резекции / Диагностированная ЗНП	Результаты хирургического лечения	Наибольшее значение R^2 в процентах
Пациент 1 (Nmg)	rFr	I	67% (rFr)
Пациент 2 (Nmg)	lParOp/sTG	n/a	70% (lParOp)
Пациент 3 (Nmg)	cOcc	I	69% (cOcc)
Пациент 4 (CTF)	rTmp	I	38% (rTmp)
Пациент 5 (Nmg)	lTmp	I	36% (lTmp)
Пациент 6 (CTF)	raTmp	I	42% (sTG)
Пациент 7 (CTF)	rParTmp	I	61% (rParTmp)
Пациент 8 (CTF)	lmTmp	I	38% (laTmp)
Пациент 9 (CTF)	laTmp	I	Нет кластеров с $R^2 > 0.6$

Таблица 1. Информация о локализации эпилептогенной зоны, площади резекции и расположении кластера с наибольшим R^2 .

ЗНП — зона начала приступа; Nmg — система записи МЭГ Neuromag; rFr (right Frontal lobe) — правая лобная доля; lParOp (left Parietal Operculum) — оперкулярная часть левой нижней лобной извилины; sTG (superior Temporal Gyrus) — левая верхняя височная извилина; cOcc (central Occipital region) — центральная затылочная область; rTmp / lTmp (right / left Temporal lobe) — правая / левая височная доля; raTmp / laTmp (right / left anterior Temporal lobe) — правая / левая передняя височная доля; rParTmp (right Parietal-Temporal region) — правая теменно-височная область; lmTmp (left medial Temporal region) — левая медиальная височная область.

Список литературы

- Adrian, E. D., & Matthews, B. H. C. (1934). The interpretation of potential waves in the cortex. *The Journal of Physiology*, 81(4), 440–471.
- Adrian, E. D., & Yamagiwa, K. (1935). The Origin of the Berger Rhythm. *Brain*, 58(3), 323–351.
- Alexander, D. M., Jurica, P., Trengove, C., Nikolaev, A. R., Gepshtein, S., Zvyagintsev, M., Mathiak, K., Schulze-Bonhage, A., Ruescher, J., Ball, T., & van Leeuwen, C. (2013). Traveling waves and trial averaging: The nature of single-trial and averaged brain responses in large-scale cortical signals. *NeuroImage*, 73, 95–112.
- Alexander, D. M., Trengove, C., & van Leeuwen, C. (2015). Donders is dead: cortical traveling waves and the limits of mental chronometry in cognitive neuroscience. *Cognitive Processing*, 16(4), 365–375.
- Altukhov, D., Kleeva, D., & Ossadtchi, A. (2023). PSIICOS projection optimality for EEG and MEG based functional coupling detection. *NeuroImage*, 280, 120333.
- Bahramisharif, A., van Gerven, M. A. J., Aarnoutse, E. J., Mercier, M. R., Schwartz, T. H., Foxe, J. J., Ramsey, N. F., & Jensen, O. (2013). Propagating Neocortical Gamma Bursts Are Coordinated by Traveling Alpha Waves. *Journal of Neuroscience*, 33(48), 18849–18854.
- Borgiotti, G., & Kaplan, L. (1979). Superresolution of uncorrelated interference sources by using adaptive array techniques. *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*, 27(6), 842–845.
- Buzsáki, G. (2006). *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press.
- Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., & Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature reviews neuroscience*, 13(6), 407–420.
- Chizhov, A. V., Zefirov, A. V., Amakhin, D. V., Smirnova, E. Y., & Zaitsev, A. V. (2018). Minimal model of interictal and ictal discharges “Epileptor-2” (M. Bazhenov, Ред.). *PLOS Computational Biology*, 14(5), e1006186.
- Darvas, F., Pantazis, D., Kucukaltun-Yildirim, E., & Leahy, R. (2004). Mapping human brain function with MEG and EEG: methods and validation. *NeuroImage*, 23, S289–S299.
- Diamond, J. M., Diamond, B. E., Trotta, M. S., Dembny, K., Inati, S. K., & Zaghloul, K. A. (2021). Travelling waves reveal a dynamic seizure source in human focal epilepsy. *Brain*, 144(6), 1751–1763.
- Donders, F. (1969). On the speed of mental processes. *Acta Psychologica*, 30, 412–431.
- Duin, R. P., & Pękalska, E. (2010). Non-euclidean dissimilarities: Causes and informativeness. *Joint IAPR International Workshops on Statistical Techniques in Pattern Recognition (SPR) and Structural and Syntactic Pattern Recognition (SSPR)*, 324–333.
- Engel A.K., S. W., Fries P. (2001). Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2001(2), 704–716.
- Ewald, A., Avarvand, F. S., & Nolte, G. (2014). Wedge MUSIC: A novel approach to examine experimental differences of brain source connectivity patterns from EEG/MEG data. *NeuroImage*, 101, 610–624.
- Ferezou, I., Haiss, F., Gentet, L. J., Aronoff, R., Weber, B., & Petersen, C. C. (2007). Spatiotemporal Dynamics of Cortical Sensorimotor Integration in Behaving Mice. *Neuron*, 56(5), 907–923.
- Freeman, W. J., & Barrie, J. M. (2000). Analysis of Spatial Patterns of Phase in Neocortical Gamma EEGs in Rabbit. *Journal of Neurophysiology*, 84(3), 1266–1278.
- Fries, P. (2015). Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. *Neuron*, 88(1), 220–235.
- Friston, K. (2002). Functional integration and inference in the brain. *Progress in neurobiology*, 68(2), 113–143.
- Giannini, M., Alexander, D. M., Nikolaev, A. R., & van Leeuwen, C. (2018). Large-Scale Traveling Waves in EEG Activity Following Eye Movement. *Brain Topography*, 31(4), 608–622.
- Greenblatt, R., Ossadtchi, A., & Pflieger, M. (2005a). Local Linear Estimators for the

- Bioelectromagnetic Inverse Problem. *IEEE Trans Signal Proc.*
- Greenblatt, R., Ossadtchi, A., & Pflieger, M. (2005b). Local Linear Estimators for the Bioelectromagnetic Inverse Problem. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(9), 3403–3412.
- Greenblatt, R. E., Pflieger, M., & Ossadtchi, A. (2012). Connectivity measures applied to human brain electrophysiological data. *Journal of neuroscience methods*, 207(1), 1–16.
- Hamalainen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., & Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews on modern physics*, 65(2).
- Hamalainen, M., & Ilmoniemi, R. (1994). Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Biological Engineering*.
- Hangya, B., Tihanyi, B. T., Entz, L., Fabo, D., ErFss, L., Wittner, L., Jakus, R., Varga, V., Freund, T. F., & Ulbert, I. (2011). Complex Propagation Patterns Characterize Human Cortical Activity during Slow-Wave Sleep. *Journal of Neuroscience*, 31(24), 8770–8779.
- Hindriks, R., van Putten, M. J., & Deco, G. (2014). Intra-cortical propagation of EEG alpha oscillations. *NeuroImage*, 103, 444–453.
- Huang, X., Troy, W. C., Yang, Q., Ma, H., Laing, C. R., Schiff, S. J., & Wu, J.-Y. (2004). Spiral waves in disinhibited mammalian neocortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(44), 9897–9902.
- Jaiswal, A., Nenonen, J., Stenroos, M., Gramfort, A., Dalal, S. S., Westner, B. U., Litvak, V., Mosher, J. C., Schoffelen, J.-M., Witton, C., и др. (2020). Comparison of beamformer implementations for MEG source localization. *NeuroImage*, 216, 116797.
- Kuznetsova, A., & Ossadtchi, A. (2022). Анализ локальной динамики распространения межприступных разрядов с помощью модели бегущих волн. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*, 1(3), 370–386.
- Kuznetsova, A., Nurislamova, Y., & Ossadtchi, A. (2021). Modified covariance beamformer for solving MEG inverse problem in the environment with correlated sources. *Neuroimage*, 228, 117677.
- Lachaux, J.-P., Rodriguez, E., Martinerie, J., & Varela, F. (1999). Measuring phase synchrony in brain signals [cited By (since 1996)852]. *Human Brain Mapping*, 8(4), 194–208.
- Lee, H. S., Schreiner, L., Jo, S.-H., Sieghartsleitner, S., Jordan, M., Pretl, H., Guger, C., & Park, H.-S. (2022). Individual finger movement decoding using a novel ultra-high-density electroencephalography-based brain-computer interface system. *Frontiers in neuroscience*, 16, 1009878.
- Liu, H., Gao, X., Schimpf, P., Yang, F., & Gao, S. (2004). A recursive algorithm for the three-dimensional imaging of brain electric activity: Shrinking LORETA-FOCUSS [cited By (since 1996)28]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 51(10), 1794–1802.
- Lubenov, E. V., & Siapas, A. G. (2009). Hippocampal theta oscillations are travelling waves. *Nature*, 459(7246), 534–539.
- Mak-McCully, R. A., Rosen, B. Q., Rolland, M., Régis, J., Bartolomei, F., Rey, M., Chauvel, P., Cash, S. S., & Halgren, E. (2015). Distribution, Amplitude, Incidence, Co-Occurrence, and Propagation of Human K-Complexes in Focal Transcortical Recordings. *eneuro*, 2(4), ENEURO.0028–15.2015.
- Martinet, L.-E., Fiddymont, G., Madsen, J. R., Eskandar, E. N., Truccolo, W., Eden, U. T., Cash, S. S., & Kramer, M. A. (2017). Human seizures couple across spatial scales through travelling wave dynamics. *Nature Communications*, 8(1).
- Massimini, M. (2004). The Sleep Slow Oscillation as a Traveling Wave. *Journal of Neuroscience*, 24(31), 6862–6870.
- Mosher, J., & Leahy, R. (1999). Source localization using recursively applied and projected (RAP) MUSIC. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 47(2), 332–340.

- Mosher, J. C., & Leahy, R. M. (1999). Source localization using recursively applied and projected (RAP) MUSIC. *IEEE Transactions on signal processing*, 47(2), 332–340.
- Muller, L., Chavane, F., Reynolds, J., & Sejnowski, T. J. (2018). Cortical travelling waves: mechanisms and computational principles. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(5), 255–268.
- Muller, L., Reynaud, A., Chavane, F., & Destexhe, A. (2014). The stimulus-evoked population response in visual cortex of awake monkey is a propagating wave. *Nature Communications*, 5(1).
- Nasiotis, K., Clavagnier, S., Baillet, S., & Pack, C. C. (2017). High-resolution retinotopic maps estimated with magnetoencephalography. *NeuroImage*, 145, 107–117.
- Nolte, G., Bai, O., Wheaton, L., Mari, Z., Vorbach, S., & Hallett, M. (2004). Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clinical Neurophysiology*, 115(10), 2292–2307.
- O'Neill, G. C., Barratt, E. L., Hunt, B. A., Tewarie, P. K., & Brookes, M. J. (2015). Measuring electrophysiological connectivity by power envelope correlation: a technical review on MEG methods. *Physics in Medicine & Biology*, 60(21), R271.
- Ossadtchi, A., Baillet, S., Mosher, J., Thyerlei, D., Sutherling, W., & Leahy, R. (2004). Automated interictal spike detection and source localization in magnetoencephalography using independent components analysis and spatio-temporal clustering. *Clinical Neurophysiology*, 115(3), 508–522.
- Ossadtchi, A., Altukhov, D., & Jerbi, K. (2018). Phase shift invariant imaging of coherent sources (PSIICOS) from MEG data. *NeuroImage*, 183, 950–971.
- Pascual-Marqui, R. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*.
- Petrenko, M. V., Dmitriev, S. P., Pazgalev, A. S., Ossadtchi, A. E., & Vershovskii, A. K. (2021). Towards the non-zero field cesium magnetic sensor array for magnetoencephalography. *IEEE Sensors Journal*, 21(17), 18626–18632.
- Pikovsky, A., Rosenblum, M., Kurths, J., & Synchronization, A. (2001). A universal concept in nonlinear sciences. *Self*, 2(3), 10–1017.
- Prechtl, J. C., Cohen, L. B., Pesaran, B., Mitra, P. P., & Kleinfeld, D. (1997). Visual stimuli induce waves of electrical activity in turtle cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(14), 7621–7626.
- Rajagovindan, R., & Ding, M. (2008). Decomposing Neural Synchrony: Toward an Explanation for Near-Zero Phase-Lag in Cortical Oscillatory Networks. *PLoS One*, 3(11), e3649.
- Rizzolatti, G., Fabbri-Destro, M., Caruana, F., & Avanzini, P. (2018). System neuroscience: Past, present, and future. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 24(8), 685–693.
- Roelfsema, P., Engel, A., Knig, P., & Singer, W. (1997). Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature*, 385(6612), 157–161.
- Schuetze, S. M. (1983). The discovery of the action potential. *Trends in Neurosciences*, 6, 164–168.
- Schuster, H. G., & Wagner, P. (1989). Mutual Entrainment of Two Limit Cycle Oscillators with Time Delayed Coupling. *Progress of Theoretical Physics*, 81(5).
- Sekihara, K., & Nagarajan, S. (2008). *Adaptive Spatial Filters for Electromagnetic Brain Imaging*. Springer Berlin Heidelberg.
- Sekihara, K., Nagarajan, S., Poeppel, D., Marantz, A., & Miyashita, Y. (2001). Reconstructing spatio-temporal activities of neural sources using an MEG vector beamformer technique. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 48(7), 760–771.
- Singer, W. (1999). Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron*, 1999(24), 49–65.
- Smith, E. H., Liou, J.-y., Merricks, E. M., Davis, T., Thomson, K., Greger, B., House, P., Emerson, R. G., Goodman, R., McKhann, G. M., и др. (2022). Human interictal epileptiform discharges are bidirectional

- traveling waves echoing ictal discharges. *Elife*, 11, e73541.
- Stam, C., Nolte, G., & Daffertshofer, A. (2007). Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Hum Brain Mapp.*, 28(11), 1178–93.
- Tibshirani, R. (1996). Regression shrinkage and selection via the Lasso. *Journal of the Royal Statistical Society*, 58(1), 267–288.
- Tierney, T. M., Holmes, N., Mellor, S., López, J. D., Roberts, G., Hill, R. M., Boto, E., Leggett, J., Shah, V., Brookes, M. J., и др. (2019). Optically pumped magnetometers: From quantum origins to multi-channel magnetoencephalography. *NeuroImage*, 199, 598–608.
- Tomlinson, S. B., Bermudez, C., Conley, C., Brown, M. W., Porter, B. E., & Marsh, E. D. (2016). Spatiotemporal Mapping of Interictal Spike Propagation: A Novel Methodology Applied to Pediatric Intracranial EEG Recordings. *Frontiers in Neurology*, 7.
- Van Veen, B., Van Drongelen, W., Yuchtman, M., & Suzuki, A. (1997). Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 44(9), 867–880.
- Varela, F., Lachaux, J.-P., Rodriguez, E., & Martinerie, J. (2001). The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(4), 229–239.
- Vinck, M., Oostenveld, R., van Wingerden, M., Battaglia, F., & Pennartz, C. (2011). BAn improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of volume-conduction, noise and sample-size bias. *Neuroimage*, 55(4), 1548–65.
- Wens, V., Marty, B., Mary, A., Bourguignon, M., Op de Beeck, M., Goldman, S., Van Bogaert, P., Peigneux, P., & De Tiege, X. (2015). A geometric correction scheme for spatial leakage effects in MEG/EEG seed-based functional connectivity mapping. *Human brain mapping*, 36(11), 4604–4621.
- Zhang, H., Watrous, A. J., Patel, A., & Jacobs, J. (2018). Theta and Alpha Oscillations Are Traveling Waves in the Human Neocortex. *Neuron*, 98(6), 1269–1281.e4.