4. *Доценко В.И., Усачев В.И., Морозова С.В., Скедина М.А.* Современные алгоритмы стабилометрической диагностики постуральных нарушений в клинической практике // Медицинский совет. 2017. № 8. С. 116-122.
5. *Розенблюм М.Г., Фирсов Г.И.* Методы взаимного анализа случайных колебаний в задачах исследования устойчивости вертикальной позы тела человека. В кн.: Динамика виброударных (сильно нелинейных) систем. Сб. науч. труд. XVIII международного симпозиума, посвященного 100-летию со дня рождения д.т.н., проф. А.Е. Кобринского. Под ред. В.К. Асташева, В.Л. Крупенина, Г.Я. Пановко, К.Б. Саламандра. 2015. С. 248-254.
6. *Гроховский С.С., Кубряк О.В.* Способ стабилометрического исследования двигательной стратегии человека / Патент 2456920 РФ, A61B5/103; заявитель и патентообладатель ООО «Мера-ТСП». № 2011111142/14; заявл. 24.03.2011; опубл. 27.07.2012. Бюл. № 21. 7 с.
7. *Доброродный А.В., Гроховский С.С., Кубряк О.В.* STPL / Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2013610986 РФ; заявитель и патентообладатель ООО «Мера-ТСП», № 2012618850; заявл. 17.10.2012; зарегистрировано в Реестре 09.01.2013.
8. *Сергейчик В.В., Розинов А.В., Филатов И.А.* Программа стабилометрических исследований и тренинга «Stabip» / Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2011614066 РФ; заявитель и патентообладатель ООО «БИОСОФТ-М», № 20116112257; заявл. 05.04.2011; зарегистрировано в Реестре 25.05.2011.
9. *Погабало И.В., Кубряк О.В., Гроховский С.С., Копецкий И.С.* Стабилометрические параметры вертикальной устойчивости здоровых добровольцев при искусственном кратковременном изменении прикуса // Стоматология. 2014. № 5. С. 65-68.
10. *Кубряк О.В., Гроховский С.С.* Изменение параметров вертикальной позы человека при демонстрации разных изображений // Физиология человека. 2015. Т. 41. № 2. С. 60-63.

Сергей Семенович Гроховский,
руководитель,
Исследовательский центр «МЕРА»,
Олег Витальевич Кубряк,
канд. биолог. наук, зав. лабораторией
физиологии функциональных
состояний человека,
ФГБНУ «НИИ нормальной
физиологии им. П.К. Анохина»,
г. Москва,
e-mail: o.kubryak@nphys.ru

Р.И. Ивановский, М.А. Новожилов

Множественные межканальные связи ЭЭГ и их применение

Аннотация

Предложены алгоритмы анализа множественных связей каналов ЭЭГ. Алгоритмы выделяют группы связанных каналов, оценивают связи внутри них. Подход не имеет аналогов, обладает возможностью выявлять информативные корковые зоны для конкретных психоневрологических заболеваний. На основе предложенного подхода могут быть созданы новые комплексы обработки данных ЭЭГ и диагностики заболеваний.

Введение

Развитие подходов к обработке данных электроэнцефалограмм (ЭЭГ) продолжает оставаться весьма актуальным. Это направление во многом определяет возможности создания новых образцов медицинской техники, разработки перспективных технологий диагностики, модернизации и внедрения новых информационных технологий в клиническую практику. Большое значение при обработке имеет анализ межканальных связей в данных ЭЭГ, а следовательно, связей между зонами коры головного мозга (КГМ).

Подавляющее большинство отечественных и зарубежных работ в этой области посвящено анализу парных связей, т. е. взаимодействия каждых двух каналов ЭЭГ. При этом продолжают превалировать работы по анализу данных связей в рамках линейных моделей. Для оценки уровня связей в таких работах вводят различные параметры линейной группы. Среди них преобладающее распространение имеет коэффициент корреляции Пирсона r, несмотря на существенную ограниченность области его практического применения. Так, в статье [1] с помощью r анализируются парные связи каналов ЭЭГ и магнитоэнцефалограмм (МЭГ), делается попытка обосновать необходимость применения r. Однако авторы [1] не учитывают, что r служит объективной оценкой уровня связи только для линейных моделей, а простота алгоритма вычисления r не является гарантией точности оценок. Результаты [1] используются в других работах этого направления. Данный параметр широко применяется в работах, описывающих решения прикладных задач обработки данных ЭЭГ, например в [2]-[5]. В рамках линейного подхода делаются также попытки применить и другие параметры. В [6] предложен параметр, названный взаимной информацией $MI(X, Y)$, вычисление которого требует определения объема двумерной плотности распределения вероятностей случайных величин (СВ) X и Y, а также получения одномерных плотностей распределения этих СВ. Параметр $MI(X, Y)$ относится к линейной группе, поэтому утверждение в [7], [8], что $MI(X, Y)$ способен расширить область применения на нелинейный случай, представляется принципиально неверным. В [9] для анализа парных связей ЭЭГ предложены коэффициенты ранговой корреляции, которые также относятся к параметрам линейной группы. В целом расширение списка параметров линейной группы представляется бесперспективным, так как ввод нового параметра этой группы для анализа связей каналов способен привести лишь к масштабированию результатов без получения нового качества оценок.

Среди работ по анализу парных связей ЭЭГ на основе нелинейных моделей отметим статьи [10]-[12], в которых вводится так называемый нелинейный коэффициент корреляции (НКК). Этот параметр описан в работах в форме, далекой от его практического применения: отсутствует описание свойств

НКК, нет алгоритма его вычисления и данных о качестве его работы в условиях нелинейных связей.

В отечественных публикациях нелинейное направление рассматривается в работе [13], в которой предложен новый параметр – корреляционное отношение R, лишенный указанных выше недостатков НКК. В [13] показана простота и эффективность применения R при любых моделях связи.

Известно, что в многоканальных измерительных системах, к которым принадлежит и аппаратура съема данных ЭЭГ, наряду с парными связями важную роль играют множественные связи, т. е. связи между тремя и более каналами. Анализ множественных связей позволяет выявлять связанность корковых зон, изучать их группирование по общим признакам. Несмотря на высокую значимость такого анализа, работ подобного плана практически нет.

В зарубежных работах подобная тематика отсутствует. В отечественных источниках необходимость анализа множественных межканальных связей в ЭЭГ отмечена в упомянутой выше статье [13]. В ней отмечено образование групп каналов, приведена методическая основа анализа множественных связей.

Ниже раскрывается сущность анализа множественных связей и предлагается подход к обработке данных ЭЭГ на этой основе.

Исходные предпосылки

Следуя работе [13], примем, что данные ЭЭГ получены на промежутке времени t_D по m каналам, в каждом из которых проведено по n измерений. В результате массив данных ЭЭГ принимает вид $(n \times m)$-матрицы F. Такое представление данных ЭЭГ позволяет решать множество прикладных задач обработки, что определяет общность предлагаемого ниже подхода.

Множественные связи, аналогично парным связям, должны анализироваться в рамках произвольных моделей. При анализе парных связей изучают взаимосвязи значений y и x двух случайных величин (СВ). Эти значения в нашем случае сосредоточены в $m \cdot (m - 1)$ парах различных столбцов матрицы F. Номер столбца – это номер канала и номер функциональной зоны. В каждой паре одна из СВ влияет на другую. Та СВ, на которую оказывается воздействие, – отклик, другая – фактор. Например, модели парных связей каналов ЭЭГ могут быть представлены в виде [13]

$$y = a + bx; \quad (1)$$

$$y = a + bx + cx^2, \quad (2)$$

где y и x – отклик и фактор соответственно; a, b и c – коэффициенты, определяемые в задачах регрессии. Модели (1) и (2) описывают линейный и нелинейный варианты связей y и x. Для оценки уровней парных связей при любых моделях в [13] предложены корреляционные отношения R и $(m \times m)$-матрицы R с элементами R_{ij} $(i, j = 1, \ldots, m)$. Для матриц R и им подобных индекс строки (i) элемента R_{ij} определяет номер канала-фактора, а индекс столбца (j) – номер канала-отклика [13]. В общем случае $1 > R \geq 0$; $R_{ij} \neq R_{ji}$. Равенство $R_{ij} = R_{ji}$ имеет место только при линейной связи (1) между каналами; выбор большего значения из (R_{ij}, R_{ji}) определяет лучшую модель нелинейной связи каналов. Так, при $R_{ij} > R_{ji}$ лучшую модель получаем при i-м факторе и j-м отклике.

Параметр R обладает, кроме того, и более высокой чувствительностью к изменениям свойств данных по сравнению с коэффициентами корреляции r. Это свойство R является практически важным, позволяя не только более точно оценивать текущее состояние пациентов, но и быстрее замечать изменения состояний по сравнению с r. Ресурс № 6, размещенный на портале [14] в рубрике «Математика>Математика в приложениях», иллюстрирует это свойство.

Для выявления связей между тремя и более каналами ЭЭГ используем матрицу R, оставляя в ее структуре только те элементы из пар (R_{ij}, R_{ji}), которые имеют наибольшие значения, и исключая из нее связи, близкие к линейным, выбрав меру близости q. Такие элементы назовем превалирующими. В результате матрица R преобразуется в матрицу R_0, анализ столбцов которой дает полную картину множественных нелинейных связей. Так, номера j столбцов R_0 являются номерами каналов-откликов. Индексы i элементов R_{ij} j-го столбца определяют номера каналов-факторов, влияющих на свой (j-й) канал-отклик. Те каналы-отклики, которые находятся под влиянием не менее двух каналов-факторов, назовем доминирующими. Группу, образованную j-м доминирующим каналом с его каналами-факторами, будем называть j-й D-группой. Таким образом, каждый столбец R_0, имеющий не менее двух элементов, характеризует определенную D-группу. Общее число D-групп в данных ЭЭГ не превышает m.

Анализ D-групп в данных ЭЭГ важен, поскольку позволяет изучить процессы группирования корковых зон, уточнить общую информационную структуру коры головного мозга. Этот анализ опирается на теорию множественной регрессии. Действительно, каждую D-группу составляют s каналов ($s \geq 3$), в том числе один доминантный (основной) канал-отклик и $(s - 1)$ каналов-факторов.

На *рис. 1* представлены матрицы R и R_0, полученные по данным реальной 16-канальной ЭЭГ. Матрица R (*рис. 1*) сформирована в рамках модели (2) для каналов с 6 по 11, $q = 0{,}003$. Единицы в диагоналях R и R_0 заменены номерами каналов.

Из матрицы R_0 (см. *рис. 1*) следует, что в данном множестве каналов имеются четыре D-группы с основными каналами 6, 7, 10 и 11. Десятый канал имеет три канала-фактора, каналы 6, 7, 11 – по два.

Анализ данных многих ЭЭГ показал высокую распространенность D-групп, что свидетельствует о существовании еще одной структуры межзональных связей. Определим подход, необходимый для изучения подобных структур.

Анализ *D*-групп

При анализе D-групп появляется возможность использования их характеристик в качестве новых индивидуальных показателей состояния пациента.

Наиболее удобной в применении характеристикой множественных связей служит сводный коэффициент корреляции R_s $(1 > R_s \geq 0)$, который определяет интегральный уровень связей в каждой D-группе между основным ее каналом (откликом) и всей совокупностью его каналов-факторов. По определению [15], параметр R_s есть коэффициент корреляции отклика и его оценки. Это определение прямо указывает на простой алгоритм оценки R_s путем решения задач множественной регрессии (ЗМР). Отсюда следует, что R_s можно использовать при любых моделях связей в качестве критерия выбора вариантов моделей.

$R =$

6	0.262	0.364	0.152	0.506	0.468
0.261	7	0.374	0.548	0.441	0.578
0.438	0.413	8	0.258	0.597	0.398
0.156	0.561	0.19	9	0.355	0.472
0.508	0.433	0.464	0.349	10	0.511
0.47	0.58	0.35	0.438	0.511	11

$R_0 =$

6	0	0	0	0	0
0	7	0	0	0.441	0
0.438	0.413	8	0.258	0.597	0.398
0.156	0.561	0	9	0.355	0.472
0	0	0	0	10	0
0	0	0	0	0	11

Рис. 1. Матрицы R и R_0 для группы из шести каналов (копия из математической среды Mathcad)

Поскольку оценка R_s тесно связана с решением ЗМР, рассмотрим ее особенности. Для определенности рассмотрим ЗМР для D-группы с двумя факторами x и z. Тогда в качестве регрессионных выражений запишем уравнения, соответственно для линейной и нелинейной моделей связи:

$$y = a + bx + cz; \quad (3)$$

$$y = a + bx + cx^2 + dz + gz^2, \quad (4)$$

где a, b, c, d, g – коэффициенты, подлежащие определению в ЗМР. Используя выражения (3) или (4) как регрессионные, получаем линейные ЗМР, решение которых можно получить методом наименьших квадратов (МНК). Приведем основные элементы алгоритма МНК, пользуясь его формой из работы [15]. Данные ЭЭГ рассматриваемой D-группы находятся в $s = 3$ столбцах матрицы F и содержат значения отклика y_i и факторов x_i, z_i ($i = 1, 2, \ldots, n$). Тогда для каждого i-го уравнения, например модели (4), имеем

$$y_i = a + bx_i + c(x_i)^2 + dz_i + g(z_i)^2 =$$

$$= [1 x_i (x_i)^2 \cdot z_i (z_i)^2]\beta = a_i\beta, \quad (5)$$

где a_i – i-я строка вспомогательной матрицы A; β – вектор искомых коэффициентов, в данном случае $\beta = [a\ b\ c\ d\ g]^{\mathrm{T}}$; Т – символ операции транспонирования. Для всех n уравнений (5) получаем

$$Y = A\beta, \quad (6)$$

где Y – $(n \times 1)$-вектор откликов с элементами y_i; вспомогательная матрица A состоит из строк a_i и для модели (4) имеет размерность $(n \times 5)$. В решении ЗМР определяют вектор $\beta 0$ оценок искомых коэффициентов, вектор $Y0$ оценок откликов, остаточную сумму квадратов ε и остаточную дисперсию d:

$$\beta 0 = (A^{\mathrm{T}} \cdot A)^{-1} \cdot A^{\mathrm{T}} \cdot Y;\ Y0 = \mathrm{A} \cdot \beta 0;$$

$$e = Y - Y0;\ \varepsilon = e^{\mathrm{T}} \cdot e;\ d = \varepsilon / n. \quad (7)$$

Таблица 1

Значения сводного коэффициента корреляции

Основной канал	Модель (3)	Модель (4)
6	0,423	0,515
7	0,613	0,63
11	0,515	0,555

Алгоритм МНК минимизирует значения ε и d. Но, чем меньше ε и d, тем выше будет значение R_s. Поэтому параметр R_s может служить критерием качества решения ЗМР и выбранного варианта модели связи.

В *табл. 1* приведены значения R_s, полученные для D-групп ($s = 3$) из матрицы R_0 (см. *рис. 1*) при использовании моделей (3) и (4). Из *табл. 1* следует, что нелинейная модель (4) полнее отражает свойства исходных данных ЭЭГ.

Отмеченные свойства R_s позволяют рекомендовать этот параметр в качестве основного при анализе множественных связей в D-группах. Интерактивный ресурс с получением значений R_s размещен на портале [14] в рубрике «Математика> Математика в приложениях» под номером 5.

Результаты

Приведем результаты применения описанного подхода к задаче сопоставления двух контрольных групп (Гр1 – здоровые люди, Гр2 – с болезнью Паркинсона) численностью 21 чел. каждая. Исходными служили массивы данных[1] 16-канальных ЭЭГ. Эти данные были использованы для получения матриц R_0 и значений R_s для D-групп каждого представителя Гр1 и Гр2, затем были вычислены средние значения $R_{s\text{ср}}$ по множествам одноименных D-групп участников. На *рис. 2* представлена матрица M, объединяющая полученные результаты.

Первая строка матрицы M содержит номера D-групп, вторая (вектор n) и третья (вектор p) строки – значения $R_{s\text{ср}}$ для Гр1 и Гр2 соответственно. В последней строке M приведены относительные отклонения элементов p от n.

Из данных *рис. 2* следует, что в рассматриваемом случае наибольшие отличия значений $R_{s\text{ср}}$ в Гр2 от Гр1 проявились для каналов 2, 5 и 12. Этим каналам соответствуют [16] функциональные зоны Fp2, C3 и F8. Согласно описанию этих зон [16], [17], их характеристики имеют непосредственное отношение к симптомам болезни Паркинсона [18], например в части снижения мышечной активности, нарушений в походке и др. Эти результаты демонстрируют способность предлагаемого подхода выявлять локальные информативные корковые зоны для психоневрологических заболеваний конкретного вида.

Кроме задач выявления информативных корковых зон для конкретных видов заболеваний, область практического применения подхода включает в себя проблемы оценки текущего состояния пациентов в статике и динамике на базе анализа D-групп и использования сводного коэффициента корреляции R_s. Анализ динамики позволит создавать индивидуальные динамические модели, на основе которых можно не только прогнозировать развитие заболевания, но и решать задачи определения требуемых уровней дозирования конкретных препаратов.

Заключение

В статье, применительно к проблеме обработки и использования данных ЭЭГ, впервые предлагается подход, основанный на теории множественной регрессии. Подход обеспечивает возможность определения информативных корковых зон для отдельных видов психоневрологических заболеваний, оценки состояний пациентов в статике и динамике. На основе предложенного подхода могут быть созданы новые автоматизированные комплексы обработки данных ЭЭГ и диагностики психоневрологических заболеваний.

Список литературы:

1. *Cover K.S., Stam C.J., van Dijk B.W.* Detection of very high correlation in the alpha band between temporal regions of the human brain using MEG // Neuroimage. 2004. Vol. 22. № 4. PP. 1432-1437.
2. *Ramakrishnan A.G., Satyanarayana J.V.* Reconstruction of EEG from limited channel acquisition using estimated signal correlation // Biomedical Signal Processing and Control. 2016. Vol. 27. PP. 164-173.
3. *Kalauzi A., Vuckovic A., Bojić T.* EEG alpha phase shifts during transition from wakefulness to drowsiness // International Journal of Psychophysiology. 2012. Vol. 86. № 3. PP. 195-205.
4. *Angelopoulos E., Koutsoukos E., Maillis A., Papadimitriou G.N., Stefanis C.* Cortical interactions during the experience of auditory verbal hallucinations // The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 2011. Vol. 23. № 3. PP. 287-293.
5. *Vega-Zelaya L., Garnes-Camarena O., Sanz-Garcia A., Ortega G.J., Pastor J.* Mathematical Foundations of Quantified Electroencephalography. In: Clinical Advances in Neurophysiology. AvidScience, 2016.
6. *Ventouras E.C., Margariti A., Chondraki P., Kalatzis I., Economou N.T., Tsekou H., Paparrigopoulos T., Ktonas P.*

[1] Данные любезно предоставлены врачом функциональной диагностики высшей квалификационной категории, научным сотрудником отделения клинико-диагностических исследований ФГБУ «СПб научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» к.м.н. А.Л. Гореликом, за что авторы выражают А.Л. Горелику искреннюю благодарность.

$M =$

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
0.742	0.792	0.801	0.777	0.811	0.811	0.789	0.752	0.795	0.787	0.77	0.622	0.757	0.753	0.765	0.735
0.776	0.71	0.763	0.738	0.701	0.731	0.723	0.776	0.784	0.761	0.754	0.717	0.764	0.703	0.705	0.733
0.046	-0.104	-0.047	-0.05	-0.136	-0.099	-0.084	0.032	-0.014	-0.033	-0.021	0.153	$9.247 \cdot 10^{-3}$	-0.066	-0.078	$-2.721 \cdot 10^{-3}$

Рис. 2. Результаты анализа групп здоровых людей и с болезнью Паркинсона (копия из математической среды Mathcad)

EEG-based investigation of brain connectivity changes in psychotic patients undergoing the primitive expression form of dance therapy: A methodological pilot study // Cognitive Neurodynamics. 2015. Vol. 9. № 2. PP. 231-248.

7. *Alonso J.F., Mananas M.A., Romero S., Hoyer D., Riba J., Barbanoj M.J.* Drug effect on EEG connectivity assessed by linear and nonlinear couplings // Human Brain Mapping. 2010. Vol. 31. № 3. PP. 487-497.
8. *Cruz A.V., Mallet N., Magill P.J., Brown P., Averbeck B.B.* Effects of dopamine depletion on information flow between the subthalamic nucleus and external globus pallidus // Journal of Neurophysiology. 2011. Vol. 106. № 4. PP. 2012-2023.
9. *Bonita J.D., Ambolode II L.C.C., Rosenberg B.M., Cellucci C.J., Watanabe T.A.A., Rapp P.E., Albano A.M.* Time domain measures of inter-channel EEG correlations: A comparison of linear, nonparametric and nonlinear measures // Cognitive Neurodynamics. 2014. Vol. 8. № 1. PP. 1-15.
10. *Da Silva F.L., Pijn J.P., Boeijinga P.* Interdependence of EEG signals: Linear vs. nonlinear associations and the significance of time delays and phase shifts // Brain Topography. 1989. Vol. 2. № 1-2. PP. 9-18.
11. *Kalitzin S.N., Parra J., Velis D.N., da Silva F.L.* Quantification of unidirectional nonlinear associations between multidimensional signals // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2007. Vol. 54. № 3. PP. 454-461.
12. *Wendling F., Ansari-Asl K., Bartolomei F., Senhadji L.* From EEG signals to brain connectivity: A model-based evaluation of interdependence measures // Journal of Neuroscience Methods. 2009. Vol. 183. № 1. PP. 9-18.
13. *Ивановский Р.И., Новожилов М.А.* Анализ межканальных связей электроэнцефалограмм на основе корреляционных отношений // Математическая биология и биоинформатика. 2016. Т. 11. № 2. С. 214-224.
14. MAS.Exponenta.ru / http://mas.exponenta.ru/ (accessed 25.04.2017).
15. *Ивановский Р.И.* Теория вероятностей и математическая статистика. Основы, прикладные аспекты с примерами и задачами в среде Mathcad. – СПб.: БХВ, 2008. 528 с.
16. *Шелякин А.М., Преображенская И.Г., Богданов О.В.* Микрополяризационная терапия в детской неврологии. – М.: Медкнига, 2008. 120 с.
17. *Триумфов А.В.* Топическая диагностика заболеваний нервной системы. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. 279 с.
18. *Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Бурд Г.С.* Неврология и нейрохирургия / Учебник. – М.: Медицина, 2000. 374 с.

Ростислав Игоревич Ивановский,
д-р техн. наук, профессор,
Марк Александрович Новожилов,
магистр, аспирант, ассистент,
Высшая школа программной инженерии,
ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский
политехнический университет Петра Великого»,
г. С.-Петербург,
e-mail: markhero@mail.ru

ВНИМАНИЮ ПОДПИСЧИКОВ,
РУКОВОДИТЕЛЕЙ СЛУЖБ ИНФОРМАЦИИ И БИБЛИОТЕК!

ПРЕДЛАГАЕМ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЖУРНАЛ
«МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНИКА»

НА 2018 ГОД.

Индекс по каталогу «Роспечать» – 72940.

Индекс по каталогу «Пресса России» – 38861.

В редакции можно оформить и оплатить льготную подписку с любого месяца.
Стоимость подписки : 1200 руб. – за один номер,
3600 руб. – на первое полугодие 2018 года (3 номера), 7200 руб. – на 2018 год (6 номеров).

Наши тел.: (495) 695-10-70, 695-10-71.