

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

На правах рукописи

Осадчий Алексей Евгеньевич

**Методы обработки, декодирования и
интерпретации электрофизиологической
активности головного мозга для задач
диагностики, нейрореабилитации и терапии
нейрокогнитивных расстройств**

РЕЗЮМЕ

диссертации на соискание ученой степени
Доктора компьютерных наук

Москва - 2022

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

Содержание

1	Основные результаты	5
2	Введение	8
3	Новые методы решения обратной задачи ЭЭГ и МЭГ	15
3.1	Адаптивный формирователь луча с модифицированной ковариационной матрицей	15
3.1.1	Введение	15
3.1.2	Модель данных и постановка задачи	16
3.1.3	Новый метод	20
3.1.4	Вычисление и применение оператора проекции	21
3.1.5	Результаты	22
3.2	Обнаружение функциональных сетей с малой фазовой задержкой по неинвазивным измерениям активности мозга	25
3.2.1	Введение	25
3.2.2	Генерирующее уравнение кросс-спектральной матрицы сигналов сенсоров	27
3.2.3	Новый метод	28
3.2.4	Результаты	31
4	Новые методы обработки в применении к диагностике эпилепсии	37
4.1	Эффективный биомиметический метод обнаружения интериктальных разрядов (спайков) в многоканальных записях электрической активности головного мозга.	37
4.2	Модель бегущих волн для анализа локальной динамики распространения интериктальных разрядов и ее применение к определению эпилептогенной зоны	43
4.2.1	Модель данных	44
4.2.2	Базисные волны	44
4.2.3	Оптимальная комбинация бегущих волн	45
4.2.4	Основные результаты	46
4.2.5	Результаты на модельных данных	47
4.2.6	Результаты на данных пациентов	49
5	Новые подходы к обработке и декодированию состояний мозга в реальном времени для нейроинтерфейсов и систем нейрообратной связи	51
5.1	Оценка параметров ритмической активности с минимальной задержкой	51
5.1.1	Математическая модель	52
5.1.2	Существующие методы	53
5.1.3	Описание разработанного семейства методов	54
5.1.4	Сравнение методов	55

5.2	Декодирование активности мозга при помощи интерпретируемых нейронных сетей	57
5.2.1	Введение	57
5.2.2	Модель наблюдения сигнала	58
5.2.3	Архитектура компактной сверточной сети	60
5.2.4	Методика интерпретация весов	60
5.2.5	Результаты	62
5.2.6	Декодирование кинематики пальцев из ЭКоГ	63
5.2.7	Декодирование речи по инвазивным данным	64
5.2.8	Синхронное декодирование	66
5.2.9	Асинхронное декодирование	68
5.3	Архитектура сети	69
5.4	Результаты	69
6	Заключение	73

Область знания: Методы анализа данных из естественных наук

Цели и задачи исследования: Повышение пространственно-временной разрешающей способности картирования функции мозга за счет использования физиологически обусловленных моделей нейрональной активности в целях создания новых инструментов для исследования, диагностики, нейрореабилитации и взаимодействия с головным мозгом.

1 Основные результаты

- Новые методы решения обратной задачи ЭЭГ и МЭГ
 - Предложена операция проекции в пространстве-произведении вектора магнито- и электроэнцефалографических (МЭЭГ) данных для обеспечения устойчивости метода формирователя луча к нейрональными источниками с высокосинхронизированными активациями. В режиме реалистичного моделирования исследованы свойства метода, проведен сравнительный анализ и продемонстрировано применение к реальным данным [Kuznetsova et al. \(2021\)](#); [Greenblatt et al. \(2005c\)](#)
 - Предложено обобщение операции проекции в пространстве-произведении вектора магнито- и электроэнцефалографических (МЭЭГ) данных, при помощи которой возможно эффективное ослабление эффекта объемной проводимости и обнаружение функциональных сетей с малой фазовой задержкой. В режиме реалистичного моделирования исследованы свойства метода, проведен сравнительный анализ и продемонстрировано применение к реальным данным [Ossadtchi et al. \(2018\)](#); [Kuznetsova et al. \(2021\)](#); [Greenblatt et al. \(2012\)](#)
 - Предложен итерационный байесовский метод для повышения пространственного разрешения при решении групповой обратной задачи МЭГ за счет использования межиндивидуальных сходств и различий пространственных характеристик нейрональной активности. В рамках подхода на основе оптимизации функции правдоподобия второго рода формируется корреляционная матрица априорного распределения источников с нечетко схожими пространственными характеристиками между испытуемыми как линейная суперпозиция матриц, отражающих свойства сходства и различия активности в отдельных кортикальных областях. Проведено детальное моделирование, сравнительный анализ с другими методами и продемонстрировано применение к МЭГ данным [Kozunov and Ossadtchi \(2015\)](#).
- Новые методы обработки ЭКоГ, ЭЭГ, МЭГ в применении к диагностике эпилепсии
 - Предложен вычислительно эффективный биомиметический сверточный метод обнаружения интерикулярных событий (спайков) в многоканальных записях электрической активности головного мозга. Данный подход

упрощает взаимодействие врача с алгоритмом и позволяет “кодировать” требования к морфологии искомого интериктального спайка в форме логического предиката. Продемонстрирована устойчивость метода к высокоамплитудным артефактам, которые часто сопровождают реальные записи интериктальной активности пациентов с эпилепсией [Kleeva et al. \(2022\)](#); [Ossadtchi et al. \(2004a, 2005\)](#).

- Предложен метод оценки кортикально-волновой динамики интериктальных разрядов по МЭГ данным. Исследованы свойства метода и продемонстрировано применение к интериктальным данным 9-ти пациентов. Показано, что наличие интериктальной волновой динамики позволяет судить об epileptogenicности участка коры [Kuznetsova and Ossadtchi \(2022\)](#). В сочетании с методами анализа дистального распространения интериктальной активности [Ossadtchi et al. \(2005\)](#) формируется арсенал средств неинвазивного анализа электрофизиологической активности головного мозга на основе анализа параметров дистального и проксимального распространения патологической кортикальной активности.
- Предложен метод идентификации epileptogenicных сетей по инвазивным иктальным (во время судороги) ЭКоГ данным. Подход основан на оценке попарной функциональной связности сигналов сенсоров и группировке в общие пространственные клики пар электродов со схожими профилями изменения попарной фазовой связности. Предложенный подход для каждой из проанализированных судорог позволил идентифицировать динамические сети и выделить первичную сеть, активация которой инициировала судорогу, и узлы (подмножество электродов) которой определяли epileptogenicную зону [Ossadtchi et al. \(2010\)](#).
- Новые подходы к обработке и декодированию состояний мозга в реальном времени для нейроинтерфейсов и систем нейрообратной связи
 - Предложена компактная архитектура сверточной нейронной сети для декодирования многоканальных электрофизиологических сигналов и теоретически обоснованный метод интерпретации ее параметров для определения геометрических и функциональных свойств нейрональных источников, ключевых для итоговой задачи (downstream task) [Petrosyan et al. \(2021a\)](#).
 - Проведен сравнительный анализ достижимых рабочих характеристик и точности интерпретации и продемонстрированы применения в речевых [Petrosyan et al. \(2021b\)](#) и моторных [Petrosyan et al. \(2021a\)](#) нейроинтерфейсах [Lebedev and Ossadtchi \(2018\)](#).
 - Разработано семейство методов xCFIR для оценки мгновенной фазы и огибающей ритмической активности мозга в реальном времени, проведен сравнительный анализ с SOTA [Smetanin et al. \(2020a\)](#).
 - Разработано программное обеспечение (ПО) для проведения экспериментов в парадигме нейрообратной связи. ПО обладает своим языком для описания конфигурации тракта обработки сигнала, блока отстройки от артефактов, параметров пространственной и частот-

ной фильтрации и особенностей предъявления сигнала обратной связи Smetanin et al. (2018).

- Продемонстрировано применение данного ПО в задаче исследования влияния задержки сигнала обратной связи по отношению к соответствующей активности нейронной популяции и обнаружено, что сокращение задержки приводит к повышению скорости обучения и более долгому сохранению эффекта от тренировки Belinskaia et al. (2020a); Ossadtchi et al. (2017a)

Личный вклад автора включает в себя теоретическую формулировку новых методов, непосредственную исходную разработку и программную реализацию перечисленных выше подходов и алгоритмов, а также полное руководство исследований по теоретическому и модельному анализу рабочих характеристик и применению к обработке реальных данных электрофизиологической активности в патологии и в норме и подготовкой публикаций. По теме данной диссертации было опубликовано более 18 научных статей в ведущих международных журналах. Во всех статьях, за исключением одной, соискатель является первым или последним автором, а в одной статье (Greenblatt, R. E., Ossadtchi, A., & Pflieger, M. E. (2005)) соискателем выполнены все аналитические выкладки и исследование смещенности оценок локализации источников. Все статьи, вошедшие в данное диссертационное исследование, опубликованы после защиты соискателем степени Ph.D. в Университете Южной Калифорнии в Лос-Анджелесе, США в 2003 году. Под руководством соискателя за последние 5 лет подготовлены 5 кандидатских диссертаций из них 3 успешно защищены в 2021 году, до конца 2022 года ожидается защита еще 2 работ.

Публикации повышенного уровня

1. Kuznetsova, A., Nurislamova, Y., and Ossadtchi, A. (2021). Modified covariance beamformer for solving meg inverse problem in the environment with correlated sources. *Neuroimage*, 228:117677
2. Ossadtchi, A., Altukhov, D., and Jerbi, K. (2018). Phase shift invariant imaging of coherent sources (PSIICOS) from MEG data. *NeuroImage*, 183:950–971
3. Kozunov, V. V. and Ossadtchi, A. (2015). Gala: group analysis leads to accuracy, a novel approach for solving the inverse problem in exploratory analysis of group meg recordings. *Frontiers in Neuroscience*, 9:107
4. Greenblatt, R. E., Pflieger, M., and Ossadtchi, A. (2012). Connectivity measures applied to human brain electrophysiological data. *Journal of neuroscience methods*, 207(1):1–16
5. Greenblatt, R., Ossadtchi, A., and Pflieger, M. (2005a). Local linear estimators for the bioelectromagnetic inverse problem. *IEEE Trans Signal Proc*
6. Kleeva, D., Soghoian, G., Komoltsev, I., Sinkin, M., and Ossadtchi, A. (2022). Fast parametric curve matching (fpcm) for automatic spike detection. *Journal of Neural Engineering*, 19(3):036003
7. Ossadtchi, A., Baillet, S., Mosher, J., Thyerlei, D., Sutherling, W., and Leahy, R. (2004b). Automated interictal spike detection and source localization in magnetoencephalography using independent components analysis and spatio-temporal clustering. *Clinical Neurophysiology*, 115(3):508–522
8. Ossadtchi, A., Mosher, J. C., Sutherling, W. W., Greenblatt, R. E., and Leahy,

- R. M. (2005). Hidden markov modelling of spike propagation from interictal MEG data. *Physics in Medicine and Biology*, 50(14):3447–3469
9. Ossadtchi, A., Greenblatt, R., Towle, V., Kohrman, M., and Kamada, K. (2010). Inferring spatiotemporal network patterns from intracranial eeg data. *Clinical Neurophysiology*, 121(6):823–835
10. Petrosyan, A., Sinkin, M., Lebedev, M., and Ossadtchi, A. (2021a). Decoding and interpreting cortical signals with a compact convolutional neural network. *Journal of Neural Engineering*, 18(2):026019
11. Smetanin, N., Belinskaya, A., Lebedev, M., and Ossadtchi, A. (2020b). Digital filters for low-latency quantification of brain rhythms in real time. *Journal of Neural Engineering*, 17(4):046022
12. Belinskaia, A., Smetanin, N., Lebedev, M., and Ossadtchi, A. (2020b). Short-delay neurofeedback facilitates training of the parietal alpha rhythm. *Journal of Neural Engineering*, 17(6):066012
13. Ossadtchi, A., Shamaeva, T., Okorokova, E., Moiseeva, V., and Lebedev, M. A. (2017b). Neurofeedback learning modifies the incidence rate of alpha spindles, but not their duration and amplitude. *Scientific reports*, 7(1):1–12
14. Smetanin, N., Volkova, K., Zabodaev, S., Lebedev, M. A., and Ossadtchi, A. (2018). Nfblab—a versatile software for neurofeedback and brain-computer interface research. *Frontiers in neuroinformatics*, 12:100

Публикации обычного уровня

15. Kuznetsova, A. and 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
16. Petrosyan, A., Lebedev, M., and Ossadtchi, A. (2020b). Linear systems theoretic approach to interpretation of spatial and temporal weights in compact cnns: Monte-carlo study. In *Biologically Inspired Cognitive Architectures Meeting*, pages 365–370. Springer
17. Petrosyan, A., Lebedev, M., and Ossadtchi, A. (2020a). Decoding neural signals with a compact and interpretable convolutional neural network. In *International Conference on Neuroinformatics*, pages 420–428. Springer

2 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, дает нам возможность творить и компактно накапливать знания о нашем мире и о нашем месте в нем. Такое предположение живет со времен Галена, который впервые и 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 так же 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 нам нужны как исследовательские инструменты, так и технологии поддержания и восстановления функции головного мозга, способные продлить период активной интеллектуальной жизни человека и тем самым повысить количество и качество передаваемых из поколения в поколение знаний.

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 [Schuetze \(1983\)](#). 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 нервной 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 и имеющим хорошо очерченные клинические применения, остается именно направление функциональной нейровизуализации, или как его принято называть – 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 электрических 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, флюктуации электрического или 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 методик 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 Greenblatt et al. (2005a) на настоящий момент обеспечивают наилучшие рабочие характеристики и пространственное разрешение, однако, их применение ограничено наличием синхронизированных нейрональных источников. В Kuznetsova et al. (2021) предложен подход, который позволяет вернуть работоспособность адаптивному формирователю лу-**

ча, 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 [Buzsáki \(2006\)](#); [Buzsáki et al. \(2012\)](#). 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 [Lachaux et al. \(1999\)](#). Так реализуется фундаментальный принцип функциональной интеграции [Friston \(2002\)](#), лежащий в основе всей функции мозга [Rizzolatti et al. \(2018\)](#).

В соответствии с одной из гипотез обмен информацией между нейрональными ансамблями осуществляется за счет динамической (изменяющейся во времени) взаимной синхронизации последовательностей их состояний возбуждения торможения [Varela et al. \(2001\)](#). При наблюдении за активностью относительно больших популяций 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) [Fries \(2015\)](#). Двумя словами, синхронизация осцилляций отражает процессы динамического связывания в сети функционально специфичных 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 [Rajagovindan and Ding \(2008\)](#). Также, в случае связи между популяциями за счет высокоскоростных миелинированных 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 [Pikovsky et al. \(2001\)](#); [Schuster and Wagner \(1989\)](#). Ну и наконец, зависимость активности двух популяций от третьей, также приводит к сценариям функциональной взаимосвязи с нулевой разностью фаз. Как показывают инва-

живные измерения именно взаимодействия, характеризующиеся малым фазовым углом наиболее часто наблюдается в экспериментальных данных [Roelfsema et al. \(1997\)](#); [Singer \(1999\)](#); [Engel A.K. \(2001\)](#).

Оценка функциональной связности на основании неинвазивных электрофизиологических данных, представляет собой сложную инженерно-математическую задачу [Greenblatt et al. \(2012\)](#). 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 нейрональных 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 [Stam et al. \(2007\)](#); [Wens et al. \(2015\)](#).

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 [Hamalainen et al. \(1993\)](#). **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 проекции на сенсоры эффект от такой истинной мгновенной физиологичной и функциональной связности в активности нейронных популяций оказывается неотличим от эффекта объемной проводимости, обусловленного исключительно физическими свойствами головы как проводника или свойствами магнитного поля [Stam et al. \(2007\)](#). **В [Ossadtchi et al. \(2018\)](#) предложен метод при помощи которого удалось впервые выделить из многоканальных МЭГ измерений сети истинно синхронизированных с малой фазовой задержкой источников.**

Как правило в когнитивных экспериментах принимает участие большое количество испытуемых и результаты решения обратной задачи, получаемые описанными выше методами, усредняются по испытуемым и в качестве основного результата исследователи используют такие обобщенные по популяции карты распределенной по коре активности мозга или нейронные сети, активация которых в среднем по популяции сопровождается выполнением исследуемой когнитивной или моторной задачи [Papanicolaou \(1998\)](#).

Как правило, исследованию подлежит разностная активация, то есть разница в распределенной по коре активности, наблюдаемая между двумя экспериментальными условиями, отличие которых и сводится к изучаемому когнитивному процессу [Poldrack \(2018\)](#). Таким образом приобретается новое знание о степени вовлеченности определенных участков коры в изучаемые процессы. Усреднение по испытуемым включает в себя выравнивание индивидуальных оболочек коры с некоторой канонической поверхностью коры при помощи методов пространственной трансформации (warping), на которой впоследствии производится визуализация и усреднение результатов решения обратной задачи и (или) функциональных сетей. Такой подход реализуется в подавляющем числе лабораторий мира и по сути является стандартом проведения групповых исследований. При этом он обладает существенными недостатками и неэффективно использует информацию, содержа-

щуются в измеряемых данных [Larson et al. \(2014\)](#).

Целесообразно учесть тот факт, что искомые нечетко схожие по популяции профили активности коры у испытуемых сосуществуют с индивидуальными, характерными для конкретного человека активациями коры головного мозга. **На основе этого предположения возможно построить итерационный алгоритм, который обеспечивал бы решение обратной задачи сразу на группе испытуемых, используя извлекаемые из данных нечеткие сходства активности между испытуемыми для уменьшения неопределенности при решении обратной задачи** [Kozunov and Ossadtchi \(2015\)](#).

Исследуемая таким образом разностная активация служит своего рода расстоянием между пространственно-временной динамикой активности мозга, наблюдаемой в паре экспериментальных условий и соотносимой (только в случае корректно поставленного эксперимента) с изучаемым когнитивным процессом. Очевидно, однако, что при таком подходе удастся выявить лишь очень грубые отличия между профилями нейрональной активности, которые сводятся просто к разнице интенсивности работы нейронных популяций и существенным образом зависят от степени их фазовой привязки к моменту начала обработки испытуемым предъявляемого стимула.

Новый виток развития технологии машинного обучения дал широкому кругу исследователей из самых разных научных областей возможность экспериментировать нейронными сетями различной архитектуры, реализующими новые функционалы качества и применимыми непосредственно к измеряемым сигналам, таким образом минуя традиционный для более раннего этапа развития технологии машинного обучения шаг извлечения признаков. В отличие от традиционного подхода к машинному обучению, основанному на ручном определении информативных признаков, методики глубинного обучения позволяют автоматизировать этот процесс и выполнить извлечение признаков при помощи первых нескольких слоев нейронной сети, построенных в соответствии с конкретной областью знания и ориентированных на адаптивную реализацию методик извлечения из данных признаков [Elmarakeby et al. \(2021\)](#); [Petrosyan et al. \(2020a\)](#), характерных для конкретной области наук, на основе накопленных в ней знаний. Таким образом, задачу определения расстояния между пространственно-временной динамикой активности мозга в двух условиях можно сформулировать как задачу построения классификатора двух состояний по измеряемой активности. Учитывая, что настраиваемое для этой цели решающее правило на основе нейронной сети не ограничено реализацией линейного отображения, мы можем рассчитывать на более полное отражение характеристических свойств активности, чем это доступно методике на основе вычисления разностных активаций. На основе такого решающего правила, с одной стороны можно ввести расстояние, между двумя экспериментальными условиями, пропорциональное вероятности их правильной классификации. Чем выше вероятность, тем более удалены эти два условия в некотором выученном нейронной сетью пространстве признаков. В некоторых случаях, с использованием специфичных формулировок целевого функционала удастся учесть и топологию соответствующего пространства признаков [Sabbagh et al. \(2019\)](#).

В случае архитектуры сети, которая позволяет интерпретацию весов первых слоев в соответствии с физиологическим знанием и отражающую физические принципы конкретной методики измерения активности

мозга, возможно, анализируя веса нейронной сети, решить задачу локализации нейронных популяций и выделить динамические аспекты их активности, которые оказываются ключевыми в рамках выученной задачи классификации экспериментальных условий [Petrosyan et al. \(2020a\)](#). Таким образом, использование интерпретируемых и архитектур нейронных сетей, согласованных с существующими в области наук знаниями, в том числе позволяет реализовать и процесс автоматического извлечения знаний из данных когнитивных экспериментов, организованных по классической схеме и противопоставляющих нейронную активность в когнитивно- или моторно- близких экспериментальных условиях, отличающимися, в идеале, лишь присутствием в одном из условий исследуемого когнитивного процесса.

Уже упомянутая выше технология интерфейсов мозг-компьютер предполагает более очевидное и традиционное применение методов машинного обучения и распознавания образов к обработке сигналов активности мозга. Современные архитектуры нейронных сетей, уже нашедшие применение в этой области, позволили создать прототипы систем восстановления моторной и речевой функций за счет декодирования нейронной активности в команды протезам конечностей, устройству синтеза речи или системе вывода текстовых сообщений на экран. Однако, “жадность” алгоритмов машинного обучения на основе современных архитектур с большим числом параметров, зачастую приводит к использованию такими алгоритмами информации не из активности головного мозга, а из других, сопутствующих процессу генерации команды, процессов. Наиболее яркими примерами источников такой информации является электрическая активность, порождаемая изменением тонуса мышц скальпа, глазодвигательных мышц, мышц шеи и языка. **Использование интерпретируемых архитектур с последующим анализом геометрических и частотных свойств наиболее информативных источников сможет дать ответ о природе сигналов, используемых полученным в результате обучения классификатором декодером.**

Традиционно и в соответствии со своим предназначением системы интерфейсов мозг-компьютер (ИМК) подразумевают работу в режиме реального времени, декодируя активность мозга, зарегистрированную во временном окне непосредственно предшествующем текущему моменту времени. Как правило, в таких системах информативными оказываются ритмические компоненты активности мозга. Для обеспечения естественности использования необходимо сократить задержку между моментом генерации состояния мозга, соответствующего определенной команде и моментом времени, когда данная команда оказалась декодирована. Особенно актуальным такое сокращение задержки оказывается для систем двунаправленных интерфейсов, которые подразумевают не только декодирование, но и стимуляцию коры для обеспечения обратной связи посредством электрической стимуляции.

Технология нейрообратной связи предполагает визуализацию определенного аспекта активности мозга пользователя с последующей выработкой навыков произвольного управления этой активностью. Как правило, в качестве параметра обратной связи используется амплитуда определенного ритма мозга (альфа, бета, тета) [Buzsaki \(2006\)](#). Ритмическая активность мозга имеет тенденцию возникать в виде всплесков относительно короткой длины, порядка 200-300 мс, сравнимых с

задержкой, в тракте обработки сигнала абсолютного большинства коммерческих и лабораторных систем нейрообратной связи, которая составляет 500 - 1000 мс и выше. Таким образом оказывается, что обратная связь предъявляется пользователю с большой задержкой по отношению к подкрепляемому событию (всплеск ритмической активности), что приводит к существенному снижению эффективности процесса тренировки в парадигме нейрообратной связи [Ossadtchi et al. \(2017a\)](#); [Belinskaia et al. \(2020a\)](#).

Такая задержка в тракте обработки сигнала для выделения параметров ритмической активности головного мозга, состоит из двух частей. Первая часть связана с неопределенностью Гейзенберга-Габора, накладывающей в отсутствие дополнительной информации фундаментальное ограничение на совместную точность определения частоты периодического сигнала и момента времени его возникновения. Вторая компонента задержки связана с чисто техническими вопросами, зависящими от протоколов коммуникации между электроэнцефалографом и компьютером, а также внутренними процессами операционной системы компьютера, используемого для обработки ЭЭГ сигнала и генерации сигнала обратной связи. **Разработка специальных методов узкополосной фильтрации с использованием дополнительной информации о динамических свойствах целевого сигнала, а также реализация алгоритмов обработки на операционной системе реального времени, развернутой на борту электроэнцефалографа, позволяет существенно сократить задержку в предъявлении сигнала обратной связи и повысить эффективность тренировки в парадигме нейрообратной связи.**

3 Новые методы решения обратной задачи ЭЭГ и МЭГ

3.1 Адаптивный формирователь луча с модифицированной ковариационной матрицей

3.1.1 Введение

Суть обратной задачи (ОЗ) МЭГ заключается в преобразовании сигналов сенсоров магнитного поля в карты активации коры головного мозга. Таким образом, пространственное разрешение МЭГ, как технологии картирования нейронных источников на коре головного мозга, критически зависит от подхода, используемого для решения обратной задачи. Наиболее часто применимым в настоящее время является метод наименьшей нормы (МНН, MNE), устойчивость которого достигается за счет низкого пространственного разрешения получаемых решений [Hincapié et al. \(2016\)](#).

В последние годы набрали популярность локальные методы решения ОЗ, основанные на использовании адаптивных формирователей луча (АФЛ, LCMV) [Van Veen et al. \(1997\)](#); [Sekihara et al. \(2001\)](#); [Greenblatt et al. \(2005b\)](#). При работе в среде с небольшим количеством *некоррелированных* источников АФЛ демонстрируют отличные рабочие характеристики как детекторы нейронной активности и обеспечивают высокое пространственное разрешение [Jaiswal et al. \(2020\)](#). Однако

АФЛ терпят неудачу в случае наличия источников с коррелированными временными рядами. Это приводит к существенному снижению соотношения сигнал/шум в получаемых при помощи АФЛ временных рядах [Sekihara and Nagarajan \(2008\)](#); [Kuznetsova et al. \(2021\)](#) и бессмысленным картами 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 [Fries \(2015\)](#), естественным образом предполагают наличие источников с коррелированной активностью, как это было описано во **Введении**.

Для решения этой задачи мы разработали новый подход, предполагающий модификацию ковариационной матрицы наблюдаемых данных [Kuznetsova et al. \(2021\)](#). В основе нашего метода лежит операция проекции, применяемая к векторизованной ковариационной матрице сигналов сенсоров. Такая проекция, применяемая в пространстве-произведении сигналов сенсоров, размерность которого равна квадрату числа сенсоров, 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 мы используем эту модифицированную ковариационную матрицу для вычисления весов пространственных фильтров в соответствии со стандартным подходом вычисления весов АФЛ.

3.1.2 Модель данных и постановка задачи

В основе подавляющего большинства методов решения обратной задачи ЭЭГ и МЭГ лежит линейная модель наблюдения вектора сигналов $\mathbf{x}(t) = [x_1(t), \dots, x_M]^T$ массивом из M 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 $[R \times 1]$ искоемых сигналов R источников. Мы предполагаем здесь, что вызванная активность $\mathbf{x}(t)$ генерируется относительно небольшим числом R фокальных кортикальных источников. Здесь \mathbf{g}_i - это 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, связанной с событием, что приводит к высокому отношению сигнал/шум (SNR) целевых сигналов $s_i(t)$ в наблюдаемой смеси $\mathbf{x}(t)$.

Развиваемый здесь метод формирователя луча формально не требует пространственной неоррелированности аддитивного шума $\mathbf{n}(t)$ [Van Veen et al. \(1997\)](#), и поэтому мы не делаем предположений относительно его пространственной ковариационной структуры. Предполагается, однако, без потери общности, что ковариационная матрица наблюдаемых данных $\mathbf{C}_x = E\{\mathbf{x}(t)\mathbf{x}^T(t)\}$ имеет полный ранг. В случае, когда это не так, можно сократить размерность пространства сенсоров и осуществлять все операции в пространстве меньшей размерности.

Местоположения R активных источников неизвестны, и их поиск является целью решения обратной задачи ЭЭГ и МЭГ. Традиционно мы подходим к этой проблеме со знанием прямой модели, которая сопоставляет каждое возможное j -е местоположение дипольного нейронного источника с вектором топографии \mathbf{g}_j . Важно понимать, что в то время как мы знаем вектор \mathbf{g}_j для каждой точки дискретизированной поверхности коры головного мозга и таких точек обычно несколько десятков тысяч, мы не знаем какие R из этих точек содержат активные источники, чьи сигналы $s_j(t)$ формируют наблюдаемую смесь $\mathbf{x}(t)$. Более того, число R таких источников нам 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 j -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 [Greenblatt et al. \(2005a\)](#), данный подход на практике и при отсутствии ярко выраженных синхронных источников обеспечивает весьма приемлемое качество решения обратной задачи.

Адаптивный формирователь луча (АФЛ) ([Van Veen et al. \(1997\)](#); [Sekihara et al. \(2001\)](#); [Greenblatt et al. \(2005b\)](#)) 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 присутствовать 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 [Sekihara et al. \(2001\)](#):

$$\begin{aligned} & \underset{\mathbf{v}_i}{\text{minimize}} && \mathbf{v}_i^T \mathbf{C}_x \mathbf{v}_i \\ & \text{subject to} && \mathbf{v}_i^T \mathbf{g}_i = 1, \end{aligned} \tag{2}$$

где $(\cdot)^T$ - оператор транспонирования, $\mathbf{C}_x = E\{\mathbf{x}(t)\mathbf{x}(t)^T\}$ - 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 множите-

лей 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 N кортикальных локаций \mathbf{r}_i , $i = 1, \dots, N$ 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 $\mathbf{x}(t)$.

Описанный 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 (Borgiotti and Kaplan (1979)) и при этом в общем случае дает смещенные оценки локаций активных источников Greenblatt et al. (2005b).

Мощность на выходе формирователя луча в случае двух коррелированных источников выражается как (Sekihara and Nagarajan (2008)):

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

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 коррелированных источников вычиталась из целевой активности 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 неортогональны, 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 источника с активностью других популяций приводит к значительному снижению соотношения сигнал-шум на выходе АФЛ. Рассмотрим среду с тремя активными источниками единичной дисперсии с временными рядами $s_1(t)$, $s_2(t)$, $s_3(t)$, характеризующимися коэффициентами попарной корреляции $\rho_{12}^{ss}, \rho_{13}^{ss}, \rho_{23}^{ss}$.

Несложно показать, что в этом случае мощность на выходе АФЛ $\hat{\sigma}_i$, $i = 1, 2, 3$ зависит от коэффициентов попарной корреляции ρ_{ij}^{ss} как

$$\hat{\sigma}_1^2 \propto \frac{F}{(\rho_{23}^{ss})^2 - 1}, \quad \hat{\sigma}_2^2 \propto \frac{F}{(\rho_{13}^{ss})^2 - 1}, \quad \hat{\sigma}_3^2 \propto \frac{F}{(\rho_{12}^{ss})^2 - 1}, \quad (7)$$

где

$$\text{where } F = (\rho_{12}^{ss})^2 + (\rho_{13}^{ss})^2 + (\rho_{23}^{ss})^2 - 2\rho_{12}^{ss}\rho_{13}^{ss}\rho_{23}^{ss} - 1.$$

Панели А и В рисунка 1 демонстрируют закодированную цветом оценку мощности трех источников s_1, s_2 и s_3 для различных степеней коррелированности между первым источником и двумя другими источниками, в случае, когда s_2 и s_3 являются сильно связанной парой и $\rho_{23} = 0.9$. Как и ожидалось, выходная мощность второго и третьего источников снижается в первую очередь из-за их сильной взаимной связи, рисунок 1.В. В этом случае низкая мощность полученных оценок s_2 и s_3 усложняет их обнаружение и делает проблематичным реализацию стратегий, предложенных в (Dalal et al. (2006), Popescu et al. (2008)) для устранения проблем, вызванных корреляцией источников. Кроме того, мы также наблюдаем быстрое снижение оценки мощности s_1 с ростом связи между этим первым источником и любым из двух оставшихся источников, рисунок 1.А.

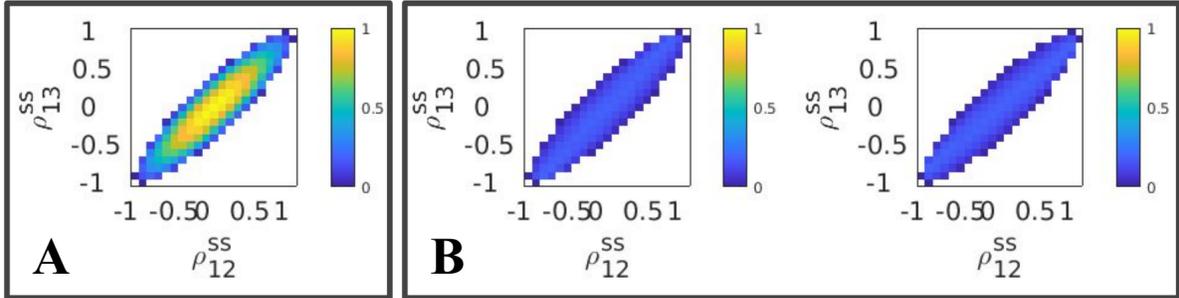


Рис. 1: Мощность (дисперсия) на выходе АФЛ в случае трех активных источников с попарными корреляциями $\rho_{12}^{ss}, \rho_{13}^{ss}$ и $\rho_{23}^{ss} = 0, 9$. Оцененная дисперсия $\hat{\sigma}_i$, $i = 1, 2, 3$ для каждого из трех источников в зависимости от попарной корреляции $\rho_{12}^{ss}, \rho_{13}^{ss}$ имеет цветовую кодировку. На каждом графике ось отражает связь первого источника s_1 с двумя другими источниками s_2 и s_3 , определяемую количественно коэффициентами корреляции ρ_{12}^{ss} и ρ_{13}^{ss} . Невозможные комбинации значений коэффициентов корреляции для данных источников единичной дисперсии показаны белым цветом.

3.1.3 Новый метод

$M \times M$ ковариационная матрица сигналов сенсоров $\mathbf{C}_x = E\{\mathbf{x}(t)\mathbf{x}^T(t)\}$ играет ключевую роль в вычислении коэффициентов АФЛ. Используя модель наблюдения сигналов сенсоров $\mathbf{x}(t)$ и определение ковариационной матрицы, в предположении о нулевом среднем сигналов векторизованная ковариационная матрица сигналов сенсоров $vec(\mathbf{C}_x)$ 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

$$vec(\mathbf{C}_x) = vec(E\{\mathbf{x}(t)\mathbf{x}^T(t)\}) = \underbrace{\sum_{i=1}^R vec(\mathbf{g}_i\mathbf{g}_i^T)}_{\mathbf{q}_{ii}^{ss}} + \underbrace{\sum_{i=1}^R \sum_{j=i+1}^R vec(\mathbf{g}_i\mathbf{g}_j^T + \mathbf{g}_j\mathbf{g}_i^T)}_{\mathbf{q}_{ij}^{ss}} c_{ij}^{ss} + vec(\mathbf{C}_n) \quad (8)$$

где \mathbf{C}_n - ковариационная матрица шума, а конструкции вида $\mathbf{q}_{ij} = vec(\mathbf{g}_i\mathbf{g}_j^T)$ мы будем далее называть 2-топографиями.

Важно понимать, что используемый в данном выражении оператор математического ожидания $E\{\}$ аппроксимируется усреднением внешнего произведения сигналов сенсоров $\mathbf{x}(t)$ по моментам предъявления испытываемому стимулу (изображения, звука) или началу выполнения моторной задачи, обычно в когнитивных экспериментах выполняется порядка 100 таких предъявлений, что, как правило, оказывается достаточным для формирования информативной оценки среднего внешнего произведения вектора сигналов сенсоров.

Уравнение (8) демонстрирует, что матрица \mathbf{C}_x может быть разложена на два типа аддитивных компонент: 1) авто-компоненты, модулированные мощностью c_{ii}^{ss} активных источников $\sum_{i=1}^R vec(\mathbf{g}_i\mathbf{g}_i^T)c_{ii}^{ss}$, 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 нейронных источников. Именно наличие ненулевых недиагональных элементов c_{ij} ковариационной матрицы нейронных источников приводит к снижению рабочих характеристик АФЛ.

Чтобы уменьшить вклад ненулевых недиагональных элементов ковариационной матрицы источников в матрицу ковариации сигналов сенсоров, мы предлагаем использовать построенную специальным образом матрицу проекции, оперирующую в M^2 -мерном пространстве и минимизирующую вклад перекрестных компонент в \mathbf{C}_x . Соответствующий конвейер обработки показан на рисунке 2. Мы применяем эту матрицу проекции \mathbf{P} к векторизованной ковариационной матрице данных, чтобы ослабить вклад перекрестных членов. Результирующая матрица после проекции при изменении формы обратно в квадратную матрицу и выполнения операции спектрального отражения [Duin and Pełalska \(2010\)](#) для обеспечения положительной определенности результирующей матрицы путем замены небольшого числа малых по модулю отрицательных собственных чисел на их абсолютные значения, 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

1. Vectorize sensor-space covariance matrix

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

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. 2: Основные этапы предлагаемого подхода: 1. Рассмотрим векторизованную матрицу ковариации сигналов сенсоров \mathbf{C}_x , показанную красной точкой, как элемент пространства M^2 . 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.

напрямую мощности на выходе АФЛ в соответствии со стандартными выражениями 3 и 5

3.1.4 Вычисление и применение оператора проекции

Мы предложили две разных процедуры вычисления проекции. Первая основана на разложении по сингулярным числам (РСЧ) матрицы 2-топографий $\mathbf{G}_{pwr} = \mathbf{q}_{ii}$, $i = 1, \dots, N$. РСЧ позволяет оценить подпространство M^2 мерного пространства 2-топографий, в котором сосредоточена основная изменчивость столбцов матри-

цы \mathbf{G}_{pwr} . Учитывая, что столбцами матрицы \mathbf{G}_{pwr} являются авто-2-топографии, то есть 2-топографии с одинаковыми индексами и их вклад в ковариационную матрицу модулируется исключительно мощностью соответствующих источников, мы назовем это подпространством мощности \mathcal{S}_{pwr}^K и определим его как линейную оболочку, натянутую на первые K левых собственных векторов матрицы \mathbf{G}_{pwr} , соответствующих K максимальным собственным числам. Далее оператор проекции вычисляется как оператор проекции наблюдаемой матрицы ковариации в подпространство \mathcal{S}_{pwr}^K :

$$\mathbf{G}_{pwr} = \mathbf{U}_{pwr} \mathbf{S}_{pwr} \mathbf{V}_{pwr}^T \mathbf{P}_{pwr} = \mathbf{U}_{pwr}^{1:K} \mathbf{U}_{pwr}^{1:K T} \quad (9)$$

Таким образом, применяя \mathbf{P}_{pwr} к векторизованной ковариационной матрице \mathbf{C}_x мы подчеркиваем компоненты \mathbf{C}_x которые обусловлены мощностью, а не ковариациями нейронных источников. Для предания результату проекции свойства ковариационной матрицы, заключающегося в положительной определенности мы применяем процедуру спектрального отражения [Duin and Pełkalska \(2010\)](#). Как правило вклад собственных направлений, модулированных отрицательными собственными значениями, довольно мал и не превышает 10-20% от общей энергии в спектре собственных значений проецируемой матрицы.

Процедура подбора оптимального ранга K проекции детально описана в [Kuznetsova et al. \(2021\)](#) и заключается поиске такого максимального значения ранга проекции при котором ослабление вклада компонент из \mathcal{S}_{cor}^K превышает ослабление, вклада из \mathcal{S}_{pwr}^K , которое неизбежно в силу неортогональности двух подпространств.

Также, в [Kuznetsova et al. \(2021\)](#) предлагается еще одна проекция, вычисление которой основано на проекции в пространство ортогональное подпространству \mathcal{S}_{cor}^K , которое определяется и операционализируется аналогично \mathcal{S}_{pwr}^K , но на основе матрицы \mathbf{G}_{cor} , столбцы которой представляют перекрестные 2-топографии $\mathbf{q}_{ij} = \text{vec}(\mathbf{g}_i \mathbf{g}_j^T)$, $i \neq j$. Однако, учитывая, что изменчивость столбцов также модулируется нормами соответствующих 2-топографий, для сохранения после проекции вклада из \mathcal{S}_{pwr}^K необходимо выполнять РСЧ матрицы отображенной пространство в котором диагонализуется матрица $\mathbf{C}_{pwr} = \mathbf{G}_{pwr} \mathbf{G}_{pwr}^T$. Этот подход получил название отбеленного RecIPSIICOS.

3.1.5 Результаты

Для оценки качества работы нового подхода к решению обратной задачи мы провели реалистичное моделирование детали и результаты которого описаны в [Kuznetsova et al. \(2021\)](#). Мы провели сравнительный анализ качества работы нового алгоритма и сопоставили его с классическим АФЛ, а также с глобальным подходом с использованием метода наименьшей нормы, наиболее часто используемым алгоритмом решения обратной задачи ЭЭГ и МЭГ.

В качестве критериев точности решения обратной задачи были использованы смещение и разброс которые претерпевают точечные источники на коре после отображения их на сенсоры при помощи прямого моделирования с последующим решением обратной задачи двумя вариантами предложенного метода и двумя другими часто применяемыми подходами. Сравнительные результаты 4-х методов представлены на Рисунке 4. Как видно из приведенных гистограмм, полученных в рамках многократных Монте-Карло итераций, характеризующихся случайным выбором расположения нескольких нейронных источников отбеленный RecIPSIICOS

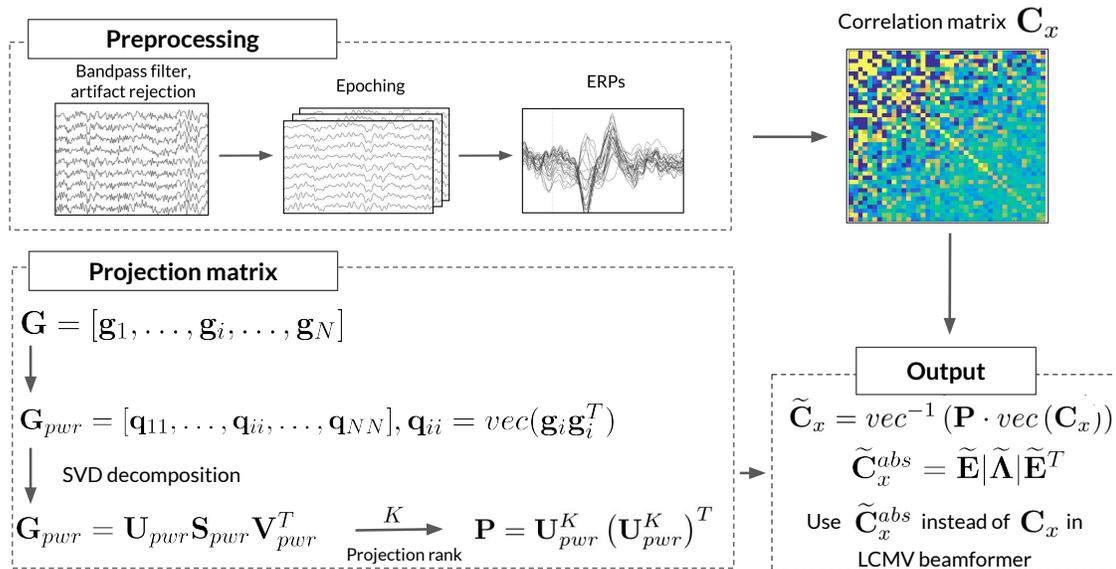


Рис. 3: Схематическое представление алгоритма ReciPSIICOS. После предварительной обработки вычисляется вызванный ответ (ERP) и его ковариационная матрица \mathbf{C}_x . Вычисляется матрица проекции и применяется к векторизованной \mathbf{C}_x , после чего результат проекции возвращается в квадратную форму. Для придания результату проекции свойства ковариационной матрицы, заключающегося в положительной определенности мы применяем процедуру спектрального отражения. 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

и ReciPSIICOS обеспечивают меньший разброс по сравнению с классическим АФЛ и методом наименьшей нормы.

Кроме того, в случае доминирующей активности трех источников, активность которых одинаково коррелирует ($r = 0.6$) внутри каждой из трех пар, предложенный подход обеспечивает существенно более высокие рабочие характеристики в задаче обнаружения этих источников и обладает наименьшими смещением и разбросом. На Рисунке 5 показаны сравнительные характеристики работы трех методов. В частности на 5.С изображены вероятности корректного обнаружения одного, двух и всех трех смоделированных источников четырьмя разными методами. Можно видеть, что обе модификации нового подхода более чем в 80% случаев обнаруживают все три активных источника. В то время как ближайший по качеству метод минимальной нормы – лишь в 40%.

Мы также применили наш подход к наборам данных MEG из двух экспериментов, включающих две разные слуховые задачи. Анализ экспериментальных наборов данных МЭГ показал, что формователи луча из семейства ReciPSIICOS, но не классические АФЛ, обнаружили ожидаемые двусторонние фокальные источники в первичной слуховой коре и обнаружили активность моторной коры, связан-

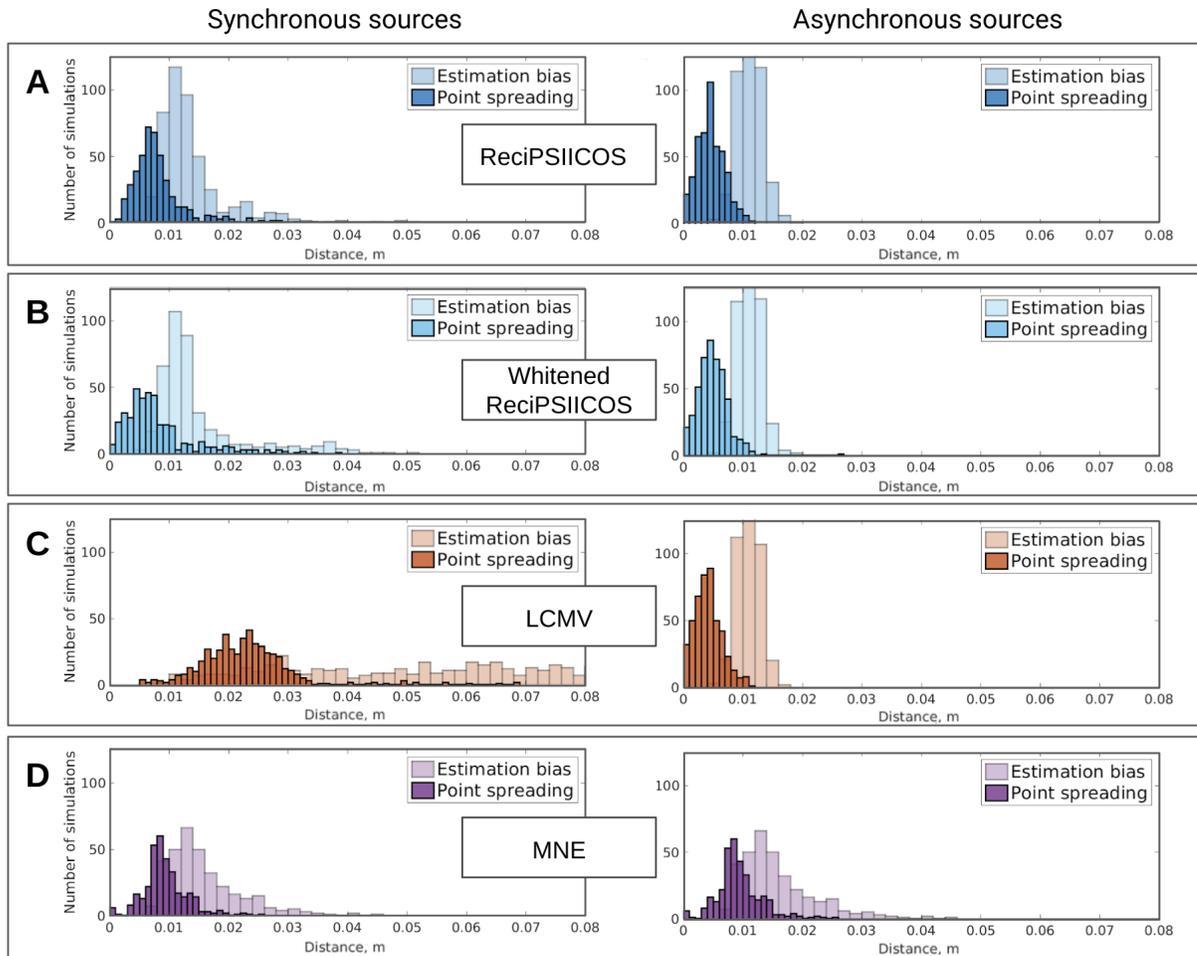


Рис. 4: Распределение смещения и разброса результата локализации для 500 Монте-Карло итераций, $\text{SNR} = 4$. Результаты вычисляются для RecipSIICOS (A), отбеленного RecipSIICOS (B), LCMV (C) и MNE (D).

ную со аудиомоторной задачей, см. Рисунок 6. В большинстве случаев MNE справлялся хорошо, но, как и ожидалось, приводил к более пространственно гладкому решению, с характерным этому методу невысоким пространственным разрешением. 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 степени коррелированности активности источников на ослабление мощности на выходе и понижения соотношения сигнал-шум классического АФЛ, как описано выражениями 6 и 7.

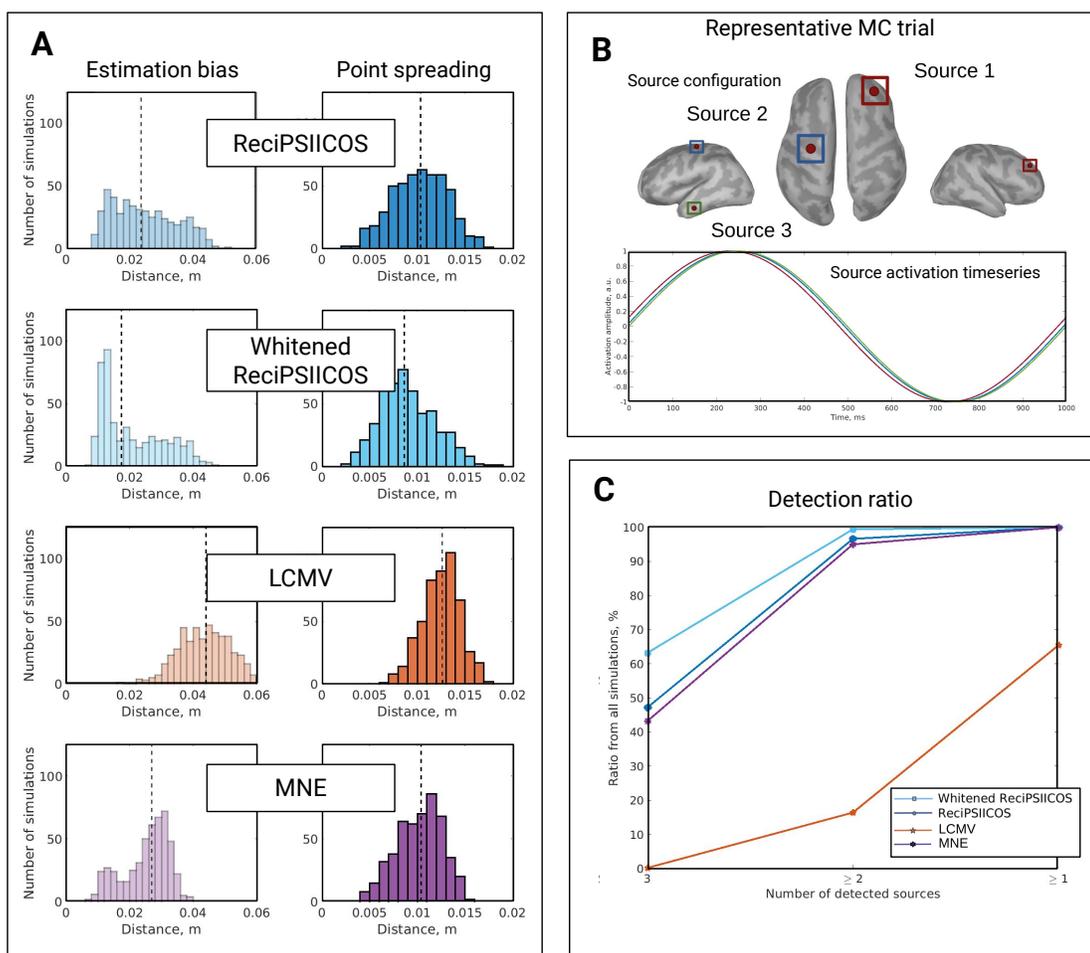


Рис. 5: Моделирование трех синхронно активных источников. **A.** Распределение двух показателей качества реконструкции: смещение оценки и значения разброса точек для четырех методов оценки источников: ReciPSIICOS, отбеленный ReciPSIICOS, LCMV и MNE. **B.** Одно репрезентативное исследование по методу Монте-Карло: случайным выбором и активацией трех кортикальных источников с синхронными синусоидальными профилями активности со средней разностью фаз $\pi/3$ и со случайным фазовым дрожанием. **C.** Распределение количества обнаруженных источников для всех итераций.

3.2 Обнаружение функциональных сетей с малой фазовой задержкой по неинвазивным измерениям активности мозга

3.2.1 Введение

Все больше данных свидетельствует о том, что коммуникация между нейронными ансамблями является определяющим свойством функционально специализирован-

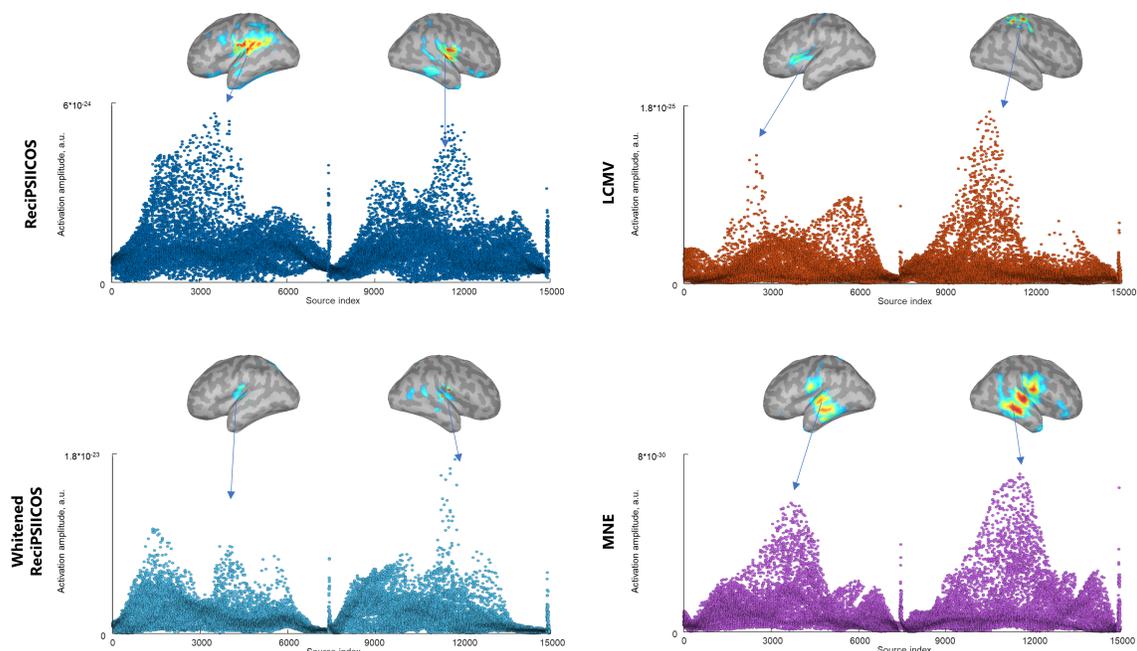


Рис. 6: Распределение мощности ASSR через 250 мс после стимула, реконструированное с помощью ReciproPSIICOS, отбеленных ReciproPSIICOS, LCMV и MNE для субъекта 2

ных сетей мозга и что такая коммуникация сопровождается синхронизацией между активностью отдельных областей мозга Varela et al. (2001); Fries (2015). Обнаружение функциональных сетей по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) и магнитоэнцефалографии (МЭГ) с использованием обычных показателей, отражающих синхронность временных рядов (таких как когерентность или значение фазовой синхронизации), осложняется наличием объемной проводимости или пространственной протечкой, если речь идет об измерениях магнитного поля при помощи МЭГ. Такие методы, как мнимая когерентность Nolte et al. (2004), индекс запаздывания по фазе Stam et al. (2007); Vinck et al. (2011) или ортогонализированные амплитудные корреляции O'Neill et al. (2015), 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 существует истинная связь с нулевой фазой, 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 (Roelfsema et al. (1997); Singer (1999); Engel A.K. (2001)). 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 генерировать почти

нулевую синхронность фазового запаздывания, как результат взаимного симметричного воздействия друг на друга [Singer \(1999\)](#); [Engel A.K. \(2001\)](#). Альтернативным сценарием является наличие третьего источника, выступающего для двух популяций [Rajagovindan and Ding \(2008\)](#). Более того, почти нулевое запаздывание также может быть связано с эффектом динамической подстройки частоты двух популяций нейронов со слегка отличающимися динамическими свойствами, что позволяет двум популяциям приспособиться к глобальному ритму [Pikovsky et al. \(2001\)](#); [Schuster and Wagner \(1989\)](#).

Предлагаемый здесь новый метод, позволяет нам смягчить нежелательные эффекты пространственной протечки и впервые обнаружить нулевые и близкие к нулю фазовые взаимодействия по неинвазивным данным. С этой целью мы обобщаем операцию проекции в M^2 -мерном пространстве-произведении сигналов сенсоров, использованную в предыдущей главе и проецируем векторизованную матрицу кросс-спектра сигналов сенсоров ортогонально подпространству \mathcal{S}_{pwr}^K , что позволяет подавить вклад пространственной утечки и при этом частично сохранить истинную составляющую взаимодействия с нулевой фазой. Далее мы решаем задачу оценки сетей как многомерную регрессионную задачу в пространстве 2-топографий, схожую с традиционной задачей поиска источников, только в данном случае формальными источниками являются элементарные сети с двумя узлами, а не сами нейрональные источники, т.е. не отдельные узлы этих сетей, а сразу пары. Такой подход позволяет достичь инвариантности в фазовой задержке временных рядов функционально связанных источников и обеспечить равномерную вероятность обнаружения сети на всем диапазоне разности фаз. Соответственно, наш подход носит название PSICOS (Phase shift invariant imaging of coherent sources). Реалистичное моделирование показывает, что PSICOS обладает лучшими детекторными характеристиками, чем ряд существующих методик обнаружения функциональных взаимосвязей по неинвазивным электрофизиологическим измерениям. Мы также иллюстрируем производительность PSICOS в применении к реальному набору данных MEG, записанному во время стандартной задачи ментального вращения. В целом, предлагаемый подход представляет собой новый метод обнаружения функциональных сетей по МЭГ / ЭЭГ, который преодолевает предыдущие ограничения и обеспечивает инвариантность к фазовой задержке. Далее приводятся основные положения новой методики и описываются некоторые результаты. Более детально с подходом можно ознакомиться в [Ossadtchi et al. \(2018\)](#).

3.2.2 Генерирующее уравнение кросс-спектральной матрицы сигналов сенсоров

Комплекснозначная время-зависимая кросс-спектральная матрица $\mathbf{C}^{XX}(t, f)$ сигналов сенсоров, соответствующая активности на частоте f определяется как корреляционная матрица вектора данных $\mathbf{x}(t)$, подверженных частотно-временному преобразованию $\mathbf{X}(t, f) = TFFT(\mathbf{x}(t))$, которая вычисляется для каждой пары (t, f) и может быть формально выражена как

$$\mathbf{C}^{XX}(t, f) = E\{\mathbf{X}(t, f)\mathbf{X}^H(t, f)\} = \Re(\mathbf{C}^{XX}(t, f)) + i \cdot \Im(\mathbf{C}^{XX}(t, f)) \quad (10)$$

Путем подстановки генерирующей модели данных $\mathbf{x}(t)$ в определение кросс-спектральной матрицы (10) с последующим представлением матричных произведе-

дений в виде суммы внешних произведений столбцов соответствующих матриц и разделением мнимой и действительной частей, аналогично тому, как это было сделано в (Ewald et al. (2014)) мы получаем:

$$\begin{aligned} \mathbf{C}^{XX}(t, f) = & \boxed{\sum_{i=1}^L \mathbf{g}_i \mathbf{g}_i^T c_{ii}^{ss}(t, f)} + \sum_{i=1}^L \sum_{j=i+1}^L (\mathbf{g}_i \mathbf{g}_j^T + \mathbf{g}_j \mathbf{g}_i^T) \Re(c_{ij}^{ss}(t, f)) + \\ & + i \cdot \left[\sum_{i=1}^L \sum_{j=i}^L (\mathbf{g}_i \mathbf{g}_j^T - \mathbf{g}_j \mathbf{g}_i^T) \Im(c_{ij}^{ss}(t, f)) \right] + \mathbf{C}^{NN}(t, f) \end{aligned} \quad (11)$$

Здесь $\mathbf{C}^{NN}(t, f) = E\{\mathbf{N}(t, f)\mathbf{N}^H(t, f)\}$ - 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 задаче. c_{ij}^{ss} - элементы кросс-спектральной матрицы источников $\mathbf{C}^{ss}(t, f) = E\{\mathbf{S}(t, f)\mathbf{S}^H(t, f)\}$, оценка которых и есть наша основная цель.

Обратим внимание, что первое слагаемое в (11) зависит только от мощности источников c_{ii}^{ss} и c_{ii}^{zz} и представляют эффект пространственной утечки (SL). Поскольку c_{ii}^{ss} и c_{ii}^{zz} 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 (Nolte et al. (2004)) 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.

Две проблемы остаются нерешенными с помощью нынешних методов. Во-первых, слагаемые в мнимой части кросс-спектра модулируются мнимой частью исходного пространства $\Im(c_{ij}(t, f))$. 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 с учетом наличия в нем дополнительных естественных шумов. Во-вторых, в то время как реальная часть кросс-спектра сенсорного пространства будет иметь максимальный вклад от любых истинных взаимодействий с нулевой фазой, она также загрязнена эффектом пространственной утечки, который отрицательно влияет на результирующее соотношение сигнал-шум.

3.2.3 Новый метод

Легко заметить, что данная проблема комплементарна той, что мы решали в предыдущем разделе, в котором нашей задачей как раз было подавить вклад в ковариационную матрицу перекрестных членов, модулируемых степенью коррелированности источников, и подчеркнуть вклад от компонент, модулируемых мощностью источников. Сейчас наша задача ровно противоположна и мы подходим к ней также с использованием проекции в M^2 - мерном пространстве-произведении

сигналов сенсоров. Однако проецируем не на \mathcal{S}_{pwr}^K , а от него, чтоб подавить вклад пространственной протечки в матрицу кросс-спектра.

Таким образом, для формирования матрицы проекции мы используем схожую процедуру с таковой описанной в предыдущем разделе и проиллюстрированную на Рисунке 3, вычисляем матрицу \mathbf{P} и ей комплементарную матрицу $\mathbf{P}^\perp = \mathbf{I} - \mathbf{P}$, которую затем и применяем к векторизованной кросс-спектральной матрице. В целом, алгоритм может быть описан следующим образом :

- Начинаем с матрицы прямой электромагнитной модели головы $\mathbf{G} = \{\mathbf{g}_{ij}\}$, $i = 1, \dots, K$, $j = 1, \dots, N$, соответствующей всем N узлам кортикальной сетки и формируем $M^2 \times N$ матрицу \mathbf{G}_{pwr} из авто 2-топографий $\mathbf{q}_{ii} = \text{vec}(\mathbf{g}_i \mathbf{g}_i^T)$, $i = 1, \dots, N$.

$$\mathbf{G}_{pwr} = [\mathbf{q}_{11}, \mathbf{q}_{22}, \dots, \mathbf{q}_{NN}] \quad (12)$$

- Формируем матрицу проекции от подпространства \mathcal{S}_{pwr}^K как $\mathbf{P}^\perp = \mathbf{I} - \mathbf{U}_R \mathbf{U}_R^T$, где $\mathbf{U}_R = [\mathbf{u}_1, \mathbf{u}_2, \dots, \mathbf{u}_R]$ - матрица первых R левых сингулярных векторов \mathbf{G}_{pwr} , определяющая R -мерное подпространство \mathcal{S}_{pwr}^K , в котором сконцентрирована основная изменчивость (мощность) компоненты пространственной протечки. Процедура и критерии выбора ранга R оператора проекции подробно описаны в [Ossadtchi et al. \(2018\)](#).
- Используем оператор проекции \mathbf{P}^\perp для подавления вклада эффекта протечки в перекрестный спектр сенсорного пространства $\text{vec}(\mathbf{C}^{XX})(t, f)$:

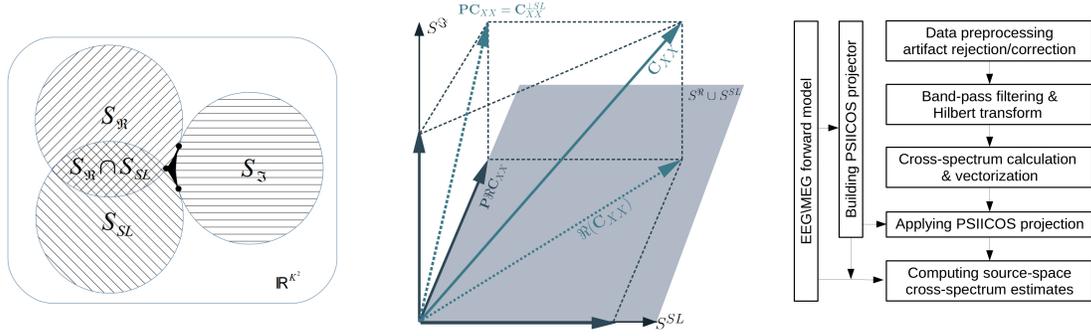
$$\text{vec}(\mathbf{C}^{XX})^{\perp SL}(t, f) = \mathbf{P}^\perp \text{vec}(\mathbf{C}^{XX})(t, f) \quad (13)$$

Уравнение 14 напоминает уравнение наблюдения сигналов сенсоров в первой части этого раздела работы, 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 нейронных популяции на коре головного мозга.

Данную задачу можно решать различными методами, от простого сканирования при помощи методов семейства MUSIC (Multiple signals classification) [Mosher and Leahy \(1999b\)](#) до решения глобальной оптимизационной задачи с учетом модели структурного коннектома и навязывания гладкости профиля изменчивости во времени степени синхронизации конкретной сети, что можно достичь с использованием смешанных норм. Здесь, однако, мы ограничимся простым MUSIC методом, вычисляя косинус угла между спроецированными 2-топографиями \mathbf{q}_{ij}^\perp и спроецированным и векторизованным срезом матрицы кросс-спектра для каждого момента времени t и для фиксированной частоты f $\text{vec}(\mathbf{C}^\perp(t, f))$:

$$\rho_{ij}(t) = \langle \mathbf{q}_{ij}^\perp / \|\mathbf{q}_{ij}^\perp\|, \text{vec}(\mathbf{C}^\perp(t, f)) / \|\text{vec}(\mathbf{C}^\perp(t, f))\| \rangle \quad (15)$$

Вдохновленные идеей рекурсивно-применяемого RAP-MUSIC [Mosher and Leahy \(1999a\)](#) здесь после выполнения полного сканирования по $N(N - 1)$ элементарным 2-сетям, мы выбираем пару (i_0, j_0) с максимальным значением $\rho_{ij}(t)$, так что $(i_0, j_0) = \text{argmax} \rho_{ij}(t)$ и проецируем наши данные и 2-топографии в пространство



(a) Диаграмма Венна взаимоотношения подпространств, на которые можно разложить кросс-спектральную матрицу. (b) Векторная диаграмма PSIICOS проекции. (c) Конвейер обработки данных.

Таким образом, подавив вклад компоненты пространственной утечки (или объемной проводимости в случае с ЭЭГ) мы 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

$$vec(\mathbf{C}^\perp)(t, f) = \sum_{i=1}^L \sum_{i \neq j, j=1}^L \mathbf{q}_{ij}^\perp c_{ij}^{ss}(t, f) + \epsilon(t, f) \quad (14)$$

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

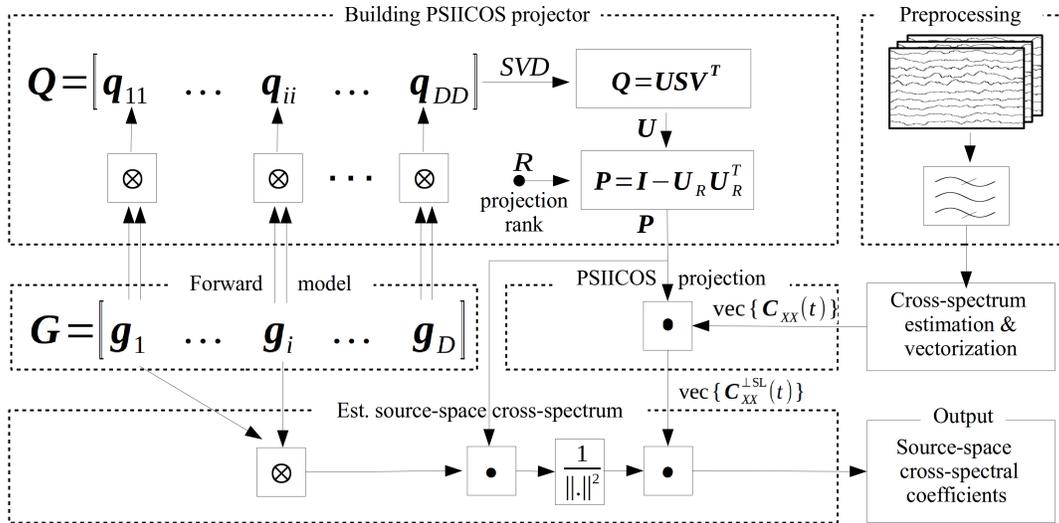


Рис. 7: Графическое представление методики PSIICOS

ортогональное $\mathbf{q}_{i_0j_0}^\perp$ и повторяем процедуру сканирования с последующим поиском максимума. Итерации останавливаются после того, как наблюдаемое значение $\max \rho_{ij}(t)$ оказывается ниже порога $\theta = 0.7$, значение которого мы вывели эмпирически.

3.2.4 Результаты

На Рисунке 8 представлен результат применения оператора проекции к 2-топографиям, оказывающим вклад в действительную и мнимую компоненты кросс-спектра, соответствующие 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 8.а) и с) изображены нормы исходных (до проекции) 2-топографий соответствующие трем перечисленным составляющим (см. также 11), 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. Аналогичные графики, но для спроецированных 2-топографий приведены на панелях b) и d). Как видно из приведенных диаграмм, компонента, отвечающая за объемную проводимость (облако желтых точек), оказывается более чем в 10 раз ослаблена проекцией и практически 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.

Для исследования свойств нового метода и сравнения его с существующими подходами мы провели серию численных экспериментов с использованием реалистичного моделирования. Детали моделирования и результаты подробно изложены в [Ossadtchi et al. \(2018\)](#), здесь мы опишем лишь несколько ключевых результатов.

Было проведено Монте-Карло исследование, в котором генерировалась одна сеть с двумя узлами, активная на половине исследуемого временного окна. Узлы сети при каждой итерации находились в случайных позициях. Моделировались два сценария фазовой связности. В первом разница фаз осцилляций была равна 0.2π , а во втором - $\pi/2 - 0.2\pi$. Задача состояла в детектировании сети и обнаружении ее узлов из синтетических МЭГ данных, которые формировались из активности сети в смеси с аддитивным реалистичным пространственно окрашенным шумом, порождаемым активностью множества нейронных популяций. Предлагаемый подход сравнивался с тремя другими методами, наиболее часто применяемыми для анализа функциональных связей в ЭЭГ и МЭГ данных, DICS, iDICS and MNE GCS.

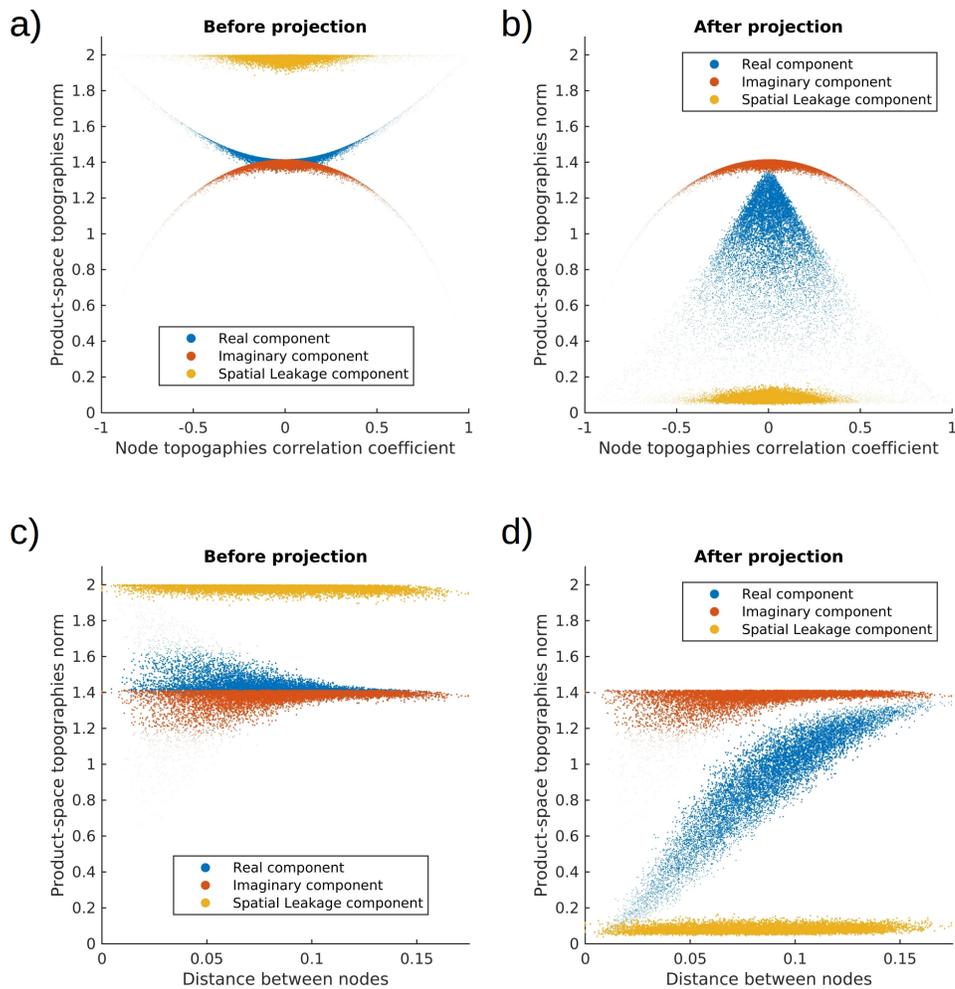


Рис. 8: Нормы топографии пространства-произведения для трех подпространств кросс-спектра сигналов сенсоров до и после проекции PSIICOS в зависимости от коэффициента корреляции исходных топографий связанных узлов (панели а) и б)) и расстояния между парой элементарных узлов сети (панели с) и d)). Перед 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.

Рабочие характеристики методов оценивались при помощи Precision-Recall и ROC кривых. Сеть считалась корректно обнаруженной, если расстояние от каждого из ее истинных узлов до соответствующего узла сети, обнаруженного алгоритмом не превышало 1 см.

Как видно из Рисунка 9 PSIICOS демонстрирует существенно более высокие по сравнению с тремя существующими подходами рабочие характеристики в ши-

роком диапазоне соотношений сигнал-шум как при как малой так и максимальной фазовой задержке.

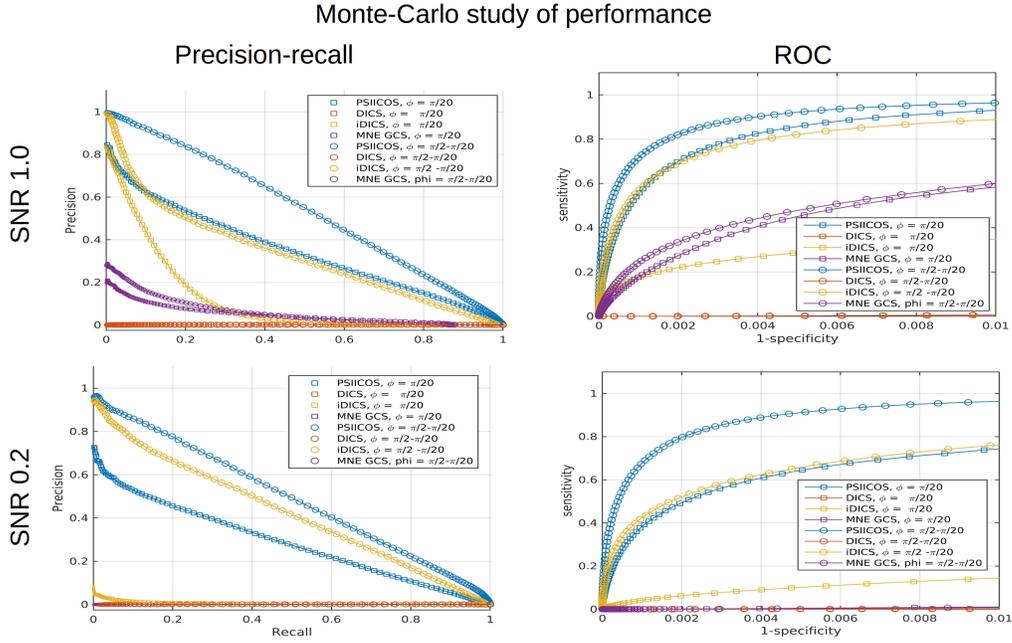


Рис. 9: PR кривые (a,c) и ROC (b,d) кривые, сравнивающие качество работы детекторов сети; PSIICOS - DICS, iDICS и GCS MNE подходы для двух разных уровня шума.

Далее мы смоделировали три сети с узлами, расположенными в разных полушариях. Эти сети активировались в разные перекрывающиеся окна анализируемого интервала времени, как показано на Рисунке 10. Как и прежде мы рассмотрели два фазовых угла запаздывания и два уровня шума в данных. Результаты работы 4-х алгоритмов для 4-х условий показаны на Рисунке 11. Как видно из приведенных графиков, PSIICOS надежно обнаруживает все три сети во всех смоделированных условиях. Также удастся оценить временные окна, в которых активна каждая из сетей, см. Рисунок 12.

Освобождение действительной части кросс-спектра от вклада пространственной протечки при помощи предлагаемой операции проекции позволяет обеспечить инвариантность рабочих характеристик детектора сетей к величине фазового сдвига между активностью функционально связанных популяций. Рисунок 13 демонстрирует результат моделирования работы детектора для сетей с различными фазовыми задержками. На графиках представлены три кривые, соответствующие детектору, работающему только по спроецированной от пространственной утечки действительной, только по мнимой и по спроецированному комплексному кросс-спектру. 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 протечки при помощи PSIICOS

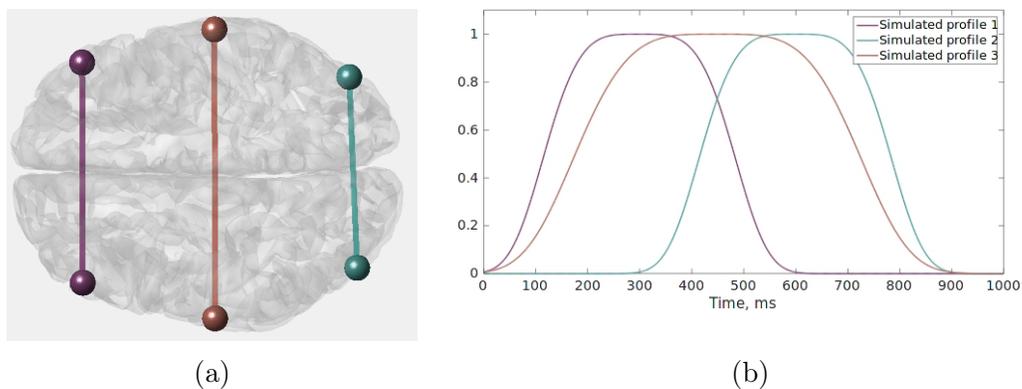


Рис. 10: Тест с тремя парами синхронных источников а) - пространственная структура сетей, б) - временные профили активности трех сетей.

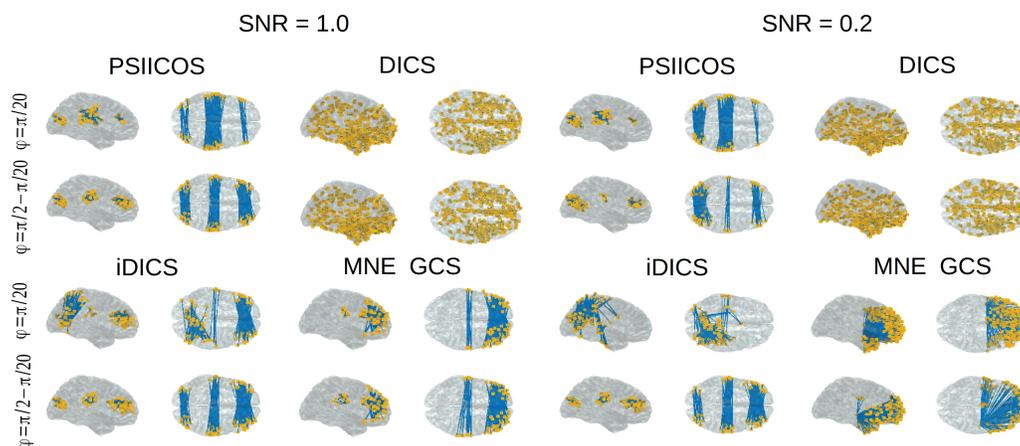


Рис. 11: Пространственная структура сетей, восстановленная при помощи 4-х методов для двух разных значений фазового сдвига и уровня шума.

проекции. Использование и мнимой и очищенной действительной компонент позволяет существенно ослабить зависимость рабочих характеристик от фазового угла синхронизации.

Наконец, мы применили 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 14, пространственные и временные характеристики некоторых из них приведены на Рисунке 15.

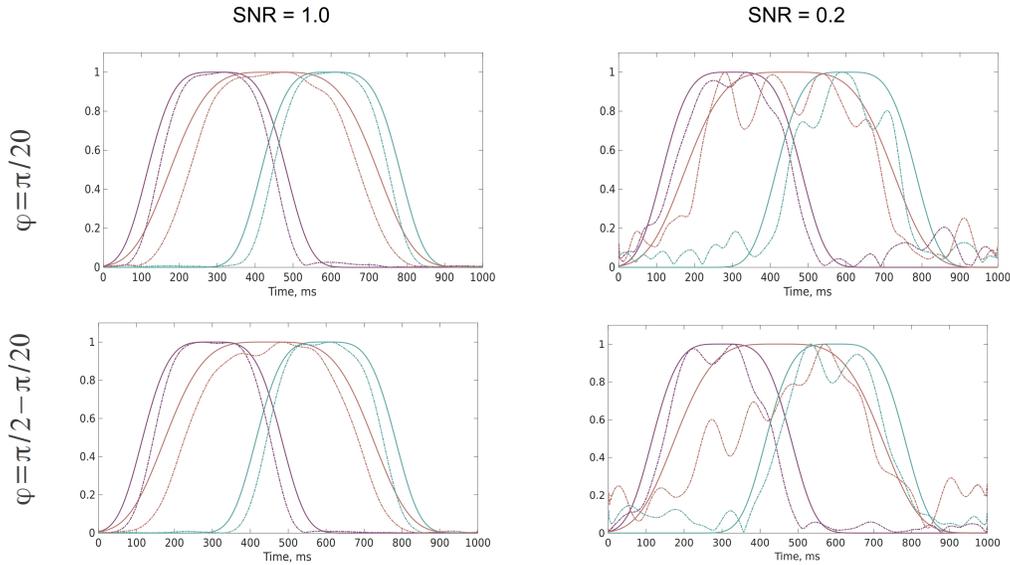


Рис. 12: Временные профили активности каждой из трех сетей, оцененные при помощи PSIICOS, наложенные на истинные профили интенсивности коммуникации внутри каждой их сетей.

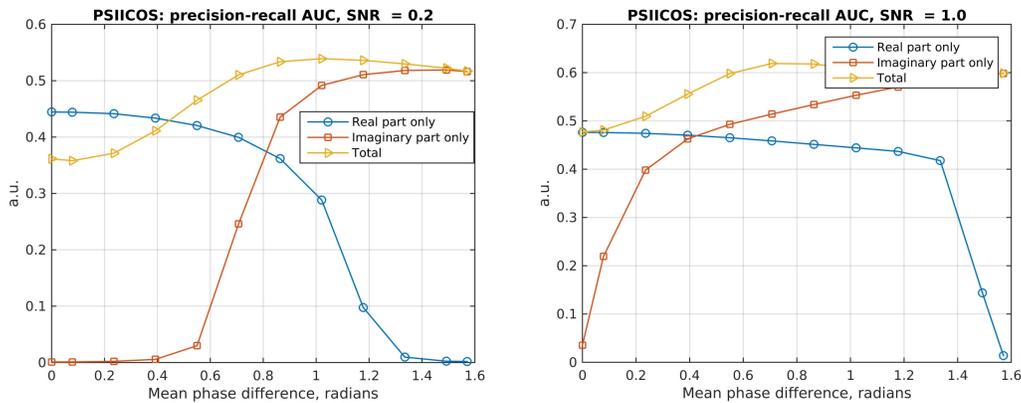


Рис. 13: Рабочие характеристики детектора сетей

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

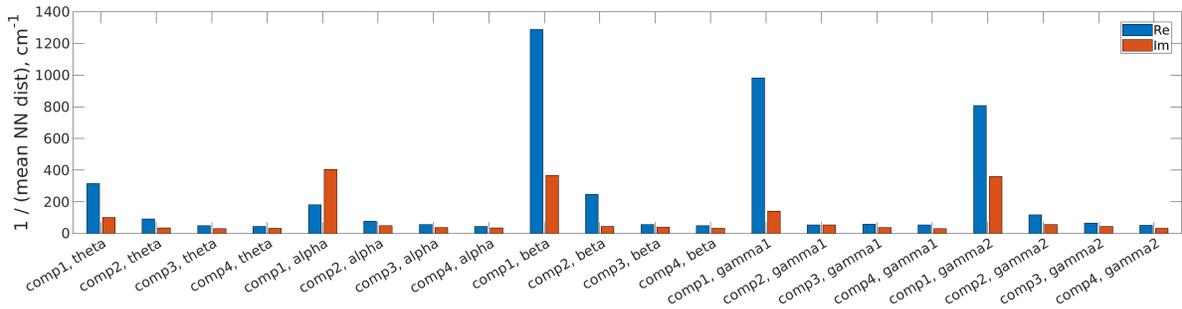


Рис. 14: Результаты бутстрэп анализа воспроизводимости сетей. Для оценки воспроизводимости результатов сканирования при помощи процедуры MUSIC проводился многократный выбор подмножества эпох данных с последующим вычислением тензора кросс-спектра путем усреднения по этим эпохам, к которому затем применяется 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.

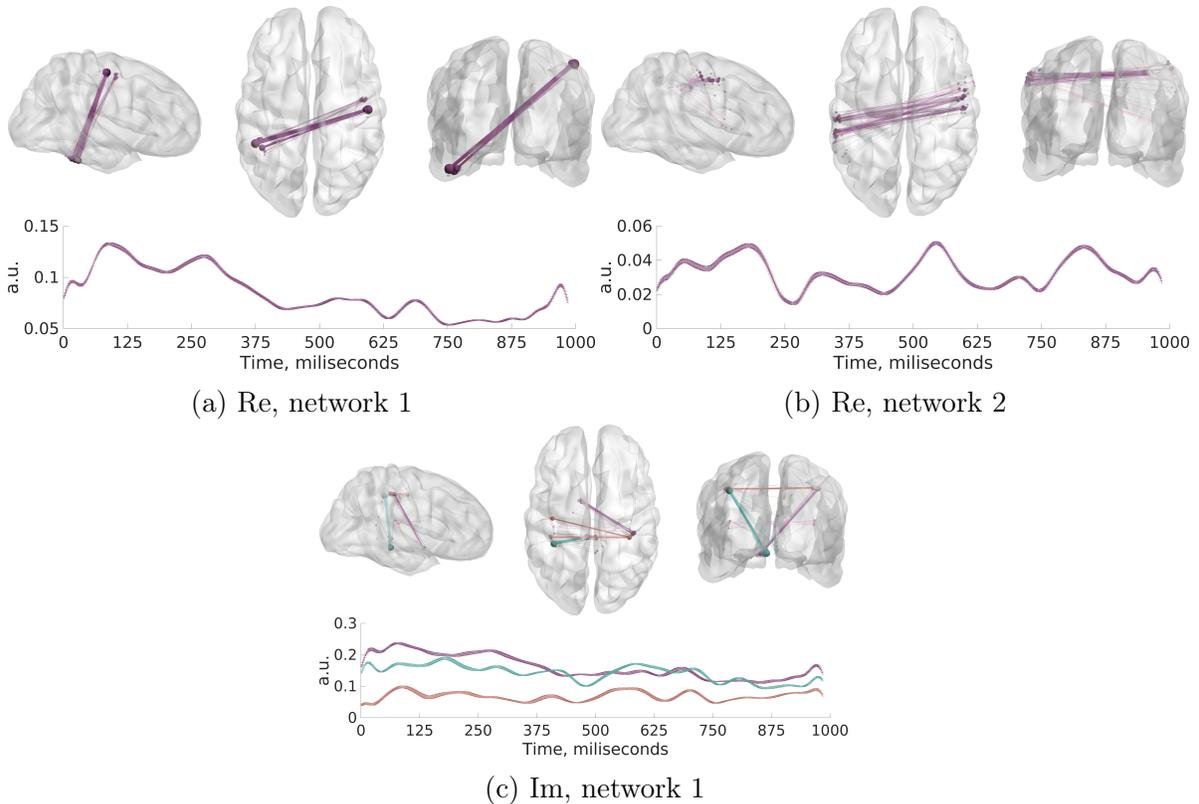


Рис. 15: Пространственная и временная динамика наиболее воспроизводимых сетей, наблюдаемых в бета (16-24 Гц) диапазоне.

4 Новые методы обработки в применении к диагностике эпилепсии

4.1 Эффективный биомиметический метод обнаружения интриктальных разрядов (спайков) в многоканальных записях электрической активности головного мозга.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических расстройств. В сочетании с такими клиническими проявлениями, как судороги, это расстройство характеризуется специфичными всплесками ЭЭГ/МЭГ-активности – так называемыми между-дорожными спайками, обусловленными синхронной активностью групп нейронов в эпилептогенных областях мозга (Staley and Dudek, 2006). Интриктальные спайки (это принятый в РФ медицинский термин) считаются достоверным биомаркером эпилепсии, который возможно выявлять неинвазивно и использовать для локализации ирритативной зоны. Разработка алгоритмов автоматического обнаружения спайков востребована в связи с тем, что традиционному ручному анализу сопутствуют такие недостатки, как большие временные затраты и низкая согласованность результатов детекции спайков между экспертами (Webber et al., 1993; Hostetler et al., 1992; Halford et al., 2013; Scheuer et al., 2017).

Существующие подходы к автоматическому детектированию спайков включают в себя миметические методы на основе декомпозиции формы спайка на составные элементы (Gotman and Gloor, 1976; De Oliveira et al., 1983; Faure, 1985; Glover et al., 1986; Gotman and Wang, 1991, 1992; Dingle et al., 1993; Keshri et al., 2011; Liu et al., 2013); методы с применением математической морфологии Nishida et al. (1999); сравнение с образцом (template matching), а также методы на основе вейвлет-разложения или разложения на независимые компоненты Ossadtchi et al. (2004a). Недавно был разработан новый подход быстрого параметрического сопоставления кривых (fast parametric curve matching, FPCM (Kleeva et al., 2022), базирующийся на ограниченной модели сплайнов и характеризующийся миметическими принципами и независимостью от масштаба. В рамках этого метода форма спайка $s(t)$ определяется двумя линейными сегментами и параболой, см. Рисунок 16 :

$$s(t) = \begin{cases} c_1 t + c_2 & \text{if } -N_1 \leq t \leq 0, \\ c_3 t + c_4 & \text{if } 0 \leq t \leq N_2, \\ c_5 t^2 + c_6 & \text{if } N_2 \leq t \leq N_2 + N_3, \end{cases} \quad (16)$$

$$(17)$$

где c_1 и c_3 соответствуют наклону линейных сегментов пика спайка, c_2 и c_4 – отрезкам, c_5 масштабирует параболическую кривую, аппроксимирующую волну, а c_6 – соответствующий отрезок.

Для фитинга морфологической модели \mathbf{B} осуществляется минимизация остаточной квадратичной ошибки. Коэффициенты полиномиального сплайна соответствуют решению следующего уравнения:

$$\mathbf{c}(t) = \operatorname{argmin} (\|\mathbf{B}\mathbf{c} - \mathbf{x}(t)\|^2), \quad (18)$$

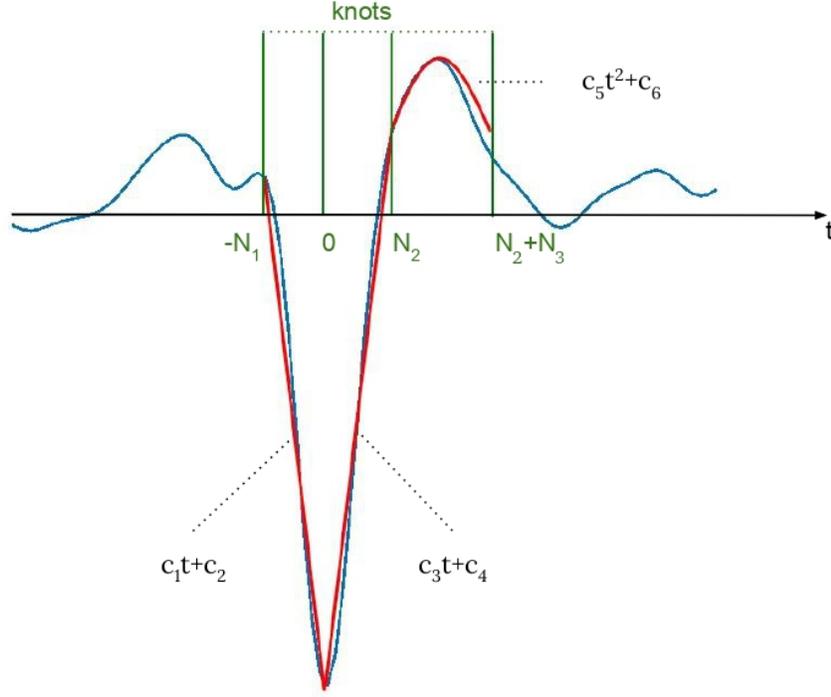


Рис. 16: Параметризация формы спайка (синий) с помощью сплайна (красный)

где $\mathbf{x}(t)$ – сегмент данных ЭЭГ/МЭГ вокруг пика спайка, $\mathbf{c}(t)$ – вектор коэффициентов сплайна для указанного сегмента, а \mathbf{B} – матрица морфологической модели. Построение морфологической модели \mathbf{B} реализуется следующим образом. В качестве первого шага определяются три элемента прямой модели, соответствующие трем элементам (первый сегмент пика, второй сегмент пика и волна):

$$\mathbf{A}_1 = \begin{bmatrix} -N_1 & 1 \\ -N_1 + 1 & 1 \\ -N_1 + 2 & 1 \\ \dots & \dots \\ -1 & 1 \end{bmatrix} \mathbf{A}_2 = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 1 \\ 2 & 1 \\ \dots & \dots \\ N_2 - 1 & 1 \end{bmatrix} \mathbf{A}_3 = \begin{bmatrix} (\frac{N_3}{2})^2 & 1 \\ (\frac{N_3 - 1}{2})^2 & 1 \\ (\frac{N_3 - 2}{2})^2 & 1 \\ \dots & \dots \\ (\frac{N_3 - 2}{2})^2 & 1 \\ (\frac{N_3 - 1}{2})^2 & 1 \\ (\frac{N_3}{2})^2 & 1 \end{bmatrix} \quad (19)$$

где \mathbf{A}_1 и \mathbf{A}_2 соответствуют линейным сегментам, а \mathbf{A}_3 – волне. Первая колонка каждой матрицы представляет абсциссу, возведенную в степень сплайна, где N_1 , N_2 – исходно заданная длительность линейных сегментов в отсчетах, а N_3 – длительность медленной волны. Сплайн может быть представлен как $\mathbf{x} = \mathbf{B}\mathbf{c}$, где

$$\mathbf{B} = \begin{bmatrix} \mathbf{A}_1 & 0 & 0 \\ 0 & \mathbf{A}_2 & 0 \\ 0 & 0 & \mathbf{A}_3 \end{bmatrix} \quad (20)$$

Для совпадения последнего элемента первого линейного сегмента с первым элементом второго линейного сегмента и для совпадения последнего элемента второго линейного сегмента с первым элементом волны модель дополняется дополнительными граничными условиями.

Коэффициенты, соответствующие трем частям параметризованного спайка, получаются на основе свертки указанной морфологической модели и временных рядов, соответствующих ЭЭГ/МЭГ-данным с каждого канала. Окончательное решение о том, является ли профиль-кандидат спайком, принимается на основе набора логических предикатов. Например, для спайков с отрицательной полярностью ожидается, что пик направлен в сторону отрицательных значений ($c_1(t) < 0$ и $c_3(t) > 0$); вершина пика находится ниже нуля ($h_p(t) = c_4(t) < 0$); волна направлена вверх ($h_w(t) = c_5(t) < 0$); вершина волны находится выше нуля ($c_6(t) > 0$); высота пика больше высоты волны как минимум в α раз ($|h_p(t)| > \alpha|c_6(t)|$). Дополнительным критерием отбора спайков является требование к многоканальности, то есть к минимальному числу каналов, на которых должен присутствовать спайк. Важным свойством представленного алгоритма является его независимость от масштаба. Исходное определение длины линейных сегментов и волны позволяет детектировать спайки различной морфологии.

Диаграмма метода приведена на рисунке 17. На основе словесного описания создается модель смешанных сплайнов и формулируется набор логических предикатов. После проецирования матрицы смешанной модели сплайна из уравнений ограничений непрерывности, вводящих ограничения непрерывности, матрица модели сплайна инвертируется с использованием SVD, и формируются КИХ-фильтры для быстрого вычисления коэффициентов сплайна для каждой временной точки при помощи высокоэффективной операции свертки. После этого приведенные сплайн-коэффициенты преобразуются обратно в вектор интерпретируемых коэффициентов $c(t)$ и для каждого временного интервала оценивается остаточная ошибка вместе с логическими предикатами. Обе операции легко векторизуются, что существенно повышает вычислительную эффективность метода.

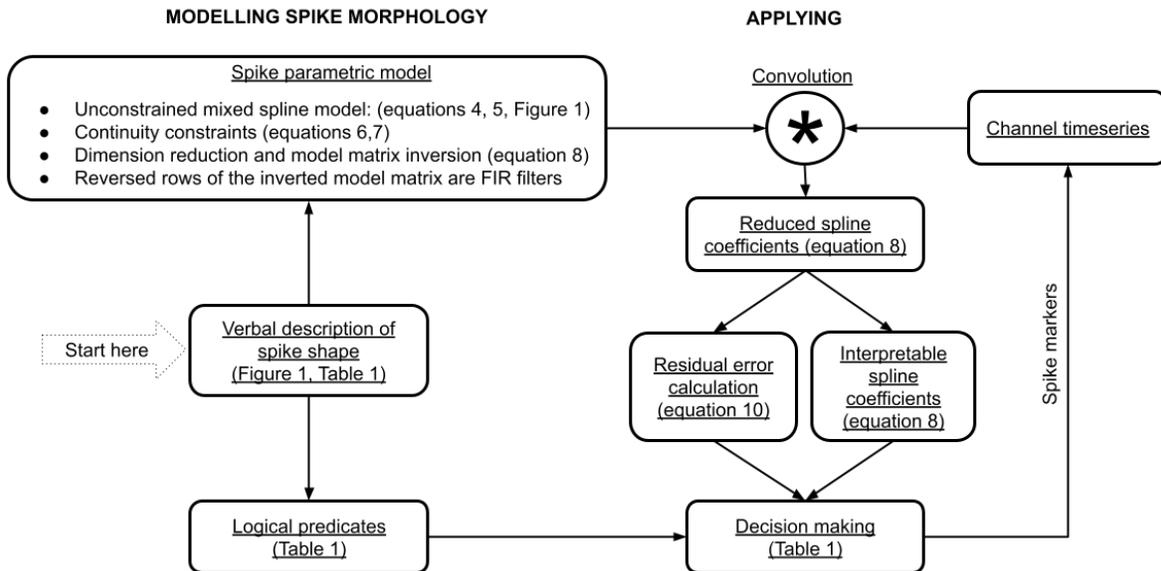


Рис. 17: Конвейер обработки данных при помощи FPCM.

Сначала алгоритм FPCM был протестирован на наборе реалистичных модельных данных, в которых три мозговые структуры (правая передняя поперечная височная извилина, левая теменная кора и левая парагиппокампальная извилина) генерировали спайки различной формы. Для оценки устойчивости алгоритма к артефактам часть эпох данных сопровождалась артефактами, исходящими из других зон. Амплитуда этих артефактов определяла соотношение сигнал-шум (SNR) модельных данных, см. Рисунок 18.

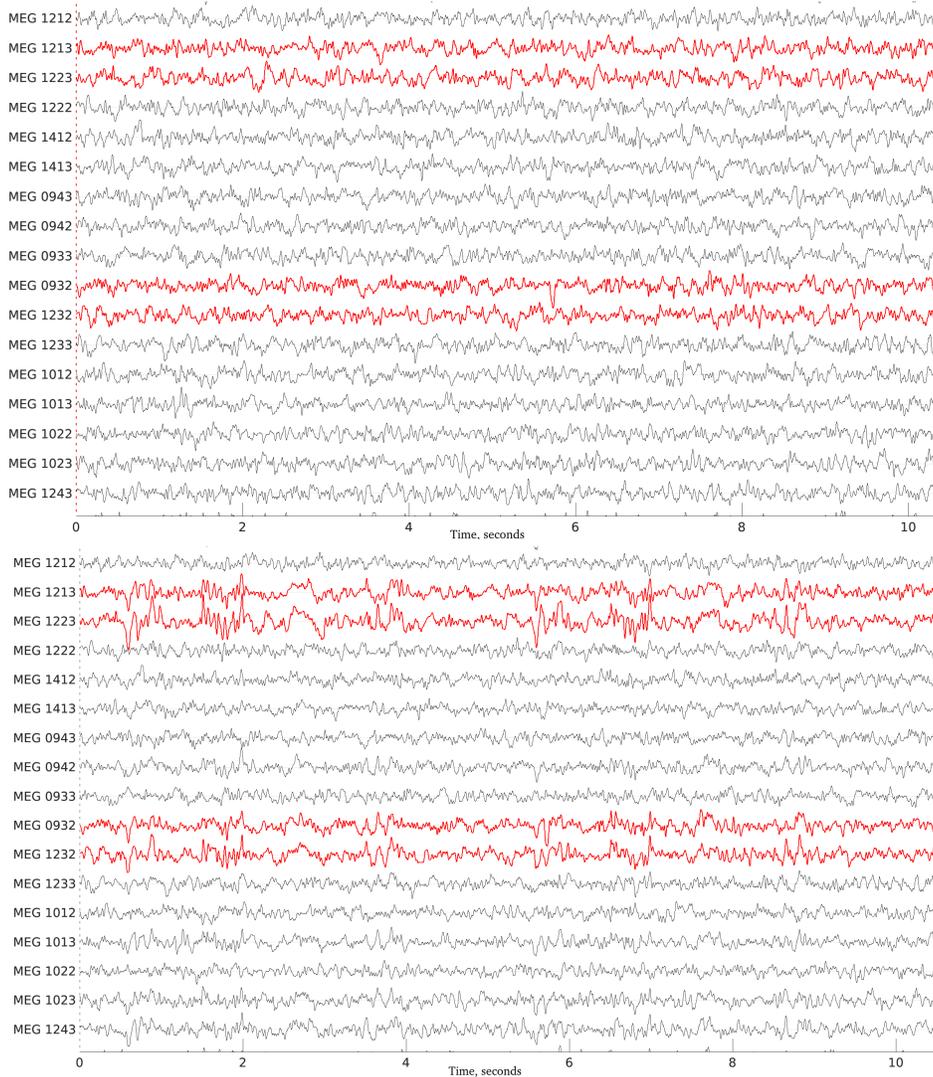
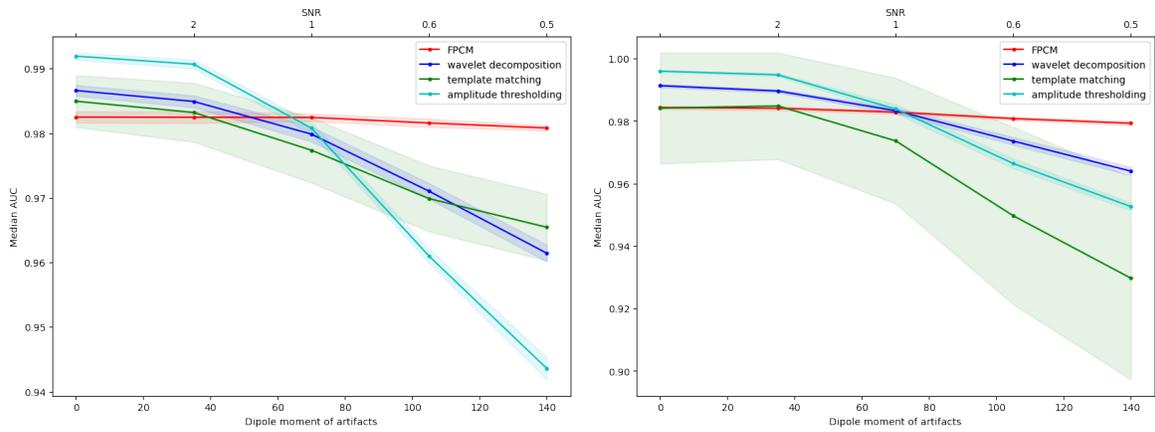


Рис. 18: Пример модельных данных с минимальной и максимальной амплитудой артефактов соответственно.

Применение алгоритма FPCM к модельным данным и его сопоставление с двумя стандартными подходами – согласованной фильтрации и вейвлет-разложением – превосходство предлагаемого подхода по критериям ROC AUC для всех SNR и устойчивость к высокоамплитудным артефактам см. Рисунок 19. Начиная с SNR=1 FPCM превосходит стандартные подходы, демонстрируя наивысшее значение AUC (98.2441) против AUC = 97.9853 для вейвлет-разложения и AUC = 97.7368 для согласованной фильтрации.



(a) Градиентометры

(b) Магнитометры

Рис. 19: Значения ROC AUC в зависимости от соотношения сигнал-шум (SNR)

Пространственные характеристики обнаруженных очагов генерации межсудорожных спайков соответствовали моделируемым, см. Рисунок 20.

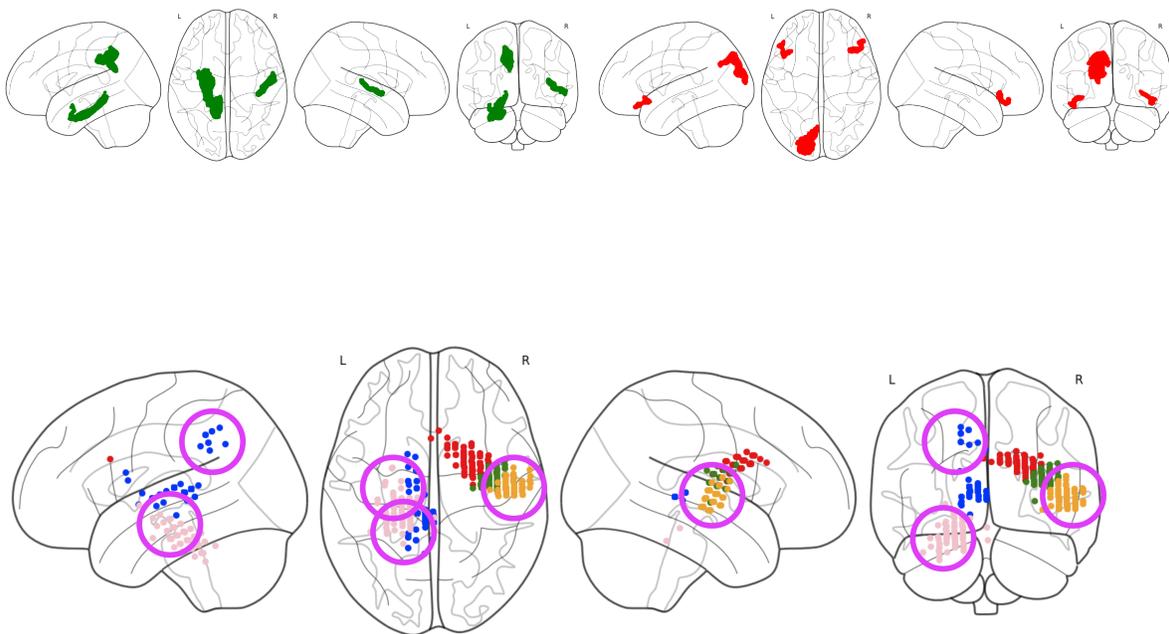


Рис. 20: (a) Зоны моделируемых спайков. (b) Зоны моделируемых артефактов. (c) Результаты локализации спайков, детектированных с помощью FPCM.

Применение алгоритма FPCM к реальным данным трех пациентов с фармако-резистентной эпилепсией позволило детектировать спайки, соответствующие истинным ирритативным зонам. В качестве примера мы приводим здесь Рисунок 21, на котором изображены результаты локализации интериктальных разрядов,

обнаруженных при помощи FPCM.

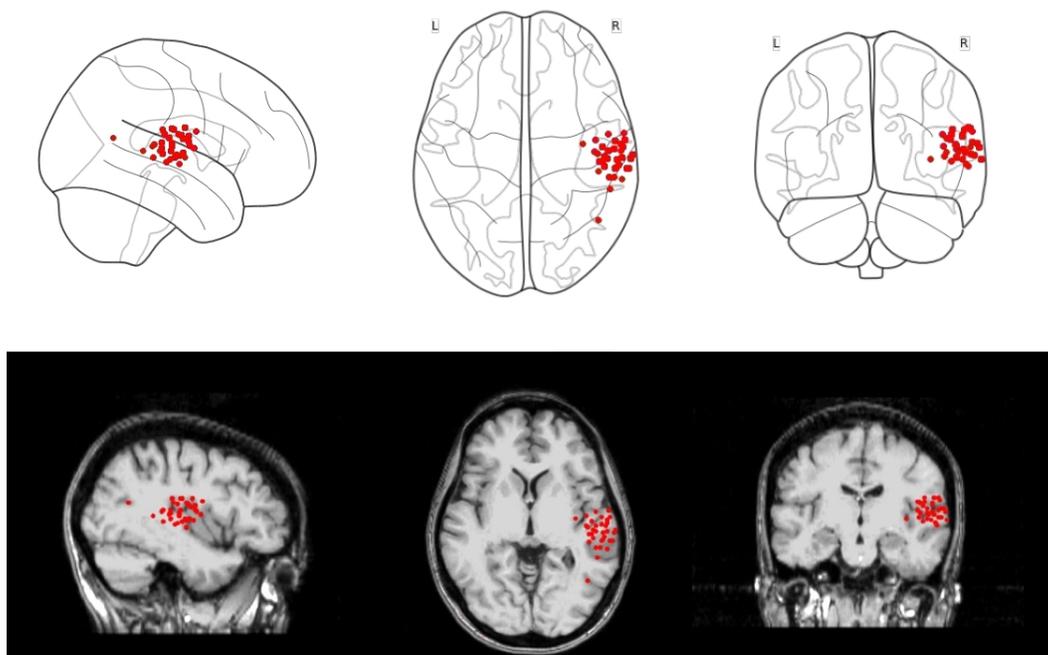


Рис. 21: Пример локализации спайков пациента.

Чтобы продемонстрировать устойчивость метода FPCM к спонтанным высокоамплитудным артефактам, мы применили FPCM и два других широко используемых подхода к данным ЭЭГ, записанным у пациента в отделении интенсивной терапии. Этот короткий набор данных включал 12 каналов с 11 обнаруженными вручную пиками которые возникли в 2 различных момента времени и были зарегистрированы на нескольких каналах одновременно. Всего было вручную обнаружено 11 интериктальных разрядов (см. рис. 22).

Предложенный метод FPCM обнаружил 7 истинных всплесков и 2 ложных всплеска. В результате были обнаружены оба истинных момента времени и один ложный разряд на одном канале в ложный момент времени за 1 минуту данных. В работе FPCM не использовался порог по абсолютной величине пика. Таким образом, продемонстрированная чувствительность составляет 77,78%, если задача заключается в обнаружении всплесков в каждом канале независимо, и 100%, если мы стремимся обнаружить только моменты времени, когда возникают искомые разряды. Обратите внимание, что FPCM также обнаружил одно ложно-положительное событие низкой амплитуды, что связано с тем, что FPCM работает исключительно на основе параметра формы, а не абсолютной величины.

Подход на основе вейвлет-преобразования оказался слишком чувствительным к высокоамплитудным артефактам и не смог обнаружить ни одного из истинных всплесков (чувствительность была равна 0 %). В то же время были найдены 63 ложных разряда. В итоге были ложно детектированы 21 момент времени в течение 1 минуты.

Для метода согласованной фильтрации мы использовали несколько шаблонов, основанных на пиках, ранее обнаруженных с помощью FPCM. Хотя использование

методики согласованной фильтрации позволило обнаружить некоторые из истинных событий (4 истинно положительных результата), было пропущено 7 разрядов и 41 сегмент был ошибочно отмечен как разряд. Результирующая чувствительность оказалась равной 36,36 %.

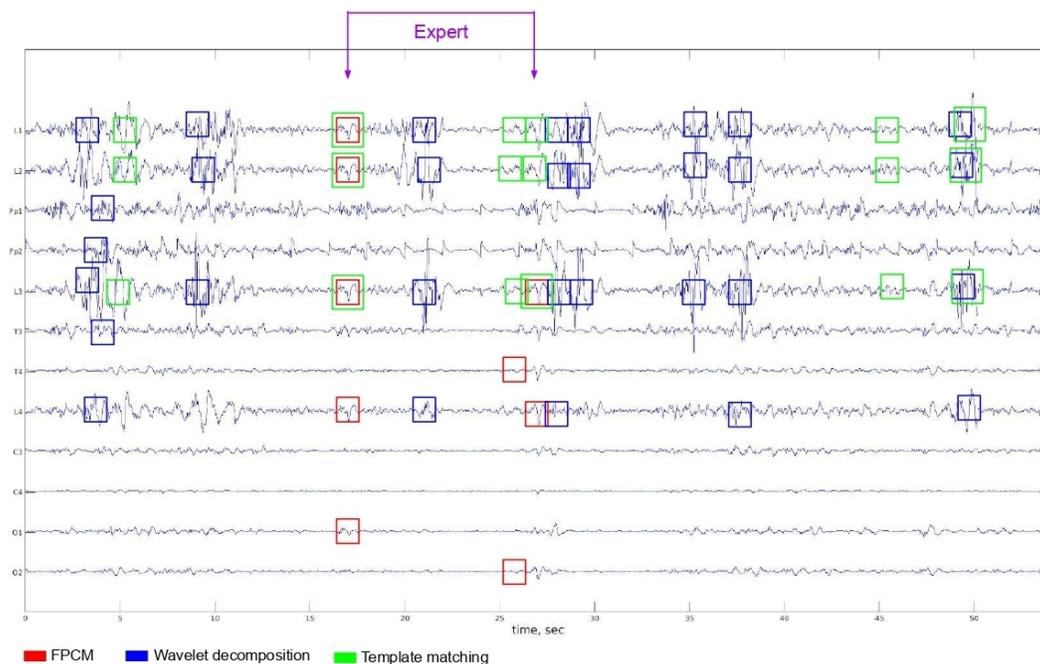


Рис. 22: Сравнение разрядов, обнаруженных средствами FPCM, метода на основе вейвлет-преобразования и методики согласованной фильтрации. Фиолетовые стрелки отмечают обнаруженные экспертом интериктальные разряды. Временные ряды также демонстрируют большие высокочастотные артефакты, которые скрывают значительно менее заметные искомые события, отмеченные экспертом.

Применение FPCM к зашумленным данным ЭЭГ человека и к эпилептической активности мозга крысы, зарегистрированной инвазивно, продемонстрировало превосходство этого алгоритма над стандартными подходами, что говорит об универсальности разработанного метода. Таким образом, поскольку описанный алгоритм характеризуется невысокой вычислительной сложностью, устойчив к высокоамплитудным артефактам и обеспечивает гибкость описания морфологии спайков, он успешно дополняет арсенал существующих средств анализа данных с межсудорожной активности.

4.2 Модель бегущих волн для анализа локальной динамики распространения интериктальных разрядов и ее применение к определению эпилептогенной зоны

В данном разделе приведено краткое содержание нового метода решения обратной задачи ЭЭГ/МЭГ, использующий в основе предположение о волновом характере распространения нейронной активности. Мы исследовали свойства метода с помощью реалистичного моделирования. Затем мы применили предложенный алгоритм

к интериктальным разрядам в МЭГ записях пациентов с эпилепсией. Помимо применения к анализу интериктальных разрядов, предложенный метод может быть использован для исследования любых нейронных процессов, которые предполагают волновое распространение активности по коре головного мозга. Более подробно метод описан в [Kuznetsova and Ossadtchi \(2022\)](#).

4.2.1 Модель данных

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

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

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

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

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

4.2.2 Базисные волны

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

Для простоты мы определяем количество активных кортикальных источников вдоль каждого пути распространения как равное количеству наблюдений, сделанных за время события: $N_s = T \cdot fs$, где T — продолжительность события в секундах, fs — частота дискретизации. 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 каждого направления распространения матрица временных рядов источников \mathbf{S}^d формируется из строк:

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

Положения источников $\mathbf{p}_d = [\mathbf{r}_d^1, \dots, \mathbf{r}_d^{N_s}]$ в каждом конкретном случае зависят от индивидуальной анатомии, положения исходного источника $\mathbf{v}_s = [x_s, y_s, z_s]$ и скорости распространения волны. Для каждой базисной волны нам нужно найти путь на графе с N вершинами, соединенными в соответствии с матрицей смежности \mathbf{A} , определенной 3-D моделью коры. Для заданного начального положения на коре с N_d ближайшими соседями мы определяем N_d базисных волн, распространяющихся в направлениях этих ближайших соседей. Для удобства анализа в практических приложениях мы не добавляем новые вершины или ребра к графу, соответствующему модели коры. Ограничением этого подхода является тот факт, что количество направлений распространения 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 [Nasiotis et al. \(2017\)](#).

В работе мы подробно описываем алгоритм генерации путей распространения для стартовой точки \mathbf{v}_s . Мы генерируем наборы базисных волн для разных скоростей распространения: от 0.3 до 1.5 м/с [Alexander et al. \(2015\)](#).

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

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

4.2.3 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 мы

ищем наиболее разреженное решение, которое описывает данные и соответствует небольшому количеству четко определенных доминантных направлений распространения.

Чтобы найти вклад каждой вычисленной заранее базисной волны в МЭГ данные, мы использовали метод LASSO [Tibshirani \(1996\)](#), с дополнительным ограничением на то, что коэффициенты LASSO должны быть положительными. Так как мы рассматриваем многоканальную задачу, мы векторизовали матрицу данных \mathbf{X} и базисных волн на сенсорах. Задача оптимизации формализуется уравнением:

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

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

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

Затем данная процедура применяется ко всем наборам генерированных 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. Мы определяем область интереса (ROI) в первом приближении с помощью алгоритма дипольной подгонки RAP-MUSIC [Mosher and Leahy \(1999a\)](#). Чтобы повысить точность решения, мы сканируем ROI, используя попадающие туда узлы коры в качестве отправных точек, и сравниваем решения при помощи метрики R^2 .

4.2.4 Основные результаты

В данной работе мы предложили методологию неинвазивного исследования тонкой пространственно-временной структуры межприступных разрядов, наблюдаемых в МЭГ данных пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии. Сначала мы изучили свойства алгоритма на реалистичных моделях.

Затем мы использовали разработанный алгоритм для анализа локального распространения межприступных разрядов пациентов с эпилепсией. Предварительные результаты работы с данными пациентов продемонстрировали, что разряды, приходящие из эпилептогенной зоны, демонстрируют большее качество подгонки волновой модели, чем разряды из других областей.

Мы считаем, что информация о пространственно-временной динамике распространения межприступной активности в будущем может оказаться полезной для планирования более щадящего хирургического вмешательства.

В данной работе мы рассматривали как в модельных, так и в реальных данных только случай фокальной эпилепсии, предполагая, что межприступный разряд генерируется хорошо локализованной областью коры и далее локально распространяется в соответствии с механизмом бегущей волны. Мы не рассматривали случай

генерализованных межприступных разрядов, зачастую вовлекающих более глубокие структуры мозга, так как именно в сценарии фокальной эпилепсии применение разработанного алгоритма имеет практический смысл, позволяя получить дополнительную информацию для локализации эпилептогенной зоны.

4.2.5 Результаты на модельных данных

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

Далее мы оценили качество восстановления моделируемой скорости распространения. Мы построили соответствие истинных модельных значений скорости распространения и значений, полученных в результате работы алгоритма, для различных SNR . Для $SNR = 1$ алгоритм имеет тенденцию значительно переоценивать скорость распространения по сравнению с истинным значением: восстановленные скорости не совпадают с настоящим значением, за исключением самой высокой скорости распространения. Для $SNR = 2$ наблюдается все еще много ошибок в определении скорости, но абсолютная разница между оцененными и фактическими значениями намного ниже, чем для предыдущего случая. Для $SNR = 3$ модельное оцененное значение совпадает с фактической скоростью или с ближайшим к ней значением для всех случаев, за исключением двух, когда оценка скорости оказывается завышенной. Важно отметить, что ошибки в оценке скорости неизбежны даже для высоких значений SNR из-за ошибки, которую мы закладываем при локализации точки старта, и из-за использования более разреженной оболочки - модели коры головного мозга для решения обратной задачи. Учитывая то, что время распространения мы считаем фиксированным, в случае, если найденная алгоритмом начальная точка запуска волны смещена относительно фактической в сторону конечной точки пути распространения, естественным образом скорость окажется заниженной. И наоборот, если начальная точка смещена в противоположную сторону от конца пути, то скорость окажется завышенной. Чем выше SNR в данных, тем меньше эти ошибки.

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

Хотя предложенный метод успешно находит бегущие волны и реконструирует их анатомические пути, он по-прежнему подвержен ошибкам, связанным с (1)

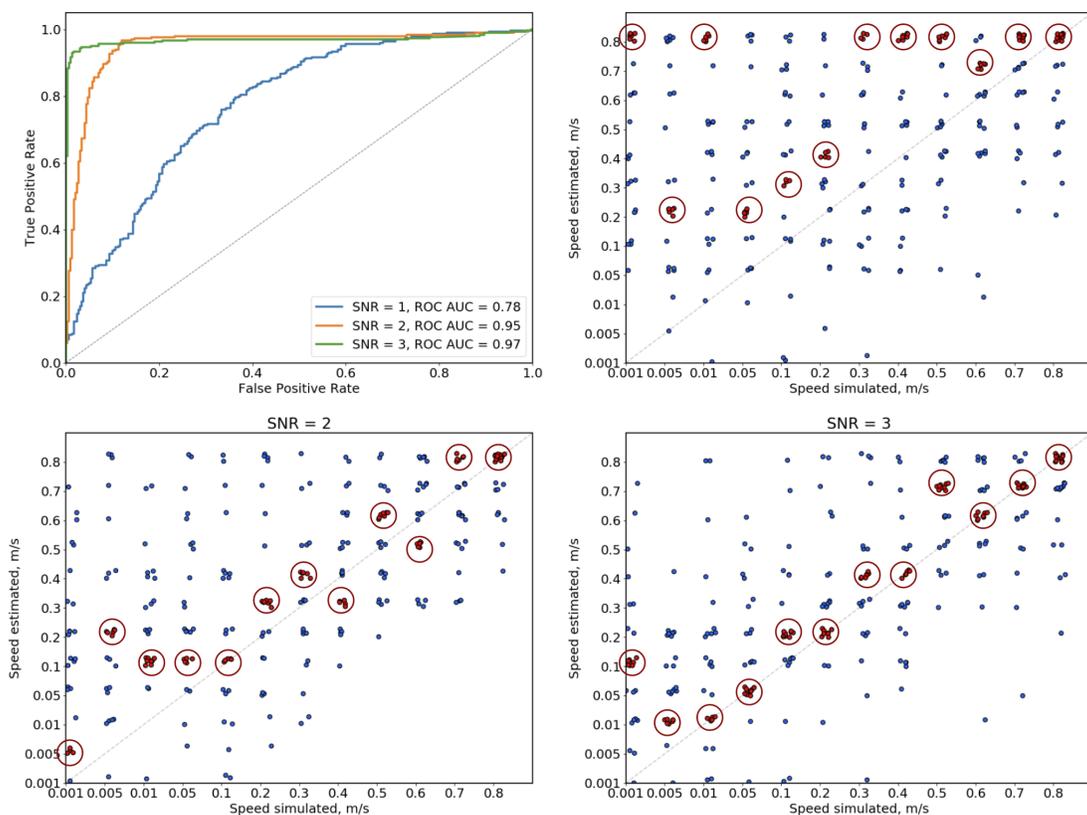


Рис. 23: Сравнение модельных значений и их оценок для разных значений соотношения сигнал-шум.

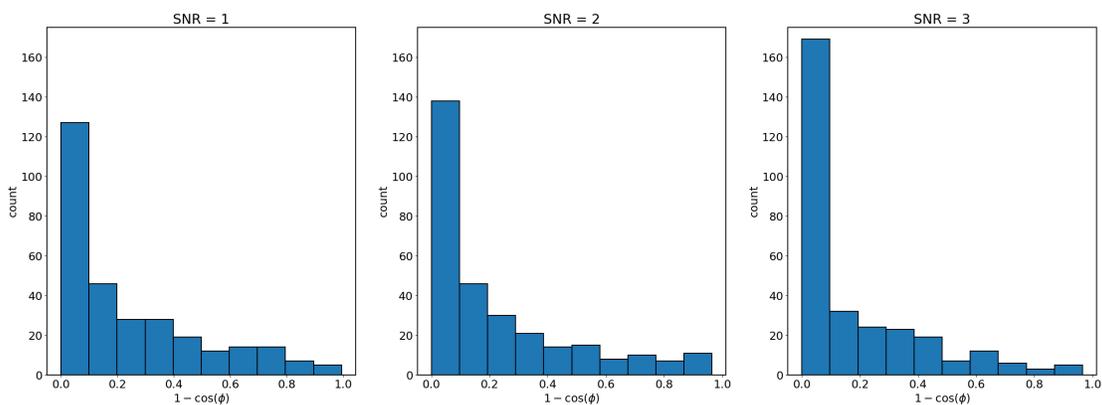


Рис. 24: Статистические распределения ошибки оценки направления распространения, $1 - \cos(\phi)$, где ϕ - угол между главными направлениями фактического и расчетного распространения. Результаты показаны для 300 испытаний методом Монте-Карло и для трех уровней SNR: SNR равно 1, 2 или 3.

неопределенностями в оценке начальной точки волны и (2) неточностями параметризации кортикальной поверхности. Ошибки, происходящие по первой причине, могут быть сокращены в результате выбора высокоамплитудных разрядов для анализа. Вторую проблему можно решить, выполнив более точное сканирование мозга (7T MPT).

4.2.6 Результаты на данных пациентов

В качестве реальных данных мы использовали данные девяти пациентов с эпилепсией: 10-минутные записи МЭГ во время сна. Для автоматической детекции межприступных разрядов мы использовали метод [Ossadtchi et al. \(2004b\)](#), в основе которого лежит метод независимых компонент (ICA). Затем для каждого из найденных событий мы подобрали соответствующие электрические диполи с помощью алгоритма RAP-MUSIC [Mosher and Leahy \(1999a\)](#). Локализация источников, генерирующих найденные события на коре, позволяет оценить, насколько физиологически правдоподобными являются автоматически обнаруженные события. Мы использовали 0.97 как порог для метрики корреляции подпространств, и все события, для которых RAP-MUSIC обнаружил меньшую корреляцию, удалялись из последующего анализа.

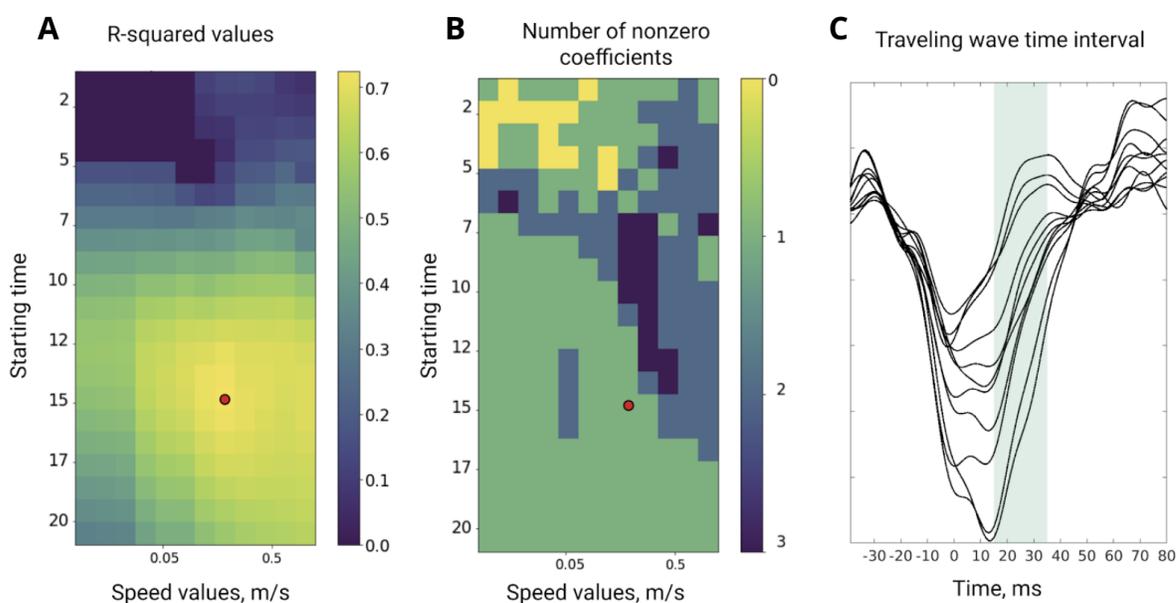


Рис. 25: Представительный пример анализа отдельного интериктального разряда. **A.** R^2 значения для различных стартовых точек и скорости распространения. **B.** Число ненулевых коэффициентов в модели **C.** Временные ряды нескольких МЭГ каналов, содержащих спайк.

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

Мы применили предложенный метод к каждому обнаруженному межприступному разряду и агрегировали полученные значения R^2 на основании их принадлеж-

ности к кластеру. Поскольку цель данного анализа — найти качественное, но при этом простое описание межприступного разряда, другой важный фактор — это количество направлений распространения в оптимальном решении. Анализ данных пациентов выявил вариабельность соответствия волновой модели в зависимости от конкретных разрядов. Волновая модель с выбором только нескольких доминирующих направлений подходит только для части из проанализированных разрядов. Мы рассчитали доли разрядов с качеством объяснения не меньше, чем 0.6, для каждого найденного кластера для девяти пациентов.

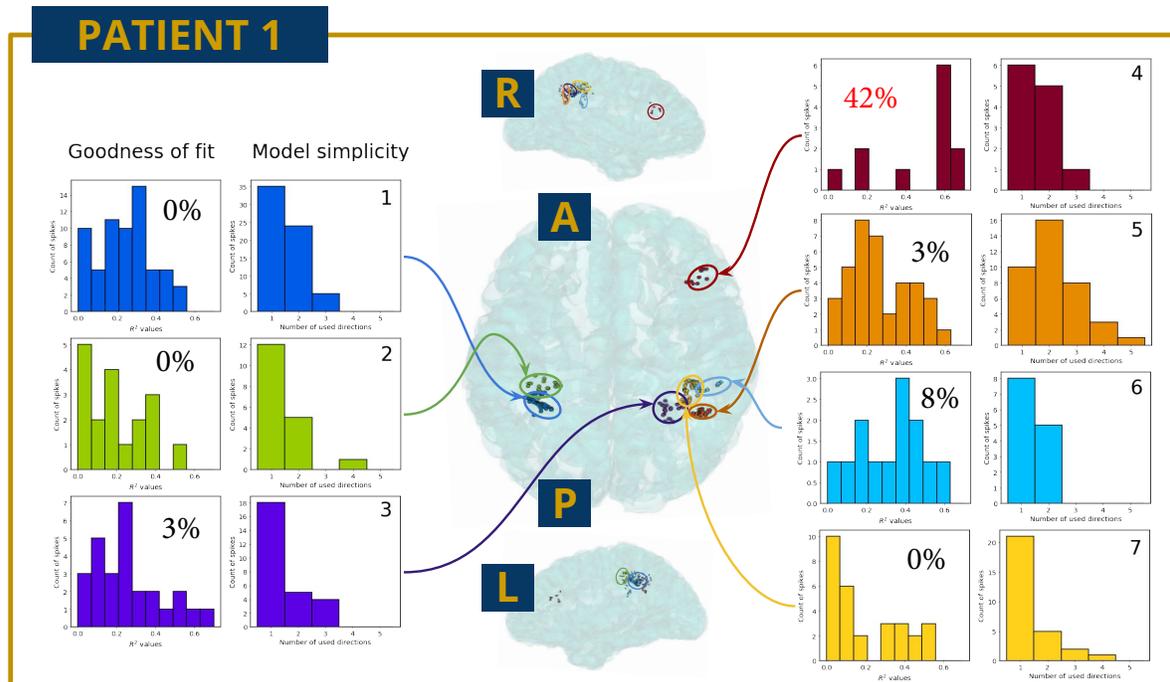


Рис. 26: Локализация семи ирритативных зон, автоматически обнаруженных с помощью методики ASPIRE для пациента 1: аксиальная проекция сверху в среднем и сагиттальная проекция правого и левого полушария сверху и снизу соответственно. Распределение метрик R^2 (степень соответствия) и количество направлений, используемых в оптимальном решении (простота модели) для каждого кластера.

Заинтригованные наблюдаемой пространственной сегрегацией событий, подобных TW, мы сопоставили расположение кластеров с наибольшим процентом спайков, объясненных TW, и место резекции, которая привела к исходу Engel I у каждого из пациентов. Результаты приведены в таблице

Наблюдаемая волновая динамика междурожных 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 Tomlinson et al. (2016); Diamond et al. (2021), что может быть объяснено на основе идей, выдвинутых в Smith et al. (2022). В нашем исследовании мы независимо пришли к такому же заключению и сделали это впервые в мире на основе неинвазивных МЭГ данных.

	Area of Resection / Diagnosed SOZ	Surgical Outcome	Highest R^2 values percentage
Patient 1 (Nmg)	rFr	I	67% (rFr)
Patient 2 (Nmg)	lParOp/sTG	n/a	70% (lParOp)
Patient 3 (Nmg)	cOcc	I	69% (cOcc)
Patient 4 (CTF)	rTmp	I	38% (rTmp)
Patient 5 (Nmg)	lTmp	I	36% (lTmp)
Patient 6 (CTF)	raTmp	I	42% (STG)
Patient 7 (CTF)	rParTmp	I	61% (rParTmp)
Patient 8 (CTF)	lmTmp	I	38% (laTmp)
Patient 9 (CTF)	laTmp	I	No clusters with $R^2 > 0.6$

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

5 Новые подходы к обработке и декодированию состояний мозга в реальном времени для нейроинтерфейсов и систем нейрообратной связи

5.1 Оценка параметров ритмической активности с минимальной задержкой

Важной характеристикой методов обработки сигналов в реальном времени является временное разрешение и задержка тракта обработки. Как было описано во введении отсутствие временной специфичности сигнала обратной связи может быть причиной низкой эффективности реализации парадигм с замкнутым контуром. Современные программные решения, реализующие петлю обратной связи и применяемые как в клинике (BrainMaster, NeuroRT Training, Cygnet и т.д.) так и для исследований (OpenVibe, BCI2000) позволяют оценивать мощность ритмической активности мозга с задержкой превышающей 500 мс. Данная задержка измеряется от момента получения данных с устройства ЭЭГ до момента передачи сигнала модулю визуализации стимула НОС. Дополнительная задержка порядка 100 мс появляется из-за технических причин, а именно вследствие организации передачи между ЭЭГ/МЭГ устройством и из-за временных затрат на генерацию стимула НОС исполнительным устройством, например монитором. Таким образом общее запаздывание между кортикальным событием (например всплеском альфа-ритма) и моментом предъявления соответствующего сигнала обратной связи в подавляющем большинстве НОС систем превышает 600 мс. Вследствие присутствия такой задержки стимуляция в парадигмах с замкнутым контуром может происходить в не специфичные по отношению к подкрепляемой активности моменты времени, когда целевой шаблон уже закончился. Примером такой активности может служить всплеск альфа-ритма (8-14 Гц), который длится около 200-300 мс. Для детектирования и своевременного подкрепления такого рода активности необходимо снизить задержку системы с замкнутым контуром как минимум до 100-200 мс. В

данной части работы мы описываем новые методы оценки мгновенной амплитуды и фазы узкополосных сигналов по регистрируемой в режиме реального времени ЭЭГ/МЭГ. Подробные результаты работы опубликованы в [Smetanin et al. \(2020a\)](#) и приведены в приложении.

5.1.1 Математическая модель

Со стороны компьютера, производящего прием и обработку ЭЭГ, сигнал, поступающий с электроэнцефалографа является многоканальным временным рядом с заданной частотой дискретизации, например равной $f_s = 500$ Гц. Первым этапом обработки ЭЭГ является приведение многоканального сигнала к одно-канальному виду посредством пространственной фильтрация. Без ограничения общности будем предполагать, что на вход разрабатываемому алгоритму поступает одно-канальный сигнал $x[n]$. Далее одно-канальный сигнал $x[n]$ может быть представлен в виде суммы двух сигналов:

$$x[n] = s[n] + \eta[n]$$

, где $s[n]$ целевой узкополосный сигнал, мощность и фазу которого необходимо оценить, и $\eta[n]$ - широкополосный шум, влияние которого на оценку интересующей мощности требуется минимизировать. Далее, $s[n]$ может быть преобразован в комплекснозначный аналитический сигнал с помощью преобразования Гильберта. Полученный сигнал $y[n]$ представим в виде:

$$y[n] = a[n]e^{j\phi[n]}$$

где $a[n]$ - мгновенная амплитуда сигнала (квадратный корень из мгновенной мощности), $\phi[n]$ - мгновенная фаза, j - мнимая единица. Оценка $a[n]$ и $\phi[n]$ при известных значениях $y[n]$ получается вычислением абсолютного значения и угла комплексного числа $y[n]$, а именно:

$$a[n] = \left(\Re(y[n])^2 + \Im(y[n])^2 \right)^{\frac{1}{2}}$$

$$\phi[n] = \arctg \left(\Im(y[n]) / \Re(y[n]) \right)$$

, $\Re(y[n])$ - вещественная часть $y[n]$, $\Im(y[n])$ - мнимая часть $y[n]$.

Следует заметить, что операции вычисления модуля и аргумента аналитического сигнала не вносят дополнительной фундаментальной задержки в тракт обработки, так как вычисляются для каждого момента времени с использованием значений сигнала только в этот момент времени. Однако, вычисление преобразования Гильберта в точке n' в идеале требует бесконечного окна, centered вокруг точки n' на временной оси. Воспользовавшись классической аппроксимацией фильтров с бесконечной импульсной характеристикой возможно представить вычисление преобразования Гильберта как свертки сигнала и конечной импульсной характеристики фильтра Гильберта. Однако такая аппроксимация предполагает некаузальную обработку, требуя для оценки преобразованного сигнала в момент времени n' знаний входных значений $s[n]$ для n как из прошлого по отношению к текущему значению времени ($n < n'$) так и значений из будущего ($n > n'$). Такое

преобразование не может быть выполнено в режиме реального времени. Однако, применение такого алгоритма для известной полной записи ЭЭГ позволяет выделить огибающую $a[n]$ и фазу $\phi[n]$, которые далее будут называться идеальной огибающей и идеальной фазой, за исключением значений на краях соответствующей записи.

Таким образом, задача данного раздела формулируется как построение каузального алгоритма, оценивающего амплитуду $a[n]$ и фазу $\phi[n]$ в режиме реального времени по одно-канальному сигналу $x[n]$. При этом в качестве одного из параметров разрабатываемого метода должна выступать явно задаваемая задержка метода D . Наилучшим методом является тот метод, который позволяет с уменьшением параметра D производить оценку $a[n]$ и $\phi[n]$ в режиме реального времени с наилучшим качеством, которое будет определено ниже.

5.1.2 Существующие методы

Классическим методом (далее обозначается как *rect*) выделения мгновенной мощности является метод, основанный на амплитудной демодуляции сигнала и схож с принципом работы простейшего радиоприемника, детектирующего амплитудно модулированный сигнал. Данный метод включает в себя три последовательных шага: узкополосная фильтрация в заданном диапазоне, “выпрямление” узкополосного сигнала (вычисление абсолютного значения) и сглаживание сигнала фильтром низких частот (ФНЧ). Выходом данного алгоритма является оценка мгновенной амплитуды $a[n]$. Задержка данного алгоритма складывается из задержек узкополосного фильтра и фильтра низких частот. В случае, когда в качестве фильтров используются симметричные фильтры с конечной импульсной характеристикой (КИХ) данная задержка составляет половину суммы длин импульсных характеристик фильтров. В данной работе, в качестве фильтров используются фильтры с КИХ, а в качестве параметров используются длина N_1 импульсной характеристики узкополосного фильтра и величина задержки D . Соответственно, длина N_2 импульсной характеристики ФНЧ может определяться из значений желаемой полной задержки D и длины КИХ первого фильтра N_1 как $N_2 = 2D - N_1$. Второй метод (далее обозначается как *hilb*) основан на оконном преобразовании Гильберта. Обработка сигнала в данном случае производится локально с помощью метода бегущего окна длины N_3 . Последний отсчет внутри окна соответствует последнему полученному отсчету $x[n]$. Для каждого нового окна записанный сигнал фильтруется в узкополосном диапазоне с нулевой фазой, затем на данном окне узкополосный сигнал приводится к аналитическому виду с помощью преобразования Гильберта. Абсолютное значение аналитического сигнала в точке, отстоящей от конца окна на D отсчетов, является оценкой мгновенной амплитуды с задержкой D отсчетов. Таким образом, параметрами метода являются величины D и N_3 . Следует отметить, что данный метод подвержен влиянию переходных процессов на границе окна со стороны последнего полученного отсчета данных. Существует также несколько модификаций описанного выше метода, которые активно используются в парадигмах с замкнутым контуром, когда есть необходимость точной оценки фазы в режиме реального времени [Schaworonkow et al. \(2018\)](#); [Bergmann et al. \(2016\)](#). Одним из таких методов является метод, основанный на авторегрессионной коррекции граничных эффектов, предложенный в работе [Chen et al. \(2011\)](#).

Данный метод обозначенный далее как *ffiltar* разработан для оценки фазы с нулевой задержкой $D = 0$. В настоящей работе для сравнения использовалась так-же и оценка огибающей в момент времени $D = 0$. Также в настоящее время появляются методы аналогичные методу *ffiltar*, однако использующие более сложные предсказывающие модели. Примерами таких методов являются [McIntosh and Sajda \(2020\)](#); [Shakeel et al. \(2020\)](#).

5.1.3 Описание разработанного семейства методов

Предлагаемый в данной работе новый алгоритм оценки параметров ритмической активности мозга основан на следующей идее. Пусть f_s обозначает частоту дискретизации записывающего устройства. Переход от широкополосного сигнала $x[n]$ к аналитическому узкополосному сигналу $y[n]$ с дополнительно введенной задержкой на D отсчетов представим в виде линейной стационарной системы с комплексной частотной характеристикой (КЧХ) заданной на интервале от $-\pi$ до π , такой что для частот ω от $2\pi f_1/f_s$ до $2\pi f_2/f_s$ она принимает значения равные $e^{-j\omega D}$ и равняется 0 вне данного диапазона, в том числе и для отрицательного интервала частот от $-2\pi f_2/f_s$ до $-2\pi f_1/f_s$. Частоты f_1 и f_2 задаются в Герцах (Гц) и определяют ширину спектра узкополосного сигнала. Данная система далее будет называться идеальным детектором узкополосного аналитического сигнала с задержкой D .

Данная система может быть аппроксимирована каузальной системой с КИХ. Для этого представляется возможным использовать критерий минимальной суммы квадратов разницы между КЧХ идеального детектора узкополосного аналитического сигнала с задержкой D и её каузальной конечно-импульсной аппроксимацией. Решение задачи оптимизации приводит к следующему утверждению: КИХ аппроксимирующей системы $b[n]$ получается из идеальной КЧХ при помощи обратного дискретного преобразования Фурье. Параметрами метода является N_t - длина КИХ и N_f - количество дискретных частот в преобразовании Фурье. Если $N_f > N_t$ то $x[n]$ дополняется нулями. Для неотрицательных задержек D такое решение при должной формулировке метода *hilb* совпадает с предлагаемым методом. Отрицательные задержки дают возможность предсказания сигнала в будущее на $|D|$ отсчетов. В результате оценка аналитического сигнала получается путем свертки $y[n] = b[n] * x[n]$. Абсолютное значение и угол результирующего комплекснозначного сигнала является оценкой мгновенной амплитуды и фазы требуемого узкополосного сигнала. Полученный детектор огибающей и фазы обозначается как *cfir*.

Далее могут быть предложены различные модификации задачи оптимизации, повышающие точность конструируемого детектора огибающей узкополосного сигнала. Например, представляется возможность учитывать спектральные особенности индивидуального сигнала испытуемого. Добавление амплитудного спектра сигнала в задачу оптимизации в качестве весов позволяет сформулировать функционал в соответствии с критерием взвешенной суммы квадратов рассогласования и получить индивидуальный фильтр для каждого испытуемого. Данный метод обозначен как метод *wcfir*. Также можно проводить поиск коэффициентов фильтра при помощи задачи оптимизации, сформулированной во временной области, что дает возможность учесть нестационарность сигнала нейрональной активности

и использовать адаптивные подходы на основании метода рекурсивных наименьших квадратов (RLS). Метод с адаптацией во временной области обозначается как *tcfir*. Следует заметить, что методы *wcfir* и *tcfir* требуют предварительной записи небольшого сегмента ЭЭГ/МЭГ для определения спектра сигнала и настройки параметров фильтра. Подробное описание разработанных алгоритмов приведен в работе [Smetanin et al. \(2020a\)](#) и приложении.

5.1.4 Сравнение методов

Для проверки качества работы разработанных алгоритмов и сравнения их с существующими подходами использовались следующие метрики. Для оценки качества восстановления огибающей $a[n]$ для задержки D при помощи коэффициента корреляции сравнивалась оценка $\hat{a}[n]$ и идеальная огибающая $a[n]$ сдвинутая на D отсчетов.

$$r_a = \frac{\sum_{n \in \mathcal{N}_a} (a[n - D] - m_a)(\hat{a}[n] - m_{\hat{a}})}{\sqrt{\sum_{n \in \mathcal{N}_a} (a[n - D] - m_a)^2} \sqrt{\sum_{n \in \mathcal{N}_a} (\hat{a}[n] - m_{\hat{a}})^2}} \quad (21)$$

Аналогично, для оценки качества восстановления фазы рассчитывались смещение b_ϕ и среднеквадратичное отклонение σ_ϕ оценки фазы $\hat{\phi}[n]$ относительно идеальной фазы в моменты времени $\mathcal{N}_\phi = \{n : n \in \mathcal{N}_a, \text{sign}(\hat{\phi}[n]) > \text{sign}(\hat{\phi}[n - 1])\}$ когда $\hat{\phi}[n]$ пересекало значение 0 (детекция нулевой фазы):

$$b_\phi = \frac{1}{|\mathcal{N}_\phi|} \sum_{n \in \mathcal{N}_\phi} \phi[n - D] \quad (22)$$

$$\sigma_\phi = \sqrt{\frac{1}{|\mathcal{N}_\phi| - 1} \sum_{n \in \mathcal{N}_\phi} (\phi[n - D] - b_\phi)^2} \quad (23)$$

В качестве сигналов, на которых тестировался алгоритм, была выбрана выборка записей ЭЭГ, а именно 2 минуты состояния покоя с открытыми глазами для 10 испытуемых. Запись проводилась по 32 каналам стандартной схемы 10-20 с референтами A1-A2 и частотой дискретизации 500 Гц при помощи электроэнцефалографа Нейровизор 136 (ООО “Медицинские Компьютерные Системы”). Для анализа использовался только канал P4. Истинная огибающая оценивалась как огибающая отфильтрованного в диапазоне 8-12 Гц ритма.

Оценка качества работы алгоритма проводилась для каждой записи отдельно, а также отдельно для каждой задержки D из набора значений от -100 до 250 мс с шагом 50 мс. Каждая запись была разделена на две части по 2 минуты. По первой половине записи для каждого алгоритма производился поиск параметров, при которых достигается максимальное значение каждой из исследуемых метрик. Для найденных оптимальных параметров вычислялось значение корреляции на второй половине записи. Последнее значение использовалась как оценка качества работы алгоритмов. Такой подход позволяет гарантировать для каждого из методов, что среди возможных параметров выбраны оптимальные, при этом дает возможность оценить качество на независимой выборке.

На рисунке 27 представлены полученные результаты оценки качества работы алгоритмов. Для каждого значения указан 95% доверительный интервал рассчитанный методом бутстреп с 1000 итераций по статистике “среднее значение по выборке записей ЭЭГ”.

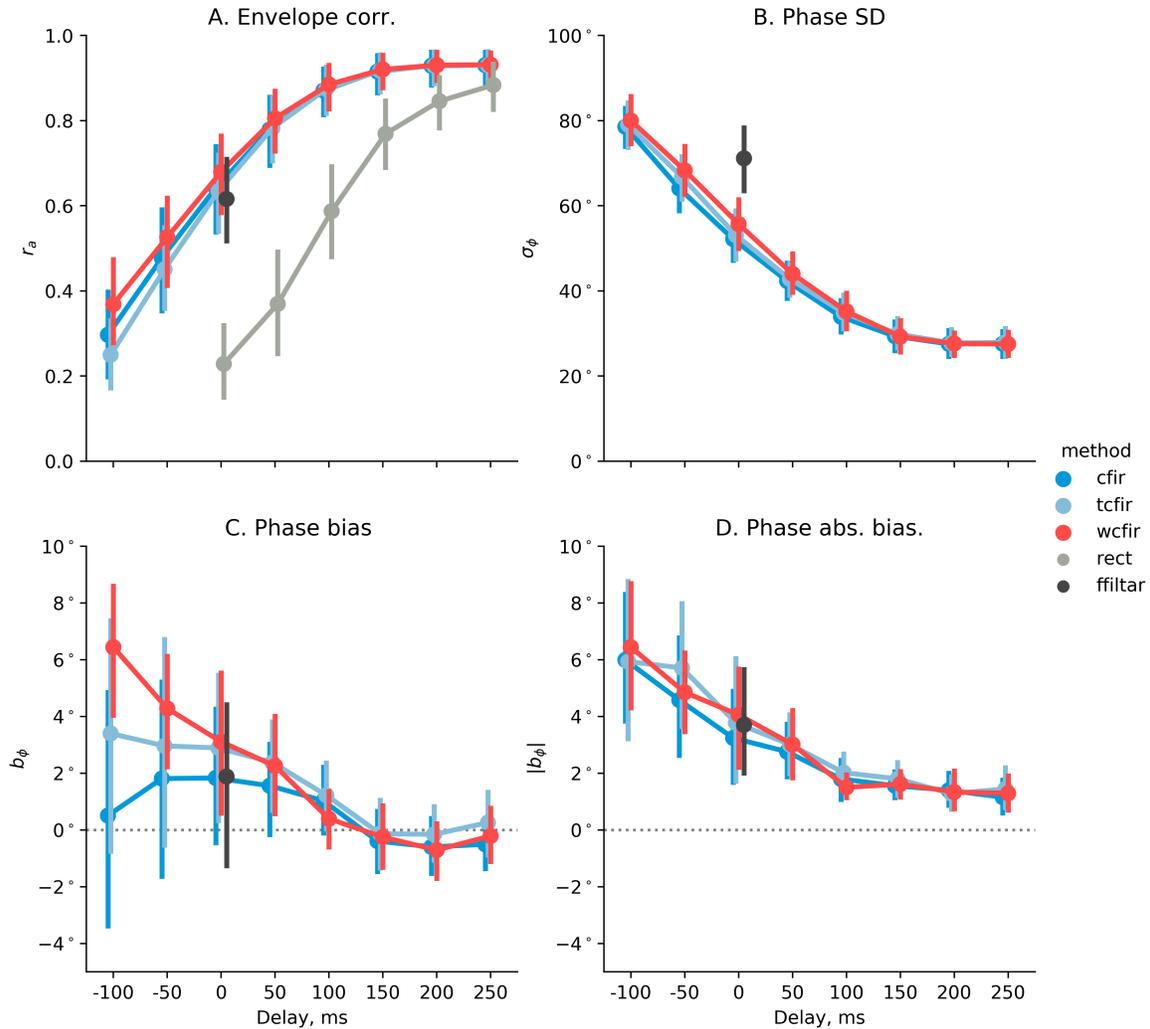


Рис. 27: Метрики качества восстановления огибающей и фазы для разных методов и при разных задержках

Как и ожидалось, точность оценки огибающей (рис 27A) улучшается при увеличении параметра задержки D . Метод *rect* демонстрирует наиболее быстро спадающее качество оценки огибающей с уменьшением параметра задержки. Для задержек меньше 150 мс использовать данный метод становится затруднительным вследствие неудовлетворительного качества восстановления огибающей. Разработанное в данной работе семейство методов позволяет лучше сохранять качество с уменьшением задержки, при этом метод *wcfir* демонстрирует наилучший результат в каждой точке. Оценка огибающей для метода *ffiltar* по построению метода доступна только для задержки равной нулю. Качество огибающей в данной точке сопоставимо с комплекснозначными фильтрами. Однако, следует заметить, данный метод требует вычисления параметров АР модели на каждом шаге и настройки

дополнительных параметров, оптимальные значения которых могут меняться на протяжении эксперимента. Таким образом, данный метод более трудоемкий в применении, более высокочувствительный с точки зрения количества вычислений, зависит от большого числа параметров и не позволяет регулировать параметр задержки, что существенно осложняет использование этого подхода в парадигмах с замкнутым контуром, требующих быстрой оценки параметров ритмической активности головного мозга.

Метрики точности восстановления фазы представлены на панелях В, С и D. Для неотрицательных задержек смещение b_ϕ и абсолютное значение смещения ведут себя схожим образом для всех методов и не превышает 5 градусов для всех методов. Что же касается среднеквадратичного отклонения фазы, комплекснозначные фильтры показывают лучшее значение данной метрики по сравнению с методом *ffiltar*.

Также был произведен анализ влияния соотношения сигнал-шум SNR на точность восстановления огибающей и фазы. Подробное описание результатов можно найти в работе [Smetanin et al. \(2020a\)](#) в приложении. Здесь отметим лишь то, что качество восстановления улучшается с ростом SNR для всех методов. При этом, наибольшую устойчивость к шуму демонстрируют новые разработанные методы.

Кроме того, был произведен анализ применимости разработанных подходов в дискретных парадигмах, где запуск стимуляции активности головного мозга (например при помощи транскраниальной магнитной стимуляции) привязан к моментам превышения некоторого порога огибающей, например 95% перцентиля. Анализ показал, что для нулевой задержки разработанные методы позволяют достичь 75% точности при детектировании таких превышений.

5.2 Декодирование активности мозга при помощи интерпретируемых нейронных сетей

5.2.1 Введение

Интерфейсы мозг-компьютер декодируют информацию из нейронной активности и генерируют управляющие сигналы для внешних устройств. Использование глубокого обучения для расшифровки активности мозга позволяет заменить традиционный ручной подход к определению информативных признаков на автоматическую процедуру, выполняемую первыми несколькими слоями глубокой нейронной сети, параметры которых настраиваются в контексте конкретной задачи классификации. Учет физиологии регистрируемых сигналов активности мозга и физических свойств метода их регистрации позволяет сформулировать и наложить ограничения на архитектуру первых слоев глубоких нейронных сетей, обеспечивающие интерпретируемость их весовых коэффициентов. В случае, когда результаты такой интерпретации отражают физиологически ожидаемые компоненты регистрируемых сигналов (пространственное распределение, частотный диапазон) мы можем рассчитывать на надежность полученных решающих правил и ожидать определенную степень генерализации. Кроме того, физиологически осмысленные результаты интерпретации часто позволяют сделать заключение об источниках информации, используемых алгоритмом для решения поставленной задачи классификации. Часто это позволяет идентифицировать нежелательные ситуации, когда вместо ак-

тивности головного мозга в качестве полезного сигнала используется, например, мышечная активность. Кроме того, такая интерпретируемость выученных решающих правил открывает захватывающие возможности построения автоматических систем добычи новых знаний (knowledge mining) из данных стандартных экспериментов и поиска закономерностей, выходящих за пределы традиционного подхода, заключающегося в констатации аддитивных изменений активности определенных зон коры головного мозга, сопровождающих присутствие исследуемого когнитивного процесса. Для этих целей нами разработана новая компактная архитектура сверточной нейронной сети и теоретически обоснованный подход к интерпретации весовых коэффициентов первых двух слоев, который позволяет оценить локализацию и динамические характеристики нейронных популяций, активность которых оказывается ключевой для решения поставленной задачи классификации. Наш новый метод анализа весовых коэффициентов естественным образом расширяет классический подход к интерпретации параметров регрессионных моделей известный из теории оценивания (estimation theory) и адаптирует его к ситуации, когда в рамках процесса обучения одновременно настраиваются коэффициенты пространственной и частотной фильтрации. Полученные в результате такой интерпретации пространственные и частотные профили характеризуют популяции нейронов, имеющие ключевое значение для конкретной задачи декодирования, и могут быть использованы для последующего анализа путем подбора параметров электромагнитных и динамических моделей, описывающих свойства соответствующих нейронных популяций.

5.2.2 Модель наблюдения сигнала

Мы по традиции начинаем с модели наблюдаемого сигнала, которая является небольшой модификацией модели наблюдения используемой в предыдущих разделах. Цель данной модификации – выделить наличие в данных сигналов от несвязанных с задачей нейронных популяций, так называемого “шума мозга”. Как изображено на рисунке 28 вектор сигнала $\mathbf{x}[n]$, измеряемый при помощи массива сенсоров, есть результат активности множества нейронных популяций, активность одной части которых (G_i) связана с выполняемой задачей, например кинематикой руки $z[t]$, а активность нейронных популяций, обозначенных A_i , не имеет отношения к этому декодируемому поведению. Активность нейронных популяций сложным нелинейным образом связана с декодируемым поведением, однако существует прочное убеждение, что декодируемое поведение зависит от мгновенной интенсивности ритмической активности пространственно-сегрегированных популяций нейронов и таким образом ключевая информация содержится в отсчетах огибающей ритмической активности, выделенной из наблюдаемой смеси сигналов при помощи операции пространственной фильтрации. Важно подчеркнуть, что в соответствии с современными представлениями, регистрируемые при помощи ЭЭГ или ЭКоГ сигналы есть линейная суперпозиция непосредственно флюктуаций потенциалов локального поля $s_i[n]$ и $f_i[n]$, а не их огибающих. Таким образом, учитывая описанные ранее свойства мгновенности распространения электромагнитной активности, уравнение наблюдения для $\mathbf{x}[n]$ может быть записано как:

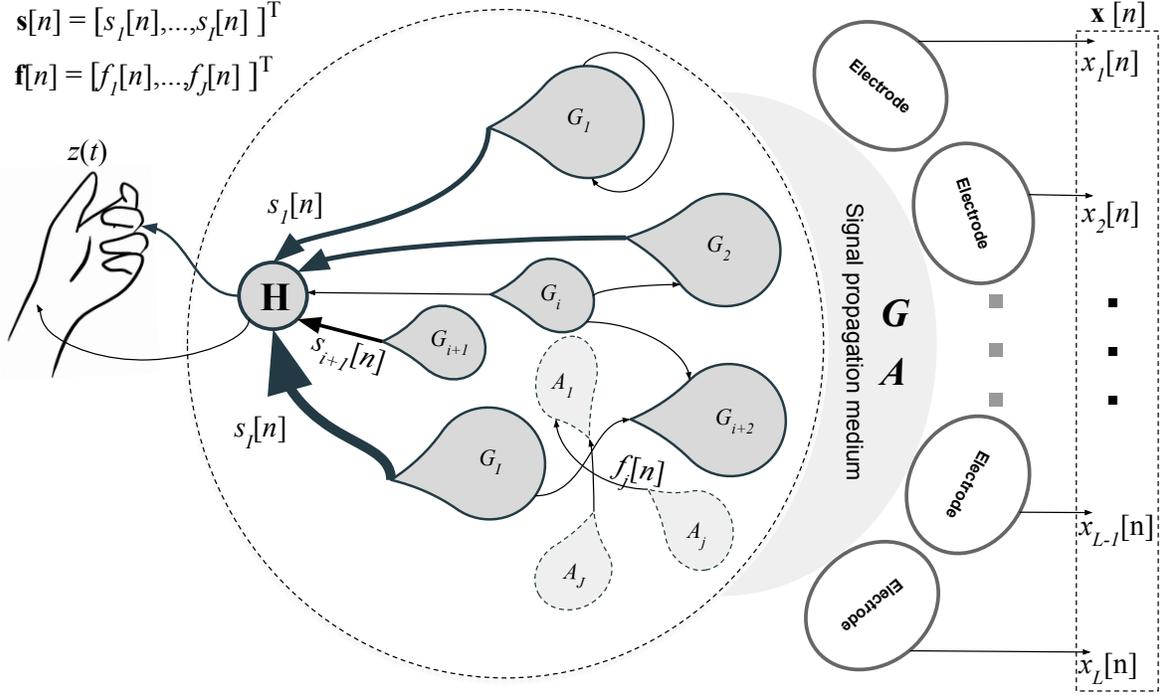


Рис. 28: Феноменологическая модель

$$\mathbf{x}[n] = \mathbf{G}\mathbf{s}[n] + \mathbf{A}\mathbf{f}[n] = \sum_{i=1}^I \mathbf{g}_i s_i[n] + \sum_{j=1}^J \mathbf{a}_j f_j[n] = \sum_{i=1}^I \mathbf{g}_i s_i[n] + \eta[n] \quad (24)$$

Здесь \mathbf{g}_i и \mathbf{a}_i - вектора размерностью $N_{sens} \times 1$ топографий целевых и нецелевых источников. Важно не забывать, что активность $s_i[n]$ характеризуются определенным частотным диапазоном, содержащем информацию о декодируемом процессе, а сигналы $f_j[n]$ фактически зашумляют наблюдаемую смесь целевых сигналов. Степень зашумления в разных частотных диапазонах зависит от соотношения частотных характеристик $s_i[n]$ и $f_j[n]$.

В простейшем случае, когда $I = 1$ и $J = 1$, то есть когда в смеси присутствует один целевой и один нецелевой сигнал, задача алгоритма декодирования поведения $z(t)$ из нейрональной активности сводится с одной стороны к настройке такого пространственного фильтра \mathbf{w} , что сигнал $\mathbf{w}^T \mathbf{g}_1 = 1$, а $\mathbf{w}^T \mathbf{a}_1 \rightarrow \min$, а с другой стороны поиску такого частотного фильтра $H(f)$, который бы в соответствии в рецептом согласованной фильтрации Винера “собрал” информацию со всех частотных диапазонов в которых присутствует информация о $z(t)$ с весами обратно пропорциональными степени зашумления целевого сигнала в этих частотных диапазонах. При этом необходимо понимать, что *пространственный* фильтр \mathbf{w} настраивается на целевой источник и одновременно отстраивается от помех в контексте *частотного* фильтра $H(f)$ и наоборот. Таким образом, пространственный профиль \mathbf{g}_1 целевого источника и спектральная плотность мощности (СПМ или частотный профиль) его активности ($S(f) = PSD(s[n])$) оказываются нетривиальным образом связанными с вектором коэффициентов пространственного фильтра \mathbf{w} , характеристикой частотного фильтра $H(f)$, топографией источника нецелевой

активности \mathbf{a}_1 и его СПМ ($F(f) = PSD(f[n])$).

5.2.3 Архитектура компактной сверточной сети

Наша архитектура для общего случая изображена на Рисунке 29 и представляет собой набор стереотипных ветвей обработки, каждая из которых содержит комбинацию пространственного и частотного фильтров, гипотетически выполняющих выделение сигнала от определенной нейронной популяции, с последующим вычислением огибающей этой активности при помощи $ReLU(-1)$ и сглаживания еще одной сверткой вдоль оси “время”. Обратим внимание на то, что операция пространственной фильтрации, взвешивающей сигналы от разных сенсоров с определенными коэффициентами и частотной фильтрации, реализуемой путем свертки вдоль измерения “время” входной матрицы данных, в нашей архитектуре факторизованы, что обеспечивает необходимую физиологичность последующей интерпретации. Далее выходные сигналы нескольких таких ветвей, гипотетически представляющие собой огибающие активности отдельных нейронных популяций в наиболее информативных диапазонах частот, поступают на вход полносвязной нейронной сети, архитектура которой может включать в себя более сложные слои и компоненты, например LSTM, как мы это делаем в задаче декодирования речи, описываемой ниже, а также различные варианты трансформеров и т.д.

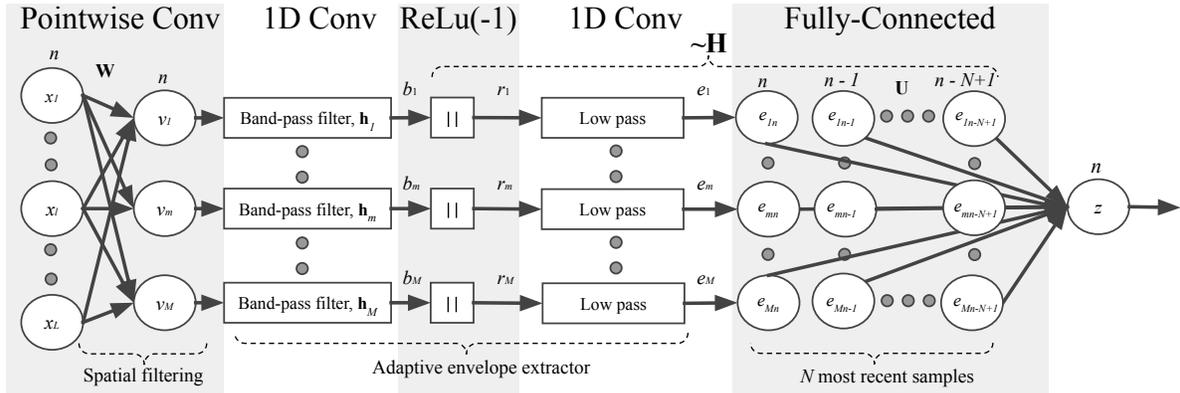


Рис. 29: Архитектура, основанная на компактной сверточной сети, включает в себя несколько ветвей - адаптивный детектор огибающей, прием пространственно несмешанных входных сигналов и вывод огибающих, чьи N самых последних значений с индексами $n - N + 1, \dots, n$ преобразовываются в декодируемую переменную $z(n)$ полносвязным слоем.

5.2.4 Методика интерпретация весов

Рассмотрим первые два слоя архитектуры, изображенной на Рисунке 29 и матрицу входных данных $\mathbf{X}[n] = [\mathbf{x}[n - T + 1], \dots, \mathbf{x}[n]]$, при условии что длина фильтра второго слоя, выполняющего операцию частотной фильтрации, равна T отсчетом. Тогда результат обработки входных данных при помощи пространственного \mathbf{w}_i^* и частотного \mathbf{h}_i^* фильтров i -ой ветки может быть компактно записан как

$$b_i^*[n] = \mathbf{w}_i^{*T} \mathbf{X}[n] \mathbf{h}_i^* \quad (25)$$

Здесь * обозначает оптимальные значения векторов весовых коэффициентов, полученные в результате обучения. На выходе мы имеем некоторый гипотетический целевой узкополосный процесс $b_i^*[n]$, отражающий активность нейронной популяции, огибающая которого впоследствии используется нейронной сетью в итоговом решающем правиле. Мы предполагаем, что оба фильтра в результате обучения настроились на извлечение последовательности $b_i^*[n]$, которая наилучшим образом в смысле наименьших квадратов аппроксимирует некоторый неизвестный сигнал активности популяции нейронов.

Рассмотрим пертурбацию вокруг оптимума $(\mathbf{w}_i^*, \mathbf{h}_i^*)$ коэффициентов пространственного фильтра $\mathbf{w}_i = \mathbf{w}_i^* + \epsilon$. В результате мы будем иметь простую задачу регрессионного моделирования:

$$\mathbf{w}_i^* = \underset{\mathbf{w}_i}{\operatorname{argmin}} E\{\|\mathbf{w}_i^T \mathbf{X}[n] \mathbf{h}_i^* - b_i^*[n]\|^2\} = \underset{\mathbf{w}_i}{\operatorname{argmin}} E\{\|\mathbf{w}_i^T \mathbf{z}[n] - b_i^*[n]\|^2\} \quad (26)$$

Предполагая Винеровскую оптимальность найденного решения, независимость $b_i^*[n]$ для различных веток и используя принцип ортогональности легко показать, что

$$\hat{\mathbf{g}}_i = \sigma_{b_i}^{-2} E\{\mathbf{z}[n] \mathbf{z}^T[n]\} \mathbf{w}_i^* \quad (27)$$

где $\hat{\mathbf{g}}_i$ - оценка пространственного профиля (топографии) i -го источника, а σ_{b_i} - стандартное отклонение $b_i[n]$. Таким образом, через обучение задаче декодирования мы получаем доступ к пространственным профилям активности ключевых нейронных популяций, на которые настраиваются ветви нашей архитектуры. Важно ответить, что при вычислении оценок топографии нейронной популяции, на которую настроилась i -ая ветка, мы использовали пространственную корреляционную матрицу данных, отфильтрованных частотным фильтром $\mathbf{X}[n] \mathbf{h}_i^*$ этой ветки. Таким образом учитывается частотный контекст, в котором настраивается работает пространственный фильтр \mathbf{w}_i . Влияние пространственной структуры, характерной для нецелевой активности проявляется через ковариационную матрицу данных $\mathbf{z}[n]$, пропущенных через соответствующий частотный фильтр.

Помимо геометрических характеристик нейронных популяций, интерес представляют частотные свойства их активности. Как видно из 25 пространственная и частотно-избирательная фильтрация алгебраически идентичны и поэтому применив аналогичный пертурбационный анализ при этом ослабив требование к равенству длины сегмента данных и вектора коэффициентов фильтра, заменив произведение на свертку и перейдя в частотную область легко показать, что спектральная плотность мощности (или частотный профиль) $Q_i(f)$ активности целевой популяции может быть вычислена как

$$Q_i^*(f) = P_i^*(f) H_i^*(f) \quad (28)$$

Здесь $P_i^*(f)$ - спектральная плотность мощности пространственно отфильтрованных входных данных при помощи пространственного фильтра i -ой ветки, а $H_i^*(f)$ - Фурье преобразование весов второго временной свертки i -ой ветки нашей архитектуры. К аналогичному выводу можно было прийти, используя более классический подход на основе выражения для частотной характеристики согласованного фильтра Винера, оперирующего в условиях аддитивного шума, независимого

от целевого сигнала, что и описано в работе [Petrosyan et al. \(2020a\)](#). Однако описанный здесь подход позволяет легко увидеть параллель с выражением для интерпретации пространственных весов 27, так как спектральная плотность мощности это фактически Фурье образ автоковариационной последовательности случайного процесса.

Важно противопоставить предложенный здесь метод более распространенному подходу, в рамках которого, например, при интерпретации весовых коэффициентов пространственной фильтрации осуществляется прямой перенос правила [Haufe et al. \(2014\)](#) для регрессионных моделей без учета наличия частотного фильтра в соответствующей ветке архитектуры. Также, хочется подчеркнуть, что мы впервые ввели понятие частотного профиля активности популяции, который описывает спектральную плотность мощности всей динамики нейронной популяции, а не только того частотного диапазона, который оказался наименее зашумленным активностью других групп нейронов, не относящейся к декодируемому процессу.

Особенно важно исследование сочетания пространственного и частотного профилей, так как оно позволяет судить о нейрональном происхождении используемых сигналов. Дело в том, что нейронные популяции обладают характерной зависимостью, связывающей размер популяции с центральной частотой её активности [Volkova et al. \(2019a\)](#); [Müller et al. \(2004\)](#). Чем более пространственно распределенной является популяция тем ниже характеристическая частота ее активности и наоборот. С другой стороны, в случае анализа ЭКоГ мышечная активность характеризуется пространственно широко распределенной активностью в силу того, что сигналы от мышц скальпа претерпевают диффузию вследствие распространения через низкопроводящие ткани черепа. При этом частотный диапазон миографической активности соответствует 30-250 Гц и и лежит правее традиционного частотного диапазона активности нейронных популяций. Соответственно, если ветка нашей архитектуры настроилась на мышечный источник, то совместное исследование пространственного и частотного профилей должно однозначно это идентифицировать, как сочетание высокой характеристической частоты и большой распределенности пространственного профиля. И наоборот, наличие обратной зависимости, при которой сокращение пространственного размера популяции приводит к повышению характеристической частоты активации, должно служить индикатором нейронального происхождения источников информации на который настроилась нейронная сеть.

5.2.5 Результаты

Для проверки работоспособности предложенного подхода мы провели ряд численных экспериментов с использованием методики численного моделирования. Детали и результаты такого моделирования описаны в [Petrosyan et al. \(2020a\)](#). В рамках этих экспериментов мы изучали различные сценарии, комбинации целевых и нецелевых нейрональных источников, уровни шума. Во всех случаях мы продемонстрировали хорошее совпадение оценок профилей источников с теми, что были заложены при моделировании. На Рисунке 30 показаны результаты Монте-Карло исследования, в котором пространственные и частотные профили генерировались случайным образом. Целевая переменная $z(t)$ генерировалась как линейная комбинация огибающих активности подмножества источников, коэффициенты ли-

нейной комбинации генерировались случайно для каждой Монте-Карло итерации. Поскольку нас прежде всего интересует форма профилей, а не их абсолютные значения, то в качестве метрики мы использовали коэффициент корреляции между восстановленным и исходным профилем.

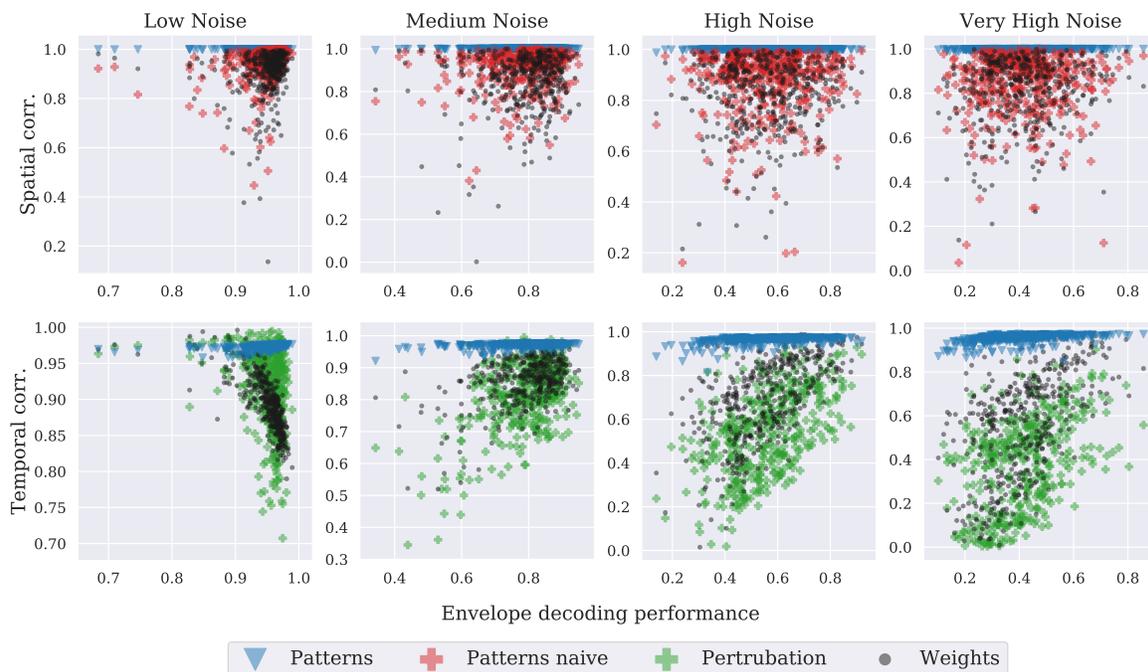


Рис. 30: Моделирование по методу Монте Карло. Координаты точек отражают достигнутую производительность декодирования огибающей (ось x) и коэффициент корреляции с истинным профилем (ось y) при каждом испытании методом Монте-Карло. Каждая точка определенного цвета соответствует одному испытанию методом Монте-Карло и кодирует метод, используемый для вычисления профилей. *Weights* - прямая интерпретация весов, *Patterns naive* - интерпретация пространственных профилей без учета временных фильтров, специфичных для ветви, *Patterns* - предлагаемый метод.

Как видно из Рисунка 30 во всех случаях предложенная методика (синие маркеры) обеспечивает высокую точность восстановления как частотных, так и пространственных профилей скрытых источников. При сравнительном анализе использовалась методика анализа значимости признаков на основе анализа пертурбаций (зеленый маркер) и традиционная методика, принятая в “нейроимиджинговом” сообществе без учета вклада соответствующего частотного или пространственного фильтра (красный маркер). Примечательно, что для ситуации с большим уровнем шумов (самый правый столбец), даже при невысоком качестве декодирования точность интерпретации сохранялась, что косвенно говорит о несмещенности получаемых оценок.

5.2.6 Декодирование кинематики пальцев из ЭКоГ

Применив данную архитектуру сначала к тестовым ЭКоГ данным публично доступным на сайте Berlin BCI Competition IV и задаче декодирования движения

пальцев мы достигли качества статистически неотличимого от лучшего результата соревнования, однако без использования ручного формирования информативных признаков. Детали этого эксперимента описаны в [Petrosyan et al. \(2020a\)](#). В этих публичных данных не было информации о позиции электродов, что сделало невозможной визуализацию результатов интерпретации весов. Для проверки нашего нового метода мы применили его к ЭКоГ данным, которые мы зарегистрировали в рамках проекта по разработке алгоритмических основ двунаправленных инвазивных нейроинтерфейсов. Результаты приведены на рисунке 31.

Пространственный профиль изображен в виде прямоугольника 8 x 8, соответствующего форме сетки электродов, расположенной на сенсомоторной коре пациента. Самый верхний пространственный профиль сосредоточен на всего нескольких электродах и ему соответствует частотный профиль (синяя кривая) с максимумом в районе 75 Гц, в высоком гамма диапазоне и могло бы быть проявлением мышечной активности, если бы не соответствующий компактный (подсвечивающий всего два электрода) пространственный профиль. Средняя группа профилей характеризуется более низкой характеристической частотой и соответственно существенно более пространственно распределенным представлением на сетке, что мы и ожидаем в случае нейронального происхождения соответствующего источника информации [Müller et al. \(2004\)](#); [Volkova et al. \(2019b\)](#). И наконец еще более низкочастотный с еще более распределенным профилем пространственной активации.

Далее на примере известного феномена соматопической организации сенсомоторной коры проиллюстрируем идею автоматической добычи знаний. После решения задачи декодирования движения каждого из пяти пальцев, для каждого из них мы выбрали наиболее значимую ветку (удаление которой приводило к самому большому уменьшению точности декодирования) и отображали пространственные профили с учетом положения сетки электродов на коре пациента. Эта информация была получена путем сопоставления постимплантационного КТ и коры головного мозга пациента, извлеченной из МРТ объема при помощи программного обеспечения FreeSurfer.

Приведенные на левой панели топографии источников хорошо соотносятся с существующим знанием о соматотопии сенсомоторного гомункула, изображенного справа на Рисунке 31. Большой палец имеет представительство на коре, которое занимает максимальную площадь по сравнению с зонами представительства остальных пальцев и находится ниже зон их представительства. Зона представительства указательного пальца расположена ниже зоны среднего пальца, которая в свою очередь расположена ниже зоны мизинца. Таким образом, решив задачу декодирования кинематики пальцев при помощи интерпретируемой глубинной нейросети и проинтерпретировав весовые коэффициенты пространственных фильтров, мы автоматически получили корректное знание о соматотопической организации сенсомоторной коры.

5.2.7 Декодирование речи по инвазивным данным

Методики декодирования речи из активности мозга в ближайшее время лягут в основу нейроинтерфейсов, способных восстановить ключевую функцию человека в случае ее утраты из-за травмы, хирургического вмешательства или нейроде-

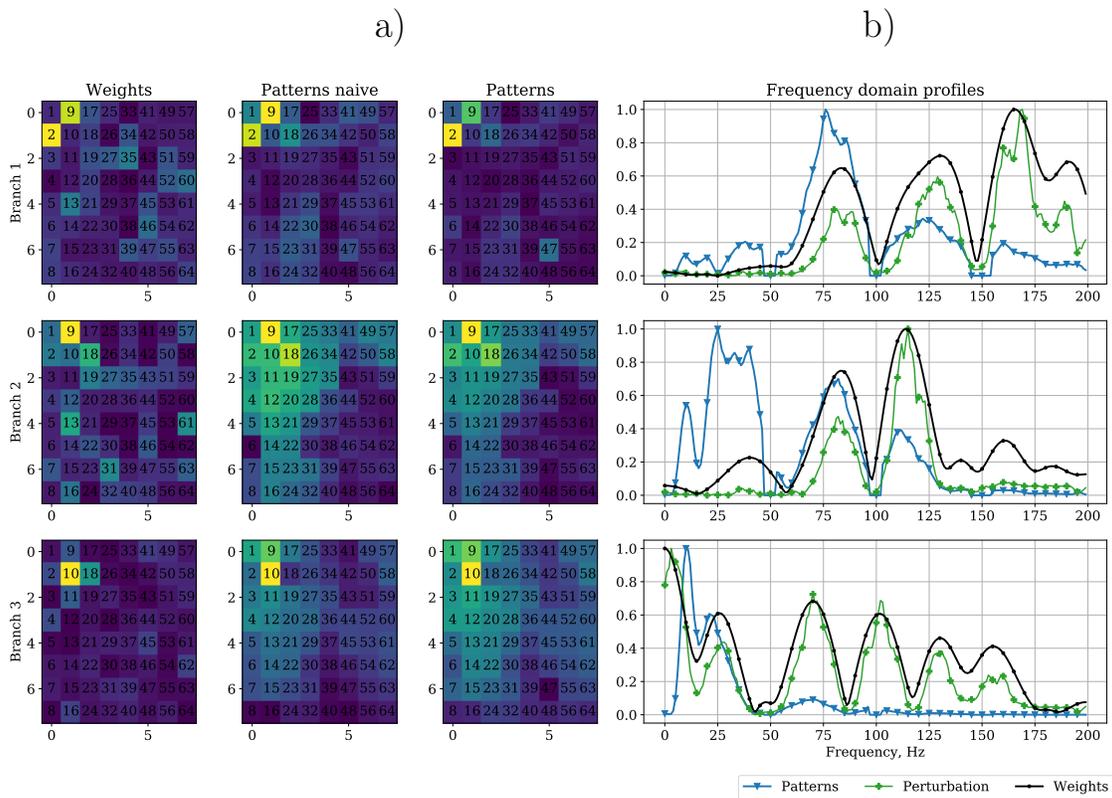


Рис. 31: Интерпретация весов сети для декодера кинематики мизинца у пациента СВ1 2 (ECOG). Каждая строка графиков соответствует одной из трех ветвей обученного декодера. а) В крайнем левом столбце показаны веса пространственных фильтров с цветовой кодировкой, следующие два столбца соответствуют наивно и правильно восстановленным пространственным шаблонам. Синий цвет соответствует минимальной абсолютной активации, а желтый - максимальной. б) Интерпретация весов временного фильтра в Фурье области. FFT весов фильтров - (черный \bullet), спектральная плотность мощности (PSD) $Q_m^*[k]$ шаблон базового LFP (синий \blacktriangledown), полученный в соответствии с уравнением (28). Другая строка (красный ромб) - это спектральная плотность мощности сигнала на выходе блока временной свертки. Результаты анализа чувствительности с использованием подхода возмущений показаны в (зеленый $+$)

генеративных расстройств. Функционирование данного устройства опирается на математический алгоритм, способный декодировать активность особых зон коры головного мозга, в которых представлена речевая функция, таким образом генерировать управляющие команды устройству синтеза речи. В то время как такое решение представляется идеальным, практически реализованные подходы опираются на декодирование дискретного набора слов из активности электрокортикографических электродов, распределенных по большой площади коры головного мозга. Такая методика считывания активности не имеет практического применения в силу сложностей, связанных с отторжением таких электродов вследствие естественной реакции организма. Поэтому практически применимые системы опираются на относительно компактные сетки электродов, имплантация которых, однако, требу-

ет полноценного нейрохирургического вмешательства и несет существенные риски для пациента. Таким образом, актуальным представляется разработка речевых нейроинтерфейсов на основе регистрации активности мозга при помощи малого числа компактно-расположенных электродов.

В [Petrosyan et al. \(2021b\)](#) описан проведенный нами эксперимент по регистрации активности мозга у пациентов во время выполнения речевой задачи и разработке метода декодирования речи на основе сигналов активности мозга, зарегистрированных при помощи малого числа компактно расположенных инвазивных сенсоров. В рамках данного исследования мы выполнили весь цикл работ от разработки парадигмы эксперимента по сбору данных активности мозга и необходимой для этого речевой задачи, создания экспериментальной установки, проведения экспериментов, разработке алгоритмов декодирования и исследования их свойств.

На панелях а) и б) рисунка [32](#) представлены МРТ двух пациентов с координатами электродов, которые были извлечены из соответствующих постимплантационных КТ изображений. Помимо этого, на панелях с) и d) изображены профили взаимной информации между нейронной активностью и огибающей речи для каждого из электродов. В качестве контрольной кривой, отображающей значения взаимной информации при нулевой гипотезе отсутствия взаимосвязи между нейронной активностью, измеряемой электродом и речью, приведена кривая взаимной информации между акустическими данными перевернутыми во времени по отношению в данным нейронной активности. На этих графиках мы видим отчетливо выделяющееся подмножество электродов с относительно высокими значениями взаимной информации. Так-же на МРТ изображениях представлена информация о результате картирования речевой коры при помощи электрической стимуляции пар электродов. Как видим, расположение пар электродов, стимуляция которых приводила к нарушению речевой функции хорошо соотносится с положением электродов с высокой взаимной информацией.

5.2.8 Синхронное декодирование

Наша цель — декодировать конечное количество слов из непосредственно предшествующих фрагментов данных нейронной активности. Прямой подход при котором ищется нейросетевое отображение из нейронной активности в номер слова в словаре требует сбора весьма большого объема обучающих данных. Вместо этого мы разработали наше решение для декодирования, основанное на идее, описанной в [Makin et al. \(2020\)](#), где компактное внутреннее речевое представление (internal speech representation, ISR), подобное тому, что используется в вокодерах, выступает в роли регуляризатора обучения в сети, реализующей декодирование нейронной активности непосредственно в слова. В нашем подходе вместо использования ISR в качестве регуляризатора мы рассматриваем его как промежуточную цель декодирования. Другими словами, мы сначала используем нашу компактную и интерпретируемую архитектуру [Petrosyan et al. \(2021a\)](#), расширенную с помощью LSTM, для декодирования временной последовательности ISR вектора из измерений активности мозга при помощи сЭЭГ или ЭКоГ. В качестве критерия качества мы использовали средний коэффициент корреляции между фактическими и декодированными ISR. Затем, мы фиксируем веса нашего интерпретируемого компактного декодера и обучаем простую сверточную нейронную сеть распознавать

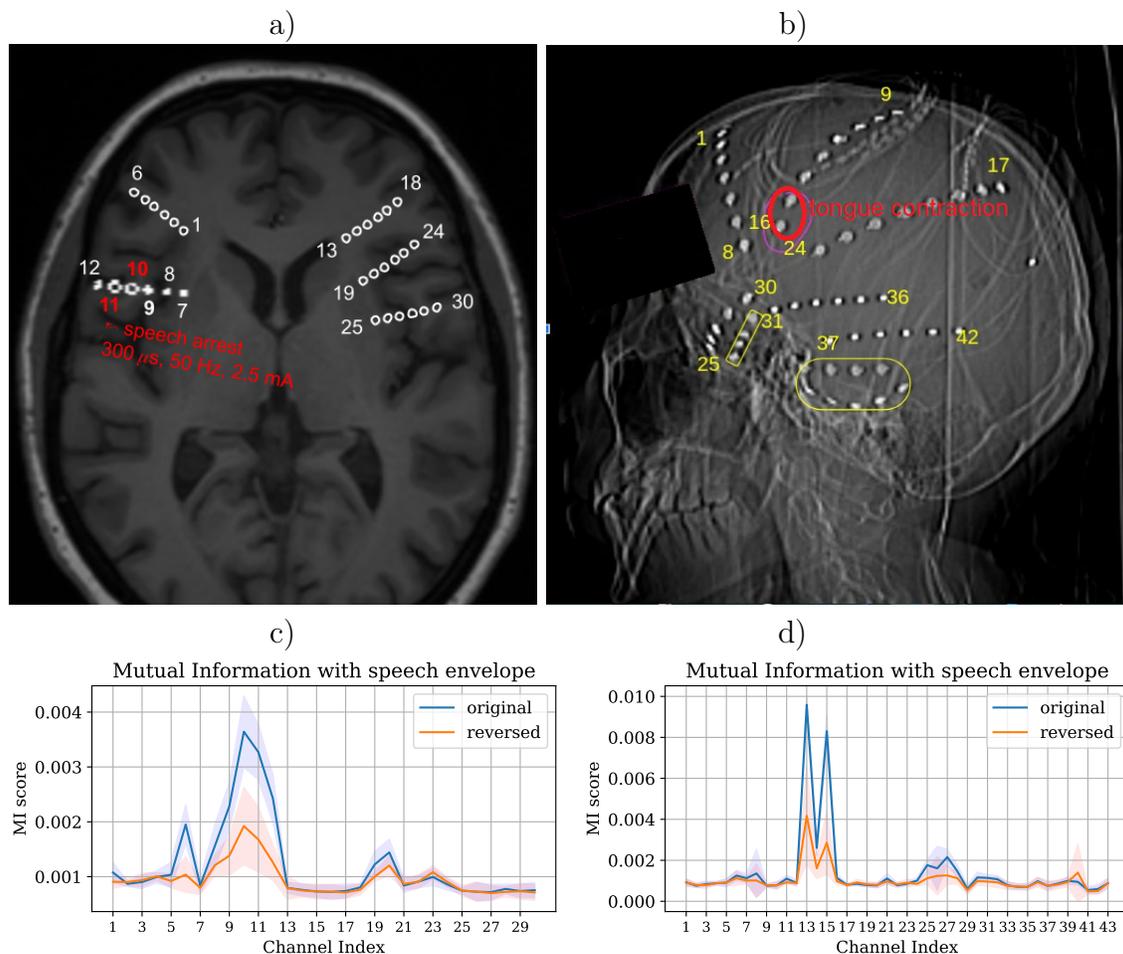


Рис. 32: Figure 1: а) контакты стерео-ЭЭГ, извлеченные из постимплантационной КТ снимка первого пациента, наложенные на соответствующее МРТ. Биполярная электрическая стимуляция пары электродов 10-11 (300 мкс, 2,5 мА, 50 Гц) приводила к воспроизводимой остановке речи. б) КТ второго пациента, которому были имплантированы девять 8-контактных полос ЭКоГ, охватывающих лобные и нижние височные доли с обеих сторон. Биполярная электрическая стимуляция, воздействующая на электроды 15-16, вызывала произвольную ретракцию языка. в) Пациент 1, профиль взаимной информации между речевой огибающей и огибающей стерео-ЭЭГ в гамма-диапазоне (60 Гц -100 Гц). д) Пациент 2, профиль взаимной информации между речевой огибающей и огибающей ЭКоГ в гамма-диапазоне (60 Гц -100 Гц)

дискретные слова на основе внутренних представлений, которые возникли в ISR-декодере. После обучения наша двух-этапная архитектура работает как единая сеть на данных минимальной нейронной активности и дает на выходе дискретную классификацию отдельных слов или состояния отсутствия речи. Для обучения задаче классификации слов мы вручную извлекали сегменты данных нейронной активности, соответствующих каждому слову. Мы также добавили «тихий» класс, который соответствует интервалам тишины между произнесениями слов. При вычислении показателей точности, мы случайным образом отбрасывали часть примеров из класса «тишина» чтобы обеспечить сбалансированность по классам.

В этой парадигме декодирование временных рядов вектора внутреннего представления речи (ISR) из нейронных данных выполнялось асинхронно, т.е. по скользящему принципу для каждого момента времени. Для 1000 мс данных предшествующих моменту времени для которого оценивался ISR вектор. Затем задача декодирования отдельных слов выполнялась синхронно, т.е. на основе декодированных речевых представлений, вырезанных вблизи каждого фактически произнесенного слова.

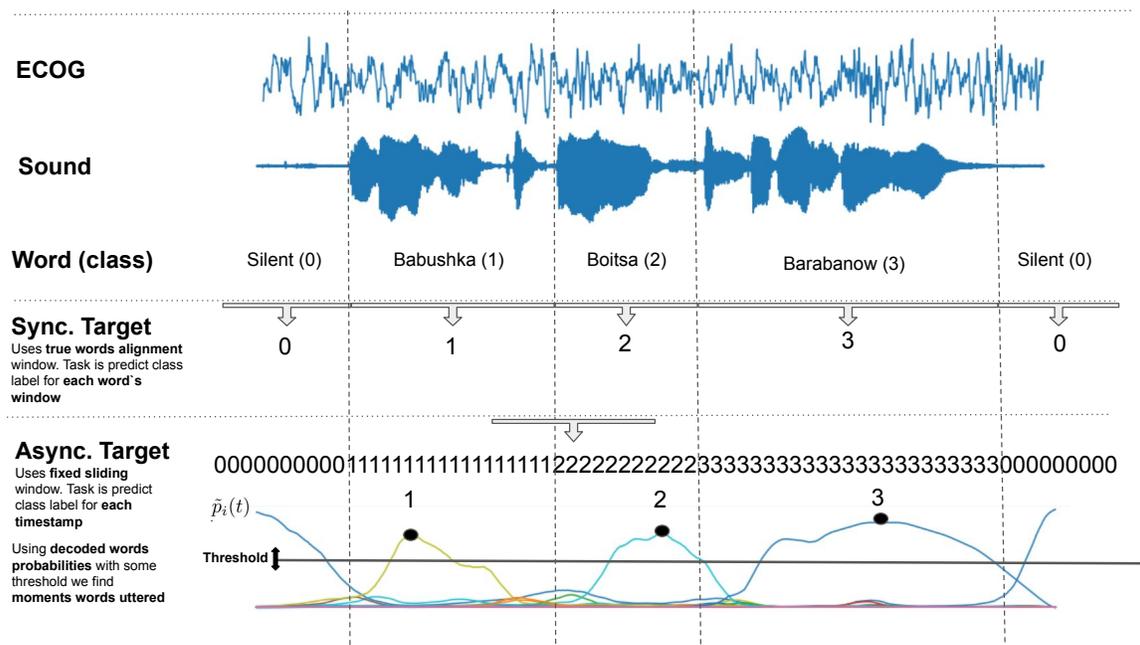


Рис. 33: Иллюстрация синхронного и асинхронного режимов работы. В отличие от синхронного режима, в асинхронном режиме нашей задачей является предсказание произнесенного слова на основе данных нейронной активности для *каждого* момента времени t .

5.2.9 Асинхронное декодирование

Мы также экспериментировали с полностью асинхронным подходом, показанным на рисунке 33. В отличие от синхронного режима, в асинхронном подходе наша задача состоит в том, чтобы предсказать произнесенное слово на основе данных нейронной активности, предшествующих произнесенному слову (или интервалу молчания) в *каждый* момент времени t , так что гипотетически эта информация может затем использоваться для генерации речи.

В асинхронном режиме мы сначала решаем задачу оценки временных профилей вероятностей $p_i(t)$ для каждого i -го слова + класс молчания для каждого момента времени t на основе данных нейронной активности $[\mathbf{x}(t - T), \dots, \mathbf{x}(t)]$ из предыдущего временного окна длины T . Следующим шагом мы сглаживаем полученные профили вероятности и выбираем слово (или тишину) на основе пороговой обработки сглаженного профиля вероятности $\tilde{p}_i(t)$. Если $\tilde{p}_i(t)$ достигает максимума и превышает порог, мы принимаем соответствующее решение и "произносим" i -е

слово. Важно, что мы предполагаем, что это слово нельзя произнести снова, пока $\tilde{p}_i(t)$ не опустится ниже, не пересечет порог и вновь не достигнет пика. Более детально наш подход описан в [Petrosyan et al. \(2021b\)](#), включая методику вычисления precision-recall (PR) кривых, характеризующих качество работы алгоритма.

5.3 Архитектура сети

Для декодирования ISR мы использовали компактную и интерпретируемую архитектуру сверточной сети, разработанную ранее для целей моторного ИМК [Petrosyan et al. \(2021a\)](#), и дополнили ее одним двунаправленным слоем LSTM с 30 скрытыми единицами для компактного моделирования временных закономерностей. За слоем LSTM следует полносвязный слой числом выходных нейронов равным одному элементу вектора ISR, временной профиль которого мы стремимся реконструировать на основе данных нейронной активности, см. рисунок 34.

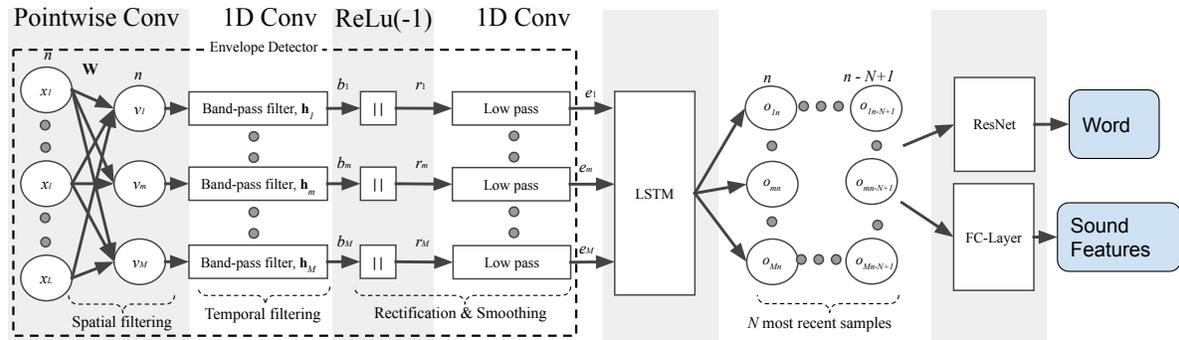


Рис. 34: Архитектура для декодирования речи, используемая в [Petrosyan et al. \(2021b\)](#). В основу легла структура интерпретируемой сети представленная в [Petrosyan et al. \(2021a\)](#), которую мы адаптировали для задачи декодирования речи, путем добавления двунаправленного LSTM слоя. Далее для решения задачи декодирования дискретных слов мы использовали отдельную 2-D сверточную сеть, на вход которой мы подавали вектор внутреннего представления, возникший в LSTM слое во время обучения задаче восстановления ISR.

Обратим внимание читателя, что в отличие от [Angrick et al. \(2020\)](#) мы не указываем заранее параметры извлечения признаков и позволяем нашей архитектуре вывести их в процессе обучения, руководствуясь оптимизацией среднего коэффициента корреляции Пирсона между исходным и декодированным временными рядами ISR.

5.4 Результаты

На рисунке 35 для двух пациентов оказан пример истинных и восстановленных по данным нейрональной активности при помощи нашей компактной нейронной сети логарифмических мел-спектрограмм акустического сигнала.

Мы экспериментировали с различными внутренними представлениями речи (ISR). На рисунке 36 показано сравнение точности декодирования, достигнутой для

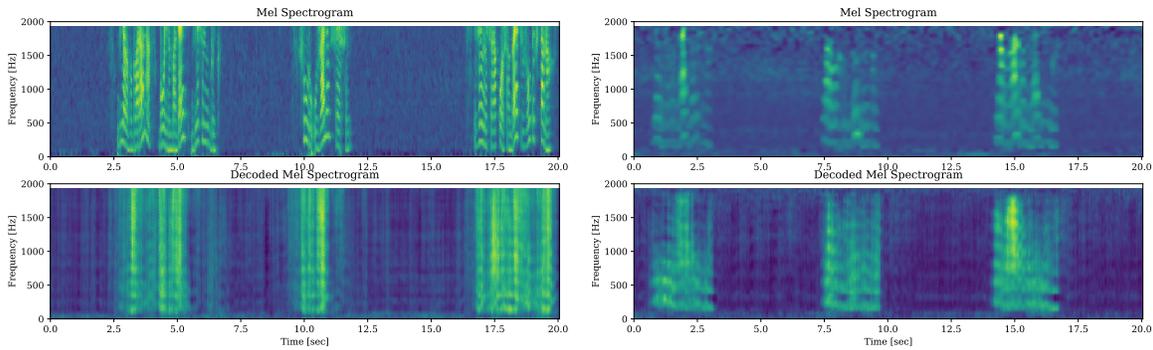


Рис. 35: Пример истинной и восстановленной последовательности вектора ISR. Здесь в качестве ISR использовался вектор логарифма мел-спектральных коэффициентов.

разных ISR: LPC - коэффициенты линейного предсказания, LSF - спектральные частотные линии, RC - коэффициенты отражения, LAR - логарифм отношения площадей, LMSCs - логарифмические мел-спектрограммы, MFCC - мел-кепстральные коэффициенты. Левая панель соответствует коэффициентам корреляции между реальными и декодированными временными профилями ISR, вычисленными для всего временного диапазона тестового сегмента данных. На правой панели коэффициент корреляции вычисляется только для временных интервалов, в которых присутствовала реальная речь, то есть без учета интервалов тишины.

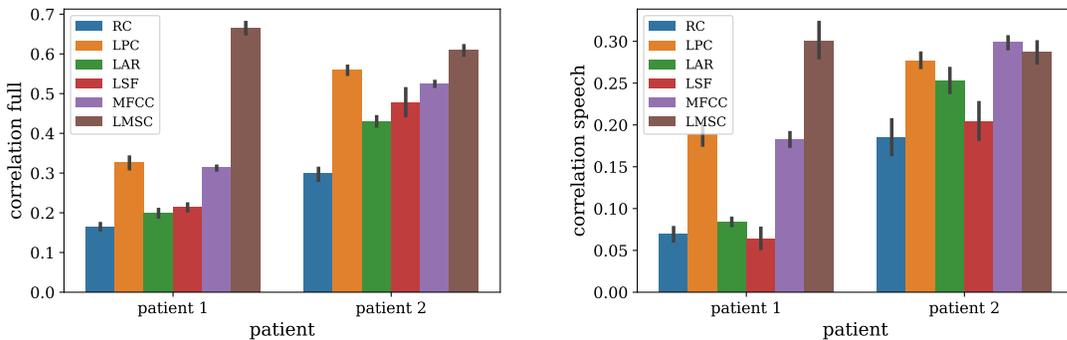


Рис. 36: Сравнение точности восстановления различных ISR. Левая панель - коэффициент корреляции вычисленный на всем тестовом временном интервале, на правой - только во время произнесения слов.

Как видно из рисунка 36, наша компактная архитектура, использующая только 6 каналов из одной стерео-ЭЭГ спицы, достигла почти 70% средней корреляции по $M = 40$ LMSC у пациента 1 и 60% для пациента 2, используя сигнала от одной 8-канальной полоски ЭКоГ. Эти значения точности при декодировании внутреннего речевого представления сравнимы с теми, о которых сообщалось в Angrick et al. (2019), где использовалось значительно большее количество каналов данных, собранных несколькими стерео-ЭЭГ спицами.

Результат применения нашей процедуры интерпретации весов к каждой из трех ветвей нейронной сети показан на рисунке 38. Из верхнего ряда профилей, соответствующих первой ветви решающего правила для Пациента 1, видно, что профиль

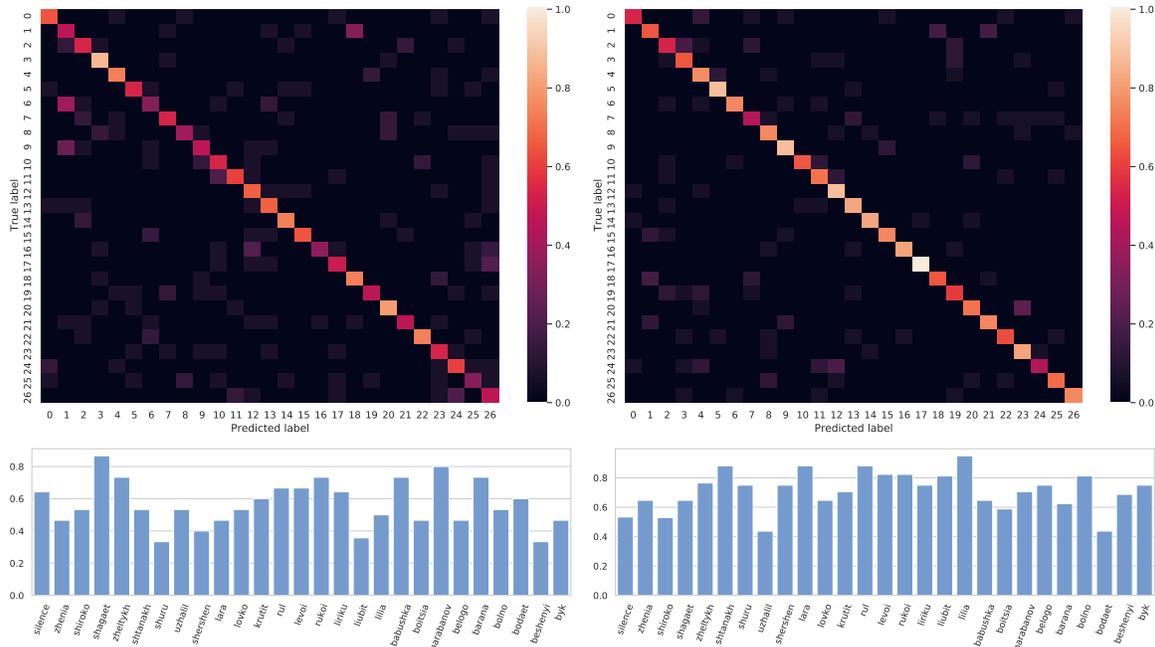


Рис. 37: Confusion matrix of classified words for patient 1 and patient 2. Words list: 0. silence, 1. zhenia, 2. shiroko, 3. shagaet, 4. zheltykh, 5. shtanakh, 6. shuru, 7. uzhalil, 8. shershen, 9. lara, 10. lovko, 11. krutit, 12. rul, 13. levoi, 14. rukoi, 15. liriku, 16. liubit, 17. lilia, 18. babushka, 19. boitsia, 20. barabanov, 21. belogo, 22. barana, 23. bolno, 24. bodaet, 25. beshenyi, 26. byk. In the bottom we show the individual word decoding accuracy values, corresponding to the diagonal of the confusion matrix

спектральной плотности мощности (СПМ) занимает высокий частотный диапазон 100-200 Гц, а соответствующий пространственный профиль ограничивается только одним каналом с индексом 11. В то же время вторая ветвь с гораздо более разбросанной пространственной структурой, пространственное представительство которой занимает каналы 8-11, характеризуется СПМ, локализованной в среднем диапазоне частот 10-40 Гц. Обратное пространственно-частотное отношение, которое характеризует активность нейронов и отличает ее от электромышечных артефактов, также очень хорошо выражено у второго пациента. Двигаясь сверху вниз по графикам пациента 2, мы наблюдаем постепенный рост пространственного разброса с миграцией частотного диапазона СПМ от более высоких частот к более низким.

В сочетании со знаниями предметной области [Buzsaki \(2006\)](#); [Buzsáki et al. \(2012\)](#); [Brunner et al. \(2009\)](#); [Volkova et al. \(2019b\)](#), подчеркивающими взаимные пространственно-временные отношения в наблюдаемых профилях активности коры и феноменологическими наблюдениями [Eliseyev and Aksenova \(2014\)](#) о свойствах электромышечной активности и ее представлении в коре головного мозга, наблюдаемые комбинации пространственных и частотных профилей позволяют нам сделать вывод о нейронном происхождении источников информации, на которые настроился наш декодер в процессе обучения. Анализ микрофонного эффекта, подробно описанный в [Petrosyan et al. \(2021b\)](#), также сводит практически на нет шансы того, что декодирование выполняется на основе просачивания акустическо-

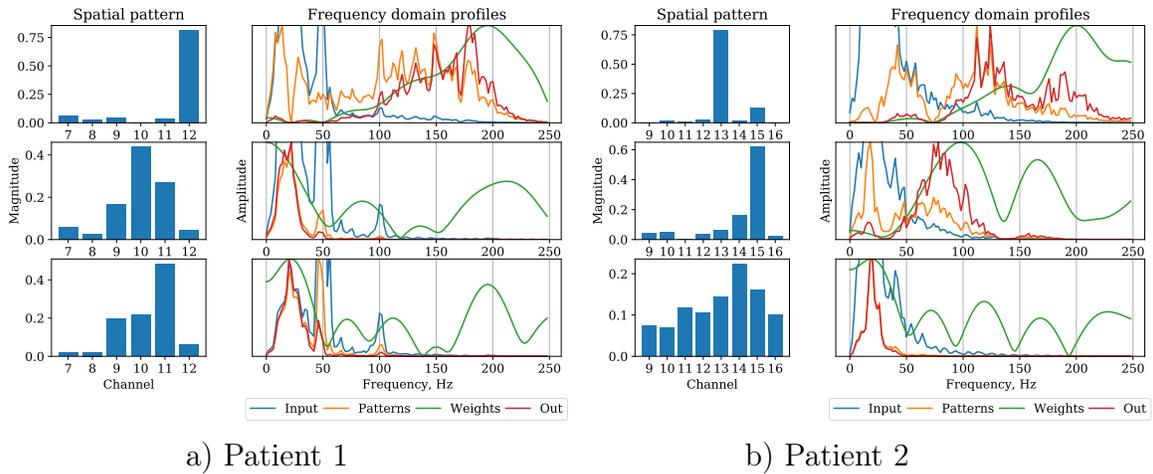


Рис. 38: Теоретически обоснованная интерпретация весов применяется к наиболее значимым ветвям архитектуры на рисунке 29.

го сигнала в каналы нейронных данных.

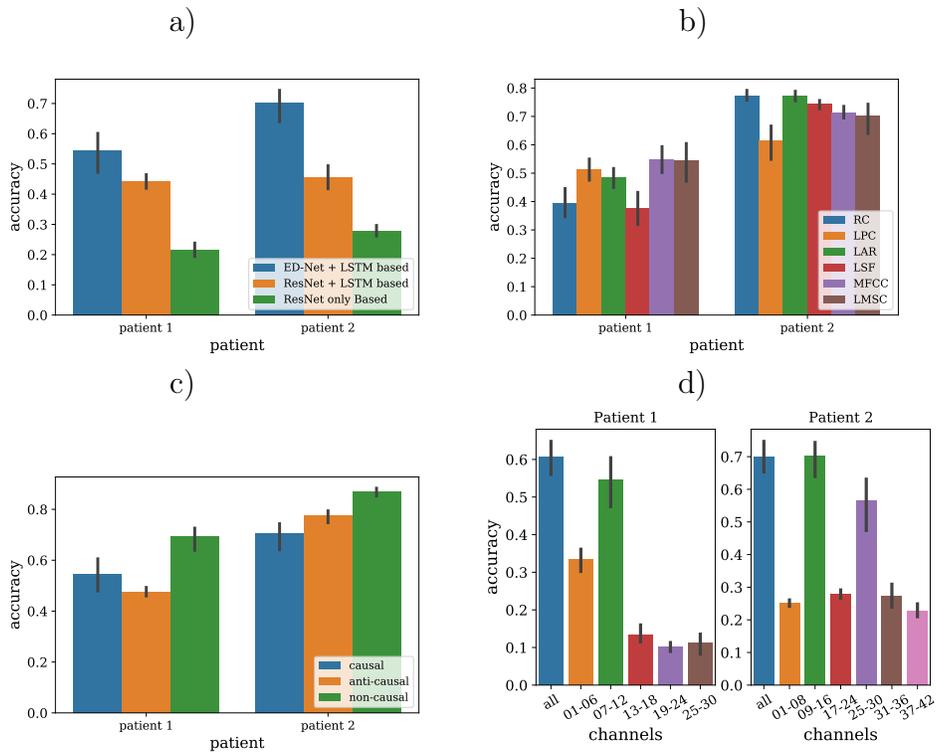


Рис. 39: Сравнительный анализ. а) Сравнение различных моделей нейронных сетей б) Сравнение различных возможных промежуточных звуковых представлений, LPC - коэффициенты авторегрессионного предсказания, LSF - линейные спектральные частоты, RC - коэффициенты отражения, LAR - отношения логарифмических площадей, LMSC - коэффициенты логарифмической спектрограммы мела, MFCC - кепстральные коэффициенты мел-частоты с) Сравнение различных возможных задержек d) Сравнение качества декодирования для различных подмножеств каналов.

Далее мы сопоставили точность декодирования, достижимую при помощи нашей компактной архитектуры с таковой, обеспечиваемой более сложными нейросетевыми решениями, применяемыми в ряде недавних работ по декодированию речи из инвазивных данных электрической активности мозга. На панели а) Рисунка 39 изображены соответствующие значения точности декодирования. Точность работы классификатора слов, опирающегося на признаки, извлеченные при помощи нашей компактной архитектуры (Envelope Detector net, ED-Net) в комбинации с LSTM слоем надежно оказалась выше точности получаемой, когда вместо ED-Net использовалась ResNet, известная своими высокими рабочими характеристиками достижимыми за счет минимизации затухания градиента посредством организации дополнительных сквозных связей. Одна из причин данного состояния дел может быть связана с относительно небольшим объемом данных доступных для обучения наших сетей. Для каждого пациента у нас имеется в распоряжении порядка 1 часа записи, содержащей около 100 - 150 повторений каждого из 26 слов из которых для обучения мы используем 70

Также мы сравнили точности декодирования, достижимые при использовании различных внутренних представлений речи (ISR) (панель b), в каузальном, антикаузальном или некаузальном режиме (панель c), а также с использованием разных подгрупп электродов (панель d). Подробный анализ результатов приведен в статье [Petrosyan et al. \(2021b\)](#).

6 Заключение

В процессе подготовки данной диссертации были опубликованы статьи [Kuznetsova et al. \(2021\)](#); [Greenblatt et al. \(2005c\)](#); [Ossadtchi et al. \(2018\)](#); [Greenblatt et al. \(2012\)](#); [Kozunov and Ossadtchi \(2015\)](#); [Kleeva et al. \(2022\)](#); [Ossadtchi et al. \(2004a, 2005\)](#); [Kuznetsova and Ossadtchi \(2022\)](#); [Ossadtchi et al. \(2010\)](#); [Smetanin et al. \(2020a\)](#); [Belinskaia et al. \(2020a\)](#); [Ossadtchi et al. \(2017a\)](#); [Petrosyan et al. \(2021a,b\)](#). Работы [Kuznetsova et al. \(2021\)](#); [Greenblatt et al. \(2005c\)](#); [Ossadtchi et al. \(2018\)](#); [Greenblatt et al. \(2012\)](#); [Kozunov and Ossadtchi \(2015\)](#) описывают новые методы решения обратной задачи ЭЭГ и МЭГ, в том числе и направленные на поиск функциональных взаимосвязей между участками коры головного мозга. В статьях [Kleeva et al. \(2022\)](#); [Kuznetsova and Ossadtchi \(2022\)](#) описаны математические методы обнаружения эпилептогенной зоны по МЭГ данным и развивают более ранние разработки соискателя [Ossadtchi et al. \(2010, 2005, 2004a\)](#). Следующий цикл работ посвящен методикам обработки ЭЭГ в системах реального времени. В публикациях [Ossadtchi et al. \(2017a\)](#); [Smetanin et al. \(2020a\)](#); [Belinskaia et al. \(2020a\)](#) рассматриваются феноменологические и алгоритмические аспекты технологии нейророботической связи и методики оценки ритмической активности мозга с малой задержкой, а [Petrosyan et al. \(2021a,b\)](#) посвящены описанию новой компактной архитектуры для декодирования многоканальных электрофизиологических данных и методам интерпретации весовых коэффициентов, при помощи которых оказывается возможным провести цензурирование выученного решающего правила на предмет использования им информации исключительно нейронального происхождения.

Основные результаты работы, выносимые на защиту:

- Операция проекции в пространстве-произведении сигналов сенсоров для ре-

шения задачи локализации нейрональных источников по МЭГ данным

- Операция проекции в пространстве-произведении сигналов сенсоров для обнаружения функционально связанных источников с малой фазовой задержкой в МЭГ измерениях биоэлектрической активности головного мозга
- Итерационный байесовский подход для повышения эффективности решения обратной задачи МЭГ на групповом уровне за счет использования индивидуальных сходств и различий пространственных характеристик нейрональной активности
- Биомиметический сверточный метод обнаружения интериктальных событий в многоканальных записях электрической активности головного мозга
- Методика решения обратной задачи МЭГ для интериктальной активности с использованием модели кортикальных волн и ее применение для локализации эпилептогенной зоны
- Методы оценки параметров ритмической активности головного мозга с малой задержкой как основа нового поколения взаимодействия с головным мозгом: технология мгновенной нейрообратной связи
- Архитектура и метод интерпретации весов сверточной нейронной сети в приложении к задачам декодирования биоэлектрической активности мозга в целях нейрореабилитации моторной и речевой функций

Список литературы

- Alexander, D. M., Trengove, C., and 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.
- Angrick, M., Herff, C., Mugler, E., Tate, M. C., Slutzky, M. W., Krusienski, D. J., and Schultz, T. (2019). Speech synthesis from ecog using densely connected 3d convolutional neural networks. *Journal of neural engineering*, 16(3):036019.
- Angrick, M., Ottenhoff, M., Diener, L., Ivucic, D., Ivucic, G., Goulis, S., Saal, J., Colon, A. J., Wagner, L., Krusienski, D. J., et al. (2020). Real-time synthesis of imagined speech processes from minimally invasive recordings of neural activity. *bioRxiv*.
- Belinskaia, A., Smetanin, N., Lebedev, M., and Ossadtchi, A. (2020a). Short-delay neurofeedback facilitates training of the parietal alpha rhythm. *Journal of Neural Engineering*, 17(6):066012.
- Belinskaia, A., Smetanin, N., Lebedev, M., and Ossadtchi, A. (2020b). Short-delay neurofeedback facilitates training of the parietal alpha rhythm. *Journal of Neural Engineering*, 17(6):066012.

- Bergmann, T. O., Karabanov, A., Hartwigsen, G., Thielscher, A., and Siebner, H. R. (2016). Combining non-invasive transcranial brain stimulation with neuroimaging and electrophysiology: Current approaches and future perspectives. *NeuroImage*, 140:4–19.
- Borgiotti, G. and Kaplan, L. (1979). Superresolution of uncorrelated interference sources by using adaptive array techniques. *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*, 27(6):842–845.
- Brunner, P., Ritaccio, A. L., Lynch, T. M., Emrich, J. F., Wilson, J. A., Williams, J. C., Aarnoutse, E. J., Ramsey, N. F., Leuthardt, E. C., Bischof, H., et al. (2009). A practical procedure for real-time functional mapping of eloquent cortex using electrocorticographic signals in humans. *Epilepsy & Behavior*, 15(3):278–286.
- Buzsáki, G. (2006). *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press.
- Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., and Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents—eeg, ecog, lfp and spikes. *Nature reviews neuroscience*, 13(6):407–420.
- Chen, L. L., Madhavan, R., Rapoport, B. I., and Anderson, W. S. (2011). Real-time brain oscillation detection and phase-locked stimulation using autoregressive spectral estimation and time-series forward prediction. *IEEE transactions on Biomedical Engineering*, 60(3):753–762.
- Dalal, S., Sekihara, K., and Nagarajan, S. (2006). Modified beamformers for coherent source region suppression. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(7):1357–1363.
- De Oliveira, P. G., Queiroz, C., and Da Silva, F. L. (1983). Spike detection based on a pattern recognition approach using a microcomputer. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 56(1):97–103.
- Diamond, J. M., Diamond, B. E., Trotta, M. S., Dembny, K., Inati, S. K., and Zaghloul, K. A. (2021). Travelling waves reveal a dynamic seizure source in human focal epilepsy. *Brain*, 144(6):1751–1763.
- Dingle, A. A., Jones, R. D., Carroll, G. J., and Fright, W. R. (1993). A multistage system to detect epileptiform activity in the eeg. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 40(12):1260–1268.
- Duin, R. P. and Pekalska, E. (2010). Non-euclidean dissimilarities: Causes and informativeness. In *Joint IAPR International Workshops on Statistical Techniques in Pattern Recognition (SPR) and Structural and Syntactic Pattern Recognition (SSPR)*, pages 324–333. Springer.
- Eliseyev, A. and Aksenova, T. (2014). Stable and artifact-resistant decoding of 3d hand trajectories from ecog signals using the generalized additive model. *Journal of neural engineering*, 11(6):066005.
- Elmarakeby, H. A., Hwang, J., Arafah, R., Crowdis, J., Gang, S., Liu, D., AlDubayan, S. H., Salari, K., Kregel, S., Richter, C., et al. (2021). Biologically informed deep neural network for prostate cancer discovery. *Nature*, 598(7880):348–352.

- Engel A.K., Fries P., S. W. (2001). Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2001(2):704–716.
- Ewald, A., Avarvand, F. S., and 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.
- Faure, C. (1985). Attributed strings for recognition of epileptic transients in eeg. *International journal of bio-medical computing*, 16(3-4):217–229.
- 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.
- Glover, J. R., Ktonas, P. Y., Raghavan, N., Urunuela, J. M., Velamuri, S. S., and Reilly, E. L. (1986). A multichannel signal processor for the detection of epileptogenic sharp transients in the eeg. *IEEE transactions on biomedical engineering*, (12):1121–1128.
- Gotman, J. and Gloor, P. (1976). Automatic recognition and quantification of interictal epileptic activity in the human scalp eeg. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 41(5):513–529.
- Gotman, J. and Wang, L. (1991). State-dependent spike detection: concepts and preliminary results. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 79(1):11–19.
- Gotman, J. and Wang, L.-Y. (1992). State dependent spike detection: validation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 83(1):12–18.
- Greenblatt, R., Ossadtchi, A., and Pflieger, M. (2005a). Local linear estimators for the bioelectromagnetic inverse problem. *IEEE Trans Signal Proc.*
- Greenblatt, R., Ossadtchi, A., and Pflieger, M. (2005b). Local linear estimators for the bioelectromagnetic inverse problem. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(9):3403–3412.
- Greenblatt, R. E., Ossadtchi, A., and Pflieger, M. E. (2005c). Local linear estimators for the bioelectromagnetic inverse problem. *IEEE transactions on signal processing*, 53(9):3403–3412.
- Greenblatt, R. E., Pflieger, M., and Ossadtchi, A. (2012). Connectivity measures applied to human brain electrophysiological data. *Journal of neuroscience methods*, 207(1):1–16.
- Halford, J. J., Schalkoff, R. J., Zhou, J., Benbadis, S. R., Tatum, W. O., Turner, R. P., Sinha, S. R., Fountain, N. B., Arain, A., Pritchard, P. B., et al. (2013). Standardized database development for eeg epileptiform transient detection: Eegnet scoring system and machine learning analysis. *Journal of neuroscience methods*, 212(2):308–316.

- Hamalainen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., and Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews on modern physics*, 65(2).
- Haufe, S., Meinecke, F., Görgen, K., Dähne, S., Haynes, J.-D., Blankertz, B., and Bießmann, F. (2014). On the interpretation of weight vectors of linear models in multivariate neuroimaging. *Neuroimage*, 87:96–110.
- Hincapié, A. S., Kujala, J., Mattout, J., Daligault, S., Delpuech, C., Mery, D., Cosmelli, D., and Jerbi, K. (2016). MEG connectivity and power detections with minimum norm estimates require different regularization parameters. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2016(March).
- Hostetler, W. E., Doller, H. J., and Homan, R. W. (1992). Assessment of a computer program to detect epileptiform spikes. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 83(1):1–11.
- Jaiswal, A., Nenonen, J., Stenroos, M., Gramfort, A., Dalal, S. S., Westner, B. U., Litvak, V., Mosher, J. C., Schoffelen, J.-M., Witton, C., et al. (2020). Comparison of beamformer implementations for meg source localization. *NeuroImage*, 216:116797.
- Keshri, A. K., Sinha, R. K., Singh, A., and Das, B. N. (2011). Dfaspik: A new computational proposition for efficient recognition of epileptic spike in eeg. *Computers in biology and medicine*, 41(7):559–564.
- Kleeva, D., Soghoian, G., Komoltsev, I., Sinkin, M., and Ossadtchi, A. (2022). Fast parametric curve matching (fpcm) for automatic spike detection. *Journal of Neural Engineering*, 19(3):036003.
- Kozunov, V. V. and Ossadtchi, A. (2015). Gala: group analysis leads to accuracy, a novel approach for solving the inverse problem in exploratory analysis of group meg recordings. *Frontiers in Neuroscience*, 9:107.
- Kuznetsova, A., Nurislamova, Y., and Ossadtchi, A. (2021). Modified covariance beamformer for solving meg inverse problem in the environment with correlated sources. *Neuroimage*, 228:117677.
- Kuznetsova, A. and 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.
- Lachaux, J.-P., Rodriguez, E., Martinerie, J., and Varela, F. (1999). Measuring phase synchrony in brain signals. *Human Brain Mapping*, 8(4):194–208. cited By (since 1996)852.
- Larson, E., Maddox, R. K., and Lee, A. K. (2014). Improving spatial localization in meg inverse imaging by leveraging intersubject anatomical differences. *Frontiers in neuroscience*, 8:330.
- Lebedev, M. A. and Ossadtchi, A. (2018). Bidirectional neural interfaces. In *Brain–Computer Interfaces Handbook*, pages 701–720. CRC Press.

- Liu, Y.-C., Lin, C.-C. K., Tsai, J.-J., and Sun, Y.-N. (2013). Model-based spike detection of epileptic eeg data. *Sensors*, 13(9):12536–12547.
- Makin, J. G., Moses, D. A., and Chang, E. F. (2020). Machine translation of cortical activity to text with an encoder–decoder framework. *Nature Neuroscience*, 23(4):575–582.
- McIntosh, J. R. and Sajda, P. (2020). Estimation of phase in EEG rhythms for real-time applications. *Journal of Neural Engineering*, 17(3):034002.
- Mosher, J. and Leahy, R. (1999a). Source localization using recursively applied and projected (RAP) MUSIC. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 47(2):332–340.
- Mosher, J. C. and Leahy, R. M. (1999b). Source localization using recursively applied and projected (rap) music. *IEEE Transactions on signal processing*, 47(2):332–340.
- Müller, K.-R., Krauledat, M., Dornhege, G., Curio, G., and Blankertz, B. (2004). Machine learning techniques for brain-computer interfaces. *Biomed. Tech*, 49(1):11–22.
- Nasiotis, K., Clavagnier, S., Baillet, S., and Pack, C. C. (2017). High-resolution retinotopic maps estimated with magnetoencephalography. *NeuroImage*, 145:107–117.
- Nishida, S., Nakamura, M., Ikeda, A., and Shibasaki, H. (1999). Signal separation of background eeg and spike by using morphological filter. *Medical engineering & physics*, 21(9):601–608.
- Nolte, G., Bai, O., Wheaton, L., Mari, Z., Vorbach, S., and Hallett, M. (2004). Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clinical Neurophysiology*, 115(10):2292–2307.
- Ossadtchi, A., Altukhov, D., and Jerbi, K. (2018). Phase shift invariant imaging of coherent sources (PSIICOS) from MEG data. *NeuroImage*, 183:950–971.
- Ossadtchi, A., Baillet, S., Mosher, J., Thyerlei, D., Sutherling, W., and Leahy, R. (2004a). 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., Baillet, S., Mosher, J., Thyerlei, D., Sutherling, W., and Leahy, R. (2004b). 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., Greenblatt, R., Towle, V., Kohrman, M., and Kamada, K. (2010). Inferring spatiotemporal network patterns from intracranial eeg data. *Clinical Neurophysiology*, 121(6):823–835.
- Ossadtchi, A., Mosher, J. C., Sutherling, W. W., Greenblatt, R. E., and Leahy, R. M. (2005). Hidden markov modelling of spike propagation from interictal MEG data. *Physics in Medicine and Biology*, 50(14):3447–3469.

- Ossadtchi, A., Shamaeva, T., Okorokova, E., Moiseeva, V., and Lebedev, M. (2017a). Neurofeedback learning modifies the incidence rate of alpha spindles, but not their duration and amplitude. *Scientific Reports*.
- Ossadtchi, A., Shamaeva, T., Okorokova, E., Moiseeva, V., and Lebedev, M. A. (2017b). Neurofeedback learning modifies the incidence rate of alpha spindles, but not their duration and amplitude. *Scientific reports*, 7(1):1–12.
- O’Neill, G. C., Barratt, E. L., Hunt, B. A., Tewarie, P. K., and Brookes, M. J. (2015). Measuring electrophysiological connectivity by power envelope correlation: a technical review on meg methods. *Physics in Medicine & Biology*, 60(21):R271.
- Papanicolaou, A. C. (1998). *Fundamentals of functional brain imaging: A guide to the methods and their applications to psychology and behavioral neuroscience*. CRC Press.
- Petrosyan, A., Lebedev, M., and Ossadtchi, A. (2020a). Decoding neural signals with a compact and interpretable convolutional neural network. In *International Conference on Neuroinformatics*, pages 420–428. Springer.
- Petrosyan, A., Lebedev, M., and Ossadtchi, A. (2020b). Linear systems theoretic approach to interpretation of spatial and temporal weights in compact cnns: Monte-carlo study. In *Biologically Inspired Cognitive Architectures Meeting*, pages 365–370. Springer.
- Petrosyan, A., Sinkin, M., Lebedev, M., and Ossadtchi, A. (2021a). Decoding and interpreting cortical signals with a compact convolutional neural network. *Journal of Neural Engineering*, 18(2):026019.
- Petrosyan, A., Voskoboinikov, A., and Ossadtchi, A. (2021b). Compact and interpretable architecture for speech decoding from stereotactic eeg. In *2021 Third International Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces (CNN)*, pages 79–82. IEEE.
- Pikovsky, A., M., R., , Kurths, and J. (2001). *Synchronization. A Universal Concept in Nonlinear Sciences*. Cambridge University Press.
- Poldrack, R. A. (2018). *The new mind readers: What neuroimaging can and cannot reveal about our thoughts*. Princeton University Press.
- Popescu, M., Popescu, E.-A., Chan, T., Blunt, S., and Lewine, J. (2008). Spatio-temporal reconstruction of bilateral auditory steady-state responses using MEG beamformers. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, 55(3):1092–1102.
- Rajagovindan, R. and 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., and Avanzini, P. (2018). System neuroscience: Past, present, and future. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 24(8):685–693.

- Roelfsema, P., Engel, A., Knig, P., and Singer, W. (1997). Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature*, 385(6612):157–161.
- Sabbagh, D., Ablin, P., Varoquaux, G., Gramfort, A., and Engemann, D. A. (2019). Manifold-regression to predict from meg/eeg brain signals without source modeling. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 32.
- Schaworonkow, N., Caldana Gordon, P., Belardinelli, P., Ziemann, U., Bergmann, T. O., and Zrenner, C. (2018). μ -rhythm extracted with personalized eeg filters correlates with corticospinal excitability in real-time phase-triggered eeg-tms. *Frontiers in Neuroscience*, 12:954.
- Scheuer, M. L., Bagic, A., and Wilson, S. B. (2017). Spike detection: Inter-reader agreement and a statistical turing test on a large data set. *Clinical Neurophysiology*, 128(1):243–250.
- Schuetze, S. M. (1983). The discovery of the action potential. *Trends in Neurosciences*, 6:164–168.
- Schuster, H. G. and Wagner, P. (1989). Mutual entrainment of two limit cycle oscillators with time delayed coupling. *Progress of Theoretical Physics*, 81(5).
- Sekihara, K. and Nagarajan, S. (2008). *Adaptive Spatial Filters for Electromagnetic Brain Imaging*. Springer Berlin Heidelberg.
- Sekihara, K., Nagarajan, S., Poeppel, D., Marantz, A., and 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.
- Shakeel, A., Tanaka, T., and Kitajo, K. (2020). Time-series prediction of the oscillatory phase of eeg signals using the least mean square algorithm-based ar model. *Applied Sciences*, 10(10).
- Singer, W. (1999). Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron*, 1999(24):49–65.
- Smetanin, N., Belinskaya, A., Lebedev, M., and Ossadtchi, A. (2020a). Digital filters for low-latency quantification of brain rhythms in real time. *Journal of Neural Engineering*, 17(4):046022.
- Smetanin, N., Belinskaya, A., Lebedev, M., and Ossadtchi, A. (2020b). Digital filters for low-latency quantification of brain rhythms in real time. *Journal of Neural Engineering*, 17(4):046022.
- Smetanin, N., Volkova, K., Zabodaev, S., Lebedev, M. A., and Ossadtchi, A. (2018). Nfblab—a versatile software for neurofeedback and brain-computer interface research. *Frontiers in neuroinformatics*, 12:100.

- 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., et al. (2022). Human interictal epileptiform discharges are bidirectional traveling waves echoing ictal discharges. *Elife*, 11:e73541.
- Staley, K. J. and Dudek, F. E. (2006). Interictal spikes and epileptogenesis. *Epilepsy Currents*, 6(6):199–202.
- Stam, C., Nolte, G., and 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.
- Tomlinson, S. B., Bermudez, C., Conley, C., Brown, M. W., Porter, B. E., and 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., and 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., and 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., and 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.
- Volkova, K., Lebedev, M. A., Kaplan, A., and Ossadtchi, A. (2019a). Decoding movement from electrocorticographic activity: A review. *Frontiers in Neuroinformatics*, 13.
- Volkova, K., Lebedev, M. A., Kaplan, A., and Ossadtchi, A. (2019b). Decoding movement from electrocorticographic activity: A review. *Frontiers in neuroinformatics*, 13:74.
- Webber, W. R. S., Litt, B., Lesser, R. P., Fisher, R., and Bankman, I. (1993). Automatic eeg spike detection: what should the computer imitate? *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 87(6):364–373.
- Wens, V., Marty, B., Mary, A., Bourguignon, M., Op de Beeck, M., Goldman, S., Van Bogaert, P., Peigneux, P., and 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.