

На правах рукописи

Родионов Роман Вячеславович

**РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМОВ И ПРОГРАММНЫХ СРЕДСТВ
ДЛЯ ЛОКАЛИЗАЦИИ ИСТОЧНИКОВ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
МОЗГА ЧЕЛОВЕКА**

05.13.09 – Управление в биологических и
медицинских системах

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Иваново 2000

Научный руководитель:

доктор технических наук,
профессор Кадников С.Н.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор Фадеев Ю.А.,
кандидат технических наук,
доцент Зубенко В.Г.

Ведущая организация: Ивановская государственная медицинская академия.

Защита состоится "14" июня 2000 г. на заседании диссертационного
совета Д 053.15.13 при Московском государственном техническом
университете им. Н.Э. Баумана, в зале Ученого Совета в 14³⁰
г. М- Бауманская д. 5

отеке МГТУ им. Н.Э. Баумана

45 66 796

НТБ МГТУ им. Н.Э. Баумана



1566796

Родионов Р.В. Разработка а

Спиридонов И.Н.

Актуальность. Известно, что среди методов функциональной диагностики головного мозга только электроэнцефалография (ЭЭГ) отражает биоэлектрическую активность его тканей. Поэтому диагностические заключения по ЭЭГ не могут заменяться заключениями, полученными с помощью других методик. Так, например, электроэнцефалография незаменима на ранних стадиях формирования очагов патологии, когда органические изменения незначительны настолько, что не выявляются методами компьютерной или магнитно-резонансной томографии, а биоэлектрическая активность содержит информацию о наличии патологии. Кроме того, преимуществами электроэнцефалографии перед упомянутыми методами нейровидения являются: 1) высокое временное разрешение, позволяющее отслеживать динамику биоэлектрических процессов внутри мозга; 2) возможность проведения скрининг-контроля функционального состояния мозга; 3) неинвазивность и отсутствие вредных излучений; 4) простота конструкции датчиков, низкая стоимость аппаратуры и, следовательно, обследования.

96х 99х 51х
Среди методов анализа данных электроэнцефалографии в последние годы наибольший интерес врачей-клиницистов привлекает метод трехмерной локализации источников электрических потенциалов, генерируемых мозгом. Именно он способен дать информацию о положении функциональных очагов, то есть областей мозга, генерирующих интересующую активность. В клинической практике этот метод применяется для определения положения в мозге очагов патологической активности по данным нефильтовой ЭЭГ и для отдельных ритмов, а так же для локализации источников, генерирующих ВП мозга.

Метод трехмерной локализации основан на решении обратной задачи электроэнцефалографии (ОЗЭ), для которой исходными данными являются потенциалы регистрируемые на поверхности скальпа, а результатом – пространственные характеристики источника-генератора этих потенциалов. Это математическая задача, для решения которой необходимы мощные вычислительные способности ЭВМ. В их отсутствии метод трехмерной локализации был недоступным для применения в клинической практике. Сегодня при внедрении в клиническую практику современной мощной вычислительной техники становится возможным применение более сложных и адекватных математических моделей. С другой стороны в существующих программах по локализации источников электрической активности мозга до сих пор используются упрощенные модели и, соответственно, приближенные методы решения ОЗЭ. Это приводит к получению грубых, ошибочных результатов и дискредитирует метод трехмерной локализации. Поэтому сегодня остро стоит вопрос повышения степени адекватности моделей и точности методов решения. Возможность получения достоверного клинического заключения определяет актуальность исследований в выбранном направлении. Данная работа является углублением и развитием направления, представленного работами Гнездицкого В.В. и Коптелова Ю.М.

Целью работы является разработка методов локализации источников электрической активности головного мозга в норме и при патологии,

обеспечивающих высокую точность и скорость локализации, при использовании адекватных математических моделей электрической активности мозга.

Исходя из цели работы, были поставлены следующие задачи:

1. Исследование существующих моделей, использующихся при локализации источников электрической активности мозга, и возможностей их совершенствования с учетом покровов мозга, а так же с учетом реальной геометрии черепа.
2. Разработка эффективного метода решения ОЗЭ для модели одного и двух подвижных дипольных источников.
3. Разработка метода решения ОЗЭ на основе мультипольного моделирования источников электрического потенциала.
4. Разработка и исследование метода решения ОЗЭ для пространственно-временной модели электрической активности мозга.
5. Исследование влияния количества регистрирующих электродов на точность локализации.
6. Реализация оптимального метода решения ОЗЭ в виде программного обеспечения в автоматизированном программно-аппаратном комплексе для его использования в клинической практике.

Методы исследования. При выполнении диссертационной работы использовались методы теории биотехнических систем, математической физики, теории потенциала, методы нелинейного программирования, вычислительной математики, методы математической статистики, а так же применялась система автоматизированного проектирования MathCAD.

Научная новизна. В процессе решения поставленных задач получены следующие новые научные результаты:

1. Разработана дипольно-квадрупольная модель источника биопотенциала мозга, являющаяся более адекватной, чем дипольная модель и позволяющая повысить точность локализации корковых источников потенциала на 0.5 ± 1 см в сравнении с дипольной локализацией.
2. Разработана сфероидальная однородная модель головы, более адекватная, чем сферическая однородная.
3. Впервые установлены характерные особенности структуры функционала, определяющего решение ОЗЭ, и наличие его дополнительных ложных минимумов. Разработан метод поиска глобального минимума, соответствующего точному решению задачи локализации. Исследована зависимость структуры функционала от количества и расположения электродов.
4. Разработан алгоритм решения прямой задачи для неоднородной сферической модели, основанный на базе компонент скальповых потенциалов.
5. Разработан алгоритм определения количества доминантных источников при пространственно-временном моделировании электрической активности мозга, представляющий собой развитие метода главных компонент.

Практическая значимость:

1. Разработаны эффективные алгоритмы решения ОЗЭ для однодипольной, двухдипольной, дипольно-квадрупольной моделей источника и пространственно-

- временной модели электрической активности мозга, отличающиеся от известных аналогов адекватностью и точностью.
2. Исследована взаимосвязь количества электродов с точностью локализации. Предложено использование плотных электродных сеток при анализе электроэнцефалограмм методами пространственной локализации.
 3. Разработан метод статистической обработки результатов однодипольной локализации, позволяющий повысить точность и степень достоверности заключения по результатам проведенного анализа.
 4. Создана программа локализации источников электрической активности мозга. Она является составной частью аппаратно-программного комплекса **"Нейрон-Спектр"** ("НейроСофт", г. Иваново), использующегося в клинической практике для регистрации и анализа биопотенциалов головного мозга.
 5. Результаты диссертации внедрены в клиническую практику Ивановской и Владимирской областных клинических больниц, городской больницы № 7 г. Иваново, Центрального института экспертизы трудоспособности инвалидов (г. Москва) и других лечебных учреждений (около 10 внедрений).

Апробация работы. Материалы диссертации докладывались и обсуждались на научном семинаре факультета "Биомедицинской техники" МГТУ им. Н.Э. Баумана "Валеотехнология будущего века" (Москва, 2000); на международных научно-технических конференциях "VIII Бенардосовские чтения" и "IX Бенардосовские чтения" (Ивановский государственный энергетический университет, Иваново, 1997, 1999); на III Международной электронной научной конференции "Современные проблемы информатизации" (Воронеж, 1998); на конференции "Создание и развитие информационной среды вуза: состояние и перспективы" (Ивановская государственная архитектурно-строительная академия, Иваново, 1997); на научно-практических семинарах кафедры ТОЭ и ЭИ Ивановского государственного энергетического университета.

Программа трехмерной локализации источников электрической активности мозга человека экспонировалась в составе аппаратно-программного комплекса фирмы "НейроСофт" на выставках Здравоохранение - 98 (г. Москва), Медтехника - 99 (г. Москва), Здравоохранение - 99 (г. Москва).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, пяти глав, общих выводов, списка литературы из 100 наименований и приложений. Основное содержание работы изложено на 170 страницах, содержит 39 рисунков, 16 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснованы актуальность темы, научная новизна и практическая значимость выполненных исследований, определена общая цель и задачи работы, кратко описана структура диссертации.

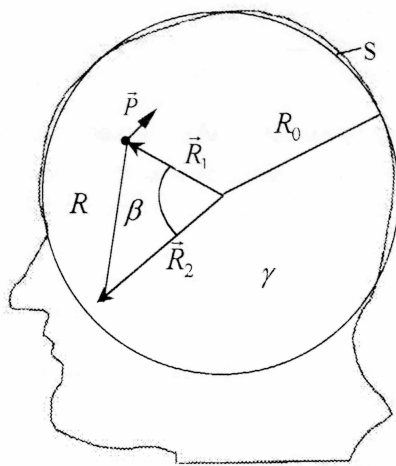
Первая глава "Математическое моделирование формирования биопотенциалов мозга и методы решения ОЗЭ". В этой главе проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по математическим моделям, применяющимся для решения прямой задачи, и методам решения ОЗЭ. Отмечены

наиболее характерные особенности и недостатки моделей, использующихся при решении ОЗЭ в клинической практике, а также методов решения ОЗЭ. Определены пути устранения указанных недостатков, заключающиеся в следующем:

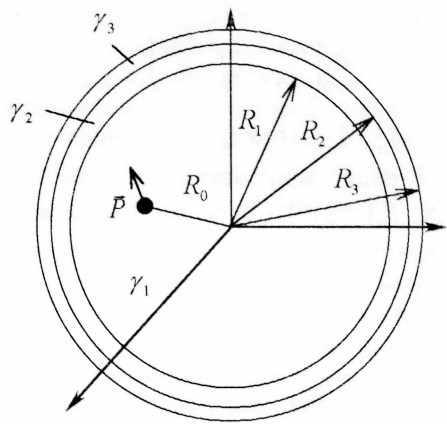
- совершенствование ранее использовавшихся моделей головы за счет учета покровов мозга (череп, скальп) и использования более точной сфероидальной аппроксимации формы головы;
- проведение численных экспериментов, направленных на повышение эффективности алгоритмов решения ОЗЭ по точности и скорости;
- разработка устойчивой методики определения количества доминантных источников при использовании пространственно-временных моделей электрической активности мозга;
- исследование возможности повышения степени адекватности модели источника электрической активности при его моделировании дипольно-квадрупольным источником.

Разработка адекватных реальности моделей и методов решения ОЗЭ делает необходимым понимание основополагающих принципов функционирования мозга и формирования скальповых потенциалов. С этой целью в главе рассмотрены особенности формирования биопотенциалов в мозге, отмечен статистический характер формирования ЭЭГ, являющийся причиной сложности и неоднозначности трактовки результатов решения ОЗЭ с точки зрения физиологии. Однако, характер статистической взаимосвязи между нервными центрами в норме и при патологии не изучен. В главе отмечено характерное свойство строения коры головного мозга, заключающееся в том, что нейроны с одинаковым типом реакции обычно располагаются в непосредственной близости друг от друга в пределах одной колонки, проходящей через всю толщу коры. Таким образом, именно такие объединения нейронов по расположению и степени коррелированности генерируемого потенциала должны рассматриваться как отдельные функциональные единицы мозга. Пространственное распределение коэффициентов корреляции между ЭЭГ на поверхности коры определяется корреляцией в активности нейронов микроколонок. Учет этого фактора реально приводит к отказу от представления коры как двойного электрического слоя, синхронизированного по всей площади, и к использованию модели источника в виде точечного диполя. Установлено, что на сегодняшний день нет полной информации по вопросу о соотношении различных способов формирования скальповой ЭЭГ (объемное проведение и нейронные взаимодействия). Выяснено, что проблема принципов формирования ЭЭГ сигнала до сих пор не разрешена в окончательном виде. Существуют лишь различные гипотезы разной степени детализации. Очевидно, что развитие математических моделей и накопление опыта анализа реальных данных на их основе будет способствовать развитию и формированию более точных представлений о генезе и распространении электрической активности в мозге.

Вторая глава "Решение ОЗЭ при однодипольном моделировании источника ЭЭГ". С целью исследования возможности использования простейших моделей головы для решения ОЗЭ рассматривается сферическая однородная модель (Рис. 1а).



(а)



(б)

Рис. 1.

Однородная сферическая (а) и трехслойная неоднородная (б) модели

Решение прямой задачи в данном случае является решением задачи Неймана для уравнения Лапласа в однородном шаре. Потенциал, генерируемый точечным источником тока на поверхности модели, представляется в виде следующего аналитического выражения

$$\varphi = \frac{I}{4\pi\gamma} \left[\frac{2}{R} - \frac{1}{R_0} \ln(R_0 + R - R_1 \cos \beta) + \frac{\ln 2R_0}{R_0} \right], \quad R_2 \in S. \quad (1)$$

Потенциал φ_d , генерируемый диполем, находящимся в той же точке R_1 вычисляется как скалярное произведение градиента потенциала $\nabla \varphi$ и вектора проекций момента диполя $\bar{P}$ на оси декартовых координат:

$$\varphi_d = \nabla \varphi P = p_x \frac{\partial \varphi}{\partial x} + p_y \frac{\partial \varphi}{\partial y} + p_z \frac{\partial \varphi}{\partial z} = p_x \varphi_x + p_y \varphi_y + p_z \varphi_z, \quad (2)$$

где p_x, p_y, p_z - проекции момента диполя, (x_0, y_0, z_0) - координаты точечного диполя. φ_x определяется дифференцированием (1) по x_0 (аналогично определяются φ_y, φ_z). В результате численных экспериментов установлено, что решение ОЗЭ полученное для однородной модели может использоваться в качестве начального положения для его уточнения по более адекватным реальности моделям головы.

Неоднородная сферическая модель является более точной аппроксимацией головы. В данной работе рассматривается неоднородная модель мозг-череп-скальп (Рис.1б). Выражение для вычисления потенциала, генерируемого точечным источником тока I на поверхности R_3

$$\varphi = \sum_{n=0}^{\infty} \left(\frac{I}{4\pi\gamma_1 R_0} \left(\frac{R_0}{R_3} \right)^{n+1} + A_n^1 \left(\frac{R_1}{R_3} \right)^{n+1} + A_n^2 \left(\frac{R_2}{R_3} \right)^{n+1} + A_n^3 P_n(\cos \beta) \right),$$

где A_n^1, A_n^2, A_n^3 - коэффициенты, получаемые при решении СЛАУ третьего порядка, β - угол между радиус-векторами точки на поверхности модели и местоположения диполя, $P_n(\cos \beta)$ - полином Лежандра n -го порядка. Потенциал токового диполя вычисляется по формуле (2). Решение прямой задачи с помощью полученных выражений требует большого вычислительного времени, что делает невозможным использование неоднородной модели в программах, применяемых в клинической практике. В работе предлагается новый эффективный способ вычисления скальпового потенциала при малых затратах времени. Он основан на применении базы компонентов скальпового потенциала (БКСП), которая строится на базе двумерной решетки. Алгоритм заполнения БКСП:

1. Диполь устанавливается на оси z при $r_d = \Delta r$, где Δr - приращение радиуса, от величины которого зависит степень подробности базы.
2. Вычисляются значения $\varphi_\theta, \varphi_R$ на поверхности модели в точке с угловыми координатами $\theta' = \Delta\theta, \alpha = \text{const} = 0 \div 2\pi$.
3. Задается приращение углу $\theta' = \theta' + \Delta\theta$ и с этим значением выполняется расчет по формулам. Этот цикл повторяется пока $\theta' < \pi$.
4. Задается приращение радиальной координате диполя $z_d = r_d = r_d + \Delta r$ и осуществляется переход к пункту 2. Этот цикл повторяется пока $r_d < R_{\text{мозга}}$.

Алгоритм вычисления потенциалов проекций диполя с использованием БКСП:

1. Координаты электрода пересчитываются в систему координат связанную с диполем, то есть осуществляется его поворот на величину угловых координат θ_0, α_0 диполя.
2. Из БКСП извлекаются значения $\varphi_\theta, \varphi_R$ согласно величинам r_d, θ' . θ' - угловая координата электрода после преобразования координат.
3. Расчет $\varphi_x, \varphi_y, \varphi_z$ по формулам $\varphi_x = \varphi_\theta \cos \alpha', \varphi_y = \varphi_\theta \sin \alpha', \varphi_z = \varphi_R$.

Установлено, что для модификации описанной методики с использованием БКСП на основе сферической решетки оптимальными являются шаги $\Delta r = 0.1$ см, $\Delta\theta = 0.0108$ рад. Для повышения точности вычислений рекомендуется использовать интерполяцию в случаях, когда координаты диполя или электрода не совпадают с узлами БКСП.

Применение методики решения прямой задачи на основе БКСП позволило сократить время счета в итоговой программе более чем на два порядка.

Решением обратной задачи являются параметры дипольного источника минимизирующие функционал, представленный в виде суммы квадратов разности значений потенциала вычисленных и зарегистрированных в соответствующих точках на поверхности скальпа. В работе подробно изучен характер распределения функционала внутри модели. Впервые получены следующие существенные выводы:

- функционал имеет многоэкстремальный, многощелевой характер;
- при расположении источников вблизи поверхности модели глобальный минимум имеет ярко выраженный щелевидный характер;
- при удалении источников от электродов возрастает степень некорректности задачи, что выражается в увеличении смещения решения ОЗЭ от тестового источника при использовании модельных исходных данных с погрешностью.

Приведены результаты численных экспериментов, в которых вычислялись скальповые потенциалы с различной плотностью (19, 64, 230 каналов ЭЭГ) для дипольных источников с одинаковыми параметрами. Сравнивался характер распределения функционала в модели для схем регистрации ЭЭГ различной плотности. Установлено, что с увеличением количества точек регистрации уменьшаются и исчезают ложные минимумы, уменьшаются пульсации функционала вблизи поверхности модели, объясняемые близостью электродов, щелевой характер минимума становится слабо выраженным, что подтверждается анализом структуры матрицы Гессе. Показано, что ошибки локализации, вызванные погрешностями измерения скальповых потенциалов, существенно уменьшаются при увеличении количества электродов.

С целью определения оптимального метода поиска минимума функционала исследованы методы простого и направленного перебора, градиентный метод, метод сопряженных градиентов, метод Флетчера-Пауэлла, модификации метода Ньютона с коррекцией матрицы Гессе, метод наименьших квадратов с коррекцией метрики. Кроме того, рассмотрены методы на основе заранее рассчитываемых баз прямых решений для положений дипольных источников в узлах трехмерных решеток различных типов (сферические и декартовые) и плотностей. В главе приведены результаты исследования методов оптимизации в численных экспериментах для дипольных источников с различными координатами и ориентациями. Установлено, что самым оптимальным по скорости и точности методом является метод наименьших квадратов в комбинации с поиском минимума в заданном направлении по методу Дэвидона-Свенна-Кемпи (ДСК). Однако, для того чтобы получить в результате не локальный, а глобальный минимум необходимо совершать 2-3 рестарта, положение которых выбирается согласно положениям минимумов и максимумов карты скальпового потенциала. В итоговой программе ОЗЭ решается за 0.02 ± 0.05 с, что практически совпадает с показателями программ, использующих грубые модели головы.

Третья глава "Решение ОЗЭ при двухдипольном моделировании источника ЭЭГ и одномоментном наборе исходных данных". Эта глава посвящена разработке алгоритма решения ОЗЭ для случая, когда в мозге имеется два доминантных источника электрической активности, которые моделируются двумя точечными токовыми источниками.

Показано, что структура функционала существенно усложняется – увеличивается количество ложных минимумов и увеличивается расстояние между ними и точным решением, т.е. глобальным минимумом. Визуальный анализ распределения функционала существенно затруднен, так как количество переменных увеличилось до шести (проекции моментов диполей определяются для каждого положения исходя из условия равенства нулю функционала и не входят в число переменных). Поэтому для визуализации распределения функционала

приходится один из двух дипольных источников фиксировать, а функционал вычислять в точке положения другого источника (Рис. 2).

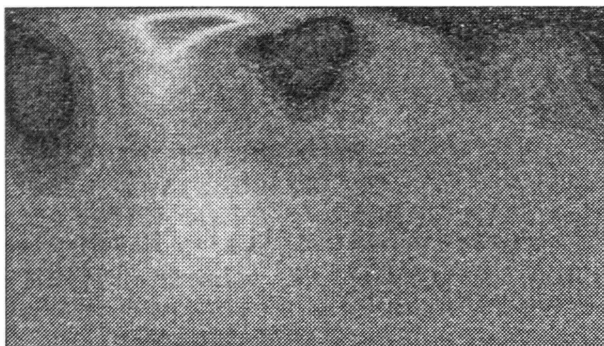


Рис. 2.

Развертка поверхности распределения функционала при постоянном значении радиуса 5.5 см. Случай с ложными минимумами. Тестовые дипольные источники (0.3;0.7;6.5), (5.3;4.7;1.8) см. Фиксированный ДИ(-0.7;-0.3;5.5)

В этой ситуации исследование функционала проводилось путем анализа структуры матрицы Гессе. Установлено, что каждому ДИ в матрице Гессе функционала соответствует своя подматрица и соответственно свои собственные числа из общего вектора собственных чисел. Таким образом, можно определять характер распределения функционала отдельно в точке положения каждого из двух ДИ. С помощью отмеченной закономерности обнаружено, что возможны ситуации, когда один или оба минимума имеют щелевидный характер, причем различной степени выраженности. Поэтому числа обусловленности матрицы Гессе могут достигать величин $500 \div 5000$. В этом случае минимум числа обусловленности гессиана не может приниматься единственным критерием достижения минимума функционала. Необходимо использовать дополнительные критерии: малое значение нормы градиента функционала, малое перемещение за последнюю итерацию.

Существуют два принципиально разных способа повышения точности локализации при двухдипольном моделировании источника: 1) увеличение количества рестартов, что ведет к увеличению времени решения ОЗЭ; 2) использование многоканальных ЭЭГ. Количество рестартов, необходимых для получения точного решения, составляет $8 \div 15$, а в отдельных случаях может достигать $20 \div 25$. По результатам численных экспериментов показано повышение точности при увеличении количества каналов ЭЭГ до 64. Увеличение количества каналов свыше 120 дает лишь незначительное повышение точности.

По итогам экспериментов в данной главе рекомендуется производить двухдипольную локализацию по данным 64-канальных ЭЭГ обследований. Установлено, что при наличии ограничений на количество каналов анализируемой ЭЭГ - $18 \div 20$, на время решения – до нескольких десятых долей секунды, при использовании данных только одного момента времени решение ОЗЭ с удовлетворительной точностью возможно только для модели источника с числом диполей не более 2.

Четвертая глава "Способы повышения степени адекватности моделей для решения ОЗЭ".

Более точной аппроксимацией формы головы является сфероид. В данной главе впервые разработана и исследована сфероидальная модель головы при решении прямой задачи (Рис. 3).

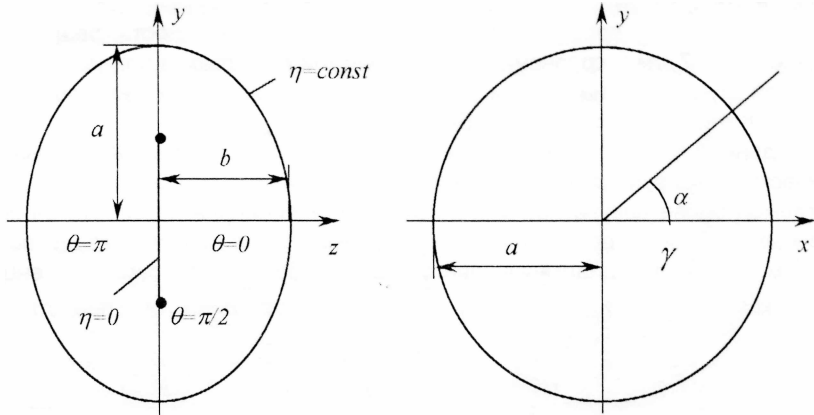


Рис. 3.

Однородная сфероидальная модель

Получено выражение для вычисления потенциала, генерируемого точечным источником тока на поверхности однородной сфероидальной модели:

$$\varphi = \frac{I}{4\pi\gamma} \left(\frac{1}{R} - \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=0}^n H_{mn}^1 P_n^m(j \operatorname{sh} \eta_0) P_n^m(\cos \theta_0) \times \right. \quad (3)$$

$$\left. P_n^m(j \operatorname{sh} \eta) P_n^m(\cos \theta) \cos(m(\alpha - \alpha_0)) \right),$$

$$\text{где } H_{mn}^1 = 2\pi(2 - \delta_{0m}) \frac{(n-m)!}{(n+m)!} (n+m+1)(n-m) \frac{1}{(2 \operatorname{sh} \eta_1)^{2n+1}}.$$

Здесь $\eta, \theta, \alpha, \eta_0, \theta_0, \alpha_0$, - сфероидальные координаты соответственно электрода и диполя, δ_{0m} - функция Кронекера ($\delta_{0m} = 1$ при $m = 0$; $\delta_{0m} = 0$ при $m \neq 0$); $P_n^m(j \operatorname{sh} \eta), \theta_n^m(j \operatorname{sh} \eta)$ - присоединенные функции Лежандра мнимого аргумента (принимают действительные значения).

Использование полученного выражения при расчетах приводит к затратам большого количества времени. Для устранения этого недостатка предлагается способ с использованием поправочной функции $\varepsilon(\theta, \alpha)$:

$$\varphi_{\text{сфероид}} = \varphi_{\text{сфера}} (1 - \varepsilon(\theta, \alpha)),$$

где $\varphi_{\text{сфероид}}, \varphi_{\text{сфера}}$ - значения потенциала на поверхности однородной сфероидальной и сферической моделей, θ, α - угловые координаты электрода.

Получаемые значения поправочной функции для двух компонент скальпового потенциала сохраняются в БКСП, которая создается для сфероидальной модели. Алгоритмы создания и использования БКСП для сфероидальной модели усложняются в сравнении с такими алгоритмами для сферической модели. Однако усложнение сказывается лишь в увеличении объема БКСП, но не в увеличении времени вычислений.

При решении прямой задачи по формуле (3) точность решения ОЗЭ повышается на 4-7 мм в сравнении со сферической моделью, а при использовании поправочной функции – на 2-4 мм, что объясняется ошибками интерполяции при вычислении потенциалов с помощью БКСП.

В данной главе впервые обоснована и изучена возможность использования электрического квадрупольного при моделировании источников биопотенциалов мозга. В предлагаемой более адекватной модели источника предполагается, что он состоит из точечных диполя и квадрупольного. Генерируемый таким дипольно-квадрупольным источником (ДКИ) потенциал вычисляется как алгебраическая сумма потенциалов диполя и квадрупольного $\varphi_{dk} = \varphi_d + \varphi_k$. При этом потенциал φ_k представляется выражением

$$\varphi_k = P_{xx} \frac{\partial \varphi_x}{\partial x_0} + P_{yy} \frac{\partial \varphi_y}{\partial y_0} + P_{zz} \frac{\partial \varphi_z}{\partial z_0} + P_{xy} \frac{\partial \varphi_x}{\partial y_0} + P_{xz} \frac{\partial \varphi_x}{\partial z_0} + P_{yz} \frac{\partial \varphi_y}{\partial z_0},$$

где $P_{xx}, P_{yy}, P_{zz}, P_{xy}, P_{xz}, P_{yz}$ – проекции квадрупольного на оси декартовых координат, $\varphi_x, \varphi_y, \varphi_z$ – проекции потенциала диполя единичной интенсивности, (x_0, y_0, z_0) – координаты диполя и квадрупольного.

Несмотря на увеличение количества параметров описания источника в дипольно-квадрупольной модели на шесть (проекции квадрупольного), процедура минимизации функционала не усложнилась, так как проекции ДКИ не входят в число переменных, а вычисляются для каждого положения источника по условию равенства нулю функционала. Однако, увеличение количества параметров сказывается на характере распределения функционала.

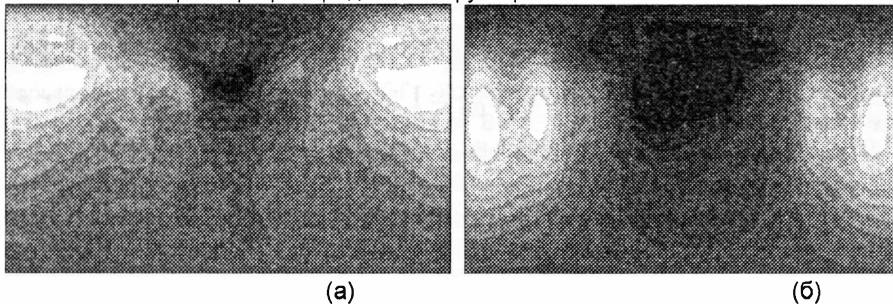


Рис. 4.

Поверхности функционала на развертках сферических поверхностей радиуса 7.5 см в однородной модели для дипольного (а) и дипольно-квадрупольного (б) источников с координатами (-5.49; 0.67; 4.66) см

Изучение распределения функционала для ДКИ и его сравнение с распределением функционала для дипольного источника (Рис. 4) показало, что общий его характер упрощается, однако, минимум становится более обширным и плоским. Это приводит к замедлению процесса минимизации функционала на заключительном этапе, то есть вблизи минимума. Для того, чтобы избежать упомянутого замедления предложено на завершающем этапе логарифмировать минимизируемый функционал. При наличии 5% погрешности в значениях исходных потенциалов смещение минимума функционала ДКИ превышает смещение минимума функционала дипольного источника не более чем на 3 мм (Рис. 5).

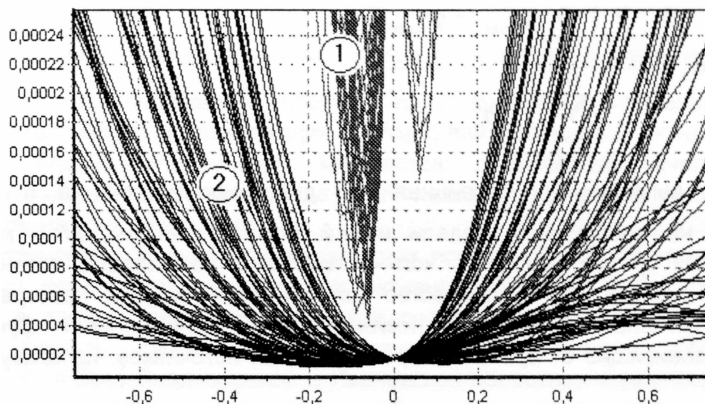


Рис. 5.

Распределение функционала для ДИ (1) и ДКИ (2) вдоль различных направлений, проходящих через источник, при 5% уровне погрешности в скальповых потенциалах. Декартовы координаты источников (-1.5; 4.2; 3) см. Ось абсцисс – отклонение от положения тестового источника в см

В результате численных экспериментов выявлено повышение точности локализации при использовании дипольно-квадрупольной модели источника на 5– 15 мм в сравнении с дипольной моделью. Установлено, что точность выше для случаев корковой локализации источников.

В работе предложен способ повышения точности локализации при стандартном количестве электродов основанный на статистическом анализе решений ОЗЭ. Он заключается в том, что по результатам однодипольной локализации большого количества временных срезов ЭЭГ вычисляется дисперсия среднего арифметического для координат локализованных дипольных источников. Эксперименты на данных реальных обследований показали, что при наличии доминантного очага дисперсия среднего арифметического составляет доли мм. Дисперсия принимает большие значения, если источники потенциала многочисленны и расположены диффузно.

Основным диагностическим преимуществом метода ЭЭГ в сравнении с методами КТ и МРТ является его высокое временное разрешение. В связи с этим, остро встает вопрос об использовании в анализе не одного временного среза ЭЭГ, а нескольких последовательных срезов. В данной главе такой подход реализован в

виде пространственно-временных (ПВ) моделей биоэлектрической активности мозга, в которых исходными данными являются несколько последовательных временных срезов ЭЭГ. При этом вводится зависимость некоторых параметров от времени. Достоинство таких моделей заключается в большем количестве исходных данных. Рассмотрены два типа моделей: 1) координаты дипольных источников (ДИ) не зависят, а их моменты зависят от времени (вращающиеся ДИ); 2) от времени зависит только модуль момента источника (пульсирующие ДИ).

ОЗЭ для ПВ моделей решается минимизацией функционала

$$F = \frac{\sum_{m=1}^M \sum_{n=1}^N \left(\sum_{i=1}^D \varphi_{inm} - \varphi_{0nm} \right)^2}{\sum_{m=1}^M \sum_{n=1}^N \varphi_{0nm}^2},$$

где φ_{inm} - вычисленный потенциал i -го дипольного источника в n -й точке регистрации на поверхности модели в m -й момент времени, M - количество анализируемых срезов ЭЭГ, N - количество точек регистрации потенциала на поверхности скальпа, D - количество источников в модели пространственно-временной активности мозга. Оптимизирующими переменными функционала являются независимые от времени параметры всех источников, использующихся в модели.

Однако, перед минимизацией необходимо решить важную проблему, заключающуюся в определении количества источников D в ПВ модели. Ошибка при его определении становится причиной отсутствия смысла в получаемом решении с точки зрения физиологии, хотя математически задача может быть решена точно. В данной главе описан способ определения количества доминантных источников, являющийся дополнением метода главных компонентов. Количество доминантных источников принимается равным количеству собственных чисел ковариационной матрицы K исходных данных составляющих большую часть нормы вектора собственных чисел. Элементы матрицы K вычисляются следующим образом

$$k_{ii} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \varphi_{ni}^2, \quad k_{ij} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \varphi_{ni} \varphi_{nj}, \quad i \neq j,$$

где $\varphi_{ni}, \varphi_{nj}$ - значения потенциала в n -й момент времени, измеренные i -м и j -м электродами, n - номера временных срезов ЭЭГ, N - количество срезов, которые должны браться на нескольких (20÷30) статистических интервалах. Не принятые во внимание собственные числа матрицы K характеризуют фоновую активность мозга. Такой подход часто оказывается неприменим по причине отсутствия четкой границы для определения "существенности" собственных чисел. В работе предложен новый способ определения этого порога. Для большого количества (50÷100) последовательных временных срезов анализируемого фрагмента ЭЭГ производится однопольная локализация отдельно для каждого среза. При этом на проекция головы на экране монитора формируются несколько дипольных облаков (Рис. 6).

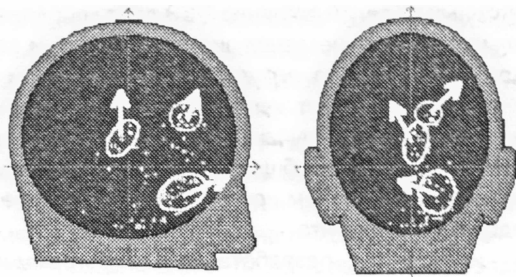


Рис. 6.

Три дипольных облака, определяющие три доминантных очага активности

Количество получаемых плотных групп диполей (дипольных облаков) определяет количество доминирующих очагов биоэлектрической активности мозга. Описанный способ определения количества доминантных очагов хорошо зарекомендовал себя в случаях, когда очаги находятся на достаточном удалении друг от друга, не сливаясь в один очаг.

Пятая глава "Результаты клинических испытаний разработанных методик локализации источников электрической активности мозга". Цель исследований, описанных в данной главе, заключается в проверке разработанных моделей на примере данных реальных электроэнцефалографических обследований, проведенных на базе Владимирской и Ивановской областных клинических больниц (ОКБ). В ней представлена диагностическая биотехническая система мониторинга и анализа данных электрической активности мозга, перечислены основные патологические паттерны ЭЭГ, сформулированы основные правила выбора фрагмента ЭЭГ для его анализа методом трехмерной локализации, представлены примеры интерпретации результатов трехмерной локализации по данным ЭЭГ с очаговой патологией, проанализированы результаты исследования данных 30 пациентов с очаговыми патологиями разных видов.

На основе анализа структуры биотехнической системы мониторинга и анализа электрической активности мозга в главе рассмотрены основные виды погрешностей, искажающие исходные данные. Количественная оценка суммарной погрешности показала, что суммарный шум при регистрации сигнала в полосе частот 0.5÷35 Гц не превышает 3 мкВ при условии применения комплекса мер, направленных на снижение уровня погрешности.

При проведении анализа данных ЭЭГ методом трехмерной локализации важным этапом является выбор фрагментов ЭЭГ, являющихся исходными данными. В главе приведены рекомендации и правила по выбору исходных данных, полученные на основе опыта практического использования программы локализации. Выделенные для анализа фрагменты ЭЭГ, соответствующие патологии, могут быть проанализированы с помощью рассмотренных в главах 2 и 4 дипольной и дипольно-квадрупольной моделей или с точки зрения пространственно-временной модели активности мозга. В первом случае локализованные источники на изображениях проекций головы формируются в виде групп, называемых дипольными облаками. Размытость облака характеризует распространенность очага или степень его выраженности в сравнении с фоновой активностью мозга. В случае применения

пространственно-временных моделей решение ОЗЭ дает координаты определенного количества дипольных источников, независимые от времени, и величины моментов дипольных источников для каждого момента времени. При этом у каждого локализованного ДИ во времени будут изменяться только проекции момента или только величина момента. Опыт практического применения программы локализации показывает необходимость выработки общей медицинской методики интерпретации результатов обследования при активном использовании информации о клинических наблюдениях и исследованиях пациента.

Клинические испытания разработанного программного обеспечения проводились на примере данных электроэнцефалограмм 30 пациентов с очаговой патологией во Владимирской ОКБ, Ивановской ОКБ и Городской больнице №7 г. Иваново. Анализ отобранных данных показал высокую степень совпадения информации о положении очага, получаемой по результатам программной локализации и томографии, для случаев эпилепсии, опухолей и последствий черепно-мозговых травм. В случае сосудистых поражений мозга метод трехмерной локализации не дает стабильной локализации для различных обследований, что объясняется отсутствием или слабой выраженностью патологической электрической активности, соответствующей сосудистым патологиям. В главе произведен обзорный анализ результатов локализации для отобранных обследований. Клинические испытания продемонстрировали следующие достоинства методики трехмерной локализации:

- высокая точность локализации очагов патологической электрической активности;
- возможность уточнить информацию о локализации очага патологии, полученную в результате визуального анализа нативной ЭЭГ;
- способность выявлять источники электрической активности, которым не соответствуют морфологические изменения.

Применение программы локализации в клинической практике позволяет: за счет накопления опыта выработать методику анализа и интерпретации результатов трехмерной локализации; расширить знания о пространственной организации источников скальповых потенциалов при патологиях различных типов.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ.

1. Результаты исследований показали, что при внедрении в практику многослойной неоднородной модели головы с поправкой на сфероидальность получаемые результаты в достаточной степени соответствуют диагностическим заключениям. Проведенные исследования показали, что сферическая форма головы с поправками на сфероидальность может обеспечить еще более высокую точность локализации источников электрической активности, что обеспечивается при помощи поправочной функции полученной при исследовании сфероидальной модели.

2. Разработаны эффективные методы решения ОЗЭ для однодипольного и двухдипольного источников в неоднородной модели головы, основанные на новом методе решения прямой задачи в неоднородной модели при использовании базы компонентов скальповых потенциалов. При этом предусматривается использование, так называемой, "полубазы", строящейся на основе двухмерной сетки.

3. Впервые при моделировании источников биопотенциалов мозга применена дипольно-квадрольная модель источника, что позволило повысить точность решения ОЗЭ особенно при расположении очага активности на внешних радиусах модели.

4. Локализация более чем двух источников при их моделировании диполями становится возможной только при использовании разработанной пространственно-временной модели биоэлектрической активности мозга. В работе предложен новый метод определения количества доминантных источников в пространственно-временных моделях, позволяющий точно решать эту задачу в большинстве проанализированных обследований.

5. Выявлены ложные минимумы функционала, минимизируемого для решения ОЗЭ, вблизи решения при однодипольном источнике и в нескольких сантиметрах от решения в случае двухдипольного источника. Установлена зависимость структуры функционала от количества регистрирующих электродов. С повышением количества электродов более гладким становится функционал в задаче минимизации и повышается точность локализации. Традиционно используемый в задачах минимизации метод Ньютона в данном случае показал результаты хуже, чем метод наименьших квадратов, который оказался оптимальным по скорости сходимости и точности решения. Причем сходимость в области минимума с использованием МНК удается улучшить, корректируя недиагональную часть матрицы, определяющей вектор направления. Разработанные алгоритмы и программы локализации при решении тестовых ОЗЭ с модельными исходными данными позволяют получать точный результат в 98% случаев, в том числе при использовании модельных данных с уровнем погрешности до 10%.

6. Показано, что при использовании двухдипольной модели источника решение ОЗЭ с точностью, сравнимой со случаем однодипольного источника, возможно либо за счет увеличения количества рестартов, либо за счет увеличения количества точек регистрации потенциалов на поверхности скальпа. Предложено применять методику локализации двух точечных источников при достаточно большом количестве регистрирующих электродов (64), так как только в этом случае будет обеспечено решение с высокой точностью.

7. Тестирование уточненных математических моделей и созданных методов локализации в клинических условиях продемонстрировало высокую степень соответствия локализации диагнозам по результатам, получаемым методами КТ и МРТ. В зависимости от качества исходной информации в случае соответствия полученных результатов диагнозу точность совпадения с результатами КТ и МРТ варьирует в пределах от 2 до 10 мм, что лучше, чем у известных отечественных программ. Достигаемая точность соответствует клиническим требованиям. Особенно важно, что такую точность локализации удастся получить неинвазивно и без вредного для здоровья облучения мозга.

8. В результате описанных в работе исследований создана эффективная программа для локализации источников электрической активности мозга в норме и при патологии. Она вошла составной частью в программно-аппаратный комплекс для регистрации и анализа ЭЭГ, созданный в фирме "НейроСофт". Программа локализации источников электрической активности внедрена и используется во многих лечебных учреждениях России.

Список работ по теме диссертации:

1. Кадников С.Н., Родионов Р.В. Исследование поведения функционалов в обратной задаче электроэнцефалографии // IX Бенардосовские чтения: Тезисы докладов международной научно-технической конференции. - Иваново, 1999. - С. 45.
2. Родионов Р.В., Константинов Р.Е. Статистический анализ решений обратной задачи электроэнцефалографии // IX Бенардосовские чтения: Тезисы докладов международной научно-технической конференции. - Иваново, 1999. - С. 46.
3. Кадников С.Н., Родионов Р.В. Использование временной информации при решении обратной задачи электроэнцефалографии // Сборник тезисов докладов научного семинара по электротехнике. - Иваново, 1998. - С. 8.
4. Кадников С.Н., Родионов Р.В. О решении обратной задачи электроэнцефалографии на основе многодипольной модели источника электрической активности мозга // Современные проблемы информатизации: Тезисы докладов III Международной электронной научной конференции. - Воронеж, 1998. - С. 106.
5. Кадников С.Н., Родионов Р.В. Об использовании методов нелинейного программирования при решении обратной задачи электроэнцефалографии // Создание и развитие информационной среды вуза: состояние и перспективы. Сборник статей к всероссийской конференции. - Иваново, 1997. - С. 221-223.
6. Кадников С.Н., Родионов Р.В. О решении обратной задачи электроэнцефалографии на основе дипольного и квадрупольного приближений. // IX Бенардосовские чтения: Тезисы докладов международной научно-технической конференции. - Иваново, 1997. - С. 24.
7. Кадников С.Н., Родионов Р.В. О решении обратной задачи электроэнцефалографии с помощью трехслойной модели // Межвузовский сборник научных трудов по электротехнике. - Иваново, 1998. - С. 62-68.
8. Кадников С.Н., Родионов Р.В., Константинов Р.Е. Исследование статистических данных решения обратной задачи электроэнцефалографии при использовании моделей с различным количеством электродов // Тезисы докладов научного семинара по электротехнике. - Иваново, 2000. - С. 6.

