

На правах рукописи

ПОНОМАРЕВ

Валерий Александрович

**СКРЫТЫЕ ИСТОЧНИКИ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ И
СВЯЗАННЫХ С СОБЫТИЯМИ ПОТЕНЦИАЛОВ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ**

Специальность 03.03.01 – физиология.

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Санкт-Петербург

2016

Работа выполнена в лаборатории нейробиологии программирования действия Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН

Научный консультант:

Кропотов Юрий Дмитриевич, доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Александров Александр Алексеевич, доктор биологических наук, профессор,
Санкт-Петербургский государственный университет, заведующий кафедрой высшей нервной деятельности и психофизиологии

Сороко Святослав Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, заведующий лабораторией сравнительных эколого-физиологических исследований

Суворов Николай Борисович, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт экспериментальной медицины, заведующий лабораторией нейроэкологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН.

Защита состоится " __ " _____ 2016 г. в _____ на заседании Диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций при Институте физиологии им. И.П.Павлова РАН (Д 002.020.01). 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (<http://infran.ru>).

Автореферат разослан " __ " _____ 2016 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета,
доктор биологических наук

Н.Э.Ордян

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы.

Исследование мозга человека, и, в частности, изучение механизмов обеспечения психических процессов является одной из актуальных проблем современной науки. «Прогресс в физиологии мозга человека важен для медицинской лечебной практики. Он действительно необходим также для расширения возможностей превентивной медицины и правильной организации педагогического процесса в век научно-технической революции» (Бехтерева, 1988, С. 5). Для решения данной проблемы используются различные методы, включающие как инвазивные, так и неинвазивные средства. Инвазивные методы, такие как регистрация активности нейронов или нейронных популяций, запись локальных внеклеточных полей и другие, требуют имплантации электродов в ткани мозга человека. Такие методы позволяют получить уникальную и исключительно ценную информацию о механизмах работы мозга (Бехтерева, 1971, 1974, Гоголицын, Кропотов, 1983, Бехтерева и др., 1985, Гоголицын и др., 1987, Бехтерева, 1988, Медведев, Пахомов, 1989, Кропотов, Пономарев, 1993), но по этическим соображениям возможность их применения у человека строго ограничена клиническими показаниями. К числу неинвазивных методов относят функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), электроэнцефалографию, магнитоэнцефалографию и ряд других. Эти методы широко применяются в исследованиях механизмов мозга, но каждый из них имеет свои ограничения. Например, фМРТ и ПЭТ имеют хорошее пространственное разрешение, но низкое временное, и с их помощью невозможно проследить динамику быстро развивающихся процессов.

Электроэнцефалография имеет хорошее временное разрешение и позволяет оценить динамику мозговых процессов с миллисекундной точностью. Но электрические потенциалы, регистрируемые на поверхности кожи головы, являются суперпозицией сигналов от множества пространственно разделенных мозговых источников. Как следствие, оценка динамики мозговых процессов выполняется с большой погрешностью. Если найти способ выделения сигналов отдельных источников из их смеси, то эффективность исследования могла бы значительно возрасти. Поэтому разработка таких подходов является актуальной проблемой.

Электромагнитное поле в вакууме или в сплошной среде описывается уравнениями Максвелла, но поскольку электроэнцефалограмма (ЭЭГ) и потенциалы, связанные с событиями (ПСС), представляют собой относительно медленные процессы, для них справедлива квазистационарная аппроксимация этих уравнений (Hamalainen, et al., 1993). Если также учесть, что небольшие локальные участки мозга, представляющие собой группы близко расположенных и синхронно активированных пирамидных клеток, могут приблизительно рассматриваться в качестве элементарных источников электрического поля, то суперпозиция их сигналов будет описываться линейной моделью мгновенного смешивания (Baillet, et al., 2001,

Гнездицкий, 2004, Nunez, Srinivasan, 2006, Hallez, et al., 2007). Согласно этой модели измеряемые величины $x(t) = \{x_1(t), \dots, x_N(t)\}^T$, то есть ЭЭГ или ПСС, представляют собой линейные комбинации сигналов источников электрического поля $s(t) = \{s_1(t), \dots, s_M(t)\}^T$: $x_i(t) = \sum_{j=1}^M a_{ij}s_j(t)$ или $x(t) = As(t)$,

где a_{ij} – коэффициент, характеризующий величину влияния j -го источника на электрический потенциал i -й электрод, A – матрица смешивания порядка $N \times M$, $i = 1, \dots, N$, N – число измеряемых сигналов (число электродов), $j = 1, \dots, M$, M – число источников, $t = 1, \dots, T$ – время, T – длина временного ряда. Вектор столбец $\{a_{1j}, \dots, a_{Nj}\}^T$, который содержит коэффициенты, характеризующие величину влияния j -го источника на электрические потенциалы всех электродов, называется «*топографией источника*».

Для ЭЭГ или ПСС, сигналы $s_j(t)$ непосредственно не измеряются и «скрыты» от непосредственного наблюдения. А для того, чтобы детально изучить процессы, протекающих в различных зонах мозга, необходимо определить сигналы $s_j(t)$ от этих «скрытых» источников. Но получить точное решение этой задачи невозможно, поскольку матрица A неизвестна, и число электродов много меньше числа источников ($N \ll M$).

Основываясь на предположении о том, что матрицу A можно приблизительно оценить на основе физических принципов распространения полей и знаний об анатомическом строении головы, и решая, так называемую, обратную задачу, предпринимались многократные попытки оценить сигналы $s_j(t)$ и определить пространственную локализацию их источников (для обзора см. Baillet, et al., 2001, Гнездицкий, 2004, Michel, et al., 2004, Hallez, et al., 2007, Grech, et al., 2008). Но окончательное решение пока не найдено вследствие чрезвычайной сложности этой задачи.

С развитием методов слепого разделения источников, таких как анализ независимых компонент (см. Comon, Jutten, 2010), в решении указанной проблемы наметился прогресс (Onton, Makeig, 2006, Makeig, Onton, 2012). Преимуществом этого подхода является то, что физическая модель смешивания сигналов считается неизвестной, а о механизмах смешивания и о свойствах сигналов делаются минимальные предположения. Тем не менее, эти методы позволяют найти матрицу A и определить сигналы $s_j(t)$. Но, как правило, в этих методах предполагается, что все многообразие явлений, наблюдаемых в ЭЭГ (ПСС), может быть описано с помощью ограниченного числа компонент, то есть $M \leq N$, что, безусловно, является приближением.

Обычно считается, что конфигурация внутримозговых источников сигналов и их расположение относительно датчиков являются индивидуальными (см. Onton, Makeig, 2006, Makeig, Onton, 2012). Поэтому анализ выполняется для каждой записи ЭЭГ в отдельности. Такой подход имеет два существенных недостатка. Во-первых, из-за физиологических

ограничений анализируются относительно короткие записи ЭЭГ, поэтому точность оценки матрицы A и сигналов $s_j(t)$, как правило, низкая. Во-вторых, сигналы можно оценить только с точностью до неопределенного масштаба (Comon, 1994), поэтому их невозможно сравнивать количественно внутри группы или между группами испытуемых.

Можно предположить, что механизм смешивания сигналов одинаков для всех людей и не зависит от состояния человека и вида выполняемой деятельности. Это приближение позволяет построить *групповую модель*, для которой матрица A находится для всей совокупности записей ЭЭГ одновременно, а сигналы $s_j(t)$ – для каждого человека и состояния отдельно. Тогда становится возможным выполнить количественные сравнения сигналов $s_j(t)$, поскольку для их вычисления используется фиксированная матрица A . Но априори неизвестно, является ли это предположение справедливым, и его необходимо проверить.

Отметим также, что ЭЭГ и ПСС являются принципиально разными процессами. В ЭЭГ моменты появления и исчезновения многих феноменов, а также фаза осцилляций электрического потенциала не привязана к внешним событиям. Напротив, ПСС – это реакция динамической системы на приложенное к ней воздействие, то есть переходной процесс, в котором изменения электрического потенциала привязаны к внешним событиям. Как следствие, задачи оценки сигналов скрытых источников для ЭЭГ и ПСС являются принципиально разными.

Цель исследования.

Исследовать возможность получения дополнительной информации, используя анализ сигналов скрытых источников ЭЭГ и ПСС в групповых моделях.

Основные задачи исследования.

1. Разработать подходы для разделения сигналов скрытых источников ЭЭГ в групповых моделях.

2. Исследовать информативность анализа спектральной плотности и когерентности ЭЭГ сигналов скрытых источников ЭЭГ у здоровых испытуемых и пациентов с синдромом нарушения внимания с гиперактивностью (СНВГ) в состоянии покоя при открытых и закрытых глазах и в условиях GO/NOGO парадигмы, по сравнению с традиционными подходами.

3. Разработать подходы для разделения сигналов скрытых источников ПСС в групповых моделях.

4. Исследовать информативность анализа сигналов скрытых источников ПСС у здоровых испытуемых и пациентов с СНВГ в условиях GO/NOGO парадигмы, по сравнению с традиционными подходами.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. В пределах точности измерений, топографии скрытых источников ЭЭГ одинаковы у разных людей и не зависят от состояния и вида

выполняемой деятельности. Поэтому групповые модели скрытых источников ЭЭГ являются адекватным приближением.

2. ЭЭГ представляет собой суперпозицию слабо коррелированных сигналов от источников двух типов. Первые расположены в коре больших полушарий вблизи электродов, на электрические потенциалы которых они влияют наиболее сильно, и таких источников большинство. Вторые находятся в глубоких структурах мозга, их влияние на электрические потенциалы электродов менее дифференцировано. В сигналах источников ЭЭГ хорошо выражены зональные особенности зависимости реактивности зон мозга от состояния и вида деятельности, что помогает выявлять скрытые за счет суперпозиции полей феномены.

3. Зависимость ПСС и сигналов скрытых источников ПСС от типа стимулов, вида деятельности и состояния человека аналогична. Поэтому групповые модели сигналов скрытых источников ПСС являются адекватным приближением.

4. В сигналах скрытых источников ПСС могут быть выявлены такие особенности реактивности зон мозга, которые не наблюдаются с помощью традиционных методов, что подтверждает эффективность данного подхода для получения дополнительной информации.

Научная новизна результатов.

В работе впервые детально рассматривается возможность использования групповых моделей скрытых источников ЭЭГ и ПСС для исследования мозговых механизмов психических процессов. В работе были получены экспериментальные подтверждения справедливости предположения о том, что механизмы смешивания сигналов от мозговых источников ЭЭГ и ПСС приблизительно одинаковы у всех людей, и что групповые модели являются адекватным приближением для описания этих биоэлектрических процессов.

При разработке подходов к оценке сигналов скрытых источников ПСС получены оригинальные решения ряда задач. В частности, разработан алгоритм оценки топографий скрытых источников ПСС, основанный на предположениях о том, что их сигналы являются переходными процессами, и что индивидуальные отклонения этих сигналов от средне-групповых взаимно некоррелированы. Также, был разработан Байесовский информационный критерий для выбора оптимальной модели скрытых источников ПСС.

Сравнительный анализ показал, что с помощью групповых моделей скрытых источников ЭЭГ и ПСС, может быть выявлен ряд характеристики мозговых процессов, которые невозможно наблюдать, используя традиционные методы. И к их числу относятся реакция мозга, которые ранее не были описаны в доступной литературе. Одна из них – это реакцией увеличения мощности α активности в левых лобных областях коры при ожидании зрительных стимулов и подготовке к выполнению моторного ответа, другая – это волна ПСС, являющаяся субкомпонентом условно негативного отклонения, которая наиболее выражена в задне-височных областях. Исследования также показали, что лобный компонент N2 и волна P3, наблюдаемые в ПСС, являются неоднородными явлениями, и состоят из

субкомпонентов, имеющие различное функциональное значение. Перечисленные факты подтверждают высокую эффективность и информативность предложенного подхода.

Научно-практическая ценность работы.

Все подходы и алгоритмы, используемые в данной работе, основаны на общих предположениях, и не учитывают каких-либо специфических особенностей исходных данных. Эти подходы являются универсальными и могут применяться для широкого круга задач в исследованиях механизмов мозга с помощью электроэнцефалографии и магнитоэнцефалографии. Все алгоритмы реализованы в виде высоко эффективных процедур на языке программирования C++, и встроены в программное обеспечение WinEEG, разработанное автором данной работы. Программное обеспечение WinEEG, предназначенное для сбора и анализа ЭЭГ и ПСС, работает совместно с цифровыми электроэнцефалографами «Мицар-ЭЭГ-201» и «Мицар-ЭЭГ-202», и многократно выставлялось в составе программно-аппаратных комплексов «Мицар-ЭЭГ» на международных выставках «Больница», Санкт-Петербург, «Здравоохранение», Москва, «Medica», Dusseldorf, Germany, «Arab Health», Dubai, UAE и других. Программно-аппаратные комплексы «Мицар-ЭЭГ» установлены и используются во многих (более 1000) научных и медицинских учреждениях Российской Федерации, СНГ, Европы, США, Азии, Австралии и других, в том числе в пяти лабораториях ИМЧ РАН. Поэтому данные подходы и алгоритмы доступны для широкого использования.

Разработанные модели скрытых источников ЭЭГ и ПСС также имеют практическую ценность. Эти модели могут быть использованы как для исследования механизмов мозга, так и для разработки эффективных методов диагностики различных психических заболеваний.

Полученные в работе экспериментальные данные о свойствах динамики биоэлектрической активности в условиях GO/NOGO парадигмы важны для формирования представлений о механизмах организации психической деятельности и создают предпосылки для разработки новых подходов к диагностике и лечению тяжелых заболеваний центральной нервной системы.

Личный вклад авторы

Результаты, представленные в диссертации, получены непосредственно автором, который проанализировал научную литературу по изучаемому вопросу, разработал план научного исследования, разработал программное обеспечение для сбора и анализа данных, выполнил анализ данных, их статистическую обработку и оформление полученных результатов.

Апробация диссертационной работы

Диссертация прошла апробацию на заседании ученого совета Института мозга человека РАН 19.02.2015. Материалы диссертации были представлены на конференции, посвященной памяти С.С.Мнухина «СДВГ и родственные формы когнитивных нарушений эмоциональных дисфункций и поведенческих расстройств», Санкт-Петербург, 2006, на Второй международной конференции по когнитивной науке, Санкт-Петербург, 2006, на конференции «Диагностика и профилактика школьной дезадаптации»,

Санкт-Петербург, 2006, на Научно-практической конференции «Количественная ЭЭГ и нейротерапия», Санкт-Петербург, 2007, на 14-th World congress of psychophysiology the Olympics of the brain, St-Petersburg, 2008, на II научно-практической конференции «Количественная ЭЭГ и нейротерапия», Санкт-Петербург, 2009, на 15-th World congress of psychophysiology of the International Organization of Psychophysiology (I.O.P.) Budapest, Hungary, 2010, на IX международной конференции «Прикладная оптика – 2010», Санкт-Петербург, 2010, на шестом международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, 2010, на Четвертой международной конференции по когнитивной науке, Томск, 2010, на XXI съезде физиологического общества им. И.П.Павлова, Калуга, 2010, на III Съезде Физиологов СНГ, Ялта, 2011, на конференции «Теория и практика актуальных исследований», Краснодар, 2012, на 8-th FENS Forum, July 14-18, 2012, Barcelona, Spain, на X международной конференции «Прикладная оптика – 2012», Санкт-Петербург, 2012, на пятой Международной Конференции по когнитивной науке, г. Калининград, 2012, на конференции «Клиническая нейрофизиология», Санкт-Петербург, 2013, на XXII Съезде Физиологического Общества имени И.П. Павлова, Волгоград, 2013, на 18-th International Conference Association of Psychology and Psychiatry for Adults and Children, May 21-24, 2013, Athens, Greece.

Публикации

Основные положения диссертации отражены в 31 статьях, опубликованных в рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК Минобрнауки РФ.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 676 страницах машинописного текста. Она состоит из введения, четырех основных глав (обзора литературы, методов исследований, результатов исследований, обсуждения результатов), заключения, выводов и списка цитируемой литературы. Работа иллюстрирована 90 рисунками и 29 таблицами. Список литературы включает 2334 работы (180 отечественных, 2154 зарубежных).

Содержание работы

1 Объект и методы исследований

1.1 Испытуемые и пациенты.

Здоровые испытуемые являлись участниками проекта по созданию референтной базы данных ЭЭГ и ПСС. Оценка здоровья испытуемых выполнялась на основании анкеты. Критериями включения испытуемого в группу здоровых являлись: перинатальный период без патологии; отсутствие неврологических и психиатрических заболеваний, травм головы, судорожной и пароксизмальной активности в анамнезе; отсутствие хронических

заболеваний, нормальное или скорректированное зрение, нормальный слух; нормальное умственное и физическое развитие; для учащихся – хорошая или отличная успеваемость. Все испытуемые на момент исследования не принимали медицинских препаратов. Работа проводилась в соответствии с Хельсинской декларацией о проведении исследований с участием добровольцев. Все испытуемые дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с сущностью процедуры.

Пациенты с симптомами СНВГ отбирались в соответствии с критериями, сформулированными в Руководстве по диагностике и статистике психических расстройств DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Поскольку с данную группу входили взрослые испытуемые, критерии DSM-IV был немного модифицированы в соответствии с рекомендациями Бекрли с соавторами (Barkley, et al., 2008). В соответствии с DSM-IV, для того чтобы диагностировать СНВГ, необходимо, чтобы у обследуемого испытуемого наблюдалось, по крайней мере, 6 из 9 перечисленных симптомов невнимательности или 6 из 9 симптомов гиперактивности/импульсивности. В данной работе использовался менее строгий критерий. В «Группу СНВГ» были включены испытуемые, если у них в каждом из обследований, которые выполнялись независимыми психиатрами в детстве (в возрасте 5-12 лет), в последние шесть месяцев перед началом исследований и непосредственно перед регистрацией ЭЭГ, наблюдалось, по крайней мере, 4 симптома невнимательности или 4 симптома гиперактивности/импульсивности. Большинство пациентов не принимали лекарств. Те же их них, которые ранее принимали метилфенидат, не употребляли его в течение 24 часов до начала обследования. В исследованиях не принимали участие пациенты, страдающие от неврологических или психических заболеваний, а также те, которые принимали психотропные вещества и которые когда-либо пострадали от черепно-мозговой травмы с последующей потерей сознания.

Всего было отобрано 96 пациентов с симптомами СНВГ в возрасте 20-50 лет (52 пациента – мужчины, и 44 – женщины). В соответствии с результатами психиатрических обследований 63 пациента полностью соответствовали критериям DSM-IV, а 33 – менее строгому критерию и были отнесены к субклинической подгруппе. В соответствии с менее строгим критерием, все испытуемые были классифицированы по типам: 23 – с преимущественным нарушением внимания, 7 – с преобладанием гиперактивности/импульсивности, и 66 – объединенный тип, сочетающий нарушение внимания и гиперактивность/импульсивность.

Записи ЭЭГ и ПСС были выполнены Е.П.Терещенко, Е.А.Яковенко, И.С.Никишеной (ИМЧ РАН, Санкт-Петербург), A.Mueller, G.Candrian (Brain and Trauma foundation, Chur, Switzerland), S.Hollup (Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway).

1.2 Психологические тесты.

Для регистрации ПСС использовались 4 модификации GO/NOGO теста, сходных по структуре. В этих тестах («Тест 1», «Тест 2», «Тест 3», «Тест 4»)

на экране монитора предъявлялись три категории зрительных стимулов: изображения животных (Ж), растений (Р) и людей (Ч). В каждую категорию входило по 20 различных изображений. Изображения предъявлялись в центре экрана на белом фоне, и имели приблизительно одинаковые угловые размеры: порядка 3.8° . Между стимулами предъявлялся белый фон. Предъявление стимулов не сопровождалось миганием экрана монитора. Каждый тест состоял из 400 проб. Общая длительность теста – 21 минута. В каждой пробе стимулы предъявлялись парами в квазислучайном порядке. Длительность предъявления стимулов – 100 мс, интервал между стимулами в паре – 1000 мс, а интервал между началами пар стимулов – 3100 мс. Для предъявления стимулов использовалась программа Psytask, разработанная автором данной работы.

В каждом из тестов все пробы были разделены на четыре равные группы, в зависимости от сочетания стимулов в паре. Использовались следующие сочетания пар стимулов: «Ж-Ж», «Ж-Р», «Р-Р» и «Р-Ч». В каждой паре стимулов «Ж-Ж» или «Р-Р» изображения животных или растений были одинаковыми. В тестах «Тест 1», «Тест 3» и «Тест 4» в пробах «Р-Ч» одновременно со вторым зрительным стимулом предъявлялись звуки (звуковое давление порядка 70 дБ), представляющие собой случайные последовательности быстро сменяющихся тонов длительностью 20 мс и частотами 500, 1000, 1500, 2000 и 2500 Гц. В тесте «Тест 2» звуки не предъявлялись. Тесты были разбиты на блоки по 100 проб. В каждом блоке проб предъявлялись 15 различных зрительных стимулов: по 5 каждой категории, из которых были составлены 20 пар стимулов. Зрительные стимулы в различных блоках не повторялись.

В зависимости от теста испытуемый выполнял различное задание. В тесте «Тест 1» испытуемый нажимал на кнопку правой рукой в ответ на предъявление пары стимулов «Ж-Ж», в тесте «Тест 2» – на «Р-Р», и в тесте «Тест 3» – на «Ж-Р». Наконец, в тесте «Тест 4» испытуемый нажимал на две кнопки: левую – на пары стимулов «Ж-Ж» и правую – «Ж-Р». Испытуемому давалась задача нажать на кнопку как можно точнее и быстрее. Перед началом теста испытуемый выполнял несколько десятков проб для тренировки. В ходе выполнения теста делались одна или несколько кратковременных пауз (длительностью 1-2 минуты) для отдыха испытуемого. Каждый испытуемый выполнял только один тест.

1.3 Регистрация ЭЭГ и ПСС.

ЭЭГ регистрировали с помощью компьютерного электроэнцефалографа «Мицар-ЭЭГ». Электроды располагались в соответствии с международной системой 10-20 в точках Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, O2. Референт – объединенные электроды, расположенные на мочках ушей, заземляющий – в отведении Fpz. Сопротивление электродов не превышало 5 кОм. Частота квантования сигналов – 250 Гц. Параметры ФВЧ и ФНЧ – 0.53 Гц ($\tau = 0.3$ с) и 50 Гц соответственно. Для подавления сетевой электромагнитной помехи использовался цифровой режекторный фильтр с

полосой не пропускания 45-55 Гц. Запись ЭЭГ в память ЭВМ производилась непрерывно и хранилась на компьютерном диске в цифровой форме для последующего анализа. Для количественной обработки данных использовалась программа WinEEG, разработанная автором данной работы.

Исследование проводилось в слегка затененной комнате в спокойной обстановке при отсутствии отвлекающих стимулов. Испытуемый сидел в удобном кресле с подлокотниками. 17-ти дюймовый монитор компьютера и динамики располагались перед испытуемым на расстоянии полутора метров. Запись ЭЭГ производилась либо без предъявления афферентных раздражителей (фоновая запись), либо в ходе выполнения испытуемым психологических тестов. Фоновая запись выполнялась при закрытых (ГЗ) и открытых (ГО) глазах, как минимум, в течение 3 минут для каждого условия. При выполнении психологических тестов зрительные стимулы предъявлялись на мониторе, а слуховые – через динамики. Для контроля правильности выполнения теста и измерения времени реакции отдельный канал использовался для регистрации сигнала от кнопки.

При разработке и исследовании моделей скрытых источников ЭЭГ использовались записи ЭЭГ здоровых испытуемых и пациентов с СНВГ в возрасте 20-50. Фоновые записи ЭЭГ, были выполнены в состояниях ГЗ и ГО у 376 здоровых испытуемых (167 мужчин и 209 женщин) и у 96 пациентов с симптомами СНВГ (52 пациента – мужчины, и 44 – женщины). Также использовались 329 записей ЭЭГ здоровых испытуемых (145 мужчин и 184 женщины), полученных при выполнении GO/NOGO теста.

При разработке и исследовании модели скрытых источников ПСС использовались записей ПСС в нескольких модификациях в GO/NOGO теста. В тесте «Тест 1» (см. ниже) были записаны ПСС у 597 здоровых испытуемых (242 мужчин и 355 женщин) в возрасте от 17 до 84 лет и у тех же самых 96 пациентов с симптомами СНВГ. Также использовались ПСС, записанные у 77 здоровых испытуемых в возрасте от 17 до 30 лет, выполнявших другие модификации теста: «Тест 2» – 17 (6 мужчин, 11 женщин), «Тест 3» – 27 (4 мужчины, 23 женщины), «Тест 4» – 33 (12 мужчин, 21 женщина).

Коррекция артефактов моргания проводилась путем обнуления независимых компонент ЭЭГ, соответствующих морганию глаз (Vigário, 1997, Jung, et al., 2000, Терещенко и др., 2009). Также из дальнейшего анализа исключались эпохи, содержащие артефакты. Считалось, что эпоха содержит артефакты, если в ней наблюдаются: (1) потенциалы более 50 мкВ для электродов Fp1 и Fp2 и более 100 мкВ для остальных электродов; (2) медленные волны в диапазоне от 0.53 до 1 Гц, с амплитудой более 50 мкВ; (3) быстрые колебания сигнала в интервале частот от 20 до 35 Гц, с амплитудой более 35 мкВ. Эти пороговые значения были подобраны эмпирически, путем многократного выполнения обработки с различными параметрами и последующего визуального анализа результатов.

При анализе ЭЭГ выполнялась полосовая фильтрация исходных сигналов с помощью цифровых фильтров Кайзера высокого порядка с конечной импульсной характеристикой и полосами пропускания 1.5-40 Гц, 4-

40 Гц, 8-40 Гц, 1.5-13 Гц, 8-13 Гц и 13-30 Гц. В ряде случаев ЭЭГ преобразовывалась к среднему референту, или в плотность источников тока. Оценка плотности источников тока выполнялась с помощью алгоритма, основанного на интерполяции распределения потенциалов с помощью сферических сплайнов (Perrin, et al., 1989, 1990, Kayser, Tenke, 2006a, 2006b).

1.4 Спектры и когерентность фоновой ЭЭГ.

Для исходной ЭЭГ, плотности источника тока и сигналов скрытых источников ЭЭГ оценки спектральной плотности и взаимной спектральной плотности выполнялись аналогично. Эти оценки выполнялись отдельно для каждого испытуемого и каждого условия. При расчете спектральной плотности, анализируемый интервал разбивался на эпохи длительностью 4 секунды с перекрытием 50%. Далее, с помощью преобразования Фурье вычислялись оценки спектральной плотности для каждого канала отдельно и усреднялись по эпохам. Если, в результате исключения артефактов, число усредненных эпох было меньше 10, такие оценки спектральной плотности исключались из дальнейшего анализа. Оценки взаимной спектральной плотности вычислялась аналогично, но длительность эпохи была равной 2 секундам, а число эпох, по которым выполнялось усреднение, было фиксированным и равным 30, чтобы избежать систематических ошибок для оценок когерентности (см. Бендат, Пирсол, 1989). Далее рассчитывались функция обычной когерентности, и, так называемые, «мгновенная когерентность» – «instantaneous coherence» и когерентность с ненулевой задержкой» – «lagged coherence» (Pascual-Marqui, 2007, Pascual-Marqui, et al, 2011), вычисляемые, используя следующие формулы:

$$\gamma_{ij}^2(f) = \frac{|S_{ij}(f)|^2}{S_{ii}(f)S_{jj}(f)}, \quad \gamma_{Instij}^2(f) = \frac{[\text{Re } S_{ij}(f)]^2}{S_{ii}(f)S_{jj}(f)} \quad \text{и} \quad \gamma_{Lagij}^2(f) = \frac{[\text{Im } S_{ij}(f)]^2}{S_{ii}(f)S_{jj}(f) - [\text{Re } S_{ij}(f)]^2}$$

соответственно. Где $S_{ii}(f)$ – спектральная плотность, и $S_{ij}(f)$ – взаимная спектральная плотность. Для дальнейшего анализа для диапазонов δ (1.5–4 Гц), θ (4–8 Гц), α (8–13 Гц), β_1 (13–20 Гц) и β_2 (20–30 Гц) рассчитывалась суммарная мощность и средние показатели когерентности для каждого электрода (или пары электродов), каждого условия и каждого испытуемого отдельно, и логарифмировались или преобразовывались с помощью функции вида $\ln(x/(1-x))$ соответственно для нормализации их распределений. Статистическая значимость эффектов оценивалась с помощью t -критерий Стьюдента для каждого электрода или сигнала источника ЭЭГ, и каждого диапазона в отдельности и выполнялась коррекция Бонферрони. Также вычислялся размер эффекта Коэна: $d = (\bar{x}_1 - \bar{x}_2) / S$.

1.5 Потенциалы, связанные с событиями (ПСС).

ПСС на второй стимул вычислялись для каждого испытуемого, каждого электрода и каждой из четырех групп проб (см. Раздел 1.2) в отдельности. Для вычисления ПСС на первый стимул использовались пробы, в которых

предъявлялись изображения, принадлежащие одной категории, поскольку только это фактор влияет на последовательность протекающих психических процессов в соответствии с заданием в тесте. Эти ПСС будут обозначаться «Ж+» и «Р-» – для тестов «Тест 1», «Тест 3» и «Тест 4», «Р+» и «Ж-» – для «Тест 2». Из усреднения исключались пробы, содержащие артефакты, и в которых испытуемый выполнял задание с ошибкой. ПСС, при вычислении которых усреднялось менее 30 проб для каждого из условий, исключались из дальнейшего анализа. Кроме того, вычислялись ПСС, усредненные по группе испытуемых и следующие разностные кривые: «Ж-Ж»-«Ж-Р», «Р-Р»-«Р-Ч» и «Ж+»-«Р-» – для тестов «Тест 1», «Тест 2», «Тест 3» и «Тест 4», и «Р-Р»-«Р-Ч», «Ж-Ж»-«Ж-Р», и «Р+»-«Ж-» – для теста «Тест 2».

Для оценки статистической значимости различий компонентов ПСС на каждой усредненной разностной кривой визуально находился локальный экстремум, от которого справа и слева определялись границы интервала, соответствующие половине его амплитуды. Для этого выбранного интервала времени в каждом индивидуальном ПСС и каждом из соответствующих условий вычислялись средние значения потенциалов. Полученные две выборки сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок. Процедура повторялась, если на кривой наблюдалось несколько экстремумов. При множественных сравнениях для величины статистической значимости p выполнялась поправка Бонферрони.

Также оценки статистической значимости различий выполнялись для каждой пары условий и для каждого момента времени t в отдельности, используя такой же t-критерия Стьюдента. При этом выполнялось несколько десятков тысяч статистических сравнений. Поскольку значения исследуемых показателей в соседних временных отсчетах коррелированно, использование поправка Бонферрони приводит к излишне консервативным оценкам. Поэтому порог статистической значимости был выбран эмпирически. Так, в случае большого объема выборки ($N > 400$) не наблюдается никаких статистически значимых различий на уровне значимости $p < 10^{-4}$ в интервале, предшествующем предъявлению первого стимула, и в интервале между первым и вторым стимулами при сравнении условий «Ж-Ж» и «Ж-Р» или «Р-Р» и «Р-Ч». Но чтобы снизить вероятность ложно позитивных ошибок, был выбран более высокий уровень статистической значимости $p < 10^{-5}$, ниже которого наблюдаемые эффекты не рассматривались. Аналогично был выбран порог для малых объемов выборки ($N \sim 20-40$). В этом случае использовался более низкий уровень статистической значимости $p < 10^{-4}$.

1.6 Связанные с событиями изменения мощности и когерентности ЭЭГ.

Для расчета связанных с событиями изменения мощности и когерентности ЭЭГ использовалось вейвлет преобразование. Для этого вычислялась свертка исходного сигнала $x_i(t)$, $i = 1, \dots, N$ с вейвлетом Морле

как $w_i(f, t) = \int_{-\infty}^{\infty} x_i(t') \psi(t'-t) dt'$, где $\psi(t) = \frac{1}{\sqrt{\sigma} \sqrt{\pi}} \exp(-i 2\pi f_0 t) \exp\left(-\frac{t^2}{2\sigma^2}\right)$ (Tallon-

Baudry, et al., 1999). В частотной области вейвлет Морле имеет форму Гауссового окна вида $\Psi(f) \sim \exp(-2\pi^2\sigma^2(f-f_0)^2)$ с центральной частотой f_0 и шириной $\sigma_f = 1/2\pi\sigma$. σ выбирается таким образом, что отношение f_0/σ_f является константой, большей или равной 5. Если $f_0/\sigma_f = 5$, то $\sigma_f = 2$ Гц и $\sigma = 79.6$ мс для $f_0 = 10$ Гц, и $\sigma_f = 6$ Гц и $\sigma = 26.5$ мс для $f_0 = 30$ Гц. Вейвлет преобразование вычислялось для различных f_0 в диапазоне от 2 до 30 Гц с шагом 1 Гц. Спектральная плотность и взаимная спектральная плотность вычислялись как $S_{ii}(f,t) = |w_i(f,t)|^2$ и $S_{ij}(f,t) = w_i^*(f,t)w_j(f,t)$, и усреднялись по пробам одной группы, аналогично описанному в Разделе 1.5.

Для оценки фазовой синхронизации осцилляций вычислялся «индекс межпробной фазовой когерентности» – «inter-trial phase coherence» или ИТС (Jervis, et al, 1983, Tallon-Baudry, et al, 1996, 1997). Для оценки взаимной зависимости сигналов использовались: функция обычной когерентности, «мгновенная когерентность» – «instantaneous coherence» и когерентность с ненулевой задержкой – «lagged coherence» (Pascual-Marqui, 2007, Pascual-Marqui, et al, 2011), которые вычислялись для каждой центральной частоты и момента времени, с помощью формул представленных в Разделе 1.4. Также вычислялся «индекс взаимной фазовой синхронизации» – «phase locking value» или PLV (Lachaux, et al, 1999). Оценки этих показателей выполнялось двумя способами: (1) усредненные по группе проб ПСС вычитались из каждой соответствующей индивидуальной пробы перед выполнением вейвлет преобразования и (2) ПСС не вычитались. В первом случае частично подавлялось влияние ПСС на данные показатели. Оценки выполнялись одинаково для исходной ЭЭГ, плотности источников тока и сигналов скрытых источников ЭЭГ. Для каждого условий в отдельности вычислялись усредненные по группе испытуемых оценки перечисленных показателей, и разностные кривые, аналогично процедуре, описанной в Разделе 1.5.

При графическом представлении данных для всех перечисленных показателей выполнялась коррекция изолинии. Для этого для каждой центральной частоты вычислялось среднее значение исследуемого показателя по интервалу, предшествующему предъявлению первого стимула, и вычиталось, например, $\overline{PLV}_{ij}(f,t) = \overline{PLV}_{ij}(f,t) - \overline{PLV}_{ij}^{BG}(f)$, где индекс « BG » означает усреднение по интервалу, предшествующему стимулу. Для оценки спектральной плотности также выполнялась нормировка ее величин для всех t , путем деления на среднее значение мощности в интервале предшествующем стимулу, то есть $\bar{S}_{ii}(f,t) = (\bar{S}_{ii}(f,t) - \bar{S}_{ii}^{BG}(f)) / \bar{S}_{ii}^{BG}(f)$.

Для оценки статистической значимости различий перечисленных показателей в парах групп проб использовался t-критерий Стьюдента для зависимых выборок. При анализе спектральной плотности для каждого испытуемого в отдельности значения $S_{ii}(f,t)$ логарифмировались для нормализации. Для остальных показателей $ITC_{ii}(f,t)$, $\gamma_{ij}^2(f,t)$, $\gamma_{Inst_{ij}}^2(f,t)$,

$\gamma_{Lag_{ij}}^2(f, t)$ и $PLV_{ij}(f, t)$ нормирующее преобразование выполнялось с помощью функции вида $\ln(x/(1-x))$. Оценка значимости различий выполнялись для пары условий, каждого сигнала (или пары сигналов), каждой центральной частоты вейвлета f_0 и каждого момента времени t отдельно. Порог статистической значимости $p < 10^{-5}$ был выбран эмпирически, аналогично тому, как это было описано в Разделе 1.5.

1.7 Разделение сигналов скрытых источников ЭЭГ.

При оценке сигналов скрытых источников ЭЭГ использовалась линейная модель мгновенного смешивания $x(t) = As(t)$, описанная во введении. Для оценки матрицы смешивания A использовался метод анализа независимых компонент, основанный на следующих предположениях: $s_j(t)$ – *стационарные случайные процессы с нулевым средним*, представляющие собой *последовательности независимых одинаково распределенных случайных величин*, $s_j(t)$ – взаимно независимые, плотность распределения случайных величин $s_j(t)$ – не Гауссова, A – обратима.

Если предполагалось, что число источников меньше числа электродов (то есть $M < N$), то использовалось снижение размерности с помощью метода главных компонент, и исходные сигналы $x_i(t)$ ($i = 1, \dots, N$) преобразовывались к их линейной комбинации $z_i(t)$ ($i = 1, \dots, M$) следующим способом. С помощью сингулярного разложения исходная матрица сигналов X порядка $N \times T$ была представлена в виде $X = U \Sigma V^T$, где U – ортогональная матрица порядка N , Σ – диагональная матрица порядка $N \times T$, с неотрицательными вещественными числами по диагонали, и V – ортогональная матрица порядка T . Предполагалось, что первые M собственных векторов матрицы U , соответствующих наибольшим сингулярным числам Σ_{ii} , имеют отношение к сигналам, а оставшиеся $N - M$ собственных векторов описывают шум. С помощью матрицы $\tilde{U} = \{U_1, \dots, U_M\}$ порядка $N \times M$, состоящей из первых M собственных векторов матрицы U , сигналы $x_i(t)$ преобразовывались к $z_i(t)$ как $Z = \tilde{U}^T X$. Полученные Z использовались для оценки матрицы смешивания \hat{A} порядка $M \times M$. Матрица смешивания A , соответствующая исходным данным, вычислялась как $A = \tilde{U} \hat{A}$, а матрица разделения сигналов B – как $B = \hat{A}^{-1} \tilde{U}^T = A^+$, где A^+ – псевдообратная матрица по Муру-Пенроузу для матрицы A . Наконец, оценки сигналов вычислялись как $S = BX$. Такое преобразование является обратимым, если $N = M$, поскольку в этом случае $B = A^{-1}$.

Для оценки матрицы смешивания A использовался итеративный алгоритм, называемый в литературе «*natural gradient*» (Amari, et al., 1996, Amari, 1998), в котором функции $\phi_i(y_i)$ имела следующий вид: $\phi_i(y_i) = (\ln r'_i(y_i))'$, где $r_i(y_i) = 1/(1 + e^{-y_i})$. В литературе такую модификацию

алгоритма часто называют «*Infomax*» алгоритмом. Использовалась реализация данного алгоритма на языке программирования C++, встроенная в программу WinEEG, которая была, практически, полностью идентична процедуре *runica()*, входящей в состав пакета программного обеспечения EEGLAB (Delorme, Makeig, 2004). Но величина минимального изменения оцениваемых параметров, при котором происходит остановка алгоритма, была задана равной 10^{-7} вместо 10^{-6} , а максимальное число шагов итеративной процедуры было увеличено с 512 до 5000.

Использовались записи ЭЭГ с референтом – объединенные ушные электроды. Анализ проводился как для каждой индивидуальной записи отдельно, так и одновременно для всех записей ЭЭГ, объединенных в единый временной ряд. В первом случае (модели *iICA*) для каждой индивидуальной записи ЭЭГ матрицы смешивания A_k оценивались отдельно. Во втором случае (модели *gICA*) матрица A смешивания для всех записей ЭЭГ одновременно, которые объединялись в один временной ряд.

Для оценки оптимального числа источников M использовались теоретические информационные критерии AIC (Akaike, 1974), KIC (Cavanaugh, 1999) и MDL (Rissanen, 1978). В основе этих критериев лежит предположение о том, что сигналы представляют собой последовательность независимых, одинаково распределенных случайных величин (Wax and Kailath, 1985), поэтому оценки оптимального порядка выполнялись многократно с различной степенью прореживания данных. Также использовался Байесовский информационный критерий BIC (Hansen, et al., 2001, Kolenda, et al., 2001, Rasmussen, et al., 2008). Поскольку, все эти критерии являются приблизительными, дополнительно рассматривались модели *gICA*, в которых число источников M варьировало от 4 до 19.

При сравнении моделей использовались следующие показатели:

Индекс r_{ij}^{12} , характеризующий степени похожести отдельных топографий источников: $r_{ij}^{12} = \left| (A_i^1)^T A_j^2 \right| / \left(\left| A_i^1 \right| \left| A_j^2 \right| \right)$, где A^1 и A^2 – матрицы смешивания, полученные для двух различных множеств исходных данных. r_{ij}^{12} инвариантен по отношению к масштабу, $r_{ij}^{12} = 1$ для эквивалентных топографий источников, и $r_{ij}^{12} = 0$ – для ортогональных. Далее, используя r_{ij}^{12} , изменялся порядок столбцов в матрицах A^1 и A^2 так, чтобы максимальные значения r_{ij}^{12} располагаться на диагонали матрицы $R = \{r_{ij}^{12}\}$, и вычислялся индекс $\hat{r} = \sum r_{ii}^{12} / N$, характеризующий степени похожести двух матриц смешивании. $\hat{r} = 1$ для эквивалентных матриц A^1 и A^2 , и $\hat{r} \approx 0.42$, если элементы матриц A^1 и A^2 являются случайными нормально распределенными величинами. Наконец, индекс P_r , приблизительно характеризующий точность оценки сигналов $s_j(t)$, вычислялся как $P_r = \sum_i (Var_i^1 + Var_i^2) H(r_{ii}^{12} - r) / \sum_i (Var_i^1 + Var_i^2) \times 100 \%$, где Var_i – мощность i -го

источника, $Var_i = \frac{1}{NT} \sum_{j=1}^N \sum_{t=1}^T (A_{ji} s_i(t))^2$, $H(x) = 0$ при $x < 0$ и $H(x) = 1$ при $x \geq 0$, и r – пороговое значение в диапазоне от 0 до 1. r должно быть близким к 1, если необходимо получить точные оценки матрицы A и сигналов $s_j(t)$. Оно было выбрано равным 0.95, и вычислялся индекс $P_{0.95}$.

Для оценки надежности моделей использовалось 5 различных тестов.

Тест «НК1», описанный в работе (Groppe et al., 2008), использовался только для оценки надежности моделей $iICA$. Индивидуальная запись ЭЭГ разделялась на две равные половины, и для каждой из половин оценивались матрицы смешивания A^1 и A^2 , для которых вычислялись индексы \hat{r} и $P_{0.95}$. Далее для всего множества записей ЭЭГ вычислялись средние значения индексов $\bar{\hat{r}}$ и $\overline{P_{0.95}}$, и их стандартные отклонения σ_r и σ_p .

Другие тесты использовались для оценки надежности моделей $gICA$.

В тесте «НК2» из каждой индивидуальной записи ЭЭГ случайным образом выбирались две не перекрывающиеся эпохи длительностью TI , которые помещались в две группы соответственно. Для каждой группы в отдельности, множества принадлежащих им эпох объединялись в единые временные ряды, который использовались для оценки матриц смешивания A^1 и A^2 , и вычислялись индексы \hat{r} и $P_{0.95}$. Процедура повторялась 100 раз с фиксированной длительностью эпохи TI , и вычислялись средние значения индексов $\bar{\hat{r}}$ и $\overline{P_{0.95}}$, и их стандартные отклонения σ_r и σ_p .

Тест «НК3» основан на случайном выборе подмножества отсчетов (Müller et al., 2004). Индивидуальные записи ЭЭГ объединялись в один временной ряд. Из этого временного ряда дважды случайным образом выбирались отсчеты с вероятностью p , для этих выборок оценивались матрицы A^1 и A^2 , и вычислялись индексы \hat{r} и $P_{0.95}$. Процедура повторялась 100 раз с фиксированной вероятностью p , и вычислялись средние значения индексов $\bar{\hat{r}}$ и $\overline{P_{0.95}}$, и их стандартные отклонения σ_r и σ_p .

Тест «НК4» основан на случайном разбиении всего множества записей ЭЭГ пополам (Congedo, et al., 2010). Множество индивидуальных записей ЭЭГ случайным образом разделялось на два подмножества. Для каждого подмножества в отдельности индивидуальные записи ЭЭГ объединялись в один временной ряд, оценивались матрицы A^1 и A^2 , и вычислялись индексы \hat{r} и $P_{0.95}$. Процедура повторялась 100 раз, и вычислялись средние значения индексов $\bar{\hat{r}}$ и $\overline{P_{0.95}}$, и их стандартные отклонения σ_r и σ_p .

Тест «НК5» позволяет получить оценку надежности для топографии каждого источника. Матрица A^1 вычислялась для всего множества записей ЭЭГ, а матрица A^2 – для подмножества случайно выбранной половины записей. Используя индекс r_{ij}^{12} , для каждого столбца матрицы A^1 находился наиболее подходящий столбец матрицы A^2 без повторений. В результате получались индексы подобия топографий r_{ii}^{12} . Процедура повторялась 100

раз, и вычислялись средние значения индексов $\overline{r_{ii}^{12}}$, их стандартные отклонения σ_{ii} и среднее значение по всем источникам $\langle \overline{r^{12}} \rangle = \sum_{i=1}^M \overline{r_{ii}^{12}} / M$.

Для оценки степени того, насколько имеющаяся матрица смешивания, полученная в результате анализа одного массива данных, адекватно описывает свойства другого, выполнялась оценка величины остаточной зависимости сигналов, используя статистики второго и четвертого порядка (Anemüller et al, 2003). Показателем второго порядка является $\rho = \sum_{i \neq j} |\rho_{ij}| / (n(n-1))$, то есть среднее значение модулей коэффициентов корреляции Пирсона $\rho_{ij} = (\langle s_i(t)s_j(t) \rangle_T - \mu_i \mu_j) / (\sigma_i \sigma_j)$ для всех пар сигналов, где $\mu_i = \langle s_i(t) \rangle_T$ – среднее значение, и $\sigma_i = \sqrt{\langle (s_i(t) - \mu_i)^2 \rangle_T}$ – среднее квадратичное отклонение. Показатель четвертого порядка, рассчитывается аналогично: $\rho' = \sum_{i \neq j} |\rho'_{ij}| / (n(n-1))$, где $\rho'_{ij} = (\langle s_i^2(t)s_j^2(t) \rangle_T - \mu_i' \mu_j') / (\sigma_i' \sigma_j')$, $\mu_i' = \langle s_i^2(t) \rangle_T$, и $\sigma_i' = \sqrt{\langle (s_i^2(t) - \mu_i')^2 \rangle_T}$. ρ' равен нулю для независимых сигналов, больше нуля для сигналов, у которых флуктуации мощности сигналов коррелированы и равен единице для сигналов, у которых изменение мощности сигналов во времени взаимно пропорционально. ρ и ρ' являются смещенными оценками, и величина ошибки зависит от объема выборки. Оценки нижней границы ρ и ρ' для различных объемов выборки были получены, используя синтезированные случайные процессы, имеющие автокорреляционные функции, такие же у сигналов ЭЭГ. Такие случайные процессы были синтезированы с помощью модели авторегрессии 100-го порядка, параметры которой оценивались (Akaike, 1969), используя записи исходной ЭЭГ.

1.8 Разделение сигналов скрытых источников ПСС.

Форма ПСС обладает значительной межиндивидуальной вариабельностью. Эта изменчивость связана с тем, что источники различных компонентов ПСС, по-видимому, пространственно разделены, а реактивность различных зон мозга варьирует от человека к человеку. Предположим, что электрические потенциалы, регистрируемые на поверхности головы, представляют собой линейную комбинацию сигналов от непосредственно ненаблюдаемых источников, и что вариабельность реактивности различных зон мозга может быть приблизительно описана небольшим числом факторов – *скрытых источников ПСС*. Тогда может быть предложен следующий метод разделения ПСС на составляющие.

Пусть X^k – сигналы ПСС, записанных у k -го испытуемого, $k = 1, \dots, P$. X^k – матрица порядка $N \times T$ с элементами $X_i^k(t)$, $i = 1, \dots, N$ – электроды, $t = 1, \dots, T$ – отсчеты времени. Пусть $\bar{X} = \sum_{k=1}^P X^k / P$ – ПСС, усредненный по

группе испытуемых. Предположим, что ПСС, регистрируемые на скальпе, представляют собой линейную комбинацию сигналов $S_j^k(t)$, $j=1,\dots,M$, скрытых от непосредственного наблюдения: $X^k = AS^k + \varepsilon^k$, где A – матрица смешивания порядка $N \times M$, S^k – матрица сигналов порядка $M \times T$ с элементами $S_j^k(t)$, ε^k – матрица аддитивный шума порядка $N \times T$. Предполагается, что шум ε^k является аддитивным, стационарным, изотропным и независимым от сигналов $S_j^k(t)$. При $M < N$ с помощью метода главных компонент исходные сигналы X^k могут быть преобразованы к линейной комбинации этих сигналов меньшей размерности Y^k , $j=1,\dots,M$, аналогично тому, как это описано в Разделе 1.7.

Обозначим матрицу взаимной ковариации сигналов Y^k для двух моментов времени t_1 и t_2 как $C(t_1, t_2)$, $C(t_1, t_2)$ – матрица порядка $M \times M$.

Тогда $C(t_1, t_2) = \frac{1}{P} \tilde{Y}(t_1) \tilde{Y}^T(t_2)$, где $\tilde{Y}(t)$ – матрица порядка $M \times P$ с элементами

$\tilde{Y}_{jk}(t) = Y_j^k(t) - \bar{Y}_j(t)$, и $\bar{Y}(t) = \sum_{k=1}^P Y^k(t) / P$. Предположим, что $Y^k = \tilde{A} S^k$, \tilde{A} –

матрица смешивания, соответствующая Y . Несложно показать, что $C(t_1, t_2) = \tilde{A} \tilde{S}(t_1) \tilde{S}^T(t_2) \tilde{A}^T / P$, где $\tilde{S}(t)$ – матрица порядка $M \times P$ с элементами

$\tilde{S}_{jk}(t) = S_j^k(t) - \bar{S}_j(t)$, и $\bar{S}_j(t) = \sum_{k=1}^P S_j^k(t) / P$. Предположим, что отклонения

сигналов $S_j^k(t)$ от их средних значений взаимно некоррелированные или

слабо коррелированные. Тогда матрицы $D(t_1, t_2) = \tilde{S}(t_1) \tilde{S}^T(t_2) / N$ для всех t_1 и t_2 будут диагональными или приблизительно диагональными. И тогда можно

найти матрицу W , выполняющую *приблизительную совместную диагонализацию* множества ковариационных матриц $\{C(t_1, t_2)\}$, так что для

всех t_1 и t_2 матрицы $D(t_1, t_2) = WC(t_1, t_2)W'$ будут близки к диагональным настолько, насколько это возможно. Тогда $\tilde{A} = W^{-1}$, $A = \tilde{U} \tilde{A}$, $A^+ = B^{-1} \tilde{U}^T$ и

оценки сигналов могут быть вычислены как $S^k = A^+ X^k$. Мощность сигналов

$\tilde{S}(t)$ рассчитывается в соответствии с формулой $P_j = \frac{1}{NT} \sum_{i=1}^N \sum_{t=1}^T (A_{ij} \bar{S}_j(t))^2$. Для

нахождения матрицы W использовался алгоритм «J-DI» (Souloumias, 2009).

Матрица A может быть определена только с точностью до произвольных перестановок строк и масштабирующих факторов. Чтобы преодолеть это ограничение, ПСС для двух условий объединялись в одну последовательность. Матрицы A оценивались отдельно для следующих пар условий: «Ж+» и «Р-», «Ж-Ж» и «Ж-Р» и «Р-Р» и «Р-Ч».

Для оценки оптимального числа источников M использовался Байесовский информационный критерий BIC. В качестве прототипа использовался Байесовский информационный критерий для стационарных

сигналов (Hansen, et al., 2001, Kolenda, et al., 2001, Rasmussen, et al., 2008). Этот критерий был адаптирован для переходных процессов в рамках следующих предположений о свойствах сигналов и шума. (1) сигналы $S_j^k(t)$ взаимно независимы и нормально распределенные. (2) Шум ε^k описывается компонентами шума ε_j , соответствующими $N - M$ собственным векторам матрицы U (см. Разделе 1.7.) с наименьшим собственным числам $\lambda_i = \Sigma_{ii}^2$. (3) Компоненты шума ε_j независимы от сигналов и является стационарным, нормально распределенным случайными процессами с нулевым средним и автоковариационными матрицами $\Sigma_{\varepsilon_j} = \lambda_j \Sigma_t$, где Σ_t – матрица Теплица, у которой по диагоналям, параллельным главной, стоят значения автокорреляционной функции шума $R(\tau)$. $R(\tau)$ оценивалась как функция автокорреляции исходной ЭЭГ, усредненная по всем каналам и всем записям ЭЭГ. Формулы для критерия BIS громоздкие и здесь не приводятся (см. Пономарев, Кропотов, 2013).

Для оценки надежности модели скрытых источников ПСС использовалась следующая процедура. Для всего множества записей ПСС, вычислялась матрица смешивания A и усредненные по всем испытуемым оценки сигналов \bar{S} . Далее, случайным образом выбиралось 50% записей, для которых вычислялись матрица смешивания A^* и оценки сигналов \bar{S}^* . Показатель подобия топографий источников вычислялся как $r_T = \left| (A_{\bullet i})^T A_{\bullet j}^* \right| / \left| A_{\bullet i} \right| \left| A_{\bullet j}^* \right|$. Используя его, находились соответствующие источники путем перестановки столбцов матрицы A^* . Показатель подобия

сигналов r_{ERP} вычислялся как
$$r_{ERP} = \left| \sum_{t=1}^T \bar{S}_i(t) * \bar{S}_i^*(t) \right| / \sqrt{\sum_{t=1}^T (\bar{S}_i(t))^2 \sum_{t=1}^T (\bar{S}_i^*(t))^2}.$$

Процедура повторялась 1000 раз, и вычислялись средние значения \hat{r}_T и \hat{r}_{ERP} , и их среднеквадратичные отклонения.

Для оценки точности соответствия модели множеству записей ПСС использовалась нормированная среднеквадратичная ошибка SSE .

1.9 Локализация источников.

Данными для локализации источников являлись их топографии. Локализации источников выполнялась двумя методами. В первом – определялись пространственные координаты эквивалентного точечного диполя, и использовалась четырехслойная сферическая модель головы (Sun, 1997). Во втором – использовалась модель распределенных источников, а локализация выполнялась с помощью метода sLORETA (Pascual-Marqui, 2002). В конкретной реализации этого метода (Pascual-Marqui, 2002) использовалась трехслойная сферическая модель головы, подогнанная по размеру к реальному мозгу из атласа Талейрака (Talairach, Tournoux, 1998).

2 Результаты исследований и их обсуждение.

2.1 Свойства топографий скрытых источников ЭЭГ в групповых моделях.

Оценки матриц смешивания в моделях $gICA$ были получены отдельно для исходной ЭЭГ, и для ЭЭГ, пропущенной через полосовые фильтры с граничными частотами 1.5-40 Гц, 4-40 Гц, 8-40 Гц, 1.5-13 Гц, 8-13 Гц и 13-30 Гц. Оценки оптимального числа источников, рассчитываемые с помощью критериев AIC, KIC и MDL, были выполнены многократно с различной степенью прореживания данных. Для состояния ГО и при выполнении GO/NOGO теста эти критерии представляли собой монотонно убывающие функции от числа источников при прореживании от 5:1 до 1000:1, а для состояния ГЗ – при прореживании от 5:1 до 100:1. В редких случаях для состояния ГЗ эти критерии могли иметь локальный минимум при прореживании до 200:1 до 1000:1. Аналогичные оценки выполнялись для непрореженных данных, но варьировался эффективный объем выборки. В этих случаях все критерии представляли собой монотонно убывающие функции от числа источников при эффективном объеме выборки большем 2000, что, приблизительно, соответствует, 6-ти наблюдениям мгновенного значения электрического потенциала на одну запись ЭЭГ. Графики BIC также представляли собой монотонно убывающие функции от числа источников. В соответствии с этими результатами оптимальное число источников для модели $gICA$ $M \geq 19$.

Оценки надежности моделей $gICA$ выполнялась с помощью тестов «НК2», «НК3», «НК4» и «НК5». Тест «НК2» показал, что оценка матрицы смешивания с высокой надежностью ($\bar{r} > 0.99$ и $\overline{P_{0.95}} > 99\%$) может быть получена только, если длительность объединенного временного ряда является достаточно большой, например, более 5000 секунд для состояния ГО и более 11000 секунд для состояния ГЗ (20 и 60 секунд на запись соответственно). Тест «НК3» показал, что для получения оценки матрицы смешивания с высокой надежностью достаточно использовать для обработки каждый 25-й отсчет для ЭЭГ записанной в состоянии ГО, и каждый 100-й – для состояния ГЗ. При этом топографии источников были идентичны тем, которые получаются для непрореженных данных. В тестах «НК4» и «НК5» показатели надежности варьировали в пределах $0.85 < \bar{r} < 0.96$, $65\% < \overline{P_{0.95}} < 90\%$, и $0.92 < \langle \bar{r}^{12} \rangle < 0.98$ в зависимости от условий, в которых записывалась ЭЭГ, и полосы частот. При этом для большинства источников надежности оценки их топографии относительно высокая: $\bar{r}_{ii}^{12} \geq 0.95$. Тем не менее результаты тестов «НК4» и «НК5» не позволяют сделать однозначного вывода о том, что оценки матриц смешивания для моделей $gICA$ будут соответствовать произвольному множеству записей ЭЭГ с высокой степенью точности ($\bar{r} > 0.99$ и $\overline{P_{0.95}} > 99\%$). Поэтому полученные оценки матриц смешивания следует считать приблизительными.

В большинстве моделей *gICA* топографии источников имеют единственный доминирующий локальный максимум, расположенный вблизи от одного из электродов (см. Рис. 1). У большинства моделей *gICA* только один источник имеет пространственно широко распределенную топографию. Иногда наблюдались модели *gICA*, имеющие два или больше источников с пространственно широко распределенными топографиями (на Рис. 1 не представлены). Большинство моделей *gICA* обладают свойствам симметрии относительно срединной линии головного мозга. Все они имеют либо топографии, симметричные относительно срединной линии мозга, либо образуют симметричные пары топографий, хотя каждая из них несимметрична. Перечисленные свойства топографий источников характерны для большинства моделей *gICA*, независимо от состояния человека или вида выполняемой им деятельности.

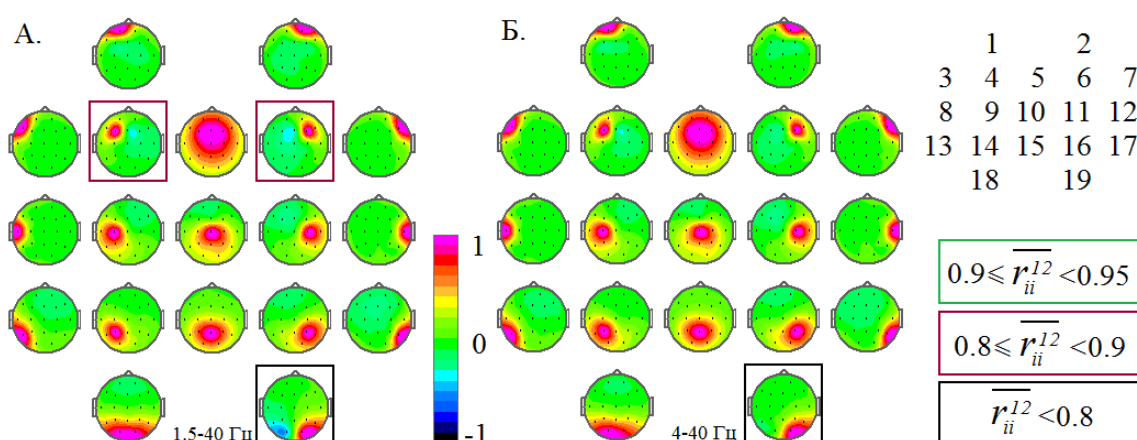


Рис. 1. Топографии источников в моделях *gICA* для состояния ГО.

Каждой модели *gICA* (А.–Б.) соответствует 19 топограмм. Каждая топограмма соответствует топографии одного источника. Порядок нумерации источников – справа вверху. Полоса пропускания фильтров – под топографиями. Топографии с относительно низкой оценкой надежности очерчены квадратами. Соответствие цвета квадрата и величины \bar{r}_{ii}^{12} показано справа внизу.

Иногда наблюдались либо антисимметричные относительно срединной линии мозга топографии, либо непарные несимметричные топографии, но надежность их оценки была низкая. Поскольку мозг состоит из двух полушарий, которые приблизительно симметричны, адекватность таких моделей сомнительна. Кроме того, исследование моделей *gICA*, в которых число компонент было выбрано меньшим числа электродов (от 4 до 18), показало, что в них достаточно часто наблюдаются антисимметричные и непарные несимметричные топографии, даже в тех случаях, когда модель *gICA* с 19-ю источниками симметрична. По-видимому, несимметричные модели *gICA* соответствуют случаям, когда число источников больше числа электродов, то есть $M > N$, а появление антисимметричных и непарных несимметричных топографий является побочным эффектом обработки.

Исследовалось влияние ряда факторов на форму топографий источников в моделях *gICA*. Влияние шумов усилителей и вариабельности

индивидуальной мощности ЭЭГ было пренебрежимо мало.Arteфакты, связанные с морганием глаз, влияют значительно: наиболее искажены топографии с максимумами вблизи лобных и центральных электродов. Коррекция артефактов морганий заметно влияет на форму топографий. Но при коррекции артефактов морганий для ЭЭГ записанной в GO/NOGO тесте, количество моделей *gICA*, обладающих свойствами симметрии, увеличивается. Более того, влияние коррекции артефактов морганий относительно не велико для состояния ГО, а также для диапазонов частот 8-40 и 13-30 Гц для ЭЭГ записанной в GO/NOGO тесте. Наличие в записи ЭЭГ миографических артефактов изменяет форму топографии с максимумами вблизи электродов F3, F4, T3 и T4, которые становятся более локальными. Число источников с пространственно широко распределенными топографиями увеличивается при исключении миографических артефактов с помощью полосовой фильтрации или визуального анализа. При этом в ряде случаев модели *gICA* несимметричны. Но при узкополосной фильтрации или визуальном анализе также могут быть исключены составляющие сигналов ЭЭГ β диапазона, поэтому последние результаты неоднозначны.

Выполнены оценки соответствия моделей *gICA* различным массивам записей ЭЭГ, полученным при других условиях или у других групп испытуемых. Этот анализ выявили следующие особенности, которые выполнялись для всех сочетаний моделей *gICA* и массивов записей ЭЭГ. (1) В среднем, величина ρ и ρ' для исходной ЭЭГ в 5-6 раз больше, чем для сигналов источников ЭЭГ. (2) Величина ρ и ρ' для сигналов источников ЭЭГ больше, чем для синтезированных случайных процессов. (3) Величина ρ для сигналов моделей *gICA*, объединенных в единый временной ряд была ниже, чем среднее значение показателя ρ для сигналов, соответствующих индивидуальным записям ЭЭГ. Но в большинстве случаев эти различия *не превышали двух стандартных отклонений*. (4) Среднее значение ρ' для сигналов моделей *gICA* для индивидуальных записей ЭЭГ, и показателя ρ' для сигналов, объединенных в единый временной ряд, практически, равны.

Локализации источников выполнена путем определения координат эквивалентного точечного диполя и с помощью метода sLORETA. Топографии большинства источников с высокой точностью моделируются эквивалентными точечными диполями: среднеквадратичная ошибка не превышает 0.05. Но многие диполи находятся вне мозга. Результаты, полученные с помощью метода sLORETA, более правдоподобны. Большинство источников были пространственно распределенными, но захватывали ограниченную область пространства, которая располагалась вблизи электродов, соответствующих максимумам на топографиях. Исключением являлись компоненты, имеющие пространственно широко распределенные топографии. Для них источники были локализованы в глубоко расположенных областях коры головного мозга.

Представленные результаты позволяют сделать следующие выводы. Во-первых, при наличии достаточно большого объема данных можно получить

оценки матриц смешивания и сигналов для моделей $gICA$ с высокой надежностью. Во-вторых, в соответствии с моделями $gICA$, ЭЭГ может рассматриваться как суперпозиция слабо коррелированных сигналов от источников двух типов. Первые, которых большинство, более сильно влияют на электрические потенциалы близлежащих электродов, и они расположены в коре больших полушарий вблизи соответствующих датчиков. Вторые влияют на электрические потенциалы многих электродов. Они описывают составляющую ЭЭГ, сильно коррелированную в пределах головы, имеют пространственно распределенные топографии и находятся в глубоких структурах мозга.

2.2 Сравнение индивидуальных и групповых моделей.

Для оценки матриц смешивания моделей $iICA$ использовались ЭЭГ, записанные в состояния ГО и ГЗ, и при выполнении GO/NOGO теста с суммарной длительностью эпох, не содержащих артефактов, больше 120 секунд, всего: 104, 177 и 195 соответственно. Число источников для моделей $iICA$, как правило, было равным числу электродов в соответствии с критериями AIC, KIC и MDL. Надежность оценок матриц смешивания для моделей $iICA$, полученная с помощью теста «НТ1», была очень низкой: для состояния ГО $\bar{r}=0.76$, $\sigma_r=0.05$, $\overline{P_{0.95}}=26.6\%$ и $\sigma_p=17.9$, для состояния ГЗ $\bar{r}=0.77$, $\sigma_r=0.05$, $\overline{P_{0.95}}=32.5\%$ и $\sigma_p=16.7$, и при выполнении GO/NOGO теста $\bar{r}=0.82$, $\sigma_r=0.06$, $\overline{P_{0.95}}=50.9\%$ и $\sigma_p=20.1$. Поэтому представленные ниже результаты анализа следует считать приблизительными. Форма топографий источников в моделях $iICA$ значительно варьирует от случая к случаю. Ряд топографий пространственно более распределенные, другие – более локальные, и эти различия выглядят скорее случайным, чем закономерным. Но на топографиях большинства источников в моделях $iICA$ наблюдается только один локальный максимум вблизи от одного из электродов.

Визуальный анализ показал, что, в среднем, топографии большинства источников в моделях $iICA$ более широко пространственно распределены, по сравнению с соответствующими топографиями в модели $gICA$, за исключением источника №5. Напротив, топография источника №5 в модели $gICA$ более широко пространственно распределена, по сравнению с соответствующими топографиями в моделях $iICA$. Но исследования показали, что слабая взаимная зависимость сигналов ЭЭГ ($\rho_{ij} \approx 0.2$ и $\rho'_{ij} \approx 0.1$) существует для всех пар электродов. Поэтому, наличие источников с пространственно широко распределенными топографиями закономерно.

Выполнен сравнительный анализ моделей $gICA$ и $iICA$. Обозначим: A_{gICA} – матрица смешивания для модели $gICA$, A_{iICA}^j , $A_{iICA(1)}^j$ и $A_{iICA(2)}^j$ – матрицы смешивания для моделей $iICA$, оценки которых получены при обработке всей записи ЭЭГ, ее первой и второй половин соответственно, где j – индекс записи ЭЭГ. Используя эти матрицы, получены следующие оценки.

1. Вычислялись индексы \hat{r} для следующих пары матриц: A_{gICA} и A_{iICA}^j , $A_{iICA(1)}^j$ и $A_{iICA(2)}^j$, и $A_{iICA}^{j_1}$ и $A_{iICA}^{j_2}$ ($j_1 \neq j_2$), усреднялись по j и сравнивались между собой. Результаты показали, что величина различия между моделями $gICA$ и $iICA$ не превосходит двух среднеквадратичных отклонений.

2. Оценивались показатели ρ и ρ' для записей исходной ЭЭГ (1), и для сигналов в моделях $gICA$ и $iICA$, полученных при различных сочетаниях исходных записей ЭЭГ и матриц смешивания: (2) – целая j -я запись ЭЭГ и матрица A_{gICA} , (3) – вторая половины j -ой записи ЭЭГ и матрица $A_{iICA(1)}^j$, (4) – первая половина j -ой записи ЭЭГ и матрица $A_{iICA(2)}^j$, (5) – целая j -я запись ЭЭГ и матрица A_{iICA}^j – случай, когда обучающая и тестовая выборки совпадали. Показатели ρ и ρ' усреднялись по всем значениям индекса j . Для сигналов (2) – (5) различия показателей ρ' не превосходит двух среднеквадратичных отклонений. Величина показателя ρ для сигналов (5) была меньшей, чем для сигналов (2). Но для сигналов (2) – (4), когда обучающие и тестовые выборки не совпадали, различия ρ были менее выражены, и, как правило, не превосходили двух среднеквадратичных отклонений. Наконец, для сигналов (2) – (5) значения показателей ρ и ρ' были существенно ниже, чем для (1) – исходной ЭЭГ.

В целом, результаты сравнения моделей $gICA$ и $iICA$ показали, что предположение о том, что матрицы смешивания у различных испытуемых являются идентичными, можно принять в качестве первого приближения.

2.3 Спектры мощности ЭЭГ при открытых и закрытых глазах.

Был проведен сравнительный анализ спектров мощности исходной ЭЭГ, плотности источников тока (CSD) и сигналов скрытых источников ЭЭГ в состояниях ГО и ГЗ. Для исходной ЭЭГ величина спектральной плотности была больше для состояний ГЗ, чем для ГО, и различия ($p < 0.01$ с учетом коррекции Бонферони) наблюдались в δ диапазоне только в лобных областях, в θ и α – по всей голове, в β_1 – почти по всей голове, и в β_2 – в затылочных теменных и некоторых центральных областях. Картина частотно-пространственного распределения различий для CSD более разнообразная. Аналогично, величина мощности CSD для состояния ГЗ была больше, чем для ГО, и это различие было наиболее выражено в θ , α , β_1 и β_2 диапазонах в затылочных, теменных и задневисочных областях. Но в β_2 диапазоне в лобных и височных зонах мощность CSD была меньше при закрытых глазах. Для сигналов моделей $gICA$ картина различий спектральной мощности сигналов в состояниях ГЗ и ГО была в большей степени похожа на ту, которая наблюдалась для CSD, чем для ЭЭГ. Но также был выявлен ряд различия. Так, для электродов F7, F8, T3, Cz, и T4 наблюдается хорошо выраженное различие мощности CSD в α диапазоне. Но для моделей $gICA$ подобное различие мощности сигналов источников № 3, 7, 8, 10, 12 выражено значительно меньше. С другой стороны, для моделей $gICA$

наблюдается хорошо выраженное различие мощности сигналов источников № 5 в δ , θ и α диапазонах. Но аналогичное различие мощности CSD для электрода Fz не наблюдается, а для электродов Fp1 и Fp2 – слабо выражено.

В целом, полученные результаты не противоречат друг другу. С частности, наиболее выраженное различие спектральной мощности наблюдается в α диапазоне в ЭЭГ и CSD затылочных электродов, и в моделях *gICA*, в сигналах источников, которых были локализованы в задних областях мозга. Это увеличение спектральной мощности в α диапазоне при закрывании глаз связано с затылочным альфа-ритмом (для обзора см. Базанова, 2011). Поскольку эффект наблюдается в сигналах нескольких источников модели *gICA*, можно заключить, что затылочным альфа-ритм является сложным и гетерогенным феноменом, что подтверждает результаты ранее опубликованных исследований (Tenke, Kayser, 2005).

2.4 Спектры мощности ЭЭГ у здоровых испытуемых и пациентов с СНВГ.

Статистическая значимость различия спектральной плотности исходной ЭЭГ в состояниях ГО и ГЗ у здоровых испытуемых и пациентов с СНВГ относительно низкая, что совпадает с недавно опубликованными результатами исследований (Liechti, et al., 2013). Напротив, для CSD и сигналов источников в модели *gICA*, статистическая значимость различий спектральной плотности была значительно выше (Рис. 2). Причем величина спектральной плотности сигналов была меньше у пациентов с СНВГ, чем у здоровых испытуемых. Эти результаты показывают, что у пациентов с СНВГ, прежде всего, понижен уровень «локальной» составляющей электрической активности коры головного мозга.

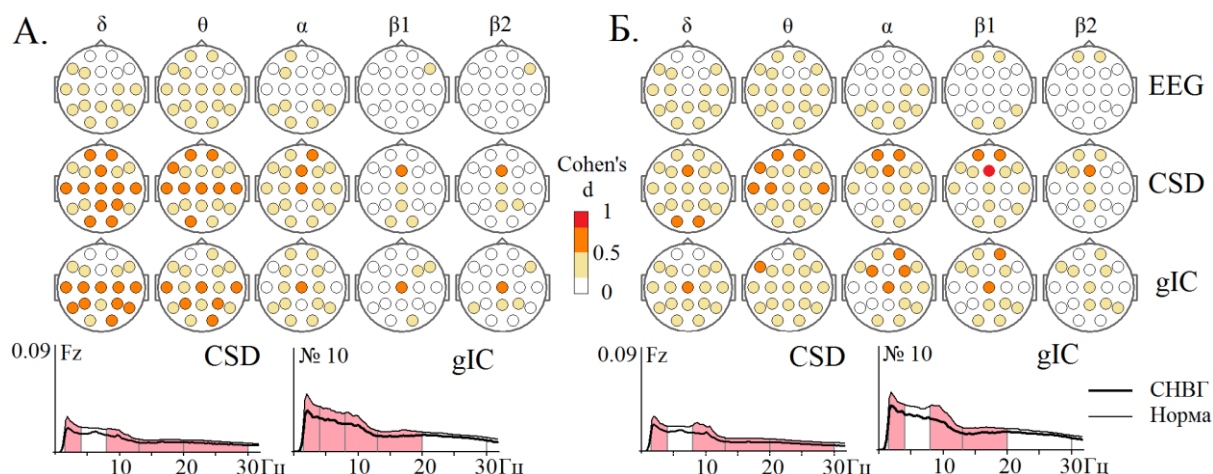


Рис. 2 Различие спектральной мощности между нормой и СНВГ.

А. и Б. – состояния ГО и ГЗ. Сверху – диаграммы размера эффекта различий спектральной мощности. Верхняя строка диаграмм – исходная ЭЭГ, средняя – CSD, нижняя – сигналы источников в модели *gICA*. Круги внутри диаграммы топографически соответствуют электродам или источникам в модели *gICA* на Рис 1. А. Внизу – спектры мощности CSD и сигнала источника № 10. По оси абсцисс – частота, по оси ординат – квадратный корень из мощности в $\text{мкВ}/\text{см}^2$ для CSD, и в условных единицах для сигнала источника. Цветом выделены диапазоны, в которых мощность сигналов статистически значимо ($p < 0.01$) отличается с учетом коррекции Бонферони.

Для многих электродов или источников величина этого эффекта зависела от диапазона частот и состояния человека (ГО или ГЗ). Но для сигналов источников № 10 и для CSD близи электрода Fz различия спектральной плотности наблюдались в диапазоне частот 1.5-20 Гц в обоих состояниях (Рис. 2). Источник № 10 локализован в области, расположенной вблизи срединной линии мозга, захватывающей поля Бродмана 4, 5, 6 и 8, и с максимумом в поле 6. Источник радиальной составляющей тока для электрода Fz находится в пределах поля Бродмана 8. Поскольку предполагается, что, по крайней мере, некоторые из этих областей являются элементами системы, обеспечивающей механизмы внимания (di Michele, et al., 2005), возможно, что снижение активности этих зон у пациентов с СНБГ, может оказаться подходящим биомаркером этого заболевания.

2.5 Динамика спектральной плотности ЭЭГ в GO/NOGO тесте.

Картина динамики спектральной плотности исходной ЭЭГ, CSD и сигналов источников в моделях *gICA* в GO/NOGO тесте в значительной степени подобна. Диапазон частот, пространственная локализация и латентность пиков наиболее выраженных изменений приблизительно совпадает. Но пространственная картина изменения мощности для исходной ЭЭГ более размыта, по сравнению с CSD и сигналами источников моделей *gICA*. Динамика спектральной плотности CSD и сигналов источников в моделях *gICA* приблизительно подобна, но не идентична. Локальные эффекты области электрода Fz более выражены в CSD. Другие локальные эффекты более выражены в сигналах источников моделей *gICA*.

В θ диапазоне спектральная плотность сигналов и «индекса межпробной фазовой когерентности» (ИТС) увеличиваются после предъявления стимулов, величина этого эффекта значительно зависит от того, вычитается ли ПСС из эпох ЭЭГ, соответствующих единичным пробам, или нет, и она больше во втором случае. Но вычитание ПСС не гарантирует полного подавления вызванной активности, поскольку ее форма варьирует от пробы к пробе. Поэтому зависимость спектральной плотности от вида предъявляемых стимулов и выполняемой ответной реакции может быть связана как с изменением амплитуды осцилляций в θ диапазоне, так и с трансформацией формы ПСС, то есть не имеет однозначной интерпретации. В α диапазоне также существует подобный эффект, но его величина значительно меньше, и он наблюдается только в течение первых 200 мс.

В динамике спектральной плотности сигналов в α диапазоне можно выделить несколько составляющих, показанных на Рис. 3.

Составляющая «С1», наблюдаемая после первого и второго стимулов и наиболее выраженная в задних областях, описывает известную реакцию десинхронизации затылочного альфа-ритма на предъявление зрительного стимула (Pfurtscheller, 1977, Aranibar, Pfurtscheller, 1978, Pfurtscheller, Berghold, 1989, Pfurtscheller, Klimesch, 1990, Pfurtscheller, et al., 1994).

Составляющая «С2» описывает различия динамики спектральной плотности в пробах «Р-Ч» и «Р-Р» после второго стимула. Такая

десинхронизация альфа-ритма в теменных областях не может быть непосредственно связана с процессами восприятия слуховых стимулов (Krause, et al., 1994, 1995, 1996, 1997, 1999, 2001, Karrasch, et al., 2001, Picton, 2005, Pesonen, et al., 2006 Mazaheri, Shahin, et al., 2009, Hartmann, et al., 2012, Strauss, et al., 2014). Возможно, она связана с ориентировочной реакцией (Holler, et al., 2011, Ruby, et al., 2013, Kayser, et al., 2014), или отражает процессы мультимодальной интеграции.

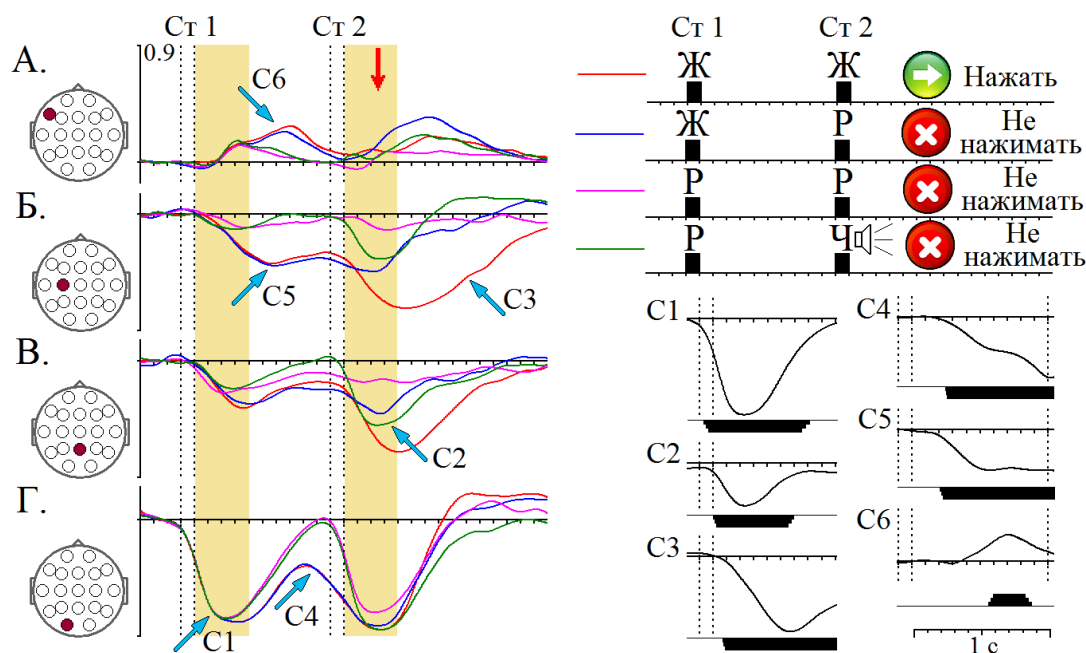


Рис. 3. Динамика спектральной плотности в α диапазоне в GO/NOGO тесте. Слева – динамика спектральной плотности для сигналов источников в модели *gICA*, представленной на Рис. 1.Б. По оси абсцисс – время, по оси ординат нормированное отклонение мощности сигнала от ее среднего значения в интервале времени перед первым стимулом. Вертикальные пунктирные линии – моменты включения и выключения стимулов. Красная стрелка – среднее время реакции в go-пробах. Выделенные кружки на диаграммах топографически соответствуют источникам модели *gICA*, для которых построены графики. Справа внизу – графики составляющих динамики спектральной плотности. C1 – динамика спектральной плотности после первого стимула для условия «Р-». Остальные – разностные кривые: C2 – «Р-Ч» - «Р-Р», C3 – «Ж-Ж» - «Ж-Р», C4, C5 и C6 – «Ж+» - «Р-». Вертикальные отрезки под графиками – статистическая значимость эффектов: $p < 10^{-4}$ – короткий, $p < 10^{-5}$ – средний и $p < 10^{-6}$ – длинный.

Составляющая «C3», наблюдаемая после предъявления второго стимула в пробах «Ж-Ж» и наиболее выраженная в центральных областях коры вблизи электродов C3 и C4, описывает известную реакцию десинхронизации μ -ритма при выполнении самопроизвольных (Pfurtscheller, Aranibar, 1979, Pfurtscheller, Berghold, 1989, Toro, et al., 1994, Stancak, Pfurtscheller, 1996, Derambure, et al., 1997, Leocani, et al., 1997, Babiloni, et al., 1999, 2000, Alegre, et al., 2003b, 2004) или вызванных внешними событиями (Leocani, et al., 2001, Alegre, et al., 2003a, 2004b, 2006) движений.

Составляющая «C4», наблюдаемая в пробах «Ж+», и наиболее выраженная в задних областях, описывает известную реакцию

десинхронизации затылочного альфа-ритма, связанную с ожиданием стимула (Bastiaansen, et al., 1999, 2001, 2002, Bastiaansen, Brunia, 2001, Babiloni, et al., 2003, 2004, Thut, et al., 2006, Siegel, et al., 2008, Trenner, et al., 2008, Yamagishi, et al., 2008, Rihs, et al., 2009, Min, Park, 2010, Deiber, et al., 2012).

Составляющая «С5», наблюдаемая в пробах «Ж+», и наиболее выраженная в центральных областях коры с контралатеральной стороны по отношению к руке, которой нажималась кнопка, описывает известную реакцию десинхронизации мю-ритма перед началом движения, которое инициируется разрешающим сигналом (Pfurtscheller, Aranibar, 1977, Magnani, et al., 1998, Alegre, et al., 2003a, 2004b, 2006, Bender, et al., 2005, Funderud, et al., 2012) или самопроизвольно (Pfurtscheller, Berghold, 1989, Pfurtscheller, Neuper, 1992 Toro, et al., 1994), и отражает процессы подготовки к последующему моторному ответу.

Составляющая «С6», наблюдаемая в пробах «Ж+», представляет собой увеличение мощности, наиболее выраженное в левых лобных областях коры. Этот эффект не виден в исходной ЭЭГ и CSD, но модели *gICA* позволяют его выделить. Источники этого сигнала локализованы в лобных областях коры левого полушария, включая Зону Брока. Сообщается, что в этих же зонах наблюдается уменьшение мощности сигналов в α диапазоне при речевой активности (Rohm, et al., 2001, Bastiaansen, et al., 2005, 2008, Bastiaansen, Nagoort, 2006, Tavabi, et al., 2011a, 2011b, Kujala, et al., 2012, Mellem, et al., 2012, 2013, Wang, et al., 2012, Brennan, et al., 2014, Piai, et al., 2014). Поэтому возможно, что составляющая «С6» отражает процессы торможения речевой деятельности при ожидании стимула и подготовке к выполнению движения.

В β диапазоне наблюдается три вида динамики спектральной плотности (Рис. 4), характерные для лобных, центрально-теменных и затылочно-височных областей мозга.

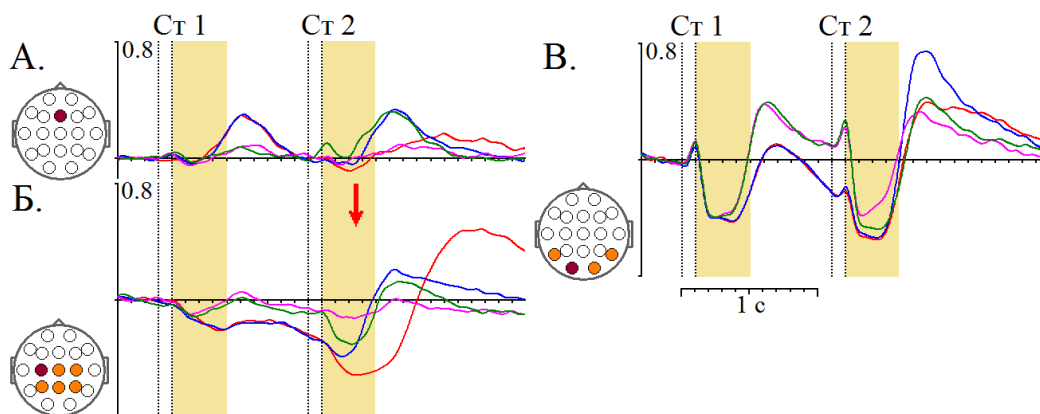


Рис. 4. Динамика спектральной плотности в β диапазоне в GO/NOGO тесте. А. CSD для электрода Fz. Б. и В. Сигналы источников в модели *gICA*, представленной на Рис. 1.Б. Красным цветом выделены кружки на диаграммах топографически соответствующие электродам или источникам модели *gICA*, для которых эти графики построены, желтым цветом — для которых динамики спектральной плотности приблизительно подобна. Остальные обозначения те же, что на Рис. 3.

В центрально-теменных областях (Рис. 4 Б.) в пробах «Ж+» наблюдается уменьшение мощности бета-ритма перед выполнением движения. Подобное явление описано как при произвольных движениях (Stancak, Pfurtscheller, 1996, Leocani, et al., 1997, Pfurtscheller, Lopes da Silva, 1999, Calmels, et al., 2006, Bai, et al., 2011, Hamandi, et al., 2011.), так и после предупреждающего стимула (Kaiser, et al., 2001, Doyle, et al., 2005, Fairhall, et al., 2007, Gladwin, et al., 2008, Tzagarakis, et al., 2011). Считается, что это эффект связан с подготовкой к движению. Также, в пробах «Ж-Ж» наблюдается уменьшение мощности бета-ритма, сменяющееся ее увеличением. Подобное явление описано как при выполнении движения, так и при его мысленном представлении (Salmelin, et al., 1995, Neuper, Pfurtscheller, 1996, Pfurtscheller, et al., 1996, Leocani, et al., 1996, Cassim, et al., 2001, Pfurtscheller, et al., 2005, Jurkiewicz, et al., 2006, Neuper, et al., 2006, Pfurtscheller, Solis-Escalante, 2009). Считается, что уменьшение мощности связано с активацией моторной коры, а последующее увеличение – с реакцией торможения после возбуждения (rebound). Наконец, в пробах «Ж-Р» наблюдаются уменьшение и увеличением мощности бета-ритма. Эти явления также описаны (Shibata, et al., 1999, Leocani, et al., 2001, Alegre, et al., 2004b, 2006, Zhang, et al., 2008, Blinowska, et al., 2010, Solis-Escalante, et al., 2012), и предполагают, что они отражают процессы, связанные с принятием решения об отмене подготовленного движения.

В затылочных и височных областях наблюдается уменьшение мощности бета ритма после предъявления стимула, которое сменяется его увеличением (Рис. 4 В.). Считается, что уменьшение мощности бета-ритма, связано с процессами восприятия зрительных изображений и внимания (Vázquez Marrufo, et al., 2001, Ihara, Kakigi, 2006, Krause, et al., 2006, Pesonen, et al., 2007, Zanto, et al., 2009, Tsoneva, et al., 2011, Mishra, et al., 2012, Zhang, et al., 2012, Van der Lubbe, et al., 2013, 2014). Более позднее увеличение мощности бета-ритма в интервале 500-1000 мс изучено мало. Это явление наблюдается на графиках и диаграммах почти во всех перечисленных выше статьях, но только в некоторых работах оно кратко рассматривается (Vázquez Marrufo, et al., 2001, Pesonen, et al., 2007, Tsoneva, et al., 2011). Результаты наших исследований показывают, что это явление не зависит от того, выполняется ли движение, или нет, а его величина становится больше, если человек часто моргает. По-видимому, это увеличение мощности затылочного бета-ритма отражает реакцию торможения зрительной коры после возбуждения.

В лобных областях после первого и после второго стимулов наблюдается увеличение мощности бета-ритма (Рис. 4 А.). Подобный феномен уже наблюдался (Alegre, et al., 2004b, 2006, Funderud, et al., 2012). Но результаты наших исследований частично не совпадают с ранее описанными. Вероятно, это явление более сложное, чем предполагалось, и его величина связана с особенностями задания, которые могут влиять на стратегию, используемую человеком в ходе его выполнения. Считается, что эта реакция бета-ритма связана с принятием решение о последующем действии (Alegre, et al., 2004b, 2006). Это предположение может быть принято только с оговорками. Во-

первых, понятие действие следует рассматривать в широком смысле, не ограничиваясь только движениями или их отменой. Во-вторых, это поздняя реакция ЭЭГ, которая наблюдается позже начала выполнения движения в пробах «Ж-Ж», то есть тогда, когда решение уже принято. Поэтому это реакция отражает не сам процесс принятия решения, а является реакцией торможения лобной коры после выполнения данного действия.

2.6 Взаимная зависимость сигналов ЭЭГ.

В состояниях ГО и ГЗ, и в интервале, перед предъявлением первого стимула в GO/NOGO тесте средняя величина показателей $\gamma_{ij}^2(f,t)$, $\gamma_{Inst_{ij}}^2(f,t)$ и $\gamma_{Lag_{ij}}^2(f,t)$ наибольшая для исходной ЭЭГ, значительно меньше для CSD и наименьшая для сигналов источников независимо от используемой модели *gICA*. В среднем величина $\gamma_{Lag_{ij}}^2(f,t)$ была меньше, чем $\gamma_{ij}^2(f,t)$ и $\gamma_{Inst_{ij}}^2(f,t)$.

Наибольшая величина различий показателей $\gamma_{ij}^2(f,t)$, $\gamma_{Inst_{ij}}^2(f,t)$ и $\gamma_{Lag_{ij}}^2(f,t)$ в состояниях ГО и ГЗ, а также в GO/NOGO тесте при их сравнении до и после предъявления стимулов или между пробами, наблюдается в α диапазоне. При этом, для исходной ЭЭГ, CSD и сигналов источников в моделях *gICA* знаки различий показателей $\gamma_{ij}^2(f,t)$ и $\gamma_{Inst_{ij}}^2(f,t)$ могли не совпадать, что более часто наблюдалось в GO/NOGO тесте. Величина различий $\gamma_{ij}^2(f,t)$, $\gamma_{Inst_{ij}}^2(f,t)$ и $\gamma_{Lag_{ij}}^2(f,t)$ для сигналов источников в моделях *gICA* в GO/NOGO тесте по модулю не превышала 0.05 в α и β диапазонах, и 0.1 в θ диапазоне, если соответствующие ПСС вычитались из каждой пробы.

Форма кривых динамики $PLV_{ij}(f,t)$ и $\gamma_{ij}^2(f,t)$ в GO/NOGO тесте была подобна, если соответствующие ПСС вычитались из каждой пробы, но первые из них выглядели менее гладкими. В динамики $PLV_{ij}(f,t)$ не было выявлено каких-либо специфических для него особенностей, за исключением того, что он увеличивался в большей степени, чем $\gamma_{ij}^2(f,t)$, если ПСС не вычитались, особенно в θ диапазоне, что позволяло лучше выявить эффекты, которые не имеют однозначной интерпретации (см. Раздел 2.4).

Наиболее важным наблюдением является то, что в α и β диапазонах увеличение или уменьшение показателей $\gamma_{ij}^2(f,t)$, $\gamma_{Inst_{ij}}^2(f,t)$ и $\gamma_{Lag_{ij}}^2(f,t)$ сопровождается аналогичным изменением спектральной плотности сигналов источников, или, по крайней мере, одного из них, в соответствующем интервале времени. Но также существуют пары источников, для которых эти показатели остаются приблизительно постоянными при изменении спектральной плотности их сигналов (см. Рис. 5 Б. и В). Теоретический анализ показал, что для объяснения таких соотношений достаточно использовать модель линейного смешивания сигналов с постоянными параметрами, имеющую три независимых (некогерентных) входа и два несвязанных между собой выхода (Рис. 5 Г.). Такие модели, по-видимому,

являются реалистичными, поскольку кора головного мозга получает афферентные входы от различных источников: соседних областей коры, таламуса, ствола головного мозга и других. Согласно этой модели изменение взаимной когерентности выходных сигналов является следствием изменения спектральной плотности на входе, тогда как связи между входами и выходами остаются постоянными. Величина $\gamma_{Lag,xy}^2(f,t)$ отличалась от нуля в том случае, когда, по крайней мере, одна из импульсных переходных функций $h(\tau)$ не удовлетворяет условию: $h(\tau)=0$, если $\tau \neq 0$, иными словами, когда смешивание сигналов от каких-либо источников не является мгновенным, и не может быть следствием суперпозиции полей. Но при этом невозможно определить, для каких конкретно связей это характерно, даже зная зависимость $\gamma_{Lag,xy}^2(f,t)$ от мощности выходов $S_1(t)$ и $S_2(t)$.

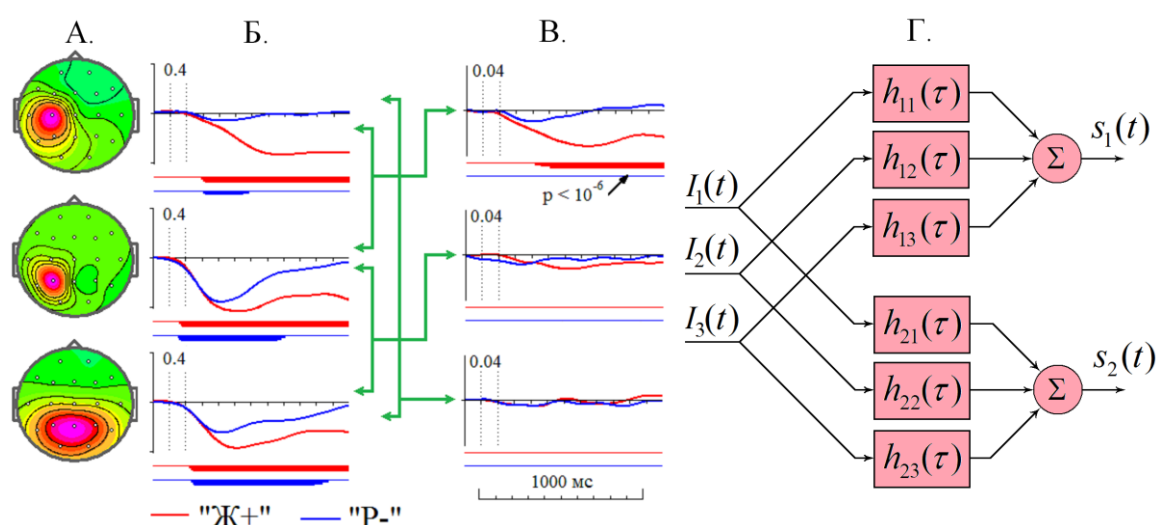


Рис. 5. Динамика спектральной плотности и когерентности сигналов в модели $gICA$ в α диапазоне в GO/NOGO тесте после первого стимула.

А. Топографии источников. Б. Динамика спектральной плотности. В. Динамика когерентности $\gamma_{ij}^2(f,t)$. Зелеными линиями со стрелками показаны пары источников, соответствующие динамике когерентности. По оси абсцисс – время, по оси ординат – нормированное отклонение мощности сигнала или отклонение показателей когерентности $\gamma_{ij}^2(f,t)$, от их средних значений в интервале времени перед первым стимулом. Вертикальные отрезки под графиками – статистическая значимость реакций: $p < 10^{-4}$ – короткий, $p < 10^{-5}$ – средний и $p < 10^{-6}$ – длинный. Д. Модель с тремя входами и двумя выходами. $I_i(t)$ – входные сигналы, $S_j(t)$ – выходные сигналы, $h_{ji}(\tau)$ – импульсные переходные функции, Σ – суммирование.

Эти выводы также справедливы для исходной ЭЭГ, поскольку при теоретическом анализе никакие специфические особенности сигналов источников в моделях $gICA$ не использовались. Но поскольку картина соотношения показателей взаимной когерентности и спектральной плотности для исходной ЭЭГ более сложная, потребуется рассматривать линейные модели с постоянными параметрами, имеющие большее число входов.

2.7 Скрытые источники ПСС.

Для эффективной работы метода, описанного в Разделе 1.7, необходимо существование вариабельности формы ПСС от человека к человеку. Поэтому были выбраны интервалы времени после первого и после второго стимулов, в которых такая вариабельность наблюдалась. В интервале между первым и вторым стимулами протекают различные психологические процессы, включая подготовку к восприятию второго стимула и подготовку к действию, поэтому для пар условий «Ж+» и «Р-» всегда использовался интервал 100–1100 мс. Напротив, после предъявления второго стимула и нажатия на кнопку человек мог кратковременно отвлекаться от задания, поэтому использовались несколько интервалов, например, для пар условий «Ж-Ж» и «Ж-Р» – 100–600, 100–800, 100–1000, 100–1300 и 100–1600 мс.

Выбор оптимальной модели основывался на нескольких критериях. 1) модель должна была описывать ПСС с хорошей точностью, например, $SSE < 0.05$. 2). Число источников в модели выбиралось с помощью критерия BIC, и должно было соответствовать минимуму функции $BIC(M)$, где M – число источников. Но функция $BIC(M)$ не всегда имела четко выраженный минимум, и в таких случаях с ее помощью мог быть определен только диапазон возможных значений M . 3). Наилучшей моделью считалась та, у которой надежность оценок топографий была высокой для источников, имеющих наибольшую мощность сигналов. 4). Учитывалось сходство формы топографий источников при различных M и интервалах времени.

Примеры выбранных моделей представлены на Рис. 6 А. и Б., для которых $SSE < 0.005$ и $SSE < 0.003$ соответственно. Эти источники описывают более 97% мощности ПСС, а надежность оценки большинства из них достаточно высокая (см. Таблицу 1). Другие модели описывали эти же ПСС с помощью меньшего числа компонент, но с худшей точностью. Для всех полученных моделей была выполнена локализация источников и исследована зависимость их сигналов от типа стимулов и вида выполняемого задания, используя 4 модификации GO/NOGO теста.

Таблица 1. Надежность топографий и сигналов скрытых источников ПСС.

№	«Ж+» и «Р-»			«Ж-Ж» и «Ж-Р»		
	P_j [%]	$\hat{r}_T \pm \sigma_T$	$\hat{r}_{ERP} \pm \sigma_{ERP}$	P_j [%]	$\hat{r}_T \pm \sigma_T$	$\hat{r}_{ERP} \pm \sigma_{ERP}$
1	9.73	0.97 ± 0.07	0.87 ± 0.21	12.49	0.98 ± 0.04	0.94 ± 0.10
2	16.71	0.91 ± 0.15	0.80 ± 0.30	14.70	0.98 ± 0.02	0.92 ± 0.09
3	21.75	0.97 ± 0.04	0.91 ± 0.11	2.72	0.90 ± 0.16	0.80 ± 0.21
4	1.58	0.64 ± 0.27	0.64 ± 0.43	59.64	0.98 ± 0.03	0.97 ± 0.06
5	12.48	0.92 ± 0.10	0.91 ± 0.20	4.04	0.97 ± 0.04	0.97 ± 0.06
6	13.40	0.94 ± 0.10	0.94 ± 0.14	3.56	0.97 ± 0.04	0.97 ± 0.05
7	15.12	0.97 ± 0.07	0.86 ± 0.22			
8	7.94	0.99 ± 0.02	0.96 ± 0.04			
Всего	98.71			97.15		

Примечание: P_j – доля мощность источника; \hat{r}_T , \hat{r}_{ERP} , σ_T и σ_{ERP} – средние значения и среднеквадратичные отклонения показателей подобию топографии и сигналов источников;

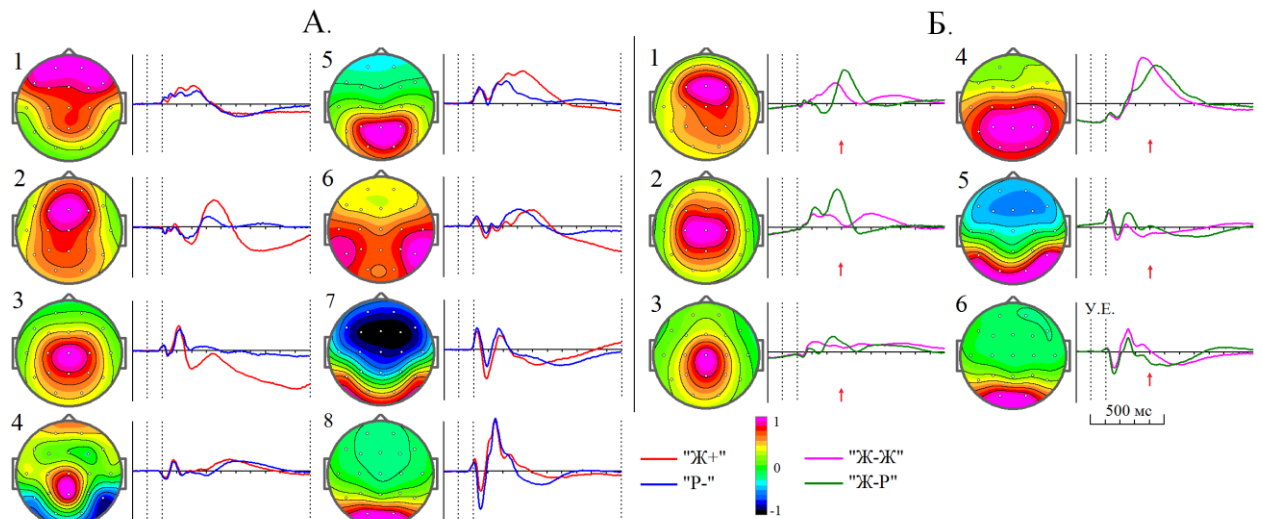


Рис. 6. Модели скрытых источников ПСС в GO/NOGO тесте.

А. После первого стимула в пробах «Ж+» и «Р-». Б. После второго стимула в пробах «Ж-Ж» и «Ж-Р». Справа от графиков – топографии источников. На графиках – динамика сигналов источников, усредненных по группе испытуемых. По оси абсцисс – время, по оси ординат – условные единицы. Вертикальные пунктирные линии: – включение и выключение стимула. Стрелки на графиках - среднее время реакции.

Сигналы источников ПСС представляют собой последовательность полуволн с различной пиковой латентностью. Сравнительный анализ сигналов источников ПСС с исходными ПСС и литературными данными выявил соответствие большинства этих пиков хорошо известным феноменам.

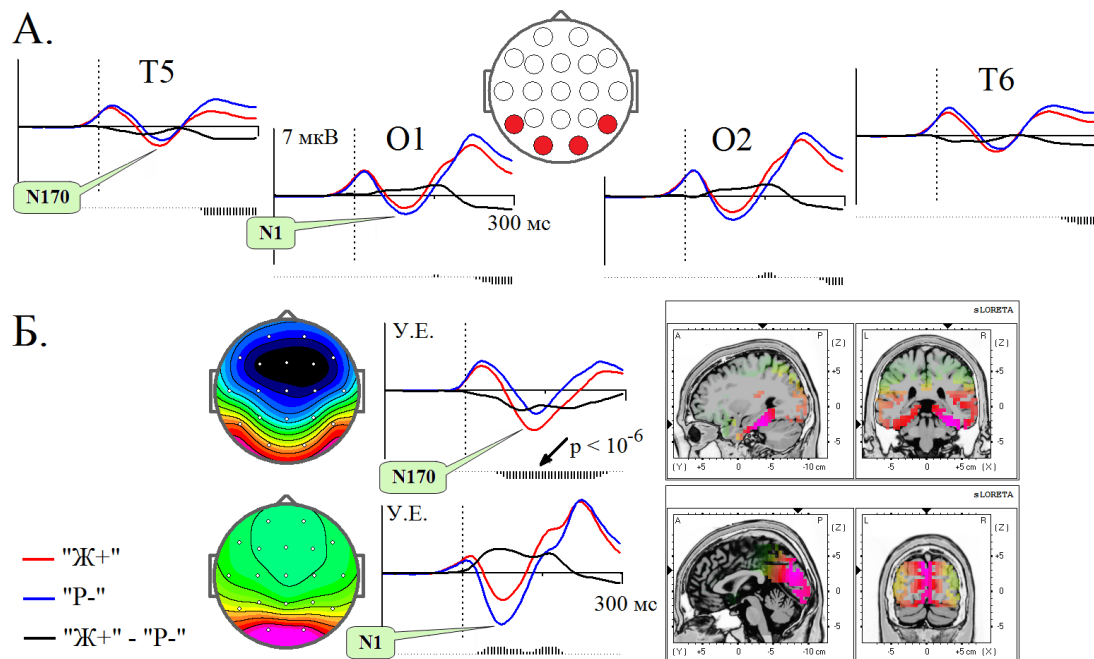


Рис. 7. Затылочный компонент N1 и височно-затылочный компонент N170.

А. ПСС после первого стимула в пробах «Ж+» и «Р-». Б. Топографии и сигналы источников ПСС (слева) и результаты локализации источников и помощью sLORETA (справа). По оси абсцисс – время, по оси ординат – (А.) микровольты и (Б.) условные единицы. Момент включения стимула в начале координат. Вертикальные пунктирные линии – выключение стимула. Вертикальные отрезки под графиками – статистическая значимость различия сигналов: $p < 10^{-4}$ – короткий, $p < 10^{-5}$ – средний и $p < 10^{-6}$ – длинный.

В сигналах источников № 8 на Рис. 6 А. и № 6 на Рис. 6 Б. после предъявления зрительных стимулов наблюдается два пика противоположной полярности с максимумами ~ 100 мс и ~ 150 мс соответственно. Первый описывает волну P1, а второй – волну N1, наблюдаемую в задних отделах (см. Рис 7 Б.). В сигналах источников № 7 на Рис. 6 А. и № 5 на Рис. 6 Б. наблюдается пик с максимумом ~ 188 мс, который обозначен на Рис. 7 Б. как N170. На Рис. 7 Б. видно, что зависимость величины пиков N1 и N170 от категории стимулов разнонаправленная. Величине первого больше при предъявлении изображений растений, а второго – животных. Генераторы первого находится в экстрастриарной коре, а второго – в веретенообразной извилине. Иными словами, что при категоризации стимулов в этих зонах мозга протекают различные процессы, отражающиеся в волнах N1 и N170.

В ПСС зависимость величины пиков от категории стимулов выражена значительно хуже (Рис. 7 А.), поскольку волны N1 и N170 перекрываются во времени, а топографии их источников – в пространстве (Рис. 7 Б.). Но использование анализа скрытых источников ПСС помогает выявить такое разнонаправленное влияние фактора на величину нескольких компонентов ПСС, если оно скрыто за счет суперпозиции сигналов.

Волна N1 также наблюдается в передних отделах, но ее пиковая латентность меньше (~ 100 - 150 мс). Аналогичный пик с максимумом ~ 110 - 120 мс наблюдаются в сигналах источников № 7 на Рис. 6 А. и № 5 на Рис. 6 Б. В соответствии с топографиями источников, он имеет положительную полярность в височно-затылочных областях, и отрицательную полярность в лобных зонах. Его величина значительно меньше зависит от категории стимулов, чем у волны N1, наблюдаемой в задних отделах. Это подтверждает вывод о том, что волны N1, наблюдаемые в передних и задних отделах, имеют различные мозговые источники (Di Russo, et al., 2002, 2003).

Из литературы известно, что величина, по крайней мере, двух волн ПСС с латентностью пика ~ 200 мс зависит от категории стимулов (Ji, et al., 1998, Antal, et al., 2000, 2001, Kiefer, 2001, Pernet, et al., 2003, Codispoti, et al., 2006, Sitnikova, et al., 2006, Proverbio, et al., 2007, Kiefer, Pulvermüller, 2012). Это волна N170 с максимумами в височно-затылочных (T5 и T6) областях и волна P2 – в лобно-центральных (Fz и Cz) отделах. Но некоторые авторы отмечают, что статистическая значимость этот эффекта относительно низкая. Подобная зависимость величины пиков N170 и P2 также наблюдается в наших исследованиях (см. Рис. 8 А.), и она однонаправленная (по модулю).

В модели ПСС (Рис. 6 А.), эти две волны описываются сигналами одного источника (Рис. 8 Б.). В соответствии с его топографией, волна N170 имеет отрицательную полярность в височно-затылочных областях, и положительную – в лобных. Такое соотношение будет наблюдаться, если дипольные моменты источников, расположенных билатерально в веретенообразной извилине, ориентированы так, что один из полюсов направлен в сторону задневисочных и затылочных областей, а второй – к лобно-центральных отведениям (см. Рис. 8 В.).

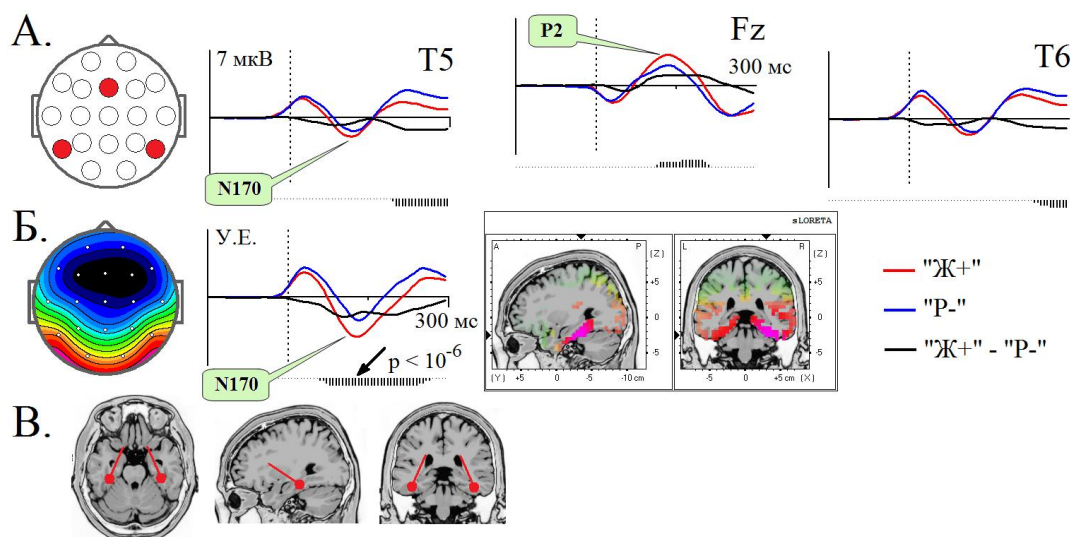


Рис. 8. Височно-затылочный компонент N170 и лобный компонент P2.

А. ПСС после первого стимула в пробах «Ж+» и «Р-». Б. Топографии и сигналы источников ПСС (слева) и результаты локализации источников и помощью sLORETA (справа). В. Схема предполагаемой ориентации дипольных моментов источников. Обозначения те же, что на Рис. 9.

При сравнении пар последовательно предъявляемых и различающихся по одному или нескольким признакам стимулов наблюдаются волна N2 (или N270) с максимумом в передних отделах (Wang, et al., 1998, 2000, 2001, 2002, 2003a, 2003b, 2004, Cui, et al., 2000, Kong, et al., 2000, Tian, et al., 2001, Zhang Y., et al., 2001, Yang, Wang, 2002, Zhang X., et al., 2005, Kimura, et al., 2006a, Mao, Wang, 2005, 2007, 2008, Gao, et al., 2010, Zhou, et al., 2011), и волна положительной полярности с максимумом в височно-затылочных отделах (Kimura, et al., 2005, 2006a, 2006b, 2008b). В наших исследованиях наблюдались обе эти волны в ПСС после второго стимула (Рис. 9 А.). Они хорошо выражены в случаях («Тест 1» и «Тест 2»), когда испытуемый нажимал на кнопку после предъявление пары одинаковых изображений, но, практически, не наблюдались в тесте «Тест 3».

В модели скрытых источников ПСС (Рис. 6 Б.) эти волны наблюдаются сигналах источников № 1 и № 5 соответственно (см. также Рис 9 Б.), но их величина различным образом зависит от вида выполняемого задания.

Волна в сигналах источника № 1 (Рис. 9 Б. вверху), начинающаяся через 230-250 мс после включения стимула, с максимумом ~ 270 мс и отрицательной полярностью в лобных отделах, больше по величине в по-го-пробах, чем в го-пробах. Причем этот пик наблюдается значительно раньше момента нажатия на кнопку. Но когда испытуемый нажимает на кнопку как в пробах «Ж-Ж», так и в пробах «Ж-Р» («Тест 4»), величина этой волны значительно меньше. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что волна N2, наблюдаемая в лобных отделах, связана с процессами подавления ответа (Gemba, Sasaki, 1989, Jodo, Kayama, 1992, Sasaki, Gemba, 1993) или с торможением и пересмотром программы действия перед двигательной реакцией (Falkenstein, et al., 1999, Smith, et al., 2007, 2008, Beste, et al., 2008, 2009, 2010a, 2010b, Sehlmeier, et al., 2010).

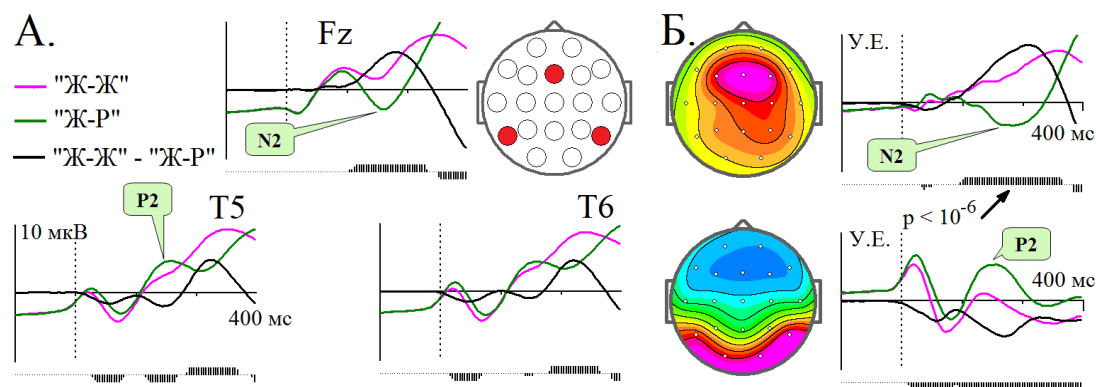


Рис. 9. Височно-затылочный компонент P2 и лобный компонент N2.

А. ПСС после второго стимула в пробах «Ж-Ж» и «Ж-Р». Б. Топографии и сигналы источников ПСС. Обозначения те же, что на Рис. 9.

Волна в сигналах источника № 5 (Рис. 9 Б. внизу) с максимумом ~ 250 мс имеет наименьшую величину, когда испытуемый нажимает на кнопку после предъявление пары разных изображений («Тест 3»). В соответствии с топографией, данный пик имеет отрицательную полярность в височно-затылочных областях, и положительную – в лобных зонах. Эта волна отличается от негативности рассогласования (НР) в зрительной модальности (Pazo-Alvarez, et al., 2007, Kimura, et al., 2008a, 2008c, 2009, 2010a, 2010b, 2010c, 2011, Kimura, 2012, Stefanics, et al., 2014), поскольку НР имеет отрицательную полярность в задних областях и другую топографию. Вероятно, эта волна связана с процессами сравнения предъявляемого изображения и образа, хранящегося в рабочей памяти.

Источник № 5 оказывает влияние на электрические потенциалы лобных электродов. Поэтому волна N2, наблюдаемая в ПСС в лобных отделах, является результатом суперпозиции сигналов от нескольких источников и обладает сложной зависимостью от типа стимулов и вида выполняемого задания, и, используя только традиционные подходы, трудно определить, протекание каких психологических процессов в ней отражается.

В ПСС после второго стимула в го- и в по-го-пробах наблюдаются волны P3 (см. Рис. 10 А.). Использование моделей скрытых источников ПСС позволяет разделить эти волны на составляющие (см. Рис. 6 Б и Рис. 10 Б.)

Величина отклонения сигналов источника № 4 (на Рис. 10 Б. внизу) от изолинии больше в го-пробах, по сравнению с по-го-пробами, и меньше у пациентов с СНВГ, по сравнению со здоровыми испытуемыми, как в го-, так и в по-го-пробах. Величина отклонения сигналов источника № 2 (на Рис. 12 Б. посередине) от изолинии в интервале 300-400 мс больше в по-го-пробах, чем в го-пробах, и меньше у пациентов с СНВГ, по сравнению со здоровыми испытуемыми, только в по-го-пробах. Различия сигналов источника № 2 не наблюдается, когда испытуемый нажимает на кнопку как в пробах «Ж-Ж», так и в пробах «Ж-Р» («Тест 4»). Для источника № 1 (на Рис. 12 Б. вверху) в интервале 340-440 мс наблюдалось различие сигналов в пробах «Ж-Ж» и «Ж-Р» во всех случаях, кроме теста «Тест 3», в котором испытуемый нажимал на

кнопку после предъявления пары разных изображений. Латентный период максимума этого пика на 40 мс больше, чем у источника № 2 (см. Рис. 12 Б. вверху и посередине). Наконец, сигналы источников № 1 и № 3, практически, не различаются у пациентов с ШВГ и здоровых испытуемых. Эти факты указывают на то, что наблюдаемая в ПСС волна P3, представляет собой суперпозицию нескольких субкомпонентов. Функциональная роль мозговых процессов, отражающихся в этих субкомпонентах, до конца не ясна, но выявленные факты не противоречат существующим гипотезам (см. Donchin, 1981, Donchin, Coles, 1988, Kok, 2001, Verleger, et al., 2005, Polich, 2012).

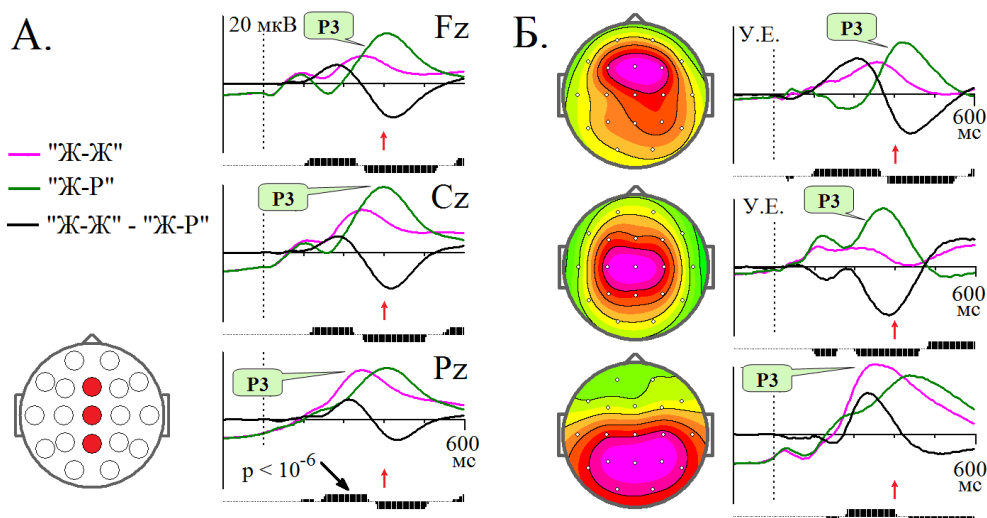


Рис. 10. Субкомпоненты волны P3.

А. ПСС после второго стимула в пробах «Ж-Ж» и «Ж-Р». Б. Топографии и сигналы источников ПСС. Стрелки на графиках – среднее время реакции. Остальные обозначения те же, что на Рис. 9.

В ПСС после первого стимула наблюдается волна положительной полярности с максимумом в теменной области, величина которой в интервале 400-550 мс больше в пробах «А+» по сравнению с пробами «Р-», мало зависит от модификаций GO/NOGO теста, и не различается у здоровых испытуемых, так и у пациентов с ШВГ. Известно, что в этом же интервале времени наблюдается волна с похожим топографическим распределением, величина которой больше, когда стимул информирует человека о том, что необходимо переключиться с выполнения одной задачи на другую, по сравнению с тем, когда переключение не требуется (Rushworth, et al., 2002, 2005, Swainson, et al., 2003, 2006, West, 2004, Kieffaber, Hetrick, 2005, Kray, et al., 2005, Miniussi, et al., 2005, Nicholson, et al., 2005, 2006a, 2006b, Astle, et al., 2006, 2008, Goffaux, et al., 2006, Tieges, et al., 2007, Hsieh, Cheng, 2008, Jost, et al., 2008, Lavric, et al., 2008, Karayanidis, et al., 2009, Wylie, et al., 2009, Manzi, et al., 2011, Finke, et al., 2012, Kopp, Lange, 2013). Подобный эффект наблюдается даже тогда, когда предупреждающий стимул не предъявляется, но контекст выполнения задания предполагает необходимость переключения (Karayanidis, et al., 2003, Wylie, et al., 2003, Hilgard, et al., 2014). По-видимому, в наших исследованиях наблюдается аналогичная волна, и она

состоит из субкомпонентов, поскольку наблюдается в сигналах нескольких источников (см. Рис. 6 А.). Эта волна по свойствам отличается от компонента РЗ после второго стимула, и связана с другими мозговыми процессами.

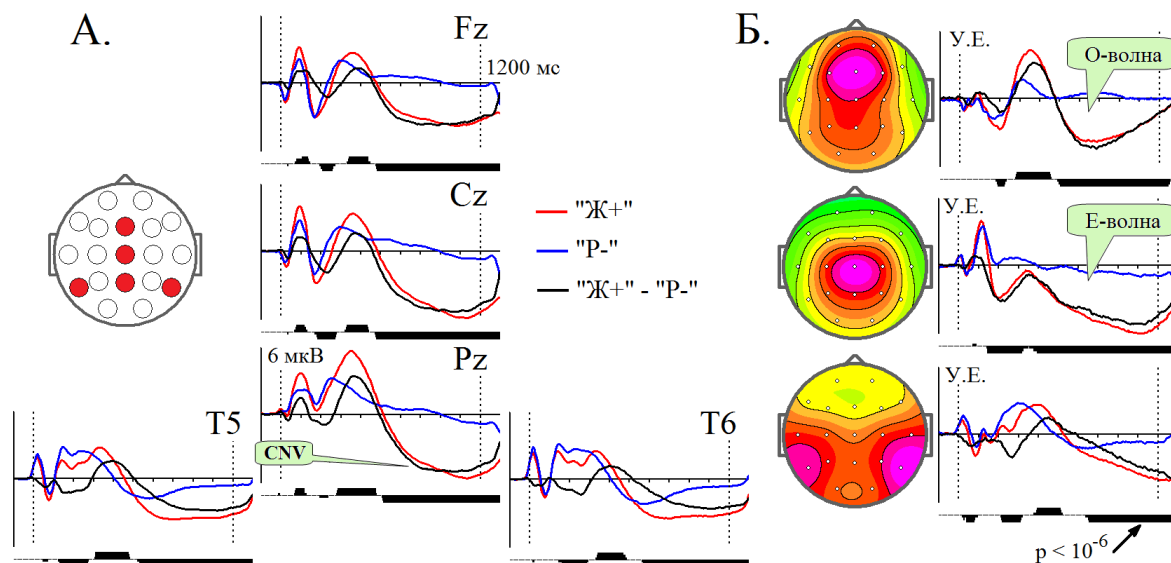


Рис. 11. Субкомпоненты волны CNV.

А. ПСС после первого стимула в пробах «Ж+» и «Р-». Б. Топографии и сигналы источников ПСС. Обозначения те же, что на Рис. 9.

В ПСС перед вторым стимулом наблюдается медленное пространственно широко распределенное смещение потенциала отрицательной полярности (Рис. 11 А.). Эта волна была описана еще в 1964 году (Walter, et al., 1964) и получила название «contingent negative variation» (CNV) или условное негативное отклонение (УНО). В модели скрытых источников ПСС (Рис. 6 А.) эта волна описывается сигналами трех источников: № 2, № 3 и № 6, представленными на Рис. 11 Б., сверху вниз соответственно. Учитывая форму топографий и сигналов, можно заключить, что источник № 2 описывает О-волну, а № 3 – Е-волну. Примечательно то, что с помощью анализа скрытых источников ПСС, О-волна и Е- волна были разделены даже при очень коротком интервале между стимулами, тогда как при анализе исходных ПСС для этого требуется интервал не менее 3 секунд.

Особый интерес вызывает третий субкомпонент УНО (Рис. 11 Б. внизу), описываемый источником № 6. Величина только этой волны снижена у пациентов с СНВГ, по сравнению со здоровыми испытуемыми, поэтому, вероятно, это субкомпонент является самостоятельным феноменом.

Волна с подобным топографическим распределением ранее не была описана в доступной литературе. Но в литературе описаны две волны ПСС, которые могут быть аналогами этого субкомпонента УНО: это предшествующая стимулу негативность (ПСН) и волна CDA «contralateral delay activity». ПСН, как предполагается, связана с ожиданием инструктирующего стимула, передающего информацию о деталях последующего действия (McCallum, et al., 1988, Gaillard, Van Beijsterveldt, 1991, Van Boxtel, Brunia, 1994, Hillman, et al., 2000, Mnatsakanian, Tarkka,

2002). Волна CDA, как предполагается, связана с рабочей памятью (см. Perez, Vogel, 2012 для обзора), и наблюдается тогда, когда предъявляются сложные зрительные стимулы, состоящие из набора объектов, а задачей испытуемого является запомнить только те объекты, которые находятся в одной из половин поля зрения. Но как ПСН, так и CDA отличаются по топографическому распределению, либо по временным характеристикам от волны, наблюдаемой в сигналах источника № 6 (Рис. 11 Б. внизу).

Для пар условий «Р-Р» и «Р-Ч» также были получены модели скрытых источников ПСС. Результаты этих исследований показывают, что в слуховой модальности комплекс волн N1 и P2 имеет несколько мозговых источников, сигналы которых различаются. Но следует иметь в виду, что существуют эффекты, связанные с интеграцией мульти-сенсорной информации (Giard, Peronnet, 1999, Molholm, et al., 2002, 2004, 2007, Brandwein, et al., 2011, 2013).

Заключение

Результаты исследований показали, что использование моделей скрытых источников ЭЭГ и ПСС является эффективным подходом к исследованию механизмов мозга. Такие модели адекватно описывают известные свойства сигналов различных зон мозга. Причем локальные особенности этих сигналов лучше выражены в моделях скрытых источников ЭЭГ и ПСС, по сравнению с традиционными методами, что доказывает высокую эффективность такого подхода. В работе также показано, что этот подход позволяет выявить ряд характеристик мозговых процессов, которые сложно или, вообще, невозможно наблюдать, используя традиционные методы. Таким примером является увеличение спектральной плотности сигналов в α диапазоне в левых лобных областях коры при подготовке к восприятию зрительных стимулов и выполнению моторного ответа. Это явление хорошо выражено в сигналах модели скрытых источников ЭЭГ, но не наблюдается ни в исходной ЭЭГ, ни в плотности источников тока.

Результаты исследований показывают, что ряд хорошо известных компонентов ПСС, таких как N2b, P3 и УНО, состоят из нескольких субкомпонентов, различающихся по их зависимости от типа стимулов и вида выполняемой деятельности, или по степени снижения их величины у пациентов с СНВГ. Вероятно, что подобные зависимости компонентов ПСС могли бы быть выявлены с помощью традиционных подходов, манипулируя условиями эксперимента. Но сделать это было бы значительно сложнее, поскольку данные субкомпоненты ПСС перекрываются в пространстве и во времени. Наши исследования показали, что эту задачу можно упростить, если использовать модели скрытых источников ПСС.

Целесообразно перечислить выявлены в работе, но еще нерешенных проблем, которые могут стать предметом дальнейших исследований.

Во-первых, ряд косвенных наблюдений показывает, что модель скрытых источников ЭЭГ является приближением. Основное ограничение этой модели связано с тем, что число источников не может превышать число электродов. Исследование ЭЭГ, записанной с помощью большого числа

электродов, вероятно, дало бы возможность разработать более точную модель. Но эта задача может оказаться нетривиальной, поскольку неизвестно, сколько же электродов необходимо использовать. Кроме того, при большом числе электродов, предположение о то, что механизм смешивания сигналов одинаков для всех людей, может не выполняться, и возникнет необходимость разработки подходов, учитывающих эту неидентичность.

В-вторых, результаты исследований показывают, что существует сильно коррелированная в пределах головы составляющая ЭЭГ, которая соответствует источникам, влияющим на электрические потенциалы многих электродов одновременно. Но информации недостаточно, чтобы сделать выводы о природе этого явления и его функциональной значимости. Возможно, что исследования особенностей реактивности этой составляющей ЭЭГ позволит найти ответы на поставленные вопросы.

В-третьих, в сигналах модели скрытых источников ПСС наблюдается множество пиков. Большинство этих пиков удалось связать с известными феноменами, но не всегда неоднозначно. Кроме того, в сигналах источников ПСС наблюдаются пики с относительно большой латентностью максимумов, для которых не удастся найти аналогов в ПСС, поэтому было сложно сформулировать правдоподобную гипотезу относительно того, с какими психическими процессами они связаны. Возможно, дальнейшие исследования позволят прояснить эту ситуацию.

Но, несмотря на существование ряда нерешенных проблем, результаты представленных исследований позволяют сделать вывод о том, что анализ сигналов скрытых источников ЭЭГ и ПСС является эффективным и информативным подходом для исследования механизмов мозга, поскольку он позволяет выделить и оценить такие характеристики мозговых процессов, которые скрыты от наблюдения при использовании традиционных методов.

Выводы

1. В пределах точности измерений, топографии скрытых источников для индивидуальной ЭЭГ и групповой модели подобны и не зависят от состояния и вида выполняемой деятельности. Поэтому групповая модель скрытых источников ЭЭГ является адекватным приближением.

2. Топографии большинства источников ЭЭГ имеют локальные максимумы около электродов. Такие источники находятся вблизи электродов. У других источников топографии распределенные, и это показывает, что они находятся в глубоких структурах мозга. В сигналах источников ЭЭГ в α и β диапазонах зональные особенности зависимости реактивности зон мозга от состояния и вида деятельности лучше выражены, по сравнению с традиционными методами.

3. При ожидании зрительных стимулов и подготовке к выполнению моторного ответа наблюдается торможение левых лобных областей коры, отражающееся в увеличении мощности α активности, которое, вероятно, связано с подавлением речевой деятельности.

4. Процессы, отражающиеся в увеличении мощности затылочного и лобного β ритмов через 400-500 мс после предъявления зрительных стимулов, непосредственно не связаны с движениями и принятием решения о последующем действии, как полагали ранее. Предполагается, что эти феномены отражают торможение затылочных и лобных областей коры после возбуждения.

5. У взрослых пациентов с СНВГ, по сравнению с нормой, снижена активность центральных областей коры, что отражается в относительном уменьшении спектральной плотности сигналов источников ЭЭГ в диапазоне 1.5-20 Гц, как при открытых, так и закрытых глазах.

6. Величина связанных с событиями изменений взаимной когерентности сигналов источников ЭЭГ в α и β диапазонах крайне мала (менее 0.05). При этом изменение когерентности сопровождается похожей динамикой мощности сигналов хотя бы одного из источников. Напротив, когерентность сигналов источников может оставаться постоянной при изменении их мощности. Теоретический анализ показал, что такие соотношения могут наблюдаться даже в том случае, когда источники не связаны между собой, но на их входы поступают сигналы от других областей мозга, мощность которых изменяется.

7. Для описания ПСС достаточно небольшого числа источников (меньшего числа электродов), отличаются по топографиям и зависимости их сигналов от типа стимулов, вида деятельности и состояния человека. Эти модели скрытых источников ПСС являются адекватным приближением, поскольку аналогичные феномены также наблюдаются в ПСС. Но при этом анализ сигналов источников ПСС позволяют выявить такие характеристики мозговых процессов, которые скрыты от наблюдения при использовании традиционных подходов.

8. Затылочный компонент N1 и височно-затылочный компонент N170 имеют пространственно разделенные мозговые источники и отражают различные мозговые процессы, протекающие в зрительной системе при категоризации стимулов. Напротив, височно-затылочный компонент N170 и лобный компонент P2 имеют общие источники, которые находятся билатерально в веретенообразной извилине.

9. Сложный характер зависимости лобного компонента N2 от вида деятельности связана с тем, что в ПСС он представляет собой суперпозицию сигналов от нескольких источников, расположенных в лобно-центральных и височно-затылочных областях, которые связаны с различными мозговыми процессами, такими как подавление действия и сравнение зрительной информации с рабочей памятью соответственно.

10. Компонент P3 состоит из нескольких субкомпонент, которые различаются по латентности пиков, временной динамике, пространственному распределению и зависимости от вида деятельности и состояния человека.

11. Выявлена ранее не описанная волна ПСС, являющаяся субкомпонентом условно негативного отклонения, которая достигает максимума в момент предъявления второго стимула и наиболее выражена в

височно-затылочных областях. Предполагается, что эта волна связана с ожиданием зрительной информации или с процессами, протекающими в рабочей памяти.

12. Предложенный подход является информативным, и позволяют выделить и оценить такие характеристики мозговых процессов, которые скрыты от наблюдения при использовании традиционных методов.

Список основных публикаций по теме диссертации

1. Kropotov J.D., Ponomarev V.A. Subcortical neuronal correlates of component P300 in man // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1991. – V. 78. – P. 40–49.

2. Кропотова О.В., Пономарев В.А., Нечаев В.Б., Новикова И.А., Кропотов Ю.Д. Компоненты подавления движения в вызванных потенциалах головного мозга подростков. // *Физиология человека.* – 1998. – Т. 24. – № 2. – С. 23–32.

3. Кропотов Ю.Д., Кропотова О.В., Пономарев В.А., Поляков Ю.И., Нечаев В.Б. Нейрофизиологические механизмы селекции действий и их нарушении при синдроме дефицита внимания. // *Физиология человека.* – 1999. – Т. 25. – № 1. – С. 115–124.

4. Кропотов Ю.Д., Пономарев В.А., Ферри, Р. Реорганизация пространственной корреляция ЭЭГ, вызванная зрительной стимуляцией. // *Физиология человека.* – 1999. – Т. 25. – № 3. – С. 45–53.

5. Пономарев В.А., Кропотова О.В., Кропотов Ю.Д. Десинхронизация и синхронизация ЭЭГ подростков, вызванные стимулами, запускающими и запрещающими сенсомоторную реакцию. Сообщение I. Влияние модальности стимулов. // *Физиология человека.* – 1999. – Т. 25. – № 6. – С. 15–22.

6. Kropotov J.D., Alho K., Naatanen R., Ponomarev V.A., Kropotova O.V., Anichkov A.D., Nechaev V.B. Human auditory-cortex mechanisms of preattentive sound discrimination. // *Neuroscience Letters.* – 2000. – V. 280. – P. 87–90.

7. Нечаев В.Б., Ключарев В.А., Кропотов Ю.Д., Пономарев В.А. Вызванные потенциалы коры больших полушарий при сравнении зрительных стимулов. // *Физиология человека.* – 2000. – Т. 26. – № 2. – С. 17–23.

8. Пономарев В.А., Кропотова О.В., Кропотов Ю.Д., Поляков Ю.И. Десинхронизация и синхронизация ЭЭГ подростков, вызванные стимулами, запускающими и запрещающими сенсомоторную реакцию. Сообщение II. Особенности при синдроме дефицита внимания и гиперактивности. // *Физиология человека.* – 2000. – Т. 26. – № 3. – С. 261–268.

9. Яковенко Е.А., Кропотов Ю.Д., Чутко Л.С., Пономарев В.А., Евдокимов С.А. Электрофизиологические корреляты нарушений внимания у подростков 12-13 лет. // *Физиология человека.* – 2003. – Т. 29. – № 6. – С. 1–6.

10. Никишена И.С., Пономарев В.А., Гринь-Яценко В.А., Кропотов Ю.Д. Топография изменений спектральной мощности ЭЭГ в ходе сеанса

биологической обратной связи по БЭТА-ритму. // Физиология человека. – 2004. – Т. 30. – № 3. – С. 13–18.

11. Никишена И.С., Кропотов Ю.Д., Пономарев В.А., Гринь-Яценко В.А., Яковенко Е.А., Белякова Е.Н. Динамика спектров мощности и когерентности ЭЭГ в ходе курса бета1-тренинга у детей с нарушением внимания. // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – Т. 113. – № 3. – С.74–80.

12. Kropotov J.D., Grin-Yatsenko V.A., Ponomarev V.A., Chutko L.S., Yakovenko E.A., Nikishina I. ERPs correlates of EEG relative Beta training in ADHD children. // Int. J. Psychophysiology. – 2005. – Т 55. – № 1. – P. 23–34.

13. Кропотов Ю.Д., Поляков Ю.И., Рыженкова Ю.Ю., Коненков С.Ю., Пономарев В.А., Аничков А.Д., Пронина М.В. Изменение позднего положительного компонента вызванных потенциалов в GO/NOGO тесте после криоцинулотомии. // Физиология человека. – 2007. – Т. 33. – № 2. – С. 1–7.

14. Kropotov J.D., Grin-Yatsenko V.A., Ponomarev V.A., Chutko L.S., Yakovenko E.A., Nikishina I.S. Changes in EEG spectrograms, event-related potentials and event-related desynchronization induced by relative beta training in ADHD children. // J. Neurotherapy. – 2007. – V. 11. – № 2. – P. 3–11.

15. Терещенко Е.П., Пономарев В.А., Кропотов Ю.Д., Мюллер А. Сравнение эффективности различных методов удаления артефактов морганий при анализе количественной электроэнцефалограммы и вызванных потенциалов. // Физиология человека. – 2009. – Т. 35. – № 2. – С. 124–131.

16. Grin-Yatsenko V.A., Baas I., Ponomarev V.A., Kropotov J.D. EEG power spectra at early stages of depressive disorders. // J. Clin. Neurophysiol. – 2009. – V. 26. – № 6. – P. 401–406.

17. Kropotov J.D., Ponomarev V.A. Decomposing N2 NOGO wave of event-related potentials into independent components. // Neuroreport. – 2009. – V. 20. – P. 1592–1596.

18. Grin-Yatsenko V.A., Baas I., Ponomarev V.A., Kropotov J.D. Independent component approach to the analysis of EEG recordings at early stages of depressive disorders. // Clin. Neurophysiol. – 2010. – V. 121. – P. 281–289.

19. Терещенко Е.П., Пономарев В.А., Мюллер А., Кропотов Ю.Д. Нормативные значения спектральных характеристик ЭЭГ здоровых испытуемых от 7 до 89 лет. // Физиология человека. – 2010. – Т.36. – № 1. – С. 5–17.

20. Пономарев В.А., Гурская О.Е., Кропотов Ю.Д., Артюшкова Л.В. Сравнение методов кластеризации независимых компонент ЭЭГ у здоровых взрослых людей и больных с последствиями черепно-мозговой травмы. // Физиология человека. – 2010. – Т. 36. – № 2. – С. 5–14.

21. Mueller A., Candrian G., Kropotov J.D, Ponomarev V.A, Baschera G.-M. Classification of ADHD patients on the basis of independent ERP components using a machine learning system. // Nonlinear Biomed. Phys. – 2010. – V. 4. – (Suppl 1):S1.

22. Яковенко Е.А., Никишена И.С., Пономарев В.А., Кропотов Ю.Д. Зависимость вызванной синхронизации ЭЭГ в тета-диапазоне от степени

нарушения внимания в группе детей с СДВГ в GO/NOGO – тесте. // Экология человека. – 2010. – № 11. – С. 9–18.

23. Гринь-Яценко В.А., Vaas I., Пономарев В.А., Кропотов Ю.Д. Электроэнцефалограмма у пациентов с начальными проявлениями депрессии. Анализ методом независимых компонент. // Физиология человека. – 2011. – Т. 37. – № 1. – С. 45–55.

24. Mueller A., Candrian G., Grane V.A., Kropotov J.D., Ponomarev V.A., Baschera GM. Discriminating between ADHD adults and controls using independent ERP components and a support vector machine: a validation study. // Nonlinear Biomed. Phys. – 2011. – V. 5. – A. 5.

25. Kropotov J.D., Ponomarev V.A., Hollup S., Mueller A. Dissociating action inhibition, conflict monitoring and sensory mismatch into independent components of event related potentials in GO/NOGO task. // Neuroimage. – 2011. – V. 57. – № 2. – P. 567–575.

26. Кропотов Ю.Д., Пронина М.В., Поляков Ю.И., Пономарев В.А. Биомаркеры в диагностике и лечении психических заболеваний: развитие комплексного подхода Н.П.Бехтеревой. // Физиология человека. – 2013. – Т. 39. – № 1. – С. 14–25.

27. Пономарев В.А., Кропотов Ю.Д. Уточнение локализации источников вызванных потенциалов в GO/NOGO тесте с помощью моделирования структуры их взаимной ковариации. // Физиология человека. – 2013. – Т. 39. – №1. – С. 36–50.

28. Яковенко Е.А., Чутко Л.С., Пономарев В.А., Сурушкина С.Ю., Никишена И.С., Кропотов Ю.Д. Особенности спектров мощности основных ритмов ЭЭГ у детей с разными типами синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. // Физиология человека. – 2013. – Т. 39. – №1. – С. 30–35.

29. Ponomarev V.A., Mueller A., Candrian G., Grin-Yatsenko V.A., Kropotov J.D. Group independent component analysis (gICA) and current source density (CSD) in the study of EEG in ADHD adult. // Clin. Neurophysiol. – 2014. – V. 125. – P. 83–97.

30. Евдокимов С.А., Пронина М.В., Полякова Г.Ю., Пономарев В.А., Поляков Ю.И., Кропотов Ю.Д. Анализ независимых компонент вызванных потенциалов пациентов с установленными диагнозами шизофрения, обсессивно-компульсивное и депрессивное расстройство. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2014. – Т. 64. – № 5. – С. 500–509.

31. Kropotov J.D., Ponomarev V.A. Differentiation of neuronal operations in latent components of event-related potentials in delayed match-to-sample tasks. // Psychophysiology. – 2015. – V. 52. – P. 826–838.