

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙРОННЫХ ИСТОЧНИКОВ*

1. Введение

Работа посвящена моделированию электрической активности мозга, регистрируемой в виде потенциала электрического поля на поверхности головы в электроэнцефалографии (ЭЭГ). Целью является определение расположения источников поля по пространственно-временным ЭЭГ данным. Источники поля в мозгу, которые генерируют ЭЭГ сигнал, могут быть разделены на две компоненты: первичные электролитические (сторонние) токи, генерируемые нейронными клетками, и вторичные или объемные токи, появляющиеся в проводнике в результате действия макроскопического индуцированного электрического поля, а также из-за наличия границ областей с различными электропроводностями. Первичные токи представляют основной интерес в электроэнцефалографии, так как они являются результатом нейронной активности, связанной с некоторыми сенсорными, моторными или познавательными процессами. Процесс локализации источников электрического поля по потенциалам, измеренным на поверхности головы, называется обратной задачей ЭЭГ.

В настоящей работе мы рассмотрим методы интерпретации ЭЭГ данных в рамках дипольной модели источников [1]. В этой модели голова рассматривается как объемный проводник, в котором расположены генераторы стороннего электрического тока, представимые в виде набора токовых диполей. Принимая во внимание величину проводимости биологических тканей и частоту процессов, регистрируемых ЭЭГ, можно показать, что скорость распространения электрического поля от генераторов по объему мозга очень высока [2]. В этом случае используется стационарная модель электрического поля источников [1]. Математическая постановка задачи сводится к определению потенциала электрического поля, удовлетворяющего уравнению Пуассона со сторонними источниками тока. При этом источники действуют во времени как осцилляторы, и правая часть уравнения Пуассона зависит от времени. Таким образом, в рамках этой модели пространственная часть решения (расположение источников) и временная часть решения (временное поведение ЭЭГ сигнала) разделены. Наличие связей между генераторами не моделируется.

ЭЭГ измерения потенциала представляют собой пространственно-

* Работа выполнена при финансовой поддержке контракта А-2003 с компанией Сименс.

временные данные, регистрируемые в ряде точек (каналов регистрации) на поверхности головы, и в каждой точке потенциал колеблется во времени. В каждый момент времени нам дан потенциал, измеренный в точках поверхности головы, и может быть решена обратная пространственная стационарная задача для уравнения Пуассона по восстановлению конфигурации источников (правой части). Зависимость сигнала по времени и связь между временными срезами не определяются данной моделью.

Целью настоящей работы является учет развития ЭЭГ сигнала во времени и его влияния на определение пространственной конфигурации источников. Проблема состоит в восстановлении наиболее стабильной во времени пространственной конфигурации. Основная идея работы состоит в использовании генетического алгоритма [3] для решения этой проблемы.

Известно, что существует бесконечное число конфигураций внутренних источников тока, которые могут создавать любое заданное на поверхности головы распределение потенциала. Это означает, что обратная задача ЭЭГ в общей постановке не имеет единственного решения. Чтобы сделать решение задачи единственным, приходится вводить некоторую модель источников тока. В качестве такой модели используется модель дипольных источников. Во многих случаях используется один (эквивалентный) диполь. При использовании одного диполя в качестве источника предполагается, что только одна локальная область с параллельно ориентированными пирамидальными клетками является активной. Неизвестных в задаче в этом случае шесть: три пространственные координаты расположения диполя и три компоненты вектора тока, характеризующего направление и величину момента диполя. Однако во многих ЭЭГ приложениях несколько областей мозга могут быть активны одновременно и давать вклад в измеряемый сигнал. В этом случае модели с одним диполем недостаточно.

Существует два подхода к проблеме локализации источников первичных токов. В первом подходе расположение диполей считается фиксированным. Тогда определение дипольных моментов (токов) приводит к линейной обратной задаче, которая называется задачей реконструкции тока или компьютерной ЭЭГ томографией [4,5]. В этом случае количество параметров - моментов диполей - обычно намного превышает количество измеренных данных. Задача оказывается недоопределенной и требует регуляризации. Как правило, используется регуляризация функционала ошибки по А.Н.Тихонову [6,7]. В работах [8] и [9] предложен подход использования временных зависимостей ЭЭГ данных при реконструкции токов. Он основан на поиске пространственных реконструкций при условии минимальности изменения токов по времени.

Модель многократной классификации сигнала MUSIC (MUltiple

Signal Classification) [10] определяет алгоритм поиска источников, являющихся независимыми друг от друга во времени. Активность, которая не может быть объяснена с помощью источников в фиксированных точках, считается шумом. Часть ЭЭГ сигнала, представляющая такой шум, отбрасывается. Оставшийся сигнал используется для того, чтобы оценить степень правдоподобия существования диполей в различных временно-независимых позициях. Результаты процедуры MUSIC неверны, если сигнал порожден несколькими синхронно активными источниками.

В модели “распределенных источников” предполагается, что источники распределены по некоторой заранее известной поверхности. Часть поверхности коры головного мозга, на которой распределены источники, определяется априори из анатомических соображений. Для каждого расположения диполей необходимо определить один или несколько параметров. Так как должно быть найдено большое число параметров, необходимы дополнительные построения для того, чтобы получить единственное решение. Обычно используется критерий, согласно которому находится конфигурация источников, требующая минимальной электрической энергии.

Во втором подходе помимо моментов разыскивается еще и расположение диполей. Обратная задача становится нелинейной и называется “точной подгонкой” диполей (“dipole fit”). В этом случае количество определяемых параметров обычно меньше количества данных, и приходится решать сложную нелинейную проблему оптимизации. Поведение электрического потенциала во времени диктует условия интерпретации получаемых пространственных распределений. Существует несколько методов интерпретации данных, которые могут быть использованы для нахождения решения обратной задачи.

В “дипольной модели” предполагается, что измеренные данные могут быть описаны одним или несколькими диполями. В этом случае используется процедура, в которой положение диполя и его момент изменяются итеративно, пока не будет найдено минимальное различие между измеренными данными и модельным решением. Из-за неединственности решения обратной задачи, число диполей, которые могут объяснить измеренные сигналы, необходимо задать априори, основываясь на другой доступной информации (например, анатомической). Если измеренный сигнал меняется во времени, то должно быть принято решение о том, должен ли быть диполь движущимся, вращающимся или фиксированным.

В модели “изучения отклонений” (“deviation scan”) для большого числа расположений диполя решается прямая задача для нескольких моментов времени. Полученный потенциал сравнивается с измеренным. Чем меньше отклонения в расположении диполя в используемой временной области, тем более вероятно, что диполь в этом положении может описать

измеренную активность. Модель “deviation scan” может предоставить информацию о расположении и числе последовательно активных центров. Однако если несколько источников одновременно генерируют измеряемое поле, то результаты этого подхода могут быть неадекватными.

В настоящей работе мы рассматриваем модель подгонки нескольких дипольных источников. При решении обратной ЭЭГ задачи ищутся как дипольные моменты (токи), так и их расположения. Обратная задача является нелинейной в этом случае. Основная идея работы состоит в использовании генетического алгоритма [3] для учета временной эволюции ЭЭГ сигнала при пространственной реконструкции источников. Число эквивалентных диполей, и, таким образом, число активных зон и их расположение может изменяться в эволюционной модели в зависимости от степени необходимости этих диполей для аппроксимации потенциала. Это помогает найти различные пространственные зоны внутри мозга, активные одновременно.

2. Данные ЭЭГ. Пространственно-временное поведение регистрируемых сигналов

Электрическая активность мозга регистрируется в виде электроэнцефалограммы и разделяется на следующие формы: спонтанная активность, вызванные потенциалы и биоэлектрические события, производимые одиночными нейронами [11].

Спонтанная активность измеряется на поверхности головы или непосредственно на поверхности мозга. Амплитуда ЭЭГ порядка $100\mu V$, если потенциал измеряется на поверхности головы, и порядка $1-2mV$ на поверхности мозга. Частотная ширина полосы этого сигнала составляет от 1 Hz до 50 Hz. Название “спонтанная активность” означает, что активность происходит непрерывно от живого индивида. Вызванные потенциалы являются такими компонентами ЭЭГ, которые возникают в ответ на стимулы (электрические, звуковые, визуальные, и т.д.). Такие сигналы обычно ниже уровня шума, и поэтому трудны для распознавания. Требуется использовать тренировку стимулов и проводить усреднение сигнала для того, чтобы улучшить отношение сигнал-шум. Поведение одиночного нейрона может быть изучено с использованием микроэлектродов, которые имплантированы в интересующую нас клетку.

Для записи спонтанной ЭЭГ обычно применяется международная стандартизованная система “10-20” [12]. В этой системе обычно 21 электрод располагается на поверхности головы. В настоящей работе мы будем использовать ЭЭГ данные, записанные с помощью 14 электродов (электроды Fp1, Fp2, Fz, Cz, Pz системы “10-20” не записывались).

Расположение электродов определяется следующим образом. За реперные точки принимаются: впадина между носом и лбом на уровне глаз (nasion) и затылочный бугор (inion). От этих точек периметры черепа измеряются в трансверсальной и сагиттальной плоскостях. Положение электродов определяется делением этих периметров на интервалы по 10% и 20% длины. Три других электрода располагаются на каждой стороне равноудаленно от соседних точек. Положения и названия этих электродов стандартизовано Американским Электроэнцефалографическим Обществом.

В ЭЭГ измерениях могут быть использованы биполярные и монополярные электроды. В первом методе измеряется разность потенциалов между парами электродов. Во втором методе потенциал каждого электрода сравнивается либо с нейтральным электродом, либо с усредненным по всем электродам. В примере, который рассматривается в данной работе, электрод T_3 был принят за референтный, и ЭЭГ представлялась монополярными измерениями.

Пример реальной ЭЭГ (электроэнцефалограмма выбранного пациента "В"), которая используется в работе, показана на рис. 1 и представляет собой меняющийся по времени сигнал, записанный на разных электродах. Время показано в секундах, потенциал в μV .

ЭЭГ пациента "В" была подвергнута некоторой предварительной обработке и сглаживанию. Нас интересует поведение потенциала в разных точках поверхности головы в различные моменты времени. На рис. 2(a, б) показан вид сверху на поверхность головы. Представлены линии уровня измеренного потенциала в два момента времени: (a) $t = 0.03$ с и (б) $t = 0.12$ с. Электроды показаны маркерами. Линии уровня получены с помощью бикубической интерполяции данных с электродной сетки на сетку с более мелким шагом.

3. Дипольная модель электрической активности мозга и постановка обратной задачи ЭЭГ

В дипольной модели мозг рассматривается как объемный трехмерный проводник. Обозначим V_{ol} его объем. Источниками электрической активности являются электролитические токи внутри нервных клеток коры головного мозга [13].

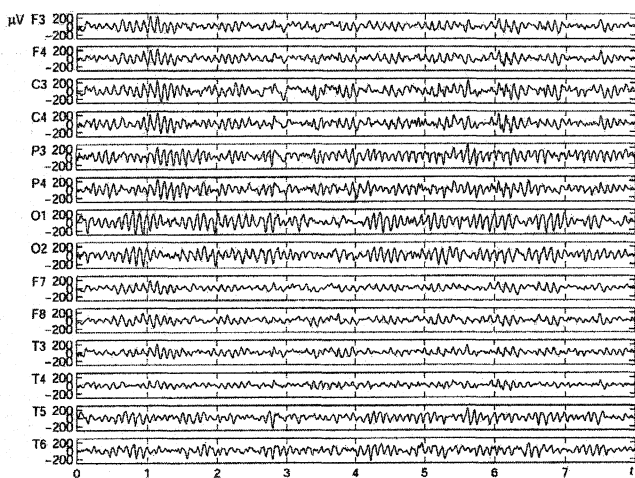


Рис. 1. Электронцефалограмма пациента "В". Изменяющийся по времени потенциал на различных электродах. Electroды расположены согласно системе "10-20%". Нечетные номера электродов относятся левому полушарию, четные - к правому. Fp=frontopolar(передне-лобный), F=frontal (лобный), Central (центральный), T=temporal (височный), P=parietal(теменной), O=occipital (затылочный), A=auricular (ушной)

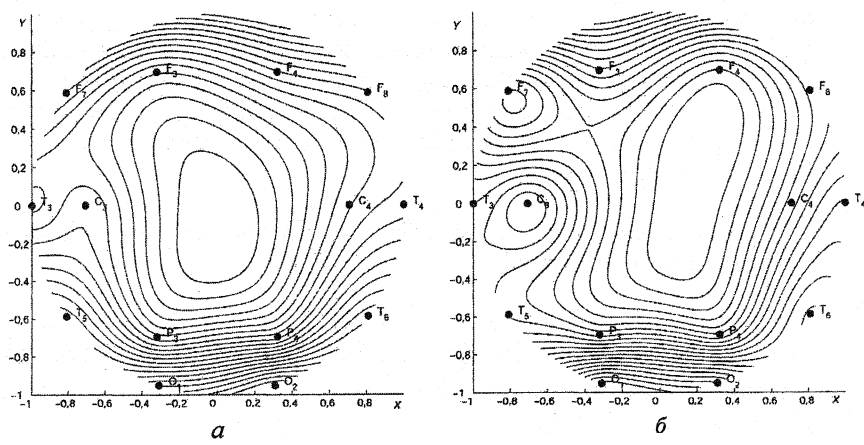


Рис. 2. Вид сверху на поверхность головы. Линии уровня измеренного потенциала в два момента времени: (а) $t=0.03$ с и (б) $t=0.12$ с. Electroды помечены маркерами. Линии уровня получены с помощью бикубической интерполяции данных с электродной сетки на сетку с более мелким шагом.

Закон Ома в рассматриваемом проводнике запишется в следующем виде:

$$\mathbf{j} = \mathbf{j}_{in} + \sigma \cdot \mathbf{E} \quad (1)$$

где $\mathbf{j}_{in} = \mathbf{j}_{in}(t)$ – плотность стороннего (ионного, электролитического по происхождению) тока, создаваемого нервной клеткой. Источники тока помещены в проводящую среду с неоднородной электронной проводимостью $\sigma(\mathbf{r})$. Ионные токи в объеме мозга порождают электрическое $\mathbf{E}(\mathbf{r}, t)$ и магнитное $\mathbf{B}(\mathbf{r}, t)$ поля, которые описываются уравнениями Максвелла.

В [2] показано, что в данной задаче временная и пространственная составляющие уравнений могут быть разделены, и пространственная часть в каждый момент времени удовлетворяет стационарному уравнению.

$$(\nabla \cdot \mathbf{j}) = 0 \quad (2)$$

Таким образом, в нашей задаче t во всех уравнениях является параметром, и для упрощения записи иногда мы его будем опускать. Вопрос сравнения пространственных распределений в различные моменты времени будет обсуждаться в п. 4.3.

Используя (1) и (2) для потенциала $U(\mathbf{r}, t)$ электрического поля $\mathbf{E} = -\nabla U$, получаем уравнение Пуассона

$$(\nabla \cdot \sigma \nabla U(\mathbf{r}, t)) = (\nabla \cdot \mathbf{j}_{in}(t)) \quad (3)$$

Предполагая, что все источники тока заключены в объем V_{ol} , а в остальном пространстве источников нет, можно записать частное решение уравнения Пуассона в виде объемного потенциала в области с постоянной проводимостью σ_0 :

$$W(\mathbf{r}_M, t) = -\frac{1}{4\pi\sigma_0} \int_{V_{ol}} \frac{(\nabla \cdot \mathbf{j}_{in}(t))}{R_{MP}} dV_{olP} = \frac{1}{4\pi\sigma_0} \int_{V_{ol}} (\mathbf{j}_{in}(t) \cdot \nabla \frac{1}{R_{MP}}) dV_{olP} \quad (4)$$

Если предположить, что источники представляют собой токовые диполи, то этот интеграл можно аппроксимировать набором из N_i точечных диполей с моментами v_i , расположенных в точках \mathbf{r}_p^i :

$$W(\mathbf{r}_M | v_i, \mathbf{r}_p^i, i = 1, \dots, N_i) = \sum_{i=1}^{N_i} \left(\frac{v_i}{\sigma_0} \cdot \nabla \frac{1}{R_{Mp_i}} \right) \quad (5)$$

Далее для упрощения записи будем обозначать суммарный потенциал от всех диполей как $W(\mathbf{r}_M | v, \mathbf{r}_p)$.

Математическая постановка задачи сводится к нахождению правой части неоднородного трехмерного эллиптического уравнения (3) с неоднородными коэффициентами. Известно решение U , заданное в точках поверхности S_K^{meas} , и граничное условие Неймана на этой поверхности.

Сформулируем обратную задачу. Пусть имеется объем V_{ol} с набором сторонних источников тока внутри него. Объем ограничен поверхностью S_K^{meas} , в точках которой измеряется потенциал электрического поля U_{exp} . Объем проводника разделен на K слоев с различными электропроводностями σ_k , $k=1,2,3,\dots,K$. Поверхности раздела обозначим S_k . Последняя поверхность S_K с номером $k=K$ совпадает с S_K^{meas} .

Будем моделировать измерения потенциалом U , который в k -м слое представим в виде суммы:

$$U_k(\mathbf{r}) = W(\mathbf{r} | \nu, \mathbf{r}_p) + V_k(\mathbf{r}) \quad (6)$$

здесь $V_k(\mathbf{r})$ – потенциал индуцированного поля в k -ом слое, который создается из-за наличия границ в неоднородной электропроводности. Будем считать проводимость кусочно-постоянной функцией трех переменных, а в случае анизотропной проводимости кусочно-постоянным тензором. В областях однородности проводимости функции $V_k(\mathbf{r})$ удовлетворяют уравнению Лапласа

$$\Delta V_k(\mathbf{r}) = 0 \quad (7)$$

На поверхности измерения (поверхности головы) S_K^{meas} потенциал V удовлетворяет граничным условиям:

$$V_K + W = U_{exp} \Big|_{S_K^{meas}} \quad (8)$$

$$\frac{\partial V_K}{\partial n} = - \frac{\partial W}{\partial n} \Big|_{S_K^{meas}} \quad (9)$$

и на каждой поверхности S_k разрыва проводимости удовлетворяет условиям шивки:

$$V_k = V_{k+1} \Big|_{S_k} \quad (10)$$

Заметим, что W непрерывно вместе со своими производными во всем пространстве, за исключением точек расположения источников. Нормальная производная потенциала терпит разрыв:

$$\sigma_k \cdot \frac{\partial V_k}{\partial n} = \sigma_{k+1} \cdot \frac{\partial V_{k+1}}{\partial n} + (\sigma_{k+1} - \sigma_k) \cdot \frac{\partial W}{\partial n} \Big|_{S_k} \quad (11)$$

Здесь индекс $k=1,2,3,\dots,K$ обозначает номер поверхности, ограничивающей слой проводимости. В условиях (8) и (9) учтено, что вне поверхности S_K^{meas} расположена среда с нулевой проводимостью $\sigma_K=0$. При учете проводимости области вне головы (проводимости электродного геля, других проводящих слоев вне головы) задача рассматривается в неограниченной области.

Для численного решения обратной задачи используются приближенные граничные условия в виде условий минимума функционалов ошибки:

$$\varepsilon_1^K(v_i, \mathbf{r}_p^i | i=1, \dots, N_i) = \|U_{exp}(\mathbf{r}) - W(\mathbf{r} | v, \mathbf{r}_p) - V_K(\mathbf{r})\|^2 + \alpha \sum_{i=1}^{N_i} \|v_i\|^2 \rightarrow \min \quad (12)$$

$$\varepsilon_2^K(v_i, \mathbf{r}_p^i | i=1, \dots, N_i) = \left\| \frac{\partial [W(\mathbf{r} | v, \mathbf{r}_p) + V_K(\mathbf{r})]}{\partial n} \right\|^2 \rightarrow \min \quad (13)$$

Слагаемое $\alpha \sum_{i=1}^{N_i} \|v_i\|^2$ в формуле (12) отвечает за регуляризацию по А.Н. Тихонову. Нас интересует решение с минимальной электрической энергией. Задача состоит в определении величин моментов и координат диполей v_i, \mathbf{r}_p^i для наилучшего приближения потенциала $U_K = W(\mathbf{r} | v, \mathbf{r}_p) + V_K(\mathbf{r})$ на поверхности головы S_K^{meas} к экспериментально измеренному распределению потенциала U_{exp} путем минимизации функционала $\varepsilon = \varepsilon_1^K + \varepsilon_2^K$.

4. Метод решения обратной задачи

4.1. Вариационная формулировка задачи и форма приближенного решения

Для итеративного решения обратной задачи необходимо решать прямую задачу на каждой итерации, т.е. по дипольным источникам с известными расположением и мощностью находить трехмерное распределение потенциала. Метод решения прямой задачи основан на представлении приближенного решения в виде разложения по сферическим функциям. Коэффициенты разложения находятся методом наименьших квадратов для удовлетворения граничных условий (12)-(13) на произвольной (несферической) границе и условий сшивки на границах смены электропроводности.

В общем случае будем считать, что $k=1, 2, \dots, K$ поверхностей, заданных уравнениями $r^{(k)} = r^{(k)}(\vartheta, \varphi)$ в сферических координатах, разделяют области с различными проводимостями. Здесь $k=1$ обозначает самую внутреннюю поверхность, содержащую начало координат, и $k=K$ - поверхность кожи головы (последняя). Пусть $\Omega = \{(\vartheta_i, \varphi_j) | i=1, \dots, N_\vartheta; j=1, \dots, N_\varphi\}$ - сетка по ϑ и φ с шагами $h_\vartheta = \vartheta_i - \vartheta_{i-1}$, $h_{\varphi_j} = \varphi_j - \varphi_{j-1}$. Обозначим $r_{ij}^{(k)} = r^{(k)}(\vartheta_i, \varphi_j)$.

Ищем решение в k -й области в виде разложения по сферическим гармоникам:

$$V_k(r, \vartheta, \varphi) = \sum_{n=0}^N V_k^n = \sum_{n=0}^N [r^{(k)}]^n Y_n^{k,A}(\vartheta, \varphi) + [r^{(k)}]^{-(n+1)} Y_n^{k,D}(\vartheta, \varphi), \quad (14)$$

где

$$Y_n^{k,(A,D)}(\vartheta, \varphi) = \sum_{m=0}^n \left(\{C_{nm}^{k,A}\} \cos m\varphi + \{D_{nm}^{k,D}\} \sin m\varphi \right) P_n^{(m)}(\cos \vartheta) \quad (15)$$

Для любых коэффициентов A, B, C и D функции V_k удовлетворяют уравнению Лапласа (7). Коэффициенты $A_{nm}^k, B_{nm}^k, C_{nm}^k, D_{nm}^k$, $k=1, 2, \dots, K$ находятся из условий сшивки (10)-(11) на произвольной поверхности $r_{ij}^{(k)}$.

Функции $U_{exp}(r(\vartheta, \varphi), \vartheta, \varphi)$, $W(r(\vartheta, \varphi), \vartheta, \varphi)$ также представляются в виде конечного ряда по сферическим гармоникам на произвольной поверхности, параметризованной уравнением: $r^{(K)} = r^{(K)}(\vartheta, \varphi)$. В терминах разложения по сферическим гармоникам функционал ε_1^K на поверхности измерения S_K^{meas} примет следующий вид:

$$\begin{aligned} & \varepsilon_1^K(v, \mathbf{r}_p | A_{nm}^k, B_{nm}^k, C_{nm}^k, D_{nm}^k) = \\ & = \sum_{i,j} \left[\sum_{n=1}^N Y_n^{exp}(\vartheta_i, \varphi_j) - V_K^n(\vartheta_i, \varphi_j) - W_n(v, \mathbf{r}_p | \vartheta_i, \varphi_j) \right]^2 \sin \vartheta_i h_{\vartheta_i} h_{\varphi_j} + \alpha \sum_{i=1}^{N_i} \|v_i\|^2 \quad (16) \end{aligned}$$

Здесь за Y_n^{exp} и W_n обозначены сферические гармоники в разложении U_{exp} и W соответственно. Аналогично записывается функционал ε_2^K .

Для $k=1$ коэффициенты $C_{nm}^1 = D_{nm}^1 = 0$ из требования ограниченности в нуле, и для $k=K$ $A_{nm}^K = B_{nm}^K = 0$ из ограниченности на бесконечности. Остальные коэффициенты находятся из условий сшивки (10)-(11) в смысле наименьших квадратов:

$$\varepsilon_1^k(v, \mathbf{r}_p | A_{nm}^k, B_{nm}^k, C_{nm}^k, D_{nm}^k) = \sum_{i,j} \left[V_k(r_{ij}^{(k)}, \vartheta_i, \varphi_j) - V_{k+1}(r_{ij}^{(k)}, \vartheta_i, \varphi_j) \right]^2 \rightarrow \min \quad (17)$$

$$\begin{aligned} & \varepsilon_2^k(v, \mathbf{r}_p | A_{nm}^k, B_{nm}^k, C_{nm}^k, D_{nm}^k) = \\ & = \sum_{i,j} \left[\frac{\partial V_k}{\partial n} (r_{ij}^{(k)}, \vartheta_i, \varphi_j) - \eta_k \frac{\partial V_{k+1}}{\partial n} (r_{ij}^{(k)}, \vartheta_i, \varphi_j) - \frac{\partial W}{\partial n} (r_{ij}^{(k)}, \vartheta_i, \varphi_j) \right]^2 \rightarrow \min \quad (18) \end{aligned}$$

где $\eta_k = \frac{\sigma_{k+1}}{\sigma_k}$. Необходимые условия минимума функционалов приводят к системе линейных алгебраических уравнений относительно $A_{nm}^k, B_{nm}^k, C_{nm}^k, D_{nm}^k$.

Потенциал, создаваемый диполями, входит в правую часть этой системы уравнений. Матрица системы определяется только формой модели головы, слоев и проводимостью. Таким образом, при решении обрат-

ной задачи, когда мы итеративно ищем параметры диполя, матрица системы не меняется и ее достаточно вычислить один раз.

Для определения параметров диполя ν, \mathbf{r}_p необходимо решать нелинейную задачу минимизации, для которой строится итерационный процесс. На каждой итерации при изменении параметров диполя решается прямая задача и определяются коэффициенты $A_{nm}^k, B_{nm}^k, C_{nm}^k, D_{nm}^k$ индуцированного поля V_k . Система уравнений для $A_{nm}^k, B_{nm}^k, C_{nm}^k, D_{nm}^k$ решается алгоритмом SVD.

4.2. Разделение параметров положения и моментов диполей. Линейная задача

Допустим, расположение диполей $\mathbf{r}^i = (r_p^i, \mathcal{G}_p^i, \varphi_p^i)$ известно. Тогда задача определения токов диполей $\nu^i = (\nu_r^i, \nu_g^i, \nu_\varphi^i)$ является линейной. Из (5) следует, что W можно представить в виде

$$W = \sum_{i=1}^{N_i} \nu_r^i \tilde{W}_r^i + \nu_g^i \tilde{W}_g^i + \nu_\varphi^i \tilde{W}_\varphi^i \quad (19)$$

где $\tilde{W}_r^i, \tilde{W}_g^i, \tilde{W}_\varphi^i$ есть компоненты поля i -го диполя. Им соответствуют компоненты индуцированного поля $\tilde{V}_r^i, \tilde{V}_g^i, \tilde{V}_\varphi^i$. Тогда из (6) следует, что потенциал можно представить в виде

$$U_K = \sum_{i=1}^{N_i} \{\nu_r^i (\tilde{W}_r^i + \tilde{V}_r^i) + \nu_g^i (\tilde{W}_g^i + \tilde{V}_g^i) + \nu_\varphi^i (\tilde{W}_\varphi^i + \tilde{V}_\varphi^i)\} \quad (20)$$

где $\tilde{W}_r^i, \tilde{W}_g^i, \tilde{W}_\varphi^i, \tilde{V}_r^i, \tilde{V}_g^i, \tilde{V}_\varphi^i$ зависят только от $r_p^i, \mathcal{G}_p^i, \varphi_p^i$. Подставив (20) в (12) и дифференцируя ε_1^K по параметрам $\nu_r^i, \nu_g^i, \nu_\varphi^i$, получим систему линейных уравнений для определения ν^i .

Таким образом, при минимизации функционала ε_1^K можно решать нелинейную задачу только для трех переменных положения $r_p^i, \mathcal{G}_p^i, \varphi_p^i$, на каждой итерации определяя $\nu_r^i, \nu_g^i, \nu_\varphi^i$ из линейной системы.

4.3. Генетический алгоритм поиска решения

Временное развитие сигнала приводит к тому, что при переходе к следующему моменту времени изменяется измеренный потенциал U_{exp}, a , следовательно, и $\varepsilon_1^K = \varepsilon_1^K(t)$. Так как рассматриваемая модель не определяет связь между временными срезами, то в каждый момент времени обратная задача решается отдельно. Это приводит к изменению положения диполей, их величины и направлений, так что результат локализации ди-

полей должен рассматриваться только со статистических позиций. В дипольной модели каждый диполь представляет некоторую фиксированную область активности мозга, и поэтому их положения и направление необходимо стабилизировать в течение некоторого промежутка времени.

В случае многих диполей предлагается использовать стохастический подход, основанный на генетическом алгоритме, который предполагается в данном случае более предпочтительным, чем методы Монте-Карло. Для оптимизации функционала ε_1^K строится функция качества:

$$f(t, \mathbf{x}, \mathbf{y}, \dots) = \frac{\varepsilon_{max} - \varepsilon_1^K(t, \mathbf{x}, \mathbf{y}, \dots)}{\varepsilon_{max} - \varepsilon_{min}} \quad (21)$$

Минимум ε_1^K соответствует максимуму функции качества. Здесь $\mathbf{x} = \mathbf{x}(t), \mathbf{y} = \mathbf{y}(t), \dots$ параметры диполей:

$$\begin{aligned} \mathbf{x} = \{x_k\} &= \{r_p^1, \vartheta_p^1, \varphi_p^1, \nu_r^1, \nu_\vartheta^1, \nu_\varphi^1\} \\ \mathbf{y} = \{y_k\} &= \{r_p^2, \vartheta_p^2, \varphi_p^2, \nu_r^2, \nu_\vartheta^2, \nu_\varphi^2\} \end{aligned} \quad (22)$$

Каждый из наборов параметров $(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \dots)$ принадлежит соответственно первому диполу (\mathbf{x}) , второму (\mathbf{y}) , и т.д. Каждый диполь создает свой собственный вклад в функционал:

$$\begin{aligned} \varepsilon_1^K = \sum_{i,j} & \left[U_{exp}(t | \vartheta_i, \varphi_j) - V_K(\vartheta_i, \varphi_j) - W^{(1)}(\mathbf{x}(t) | \vartheta_i, \varphi_j) - \right. \\ & \left. - W^{(2)}(\mathbf{y}(t) | \vartheta_i, \varphi_j) - \dots \right]^2 \sin \vartheta_i h_\vartheta h_\varphi + \alpha \sum_{i=1}^{N_i} \|v_i\|^2 \end{aligned} \quad (23)$$

Задача состоит в поиске для каждого момента времени t такого набора параметров, который доставляет максимум функции качества. При этом необходимое число диполей заранее не задано и должно подбираться автоматически на основании апостериорной оценки погрешности.

Каждый набор параметров считается отдельной популяцией особей. Для поиска оптимального набора в фиксированный момент времени t предлагается следующий иерархический алгоритм:

1. Генетическим алгоритмом подбираются параметры одного диполя \mathbf{x} .
2. Найденные параметры фиксируются и добавляются в функцию качества как постоянное слагаемое $W^{(1)}(\mathbf{x} | \vartheta_i, \varphi_j)$.
3. На основании апостериорной оценки точности принимается решение о необходимости добавления в функционал следующего диполя. Разыскиваются его оптимальные параметры с учетом фиксированного вклада первого диполя.
4. Фиксируются параметры первого и второго диполя, и разыскивается третий, и т.д.

Останов алгоритма осуществляется по достижении требуемой точности. Ясно, что первый диполь будет давать основной вклад в уменьшение ε_1^K . В случае, когда активными являются две области, два диполя будут давать основной вклад в функцию качества. Таким образом, алгоритм позволяет оценить число наиболее важных зон активности и их расположение.

Чтобы добиться стабилизации положения и направления найденных диполей мы связали эволюцию генетического алгоритма с временным развитием сигнала следующим образом. При переходе к следующему моменту времени, то есть при изменении функции качества, в качестве начальной популяции берется не случайная популяция, как в классическом генетическом алгоритме, а конечная популяция с предыдущего момента времени. При этом мы предполагаем, что функция качества по времени меняется медленно.

Также генетический алгоритм использовался для поиска хорошего начального приближения для градиентного метода.

5. Определение пространственных структур источников с учетом временного развития сигнала

В качестве экспериментальных данных мы использовали ЭЭГ некоторого пациента "В". Как было отмечено в п. 4.3, мы связали эволюцию генетического алгоритма с изменением ЭЭГ сигнала. При переходе к следующему временному срезу, в качестве начальной популяции служит популяция с предыдущего среза. При этом для сохранения разнообразия в популяции поддерживаются высокие вероятности мутации и кроссовера. Кроме того, число итераций генетического алгоритма в каждом временном срезу берется небольшим, чтобы избежать сходимости. При анализе экспериментальных данных мы использовали модификацию генетического алгоритма с элитизмом и локальным поиском.

Мы исследовали отрезок ЭЭГ с $t=1.0$ с по $t=1.3125$ с (40 временных срезов). На каждой итерации прямая задача решалась в трехслойной сферической модели [14]. Модель состоит из трех концентрических сфер, моделирующих мозг, кость черепа и кожу головы. Радиусы сфер равны соответственно 80 мм, 85 мм и 92 мм. Проводимость в каждом слое считается однородной и равна $0.4505 (\Omega \cdot m)^{-1}$ для мозга, $0.0056 (\Omega \cdot m)^{-1}$ для кости черепа и $0.4505 (\Omega \cdot m)^{-1}$ для кожи головы. Заметим однако, что предлагаемый метод позволяет использовать любое число слоев проводимости произвольной, несферической формы.

Генетическим алгоритмом разыскивались только положения диполей r_p^i , \mathcal{J}_p^i , φ_p^i , в то время как их направления и сила определялись из линейной задачи (п. 4.2). В случае нескольких диполей при решении линей-

ной задачи возникает проблема неединственности решения, и необходима регуляризация. Мы разыскивали решение с минимальной нормой $\sum_{i=1}^{N_i} \|v_i\|^2$.

Мы рассматривали три подхода:

- 1) поиск одного диполя генетическим алгоритмом,
- 2) поиск одного или двух диполей генетическим алгоритмом,
- 3) поиск одного или двух диполей генетическим алгоритмом с последующим уточнением градиентным методом.

В подходах 2) и 3) решение о необходимости введения в рассмотрение второго диполя принималось на основании апостериорной оценки погрешности. Если после поиска одного диполя значение ошибки ε_1^K было больше порогового значения, то добавлялся второй диполь. При переходе к следующему моменту времени сохранялась популяция только первого (главного) диполя.

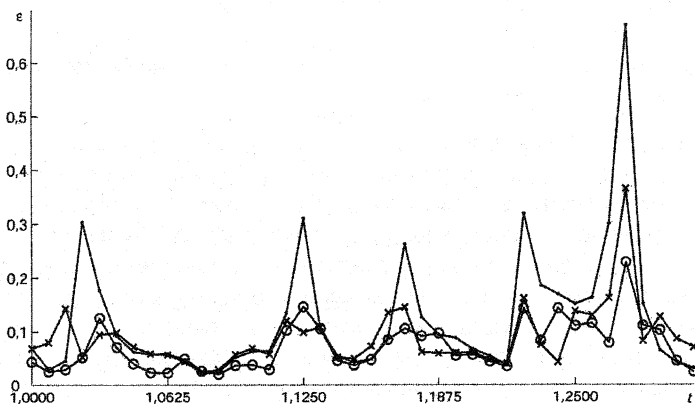


Рис. 3. Зависимость $\varepsilon_1^K(t)$ для трех подходов: 1) поиск одного диполя генетическим алгоритмом (маркер ●); 2) поиск одного или двух диполей генетическим алгоритмом (маркер ×); 3) поиск одного или двух диполей генетическим алгоритмом с последующим уточнением градиентным методом (маркер ○)

На рис. 3 показаны графики $\varepsilon_1^K(t)$ для трех рассмотренных подходов. Для второго и третьего подходов пороговое значение $\varepsilon_1^K = 0.15$. Ясно, что добавление второго диполя позволяет сильно улучшить ошибку. Уточнение градиентным методом также улучшает ошибку по сравнению со вторым подходом.

Графики зависимости $r_p(t)$ для подходов 2) и 3) изображены на рис. 4. Видно, что в целом уточнение градиентным методом дает похожий результат, но положение более стабильно во втором подходе.

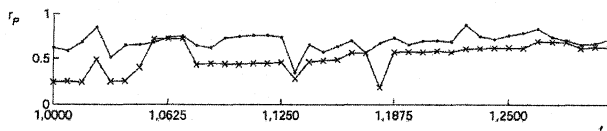


Рис. 4. Зависимость $r_p(t)$ для двух подходов: (1) поиск параметров только генетическим алгоритмом (маркер \times); (2) поиск генетическим алгоритмом с последующим уточнением градиентным методом (маркер \bullet)

На рис. 5 (а, б, в) изображены проекции найденных диполей на трансверсальную (а), фронтальную (б) и сагиттальную (в) плоскости. Видно, что направление диполей стабильно с точностью до знака, а положение распределено вдоль некоторого многообразия в затылочной области. Это соответствует данным о локализации области, ответственной за генерацию альфа-ритма [11].

6. Заключение

Разработана эволюционная дипольная модель, описывающая пространственно-временное поведение электрического потенциала на поверхности головы (данные ЭЭГ). Предложен подход к решению прямой трехмерной задачи ЭЭГ (нахождение индуцированного поля), в основе которого лежит поиск решения задачи в виде полуаналитического представления приближенного решения по сферическим функциям с неопределенными коэффициентами. Коэффициенты определяются в среднеквадратичном смысле. Метод работает в случае произвольной (несферической) формы граничных поверхностей, неограниченных областей, конечной проводимости вне головы и сложной пространственной зависимости электропроводности.

Рассмотрена модель неоднородной электропроводности со слоями с существенно отличающимися проводимостями. Показано, что численное решение может быть найдено с высокой точностью в случае, когда проводимость слоев различается в 80 раз для обеспечения достаточной точности в восстановлении локализации диполей.

Предложено использовать генетический алгоритм для поиска оптимального расположения диполей. Метод позволяет также определить лучшую комбинацию и число диполей. Таким образом, метод работает и в

тех случаях, когда несколько зон мозга активны одновременно. При этом при итеративной подгонке дипольных параметров для нахождения минимума функционала ошибки, эволюция генетического алгоритма связана непосредственно с временным развитием ЭЭГ сигнала.

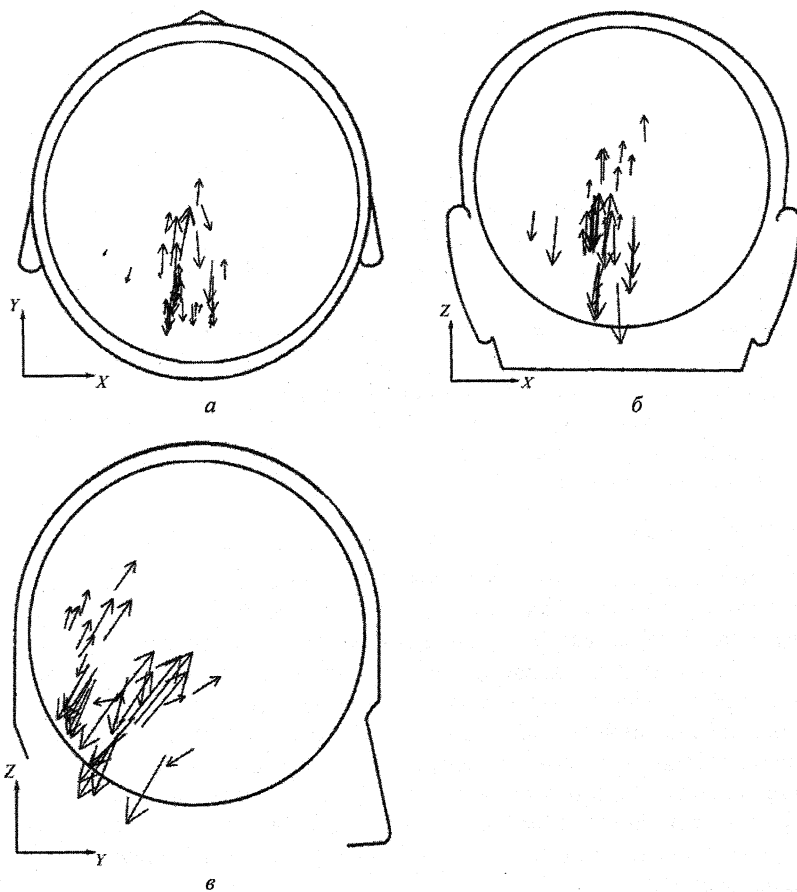


Рис. 5. Проекция диполей на плоскости (а) трансверсальную, (б) фронтальную и (в) сагиттальную. Направление диполей стабильно с точностью до знака, а положение распределено вдоль некоторого многообразия в затылочной области. Это соответствует данным о локализации области, ответственной за генерацию альфа-ритма.

Литература

1. Malmivuo J., Plonsey R. Bioelectromagnetism - Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields. Oxford University Press, New York, 1995.
2. Plonsey R., Heppner D. B. Considerations of quasistationarity in electrophysiological systems. // Bull. Math. Biophys. 29:(4) 657-64, 1967.
3. Goldberg D. E. Genetic algorithms in search, optimization and machine learning. Addison Wesley, 1989.
4. Захаров Е. В., Коптелов Ю. М. О решении одной задачи математической обработки электроэнцефалографических данных. // Докл. АН СССР, т.292, N3, 1987.
5. Pascual-Marqui R. D., Michel C. M., Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. //International Journal of Psychophysiology, 18:49-65, 1994.
6. Тихонов А. Н., Арсенин В. Я. Методы решения некорректных задач. М.: Наука, 1979.
7. Морозов В. А. Регулярные методы решения некорректно поставленных задач. М.: Наука, 1987.
8. Schmitt U., Louis A. K. Efficient algorithms for the regularization of dynamic inverse problems - part I: Theory. //Inverse Problems, vol. 18, pp. 645-658, 2002.
9. Schmitt U., et al. Efficient algorithms for the regularization of dynamic inverse problems - part II: Applications. // Inverse Problems, vol. 18, pp. 659-676, 2002.
10. Mosher J. C., Leahy R. M. and Lewis P. S. EEG and MEG: Forward Solutions for Inverse Methods // IEEE Trans. Biomed. Eng., 1999, V. 46, N3, pp. 245-259.
11. Гнездицкий В. В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. Таганрог: ТРТУ, 2000, 640 с.
12. Jasper H. H. The Ten-Twenty Electrode System of the International Federation. // Electroenc. Clin. Neurophysiol., vol. 10, pp. 371-375, 1958.
13. Wolters C. H. et al. Influence of head tissue conductivity anisotropy on human EEG and MEG using fast high resolution finite element modeling, based on a parallel algebraic multigrid solver. Series: "Forschung und wissenschaftliches Rechnen", T. Plesser and P. Wittenburg (Eds.), Leipzig, 2001.
14. Rush S., Driscoll D. A. EEG-electrode sensitivity - An application of reciprocity. // IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-16:(1), pp.15-22, 1969.