

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Балтийский федеральный университет имени
Иммануила Канта»



На правах рукописи

Пицик Елена Николаевна

ОСОБЕННОСТИ И ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ
СЕНСОМОТОРНОЙ ИНТЕГРАЦИИ В МОЗГЕ ЧЕЛОВЕКА:
РЕКУРРЕНТНЫЙ АНАЛИЗ ЭЭГ

1.5.2 – Биофизика

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата физико–математических наук

Научный руководитель
д.ф.-м.н., профессор Храмов А.Е.

Калининград — 2022

Оглавление

Введение	5
1 Электрическая активность головного мозга человека во время совершения движений и сенсомоторной интеграции: традиционные представления и рекуррентный анализ	17
1.1 Сенсомоторная интеграция	17
1.1.1 Кортикальный уровень сенсомоторной интеграции	19
1.1.2 Реальные и воображаемые движения	21
1.1.3 Влияние естественного старения на сенсомоторную интеграцию	22
1.2 Традиционные подходы к изучению двигательной активности и сенсомоторной интеграции	24
1.2.1 Частотно-временной анализ	24
1.2.2 Сетевой анализ	28
1.2.3 Нелинейные методы анализа	30
1.3 Выводы к Главе 1	31
2 Рекуррентный анализ сигналов ЭЭГ во время совершения движений	33
2.1 Введение	33
2.2 Рекуррентный анализ	34
2.2.1 Свойство рекуррентности динамических систем	34

2.2.2	Количественные меры рекуррентного анализа	38
2.3	Дизайн экспериментального исследования	39
2.3.1	Характеристика испытуемых	40
2.3.2	Оборудование для записи нейрофизиологических данных	41
2.3.3	Процедура эксперимента	42
2.3.4	Предварительная обработка массива данных ЭЭГ	43
2.3.5	Рекуррентный анализ сигналов ЭЭГ, соответствующих выполнению движений	44
2.4	Статистический анализ	44
2.5	Характеристика сигналов ЭЭГ во время совершения движений на основе рекуррентного анализа	47
2.5.1	Методология исследования	47
2.5.2	Результаты	48
2.5.2.1	Характеристика сложности сигналов ЭЭГ при совершении движений	48
2.5.2.2	Контралатеральность мер RQA	51
2.6	Рекуррентный анализ потенциала P300 на одиночных времен- ных рядах ЭЭГ	53
2.7	Выводы к Главе 2	57
3	Возрастные изменения в электрической активности головно- го мозга, связанной с выполнением движений и сенсомотор- ной интеграцией	60
3.1	Введение	60
3.2	Связь между сложностью сигналов ЭЭГ в предстимульный пе- риод и возрастными изменениями в спектральной энергии сиг- налов ЭЭГ во время совершения движений	61

3.3	Возрастные различия в спектральных характеристиках нейронной активности мозга при подготовке к совершению движений	67
3.3.1	Анализ функциональных связей методом оценки индекса фазовой задержки	79
3.4	Оценка возрастных изменений в сети функциональных связей во время сенсомоторной интеграции на основе искусственной нейронной сети	83
3.5	Выводы к Главе 3	92
4	Детектирование и классификация паттернов сенсомоторной интеграции на электрической активности мозга на основе рекуррентного анализа	94
4.1	Введение	94
4.2	Нейрофизиологический эксперимент	95
4.3	Классификация двух типов движений на основе рекуррентного анализа ЭЭГ	98
4.4	Детектирование потенциалов, связанных с событием, на основе рекуррентного анализа ЭЭГ	104
4.5	Выводы к Главе 4	107
	Заключение	109
	Список литературы	112

Введение

Актуальность исследования

Изучение активности головного мозга, связанной с выполнением движений, является сложной задачей, лежащей на стыке нейронауки, медицины и биофизики. Данная проблема имеет близкую связь со сферой нейрореабилитации после травм головного мозга, в частности, инсультов, и различных когнитивных нарушений и нейродегенеративных заболеваний [1]. Одновременно, такие исследования связаны с разработкой систем управления протезов и роботизированных устройств (экзоскелетов) на основе интерфейсов мозг-компьютер (ИМК), идентифицирующих паттерны активности мозга, связанные с движениями [2].

Для решения этих задач необходимо детальное исследование сенсомоторной интеграции в головном мозге, то есть объединения и обработки информации, поступающей от органов чувств в сенсомоторной системе, заканчивающееся реакцией на них в виде специфичных двигательных актов. Сенсомоторная система включает в себя сенсорные, моторные и центральные компоненты интеграции и обработки и определяется сложным взаимодействием различных зон мозга, во многом зависящих от типа стимулов и совершаемой активности. Сенсомоторная интеграция играет ключевую роль во взаимодействии человека с внешней средой, поскольку она сочетает в себе когнитивную, перцепционную и двигательную активность. Получение информации о сенсомоторной интеграции возможно путём анализа сенсомоторного

ритма ЭЭГ, который также является важной характеристикой двигательной активности и часто используется в разработке ИМК с биологической обратной связью [3–5].

Большое число исследований признают возрастные изменения в сенсомоторной интеграции важным источником информации о том, как старение влияет на функционирование мозга. Основной причиной этих изменений являются структурные и функциональные изменения в нейронной сети кортекса, являющиеся естественным следствием здорового старения. Множество исследований на базе нейровизуализации показывают возрастное снижение объёма и целостности серого и белого вещества [6], а также снижение толщины кортекса [7], что влияет на контроль движений, баланса, проприоцепции, скорости моторной реакции и рабочей памяти. Помимо этого, здоровое старение сопровождается изменениями в головном мозге на молекулярном и химическом уровнях [8].

Исследование подобных изменений сенсомоторной интеграции требует разработки эффективных методов детектирования и классификации двигательных паттернов электрической активности мозга, так как существующие способы анализа сигналов ЭЭГ, которые характеризуются сильной нестационарностью и низким соотношением сигнал/шум, имеют ряд ограничений. В частности, традиционные методы частотно-временного анализа показывают хороший результат при усреднении нескольких фрагментов записей ЭЭГ, однако их эффективность в режиме реального времени снижается, что делает невозможным применение их в ИМК. При использовании методов искусственного интеллекта (ИИ) для классификации паттернов ЭЭГ основной сложностью является высокая вариабельность эффекта как в группе, так и на уровне одного испытуемого от одной экспериментальной сессии к другой [9, 10], что значительно затрудняет детектирование значимых эффектов.

Другой проблемой классификаторов на основе ИИ является слабая интерпретируемость результатов. Таким образом, актуальной задачей является разработка новых методов анализа сигналов ЭЭГ, устойчивых к указанным выше ограничениям.

В контексте разработки методов для выделения характерных особенностей нейрофизиологических сигналов, значительный интерес представляют методы анализа сложности временных рядов. В недавних исследованиях показано, что энтропийные методы в применении к биологическим сигналам позволяют диагностировать патологические процессы, такие как расстройства сна [11], нарушения сердечного ритма [12], эпилептическая активность мозга [13] и т.д. Кроме того, хорошо известным маркером здорового старения является снижение сложности сигналов ЭЭГ состояния покоя [14]. Однако, применение энтропийных методов также связано с определёнными ограничениями. Метод фрактальной размерности, несмотря на простоту и универсальность, часто подвергается критике из-за большой чувствительности к соотношению сигнал/шум, а также узкого интервала своих значений. Последнее может привести к идентичным результатам при анализе различных сигналов [15]. Другим недостатком энтропийных методов является чувствительность к длине рассматриваемого временного ряда, что привело к разработке различных модификаций в зависимости от цели исследования.

В диссертационной работе предлагается использовать рекуррентный анализ для оценки сложности сигналов ЭЭГ, связанных сенсомоторной интеграцией при совершении движений, а также для изучения возрастных изменений путём анализа сложности сигналов ЭЭГ. Рекуррентный анализ представляет мощный инструментарий для изучения рекуррентных состояний динамических систем с помощью анализа соответствующих временных рядов. Меры рекуррентного анализа измеряют сложность системы на основе есте-

ственного свойства динамических систем возвращаться к состояниям, близким к предыдущим [16]. В последнее время наблюдается растущий интерес к рекуррентному анализу применительно к нейрофизиологическим сигналам [17, 18], во многом обусловленный его способностью обходить вышеуказанные ограничения существующих методов анализа сложности временных рядов.

Цель работы состоит в изучении особенностей сенсомоторной интеграции в мозге человека, а также возрастных изменений функционирования сенсомоторной коры мозга, выявляемым с помощью рекуррентного анализа сложности сигналов электроэнцефалограммы.

Для достижения поставленной цели были решены следующие **научные задачи**:

1. Исследовано влияние двигательной активности человека на сложность сигналов ЭЭГ, записанных во время сессии тренировки сенсомоторной интеграции. Выделены характерные особенности сложности сигналов ЭЭГ, связанных с двигательной активностью, на основе рекуррентного анализа.

2. Изучено влияние здорового старения на сложность сигналов ЭЭГ, записанных во время сессии тренировки сенсомоторной интеграции.

3. Исследованы возрастные изменения в сети функциональных связей головного мозга на разных этапах выполнения движения при помощи метода на основе машинного обучения.

4. Разработан алгоритм детектирования и классификации двигательной активности на основе мер сложности сигналов ЭЭГ, связанных с движениями.

5. Разработан способ детектирования потенциала P300 на одиночных временных рядах ЭЭГ на основе рекуррентного анализа.

Научная новизна работы соответствует паспорту специальности 1.5.2 — «Биофизика» и заключается в обнаружении характеристик электрической активности головного мозга человека, связанной с процессами сенсомоторной интеграции, включая изменения в сложности сигналов ЭЭГ во время восприятия звуковых команд и последующим выполнением движений, а также в выделении возрастной динамики этих характеристик с помощью мер рекуррентного анализа.

В данной диссертационной работе были впервые рассмотрены следующие вопросы:

1. Исследованы динамические характеристики электрической активности головного мозга человека, связанных с выполнением движений, с помощью рекуррентного анализа сигналов ЭЭГ.

2. На основе характеристик сложности сигналов ЭЭГ, связанных с процессом сенсомоторной интеграции, был разработан способ классификации движений левой и правой рукой, основанной на контралатеральности мер рекуррентного анализа, позволяющий различать два типа движений в зависимости от значений сложности сигналов ЭЭГ в разных полушариях мозга.

3. Был разработан способ детектирования вызванного потенциала P300 на основе рекуррентного времени. Показано, что предлагаемый способ детектирования позволяет выявить потенциал P300 на отдельных записях ЭЭГ в случаях, когда традиционный способ оказывается неэффективным.

4. Было выявлено влияние здорового старения на время нейронной реакции на совершение движения, заключающееся в снижении скорости возникновения связанной с событием десинхронизации μ - (8-14 Гц) и β -ритмов (15-25 Гц) с возрастом, а также следующее за ним возникновение амбидекстрии у людей пожилого возраста.

5. Была установлена зависимость между сложностью сигналов ЭЭГ в период времени, предшествующей движению, и выраженностью двигательного паттерна у молодых (25.5 ± 5.2 лет) и пожилых (65 ± 7.1 лет) испытуемых. Было показано, что сложность постстимульных сигналов ЭЭГ, посчитанная с помощью рекуррентного анализа, снижается с возрастом и связана с менее выраженной десинхронизацией μ -ритма ЭЭГ во время выполнения движений.

6. Был разработан способ восстановления сети функциональных связей головного мозга на основе искусственной нейронной сети. Показано, что выполнение движений в группе пожилых испытуемых связано с усилением связей между областями в интервалы времени, соответствующие движениям, в θ - (4-8 Гц) и μ - (8-14 Гц) диапазоне.

Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием методов и подходов, которые строго обоснованы, апробированы и широко обсуждены в современной научной литературе и при проведении научных исследований. Достоверность результатов подтверждается их соответствием современным биофизическим и нейронаучным представлениям, верификацией при статистическом тестировании, отсутствием противоречий достоверно известным результатам, а также сопоставлением различных подходов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Сигналы ЭЭГ, записанные во время выполнения человеком движений правой и левой рукой, демонстрируют значительное снижение сложности во временной интервал, соответствующий выполнению движения, причём значения мер рекуррентного анализа являются контралатеральными, то есть различными в правом и левом полушариях сенсомоторной коры мозга при движении разными руками.

2. Здоровое старение связано со снижением скорости нейронной реакции на совершаемое движение в β - (15-25 Гц) и μ -ритмах (8-14 Гц), что ведёт к развитию возрастной амбидекстрии у пожилых людей. Фаза начала движения у пожилых людей связано с всплеском нейронной активности в θ -ритме (4-8 Гц) в центральной, центрально-теменной и теменной области мозга, что указывает на различные стратегии использования когнитивных ресурсов в двух возрастных группах.

3. Сложность μ -ритма сигналов активности головного мозга в период, предшествующий движению, коррелирует с выраженностью связанной с событием десинхронизации μ -ритма (для меры детерминизма $r_{AY} = -0.7, p = 0.0002, R^2 = 0.6$, для меры энтропии рекуррентного времени $r_{AY} = 0.7, p = 0.0013, R^2 = 0.5$), причём возрастное снижение сложности сигналов ЭЭГ связано с менее выраженным двигательным частотно-временным паттерном.

4. Возникновение вызванного потенциала Р300, сопровождается увеличением сложности сигналов ЭЭГ. Мера сложности, основанная на рекуррентном времени, позволяет осуществлять детектирование потенциала Р300 на отдельных фрагментах записи ЭЭГ в реальном времени.

Научная и практическая значимость диссертационной работы заключается в следующем.

Научная значимость определяется тем, что были впервые выявлены характеристики сложности сигналов ЭЭГ во время совершения человеком движений, заключающиеся в том, что выполнение движений руками связано с подавлением случайных колебаний, характерных для фоновой активности мозга, что вызывает снижение сложности сигнала ЭЭГ в сенсомоторной коре. Впервые было установлено возрастное изменение во взаимосвязи между характеристиками сложности сигналов ЭЭГ, полученных с помощью рекур-

рентного анализа, и выраженностью десинхронизации μ -ритма, связанной с событием. В частности, показано, что здоровое старение мозга связано со снижением сложности сигналов ЭЭГ и соответствующим ослаблением частотно-временного паттерна, связанного с выполнением движения ведущей рукой, что может быть интерпретировано как возникновение возрастной амбидекстрии.

Практическая значимость обусловлена возможностью использования мер рекуррентного анализа для классификации двух типов движений с использованием сигналов ЭЭГ сенсомоторной коры мозга благодаря выраженной контралатеральности характеристик сложности электрической активности головного мозга. Данные меры могут быть использованы для создания работающего в реальном времени классификатора для управления экзоскелета. Кроме того, показана возможность детектирования потенциала R300 на отдельных фрагментах записи ЭЭГ с помощью мер рекуррентного анализа. Данные алгоритмы могут быть использованы для разработки интерфейса мозг-компьютер для нейрореабилитации двигательных функций.

Апробация работы и публикации. Результаты работы представлялись на следующих школах, семинарах и конференциях: 8th and 9th International Symposium on Recurrence Plots (2019, Берлин; 2020, Люблин), II, III, IV Международная школа молодых ученых «Динамика сложных сетей и их применение в интеллектуальной робототехнике» (DCNAIR-2018, Саратов, 2018; DCNAIR-2019, Иннополис, 2019; DCNAIR-2020, Иннополис, 2020), The 9th International Scientific Conference on Physics and Control (PhysCon2019, Innopolis, Russia, 2019), Scientific School «Dynamics of Complex Networks and their Applications» (DCNA'2021, Калининград, 2021); International Conference «Nonlinearity, Information and Robotics» (NIR-2020, Innopolis, 2020), VII, VIII, IX Симпозиум по оптике и биофотонике (SFM 2019, SFM 2020, SFM 2021,

Саратов, 2019, 2020, 2021), XXXII Всероссийская школа-семинар «Волновые явления: физика и применения» имени А.П. Сухорукова («Волны-2021»), III International Conference «Volga Neuroscience Meeting 2021» (VNM 2021, Нижний Новгород, 2021).

По результатам диссертации опубликованы 25 работ, из них 10 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в систему цитирования Web of Science и/или Scopus, 3 программы для ЭВМ и 1 патент на изобретение.

Личный вклад соискателя. Все включенные в диссертацию результаты по вынесенной в название тематике получены лично автором. Автором производилась разработка программного обеспечения для экспериментальных исследований, выбор подходов к анализу сигналов ЭЭГ, разрабатывались программы для предобработки нейрофизиологических сигналов, реализовывались методы выделения характерных особенностей сигналов. Постановка задач, обсуждение и интерпретация полученных результатов осуществлялась совместно с научным руководителем и другими соавторами совместно опубликованных работ. Экспериментальные исследования, направленные на регистрацию сигналов электрической активности мозга человека, проводились совместно с к.ф.-м.н. В.В. Грубовым и к.ф.-м.н. А.А. Бадариным.

Структура и объём работы. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения и списка литературы. Работа содержит 143 страницы текста, включая 28 иллюстраций, 6 таблиц и список литературы из 200 наименований.

Краткое содержание работы

Во введении дана общая характеристика диссертации, приведено описание современного состояния проблемы и обоснована актуальность и научная новизна работы, сформулированы цель и методы исследования, изложены научная концепция диссертации, основные результаты работы,

её практическая ценность, положения, выносимые на защиту, сведения об апробации работы и основных публикациях.

В первой главе диссертации приведён обзор современного состояния исследований сенсомоторной интеграции. Рассмотрены физиологические основы сенсомоторной интеграции. Описаны существующие представления о влиянии здорового старения на электрическую активность головного мозга. Приведено описание традиционных методов и подходов к исследованию сенсомоторной интеграции, а также их ограничения. Описан рекуррентный анализ и его преимущества перед другими известными методами анализа сигналов ЭЭГ в контексте двигательной активности и сенсомоторной интеграции.

Во второй главе диссертации приведены результаты исследования динамических свойств сигналов ЭЭГ во время выполнения движений и сенсомоторной интеграции. Подробно описан нейрофизиологический эксперимент, направленный на формирование массива данных ЭЭГ, связанных с выполнением движений по сигналу. К полученным сигналам ЭЭГ был применён рекуррентный анализ для выявления численных характеристик сложности сигналов ЭЭГ, соответствующих выполнению простых двигательных задач верхними конечностями по звуковому сигналу. Рассматриваемые меры рекуррентного анализа показали, что выполнение движения связано с билатеральным снижением сложности сигналов ЭЭГ в моторной коре головного мозга, что может указывать на уменьшение вклада случайных колебаний активности нейронов в моторном ритме (8-14 Гц). При этом, меры детерминизма и энтропии рекуррентного времени обладают достаточной чувствительностью для осуществления детектирования движений на отдельных фрагментах сигналов ЭЭГ. Помимо этого, рекуррентный анализ был применён для детектирования вызванного потенциала Р300, являющегося нейронной реакцией на

предъявляемый звуковой стимул и слабо обнаруживаемый традиционными методами на отдельных сигналах ЭЭГ. Показано, что возникновение потенциала Р300 связано с локализованным во времени увеличением сложности сигналов ЭЭГ, при этом описанный подход позволяет осуществлять детектирование на отдельных фрагментах записи ЭЭГ.

В третьей главе исследованы возрастные изменения в электрической активности головного мозга, связанной с сенсомоторной интеграцией. На первом этапе работ, был использован рекуррентный анализ в сочетании с частотно-временным анализом для выявления зависимости между сложностью сигналов ЭЭГ, записанных в предстимульный период, и выраженностью десинхронизации μ -ритма (8-14 Гц) во время совершения движений. Была обнаружена корреляция между сложностью предстимульных сигналов ЭЭГ с выраженностью десинхронизации μ -ритма, при этом для группы пожилых испытуемых характерно сочетание повышенной сложности сигналов ЭЭГ со слабой десинхронизацией μ -ритма. На втором этапе исследования были проанализированы различия в скорости нейронной реакции на совершение движений, оценённое как первый минимум десинхронизации μ -ритма во время совершения движения рукой. Скорость нейронной реакции в группе молодых испытуемых значительно выше при движении ведущей рукой, в то время как у пожилых испытуемых наблюдается одинаково сниженное значение данного параметра для обеих рук. Кроме того, выполнение движения по команде связано с повышенной активацией θ -ритма (4-8 Гц) в группе пожилых испытуемых, что может быть объяснено моделью сенсомоторной интеграцией Бланда. Полученные результаты подтверждены анализом сети функциональных связей с помощью искусственной нейронной сети, показавшим более сильную активацию связей в лобной, теменной долях и моторной коре.

В четвёртой главе описаны способы детектирования и классификации двух типов движений и вызванного потенциала Р300 с помощью рекуррентного анализа. Для проведения данного исследования был разработан дизайн нейрофизиологического эксперимента, включавшего сессию выполнения произвольных движений руками без команды. С помощью фильтра Баттерворта 5-го порядка из сигналов ЭЭГ, соответствующих выполнению движений руками, была выделена частотная компонента, соответствующая μ -ритму, после чего с помощью рекуррентного анализа были выделены характеристики сложности данных сигналов. Показано, что детектирование движений руками с помощью меры рекуррентной плотности возможна в плавающем окне, при этом выделенные характеристики сложности обладают свойством контралатеральности, что позволяет детектировать движения правой и левой рукой с использованием билатеральных сенсоров моторной коры головного мозга. Приведены результаты успешной классификации движения движения для отдельных эпох ЭЭГ. На втором этапе, был проанализирован массив сигналов ЭЭГ, записанных во время выполнения движений по команде, и описан способ детектирования вызванных потенциалов Р300 на этих сигналах при помощи меры энтропии рекуррентного времени. Описанный способ детектирования эффективен в случаях, когда форма волны ЭЭГ не показывает возникновения Р300 на отдельных отрезках сигналов ЭЭГ.

В заключении сформулированы основные результаты и выводы, полученные при выполнении данной диссертационной работы.

Глава 1

Электрическая активность головного мозга человека во время совершения движений и сенсомоторной интеграции: традиционные представления и рекуррентный анализ

1.1 Сенсомоторная интеграция

Повседневная деятельность человека связана с восприятием большого количества стимулов различной модальности, поступающих из внешней среды. Задача центральной нервной системы заключается в обработке и преобразовании этой информации в различные формы реакции, в том числе и двигательные. Процесс интеграции различных источников сенсорной информации и их преобразование в моторную реакцию называется сенсомоторной интеграцией. Сенсомоторная интеграция подразумевает сложное взаимодействие различных областей мозга в процессе когнитивной, двигательной и перцепционной активности, во многом зависящее от выполняемой задачи и состояния человека.

Сенсомоторная интеграция играет важную роль во взаимодействии человека с окружающей средой. Существует подход, согласно которому выделяют три уровня сенсомоторной интеграции [19]. На наиболее примитивном уровне, называемом медуллярным, происходит первичная ассоциация между импульсами, поступающими от кожи и мышц. На медуллярном уровне про-

исходит обработка отражающих рефлексов и базовой локомоции. Активация в структурах медуллярного уровня указывает на процессы подготовки к выполнению движения, при этом нарушения на этом уровне связаны со сниженным временем реакции у пациентов с рассеянным склерозом [20].

Субкортикальный уровень сенсомоторной интеграции отвечает за двигательный функционал спинного мозга, включающий, в основном, контроль и координацию позы. Созревание субкортикального уровня сенсомоторной интеграции связано с развитием локомоторных функций у младенцев, начинающейся через 28 дней после рождения [21]. Известно, что субкортикальные дисфункции являются одной из причин нарушения походки при болезни Паркинсона из-за важной роли субкортикальных областей мозга в сенсомоторной интеграции во время ходьбы [22]. С физиологической точки зрения, важнейшими составляющими второго уровня сенсомоторной интеграции являются вестибулярные ядра, верхнее двухолмие и ретикулярная формация, также ответственные за организацию колебательных паттернов активности мозга во время передвижения [23].

На третьем, кортикальном, уровне, происходит непосредственно обработка и преобразование сенсорной информации и её интеграция с выполнением моторных актов [23]. К кортикальному уровню относятся области мозга, ответственные за обработку как сенсорной, так и моторной информации. Изучение сенсомоторной интеграции на кортикальном уровне возможно неинвазивными техниками, такими как электроэнцефалография (ЭЭГ) [24] путём записи сигналов электрической активности коры головного мозга с поверхности кожи головы, а также магнитоэнцефалография (МЭГ) [25], путём измерения магнитных полей, создаваемых электрическими токами активности нейронов.

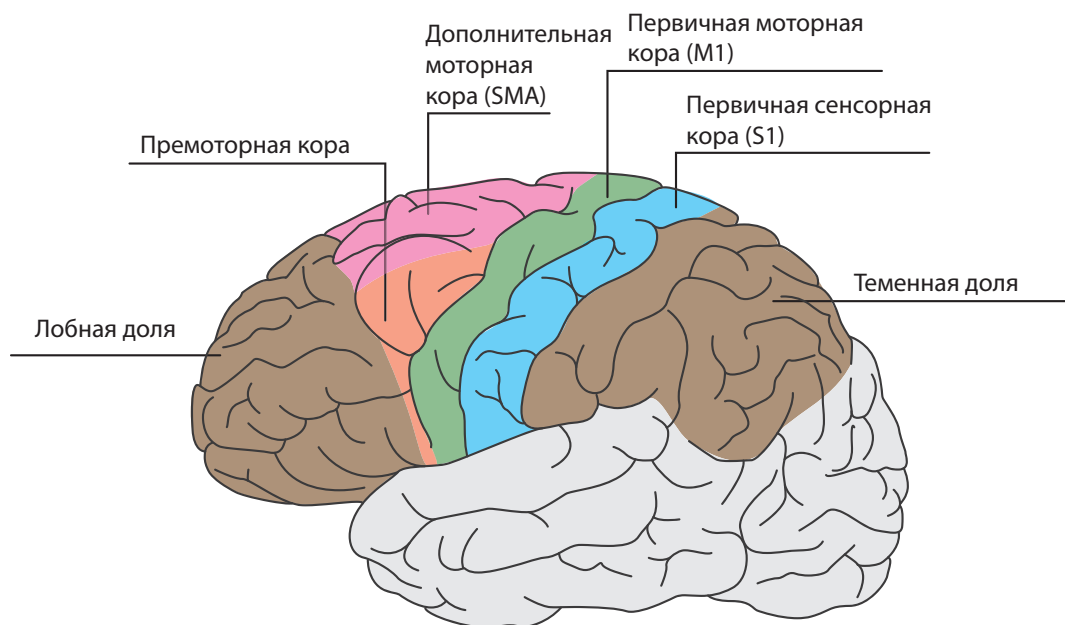


Рис. 1.1: Изображение сенсомоторной области коры головного мозга. Коричневым цветом дополнительно выделены лобная и теменная доли, также рассматриваемые в данной работе.

1.1.1 Кортикальный уровень сенсомоторной интеграции

Сенсомоторная область коры головного мозга объединяет в себе области мозга, ответственные за обработку сенсорной и моторной информации. Данное объединение включает в себя первичную и дополнительную моторную кору, первичную сенсорную кору, премоторную кору, а также подразумевает широкое взаимодействие с другими областями мозга в зависимости от выполняемой задачи. На рисунке 1.1 представлено схематическое изображение сенсомоторной коры головного мозга с дополнительно выделенными лобной и теменной долями, также связанных с сенсомоторной интеграцией.

Первичная моторная кора (primary motor cortex, далее – M1) является ключевой структурой мозга, ответственной за выполнение движений. M1 располагается в районе прецентральной извилины и представляет собой полосу агранулярной коры [26] с хорошо развитыми слоями пирамидальных и ганглионарных нейронов. Такой состав M1 определяет её высокую пластичность, или способность адаптироваться в ответ на различные виды стимуляции [27]. Синаптическая пластичность M1 человека изучается в первую очередь при

помощи неинвазивных технологий к измерению двигательных вызванных потенциалов, таких как транскраниальная магнитная стимуляция [28]. При этом, стимуляция М1 приводит к активации как кортико-спинального тракта, так и других областей мозга, вовлечённых в обработку двигательной активности человека [29]. Известно, что активация М1 связана с выполнением движения, при этом электрическая активность в этой области кортекса показывает наилучший паттерн классификации в течение 300 мс после начала выполнения движения [30].

В контексте реабилитации двигательных функций, наибольший интерес представляет связь активации М1 с двигательным обучением. Недавние исследования показали, что этот процесс является ключевым в восстановлении после инсульта [31,32]. Особенно подчёркивается связь между выполнением физических упражнений и пластичностью М1 при двигательном обучении в контексте сохранения двигательных функций при здоровом старении [33]. Отметим, что взаимодействие между первичной сенсорной корой (S1) и М1 лежит в основе способности взаимодействовать с окружающей средой, при этом сенсорные импульсы, поступающие из S1 в М1, вероятно, связаны с двигательным обучением [34].

Помимо этого известно, что М1 участвует в координации походки, подавая сигналы напрямую к мышцам [35]. В этом контексте также подчёркивается роль дополнительного моторного кортекса (supplementary motor area, далее – SMA). В отличие от М1, SMA активно участвует в обработке воображения движений [36]. Помимо этого, множество исследований выделяют роль SMA через изучение последствий неврологических расстройств и болезней и в контексте подходов к реабилитации после них. В частности, стимуляция SMA позволяет снизить количество эпизодов замирания походки при болезни Паркинсона [37].

Помимо рассмотренных выше зон кортекса, важную роль в сенсомоторной интеграции и двигательных процессах играет взаимодействие различных областей мозга. Известно, что теменная доля играет ключевую роль в принятии сенсомоторных решений и в моторном контроле [38, 39]. Известно, что лобная кора участвует в процессе подготовки к движению и во внимании [40].

1.1.2 Реальные и воображаемые движения

Традиционно, исследования нейрореабилитации связаны с изучением активности головного мозга во время воображения движений. Нейронная обработка данного типа двигательной активности во многом совпадает с выполнением реальных движений [41], при этом известно, что воображение движений позволяет ускорить процесс реабилитации после утраты моторных функций [42], а также часто используется как техника тренировки моторных навыков в спорте [43, 44]. Кроме того, детектирование нейрофизиологических паттернов, связанных с воображаемыми движениями, является широко исследуемой задачей в разработке интерфейсов мозг-компьютер для управления внешними устройствами [45–47].

В задаче исследования возрастных изменений в электрической активности сенсомоторной коры головного мозга важным представляется изучение нейронных процессов, лежащих в основе как воображаемых, так и реальных движений. Известно, что здоровое старение связано со снижением моторного контроля, точности, и скорости выполнения движений [48–50]. Однако, в исследовании [51] показано, что выполнение и воображение движений связаны с различными изменениями в нейропластичности. В частности, авторы показали, что повышенная связность билатеральной первичной моторной коры имели негативную корреляцию с качеством выполнения реальных, но не

воображаемых, движений. Это может быть связано с тем, что выполнение реальных движений может не носить компенсаторный характер, а скорее отражать общее возрастное снижение качества нейронных сигналов.

В данной диссертационной работе представлены исследования сигналов ЭЭГ, записанных во время выполнения реальных движений по сигналу. Помимо нейронной активности, связанной вы выполнением движений, исследовательский интерес представляют также процессы сенсомоторной интеграции, возникающие во время восприятия и классификации звуковой команды, а также возрастные различия в этих процессах.

1.1.3 Влияние естественного старения на сенсомоторную интеграцию

Изучение возрастных изменений соматосенсорных и моторных функций мозга обладает высокой социальной значимостью из-за негативного влияния этих изменений на качество жизни людей пожилого возраста. Среди основных причин возрастного ухудшения функционирования мозга выделяют структурные и функциональные изменения кортикальной коры, являющиеся естественным следствием здорового старения. Множество исследований на основе техник нейровизуализации продемонстрировали возрастное снижение объёма и целостности белого и серого веществ [6, 52, 53], а также истончение кортекса [7]. Данные изменения ведут к ухудшению моторного контроля [54, 55], способности к удержанию баланса и ощущения тела в пространстве [56, 57], снижению времени реакции и памяти. Однако, несмотря на то, что данные изменения являются естественными и неизбежными, существуют определённые типы вмешательства, которые способны снизить их негативное влияние [58–60].

В этом контексте, изменения в сенсомоторной системе мозга предоставляют огромное пространство для методологического разнообразия и возможностей интерпретации. Сенсомоторная система ответственна за реорганизацию поведения человека под влиянием стимулов, поступающих из внешней среды, что требует взаимодействия различных зон мозга в сложной форме, во многом зависящей от совершаемой активности. Сенсомоторная интеграция подразумевает одновременное задействование когнитивной и двигательной активности и восприятия [61]. Во множестве исследований, сенсомоторная интеграция признана одним из наиболее ценных источников информации о том, как здоровое старение влияет на функционирование мозга [62–64].

Одним из способов изучения сенсомоторной интеграции является анализ особенностей сенсомоторного ритма (μ -ритм, 8-14 Гц). Значительный объём исследований посвящён разработке интерфейсов мозг-компьютер для детектирования и модуляции сенсомоторного ритма в процессе тренировки [2]. Тренировка μ -ритма часто рассматривается в качестве ценного вклада в реабилитацию после инсульта и возрастных неврологических заболеваний [65–67]. Идея основана на известной способности головного мозга перестраиваться во время целенаправленной активации требуемых зон в ходе экспериментов с дизайном, специально разработанным для текущей задачи [68, 69]. Тренировка сенсомоторной интеграции также может быть организована в виде комбинации стимулов (звуковых, визуальных или тактильных) и двигательной активности. Выполнение двигательных задач, координируемых стимулами, связано со сложной активацией долей мозга, отвечающих за рабочую память, обработку внешних стимулов, принятие решений и моторную активность [70]. К примеру, авторы [71] продемонстрировали, что тренировка сенсомоторной интеграции способно улучшить результаты выполнения испытуемыми сложного задания по поиску цели с помощью джойстика за

счёт тренировки контроля μ -ритма. Авторам другого исследования удалось улучшить контроль баланса у пациентов с болезнью Паркинсона с помощью тренировки сенсомоторной интеграции [72]. Возвращаясь к теме здорового старения, с помощью тренировки сенсомоторной интеграции удалось выделить возрастные различия в кортикальной реакции на простимулированные двигательные акты, в частности, различия в функциональной связности сенсомоторной коры в состоянии покоя до и после тренировки [73].

1.2 Традиционные подходы к изучению двигательной активности и сенсомоторной интеграции

1.2.1 Частотно-временной анализ

Сигналы ЭЭГ имеют сложную нестационарную структуру и состоят из множества частотных компонент, среди которых выделяют θ – (4-8 Гц), α – (8-12 Гц) и β -диапазоны (14-25 Гц) как связанные с сенсомоторной интеграцией. Частотно-временной анализ позволяет корректно выделить вклад каждой компоненты в процессы, связанные с обработкой двигательной активности человека, в форме характеристики спектральной энергии сигнала.

Поскольку при анализе частотно-временной структуры сигналов ЭЭГ наибольший интерес представляют изменения спектральных характеристик во времени, то наиболее популярными методами являются оконное преобразование Фурье [74] и непрерывное вейвлетное преобразование [75]. Результатом спектрального анализа сигналов ЭЭГ является спектр мощности, отражающий частотный состав анализируемого фрагмента сигнала [76].

Оконное преобразование Фурье (short-time Fourier transform, далее – STFT) было введено для отслеживания временной динамики частотного состава различных сигналов. Классическое дискретное преобразование Фурье

является мощным инструментом для представления оригинального сигнала в частотном домене, но не предоставляет информации об изменениях частотной составляющей сигнала во времени. STFT позволяет обойти это ограничение, выполняя интегрирование анализируемого временного ряда в пределах некоторого диапазона, или окна. Однако, результаты STFT значительно зависят от выбора размеров окна: слишком маленькое окно приводит к увеличению точности временной локализации частотного состава, однако при этом снижается разрешение в частотном диапазоне [77, 78]. В то же время, STFT часто выделяется как более предпочтительный метод для использования в задачах, требующих быстрых вычислений спектральных характеристик сигнала. В частности, в недавних исследованиях, SFTF было применено для детектирования высокочастотных характеристик эпилептической активности на сигналах ЭЭГ [79–81].

В качестве альтернативы SFTF, для определения частотно-временных характеристик нейрофизиологических сигналов применяется непрерывное вейвлетное преобразование, представляющее собой скользящую кросс-корреляцию между анализируемым сигналом и некоторым семейством вейвлетов [82]. Результатом непрерывного вейвлетного преобразования является свёртка исследуемого временного ряда (функции) с двухпараметрической вейвлетной функцией:

$$W(s, t_0) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \psi_{s, t_0}^*(t) dt \quad (1.1)$$

Здесь, параметр s является временным масштабом вейвлетного преобразования, определяющим ширину вейвлета во времени, а функция $\psi_{s, t_0}(t)$ является материнским вейвлетом. Для анализа нейрофизиологических данных, наиболее часто применяется материнский вейвлет Морле:

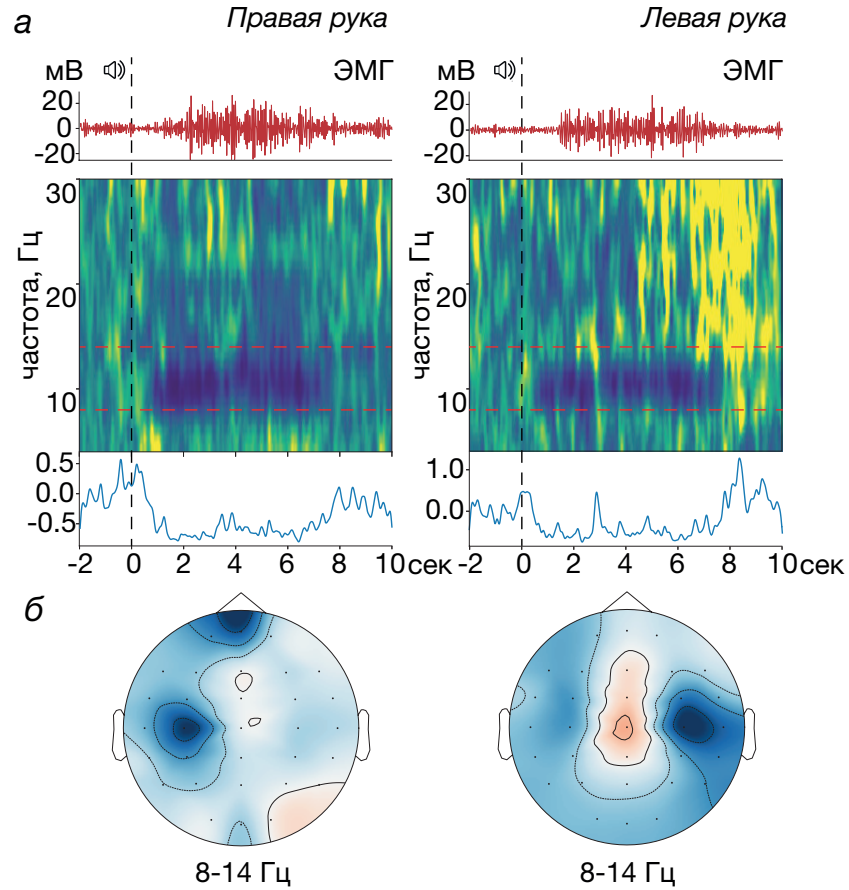


Рис. 1.2: (а) – усреднённая вейвлетная поверхность, рассчитанная по отрезкам сигналов ЭЭГ, соответствующим выполнению движения руками, для сенсоров *C3* (для правой руки) и *C4* (для левой руки). Чёрной вертикальной пунктирной линией отмечен момент времени, соответствующий предъявлению звукового сигнала для совершения движения. Красные горизонтальные пунктирные линии выделяют частотный диапазон μ -ритма (8-14 Гц). В нижнем ряду представлена временная зависимость вейвлетной энергии μ -ритма; (б) – изображение вейвлетной энергии μ -ритма, усреднённой по временному диапазону 2-6 секунд, на поверхности головы.

$$\psi(\eta) = \pi^{-1/4}(e^{i\omega_0\eta} - e^{-\omega_0^2/2})e^{-\eta^2/2}, \quad (1.2)$$

где ω_0 – это параметр вейвлета.

Основным преимуществом вейвлетного преобразования, особенно важным при анализе сложных нестационарных сигналов, является эффект масштабирования, заключающийся в изменении спектрального разрешения в соответствии с масштабом [83]. В контексте анализа сенсомоторной интеграции, важнейшим примером применения непрерывного вейвлет-

преобразования синхронизации/десинхронизации, связанной с событием (event-related synchronization and desynchronization, далее – ERD/ERS). ERD/ERS выражается в снижении или увеличении спектральной энергии частотных ритмов ЭЭГ, связанное с соответствующим снижением или увеличением синхронизации активности отдельных групп нейронов [84]. Связь ERD/ERS с двигательной активностью человека, как реальной, так и воображаемой, была исследована в ранних работах Герта Пфуртшеллера, который показал, что колебательная активность нейронов в α - и β -диапазонах показывает характерные паттерны, связанные с сенсомоторной интеграцией [85]. В частности, характерным индикатором двигательной активности является контралатеральная ERD в μ - и β -диапазонах сенсомоторной области, возникающая перед и во время совершения движений, с последующей ERS активности нейронов [85,86]. На рисунке 1.2(а) изображен пример усреднения вейвлетной поверхности для сигналов ЭЭГ, записанных сенсором СЗ, длиной 12 секунд, соответствующих движению правой рукой. Дизайн экспериментального исследования, в ходе которого были получены данные сигналы ЭЭГ, подробно описан в разделе 2.3 главы 2. Начальный момент времени $t = 0$ с, отмеченный вертикальной пунктирной линией, соответствует моменту предъявления звуковой команды для выполнения движения. Видно, что после звукового сигнала происходит уменьшение вейвлетной энергии сигнала ЭЭГ в частотном диапазоне, соответствующему диапазону μ -ритма. При этом ERD μ -ритма сохраняется до завершения выполнения двигательного задания и затем восстанавливается до прежнего уровня. Помимо этого, на рисунке 1.2(б) видно, что выполнение движения руками связано с активацией сенсомоторной области в полушариях, противоположных совершаемому движению (контралатеральность).

1.2.2 Сетевой анализ

Сеть функциональных связей головного мозга определяется как наличие временной корреляции между показателями активности, регистрируемыми из пространственно распределенных областей мозга [87]. Для анализа сети функциональных связей было разработано огромное количество методов, большинство из которых сосредоточено на синхронизации различных ритмов мозга, связанных с когнитивной и двигательной активностью [88, 89]. Топология таких сетевых изменений зависит от вида деятельности человека и позволяет получить оценку активности нейронов головного мозга, лежащей в основе таких видов деятельности, как когнитивная нагрузка [90], рабочая память [91] и обучение новым навыкам [92]. Кроме того, структурные изменения в функциональных связях сенсомоторной коры связаны с процессами моторного обучения [93] и считаются важным индикатором для применения в интерфейсах мозг-компьютер [94, 95].

Понятие о нормальных паттернах сети функциональных связей широко применяются в качестве диагностического инструмента для различных неврологических расстройств. Существуют исследования, подтверждающие, что атипичная сеть функциональных связей может указывать на расстройство аутистического спектра [96], болезнь Альцгеймера [97, 98], депрессию и рассеянный склероз [99, 100]. Более того, сеть функциональных связей чувствительна к возрастным изменениям мозга [101] и предоставляет особенно ценные данные о физическом и когнитивном здоровье в пожилом возрасте [102, 103].

В контексте диагностики особый интерес вызывают крупномасштабные сети мозга. Взаимодействия между удаленными областями мозга отражают реакцию нейронов на когнитивную и двигательную активность человека. Например, лобно-теменная область обрабатывает рабочую память, внимание

и когнитивный контроль. Двигательная активность, включая воображение движений, инициацию движения и планирование, связана с сенсомоторной системой. Нарушения нормального крупномасштабного паттерна функциональной связности часто рассматриваются как маркер неврологических расстройств.

В зависимости от целей исследования, анализ сети функциональных связей может проводиться на уровне сенсоров и на уровне источников. В первом случае, восстановление сети функциональных связей происходит с использованием сигналов ЭЭГ/МЭГ, при этом расположение узлов задаётся в соответствии с расположением пикущих сенсоров на поверхности кожи головы. При этом, существенным ограничением является проблема наложения поля, заключающаяся в том, что активность одного источника могут записывать несколько сенсоров одновременно, что затрудняет интерпретацию полученных мер связности [104]. Реконструкция сети функциональных связей на уровне источников позволяет обойти проблему наложения поля путем восстановления источников в областях мозга, связанных с рассматриваемой активностью, по динамике временных рядов МЭГ или ЭЭГ.

Широко исследуемым показателем здорового или патологического функционирования головного мозга является топология сети функциональных связей в состоянии покоя. В частности, перестроение сети функциональных связей до и после тренировки сенсомоторной интеграции указывает на процесс моторного обучения [93, 105]. При этом, функциональная связность состояния покоя может выступать предиктором возрастных изменений путём оценки способностей к моторному обучению [106].

Говоря о возрастных изменениях, наиболее широко обсуждаемым паттерном формирования сетей функциональных связей является компенсаторный механизм, проявляющийся как при здоровом старении, так и на фоне

патологий. Компенсаторный механизм проявляется как повышенная активация отдельных областей мозга во время выполнения когнитивных и двигательных задач в сравнении с контрольной группой [107] и указывает на снижение эффективности использования ресурсов мозга с возрастом [108].

1.2.3 Нелинейные методы анализа

Электрическая активность головного мозга отражает сложные нелинейные процессы и может изучаться как поведенческая характеристика динамической системы. Большая группа исследований посвящена динамическим свойствам ЭЭГ, отражающим изменения поведения мозга при здоровом старении. В этом контексте особый интерес представляют исследования сложности ЭЭГ, которые отражают текущее динамическое состояние временного ряда ЭЭГ, а также обнаруживают переходы от периодического к хаотическому поведению и наоборот [109]. В частности, энтропийные оценки сложности дают представление о различных патологических процессах, таких как нарушения ЭЭГ сна [11] и сердечного ритма [12], эпилептическая активность головного мозга [110] и других изменений. Снижение сложности ЭЭГ в состоянии покоя является хорошо зарекомендовавшим себя маркером здорового старения [14]. Помимо этого, в работе [111] авторы показывают, что реакция ЭЭГ на изменение условий окружающей среды с возрастом ослабевает на основе анализа сложности в состоянии с открытыми и закрытыми глазами. Помимо энтропийных методов, для анализа нейрофизиологических сигналов также применяется метод фрактальной размерности, оценивающий степень самоподобия временных рядов во всех его масштабах [112]. Метод фрактальной размерности был использован для выделения биомаркеров общего депрессивного расстройства [113] и изучения возрастных изменений в сложности сигналов ЭЭГ у пациентов с эпилепсией [114].

Однако методы, основанные на энтропии, имеют определенные ограничения. Например, методы фрактальной размерности, несмотря на их простоту и универсальность, часто подвергаются критике за чувствительность к зашумленности сигнала и узкий интервал значений, что может приводить к одинаковым результатам для разных сигналов [15]. С другой стороны, известно, что энтропийные методы чувствительны к длине временных рядов [115], что привело к разработке нескольких модификаций в зависимости от цели исследования [116,117]. Все эти методы в существующем виде удовлетворяют большинству требований современных исследований ЭЭГ. Однако применение новых методов также важно для улучшения физиологической интерпретации сложности сигналов мозга.

1.3 Выводы к Главе 1

В данной главе диссертационной работы приведён обзор современного состояния науки в контексте исследований сенсомоторной интеграции. На основе представленного обзора литературы были сделаны следующие выводы:

1. Сенсомоторная интеграция, являясь сложным процессом взаимодействия сенсорной и моторной систем мозга, является источником ценной информации о здоровом функционировании кортикальной сети мозга, а также о возрастных изменениях в когнитивных и моторных функциях.
2. Традиционные методы анализа электрической активности мозга, связанной с сенсомоторной интеграцией, обладают рядом ограничений. В частности, методы частотно-временного анализа, широко применяемые для выделения паттернов синхронизации/десинхронизации частотных ритмов сигналов ЭЭГ, показывают хорошие результаты на усреднённых данных. Методы восстановления функциональных связей, при приме-

нении к данным неинвазивной ЭЭГ, подвергаются воздействию эффекта наложения поля, что снижает точность полученных результатов. В случае с методами нелинейного анализа сигналов, существенные ограничения связаны с природой самих сигналов ЭЭГ, а также с длиной анализируемых временных рядов.

3. Большинство исследований двигательной активности связано с анализом электрических сигналов мозга во время воображения движений. Однако, исследование нейронной реакции на реальные движения представляет большой исследовательский интерес в контексте изучения влияния здорового старения и развития паталогических расстройств.

Таким образом, существует необходимость развития новых методов анализа сигналов электрической активности головного мозга во время выполнения реальных движений и сенсомоторной интеграции. В контексте анализа возрастных изменений в функционировании головного мозга, сенсомоторная интеграция представляет значительный интерес, поскольку в основе данного механизма лежит сложное сочетание сенсорных, моторных и когнитивных функций. Анализ этих механизмов способен дать целостную картину о влиянии здорового старения на активность кортикальной сети мозга.

Глава 2

Рекуррентный анализ сигналов ЭЭГ во время совершения движений

2.1 Введение

Детектирование активности головного мозга, связанной с выполнением движений, на основе неинвазивной технологии записи электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в рамках разработки интерфейсов мозг-компьютер (ИМК) является активно обсуждаемой темой во многих областях науки. Данная тема пользуется особым интересом в контексте нейрореабилитации и контроля внешними устройствами с использованиями ИМК-технологий. Традиционные методы для выделения характеристик сигналов ЭЭГ, связанных с выполнением движений, такие как методы пространственной фильтрации и частотно-временного анализа, позволили выделить нейрофизиологический паттерн, называемый десинхронизацией, связанной с событием (event-related desynchronization, ERD). При выполнении движений, ERD может быть обнаружена на сигналах ЭЭГ, отфильтрованных в диапазоне μ -ритма (8-14 Гц) и записанных сенсорами, расположенными над сенсомоторной корой головного мозга.

Однако, существует проблема обнаружения нейрофизиологических двигательных паттернов, связанная с большой изменчивостью сигналов ЭЭГ как в группе, так и на уровне одного субъекта от эксперимента к эксперименту. Помимо этого, свойственные для сигналов ЭЭГ нестационарность

и низкое соотношение сигнал-шум затрудняют детектирование и классификацию двигательных паттернов на отдельных отрезках сигналов ЭЭГ. В связи с этим, существует необходимость разработки новых методов, позволяющих обходить данные ограничения и осуществлять детектирование и классификацию двигательных событий на отдельных сигналах электрической активности головного мозга.

В данной главе диссертационной работы приводится способ выделения характеристик активности головного мозга при выполнении движений на основе анализа сложности сигналов ЭЭГ. В частности, применяется рекуррентный анализ (recurrence quantification analysis, RQA) для анализа характеристик сложности сигналов ЭЭГ, записанных набором из девяти сенсоров сенсомоторной коры мозга и отфильтрованных в диапазоне μ -ритма.

2.2 Рекуррентный анализ

2.2.1 Свойство рекуррентности динамических систем

Рекуррентность является фундаментальным свойством динамических систем, которое подразумевает повторение системой своих состояний во времени. Понятие рекуррентности следует из теоремы Анри Пуанкаре о возвращениях, сформулированной им в 1890 году [118]. Согласно теореме Пуанкаре, динамическая система, спустя достаточно большой, но конечный промежуток времени, возвращается в состояние, близкое к своему начальному (для непрерывных систем) или точно совпадающему с ним (для дискретных систем). Существует также альтернативная формулировка теоремы:

Для каждого измеримого множества $A \subset X$ справедливо :

$$\mu(x \in A : T^n x \in A) = \mu(A), \tag{2.1}$$

где $T : X \rightarrow X$ – преобразование пространства X с конечной мерой μ , $n \geq N$, и N – некоторое натуральное число [119].

Эквивалентно утверждение, что точка x является рекуррентной, если для каждой окрестности V этой точки выполняется $T^n x \in V$ для некоторого $n > 0$ [120].

Описанное Пуанкаре свойство рекуррентности динамических систем легло в основу рекуррентных диаграмм (РД). РД были предложены в 1987 году в исследовании Eckman et al. [121] в качестве графического инструмента для измерения постоянства динамических систем во времени. РД представляют собой визуализацию рекуррентных состояний системы и способны анализировать фазовые траектории, представленные в многомерном пространстве, трудно поддающиеся изучению другими методами. РД определяется как:

$$R_{i,j}(\epsilon) = \Theta(\epsilon - \|\bar{\mathbf{x}}_k(t_i) - \bar{\mathbf{x}}_k(t_j)\|), \quad (2.2)$$

где $i, j = 1, \dots, T - 2\tau$ – точки во времени, N – количество рассматриваемых состояний системы x_i , $\|\cdot\|$ – норма, и Θ – функция Хевисайда. В данной формуле, норма определяет размер и форму окрестности для каждой рассматриваемой точки. Как правило, для подсчёта РД используют L_2 , или Евклидову норму, определяемую Евклидовым расстоянием между парой векторов [122].

Параметр ϵ из формулы 2.2.1 является рекуррентным порогом, определяющим ширину окрестности с центром в точке x_i , входящие в которую точки считаются рекуррентными точке x_i . Значение ϵ является ключевым параметром построения РД, от которого зависит адекватность представления рекуррентных свойств изучаемых временных рядов. Классическим методом определения значения ϵ является «правило большого пальца», согласно которому оно не должно превышать 10% от среднего или максимального диаметра фазового пространства [123–125]. Согласно альтернативному подходу, ϵ должен быть в 5 раз больше стандартного отклонения шума в анализируемых временных рядах, т.е. $\epsilon > 5\sigma$ [126]. Среди недостатков данных методов

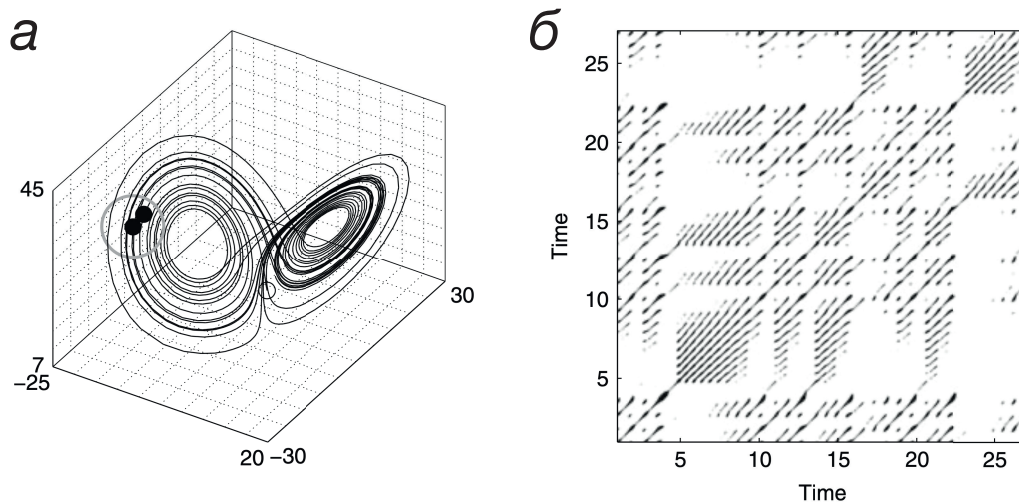


Рис. 2.1: (а) – сегмент фазовой траектории системы Лоренца; (б) – соответствующая ему рекуррентная диаграмма. Рисунок взят из работы [122].

является сильная зависимость результата от выбора параметров вложения, что значительно снижает устойчивость результатов рекуррентного анализа. Авторы работы [127] предложили способ выбора рекуррентного порога на основе определённого персентиля попарного распределения расстояний, посчитанного в соответствии с выбранной нормой. Такой подход не только учитывает форму этого распределения, но и позволяет снизить влияние выбранных параметров вложения, что является существенным преимуществом при анализе таких нестационарных данных, как ЭЭГ.

Пример построения рекуррентной диаграммы для сегмента фазовой траектории системы Лоренца из книги Webber et al. [122] показан на рисунке 2.1. На сегменте фазовой траектории, изображённом на рисунке 2.1(а) чёрными точками обозначены части траектории $\bar{\mathbf{x}}_k(t)$ в моменты времени i и j , попадающие в окрестность друг друга, обозначенную серым кругом. При этом, соответствующий элемент матрицы с индексом (i, j) принимает значение 1 и обозначается на рекуррентной диаграмме на рисунке 2.1(б) чёрной точкой.

Как видно на рисунке 2.1(б), рекуррентные и нерекуррентные точки в РД образуют структуры, численный анализ которых позволяет получить представление о динамических свойствах анализируемых временных рядов. Выделяют три группы таких структур:

- одиночные рекуррентные точки, соответствующие редко повторяющимся состояниям, сохраняющимся на короткое время. РД, состоящие из изолированных рекуррентных точек, характерны для временных рядов со значительными колебаниями или высоким уровнем шума.
- «чёрные» диагональные линии, означающие, что два фрагмента фазовой траектории двигались параллельно друг другу в течение времени, равному длине линии. Присутствие большого количества диагональных линий на РД говорит о высокой периодичности и предсказуемости анализируемого процесса с большим количеством рекуррентных состояний.
- «чёрные» вертикальные (или горизонтальные) линии иллюстрируют временной интервал, в течение которого состояние системы либо не изменялось, либо изменялось очень медленно. Подобное поведение соответствует ламинарным состояниям, или состояниям перемежаемости.

Помимо этого, в контексте рекуррентного анализа, важной характеристикой процесса является рекуррентное время или временной интервал, необходимый для возвращения фазовой траектории в окрестность прежде посещённого состояния. Оценить рекуррентное время на РД можно с помощью вертикальных (горизонтальных) «белых» линий, которые являются визуальным представлением временного интервала между двумя рекуррентными состояниями [128].

Рекуррентный анализ был предложен для получения объективной оценки характеристик изучаемой системы на базе соответствующего РД.

RQA широко применяется для анализа климатических данных [129], в естественных и технических науках [130, 131], для обработки естественного языка [132] и в других сферах науки. В последнее время наблюдается развивающаяся тенденция применения RQA для обработки биологических сигналов. В частности, меры RQA продемонстрировали преимущество перед частотным анализом при выявлении патологических состояний на ЭЭГ, таких как ранние стадии расстройств аутистического спектра [17], рассеянный склероз [133] и стрессовые состояния [134]. При этом, основным преимуществом использования RQA для анализа нейрофизиологических сигналов является возможность интерпретации сложности системы с точки зрения понятий статистической физики и нелинейной динамики.

2.2.2 Количественные меры рекуррентного анализа

Для получения численных характеристик этих режимов и оценки сложности сигналов ЭЭГ во время выполнения движений, были проанализированы «чёрные» диагональные линии и «белые» вертикальные линии в рекуррентных диаграммах при помощи мер детерминизма и энтропии рекуррентного времени.

Мера детерминизма (determinism, далее – DET) была введена для количественной оценки «чёрных» диагональных линий:

$$DET = \frac{\sum_{l=l_{min}}^N lP(l)}{\sum_{l=1}^N lP(l)} \quad (2.3)$$

Мера DET представляет собой отношение количества точек РД, состоящих в диагональных линиях (при этом $l_{min} = 2$ – минимальная рассматриваемая длина диагональной линии) к общему количеству рекуррентных точек РД. Значение меры DET указывает на характер динамического режи-

ма в рассматриваемой системе: чем больше полученное значение, тем более регулярный характер имеет анализируемый временной ряд. В уравнении 2.3 параметр $P(l)$ означает гистограмму диагональных линий длины l :

$$P(l) = \sum_{i,j=1}^N (1 - R_{i-1,j-1})(1 - R_{i+l,j+l}) \prod_{k=0}^{l-1} R_{i+k,j+k}. \quad (2.4)$$

Мера энтропии рекуррентного времени (recurrence time entropy, далее - RTE) основана на численном анализе вертикальных «белых» линий:

$$RTE = -\frac{1}{\ln T_{max}} \sum_{t_w=1}^{T_{max}} p(t_w) \ln p(t_w), \quad (2.5)$$

где $p(t_w) = h(t_w) / \sum_{t_w} h(t_w)$ – вероятность встретить «белую» вертикальную линию длины t_w , $h(t_w)$ – гистограмма рекуррентных времён, полученных из рекуррентной диаграммы, и T_{max} – самая длинная «белая» вертикальная линия. Мера RTE использует в своей основе понятие энтропии Шеннона и отражает переход рассматриваемой системы из регулярного в хаотическое состояние и наоборот [127]. Упорядоченный и регулярный процесс выражается в низких значениях RTE, в то время как хаотичный процесс характеризуется большим количеством различных рекуррентных времён, что увеличивает их распределение $h(t_w)$ и, соответственно, увеличивает значение RTE.

2.3 Дизайн экспериментального исследования

Дизайн экспериментального исследования был одобрен комиссией по этике БФУ имени И. Канта. Все экспериментальные работы проведены в соответствии с Хельсинской Декларацией [135].

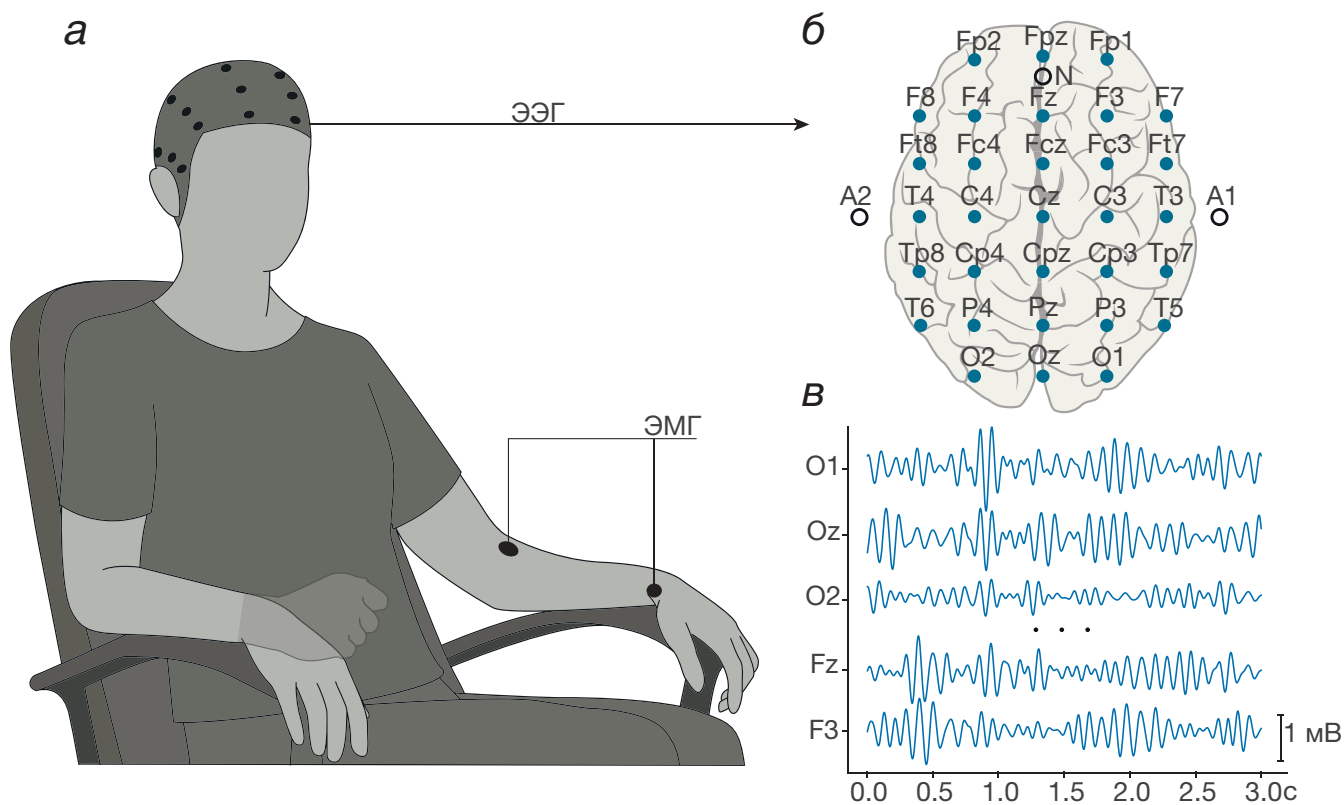


Рис. 2.2: (а) – иллюстрация процедуры экспериментального исследования; (б) – международная схема расстановки ЭЭГ-электродов «10-20», примененная в ходе данного исследования; (в) – пример сигналов ЭЭГ, отфильтрованных в диапазоне μ -ритма (8-14 Гц) в ходе выполнения движения правой рукой.

2.3.1 Характеристика испытуемых

В экспериментальных исследованиях приняли участие 24 испытуемых двух возрастных групп: 11 пожилых (группа ЕА, средний возраст 65 ± 7.1 SD, 4 женщины и 7 мужчин) и 13 молодых (группа YA, средний возраст 25.5 ± 5.2 SD, 4 женщины и 8 мужчин). Все испытуемые были правшами и не имели диагностированных опухолей мозга, черепно-мозговых травм и инсультов, и прочих неврологических состояний, которые могут повлиять на запись ЭЭГ. Все участники подписали информированное согласие на проведение эксперимента.

2.3.2 Оборудование для записи нейрофизиологических данных

Электрическая активность мозга испытуемых записывалась с помощью неинвазивного электроэнцефалографа-регистратора «Энцефалан ЭЭГР-19/27» (производство Медиком МТД, г. Таганрог, Российская Федерация). Регистрация производилась с использованием 31 хлоридсеребрянного чашечкового электрода (Ag/AgCl), расположенных в соответствии с расширенной системой расстановки электродов «10-20» [136]. Схема расстановки показана на рисунке 2.2(б). Два референсных электрода A1 и A2 были закреплены на мочках ушей, электрод для заземления N был закреплён на лбу в районе линии роста волос. Закрепление электродов на поверхности кожи головы производилось с помощью электродной пасты «TEN-20» (Weaver and Company, Колорадо, США).

Помимо этого, в ходе эксперимента были записаны сигналы электромиограммы (ЭМГ) с использованием того же оборудования. На каждую руку было установлено два ЭМГ-сенсора: один референсный (в районе сухожилия на запястье) и один пищущий (на длинную ладонную мышцу), как показано на рисунке 2.2(а). Сигналы ЭМГ были использованы для определения точного времени начала и окончания выполнения движения, а также для определения периодов времени, соответствующих пост-стимульной и предвигательной активности.

Сигналы ЭЭГ и ЭМГ были записаны с частотой дискретизации 250 Гц. В ходе эксперимента, электрический импеданс сигналов ЭЭГ был выдержан на уровне 2-5 кОм. Примеры сигналов ЭЭГ, записанных во время эксперимента, показаны на рисунке 2.2(в).

2.3.3 Процедура эксперимента

Во время прохождения эксперимента, испытуемые располагались в удобном кресле, положив руки ладонями вверх на подлокотники или на стол, стоящий перед ними, как показано на рисунке 2.2(а). Процедура тренировки сенсомоторной интеграции заключалась в $N = 60$ повторений двигательных задач двух типов (по 30 повторений на каждый тип задачи) в соответствии с подаваемой звуковой командой. Участники эксперимента были проинструктированы совершать движение рукой в соответствии с поданной командой:

- длинный звуковой сигнал (750 мс): сжатие кисти правой руки в кулак;
- короткий звуковой сигнал (250 мс): сжатие кисти левой руки в кулак.

Звуковой сигнал имел частоту 1000 Гц и воспроизводился с громкостью 60 Дб. Динамики для предъявления команд были расположены на столе перед испытуемым на расстоянии около 80 см.

Временной график эксперимента представлен на рисунке 2.3(а). Перед началом каждого эксперимента производилась запись активности мозга в состоянии покоя, в ходе которой испытуемые были проинструктированы сидеть с открытыми глазами в течение 5 минут, по возможности исключить двигательную активность и не фокусироваться на каких-либо конкретных мыслях. За записью фоновой активности следовала активная стадия эксперимента. После звуковой команды, испытуемые удерживали кулак в сжатом положении до подачи второго звукового сигнала такого же типа, после которой нужно было расслабить руку и ожидать следующей звуковой команды. Временной интервал между двумя командами одного типа и длительность паузы между двумя разными командами назначался случайным образом для каждого из N повторений в интервале [4,5] с и [6,8] с, соответственно (см. рисунок 2.3(б)).

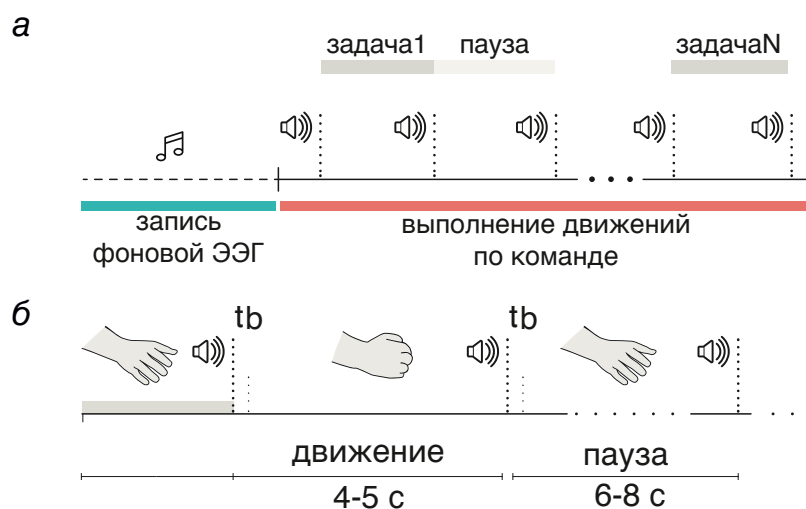


Рис. 2.3: (а) – временной график экспериментального исследования; (б) – временной график одной двигательной задачи. Здесь пунктирными линиями, обозначенными t_b , отмечены моменты предъявления звукового сигнала о начале выполнения движения.

2.3.4 Предварительная обработка массива данных ЭЭГ

Прежде чем приступить к рекуррентному анализу полученного массива данных, сигналы ЭЭГ прошли несколько этапов предварительной обработки.

Сетевые помехи в записанном массиве данных ЭЭГ были удалены режекторным фильтром с центральной частотой 50 Гц. Также данные прошли фильтрацию полосовым фильтром Баттерворта 5-го порядка в диапазоне 1-100 Гц [137] с целью удаления низкочастотных артефактов. Для удаления глазодвигательных и кардио-артефактов был применён анализ независимых компонент [138].

Отфильтрованные сигналы ЭЭГ были разделены на 60 эпох в соответствии с протоколом эксперимента. Каждая эпоха соответствовала одному повторению двигательной задачи и имела продолжительность 18 с, включая 6 с до предъявления первого аудиостимула и 12 с после него.

2.3.5 Рекуррентный анализ сигналов ЭЭГ, соответствующих выполнению движений

В рамках исследования, описанного в данной главе, меры RTE и DET были посчитаны для каждой рекуррентной матрицы, соответствующей одной эпохе, в плавающем окне шириной 750 точек (3 с) и с шагом 20 точек (0.08 с). Пример временных рядов для одной эпохи показан на рисунке 2.4(г). Получившиеся временные ряды $DET(t)$ и $RTE(t)$ были скорректированы на предстимульную активность (3 с до звукового сигнала) и усреднены по эпохам:

$$\begin{aligned}\Delta DET(t) &= DET(t) - DET_{bckg}, \\ \Delta RTE(t) &= RTE(t) - RTE_{bckg},\end{aligned}\tag{2.6}$$

где DET_{bckg} и RTE_{bckg} являются значениями DET и RTE , усреднёнными по фрагменту записи сигнала ЭЭГ длиной в 3 с, предшествующему звуковому сигналу.

2.4 Статистический анализ

Для валидации полученных научных результатов были применены различные техники статистического анализа. При статистическом анализе данных ЭЭГ, из-за их пространственно-временной структуры существует необходимость проверки огромного количества пар данных типа (сенсор, время). Отсюда возникает проблема множественных проверок гипотез (multiple comparisons problem, далее – MCP), связанная с невозможностью контролировать уровень групповой вероятности ошибки первого рода (family-wise error rate, далее – FWER) из-за большого количества статистических проверок. Для решения проблемы MCP возникает необходимость применять различные методы контроля FWER.

В контексте анализа данных ЭЭГ, одной из наиболее эффективных техник решения МСР является непараметрическое статистическое тестирование, описанное в работе [139] в применении к многоканальным данным МЭГ и ЭЭГ. При непараметрическом тестировании, параметры вероятностного распределения анализируемой выборки не рассматриваются, что позволяет применять их при работе с неоднородными данными. В работе [139] для анализа данных ЭЭГ предлагается метод основанный на случайных перестановках, суть которого заключается в следующем:

1. из выборки данных ЭЭГ, соответствующей анализируемому условию, рассчитывается значение статистики $H_0(x_1, x_2, \dots, x_n)$ где x_i – характеристика сигнала ЭЭГ (значение вольтажа сигнала в момент времени i);
2. производится случайное разделение данных из рассматриваемой выборки путём случайной перестановки характеристик x_i . Рассчитывается та же статистика H_1 выборки после случайной перестановки. Данный шаг повторяется N раз для получения гистограммы статистических тестов;
3. рассчитывается p -значение как доля случайных перестановок, при которых значение статистики H_1 было больше значения наблюдаемой статистики H_0 .

Если p -значение, полученное на шаге 3, меньше значения критического альфа-уровня, то делается вывод о присутствии статистически значимого эффекта в тестируемой выборке данных.

При анализе сигналов ЭЭГ в данной диссертационной работе использовались кластерные статистические тесты [140] на основе случайных перестановок для анализа как зависимых так и независимых выборок в пространственно-временном, пространственно-частотном и частотно-временном доменах.

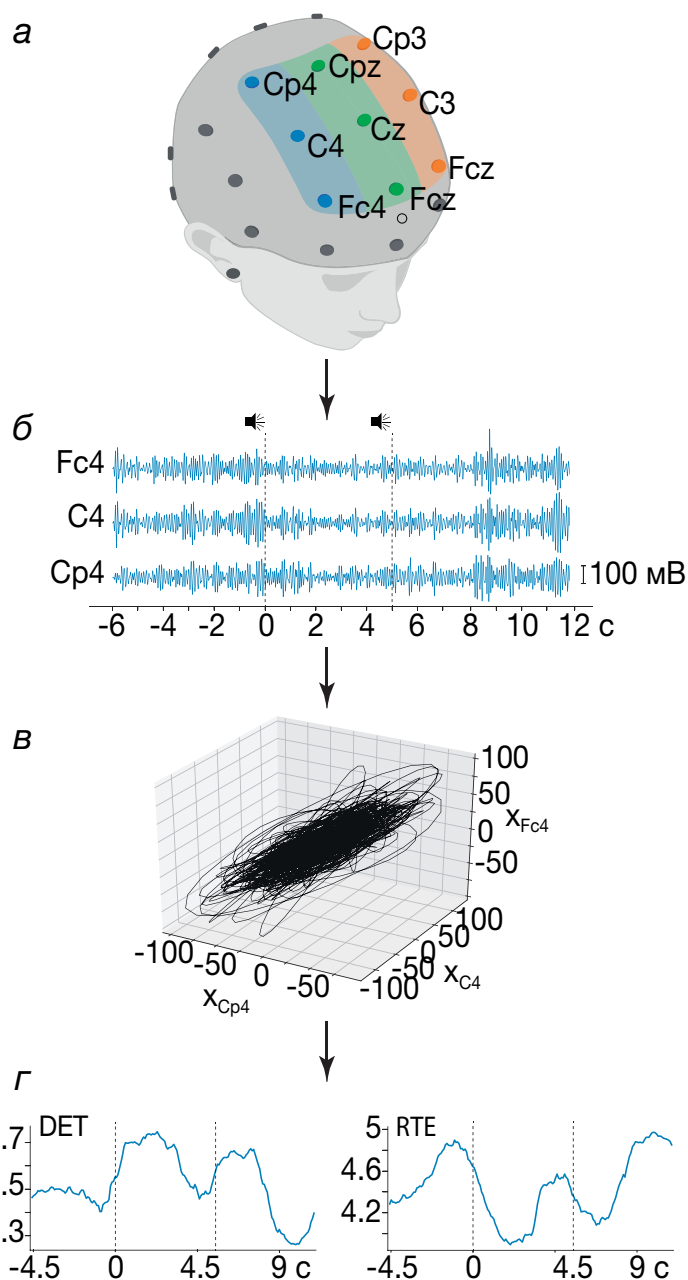


Рис. 2.4: (а) – набор из девяти сенсоров, использованный для данного исследования, на поверхности головы в соответствии с международной расстановкой «10-20». Цветом выделены различные области мозга, использованные как трёхмерные наборы данных для рекуррентного анализа; (б) – пример временных рядов ЭЭГ, записанных сенсорами, расположенными на правом полушарии, и соответствующие движению левой рукой. Пунктирными линиями в точках 0 и 5 с отмечены моменты предъявления звуковой команды для выполнения движения. Сигналы отфильтрованы в диапазоне μ -ритма (8-14 Гц); (в) – пример трёхмерной траектории состояний, построенной на основе временных рядов, изображённых выше; (г) – примеры расчёта мер рекуррентного анализа для траектории состояний, изображённой на рисунке выше.

2.5 Характеристика сигналов ЭЭГ во время совершения движений на основе рекуррентного анализа

2.5.1 Методология исследования

На данном этапе исследования, меры рекуррентного анализа были применены для выявления особенностей двигательной активности человека на основе изменения в сложности сигналов ЭЭГ, записанных во время совершения движений. На этом этапе, рекуррентный анализ был применён для набора данных группы молодых испытуемых. Поскольку наиболее выраженная нейронная реакция на двигательную активность человека локализуется в сенсомоторной коре и может быть обнаружена на сигналах ЭЭГ, отфильтрованных в диапазоне μ -ритма, то для последующего анализа были отобраны сигналы ЭЭГ, записанные сенсорами $Fc3$, Fcz , $Fc4$, $C3$, Cz , $C4$, $Cp3$, Cpz , $Cp4$ (см. рисунок 2.4(а)), отфильтрованные в соответствующем диапазоне 8-14 Гц (см. рисунок 2.4(б)). Выбор сенсоров для анализа связан с существующими в современной нейронауке представлениями о нейронной реакции кортикальной сети головного мозга на выполнение движений. В частности, известно, что обработка движений руками является контралатеральным процессом, обрабатываемом в полушариях, противоположным выполняемому движению [141]. Кроме того, известна роль фронтальной и теменной доли в процессах, связанных с сенсомоторной интеграцией, а именно в сенсомоторном принятии решений [38], моторном контроле и подготовке к выполнению движений [39, 40].

Временные ряды сигналов ЭЭГ, записанных данными сенсорами, можно рассмотреть как 9-мерный набор данных $X(t) = (x_{Cp4}(t), x_{C4}(t), x_{Fc4}(t), x_{Cpz}(t), x_{Cz}(t), x_{Fcz}(t), x_{Cp3}(t), x_{C3}(t), x_{Fc3}(t))^T$, где $x(t)$ – значение вольтажа сигнала ЭЭГ в момент времени t . Для описания динамических свойств ак-

тивности мозга, набор данных X разделяется на три трёхмерных набора в соответствии с их расположением на поверхности скальпа (см. рисунок 2.4(а)):

1. правое полушарие (RH): $X_R(t) = (x_{Cp4}(t), x_{C4}(t), x_{Fc4}(t))$;
2. левое полушарие (LH): $X_L(t) = (x_{Cp3}(t), x_{C3}(t), x_{Fc3}(t))$;
3. центр (продольная щель, разделяющая два полушария, C): $X_F(t) = (x_{Cpz}(t), x_{Cz}(t), x_{Fcz}(t))$.

Каждый временной ряд $x(t)$ можно рассматривать как набор переменных состояний, с помощью которых строится трёхмерная траектория пространства состояний, описывающая динамику соответствующей области головного мозга во время выполнения движения. Пример траектории, построенной для одной эпохи, показан на рисунке 2.4(в). Многомерный подход к анализу данных ЭЭГ в данном случае является оптимальным, поскольку такой метод позволяет обойти проблему выбора параметров вложения для одномерного временного ряда ЭЭГ [142].

2.5.2 Результаты

2.5.2.1 Характеристика сложности сигналов ЭЭГ при совершении движений

Был проанализирован переход активности головного мозга из состояния покоя в состояние, соответствующее выполнению движений. На рисунке 2.5 представлены меры $\Delta DET(t)$ и $\Delta RTE(t)$, посчитанные для движения левой (рисунок 2.5(а,б)) и правой рукой (рисунок 2.5(в,г)). Меры усреднены по группе испытуемых и изображены со стандартной ошибкой. Как было сказано выше, особый интерес представляют различия между мерами рекуррентного анализа, посчитанных для различных областей мозга (на рисунке 2.5 обозначены как X_R , X_L и X_F синей, оранжевой и зелёной линиями).

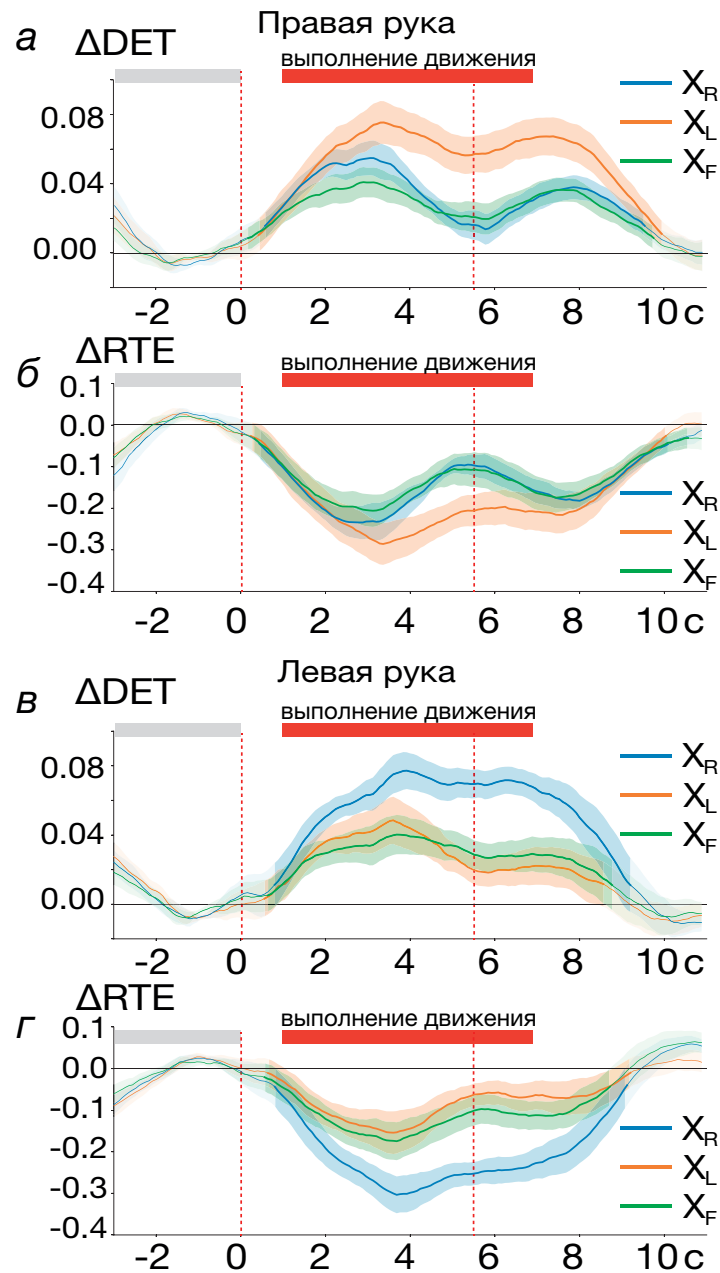


Рис. 2.5: Графики временных зависимостей мер $\Delta DET(t)$ и $\Delta RTE(t)$, усреднённые по всем испытуемым ($\pm SE$) для сигналов, записанных с правого полушария (X_R , синяя кривая), левого полушария (X_L , оранжевая кривая) и срединной линии (X_F , зелёная кривая), при движении правой (а,б) и левой (в,г) рукой. Ярким цветом выделены временные интервалы, соответствующие статистически значимому отклонению временной зависимости от нулевого уровня ($p < 0.05$). На каждом графике, красными пунктирными линиями обозначены моменты предъявления звуковых команд для начала и окончания выполнения движения.

Результаты показывают, что выполнение движений связано с ростом значения $\Delta DET(t)$. Отметим, что временной ряд $\Delta DET(t)$ имеет два локальных максимума в интервалах времени 2-4 с и 7-8 с после первой аудиокоманды, соответствующие моментам сжатия и разжатия руки. При этом, в промежутке между движениями, пока кисть руки испытуемого находится в сжатом положении, значение $\Delta DET(t)$ снижается. Таким образом, совершенные движения связаны с переходом электрической активности мозга в менее хаотическое и более предсказуемое, детерминистическое состояние, что указывает на подавление случайных колебаний в μ -ритме ЭЭГ, свойственных фоновой активности.

Локальные максимумы меры $\Delta DET(t)$ соответствуют снижению значений меры $\Delta RTE(t)$. Данное наблюдение дополняет предыдущий вывод о том, что нейронная активность в основе выполнения движения характеризуется менее сложным состоянием с точки зрения рекуррентного анализа. Непараметрический статистический тест показал, что обе меры RQA во время совершения движений статистически значимо отличаются от предшествующей активности состояния покоя ($p < 0.05$) для всех трёх рассматриваемых областей мозга на протяжении всего периода выполнения движения. Также стоит отметить, что значения мер RQA возвращаются к фоновому уровню сразу после завершения движения (разжатия руки), что указывает на обратный переход нейронной динамики в фоновый режим.

Заметим, что, хотя меры RQA, посчитанные для правой и левой руки, имеют похожую форму с двумя максимумами во время совершения движений, их значения для наборов данных X_L и X_R указывают на различия в обработке движения левым и правым полушариями. В частности, движение правой рукой связано с более значительным снижением сложности нейронной динамики в левом полушарии (см. рисунок 2.4(а,б), оранжевая кривая), и

наоборот – движение левой рукой имеет более значительный эффект на электрическую активность правого полушария (см. рисунок 2.5(в,г), синяя кривая). Данное наблюдение связывает полученные с известным свойством *контралатеральности* двигательной активности, согласно которому обработка движений происходит в полушарии, противоположном стороне тела, которой совершается движение. Наблюдаемое снижение сложности активности мозга в симметричных областях и в районе центральной расщелины может быть связано с наложением электрических полей активности нейронов друг на друга, что приводит к записи одних и тех же эффектов соседствующими электродами ЭЭГ [104]. Несмотря на наличие данного ограничения, было показано, что рекуррентный анализ сложности сигналов ЭЭГ позволяет не только определить начало движения по электрической активности головного мозга, но и воспроизводит известные в нейронауке особенности функционирования кортикальной сети при выполнении движения.

2.5.2.2 Контралатеральность мер RQA

Данный раздел посвящён более детальному анализу контралатеральных эффектов сложности сигналов ЭЭГ, записанных во время движения левой и правой рукой. Используя посчитанные ранее меры $\Delta DET(t)$ и $\Delta RTE(t)$ для наборов данных X_L и X_R , были определены меры симметрии $\Delta DET^{RL}(t)$ и $\Delta RTE^{RL}(t)$ как:

$$\begin{aligned}\Delta DET^{RL}(t) &= \Delta DET^R(t) - \Delta DET^L(t), \\ \Delta RTE^{RL}(t) &= \Delta RTE^R(t) - \Delta RTE^L(t),\end{aligned}\tag{2.7}$$

где индексы L и R указывают на левое и правое полушарие, соответственно. На рисунке 2.6 показаны временные ряды посчитанных мер симметрии во время выполнения движения левой и правой рукой. Меры усреднены по

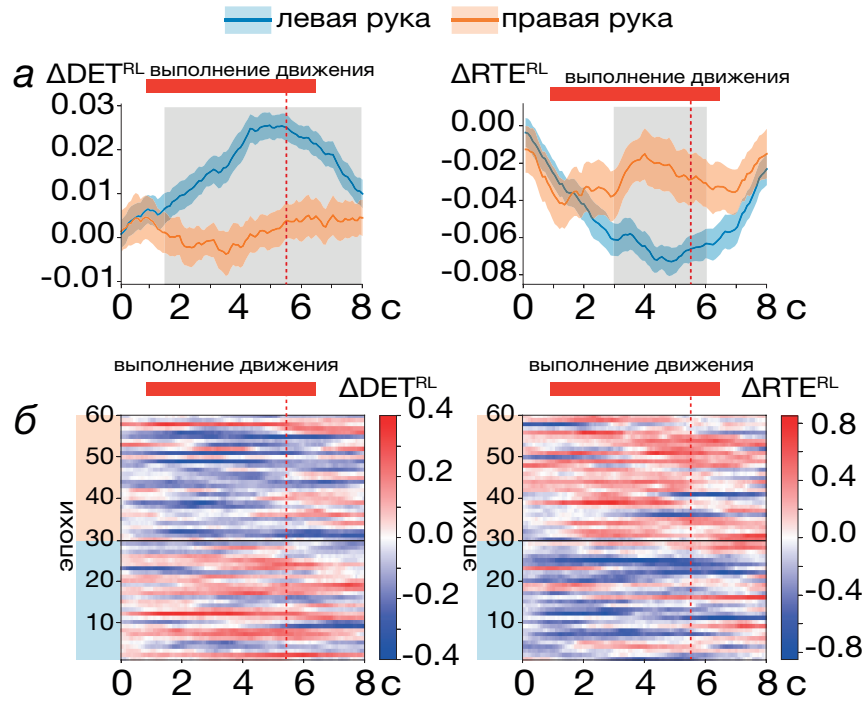


Рис. 2.6: (а) – временные зависимости $\Delta DET^{RL}(t)$ и $\Delta RTE^{RL}(t)$. Меры были усреднены по испытуемым ($\pm SE$). Серым выделены моменты времени, соответствующие статистически значимой разнице между двумя временными зависимостями, полученными для левой и правой руки ($p < 0.05$); (б) – пример временных зависимостей $\Delta DET^{RL}(t)$ и $\Delta RTE^{RL}(t)$, для 60 отдельных эпох выполнения движения.

испытуемым и изображены со стандартной ошибкой. Временные ряды центрированы на момент предъявления первого звукового сигнала.

Из рисунка 2.6 видно, что нейронная динамика, связанная с выполнением движений, характеризуется по-разному в зависимости от типа движения. Меры симметрии $\Delta DET^{RL}(t)$ и $\Delta RTE^{RL}(t)$ при движении правой рукой характеризуются положительными и отрицательными значениями с тенденцией к росту и снижению, соответственно (см. рисунок 2.6 оранжевая кривая). Для движения правой рукой верно обратное (рисунок 2.6, синяя кривая). Статистическое сравнение мер симметрии для левой и правой руки с помощью непараметрического статистического теста выявило значимые различия в нейронной динамике при выполнении разных типов движений. В частности, снижение сложности электрической активности головного моз-

га во время выполнения движений имеет выраженную контралатеральность, определённую как максимум значения $\Delta DET^{RL}(t)$ и минимум $\Delta RTE^{RL}(t)$ в случае с движением левой рукой и *vice versa* для движения правой. Отметим, что меры симметрии на основе мер DET и RTE статистически значимо различаются при движении правой и левой рукой.

2.6 Рекуррентный анализ потенциала P300 на одиночных временных рядах ЭЭГ

Вызванный потенциал мозга – это естественная электрофизиологическая реакция мозга на внешнюю стимуляцию или изменения окружающей среды, которая проявляется в виде характерной формы волны электрической активности коры головного мозга, регистрируемой с помощью ЭЭГ [143]. Как правило, вызванные потенциалы наиболее выражены на сенсорах ЭЭГ, покрывающих височный, префронтальный и соматосенсорный отделы коры головного мозга, и связан с кратковременной низкочастотной модуляцией динамики локальных нейронных популяций [144].

С одной стороны, вызванные потенциалы отражают свойства нейронной обработки и рабочей памяти и, следовательно, являются широко применяемым методом в фундаментальных исследованиях для проверки функционирования мозга в различных экспериментальных условиях [145, 146]. С другой стороны, будучи неотъемлемым атрибутом реакции мозга на внешнее воздействие, вызванные потенциалы широко используется в качестве источника обратной связи в интерфейсах мозг-компьютер для реабилитации и общения с пациентами, чьи двигательные функции ограничены или полностью утрачены [147, 148].

Одиночные сигналы ЭЭГ содержат несколько одновременно измеренных процессов нейронной активности. Традиционно, применяется усредне-

ние по достаточному количеству эпох, чтобы отделить связанные с задачей компоненты вызванных потенциалов от случайных колебания напряжения. Идентификация вызванных потенциалов по небольшому количеству электрофизиологических данных является сложной задачей, в которой полезными могут оказаться инструменты нелинейного анализа данных.

В ранних работах Марвана и др., авторы продемонстрировали эффективность рекуррентного анализа временных рядов в задаче детектирования компонентов вызванных потенциалов [149,150]. Для этой цели была использована мера ламинарности, основанная на оценке вертикальных линий, для количественной оценки компонент P300 и N400. В рамках выполнения исследования, результаты которого представлены в данном разделе диссертационной работы, детектирование потенциала P300 проводилось с помощью мер рекуррентного анализа DET и RTE. Для рекуррентного анализа было использовано 30 эпох ЭЭГ продолжительностью 1.5 с, включающие 500 мс до и 1000 мс после короткого звукового сигнала. Для данного исследования, был использован набор данных ЭЭГ, соответствующих движению левой рукой, записанных при участии молодых испытуемых (см. раздел 2.3).

Рекуррентный анализ временных рядов ЭЭГ производился в плавающем окне шириной 50 точек (200 мс) и шагом 2 точки (8 мс). Значения мер ΔRTE и ΔDET были получены путём корректировки мер на уровень предстимульной активности.

На первом этапе, был выделен пространственно-временной кластер на данных ЭЭГ, соответствующий значимому эффекту после звукового сигнала. Результат пространственно-временного кластерного теста полученного набора данных представлен на рисунке 2.7 ($t_{critical} = 3.05$, $pairwise = 0.005$). Из рисунка 2.7(а) видно, что область значимых изменений сосредоточена в районе левой моторной и височной области с переходом в правую моторную об-

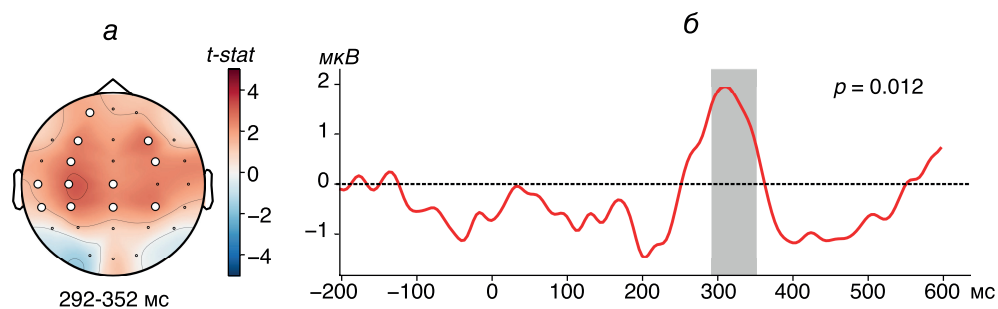


Рис. 2.7: Пространственно-временной кластерный тест данных ЭЭГ, соответствующих постстимульной активности, в группе испытуемых: (а) – t -статистика по ЭЭГ-сенсорам. Белыми кружками выделены ЭЭГ-сенсоры, вошедшие в значимый кластер; (б) временной ряд ЭЭГ, усреднённый по значимому кластеру. Серым выделен интервал времени, в которых отклонения активности от нулевого уровня являются наиболее значимыми.

ласть. При этом, кластерный тест выделил значимый временной интервал 292-352 мс, что соответствует локализации вызванного потенциала Р300, как показано на рисунке 2.7(б).

Полученный пространственно-временной кластер был использован для рекуррентного анализа соответствующих временных рядов ЭЭГ в группе испытуемых. На рисунке 2.8 изображены полученные временные зависимости мер ΔDET и ΔRTE , усреднённые по группе сенсоров, входящих в значимый кластер. Отметим, что у временной зависимости ΔRTE присутствует пик в интервале 152-452 мс, что охватывает интервал локализации потенциала Р300, в то время как мера DET имеет пик значимости после 352 мс, соответственно. В предыдущем разделе показано, что рост меры ΔDET был связан с возникновением ERD μ -ритма при совершении человеком движений руками. Однако, видно, что меры на основе «чёрных» точек не обладают достаточной чувствительностью для анализа вызванных потенциалов.

Напротив, мера ΔRTE на основе «белых» линий указывает на связь потенциала Р300 с локализованным всплеском сложности сигнала ЭЭГ в соответствующем интервале времени. Увеличение числа длинных «белых» ли-

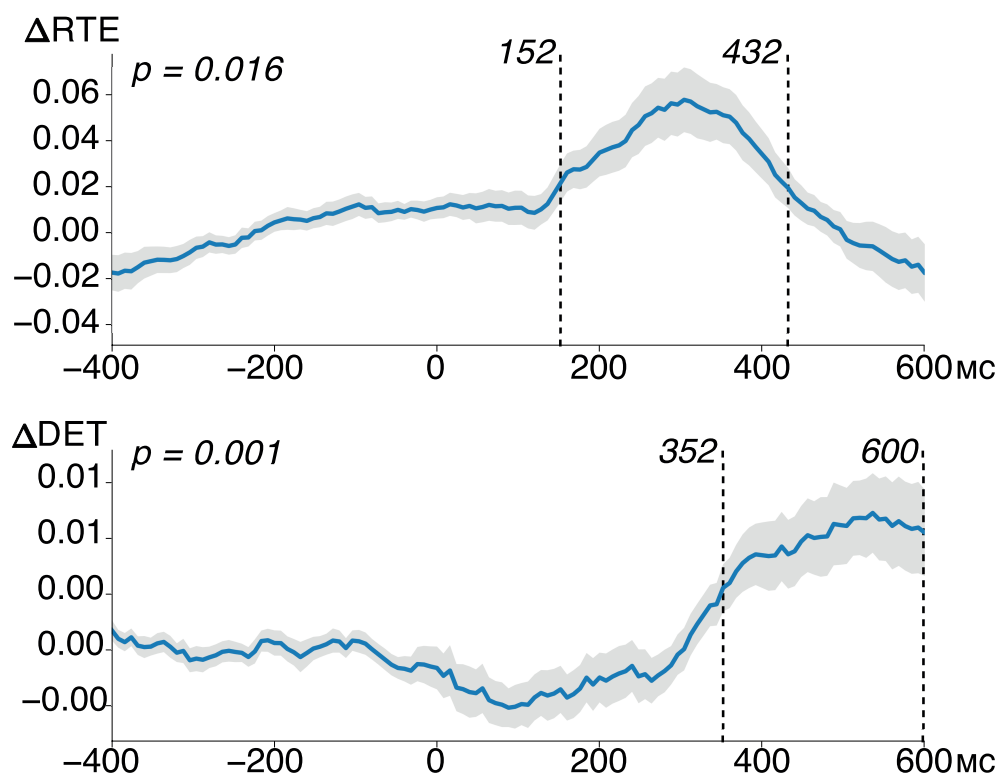


Рис. 2.8: Временные ряды мер рекуррентного анализа, усреднённые по группе людей. Временные ряды представлены со стандартным отклонением (серая полупрозрачная область). Пунктирными линиями выделены временные интервалы с наиболее значимыми отклонениями значений мер от нулевого уровня.

ний, указывающее на увеличение рекуррентных времён, свидетельствует о переходе сигнала ЭЭГ в более сложное, реже повторяющееся состояние.

Присутствие статистически значимого интервала времени на мере ΔRTE указывает на воспроизводимость данного эффекта в группе испытуемых. На рисунке 2.9 проиллюстрировано детектирование вызванного потенциала P300 на отдельных эпохах ЭЭГ при усреднении по выявленному на предыдущем этапе значимому кластеру. В то время как мера ΔDET не показывают значимого результата при детектировании вызванных потенциалов по отдельным эпохам, мера ΔRTE имеет выраженный пик, для каждого триала уместающийся в ранее выделенный диапазон 152-452 мс. Данный результат указывает на то, что мера ΔRTE способна успешно детектировать

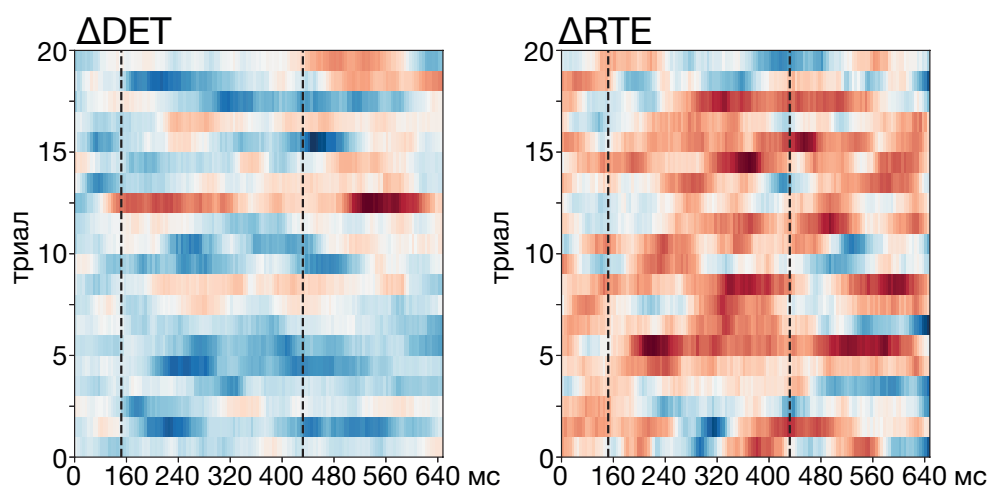


Рис. 2.9: Рекуррентный анализ одиночных эпох ЭЭГ, соответствующих потенциалу Р300. Эпохи усреднены по значимому кластеру. Пунктирными линиями обозначен интервал времени 152-432 мс, соответствующий области значительного отклонения меры ΔRTE от нулевого уровня.

даже тонкие характеристики электрической активности мозга, связанной с вызванным потенциалом Р300, возникающие на отдельных эпохах ЭЭГ.

2.7 Выводы к Главе 2

Таким образом, RQA был применён для выделения особенностей нейронных процессов, связанных с выполнением движений и сенсомоторной интеграцией. Было показано, что меры на основе «чёрных» диагональных и «белых» вертикальных линий являются достаточно чувствительными для детектирования не только начала выполнения движения по сигналам неинвазивной ЭЭГ, но и для классификации двух типов движений руками. Данные меры подходят для обнаружения переходов между регулярной (периодической) и нерегулярной (хаотической) динамикой, а также для количественной сложности изучаемой системы. В рамках выполнения исследований, результаты которых приведены в данной главе диссертационной работы, были получены следующие результаты:

1. Показано, что выполнение двигательных задач связано с увеличением регулярности сигналов ЭЭГ, т.е. снижением сложности лежащих в осно-

ве двигательных нейронных процессов. Иными словами, RQA показал, что ERD μ -ритма связано с уменьшением вклада случайных колебаний активности нейронов, присущих активности мозга состояния покоя, что приводит к более регулярному поведению сигналов ЭЭГ при выполнении двигательной задачи.

2. Меры DET и RTE оказались достаточно чувствительными, чтобы показать разницу между двумя латеральными типами движения, возникающую из-за различий в реакции нейронов. В частности, было продемонстрировано сильное увеличение регулярности в сенсомоторной области головного мозга, противоположной выполняемому движению. Данные меры статистически подтверждают существенные различия между двумя типами выполняемых движений, несмотря на существующие ограничения анализа ЭЭГ на уровне сенсоров, такие как эффект наложения поля.
3. Было показано, что мера рекуррентного анализа на основе рекуррентного времени обладает высокой чувствительностью к изменениям характеристик сложности сигналов ЭЭГ, связанных с восприятием стимула. В частности, возникновение потенциала P300 связано с увеличением количества «белых» вертикальных линий, что характеризует переход электрической активности мозга из регулярного в более сложное, хаотическое состояние. Помимо этого, мера RTE продемонстрировала высокую чувствительность к данным изменениям даже на одиночных эпохах ЭЭГ, что является особенно важным свойством в контексте разработки систем детектирования и классификации активности мозга на основе вызванных потенциалов.

Показанные результаты согласуются с хорошо известными представлениями о нейронной реакции на выполнение движения и указывают на возможность применения мер сложности RQA в задаче идентификации и классификации двигательной активности человека и детектирования вызванных потенциалов P300 на одиночных эпохах ЭЭГ.

Глава 3

Возрастные изменения в электрической активности головного мозга, связанной с выполнением движений и сенсомоторной интеграцией

3.1 Введение

В данной главе диссертационной работы приводятся результаты исследования возрастных изменений в электрической активности головного мозга во время выполнения движений и сенсомоторной интеграции. На первом этапе выполнения работ, был применён рекуррентный анализ для выделения возрастных особенностей сигналов ЭЭГ в предстимульный период, а также установления связи между этими особенностями и спектральными характеристиками активности мозга во время выполнения движения. Затем, с помощью частотно-временного анализа было выявлено влияние фактора возраста на скорость нейронной реакции на совершаемое движение, а также выявлены возрастные изменения в формировании стратегии нейронного ответа на этапе подготовки к движению. Наконец, полученные результаты подтверждены с помощью анализа топологии сети функциональной связи в группе испытуемых на различных этапах выполнения движения с использованием искусственной нейронной сети.

3.2 Связь между сложностью сигналов ЭЭГ в предстимульный период и возрастными изменениями в спектральной энергии сигналов ЭЭГ во время совершения движений

Изучение возрастных изменений в мозговой активности представляет собой сложную задачу высокой социальной значимости. Помимо общепринятых клинических подходов к диагностике неврологических расстройств, в последнее время активно исследуются особенности электрической активности мозга, выделяемые с помощью математических методов анализа временных рядов [151]. Традиционно, признаки возрастных патологических состояний выявляют по спектральной мощности ритмов ЭЭГ. В данном разделе диссертационной работы описываются результаты применения рекуррентного анализа для количественной оценки сложности сигналов ЭЭГ, предшествующих предъявлению команды для выполнения движения. Целью исследования является установить связь между сложностью сигналов ЭЭГ, записанных в предстимульный период, со способностью испытуемых генерировать нейронную реакцию, а также определить влияние здорового старения на эту связь. С этой целью, была исследована взаимосвязь между сложностью предстимульного μ -ритма мозга (8–14 Гц) и нейронной активацией кортекса в ответ на выполнение движения в двух возрастных группах испытуемых.

В рамках данного исследования, были посчитаны меры RTE и DET рекуррентного анализа по сигналу ЭЭГ длиной в 2 с перед предъявлением стимула, отфильтрованному в диапазоне μ -ритма. Меры были посчитаны для каждого из 31 ЭЭГ-сенсора и усреднены по $n = 30$ эпохам (по 15 эпох для условий выполнения движения левой и правой рукой, LH и RH, соответственно) для каждого из группы пожилых (elderly adults, EA) и молодых

(young adults, YA) испытуемых. Для статистической валидации результатов, усреднённые по эпохам значения \overline{RTE} и \overline{DET} были протестированы с помощью непараметрического кластерного теста. Эффект был оценён для каждого сенсора с помощью двунаправленного F-теста для независимых выборок ($DF1 = 1$, $DF2 = 18$, $p = 0.05$, $F_{critical} = 4.41$).

Для установления взаимосвязи между возрастными изменениями в сложности предстимульных сигналов ЭЭГ и нейронной реакцией на совершаемое движение, были рассчитаны спектральные энергии μ -ритма сигналов ЭЭГ ($ERSP_{\mu}$) с помощью непрерывного вейвлетного преобразования. $ERSP_{\mu}$ было оценено для каналов C3 в условии RH и C4 в условии LH в соответствии с известным свойством контралатеральности двигательной активности. Для оценки эффекта возраста, было произведено сравнение $ERSP_{\mu}$, усреднённых по интервалу времени 1-4 с, для каждого из рассматриваемых условий с помощью непарного t-теста ($DF = 9$). Нормальность выборок была оценена с помощью критерия Шапиро-Уилка.

На первом этапе, было оценено влияние здорового старения на сложность предстимульных сигналов ЭЭГ. На рисунке 3.1(a) показаны результаты сравнения сложности предстимульных ЭЭГ между группами испытуемых. Обе меры RQA показали наличие значимых кластеров, с 26 сенсорами в \overline{DET} и 13 сенсорами в \overline{RTE} . Данные различия могут быть интерпретированы как масштабное повышение сложности электрической активности мозга группы пожилых испытуемых почти по всей голове. В частности, выраженные различия наблюдаются в билатеральной моторной коре со сдвигом в левое полушарие.

Затем, были выделены значения мер RQA, соответствующие вошедшим в значимые каналы кластеры, и получены средние значения мер \overline{RTE}

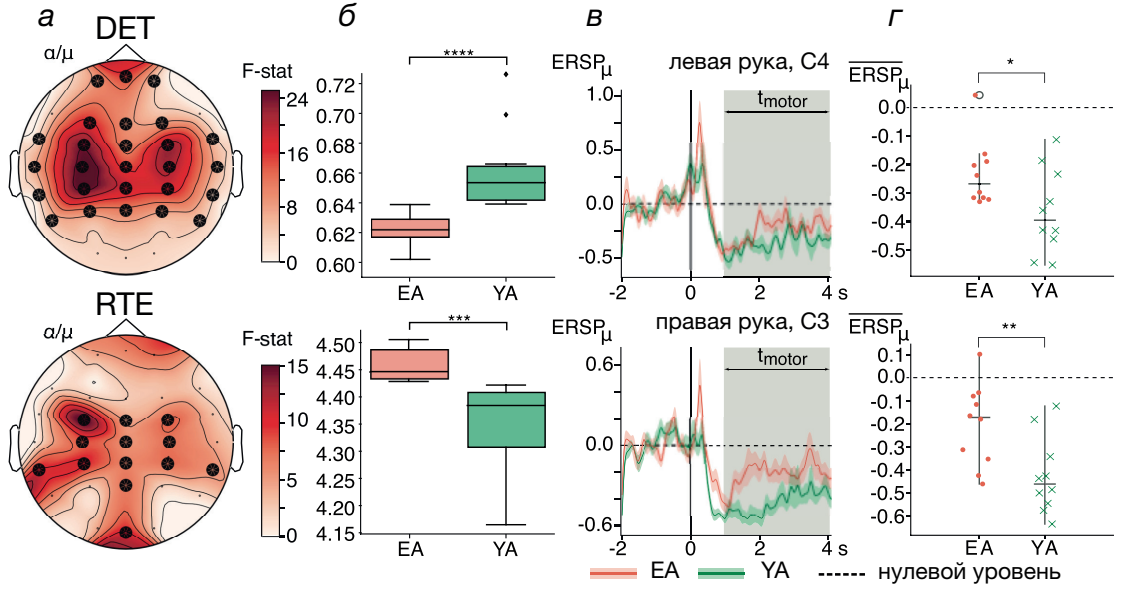


Рис. 3.1: (а) – сравнение между группами мер DET (верх) и RTE (низ), рассчитанное с помощью непараметрического кластерного пермутационного теста. Чёрные точки представляют собой сенсоры, вошедшие в значимый кластер; (б) – зависимость между возрастом и мерами сложности RQA. Здесь, '***' означает $p = 0.001$ и '****' означает $p = 0.0001$ в соответствии с U-тестом Манна-Уитни; (в) – $ERSP_{\mu}$, усреднённое по испытуемым (среднее \pm SE) для левой (верх) и для правой (низ) руки. Серым выделен интервал времени t_{motor} , где происходит выполнение движения; (г) – распределение \overline{ERSP}_{μ} для двух групп испытуемых при движении левой (верх) и правой (низ) рукой.

и \overline{DET} :

$$\overline{DET} = \frac{1}{N_{S_{DET}}} \sum_{s \in S_{DET}} DET_s, \quad (3.1)$$

$$\overline{RTE} = \frac{1}{N_{S_{RTE}}} \sum_{s \in S_{RTE}} RTE_s, \quad (3.2)$$

где S_{DET} и S_{RTE} представляют собой сенсоры ЭЭГ, вошедшие в статистически значимые кластеры мер DET и RTE соответственно, $N_{S_{DET}}$ и $N_{S_{RTE}}$ представляют собой размеры этих кластеров, DET_s и RTE_s являются соответствующими мерами сложности для s -го сенсора.

На рисунке 3.1(б) показаны полученные зависимости. Группа EA продемонстрировала сниженные значения \overline{DET} в сравнении с группой YA с p

$= 0.0001$ в соответствии с критерием Манна-Уитни. В то же время, \overline{RTE} значительно увеличивается с возрастом ($p = 0.001$).

Согласно выявленным зависимостям, возрастные изменения в μ -диапазоне ЭЭГ связаны с увеличением сложности сигналов. Ранее, для анализа сложности ЭЭГ были применены энтропийные характеристики, продемонстрировавшие возрастное снижение сложности активности мозга в состоянии покоя разной модальности [44, 152, 153]. Возрастные изменения мозговой активности обычно ассоциировались со снижением сложности из-за деструктивных изменений в структуре кортикальной сети [154]. Однако, в данном исследовании рассматриваются периоды отдыха между последовательными выполнениями движений, что значительно отличается от ЭЭГ в состоянии покоя из-за наличия следов специфической двигательной активности. Кроме того, двигательная ERD/ERS ранее была связана с более низкой/более высокой сложностью ЭЭГ, оцениваемой через энтропию Колмогорова [155]. Можно сделать вывод, что в группе YA увеличение регулярности сигналов ЭЭГ в заданной области соответствует лучшей реактивности и стабилизации состояния мозга, связанного с выполнением движений. В то же время, у группы EA предстимульная ЭЭГ, демонстрирующая повышенную сложность μ -ритма, также может быть иллюстрацией слабого ответа нейронов на стимулы или движения при здоровом старении.

На рисунке 3.1(в) показаны $ERSP_{\mu}$, усреднённые по испытуемым в каждой группе, иллюстрирующие ERD μ -ритма вскоре после аудио команды. Серая область на рисунке выделяет интервал времени $t_{motor} = [1,4]$ с, соответствующий выполнению движения. Для сравнения уровней ERD между группами испытуемых и экспериментальными условиями, было получено значение \overline{ERSP}_{μ} путём усреднения $ERSP_{\mu}$ по интервалу t_{motor} .

Таблица 3.1: Усреднённая по времени \overline{ERSP}_μ , двунаправленный тест ANOVA смешанного дизайна

Факторы	df1	df2	Mean Square	F	p
Возраст (внешний)	1	18	0.308	9.049	0.008
Тип движения (внутренний)	1	18	0.003	0.225	0.641
Тип движения \times Возраст	1	18	0.020	1.471	0.241

На рисунке 3.1(в) проиллюстрированы распределения \overline{ERSP}_μ для обеих возрастных групп в условии LH (сенсор С4, верх) и RH (сенсор С3, низ). Группа YA продемонстрировала более выраженную десинхронизацию в сравнении с группой EA. Тест ANOVA смешанного дизайна, результаты которого представлены в Таблице 3.1, выявил фактор возраста как единственный, оказывающий значительное влияние на нейронную реакцию на движение ($F = 9.049$, $p = 0.008$). Внутренний фактор условия (движение левой или правой рукой) не оказала значительное влияние на значение \overline{ERSP}_μ ($F = 0.255$, $p = 0.641$), как и взаимодействие между этими факторами ($F = 1.471$, $p = 0.241$). Полученные результаты находятся в соответствии с известными нейрофизиологическими эффектами здорового старения. Несколько исследований возрастных изменений показали, что юнилатеральная двигательная активация менее выражена у лиц пожилого возраста. Пожилые испытуемые использовали компенсаторный механизм, затрагивающий более крупные области коры, включая области ипсилатеральной моторной и префронтальной коры. [103, 156]. В основе такой функциональной реорганизации отделов мозга [157, 158] лежит нарушение трактов белого вещества и уменьшение их объема.

На заключительном этапе данного исследования, была оценена корреляция между сложностью предстимульной ЭЭГ и спектральными энергиями μ -ритма во время совершения движений, а также влияние здорового старе-

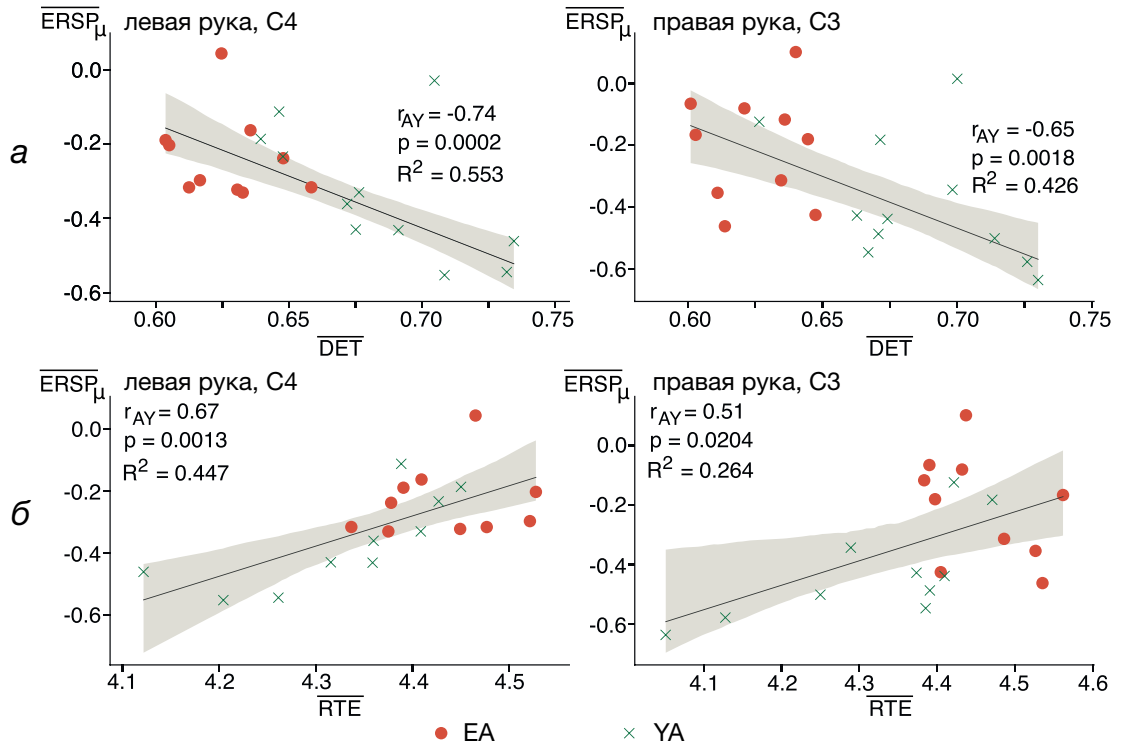


Рис. 3.2: Корреляции между усреднённой спектральной энергией μ -ритма ЭЭГ \overline{ERSP}_μ и сложностью предстимульной ЭЭГ, рассчитанной с помощью \overline{DET} (а) и \overline{RTE} (б). Левая и правая часть рисунка иллюстрирует корреляции для условий LH и RH, соответственно. Чёрная линия обозначает линейную регрессию с коэффициентом детерминации R^2 . Серым выделен доверительный интервал 95%. Коэффициент корреляции Пирсона r_{AY} и соответствующее ему значение p показаны на графиках.

ния на эту корреляцию. Результаты изображены на рисунке 3.2. Корреляция оценивалась по сенсорам C4 для условия LH и C3 для условия RH.

В соответствии со значениями коэффициента корреляции Пирсона, \overline{DET} негативно коррелирует с \overline{ERSP}_μ (условие LH, C4: $r_{AY} = -0.74$, $p = 0.0002$, условие RH, C3: $r_{AY} = -0.65$, $p = 0.0018$), в то время как \overline{RTE} демонстрирует позитивный тренд (условие LH, C4: $r_{AY} = 0.67$, $p = 0.0013$, условие RH, C3: $r_{AY} = 0.51$, $p = 0.0204$). Несмотря на то, что полученные регрессии имеют скорее умеренный характер, значение p указывает на присутствие статистически значимых линейных отношений между рассматриваемыми переменными. При этом, малые значения R^2 могут быть объяснены

относительно небольшим размером выборки, а также индивидуальными различиями, вызванными не связанными с возрастом факторами.

Таким образом, в данном разделе диссертационной работы была продемонстрирована корреляция между сложностью предстимульных сигналов ЭЭГ, рассчитанной с помощью RQA, а также значениями ERD μ -ритма во время совершения движений. В частности, более высокая регулярность предстимульной ЭЭГ связана с более выраженным подавлением \overline{ERSP}_μ . Обе меры RQA, применённые для получения данных результатов, могут рассматриваться как биомаркеры здорового нейронного ответа моторной коры мозга на совершаемое движение, наилучшим образом выраженные в группе молодых испытуемых. Данные результаты предоставляют связь между известными эффектами здорового старения на электрическую активность мозга и подтверждают, что меры сложности RQA могут использоваться для детектирования признаков возрастных изменений в сигналах ЭЭГ.

3.3 Возрастные различия в спектральных характеристиках нейронной активности мозга при подготовке к совершению движений

В данном разделе приведены результаты исследования влияния здорового старения на нейронную активность мозга, связанную с этапом подготовки к выполнению движения. Нейронные механизмы, связанные с подготовкой к движению, подвергаются значительным изменениям под влиянием возраста, поскольку этот процесс задействует многие высшие когнитивные функции, такие как сенсорная обработка, рабочая память и сенсомоторная интеграция. Помимо этого, особый интерес в этом контексте представляет активность θ -ритма, поскольку колебания сигналов ЭЭГ в этом диапазоне лежат в основе данных процессов и так же подвергаются возрастным изменениям – увели-

Таблица 3.2: Время нейронной реакции, с (двухнаправленный тест ANOVA смешанного дизайна)

Факторы	$dF1$	$dF2$	Ср. кв.	F	p
Возраст (внешний)	1	18	1.359	22.793	< .001***
Частота (внутренний)	1	18	1.612	19.226	< .001***
Частота * Возраст	1	18	0.981	11.703	0.003**
Тип движения (внутренний)	1	18	0.222	4.752	0.043*
Тип движения * Возраст	1	18	0.548	11.739	0.003**
Частота * Тип движения	1	18	0.025	0.446	0.513
Частота * Тип движения * Возраст	1	18	0.036	0.627	0.439

*Звёздочками обозначены уровни статистической значимости: «***»*

*означает $p < 0.001$, «**» – $p < 0.01$, «*» – $p < 0.05$.*

ченная активность θ -диапазона у пожилых людей указывает на субъективные когнитивные дисфункции и возможное развитие нейродегенеративных заболеваний [159].

В рамках данного исследования, были рассмотрены данные групп EA и YA в условиях LH и RH. Описание дизайна экспериментального исследования представлено в Главе 2, раздел 2.3 данной диссертационной работы. Для каждой пары (группа, условие) была оценена спектральная энергия в θ -(4-8 Гц), μ - (8-14 Гц) и β -диапазонах (15-30 Гц) с помощью непрерывного вейвлетного преобразования с комплексным материнским вейвлетом Морле, посчитанного по 10-секундному отрезку сигнала ЭЭГ (2 с до сигнала и 8 с после). Количество циклов вейвлетного преобразования было задано для каждой частоты f как $f/2$. Затем, полученные вейвлетные коэффициенты были усреднены по эпохам для каждого испытуемого.

С помощью полученных вейвлетных спектральных энергий сигналов ЭЭГ, связанных с выполнением движений, для каждого испытуемого было оценено нейронное время реакции. С этой целью были получены усреднённые вейвлетные энергии $ERSP_{\mu,\beta}$ в μ - и β -диапазонах на сенсоре C4 для условия LH и C3 для условия RH. Время нейронной реакции $MBRT_{\mu,\beta}$ для каждого

Таблица 3.3: Время нейронной реакции, с (Апостериорный тест «Частота-Возраст»)

		Ср. разн.	SE	t	p_{holm}
EA, μ	YA, μ	0.482	0.085	5.693	< .001***
	EA, β	0.505	0.092	5.519	< .001***
	YA, β	0.545	0.085	6.430	< .001***
YA, μ	EA, β	0.023	0.085	0.274	1.000
	YA, β	0.062	0.092	0.681	1.000
EA, β	YA, β	0.039	0.085	0.463	1.000

Звёздочками обозначены уровни статистической значимости: «***» означает $p < 0.001$

Таблица 3.4: Время нейронной реакции, с (Апостериорный тест «Тип движения - Возраст»)

		Ср. разн.	SE	t	p_{holm}
EA, RH	YA, RH	0.426	0.073	5.846	< .001***
	EA, LH	0.060	0.068	0.881	0.400
	YA, LH	0.155	0.073	2.132	0.120
YA, RH	EA, LH	-0.366	0.073	-5.020	< .001***
	YA, LH	-0.271	0.068	-3.964	0.004**
EA, LH	YA, LH	0.095	0.073	1.306	0.400

Звёздочками обозначены уровни статистической значимости: «***» означает $p < 0.001$, «**» означает $p < 0.01$.

испытуемого было определено как первый минимум спектральной энергии ниже 2.5-го персентиля от нулевого уровня. Пример определения $MBRT_{\mu}$ показан на рисунке 3.3(а). Статистический анализ MBRT производился с помощью дисперсионного анализа смешанного дизайна (ANOVA), реализованного в программном обеспечении JASP [160].

В Таблицах 3.2, 3.3 and 3.4 представлены результаты теста ANOVA смешанного дизайна. Результаты выявили значимый эффект возраста ($F(1, 18) = 22.793$, $p < 0.001$), частотного диапазона ($F(1, 18) = 19.226$, $p < 0.001$) и типа движения ($F(1, 18) = 4.752$, $p = 0.043$) на MBRT. Апостериорный анализ с помощью непарного t -теста указывает на то, что среднее

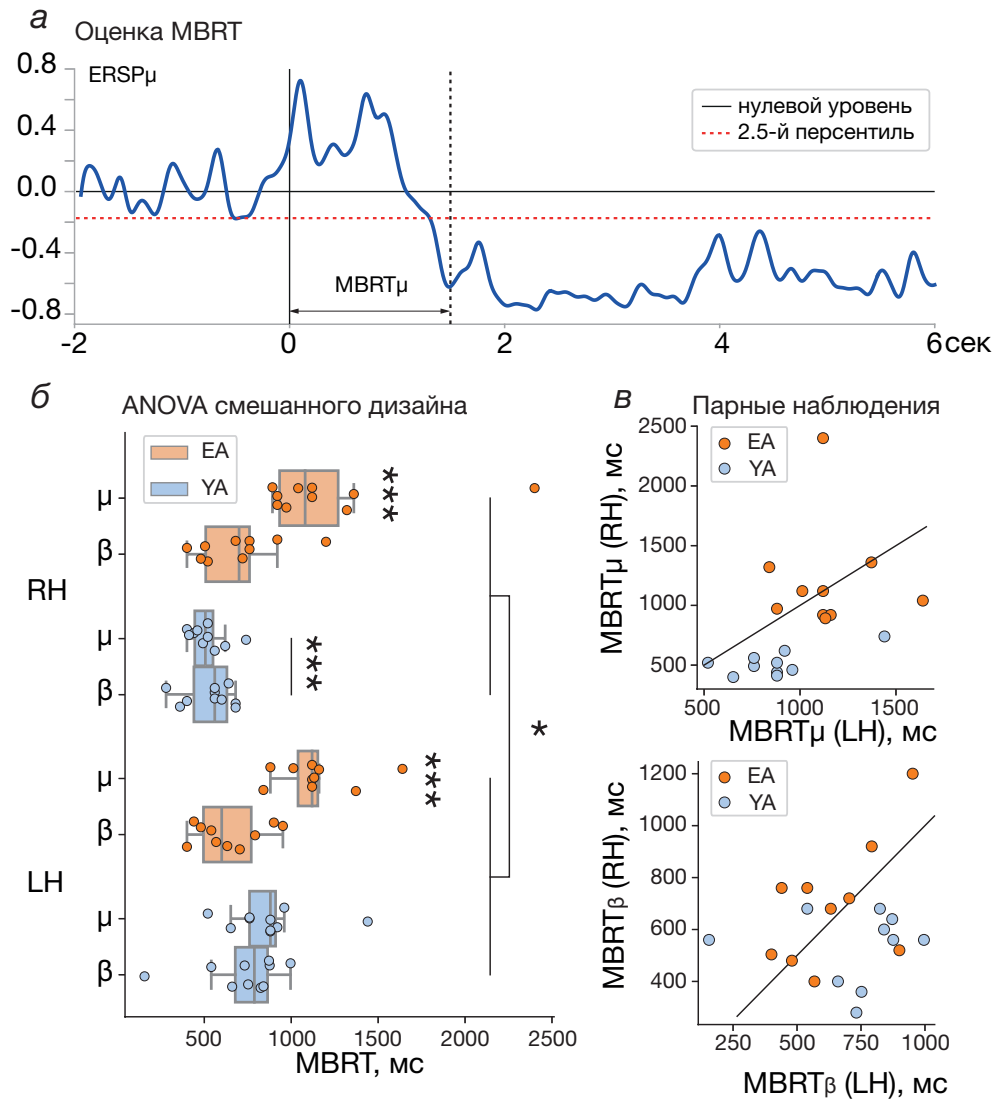


Рис. 3.3: Время нейронной реакции; (а) – пример определения $MBRT_{\mu}$ для одного испытуемого. Синяя кривая показывает $ERSP_{\mu}$ для сенсора C4, усреднённое по эпохам левой руки. Чёрная сплошная и красная пунктирная горизонтальные линии указывают на среднее значение 2.5-й перцентиль нулевого уровня $ERSP_{\mu}$. Чёрная сплошная и красная пунктирная вертикальные линии показывают начало аудио команды и оценку времени нейронной реакции; (б) – распределение $MBRT_{\mu,\beta}$ по испытуемым в каждой паре (группа, условие). Здесь, ‘*’ указывает на $p < 0.05$ и ‘***’ – на $p < 0.001$; (в) – графики попарных наблюдений: (верх) $MBRT_{\mu}(RH)$ и $MBRT_{\mu}(LH)$ и (низ) $MBRT_{\beta}(RH)$ и $MBRT_{\beta}(LH)$ для каждого испытуемого. Здесь, диагональная линия соответствует $MBRT_{\mu,\beta}(RH) = MBRT_{\mu,\beta}(LH)$.

$MBRT$ в группе EA ($M=0.932$, $SD=0.384$) значительно выше, чем среднее $MBRT$ в группе YA ($M=0.66$, $SD=0.234$). Апостериорное сравнение парным t -тестом также выявило, что среднее $MBRT$ в μ -диапазоне ($M=0.932$,

SD=0.388) было значительно выше, чем в β -диапазоне (M=0.648, SD=0.211). Наконец, апостериорное сравнение парным t -тестом показало, что среднее MBRT для левой руки (M=0.843, SD=0.29) значительно превысило среднее MBRT для правой руки (M=0.737, SD=0.383).

Было обнаружено значимое взаимодействие между факторами частотного диапазона и возраста ($F(1, 18) = 11.703, p = 0.003$). Данный результат может быть интерпретирован как активация различных частотных диапазонов в группах EA и YA. В частности, μ -диапазон MBRT был выше в группе EA (M=1.173, SD=0.35) в сравнении с другими парами (группа, частота): (EA, β -диапазон: M=0.668, SD=0.213; YA, μ -диапазон: M=0.69, SD=0.255; EA, β -диапазон: M=0.628, SD=0.213). Результаты ANOVA смешанного дизайна также представлены на рисунке 3.3(б).

Было обнаружено значимое взаимодействие между факторами типа движения и возраста ($F(1, 18) = 11.739, p = 0.003$), что может быть интерпретировано как различия во влиянии типа движения на MBRT между группами EA и YA. В частности, группа YA показала значительно более быструю реакцию при выполнении движения правой рукой (YA, RH: M=0.524, SD=0.119) в сравнении с другими парами (группа, условие): (YA, LH: M=0.795, SD=0.244; EA, RH: M=0.95, SD=0.44; EA, RH: M=0.89, SD=0.328). В соответствии с результатами попарных наблюдений, изображённых на рисунке 3.3(в), 9 из 10 испытуемых в группе YA продемонстрировали, что $MBRT_{\mu}(LH) > MBRT_{\mu}(RH)$ и 4 из 10 испытуемых в группе EA показали тот же эффект. Измерения $MBRT_{\beta}$ показали, что 8 из 10 испытуемых группы YA продемонстрировали $MBRT_{\beta}(LH) > MBRT_{\beta}(RH)$, в то время как в группе EA те же эффекты наблюдались у 2 из 10 испытуемых.

Таким образом, была продемонстрирована разница между MBRT двух возрастных групп испытуемых, указывающая на высокую скорость подготов-

ки к движению правой рукой в группе молодых испытуемых. В то же время, подготовка к движению была одинаковой во время движения левой (не ведущей) рукой в обеих группах испытуемых. Более того, МВРТ группы пожилых испытуемых в обоих условиях была снижена и приближалась к уровню не-ведущей руки в группе молодых испытуемых. Данные наблюдения могут указывать на возрастное снижение нейронного механизма, поддерживающего движение ведущей рукой. Данный вывод согласуется с другими исследованиями. В частности, в исследовании [161] продемонстрировано поведенческое снижение в функциональности ведущей руки, ведущее к амбидекстрии у пожилых людей. Авторы данного исследования указали, что подобный результат может быть объяснён механизмом нейронной пластичности, зависимой от практики (use-dependent plasticity) [162], ведущим к деградации хорошо освоенных двигательных функций из-за сниженной активности и малоподвижного образа жизни у пожилых людей. Данные результаты также подтверждаются в исследовании [163], показывая более слабую латерализованность двигательной активности у пожилых людей в сравнении с молодой контрольной группой. Также было показано, что сниженная скорость реакции у пожилых людей была связана с более высокой активацией в ипсилатеральном первичном моторном кортексе во время выполнения двигательных заданий и сниженной межполушарной связностью мозга в состоянии покоя, также показанную в [164, 165]. Описанные изменения были связаны с компенсаторным механизмом, существующим для поддержания уровня выполнения двигательных задач и заключающийся в перестройке функциональных сетей, направленной на преодоление возрастных химических и структурных изменений [108].

Для определения групп ЭЭГ-сенсоров, связанных с нейронной обработкой двигательной активности в каждом частотном диапазоне интере-

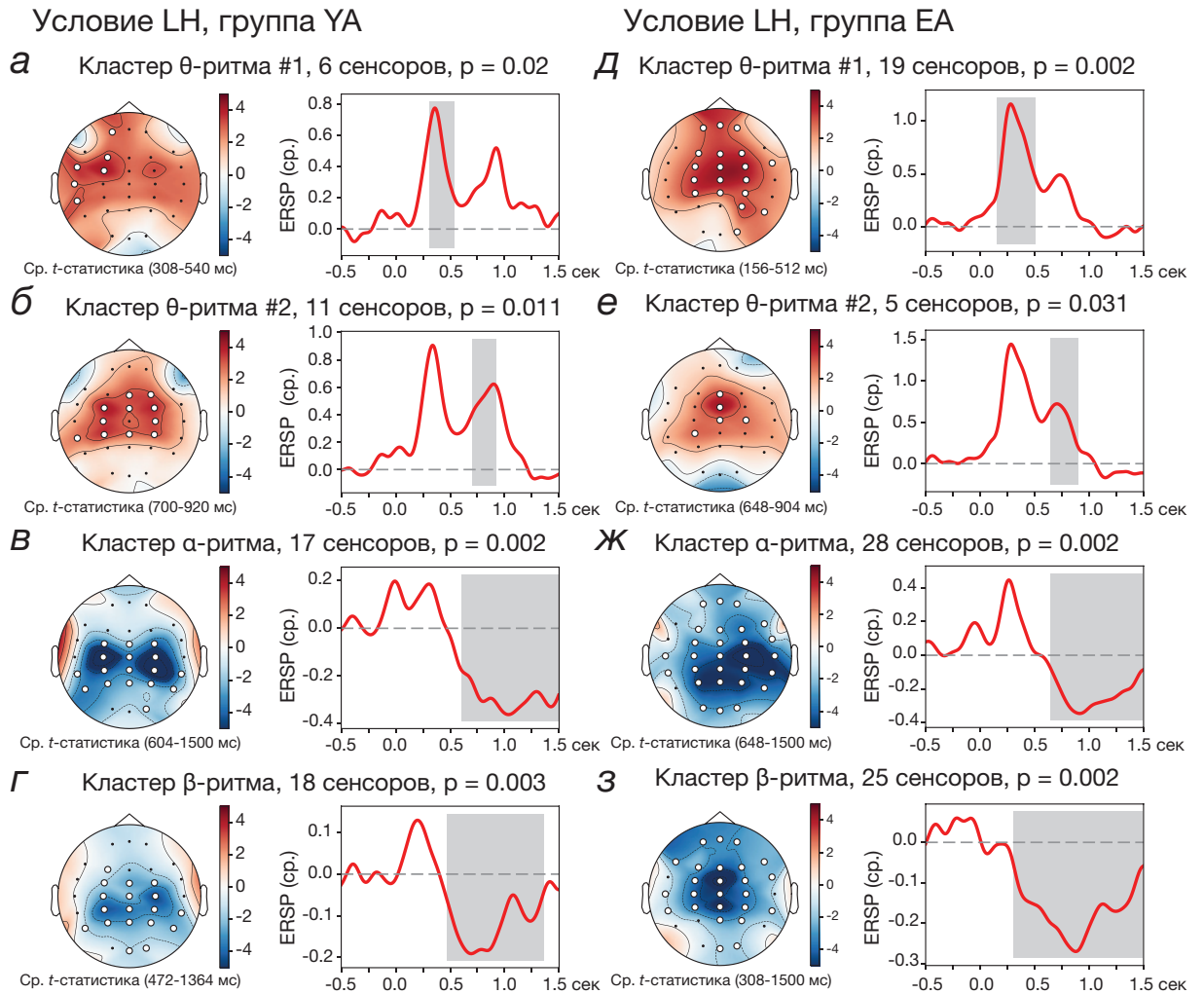


Рис. 3.4: Левая рука. Пространственно-временные кластеры (слева) и среднее ERSP соответствующих кластеров (справа): (а, б, д, е) – θ -кластеры; (в, ж) – μ -кластеры; (з, 3) – β -кластеры. Белые точки указывают на сенсоры, вошедшие значимые кластеры. Попарное сравнение было произведено с помощью однонаправленного одновыборочного t -теста с $p_{pairwise} = 0.005$ ($dF = 9$, $t_{critical} = \pm 3.2498$) и кластерного анализа на основе непараметрического пермутационного теста с $p_{cluster} = 0.05$.

са, был применён пространственно-временной кластерный анализ на уровне группы. Попарное сравнение пар (время, сенсор) было произведено с помощью однонаправленного одновыборочного t -теста ($dF = 9$, $p_{pairwise} = 0.005$, $t_{critical} = \pm 3.2498$). Пространственно-временная кластеризация была произведена с помощью непараметрического пермутационного теста с числом перестановок $r = 2000$ ($p_{cluster} = 0.05$).

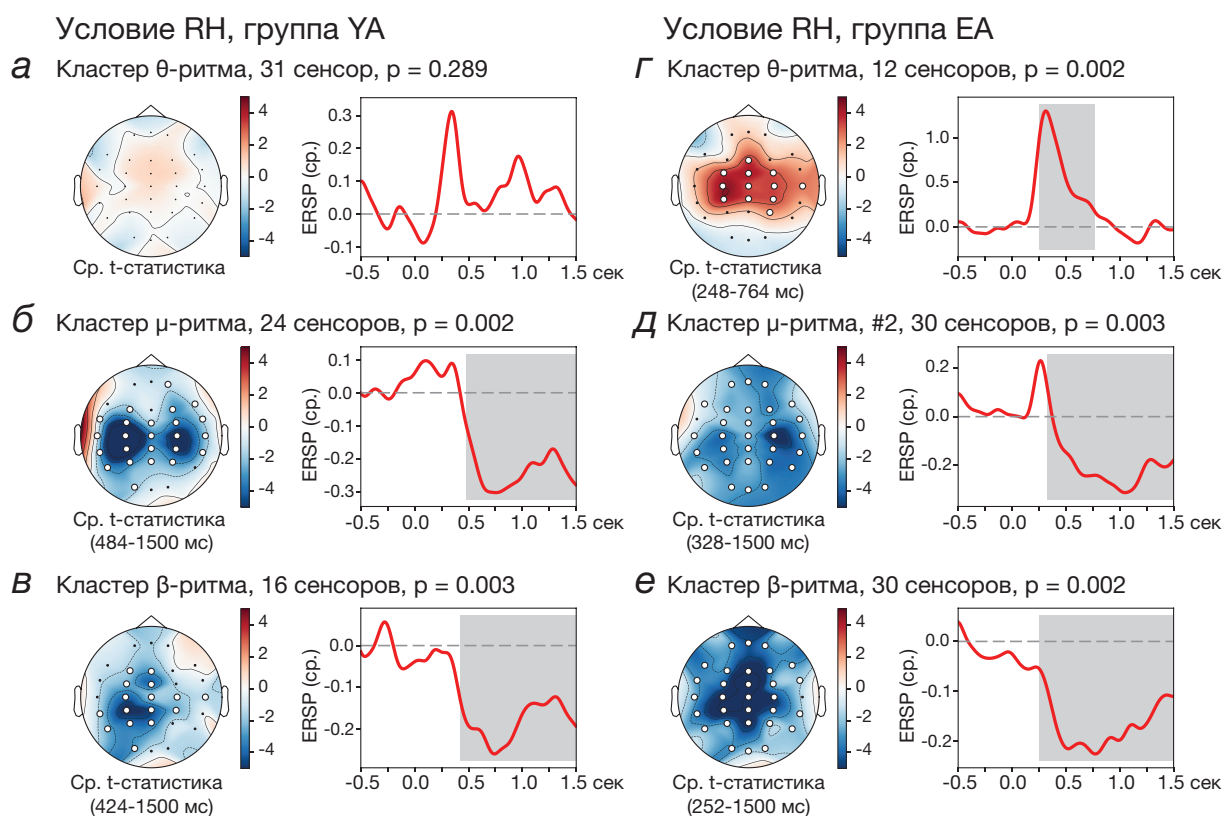


Рис. 3.5: Правая рука. Пространственно-временные кластеры (слева) и среднее ERSР соответствующих кластеров (справа): (а, г) – θ -кластеры; (б, д) – μ -кластеры; (в, е) – β -кластеры. Белые точки указывают на сенсоры, вошедшие значимые кластеры. Попарное сравнение было произведено с помощью однонаправленного одновыборочного t -теста с $p_{pairwise} = 0.005$ ($dF = 9$, $t_{critical} = \pm 3.2498$) и кластерного анализа на основе непараметрического пермутационного теста с $p_{cluster} = 0.05$.

На рисунке 3.4 показаны результаты кластерного анализа для условия движения левой рукой. Видно, что при движении не ведущей рукой нейронная активация в группах YA и EA происходит схожим образом. В частности, за подавлением β -ритма в моторном кортексе в момент времени 472 мс (группа YA) и 308 мс (группа EA) следует ERD в μ -ритме в момент времени 604 мс (группа YA) и 548 мс (группа EA), связанное с контролем выполнения движения. Десинхронизации β - и μ -ритмов предшествовала активация θ -ритма с 308 до 540 мс (группа YA) и с 156 до 512 мс (группа EA). В группе YA, в этот θ -кластер вошли левые фронтальные (Fp1, F3), центральные фронтальные (FC3) и височные (FT7, T7, TP7) сенсоры ЭЭГ. В группе EA, сильная

синхронизация θ -ритма распространилась на фронтальные, центральные и затылочно-теменные сенсоры ЭЭГ. Также, пространственно-временной кластер значительной активации в θ -ритме появился почти одновременно с десинхронизацией μ -ритма: с 720 до 920 мс (группа YA) и с 648 до 904 мс (группа EA). Здесь, значимая активация θ -ритма была зафиксирована фронтальными (Fz, F4), центральными (FC3, FCz, FC4, C3, C4, CP3, CPz, Cp4) и левыми височными (TP7) сенсорами в группе YA, в то время как в группе EA в кластер вошли сенсоры над продольной щелью (Fz, Fcz, Cz) и билатеральной центральной областью (C4, CP3). Таким образом, при выполнении движения левой рукой, обе группы показали схожий механизм активации при подготовке к выполнению движений.

Напротив, кортикальная активация при движении ведущей (правой) рукой различалась между рассматриваемыми группами. Результаты сравнения представлены на рисунке 3.5). В обеих группах, ERD в β - и μ -ритмах начиналось раньше в сравнении с левой рукой: с 424 мс (группа YA) и с 252 мс (группа EA) для ERD β -ритма; с 484 мс (группа YA) и 328 мс (группа EA) для ERD μ -ритма. Однако, в группе YA, спектральная энергия θ -ритма не изменялась значимо во время подготовки к движению. В то же время, активация θ -ритма при движении правой рукой, похожая на активацию при движении левой рукой, наблюдалась в группе (248-746 мс) и включала фронтальные (Fz), центральные (FC-, C-, CP-), теменные (P4) и правые височные (T8) сенсоры ЭЭГ.

Далее, были определены различия между активностью мозга в различных экспериментальных условиях между группами. С этой целью были оценены пары (время, сенсор) с помощью однонаправленного непарного F -теста для независимых выборок ($dF1 = 1$, $dF2 = 18$, $p = 0.025$, $F_{critical} = 10.218$). Пространственно-временная кластеризация была вычислена с помощью непа-

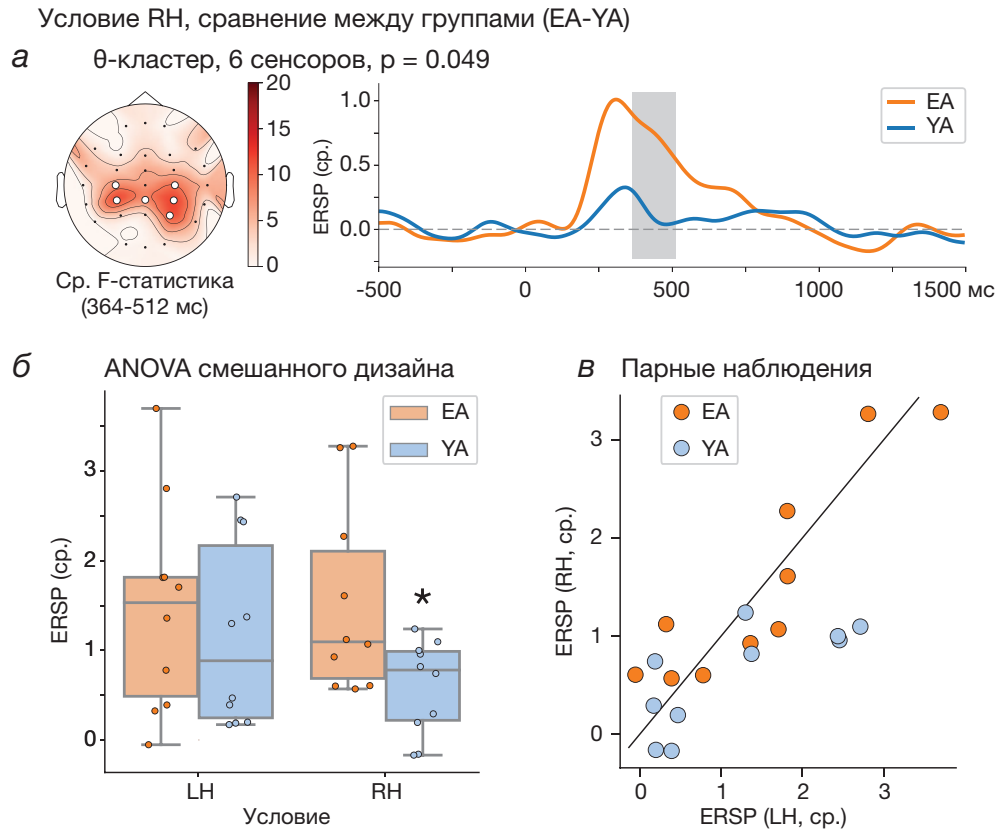


Рис. 3.6: (а) – пространственно-временной кластер (слева) и среднее θ -ERSP соответствующих кластеров (справа) в интервал времени, предшествующий движению правой рукой. Белые точки указывают на сенсоры, вошедшие значимые кластеры. Парное сравнение было произведено с помощью однонаправленного непарного F -теста с $p_{pairwise} = 0.005$ ($dF1 = 1$ and $dF2 = 18$, $F_{critical} = 10.218$). Кластерный анализ был произведён с помощью непараметрического пермутационного теста с $p_{cluster} = 0.05$; (б) – распределение спектральных энергий в θ -диапазоне данного по испытуемым в каждой паре (группа, условие). Здесь, “*” указывает на $p < 0.05$; в – диаграмма рассеяния парных наблюдений для каждой группы.

раметрического пермутационного теста с количеством случайных перестановок $r = 2000$ ($p_{cluster} = 0.05$). Результаты пространственно-временного кластерного анализа ERSP отдельно для каждого экспериментального условия представлены на рисунке 3.6(а). При движении левой рукой, значимые различия между группами в θ -ритме не были обнаружены. Однако, при движении правой рукой был обнаружен θ -кластер с 364 до 512 мс, в который вошли сенсоры C3, C4, Cp3, Cpz, Cp4 и P4.

Таблица 3.5: Спектральная энергия θ -ритма в пре-двигательный период (двунаправленный тест ANOVA смешанного дизайна)

Факторы	dF1	dF2	Ср. кв.	F	p
Возраст (внешний)	1	18	3.757	2.189	0.156
Тип движения (внутренний)	1	18	0.626	3.151	0.093
Тип движения*Возраст	1	18	1.010	5.085	0.037*

Таблица 3.6: Спектральная энергия θ -ритма в пре-двигательный период (Апостериорный тест «Возраст-Тип движения»)

		Ср. разн.	SE	stat	p
EA, LH	YA, LH	0.295	0.438	42.0 (<i>U</i>)	0.28
	EA, RH	-0.068	0.199	21.0 (<i>W</i>)	0.51
	YA, RH	0.863	0.438	2.503 (<i>t</i>)	0.022*
YA, LH	EA, RH	-0.363	0.438	25.0 (<i>U</i>)	0.032*
	YA, RH	0.568	0.199	7.0 (<i>W</i>)	0.037*
EA, RH	YA, RH	0.931	0.438	25.0 (<i>U</i>)	0.032*

В соответствии с результатами теста на нормальность Шапиро-Уилка, выборка (EA, RH) с $p = 0.029$ и (YA, LH) с $p = 0.034$ не являются нормально распределёнными. Таким образом, вместе с непарным t -тестом (t), был применён непараметрический U -тест Манна-Уитни (U) и критерий Уилкоксона (W).

Для оценки возрастных изменений в активации θ -ритма с учётом факторов возраста и типа движения, был применён дисперсионный анализ смешанного дизайна спектральных энергий θ -ритма, усреднённых по выявленному пространственно-временному кластеру. Результаты представлены на рисунке 3.6(б). Обобщённые результаты приведены в Таблицах 3.5 и 3.6). Тест ANOVA не выявил значимый эффект возраста ($F(1, 18) = 2.189, p = 0.156$) и типа движения ($F(1, 18) = 3.151, p = 0.093$). Однако, было обнаружено значимое взаимодействие между этими факторами ($F(1, 18) = 5.085, p = 0.037$). Возможна следующая интерпретация данного результата: пре-двигательная спектральная энергия θ -ритма была схожа при движении левой рукой в груп-

пах EA и YA (EA, LH: M=1.464, SD=1.171; YA, LH: M=1.169, SD=1.038), в то время как группа YA продемонстрировала более слабую активацию θ -ритма в условии движения правой рукой (EA, RH: M=1.532, SD=1.054; YA, RH: M=0.601, SD=0.520). С учётом попарных наблюдений, представленных на рисунке 3.6(в), 8 из 10 испытуемых из группы YA продемонстрировали данный эффект.

Обнаруженная активация θ -ритма в центральных, центрально-теменных и теменных сенсорах ЭЭГ, предшествующая десинхронизацией μ -ритма, может быть объяснена моделью сенсомоторной интеграции Бланда. В ранних работах с грызунами [166, 167], Б.Х. Бланд рассматривал θ -активность формации гиппокампа как канал связи между сенсорной обработкой и подготовкой к движению. Далее, модель Бланда была расширена на человеческий мозг в работах [168, 169]. Авторы показали, что, в то время как десинхронизация μ -диапазона отражала активацию коры непосредственно во время выполнения двигательной задачи, увеличение мощности θ -ритма между предъявлением стимулов и выполнением движений было аналогичным образом связано с сенсомоторной интеграцией. Наряду с этим, в нескольких ЭЭГ-исследованиях сообщалось об увеличении мощности θ -диапазона на этапе планирования в двигательных задачах, связанных с выбором и воображением [170–172]. В частности, в работе [171] продемонстрирована положительная корреляция между мощностью θ -ритма и выполнением задачи. Однако, результаты, представленные в данной работе, свидетельствуют о том, что повышенная мощность θ -диапазона связана с более длительной подготовкой к движению. Следует отметить, что статистически значимое увеличение мощности θ -диапазона, связанное со сниженной функциональностью ведущей руки у пожилых людей, наблюдалось в центральных, центрально-теменных и теменных сенсорах ЭЭГ, охватывающих сенсомоторную область.

В недавнем исследовании [173] такой результат был объяснён различными стратегиями инициации двигательного задания в разных возрастных группах. В то время как сниженная пластичность у пожилых людей требует более высокой активации кортекса для планирования движений, молодые испытуемые оптимизируют свои когнитивные ресурсы для выполнения знакомых и хорошо обученных двигательных задач. Последнее было представлено как активация нижнего θ -диапазона. Следовательно, менее эффективное использование когнитивных ресурсов приводило к замедлению фазы планирования движений у пожилых людей по сравнению с более молодой контрольной группой во время выполнения задач ведущими руками.

3.3.1 Анализ функциональных связей методом оценки индекса фазовой задержки

Помимо частотно-временного анализа, был применён метод оценки функциональных связей на основе оценки индекса фазовой задержки (phase lag index, PLI) с целью подтвердить и расширить полученные результаты. PLI устойчив к проблеме общего источника, поскольку он игнорирует одновременное сходство фаз, и является менее чувствительным к внутреннему шуму ЭЭГ и позволяет разумно интерпретировать полученные результаты. Традиционно, PLI определяется как:

$$PLI_{i,j} = |\langle \text{sign}(\phi_i(t_k) - \phi_j(t_k)) \rangle|, \quad (3.3)$$

где $\phi_{i,j}(t)$ – фазы сигнала в сенсорах i и j , полученные с помощью трансформации Гилберта, оператор $\langle \bullet \rangle$ – усреднение по временным точкам k . Из данного уравнения следует, что значение PLI лежит между 0 и 1, где PLI=1 указывает на идеальный захват фазы, и PLI=0 говорит о полном отсутствии синхронизации.

PLI также может быть сформулирован в частотном домене. В этом случае, определение PLI из Уравнения (3.4) изменяется как:

$$PLI_{i,j} = |\langle \text{sign}(\text{Im}[S_{i,j}(f)]) \rangle|, \quad (3.4)$$

где $S_{i,j}$ является комплексным кросс-спектром на основе преобразования Фурье i -го и j -го временного ряда, а f является частотой интереса.

Структура функциональных связей каждого частотного диапазона интереса была представлена в виде симметричной матрицы смежности размером (31×31) . Для каждого испытуемого было посчитано $k = 15$ матриц смежности для каждого экспериментального условия (левая и правая рука) в интервал времени перед выполнением движения $[0, 1.25]$ с. Каждая матрица смежности была скорректирована на нулевой уровень $[-1.25, 0]$ с) для исключения ложных связей, которые могли потенциально возникнуть из-за возрастных изменений в сети функциональных связей состояния покоя. Затем, для каждого испытуемого, матрицы смежности были усреднены по эпохам для каждого экспериментального условия. Статистически значимые изменения, связанные с фактором возраста, были выявлены с помощью межгруппового анализа усреднённых матриц смежности путём поэлементного сравнения усреднённых матриц смежности для каждого типа движения между двумя возрастными группами с помощью однонаправленного непарного t -теста с $p_{pairwise} = 0.025$ ($dF = 9$, $t_{critical} = \pm 2.262$). Проблема множественных сравнений была учтена с помощью подхода к статистическому анализу сетей, называемым Network-Based Statistic (NBS) с количеством случайных перестановок $r = 2000$ и $p_{cluster} = 0.05$ [174].

На рисунке 3.7(а) видно, что полученная сеть функциональных связей с устойчивыми хабами в затылочно-теменной (O1, O2, P3, P7), лобной (F7) и центральной (Oz, Pz, CPz, FCz) долях имела более сильную связность в группе YA в сравнении с группой EA. В то же время, были обнаружены

движением сильно задействует срединные датчики ЭЭГ. Согласно предыдущим исследованиям [175–178], сильная связность срединной линии можно интерпретировать как усиление перцептивно-двигательных возможностей и двигательной рабочей памяти. Можно предположить, что у молодых людей подготовка к знакомой двигательной активности усиливает двигательную рабочую память и обеспечивает формирование и обработку двигательной памяти, т.е. сохраненной информации о выполненном движении, полученной из предшествующего опыта, для точного выполнения движения [179]. Напротив, у пожилых людей наблюдалась совершенно иная структура функциональной связности, а именно более сильную связь между лобными, центрально-теменными и билатеральными височными сенсорами ЭЭГ с наиболее влиятельным узлом, расположенным в центральном ряду ЭЭГ (сенсор Cz). Поскольку снижение рабочей памяти с возрастом хорошо задокументировано [180–182], можно сделать вывод, что представление в памяти движений менее доступно пожилым людям. Более высокая связность в сенсомоторной области во время подготовки к движению в группе пожилых людей указывает на преобладание механизмов сенсомоторной интеграции, связанных с ресурсозатратной моторной θ -активацией Бланда первого типа [169]. Обнаруженные различия в нейронной активации, связанные с увеличением мощности θ -ритма, в совокупности с возрастными изменениями нейронных взаимодействий, отражают неоптимальное использование когнитивных ресурсов мозга у пожилых людей, что приводит к значительному замедлению процесса подготовки к движению.

3.4 Оценка возрастных изменений в сети функциональных связей во время сенсомоторной интеграции на основе искусственной нейронной сети

Структура крупномасштабной сети функциональных связей является важным показателем нормального функционирования мозга. Аномалии в организации функциональных связей можно рассматривать в качестве диагностического биомаркера для выявления различных неврологических расстройств. В данном разделе диссертационной работы описывается метод восстановления сети функциональных связей на основе искусственной нейронной сети и выявление возрастных изменений в нейронной реакции при выполнении простых двигательных задач на основе анализа этой сети.

На сегодняшний день, методы на основе глубокого обучения наиболее часто используются в нейрофизиологических исследованиях для задач классификации различных биологических паттернов. В данном разделе описано применение свойственных методам глубокого обучения способности устанавливать функциональные связи между наборами данных с целью обнаружения функциональной зависимости между сигналами ЭЭГ, записанными из разных областей мозга. В данном исследовании, эффект наложения поля снижен за счёт анализа двигательной активности, записанной группой из нескольких сенсоров.

Применённый в данном исследовании подход может быть описан в терминологии генерализованной синхронизации. Генерализованная синхронизация является типом синхронного поведения систем, указывающим на присутствие функциональной зависимости между ведущей и ведомой системой. Ранее, генерализованная синхронизация была применена для оценки функци-

ональных связей между областями мозга с помощью анализа нейрофизиологических данных [183]. Основная идея состоит в том, что если двигательное действие человека вызывает возникновение функциональных взаимосвязей между разными областями мозга, то пару областей можно рассматривать как две сопряженные системы: ведущую $\mathbf{x}(t)$ и ведомую $\mathbf{y}(t)$ [184]:

$$\mathbf{y}(t) = \mathbf{F}(\mathbf{x}(t)). \quad (3.5)$$

В данном исследовании, выявление такой зависимости предлагается на основе записей ЭЭГ из разных областей мозга с помощью многослойного перцептрона с прямой связью (feed-forward multilayer perceptron, далее – FF-MLP). Модель FF-MLP представляет особый интерес в данной задаче, поскольку она известна как универсальный аппроксиматор с возможностью обнаружения функциональных связей между входными и выходными данными [185].

Целью данного исследования является изучение крупномасштабных взаимодействий между областями мозга на разных этапах выполнения движения, и выявить функциональные отношения между ними в двух возрастных группах испытуемых.

В рамках данного исследования, записи ЭЭГ были разделены на эпохи длительностью в 3 с, содержащие 1 с записи до стимула и 2 с записи после стимула и включавшие интервалы сенсомоторной интеграции и двигательной активности. Предварительно, сигналы ЭЭГ были отфильтрованы в частотных диапазонах интереса: μ -ритм (8-14 Гц), содержащий информацию о двигательной активности, и θ -ритм (4-8 Гц), содержащий информацию о возрастных различиях в активности мозга, как было показано в предыдущих разделах данной главы. На рисунке 3.8(а) показан пример фрагмента сигнала ЭЭГ, отфильтрованного в диапазоне θ -ритма, и разделённого на анализируемые интервалы времени.

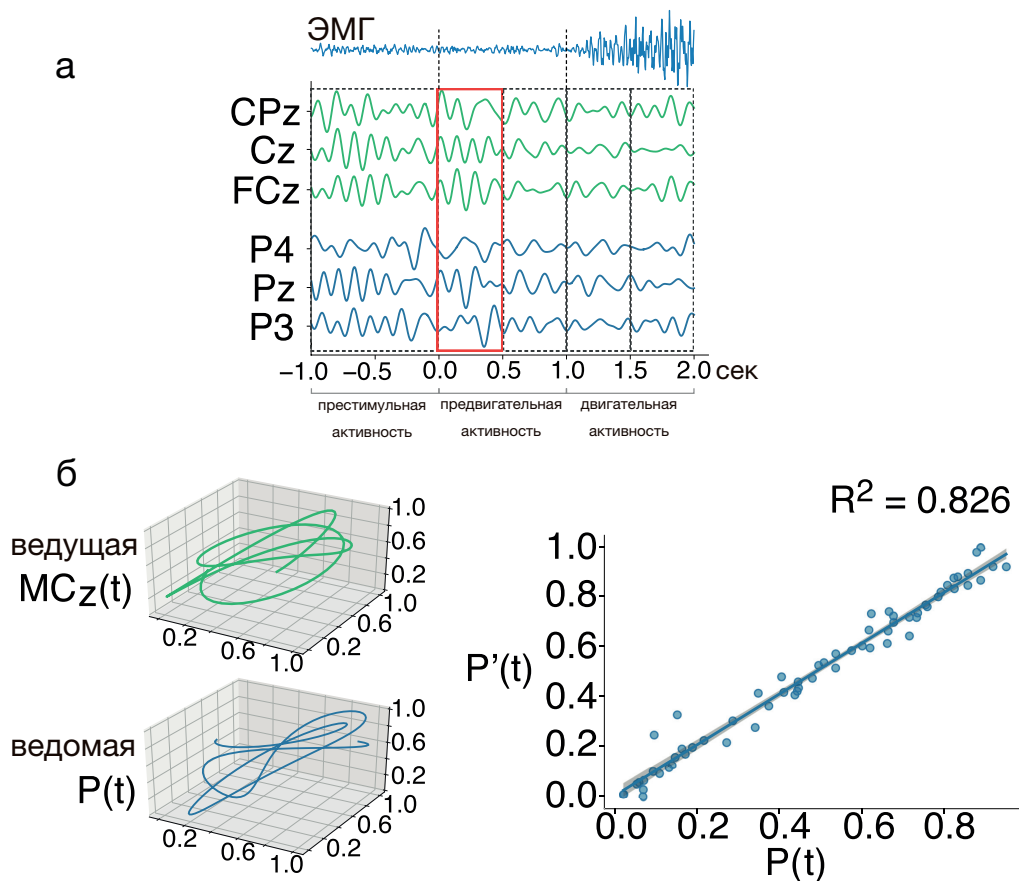


Рис. 3.8: (а) – пример данных ЭЭГ, отфильтрованных в тета-диапазоне (4-8 Гц). Здесь вычисляется функциональная связь между областями мозга MCZ и P на основе многомерных записей ЭЭГ; (б) – трехмерные траектории сигналов MCZ и P (слева) и вывод функциональной зависимости, где $P(t)$ – состояние отклика, а $P'(t)$ – состояние, предсказанное предлагаемой моделью FF-MLP на основе состояния возбуждения (справа).

Для обучения модели FF-MLP, были отобраны 15 сенсоров и разделены на 5 групп в соответствии с интересующими областями мозга: теменная доля (P, датчики P4, Pz, P3), лобная доля (F, датчики F4, Fz, F3), левое полушарие моторной коры (MCL, датчики Fc3, C3, Cp3), правое полушарие моторной коры (MCR, датчики Fc4, C4, Cp4) и срединная линия моторной коры (MCZ, датчики Fcz, Cz, Cpz). Области интереса были выбраны на основе существующих знаний об активации коры головного мозга во время сенсомоторной интеграции [186].

Каждая область интереса была представлена тремя сенсорами на основе многомерного подхода, описанного в разделе 2.5 данной диссертацион-

ной работы, согласно которому двигательная активность мозга может быть представлена в виде трехмерной траектории состояния, трактуя временной ряд как координаты переменной состояния. Каждая пара подмножеств $\mathbf{x}(t)$ и $\mathbf{y}(t)$ может быть рассмотрена как:

$$\begin{aligned}\mathbf{x}(t) &= (x_1(t), x_2(t), x_3(t))^T, \\ \mathbf{y}(t) &= (y_1(t), y_2(t), y_3(t))^T.\end{aligned}\tag{3.6}$$

где векторы $\mathbf{x}(t)$ и $\mathbf{y}(t)$ представляют собой траектории электрической активности в соответствующих областях мозга в трехмерном пространстве состояний, естественным образом формируемом многомерными данными. Пример трёхмерных траекторий изображён на рисунке 3.8(б). Согласно используемому подходу, сеть функциональных связей может быть оценена как качество предсказания вектора of $\mathbf{y}(t)$ на основе $\mathbf{x}(t)$.

Предлагаемая модель устанавливает функциональные связи между выборками $\mathbf{x}(t)$ и $\mathbf{y}(t)$ и предсказанием $\mathbf{y}'(t)$. Таким образом, статистически значимая аппроксимация $\mathbf{y}(t) \simeq \mathbf{y}'(t)$ указывает на наличие функциональной связи между областями мозга, соответствующим $\mathbf{x}(t)$ и $\mathbf{y}(t)$.

Разработанная полносвязная модель FF-MLP состояла из 3 нейронов входного слоя и 3 нейронов выходного слоя в соответствии с размерностью многомерной выборки данных, а также двух скрытых слоёв по 10 нейронов каждый с функцией активации softmax. При обучении модели использовался алгоритм оптимизации Adam со скоростью обучения 0.001 на протяжении 1000 итераций. Качество аппроксимации было оценено с помощью коэффициента R^2 :

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{d=1}^D \sum_{i=1}^N (y_d(t_i) - y'_d(t_i))^2}{\sum_{d=1}^D \sum_{i=1}^N (y_d(t_i) - \bar{y}_d(t))^2}\tag{3.7}$$

где $D = 3$ является размерностью выборки данных, $y'_d(t)$, $y_d(t)$ – d-е компоненты прогнозируемого и фактического вектора, а $\bar{y}_d(t)$ – среднее значение фактического временного ряда $y_d(t)$.

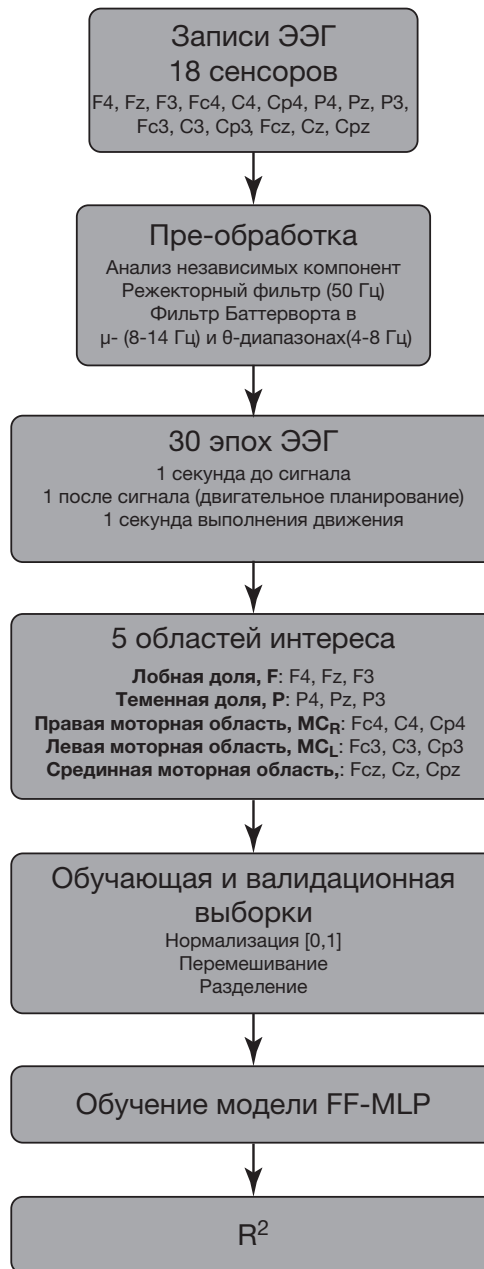


Рис. 3.9: Блок-схема описанного в данном разделе подхода.

Полученные в результате матрицы связности 5×5 , заполненные значениями попарных коэффициентов R^2 , были рассчитаны для каждого испытуемого и каждого частотного диапазона интереса. Матрицы считались для пяти сегментов данных: $[-1.0, 0.0]$ с, $[0.0, 0.5]$ с, $[0.5, 1.0]$ с, $[1.0, 1.5]$ с и $[1.5, 2.0]$ с. Каждая пара векторов $\mathbf{x}(t)$ и $\mathbf{y}(t)$ выбиралась из одного и того же периода времени. Таким образом, была получена эволюция топологии сети функциональных связей с временным разрешением от предстимула (временные рамки $[-1.0, 0.0]$ с) до активности, связанной со стимулом. Коррекция на нулевой

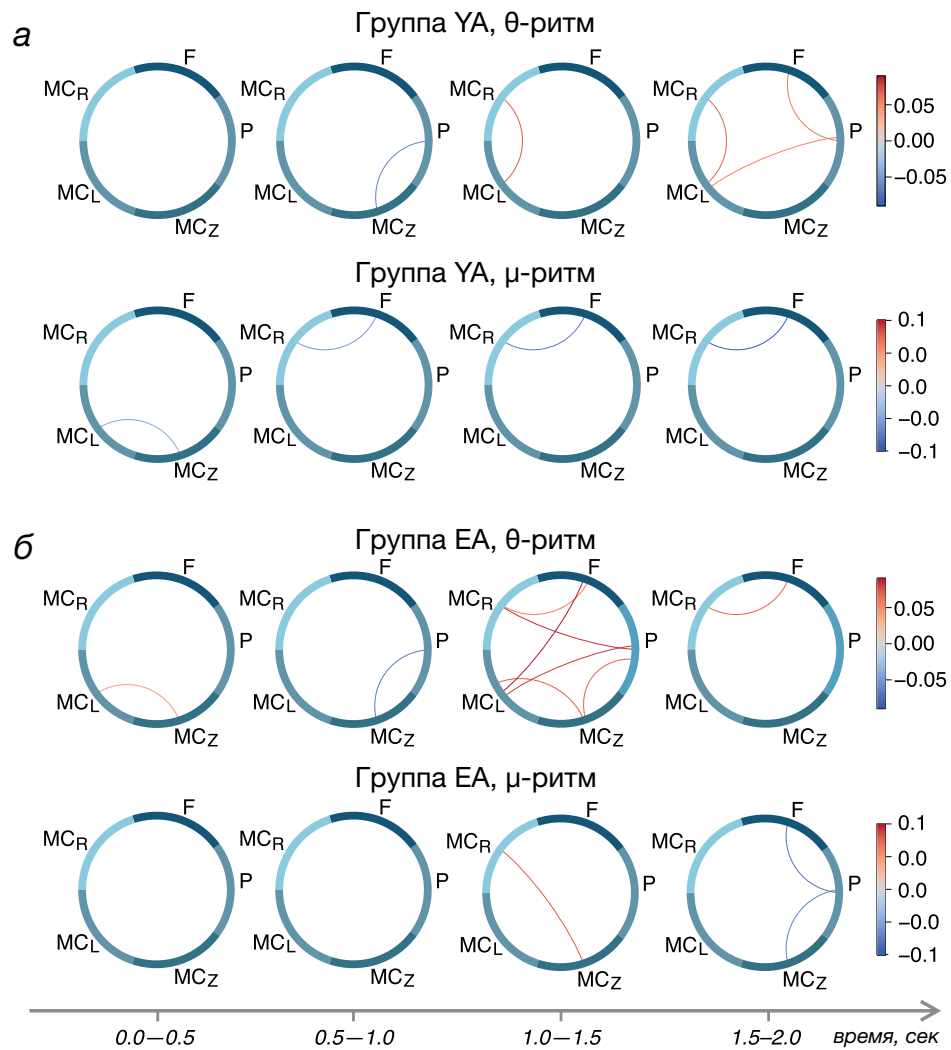


Рис. 3.10: Групповые различия между матрицами R^2 в разные этапы выполнения движения для группы YA (a) и группы EA (б). Верхние и нижние строки на каждом графике показывают сеть в θ - и μ -ритмах, соответственно.

уровень функциональной связности применялась путем извлечения предсти- мальной связности из последующих матриц. Пошаговый алгоритм получения матриц связности проиллюстрирован на рисунке 3.9.

Пример предсказания траектории отклика с помощью FF-MLP пока- зан на рисунке 3.8(б). Для этого примера был использован один триал ЭЭГ, отфильтрованный в диапазоне θ -ритма. R^2 для этого примера составляет 0.826, что указывает на сильную функциональную зависимость между Си- стемами $MC_Z(t)$ и $P(t)$, выявленную предложенной моделью.

На первом этапе исследования, были проанализированы статистические различия между сетями функциональных связей между удалёнными областями мозга на различных этапах выполнения движения. Результаты показаны на рисунке 3.10. В θ -ритме, был получен статистически значимое усиление функциональных связей между различными областями мозга в интервале времени 1.5-2.0 и 1.0-1.5 с в группах YA и EA, соответственно. Кроме того, в группе EA была обнаружена активация связности в θ -ритме между левой и срединной моторными областями на ранних стадиях подготовки к движению (0.0-0.5 с после аудио команды).

В группе YA, выполнение движения связано со статистически значимым ослаблением связей между лобной долей и правым моторным кортексом в μ -ритме, продолжающееся на протяжении всего этапа выполнения движения, как показано на рисунке 3.10(а), нижний ряд. В группе EA наблюдался рост функциональной зависимости между правой и срединной моторной областью на протяжении 1 с после аудио команды, с последующим снижением связей между лобной и теменной долями и между теменной долей и правой моторной областью после 1.5 с после команды, как показано на рисунке 3.10(б). В разделе 3.3 данной диссертационной работы продемонстрировано, что повышенная активация θ -ритма в группе пожилых испытуемых может быть объяснена моделью сенсомоторной интеграции Бланда [169]. Контралатеральная активация θ -ритма в первичном моторном кортексе также связывалась с двигательным обучением [187]. Кроме того, активность θ -диапазона в левом дорсальном премоторном кортексе связывалась с двигательным контролем [188]. Таким образом, полученный результат может быть объяснён тем, что возрастное снижение пластичности мозга ведёт к более широкой активации сенсомоторного кортекса, связанной с планированием движений у

пожилых людей, в то время как выполнение движения молодыми испытуемыми задействует меньше ресурсов мозга.

Кроме того, обе возрастные группы продемонстрировали статистически значимое ослабление функциональных связей в μ -ритме во время совершения движения. Группа ЕА показала усиление связей $MC_Z - MC_R$, за которым следовало ослабление связей $F - P$ и $P - MC_z$. Изменения в функциональных связях в данных областях мозга соответствуют существующим знаниям о нейронной обработке двигательной активности. В работе [189], авторы показали, что различные виды и этапы выполнения движений, включая само действие, подготовку к нему и обучение, вовлекает премоторную, левую и правую моторные области, дополнительный моторный кортекс и теменную долю. В то же время, сниженная функциональная связность у пожилых людей была также изучена в [190], где авторы связали снижение связности в сети функциональных связей состояния покоя после тренировки с временным ослаблением связей между областями мозга. Кроме того, активация премоторного кортекса связана с когнитивной нагрузкой и принятием решений на основе восприятия [191]. Таким образом, модуляция связей $MC_Z - MC_R$ во время выполнения двигательного задания и следующее за ней ослабление связей $F - P$ у пожилых людей может быть также связано с возрастными сложностями в обучении новым двигательным навыкам.

Далее, было произведено сравнение матриц связности R^2 между группами с помощью непарного t -теста. Результаты показаны на рисунке 3.11. Видно усиление связей между областями в группе ЕА в интервалы времени, соответствующие выполнению движений. В целом, связность моторной области выше в группе ЕА в сравнении с группой УА. В частности, отрезок ЭЭГ, связанный с выполнением движения (1.5-2.0 с в соответствии с ЭМГ, как показано на рисунке 3.11) связан со значимыми связями между лобной

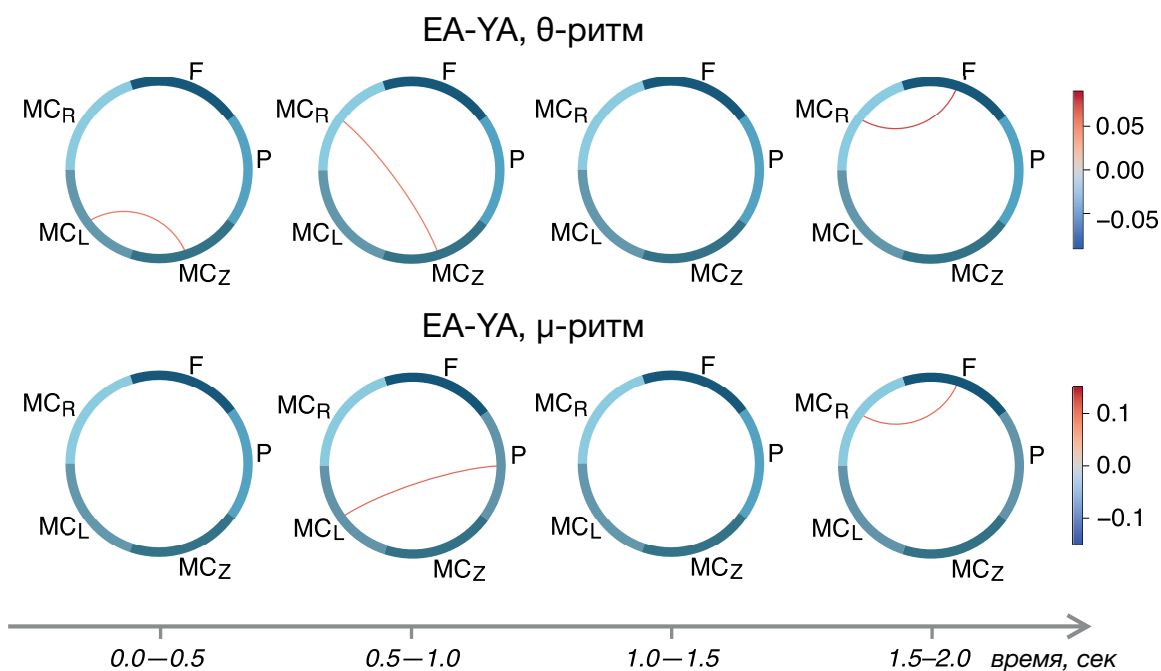


Рис. 3.11: Межгрупповой анализ функциональных зависимостей, установленных предложенной моделью FF-MLP в θ - (верхний ряд) и μ -диапазоне (нижний ряд).

долей и правым моторным кортексом как в θ -, так и в μ -диапазонах. Кроме того, в период перед движением (0.5-1.0 с) наблюдалась функциональная зависимость между теменной областью и левым моторным кортексом, которая была сильнее в группе EA в μ -диапазоне. Группа EA также демонстрирует более сильные связи между теменной и лобной долей и билатеральной моторной областью. Наблюдаемые различия в двух возрастных группах могут быть объяснены известными представлениями о механизме рабочей памяти [180]. Можно сделать вывод, что в группе EA присутствует сложность с доступом к хранящейся в рабочей памяти информации о двигательных актах [181, 182], что играет роль в замедлении процесса нейронной активации и выражается в преобладании процессов, связанных с сенсомоторной интеграцией, направленных на классификацию аудио-команды и последующее планирование движений.

3.5 Выводы к Главе 3

Было изучено влияние здорового старения на электрическую активность головного мозга, связанную с сенсомоторной интеграцией и выполнением движений. В рамках выполнения исследований, результаты которых представлены в данной главе диссертационной работы, были получены следующие результаты:

1. Обнаружена корреляция между сложностью предстимульных сигналов ЭЭГ, рассчитанных с помощью мер RQA, с выраженностью десинхронизации μ -ритма во время совершения движений, при этом для группы пожилых испытуемых характерно сочетание повышенной сложности сигналов ЭЭГ со слабой десинхронизацией μ -ритма.
2. Показано, что при совершении движений по команде, две возрастные группы испытуемых задействуют различную стратегию формирования нейронной реакции. В частности, в группе пожилых людей наблюдается повышение активация θ -ритма, возникающая после звукового сигнала, а также укрепление функциональных связей в центральных, височных и лобных долях. Данные результаты указывают на использование большего количества ресурсов во время подготовки к движению группой пожилых испытуемых, что значительно замедляет нейронную реакцию.
3. Полученные результаты подтверждены анализом топологии сети функциональных связей, восстановленной с помощью метода на основе искусственных нейронных сетей, во время различных стадий выполнения движения.

Полученные результаты дают целостную картину возрастных изменений в контексте сенсомоторной интеграции. При здоровом старении, нейронная обработка двигательных актов требует активации большего объёма

кортикальных ресурсов. Кроме того, выявлены различия в процессах, связанных с рабочей памятью: в то время как для молодых испытуемых выполнение хорошо знакомых двигательных задач подкреплено хранимой в рабочей памяти информацией, что позволяет достигать более высоких результатов в плане скорости и точности их выполнения. С другой стороны, доступность репрезентации двигательных актов в рабочей памяти снижена в группе пожилых людей. Таким образом, процессы, связанные с выполнением двигательных задач по команде, связаны с преобладанием механизмов сенсомоторной интеграции у пожилых испытуемых.

Глава 4

Детектирование и классификация паттернов сенсомоторной интеграции на электрической активности мозга на основе рекуррентного анализа

4.1 Введение

В последнее время был достигнут значительный прогресс в инвазивных ИМК для моторного контроля. Это связано с принципами работы инвазивных интерфейсов, которые зависят от возбуждающих свойств отдельных нейронов или небольших групп соседних нейронов, модулирующих их активность в соответствии с двигательными задачами [192]. Несмотря на выдающуюся способность к точному обнаружению и трансляции моторных команд головного мозга, применение инвазивных ИМК для повседневных целей чрезвычайно сложно, поскольку требует сложной операции на головном мозге, которая проводится в редких случаях острой необходимости [193, 194].

Напротив, неинвазивные ВСИ просты в применении и намного удобнее с точки зрения удобства использования. Среди множества методов нейровизуализации, ЭЭГ остаётся одним из наиболее подходящих для рутинных приложений ИМК [195]. Традиционно, основными алгоритмами для извлечения признаков в этом контексте являются методы пространственной фильтрации [196], машинного обучения [42], и частотно-временного анализа [197].

В данной главе диссертации предлагается способ классификации двух типов движений по сигналам ЭЭГ, а также способ детектирования вызван-

ного потенциала R300 на одиночных отрезках сигналов ЭЭГ в режиме реального времени с помощью мер рекуррентного анализа. В главе 2 была показана эффективность мер рекуррентного анализа в задаче детектирования характеристик сигналов ЭЭГ, связанных с движением и сенсомоторной интеграцией, в том числе их чувствительность к свойству контралатеральности электрической активности мозга, связанной с движением. Данные свойства были использованы для разработки способов детектирования и классификации характеристик сигналов ЭЭГ, связанных с сенсомоторной интеграцией, которые могут быть интегрированы в интерфейс мозг-компьютер для нейрореабилитации двигательных функций после инсультов и травм.

4.2 Нейрофизиологический эксперимент

Основной идеей разработанного подхода является использование частей экзоскелета верхних конечностей для ассистирования движению рукой пациентов с парезами в период реабилитации. Для достижения поставленной цели была проведена серия экспериментов, направленных на запись сигналов ЭЭГ и ЭМГ во время совершения человеком движений руками как по сигналу, так и в произвольном порядке. В экспериментах приняли участие 7 добровольцев (19-47 лет). Отобранные участники эксперимента не имели медицинской истории черепно-мозговых травм, инсультов или неврологических заболеваний. Все участники подписали информированное согласие на проведение эксперимента.

Во время эксперимента испытуемые располагались в удобном кресле с руками, размещёнными в нейротренажёре верхних конечностей. Нейротренажёр представляет собой экзоскелет для кисти и пальцев рук открытой конструкции с шестью степенями подвижности пальцев (Neurobotics, г. Москва). Нейротренажёр был закреплён на столе перед испытуемыми таким образом,

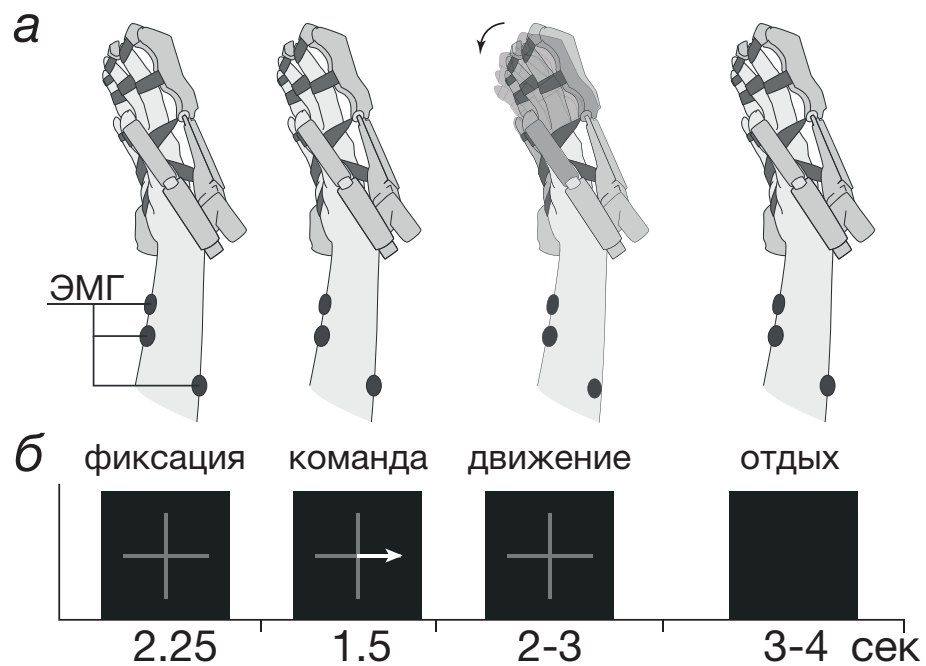


Рис. 4.1: (а) – изображение экспериментальной установки; (б) – схема одного двигательного задания согласно «стрелочной» парадигме.

чтобы руки располагались в нём в расслабленном положении для исключения мышечного напряжения, не связанного с заданием. При этом «суставы» пальцев и запястий нейротренажёра были зафиксированы в открытом положении.

Электрическая активность мозга была записана с помощью электроэнцефалографа ActiChamp Plus (Brain Products, Германия), осуществляющего непрерывную запись ЭЭГ с 64 сенсоров с частотой дискретизации 1000 Гц. Электроды располагались на голове при помощи шапки actiCap (Brain Products, Германия), размер которой подбирался индивидуально для каждого испытуемого. Кроме того, на каждой руке были установлены по 3 сенсора ЭМГ, запись которой производилась с помощью модуля «Энцефалан-ЭЭГР-19/27» (Медиком, г. Таганрог) с частотой дискретизации 250 Гц. Экспериментальная установка изображена на Рисунке 4.1(а).

Двигательное задание заключалось в совершении попыток сжать руку в кулак до возникновения сопротивления со стороны нейротренажёра.

Дизайн экспериментального исследования изображён на Рисунке 4.1(б). Экспериментальное исследование состояло из двух этапов. В ходе первого этапа испытуемые выполняли двигательные задачи по визуальному стимулу согласно «стрелочной» парадигме [198], широко используемой при проведении экспериментов с интерфейсами мозг-компьютер. Каждое задание начиналось с презентации фиксационного креста в центре монитора с одновременным предъявлением звукового сигнала для привлечения внимания испытуемого. Через 2.25 с на кресте появлялась белая стрелка, указывающая влево или вправо, которая являлась стимулом для совершения движения соответствующей рукой. Испытуемые были проинструктированы начать совершение движения после того, как стрелка пропадёт (через 1.5 с). Через интервал времени, выбиравшийся случайно в пределах 2-3 с, фиксационный крест пропадал с экрана, что соответствовала началу периода отдыха перед следующим сигналом, длившегося 3-4 с. Каждый испытуемый совершил по 30 движений каждой рукой. Движения предъявлялись в случайном порядке для каждого испытуемого. Перед началом эксперимента каждый испытуемый имел возможность совершить несколько пробных движений руками.

Во время второго этапа эксперимента испытуемые совершали такие же движения рукой без команды. При этом экран монитора оставался чёрным, а количество движений считалось экспериментатором, отслеживавшим движения по сигналу ЭМГ в режиме реального времени. Каждый испытуемый совершил не менее 30 произвольных движений каждой рукой, после чего экспериментатор останавливал сессию. Разметка сигналов ЭЭГ, соответствующих произвольным движениям, производилась при помощи меток,

поставленных экспериментатором вручную, а также записанным сигналам ЭМГ.

В начале и в конце эксперимента, а также в промежутке между двумя этапами эксперимента, производилась 60-секундная запись фоновой активности мозга, во время которой испытуемые были проинструктированы сидеть с открытыми глазами в расслабленном состоянии и не фокусироваться на каких-либо конкретных мыслях.

4.3 Классификация двух типов движений на основе рекуррентного анализа ЭЭГ

Для данного исследования, были использованы сигналы ЭЭГ, записанные в ходе второго этапа эксперимента, предполагавшего выполнение произвольных движений руками без звукового сигнала. С целью разметки записанных сигналов ЭЭГ, содержащих паттерны моторной активности, были использованы сигналы ЭМГ. Используя пороговое значение, которое выбиралось как среднее между максимальным значением низкочастотной огибающей ЭМГ сигнала, связанным с движением, и средним уровнем фоновой записи (данное пороговое значение составляло примерно 1 мВ для каждого испытуемого), были выделены моменты времени, соответствующие началу выполнения движений. Выявленные моменты времени были использованы для разметки многоканальных записей электроэнцефалографии (ЭЭГ) и сопоставлены с соответствующими отрезками сигналов ЭМГ для выявления соответствующих моторных паттернов нейронной активности. Пример сигнала ЭМГ, обнаруженного с помощью данного подхода, изображён на рисунке 4.2(а).

В главе 2 данной диссертационной работы рекуррентный анализ был применён для выделения характерных паттернов двигательной активности на сигналах ЭЭГ, связанных с движением правой и левой рукой по сигналам

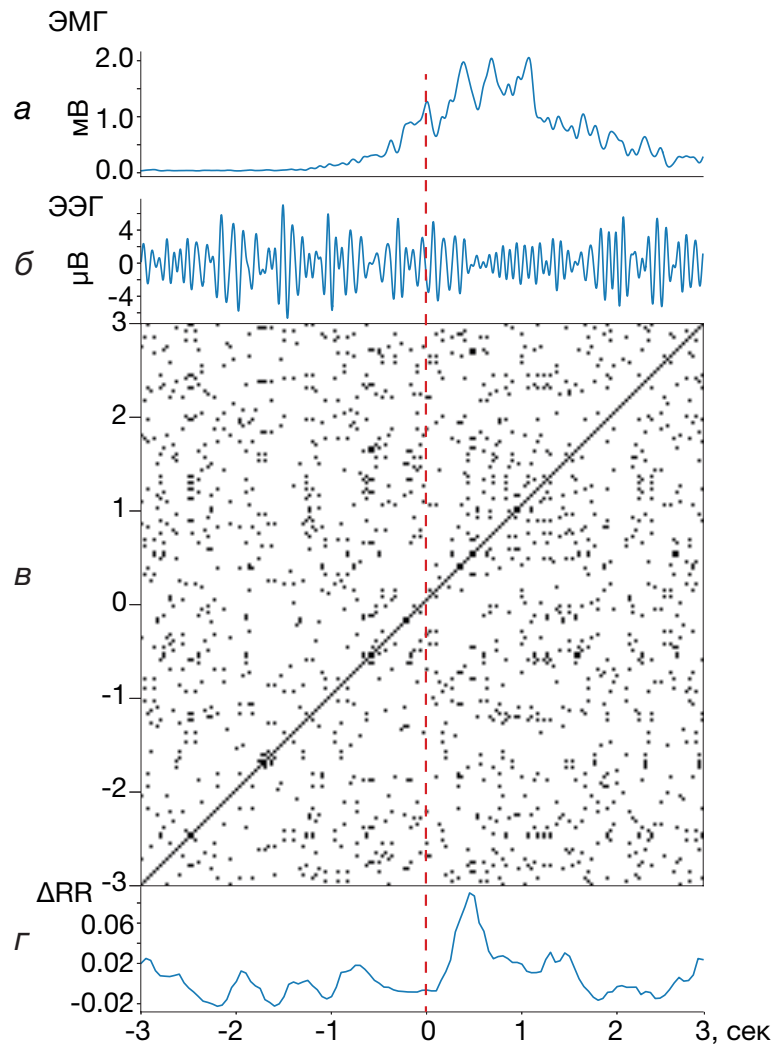


Рис. 4.2: Иллюстрация рекуррентного анализа отдельной эпохи сигнала ЭЭГ, ассоциированного с произвольным движением. (а) – огибающая сигнала ЭМГ, записанная в ходе отдельного произвольного движения правой рукой; (б) – соответствующий этому процессу сигнал ЭЭГ, записанный электродом СЗ и отфильтрованный в полосе 8–14 Гц; (в) – рекуррентная диаграмма для данного фильтрованного сигнала ЭЭГ; (г) – изменение рекуррентной плотности RR, полученное для данного сигнала ЭЭГ.

лу. При этом, был применён многомерный подход к анализу данных ЭЭГ, заключающийся в представлении сигналов ЭЭГ в виде трёхмерной траектории состояний. Однако, поскольку проводимое в данной главе исследование направлено на последующую реализацию предлагаемых алгоритмов в виде ИМК, были рассмотрены одномерные сигналы ЭЭГ с целью снижения вычислительных затрат.

Как было показано в главе 2, значимые изменения характеристик сигналов ЭЭГ, связанных с выполнением движений, локализованы в латеральных электродах, покрывающих моторную кору головного мозга, и связаны с десинхронизацией μ -ритма (8-14 Гц). На основании этих результатов, для дальнейшего анализа были выбраны сигналы ЭЭГ, регистрируемые билатеральными электродами С3 и С4, предварительно отфильтрованные в диапазоне μ -ритма с помощью фильтра Баттерворта 5-го порядка. Пример такого сигнала ЭЭГ представлен на рисунке 4.2(б).

Таким образом, рекуррентный анализ был проведён для одномерных сигналов ЭЭГ, соответствующих произвольным движениям. В главе 2 показано, что меры DET и RTE, характеризующие различные аспекты динамических свойств сигнала, способны детектировать начало движения и классифицировать два типа движений. В данном исследовании в целях снижения простоты вычислений и увеличения скорости детектирования предлагается использовать меру рекуррентной плотности (recurrence rate, RR):

$$RR = \frac{1}{N^2} \sum_{i,j=1}^N R_{ij}, \quad (4.1)$$

представляющую собой соотношение всех рекуррентных состояний рекуррентной диаграммы ко всем обнаруженным состояниям. В задаче разработки классификатора сигналов ЭЭГ, мера RR является наиболее оптимальной с позиции простоты требуемых вычислений. Кроме того, десинхронизация моторного ритма ЭЭГ и сопутствующее подавление случайных колебаний, характерных для активности состояния покоя, может быть рассмотрена как сжатие траектории моторного ритма в пространстве состояний. По этой причине, увеличение рекуррентной плотности может выступать в роли устойчивого маркера моторной активности коры головного мозга.

Зависимость меры RR от времени была получена путём расчёта меры RR в плавающем окне шириной 500 временных отсчётов (0.5 с) с шагом 50 временных отсчётов (0.05 с). При расчёте рекуррентных диаграмм, рекуррентный порог ϵ оценивался отдельно для каждой эпохи как 5-й перцентиль распределения попарных расстояний между отдельными точкам сигнала ЭЭГ в интервале [-3,-1.5] с. На рисунке 4.2(в) показана рекуррентная диаграмма, посчитанная с данным рекуррентным порогом, для конкретной эпохи совершения движения. Рассчитанные меры RR были нормированы на базовый уровень:

$$\Delta RR(t) = RR(t) - RR_b, \quad (4.2)$$

где $RR(t)$ – полученная временная зависимость рекуррентной плотности, полученная при расчёте в плавающем окне, а RR_b – рекуррентная плотность базового уровня в интервале [-3,-1.5] с. Таким образом, величина ΔRR показывает изменение меры RR относительно базового уровня. Типичная форма зависимости $\Delta RR(t)$ представлена на рисунке 4.2(г). Видно, что для выбранного сигнала ЭЭГ, записанного сенсором С3 и соответствующего произвольному движению правой рукой, значение меры RR начинает увеличиваться относительно исходного уровня сразу после метки начала движения. Пик значения RR приходится на момент времени 0.5 с, что, в соответствии с сигналом ЭМГ, является моментом выполнения движения. Наблюдаемое увеличение меры RR является краткосрочным, после чего величина возвращается к исходному уровню.

Чтобы отразить общую тенденцию изменения рекуррентной плотности сигналов ЭЭГ, записанных при помощи билатеральных сенсоров моторной коры, значения $\Delta RR(t)$ для каждой эпохи ЭЭГ на электродах С3 и С4 были отложены на диаграмме рассеяния в координатной плоскости (С3, ΔRR ; С4,

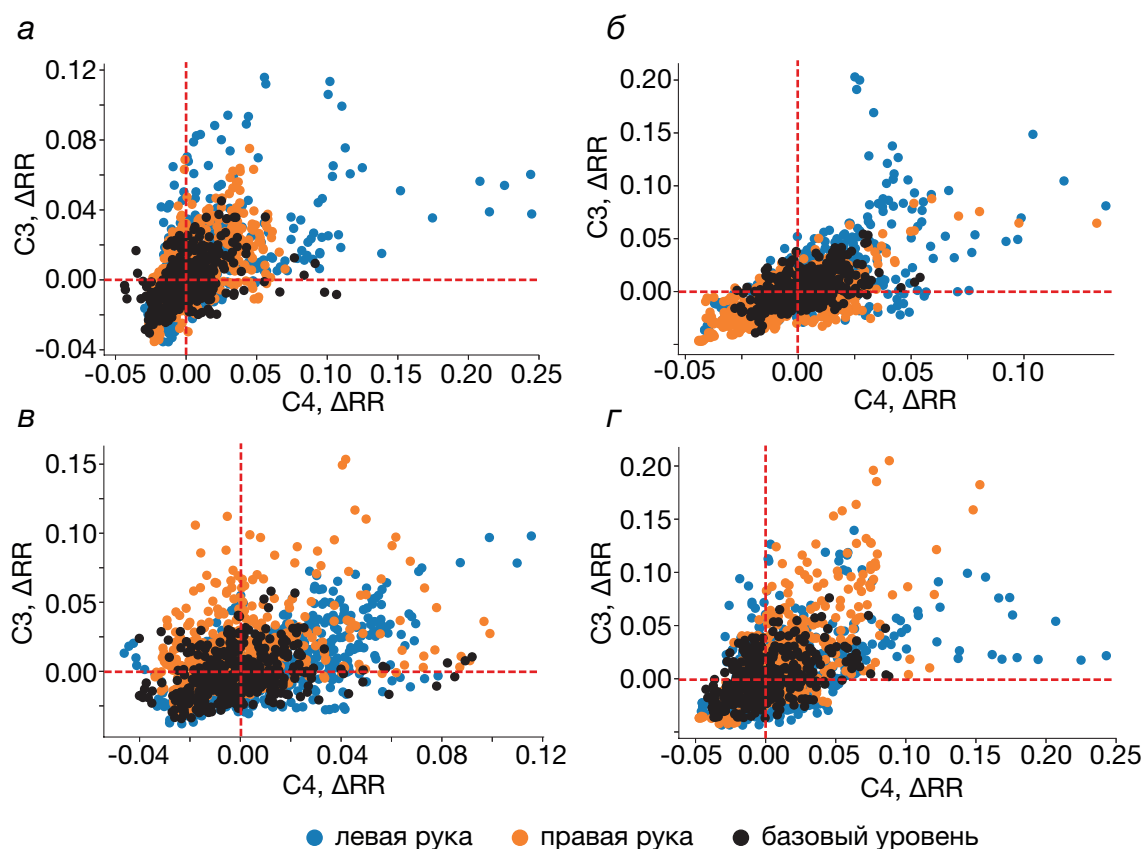


Рис. 4.3: Диаграммы рассеяния относительного изменения рекуррентной плотности сигналов ЭЭГ на каналах C3 и C4 для 4 наиболее репрезентативных испытуемых. Каждая точка соответствует значению ΔRR в отдельный момент времени. Чёрные точки соответствуют базовому уровню ΔRR , синие и оранжевые точки соответствуют изменению рекуррентной плотности в окрестности момента начала движения левой и правой рукой, соответственно.

ΔRR). Диаграммы рассеяния для выбранных испытуемых представлены на рисунке 4.3.

Здесь облака точек, соответствующие базовому уровню рекуррентной плотности, сопоставляются облакам точек, соответствующим моментам начала движений (оранжевые и синие точки). Каждому из трёх условий соответствует по 15 точек. Каждая точка соответствует значению рекуррентной плотности, посчитанной для интервала ЭЭГ длиной в 0.05 с. Из представленных на рисунке 4.3 диаграмм видно, что облака точек, соответствующие исходному уровню, сосредоточены вокруг начала координат, отмеченного пересечением красных пунктирных линий, и, в основном, редко покидают об-

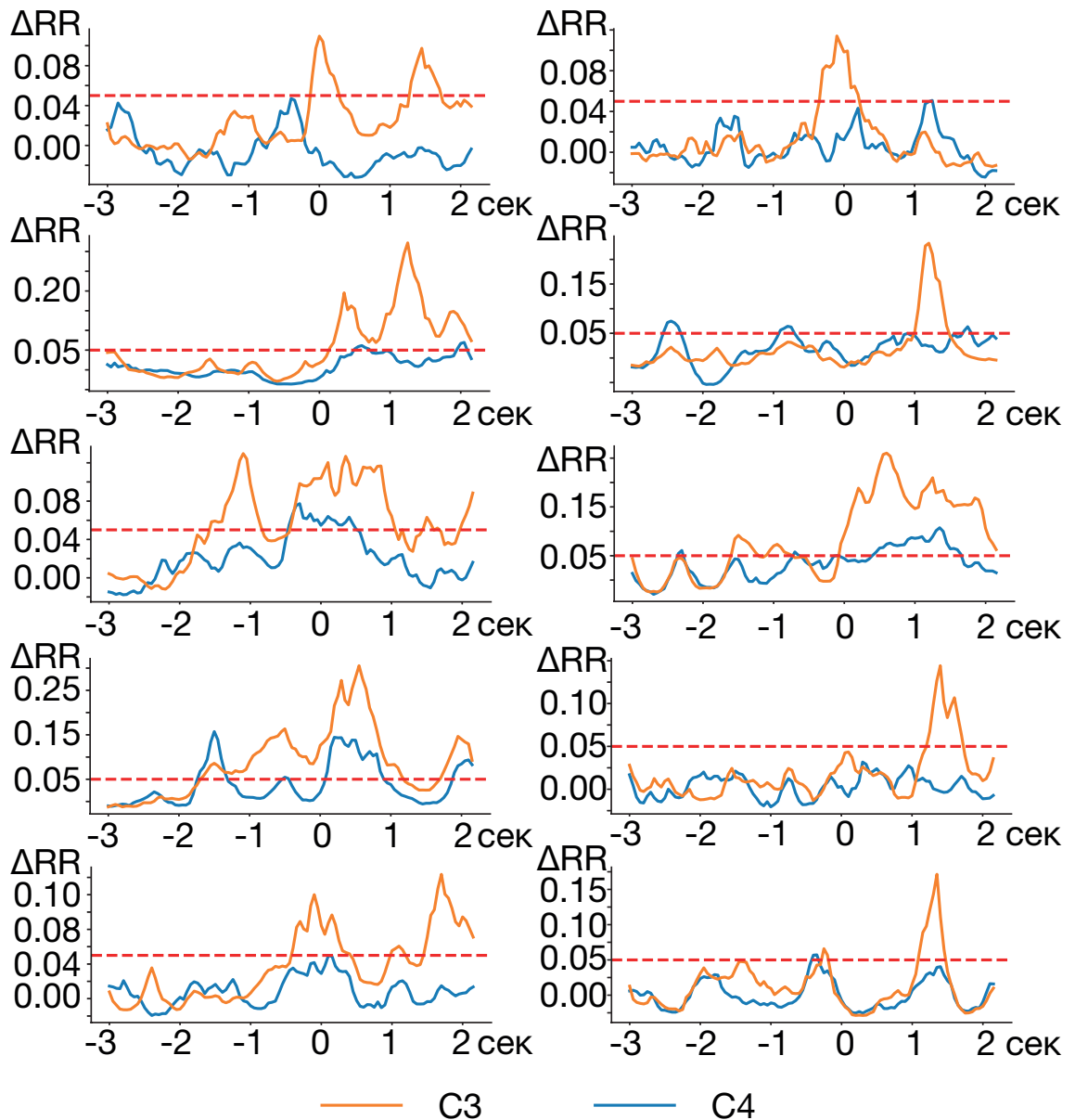


Рис. 4.4: Примеры значительных изменений рекуррентной плотности моторного ритма ЭЭГ на сигналах ЭЭГ, соответствующих движению правой рукой. Временные зависимости ΔRR представлены для сигналов, записанных сенсорами C3 и C4. Красная горизонтальная линия отмечает базовый уровень $RR = 0.05$.

ласть радиусом 0.05, соответствующую базовому уровню RR . В то же время, для цветных точек, связанных с интервалом выполнения движения, характерен выход за пределы этой области. Помимо этого заметно, что для цветных точек характерно вытягивание вдоль оси, контралатеральной выполняемому движению, что особенно заметно для испытуемых на рисунках 4.3(в,г). Однако, наблюдается также униталеральный рост меры RR при совершении

произвольных движений как правой так и левой рукой. Это может быть как следствием анализа нейронной активности на уровне сенсоров без применения дополнительных процедур пространственной фильтрации, так и следствием билатерального возбуждения моторной коры при выполнении унилатерального моторного задания.

На рисунке 4.4 приведены фрагменты изменения рекуррентной плотности моторного ритма сигналов ЭЭГ, записанных во время произвольных движений правой рукой. Временные зависимости ΔRR представлены для сигналов, записанных сенсорами С3 и С4 (оранжевая и синяя кривая, соответственно). Приведённые фрагменты являются примером успешного детектирования выполняемого движения и классификации типа выполняемого движения. Видно, что при движении правой рукой наблюдается превышение ΔRR значения базового уровня, отмеченного красной пунктирной линией, в левом полушарии моторной коры головного мозга (сенсор С3). Точность детектирования паттернов произвольной моторной активности по сигналам ЭЭГ с использованием описанного подхода на данном этапе составляет порядка $76.2 \pm 5\%$. При этом, примерно треть из всех распознанных паттернов (порядка $61.1 \pm 11\%$) определяются незадолго до начала движения, и оставшиеся (порядка $39.9 \pm 11\%$) выявлено непосредственно во время совершения движения. Важно заметить, что общая точность классификации однородна относительно латерализации верхней конечности, выполняющей движение.

4.4 Детектирование потенциалов, связанных с событием, на основе рекуррентного анализа ЭЭГ

В рамках данного исследования, RQA был применён для разработки метода детектирования потенциала Р300, возникающего на ЭЭГ после звукового стимула, на одиночных временных рядах ЭЭГ. Как правило, детектирование

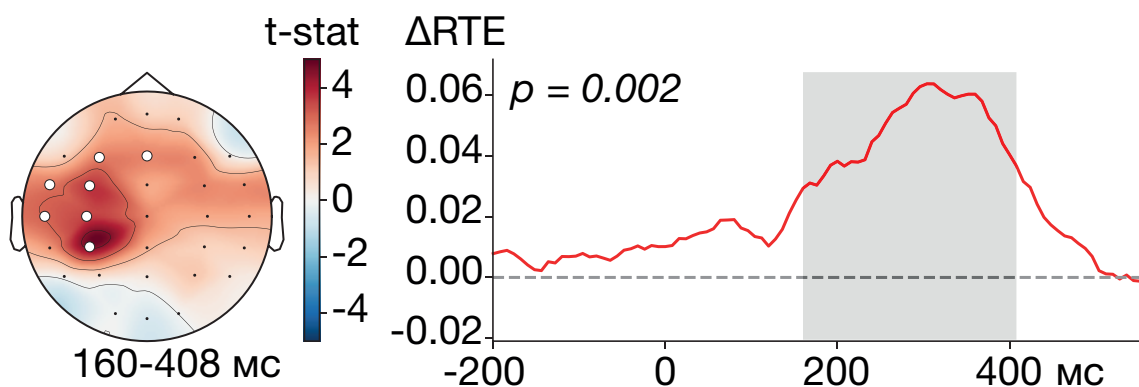


Рис. 4.5: Результаты пространственно-временного пермутационного кластерного теста на основе случайных перестановок для временной зависимости ΔRTE , скорректированной на базовый уровень. Слева на схематичном изображении головы выделен пространственный кластер, состоящий из 7 сенсоров левой моторной коры и левой височной доли. Справа на графике представлен график временной зависимости ΔRTE , усреднённый по обнаруженным сенсорам, с выделенным статистически значимым временным промежутком.

R300 происходит на усредненных временных рядах ЭЭГ, однако подобная оценка не всегда эффективна из-за значительного разброса потенциала по времени как на уровне группы испытуемых, так и на уровне одного испытуемого [199, 200]. В разделе 2.6 показано, что мера RTE способна осуществлять детектирование вызванного потенциала R300 в группе испытуемых, при этом предложенный метод обладает достаточной чувствительностью для детектирования на отдельных отрезках сигналов ЭЭГ. В данном разделе диссертации данное свойство рассматривается более подробно.

Для получения данных результатов использовался массив сигналов ЭЭГ, соответствующих выполнению движений по сигналу. Для рекуррентного анализа были выделены фрагменты сигналов ЭЭГ длиной 1 с, каждый из которых включал 0.5 с до предъявляемого стимула и 0.5 с после него. Временная зависимость меры ΔRTE была посчитана в плавающем окне шириной 200 мс и с шагом 8 мс.

На первом этапе был получен пространственно-временной кластер значимых изменений полученной временной зависимости ΔRTE с помощью пер-

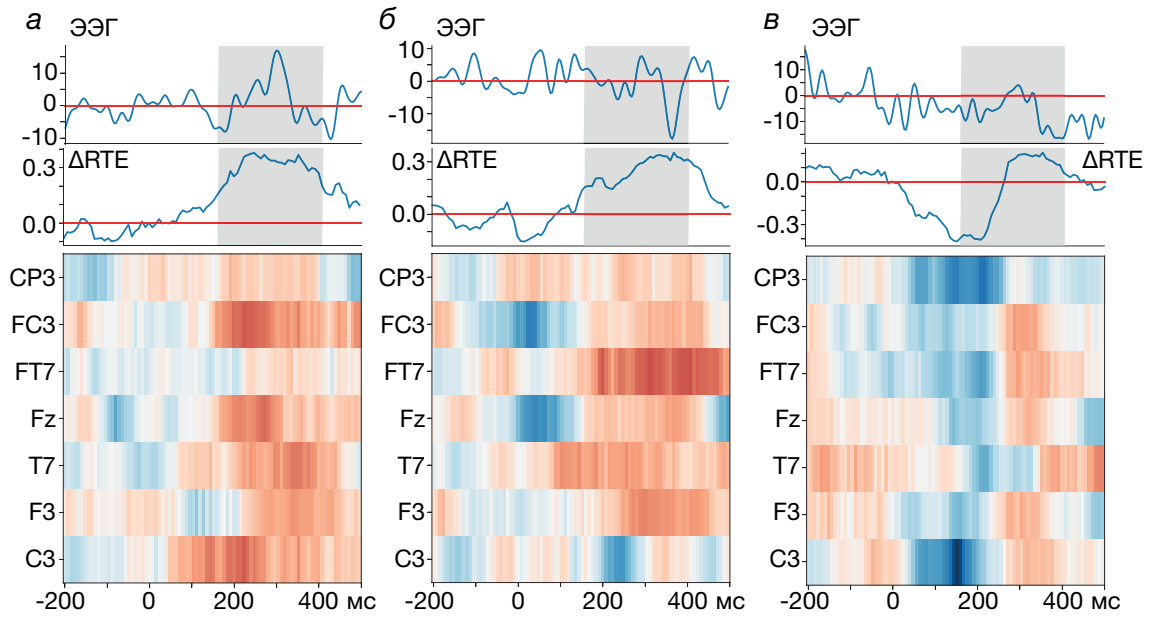


Рис. 4.6: Детектирование P300 на отдельных триалах ЭЭГ. Идентификация P300 проиллюстрирована для трёх случаев: (а) – детектирование возможно как при помощи амплитуды ЭЭГ, так и при помощи ΔRTE ; (б) – детектирование возможно по ΔRTE и, в меньшей степени, при помощи амплитуды ЭЭГ; (в) – детектирование возможно только при помощи ΔRTE . Серым выделен интервал 160-408 мс, статистически определённый как наиболее вероятный для возникновения эффекта, связанного с P300. В верхней строке и средней строке на каждом графике представлен сигнал ЭЭГ и значение меры ΔRTE , усреднённые по 7 выделенным сенсорам. В нижней части представлено значение ΔRTE для каждого сенсора отдельно.

мутационного кластерного теста ($t_{critical} = 3.5$, $p_{pairwise} = 0.005$). Результаты теста изображены на рисунке 4.5. Статистический тест выделил значимый пространственный кластер, состоящий из 7 сенсоров левой моторной коры и левой височной доли (сенсоры C3, F3, T7, Fz, FT7, FC3, CP3, $p = 0.002$). Ему соответствует значимый временной интервал [160, 408] мс с пиком в районе 300 мс, соответствующий локализации вызванного потенциала P300. Данный результат воспроизводится в группе испытуемых.

Временная зависимость ΔRTE была усреднена по выявленному пространственно-временному кластеру для проверки детектирования вызванного потенциала P300 на отдельных сигналах ЭЭГ. На рисунке 4.6 продемонстрировано три примера детектирования P300 для трёх отдельных

эпохах. На рисунке 4.5(а) выделяется хорошо локализованный паттерн роста меры ΔRTE (средний график) в момент возникновения P300, отчётливо выделяющийся в виде характерной формы волны (верхний график). На рисунках 4.5(б,в) представлены две эпохи, на которых P300 выделяется плохо или отсутствует, при этом мера RTE позволяет осуществить детектирование. Нижний ряд на каждом рисунке показывает, что детектирование P300 можно осуществить для каждого канала из определённого кластера отдельно.

Точность детектирования P300 с помощью описанного выше метода составляет не менее 84.4% на данном этапе исследований.

4.5 Выводы к Главе 4

В данной главе диссертационной работы представлены способы детектирования и классификации электрической активности головного мозга, связанной с выполнением движений, на основе рекуррентного анализа. В рамках выполнения данных исследований были получены следующие результаты:

1. Был проведён нейрофизиологический эксперимент, направленный на запись сигналов ЭЭГ во время выполнения движений руками по команде и во время выполнения произвольных движений без команды. Эксперимент был поставлен согласно стрелочной парадигме, широко используемой в исследованиях интерфейсов мозг-компьютер.
2. Был разработан метод классификации двух типов движений на основе рекуррентного анализа сигналов ЭЭГ. Мера рекуррентной плотности, чувствительная к свойству контралатеральности двигательной активности, позволяет классифицировать два типа произвольных движений руками по сигналам ЭЭГ с точностью порядка $76.2 \pm 5\%$.

3. Был разработан метод детектирование вызванного потенциала Р300 на отдельных сигналах ЭЭГ с помощью меры RTE с точностью не менее 84.4%. При этом, обнаружение Р300 возможно в тех случаях, когда классический метод детектирования с помощью формы волны ЭЭГ не приносит результатов.

Разработанные методы характеризуются высокой точностью работы и низкими вычислительными затратами, что обуславливает возможность их применения для интеграции в интерфейсы мозг-компьютер для нейрореабилитации пациентов с нарушениями моторных функций.

Заключение

В настоящей диссертационной работе проведено исследование особенностей и возрастных изменений в электрической активности головного мозга, связанной с сенсомоторной интеграцией. Был применён рекуррентный анализ для выделения динамических особенностей сигналов ЭЭГ, связанных с выполнением движений и сенсомоторной интеграцией, и выделения возрастных особенностей функционирования головного мозга во время двигательной активности человека. В диссертации были получены следующие основные результаты:

1. Исследовано влияние двигательной активности человека на сложность сигналов ЭЭГ, записанных во время сессии тренировки сенсомоторной интеграции. С помощью мер рекуррентного анализа показано, что выполнение движения руками связано с билатеральным снижением сложности сигналов ЭЭГ в моторной коре головного мозга. Было обнаружено, что выполнение движения сопровождается переходом сигналов ЭЭГ от хаотического в более регулярное состояние, что связано с подавлением случайных колебаний ритма ЭЭГ, свойственных состоянию покоя. При этом, меры рекуррентного анализа показали, что выявленное снижение сложности сигналов ЭЭГ является контралатеральным, то есть более выраженным в полушарии, противоположном выполняемому движению.

2. Помимо этого, продемонстрировано, что возникновение вызванного потенциала Р300, связанное с реакцией на предъявляемый звуковой стимул,

может быть обнаружено с помощью меры рекуррентного анализа на основе энтропии рекуррентного времени. Показано, что в ходе сессии тренировки сенсомоторной интеграции, данное изменение сопровождается локализованным повышением сложности сигналов ЭЭГ. При этом показано, что мера RTE обладает достаточной чувствительностью для детектирования потенциала P300 на одиночных временных рядах ЭЭГ.

3. Исследованы возрастные изменения в электрической активности головного мозга, связанной с сенсомоторной интеграцией. Установлено, что сложность сигналов ЭЭГ, записанных в состоянии отдыха в промежутках между совершаемыми движениями, снижается с возрастом. При этом показано, что существует статистически значимая корреляция между мерами сложности предстимульных сигналов ЭЭГ и выраженностью нейронной реакции на совершаемое движение. Продемонстрировано, что с возрастом снижается скорость нейронной реакции на совершаемое движение, при этом у пожилой группы испытуемых выполнение движений руками по сигналу связано с активацией θ -диапазона (4-8 Гц), что указывает на формирование различных стратегий нейронной реакции на совершение движений по сигналу. В частности, для группы пожилых испытуемых характерно преобладание процессов сенсомоторной интеграции, связанное со сниженным доступом к рабочей памяти. Кроме того, показана повышенная активация сети функциональных связей у пожилых испытуемых, что указывает на возрастное снижение эффективности использования когнитивных ресурсов при выполнении простой двигательной задачи.

4. Рассмотренные ранее меры рекуррентного анализа применены для разработки способов детектирования и классификации электрической активности головного мозга, связанной с движениями. В частности, разработан способ классификации двух типов движения руками на основе контралате-

ральности изменения сложности сигналов ЭЭГ во время совершения произвольных движений руками. Показано, что мера плотности рекуррентности обладает достаточной чувствительностью для детектирования отдельных произвольных движений правой и левой рукой по сигналам ЭЭГ. Помимо этого, мера рекуррентного анализа RTE была применена для детектирования потенциала P300 на отдельных сигналах ЭЭГ. Показано, что мера RTE позволяет осуществлять детектирование потенциала P300 в тех случаях, когда классический способ обнаружения P300 при помощи характерной формы ЭЭГ не приносит результатов.

В заключении выражаю глубокую признательность своему научному руководителю, профессору, д.ф.-м.н. Храмову Александру Евгеньевичу за всестороннюю помощь и поддержку при подготовке данной диссертационной работы. Особую благодарность хочу выразить к.ф.-м.н. Фролову Никите Сергеевичу и д.ф.м.-н. Максименко Владимиру Александровичу за плодотворные обсуждения научных результатов и поддержку в ходе подготовки данной диссертационной работы. Хочу выразить благодарность к.ф.-м.н. Грубову Вадиму Валерьевичу и к.ф.-м.н. Бадарину Артёму Александровичу за помощь в проведении нейрофизиологических экспериментов.

Список литературы

- [1] Stoykov, Mary Ellen. Motor priming in neurorehabilitation / Mary Ellen Stoykov, Sangeetha Madhavan // Journal of neurologic physical therapy: JNPT. — 2015. — Vol. 39, no. 1. — P. 33.
- [2] Hramov, Alexander E. Physical principles of brain–computer interfaces and their applications for rehabilitation, robotics and control of human brain states / Alexander E Hramov, Vladimir A Maksimenko, Alexander N Pisarchik // Physics Reports. — 2021. — Vol. 918. — Pp. 1–133.
- [3] Yuan, Han. Brain–computer interfaces using sensorimotor rhythms: current state and future perspectives / Han Yuan, Bin He // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. — 2014. — Vol. 61, no. 5. — Pp. 1425–1435.
- [4] A bci-based vibrotactile neurofeedback training improves motor cortical excitability during motor imagery / Nikita A Grigorev, Andrey O Savosenkov, Maksim V Lukoyanov, Anna Udoratina, Natalia N Shusharina, Alexander Ya Kaplan, Alexander E Hramov et al. // IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering. — 2021. — Vol. 29. — Pp. 1583–1592.
- [5] Frolov, Alexander A. Electrical, hemodynamic, and motor activity in bci post-stroke rehabilitation: Clinical case study / Alexander A Frolov, Pavel D Bobrov, Elena V Biryukova, Anna V Silchenko, Anna A Kondur, Indiko Z Dzhalagoniya, Jean Massion // Frontiers in neurology. — 2018. — P. 1135.

- [6] Ziegler, David A. Cognition in healthy aging is related to regional white matter integrity, but not cortical thickness / David A Ziegler, Olivier Piguet, David H Salat, Keyma Prince, Emily Connally, Suzanne Corkin // *Neurobiology of aging*. — 2010. — Vol. 31, no. 11. — Pp. 1912–1926.
- [7] Lemaitre, Herve. Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume? / Herve Lemaitre, Aaron L Goldman, Fabio Sambataro, Beth A Verchinski, Andreas Meyer-Lindenberg, Daniel R Weinberger, Venkata S Mattay // *Neurobiology of aging*. — 2012. — Vol. 33, no. 3. — Pp. 617–e1.
- [8] Gordleeva, Susanna. Brain aging and garbage cleaning // *Seminars in Immunopathology* / Springer. — Vol. 42. — 2020. — Pp. 647–665.
- [9] Kam, Tae-Eui. Non-homogeneous spatial filter optimization for electroencephalogram (eeg)-based motor imagery classification / Tae-Eui Kam, Heung-Il Suk, Seong-Whan Lee // *Neurocomputing*. — 2013. — Vol. 108. — Pp. 58–68.
- [10] Bobrova, Elena V. Success of hand movement imagination depends on personality traits, brain asymmetry, and degree of handedness / Elena V Bobrova, Varvara V Reshetnikova, Elena A Vershinina, Alexander A Grishin, Pavel D Bobrov, Alexander A Frolov, Yury P Gerasimenko // *Brain Sciences*. — 2021. — Vol. 11, no. 7. — P. 853.
- [11] Acharya, U Rajendra. Nonlinear dynamics measures for automated eeg-based sleep stage detection / U Rajendra Acharya, Shreya Bhat, Oliver Faust, Hojjat Adeli, Eric Chern-Pin Chua, Wei Jie Eugene Lim, Joel En Wei Koh // *European neurology*. — 2015. — Vol. 74, no. 5-6. — Pp. 268–287.

- [12] Billeci, Lucia. Characterizing electrocardiographic changes during pre-seizure periods through temporal and spectral features // 2017 Computing in Cardiology (CinC) / IEEE. — 2017. — Pp. 1–4.
- [13] Acharya, U Rajendra. Automated diagnosis of epileptic eeg using entropies / U Rajendra Acharya, Filippo Molinari, S Vinitha Sree, Subhagata Chattopadhyay, Kwan-Hoong Ng, Jasjit S Suri // Biomedical Signal Processing and Control. — 2012. — Vol. 7, no. 4. — Pp. 401–408.
- [14] Healthy and pathological brain aging: from the perspective of oscillations, functional connectivity, and signal complexity / Ryouhei Ishii, Leonides Canuet, Yasunori Aoki, Masahiro Hata, Masao Iwase, Shunichiro Ikeda, Keiichiro Nishida, Manabu Ikeda // Neuropsychobiology. — 2017. — Vol. 75, no. 4. — Pp. 151–161.
- [15] Kesić, Srdjan. Application of higuchi’s fractal dimension from basic to clinical neurophysiology: a review / Srdjan Kesić, Sladjana Z Spasić // Computer methods and programs in biomedicine. — 2016. — Vol. 133. — Pp. 55–70.
- [16] Marwan, Norbert. Recurrence plots for the analysis of complex systems / Norbert Marwan, M Carmen Romano, Marco Thiel, Jürgen Kurths // Physics reports. — 2007. — Vol. 438, no. 5-6. — Pp. 237–329.
- [17] Bosl, William J. Eeg analytics for early detection of autism spectrum disorder: a data-driven approach / William J Bosl, Helen Tager-Flusberg, Charles A Nelson // Scientific reports. — 2018. — Vol. 8, no. 1. — Pp. 1–20.
- [18] Dick, OE. Analysis of eeg patterns in subjects with panic attacks / OE Dick, IA Svyatogor, TN Reznikova, DA Fedoryaka, AD Nozdrachev // Human Physiology. — 2020. — Vol. 46, no. 2. — Pp. 163–174.

- [19] Sensorimotor integration: basic concepts, abnormalities related to movement disorders and sensorimotor training-induced cortical reorganization / Sergio Machado, Marlo Cunha, Bruna Velasques, Daniel Minc, Silmar Teixeira, Clayton A Domingues, Julio G Silva et al. // *Rev Neurol.* — 2010. — Vol. 51, no. 7. — Pp. 427–436.
- [20] Cabib, Christopher. Defective sensorimotor integration in preparation for reaction time tasks in patients with multiple sclerosis / Christopher Cabib, Sara Llufríu, Jordi Casanova-Molla, Albert Saiz, Josep Valls-Solé // *Journal of Neurophysiology.* — 2015. — Vol. 113, no. 5. — Pp. 1462–1469.
- [21] Kobesova, Alena. Developmental kinesiology: three levels of motor control in the assessment and treatment of the motor system / Alena Kobesova, Pavel Kolar // *Journal of bodywork and movement therapies.* — 2014. — Vol. 18, no. 1. — Pp. 23–33.
- [22] Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in parkinson’s disease / James M Shine, Elie Matar, Philip B Ward, Samuel J Bolitho, Moran Gilat, Mark Pearson, Sharon L Naismith, Simon JG Lewis // *Brain.* — 2013. — Vol. 136, no. 4. — Pp. 1204–1215.
- [23] Foster, Nathan Charles. Sensorimotor Learning and Control in Autism Spectrum Disorders: The Role of Sensorimotor Integration / Nathan Charles Foster. — Liverpool John Moores University (United Kingdom), 2019.
- [24] Read, Glenna L. Electroencephalography (eeg) / Glenna L Read, Isaiah J Innis // *The international encyclopedia of communication research methods.* — 2017. — Pp. 1–18.

- [25] Proudfoot, Malcolm. Magnetoencephalography / Malcolm Proudfoot, Mark W Woolrich, Anna C Nobre, Martin R Turner // Practical Neurology. — 2014. — Vol. 14, no. 5. — Pp. 336–343.
- [26] Mtui, Estomih. Fitzgerald’s Clinical Neuroanatomy and Neuroscience E-Book / Estomih Mtui, Gregory Gruener, Peter Dockery. — Elsevier Health Sciences, 2020.
- [27] Kleim, JA. Synaptic mechanisms of learning / JA Kleim // Encyclopedia of neuroscience. — Elsevier Ltd., 2009. — Pp. 731–734.
- [28] Bestmann, Sven. The uses and interpretations of the motor-evoked potential for understanding behaviour / Sven Bestmann, John W Krakauer // Experimental brain research. — 2015. — Vol. 233, no. 3. — Pp. 679–689.
- [29] Ferreri, Florinda. Time-varying coupling of eeg oscillations predicts excitability fluctuations in the primary motor cortex as reflected by motor evoked potentials amplitude: An eeg-tms study / Florinda Ferreri, Fabrizio Vecchio, David Ponzio, Patrizio Pasqualetti, Paolo Maria Rossini // Human brain mapping. — 2014. — Vol. 35, no. 5. — Pp. 1969–1980.
- [30] Ofner, Patrick. Upper limb movements can be decoded from the time-domain of low-frequency eeg / Patrick Ofner, Andreas Schwarz, Joana Pereira, Gernot R Müller-Putz // PloS one. — 2017. — Vol. 12, no. 8. — P. e0182578.
- [31] Meyer, Sarah. How do somatosensory deficits in the arm and hand relate to upper limb impairment, activity, and participation problems after stroke? a systematic review / Sarah Meyer, Auli H Karttunen, Vincent Thijs, Hilde Feys, Geert Verheyden // Physical therapy. — 2014. — Vol. 94, no. 9. — Pp. 1220–1231.

- [32] Sampaio-Baptista, Cassandra. Structural plasticity in adulthood with motor learning and stroke rehabilitation / Cassandra Sampaio-Baptista, Zeena-Britt Sanders, Heidi Johansen-Berg // *Annual review of neuroscience*. — 2018. — Vol. 41. — Pp. 25–40.
- [33] Cirillo, John. Physical activity, motor performance and skill learning: a focus on primary motor cortex in healthy aging / John Cirillo // *Experimental Brain Research*. — 2021. — Vol. 239, no. 12. — Pp. 3431–3438.
- [34] Impaired communication between the motor and somatosensory homunculus is associated with poor manual dexterity in autism spectrum disorder / Abigail Thompson, Declan Murphy, Flavio Dell’Acqua, Christine Ecker, Grainne McAlonan, Henrietta Howells, Simon Baron-Cohen et al. // *Biological psychiatry*. — 2017. — Vol. 81, no. 3. — Pp. 211–219.
- [35] Artoni, Fiorenzo. Unidirectional brain to muscle connectivity reveals motor cortex control of leg muscles during stereotyped walking / Fiorenzo Artoni, Chiara Fanciullacci, Federica Bertolucci, Alessandro Panarese, Scott Makeig, Silvestro Micera, Carmelo Chisari // *Neuroimage*. — 2017. — Vol. 159. — Pp. 403–416.
- [36] The bold response in primary motor cortex and supplementary motor area during kinesthetic motor imagery based graded fmri neurofeedback / David MA Mehler, Angharad N Williams, Florian Krause, Michael Lührs, Richard G Wise, Duncan L Turner, David EJ Linden, Joseph R Whittaker // *Neuroimage*. — 2019. — Vol. 184. — Pp. 36–44.
- [37] Kim, Sang Jin. Stimulation in supplementary motor area versus motor cortex for freezing of gait in parkinson’s disease / Sang Jin Kim, Sung Hwa Paeng, Suk Yun Kang // *Journal of Clinical Neurology*. — 2018. — Vol. 14, no. 3. — Pp. 320–326.

- [38] Park, Il Memming. Encoding and decoding in parietal cortex during sensorimotor decision-making / Il Memming Park, Miriam LR Meister, Alexander C Huk, Jonathan W Pillow // *Nature neuroscience*. — 2014. — Vol. 17, no. 10. — Pp. 1395–1403.
- [39] Desmurget, Michel. Selective inhibition of volitional hand movements after stimulation of the dorsoposterior parietal cortex in humans / Michel Desmurget, Nathalie Richard, Pierre-Aurélien Beuriat, Alexandru Szathmari, Carmine Mottolèse, Jean-René Duhamel, Angela Sirigu // *Current Biology*. — 2018. — Vol. 28, no. 20. — Pp. 3303–3309.
- [40] A cortico-cerebellar loop for motor planning / Zhenyu Gao, Courtney Davis, Alyse M Thomas, Michael N Economo, Amada M Abrego, Karel Svoboda, Chris I De Zeeuw, Nuo Li // *Nature*. — 2018. — Vol. 563, no. 7729. — Pp. 113–116.
- [41] Ehrsson, H Henrik. Imagery of voluntary movement of fingers, toes, and tongue activates corresponding body-part-specific motor representations / H Henrik Ehrsson, Stefan Geyer, Eiichi Naito // *Journal of neurophysiology*. — 2003.
- [42] Post-stroke rehabilitation training with a motor-imagery-based brain-computer interface (bci)-controlled hand exoskeleton: a randomized controlled multicenter trial / Alexander A Frolov, Olesya Mokienko, Roman Lyukmanov, Elena Biryukova, Sergey Kotov, Lydia Turbina, Georgy Nadareyshvily, Yulia Bushkova // *Frontiers in neuroscience*. — 2017. — Vol. 11. — P. 400.
- [43] Frank, Cornelia. Mental simulation and neurocognition: Advances for motor imagery and action observation training in sport / Cornelia Frank, David J

Wright, Paul S Holmes // The Routledge international encyclopedia of sport and exercise psychology. — Routledge, 2020. — Pp. 411–428.

[44] .

[45] Ferrero, Laura. Brain symmetry analysis during the use of a bci based on motor imagery for the control of a lower-limb exoskeleton / Laura Ferrero, Mario Ortiz, Vicente Quiles, Eduardo Iáñez, José A Flores, José M Azorín // Symmetry. — 2021. — Vol. 13, no. 9. — P. 1746.

[46] Frolov, Alexander. Using multiple decomposition methods and cluster analysis to find and categorize typical patterns of eeg activity in motor imagery brain–computer interface experiments / Alexander Frolov, Pavel Bobrov, Elena Biryukova, Mikhail Isaev, Yaroslav Kerechanin, Dmitry Bobrov, Alexander Legin // Frontiers in Robotics and AI. — 2020. — Vol. 7. — P. 88.

[47] Choi, Junhyuk. Developing a motor imagery-based real-time asynchronous hybrid bci controller for a lower-limb exoskeleton / Junhyuk Choi, Keun Tae Kim, Ji Hyeok Jeong, Laehyun Kim, Song Joo Lee, Hyungmin Kim // Sensors. — 2020. — Vol. 20, no. 24. — P. 7309.

[48] Collimore, Ashley N. The dynamic motor control index as a marker of age-related neuromuscular impairment / Ashley N Collimore, Ashlyn J Aiello, Ryan T Pohlig, Louis N Awad // Frontiers in Aging Neuroscience. — 2021. — Vol. 13. — P. 387.

[49] Age-related changes in oscillatory power affect motor action / Liqing Liu, Nils Rosjat, Svitlana Popovych, Bin A Wang, Azamat Yeldesbay, Tibor I Toth, Shivakumar Viswanathan et al. // PloS one. — 2017. — Vol. 12, no. 11. — P. e0187911.

- [50] Morrison, Steven. Aging and slowing of the neuromotor system / Steven Morrison, Karl M Newell // Journal: Encyclopedia of Geropsychology. — 2016. — Pp. 1–12.
- [51] Burianová, Hana. Motor neuroplasticity: A meg-fmri study of motor imagery and execution in healthy ageing / Hana Burianová, Lars Marstaller, Anina N Rich, Mark A Williams, Greg Savage, Margaret Ryan, Paul F Sowman // Neuropsychologia. — 2020. — Vol. 146. — P. 107539.
- [52] Golub, Justin S. Brain changes associated with age-related hearing loss / Justin S Golub // Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. — 2017. — Vol. 25, no. 5. — Pp. 347–352.
- [53] Differential age-related gray and white matter impact mediates educational influence on elders' cognition / Lúdia Vaqué-Alcázar, Roser Sala-Llonch, Cinta Valls-Pedret, Dídac Vidal-Piñeiro, Sara Fernández-Cabello, Núria Bargalló, Emilio Ros, David Bartrés-Faz // Brain imaging and behavior. — 2017. — Vol. 11, no. 2. — Pp. 318–332.
- [54] Berger, Alisa. Neural correlates of age-related changes in precise grip force regulation: A combined eeg-fnirs study / Alisa Berger, Fabian Steinberg, Fabian Thomas, Michael Doppelmayr // Frontiers in Aging Neuroscience. — 2020. — Vol. 12. — P. 447.
- [55] Disrupted white matter integrity and network connectivity are related to poor motor performance / Feifei Zhai, Jie Liu, Ning Su, Fei Han, Lixin Zhou, Jun Ni, Ming Yao et al. // Scientific reports. — 2020. — Vol. 10, no. 1. — Pp. 1–9.
- [56] Obata, Hiroki. Aging effects on posture-related modulation of stretch reflex excitability in the ankle muscles in humans / Hiroki Obata, Noritaka

- Kawashima, Tatsuyuki Ohtsuki, Kimitaka Nakazawa // *Journal of Electromyography and Kinesiology*. — 2012. — Vol. 22, no. 1. — Pp. 31–36.
- [57] Ito, Tadashi. Postural strategy in elderly, middle-aged, and young people during local vibratory stimulation for proprioceptive inputs / Tadashi Ito, Yoshihito Sakai, Kazunori Yamazaki, Reiya Nishio, Yohei Ito, Yoshifumi Morita // *Geriatrics*. — 2018. — Vol. 3, no. 4. — P. 93.
- [58] Antoniou, Mark. Foreign language training as cognitive therapy for age-related cognitive decline: a hypothesis for future research / Mark Antoniou, Geshri M Gunasekera, Patrick CM Wong // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. — 2013. — Vol. 37, no. 10. — Pp. 2689–2698.
- [59] Streitbürger, Daniel-Paolo. Impact of image acquisition on voxel-based-morphometry investigations of age-related structural brain changes / Daniel-Paolo Streitbürger, André Pampel, Gunnar Krueger, Jöran Lepsien, Matthias L Schroeter, Karsten Mueller, Harald E Möller // *Neuroimage*. — 2014. — Vol. 87. — Pp. 170–182.
- [60] Spatial navigation training protects the hippocampus against age-related changes during early and late adulthood / Martin Lövdén, Sabine Schaefer, Hannes Noack, Nils Christian Bodammer, Simone Kühn, Hans-Jochen Heinze, Emrah Düzel et al. // *Neurobiology of aging*. — 2012. — Vol. 33, no. 3. — Pp. 620–e9.
- [61] Sangani, Samir. Chapter 15 - cortical mechanisms underlying sensorimotor enhancement promoted by walking with haptic inputs in a virtual environment / Samir Sangani, Anouk Lamontagne, Joyce Fung // *Sensorimotor Rehabilitation* / Ed. by Numa Dancause, Sylvie Nadeau, Serge Rossignol. — Elsevier, 2015. — Vol. 218 of *Progress in Brain Research*. — Pp. 313–330.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612314000363>.

- [62] Degardin, Adrian. Deficit of sensorimotor integration in normal aging / Adrian Degardin, David Devos, François Cassim, Jean-Louis Bourriez, Luc Defebvre, Philippe Derambure, Hervé Devanne // *Neuroscience letters*. — 2011. — Vol. 498, no. 3. — Pp. 208–212.
- [63] Hehl, Melina. Alterations of hand sensorimotor function and cortical motor representations over the adult lifespan / Melina Hehl, Stephan P Swinnen, Koen Cuyppers // *Aging (Albany NY)*. — 2020. — Vol. 12, no. 5. — P. 4617.
- [64] Huang, Helen J. Older adults learn less, but still reduce metabolic cost, during motor adaptation / Helen J Huang, Alaa A Ahmed // *Journal of neurophysiology*. — 2014. — Vol. 111, no. 1. — Pp. 135–144.
- [65] Smr/theta neurofeedback training improves cognitive performance and eeg activity in elderly with mild cognitive impairment: A pilot study / Fabienne Marlats, Guillaume Bao, Sylvain Chevallier, Marouane Boubaya, Leila Djabelkhir-Jemmi, Ya-Huei Wu, Hermine Lenoir et al. // *Frontiers in Aging Neuroscience*. — 2020. — Vol. 12.
- [66] Nan, Wenya. Neurofeedback training for cognitive and motor function rehabilitation in chronic stroke: two case reports / Wenya Nan, Ana Paula Barbosa Dias, Agostinho C Rosa // *Frontiers in neurology*. — 2019. — Vol. 10. — P. 800.
- [67] Brain-computer interface for clinical purposes: cognitive assessment and rehabilitation / Laura Carelli, Federica Solca, Andrea Faini, Paolo Meriggi, Davide Sangalli, Pietro Cipresso, Giuseppe Riva et al. // *BioMed research international*. — 2017. — Vol. 2017.
- [68] A review of the progression and future implications of brain-computer interface therapies for restoration of distal upper extremity motor function

after stroke / Alexander Remsik, Brittany Young, Rebecca Vermilyea, Laura Kiekhoefer, Jessica Abrams, Samantha Evander Elmore, Paige Schultz et al. // Expert review of medical devices. — 2016. — Vol. 13, no. 5. — Pp. 445–454.

- [69] Brain-computer-interface-based intervention re-normalizes brain functional network topology in children with attention deficit/hyperactivity disorder / Xing Qian, Beatrice Rui Yi Loo, Francisco Xavier Castellanos, Siwei Liu, Hui Li Koh, Xue Wei Wendy Poh, Ranga Krishnan et al. // Translational psychiatry. — 2018. — Vol. 8, no. 1. — Pp. 1–11.
- [70] The effects of working memory resource depletion and training on sensorimotor adaptation / Joaquin A Anguera, Jessica A Bernard, Susanne M Jaeggi, Martin Buschkuhl, Bryan L Benson, Sarah Jennett, Jennifer Humfleet et al. // Behavioural brain research. — 2012. — Vol. 228, no. 1. — Pp. 107–115.
- [71] McFarland, Dennis J. Effects of training pre-movement sensorimotor rhythms on behavioral performance / Dennis J McFarland, William A Sarnacki, Jonathan R Wolpaw // Journal of neural engineering. — 2015. — Vol. 12, no. 6. — P. 066021.
- [72] Fil-Balkan, Ayla. Sensorimotor integration training in parkinson's disease / Ayla Fil-Balkan, Yeliz Salci, Hilal Keklicek, Kadriye Armutlu, Songül Aksoy, Hulya Kayihan, Bulent Elibol // Neurosciences (Riyadh). — 2018. — Vol. 23, no. 4. — Pp. 208–215.
- [73] Yoshimura, Natsue. Age-related decline of sensorimotor integration influences resting-state functional brain connectivity / Natsue Yoshimura, Hayato Tsuda, Domenico Aquino, Atsushi Takagi, Yousuke Ogata, Yasuharu

- Koike, Ludovico Minati // Brain Sciences. — 2020. — Vol. 10, no. 12. — P. 966.
- [74] Kemaο, Qian. Applications of windowed fourier fringe analysis in optical measurement: a review / Qian Kemaο // Optics and Lasers in Engineering. — 2015. — Vol. 66. — Pp. 67–73.
- [75] Aguiar-Contraria, Luís. The continuous wavelet transform: Moving beyond uni-and bivariate analysis / Luís Aguiar-Contraria, Maria Joana Soares // Journal of Economic Surveys. — 2014. — Vol. 28, no. 2. — Pp. 344–375.
- [76] Короновский, Алексей. Вейвлеты в нейродинамике и нейрофизиологии / Алексей Короновский, Валерий Макаров, Алексей Павлов, Евгения Ситникова, Александр Храмов. — Litres, 2018.
- [77] Akin, Mehmet. Comparison of wavelet transform and fft methods in the analysis of eeg signals / Mehmet Akin // Journal of medical systems. — 2002. — Vol. 26, no. 3. — Pp. 241–247.
- [78] Chavan, Arun S. Eeg signal preprocessing using wavelet transform / Arun S Chavan, Mahesh Kolte // International Journal of Electronics Engineering. — 2011. — Vol. 3, no. 1. — Pp. 5–10.
- [79] Sameer, Mustafa. Epileptical seizure detection: Performance analysis of gamma band in eeg signal using short-time fourier transform // 2019 22nd international symposium on wireless personal multimedia communications (WPМC) / IEEE. — 2019. — Pp. 1–6.
- [80] Ramos-Aguilar, Ricardo. Parameter experimentation for epileptic seizure detection in eeg signals using short-time fourier transform. / Ricardo Ramos-Aguilar, J Arturo Olvera-López, Iván Olmos Pineda, Susana Sánchez-

- Urrieta, Manuel Martín Ortiz // Res. Comput. Sci. — 2019. — Vol. 148, no. 9. — Pp. 83–96.
- [81] Mandhouj, Badreddine. An automated classification of eeg signals based on spectrogram and cnn for epilepsy diagnosis / Badreddine Mandhouj, Mohamed Ali Cherni, Mounir Sayadi // Analog Integrated Circuits and Signal Processing. — 2021. — Vol. 108, no. 1. — Pp. 101–110.
- [82] Tary, Jean Baptiste. Analysis of time-varying signals using continuous wavelet and synchrosqueezed transforms / Jean Baptiste Tary, Roberto Henry Herrera, Mirko van der Baan // Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences. — 2018. — Vol. 376, no. 2126. — P. 20170254.
- [83] Sadowsky, John. Investigation of signal characteristics using the continuous wavelet transform / John Sadowsky // Johns Hopkins APL Technical Digest. — 1996. — Vol. 17, no. 3. — Pp. 258–269.
- [84] Pfurtscheller, Gert. Event-related eeg/meg synchronization and desynchronization: basic principles / Gert Pfurtscheller, FH Lopes Da Silva // Clinical Neurophysiology. — 1999. — Vol. 110, no. 11. — Pp. 1842–1857.
- [85] Neuper, Christa. Erd/ers patterns reflecting sensorimotor activation and deactivation / Christa Neuper, Michael Wörtz, Gert Pfurtscheller // Progress in Brain Research. — 2006. — Vol. 159. — Pp. 211–222.
- [86] Graimann, Bernhard. Quantification and visualization of event-related changes in oscillatory brain activity in the time–frequency domain / Bernhard Graimann, Gert Pfurtscheller // Progress in Brain Research. — 2006. — Vol. 159. — Pp. 79–97.

- [87] Храмов, Александр Евгеньевич. Функциональные сети головного мозга: от восстановления связей до динамической интеграции / Александр Евгеньевич Храмов, Никита Сергеевич Фролов, Владимир Александрович Максименко, Семён Андреевич Куркин, Виктор Борисович Казанцев, Н Александр // Успехи физических наук. — 2021. — Vol. 191, no. 6. — Pp. 614–650.
- [88] Cai, Rong-lin. Brain functional connectivity network studies of acupuncture: a systematic review on resting-state fmri / Rong-lin Cai, Guo-ming Shen, Hao Wang, Yuan-yuan Guan // Journal of Integrative Medicine. — 2018. — Vol. 16, no. 1. — Pp. 26–33.
- [89] Chang, Catie. Eeg correlates of time-varying bold functional connectivity / Catie Chang, Zhongming Liu, Michael C Chen, Xiao Liu, Jeff H Duyn // Neuroimage. — 2013. — Vol. 72. — Pp. 227–236.
- [90] Baker, Joseph M. fnirs measurement of cortical activation and functional connectivity during a visuospatial working memory task / Joseph M Baker, Jennifer L Bruno, Andrew Gundran, SM Hadi Hosseini, Allan L Reiss // PloS one. — 2018. — Vol. 13, no. 8. — P. e0201486.
- [91] A prediction model of working memory across health and psychiatric disease using whole-brain functional connectivity / Masahiro Yamashita, Yujiro Yoshihara, Ryuichiro Hashimoto, Noriaki Yahata, Naho Ichikawa, Yuki Sakai, Takashi Yamada et al. // Elife. — 2018. — Vol. 7. — P. e38844.
- [92] Effects of second language learning on the plastic aging brain: functional connectivity, cognitive decline, and reorganization / Giovanna Bubbico, Piero Chiacchiarretta, Matteo Parenti, Marcin Di Marco, Valentina Panara, Gianna Sepede, Antonio Ferretti, Mauro Gianni Perrucci // Frontiers in neuroscience. — 2019. — Vol. 13. — P. 423.

- [93] Role of beta-band resting-state functional connectivity as a predictor of motor learning ability / Hisato Sugata, Kazuhiro Yagi, Shogo Yazawa, Yasunori Nagase, Kazuhito Tsuruta, Takashi Ikeda, Ippei Nojima et al. // *NeuroImage*. — 2020. — Vol. 210. — P. 116562.
- [94] Zhou, Lu. A comparison of directed functional connectivity among fist-related brain activities during movement imagery, movement execution, and movement observation / Lu Zhou, Qiaoqiao Zhu, Biao Wu, Bing Qin, Haixu Hu, Zhiyu Qian // *Brain research*. — 2022. — Vol. 1777. — P. 147769.
- [95] Feng, Naishi. Motor intention decoding from the upper limb by graph convolutional network based on functional connectivity / Naishi Feng, Fo Hu, Hong Wang, Bin Zhou // *International journal of neural systems*. — 2021. — Vol. 31, no. 12. — P. 2150047.
- [96] Specific functional connectivity patterns of middle temporal gyrus subregions in children and adults with autism spectrum disorder / Jinping Xu, Chao Wang, Ziyun Xu, Tian Li, Fangfang Chen, Kai Chen, Jingjing Gao et al. // *Autism Research*. — 2020. — Vol. 13, no. 3. — Pp. 410–422.
- [97] Abnormal dynamic functional connectivity in alzheimer’s disease / Yue Gu, Ying Lin, Liangliang Huang, Junji Ma, Jinbo Zhang, Yu Xiao, Zhengjia Dai, Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative // *CNS neuroscience & therapeutics*. — 2020. — Vol. 26, no. 9. — Pp. 962–971.
- [98] Resting-state functional connectivity disruption as a pathological biomarker in autosomal dominant alzheimer disease / Robert X Smith, Jeremy F Strain, Aaron Tanenbaum, Anne M Fagan, Jason Hassenstab, Eric McDade, Suzanne E Schindler et al. // *Brain connectivity*. — 2021. — Vol. 11, no. 3. — Pp. 239–249.

- [99] Chen, Michelle H. Cognitive fatigue is associated with altered functional connectivity in interoceptive and reward pathways in multiple sclerosis / Michelle H. Chen, John DeLuca, Helen M. Genova, Bing Yao, Glenn R. Wylie // *Diagnostics*. — 2020. — Vol. 10, no. 11. <https://www.mdpi.com/2075-4418/10/11/930>.
- [100] Learning connectivity patterns via graph kernels for fmri-based depression diagnostics // 2018 IEEE International Conference on Data Mining Workshops (ICDMW). — 2018. — Pp. 308–314.
- [101] Nobukawa, Sou. Changes in functional connectivity dynamics with aging: a dynamical phase synchronization approach / Sou Nobukawa, Mitsuru Kikuchi, Tetsuya Takahashi // *Neuroimage*. — 2019. — Vol. 188. — Pp. 357–368.
- [102] Stillman, Chelsea M. Exercise, fitness and the aging brain: a review of functional connectivity in aging / Chelsea M Stillman, Shannon D Donofry, Kirk I Erickson // *Archives of Psychology*. — 2019. — Vol. 3, no. 4.
- [103] Larivière, Sara. Functional and effective reorganization of the aging brain during unimanual and bimanual hand movements / Sara Larivière, Alba Xifra-Porxas, Michalis Kassinopoulos, Guiomar Niso, Sylvain Baillet, Georgios D Mitsis, Marie-Hélène Boudrias // *Human brain mapping*. — 2019. — Vol. 40, no. 10. — Pp. 3027–3040.
- [104] Schoffelen, Jan-Mathijs. Source connectivity analysis with meg and eeg / Jan-Mathijs Schoffelen, Joachim Gross // *Human brain mapping*. — 2009. — Vol. 30, no. 6. — Pp. 1857–1865.
- [105] Vahdat, Shahabeddin. Functionally specific changes in resting-state sensorimotor networks after motor learning / Shahabeddin Vahdat, Mohammad

- Darainy, Theodore E Milner, David J Ostry // *Journal of Neuroscience*. — 2011. — Vol. 31, no. 47. — Pp. 16907–16915.
- [106] Mary, Alison. Resting-state functional connectivity is an age-dependent predictor of motor learning abilities / Alison Mary, Vincent Wens, Marc Op de Beeck, Rachel Leproult, Xavier De Tiège, Philippe Peigneux // *Cerebral cortex*. — 2017. — Vol. 27, no. 10. — Pp. 4923–4932.
- [107] Sala-Llloch, Roser. Reorganization of brain networks in aging: a review of functional connectivity studies / Roser Sala-Llloch, David Bartrés-Faz, Carme Junqué // *Frontiers in psychology*. — 2015. — Vol. 6. — P. 663.
- [108] Reuter-Lorenz, Patricia A. How does it stack up? revisiting the scaffolding theory of aging and cognition / Patricia A Reuter-Lorenz, Denise C Park // *Neuropsychology review*. — 2014. — Vol. 24, no. 3. — Pp. 355–370.
- [109] Cao, Zehong. Inherent fuzzy entropy for the improvement of eeg complexity evaluation / Zehong Cao, Chin-Teng Lin // *IEEE Transactions on Fuzzy Systems*. — 2017. — Vol. 26, no. 2. — Pp. 1032–1035.
- [110] Gao, Xiaozeng. Automatic detection of epileptic seizure based on approximate entropy, recurrence quantification analysis and convolutional neural networks / Xiaozeng Gao, Xiaoyan Yan, Ping Gao, Xiujiang Gao, Shubo Zhang // *Artificial intelligence in medicine*. — 2020. — Vol. 102. — P. 101711.
- [111] Barry, Robert J. Eeg differences in children between eyes-closed and eyes-open resting conditions / Robert J Barry, Adam R Clarke, Stuart J Johnstone, Christopher R Brown // *Clinical Neurophysiology*. — 2009. — Vol. 120, no. 10. — Pp. 1806–1811.

- [112] Ruiz-Padial, Elisabeth. Fractal dimension of eeg signals and heart dynamics in discrete emotional states / Elisabeth Ruiz-Padial, Antonio J Ibáñez-Molina // *Biological psychology*. — 2018. — Vol. 137. — Pp. 42–48.
- [113] Čukić, Milena. Nonlinear analysis of eeg complexity in episode and remission phase of recurrent depression / Milena Čukić, Miodrag Stokić, Slavoljub Radenković, Miloš Ljubisavljević, Slobodan Simić, Danka Savić // *International journal of methods in psychiatric research*. — 2020. — Vol. 29, no. 2. — P. e1816.
- [114] Namazi, Hamidreza. Age-based variations of fractal structure of eeg signal in patients with epilepsy / Hamidreza Namazi, Sajad Jafari // *Fractals*. — 2018. — Vol. 26, no. 04. — P. 1850051.
- [115] Richman, Joshua S. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy / Joshua S Richman, J Randall Moorman // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. — 2000.
- [116] Mizuno, Tomoyuki. Assessment of eeg dynamical complexity in alzheimer's disease using multiscale entropy / Tomoyuki Mizuno, Tetsuya Takahashi, Raymond Y Cho, Mitsuru Kikuchi, Tetsuhito Murata, Koichi Takahashi, Yuji Wada // *Clinical Neurophysiology*. — 2010. — Vol. 121, no. 9. — Pp. 1438–1446.
- [117] Simons, Samantha. Classification of alzheimer's disease from quadratic sample entropy of electroencephalogram / Samantha Simons, Daniel Abasolo, Javier Escudero // *Healthcare technology letters*. — 2015. — Vol. 2, no. 3. — Pp. 70–73.

- [118] Poincaré, Henri. Sur le problème des trois corps et les équations de la dynamique / Henri Poincaré // *Acta mathematica*. — 1890. — Vol. 13, no. 1. — Pp. A3–A270.
- [119] Barreira, Luis. Poincaré recurrence: old and new // *XIVth International Congress on Mathematical Physics* / World Scientific. — 2006. — Pp. 415–422.
- [120] Furstenberg, Harry. Poincaré recurrence and number theory / Harry Furstenberg // *Bulletin of the American Mathematical society*. — 1981. — Vol. 5, no. 3. — Pp. 211–234.
- [121] Eckmann, Jean-Pierre. Recurrence plots of dynamical systems / Jean-Pierre Eckmann, S Oliffson Kamphorst, David Ruelle et al. // *World Scientific Series on Nonlinear Science Series A*. — 1995. — Vol. 16. — Pp. 441–446.
- [122] Webber Jr, Charles L. Recurrence quantification analysis of nonlinear dynamical systems / Charles L Webber Jr, Joseph P Zbilut // *Tutorials in contemporary nonlinear methods for the behavioral sciences*. — 2005. — Vol. 94, no. 2005. — Pp. 26–94.
- [123] Zbilut, Joseph P. Embeddings and delays as derived from quantification of recurrence plots / Joseph P Zbilut, Charles L Webber Jr // *Physics letters A*. — 1992. — Vol. 171, no. 3-4. — Pp. 199–203.
- [124] Mindlin, Gabriel M. Topological analysis and synthesis of chaotic time series / Gabriel M Mindlin, R Gilmore // *Physica D: Nonlinear Phenomena*. — 1992. — Vol. 58, no. 1-4. — Pp. 229–242.
- [125] Koebbe, Matthew. Use of recurrence plots in the analysis of time-series data // *SANTA FE INSTITUTE STUDIES IN THE SCIENCES OF*

COMPLEXITY-PROCEEDINGS VOLUME- / Citeseer. — Vol. 12. — 1992. — Pp. 361–361.

- [126] Thiel, Marco. Influence of observational noise on the recurrence quantification analysis / Marco Thiel, M Carmen Romano, Jürgen Kurths, Riccardo Meucci, Enrico Allaria, F Tito Arecchi // *Physica D: Nonlinear Phenomena*. — 2002. — Vol. 171, no. 3. — Pp. 138–152.
- [127] Kraemer, K Hauke. Recurrence threshold selection for obtaining robust recurrence characteristics in different embedding dimensions / K Hauke Kraemer, Reik V Donner, Jobst Heitzig, Norbert Marwan // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. — 2018. — Vol. 28, no. 8. — P. 085720.
- [128] Ngamga, EJ. Distinguishing dynamics using recurrence-time statistics / EJ Ngamga, DV Senthilkumar, A Prasad, P Parmananda, Norbert Marwan, Jürgen Kurths // *Physical Review E*. — 2012. — Vol. 85, no. 2. — P. 026217.
- [129] Classifying past climate change in the chew bahir basin, southern ethiopia, using recurrence quantification analysis / Martin H Trauth, Asfawossen Asrat, Walter Duesing, Verena Foerster, K Hauke Kraemer, Norbert Marwan, Mark A Maslin, Frank Schaebitz // *Climate Dynamics*. — 2019. — Vol. 53, no. 5. — Pp. 2557–2572.
- [130] Stender, Merten. Complex machine dynamics: systematic recurrence quantification analysis of disk brake vibration data / Merten Stender, Sebastian Oberst, Merten Tiedemann, Norbert Hoffmann // *Nonlinear Dynamics*. — 2019. — Vol. 97, no. 4. — Pp. 2483–2497.
- [131] Mitra, Vramori. Investigation of complexity dynamics in a dc glow discharge magnetized plasma using recurrence quantification analysis / Vramori Mitra, Bornali Sarma, Arun Sarma, MS Janaki, AN Sekar Iyengar, Norbert

Marwan, Jürgen Kurths // *Physics of Plasmas*. — 2016. — Vol. 23, no. 6. — P. 062312.

- [132] Allen, Laura Kristen. Recurrence quantification analysis: A technique for the dynamical analysis of student writing // *The Thirtieth International Flairs Conference*. — 2017.
- [133] Carrubba, Simona. Increased determinism in brain electrical activity occurs in association with multiple sclerosis / Simona Carrubba, Alireza Minagar, Andrew L Chesson, Clifton Frilot, Andrew A Marino // *Neurological research*. — 2012. — Vol. 34, no. 3. — Pp. 286–290.
- [134] Fan, Miaolin. Acute stress detection using recurrence quantification analysis of electroencephalogram (eeg) signals // *International Conference on Brain Informatics / Springer*. — 2016. — Pp. 252–261.
- [135] Association, World Medical. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects / World Medical Association // *JAMA*. — 11 2013. — Vol. 310, no. 20. — Pp. 2191–2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>.
- [136] Ifcn standards for digital recording of clinical eeg / Marc R Nuwer, Giancarlo Comi, Ronald Emerson, Anders Fuglsang-Frederiksen, Jean-Michel Guérit, Hermann Hinrichs, Akio Ikeda et al. // *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*. — 1998. — Vol. 106, no. 3. — Pp. 259–261.
- [137] Butterworth, Stephen. On the theory of filter amplifiers / Stephen Butterworth et al. // *Wireless Engineer*. — 1930. — Vol. 7, no. 6. — Pp. 536–541.
- [138] Hyvärinen, Aapo. Independent component analysis: algorithms and applications / Aapo Hyvärinen, Erkki Oja // *Neural networks*. — 2000. — Vol. 13, no. 4-5. — Pp. 411–430.

- [139] Maris, Eric. Nonparametric statistical testing of eeg-and meg-data / Eric Maris, Robert Oostenveld // Journal of neuroscience methods. — 2007. — Vol. 164, no. 1. — Pp. 177–190.
- [140] Bullmore, Edward T. Global, voxel, and cluster tests, by theory and permutation, for a difference between two groups of structural mr images of the brain / Edward T Bullmore, John Suckling, Stephan Overmeyer, Sophia Rabe-Hesketh, Eric Taylor, Michael J Brammer // IEEE transactions on medical imaging. — 1999. — Vol. 18, no. 1. — Pp. 32–42.
- [141] Badarin, Artem Aleksandrovich. Hemodynamic response in the motor cortex to execution of different types of movements / Artem Aleksandrovich Badarin, Vadim Valeryevich Grubov, Andrey Viktorovich Andreev, Vladimir Mikhailovich Antipov, Semen Andreevich Kurkin // Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics. — 2022. — Vol. 30, no. 1. — Pp. 96–108.
- [142] Judd, Kevin. Embedding as a modeling problem / Kevin Judd, Alistair Mees // Physica D: Nonlinear Phenomena. — 1998. — Vol. 120, no. 3-4. — Pp. 273–286.
- [143] Rugg, Michael D. Event-related potentials and recognition memory / Michael D Rugg, Tim Curran // Trends in cognitive sciences. — 2007. — Vol. 11, no. 6. — Pp. 251–257.
- [144] Luck, Steven J. The Oxford handbook of event-related potential components / Steven J Luck, Emily S Kappenman. — Oxford university press, 2011.

- [145] Herrmann, Christoph S. Mechanisms of human attention: event-related potentials and oscillations / Christoph S Herrmann, Robert T Knight // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. — 2001. — Vol. 25, no. 6. — Pp. 465–476.
- [146] Kotchoubey, Boris. Event-related potentials, cognition, and behavior: a biological approach / Boris Kotchoubey // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. — 2006. — Vol. 30, no. 1. — Pp. 42–65.
- [147] Ganin, Ilya P. A p300-based brain-computer interface with stimuli on moving objects: four-session single-trial and triple-trial tests with a game-like task design / Ilya P Ganin, Sergei L Shishkin, Alexander Y Kaplan // *PLoS one*. — 2013. — Vol. 8, no. 10. — P. e77755.
- [148] Каплан, АЯ. Нейрофизиологические основания и практические реализации технологии мозг-машинных интерфейсов в неврологической реабилитации / АЯ Каплан // *Физиология человека*. — 2016. — Vol. 42, no. 1. — Pp. 118–127.
- [149] Marwan, Norbert. Extended recurrence plot analysis and its application to erp data / Norbert Marwan, Anja Meinke // *International Journal of Bifurcation and Chaos*. — 2004. — Vol. 14, no. 02. — Pp. 761–771.
- [150] Schinkel, Stefan. Order patterns recurrence plots in the analysis of erp data / Stefan Schinkel, Norbert Marwan, Jürgen Kurths // *Cognitive neurodynamics*. — 2007. — Vol. 1, no. 4. — Pp. 317–325.
- [151] Adeli, Hojjat. Automated EEG-based diagnosis of neurological disorders: Inventing the future of neurology / Hojjat Adeli, Samanwoy Ghosh-Dastidar. — CRC press, 2010.
- [152] Complexity analysis of eeg, meg, and fmri in mild cognitive impairment and alzheimer’s disease: a review / Jie Sun, Bin Wang, Yan Niu, Yuan Tan,

- Chanjuan Fan, Nan Zhang, Jiayue Xue et al. // Entropy. — 2020. — Vol. 22, no. 2. — P. 239.
- [153] Decreased resting-state brain signal complexity in patients with mild cognitive impairment and alzheimer's disease: a multi-scale entropy analysis / Xuanyu Li, Zhaojun Zhu, Weina Zhao, Yu Sun, Dong Wen, Yunyan Xie, Xiangyu Liu et al. // Biomedical optics express. — 2018. — Vol. 9, no. 4. — Pp. 1916–1929.
- [154] Ruiz-Gómez, Saúl J. Measuring alterations of spontaneous eeg neural coupling in alzheimer's disease and mild cognitive impairment by means of cross-entropy metrics / Saúl J Ruiz-Gómez, Carlos Gómez, Jesús Poza, Mario Martínez-Zarzuela, Miguel A Tola-Arribas, Mónica Cano, Roberto Hornero // Frontiers in Neuroinformatics. — 2018. — Vol. 12. — P. 76.
- [155] Gao, Lin. Event-related desynchronization and synchronization quantification in motor-related eeg by kolmogorov entropy / Lin Gao, Jue Wang, Longwei Chen // Journal of neural engineering. — 2013. — Vol. 10, no. 3. — P. 036023.
- [156] Mattay, Venkata S. Neurophysiological correlates of age-related changes in human motor function / Venkata S Mattay, F Fera, A Tessitore, AR Hariri, S Das, JH Callicott, DR Weinberger // Neurology. — 2002. — Vol. 58, no. 4. — Pp. 630–635.
- [157] Guttmann, Charles RG. White matter changes with normal aging / Charles RG Guttmann, Ferenc A Jolesz, Ron Kikinis, Ron J Killiany, Mark B Moss, Tamas Sandor, Marilyn S Albert // Neurology. — 1998. — Vol. 50, no. 4. — Pp. 972–978.

- [158] Webb, Christina E. Contributions of white matter connectivity and bold modulation to cognitive aging: a lifespan structure-function association study / Christina E Webb, Karen M Rodrigue, David A Hoagey, Chris M Foster, Kristen M Kennedy // *Cerebral Cortex*. — 2020. — Vol. 30, no. 3. — Pp. 1649–1661.
- [159] Stomrud, Erik. Slowing of eeg correlates with csf biomarkers and reduced cognitive speed in elderly with normal cognition over 4 years / Erik Stomrud, Oskar Hansson, Lennart Minthon, Kaj Blennow, Ingmar Rosén, Elisabet Londos // *Neurobiology of aging*. — 2010. — Vol. 31, no. 2. — Pp. 215–223.
- [160] JASP Team. JASP (Version 0.16.2)[Computer software]. — 2022. <https://jasp-stats.org/>.
- [161] Kalisch, Tobias. Age-related attenuation of dominant hand superiority / Tobias Kalisch, Claudia Wilimzig, Nadine Kleibel, Martin Tegenthoff, Hubert R Dinse // *PloS one*. — 2006. — Vol. 1, no. 1. — P. e90.
- [162] Bütefisch, Cathrin M. Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex / Cathrin M Bütefisch, Benjamin C Davis, Steven P Wise, Lumy Sawaki, Leonid Kopylev, Joseph Classen, Leonardo G Cohen // *Proceedings of the national academy of sciences*. — 2000. — Vol. 97, no. 7. — Pp. 3661–3665.
- [163] Langan, Jeanne. Functional implications of age differences in motor system connectivity / Jeanne Langan, Scott Peltier, Jin Bo, Brett W Fling, Robert C Welsh, Rachael D Seidler // *Frontiers in systems neuroscience*. — 2010. — Vol. 4. — P. 17.
- [164] Riecker, Axel. Functional significance of age-related differences in motor activation patterns / Axel Riecker, Klaus Gröschel, Hermann Ackermann,

- Claudia Steinbrink, Otto Witte, Andreas Kastrup // *Neuroimage*. — 2006. — Vol. 32, no. 3. — Pp. 1345–1354.
- [165] Heuninckx, Sofie. Systems neuroplasticity in the aging brain: recruiting additional neural resources for successful motor performance in elderly persons / Sofie Heuninckx, Nicole Wenderoth, Stephan P Swinnen // *Journal of neuroscience*. — 2008. — Vol. 28, no. 1. — Pp. 91–99.
- [166] Oddie, Scott D. Hippocampal formation theta activity and movement selection / Scott D Oddie, Brian H Bland // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. — 1998. — Vol. 22, no. 2. — Pp. 221–231.
- [167] Bland, Brian H. Theta band oscillation and synchrony in the hippocampal formation and associated structures: the case for its role in sensorimotor integration / Brian H Bland, Scott D Oddie // *Behavioural brain research*. — 2001. — Vol. 127, no. 1-2. — Pp. 119–136.
- [168] Caplan, Jeremy B. Human θ oscillations related to sensorimotor integration and spatial learning / Jeremy B Caplan, Joseph R Madsen, Andreas Schulze-Bonhage, Richard Aschenbrenner-Scheibe, Ehren L Newman, Michael J Kahana // *Journal of Neuroscience*. — 2003. — Vol. 23, no. 11. — Pp. 4726–4736.
- [169] Cruikshank, Leanna C. Theta oscillations reflect a putative neural mechanism for human sensorimotor integration / Leanna C Cruikshank, Anthony Singhal, Mark Hueppelsheuser, Jeremy B Caplan // *Journal of Neurophysiology*. — 2012. — Vol. 107, no. 1. — Pp. 65–77.
- [170] Temporal evolution of oscillatory activity predicts performance in a choice-reaction time reaching task / Bernardo Perfetti, Clara Moissello, Eric C Landness, Svetlana Kvint, April Pruski, Marco Onofri, Giulio Tononi, M Felice

- Ghilardi // *Journal of Neurophysiology*. — 2011. — Vol. 105, no. 1. — Pp. 18–27.
- [171] Brain activity preceding a 2d manual catching task / Mario Tombini, Filippo Zappasodi, Loredana Zollo, Giovanni Pellegrino, Giuseppe Cavallo, Franca Tecchio, Eugenio Guglielmelli, Paolo M Rossini // *Neuroimage*. — 2009. — Vol. 47, no. 4. — Pp. 1735–1746.
- [172] Tomassini, Alice. Theta oscillations locked to intended actions rhythmically modulate perception / Alice Tomassini, Luca Ambrogioni, W Pieter Medendorp, Eric Maris // *Elife*. — 2017. — Vol. 6. — P. e25618.
- [173] Dushanova, Juliana. The effect of aging on eeg brain oscillations related to sensory and sensorimotor functions / Juliana Dushanova, Mario Christov // *Advances in medical sciences*. — 2014. — Vol. 59, no. 1. — Pp. 61–67.
- [174] Zalesky, Andrew. Network-based statistic: identifying differences in brain networks / Andrew Zalesky, Alex Fornito, Edward T Bullmore // *Neuroimage*. — 2010. — Vol. 53, no. 4. — Pp. 1197–1207.
- [175] Gruzelier, John. A theory of alpha/theta neurofeedback, creative performance enhancement, long distance functional connectivity and psychological integration / John Gruzelier // *Cognitive processing*. — 2009. — Vol. 10, no. 1. — Pp. 101–109.
- [176] Reiner, Miriam. Better than sleep: theta neurofeedback training accelerates memory consolidation / Miriam Reiner, Roman Rozengurt, Anat Barnea // *Biological psychology*. — 2014. — Vol. 95. — Pp. 45–53.
- [177] Kardos, Zsófia. Age-related changes of frontal-midline theta is predictive of efficient memory maintenance / Zsófia Kardos, Brigitta Tóth, Roland Boha,

- Bálint File, Márk Molnár // *Neuroscience*. — 2014. — Vol. 273. — Pp. 152–162.
- [178] Reiner, Miriam. Theta neurofeedback effects on motor memory consolidation and performance accuracy: an apparent paradox? / Miriam Reiner, Dror D Lev, Amit Rosen // *Neuroscience*. — 2018. — Vol. 378. — Pp. 198–210.
- [179] Dahan, Anat. How long is too long: an individual time-window for motor planning / Anat Dahan, Rotem Bennet, Miriam Reiner // *Frontiers in human neuroscience*. — 2019. — Vol. 13. — P. 238.
- [180] Quentin, Romain. Reversing working memory decline in the elderly / Romain Quentin, Leonardo G Cohen // *Nature neuroscience*. — 2019. — Vol. 22, no. 5. — Pp. 686–688.
- [181] Steiger, Tineke K. Working memory performance in the elderly relates to theta-alpha oscillations and is predicted by parahippocampal and striatal integrity / Tineke K Steiger, Nora A Herweg, Mareike M Menz, Nico Bunzeck // *Scientific reports*. — 2019. — Vol. 9, no. 1. — Pp. 1–11.
- [182] Matysiak, Olga. Working memory capacity as a predictor of cognitive training efficacy in the elderly population / Olga Matysiak, Aleksandra Kroemeke, Aneta Brzezicka // *Frontiers in Aging Neuroscience*. — 2019. — Vol. 11. — P. 126.
- [183] Frolov, Nikita. Feed-forward artificial neural network provides data-driven inference of functional connectivity / Nikita Frolov, Vladimir Maksimenko, Annika Lüttjohann, Alexey Koronovskii, Alexander Hramov // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. — 2019. — Vol. 29, no. 9. — P. 091101.

- [184] Rulkov, Nikolai F. Generalized synchronization of chaos in directionally coupled chaotic systems / Nikolai F Rulkov, Mikhail M Sushchik, Lev S Tsimring, Henry DI Abarbanel // *Physical Review E*. — 1995. — Vol. 51, no. 2. — P. 980.
- [185] Taud, Hind. Multilayer perceptron (mlp) / Hind Taud, JF Mas // *Geomatic approaches for modeling land change scenarios*. — Springer, 2018. — Pp. 451–455.
- [186] Velasques, Bruna. Sensorimotor integration and attention: An electrophysiological analysis / Bruna Velasques, Mauricio Cagy, Roberto Piedade, Pedro Ribeiro // *Functional brain mapping and the endeavor to understand the working brain*. — 2013.
- [187] Theta but not beta power is positively associated with better explicit motor task learning / Joris Van Der Cruijssen, Mana Manoochehri, Zeb D Jonker, Eleni-Rosalina Andrinopoulou, Maarten A Frens, Gerard M Ribbers, Alfred C Schouten, Ruud W Selles // *NeuroImage*. — 2021. — Vol. 240. — P. 118373.
- [188] Pellegrino, Giovanni. Theta activity in the left dorsal premotor cortex during action re-evaluation and motor reprogramming / Giovanni Pellegrino, Leo Tomasevic, Damian Marc Herz, Kit Melissa Larsen, Hartwig Roman Siebner // *Frontiers in human neuroscience*. — 2018. — P. 364.
- [189] Papitto, Giorgio. The topographical organization of motor processing: An ale meta-analysis on six action domains and the relevance of broca's region / Giorgio Papitto, Angela D Friederici, Emiliano Zaccarella // *NeuroImage*. — 2020. — Vol. 206. — P. 116321.

- [190] Solesio-Jofre, Elena. Age-dependent modulations of resting state connectivity following motor practice / Elena Solesio-Jofre, Iseult AM Beets, Daniel G Woolley, Lisa Pauwels, Sima Chalavi, Dante Mantini, Stephan P Swinnen // *Frontiers in Aging Neuroscience*. — 2018. — Vol. 10. — P. 25.
- [191] Wang, Megan. The Role of Dorsal Premotor Cortex in Decision-making and Action Selection / Megan Wang. — Stanford University, 2019.
- [192] Lebedev, Mikhail A. Brain-machine interfaces: past, present and future / Mikhail A Lebedev, Miguel AL Nicolelis // *TRENDS in Neurosciences*. — 2006. — Vol. 29, no. 9. — Pp. 536–546.
- [193] Lebedev, Mikhail A. Brain-machine interfaces: From basic science to neuroprostheses and neurorehabilitation / Mikhail A Lebedev, Miguel AL Nicolelis // *Physiological reviews*. — 2017. — Vol. 97, no. 2. — Pp. 767–837.
- [194] An exoskeleton controlled by an epidural wireless brain-machine interface in a tetraplegic patient: a proof-of-concept demonstration / Alim Louis Benabid, Thomas Costecalde, Andrey Eliseyev, Guillaume Charvet, Alexandre Verney, Serpil Karakas, Michael Foerster et al. // *The Lancet Neurology*. — 2019. — Vol. 18, no. 12. — Pp. 1112–1122.
- [195] McFarland, DJ. Eeg-based brain-computer interfaces. current opinion in biomedical engineering, 4 / DJ McFarland, JR Wolpaw. — 2017.
- [196] Brunner, Clemens. Spatial filtering and selection of optimized components in four class motor imagery eeg data using independent components analysis / Clemens Brunner, Muhammad Naeem, Robert Leeb, Bernhard Graimann, Gert Pfurtscheller // *Pattern recognition letters*. — 2007. — Vol. 28, no. 8. — Pp. 957–964.

- [197] Nonlinear analysis of brain activity, associated with motor action and motor imaginary in untrained subjects / Vladimir A Maksimenko, Alexey Pavlov, Anastasia E Runnova, Vladimir Nedaivozov, Vadim Grubov, Alexey Koronovskii, Svetlana V Pchelintseva et al. // *Nonlinear Dynamics*. — 2018. — Vol. 91, no. 4. — Pp. 2803–2817.
- [198] Choi, Kyuwan. Electroencephalography (eeg)-based neurofeedback training for brain–computer interface (bci) / Kyuwan Choi // *Experimental brain research*. — 2013. — Vol. 231, no. 3. — Pp. 351–365.
- [199] Yano, Masataka. Inter-participant variabilities and sample sizes in p300 and p600 / Masataka Yano, Shugo Suwazono, Hiroshi Arao, Daichi Yasunaga, Hiroaki Oishi // *International Journal of Psychophysiology*. — 2019. — Vol. 140. — Pp. 33–40.
- [200] Ouyang, Guang. Exploiting the intra-subject latency variability from single-trial event-related potentials in the p3 time range: a review and comparative evaluation of methods / Guang Ouyang, Andrea Hildebrandt, Werner Sommer, Changsong Zhou // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. — 2017. — Vol. 75. — Pp. 1–21.