

УДК 159.91

ВЫЯВЛЕНИЕ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ОБРАБОТКИ ИНТРАЦЕПТИВНЫХ СИГНАЛОВ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА СВЯЗАННЫХ С СОБЫТИЯМИ ПОТЕНЦИАЛОВ

© 2024 г. Е. Д. Словенко^{1,*}, О. В. Сысоева^{1,2}

¹ ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

² Научно-технологический университет “Сириус”, Сочи, Россия

*e-mail: ekaterinaslovenko@gmail.com

Поступила в редакцию 03.11.2023 г.

После доработки 29.12.2023 г.

Принята к публикации: 11.03.2024 г.

Работа посвящена представлению и оценке работы алгоритма выделения мозгового вызванного потенциала, связанного с сердцебиением (ВПС), с помощью метода независимых компонент. Алгоритм включает одновременную регистрацию электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и фотоплетизмограммы (ФПГ), выделение из ЭЭГ фрагментов, соответствующих пику пульсовой волны ФПГ, удаление из полученных фрагментов кардиогенной активности с помощью метода независимых компонент (МНК), синхронизацию фрагментов с R-зубцом кардиограммы. Для уточнения локализации источника полученного потенциала применен пространственный фильтр “current source density” (CSD). Алгоритм был апробирован на 21 участнике эксперимента и выявил характерное повышение амплитуды потенциала в промежутке от 0 до 400 мс после удара сердца — ВПС.

Таким образом, применение методов независимых компонент и пространственной фильтрации к ЭЭГ-фрагментам, синхронизированным с ФПГ, позволяет выделить мозговой вызванный потенциал, связанный с ударом сердца, независимый от собственно сердечной активности, регистрируемой скальповыми отведениями.

Ключевые слова: вызванный потенциал, связанный с сердцебиением; метод независимых компонент, ЭЭГ, ФПГ

DOI: 10.31857/S0044467724030049

ВВЕДЕНИЕ

Вызванный потенциал на удар сердца (ВПС) — электрический потенциал, возникающий в головном мозге в течение нескольких сотен миллисекунд после удара сердца. Чаще всего ВПС характеризуется повышением амплитуды сигнала во фронтально-центральных отведениях в интервале 200–550 мс после R-зубца кардиограммы (Montoya, 1963, Schandry, 1986). Интерес к этому ответу в последние годы увеличился прежде всего потому, что в этом ответе нашли связи как с базовыми нейрофизиологическими процессами, так и с высшими психическими функциями. В настоящее время физиологические механизмы ВПС не изучены до конца, а путь сигнала от удара сердца в высшие корковые центры рассматривается в общем виде: сердечное сокращение воспринимается интерцепторами, по проводящим путям возбуждение доходит до таламуса, а затем передается в корковые и лимбические центры головного мозга.

В роли первичных интерорецепторов рассматриваются барорецепторы, сигнал от которых поступает через блуждающий нерв в ствол мозга, а затем в таламус (Zaccaro, 2022). Также есть теория о поступлении сигнала о сердцебиении в таламус от механорецепторов стенки сердца через спиноталамокортикальный тракт и структуры ствола мозга (Park, Blanke, 2019). Из таламуса сигнал поступает в структуры лимбической системы и в корковые центры — островковую, соматосенсорную и, по некоторым данным, поясную кору (Park, Blanke, 2019; Salameh et al., 2024). Также есть сведения, что помимо ядра одиночного пути и спиноталамокортикального тракта существует более короткий и прямой путь поступления интероцептивной информации в центральную нервную систему. Этот путь обеспечивается механочувствительными ионными каналами, в частности пьезо-белками, в митральных клетках обонятельной луковицы (Salameh et al., 2024).

Считается, что ВПС в первую очередь отражает процесс interoцепции – восприятия внутренних сигналов организма. При этом характеристики потенциала зависят не только от активности интерорецепторов, но и от текущих одновременно психических процессов (Azzalini, 2019). Так, было показано, что амплитуда потенциала меняется в зависимости от того, направлено ли внимание на само сердцебиение или на внешние события. Имеются также сведения о связи амплитуды ВПС с точностью восприятия сердцебиения, однако в нескольких исследованиях воспроизвести эти результаты не удалось, так что вопрос о связи коркового потенциала с перцептивной точностью остается спорным (Schandry, 1986; Azzalini, 2019).

Экспериментально было показано, что амплитуда ВПС больше при наблюдении лиц, выражающих злость, чем при наблюдении грустных лиц, то есть восприятие эмоций также влияет на нейрофизиологическую обработку телесных сигналов (Azzalini, 2019). С помощью виртуальной реальности была выявлена прямая связь между амплитудой ВПС и выраженностью иллюзии переноса тела: большая выраженность ВПС сопутствовала ощущению переноса в виртуальное тело. Также было выявлено, что увеличенная амплитуда потенциала связана с более точным восприятием стимулов, близких к порогу различения (Azzalini, 2019).

Кроме того, локализация и амплитудно-временные характеристики потенциала варьируются в зависимости от экспериментального задания и состава выборки. Так, связь амплитуды ВПС с точностью восприятия сердцебиения или с уровнем возбуждения обычно находится в интервале 200–300 мс (Coll, 2021). Когда варьируется направление внимания, то амплитуда ВПС больше всего изменяется в интервале 350–500 мс. Различия по амплитудным характеристикам ВПС также обнаруживались при сравнении участников с психическими или соматическими заболеваниями (диабет, рассеянный склероз, депрессия, пограничное расстройство личности, анорексия, тревожное расстройство, аддикции) с группой, не имеющей соответствующего заболевания. В этих исследованиях различия амплитуды ВПС чаще обнаруживаются в более поздних компонентах ВПС 450–500 мс (Coll, 2021).

Эти данные показывают, что ВПС не только отражает отклик корковых нейронов на сигнал от внутренних рецепторов, но связан с широким пластом когнитивных процессов. Данный по-

тенциал представляет интерес как нейрофизиологический маркер interoцептивной чувствительности и может быть использован при изучении связи между восприятием телесных сигналов и высшими психическими функциями. Одновременная регистрация физиологического процесса, связанной с ним нейрофизиологической активности и поведенческих показателей дает возможность сопоставить роль биологических, личностных и культурных факторов формирования interoцепции.

Сердцебиение может быть зарегистрировано напрямую с помощью неинвазивных методов, что позволяет записывать этот показатель в различных экспериментальных условиях, не снижая экологической валидности исследования. Сложность при изучении данного потенциала с помощью электроэнцефалографии представляет отделение собственно мозгового сигнала от кардиогенной активности, которая записывается электродами со скальпа и по отношению к ЭЭГ является артефактом биологического происхождения.

В настоящее время разработаны различные методы распознавания и удаления кардиогенных артефактов из ЭЭГ: вычитание из сигнала усредненного сигнала электрокардиограммы (ЭКГ), вейвлет-преобразование сигнала, выделение и удаление из сигнала независимых компонент, содержащих ЭКГ-активность (МНК), пространственная фильтрация (Coll, 2021; Terhaar, 2012; Dai et al., 2019). Каждый из этих методов обладает своими преимуществами и предъявляет определенные требования к условиям записи данных. Так, есть подход, предполагающий вычитание усредненной ЭКГ-волны из ЭЭГ-фрагментов, синхронизированных с ЭКГ по R-зубцу (Abtahi, 2014). Эта процедура позволяет сохранить в очищенной записи высокое соотношение сигнала и шума, однако требует установки ЭКГ-электрода и может снизить экологическую валидность эксперимента. Обойтись без регистрации ЭКГ позволяет вейвлет-преобразование, предполагающее умножение сигнала на коэффициенты, подобранные таким образом, чтобы ЭКГ-компоненты получили минимальный вес в сигнале, а мозговая активность – максимальные. Сравнение этих двух методов показало, что оба дают высокое соотношение сигнала и шума, однако вычитание ЭКГ-волны сохраняет больше высокочастотных компонентов ЭЭГ-сигнала, а вейвлет-преобразование лучше сохраняет низкочастотные компоненты, а следовательно, и общую структуру сигнала (Abtahi, 2014). Оба

подхода предполагают наложение на сигнал определенного шаблона без учета варибельности сигнала во времени, что может привести к потере неартефактной составляющей сигнала.

Для разделения мозговой и сердечной активности в энцефалограмме успешно применяется метод независимых компонент (МНК), предполагающий разложение многомерного сигнала на статистически независимые друг от друга компоненты. Этот метод обладает высокой надежностью в определении физических артефактов и высокоамплитудных физиологических, в первую очередь глазодвигательных. С помощью МНК в ЭЭГ возможно обнаружить и низкоамплитудные артефакты – кардиогенные и мышечные, однако такой анализ возможен при соблюдении определенных условий записи и обработки сигнала. Преимуществом МНК является возможность выборочного удаления части сигнала без сравнения с шаблоном, таким образом сохранив мозговую активность, диапазон которой перекрывается с кардиогенными артефактами. Недостатком данного метода является отсутствие объективных критериев отнесения выделенных компонент к сердечной или мозговой активности: невозможность узнать, по каким принципам те или иные компоненты были удалены из сигнала, затрудняет сопоставление результатов независимых исследователей.

Выделенная с помощью МНК из ЭЭГ электрокардиограмма позволила проанализировать показатели частоты сердечных сокращений и варибельности сердечного ритма у пациентов с нарушениями сознания (Raimondo et al., 2017). Для этого исследователи регистрировали 256-канальную ЭЭГ и применяли к ней МНК в сочетании с высокочастотным и низкочастотным фильтрами Баттерворта. Таким образом, более чем у половины участников (132 из 259) удалось выделить кардиограмму, которую было возможно проанализировать автоматизированными алгоритмами обработки ЭКГ. С одной стороны, это говорит о хорошей способности МНК к выделению из ЭЭГ сигналов не мозгового происхождения. С другой стороны, невозможность выделить ЭКГ-компоненты из половины записей показывает ограниченность применения метода и его зависимость от особенностей анатомии участника эксперимента и установки электродов. Таким образом, для разработки алгоритма выделения сердечной активности из ЭЭГ, универсального для всех записей, МНК необходимо дополнить регистрацией собственно кардиограммы.

Для решения задачи выделения ВПС из ЭЭГ необходимо сочетание электроэнцефалографии с методами регистрации сердечной активности. В данной работе будет представлен один из возможных способов выделения кардиогенного сигнала из электроэнцефалограммы методом независимых компонент с помощью синхронизации с ФПГ.

МЕТОДИКА

В данной работе на примере энцефалограммы одного репрезентативного участника эксперимента ХХ033 (Ж, 35 лет) будут рассмотрены все этапы выделения из ЭЭГ кардиогенной активности путем синхронизации с фотоплетизмограммой, начиная с предварительной обработки записи (рис. 1). Помимо задачи описания алгоритма применения МНК, будут рассмотрены задачи поиска компонент, содержащих ЭКГ-артефакты, определения минимального необходимого количества ЭЭГ-фрагментов и обоснования необходимости синхронизации ЭЭГ с ударами сердца для успешного применения МНК. На примере записи ДМ017 (М, 21 год) будет рассмотрена возможность применения МНК для выделения кардиогенной активности без синхронизации с ФПГ. Далее будет показано, каким образом с помощью метода независимых компонент из электроэнцефалограммы можно выделить электрический сигнал сердца и с точностью до миллисекунд определить время возникновения R-зубца кардиограммы с учетом межиндивидуальной варибельности соотношения R-зубца и пика пульсовой волны. На примере записи ДМ024 (Ж, 25) с помощью параллельной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) и ФПГ будет показано, что временной интервал между R-зубцом и пиком пульсовой волны ФПГ является постоянной величиной с маленькой дисперсией значений. Будет представлен вызванный потенциал, полученный после удаления из записи кардиогенной активности. С помощью пространственного фильтра Лапласа будет показано, что полученный вызванный потенциал имеет мозговое происхождение.

Для апробации алгоритма были использованы записи 21 участников (17 женщин, средний возраст 30.7 ± 13.5) без психических и неврологических заболеваний в анамнезе. Для каждого участника эксперимента были использованы записи двух различных экспериментальных парадигм, выбранных для иллюстрации работы алгоритма. Для выделения независимых компонент были использованы записи во время выполнения задания

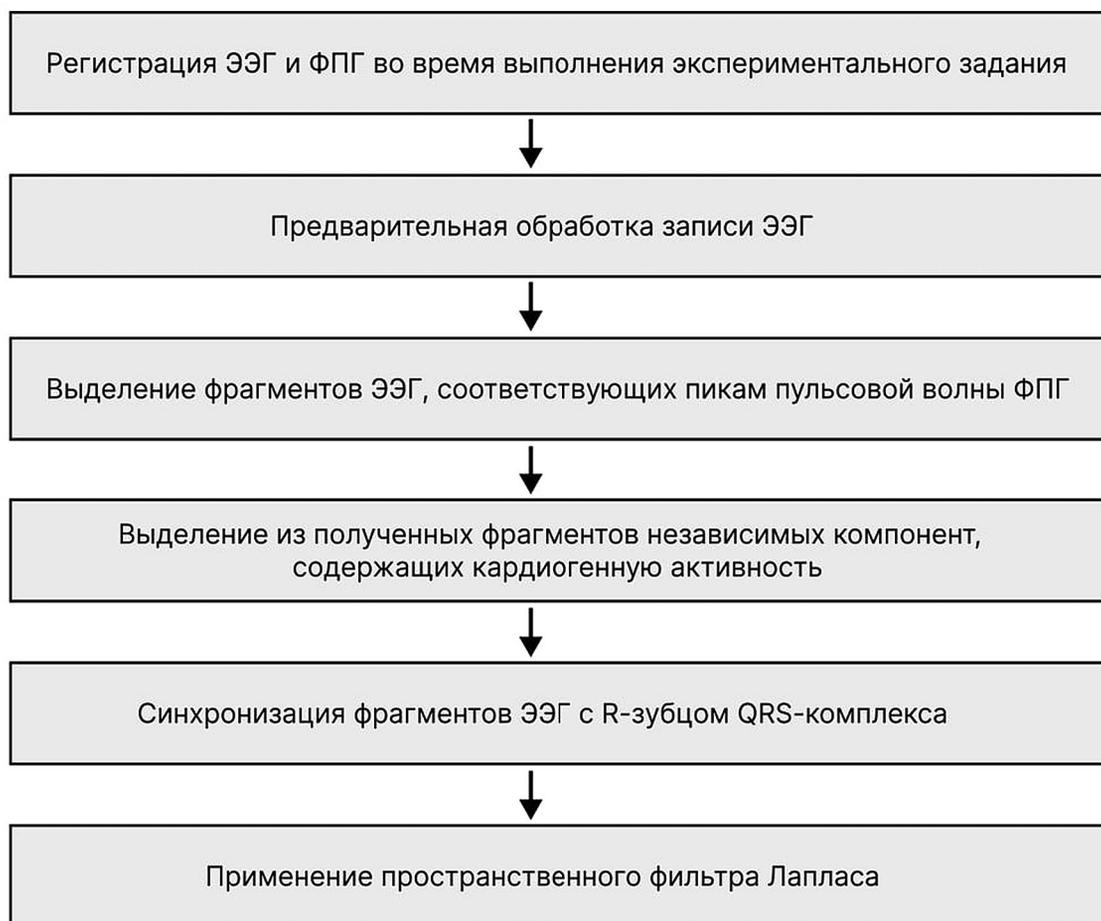


Рис. 1. Схема алгоритма.
Fig. 1. Block diagram of the algorithm.

на сравнение продолжительности визуальных стимулов. Задание предполагало сравнение предъявленных поочередно пар стимулов и определение более продолжительного из них. Записи в условиях классификации стимулов были использованы только для построения модели независимых компонент и выбора источников не мозгового происхождения. Решение использовать эти записи для МНК связано с тем, что они имеют большую длительность (не менее 15 мин), что позволяет проследить изменение работы предложенного алгоритма в зависимости от количества данных, берущихся для анализа (см. Задача 2. Определение влияния количества фрагментов на модель независимых компонент). На этом этапе обработки интерес представляли только кардиогенные артефакты — компоненты сигнала, не связанные с мозговой активностью и не совпадающие с ней по амплитудно-пространственным характеристикам. При этом стимулы сопутствующей задачи имеют различные случайные интерва-

лы повторения. Следовательно, можно считать, что распределение стимулов в отношении разных фаз сердечного цикла является случайным. В таком случае сердцебиения, по фазе совпадающие с той или иной стимуляцией, представлены в записи в равном соотношении и можно исключить влияние мозговой активности, синхронизированной с обработкой других экспериментальных стимулов, на характеристики ВПС.

Для демонстрации результата выделения ВПС и применения пространственного фильтра Лапласа использованы записи во время выполнения задания на отсчет сердцебиения, поскольку, согласно литературным данным, ВПС более выражен при направлении внимания на interoceptive ощущения ВПС (Petzschner, 2019). При выполнении этого задания участнику эксперимента предлагалось считать количество ударов сердца, не щупая пульс, пока не прозвучит звуковой сигнал, и после записать отмеренное количество сердцебиений. Поскольку при вы-

полнении этой задачи участникам не предъявлялась внешняя стимуляция, можно считать, что все удары сердца записаны в одинаковых условиях. Сердцебиение отсчитывалось в течение трех фиксированных временных интервалов: 15, 70 и 40 с.

Все этапы обработки проведены в программной среде MNE на языке Python.

1. Регистрация электроэнцефалограммы и фотоплетизмограммы

Регистрация мозговой активности проводилась в шумоизолированной и электрически экранированной камере при помощи аппаратуры и программного обеспечения BrainVision (actiCHamp Plus (Brain Products GmbH)).

Для записи электроэнцефалограммы использовалось 64 отведения, расположенных в соответствии с системой 10–10, референтный электрод – FCz. Исходная частота дискретизации 500 Гц, частотный диапазон 0–250 Гц. Одновременно проводилась регистрация частоты сердечных сокращений с помощью фотоплетизмографии. Пример записи представлен на рис. 2.

2. Предварительная обработка энцефалограммы

Обработка данных энцефалограммы была проведена с помощью пакета MNE (Gramfort et al., 2013), разработанного на языке программирования Python. Предварительная обработка записей включала фильтрацию в диапазоне 0.5–40 Гц и интерполяцию зашумленных отведений. При обработке использована исходная частота дискретизации – 500 Гц.

3. Выделение фрагментов ЭЭГ, связанных с сердцебиением

Фотоплетизмограмма не регистрирует отдельные компоненты сердечного комплекса, она позволяет определить только пик пульсовой волны, который зависит и от момента удара сердца, и от скорости распространения крови по сосудам. Тем не менее вариабельность интервала между ударом сердца и пиком пульсовой волны у отдельного человека невелика. За счет этого при усреднении достаточного количества фрагментов ЭЭГ, синхронизированных по времени с пиком пульсовой волны на ФПГ, можно увидеть характерные компоненты QRS-комплекса, в частности R- и T-зубцы (рис. 3 (а)). Для анализа были использованы двухсекундные фрагменты

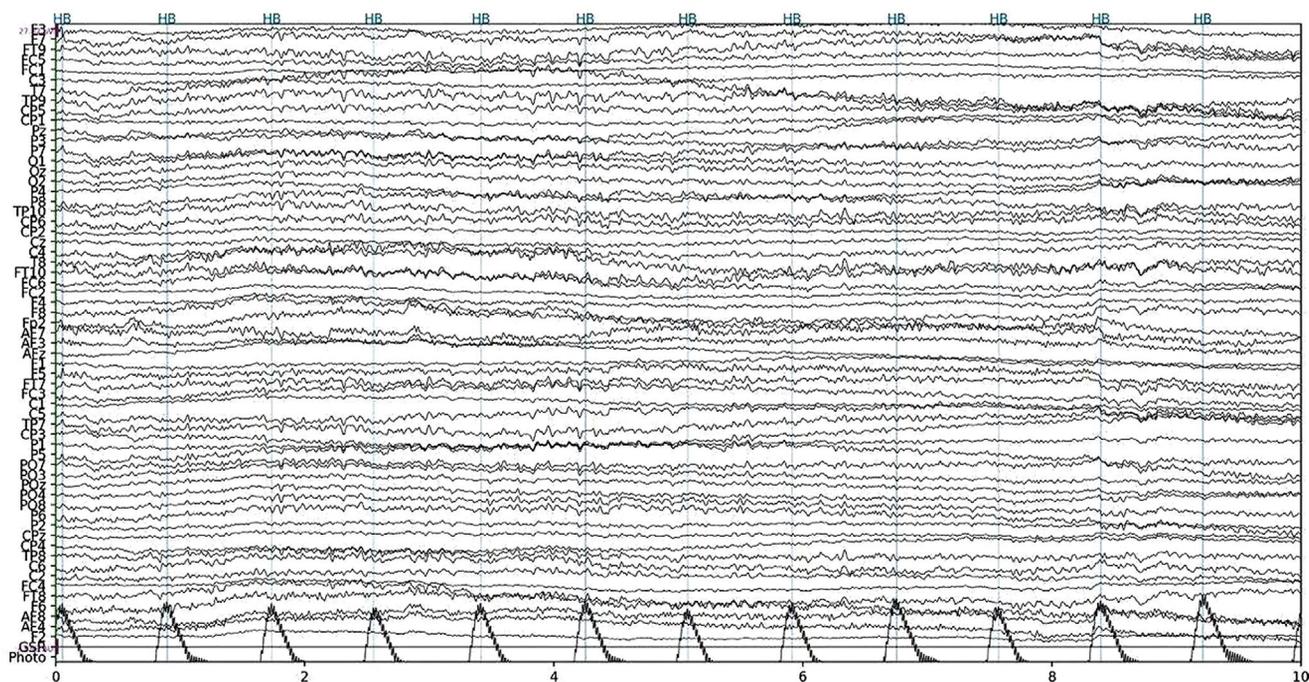


Рис. 2. Пример одновременной записи ФПГ (на нижнем канале) и ЭЭГ. Вертикальными линиями выделены пики ФПГ, по которым были выбраны ЭЭГ фрагменты.

Fig. 2. The example of simultaneously recorded PPG (the lowest channel) and EEG. Vertical lines correspond to pulse wave peaks used for EEG segmentation.

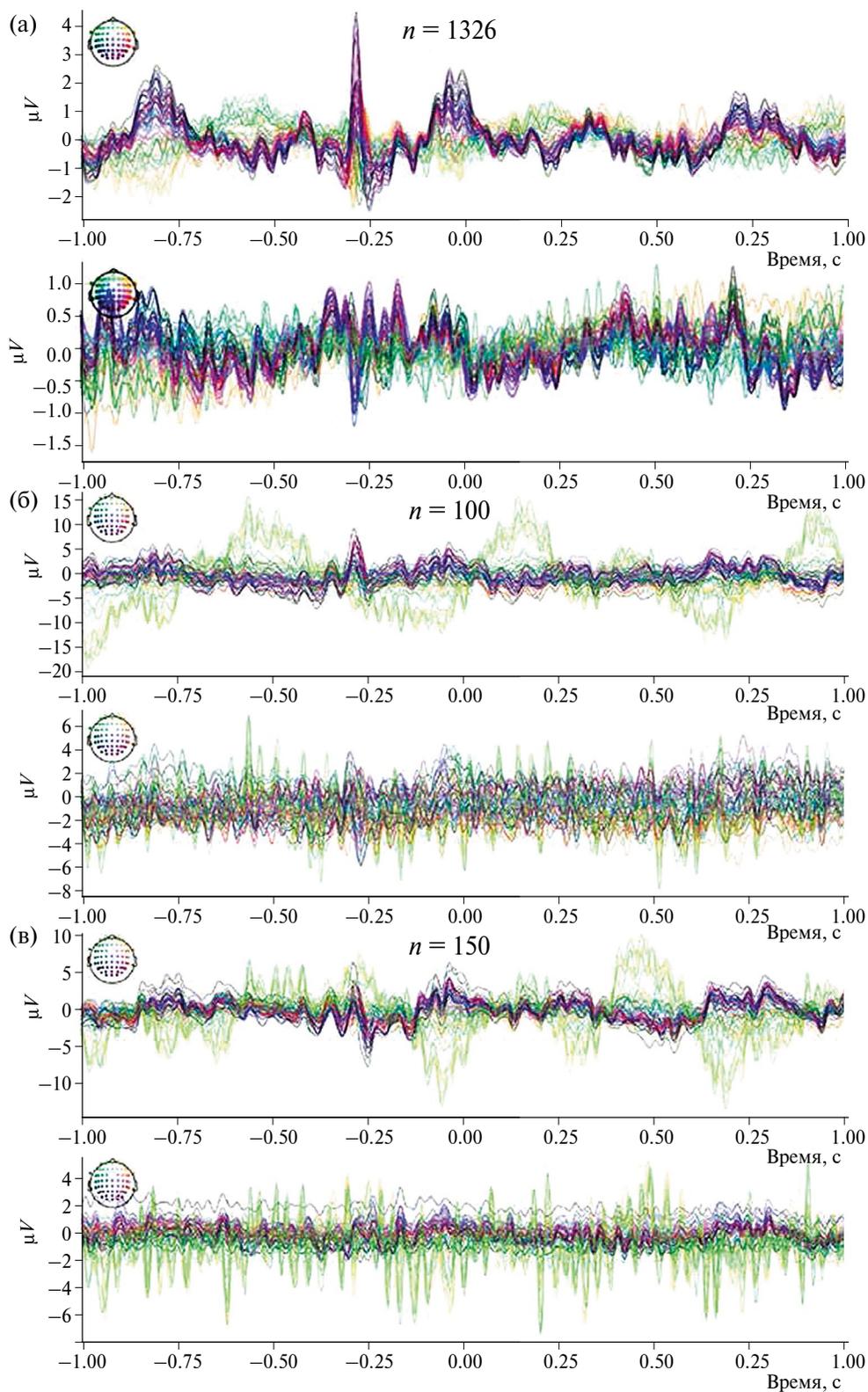


Рис. 3. Вызванный потенциал, синхронизированный с ударами сердца, полученный в результате усреднения разного количества индивидуальных эпох: 1326 (а), 100 (б) и 150 (в). Для каждого усреднения представлено по два рисунка. Верхний рисунок отражает результат, полученный до удаления независимых компонент (НК), содержащих кардиогенные артефакты, а нижний – после.

Fig. 3. ERP synchronized with heartbeat including different amounts of averaged epochs: 1326 (a), 100 (б), 150 (в). For each average two pictures are presented. The upper picture shows the average before extraction of independent components (IC) with ECG artifacts, the lower picture shows the result of extraction.

ЭЭГ, включающие секунду до пика пульсовой волны и секунду после.

Для добавления меток, соответствующих пикам пульсовой волны на фотоплетизмограмме, были использованы функции для работы с оцифрованным сигналом из библиотеки `scipy` на языке Python (см. приложение 1). Для определения пиков пульсовой волны использована функция поиска локальных экстремумов. При этом свойствами локальных максимумов обладают пики прямой и отраженной пульсовой волны, а также случайные колебания, не связанные с ударом сердца. Поскольку интерес для исследования представляют только наиболее выраженные пики, отражающие прямую пульсовую волну, необходимо определить порог для отсеивания незначимых колебаний. Для этой задачи был использован показатель выпуклости (`prominence`), определяемый как вертикальное расстояние от высочайшей точки пика до уровня соседнего локального минимума с большим абсолютным значением.

Выбор порога был сделан на основании распределения показателя выпуклости всех пиков в пределах одной записи. Распределение оказалось бимодальным с большой группой пиков низкой выпуклости, меньшей группой максимально выпуклых пиков и отсутствием промежуточных значений. Эмпирически было выявлено, что значение, превышающее среднее значение на 1 стандартное отклонение, позволяет отделить пики, по выпуклости существенно превосходящие большинство. При таком пороге могут быть упущены единичные пики прямой пульсовой волны со сниженной амплитудой, однако в соотношении с верно определенными колебаниями число ошибок невелико. Преимуществом такого порога является его независимость от абсолютных значений ФПГ, существенно варьирующихся между участниками эксперимента.

4. Выделение кардиогенной активности с помощью метода независимых компонент

Анализ был проведен с помощью алгоритма быстрого разложения на независимые компоненты `FastICA` с сохранением всех параметров, установленных по умолчанию, за исключением количества компонент, которые должны быть выделены (сайт <https://mne.tools/stable/generated/mne.preprocessing.ICA.html>). Для разложения на независимые компоненты были использованы двухсекундные фрагменты ЭЭГ, включающие секунду до пика пульсовой волны и секунду после. Из анализа были удалены фраг-

менты, по амплитуде отличающиеся от среднего более чем на 4 стандартных отклонения. Для повышения качества модели независимых компонент записи были дополнительно отфильтрованы в диапазоне 3–40 Гц. Полученная модель применялась к записям, отфильтрованным в диапазоне 0.5–40 Гц. Для коротких записей были построены модели с подбором оптимального количества компонент для объяснения 99% дисперсии сигнала. Для записей, включающих большое количество фрагментов, были построены модели с фиксированным количеством независимых компонент, позволяющие сократить время обработки. Сравнение моделей с фиксированным количеством компонент показало, что модели с 40 и с 60 компонентами дают одинаково хороший результат при удалении артефактов. Тем не менее считается, что соотношение сигнала и шума лучше в моделях, где количество независимых компонент меньше количества отведенных записей, поэтому в анализе будет рассмотрена модель с 40 независимыми источниками, выделенными из 63-канальной энцефалограммы (рис. 4 (а)). Для каждого участника эксперимента компоненты, содержащие артефакты, выбирались вручную. Помимо компонент с кардиогенной активностью на этом этапе также удалялись компоненты, содержащие глазодвигательную активность.

Задача 1. Выбор независимых компонент, содержащих кардиогенную активность

При принятии решения об отнесении компонент к ЭКГ-артефактам оценивалась ее пространственная локализация, частотный спектр и форма потенциала, полученного при усреднении данной компоненты по всем фрагментам записи. Для ЭКГ-артефактов характерна периферическая локализация (при этом на топографии источник может быть вынесен за пределы головы), а также сходство усредненного потенциала с QRS-комплексом и наличие выраженного пика амплитуды, соответствующего R-зубцу (`MNE/tutorials/Repairing artifacts with ICA`, сайт URL:<https://mne.tools/stable/index.html>). Примеры таких компонент приведены на рис. 4 (б), 5 (а, в)).

Задача 2. Определение влияния количества фрагментов на модель независимых компонент

Для ответа на вопрос о минимальном количестве фрагментов, необходимом для выделения кардиогенных артефактов, рассмотрим результаты усреднения 1326, 150 и 100 фрагментов записи XX033. Можно увидеть, что по мере умень-

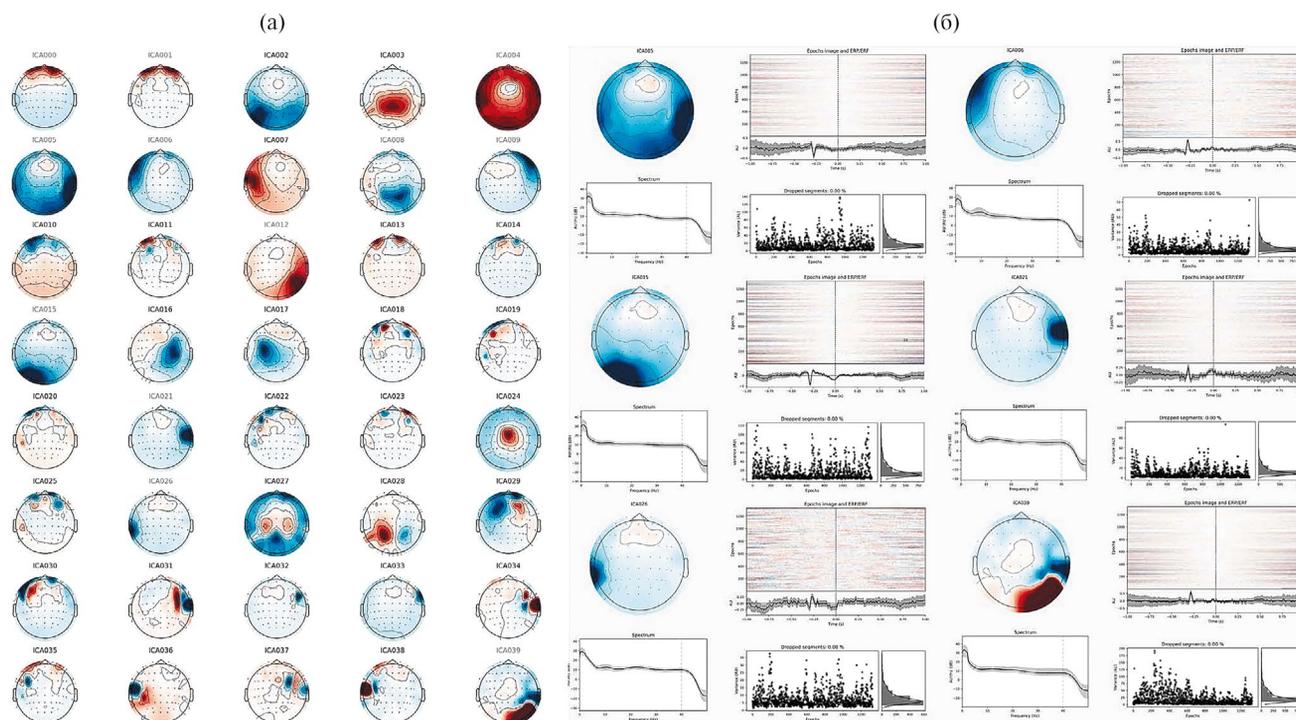


Рис. 4. 40 независимых компонент (НК), выделенных из энцефалограммы XX033 (а). Серым цветом выделены названия компонент, содержащих глазодвигательную (0 и 1) и кардиогенную (4, 5, 6, 8, 9, 12, 21, 26, 39) активность. Топография, усредненный потенциал, частотный спектр и вариабельность сигнала в разных сегментах для компонент, содержащих кардиогенную активность (б).

Fig. 4. 40 ICs extracted from encephalogram XX033 (a). ID numbers of ICs with eye movement (0 and 1) and ECG (4, 5, 6, 8, 9, 12, 21, 26, 39) artifacts are grayed out. Topography, averaged epochs, frequency spectrum and signal variability among epochs of ICs with ECG artifacts (b).

шения количества фрагментов уменьшается отношение амплитуды R-зубца к амплитуде мозгового сигнала, хотя он различим даже при усреднении 100 фрагментов (рис. 3 (а–в)).

Для записи, включающей 100 ЭЭГ-фрагментов, была построена модель с количеством независимых компонент, объясняющим 99% дисперсии сигнала. Такая модель занимает больше времени, чем модели с фиксированным количеством компонент, однако обладает меньшей размытостью и лучшим соотношением сигнала и шума. Среди выделенных независимых компонент нашлись компоненты с характерными для ЭКГ локализацией, спектром и формой потенциала (рис. 5 (а)). Тем не менее после удаления этих компонент в записи остается выраженный R-зубец, по локализации не совпадающий ни с одной из компонент (рис. 3 (б), 5 (б)). Этот результат показывает, что 100 фрагментов недостаточно для выделения из электроэнцефалограммы сердечной активности в полном объеме.

При увеличении количества фрагментов до 150 количество компонент с сердечной активностью

сократилось до 6 (рис. 5 (в)). В результате удаления этих компонент R-зубец стал неразличимым на усреднении фрагментов (рис. 3 (в)). Таким образом, визуальный анализ усреднения фрагментов показывает, что 150 фрагментов достаточно для разделения сердечной и мозговой активности на ЭЭГ.

Задача 3. Обоснование необходимости регистрации ФПГ для выделения кардиогенной активности из ЭЭГ с помощью метода независимых компонент

Для отделения мозговой активности от сердечной с помощью метода независимых компонент большое значение имеет выбор именно синхронизированных с пульсовой волной фрагментов ЭЭГ. При выделении независимых компонент из не сегментированной энцефалограммы или из двухсекундных фрагментов, следующих друг за другом и не связанных с ФПГ, независимые компоненты могут иметь характерную периферическую локализацию и низкочастотный диапазон, однако при отсутствии точки отсчета, связанной с сердечной деятельностью,

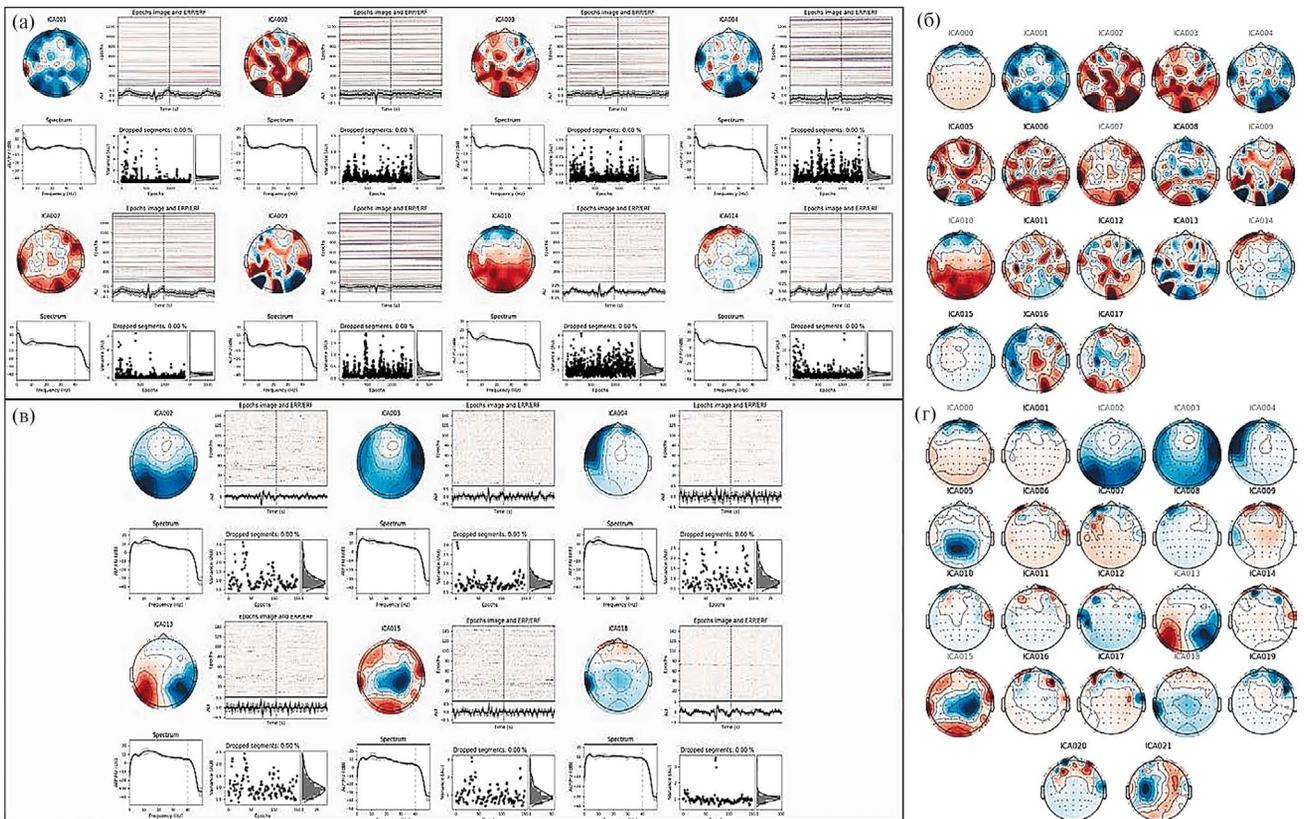


Рис. 5. Все НК, выделенные на основе 100 (б) и 150 (г) фрагментов ЭЭГ XX033. Серым цветом выделены названия НК, предположительно содержащих глазодвигательную и сердечную активность. НК, предположительно содержащие сердечную активность, выделенные на основе 100 (а) и 150 (в) фрагментов энцефалограммы XX033, синхронизированных с ФПГ.

Fig. 5. All ICs, extracted from 100 (б) and 150 (г) epochs of encephalogram XX033. ID numbers of ICs, supposed to contain eye movement and cardiac artifacts are grayed out. ICs, supposed to contain cardiac activity, extracted from 100 (а) and 150 (в) epochs, synchronized with PPG in encephalogram XX033.

мы не имеем возможности получить усредненный сигнал и оценить его форму (см. приложение 2, 3).

При применении МНК к нефрагментированной ЭЭГ среди независимых компонент также не выделяется источников с выраженным сердцебиением, что не позволяет применить алгоритм выставления меток для поиска ВПС.

Отметить удары сердца без фотоплетизмограммы возможно только в записях, где кардиогенная активность выражена на ЭЭГ-отведениях. В качестве примера приведена запись DM017, сделанная во время выполнения задания на оценку времени. В таком случае с помощью алгоритма поиска пиков можно отметить удары сердца по выделенной независимой компоненте с сердечной активностью (см. приложение 4). Однако метод, предполагающий выбор наиболее выраженных колебаний в сигнале на основе оценки дисперсии амплитуды пиков, чувствитель-

лен к артефактам на ЭЭГ. Мышечные артефакты содержат пики с увеличенной амплитудой, из-за чего порог, соответствующий одному стандартному отклонению от среднего, повышается так, что его не проходят удары сердца с относительно низкой амплитудой. Метки при этом ставятся на сигнал, не включающий удар сердца, и не попадают на настоящий удар (см. приложение 5). Поскольку мышечные артефакты многократно встречаются в записях и существенно различаются по интенсивности, устранить их можно только с помощью разметки вручную, что не позволяет полностью автоматизировать обработку. Кроме того, физические и мышечные артефакты отражаются и на независимых компонентах, поэтому при применении алгоритма к источникам, выделенным с помощью МНК, также происходит ошибочное выделение ударов сердца. Таким образом, выделение сердцебиения для усреднения ВПС возможно без ФПГ, но только для многочисленных записей, где удары сердца от-

четливо видны при визуальной оценке. При этом результаты применения алгоритма менее точны из-за ЭЭГ-артефактов, которых существенно меньше на ФПГ.

5. Синхронизация фрагментов ЭЭГ с R-зубцом ЭКГ с учетом межиндивидуальной variability

Наиболее распространенным вариантом изучения ВПС является синхронизация ЭЭГ с R-зубцом кардиограммы. Чтобы синхронизировать полученные фрагменты именно с R-зубцом, нужно измерить промежуток между R-зубцом и пиком пульсовой волны. Усреднение фрагментов ЭЭГ, связанных с пиком пульсовой волны, позволяет определить латентность R-зубца с точностью до миллисекунд: зубец на усредненном потенциале отчетливо виден как выраженный пик нехарактерной для ЭЭГ амплитуды. Вычисленный промежуток вычитается из латентности пика ФПГ. Поскольку длительность интервала имеет индивидуальную variability (0.315 ± 0.027 , минимум 0.28 с, максимум 0.37 с), для каждого участника этот интервал был вычислен отдельно (см. приложение 6). При этом одновременная регистрация ЭКГ и ФПГ у участника DM024 показала, что у отдельного человека интервал между R-зубцом и пиком пульсовой волны ФПГ является постоянной величиной с маленькой дисперсией (ср. 0.3 ± 0.012 , медиана 0.3) (см. приложение 7).

6. Усреднение ВПС по группе и пространственная фильтрация методом “плотность источника тока”

Одним из способов повышения точности локализации сигнала является пространственная фильтрация. Эта процедура позволяет уменьшить искажение сигнала, возникающее при прохождении через ткани головы (“эффект объемной проводимости”), а также оценить интенсивность сигнала независимо от референтного электрода. Восстановление источника сигнала происходит на основе данных об интенсивности сигнала, его распределения между соседними отведениями, заданных параметрах модели формы головы и проводимости твердых и мягких тканей. В более подробных моделях может быть включена информация об индивидуальной локализации электродов каждого участника. С определенными допущениями пространственная фильтрация используется для различения собственно мозговой активности и артефактов на ЭЭГ.

В данном исследовании был использован фильтр “плотность источника тока” (current source density, CSD), реализованный в программ-

ной среде MNE с сохранением всех параметров, установленных по умолчанию (сайт: https://mne.tools/dev/generated/mne.preprocessing.compute_current_source_density.html). Этот фильтр позволяет определить по пространственным характеристикам сигнала, расположен ли его источник внутри головы или на поверхности. Предполагается, что широкое пространственное распределение имеет сигнал, искаженный объемной проводимостью или расположенный вне головы, в то время как истинно мозговая активность регистрируется в небольшой группе отведений. В данной работе был использован пространственный фильтр CSD на основе оператора Лапласа, в котором рассчитывается расстояние между электродами на сферической голове без учета проводимости тканей. Процедура фильтрации была проведена для каждой записи после выделения ВПС по описанному выше алгоритму.

В каждой из записей, включенных в анализ, были обнаружены компоненты с характерными признаками сердечных артефактов, хотя их количество варьировалось (от 5 до 11, среднее 7.3 ± 2.4).

При усреднении вызванных потенциалов 21 участника было выявлено повышение амплитуды сигнала в париетальных, затылочных и центральных отведениях на 0.5 микровольт, достигающее максимума в промежутке 100–250 мс после R-зубца (рис. 6 (а)).

Применение фильтра CSD показало, что наиболее узкую пространственную локализацию имеет активность центральных отведений: Cz, C1, C2, CPz, CP1, CP2 (рис. 6 (б-в)). Статистический анализ с помощью одновыборочного Т-критерия показал, что в этих отведениях значимое понижение амплитуды наблюдается в интервале 0–200 мс после удара сердца, а значимое повышение — в интервале 250–500 мс после удара сердца, что согласуется с данными, описанными в литературе (рис. 6 (г)).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате применения представленного алгоритма был получен потенциал, который по амплитудно-временным характеристикам соответствует мозговому потенциалу, связанному с сердцебиением (ВПС), описанному в предыдущих исследованиях: максимальный подъем амплитуды зарегистрирован в центральных отведениях в пределах 400 мс после R-зубца (Coll, 2021). В отличие от кардиогенных артефактов, для кото-

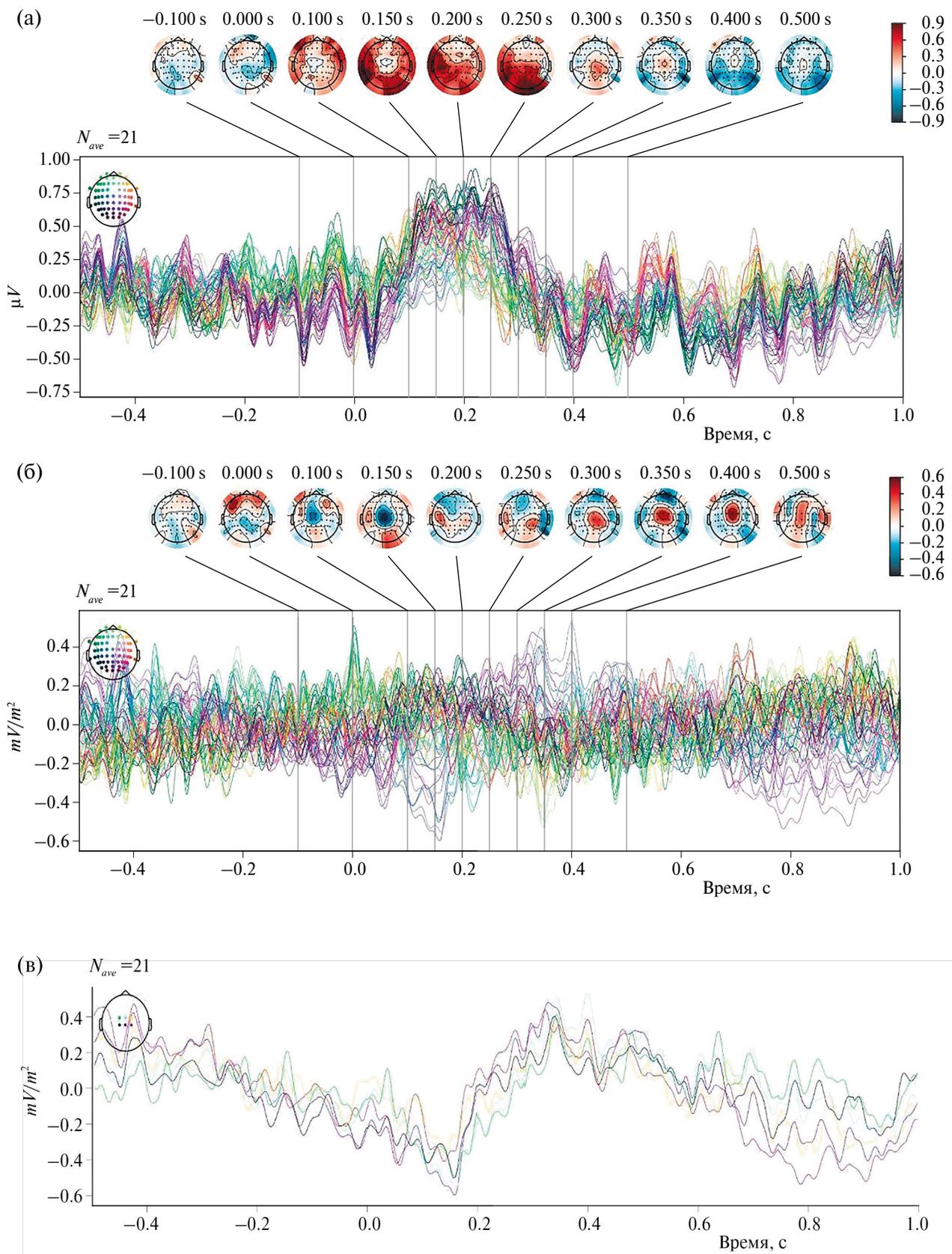


Рис. 6 (начало).

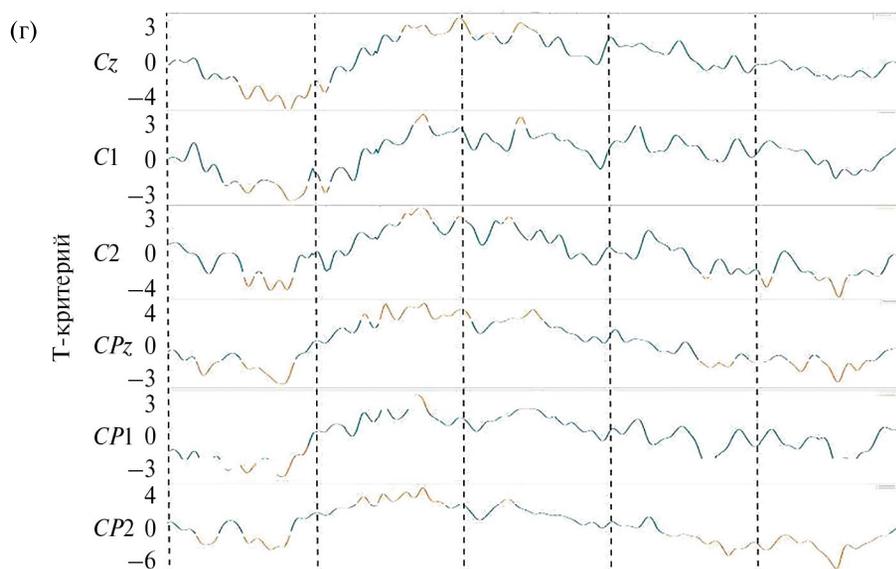


Рис. 6 (продолжение). Потенциал, связанный с R-зубцом кардиоцикла, усредненный по группе до (а) и после (б) применения CSD. Потенциал, связанный с R-зубцом кардиоцикла (в), и графики Т-критерия различий амплитуды в отведениях Cz, C1, C2, CPz, CP1, CP2 после применения CSD (г). Оранжевым цветом выделены интервалы, где различия по сравнению с 0 значимы на уровне 0.05.

Fig. 6. Group average of evoked potential associated with R-peak before (a) and after (б) CSD transformation. Group average of evoked potential associated with R-peak (в) and plots of T-value of amplitude increase in electrodes Cz, C1, C2, CPz, CP1, CP2 after CSD transformation (г). Time intervals, where p-value < 0.05 are orange-coloured.

рых характерна широкая пространственная локализация, этот сигнал регистрируется в небольшой группе отведений, а значит, с большой вероятностью его источником является мозг. Кроме того, локализация сигнала в центральных отведениях не характерна для сердечных артефактов, которые обычно регистрируются в затылочных и височных отведениях. Таким образом, обнаруженное повышение амплитуды в фрагментах ЭЭГ, синхронизированных с R-зубцом, можно считать мозговым ответом на сердцебиение. Возможность выделения ВПС из записи, в которой присутствуют кардиогенные артефакты, показывает, что метод независимых компонент подходит для задач удаления кардиогенных артефактов.

Для успешного применения МНК необходима одновременное с ЭЭГ измерение пульса, поскольку без сопоставления с сердцебиением из большинства записей не выделяются независимые компоненты с кардиогенной активностью (Raimondo, 2017). Синхронизация с ФПГ позволила выделить компоненты с артефактами из всех записей, независимо от того, прослеживалось ли сердцебиение на энцефалограмме. При этом временного разрешения ФПГ оказалось достаточно для обнаружения R-пика с точностью до десятков миллисекунд, но для усреднения

ВПС необходима дополнительная корректировка латентности. Более простая и точная процедура синхронизации с сердцебиением и поиска артефактной активности возможна при регистрации непосредственно ЭКГ, однако для участника такая организация эксперимента связана с ограничениями движений. Таким образом, выбор оптимального метода регистрации сердцебиения зависит от технических возможностей и целей эксперимента: ФПГ позволяет повысить экологическую валидность, но усложняет этап обработки сигнала, в то время как регистрация ЭКГ более сложна технически, но допускает более точный анализ сигнала.

Регистрации 63-канальной ЭЭГ достаточно для выделения компонент, однозначно содержащих сердечную активность. Качество модели зависит от количества усреднений: для удаления всей визуально заметной сердечной активности стоит использовать записи по меньшей мере со 150 фрагментами с ударом сердца. Для точной синхронизации с R-зубцом важно учитывать индивидуальную вариабельность скорости распространения пульсовой волны. При соблюдении этих условий метод независимых компонент позволяет удалить из записи кардиогенную актив-

ность, сохранив сигнал, отражающий корковый отклик на удар сердца.

Одним из недостатков МНК является потеря существенной части мозгового сигнала при удалении большого количества компонент. Однако эта проблема неизбежна для всех подходов к разделению сигнала: при применении вейвлет-преобразования теряется высокочастотная составляющая сигнала, а при вычитании источников по усредненному шаблону ЭКГ-волны хуже сохраняются низкочастотные (Abtahi, 2014). При использовании МНК улучшение соотношения сигнала и шума возможно за счет предварительной фильтрации записей, удаления зашумленных отведений и артефактов.

К недостаткам метода независимых компонент также относится отсутствие однозначного определения компонент, содержащих артефакты. В связи с этим результат очищения записи всегда зависит от субъективных критериев исследователя, что усложняет сопоставление результатов независимых экспериментов. Вероятно, это затруднение будет преодолено с помощью автоматических алгоритмов классификации независимых компонент. В частности, не так давно начала работу онлайн-платформа автоматической разметки независимых компонент в ЭЭГ (Automatic Labeling of Independent Components in Electroencephalography, ALICE), одной из целей которой является распознавание различных ЭЭГ-артефактов с помощью машинного обучения на основе данных, обработанных экспертами (Soghoian et al., 2021). При этом базу данных для обучения алгоритма составляют компоненты, выбранные вручную из настоящих записей. Хотя в настоящее время классификация компонент независимыми исследователями не является объективной, она играет важную роль для обучения объективных алгоритмов. Таким образом, разногласия между оценками независимых исследователей могут быть снижены благодаря систематизированному накоплению и сопоставлению результатов обработки ЭЭГ-сигнала.

Пространственная фильтрация сигнала может быть использована как самостоятельный способ удаления кардиогенных артефактов из ЭЭГ (Terhaar, 2012). Однако она приводит к исключению из анализа любого сигнала с широкой локализацией, существенную часть которого составляет собственная мозговая активность. Фильтр Лапласа дает возможность предположить источник сигнала на основе его простран-

ственной локализации, однако для анализа характеристик мозгового потенциала более информативен неотфильтрованный сигнал.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На примере записи одного репрезентативного участника эксперимента представлен алгоритм выделения кардиогенных артефактов из энцефалограммы с помощью синхронизации с фотоплетизмограммой и применения метода независимых компонент. Эмпирически показано, что для корректного применения алгоритма желательно включить в анализ более 150 фрагментов с ударами сердца. При анализе 21 участника эксперимента с помощью разработанного алгоритма выявлена межиндивидуальная вариативность интервала между R-зубцом и пиком пульсовой волны на ФПГ, что обуславливает необходимость корректировки латентности ВПС индивидуально для каждой записи. С помощью пространственного фильтра Лапласа показано, что выделенный сигнал имеет мозговую локализацию и не является кардиогенным артефактом.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 22-18-00676.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы см. <https://jvnd.ru/supplemental-materials/>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abtahi F., Seoane F., Lindecrantz K., Löfgren N. Elimination of ECG Artefacts in Fetal EEG Using Ensemble Average Subtraction and Wavelet Denoising Methods: A Simulation. XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2013. 2014. 41: 551–554.
- Azzalini D., Rebollo I., Tallon-Baudry C. Visceral Signals Shape Brain Dynamics and Cognition. Trends in Cognitive Sciences. 2019. 23 (6): 488–509.
- Coll M., Hobson H., Bird G., Murphy J. Systematic review and meta-analysis of the relationship between the heartbeat-evoked potential and interoception. Neurosci Biobehav Rev. 2020. 122: 190–200.
- Dai C., Wang J., Xie J., Li W., Gong Y., Li Y. Removal of ECG Artifacts from EEG using an Effective Recursive Least Square Notch Filter. IEEE Access. 2019. 7: 158872–158880.
- MNE/tutorials/RepairingartifactswithICA[сайт]. URL: https://mne.tools/stable/auto_tutorials/preprocessing

- /40_artifact_correction_ica.html (дата обращения: 17.10.23).
MNE/tools/preprocessing/ICA [сайт]. URL: <https://mne.tools/stable/generated/mne.preprocessing.ICA.html>
MNE/tools/preprocessing/Compute_current_source_density https://mne.tools/dev/generated/mne.preprocessing.compute_current_source_density.html
- Montoya P., Schandry R., Müller A. Heartbeat evoked potentials (HEP): topography and influence of cardiac awareness and focus of attention. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1993. 88 (3): 163–172.
- Park H.D., Blanke O. Heartbeat-evoked cortical responses: Underlying mechanisms, functional roles, and methodological considerations. *NeuroImage*. 2019. 197: 502–511.
- Petzschner F.H., Weber L.A., Wellstein K.V., Paolini G., Do C.T. et al. Focus of attention modulates the heartbeat evoked potential. *NeuroImage*. 2019. 186: 595–606.
- Pollatos O., Schandry R. Accuracy of heartbeat perception is reflected in the amplitude of the heartbeat-evoked brain potential. *Psychophysiology*. 2004. 41 (3): 476–482.
- Raimondo F., Rohaut B., Demertzi A., Valente M., Engemann D.A., Salti M. et al. Brain-heart interactions reveal consciousness in noncommunicating patients. *Annals of neurology*. 2017. 82 (4): 578–591.
- Jammal Salameh L., Bitzenhofer S.H., Hanganu-Opatz I.L., Dutschmann M., Egger V. Blood pressure pulsations modulate central neuronal activity via mechanosensitive ion channels. *Science*. 2024. 383 (6682).
- Soghoyan G., Ledovsky A., Nekrashevich, Martynova M., Polikanova O., Portnova I., et al. A Toolbox and Crowdsourcing Platform for Automatic Labeling of Independent Components in Electroencephalography. *Frontiers in neuroinformatics*. 2021. 15: 720229.
- Terhaar J., Viola F.C., Bär K.J., Debener S. Heartbeat evoked potentials mirror altered body perception in depressed patients. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2012. 123 (10): 1950–1957.
- Zaccaro A., Perrucci M.G., Parrotta E., Costantini M., Ferri F. Brain-heart interactions are modulated across the respiratory cycle via interoceptive attention. *NeuroImage*. 2022. 262: 119548.

IDENTIFICATION OF NEUROPHYSIOLOGICAL MARKERS OF INTEROCEPTIVE SIGNALS USING THE EVENT-RELATED POTENTIAL TECHNIQUE

E. D. Slovenko^{a, #}, O. V. Sysoeva^{a, b}

^a *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russia*

^b *Sirius University of Science and Technology, Sochi, Russia*

[#]*e-mail: ekaterinaslovenko@gmail.com*

The paper is devoted to presentation and assessment of the algorithm for extraction of heartbeat evoked potential (HEP) using the independent component analysis (ICA). The algorithm includes simultaneous recording of electroencephalogram (EEG) and photoplethysmogram (PPG), selection the EEG-epochs, related to the peak of the PPG pulse wave, separation of cardiac and brain activity in the epochs using the independent component analysis (ICA), synchronization the epochs with the R-wave of the cardiogram. Current source density (CSD) transformation was applied to establish the localization of the extracted potential. The algorithm was tested on 21 subjects and revealed a characteristic increase in evoked potential amplitude between 0 and 400 ms after a heartbeat.

Application of independent component analysis and spatial filtering to EEG epochs, synchronized with PPG recording of heartbeat, allows to extract the heartbeat evoked potential, separately from cardiac field artifact.

Keywords: heartbeat evoked potential, independent component analysis, EEG, PPG