

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕЖКАНАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ НА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММАХ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИЕЙ МЕТОДОМ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ ОТНОШЕНИЙ

© 2023 г. М.Е. Соболев*, #, А.Л. Горелик**, ***, О.Л. Власова*

*Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,
Политехническая ул., 29, Санкт-Петербург, 195251, Россия

**Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева,
ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург, 192019, Россия

***Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
просп. Тореза, 44, Санкт-Петербург, 194223, Россия

#E-mail: m.e.sobolev@mail.ru

Поступила в редакцию 17.12.2022 г.

После доработки 29.05.2023 г.

Принята к публикации 07.06.2023 г.

К клиническому материалу, полученному в ходе исследования больных с депрессией, применен подход, основанный на проведении анализа взаимосвязей каналов электроэнцефалограмм с использованием корреляционных отношений, способных объективно оценивать свойства связей при любых их моделях (линейных и нелинейных). На основе построенных матриц корреляционных отношений показана возможность анализа парных связей с определением различающихся для нормы и патологии параметров. Установлена также направленность связей между отведениями. Наиболее значимыми отличиями, на наш взгляд, являются отличия в межполушарных затылочных взаимодействиях. Данный подход может стать основой для определения уникальных количественных маркеров как депрессивных состояний, так и других нервно-психических расстройств.

Ключевые слова: количественная электроэнцефалография, межканальные взаимодействия, депрессия, коэффициенты когерентности, корреляционные отношения.

DOI: 10.31857/S0006302923040208, EDN: KOCXFAQ

Метод электроэнцефалографии (ЭЭГ) позволяет анализировать функциональное состояние головного мозга в реальном времени. В настоящее время очень актуальной становится проблема объективизации результатов ЭЭГ и поиска новых форм интерпретации данных, позволяющих раскрыть их физиологическую сущность. Все чаще для нахождения различных количественных диагностических критериев исследователи применяют новые математические методы обработки массива данных и современные программные пакеты. Предпринимаются попытки связать количественные характеристики, отражающие различные показатели в заданных областях головного мозга, с конкретными заболеваниями для определения количественных маркеров социально значимых нервно-психических расстройств. Одним из таких заболеваний является депрессия.

Депрессия – психическое расстройство, являющееся одной из ведущих причин нетрудоспособности и смертности в мире [1]. Проявления этого заболевания включают (код F32 по МКБ-10) снижение настроения, упадок сил, психомоторную заторможенность, тревожность, суицидальные мысли, снижение концентрации внимания и половой мотивации, нарушение сна и аппетита [2]. Депрессия – многофакторное психическое расстройство, обусловленное широким спектром психологических, социальных, нейрохимических и наследственных факторов и их взаимодействием [3].

Нейрофизиологический подход, используемый при изучении депрессии, предполагает важную роль выявления первичных нарушений в структурах головного мозга, участвующих в регуляции эмоциональных процессов и мотивации. Однако данные о таких нейрофизиологических маркерах на сегодняшний день немногочислен-

Сокращение: ЭЭГ – электроэнцефалография.

ны в связи со значительной клинической и этиологической гетерогенностью этого заболевания, а также с недостаточной изученностью вопросов его патогенеза.

В мировой литературе имеются описания изменений в головном мозге у пациентов с депрессией при сравнении со здоровыми испытуемыми, обнаруженные различными методами. Функциональные, структурные и патологоанатомические исследования свидетельствуют об уменьшении объема субгенуальной части поясной извилины [4], уменьшении объемов орбитофронтальной и префронтальной коры, гиппокампа, скорлупы и хвостатого ядра [5]. Отмечается увеличение количества нейронов, продуцирующих кортикотропин-рилизинг-гормон, возрастание концентрации которого приводит к усилению токсического поражения моноаминергических нейронов, снижая их количество при депрессивных состояниях [6]. При депрессии были также обнаружены укорочения дендритов нервных клеток, снижения числа шипиков и синапсов. Кроме того, сообщается о гибели части нейронов и глиальных клеток в коре и лимбических структурах [7].

Данные нейровизуализации продемонстрировали аномально повышенную связность и повышенную активацию миндалины у пациентов с большим депрессивным расстройством [8]. Однако также сообщалось о сниженной связности [9] и аномальной субрегиональной функциональной связности миндалевидного тела в состоянии покоя [10]. Авторы другой работы высказали предположение [11], что неспособность левой дорсолатеральной префронтальной коры вызывать активацию структур левой височной доли является решающим фактором в склонности к депрессивным мыслям. Помимо этого, сообщалось [11] о различиях между исследуемыми группами испытуемых в левой височной коре, передней части поясной извилины и левой дорсолатеральной префронтальной коре — структурах, которые ответственны за управление эмоциями.

Кроме того, у депрессивных больных сообщается об изменениях, обнаруженных с помощью ЭЭГ. По мнению большинства специалистов, в области ЭЭГ убедительных специфических показателей депрессии при визуальном анализе ЭЭГ не существует. Также считается, что серьезного прогресса в этом направлении можно ожидать от исследований в области количественной ЭЭГ, в частности — вопросов пространственной организации ЭЭГ-сигналов. Для изучения пространственной организации ЭЭГ в основном применяются коэффициенты кросс-корреляции и коэффициенты когерентности. Коэффициенты когерентности изменяются от 0 (отсутствие связи) до 1 (полная согласованность активности) и отражают количественную меру сходства био-

электрической активности разных областей коры головного мозга. Они вычисляются как коэффициенты корреляции значений спектральной мощности определенных частотных диапазонов ЭЭГ в любых парах ЭЭГ-отведений [12]. Согласно рекомендациям М.Н. Ливанова [13], коэффициенты когерентности меньше 0.5 принято называть «слабыми», от 0.5 до 0.7 — «средними», больше 0.7 — «сильными».

Обобщенные данные по коэффициентам когерентности представлены в табл. 1. Данная таблица состоит из четырех столбцов: диапазон частот ЭЭГ; отличие коэффициентов когерентности у испытуемых с депрессией от здоровых испытуемых; ссылки на статьи, где такие отличия упоминаются; комментарии к ссылкам. В столбце «Комментарии» подробнее указано, о какой когерентности идет речь (внутриполушарной или межполушарной) и между какими отведениями были обнаружены отличия. Указанные отличия и сравнение их с полученными в данной научной работе результатами подробнее представлены в разделе «Обсуждение» настоящей статьи. Как видно из обзора литературных источников и табл. 1, имеются достаточно разнородные данные, демонстрирующие отличия между здоровыми испытуемыми и пациентами с депрессией.

Дальнейшее развитие количественного анализа и обработки электроэнцефалограмм становится возможным только с помощью применения соответствующих математических подходов и методов, так как возможности визуального анализа ЭЭГ практически исчерпаны. Для исследования электроэнцефалограмм существуют различные методы количественного анализа: коэффициенты кросс-корреляции, коэффициенты когерентности, метод вызванных потенциалов и многие другие.

В настоящей статье для обработки данных ЭЭГ у здоровых испытуемых и пациентов с депрессией используется метод корреляционных отношений. Он основан на предположении о нелинейности связи между различными участками головного мозга. Ранее для изучения межканальных взаимодействий использовался преимущественно линейный подход (линейная математическая функция). Но такой подход может не всегда верно интерпретировать сверхсложные биоэлектрические процессы головного мозга или упустить какое-то взаимодействие, которое можно обнаружить только с помощью нелинейного подхода (нелинейная математическая зависимость).

Целью настоящей работы является определение диагностически значимых количественных отличий в межканальных взаимодействиях различных функционально значимых участков головного мозга у здоровых испытуемых и у паци-

Таблица 1. Обобщенная информация об отличиях коэффициентов когерентности между здоровыми испытуемыми и пациентами с депрессией (пояснения в тексте)

Диапазон частот	Отличие от «Нормы»	Ссылки	Комментарии
Дельта	Уменьшение	[22, 23, 33, 35, 39, 40]	[22] – межполушарная в лобных отведениях, [23] – межполушарная, [33] – межполушарная, [35] – межполушарная в лобных отведениях, [39] – внутрислошарная по всей коре при открытых глазах, [40] – внутрислошарная во время сна
	Увеличение	[22]	[22] – межполушарная и внутрислошарная в задних отделах коры
Тета	Уменьшение	[22, 23, 24, 28, 33, 40]	[22] – межполушарная в лобных отведениях, [23] – межполушарная, [28] – внутрислошарная височная, [33] – межполушарная, [40] – межполушарная во время сна
	Увеличение	[22, 25, 28, 35]	[22] – межполушарная и внутрислошарная в задних отделах коры, [28] – межполушарная, [35] – межполушарная в задних отделах коры
Альфа	Уменьшение	[23, 26, 27, 28, 33, 34]	[23] – межполушарная, [28] – межполушарная и внутрислошарная, [33] – межполушарная, [34] – височно-теменные отведения
	Увеличение	[24, 34]	[24] – внутрислошарная, [34] – лобно-височные отведения
Бета	Уменьшение	[23, 28, 33, 35, 40]	[23] – межполушарная, [28] – внутрислошарная задневисочные отведения, [33] – межполушарная, [35] – межполушарная и внутрислошарная в лобных отведениях, [40] – межполушарная и внутрислошарная во время сна
	Увеличение	[24, 25, 26, 27]	[24] – внутрислошарная

ентов с депрессией с помощью обработки данных ЭЭГ по методу корреляционных отношений, а также определение по методу корреляционных отношений направленности связи между отведениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При патологиях головного мозга в мировой литературе описаны нарушения амплитудно-частотных соотношений в ЭЭГ [14–16]. Для развития этой идеи авторами данной статьи была разработана физико-математическая модель, адекватно описывающая амплитудно-частотные

характеристики электроэнцефалограмм человека [17], которая позволяет количественно сравнивать различные психоневрологические расстройства.

Р.И. Ивановский и М.А. Новожилов предложили метод корреляционных отношений и разработали программу, размещенную на портале [18] в разделе «Математика в приложениях», которая применялась для исследований в настоящей статье. Данная программа вычисляет матрицу корреляционных отношений (матрица **R**) для диапазонов частот: дельта (0.5–4.0 Гц), тета (4–8 Гц), альфа (8–13 Гц) и бета (13–30 Гц).

При вычислении корреляционного отношения используется результат решения задачи регрессии методом наименьших квадратов. Ниже приведем предложенную методику вычисления корреляционных отношений, подробно описанную в [19].

Пусть запись электроэнцефалограммы ведется с m отведений электроэнцефалограммы в течение некоторого времени, значит за это время будет получено n значений для каждого канала, которые можно представить в виде матрицы \mathbf{F} размерностью $(n \times m)$. Для вычисления связи между двумя каналами (данные по которым находятся в двух соответствующих столбцах матрицы \mathbf{F} , один из столбцов содержит данные отклика y_i , другой – фактора x_i , где индекс i – номер строки в матрице \mathbf{F}) получают уравнение $\mathbf{Y} = \mathbf{A} \times \boldsymbol{\beta}$, где \mathbf{Y} – вектор откликов размерностью $(n \times 1)$, вспомогательная матрица \mathbf{A} размерностью $(n \times 3)$ и $\boldsymbol{\beta}$ – вектор искомых коэффициентов [19].

Далее в процессе решения задачи регрессии вычисляются: вектор оценок искомых коэффициентов $\boldsymbol{\beta}_0$, вектор \mathbf{Y}_0 оценок откликов, остаточная сумма квадратов $\boldsymbol{\varepsilon}$ и остаточная дисперсия d :

$$\boldsymbol{\beta}_0 = (\mathbf{A}^T \mathbf{A})^{-1} \mathbf{A}^T \mathbf{Y},$$

$$\mathbf{Y}_0 = \mathbf{A} \times \boldsymbol{\beta}_0,$$

$$\boldsymbol{\varepsilon} = \mathbf{Y} - \mathbf{Y}_0,$$

$$\boldsymbol{\varepsilon} = \mathbf{e}^T \mathbf{e},$$

$$d = \boldsymbol{\varepsilon} / n,$$

$$R^2 = 1 - d / \sigma^2, 0 \leq R \leq 1,$$

где \mathbf{T} – операция транспонирования, σ – выборочная дисперсия откликов.

При использовании данного алгоритма когда величины $\boldsymbol{\varepsilon}$ и d будут достигать своих минимальных значений, будет получено наилучшее решение задачи регрессии. Кроме того, учитывая зависимость R от d , следует, что наилучшее решение будет при максимальном значении R [19].

Метод корреляционных отношений позволяет количественно оценить межканальное взаимодействие различных участков головного мозга и выявить направленность связи между отведениями. Несомненное преимущество корреляционных отношений перед аналогичными другими методами в том, что данный метод использует в своих расчетах нелинейную (квадратичную) связь между сигналами ЭЭГ [19], в отличие от линейного подхода, используемого к примеру, в коэффициентах когерентности. Корреляционные отношения способны объективно охарактеризовать уровни связи при произвольных их моделях: линейных (линейная математическая функция) или нелинейных (нелинейная математическая функция) [19]. Помимо этого, метод корреляционных

отношений может также служить индикатором отличия модели связи от линейной [19].

Тем самым, используя матрицу \mathbf{R} , можно не только вычислить, как связаны изучаемые области головного мозга, но и какая из них оказывает влияние на другую, иными словами, какая из них является фактором, а какая откликом. Выявление отведения-фактора и отведения-отклика проводится путем выбора наибольшего значения из соответствующих ячеек матрицы \mathbf{R} . Помимо этого, с помощью матрицы корреляционных отношений можно исследовать не только парные (между двумя отведениями), но и множественные связи [19]. Физиологическое значение метода корреляционных отношений состоит в расширении отображения интрацентральных взаимодействий, а также включении тех, которые не могли быть учтены методом когерентности.

Записи электроэнцефалограмм испытуемых были зарегистрированы с соблюдением всех необходимых этических стандартов и представлены сотрудниками Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург). ЭЭГ записывали на электроэнцефалографе «Телепат 104» (ООО «Потенциал», Санкт-Петербург, Россия). Electroды располагали в соответствии с международной системой 10-20 [20]. Частота дискретизации электроэнцефалографа составляла 250 Гц. Использовали шлем из силиконовых тяжей и мостиковые хлорсеребряные неполяризующиеся электроды.

Данное исследование является пилотным. По этой причине для определения принципиальной возможности использования предлагаемого подхода в условиях широкой классификации больных депрессией были выбраны две достаточно «обобщенные» группы. Группа «Норма» состояла из 21 условно здоровых испытуемых в возрасте от 18 до 63 лет – 14 женщин и 7 мужчин. Группа «Депрессия» включала 9 пациентов с депрессией, диагностированной врачом психиатром, в возрасте от 23 до 70 лет – 5 женщин и 4 мужчин. Для исследования были отобраны пациенты с первичными депрессивными эпизодами, без сопутствующих тревожных, либо психотических проявлений, а также без коморбидных сосудистых и нейродегенеративных заболеваний. Все получали амбулаторное лечение по типу монотерапии (один из трех перечисленных далее препаратов): амитриптилин, прозак, золофт, чтобы медикаментозное влияние на характер ЭЭГ было минимальным. От каждого из испытуемых было получено согласие на обработку персональных данных.

Записи ЭЭГ исследовались в усредненном монтаже по 16 отведениям или каналам (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6). Фильтр высоких частот был выставлен на

NORMA Alpha																
	Fp1	Fp2	F3	F4	C3	C4	P3	P4	O1	O2	F7	F8	T3	T4	T5	T6
Fp1	1	0,830	0,843	0,675	0,357	0,354	0,547	0,626	0,697	0,736	0,693	0,575	0,352	0,304	0,342	0,426
Fp2	0,831	1	0,678	0,817	0,324	0,380	0,643	0,508	0,744	0,663	0,468	0,751	0,360	0,384	0,465	0,282
F3	0,843	0,677	1	0,641	0,548	0,366	0,443	0,557	0,616	0,723	0,621	0,423	0,395	0,309	0,292	0,542
F4	0,677	0,817	0,641	1	0,325	0,573	0,537	0,378	0,761	0,610	0,334	0,626	0,368	0,384	0,554	0,268
C3	0,361	0,330	0,550	0,323	1	0,368	0,540	0,296	0,300	0,426	0,299	0,396	0,419	0,461	0,285	0,619
C4	0,358	0,376	0,375	0,575	0,367	1	0,286	0,550	0,437	0,388	0,378	0,327	0,455	0,383	0,600	0,238
P3	0,548	0,643	0,445	0,536	0,541	0,283	1	0,410	0,713	0,411	0,451	0,760	0,295	0,648	0,429	0,384
P4	0,629	0,508	0,560	0,380	0,291	0,551	0,412	1	0,350	0,689	0,729	0,448	0,621	0,300	0,386	0,450
O1	0,697	0,743	0,614	0,760	0,303	0,434	0,714	0,350	1	0,634	0,486	0,702	0,268	0,554	0,476	0,244
O2	0,736	0,662	0,723	0,611	0,422	0,388	0,412	0,692	0,635	1	0,652	0,509	0,503	0,322	0,305	0,473
F7	0,693	0,465	0,621	0,332	0,294	0,383	0,450	0,728	0,486	0,652	1	0,384	0,687	0,264	0,404	0,439
F8	0,580	0,752	0,426	0,627	0,392	0,326	0,761	0,449	0,703	0,516	0,394	1	0,352	0,685	0,472	0,306
T3	0,364	0,366	0,405	0,373	0,414	0,458	0,300	0,626	0,268	0,508	0,691	0,355	1	0,380	0,687	0,506
T4	0,300	0,387	0,306	0,385	0,460	0,382	0,648	0,299	0,555	0,317	0,261	0,687	0,383	1	0,483	0,596
T5	0,350	0,473	0,299	0,556	0,291	0,601	0,439	0,387	0,480	0,307	0,409	0,473	0,684	0,484	1	0,364
T6	0,423	0,284	0,540	0,271	0,618	0,236	0,386	0,444	0,250	0,473	0,436	0,305	0,506	0,602	0,364	1

Рис. 1. Корреляционные отношения (R) для испытуемых группы «Норма» по альфа-диапазону частот.

значение 0.5 Гц, фильтр низких частот – на 50 Гц, с режекторным фильтром на 50 Гц. Для каждого испытуемого были проанализированы две эпохи анализа фоновой записи рутинной электроэнцефалограммы с закрытыми глазами длительно-стью 15 с, не содержащие артефакты.

Для каждого испытуемого было получено 4 таблицы корреляционных отношений для диапазонов частот дельта, тета, альфа и бета, содержащих по $16 \times 16 = 256$ значений. В каждой ячейке вычисленной матрицы R содержится число от 0 до 1 показывающее связь между двумя отведениями. Для нахождения отличий во взаимодействиях отдельно выбранной пары отведений между исследуемыми группами испытуемых, сначала были отобраны соответствующие ячейки в таблице корреляционных отношений. Тем самым, были получены две группы значений, отличия между которыми определялись статистическими методами. Для статистического анализа использовалась программа Graphpad Prism версии 8.4.3. Данные проверяли на равенство дисперсий с помощью теста Брауна–Форсайта и на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения данных и равенства дисперсий использовали t -критерий Стьюдента, в противном случае – критерий Манна–Уитни. Такой алгоритм применяли для всех ячеек каждого из четырех диапазонов частот по отдельности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате описанного выше алгоритма сначала были получены таблицы корреляционных отношений для всех испытуемых по каждому диапазону частот – дельта, тета, альфа, бета. Каждая такая таблица содержит $16 \times 16 = 256$ значений. Полученные усредненные данные по альфа диа-

пазону частот представлены на рис. 1 для группы «Норма» и на рис. 2 для группы «Депрессия». В этих таблицах любая строка и столбец соответствуют одному из 16 отведений, а значение в ячейке на пересечении пары отведений показывает вычисленное корреляционное отношение для этой пары, когда отведение, написанное в строке, является фактором, а написанное в столбце – откликом. По представленным данным видно, что значения корреляционных отношений при перемене мест отклика и фактора в большинстве случаев не равны, что косвенно доказывает правильность выбора нелинейного подхода.

Далее было проведено статистическое сравнение вычисленных корреляционных отношений. Среди всех исследуемых данных не были обнаружены существенные отличия между дисперсиями (стандартными отклонениями). Полученные существенные отличия представлены на рис. 3–6, где звездочками (*) и решетками (#) обозначена достоверность отличий между данными: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$, для решеток (#) – аналогично. Звездочками (*) обозначены существенные отличия, определенные по t -критерию Стьюдента, а решетками (#) – по критерию Манна–Уитни. В обозначении столбцов фигурирует название исследуемой группы и два отведения, указанные через дефис. Например, обозначение «NORMA O1-O2» означает корреляционные отношения для группы «Норма» с фактором по отведению O1 и откликом по O2. Столбцы показывают среднее значение ($mean$) по указанному параметру, а «усы» – стандартное отклонение (SD).

В результате были обнаружены отличия между группами «Норма» и «Депрессия» между отведениями O1 и O2 по дельта-диапазону частот ($P < 0.01$ по t -критерию Стьюдента), между отведениями P4 и T6 по тета-диапазону частот

DEPR Alpha																
	Fp1	Fp2	F3	F4	C3	C4	P3	P4	O1	O2	F7	F8	T3	T4	T5	T6
Fp1	1	0,687	0,796	0,421	0,357	0,213	0,375	0,623	0,479	0,660	0,654	0,305	0,282	0,313	0,273	0,598
Fp2	0,691	1	0,488	0,730	0,269	0,311	0,593	0,412	0,655	0,567	0,375	0,674	0,273	0,216	0,547	0,281
F3	0,796	0,488	1	0,407	0,636	0,244	0,267	0,576	0,385	0,673	0,558	0,165	0,347	0,477	0,194	0,711
F4	0,422	0,730	0,408	1	0,293	0,677	0,534	0,220	0,698	0,431	0,207	0,571	0,432	0,277	0,673	0,246
C3	0,354	0,266	0,634	0,287	1	0,286	0,594	0,359	0,310	0,440	0,248	0,376	0,471	0,662	0,327	0,696
C4	0,217	0,318	0,254	0,676	0,288	1	0,404	0,481	0,525	0,274	0,376	0,342	0,597	0,486	0,650	0,291
P3	0,375	0,590	0,259	0,533	0,593	0,406	1	0,190	0,707	0,280	0,354	0,667	0,459	0,638	0,675	0,388
P4	0,622	0,408	0,575	0,213	0,359	0,482	0,195	1	0,168	0,718	0,689	0,250	0,603	0,393	0,320	0,641
O1	0,479	0,651	0,383	0,698	0,311	0,528	0,707	0,176	1	0,421	0,348	0,606	0,278	0,427	0,666	0,212
O2	0,659	0,560	0,672	0,429	0,440	0,268	0,280	0,718	0,404	1	0,555	0,357	0,419	0,217	0,143	0,611
F7	0,679	0,389	0,577	0,209	0,260	0,385	0,352	0,701	0,353	0,565	1	0,208	0,491	0,381	0,239	0,553
F8	0,302	0,669	0,169	0,579	0,388	0,355	0,678	0,246	0,614	0,360	0,195	1	0,358	0,507	0,531	0,179
T3	0,289	0,271	0,358	0,430	0,471	0,597	0,456	0,604	0,277	0,417	0,474	0,346	1	0,566	0,744	0,557
T4	0,318	0,229	0,482	0,295	0,666	0,496	0,642	0,395	0,436	0,211	0,382	0,502	0,572	1	0,518	0,770
T5	0,274	0,544	0,199	0,673	0,328	0,649	0,674	0,321	0,665	0,154	0,245	0,521	0,743	0,510	1	0,336
T6	0,598	0,269	0,711	0,225	0,697	0,284	0,388	0,643	0,205	0,615	0,544	0,175	0,554	0,767	0,331	1

Рис. 2. Корреляционные отношения (R) для испытуемых группы «Депрессия» по альфа-диапазону частот.

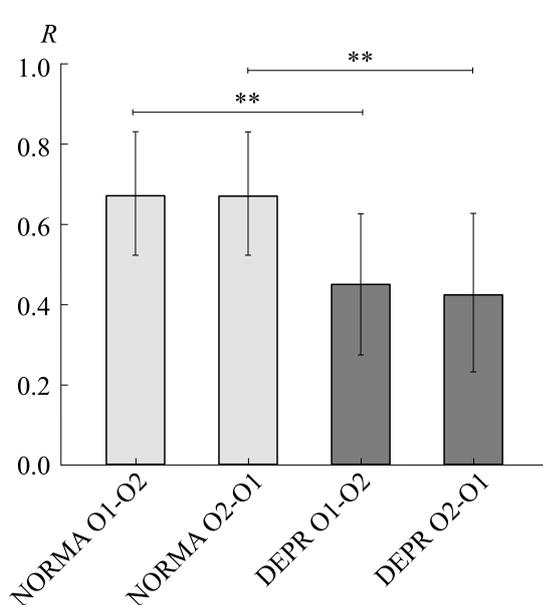


Рис. 3. Отличия между корреляционными отношениями (R) испытуемых группы «Норма» (NORMA, белый цвет) и группы «Депрессия» (DEPR, серый цвет) по дельта-диапазону частот. Показаны среднее значение и стандартное отклонение ($mean \pm SD$). «NORMA O1-O2» означает корреляционные отношения с фактором по отведению O1 и откликом по O2 для испытуемых группы «Норма».

($P < 0.05$ по критерию Манна–Уитни), между отведениями F4 и Fp1 по альфа-диапазону частот ($P < 0.01$ по критерию Манна–Уитни), между отведениями F8 и Fp1 по альфа-диапазону частот ($P < 0.001$ по t -критерию Стьюдента), между отведениями F4 и F3 по альфа-диапазону частот ($P < 0.01$ по t -критерию Стьюдента), между отведениями F3 и O1 по альфа-диапазону частот ($P < 0.01$ по t -критерию Стьюдента), между отве-

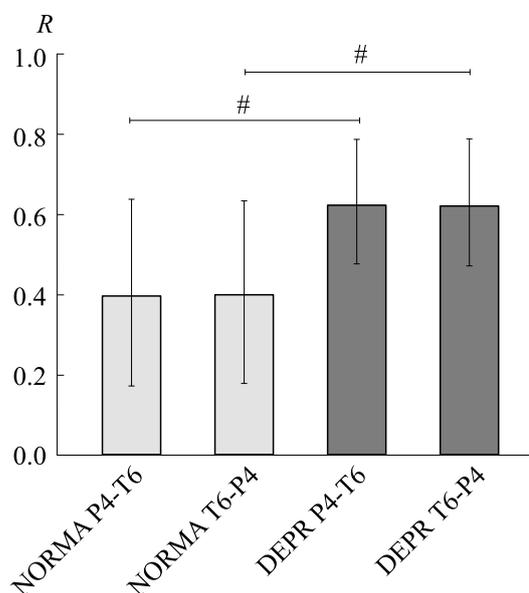


Рис. 4. Отличия между корреляционными отношениями (R) испытуемых группы «Норма» (NORMA, белый цвет) и группы «Депрессия» (DEPR, серый цвет) по тета-диапазону частот. Показаны среднее значение и стандартное отклонение ($mean \pm SD$). «NORMA P4-T6» означает корреляционные отношения с фактором по отведению P4 и откликом по T6 для испытуемых группы норма.

дениями F8 и F3 по альфа-диапазону частот ($P < 0.01$ по t -критерию Стьюдента), между отведениями P3 и T5 по альфа-диапазону частот ($P < 0.01$ по t -критерию Стьюдента), между отведениями O2 и O1 по альфа-диапазону частот ($P < 0.01$ по критерию Манна–Уитни); между отведениями T3 и F4 по бета-диапазону частот ($P < 0.001$ по t -критерию Стьюдента), между отведениями T5 и P3 по бета-диапазону частот

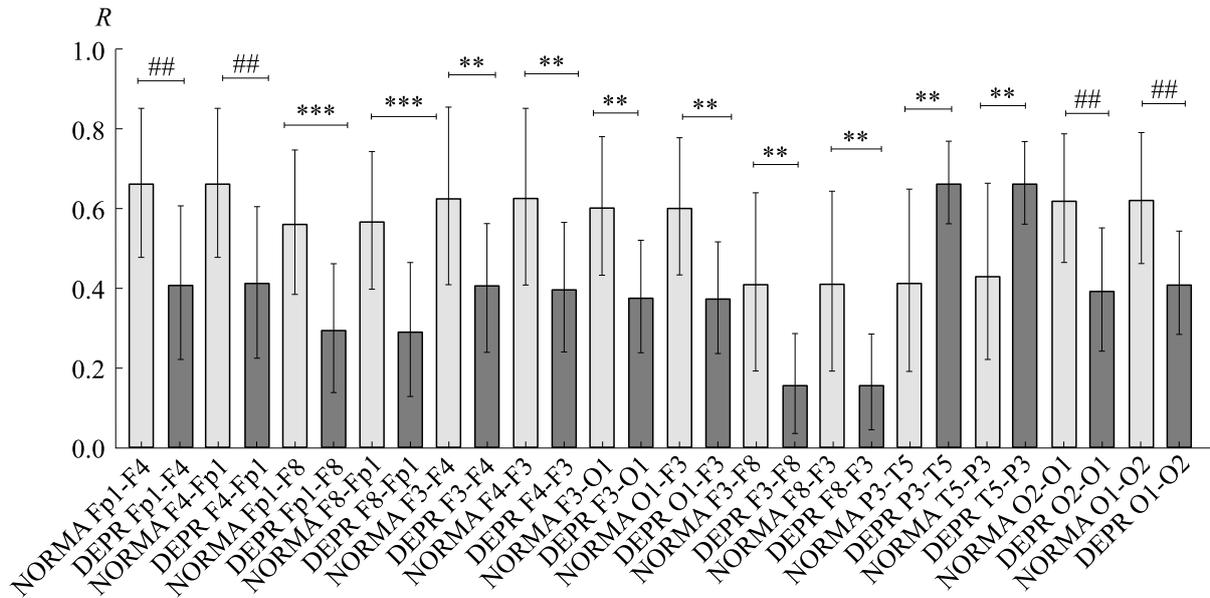


Рис. 5. Отличия между корреляционными отношениями (R) испытуемых группы «Норма» (NORMA, белый цвет) и группы «Депрессия» (DEPR, серый цвет) по альфа-диапазону частот. Показаны среднее значение и стандартное отклонение ($mean \pm SD$). «NORMA Fp1-F4» означает корреляционные отношения с фактором по отведению Fp1 и откликом по F4 для испытуемых группы норма.

($P < 0.001$ по t -критерию Стьюдента). В приведенных выше отличиях первое отведение является фактором («что влияет»), а второе – откликом («на что влияет»).

внутриполушарной коротко- и среднедистантной когерентности в задних отделах коры [22], в основном для низкочастотных (дельта- и тета-) и

ОБСУЖДЕНИЕ

Корректная математическая обработка результатов ЭЭГ, количественная объективизация данных продолжает оставаться весьма актуальной задачей для клинической практики. Одно из важных направлений в данном контексте связано с анализом особенностей попарных связей каналов ЭЭГ, а, следовательно, и соответствующих зон головного мозга. Такой анализ необходим для решения различных прикладных задач, таких как, определение состояния пациента и постановка соответствующего диагноза, контроль динамики изменений, происходящих в ходе лечения.

Работы, посвященные анализу когерентности при депрессиях, немногочисленны и проведены на небольшом числе испытуемых, хотя уже в первых исследованиях было показано, что когерентность позволяет отличать группы больных с аффективными расстройствами от нормы, больных шизофренией и гериатрических пациентов, а также чувствительна к антидепрессивному лечению [21]. Наиболее устойчивым отличием ЭЭГ больных депрессией от здоровых испытуемых являются более низкие значения межполушарной когерентности в лобных и префронтальных отведениях, а также большие значения межполушарной и

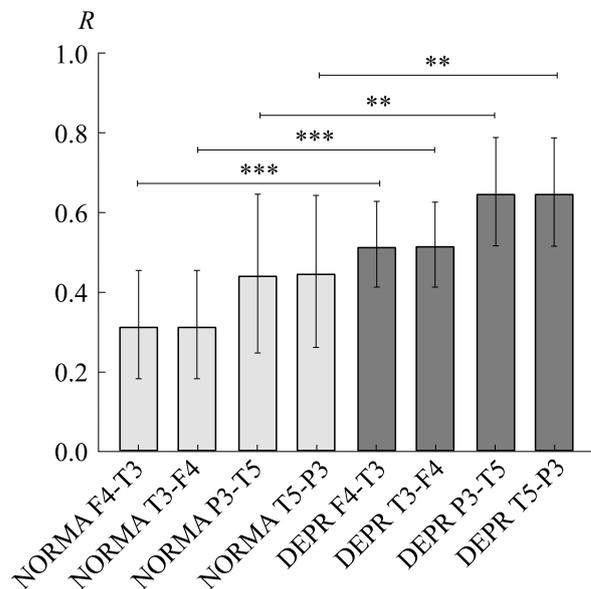


Рис. 6. Отличия между корреляционными отношениями (R) испытуемых группы «Норма» (NORMA, белый цвет) и группы «Депрессия» (DEPR, серый цвет) по бета-диапазону частот. Показаны среднее значение и стандартное отклонение ($mean \pm SD$). «NORMA F4-T3» означает корреляционные отношения с фактором по отведению F4 и откликом по T3 для испытуемых группы норма.

высокочастотных (гамма-) ритмов ЭЭГ. Кроме того, сообщается о снижении межполушарной когерентности при депрессиях относительно нормы, особенно в отсутствие лечения и когнитивной нагрузки [23].

При реактивной и эндогенной депрессии наблюдалось увеличение мощности альфа- и бета-активности в левом полушарии головного мозга, а также снижение мощности тета-ритма [24]. При тревожном типе депрессии происходило увеличение мощности тета- и бета-активности [25]. В других публикациях, касавшихся оценки ЭЭГ у пациентов с тревожными расстройствами, также отмечена тенденция к десинхронизации: увеличение мощности бета-ритма и снижение относительной представленности альфа-диапазона [26,27].

У группы пациентов с депрессией сообщалось [28] о снижении внутрислоушарной когерентности в тета-диапазоне в правых височных отделах и в бета1-диапазоне частот (13–17 и 20–22 Гц) в задневисочных отделах по сравнению с условно здоровыми испытуемыми, но при отсутствии различий в межполушарной когерентности в бета-диапазоне частот. Кроме того, было обнаружено снижение межполушарной интеграции в альфа-диапазоне и увеличение межполушарной когерентности в тета-диапазоне, а также уменьшение внутрислоушарной интеграции в тета- и альфа-диапазонах частот по сравнению с контрольной группой.

В ряде работ продемонстрировано, что паттерны изменений ЭЭГ могут различаться в зависимости от остроты, клинической картины и генеза депрессии [21]. Одни авторы выделили три типа ЭЭГ у пациентов с большим депрессивным расстройством [29]: при рекуррентной депрессии наблюдалось повышение бета активности; второй паттерн, отражающий снижение уровня бодрствования, встречался при инсомнии, ажитации и ненаследственной форме заболевания; третий паттерн характеризовался межполушарной асимметрией и имел место при высокой тревожности.

Было выявлено, что общей характеристикой ЭЭГ для всех пациентов с депрессией оказалась преимущественная активация правого полушария [30]. Отмечается, что депрессия сопровождается левосторонней гипоактивацией префронтальной коры в сочетании с ослаблением ответа на стимулы, сигнализирующие о награде [31]. Авторы другой работы показали [32], что наиболее чувствительным ЭЭГ-индикатором принадлежности к различным нозологическим группам является когерентность в альфа диапазоне частот.

Помимо этого, сообщалось о снижении показателей межполушарной когерентности в дельта-, тета-, альфа- и бета-диапазонах у страдающих де-

прессией мужчин [33]. Для женщин с депрессией сообщалось [34] о повышении альфа-когерентности в лобно-височных регионах, понижении в височно-теменных и не отличающихся от контрольной группы в задних отделах головного мозга. В смешанной по полу группе было выявлено снижение когерентности в дельта-диапазоне между фронтальными отделами, повышение межполушарной когерентности в тета-диапазоне в задних отделах головного мозга и снижение межполушарной и внутрислоушарной когерентности в бета-диапазоне частот во фронтальных отделах [35].

Было продемонстрировано [36], что у пациентов с умеренной и тяжелой депрессией функциональная связность была выше по сравнению с контрольной группой в правой миндалине и правом хвостатом ядре. Более глубокие области играют ключевую роль в качестве центров крупномасштабных мозговых сетей, поэтому изменения в их свойствах локальной связи могли также привести к изменениям в связях во всем мозге. Как известно, миндалевидное тело участвует в обработке существенных стимулов [37] и считается одним из центральных узлов в аффективных сетях [38].

У пациентов с депрессией и тревогой было обнаружено [39] снижение внутрислоушарной когерентности при открытых глазах для дельта-волн по всей коре. Было продемонстрировано, что межполушарная когерентность ЭЭГ во время сна для бета- и тета-ритмов и внутрислоушарная когерентность между бета- и дельта-ритмами были значительно ниже у пациентов с депрессией [40].

В результате нашей работы по анализу матриц корреляционных отношений, отражающих нелинейный характер процессов, для испытуемых группы «Депрессия», в отличие от группы «Норма», были обнаружены снижение межполушарных затылочных связей по диапазону дельта-частот (каналы O1 и O2); увеличение правых внутрислоушарных взаимодействий между теменной и височной областями по диапазону тета-частот (каналы P4 и T6); уменьшение лобных межполушарных связей по диапазону альфа-частот (каналы F4 и Fp1, F8 и Fp1, F4 и F3), снижение лобно-затылочных взаимодействий левых внутрислоушарных по диапазону альфа-частот (каналы F3 и O1), увеличение левых внутрислоушарных взаимодействий между теменной и височной областями по диапазону альфа-частот (каналы P3 и T5), уменьшение межполушарных затылочных связей по диапазону альфа-частот (каналы O2 и O1); увеличение межполушарных лобно-височных взаимодействий по бета-диапазону частот (каналы T3 и F4), увеличение левых внутрислоушарных височно-теменных взаимодействий по бета-диапазону частот (каналы T5 и P3). Взаимодействия между отведениями F3 и F8 по диапазону альфа-

частот были слабыми (меньше 0.5), но существенно отличающимися между исследуемыми группами. В приведенных выше парах отведений первое отведение является отведением-фактором (управляющая роль), а второе – отведением-откликом (исполняющая роль).

В данной пилотной работе были исследованы электроэнцефалограммы групп испытуемых обоих полов с широким возрастным охватом. В результате проведенных исследований были найдены статистически значимые отличия в межканальных взаимодействиях различных участков головного мозга у здоровых испытуемых и пациентов с депрессией с помощью обработки данных ЭЭГ по методу корреляционных отношений. Предполагается, что при более строгих правилах включения электроэнцефалограмм испытуемых в группы (согласно известным классификаторам) также будут определены еще более существенные количественные отличия корреляционных отношений. На наш взгляд, более значимые отличия были обнаружены в взаимодействии между затылочными отведениями (O1 и O2) и между лобными отведениями разных полушарий (Fp1 и F8) головного мозга.

Полученные в настоящей работе значительные изменения, отражающие межполушарное взаимодействие, в большинстве своем соответствуют приведенным в разделе «Обсуждение» литературным данным по смыслу: основной тенденцией при депрессии является снижение межполушарной когерентности в дельта- и альфа-диапазонах частот [12, 22, 23, 26–28], а также увеличение внутрислошарной когерентности в задних отделах коры [22, 26, 27] при тета- и бета-диапазонах частот. Кроме того, было показано повышение межполушарной когерентности в тета-диапазоне в задних отделах коры головного мозга, что согласуется с данными работы [35]. Хотелось отметить, что наибольшее количество отличий между группами было обнаружено по альфа-диапазону по сравнению с другими диапазонами частот, что также согласуется с литературными данными [32]. Согласованность полученных в настоящей статье результатов с литературными данными еще раз подтверждает работоспособность и дальнейший потенциал применения метода корреляционных отношений.

Нами было также получено противоположное литературным данным [22] уменьшение межполушарных затылочных связей по дельта-диапазону частот (в литературе упоминается об их увеличении). Кроме того, нами было обнаружено увеличение внутрислошарной когерентности в тета-диапазоне в правых височных отделах и увеличение при бета-диапазоне частот в задневисочных отделах, хотя в работе [28] отмечается ее уменьшение. Но, как уже упоминалось ранее, в

мировой литературе (см. табл. 1) имеются разнообразные данные, касающиеся отличий электроэнцефалограмм здоровых испытуемых от пациентов с депрессией. Физиологический смысл отмеченных изменений требует дальнейшего не входящего в рамки данного пилотного исследования изучения.

Резюмируя вышенаписанное можно отметить, что метод корреляционных отношений главным образом отличается от ранее применявшихся методов тем, что использует нелинейный подход, иными словами, предполагает нелинейную связь между отведениями электроэнцефалограммы. Он также позволяет установить какой из каналов ЭЭГ является фактором, а какой – откликом. Другими словами, найдена возможность выявления направленности связи между отведениями. На данный момент мы предполагаем, что в зафиксированной на момент ЭЭГ-исследования картине текущего функционального состояния, в паттерне, отображающем специфику интегративной деятельности мозга как совокупности актуальных функциональных систем, отведение-фактор играет управляющую роль, а отведение-отклик – исполняющую. Эти соображения нуждаются в дальнейшем изучении и анализе.

Можно надеяться, что с помощью данного метода удастся обнаружить и некие специфические искажения интегративной деятельности головного мозга при различных нервно-психических заболеваниях, не обнаруживаемых в рамках линейного подхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод корреляционных отношений является относительно новым, в отличие от коэффициентов кросс-корреляции и коэффициентов когерентности, давно известных и используемых в научных и клинических исследованиях. Несомненное преимущество данного метода состоит в том, что он позволяет оценить не только факт и интенсивность взаимодействия различных участков головного мозга, но и какой из них влияет на другую или другие значимые зоны, или, иными словами, определить направленность связи. Помимо нелинейных моделей метод корреляционных отношений может работать и с линейными моделями. Кроме того, по оценкам корреляционных отношений можно определить отличия модели связи между исследуемыми отведениями от линейной.

В настоящей статье с помощью метода корреляционных отношений на базе клинического материала были продемонстрированы статистически значимые отличия в межканальных взаимодействиях ЭЭГ между испытуемыми групп «Норма» и «Депрессия». Помимо этого, была об-

наружена направленность связи между отведениями. В дальнейшем планируется применить метод корреляционных отношений для определения характерных количественных маркеров других психических заболеваний. Предполагается, что данный метод станет дополнительным инструментом для своевременной диагностики нервно-психических расстройств.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность ведущему научному сотруднику отделения нейрохирургии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, ведущему научному сотруднику лаборатории нейрофизиологии и патологии поведения Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, профессору кафедры неврологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, доктору медицинских наук А. Г. Нарышкину за высказанное предположение о нарушении амплитудно-частотных характеристик ЭЭГ у пациентов нервно-психического профиля, что стало основой для этой статьи и ряда других исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Процедуры, выполненные в работе с участием людей, соответствовали этическим стандартам Хельсинской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям. От участников исследования было получено информированное добровольное согласие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ю. Д. Давыдова, Р. Ф. Еникеева, А. В. Казанцева и др., Вавиловский журн. генетики и селекции, **23** (4), 465 (2019).
2. МКБ-10, международная классификация болезней 10 пересмотра [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://mkb-10.com/index.php?pid=4211> (05.12.22).
3. А. Б. Смулевич, *Депрессии при психических и соматических заболеваниях* (Медицинское информационное агентство, М., 2015).
4. T. Hajek, J. Kozeny, M. Kopecek, et al., J. Psychiatry Neurosci., **33**, 91 (2008).
5. P. C. Koolschijn, N. E. van Haren, G. J. Lensvelt-Mulders, et al., Hum. Brain Mapp., **30** (11), 3719 (2009).
6. M. Naughton, T. G. Dinan, and L. V. Scott, Handbook Clin. Neurol., **124**, 69 (2014).
7. Y. Noda, M. Nakamura, T. Saeki, et al., Neurosci. Res., **77** (1–2), 70 (2013).
8. J. P. Hamilton, M. C. Chen, and I. H. Gotlib, Neurobiol. Dis., **52**, 4 (2013).
9. R. Ramasubbu, et al., Front. Psychiatry, **5**, 17 (2014).
10. S. Tang, et al., Depress. Anxiety, **36**, 712 (2019).
11. M. A. Ferdek, C. M. van Rijn, and M. Wyczesany, Cogn. Affect. Behav. Neurosci., **16**, 1099 (2016).
12. А. Ф. Изнак, Е. В. Изнак и Т. С. Мельникова, Психиатрия, **2**, 127 (2018).
13. М. Н. Ливанов, *Избранные труды. Пространственно-временная организация потенциалов и системная деятельность головного мозга* (Наука, М., 1989).
14. А. Г. Нарышкин, Т. А. Скоромец, А. Л. Горелик, и др., Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, **109** (10), 51 (2009).
15. Koufen H, Dichgans J. Frequency and course of post-traumatic EEG-abnormalities and their correlations with clinical symptoms: a systematic follow up study in 344 adults. Fortschr Neurol Psychiat Grenzgeb. **46**, 165 (1978).
16. А. П. Кулаичев, Н. Л. Горбачевская, А. В. Горюнов и др., Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, **112** (12), 55 (2012).
17. М. Е. Соболев, А. Л. Горелик и О. Л. Власова, Науч.-техн. ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки, **13** (3), 119 (2020).
18. MAS.Exponenta.ru [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://mas.exponenta.ru/> (29.06.22).
19. Р. И. Ивановский и М. А. Новожилов, Математическая биология и биоинформатика, **11** (2), 214 (2016).
20. Н. В. Звёздочкина, *Исследование электрической активности головного мозга* (Изд-во Казан. ун-та, Казань, 2014).
21. И. А. Лапин и М. В. Алфимова, Социальная и клиническая психиатрия, **24** (4), 81 (2014).
22. А. А. Варламов и В. Б. Стрелец, Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова, **63** (6), 613 (2013).
23. Т. С. Мельникова и И. А. Лапин, Социальная и клиническая психиатрия, **28** (3), 27 (2008).
24. Е. А. Петрова, Н. А. Георгиевская, И. В. Кичук и др., Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, **110** (6), 77 (2010).
25. Д. Ю. Бутко, А. Т. Давыдов и др., Рус. мед. журн., **5** (17), 266 (2008).
26. K. Wiedemann, Dialogues Clin. Neurosci., **13** (2), 225 (2011).
27. A. Demerdzieva and N. Pop-Jordanova, Prilozi., **32** (1), 229 (2011).
28. И. В. Кичук, Е. А. Петрова, А. А. Митрофанов и др., Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, **8** (3), 34 (2016).
29. M. Matousek, Int. J. Psychophysiol., **10** (3), 239 (1991).
30. А. Ф. Изнак и М. Б. Никишова, Физиология человека, **33** (2), 137 (2007).

31. R. J. Davidson, *Cognition & Emotion*, **12** (3), 307 (1998).
32. M. R. Ford, J. W. Goethe, and D. K. Dekker, *Biol. Psychiatry*, **21** (12), 1175 (1986).
33. V. Knott, C. Mahoney, S. Kennedy, and K. Evans, *Psychiatry Res.*, **106** (2), 123 (2001).
34. H. Hinrikus, A. Suhhova, M. Bachmann, et al., *Med. Biol. Eng. Comput.*, **47** (12), 1291 (2009).
35. T. Takeda, *J. Juzen Med. Society*, **114** (4), 62 (2005).
36. A. Damborská, E. Honzirková, R. Barteček, et al., *Sci. Rep.*, **10**, 4398 (2020).
37. L. Pessoa and R. Adolphs, *Nat. Rev. Neurosci.*, **11**, 773 (2010).
38. B. T. Thomas, et al., *J. Neurophysiol.*, **106**, 1125 (2011).
39. S. Markovska-Simoska, N. Pop-Jordanova, and J. Pop-Jordanov, *Prilozi (Makedon. Akad. Nauk Umet. Odd. Med. Nauki)*, **39** (2–3), 5 (2018).
40. R. Armitage, R. F. Hoffmann, and A. J. Rush, *Psychol. Med.*, **29** (6), 1435 (1999).

Comparative Analysis of Interchannel Interactions on Electroencephalograms in Healthy People and Patients with Depression Using the Method of Correlation Ratios

M.E. Sobolev*, A.L. Gorelik**, ***, and O.L. Vlasova*

*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Polytechnicheskaya ul. 29, Saint-Petersburg, 195251 Russia

**V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, ul. Bekhtereva 3, Saint Petersburg, 192019 Russia

***I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, prosp. Toreza 44, Saint-Petersburg, 194223 Russia

In the article, based on clinical material obtained in the course of a study of patients with depression, an approach was applied to the analysis of the dependences of electroencephalogram channels using correlation ratios. It can objectively evaluate the properties of connections in any of their models (linear and non-linear). On the basis of the constructed matrices of correlation ratios, the possibility of analyzing paired dependences is shown in order to determination of parameters that differ for the norm and pathology. The direction of the connections between the leads was also established. In our opinion, differences in interhemispheric occipital connections are the most significant. This approach could become the basis for determining unique quantitative markers of depressive states and other neuropsychiatric disorders.

Keywords: quantitative electroencephalography, interchannel relationships, depression, coherence coefficients, correlation ratio