

Анализ специфичности и чувствительности нейромаркеров психических заболеваний для компонент когнитивных вызванных потенциалов и спектральных компонент ЭЭГ¹

С.А. Евдокимов^{1,а}, М.В. Пронина^{1,б}, Ю.Д. Кропотов^{1,с}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

^аs_evdokimov@mail.ru, ^бproninamarina@mail.ru, ^сyurykropotov@yahoo.com

Аннотация. В работе анализируются ЭЭГ данные пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР), нарушением внимания (СНВГ), депрессией и шизофренией. Для исследования электрофизиологических механизмов процессов когнитивного контроля используется GO/NOGO парадигма в тесте на селективное внимание. Так же используется анализ спектральных характеристик спонтанной ЭЭГ в состоянии спокойно бодрствования с открытыми глазами. Для определения чувствительности и специфичности отличий найденных нейромаркеров используется дискриминантный анализ и анализ ROC-кривых. Было получено разделение групп в среднем верное для 85% случаев при анализе компонент когнитивных ВП в тесте и для независимых компонент ЭЭГ. При этом анализ ROC-кривых выявил большие AUC (качество модели) для компонент когнитивных ВП (> 0.9), чем для компонент спектров ЭЭГ (> 0.8).

Ключевые слова: спектры ЭЭГ, вызванные потенциалы, GO/NOGO тест, метод независимых компонент, шизофрения, депрессивное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство нарушение внимания

The analysis of the specificity and sensitivity neuromarkers of mental disorders for components of cognitive ERPs and EEG spectral components

S. Evdokimov^{1,а}, M. Pronina^{1,б}, Y. Kropotov^{1,с}

¹ N. Bechtereva Institute of the Human Brain, RAS, Saint-Petersburg, Russia

^аs_evdokimov@mail.ru, ^бproninamarina@mail.ru, ^сyurykropotov@yahoo.com

Keywords: EEG spectra, event-related potentials (ERPs), GO/NOGO task, ICA, schizophrenia, depressive disorder, OCD, ADHD

¹ Работа поддержана грантом Российского Научного Фонда № 16-15-10213

Введение. До настоящего времени диагностика большинства психических заболеваний происходила субъективно на основании только клинического впечатления психиатров с использованием диагностических систем DSM и ICD. Постепенно, эта ситуация меняется. Так в 2013 году Федеральное агентство США (Federal Drug Administration) одобрило первый в истории диагностический тест синдрома нарушения внимания на основе индекса количественной ЭЭГ. В Финляндии профессор Ристо Наатанен (Naatanen, 1998) с коллегами ведет интенсивные работы по использованию параметров негативности рассогласования (компонента когнитивных вызванных потенциалов) в психиатрии для ранней диагностики предрасположенности к шизофрении. Этот компонент регистрируется в акустическом ODDBALL тесте.

Диагностика большинства психических заболеваний до сих пор происходит на основании клинического впечатления врачей, между тем, потребность врачей-психиатров в объективном диагностическом критерии не вызывает сомнения. На сегодняшний день единственным признанным диагностическим критерием является повышение индекса тета/бета у пациентов с синдромом нарушения внимания (Monastra et al. 2005), данные по другим заболеваниям в значительной степени противоречивы. С физиологической точки зрения, симптомы различных психических расстройств указывают на изменение функциональной активности коры головного мозга, приводящей к нарушению оптимального уровня функционирования мозговых систем. Одной из важнейших систем, нарушение работы которой можно предполагать у таких пациентов – система контроля действий, которая отвечает за планирование и контроль целенаправленного поведения. Тесты GO/NOGO парадигмы хорошо подходят для оценки уровня функционирования этой системы, так как требуют принятия решения о совершении или подавлении подготовленного действия.

Таким образом, применение новейших методов анализа ЭЭГ сигнала (таких как метод независимых компонент и метод выделения компонент ВП) к спонтанной и вызванной активности головного мозга может позволить не только оценить изменения функционирования коры головного мозга, но и выявить функциональные нейромаркеры психических заболеваний, обладающие наибольшей чувствительностью и специфичностью. Эти результаты могут позволить использовать эти нейромаркеры в качестве дополнительного критерия в рамках комплексной диагностики психических заболеваний.

Для исследования электрофизиологических механизмов процессов когнитивного контроля используется GO/NOGO парадигма, в которой пробы, требующие быстрого и рутинного действия, сочетаются с пробами, требующими детекции конфликта, подавления подготовленного действия и последующей коррекции поведения. В ходе исследования предполагалось выявить специфические особенности нейрофизиологических параметров спонтанной и вызванной активности головного мозга (спектров мощности независимых компонент ЭЭГ и компонентов когнитивных вызванных потенциалов при выполнении GO/NOGO теста) для разных психических заболеваний, которые можно будет в последующем использовать для дифференциальной диагностики.

Методика. В качестве психиатрических испытуемых использованы ЭЭГ записи взрослых больных:

- 1) с различными формами шизофрении,
- 2) больные с навязчивыми состояниями (ОКР),
- 3) больные с депрессивными расстройствами,
- 4) пациенты с нарушением внимания (СНВГ).

Симптомы больных оценивались с помощью стандартных опросников медицинскими специалистами. В качестве испытуемых для сравнения использовались данные практически здоровых людей, удовлетворяющие стандартным критериям из международной базы данных HBI database (<http://www.hbimed.com>).

Данные GO/NOGO теста и спектры ЭЭГ рассчитаны для одинаковых возрастных групп взрослых пациентов с шизофренией (100 человек, средний возраст 26.9, SD=6.1), депрессией (36 человек, средний возраст 28.7, SD=5.4), обсессивно-компульсивным синдромом (49 человек, средний возраст 27.7, SD=6.3) и нарушением внимания (50 человек, средний возраст 26.3, SD=3.3). Данные из нормативной базы для сравнения выбирались в соответствующих возрастных группах, отсутствие возрастных различий определялось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

Регистрация ЭЭГ производилась с помощью 19-канального цифрового электроэнцефалографа «Мицар» (производства ООО «Мицар», Санкт-Петербург), электродной шапки с 19 электродами производства ElectroCap (ElectroCap, Eaton, Ohio, USA) и пакета программного обеспечения WinEEG (автор В.А. Пономарев). Electroды были расположены в соответствии с международной системой 10–20 в отведениях Fp1; Fp2; F7; F3; Fz; F4; F8; T3; C3; Cz; T4; T5; P3; Pz; P4; T6; O1; O2. Референтные Electroды располагались на мочках ушей, а заземляющий – в отведении Fpz. В работе использовался монтаж потенциалов на Electroдах относительно объединённого ушного референта. Сопротивление Electroдов не превышало 5 кОм. Для контроля над правильностью выполнения теста и измерения времени реакции регистрировался сигнал от нажатия кнопки. Частота дискретизации ЭЭГ составляла 250 Гц. Параметры ФВЧ и ФНЧ составляли соответственно 0,53 Гц и 30 Гц, также использовался режекторный фильтр – 45–55 Гц. Коррекция артефактов глазных движений осуществлялась методом фильтрации независимых компонент, соответствующих этим движениям (Vigario R., 1997).

Показатели биоэлектрической активности, такие как спектры мощности ЭЭГ записаны в состоянии спокойного бодрствования. Амплитуды когнитивных вызванных компонент потенциалов оценивались в GO/NOGO тесте, состоящем из 100 Go пар, 100 NoGo пар, 100 девиантных пар (PH), в которых вторым стимулом неожиданно предъявляется новый зрительный стимул - изображение человека вместо стандартных стимулов (изображений животных и растений), сопровождающийся звуковым сигналом (Рис. 1).

Нажатия кнопку на второй стимул в GO паре регистрируется для контроля правильности выполнения теста. Среднее время реакции рассчитывается для каждого испытуемого в отдельности. Ошибки пропуска (отсутствие ответа на второй стимул в GO паре) и ложных нажатий (нажатия в NOGO и PH парах) также определялись для каждого испытуемого.

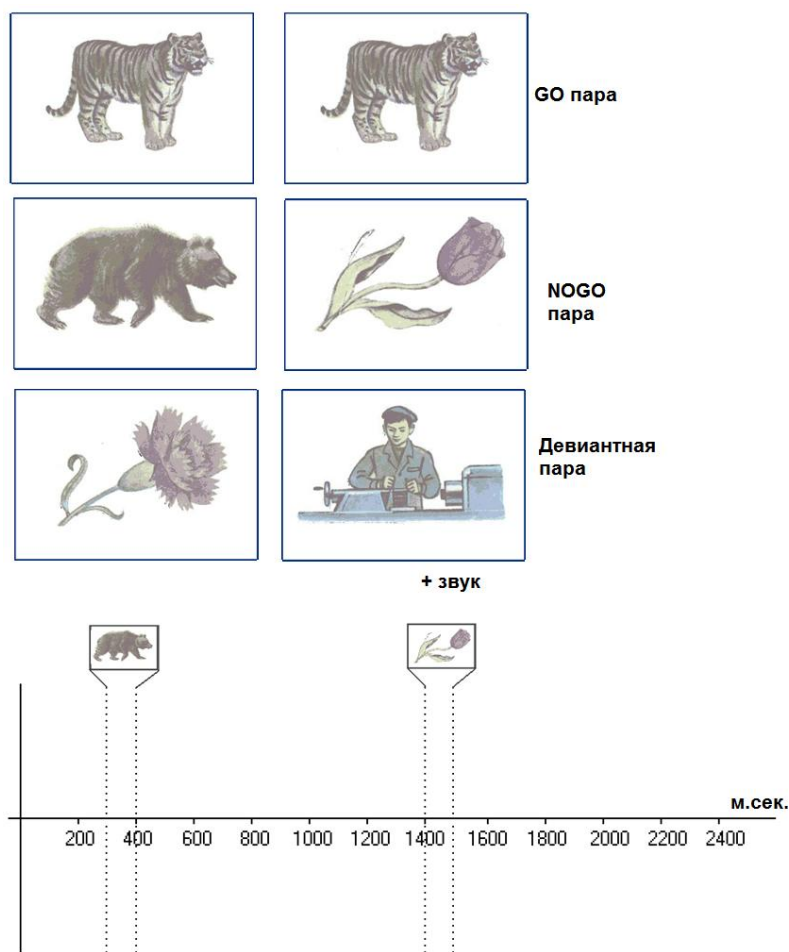


Рис. 1. Примеры зрительных стимулов GO/NOGO теста и динамика предъявления этих стимулов в паре, по оси абсцисс время в миллисекундах.

Выделение компонент проводилось методами слепого разделения источников (ICA). Для выделения компонент спектров ЭЭГ мы использовали метод Infomax, описанный Скоттом Макейгом в EEGLab, для выделения компонент ВП - метод слепого разделения источников на основе статистики второго порядка (Yeredor, 2010), адаптированный для переходных процессов. Первый метод был подробно описан в наших предыдущих исследованиях (Kropotov, 2009) и использовался для получения спектральных компонент ЭЭГ. Второй метод был использован для получения компонент когнитивных ВП. Вызванный потенциал $X_{ji}(t)$ на i -электроде ($i=1, \dots, M$), зарегистрированный у j -испытуемого ($j=1, \dots, P$) в момент времени t ($t=1, \dots, T$) моделируется как линейная комбинация скрытых (латентных) сигналов $S_{jk}(t)$, $k=1, \dots, K$, $K < M$ с некоторыми неизвестными коэффициентами A_{ik} , $X_{ji}(t) = \text{Sum}\{A_{ij} S_{jk}(t) + E_{ji}(t)\}$, где E - шум, который считается аддитивным, стационарным, изотропным и независимым от сигналов $S_{jk}(t)$. A - матрица смешивания $M \times K$ с элементами A_{jk} , которые считаются одинаковыми для всех испытуемых. Основным предположением, лежащим в основе метода, является то, что все разнообразие отличий индивидуальных ВП от усредненных по группе может быть смоделировано линейными комбинациями слабо коррелированных сигналов. Для оценки элементов A_{jk} матрицы смешивания A мы будем использовать большой набор ВП (количество испытуемых $P > 100$ и количество пациентов $P > 200$ и количество пациентов $P > 100$). Для определения оптимального количества компонент K мы использовали метод выбора модели, основанной на Информационном критерии Байеса (BIC) (Hansen et al., 2001). Этот подход был

адаптирован для переходных процессов (Пономарев, Кропотов, 2013). Надежность модели оценивалась при повторения процедуры 1000 раз для случайно выбранной половины от общего набора когнитивных вызванных потенциалов.

Для дискриминантного анализа использовались средние значения выбранных компонент когнитивных ВП в интервале, где они различались для групп пациентов по t-критерию Стьюдента.

Для представления локальной активности компонент использоваться метод томографии низкого разрешения sLORETA. Это бесплатное программное обеспечение предоставляется Key Institute for Brain-Mind Research в Цюрихе, Швейцария (<http://www.uzh.ch/keyinst/loreta.htm>). Теоретические основы данного метода описаны в Pascual – Marqui, 2002.

Так же проводился дискриминантный анализ независимых компонент спектров ЭЭГ. Для разложения на независимые компоненты использовалась ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования с открытыми глазами. При этом для получения топографий независимых компонент производилась предварительная фильтрация от 1 до 35 Гц. Спектральный анализ независимых компонент ЭЭГ производился в пяти основных клинических диапазонах: тета (4-8 Гц), альфа (8-13 Гц), бета-1 (13-20 Гц), бета-2 (20-30 Гц), гамма (30-40 Гц). Использовались фильтры высокого порядка – 894. Средняя мощность логарифмировалась для нормализации распределения. Различия спектральной мощности в указанных диапазонах оценивались по эффекту Кохена с порогом > 0.6 .

Показатели чувствительности и специфичности различных мозговых показателей для депрессивного расстройства, навязчивых состояний, шизофрении и расстройств личности оценивались при помощи дискриминантного анализа как между собой, так и в сравнении со здоровыми испытуемыми. Так же оценивалась качество модели сравнения при помощи анализа ROC-кривых.

Результаты. При оценке различий спектров спонтанной ЭЭГ и компонентов спектров было найдены похожие различия по локализации и диапазонам, но для независимых компонентов спектров количество различий было меньше (Рис. 2.). Потому для дискриминантного анализа были использованы независимые компоненты спектров для снижения размерности анализа.

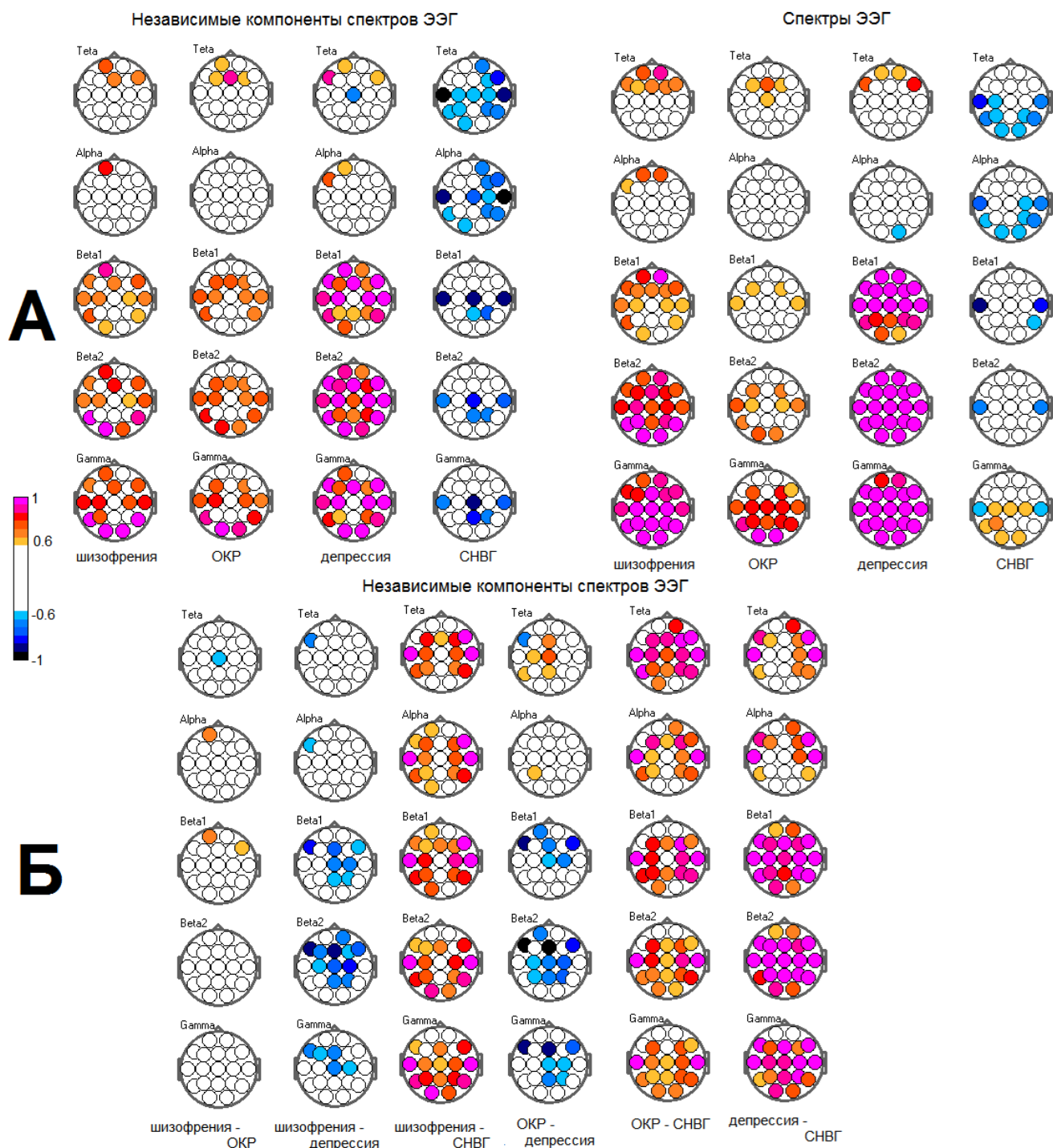


Рис.2. Различия для спектральных характеристик сверху (А) для групп пациентов и нормы (чувствительность) и внизу (Б) между группами пациентов (специфичность) по размеру эффекта Кохена (большой эффект > 0.6).

В результате дискриминантный анализ выявил 45 параметров при анализе с включением для всех локализаций кроме теменно-затылочной (Pz по международной системе 10-20): для тета диапазона – 8 параметров, для альфа диапазона – 7, для диапазона бета-1 – 10, для диапазона бета-2 – 12 и для гамма диапазона - 8 (Рис. 3).

Чувствительность и специфичность на основании использования дискриминантного анализа независимых компонент спектров ЭЭГ показал значения от 86% до 100%.

Количество правильных классификаций пациентов от группы здоровых испытуемых были следующие: для ОКР - 96%, для депрессивного расстройства – 100%, для расстройства личности – 98%, для СНВГ – 96%, для шизофрении – 92%. Специфичность этих различий по данным дискриминантного анализа была:

- для ОКР - 94% от депрессивного расстройства, 92% от расстройства личности, 96% от СНВГ, 96% от шизофрении;
- для депрессивного расстройства – 86% от ОКР, 94% от расстройства личности, 100% от СНВГ, 94% от шизофрении;
- для СНВГ – 91% от ОКР; 100% от депрессивного расстройства; 97% от расстройства личности; 97% от шизофрении;
- для шизофрении – 91% от ОКР; 97% от депрессивного расстройства; 85% от расстройства личности, 100% от СНВГ.

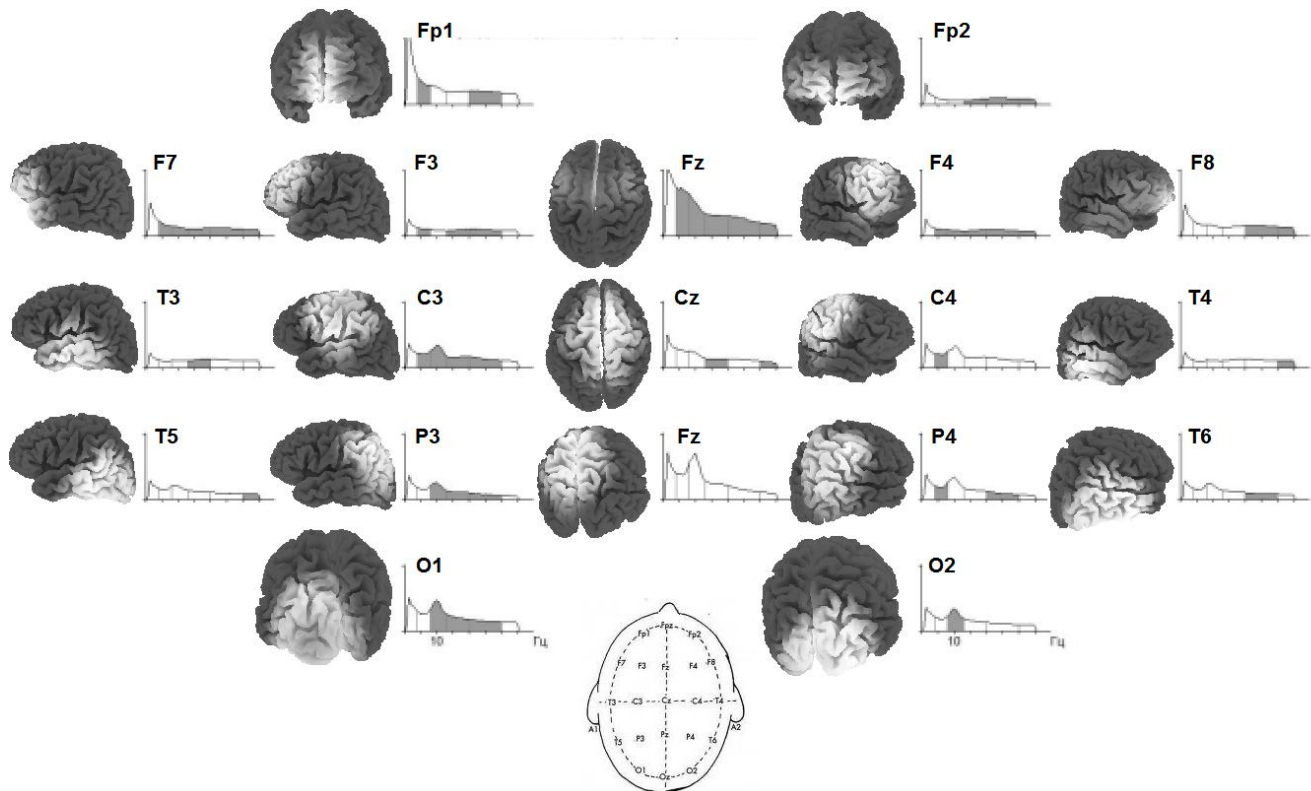


Рис. 3. Диапазоны частот и локализации спектральной активности, использованные в дискриминантном анализе. Активность представлена белым цветом на модели стандартного мозга с помощью пересчёта потенциалов независимых компонент ЭЭГ в sLORETA и соответствует областям коры головного мозга близким к электродам по международной системе 10-20. Представлены графики спектральной мощности в условных единицах, по оси абсцисс-частота в Гц.

На Рис. 4 представлены компоненты когнитивных ВП, использованные для дискриминантного анализа. При дискриминации разных групп пациентов между собой наибольший вклад вносили центрально-теменной компонент 4 (компонент подавления действия, Kropotov J.D. 2016) и затылочно-височный компонент 6 (сравнение зрительного стимула со следом в рабочей памяти, Kropotov J.D. 2016). При дискриминации групп пациентов от нормативных данных наибольший вклад вносила компонента 2 с передне-лобной топографией (согласно литературным данным эта область участвует в принятии решения по

данным Bechara et al. 1994) и центрально-теменная компонента 3 (по некоторым данным эта область контролирует направленное внимание, Hahn et al. 2007). Всего в анализе были использованы средние значения в определённых интервалах для 9 компонент: 6 компонент для NOGO, 2 компонента для GO и один компонент для РН пары.

Для данных пациентов центральные и центрально-теменные компоненты ВП были статистически значимо уменьшены по отношению к норме. Центрально-лобный компонент, затылочно-височный и затылочный компонент были статистически значимо увеличены у пациентов по отношению к норме.

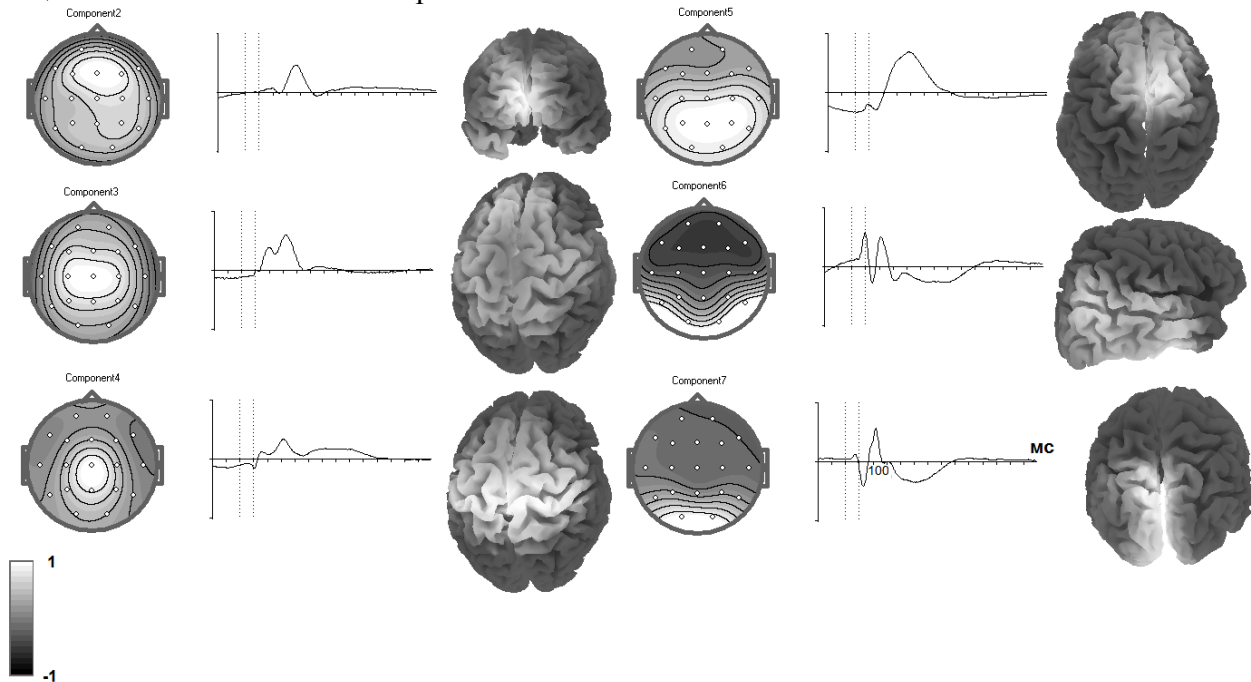


Рис. 4. Компоненты когнитивных ВП, использованные для дискриминантного анализа. Для каждого компонента представлена: топографии распределения с одинаковой для всех шкалой градации серого, график мощности усреднённого вызванного потенциала по всем группам испытуемых в относительных единицах после второго предъявления зрительного стимула в паре (по шкале абсцисс отмечено время с шагом 100 миллисекунд, вертикальные пунктирные линии обозначают время предъявления зрительного стимула) и распределение активности по sLORETA, выделенной белым цветом на усреднённой модели головного мозга.

По данным дискриминантного анализа чувствительность теста на основании использования латентных компонент вызванных потенциалов была установлена на уровнях от 80 до 90%. Количество правильных классификаций пациентов от группы здоровых испытуемых были следующие: для ОКР - 77%, для депрессивного расстройства – 77%, для расстройства личности – 83%, для СНВГ – 84%, для шизофрении – 90%. Специфичность этих различий по данным дискриминантного анализа была от 70 до 90%. Данная чувствительность:

- для ОКР - 87% от депрессивного расстройства, 73% от расстройства личности, 79% от СНВГ, 83% от шизофрении;
- для депрессивного расстройства – 84% от ОКР, 74% от расстройства личности, 84% от СНВГ, 55% от шизофрении;
- для СНВГ – 86% от ОКР; 94% от депрессивного расстройства; 84% от расстройства личности; 86% от шизофрении;
- для шизофрении – 96% от ОКР; 80% от депрессивного расстройства; 84% от расстройства личности, 88% от СНВГ.

Согласно данным дискриминатного анализа было получено разделение для всех групп пациентов в среднем 85% в случае анализа по параметрам независимых компонентов ВП. Такая же специфичность и чувствительность в среднем 85% была для параметров спектров ЭЭГ. Но анализ ROC-кривых выявил большие AUC (качество модели) для компонент когнитивных ВП (> 0.9), чем для компонент спектров ЭЭГ (> 0.8).

Обсуждение результатов. Анализ спектральных компонент выявил статистически значимое увеличение спектральных характеристик для психиатрических диагнозов обсессивно-компульсивного расстройства, депрессии и шизофрении. В то время как для неврологического диагноза нарушения внимания (СНВГ) анализ выявил снижение мощности спектров ЭЭГ. Эта инверсия является причиной для почти 100% отличия этой группы пациентов от остальных групп.

Анализ компонент когнитивных ВП выявил сниженную реакцию для активности связанной с селекцией действия и увеличенную реакцию на сенсорное сравнение зрительных стимулов для пациентов по отношению к нормативу.

Дискриминантный анализ позволил выявить суммарную оценку найденных различий и показал важность анализа как спектральных характеристик спонтанной ЭЭГ, так и вызванной активности – компонент когнитивных ВП.

Вывод. Анализ компонент вызванных потенциалов и мощности спектров ЭЭГ показал большую статистическую значимость для компонент ВП при схожих значениях специфичности и чувствительности различий.

Литература

Naatanen R. 1998. Phoneme representations of the human brain as reflected by event-related potentials. *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement 49*, 170-173.

Monastra V.J., Lynn S., Linden M., Lubar J.F., Gruzelier J., LaVaque T.J. 2005. Electroencephalographic biofeedback in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 30, 95–114.

Yeredor A. 2010. Blind Separation of Gaussian Sources with General Covariance Structures: Bounds and Optimal Estimation, *IEEE Trans. Signal Processing*, vol. 58 no. 10, pp. 5057-5068.

Kropotov, J.D. 2009. Quantitative EEG, eventrelated potentials and neurotherapy (1sted.). San Diego: Elsevier Academic Press.

Hansen M. and B. Yu. 2001. Model selection and minimum description length principle. *Journal of the American Statistical Association*. 96, 746-774.

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

Pascual-Marqui R.D. 2002. Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology*, 24, pp. 5–12.

Vigario R. 1997. Extraction of ocular artifacts from EEG using independent component analysis. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, V. 103, N 3, 395–404

Kropotov J.D. 2016. *Functional Neuromarkers for Psychiatry: Applications for Diagnosis and Treatment.* Academic Press Inc

Bechara A., Damasio A.R., Damasio Hanna., Anderson S.W. 1994. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50, 7-15.

Hahn B., Ross T.J., Stein E.A. 2007. Cingulate activation increases dynamically with response speed under stimulus unpredictability *Cereb. Cortex*, 17, 1664–1671

Евдокимов Сергей Алексеевич

М.н.с. лаборатории нейробиологии программирования действий Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук

197376, г. Санкт-Петербург, ул. Ак. Павлова, д.9, Россия

s_evdokimov@mail.ru

тел. (812) 670 09 57

Пронина Марина Владимировна

К.б.н., н.с. лаборатории нейробиологии программирования действий Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук

197376, г. Санкт-Петербург, ул. Ак. Павлова, д.9, Россия

proninamarina@mail.ru

тел. (812) 670 09 57

Пронина Марина Владимировна

Д.б.н., заведующий лаборатории нейробиологии программирования действий Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук

197376, г. Санкт-Петербург, ул. Ак. Павлова, д.9, Россия

yurykropotov@yahoo.com

тел. (812) 670 09 57