

Махортых С. А., Семечкин Р. А.

Институт математических проблем биологии РАН

СПЕКТРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА МАГНИТНЫХ ЭНЦЕФАЛОГРАММ*

Введение

В настоящее время существует несколько методов исследования колебаний головного мозга, основанных на различных физических принципах. Основные неинвазивные методы — это электроэнцефалография (ЭЭГ) и магнитоэнцефалография (МЭГ). И хотя ЭЭГ до сих пор остается самым распространенным методом изучения электрических процессов, протекающих в головном мозге, МЭГ является наиболее эффективным методом для трехмерной локализации нейронной активности [1, 5].

В связи с высокой чувствительности магнитного поля использование методов магнитной энцефалографии эффективно при определении точной локализации токовых источников магнитного поля, т. е. при решении обратной задачи. Магнитное поле в сравнении с электрическим испытывает значительно меньшие искажения на внутричерепных неоднородностях и покрывающих тканях, что существенно повышает точность локализации источников и снижает требования к знанию структуры внутричерепной среды. Перечисленные факторы позволяют существенно повысить точность решения задачи картирования функциональных областей мозга (см. рис. 1). Погрешность локализации токовых источников в МЭГ, как правило, не превышает 2–3 мм и может использоваться также в клинической практике [6].

Магнитные поля, вызванные источниками в объеме мозга, очень слабы (в диапазоне примерно 10^{-12} – 10^{-14} Тл, табл. 1), и сильно искажены фоновым шумом, источниками которого являются биомагнитные источники в теле человека и внешние техногенные факторы — работающее электрическое оборудование, транспорт и т. п. В силу этого к методам анализа данных предъявляются повышенные требования.

* Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ, проекты № 07–01–00564-а, № 08–07–00353-а.

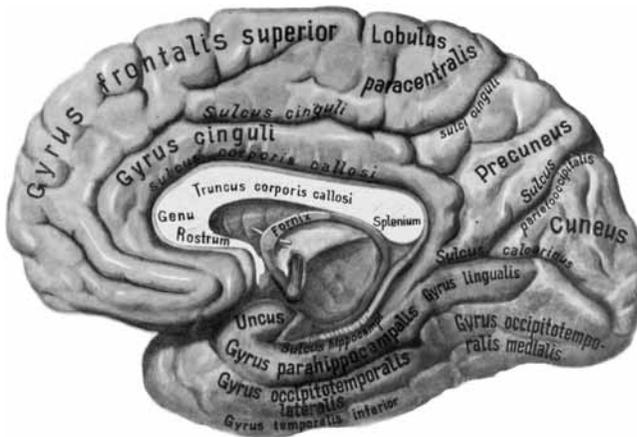


Рис. 1. Одна из основных задач магнитной энцефалографии состоит в функциональной классификации анатомических областей мозга

Основное внимание в настоящей статье уделено спектрально-корреляционному методу анализа биоманнитных сигналов головного мозга, полученных у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона. Задача диагностики биомедицинских систем сталкивается, как правило, с обычными для этой области исследований трудностями. Это исходная параметрическая сложность системы, приводящая к некорректности постановки обратных задач, и присутствие шума, что также снижает надежность и точность параметрической идентификации системы. В полной мере эти обстоятель-

Таблица 1

Напряженность магнитного поля	Источник
10^{11}	Постоянное магнитное поле Земли ($\sim 5 \cdot 10^{-5}$ Тл)
10^{10}	
10^9	
10^8	Городской фон
10^7	
10^6	Легкие
10^5	
10^4	Пищеварительная система
10^3	Кардиограмма
10^2	Эпилептическая и спонтанная активность
10	Кортикальная вызванная активность
	SQUID шум
1	Вызванная активность клеток ствола головного мозга

ства проявляется, например, в задачах анализа стохастической динамики электрофизиологических данных с использованием размерностных характеристик получаемых аттракторов систем. В силу этого диагностические системы целесообразно строить на основе комплексирования различных физических подходов, позволяющего с разных точек зрения взглянуть на исследуемую систему и проконтролировать результаты диагностики и распознавания состояния системы.

Все сказанное относится также и к диагностированию болезни Паркинсона. Не существует рентгенографического метода или анализа крови, которые могли бы подтвердить или опровергнуть наличие данного заболевания. Поэтому медики и нейрофизиологи применяют комплексный набор тестов. Магнитно-резонансная томография и анализы крови могут выявить только некоторые черты заболевания, характерные для паркинсонизма. Подобные симптомы возникают при гибели более 70 % нейронов черной субстанции (*substantia nigra*). Эта область головного мозга находится в базальных ганглиях (под корой больших полушарий), основная функция которых состоит в регуляции произвольных движений: перехода от замысла (подготовки действия) к выполнению выбранной программы действия.

1. Методы исследований

Магнитная энцефалография (МЭГ) — область современной математической биологии, занимающаяся изучением магнитных полей, связанных с высшей нервной деятельностью человека. МЭГ позволяет проводить исследование функциональных областей мозга и диагностику различных патологий. Это быстрая и полностью неинвазивная технология изучения процессов, происходящих внутри коры головного мозга.

Одной из главных составляющих установки МЭГ является сверхпроводящий квантовый интерференционный датчик (Superconducting Quantum Interference Device, SQUID) — сквид. Это замкнутое кольцо из полупроводника, которое в одном или двух местах имеет джозефсоновский контакт. Такого рода контакты работают только при температурах сверхпроводимости. Однако, именно работа при низкой температуре, когда уменьшены тепловые шумы датчика, позволяет создавать предельно чувствительные приборы. Предел чувствительности в современных сквид-магнитометрах составляет величину порядка 10^{-14} Тл.

Исходные экспериментальные данные получены в Медицинской школе Нью-йоркского университета (New York Medical School). Измеряемый сигнал представляет собой пространственно-временную структуру: 148-мерный вектор измерений в 148 точках на поверхности головы, развернутый во временной ряд с частотой опроса датчиков 500 Гц.

Первичная обработка данных включает выделение участков цифрового биомагнитного сигнала, характеризующего различные типы активно-

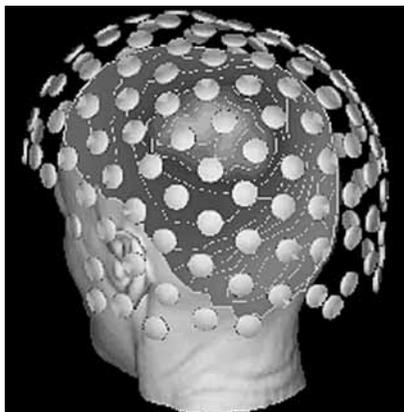


Рис. 2. Расположение каналов регистрации магнитного поля на голове пациента

сти. Дальнейшая обработка данных включает локализацию участков повышенной биомагнитной активности и стохастический анализ динамики сигнала. Кластерный анализ полученных данных производился с применением программы Statistica 7.0. Задача локализация участков биомагнитной активности решалась согласно методу минимизации функции невязки МИ с использованием программы MRIAN, разработанной в Институте математических проблем биологии РАН. Анализ стохастической динамики сигнала проводился с использованием программы Fractan.

Вычислительная сложность задачи связана с большим объемом данных (один эксперимент — около 500 МБ) и сложностью реализации оптимизационной процедуры в многомерном пространстве параметров.

Общая задача анализа МЭГ сводится к задаче параметрической идентификации изучаемой системы. Сформулируем ее в следующем виде. На вход исследуемого объекта (рис. 4) поступает рабочий или специальный тестовый сигнал (стимул — звуковой, зрительный, тактильный и т. п.), на выходе измеряется реакция объекта (МЭГ) с наложенной помехой. Первой проблемой является отделение полезного сигнала от помехи, от ее успешного решения во многом зависит решение основной задачи идентификации — получение, в конечном итоге, математической модели исследуемого объекта (локализация и определение параметров токовых источников). На рис. 4 представлены $g(t)$ — входной тестовый сигнал, $A(t, p)$ — оператор опознаваемой системы, $x(t)$ — выходной сигнал, $n(t)$ — внешний шум, $y(t)$ — наблюдаемый сигнал.

Задачу идентификации исследуемой биомагнитной системы удобно рассматривать на трех уровнях, на каждом из которых необходимо решать специфические проблемы. На первом уровне подлежит идентификации объект, о котором ничего не известно, кроме сигналов на входе

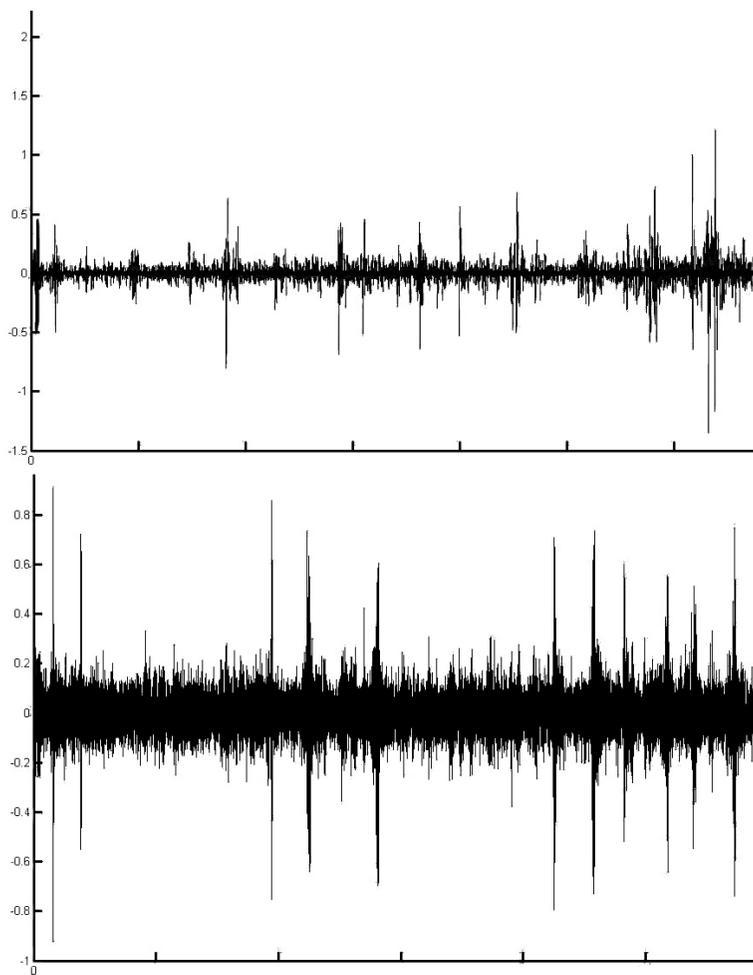


Рис. 3. Исходные экспериментальные данные: верхний график — синдром *Tinnitus*. Нижний график — синдром *Akinetic*

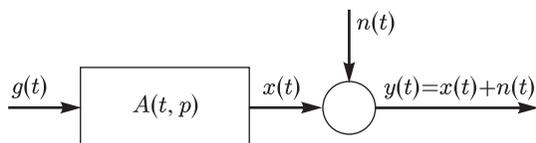


Рис. 4. Общая задача анализа МЭГ

и выходе объекта. Это так называемая проблема «черного ящика». Хотя подобная задача выглядит теоретически привлекательной, ее практическая значимость достаточно ограничена. Это связано с тем, что в каждом конкретном случае, как правило, имеется та или иная априорная информация о характере и особенности объекта (например приближительная модель, примерная локализация источников). На втором уровне стоит задача идентификации объекта, структура математической модели которого известна (см. ниже модель Сарваса). Неизвестными являются коэффициенты или параметры этой модели. Поэтому в данном случае будем говорить о проблеме «белого ящика», собственно задача параметрической идентификации. На третьем уровне идентификации подлежит объект, структура математической модели и номинальные значения параметров которой известны. Необходимо установить состояние объекта (структуру и параметры модели) в момент проведения процедуры идентификации. Этот класс задач составляет проблему диагностики исследуемого объекта. В практических приложениях особенно часто приходится решать задачи второго и третьего уровней идентификации. В дальнейшем именно этим вопросам будет уделено основное внимание.

Анализ данных. Известно [3, 5], что в записях МЭГ для пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, типичным случаем являются спонтанные переключения между патологической и нормальной активностью, связанных, с активацией и деактивацией областей возбуждения в мозге. Внешне это выражается в спорадических приступах тремора или галлюцинаций. Поэтому, основной задачей является проведение классификации типа активности и выделения моментов времени для решения задачи локализации источников, соответствующих актуальному типу активности. Выбор моментов времени для решения обратной задачи производится с использованием результатов спектральной классификации.

В последнее время интенсивно развивается подход к распознаванию, использующий спектральное представление сигнала ортогональными функциональными разложениями. При этом элементами признакового пространства являются векторы коэффициентов Фурье. Для распознавания типа активности сигнала предлагается следующий метод:

Применяется векторизация данных МЭГ. Получено их представление в сферической системе координат в виде ряда по ортонормированным сферическим функциям

$$Y_l^m(\theta, \phi) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} P_l^{|m|}(\sin \theta) e^{im\phi}.$$

Наличие простой аналитической связи между коэффициентами разложения при применении к аргументу функции преобразования $SO(2)$ позволяет построить быструю процедуру перебора функций в заданном классе.

Соответственно, исходная функция $f(\theta, \phi)$ определяется формулой:

$$f(\theta, \phi) = \sum_{l=0}^N \sum_{m=-l}^l a_{lm} Y_{lm}(\theta, \phi),$$

где коэффициенты разложения

$$a_{lm} = \int_0^{2\pi} \int_0^{\pi} f(\theta, \phi) Y_{lm}(\theta, \phi) \sin \theta d\theta d\phi.$$

Выделение трех наиболее информативных коэффициентов разложения. На вход подается матрица, состоящая из полученных 35 коэффициентов для каждого момента времени, т. е. $A \in R^{35 \times N}$, где N — количество отсчетов. В качестве критерия выбора коэффициентов разложения рассматривается требование максимальности отношения математического ожидания к дисперсии:

$$IN = \max_{i \in [0, 35]} \left(\frac{E_i}{D_i} \right).$$

Математическое ожидание для вектора коэффициентов a_i , где i — номер столбца, считается как $Ea_i = \frac{1}{N}(a_{i,1} + a_{i,2} + \dots + a_{i,N})$.

Удаление шума из выбранных гармоник. Используется дискретное вейвлет-преобразование. В качестве материнского вейвлета берется вейвлет Хаара. Данный вейвлет образует ортонормированный базис, обладает свойством симметричности.

Проведение кластерного анализа итеративным методом K -средних.

Локализация источника повышенной биомагнитной активности для моментов времени, соответствующих определенному кластеру. Для решения этой задачи используется программа MRAN.

Анализ стохастической динамики сигнала. В качестве входных данных используются значения исходной функции для сгруппированных моментов времени.

2. Метод локализации источников биомагнитной активности

В настоящей работе будет реализован подход к анализу МЭГ на основе разложения сигнала по сферическим функциям и использование коэффициентов разложения в качестве признаков системы.

Эффективность использования спектральных методов, основанных на разложении сигнала в ортогональные ряды для практических задач неинвазивной диагностики, объясняется значительной чувствительностью гармоник разложения к величинам оцениваемых параметров.

Рассмотрим сначала прямую задачу МЭГ. Прямая задача магнитной энцефалографии состоит в нахождении магнитного поля по известным источникам. Источники магнитной активности головного мозга моделируются точечными токовыми диполями. Каждый такой диполь характеризуется двумя векторами: \mathbf{r}_0 — радиус-вектор диполя (положение диполя) и \mathbf{Q} — вектор, задающий направление и силу диполя (момент диполя). Для вычисления магнитной индукции на поверхности головы используется модель токового диполя в проводящей сфере. Для датчика магнитного поля, находящегося в точке \mathbf{r} и имеющего направление \mathbf{n} , уравнение записывается следующим образом [12]:

$$B(\mathbf{r}_0, \mathbf{Q}) = \frac{\mu_0}{4\pi F^2} ((F(\mathbf{Q} \times \mathbf{r}_0) - (\mathbf{Q} \times \mathbf{r}_0, \mathbf{r}) \nabla F), \mathbf{n}). \quad (1)$$

Здесь

$$F = a(ar + r^2 - (\mathbf{r}_0, \mathbf{r})),$$

$$\nabla F = (a^2 r^{-1} + a^{-1}(\mathbf{a}, \mathbf{r}) + 2a + 2r)\mathbf{r} - (a + 2r + a^{-1}(\mathbf{a}, \mathbf{r}))\mathbf{r}_0,$$

$\mathbf{a} = \mathbf{r} - \mathbf{r}_0$, $a = |\mathbf{a}|$, $r = |\mathbf{r}|$, $|\mathbf{n}| = 1$, $\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7}$, \mathbf{r}_0 — радиус-вектор диполя, $\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7}$. Токовый диполь представляется функцией плотности тока в виде

$$\mathbf{J}(\mathbf{r}) = \mathbf{Q}\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0),$$

$\delta(r)$ — функция Дирака.

Магнитная индукция при этом зависит линейно от величины момента \mathbf{Q} и нелинейно от положения источника. Можно переписать для величины магнитного потока через поперечную площадь катушки индуктивности (показания, получаемые в эксперименте):

$$B = (\mathbf{K}, \mathbf{Q}),$$

где

$$\mathbf{K} = \frac{\mu_0}{4\pi F^2} (F(\mathbf{r}_0 \times \mathbf{n}) - \mathbf{Q} \times \mathbf{r}_0 \cdot \mathbf{r}(\nabla F, \mathbf{n})(\mathbf{r}_0 \times \mathbf{r})).$$

При этом заметим, что $\mathbf{K} \perp \mathbf{r}_0$.

Имеется полученная в эксперименте запись магнитной энцефалограммы $\{\mathbf{X}\}$ и модель системы M , предполагается, что последняя зависит от определенного набора параметров $\{\Xi\}$ (\mathbf{r}_0, \mathbf{Q}). Будем считать также, что система может находиться в одном из возможных состояний из множества $\{\Sigma\}$. Решение задачи диагностики предполагает построение цепочки алгоритмов, результатом которой должно быть определение состояния из множества $\{\Sigma\}$:

$$\left\{ \begin{array}{c} \{\mathbf{X}\} \\ M \end{array} \right\} \rightarrow \{\Xi\} \rightarrow \Sigma.$$

Первым этапом решения задачи диагностики является задача параметрической идентификации модели (1). Если параметры $\{\Xi\}$ или однозначно задаваемые ими конструкции из M рассматривать в качестве признаков, то задача эквивалентна проблеме распознавания образа в классе $\{\Xi\}$.

Если известны приближенное положение и направление токового диполя, в этом случае, можно вычислить величину магнитного поля на всей поверхности головы. Меру точности оценки в этом случае можно определить так [5]:

$$G = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N w_i (B_i - B_i^0)^2}{\sum_{i=1}^N w_i (B_i^0)^2}.$$

Здесь B_i^0 — теоретическая оценка, B_i — измеренные значения, w_i — вес измерительного канала, N — число каналов. Функция невязки записывается в виде

$$f = \sum_{i=1}^N w_i (B_i - B_i^0)^2 \rightarrow \min.$$

Обратная задача магнитной энцефалографии состоит в нахождении искомых параметров \mathbf{r}_0 и \mathbf{Q} , минимизирующих функцию невязки. При этом источники магнитного поля должны, естественно, находиться внутри головы. Для этого, прежде всего, находится эллипсоид, наилучшим образом аппроксимирующий размеры головы.

Начальное приближение задается пользователем в интерактивном режиме или находится автоматически из статистических соображений. После выбора начального приближения положение диполей находится при помощи стандартных математических методов поиска локального минимума функции нескольких переменных. Поскольку в нашем случае очень сложно получить информацию о производных минимизируемой функции, выбор был сделан в пользу методов нулевого порядка. Конкретно применяется симплекс-метод Нелдера—Мида.

3. Кластерный анализ биомагнитных данных

В последнее время интенсивно развивается подход к распознаванию, использующий спектральное представление сигнала (изображения) ортогональными функциональными разложениями [2, 9]. При этом элементами признакового пространства являются коэффициенты разложения. Входными данными для кластерного анализа являются три наиболее информативных множество коэффициентов разложения — $A \in R^{4 \times N}$, где

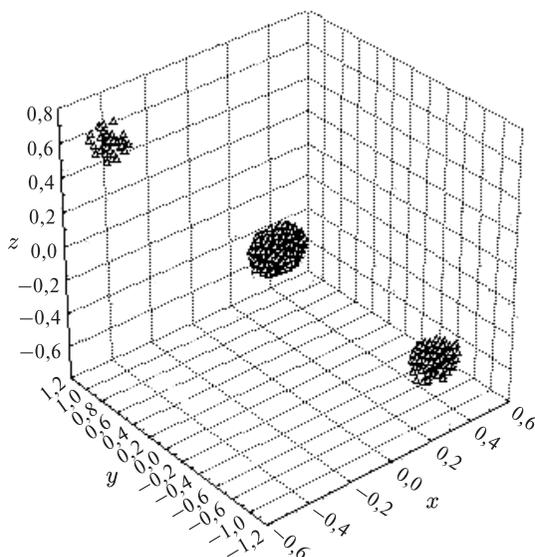


Рис. 5. Кластеры для моментов времени, когда наблюдается повышенная активность

первый столбец содержит номера отсчетов, а три остальных содержат коэффициенты разложения.

Для решения данной биоинформационной задачи был выбран итеративный метод K -средних. Данный метод обычно применяется в кластерном анализе при обработке большого количества данных. Кластерный анализ — это совокупность методов, позволяющих классифицировать многомерные наблюдения, каждое из которых описывается набором исходных переменных x_1, x_2, \dots, x_n . Целью кластерного анализа является образование групп схожих между собой объектов, которые принято называть кластерами. В отличие от комбинационных группировок, кластерный анализ приводит к разбиению на группы с учетом всех признаков одновременно.

В методе K -средних объект относится к тому классу, расстояние до которого минимально. Расстояние понимается как евклидово расстояние, объекты — точки евклидова пространства. Алгоритм работы метода [10]:

- вычисляются центры тяжести кластеров;
- выполняется перемещение точек, т. е. каждая точка помещается в ближайший к ней кластер;
- вычисляются центры тяжести новых кластеров;

Таблица 2

Возможные типы активности

Наименование сигнала	Тип сигнала	Выявленные особенности биомагнитного сигнала	Локализация источника
A	Аномальный	Начало или окончание повышенной активности	Мозжечок
B	Аномальный	Промежуточная фаза, смена источника повышенной активности	Мозжечок, ствол
C	Аномальный	Пик биомагнитной активности, наибольшая амплитуда сигнала	Черная субстанция
D	Нормальный	Особенностей не имеет	В основном, кора большого мозга

- повторение шагов 2, 3 до тех пор, пока не будет найдена стабильная конфигурация.

Анализ стохастической динамики записи МЭГ. В последнее время активно развивается теория динамических систем и фрактальных множеств, и, в частности, приложения этой теории к анализу экспериментальных данных. В соответствии с этим подходом система моделируется системой обыкновенных дифференциальных уравнений. Существуют системы, описываемые небольшим количеством детерминированных уравнений, но имеющие весьма сложное поведение, которые демонстрируют элементы хаоса (так называемый «детерминированный хаос»).

Для динамических систем принятым представлением развития процесса во времени является построение «портрета» в фазовом пространстве (в пространстве, координатами которого являются переменные, описывающие поведение системы). Нелинейная стохастическая динамическая система характеризуется странным аттрактором — притягивающим множеством в фазовом пространстве, в котором расположены траектории. При анализе таких объектов — сложных, обладающих тонкой структурой — плодотворным является подход, разработанный в теории фракталов.

Важной количественной характеристикой самоподобия фракталов — многомерных множеств — является корреляционная размерность D_c . Корреляционная размерность аттрактора динамической системы несет информацию о степени сложности ее поведения.

Корреляционную размерность можно представить в виде [7]:

$$D_c = \lim_{\varepsilon \rightarrow \infty} \left(\frac{\ln C(\varepsilon)}{\ln \varepsilon} \right) \quad (2)$$

$$C(\varepsilon) = \lim_{m \rightarrow \infty} \frac{1}{m^2} \sum_{i,j=1}^m \theta(\varepsilon - \rho(x_i, x_j)), \quad (3)$$

где $\theta(\alpha) = \begin{cases} 1, & \alpha \geq 0 \\ 0, & \alpha < 0 \end{cases}$ x_i — точки в фазовом пространстве; ρ — расстояние.

Таким образом, размерность D_C определяется значением корреляционного интеграла $C(\varepsilon)$, характеризующим относительное число пар точек x_i, x_j , удаленных на расстояния $r_{i,j} = \rho(x_i, x_j) \leq \varepsilon$.

Для вычисления таких статистических средних, как размерность, энтропия, спектр показателей Ляпунова и других характеристик аттрактора необходимо иметь множество точек, определенных в фазовом пространстве размерности n и принадлежащих аттрактору. Число точек M в расчетах конечно, но обязано быть достаточно большим.

$$M \geq M_{\min} = 10^{2+0,4D},$$

где D — размерность аттрактора [7].

4. Результаты исследования

Проведено распознавание типа сигнала методом кластерного анализа спектральных характеристик сигнала. Всего выделено четыре типа сигнала: A, B, C и D .

Результаты локализации источников повышенной активности в записи магнитной энцефалограммы подтверждают существующее в медицине мнение о связи болезни Паркинсона с поражениями подкорковых областей мозга. В частности, имеются данные о связи заболевания с гибелью меланинсодержащих нейронов одного из подкорковых ядер головного мозга — черной субстанции.

Высшим уровнем регуляции движений являются кора большого мозга, базальные ядра и мозжечок. В связи с этим вызывает интерес то, что начало развития симптома (тремора, слуховых галлюцинаций) при паркинсонизме, по результатам проведенного анализа, связано с одной из важнейших областей головного мозга — мозжечком. Хотя мозжечок составляет лишь 10 % объема мозга, в нем сосредоточено более половины всех нейронов ЦНС. Он не только обеспечивает непрерывный контроль двигательной активности, но и принимает участие в реализации когнитивного кодирования и памяти.

Заключение

В работе реализованы спектральные методы анализа биоманнитных данных, основанные на обобщенном спектрально-аналитическом подходе

[2, 14]. Переход от пространственно-временных записей МЭГ к спектральному представлению позволяет существенно сократить объем обрабатываемых данных, повысить точность и устойчивость вычислений. Дальнейшее повышение эффективности оценок состояния системы проводится

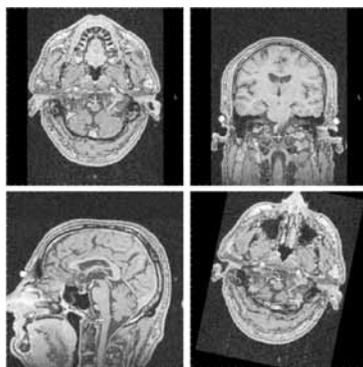
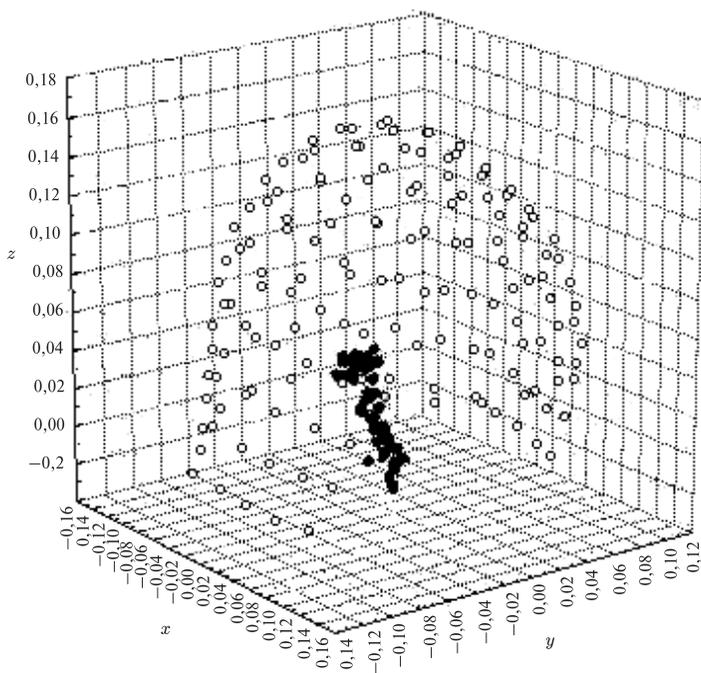


Рис. 6. Локализация источника сигнала во время вспышки паркинсонической активности

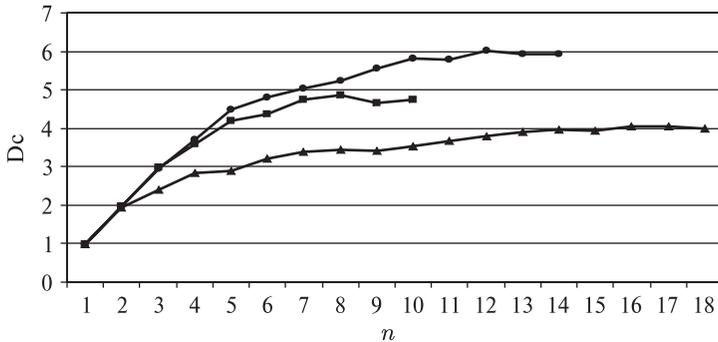


Рис. 7. Зависимости $d(\ln(C(\epsilon))/d(\ln \epsilon)$ для трех типов активности (2).
 \blacktriangle — сигнал типа C, \blacksquare — сигнал типа B, \bullet — сигнал типа A

на основе учета критериев информативности используемых признаков. Как показали расчеты для клинических случаев болезни Паркинсона, точность параметрической идентификации системы с учетом предварительной спектральной классификации существенно повышается и позволяет достигать предельной точности локализации источников 2–5 мм.

В ранее проведенных исследованиях [3] было показано, что переключение из нормальной в аномальную активность приводит к упрощению динамики сигнала. Чем меньше корреляционная размерность аттрактора сигнала, тем более активным является источник этого сигнала. Дополнительным фактом, найденным в настоящей работе является перемещение источника повышенной биомагнитной активности из мозжечка в ствол головного мозга во время вспышки аномальной активности, сопровождаемой уменьшением значения корреляционной размерности.

Расчеты проводилась с использованием ресурсов Межведомственного суперкомпьютерного центра РАН.

Литература

1. Введенский В. Л., Ожогин В. И. Сверхчувствительная магнитометрия и биомагнетизм. М.: Наука, 1986. 200 с.
2. Дедус Ф. Ф., Махортых С. А., Устинин М. Н., Дедус А. Ф. Обобщенный спектрально-аналитический метод обработки информационных массивов. Задачи анализа изображений и распознавания образов. М.: Машиностроение, 1999. 357 с.
3. Дергузов А. В., Махортых С. А., Семечкин Р. А. Комплексная диагностика Паркинсона по данным магнитной энцефалографии // Электронный журнал «Исследовано в России», 65, стр. 646–659, 2006 г. <http://zhurnal.ape.relarn.ru/articles/2006/065.pdf>.

4. Семенова Н. Ю., Захаров В. С. Фрактальный анализ и поиск детерминизма в данных ЭЭГ // Труды X Международной конференции «Новые информационные технологии в медицине и экологии» ИТ+МЕ'2002. 2002. С. 462–465.
5. Устинин М. Н., Махортых С. А., Молчанов А. М. и др. Задачи анализа данных магнитной энцефалографии // В кн. Компьютеры и суперкомпьютеры в биологии. М.: Институт компьютерных технологий, 2002. С. 327–349.
6. Хакен Г. Принципы работы головного мозга: Синергетический подход к активности мозга, поведению и когнитивной деятельности / Г. Хакен, пер. с нем. Ю. А. Данилова, науч. ред. В. И. Аршинова; М.: ПЕР СЭ, 2001. 351 с.
7. Фракталы в физике. Под ред. Л. Пьетронеро и Э. Тозатти, М.: Мир, 1988, 670 с.
8. Boraud T. et al. From single extracellular unit recording in experimental and human Parkinsonism to the development of a functional concept of the role played by the basal ganglia in motor control. Prog. Neurobiol. 2002 Mar;66(4):265–83.
9. Dedus A. F., Dedus F. F., Makhortykh S. A., Ustinin M. N. Analytical description of multidimensional signals for solving problems of pattern recognition and image analysis. Pattern Recognition and Image Analysis. V. 3, 1993. P. 459–469.
10. Kogan J. Introduction to Clustering Large and High-Dimensional Data. Cambridge University Press, 2007. 222 p.
11. Rose D. et al. Magnetoencephalography and Epilepsy Research // Science. V. 238, 1987. P. 329.
12. Sarvas J. Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem. Phys. Med. Biol., 1987. V. 32. № 1. P. 11–22.
13. Tissari S., Rahola J., Nenonen J. Source localization accuracy in MEG using the Galerkin method // Proceedings of the 13th International Conference on Biomagnetism, p. 794–797. 2002.
14. Youdim M., Riederer P. Understanding Parkinson's disease // Scientific American. V. 276, 1997. P. 52.