

МОДЕЛИРОВАНИЕ СИГНАЛОВ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММ КРЫС ПРИ АБСАНСНОЙ ЭПИЛЕПСИИ В ПРИЛОЖЕНИИ К АНАЛИЗУ СВЯЗАННОСТИ МЕЖДУ ОТДЕЛАМИ МОЗГА

© 2016 г. М.В. Сысоева, Г.Д. Кузнецова*, И.В. Сысоев**

Саратовский государственный технический университет им. Ю.А. Гагарина,
410054, Саратов, ул. Политехническая, 77;

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, 117485, Москва, ул. Буутлерова, 5а;

**Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, 410012, Саратов, ул. Астраханская, 83

E-mail: bobrichek@mail.ru

Поступила в редакцию 31.07.15 г.

После доработки 12.11.15 г.

Предложены простые модели, способные воспроизводить некоторые особенности электрической активности мозга крыс, с генетической склонностью к абсансной эпилепсией, проявляющиеся до и во время эпилептического разряда. Показано, что эти модели могут быть полезны для анализа эффективности определения направленной связанности методом причинности по Грейнджеру. Сопоставление результатов, полученных в ходе анализа экспериментальных и модельных сигналов, с одной стороны, выявляет ряд артефактов метода, а с другой – доказывает его эффективность для исследования механизмов абсансной эпилепсии.

Ключевые слова: абсансная эпилепсия, причинность по Грейнджеру, моделирование по временным рядам, нестационарность сигнала, нелинейные колебания, связанность.

Абсансная эпилепсия относится к достаточно распространенным формам мозговой патологии: общее число страдающих ею составляет около 4–5 миллионов человек, или около 0,07% всего населения Земли [1]. Статистические оценки доли абсансной эпилепсии среди всех случаев различаются по странам, но в среднем они составляет 8% [2]. Это неконвульсивная генерализованная эпилепсия неизвестной этиологии, которая проявляется в виде кратковременных эпизодов потери сознания (состояние «абсанса»), сопровождающихся пик-волновыми разрядами на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), основная частота которых у людей составляет около 3 Гц. Согласно современным представлениям пик-волновые разряды формируются в результате усиления взаимодействия между нейронами в таламо-кортикальной системе [3–5], приводящей к аномально высокой синхронизации. Основным источником информации об эпилептиформной активности при абсансной эпилепсии являются данные энцефалографии, в том числе из глубоких областей мозга. Поскольку у больных нет показаний для инвазив-

ных исследований и хирургических вмешательств, а поверхностные ЭЭГ недостаточно информативны, экспериментальную работу традиционно проводят на крысах двух инбредных линий с генетической предрасположенностью к абсансной эпилепсии: GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg) и WAG/Rij (Wistar Albino Glaxo from Rijswijk) [6–9].

Поскольку взаимодействия между отделами мозга играют ключевую роль в возникновении, генерализации и поддержании абсансных разрядов, возникает потребность в использовании современных методов детектирования наличия и направления связей, таких как причинность по Грейнджеру [10,11], энтропия переноса [12], частная направленная когерентность [13], а также подходов, основанных на моделировании фазовой динамики [14,15]. Определение изменений в связанности отделов мозга, сопутствующих появлению, протеканию и завершению абсансных разрядов, важно как для фундаментальной задачи изучения абсансной эпилепсии, так и для прикладной задачи ее ранней диагностики и адекватной лекарственной терапии. Одна из главных проблем при этом состоит в том, что такие сложные многопараметрические методы, как причинность по Грейнджеру, нуждаются в сложной настройке, адаптации к

Сокращения: ЭЭГ – электроэнцефалограмма, осциллятор «ж/в – Тоды» – осциллятор с жестким возбуждением и потенциалом Тоды.

экспериментальным данным [18]. Например, недостаточно полный учет нелинейности может приводить к потере чувствительности метода [19,20], слишком редкая выборка экспериментальных данных – к появлению ложных значимых выводов о наличии связанности [21], как и неверный учет или неучет временных масштабов экспериментальных сигналов [22]. Таким образом, метод нуждается в дополнительном тестировании, без чего выводы о наличии, направлении и изменении связанности оказываются ненадежны.

Тестировать метод причинности по Грейнджеру непосредственно на экспериментальных данных невозможно, поскольку для этого нужно знать реальную архитектуру связей (имеется в виду в первую очередь связанность с точки зрения физиологии и теории информации, поскольку связанность с точки зрения морфологии уже достаточно хорошо изучена). Для такого тестирования в данной работе предлагается прибегать к моделям – эталонным системам, которые должны воспроизводить основные свойства экспериментальных сигналов, по крайней мере, те, которые существенны и учитываются при поиске связанности, и при этом быть достаточно просты. В качестве таких моделей можно использовать уже существующие модели нейронов как математические [23], так и радиотехнические [24], в том числе специализированные – построенные для исследования эпилепсии [26–28], для которых системы связанных осцилляторов хорошо исследованы. Недостатком использования известных моделей является то, что они ориентированы на моделирование какого-то определенного режима, например, эпилептиформной активности. В случае, когда модель может воспроизводить различные режимы как модели, предложенные в [26], переключение между ними реализуется только путем изменения внутренних параметров осцилляторов. В то же время для исследования связанности и тестирования методов важно иметь возможность переключения между режимами поведения как за счет изменения параметров отдельных подсистем, так и за счет изменений в связанности между подсистемами. Построение эталонных систем, отвечающих этим требованиям, и демонстрация возможностей тестирования на них метода причинности по Грейнджеру с прицелом на дальнейшее применение к экспериментальным данным и является целью данной работы. При этом мы постарались использовать самые простые, малоразмерные системы с минимальным числом параметров, что позволяет увеличить временное разрешение методов анализа связанности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные данные. При изучении абсансной эпилепсии на животных чаще всего используются записи локальных потенциалов мозга [5,16,17], также называемые внутричерепными электроэнцефалограммами. В данной работе были проанализированы записи, полученные у пяти взрослых самцов крыс линии WAG/Rij (возраст 11–12 месяцев). Эксперименты были проведены в университете Радбоуд в г. Неймеген (Radboud University, Nijmegen, Нидерланды), одобрены комитетом по этике и соответствовали требованиям Европейского соглашения (European Communities Council Directive, 86/609/ЕЕС). Животных подвергали стереотаксической операции по вживлению электродов (MS 333/2A, Plastic One Inc., Roanoke, США) для регистрации электрической активности коры и таламуса, операции проводили под наркозом. Регистрирующие электроды диаметром 0,25 мм были имплантированы в правое полушарие: эпидурально в области лобной (FC, AP 2; L 2.5) и затылочной (OC, AP -7; L 6) коры и интракраниально в области таламуса: специфическое вентропостеромедиальное ядро (VPM, AP -3.5; L 2.5; H 7.2) и ретикулярное ядро (RTN, AP -1.5; L 2.2; H 7.2). Индифферентный электрод был размещен над правым полушарием мозжечка.

На рис. 1 приведен фрагмент записи из двух областей коры (лобной и затылочной), показаны пик-волновой разряд – в середине записи – и фоновая (неэпилептическая) активность – в начале и конце записи. Пик-волновые разряды хорошо детектируются на ЭЭГ многих отведений и в коре имеют характерную форму, за которую и получили свое название. Пиковый компонент – это короткая вспышка нейронной активности, за которой следует более медленный потенциал, отражающий процесс торможения (при записи от поверхности коры он негативный). Переход от нормальной активности (фона) к эпилептиформной сопровождается рядом изменений сигнала:

- существенным увеличением амплитуды;
- увеличением регулярности колебаний по сравнению с более «хаотическим» сигналом в фоне;
- при основной частоте пик-волновых комплексов у крыс WAG/Rij порядка 7–8 Гц появлением ярко выраженных нелинейных свойств – спектр сигнала содержит не только первую, но и старшие: вторую, третью и даже четвертую гармоники основной частоты.

Эти изменения могут быть выражены в различной степени в зависимости от вовлеченности той или иной структуры в эпилептическую ак-

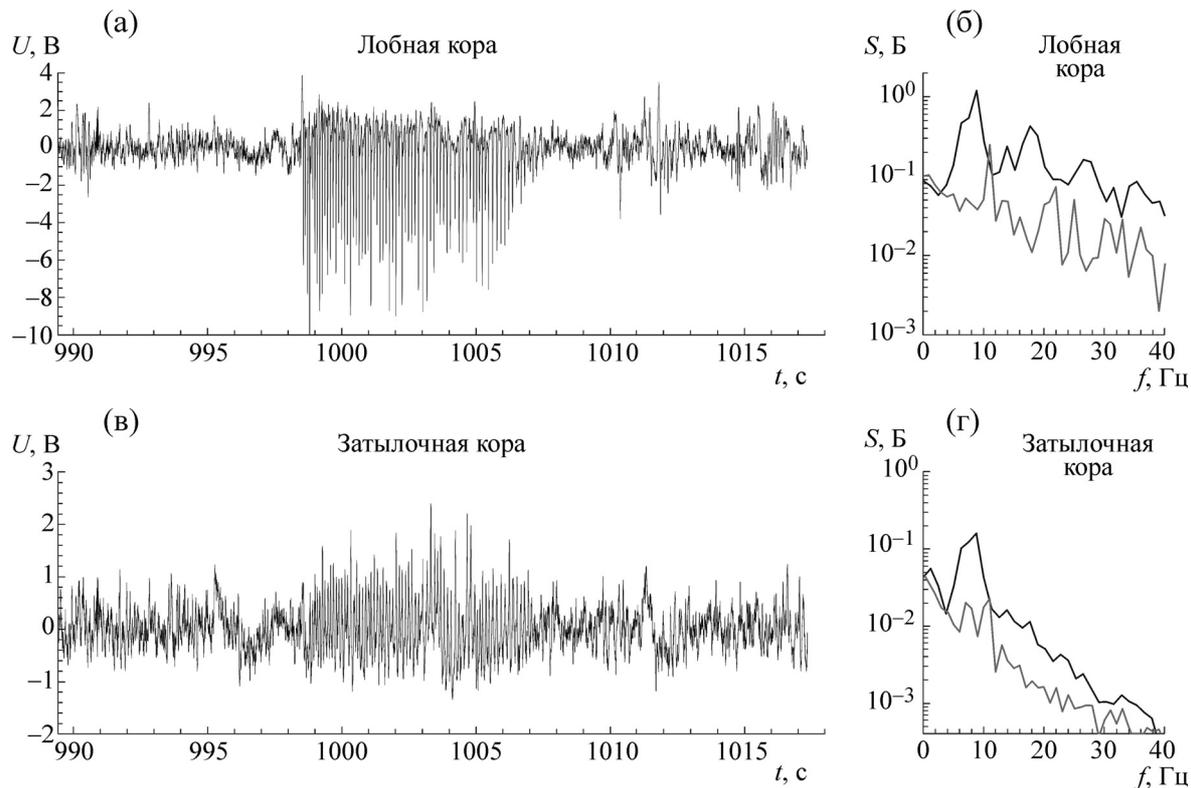


Рис. 1. Временные ряды локальных потенциалов активности лобной (а) и затылочной (в) коры до, во время и после абсансного разряда. Спектры мощности: (б) – лобной коры, (г) – затылочной коры, черным цветом показан спектр во время разряда, серым – спектр в фоне. Используются данные, описанные в работах [16,18].

тивность, но, как правило, происходят одновременно или почти одновременно. При этом обычно утверждается, что разряд начинается и заканчивается внезапно. Это не совсем так с точки зрения эволюции связей между областями мозга, задействованными в генерации разряда. Изменения амплитуды и формы сигнала действительно происходят быстро [5,18].

Общепризнанно [5,7,9,16], что при регистрации ЭЭГ вживленными электродами небольшого диаметра сигнал от каждого отведения является результатом активности определенной структуры головного мозга. При абсансных разрядах происходит сильная синхронизация больших ансамблей нейронов в пределах отдельных структур и потому их можно упрощенно рассматривать как единый эффективный осциллятор.

В связи с этим возможны два подхода к построению эталонных систем для сигналов ЭЭГ. Первый – на основе классических моделей для отдельных нейронов с дальнейшим объединением их в ансамбль и расчетом среднего поля от этого ансамбля. Второй – на основе статистических свойств сигналов ЭЭГ без учета физической природы их формирования. Второй

подход представляется нам более продуктивным с точки зрения поставленной конечной цели – тестирования методов определения связанности, поскольку оптимизации, вносимые в эти методы, основываются в первую очередь на свойствах экспериментальных сигналов.

Критерии построения модельных сигналов. При построении эталонных систем важно четко сформулировать основные критерии – наиболее существенные свойства, которые необходимо отразить.

Во-первых, как показано в работе [18], для успеха поиска связанности важен учет временных масштабов. Поэтому эталонные системы, на которых будет проводиться тестирование метода причинности по Грейнджеру, должны демонстрировать как минимум два различных режима – режим с малой амплитудой и сложным, шумоподобным спектром (режим «фон») и режим с большей амплитудой, более регулярными колебаниями и спектром, содержащим высшие гармоники основной частоты (режим «разряд») (см. рис. 1б).

Во-вторых, чтобы определить, позволяет ли метод причинности по Грейнджеру надежно детектировать именно изменения в связанности

и отличать их от просто изменений свойств сигнала (амплитуды, спектрального состава, формы), нужно, чтобы эталонные системы могли переходить из одного режима в другой как за счет изменения силы связи, так и за счет изменения индивидуальных характеристик отдельных эталонных осцилляторов.

В-третьих, было показано [5,18], что изменения в связанности между отделами головного мозга могут наблюдаться до начала эпилептического разряда (за 1–3 с до начала), что практически не отражается на основных характеристиках временных рядов: амплитуде, спектре, функции распределения. Это означает, что изменения в операторе эволюции предшествуют изменениям в сигнале; иными словами, имеется задержка между изменениями связанности и изменениями в поведении (в первую очередь, наблюдаемое визуально изменение амплитуды сигнала). Явление, когда после потери устойчивости одного из колебательных режимов вследствие бифуркации траектория еще некоторое время держится вблизи него, получило в нелинейной динамике название «затягивания потери устойчивости» [31]. Эталонные системы должны быть способны демонстрировать данный эффект.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Модели. Переход от фоновой активности к эпилептиформной и обратно можно сопоставить с рождением и разрушением колебательного цикла в результате бифуркации, например бифуркации Андронова–Хопфа. При этом фоновые колебания могут быть смоделированы как отклик системы на внешнее шумовое воздействие, которое также может быть использовано для моделирования отклонений от строго периодического поведения при эпилептиформной активности. Базовая модель теории колебаний, используемая для демонстрации бифуркации рождения предельного цикла, – осциллятор Ван-дер-Поля.

$$\frac{d^2x}{dt^2} - (r - x^2)\frac{dx}{dt} + \omega_0^2x = \xi(t). \quad (1)$$

Этот осциллятор хорош также тем, что в режимах с большим значением коэффициента нелинейности r демонстрирует релаксационные колебания, в спектре которых существенны старшие гармоники, что согласуется с наблюдаемым спектром сигналов локальных потенциалов мозга (см. рис. 16).

Однако теоретическое рассмотрение и численные эксперименты показали, что оригинальный осциллятор Ван-дер-Поля не может демон-

стрировать переходы из состояния подпороговых колебаний, возбуждаемых шумом, в состояние сильно нелинейных релаксационных колебаний, обусловленных внешним воздействием $f(y)$, при его введении никаким из наиболее распространенных способов:

$$f(y) = ky(t), \quad f(y(t) - x(t)), \\ f(y) = k \left(\frac{dy(t)}{dt} - \frac{dx(t)}{dt} \right),$$

где y – координата воздействующего осциллятора.

Для того, чтобы добиться этого, необходимо ввести воздействие параметрически – в качестве модуляции коэффициента нелинейности r . При этом ограничивающее рост колебаний слагаемое должно иметь более высокую, чем вторая, степень, фактически это означает переход к модели параметрически возбуждаемого осциллятора с жестким возбуждением [32]. Чтобы хоть в некоторой степени передать характер колебаний «пик–волна», сочетающих быстрые и медленные движения и имеющих несимметричный профиль, был использован потенциал Тоды, так что итоговая система приняла следующий вид:

$$\frac{d^2x}{dt^2} - (r - x^4 + ky^2)\frac{dx}{dt} + 1 - e^{-x} = \xi(t), \quad (2)$$

где k – коэффициент связи, r – параметр нелинейности, $\xi(t)$ – случайный процесс с нормальным распределением с нулевым средним и среднеквадратичным отклонением 0,7 на времени, равном шагу выборки Δt , корреляционная функция которого спадает до нуля за Δt . Систему (2) можно назвать осциллятором с жестким возбуждением и потенциалом Тоды (далее сокращенно «ж/в – Тоды»).

В системе (2) переход от подпороговых, возбуждаемых шумом колебаний (режим «фон») к высокоамплитудным сильно нелинейным (режим «разряд») может быть осуществлен двумя способами: во-первых, за счет значительного увеличения коэффициента связи от значения $k = 0,01$ в фоновом режиме до значения $k = 0,65$ в разрядном режиме (в этом случае $k = k(t)$) при невысоких по модулю отрицательных значениях r ($r_x = -0,08$ и $r_y = -0,14$); во-вторых, за счет увеличения параметра нелинейности от отрицательных значений в режиме «фон» до больших положительных значений ($r_{x,y} = 1$ и более) в режиме «разряд», в этом случае коэффициент связи постоянен и равен $k = 0,01$. При этом временные ряды высокоамплитудных колебаний, полученных обоими способами, оказываются визуально неотличимы.

Сигнал полученной системы (2) имеет отличие от экспериментального. В этой системе моделирующие фоновую активность колебания обусловлены исключительно шумом, т.е. принципиально отличаются от высокоамплитудной активности, когда эталонная система находится в режиме автоколебаний. Это не согласуется, в частности, с результатами в [19], где было показано, что в фоне имеется спектральный компонент на той же частоте около 8 Гц, что и во время разряда, хотя она выражена гораздо слабее. Стоит обратить внимание на то, что при быстром переходном процессе из одного режима в другой амплитуда колебаний быстро возрастает или падает, т.е. в системе не проявляется затягивание потери устойчивости.

Следует также отметить, что различные области коры и таламус демонстрируют разные форму и амплитуду колебаний при абсансной эпилептиформной активности. Кроме того, форма, амплитуда и спектральный состав могут меняться от записи к записи и от животного к животному. Поэтому было решено построить вторую эталонную систему. В качестве основы был выбран известный осциллятор Рёсслера.

Добиться роста амплитуды колебаний в системе Рёсслера можно за счет вариации параметра c , поэтому внешнее воздействие разумно вводить как его модуляцию:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -x_2 - x_3, \quad \dot{x}_2 = x_1 + ax_2, \\ \dot{x}_3 &= b - x_3(c - x_1 - 2,5ky_3) + \xi(t), \end{aligned} \quad (3)$$

где y_3 – третья координата воздействующей системы, $a_{x,y} = 0,2$, $b_x = 0,15$, $b_y = 0,2$ в режиме низкоамплитудных колебаний, $\xi(t)$ – случайный процесс с нормальным распределением с нулевым средним и среднеквадратичным отклонением 1,75 на времени, равном шагу выборки Δt , корреляционная функция которого спадает до нуля за Δt . Осуществление связи через координату y_3 удобно, поскольку значение этой координаты всегда положительно, в результате коэффициент c смещается всегда в одну и ту же сторону. Коэффициент 2,5 перед коэффициентом связи k был введен, чтобы изменения k в эталонных осцилляторах обоих типов ((2) и (3)) на равную величину приводили бы к примерно равному эффекту с точки зрения увеличения или уменьшения амплитуды колебаний.

В этой системе, так же как и в системе (2), переход из режима «фон» в режим «разряд» может быть осуществлен двумя способами – во-первых, за счет значительного увеличения коэффициента связи от $k = 0,01$ до $k = 0,65$ при малых постоянных значениях c ($c_x = 2,6$, $c_y = 2,8$); во-вторых, за счет увеличения пара-

метра c от малых значений в «фоне» до значений $c_x = 4,6$, $c_y = 4,8$ во время «разряда», в этом случае коэффициент связи постоянен и равен $k = 0,01$.

Временные ряды осцилляторов (2) и (3) приведены на рис. 2а,в и демонстрируют качественное соответствие экспериментальным сигналам на рис. 1а,в. Переключение между режимами осуществлялось путем изменения коэффициента связи со значения $k = 0,01$ для первых и последних 10 с записи до $k = 0,65$ для участка с одиннадцатой по двадцатую секунды. Для обоих типов осцилляторов приведены записи колебаний ведомой системы. Параметры ведомой и ведущей систем не менялись за все время записи, но отличались друг от друга. Из сравнения спектров мощности экспериментальных данных (см. рис. 1б,г) и модельных систем (см. рис. 2б,г) в двух основных режимах можно заметить, что в модельных системах в целом удалось воспроизвести основные свойства спектра экспериментального сигнала, в частности наличие основной частоты и ее гармоник во время разряда. Дополнительно следует отметить, что во временном ряде осциллятора (3) наблюдается затягивание потери устойчивости, что можно видеть из рис. 2в, где изменение коэффициента связи произошло в момент $t = 10$, но форма колебаний изменилась существенно позднее. Кроме того, в системе (3) даже при высоком уровне связи $k = 0,65$ амплитуда колебаний время от времени падает до уровня, характерного для режима низкой связанности ($k = 0,01$), что может быть сопоставлено с фрагментарным характером пик-волновых разрядов в некоторых областях мозга, например в затылочной коре.

Анализ связанности. Чтобы оценить возможности построенных модельных систем, был проведен анализ связанности методом адаптированной нелинейной причинности по Грейнджеру [18]. Проанализированы пары однонаправленно и двунаправленно связанных осцилляторов обоих типов: (2) и (3). Рассматривались пары однотипных осцилляторов (например, взаимодействие системы Рёсслера) и пары разнотипных осцилляторов (например, взаимодействие системы Рёсслера с системой «ж/в – Тоды»). Осцилляторы интегрировали численно методом Эйлера с шагом $h = 0,01$ единиц безразмерного времени, из полученных реализаций брали каждое восьмое значение, таким образом, интервал выборки был равен $\Delta t = 0,08$. Время вводили так, что 1024 значения в перевыбранном ряде соответствовали 1 с. Это позволило приблизить спектральные характеристики модельных сигналов к экспериментальным данным (ср. рис. 1б,г и 2б,г) без потери

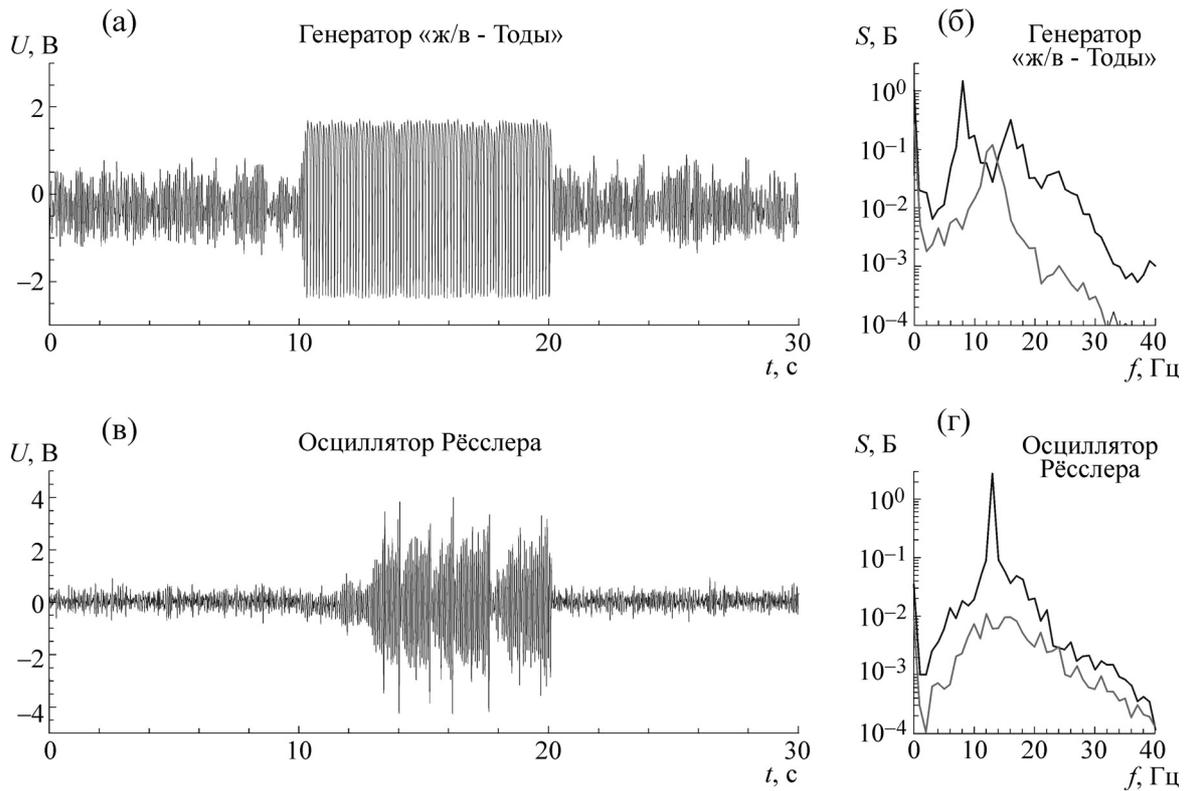


Рис. 2. Временные ряды системы (2) и системы (3), а также их спектры мощности. Первые и последние 10 с колебаний соответствуют режиму низкоамплитудных колебаний при малом коэффициенте связи.

общности. От каждой пары осцилляторов записывали ряды длиной в $30 \cdot 2^{10}$ значений (30 условных секунд). Переходной процесс пропускался (для экспериментальных данных частота выборки соответствовала 1024 Гц).

Весь временной ряд делился на три стадии по 10 с. В первой и третьей из них (режим «фон») осцилляторы находились в режиме низкоамплитудных колебаний, величина коэффициента связи была равна $k = 0,01$, что пренебрежимо мало в сравнении с уровнем введенного динамического шума $\xi(t)$. Эти стадии соответствовали нормальной активности в ЭЭГ до и после абсансного разряда. Слабую связь вводили для того, чтобы получить лучшее соответствие физиологическим условиям, поскольку в действительности все области мозга всегда связаны, хотя уровень связи может сильно меняться. Тест Колмогорова-Смирнова по выборке длиной в 1 с не выявил значимого различия в распределении временных реализаций слабо связанных ($k = 0,01$) и несвязанных ($k = 0$) осцилляторов, что позволяет рассматривать режим «фон» как режим несвязанных колебаний, так как имеющаяся связь значимо не изменяет поведение ведомой системы.

Вторая стадия соответствует высокоамплитудным колебаниям с выраженным пиком в

спектре. Эти колебания могут возникнуть как вследствие усиления связанности ($k = 0,65$), так и изменения индивидуальных параметров осцилляторов. Данная стадия сопоставляется с абсансным разрядом.

Метод причинности по Грейнджеру [10] – популярный подход к определению направленной связанности между двумя системами X и Y по их временным рядам – $\{x_n\}_{n=1}^N$ и $\{y_n\}_{n=1}^N$, основанный на построении прогностических моделей: индивидуальной – для прогноза будущего системы X , учитывающей только данные из ряда $\{x_n\}_{n=1}^N$, и совместной, учитывающей также данные из ряда $\{y_n\}_{n=1}^N$. На основе ошибок прогноза этих моделей (4) и (5) составляется основная мера связанности (6) – показатель улучшения прогноза PI .

$$\epsilon_s^2 = \frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^N (x'_n - x_n)^2 \tag{4}$$

$$\epsilon_j^2 = \frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^N (x''_n - x_n)^2 \tag{5}$$

$$PI = 1 - \frac{\varepsilon_j^2}{\varepsilon_s^2} \quad (6)$$

где x_n – измеренное значение, x'_n – значение, предсказанное индивидуальной моделью, x''_n – значение, предсказанное совместной моделью.

Абсолютное значение величины PI , как правило, несет мало информации о степени связанности подсистем, как это показано в работе [33]. Однако увеличение или уменьшение PI при условии, что оператор эволюции исследуемых систем не претерпел сильных изменений, имеет смысл. Таким образом можно отслеживать изменения силы связей, если анализ связанности проводить в скользящем окне, как это предложено в [30]. Мы использовали временное окно длиной в 1 с, как это делалось для экспериментальных данных в работе [16]. Сдвиг между окнами составлял 0,2 с.

Вид используемой модели и аппроксимирующих функций имеет решающее значение для успеха метода [11,20,22,29], поэтому мы воспользовались специально адаптированной для внутричерепных ЭЭГ моделью [19].

В работах [5,16,18] анализировали по несколько животных, при этом у каждого из них – по несколько разрядов (как правило, десять и более). Далее рассчитанную меру связанности первоначально усредняли по всем разрядам для каждого животного. Затем каждую усредненную зависимость нормировали на индивидуальный фоновый уровень животного, который рассчитывали как среднее значение по семисекундному интервалу (от 10 с до 3 с до начала разряда). Это делалось для того, чтобы исключить индивидуальные особенности каждого животного. Только потом нормированные значения улучшения прогноза усредняли по всем животным. В данной работе анализ проводили отдельно для начал и концов разряда, для чего они совмещались по всем разрядам. Рассматривали по 10 с до разряда, 5 с с момента его начала, 5 с до конца и 10 с после окончания. Таким образом, общая длина рассмотренных рядов оказалась та же, что и для модельных данных.

Чтобы смоделировать эту ситуацию, в каждом численном эксперименте генерировали по пять ансамблей (аналог пяти разных животных, как в работах [16,19], параметры осцилляторов различались от ансамбля к ансамблю примерно на 20% по абсолютной величине, но так, чтобы динамический режим сохранялся) из 20 реализаций каждый (аналог 20 разрядов от каждого животного). Анализ связанности проводили полностью аналогично тому, как это делалось

в работе [18] для данных, полученных на животных. Значения улучшения прогноза PI усредняли сначала по всем реализациям в ансамбле. Затем полученные зависимости $PI(t)$ нормировали на средний уровень по первым семи секундам первой стадии, которые рассматривали как эталонный (фоновый) уровень по аналогии с работой [18]. После этого уже нормированные зависимости $PI_0(t)$ усреднялись по всем ансамблям.

Полученные в численном эксперименте зависимости сравнивались с зависимостями, полученными по экспериментальным данным (средний и правый столбцы на рис. 3). Наличие пяти реализаций $PI_0(t)$ в каждом численном эксперименте дало возможность произвести статистический анализ значимого отличия полученных значений от фонового уровня с помощью двустороннего t -теста Стьюдента, как это было сделано в работе [18]. На рис. 3 в левом столбце представлены 5 из 12 полученных для экспериментальных данных зависимостей (остальные 7 качественно не отличаются от приведенных). Каждой из них сопоставлена одна из зависимостей, полученных в численном эксперименте, визуально наиболее близкая данной. Черными точками обозначены значения, значимо отличные от нуля (т. е. от фонового уровня) на уровне значимости 0,05. Для уменьшения числа ошибочных выводов о значимости изменения связанности вследствие многократного тестирования мы воспользовались поправкой, предложенной в работе [34].

Хотя различные осцилляторы не являются специфическими моделями тех или иных каналов ЭЭГ, анализ сходных кривых может позволить лучше интерпретировать экспериментальные результаты. При анализе экспериментальных данных использовали все доступные разряды длиной не менее 6 с – всего 218. Анализ проводили отдельно для начал и концов разряда, для чего они совмещались по всем разрядам.

Графики на рис 3а и 3б показывают рост $PI_0(t)$ во время разряда и аналогичный рост во время «фона» для модельных систем, где имело место существенное увеличение силы связи. При этом аналогичные по виду кривые могут наблюдаться для различных отведений внутричерепных ЭЭГ и различных пар связанных модельных систем. Интересно, что на рис. 3а для двух модельных сигналов осцилляторов Рёсслера имеет место задержка потери устойчивости, а именно, амплитуда колебаний (см. рис. 2) возрастает только к концу второй секунды «разряда». Однако из рис. 3а видно, что метод обнаруживает изменение связанности незамедлительно. Этот факт показывает, что метод

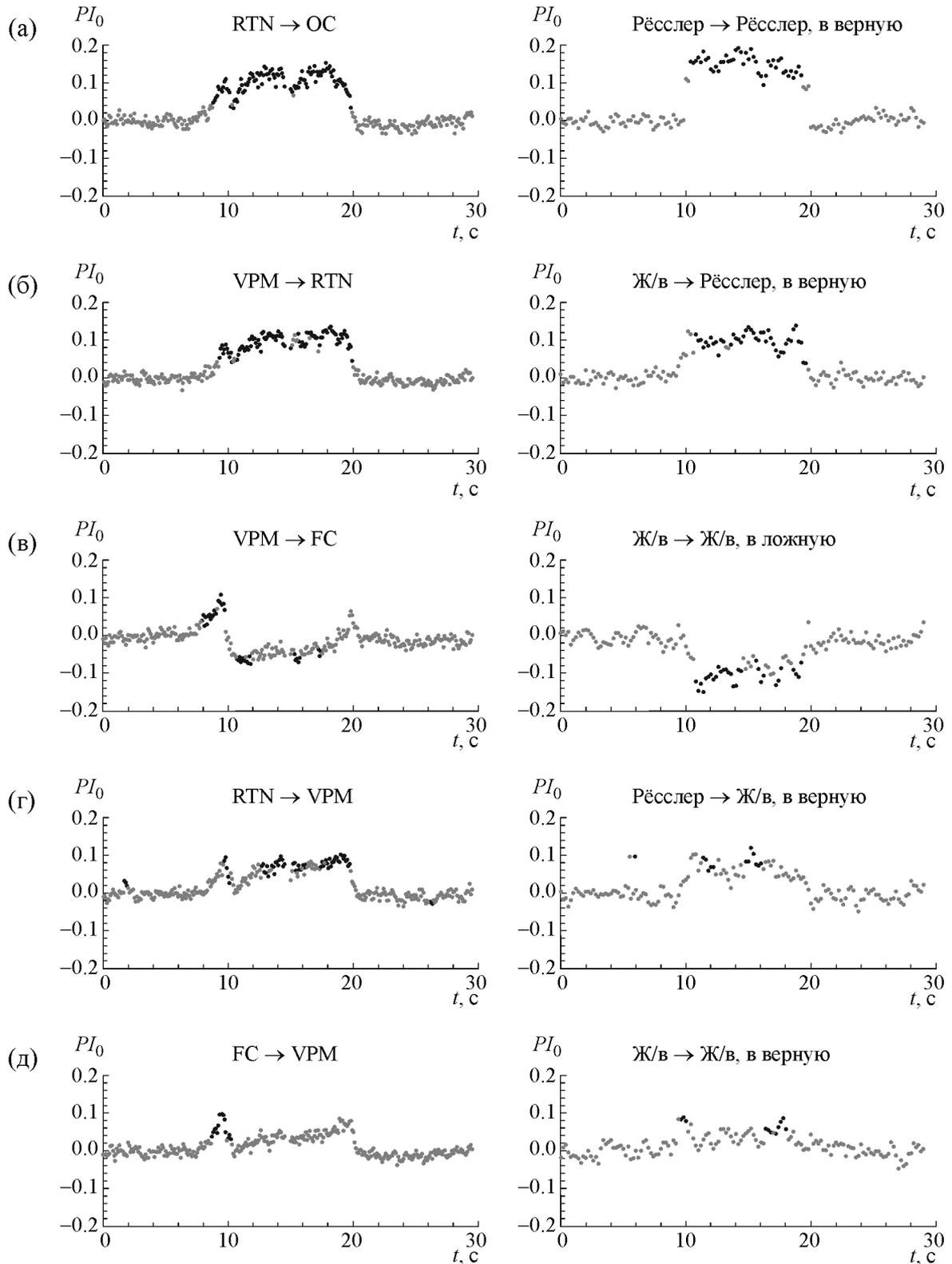


Рис. 3. Усредненные зависимости $PI_0(t)$, построенные по экспериментальным (слева) и модельным (справа) данным. Отобраны пять наиболее типичных экспериментальных зависимостей, которым сопоставлены сходные кривые, полученные при анализе связанности различных пар модельных осцилляторов. Черными точками выделены значения, значимо на уровне 0,05 отличающиеся от фонового уровня. Для модельных систем дополнительно указано, искалась ли связь в заведомо верную сторону (т. е. делалась попытка обнаружить действительно существовавшую связь) или в заведомо ложную (в действительности связи не было).

способен выявлять действительные изменения оператора эволюции, а не просто реагировать на смену формы и амплитуды колебаний. Правая часть рис. 3б интересна тем, что выявить значимое увеличение связанности удастся даже между разнотипными осцилляторами. Это вселяет оптимизм с точки зрения анализа экспериментальных данных, для которых форма и спектр колебаний в разных отведениях во время разряда существенно отличаются.

На рис. 3в показан пример значимого уменьшения связанности во время реального разряда и второй стадии в модельных осцилляторах. При этом для модельных систем связанность в рассматриваемую сторону во время второй стадии не отличалась от фонового уровня. Одна из возможных причин такого поведения зависимости $PI_0(t)$ – существенное упрощение динамики во время разряда и стадии 2 (колебания становятся более периодическими). При этом существенно падает ошибка прогноза индивидуальной модели, в результате чего вклад второго сигнала в прогноз сигнала лобной коры заметно уменьшается. Этот вывод подтверждается детальным анализом поведения ошибок аппроксимации ϵ_s^2 и ϵ_j^2 . Вероятно, причины уменьшения $PI_0(t)$ для экспериментальных сигналов аналогичны. Таким образом, на основе анализа модельных систем можно сделать вывод, что детектируемое методом причинности по Грейнджеру падение связанности во время разряда между некоторыми отведениями является артефактом метода или, по крайней мере, не может рассматриваться как достоверное.

На правой части рис. 3г показано, что даже если связанность действительно возрастает, то не всегда значения улучшения прогноза являются значимыми (не все точки черные). Выявить значимое увеличение для всех точек можно, увеличив размер ансамбля. Таким образом, незначимые результаты для экспериментальных данных (левая часть рис. 3г) могут объясняться тем, что в нашем распоряжении имелось слишком мало записей и мало животных.

На всех зависимостях на рис. 3 видно значимое увеличение связанности перед началом разряда. Для модельных систем аналогичный эффект можно видеть только на рис. 3д.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для анализа связанности в настоящее время применяются все более сложные методы, что вызвано сложностью обрабатываемых сигналов, а также высокими требованиями к пространственному и временному разрешению. При этом часто возникает проблема интерпретации результатов, проверки их значимости и досто-

верности – задача отделения ложных выводов и заключений конкретного метода от действительно обнаруженных новых результатов. В настоящей работе предлагается подход к интерпретации результатов, основанный на сопоставлении результатов анализа экспериментальных данных с результатами анализа модельных систем, воспроизводящих некоторые свойства сигналов ЭЭГ.

Нами построены две простые математические модели, способные качественно воспроизводить свойства экспериментальных внутричерепных ЭЭГ крыс с генетической абсансной эпилепсией. В частности:

1. Модели способны демонстрировать два различных режима колебаний. Первый представляет собой низкоамплитудные колебания со сложным спектром, сходные с фоновой динамикой. Второй – высокоамплитудные колебания с явным пиком в спектре и наличием кратных гармоник (у одной из моделей).

2. Модели способны переключаться из одного состояния в другое за счет изменения в силе связи.

Кроме того, модели имеют полезные свойства, важные для тестирования методов связанности:

1. Могут переключаться между режимами «фон» и «разряд» не только за счет изменения в связанности, но и за счет изменения одного из внутренних параметров подсистем. Смоделировав два различных способа переключения, можно выяснить, способен ли тот или иной метод выявить причину изменения режима.

2. Одна из моделей (осциллятор Рёсслера) демонстрирует затягивание потери устойчивости: явление, когда изменение формы и амплитуды сигнала, а также его спектральных характеристик может существенно (на десятки периодов колебаний) запаздывать по отношению к изменению оператора эволюции или силы связи. Таким образом можно проверить, способен ли тот или иной подход выявить истинный момент изменения оператора эволюции (или силы связи), либо он только реагирует на изменение амплитуды и формы колебаний.

Анализ связанности методом причинности по Грейнджеру, проведенный для записей реальных абсансных разрядов четырех отведений (2 корковых и 2 таламических) у пяти животных показал, что:

1. Есть определенные типы динамики связанности по ходу разряда. Можно выделить три основных сценария: 1) связанность возрастает в начале разряда и остается высокою на всем его протяжении; 2) связанность возрастает в начале, затем падает до фонового уровня и

снова возрастает; 3) связанность возрастает в начале разряда, затем падает до фонового уровня или ниже и остается на низком уровне до конца. С локальными вариациями, учитывая некоторые особенности при возрастании связанности по ходу разряда, было выделено пять типичных кривых.

2. Начало разряда характеризуется затяжным (2 с и более) подъемом уровня связанности в преиктальной фазе во всех парах отведений, в то время как завершение разряда – внезапное, все изменения укладываются на длине одного временного окна.

3. Имеются колебания в связанности во время разряда.

Сопоставление результатов анализа экспериментальных данных с результатами анализа временных рядов предложенных моделей дает возможность интерпретировать экспериментальные результаты следующим образом:

1. Метод определения связанности по Грейнджеру верно выявляет начало изменения связанности для модельных систем при затягивании потери устойчивости. Следовательно, изменение связанности (ее существенное возрастание), выявленное в преиктальной фазе, когда динамика в целом еще похожа на фоновую (т.е. до первого спайка), следует считать достоверным. В предыдущей работе [18] было показано, что такое повышение связанности выявляется только при использовании метода адаптивной нелинейной причинности по Грейнджеру и отсутствует при анализе с помощью линейного варианта метода, использованного ранее в работе [16]. Таким образом, можно сформулировать гипотезу, что возникновение абсансного разряда не происходит внезапно, а имеет место переходной процесс между одним состоянием, характерным для фоновой активности, уже потерявший устойчивость, и другим состоянием, характерным для эпилептиформной активности, еще не установившимся. Напротив, обнаружить какие-либо разрешенные во времени механизмы завершения разряда на основании имеющихся данных пока невозможно.

2. При анализе модельных систем предложенный метод в большинстве случаев диагностирует увеличенный уровень связанности во время «разряда» по сравнению с «фоном». Но при этом выявляются небольшие колебания уровня связанности по ходу разряда, которые, по-видимому, обусловлены локальными особенностями конкретных реализаций и не отражают действительных изменений связанности. Поэтому аналогичные вариации связанности, обнаруживаемые во время анализа пик-волновых разрядов абсансной эпилепсии, могут не обя-

зательно отражать реальные изменения связанности во время разряда, а могут быть вызваны какими-то другими причинами. И каждый раз это требует специального рассмотрения.

3. Кроме колебаний уровня связанности во время разряда метод в некоторых случаях показал значимое уменьшение связи во время разряда по сравнению с фоном. Для моделей этот особый случай динамики связанности наблюдался, когда для двух осцилляторов «ж/в – Тоды» искали связь в заведомо ложную сторону (в действительности связи не было, см. рис. 3в). В случае разряда пик-волна, полученного в эксперименте, снижение величины связанности ниже уровня фона наблюдали лишь в тех случаях, когда ведомой структурой была лобная область коры (а ведущими – затылочная область и таламические ядра). Следовательно, такое уменьшение связанности следует трактовать как ложное и считать, что связь значимо не отличается от фонового уровня.

Таким образом, рассмотренные модели сигналов электроэнцефалограмм могут быть полезны для анализа эффективности определения направленной связанности методом причинности по Грейнджеру. Сопоставление результатов, полученных в ходе анализа экспериментальных и модельных сигналов, позволило получить ряд надежных данных об особенностях динамики связанности в самом начале разряда и о наличии устойчивого повышения связанности во время разряда. С другой стороны, был выявлен ряд типичных артефактов метода, что позволяет на практике отсеивать ложные результаты.

В заключение следует отметить, что предложенные модели могут быть использованы также для тестирования других методов определения связанности, например энтропии переноса [12] или частной направленной когерентности [13] в приложении к анализу ЭЭГ при абсансной эпилепсии.

Авторы выражают особую благодарность Е.Ю. Ситниковой, старшему научному сотруднику Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, за предоставленные экспериментальные данные.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 14-02-00492), гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-1726.2014.2) и Стипендии Президента РФ для молодых ученых (СП-1510.2015.4).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ВОЗ. Информ. бюл., № 999 (2012).

2. А. Б. Вольнова и Д. Н. Ленков, Мед. акад. журн. **12** (1), 7 (2012).
3. H. Meeren, G. van Luijtelaar, F. Lopes da Silva, and A. Coenen, Arch. Neurol **62** (3), 371 (2005).
4. E. Sitnikova, Epilepsy Res. **89** (1), 17 (2010).
5. A. Lüttjohann, J. M. Schoffelen, G. van Luijtelaar, Exp. Neurol. **239**, 235 (2013).
6. C. Marescaux, M. Vergnes, and A. Depaulis, J. Neural Transm. (suppl.) **35**, 37 (1992).
7. A. M. Coenen and E. L. van Luijtelaar, Behav. Genetics **33**, 635 (2003).
8. A. Depaulis and G. van Luijtelaar, In: *Animal Models of Seizures and Epilepsy*, Ed. by A. Pitkanen, P. Schwartzkroin, and S. Moshe (Elsevier Inc., San Diego, 2006), p. 223.
9. H. K. Meeren, J. P. Pijn, E. L. van Luijtelaar, et al., J. Neurosci. **22** (4), 1480 (2002).
10. C. Granger, Econometrica **37** (3), 424 (1969).
11. Y. Chen, G. Rangarajan, J. Feng, and M. Ding, Physics Lett. A **324** (1), 26 (2004).
12. T. Schreiber, Phys. Rev. Lett. **85**, 461 (2000).
13. B. Schelter, J. Timmer, and M. Eichler, J. Neurosci. Methods **179**, 121 (2009).
14. M. Rosenblum and A. Pikovsky, Phys. Rev. E **64**, 045202 (2001).
15. D. Smirnov and B. Bezruchko, Phys. Rev. E **68**, 046209 (2003).
16. E. Sitnikova, T. Dikanov, D. Smirnov, et al., J. Neurosci. Methods **170**, 245 (2008).
17. C. M. van Rijn, S. Gaetani, I. Santolini, et al., Epilepsia **51** (8), 1511 (2010).
18. M. V. Sysoeva, E. Sitnikova, I. V. Sysoev, et al., J. Neurosci. Methods **226**, 33 (2014).
19. М. В. Сысоева и И. В. Сысоев, Письма в ЖТФ **38** (3), 103 (2012).
20. И. В. Сысоев, А. С. Караваев и П.И. Наконечный, Изв. вузов. Прикладная нелинейная динамика **18** (4), 81 (2010).
21. D. A. Smirnov and B. P. Bezruchko, Europhys. Lett. **100**, 10005 (2012).
22. М. В. Сысоева, Т. В. Диканев и И. В. Сысоев, Изв. вузов. Прикладная нелинейная динамика **20** (2), 54 (2012).
23. A. Simonov, I. Kastalskiy, and V. Kazantsev, Neural Networks **33**, 67 (2012).
24. V. B. Kazantsev, V. I. Nekorkin, S. Binczak, et al., Chaos: Interdisc. J. Nonlinear Sci. **15** (1), 1 (2005).
25. W. van Dronghen, H. Lee, M. Hereld, et al., IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng. **13** (2), 236 (2005).
26. F. Wendling, F. Bartolomei, J. Bellanger, and P. Chauvel, Eur. J. Neurosci. **15**, 1499 (2002).
27. W. Lytton, Nature Phys. **9**, 626 (2008).
28. R. Stefanescu, R. Shivakeshavana, and S. Talathi, Seizure **21** (10), 748 (2012).
29. М. В. Корнилов и И. В. Сысоев, Изв. ВУЗов. Прикладная нелинейная динамика **21** (2), 3 (2013).
30. W. Hesse, E. Möller, M. Arnold, and B. Schack, J. Neurosci. Methods **124**, 27 (2003).
31. М. А. Шишкова, Докл. АН СССР **209** (3), 576 (1973).
32. Е. Н. Секерская, Журн. техн. физики **2**, 253 (1935).
33. D. A. Smirnov and I. I. Mokhov, Phys. Rev. E. **80**, 016208 (2009).
34. E. Maris and R. Oostenveld, J. Neurosci. Methods **164** (1), 177 (2007).
35. B. P. Bezruchko, V. I. Ponomarenko, M. D. Prokhorov, et al., Physics-Uspekh **51**, 304 (2008).

Modelling EEG Signals from Rats when Analyzing Absence Epilepsy in Application to Analysis of Coupling Between Brain Areas

M.V. Sysoeva*, G.D. Kuznetsova**, and I.V. Sysoev***

*Gagarin Saratov State Technical University, ul. Politechnicheskaya 77, Saratov, 410054 Russia

**Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, ul. Butlerova 5a, Moscow, 117485 Russia

***Chernyshevsky Saratov State University, ul. Astrakhanskaya 83, Saratov, 410012 Russia

In this work the simple models, that can reproduce several features of brain electrical activity in rats, with genetic predisposition to absence epilepsy, before and during spike-wave discharges are suggested. These models are shown to be useful for analysis of coupling detection efficiency with the Granger causality method. The comparison of the results obtained while analyzing experimental and model signals reveals, on the one hand, a series of method artifacts, and proves the efficiency of this method for investigation of absence epilepsy mechanisms, on the other.

Key words: absence epilepsy, Granger causality, modeling from time series, signal non-stationarity, non-linear oscillations, coupling