

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ
ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

УДК 612.81+51-76+57.089

**ТАЛАМО-КОРТИКАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИНИЦИИИ,
ПОДДЕРЖАНИЯ И ПРЕКРАЩЕНИЯ ПИК-ВОЛНОВЫХ
РАЗРЯДОВ У КРЫС WAG/Rij**

© 2016 г. М. В. Сысоева¹, Е. Ю. Ситникова², И. В. Сысоев³

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
“Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.”, Саратов

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности
и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального
образования “Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского”, Саратов
e-mail: bobrichkek@mail.ru

Поступила в редакцию 31.03.2015 г.

Принята в печать 26.10.2015 г.

Генерализованные пик-волновые разряды (ПВР) формируются вследствие нарушения функций таламо-кортикальной системы и являются электроэнцефалографическим признаком абсансной эпилепсии. Настоящая работа нацелена на выявление механизмов инициации, поддержания и прекращения ПВР. Исследованы динамика и направленность взаимных влияний между лобной (FC) и затылочной (OC) областями коры и двумя ядрами таламуса – ретикулярным (RTN) и вентропостеромедиальным (VPM) – на основании расчетов причинности по Грейнджеру. За несколько секунд до начала ПВР (процесс инициации разряда) обнаружено усиление взаимодействий между всеми областями, за исключением внутриталамических (RTN ↔ VPM), но начинался этот процесс в разное время относительно начала разряда. Наиболее рано наблюдали усиление влияния таламуса и затылочной коры на лобную. Процесс поддержания разряда (первые секунды ПВР) сопровождался высоким уровнем взаимодействий внутри таламуса, усилением влияния таламуса и лобной коры на затылочную. При этом влияния на лобную кору (со стороны таламуса и затылочной коры) были ниже фона, а влияния на VPM не отличались от фонового уровня. В момент прекращения ПВР таламо-кортикальные взаимодействия быстро вернулись к уровню фона.

Ключевые слова: анализ ЭЭГ, абсансная эпилепсия, WAG/Rij, таламо-кортикальная система.

**Thalamo-Cortical Mechanisms of Initiation, Maintenance
and Termination of Spike-wave Discharges at WAG/Rij rats**

M. V. Sysoeva¹, E. Sitnikova², I. V. Sysoev³

¹Yuri Gagarin State Technical University of Saratov, Saratov

²Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow

³Saratov State University, Saratov

e-mail: bobrichkek@mail.ru

Generalized spike and wave discharges (SWDs) are generated within the cortico-thalamo-cortical system, being an electroencephalographic sign of absence epilepsy. The current work aims to identify mechanisms of SWD initiation, maintenance and termination. Dynamics and directionality of mutual interactions between neocortex (occipital (OC) and frontal (FC) cortex) and thalamus (reticular (RTN) and ventral postero medial (VPM) thalamic nuclei) were investigated. SWD initiation process is revealed several seconds before seizure onset in interaction between all brain areas, except intrathalamic pair (RTN ↔ VPM). This process begins at different moments relatively to SWD onset. The interaction increase is observed earlier and most obviously when thalamus and OC drive FC. The maintenance process (the first few seconds of SWD) is accompanied with high level interaction inside thalamus and increase of driving from thalamus to occipital cortex. Thus interaction from thalamus and occipital cortex

to frontal cortex and influence to VPM occur to be below baseline level. At the SWD offset thalamo-cortical interactions were found to return to baseline level quickly.

Keywords: EEG analysis, absence epilepsy, WAG/Rij, thalamo-cortical system.

DOI: 10.7868/S0044467716010123

ВВЕДЕНИЕ

Абсансная эпилепсия — неконвульсивная генерализованная эпилепсия неизвестной этиологии, которая проявляется в виде кратковременных эпизодов потери сознания (состояние “абсанса”), сопровождающихся генерализованными 3 Гц пик-волновыми разрядами на ЭЭГ. Во всем мире около 50 миллионов человек (0.7% всего населения) страдают эпилепсией [ВОЗ, 2012]. Статистические оценки доли абсансной эпилепсии среди всех случаев эпилепсии по данным нейрopedиатров в разных странах различаются, но в среднем составляет 8% [Вольнова, Ленков, 2012]. Таким образом, 56 человек из 100000 страдают абсансной эпилепсией.

Согласно современным представлениям, пик-волновые разряды формируются на фоне аномально высокой синхронизации в таламо-кортикальной системе [Meeren et al., 2005; Sitnikova, 2010; Lüttjohann et al., 2013]. У больных с абсансной эпилепсией нет показаний для инвазивных исследований и хирургических вмешательств, что ограничивает получение информации о нейробиологических механизмах этого заболевания, поэтому экспериментальную работу традиционно проводят на крысах двух инбредных линий с генетической предрасположенностью к абсанс-эпилепсии: GAERS и WAG/Rij [Marescaux et al., 1992; Coenen, van Luijtelaa, 2003; Depaulis, van Luijtelaa, 2006; Саркисова и др., 2014; Федосова и др., 2014]. Фармакологические, поведенческие и электроэнцефалографические признаки абсансной эпилепсии у них аналогичны таковым у человека [Meeren et al., 2002; 2005; Sitnikova, 2010; van Luijtelaa et al., 2011].

По нашему мнению, существуют три стадии развития пик-волновых разрядов: инициация, поддержание и прекращение. Соответствующие процессы могут быть обнаружены на уровне взаимодействий между отдельными частями таламо-кортикальной сети. Трудность состоит в том, что вышеназванные процессы могут охватывать несколько структур, и их невозможно выявить без использования специальных методов анализа.

Таламо-кортикальные механизмы инициации ПВР изучены довольно подробно [см. обзоры Meeren et al., 2005; Sitnikova, 2010; Вольнова, Ленков, 2012]. В частности известно, что очаг эпилептической активности у крыс с генетической предрасположенностью локализован в соматосенсорной коре [Meeren et al., 2002]. Ретикулярное таламическое ядро и релейные ядра таламуса играют важную роль в поддержании ПВР. Процесс прекращения эпилептических разрядов представляет не меньший интерес, чем процесс инициации, хотя он значительно менее исследован.

Относительно недавно наметился прогресс в этом направлении благодаря использованию математического аппарата “причинности по Грейнджеру” [Sitnikova et al., 2008; Lüttjohann et al., 2013; 2014]. Это метод анализа, позволяющий установить наличие и направленность влияний двух процессов друг на друга [Granger, 1969]. На основании расчетов стандартной линейной причинности по Грейнджеру ранее было показано [Sitnikova et al., 2008], что поддержание пик-волновой активности в таламо-кортикальной системе является результатом длительного и устойчивого влияния таламуса на лобную кору, а ее прекращение связано со снижением влияния лобной коры на таламус. Аналогичным образом Lüttjohann и соавторы (2013, 2014) с помощью частотно-разрешенной причинности по Грейнджеру пришли к выводу, что процесс прекращения пик-волновых разрядов сопровождался усилением взаимодействий между ростральной и каудальной частями RTN и снижением опосредованного влияния соматосенсорной коры (слой 4) на каудальную часть RTN.

Цель настоящей работы — выявить отличительные особенности таламо-кортикальных взаимодействий во время каждой из фаз развития эпилептических пик-волновых разрядов: инициация, поддержание и прекращение, используя адаптированную причинность по Грейнджеру.

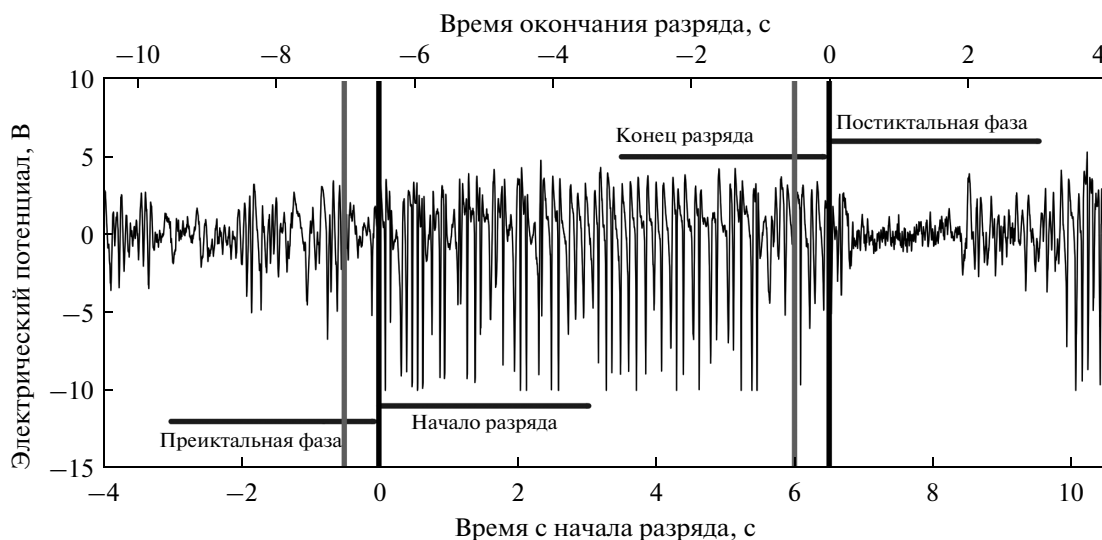


Рис. 1. Пример пик-волнового разряда (лобная кора) и исследованные интервалы ЭЭГ до, во время и после разряда. Прямоугольником показано скользящее окно (шириной 500 мс).

Fig. 1. An example of spike-wave discharge (in frontal EEG) and epochs selected for analysis before, during and after discharges. Rectangle shows sliding window (500 ms).

МЕТОДИКА

Животные

Эксперименты были выполнены на пяти взрослых самцах крыс линии WAG/Rij (возраст 11–12 месяцев) в Radboud University Nijmegen в Нидерландах, были одобрены комитетом по этике и соответствовали требованиям европейского соглашения (European Communities Council Directive, 86/609/ЕЕС).

Животные подверглись стереотаксической операции по вживлению электродов (Plastic One Inc. Roanoke, VI, USA: MS 333/2A) для регистрации электрической активности коры и таламуса. В качестве анальгезирующих средств использовали изофлоран ингаляционно для общей анестезии во время операции и бупренорфина гидрохлорид (Temgesic®, Reckitt & Colman Products Ltd., Kingston-Upon Hull, UK) подкожно через 10–20 мин после операции (однократная инъекция в дозе 0.05 мг/кг). Регистрирующие электроды были имплантированы в правое полушарие: эпидурально в области лобной (AP 2; L 2.5) и затылочной коры (AP –7; L 6), и интракраниально в области таламуса: специфическое вентропостеромедиальное ядро (VPM, AP –3.5; L 2.5; H 7.2) и RTN (AP –1.5; L 2.2; H 7.2). Индифферентный электрод был размещен над правым полушарием мозжечка. Точность локализации таламических электродов была подвержена путем гистологического контроля

post mortem. Окраска срезов головного мозга проводилась по методу Ниссля, расположение электродов определялось, руководствуясь атласом головного мозга взрослых крыс [Paxinos, Watson, 1986].

После операции крысы содержались поодиночке при стандартном световом режиме (12 ч свет, 12 ч темнота) и свободном доступе к воде и пище. ЭЭГ регистрировались через 10–14 дней после операции у ненаркотизированных, свободно передвигающихся животных в темную фазу суточного цикла, непрерывно в течение 5–7 часов. Частота дискретизации составляла 1024 Гц на канал, частота пропускания 1–500 Гц.

Адаптированная причинность по Грейнджеру

Пик-волновые разряды (ПВР) были выделены на лобной ЭЭГ на основании следующих критериев [van Luijtelea, Coenen, 1986]: характерные комплексы “пик-волна” с частотой 7–10 Гц и длительность которых превышала 1 с, и амплитуда была в три и более раз выше фона (рис. 1).

Для каждого ПВР при исследовании причинности по Грейнджеру были использованы по два 10-секундных интервала (рис. 1): первый включал 5 с до начала разряда и первые 5 с ПВР, второй – последние 5 с ПВР и 5 с после его окончания. Разряды, длившиеся менее 5 с, были исключены из анализа.

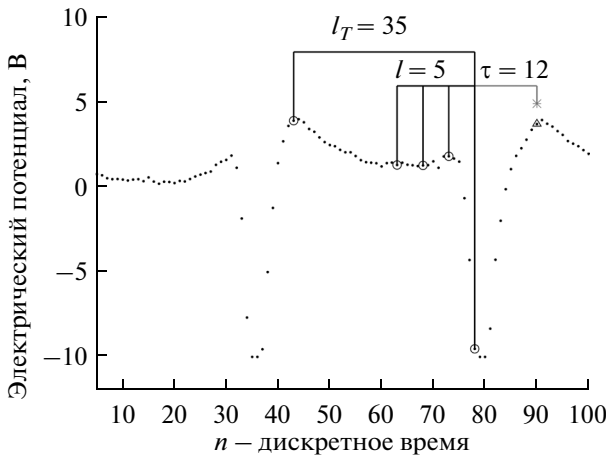


Рис. 2. Иллюстрация деталей построения адаптированной нелинейной модели, использованной в расчетах причинности по Грейнджеру. Показан временной ряд (лобная ЭЭГ, содержащая ПВР), где значение потенциала ($x_{n+\tau}$) выделено треугольником, прогнозируемое значение ($x'_{n+\tau}$) – звездочкой, значения, включенные в модель (вектор состояния) – окружностями. Обозначения: l – лаг, l_T – добавочный лаг, τ – дальность прогноза.

Fig. 2. Details of adaptive nonlinear model construction used for computations of Granger causality. An example of time series (frontal EEG with SWD), an empirical value of electrical potential $x_{n+\tau}$ is marked by triangle, and predicted value $x'_{n+\tau}$ – by asterisk, and values included in nonlinear model (state vector) are marked by circles. Abbreviations: l – lag, l_T – additional lag, τ – prediction length.

Анализ связанности проводился переменным во времени адаптированным методом причинности по Грейнджеру [Sysoeva et al., 2014]. Метод основан на построении эмпирических прогностических моделей, описывающих динамику электрической активности в исследуемых областях головного мозга. Цифровая запись ЭЭГ представляет собой временной ряд, т.е. последовательность дискретных (во времени) значений электрического потенциала. Сигнал ЭЭГ, зарегистрированный в двух областях мозга x и y , соответствует двум временным рядам $\{x_n\}_{n=1}^N$ и $\{y_n\}_{n=1}^N$, где n – момент времени, N – длительность временного ряда. Основная идея метода анализа причинности по Грейнджеру заключается в следующем: если прошлые значения временного ряда $\{x_n\}_{n=1}^N$ помогают точнее предска-

вать будущие значения второго ряда $\{y_n\}_{n=1}^N$, можно заключить, что первый процесс влияет на второй.

Для построения моделей в настоящей работе были использованы степенные полиномы. На первом этапе была создана индивидуальная модель, учитывавшая значения из одного ряда $\{x_n\}_{n=1}^N$ (1):

$$x'_{n+\tau} = f(x_n, x_{n-l}, \dots, x_{n-(D_s-1)l_x}) + \alpha_{Z+1} x_{n-l_x}. \quad (1)$$

Данная модель содержит следующие компоненты (рис. 2): $x'_{n+\tau}$ – прогнозируемое значение, соответствующее экспериментальному значению $x_{n+\tau}$; f – аппроксимирующая функция в виде степенного полинома порядка P ; $\vec{x}_n = (x_n, x_{n-l_x}, \dots, x_{n-(D_s-1)l_x})$ – вектор состояния, который включал дискретные значения потенциала, которые были использованы для прогнозирования $x_{n+\tau}$; l_x – лаг, т.е. интервал времени между дискретными значениями потенциала в векторе состояния; τ – дальность прогноза, интервал времени между последним значением в векторе состояния и предсказываемым значением; D_s – размерность вектора состояния индивидуальной модели, т.е. число значений потенциала, используемых для прогноза; l_{T_x} – добавочный лаг, позволяющий учесть в модели значение экспериментальных данных $\{x_n\}_{n=1}^N$, отстоящее от предсказываемого на величину характерного периода колебаний T [Sysoeva et al., 2014].

Ошибка прогноза индивидуальной модели в конкретной точке ε_s – это разница между расчетным $x'_{n+\tau}$ и экспериментальным $x_{n+\tau}$ значениями (рис. 3). Далее рассчитывалась среднеквадратичная ошибка аппроксимации для индивидуальной модели ε_s^2 :

$$\varepsilon_s^2 = \frac{1}{N' \sigma_x^2} \sum_{n=(D_s-1)l_x}^{N-\tau} (x'_{n+\tau} - x_{n+\tau})^2, \quad (2)$$

где σ_x^2 – дисперсия временного ряда $\{x_n\}_{n=1}^N$, N' – эффективная длина временного ряда $\{x_n\}_{n=1}^N$, вычисляемая как $N' = N - \tau - (D_s - 1)l_x$.

Затем была построена совместная модель, учитывавшая значения потенциалов двух временных рядов $\{x_n\}_{n=1}^N$ и $\{y_n\}_{n=1}^N$:

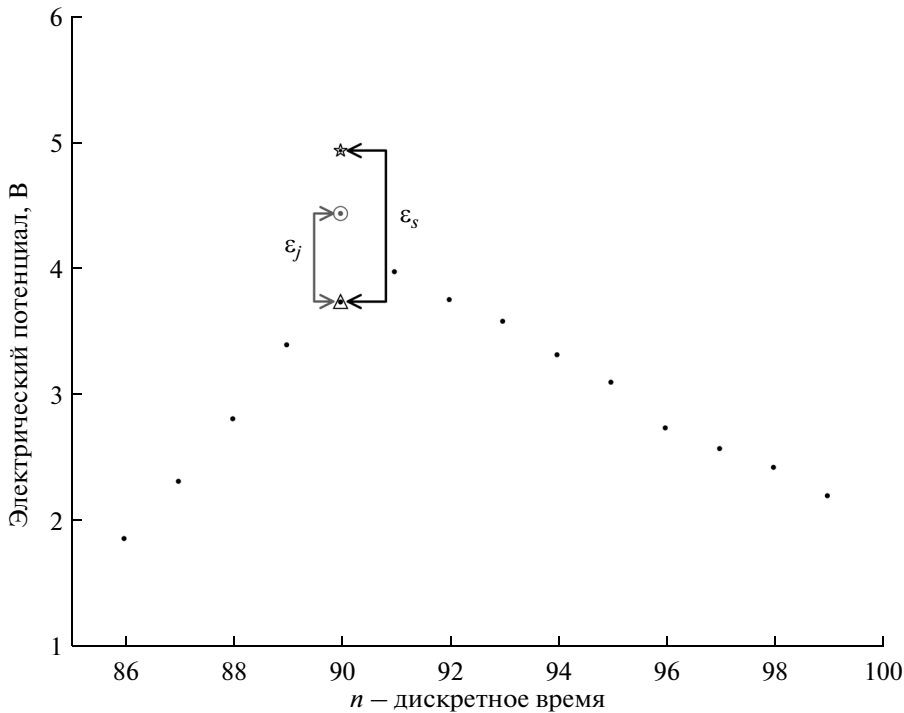


Рис. 3. Соотношение ошибок прогноза, полученных с помощью индивидуальной модели (ϵ_j) и совместной модели (ϵ_s) при оценке влияния процесса Y на процесс X . Экспериментальные данные показаны точками, значение, которое необходимо предсказать $x_{n+\tau}$ — треугольником; значение, предсказанное индивидуальной моделью $x'_{n+\tau}$ — звездочкой; значение, предсказанное совместной моделью $x''_{n+\tau}$ — окружностью.

Fig. 3. Schematic representation of prediction errors as obtained with individual model (ϵ_j) and joint model (ϵ_s), while estimating how the process Y influences the process X . Experimental data are shown by dots, and the value to be predicted $x_{n+\tau}$ is plotted with triangle; the value predicted by the individual model $x'_{n+\tau}$ is plotted by asterisk, and the value predicted by the joint model $x''_{n+\tau}$ is plotted by circle.

$$x''_{n+\tau} = g(x_n, \dots, x_{n-(D_s-1)l_x}, y_n, \dots, y_{n-(D_j-1)l_y}) + \alpha_{Z+1}x_{n-l_x} + \alpha_{Z+2}y_{n-l_y}, \quad (3)$$

$x''_{n+\tau}$ — прогнозируемое значение для экспериментального значения $x_{n+\tau}$, полученное с использованием значений двух временных рядов $\{x_n\}_{n=1}^N$ и $\{y_n\}_{n=1}^N$; D_j — размерность совместной модели, равная сумме размерности индивидуальной модели D_s и добавочной размерности D_a ; l_y — лаг для вектора состояния из ряда $\{y_n\}_{n=1}^N$.

Вывод о существовании влияния y на x можно сделать, когда прогнозируемое совместной моделью значение $x''_{n+\tau}$ ближе к экспериментальному $x_{n+\tau}$, чем значение, предсказанное индивидуальной моделью $x'_{n+\tau}$. Этот принцип проиллюстрирован на рис. 3,

где показано, что вертикальное расстояние между значением $x''_{n+\tau}$ (окружность) и $x_{n+\tau}$ (треугольник) меньше, чем вертикальное расстояние между $x'_{n+\tau}$ (звездочка) и $x_{n+\tau}$ (треугольник). В этом случае в этой точке ошибка аппроксимации совместной модели ϵ_j меньше, чем индивидуальной ϵ_s .

Дальность прогноза составляла $\tau \approx T/4$, при этом был достигнут компромисс между чувствительностью метода (возможностью обнаружить существующие связи) и специфичностью (минимизировать число ложно положительных выводов) [Sysoeva et al., 2014]. Значения l_x и l_y составляли $T/10$ [Корнилов и др., 2014]. Оптимальные значения D_s и P были выбраны на основании критерия Шварца. Для уменьшения числа коэффициентов в модели и, соответственно, улучшения временного разрешения метода была исполь-

зована идея неравномерного вложения [Judd, Mess, 1998] путем добавления точки, отстоящей от предсказываемой на величину лага l_T . Коэффициенты модели были подобраны с использованием метода наименьших квадратов.

В качестве математической характеристики причинности по Грейнджеру используют коэффициент улучшения прогноза (PI) совместной модели по сравнению с индивидуальной, для вычисления используют значения ошибок ε_s^2 и ε_j^2 .

$$PI = 1 - \frac{\varepsilon_j^2}{\varepsilon_s^2} \quad (4)$$

В настоящей работе была использована переменная во времени грейнджеровская причинность [Hesse et al., 2003], то есть расчет PI был проведен в скользящем окне шириной 0.5 с (512 дискретных значений) со сдвигом между последовательными окнами 0.1 с.

Ранее [Sysoev, Sysoeva, 2015] на тестовых примерах было показано, что адаптированный метод причинности по Грейнджеру, во-первых, способен выявить направленную связанность по коротким временным рядам (8 колебаний), во-вторых, работоспособен при высоком уровне фазовой синхронизации колебаний [Корнилов, Сысоев, 2014], в-третьих, способен выявить момент изменения оператора эволюции (например, вследствие изменения силы связи), а не изменение статистических характеристик сигнала (амплитуды, частоты), в-четвертых, не распознает опосредованную связь, в-пятых, имеется артефакт метода (феномен “уши”) при захвате скользящим окном быстрых переходных процессов (переходы от преиктальной к иктальной фазе и от иктальной к постиктальной фазе).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

У каждого животного были рассчитаны значения PI (у всех ПВР) в интервалах времени, начинавшихся за 10 с до начала разрядов и заканчивавшихся через 10 с после их окончания (рис. 1). Результирующие зависимости улучшения прогноза от времени усреднялись по всем разрядам для каждого животного отдельно путем совмещения начал или концов разрядов в зависимости от того, изучалось ли его начало или конец. Разряды, длиной менее 5 с, не рассматривались. Соответственно, число включенных в анализ разрядов для

5 крыс составляло: 34, 94, 10, 22 и 58. Затем значения $PI(t)$ были нормированы для исключения фоновой составляющей PI_{bg} . Фоновый уровень PI_{bg} был рассчитан как среднее значение PI в течение 7-секундного интервала до начала ПВР (от 10 с до 3 с). Для статистического анализа использовали нормированные значения $PI_0(t) = PI(t) - PI_{bg}$.

Значимый сдвиг значения PI_0 в сторону положительных значений можно трактовать как большую связанность по сравнению с фоном, а в сторону отрицательных — как меньшую связанность. Статистический анализ выполнен на всей выборке значений $PI_0(t_n)$, полученных от 5 крыс в один и тот же момент времени t_n . Значимость отличий от нуля определяли с помощью двустороннего t -теста Стьюдента ($p < 0.05$). Поскольку многократное использование этого теста, как известно, увеличивает вероятность ложно положительных выводов, статистическая значимость была установлена при условии $p < 0.05$ у трех и более последовательных значений [Maris, Oostenveld, 2007].

Проведен анализ двухсторонних взаимодействий в таламо-кортикальной системе путем расчета причинности по Грейнджеру с использованием адаптированной нелинейной модели. На рис. 4 приведены результаты этого анализа. Черные вертикальные линии показывают начало и конец разряда, расстояние от серых вертикальных линий до черных вертикальных линий показывает ширину скользящего окна. Если изменения улучшения прогноза начались в пределах окна (от серой до черной линии), то они могут быть обусловлены тем, что окно захватывает разряд и, соответственно, они уже не относятся к преиктальной активности. Планки погрешности показывают 95%-ый доверительный интервал, подсчитанный по 5 значениям PI для разных животных для каждого момента времени. Черные точки показывают значимое по тесту Стьюдента отличие от нуля с вероятностью ошибки < 0.05 . Увеличение воздействия считается значимым, если на рисунке имеется кластер минимум из трех последовательных черных точек.

Статистически значимое возрастание по отношению к нулю перед началом разряда наблюдается практически во всех парах отведений, кроме внутриталамической RTN ↔ ↔ VPM, но начинается оно в разное время относительно начала разряда: вначале при

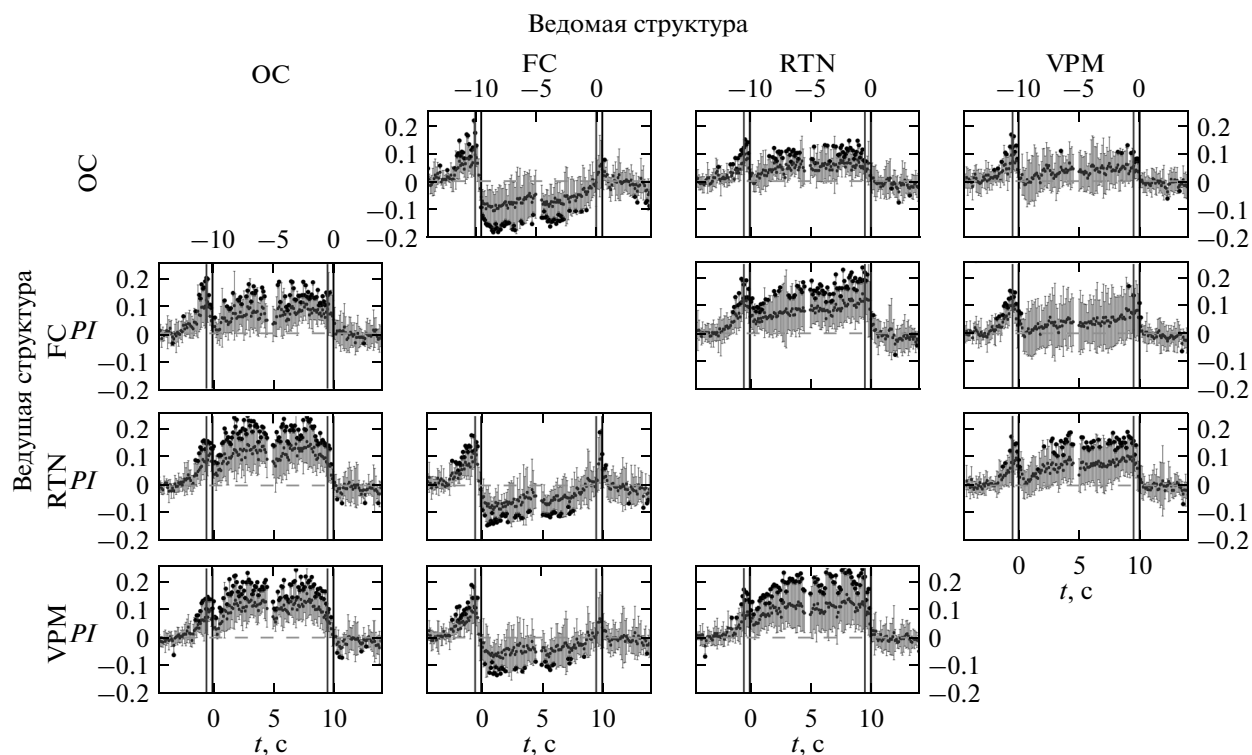


Рис. 4. Результаты статистического анализа таламо-кортикальных взаимодействий в течение ПВР с использованием адаптированной нелинейной причинности по Грейнджеру. Показана зависимость нормированных значений улучшения прогноза от времени $PI_0(t)$ для различных пар отведений. Черными точками обозначены значения, значимо отличавшиеся от фоновых на уровне $p = 0.05$.

Fig. 4. Results of statistical analysis of thalamo-cortical interactions during SWD estimated by means of adapted nonlinear Granger causality. The dependence of normalised values of prediction improvement on time $PI_0(t)$ is shown for different channel pairs. Black dots indicate values significantly different from baseline on the level $p = 0.05$.

воздействию таламуса и затылочной коры на лобную кору (VPM, RTN, OC \rightarrow FC) – за 2.2 с до начала разряда. За 1.2 с до начала разряда лобная кора начинала оказывать значимое влияние на оба таламических ядра. В этот момент было обнаружено усиление влияния VPM на затылочную кору и затылочной области – на RTN. За 0.4–0.7 с до начала разряда усиливалось влияние лобной коры и RTN на затылочную кору, а также влияние затылочной коры на VPM.

В момент начала пик-волновых разрядов резко изменился характер таламо-кортикальных взаимодействий. Влияние таламуса на затылочную кору снизилось до исходного уровня, а затем резко возросло в течение первой секунды эпилептического разряда. Влияние таламуса на лобную кору в момент начала разряда резко снизилось и оставалось значительно ниже фонового уровня на протяжении первых секунд разряда.

Статистически значимое возрастание взаимодействий в течение иктальной фазы наблюдается при взаимодействии большинства таламо-кортикальных и таламо-таламических пар (OC \leftrightarrow RTN; VPM \leftrightarrow RTN; FC \rightarrow OC, RTN; VPM \rightarrow OC). В то время как связь в направлении лобной коры (FC) оказывается статистически ниже фонового уровня, то есть во время ПВР не наблюдается усиления воздействия на лобную кору со стороны таламуса и затылочной коры. Отсутствие воздействия на лобную кору, главная функция которой – двигательное поведение, во время разряда хорошо согласуется с наблюдениями, подтверждающими отсутствие перемещений как крыс-моделей, так и больных людей во время разряда. Это связано с тем, что сенсорная информация, поступающая в ядра таламуса, кратковременно блокируется там и не проникает далее в неокортекс, поэтому она не воспринимается пациентом с

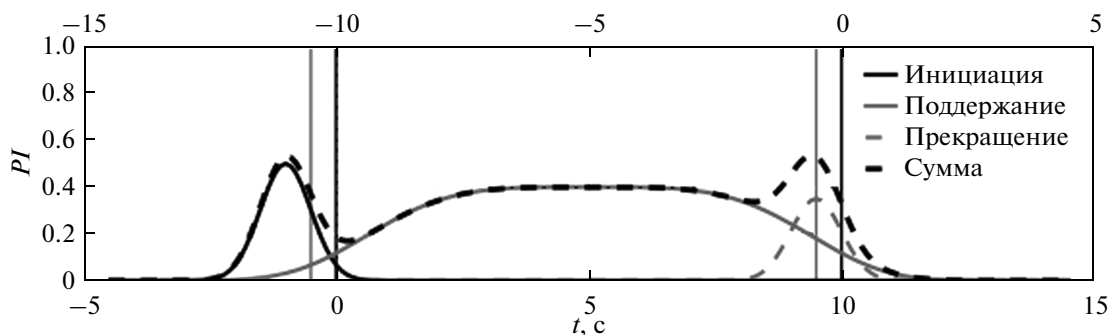


Рис. 5. Схема процессов инициации, поддержания и завершения разряда. Черная сплошная линия — процесс, отвечающий только за инициацию ПВР, серая сплошная линия — процесс, отвечающий только за поддержание ПВР, серая пунктирная линия — процесс, отвечающий только за прекращения ПВР, черная пунктирная линия — сумма всех трех процессов.

Fig. 5. Scheme of SWD initiation, maintenance and termination processes. Black solid line — process responsible only for initiation of SWD, grey solid line — process responsible only for maintenance of SWD, grey dash line — process responsible only for termination of SWD, black dash line — the superposition of all three processes. Black vertical lines indicate the seizure onset and seizure offset, grey vertical lines indicate the length of moving window for Granger causality analysis.

абсансной эпилепсией — возникает кратковременное отключение сознания [Blumenfeld, 2005].

Сразу после окончания разряда нормированное улучшение прогноза падает до нуля во всех парах отведений. После окончания разряда не наблюдается никаких особенностей взаимодействия структур мозга, в отличие от графиков для преиктальной фазы.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей работе был усовершенствован метод расчета причинности по Грейнджеру, который был использован нами ранее [Sitnikova et al., 2008] и имел ограничения в отношении линейности и стационарности сигналов ЭЭГ. Введение нелинейности в расчеты причинности по Грейнджеру — важный технический аспект математического анализа ЭЭГ, поскольку свойства математических функций, использованных при моделировании причинности по Грейнджеру, определяют суть последующих выводов. В представленной работе расчеты выполнены с использованием нелинейной математической модели, которая была адаптирована к свойствам исследованных сигналов ЭЭГ и верифицирована статистически. Эти усовершенствования усилили чувствительность и специфичность метода и позволили получить принципиально новые результаты.

После детального изучения этих результатов (рис. 4) возникла гипотеза о существовании трех различных процессов в динамике

связей кортикальных и таламических структур: процесс, отвечающий только за *инициацию* разряда, процесс, отвечающий только за *поддержание* разряда, процесс, отвечающий только за *прекращение* разряда.

Эти процессы не проявляются в сигналах, снимаемых с отдельных структур мозга, в том числе их сложно обнаружить визуально, поэтому предполагается, что они проявляются только во взаимодействии между различными структурами. При этом в некоторых парах отведений могут иметь место, как отдельные процессы, так и разные их сочетания. Тогда динамику изменений причинности по Грейнджеру во время процесса инициации, поддержания и прекращения ПВР, можно представить в виде модели (рис. 5). Процесс инициации разряда — резкое кратковременное увеличение связанности между исследованными областями мозга до начала ПВР. Процесс, отвечающий за поддержание разряда — резкое увеличение связанности в начале разряда и резкое падение связанности в конце разряда. Процесс прекращения разряда — либо завершение процесса поддержания разряда, либо самостоятельный процесс, выразившийся в резком кратковременном увеличении связанности в таламо-кортикальной системе перед окончанием разряда.

Далее графики зависимости адаптированной нелинейной грейнджеровской причинности от времени (рис. 4) сопоставлялись с моделью, представленной на рис. 5. Считалось, что процесс инициации наблюдается,

если до того, как скользящее окно захватило точки из разряда (т.е. до серой линии), есть не менее трех подряд значимо отличных от нуля точек. В большинстве исследованных пар (рис. 4) можно было наблюдать сумму двух модельных процессов (инициации и поддержания). Процесс инициации ПВР в чистом виде — во влиянии коры (лобной и затылочной) на VPM.

Процесс поддержания разряда наблюдается при воздействии лобной коры на затылочную кору (FC → OC), при воздействии вентропостериального медиального ядра таламуса на затылочную кору и ретикулярное ядро таламуса (VPM → OC, RTN), а так же во взаимодействии затылочной коры и ретикулярного ядра таламуса (OC ↔ RTN) и вентропостериального медиального и ретикулярного ядер таламуса (VPM ↔ RTN).

Стоит отметить, что процесс поддержания разряда начинается с некоторой задержкой по времени относительно окончания процесса инициации. Эта задержка на графиках соответствует провалу в связанности в первую секунду после начала разряда. Это может быть объяснено большой синхронностью, которая является результатом взаимодействия в преиктальную фазу. С точки зрения теории колебаний процесс инициации может рассматриваться, как постепенное возрастающее воздействие, когда в систему вбрасывается много энергии. И этой энергии достаточно для поддержания колебаний в первую секунду после начала разряда без взаимодействия между структурами мозга. Так как энергия должна диссипировать из-за недостатка взаимодействия, то частота ПВР падает в первую секунду разряда, как это было показано для людей и животных [Bosnyakova et al., 2007].

Гипотетический процесс прекращения ПВР не был обнаружен. Возможно, это связано с тем, что окончание разряда связано исключительно с завершением процесса поддержания разряда, а отдельного процесса прекращения просто не существует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ динамики и направленность взаимных влияний между лобной и затылочной областями коры, а также таламусом (ретикулярное и вентропостеромедиальное ядра) во время эпилептических пиковых разрядов на ЭЭГ у крыс WAG/Rij с

использованием расчета причинности по Грейнджеру. Установлены следующие факты:

1) За несколько секунд до начала ПВР был обнаружен значимый рост причинности по Грейнджеру между всеми исследованными областями, кроме таламо-таламических, что соответствует запуску процесса инициации ПВР.

2) В течение первой секунды ПВР связанность во всех парах отведений кратковременно уменьшается, во многих случаях возвращаясь к фоновому уровню.

3) Через секунду после начала ПВР значения причинности по Грейнджеру в большинстве пар отведений, кроме тех, где ведомой структурой была лобная кора, достигали устойчивого уровня и значимо отличались от фоновых, что соответствовало началу процесса поддержания разряда.

4) В момент окончания ПВР наблюдали резкое изменение причинности по Грейнджеру, значения которой возвращались к уровню фона. Таким образом, процесс прекращения ПВР сопровождался возвращением таламо-кортикальных взаимодействий к исходному состоянию.

Анализ результатов обработки экспериментальных данных подтверждает гипотезу о существовании отдельных процессов инициации и поддержания эпилептических разрядов при абсанс-эпилепсии.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 13-04-00084, № 14-02-00492), гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ НШ-1726.2014.2 и стипендии Президента РФ для молодых ученых СП-1510.2015.4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВОЗ. Информационный бюллетень № 999. 2012.

Вольнова А.Б., Ленков Д.Н. Абсансная эпилепсия: механизмы гиперсинхронизации нейронных ансамблей. Медицинский академический журнал, 2012. 12(1): 7–19.

Корнилов М.В., Сысоев И.В. Исследование эффективности метода нелинейной причинности по Грейнджеру в случае сильной синхронизации систем. Известия ВУЗов. Прикладная нелинейная динамика. 2014. 22(4): 66–75.

Корнилов М.В., Сысоев И.В., Безручко Б.П. Оптимальный подбор параметров прогностических моделей в методе нелинейной причинности по Грейнджеру в приложении к сигналам, характеризуемым хорошо выраженными временными

- масштабами. Нелинейная динамика. 2014. 10(3): 279–295.
- Саркисова К.Ю., Куликов М.А., Кудрин В.С., Мидзяновская И.С., Бирюкова Л.М.* Возрастные изменения в поведении, в содержании моноаминов, их метаболитов и в плотности d1 и d2 дофаминовых рецепторов в структурах мозга у крыс линии WAG/Rij с депрессивноподобной патологией. Журн. Высш. нервн. деят. Им. И.П. Павлова. 2014. 64(6): 668–685.
- Федосова Е.А., Саркисова К.Ю., Кудрин В.С., Наркевич В.Б., Клодт П.М., Базян А.С.* Концентрация моноаминов в структурах мозга и особенности поведения у двухмесячных крыс линии WAG/Rij. Журн. Высш. нервн. деят. Им. И.П. Павлова. 2014. 64(5): 562–580.
- Bosnyakova D., Gabova A., Zharikova A., Gnezditski V., Kuznetsova G., van Luijtelaaar G.* Some peculiarities of time-frequency dynamics of spike-wave discharges in humans and rats. *Clinical Neurophysiology*. 2007. 118(8): 1736–1743.
- Blumenfeld H.* Consciousness and epilepsy: why are patients with absence seizures absent? *Prog. Brain Res.* 2005. 150: 271–286.
- Coenen A.M.L., van Luijtelaaar E.L.J.M.* Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. *Behav Genetics*. 2003. 33: 635–655.
- Depaulis A., van Luijtelaaar G.* Genetic models of absence epilepsy in the rat. In: Pitkanen A., Schwartzkroin P., Moshe S. (eds). *Animal Models of Seizures and Epilepsy*. San Diego: Elsevier Inc. 2006. 223–248 p.
- Granger C.W.J.* Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-Spectral Methods. *Econometrica*. 1969. 7(3): 424–438.
- Hesse W., Molle E., Arnold M., Schack B.* The use of time-variant EEG Granger causality for inspecting directed interdependencies of neural assemblies. *J. Neurosci. Methods*. 2003. 124: 27–44.
- Judd K., Mees A.* Embedding as a modeling problem. *Physica D*. 1998. 120: 273–286.
- Lüttjohann A., Schoffelen J.M., van Luijtelaaar G.* Peri-ictal network dynamics of spike-wave discharges: phase and spectral characteristics. *Exp Neurol*. 2013. 239: 235–247.
- Lüttjohann A., Schoffelen J.M., van Luijtelaaar G.* Termination of ongoing spike-wave discharges investigated by cortico-thalamic network analyses. *Neurobiol Dis*. 2014; 70: 127–137.
- Marescaux C., Vergnes M., Depaulis A.* Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg – a review. *J. Neural. Transm. (suppl)*. 1992. 35: 37–69.
- Maris E., Oostenveld R.* Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *J. Neurosci. Method*. 2007. 164(1): 177–190.
- Meeren H.K., Pijn J.P., Van Luijtelaaar E.L., Coenen A.M., Lopes da Silva F.H.* Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J. Neurosci*. 2002. 22(4): 1480–1495.
- Meeren H., van Luijtelaaar G., Lopes da Silva F., Coenen A.* Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Arch. Neurol*. 2005. 62(3): 371–376.
- Paxinos G., Watson C.* The rat brain in stereotaxic coordinates. New York: Acad. Press. 1986. 237 p.
- Sitnikova E., Dikanev T., Smirnov D., Bezruchko B., van Luijtelaaar G.* Granger causality: cortico-thalamic interdependencies during absence seizures in WAG/Rij rats. *J. Neurosci. Methods*. 2008. 170(2): 245–254.
- Sitnikova E.* Thalamo-cortical mechanisms of sleep spindles and spike-wave discharges in rat model of absence epilepsy (a review). *Epilepsy. Res*. 2010. 89(1): 17–26.
- Sysoev I.V., Sysoeva M.V.* Detecting changes in coupling with Granger causality method from time series with fast transient processes. *Physica D: Nonlinear Phenomena*. 2015. 309: 9–19.
- Sysoeva M.V., Sitnikova E., Sysoev I.V., Bezruchko B.P., van Luijtelaaar G.* Application of adaptive nonlinear Granger causality: Disclosing network changes before and after absence seizure onset in a genetic rat model. *J. Neurosci Methods*. 2014. 226: 33–41.
- van Luijtelaaar E.L.J.M., Coenen A.M.L.* Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats. *Neurosci. Lett*. 1986. 70: 393–397.
- van Luijtelaaar G., Sitnikova E., Lüttjohann A.* On the origin and suddenness of absences in genetic absence models. *Clin EEG Neurosci*. 2011. 42(2): 83–97.