

УДК 537.86;577.359

ЧАСТОТНО-ВРЕМЕННОЙ АНАЛИЗ ХАРАКТЕРНЫХ ПАТТЕРНОВ АКТИВНОСТИ НЕЙРОННЫХ АНСАМБЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ПОМОЩИ НЕПРЕРЫВНОГО ВЕЙВЛЕТНОГО ПРЕОБРАЗОВАНИЯ

© 2014 г. В. В. Грубов^{1,2}, А. А. Короновский^{1,2}, Е. Ю. Ситникова³, А. Е. Храмов^{1,2}

E-mail: vvgrubov@gmail.com

Проведено исследование частотно-временных характеристик сонных веретен на ЭЭГ при помощи непрерывного вейвлетного анализа. Исследована зависимость этих характеристик от возраста и эпилептического статуса животных, обнаружена *on-off*-пережимаемость в поведении сонных веретен.

DOI: 10.7868/S0367676514120096

В настоящее время большой интерес для исследователей представляют различные междисциплинарные задачи, в частности на стыке радиофизики и физиологии [1–3]. Особенно актуальны исследования ритмической активности головного мозга, которая является следствием синхронной работы огромного числа колебательных элементов нейронов, составляющих сложную колебательную сеть головного мозга [1].

Традиционно в нейрофизиологических исследованиях основным источником информации о работе головного мозга являются сигналы электроэнцефалограмм (ЭЭГ) [4]. ЭЭГ представляет собой усредненную сумму токов, генерируемых группой нейронов в области регистрирующего электрода. На сигнале ЭЭГ принято выделять несколько частотных диапазонов (альфа, бета, гамма и т.д.). Доказано, что существует четкая корреляция между характером ритмической активности на ЭЭГ в определенном частотном диапазоне (наличием того или иного ритма или осцилляторного паттерна [5]) и функциональным состоянием организма [1, 4]. Таким образом, важная задача при исследовании нервной системы – изучение определенных осцилляторных паттернов, их частотно-временной структуры, а также закономерностей их появления на ЭЭГ в различных состояниях живого организма. Это особенно актуально для исследований различных патологий центральной нервной системы, поскольку в данном

случае некоторые характерные осцилляторные паттерны выступают в роли диагностических признаков появления того или иного заболевания.

Одним из типов осцилляторной активности на ЭЭГ, вызывающей интерес исследователей, являются сонные веретена – короткие (длительностью 0.5–1.5 с) эпизоды колебаний с частотой 10–16 Гц, проявляющиеся в фазе глубокого сна и имеющие характерную веретенообразную форму [6]. Интерес к изучению сонных веретен продиктован их возможной связью с абсанс-эпилепсией [7]. Известно, что нейронная сеть, в норме генерирующая сонные веретена, при определенных условиях может порождать эпилептическую активность – пик-волновые разряды [8]. Пик-волновые разряды служат диагностическим признаком абсанс-эпилепсии, и их появление на ЭЭГ сопровождается характерными клиническими проявлениями. Существует связь между нейрофизиологическими механизмами пик-волновых разрядов и сонных веретен, однако в настоящее время эта связь оказывается сложной и неочевидной.

В настоящей работе было проведено исследование частотно-временных характеристик характерных осцилляторных паттернов на ЭЭГ – сонных веретен. В случае с исследованием абсанс-эпилепсии существует эффективная животная модель – особая линия крыс WAG/Rij с врожденной предрасположенностью к абсанс-эпилепсии. Эпилепсия развивается у подавляющего большинства животных из этой линии. Кроме того, развитие эпилепсии происходит в определенном возрасте (с 5 до 9 месяцев), что делает крыс WAG/Rij подходящим объектом для изучения абсанс-эпилепсии и ее прогрессирования. Исследование ЭЭГ крыс вместо ЭЭГ человека предоставляет ряд преимуществ: более простые условия для контроля эксперимента и долговременного сбора данных, возможность вживления регистрирующих электродов непосредственно в мозговые структу-

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского”.

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН”, Москва.

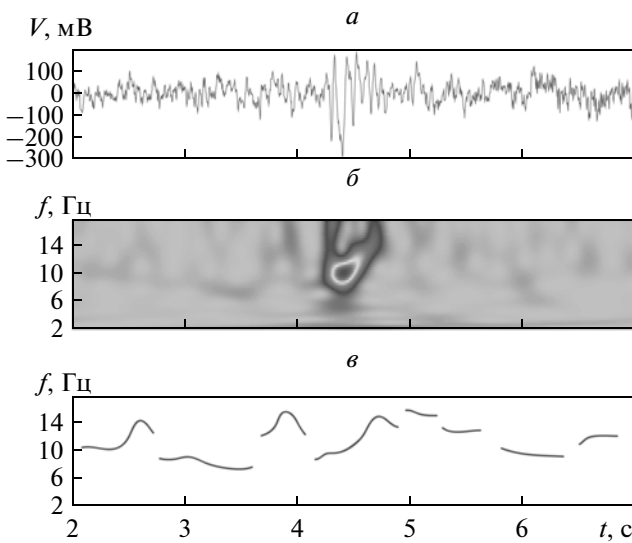


Рис. 1. Анализ частотно-временной структуры ЭЭГ: отрезок ЭЭГ с сонным веретеном (*a*), поверхность вейвлетной энергии (*b*), “скелетон” вейвлетной поверхности (*в*).

ры для улучшения качества записей ЭЭГ. В то же время результаты, полученные при исследовании ЭЭГ крыс, могут быть достаточно просто перенесены на ЭЭГ человека.

Таким образом, в настоящем исследовании были использованы записи ЭЭГ шести крыс линии WAG/Rij и трех различных возрастов животных: с неразвитой эпилепсией (5 месяцев), с развивающейся эпилепсией (7 месяцев) и полностью развитой эпилепсией (9 месяцев). Все записи ЭЭГ являются 24-часовыми и содержат различные осцилляторные паттерны: сонные веретена, пик-волновые разряды, артефакты различной природы, фоновая активность, что делает данные записи подходящим объектом для исследования. Предварительно сигналы ЭЭГ фильтровали в диапазоне 0.5–100 Гц, поскольку в нем содержатся все основные информативные паттерны. Вся экспериментальная работа по записи ЭЭГ проведена экспертами-нейрофизиологами из Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (Москва).

Следует отметить, что ЭЭГ — сложный экспериментальный сигнал с соответствующими свойствами: нестационарность, наличие различных осцилляторных паттернов, необходимость анализа коротких временных рядов, высокий уровень шума. Эти ограничения не позволяют использовать для анализа ЭЭГ классические методы (например, фурье-анализ), вместо этого требуются новые методы, приспособленные для анализа и фильтрации нестационарных сигналов в условиях наличия коротких временных рядов.

Таким образом, проблема исследования активности головного мозга тесно связана с анализом сложных сигналов, который традиционно относится к области радиофизики и нелинейной динамики. В настоящее время разработано множество эффективных радиофизических методов анализа и диагностики поведения сложных колебательных систем. В частности, один из наиболее продвинутых и перспективных методов — это непрерывный вейвлетный анализ [9].

Для первичного исследования сигналов ЭЭГ было использовано непрерывное вейвлетное преобразование (НВП) [9], которое применительно к рассматриваемой задаче, представляет собой свертку исследуемого сигнала ЭЭГ $x(t)$ и набора базисных функций $\varphi_{s,\tau}$:

$$W(s, \tau) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \varphi_{s,\tau}^*(t) dt. \quad (1)$$

Каждая из базисных функций $\varphi_{s,\tau}$ может быть получена из так называемого материнского вейвлета с помощью следующего преобразования:

$$\varphi_{s,\tau}(t) = \frac{1}{\sqrt{s}} \varphi_0\left(\frac{t-\tau}{s}\right), \quad (2)$$

где s — временной масштаб, определяющий растяжение или сжатие материнской функции, τ — временной сдвиг вейвлетного преобразования, $\varphi_0(\eta)$ — материнский вейвлет.

На практике применяют множество различных материнских вейвлетов в зависимости от поставленной задачи. В настоящей работе был использован материнский морле-вейвлет

$$\Psi_0(\eta) = \pi^{-1/4} e^{j\omega_0\eta} e^{-\eta^2/2}, \quad (3)$$

поскольку он, как было показано в [10, 11], является оптимальным базисом для частотно-временного представления сигнала ЭЭГ.

На первом этапе исследования процедуре НВП подвергались короткие (~10–20 с) отрезки ЭЭГ, содержащие сонные веретена. В ходе исследования строили поверхности вейвлетной энергии, а также мгновенные распределения энергии вейвлетного преобразования для различных моментов времени в течение сонного веретена. Однако наиболее наглядно построение так называемых “скелетонов”: в каждый момент времени строится мгновенное распределение энергии НВП, из которого выбирается одна точка, соответствующая самой мощной частоте в данный момент времени. В результате получается двумерное распределение, которое дает четкое представление о длительности сонного веретена и его частотном составе. Пример такого анализа проиллюстрирован на рис. 1, где представлен короткий отрезок ЭЭГ с сонным веретеном (*a*), вейвлетный спектр $|W(t, f)|$ для него (*b*), а также “скелетон” (*в*).

Для определения основных параметров сонных веретен был проведен анализ 30 сонных веретен с помощью непрерывного вейвлетного преобразования для каждого из шести исследуемых животных. В результате анализа для каждого экспериментального животного были получены основные усредненные характеристики, которые отображают изменения частотного состава в течение сонных веретен: средняя длительность, начальная и конечная базовые частоты колебаний, средняя частота (наиболее мощная в вейвлетном спектре), изменение частоты колебаний.

Так, средняя длительность сонного веретена колебалась от 0.4 до 1.2 с в зависимости от исследуемого животного. Средняя частота лежала в пределах от 8 до 14 Гц, что позволило более точно определить характерный частотный диапазон для сонных веретен. Также было замечено, что для конкретного сонного веретена начальная, конечная и средняя частоты колебаний, как правило, принадлежат одному из крупных поддиапазонов: 8–10, 10–12 и 12–14 Гц. На основании этого наблюдения сонные веретена были разделены на три типа: “медленные” (8–10 Гц), “быстрые” (12–14 Гц) и “переходные” (10–12 Гц). Кроме того, удалось обнаружить сложную динамику частоты в течение сонного веретена, несмотря на его короткую длительность (см. рис. 1*в*). В среднем по всем экспериментальным животным изменение частоты составило порядка +1.5 Гц. Таким образом, общая тенденция у сонных веретен – рост частоты к концу паттерна, что отличает их от большинства других осцилляторных паттернов на ЭЭГ, у которых частота, как правило, снижается к концу паттерна (например, у пик-волновых разрядов).

На следующем этапе работы были изучены записи ЭЭГ крыс различных возрастов (5, 7 и 9 месяцев) и с различной степенью развития абсанс-эпилепсии (так называемый эпилептический статус, оцениваемый по числу эпилептических приступов за некоторый характерный интервал времени). В результате анализа для каждого возраста и значения эпилептического статуса животных были получены основные характеристики, по которым можно судить о структурных изменениях в сонных веретенах: доля веретен каждого типа от общего числа веретен, средняя длительность веретена, а также средняя частота колебаний и изменение частоты в течение сонного веретена. Полученные данные позволили выявить структурные изменения, возникающие в сонных веретенах с возрастом животного и развитием заболевания.

Так, было обнаружено, что длительность всех типов веретен снижается с возрастом и развитием эпилепсии: с 0.6 до 0.4 с для “быстрых веретен”, с 0.4 до 0.3 с для “медленных” веретен и с 0.5 до 0.3 с для “переходных” веретен. Доля веретен “быстрого” и “медленного” типа составляет порядка 50 и 30% соответственно и с возрастом и развитием

эпилепсии эти значения практически не изменяются. Напротив, доля веретен “переходного типа” снижается с возрастом и развитием эпилепсии с 25% до 17%. Кроме того, следует отметить, что в сонных веретенах “быстрого” и “медленного” типов с возрастом и развитием эпилепсии сохраняется тенденцию к росту частоты к концу веретена. Веретена “переходного” типа начинают демонстрировать нетипичную для сонных веретен тенденцию к снижению частоты к концу паттерна. Так, рост частоты составляет порядка +2.3 Гц в возрасте 5 месяцев, затем становится менее интенсивным, но все еще положительным (+2 Гц) в возрасте 7 месяцев, а к возрасту 9 месяцев рост частоты сменяется падением (–0.7 Гц). Такая динамика с падением частоты к концу паттерна также характерна для пик-волновых разрядов. Таким образом, результаты данного анализа позволяют предположить существование глубокой связи между сонными веретенами и абсанс-эпилепсией.

Полученные данные о частотно-временном составе сонных веретен позволили разработать эффективный метод для автоматического выделения сонных веретен на записях ЭЭГ, основанный на непрерывном вейвлетном преобразовании. Суть метода, который базируется на результатах работ [11, 12], заключается в следующем. Для исследуемого ряда ЭЭГ выполняли НВП и рассчитывали усредненные по характерному частотному F_s диапазону значения энергии $W(t)$:

$$W(s, \tau) = \int_{F_s} |W(f_s, t)|^2 df_s. \quad (4)$$

Выделение сонных веретен было проведено в частотном диапазоне 8–14 Гц. При превышении усредненной энергией $W(t)$ экспериментально определяемого порогового значения $W_{кр}$ делали вывод о наличии в сигнале сонного веретена в данный момент времени.

Рисунок 2 иллюстрирует работу метода, на нем представлены: короткий отрезок ЭЭГ с несколькими характерными сонными веретенами (*а*), рассчитанная в ходе выполнения алгоритма метода усредненная энергия НВП $W(t)$ (*б*), а также результат работы метода – разметка сонных веретен (*в*) и ее сравнение с разметкой эксперта-нейрофизиолога, взятой за эталон (*г*). Как видно из рис. 2*в* и 2*г* метод демонстрирует высокую точность и может быть использован для автоматической разметки продолжительных записей ЭЭГ.

Изложенный выше метод был использован для создания автоматической разметки сонных веретен на 24-часовых записях ЭЭГ всех шести экспериментальных животных, и эта автоматическая разметка послужила исходным материалом для изучения динамики появления осцилляторных паттернов на ЭЭГ. Для этого был проведен статистический анализ интервалов времени L между

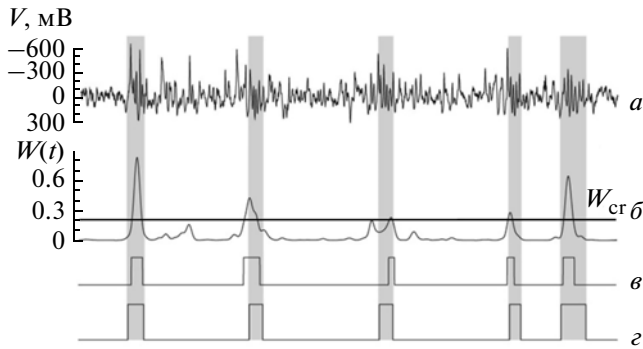


Рис. 2. Иллюстрация работы метода для автоматического выделения сонных веретен на ЭЭГ: отрезок ЭЭГ (а), усредненная энергия $W(t)$ НВП в частотном диапазоне 8–14 Гц (б) и результат работы метода автоматической разметки: разметка сонных веретен (в), а также ее сравнение с экспертной разметкой (д). Серым показаны моменты появления сонных веретен на сигнале ЭЭГ.

последовательными сонными веретенами на ЭЭГ и получены статистические распределения временных интервалов по длительности $N(L)$ [13].

Полученные распределения тестировали на соответствие степенному закону $N(L) = \beta L^\alpha$. В данном случае важную роль играет значение показателя α , поскольку $\alpha = -1.5$ соответствует системе с *on-off* перемежаемостью [14]. В ходе исследования рассчитывали среднеквадратическую ошибку ϵ между экспериментально полученными распределениями $N(L)$ с различными значениями шага ΔL и теоретическим степенным законом. Значение показателя α искали для каждого экспериментального животного путем перебора ΔL для минимизации среднеквадратической ошибки ϵ .

Было обнаружено, что ошибка минимальна для шага по времени $\Delta L \approx 5$ с, которому соответствует значение показателя $\alpha = -1.5$. На рис. 3 приведены экспериментально полученные распределения $N(L)$ для всех шести исследуемых животных (представлены точками), а также для сравнения построен теоретическое распределение $N(L) = \beta L^{-3/2}$. Как видно из рис. 3, при $L \approx 5$ экспериментальное распределение соответствует теоретическому с достаточно высокой точностью.

Ранее аналогичный результат был получен для пик-волновых разрядов в работе [13, 15], что позволяет заключить, что временная динамика пик-волновых разрядов и сонных веретен подчиняется единым закономерностям и описывается теорией *on-off*-перемежаемости, что подтверждает существование связи между ними.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 14-02-31235, 12-02-00221), финансовой поддержке Министерства образования и науки

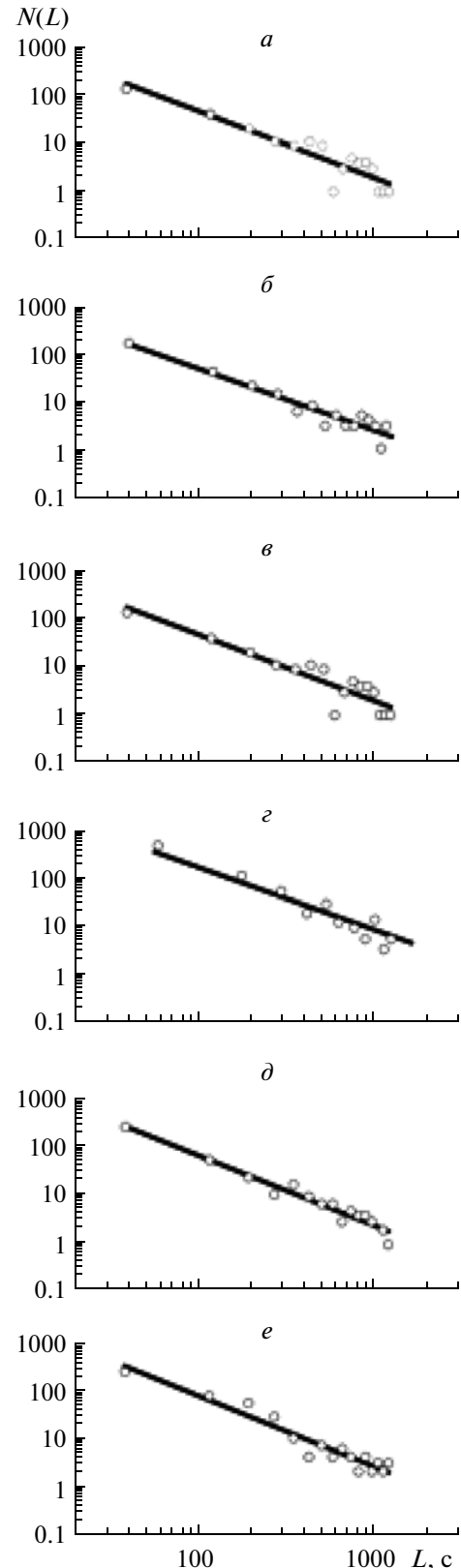


Рис. 3. Динамика появления осциляторных паттернов на ЭЭГ: статистические распределения временных интервалов по длительности $N(L)$ для сонных веретен для шести экспериментальных животных (АЕ).

РФ в рамках Государственного задания высшим учебным заведениям на 2014 год и плановый период 2015 и 2016 годов в части проведения научно-исследовательских работ и в рамках выполнения Государственного задания Минобрнауки России (задание № 3.23.2014/К и Проект 931 (СГТУ-146)), а также Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (конкурс “У.М.Н.И.К.”, договор № 0002038).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Buzsaki G., Draguhn A.* // Science. 2004. V. 304. P. 1926.
2. *Некоркин В.И.* // Успехи физ. наук. 2008. Т. 178. С. 313.
3. *Рабинович М.И., Мюезинолу М.К.* // Успехи физ. наук. 2010. Т. 180. С. 371.
4. *Niedermeyer E., Fernando L.S.* Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields. Lippincott Williams and Wilkins, 2004.
5. *Храмов А.Е., Ситникова Е.Ю., Павлов А.Н. и др.* Вейвлеты в нейродинамике и нейрофизиологии. М.: Физматлит, 2013.
6. *De Gennaro L., Ferrara M.* // Sleep Med. Rev. 2003. V. 7. P. 423.
7. *Kostopoulos G.* // Clin. Neurophysiol. 2000. V. 111. P. 27.
8. *Van Luijckelaar E.L.* // Acta Neurobiologiae Experimentalis. 1997. V. 57. P. 113.
9. *Короновский А.А., Храмов А.Е.* Непрерывный вейвлетный анализ и его приложения. М.: Физматлит, 2003.
10. *Van Luijckelaar G., Hramov A.E., Sitnikova E. et al.* // Clinical Neurophysiology. 2011. V. 122. P. 687.
11. *Sitnikova E., Hramov A.E., Koronovskii A.A. et al.* // J. Neurosci. Methods. 2009. V. 180. P. 304.
12. *Овчинников А.А., Храмов А.Е. и др.* // ЖТФ. 2011. Т. 81. С. 3.
13. *Sitnikova E., Hramov A.E. et al.* // Brain Res. 2012. V. 1436. P. 147.
14. *Heagy J.F., Platt N., Hammel S.M.* // Phys. Rev. E. 1994. V. 49. P. 1140.
15. *Грубов В.В., Ситникова Е.Ю., Короновский А.А., Павлов А.Н., Храмов А.Е.* // Изв. РАН. Сер. физическая. 2012. Т. 76. № 12. С. 1520; *Grubov V.V., Sitnikova E. Yu., Koronovskii A.A., Pavlov A.N., Hramov A.E.* // Bull. Russ. Acad. Sci. Physics. V. 76. № 12. P. 1361.