

УДК 537.86;577.35

РЕЖИМ ПЕРЕМЕЖАЕМОСТИ ПЕРЕМЕЖАЕМОСТЕЙ В ПОВЕДЕНИИ ХАРАКТЕРНЫХ ОСЦИЛЛЯТОРНЫХ ПАТТЕРНОВ НА ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЕ

© 2015 г. В. В. Грубов^{1,2}, Е. Ю. Ситникова³, А. А. Короновский¹, А. Е. Храмов^{1,2}

E-mail: vvgrubov@gmail.com

Проведено исследование временной динамики характерных осцилляторных паттернов на эпилептической ЭЭГ. Проведена автоматическая разметка сигналов ЭЭГ и проведен статистический анализ временных интервалов между осцилляторными паттернами на ЭЭГ. Обнаружена перемежаемость в динамике сонных веретен и пик-волновых разрядов, а также перемежаемость перемежаемостей в их совместной динамике.

DOI: 10.7868/S0367676515120182

В настоящее время большой интерес для исследователей представляют различные междисциплинарные задачи. Например, методы для анализа сложных колебательных систем, разработанные в радиофизике и нелинейной динамике, находят применение в различных других областях науки, в том числе в биологии, медицине, нейрофизиологии [1]. Данные методы оказываются особенно эффективными в исследованиях электрической активности головного мозга. Такая активность — это результат синхронной работы сложноорганизованных нейронных сетей, состоящих из огромного числа отдельных колебательных элементов — нейронов, а сложные колебательные системы традиционно являются предметом изучения в радиофизике и нелинейной динамике.

Методы получения информации о работе головного мозга, используемые в нейрофизиологии, преимущественно экспериментальные. Наибольший интерес среди таких методов представляют так называемые неинвазивные методы, т.е. не связанные с вживлением электродов и иного регистрирующего оборудования непосредственно в структуры мозга. Одним из самых распространенных методов, сочетающих относительную простоту использования и достаточно высокое частотно-временное разрешение, является за-

пись электроэнцефалограмм (ЭЭГ) [2]. ЭЭГ представляет собой усредненную сумму токов, генерируемых группой нейронов в области регистрирующего электрода, устанавливаемого на поверхности кожи головы. С точки зрения частотно-временного анализа сигналов, ЭЭГ — сложный сигнал экспериментальной природы с определенным набором частотных диапазонов (альфа, бета, гамма и т.д.). Доказано, что существует четкая корреляция между активностью на ЭЭГ в определенном частотном диапазоне (формированием осцилляторного паттерна) и функциональным состоянием организма [3]. Таким образом, важной задачей при изучении электрической активности головного мозга является исследование характерных осцилляторных паттернов на сигнале ЭЭГ. Особенно это актуально в случае с различными патологиями нервной системы, когда некоторые характерные осцилляторные паттерны выступают в роли биомаркеров того или иного заболевания.

Одна из распространенных и вызывающих интерес исследователей патологий — эпилепсия. Выделяют более 30 разновидностей эпилепсии, среди которых наиболее сложной для диагностики является абсанс-эпилепсия [4]. Абсанс-эпилепсия представляет собой неконвульсивную форму заболевания, она характеризуется спонтанными кратковременными выключениями сознания, из-за чего воспоминание о приступе отсутствует. С одной стороны, особенности абсанс-эпилепсии осложняют ее диагностику при помощи традиционных клинических методов; с другой стороны, приступ абсанс-эпилепсии сопровождается появлением на ЭЭГ характерного осцилляторного паттерна — пик-волнового разряда [4].

Пик-волновые разряды — специфические осцилляторные паттерны, характеризующиеся высокой амплитудой и характерной частотой 8–10 Гц.

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского”.

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.”.

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

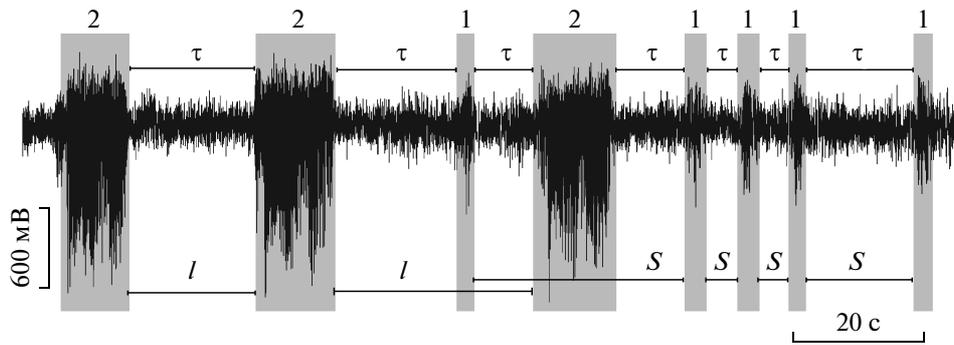


Рис. 1. Пример разметки ЭЭГ и выделения временных интервалов s и l между последовательными событиями на сигнале ЭЭГ для сонных веретен (1) и пик-волновых разрядов (2) соответственно, а также временные интервалы τ , рассматриваемые при совместном анализе сонных веретен и пик-волновых разрядов.

Данные колебания носят генерализованный характер, т.е. во время формирования пик-волнового разряда происходит вовлечение в синхронную активность практически всей таламо-кортикальной нейронной сети головного мозга. Однако таламо-кортикальная нейронная сеть способна генерировать и неэпилептическую активность, например сонные веретена – короткие (0.5–1.5 с) эпизоды колебаний с частотой 10–16 Гц и характерной веретенообразной формой [5]. Представляет значительный интерес выявление связи между патологической активностью нейронного ансамбля (пик-волновыми разрядами) и нормальными осцилляторными паттернами (сонными веретенами).

Цель настоящей работы – исследование сложной частотно-временной динамики характерных осцилляторных паттернов (пик-волновых разрядов и сонных веретен) для выявления возможной связи между данными паттернами. Исследования были проведены для 24-часовых записей ЭЭГ шести крыс линии WAG/Rij. Данные крысы имеют врожденную предрасположенность к абсанс-эпилепсии и являются одной из самых распространенных животных моделей абсанс-эпилепсии.

Для исследования сигналов ЭЭГ в настоящей работе было использовано непрерывное вейвлетное преобразование [6]. Вейвлетное преобразование представляет собой свертку исследуемого сигнала $x(t)$ (в данном случае сигнала ЭЭГ) и некоторого набора базисных функций $\varphi_{s,\tau}$:

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

Каждая функция из набора $\varphi_{s,\tau}$ может быть получена из одной функции φ_0 , называемой материнским вейвлетом:

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

где s – временной масштаб, τ – временной сдвиг вейвлетного преобразования, определяющий рас-

тяжение или сжатие материнской функции, $\varphi_0(\eta)$ – материнский вейвлет.

При использовании вейвлетного преобразования для анализа сигналов важен выбор соответствующего материнского вейвлета. На практике применяется множество различных материнских вейвлетов, адаптированных для решения различных задач. В настоящей работе был использован так называемый комплексный материнский морле-вейвлет, поскольку, как показывают исследования [7], он оптимален для частотно-временного анализа сигналов ЭЭГ

$$\varphi_0(\eta) = \pi^{-1/4} e^{j\omega_0\eta} e^{-\eta^2/2}. \quad (3)$$

На основе непрерывного вейвлетного преобразования был разработан метод для автоматического выделения характерных осцилляторных паттернов на эпилептической ЭЭГ [8]. Суть данного метода заключается в том, что для исследуемого временного ряда ЭЭГ выполняется непрерывное вейвлетное преобразование и рассчитывается энергия вейвлетного преобразования, затем энергия усредняется по характерному частотному диапазону (различному для разных типов осцилляторных паттернов); усредненная энергия сравнивается с некоторым экспериментально определяемым пороговым значением, при превышении этого значения регистрируется осцилляторный паттерн на ЭЭГ.

С помощью предложенного метода была проведена автоматическая разметка 24-часовых записей ЭЭГ крыс линии WAG/Rij и выделены сонные веретена и пик-волновые разряды на сигналах ЭЭГ. Полученные данные автоматической разметки были использованы для исследования временной динамики сонных веретен и пик-волновых разрядов и изучения закономерностей появления характерных осцилляторных паттернов на сигналах ЭЭГ. Пример автоматической разметки сигналов ЭЭГ проиллюстрирован на рис. 1, на котором представлен короткий отрезок ЭЭГ с автоматически выделенными сонными веретена-

ми (1) и пик-волновыми разрядами (2), а также временные интервалы s и l между последовательными осцилляторными паттернами.

Для исследования временной динамики характерных осцилляторных паттернов на ЭЭГ был проведен статистический анализ полученной автоматической разметки. Статистический анализ разметки характерных осцилляторных паттернов может помочь в исследовании режимов работы нейронных сетей головного мозга, порождающих данные осцилляторные паттерны. Известно, что эпилептические пик-волновые разряды являются результатом гиперсинхронизации нейронов в таламо-кортикальной сети [4]; предполагается, что формирование нормальной активности данной нейронной сети в виде сонных веретен также связано с установлением неких синхронных режимов. Таким образом, данные паттерны на сигнале ЭЭГ могут быть рассмотрены как короткие периоды синхронизации, разделенные длительными периодами несинхронной активности – фоновая ЭЭГ, различные артефакты, т.е. наблюдается так называемая перемежаемость [9]. Перемежаемость встречается в самых различных нелинейных колебательных системах, в том числе биологических, и заключается в неперiodическом переключении системы между так называемыми ламинарными и турбулентными фазами. В случае с сигналом ЭЭГ ламинарная фаза представлена в виде длительных периодов несинхронной фоновой активности, в то время как характерные осцилляторные паттерны представляют собой фазу синхронизации таламо-кортикальной сети головного мозга.

Для изучения закономерностей появления характерных осцилляторных паттернов на сигналах ЭЭГ был проведен статистический анализ временных интервалов (длительностей ламинарных фаз) между последовательными сонными веретенами и пик-волновыми разрядами на ЭЭГ (s и l соответственно). В ходе исследования были построены статистические распределения временных интервалов $N(s)$ и $N(l)$ для сонных веретен и пик-волновых разрядов соответственно.

Для выявления динамических режимов, возникающих в нейронной сети мозга, полученные экспериментальные распределения $N(s)$ и $N(l)$ тестировались на соответствие теоретическому степенному закону

$$N(l) = \beta l^\alpha. \quad (4)$$

В данном случае важную роль играет значение показателя степени α в степенном законе, поскольку различные значения α соответствуют различным динамическим режимам в исследуемой системе, в том числе различным видам перемежаемости. В частности, одним из таких режимов является on-off-перемежаемость [10], для которого $\alpha = -3/2$. Ряд исследователей сообщают о наличии on-off-перемежаемости в поведении

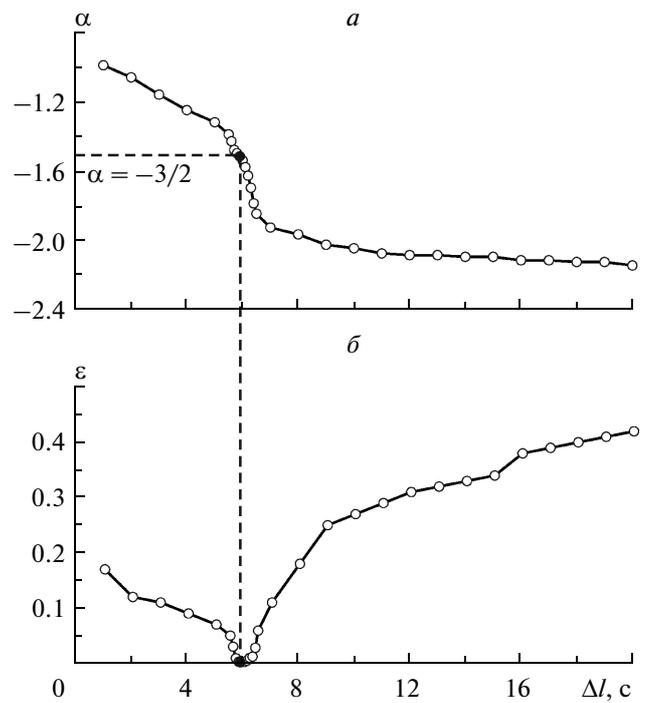


Рис. 2. Зависимость показателя степени α (а) и среднеквадратической ошибки ε (б) от значения выбранного шага по времени Δt для сонных веретен одного из экспериментальных животных; черными точками отмечены минимальное значение ошибки и соответствующее ему значение показателя степени α .

спонтанно возникающих осцилляторных паттернов на ЭЭГ крыс и человека [11], поэтому было выдвинуто предположение о том, что динамика поведения некоторых таламо-кортикальных паттернов (сонных веретен и пик-волновых разрядов) также может быть описана в рамках теории on-off-перемежаемости.

В ходе исследования экспериментально полученные распределения $N(s)$ и $N(l)$ строились для разных значений шага по времени Δs и Δl и сравнивались с теоретическим степенным законом $N(l) = \beta l^\alpha$, а также рассчитывалось значение среднеквадратической ошибки ε между ними. Значение показателя α в степенном законе искалось отдельно для каждого из исследуемых типов характерных осцилляторных паттернов у каждого из экспериментальных животных путем подбора такого значения шага по времени Δs и Δl , при котором значение среднеквадратической ошибки ε между экспериментальным распределением и теоретическим законом будет минимальным. На рис. 2 проиллюстрирована эта процедура; на рисунке представлены зависимости значения показателя степени α (а) и среднеквадратической ошибки ε (б) от шага по времени Δt для сонных веретен одного из исследуемых животных.

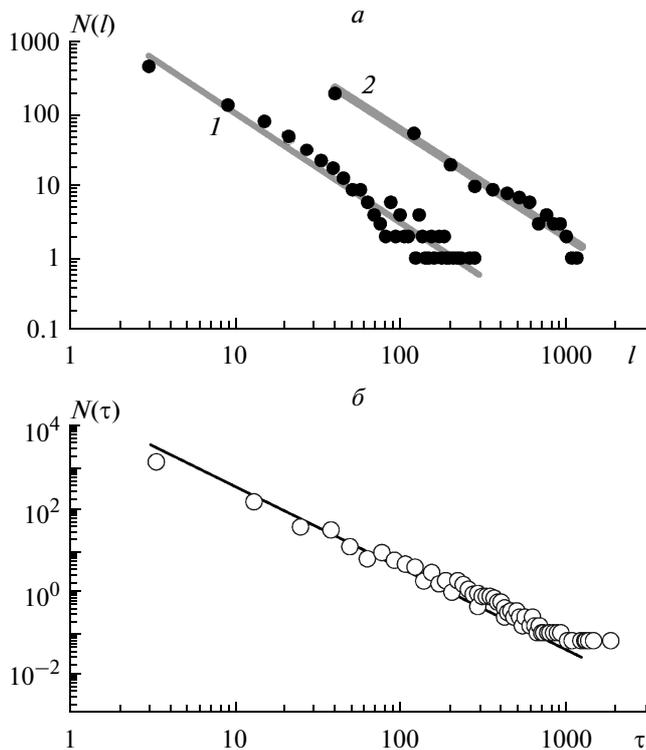


Рис. 3. Пример экспериментального и теоретического распределения $N(l)$ для одного из исследуемых животных в случае раздельного рассмотрения сонных веретен (1) и пик-волновых разрядов (2) (а) и совместного рассмотрения данных паттернов (б).

В ходе проведения исследований было обнаружено, что $\alpha = -3/2$ является оптимальным значением показателя степени в степенном законе для сонных веретен и пик-волновых разрядов у всех шести исследуемых экспериментальных животных, что соответствует режиму on-off-перемежаемости. На рис. 3а представлен пример экспериментально полученных распределений $N(l)$ (отмечены точками) для сонных веретен (1) и пик-волновых разрядов (2), а также соответствующие степенные законы с оптимальным значением показателя степени $\alpha = -3/2$ (отмечены серыми линиями) для одного из экспериментальных животных.

Таким образом, обнаружено сходство во временной динамике сонных веретен и пик-волновых разрядов, и эта динамика может быть описана в рамках теории on-off-перемежаемости. Кроме того, данные паттерны – результат синхронизации одной и той же таламо-кортикальной нейронной сети, они также сосуществуют на одних и тех же временных рядах сигналов ЭЭГ. Данные факты позволили выдвинуть предположение, что совместная динамика сонных веретен и пик-волновых разрядов на ЭЭГ может демонстрировать более сложные режимы, например перемежаемость перемежаемостей.

Обычно исследования режимов перемежаемости ограничиваются случаями, когда в системе присутствует только один тип перемежаемости, однако, как было обнаружено недавно, различные виды перемежаемости могут сосуществовать одновременно в системе, сменяя друг друга, что приводит к возникновению нового уровня организации временной динамики сложных нелинейных систем, называемого перемежаемостью перемежаемостей [12].

Перемежаемость перемежаемостей встречается в системах, где сосуществуют и сменяют друг друга два различных типа перемежаемости. Исследования показывают, что в системах с двумя сосуществующими перемежаемостями типа on-off значение показателя α в степенном законе составляет -2 и существует так называемая on-off – on-off-перемежаемость перемежаемостей.

В настоящей работе для исследования совместной временной динамики сонных веретен и пик-волновых разрядов была использована та же разметка сигналов ЭЭГ, что и раньше, только в данном случае автоматическая разметка этих двух типов паттернов анализировалась совместно (см. рис. 1, интервалы τ).

Как и в предыдущем случае, экспериментально полученные распределения $N(\tau)$ строились для разных значений шага по времени Δt и сравнивались с теоретическим степенным законом $N(\tau) = \beta \tau^\alpha$, а также рассчитывалось значение среднеквадратической ошибки ϵ между ними. На рис. 3б представлен пример экспериментально полученного распределения $N(\tau)$ (отмечено точками) для совместного рассмотрения сонных веретен и пик-волновых разрядов, а также соответствующий степенной закон (отмечен серой линией) для одного из экспериментальных животных. Как видно из рис. 3б, $\alpha = -2$ является оптимальным значением показателя степени. Это с достаточной точностью выполняется и для остальных исследованных крыс WAG/Rij, что подтверждает наличие режима on-off – on-off-перемежаемости перемежаемостей во временной динамике сонных веретен и пик-волновых разрядов на эпилептической ЭЭГ крыс WAG/Rij.

Результаты, полученные в настоящей работе, позволяют предположить глубокую связь в механизмах возникновения сонных веретен и пик-волновых разрядов, благодаря общности их временной динамики. Дальнейшие исследования в данной области интересны не только с точки зрения понимания процессов формирования и развития абсанс-эпилепсии, но открывается возможность для использования сонных веретен в диагностике абсанс-эпилепсии.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 15-02-00624 и 14-02-31235) и Фонда содей-

ствия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (конкурс “У.М.Н.И.К.”, № 0002038).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mosekilde E., Maistrenko Yu., Postnov D.E.* Chaotic synchronization, applications to living systems. Singapore: World Sci., 2002.
2. *Lopes da Silva F.H., Nunez P.L., Srinivasan K.* Electric fields of the brain: the neurophysics of EEG. Oxford: Univ. Press, 2006.
3. *Niedermeyer E., Fernando L.S.* Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields. Lippincott Williams and Wilkins, 2004.
4. *Kostopoulos G.* // Clin. Neurophysiol. 2000. V. 111. P. 27.
5. *Steriade M., Deschenes M.* // Brain Res. Rev. 1984. V. 8. P. 1.
6. *Daubechies I.* Ten lectures on wavelets, SIAM, Philadelphia, 1992.
7. *Sitnikova E.Yu., Hramov A.E., Grubov V.V., Koronovskii A.A.* // Brain Res. 2014. V. 1543. P. 290.
8. *Грубов В.В., Ситникова Е.Ю., Короновский А.А., Павлов А.Н., Храмов А.Е.* // Изв. РАН. Сер. физ. 2012. Т. 76. № 12. Вып. 76. С. 1520; *Grubov V.V., Sitnikova E.Yu., Koronovsky A.A., Pavlov A.N., Hramov A.E.* // Bull. Russ. Acad. Sci. Physics. 2012. V. 76. № 12. P. 1361.
9. *Berge P., Pomeau Y., Vidal C.* L'Ordre Dans Le Chaos. Paris: Hermann, 1988.
10. *Platt N., Spiegel E. A., Tresser C.* // Phys. Rev. Lett. 1993. V. 70. № 3. P. 279.
11. *Perez J.L.* // Eur. J. Neurosci. 1999. V. 11. P. 2571.
12. *Hramov A.E., Koronovskii A.A., Moskalenko O.I., Zhuravlev M.O., Ponomarenko V.I.* // Chaos. 2013. V. 23. 033129.