

РЕКОНСТРУКЦИЯ ОПЕРАТОРА ЭВОЛЮЦИИ КАК СПОСОБ АНАЛИЗА ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Ю.В. Яхно, Я.И. Мольков, Д.Н. Мухин, Е.М. Лоскутов, А.М. Фейгин

Предложен метод анализа электроэнцефалограмм, основанный на построении параметризованной стохастической модели (оператора эволюции) наблюдаемого процесса. Предложена функциональная форма оператора эволюции, описывающая как детерминированные, так и стохастические свойства исследуемого процесса. Параметры оператора эволюции реконструируются по экспериментальным данным с помощью Байесова подхода. Введены новые («быстрые») динамические переменные, учитывающие особенности электроэнцефалограммы и позволяющие построить оператор эволюции для ее участка протяженностью в несколько секунд. Меняющиеся с течением времени параметры этого оператора и амплитуда колебаний в электроэнцефалограмме образуют «медленные» переменные, описывающие изменения свойств колебаний на протяжении всей записи. С помощью введенных медленных переменных удастся выделить различные фазы электрической активности мозга и представить их в виде наглядной диаграммы, а также выявить изменения в характеристиках этих фаз. Предложенная методика успешно применена к решению конкретной физиологической задачи.

Ключевые слова: Электроэнцефалография, анализ временных рядов, реконструкция оператора эволюции.

Введение

Оценка параметров, характеризующих динамику сложных природных систем, является одной из актуальных задач современных исследований как фундаментального, так и прикладного характера. В частности, в современной физиологии большое внимание уделяется проблеме анализа сигналов электрической активности мозга, измеряемых методами электроэнцефалографии [1,2]. Получаемые таким образом сигналы (электроэнцефалограммы, ЭЭГ) широко используются как в клинической практике (например, для диагностики заболеваний), так и в исследовательской работе, поскольку, без сомнения, они отражают фундаментальные процессы, происходящие в мозге. Важной областью анализа ЭЭГ являются исследования эпилепсии (см. [1–3] и ссылки в них). В общем случае причины данной патологии, а также динамические механизмы начала, протекания и окончания эпилептических припадков до сих пор не известны [3]. При исследовании эпилепсии решающее значение приобретают методы выявления *количественных* изменений в экспериментальных данных и способы формализации этих изменений. В данной работе описывается подход

к выявлению изменений в электрической активности мозга при эпилепсии, основанный на реконструкции оператора эволюции динамической системы по сгенерированному ею временному ряду.

В общих чертах схема такой реконструкции выглядит следующим образом. Прежде всего, необходимо выбрать вид оператора эволюции, который должен наиболее полно отражать свойства исходной системы. Согласно развитому в последнее время подходу [4–6], для сложных природных систем, к которым, без сомнения, относится и мозг, наиболее адекватной формой оператора эволюции является модель в виде случайной динамической системы [6]. Далее такие модели мы будем называть стохастическими. Соответствующий им оператор эволюции в явном виде включает случайную компоненту («шум»). Как было показано в [6], удобным для реконструкции в этом случае является следующий вид оператора эволюции:

$$\mathbf{x}_{n+1} = \mathbf{D}(\mathbf{x}_n, \mu_{\text{det}}, n) + \mathbf{s}(\mathbf{x}_n, \mu_{\text{stoch}}, n) \cdot \xi_n. \quad (1)$$

Здесь вектор \mathbf{x}_n некоторой размерности d характеризует состояние системы в момент дискретного времени n ; \mathbf{D} есть детерминированная часть оператора эволюции, отвечающая за детерминированное изменение состояния системы со временем и зависящая кроме текущего состояния системы от набора параметров μ_{det} , а также, в общем случае, от дискретного времени; матрица \mathbf{s} размерности d есть стохастическая часть оператора эволюции, определяющая степень воздействия шума на динамику системы и зависящая от текущего состояния системы, набора параметров μ_{stoch} и, в общем случае, от времени; последовательность векторов $\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_n$ размерности d представляет собой белый гауссов шум с некоррелированными компонентами. В целом правая часть (1) представляет собой стохастический оператор эволюции системы. Шум в данной модели называется динамическим, так как влияет на состояние системы в последующие моменты времени. Измерительный шум всюду ниже предполагаем незначительным, то есть считаем, что измеряемые характеристики системы связаны с ее истинными состояниями \mathbf{x}_n детерминированным образом.

Запись оператора эволюции в данном виде позволяет учесть «открытость» природной системы. Детерминированная часть оператора эволюции воспроизводит наблюдаемую регулярную динамику, отвечающую диапазону временных масштабов, интересующему исследователя, а нерегулярность, вносимая как мелкомасштабными («быстрыми») внутренними факторами, так и неконтролируемыми (не измеряемыми) внешними воздействиями на систему, описывается стохастической частью оператора. Применение такого подхода для обработки сигналов ЭЭГ обусловлено чрезвычайной сложностью их состава, представляющего собой суммарную активность многих нейронов и нейронных ансамблей в коре мозга, подвергающихся постоянному и неконтролируемому воздействию со стороны подкорковых структур и остального мозга.

Для количественной оценки соответствия стохастической модели (1) наблюдаемым данным нами используется широко известный статистический (Байесов) подход к решению обратных задач [4–6]. С его помощью по имеющемуся экспериментальному временному ряду восстанавливаются распределения плотностей вероятностей свободных параметров модели и наиболее вероятные значения этих параметров (μ_{det} и μ_{stoch} в (1)). После нахождения этих характеристик на различных участках одного временного ряда можно определить, как со временем меняются свойства исходной системы. Как показано далее, с помощью данного подхода можно выявить интересующие исследователей изменения в сигнале, изучить его нелинейно-динамические свойства и сделать предположения об их фундаментальных причинах.

1. Постановка задачи

Исследуемый в данной работе тип эпилепсии – абсансная неконвульсивная эпилепсия, которая проявляется в ЭЭГ в виде спонтанно возникающих широко генерализованных (захватывающих большие участки коры мозга) пространственно-временных структур: так называемых пик-волновых разрядов [3, 7, 8]. Во время разряда происходит кратковременное нарушение сознания, могут возникать непроизвольные подергивания лицевых мышц, однако генерализованные судороги, как при других типах эпилепсии, не наблюдаются. В качестве исходных данных для анализа нами были использованы записи ЭЭГ крыс, генетически предрасположенных к абсансной эпилепсии (см. подробнее раздел 6). Пик-волновые разряды в ЭЭГ у крыс возникают до нескольких десятков раз в час [9], длятся от одной до нескольких секунд и проявляются в виде четко различимых осцилляций электрического потенциала мозга, регистрируемого вживленным электродом (рис. 1). Эти осцилляции выделяются характерной формой, большой амплитудой, относительно стабильной частотой на фоне гораздо менее выраженных осцилляций потенциала мозга в покое.

Воздействие медикаментов на состояние подопытных животных изучается по изменениям, происходящим в их ЭЭГ. При этом нередко основное внимание уделяется частоте возникновения и продолжительности разрядов, а также качественным особенностям изменения их формы [9].

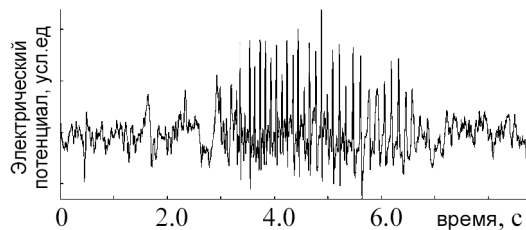


Рис. 1. Фрагмент ЭЭГ крысы, генетически предрасположенной к абсансной эпилепсии (электрический потенциал коры мозга, регистрируемый электродом в исследуемой области коры). Приблизительно с 3 по 7 секунду происходит пик-волновой разряд

Задачей данного исследования являлось построение оператора эволюции, который *количественно* описывал бы динамику регистрируемого электрического потенциала на протяжении *всей* записи (кроме участков измерительного шума, см. подробнее раздел 6). Для демонстрации возможностей этого оператора эволюции мы рассмотрели прикладную задачу выявления и формализации изменений в сигнале ЭЭГ, вызванных введением медикаментов, по изменению наиболее вероятных значений параметров.

2. Амплитудно-фазовые координаты

Для того чтобы реконструировать оператор эволюции системы в виде (1), необходимо (применяя специальные методики [10] или из априорных соображений) выбрать его размерность, а также конкретную функциональную форму его частей D и s . Этот выбор существенно зависит от временного масштаба процессов, которые должен воспроизводить оператор, а также от требуемой степени детализированности этого воспроизведения. Для данной задачи интересующий нас временной масштаб определяется периодом осцилляций электрического потенциала во время пик-волновых разрядов (см. рис. 1).

Для определения необходимой размерности оператора эволюции системы в теории анализа временных рядов [10] существуют стандартные методы (например, «метод фальшивых соседей», определение корреляционной размерности). Однако

эти методы применимы только для относительно слабо зашумленных рядов, что в нашем случае заведомо не выполняется. Поэтому размерность оператора эволюции должна выбираться из априорных соображений.

Стандартная схема реконструкции по скалярному временному ряду включает в себя увеличение размерности исходного ряда с помощью теоремы Такенса [11]. При этом в качестве дополнительных координат используются значения той же переменной, смещенные по времени на некоторую величину (так называемые «запаздывающие переменные»). В результате из одномерного процесса $u(t_n) \in \mathbb{R}^1$ получаются векторы $\mathbf{u}(t_n) = \{u(t_n), u(t_n - \tau_1), \dots, u(t_n - \tau_{d-1})\} \in \mathbb{R}^d$, образующие новый (векторный) ряд. Однако в нашем случае применить этот подход «напрямую» не представляется возможным из-за двух существенных особенностей исходного временного ряда. Одна из них – существенная нелинейность осцилляций, выражающаяся в наличии высоких узких пиков, вторая проявляется в наличии протяженных (по сравнению с длительностями узких пиков) нерегулярных («шумовых») изменений в интервале между осцилляциями. Данные особенности сигнала приводят, прежде всего, к тому, что построенный ряд более высокой размерности содержит шумовую составляющую порядка динамического диапазона изменения переменной. Кроме того, использование запаздывающих переменных приведет в рассматриваемой ситуации к заведомо высокой размерности модели, адекватной реконструируемой системе, что в условиях ограниченного объема данных является нежелательным.

Для преодоления вышеописанных трудностей необходимо перейти к некоторым новым координатам имеющегося процесса, для которых может быть корректно решена задача реконструкции оператора эволюции. При этом необходимо, чтобы оператор эволюции системы мог воспроизводить наблюдаемые в эксперименте осцилляции электрического потенциала как во время разрядов, так и при их отсутствии, имея как можно меньшую размерность. Эту задачу удастся решить, если явно учесть, что рассматриваемый процесс является колебательным, и перейти к описанию сигнала в терминах амплитуды и фазы. Для этого в первую очередь необходимо преобразовать исходный временной ряд в ряд отсчетов амплитуды и ряд отсчетов фазы.

Следует отметить, что существенная мультимасштабность наблюдаемых осцилляций не позволяет применять для извлечения информации об амплитуде и фазе процесса по имеющейся его реализации часто используемое преобразование Гильберта [12]. Более сложные методы введения фазы сигнала (такие как метод эмпирических мод [13]), рассматривающие эту проблему в общем виде, являются, с точки зрения поставленной задачи (единообразное воспроизведение как высоких узких пиков во время пик-волновых разрядов, так и колебаний с другими временными масштабами, формирующих ЭЭГ), слишком громоздкими, сложными в адаптации и требующими существенных вычислительных ресурсов.

Для того чтобы выделить из исходного ряда амплитуду и фазу, удовлетворяющие вышеперечисленным требованиям в рассматриваемом случае ЭЭГ при эпилепсии, нами предложен следующий относительно простой алгоритм. На первом этапе выделяются верхняя и нижняя огибающая анализируемого сигнала. Для этого сначала в ряду отыскиваются все значения, максимальные в некоторой своей окрестности по времени (размер окрестности порядка половины периода колебаний потенциала во время пик-волнового разряда). Данный алгоритм выделяет большинство вершин

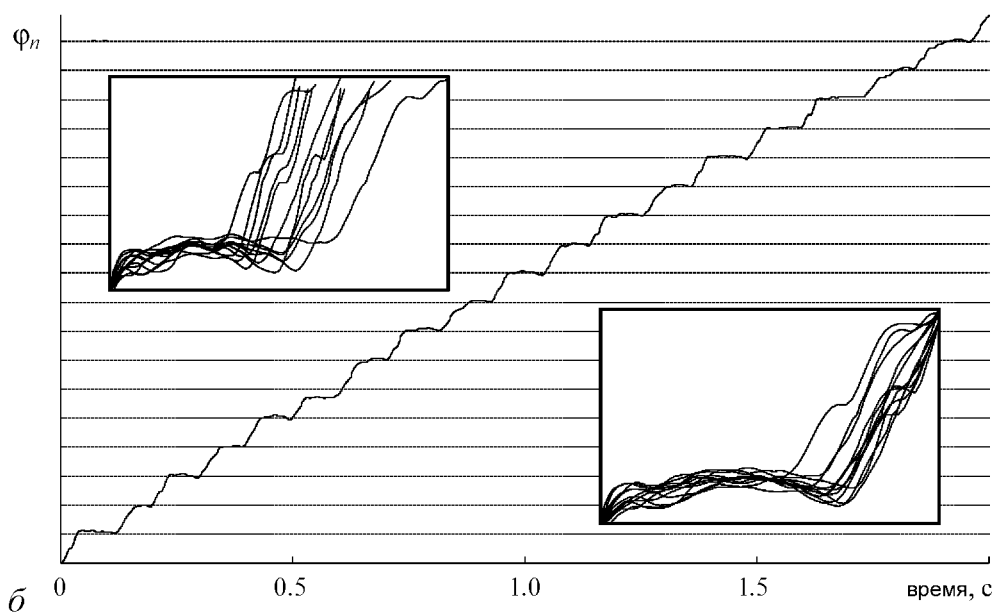
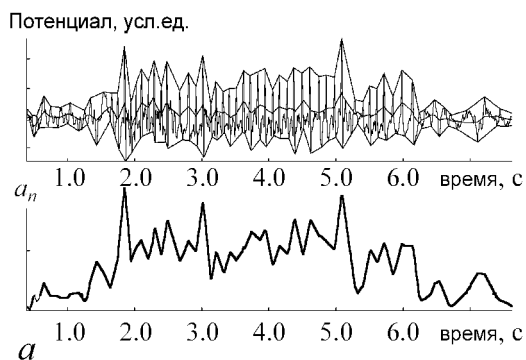
узких пиков, из которых состоит разряд, и достаточно уединенные максимумы колебаний потенциала в отсутствие разрядов. Стоит отметить, что некоторое число пиков в пик-волновых разрядах может выделяться неправильно, однако оценки показывают, что доля неправильно выделенных пиков менее 5%, а их наличие не влияет на результат статистически значимо. Далее находятся минимумы осцилляций, как точки с минимальным абсолютным значением между двумя соседними максимумами. Полученные точки максимумов и минимумов колебаний являются опорными точками для верхней и нижней огибающих сигнала, соответственно. Для того чтобы определить значения огибающих в каждой точке ряда, мы предполагаем зависимости огибающих от времени медленными, и аппроксимируем эту зависимость кусочно-линейной функцией: соседние точки максимумов или минимумов соединяются отрезком прямой. Существует небольшой процент точек в сигнале, которые оказываются вне интервала между верхней и нижней огибающими. В этом случае значения соответствующей огибающей в данных точках корректируются таким образом, чтобы они совпадали с сигналом.

Получив кусочно-линейные ряды $\mathbf{u}^{\max} = \{u_n^{\max}\}_{n=1}^N$ для верхней и $\mathbf{u}^{\min} = \{u_n^{\min}\}_{n=1}^N$ для нижней огибающей, обработанный с их помощью исходный сигнал $\mathbf{u} = \{u_n\}_{n=1}^N$ можно разложить на три независимых составляющих: среднее значение, амплитуду и фазу. Члены рядов для среднего значения и амплитуды сигнала вычисляются, соответственно, по формулам $c_n = (u_n^{\max} + u_n^{\min})/2$ и $a_n = (u_n^{\max} - u_n^{\min})/2$. Для того чтобы найти значения ряда для фазы колебаний, используем априорное предположение о том, что данный процесс является «мгновенно-гармоническим», а все нелинейные и мультимасштабные эффекты определяются его фазой: $u_n = a_n \cos(\varphi_n) + c_n$. Отсюда значения фазы определяются формулой $\varphi_n = \text{Arccos}((u_n - c_n)/a_n)$, где нужная ветвь функции Arccos выбирается в зависимости от того, на каком участке колебаний (возрастающем или убывающем) находится текущая точка u_n (это легко определить с помощью выделенных ранее максимумов и минимумов сигнала).

Ступенчатый характер зависимости фазы от времени во время пик-волнового разряда является прямым отражением нелинейности (или мультимасштабности) наблюдаемых колебаний. По построению, амплитуда во время разряда меняется медленно, она не описывает форму отдельных колебаний, а только изменение их свойств от периода к периоду. Фактически, вся информация о форме отдельных осцилляций по построению переносится в зависимость фазы от времени. В случае идеальной синусоиды выделенная таким образом фаза имела бы линейную зависимость от времени. В случае колебаний, наблюдаемых в реальном пик-волновом разряде (узкие уединенные пики) фаза меняется быстро там, где меняется быстро мгновенный потенциал (возрастающий и спадающий участки пика образуют почти вертикальный скачок фазы вверх). Там, где потенциал меняется медленно (между пиками) фаза тоже меняется медленно (на зависимости фазы образуется плато, привязанное к $\text{const} + 2\pi n$ по построению). Данная динамика фазы является прямым отражением фундаментального факта генерации системой во время пик-волнового разряда двух несоизмеримых временных масштабов. Таким образом, из трех получившихся в результате обработки рядов наибольшая информация о нелинейных свойствах осцилляций в сигнале содержится в ряде для фазы. На основании этого ряда можно построить низкоразмерную модель оператора эволюции системы, используя разработанный ранее для общих случаев подход [6].

Как видно из верхней врезки на рис. 2, б, наиболее заметной особенностью динамики фазы является нерегулярная продолжительность ее периодических изменений. Причем в некотором «собственном времени» каждого периода (нижняя врезка на рис. 2, б) профили роста фазы совпадают очень хорошо. Это говорит о том, что колебания во время пик-волновых разрядов достаточно хорошо детерминированы, но, как отмечалось ранее, есть существенная девиация в их периоде. Анализ ряда фазы (в отличие от анализа мгновенных значений напряжения) позволяет учесть эту девиацию корректно. Действительно, каждый узкий пик в пик-волновом разряде существенно меняет абсолютное значение фазы (рис. 2, б), а значение напряжения остается на прежнем уровне (см. рис. 1, рис. 2, а). Таким образом, модель эволюции фазы воспроизводит не только форму, но и число колебаний в пик-волновом разряде. В свою очередь, при описании колебаний через мгновенное напряжение существует множество примерно равноценных вариантов, в которых один или несколько пиков не воспроизводятся (иными словами, задача становится некорректной).

Рис. 2. а – Иллюстрация выделения амплитуды и фазы в ряду. На верхней части графика обозначены выделенные верхняя и нижняя огибающие, а также средняя составляющая сигнала. На нижней части графика представлен получившийся ряд для амплитуды сигнала. б – Общий вид полученного ряда для фазы колебаний во время пик-волнового разряда (расстояние между соседними отметками по оси ординат равно 2π). Как видно из графика, полученная зависимость имеет «ступенчатый» характер. Верхняя врезка: несколько наложенных друг на друга последовательных периодов изменения фазы, смещенных в начале периода. Нижняя врезка: те же периоды, растянутые таким образом, чтобы иметь одинаковую продолжительность



3. Мелкомасштабная фазовая модель

Поскольку синтезируемая нами модель должна воспроизводить наименьший из интересующих нас масштабов – отдельные колебания потенциала, будем называть ее мелкомасштабной.

Извлеченная из ЭЭГ описанным выше способом (см. рис. 2) зависимость фазы от времени с достаточной точностью может быть описана одномерным точечным отображением

$$\tilde{\varphi}_{n+m} = \varphi_n + m \cdot dt (\lambda - \cos(\varphi_n - \varphi^0)) + \sigma \xi_n = D(\varphi_n, \mu_{\text{det}}) + s \xi_n, \quad (2)$$

где $\tilde{\varphi}_{n+m}$ – генерируемое оператором эволюции системы значение фазы через m временных отсчетов от текущего отсчета n ; φ_n – текущее значение фазы в исходном ряде; $dt > 0$, $\lambda > 1$ и φ^0 – свободные параметры детерминированной части оператора эволюции; σ – свободный параметр стохастической части оператора эволюции; $\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_n$ – белый гауссов шум. В соответствии с используемым нами подходом, не воспроизводимые детерминированной частью модели (2) особенности поведения исходной системы описываются статистически (стохастическую часть для этого оказывается достаточным задать в простейшем виде). Таким образом, в обозначениях (1): $\mu_{\text{det}} = \{dt, \lambda, \varphi^0\}$, $\mu_{\text{stoch}} = \{\sigma\}$. Необходимо отметить, что параметр m в (2) может оказывать существенное влияние на оптимальные (отвечающие максимуму плотности вероятности) значения прочих параметров и качество воспроизведения моделью исходного ряда. Выбор его оптимального значения может быть рассмотрен в виде отдельной задачи. В данной работе этот параметр был фиксирован и равнялся 15, что составляет примерно четверть среднего периода колебаний потенциала в пик-волновом разряде.

Для завершения реконструкции оператора эволюции по экспериментальным данным необходимо, как уже отмечалось, построить многомерное распределение вероятности в пространстве параметров этого оператора (то есть записать теорему Байеса для рассматриваемой модели вида (1)). Общий случай такого распределения, рассмотренный в [6], может быть упрощен и для данной задачи представлен в следующем виде:

$$P_{\text{posterior}}(\mu_{\text{det}}, \mu_{\text{stoch}} | \{\varphi_n\}_{n=1}^N) \propto P_{\text{prior}}(\mu_{\text{det}}, \mu_{\text{stoch}}) \frac{1}{\sigma^{N-m}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} \sum_{n=1}^{N-m} \frac{(\varphi_{n+m} - D(\varphi_n, \mu_{\text{det}}))^2}{\sigma^2} \right\}. \quad (3)$$

Здесь $P_{\text{posterior}}(\mu_{\text{det}}, \mu_{\text{stoch}} | \{\varphi_n\}_{n=1}^N)$ – апостериорная вероятность того, что экспериментальный ряд $\{\varphi_n\}_{n=1}^N$ был сгенерирован системой (2) при текущих параметрах μ_{det} и μ_{stoch} ; $P_{\text{prior}}(\mu_{\text{det}}, \mu_{\text{stoch}})$ определяет априорные ограничения на параметры оператора; остальные обозначения те же, что и в (1), (2). В нашем случае априорная информация о параметрах оператора заранее не известна, поэтому $P_{\text{prior}}(\mu_{\text{det}}, \mu_{\text{stoch}})$ следует считать постоянной на всем физически обоснованном диапазоне изменения параметров, и соответствующий множитель в (3) можно опустить. Благодаря достаточно простому виду модели (2), задачу поиска максимума функции (3) (наиболее вероятных значений параметров dt, λ, φ^0 и σ) в данном случае удастся решить аналитически.

Стоит отдельно отметить, что предлагаемая модель изменения фазы (2) не является универсальной, то есть существует неустранимое с помощью подбора значений параметров отличие сгенерированного ряда значений от наблюдаемого. В связи с этим возникает вопрос об адекватности данной модели исследуемой системе. Ответ на этот вопрос зависит от определения степени адекватности модели, которое, в свою очередь, зависит от цели моделирования. Достаточно очевидно, например, что при построении прогностических моделей сложных природных систем (с малым количеством априорной информации об их динамике) максимально точное воспроизведение моделью наблюдаемого временного ряда не может служить мерой ее адекватности. Искомой количественной мерой адекватности модели в данном случае может служить величина апостериорной плотности вероятности (3) (ее вид в общем случае приведен в [6]) при оптимальных значениях параметров модели. В общем случае регулярных методов нахождения функциональной формы модели, полностью адекватной исследуемой системе, не существует. Поэтому под «адекватностью модели исследуемой системе» мы будем понимать способность модели воспроизводить интересующие исследователя свойства сигнала (в рассматриваемой нами задаче к ним относятся число колебаний и многомасштабность пиков в пик-волновых разрядах, см. подробнее раздел 2). В этом смысле предлагаемая модель (2) адекватна ряду фазы, извлеченному из ЭЭГ при эпилепсии.

«Неуниверсальность» модели приводит к тому, что в действительности значения шума ξ_n в (2) становятся коррелированными. Следовательно, полученная в этом предположении формула апостериорной плотности вероятности (3) становится верной лишь приближенно. Однако оптимальные значения параметров модели, полученные при помощи формулы (3), при этом практически не меняются, так как отражают те свойства сигнала, которые модель (2) описывает хорошо (см. раздел 4.).

Как уже упоминалось во Введении, для выявления заранее не известных изменений в динамике сигнала ЭЭГ, вызванных медикаментами, нужно обрабатывать отдельные участки записи и получать для каждого из них свое распределение параметров модели (2). Таким образом, распределение параметров (3) становится характеристикой осцилляций на выбранном участке записи. В первом приближении это распределение можно характеризовать координатами его максимума: наиболее вероятными значениями параметров dt^* , λ^* , φ^{0*} и σ^* . В результате каждому обрабатываемому участку ЭЭГ ставится в соответствие набор из 4 параметров, характеризующих динамику ЭЭГ на этом участке. Будем называть эту процедуру «обучением» модели на текущем участке записи.

4. Медленные переменные: «синхронность» и усредненная амплитуда

Как уже было сказано, для того чтобы более детально проследить за изменениями характеристик ЭЭГ под действием лекарств, необходимо обрабатывать ее всю, не выделяя отдельно пик-волновые разряды. В то же время, модель (2) предполагает, что на участке записи, на котором восстанавливается распределение ее параметров, характеристики исследуемого сигнала стационарны. Для того чтобы описать «медленную» динамику всей записи ЭЭГ с помощью мелкомасштабной фазовой модели (2), мы обрабатывали ЭЭГ скользящим окном, считая процесс в пределах окна стационарным. Известно, что среднее время стационарности сигнала ЭЭГ –

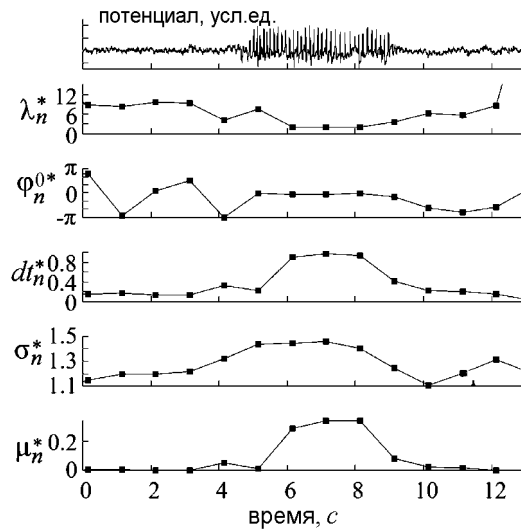


Рис. 3. Изменения параметров фазовой модели при возникновении пик-волновых разрядов в ЭЭГ. На верхнем графике представлен сигнал, по которому обучалась модель. Обучение происходило на отрезках сигнала, равных двум секундам с шагом 1 секунда (скользящее окно). На нижних графиках приведены полученные параметры модели, соответствующие каждому из отрезков

пик-волновых разрядов (рис. 3). Как видно из рисунка, значение введенного безразмерного параметра μ_n^* сильнее реагирует на появление разряда в ЭЭГ, чем параметры фазовой модели. Уменьшение λ_n^* во время пик-волнового разряда отражает характерную мультимасштабную форму колебаний внутри разряда (узкие пики); параметр φ_n^{0*} в этом интервале времени стабилизируется около некоторого постоянного значения, что свидетельствует о регулярности этих колебаний; увеличение dt_n^* означает уменьшение характерного периода колебаний; параметр σ_n^* возрастает во время пик-волнового разряда, однако может испытывать заметные вариации и вне его (динамика этого параметра существенно зависит от m в (2) и в данной работе подробно не рассматривается). Так как во время пик-волнового разряда большинство клеток, как известно [3], работают синхронно и отдельные колебания их электрического потенциала складываются в фазе, будем в дальнейшем называть комбинацию параметров (4) мерой «синхронности» активности отдельных нейронов или «синхронностью».

Последующий анализ ряда μ_n^* показал, что одного этого ряда также недостаточно для характеристики происходящих в ЭЭГ процессов с достаточной степенью точности. Необходимо добавить еще, по крайней мере, одну переменную для идентификации происходящих в ЭЭГ процессов. Оказывается, что в качестве второй макромасштабной (или «медленной») переменной может быть использована усредненная по такому же скользящему окну, как и при использовании фазовой модели, амплитуда сигнала

$$x_n = \frac{1}{M} \sum_{i=k}^{k+M-1} a_i, \quad (5)$$

где M – ширина скользящего окна, а k – его текущая позиция в ряде. Сама по се-

порядка нескольких секунд [14]. В нашей обработке размер скользящего окна равнялся 2 секундам, а его шаг – 1 секунде. Для каждого такого окна находились наиболее вероятные значения параметров dt_n^* , λ_n^* , φ_n^{0*} и σ_n^* , локально характеризующие колебания, происходящие на соответствующем небольшом участке ЭЭГ.

В результате такой обработки получается новый ряд значений параметров dt_n^* , λ_n^* , φ_n^{0*} и σ_n^* , меняющихся непрерывно на протяжении всей записи. Мы исследовали следующую безразмерную комбинацию трех параметров из этого набора:

$$\mu_n^* = \frac{dt_n^*}{\lambda_n^* \sigma_n^*}. \quad (4)$$

Выбор вида этой комбинации обусловлен изменением входящих в нее параметров при возникновении пик-

бе эта переменная также не может охарактеризовать ЭЭГ с достаточной точностью: амплитуды совершенно различных по своей природе колебаний могут совпадать и, более того, амплитуды колебаний в тех или иных режимах сильно варьируются от особи к особи, а также чувствительны к конкретным особенностям установки датчиков. Однако, как демонстрируется ниже, в фазовом пространстве переменных (x, μ^*) действие медикаментов на динамику ЭЭГ можно обнаружить статистически достоверно.

5. Фазовая плоскость ЭЭГ в медленных переменных. Способ анализа воздействия медикаментов

Разные режимы колебаний, демонстрируемые исследуемой системой и различаемые физиологами, в новых переменных (x_n, μ_n^*) проявляются в виде различных областей локализации изображающих точек в фазовом пространстве (x, μ^*) . На рис. 4 приведен пример облака фазовых состояний системы (x_n, μ_n^*) , полученного с помощью обработки скользящим окном *всей* записи ЭЭГ для одной из крыс.

Представленное на рисунке облако можно условно разделить на три области: область малых x и μ^* соответствует низкоамплитудной (десинхронизованной) ЭЭГ во время бодрствования (большая часть записи); область со средними значениями x и значениями μ^* от малого до среднего соответствует различным промежуточным процессам (прежде всего, синхронизации ЭЭГ во время сна [15]); область больших значений x и μ^* , главным образом, соответствует патологическим, гиперсинхронизованным, колебаниям в ЭЭГ – пик-волновым разрядам (см. рис. 1).

Различия в динамике ЭЭГ до и после введения медикаментов становятся очевидными, если наложить друг на друга два облака фазовых состояний для одной и той же крысы, характеризующие периоды до и после введения медикаментов. На рис. 5 изображены два таких облака для той же крысы, что и на рис. 4.

Как видно из рисунка, область распределения, соответствующая пик-волновым разрядам, изменила свое положение в фазовом пространстве. Поскольку природа введенных переменных x и μ^* различна (и изменения, которые могут происходить в этих характеристиках, могут быть не связаны между собой), рассмотрим, как меняется положение области пик-волновых разрядов по каждой из координат *отдельно*. Для этого введем в рассмотрение множество X_b , содержащее координаты x всех точек диаграммы, соответствующих участку ЭЭГ до введения медикаментов, и множество X_a , содержащее координату x всех точек после введения медикаментов. Аналогично введем множества Z_b и Z_a , отвечающие координатам μ^* точек до и после введения медикаментов, соответственно. Включим в эти множества только те точки, которые на диаграмме находятся в области, отвечающей разрядам. Таким образом минимизируется влияние на результат различных посторонних факторов (например, количество времени, проведенного крысой в состоянии сна), которые меняют распределение точек в других частях диаграммы. Соответствующая эпилептическим разрядам часть выделялась из получившихся облаков вручную (см. рис. 5).

Таким образом, задача сводится к сравнению множеств X_b и X_a и множеств Z_b и Z_a попарно. Для проверки статистической значимости, а также направленности изменений в характеристиках данных множеств мы ввели следующие простые величины, показывающие относительное смещение среднего значения проекций точек на оси x и μ^* до и после введения медикаментов:

$$\chi_x = \frac{m_b^x - m_a^x}{\sigma_b^x + \sigma_a^x}; \quad \chi_z = \frac{m_b^z - m_a^z}{\sigma_b^z + \sigma_a^z}. \quad (6)$$

Здесь $m_{b,a}^x$ и $m_{b,a}^z$ – средние значения множеств $X_{b,a}$ и $Z_{b,a}$, соответственно; параметры $\sigma_{b,a}^x$ и $\sigma_{b,a}^z$ равны, соответственно, среднеквадратическому отклонению множеств $X_{b,a}$ и $Z_{b,a}$. Таким образом, если величина χ_{μ} по модулю больше некоторого заранее выбранного числа k , то среднее значение параметра μ (средняя амплитуда или «синхронность») при введении медикаментов «сдвигается» по оси μ достаточно для того, чтобы считать этот сдвиг статистически достоверным. Число k , фактически, характеризует площадь взаимного перекрытия двух распределений, задавая, таким образом, допустимый уровень ошибки в утверждении о различии двух измеряемых величин. Конкретное ее значение выбирается исследователем. В нашем случае приемлемый уровень ошибки порядка 3% обеспечивает $k \simeq 2$. Знак величины χ_{μ} отвечает за направление этого сдвига.

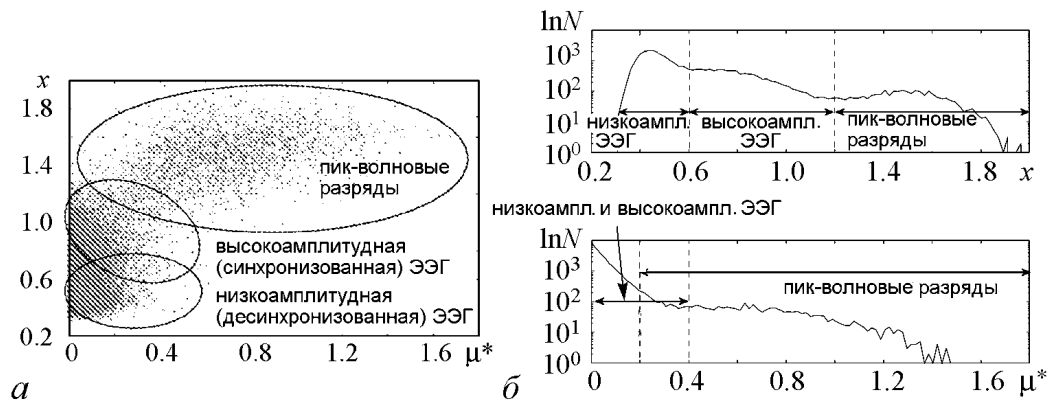


Рис. 4. Облако фазовых состояний, полученное для одной из крыс. *a* – Вид на фазовой плоскости. Отмечены примерные области низкоамплитудной ЭЭГ во время бодрствования, высокоамплитудной ЭЭГ (главным образом, во время сна) и пик-волновых разрядов. *б* – Распределения числа точек по осям (логарифм числа точек, попавших в элементарный интервал по соответствующей переменной)

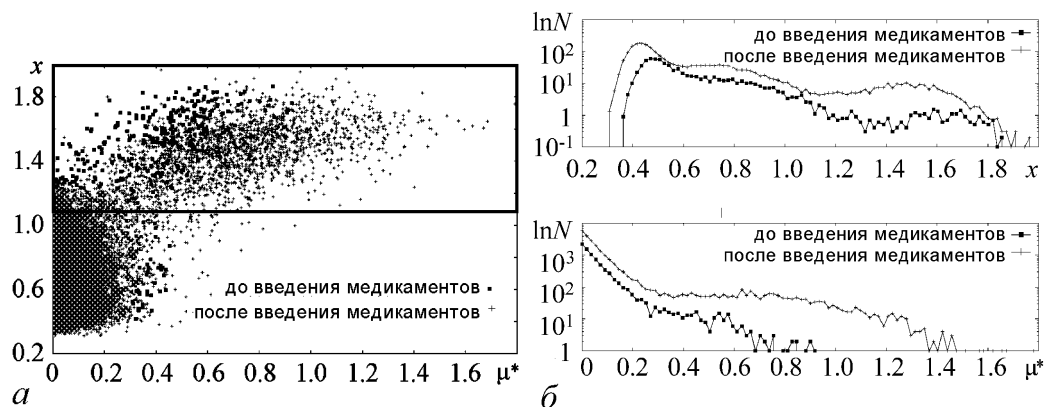


Рис. 5. Сравнение двух облаков фазовых состояний ЭЭГ: до и после введения медикаментов. *a* – Фазовая плоскость. Черным прямоугольником обозначена выделенная вручную область для дальнейшего формализованного исследования только изменений в разрядах. *б* – Распределения числа точек по осям

6. Обрабатываемые данные и результаты исследования

В качестве данных для демонстрации возможностей предлагаемого оператора эволюции (2) и вспомогательного метода анализа ЭЭГ, описанного в разделе 5, мы использовали результаты экспериментов, проведенных доктором С. М. van Rijn [16]. Во время экспериментов у свободно перемещающихся крыс записывалась электрическая активность в различных областях головного мозга.

Нами были исследованы записи активности в лобной и теменной областях, так как там эпилептические разряды выражены наиболее сильно. Эксперимент включал в себя сначала фоновую запись ЭЭГ у крыс в течение 2 часов без какого-либо вмешательства, затем крысам вводился тот или иной медикамент, и запись продолжалась еще порядка 6 часов. Частота дискретизации сигнала составляла 512 отсчетов в секунду. Кроме участков, непосредственно отражающих активность исследуемого объекта (участка коры мозга), в записи в значительном количестве присутствовали интервалы «нефизиологического» изменения регистрируемого потенциала, обусловленного особенностями постановки эксперимента и используемого оборудования. Подобные участки были предварительно размечены вручную, а результаты их обработки скользящим окном исключены из анализа.

Нами были исследованы эксперименты с тремя типами медикаментов: «(R)-(+)-WIN 55,212-2» (агонист каннабиноидных рецепторов CB_1), «AM 251» (антагонист/обратный агонист каннабиноидных рецепторов CB_1), а также с контрольным введением растворителя, использовавшегося для введения данных медикаментов (далее, соответственно, агонист, антагонист и раствор). Полная информация о проведенном эксперименте содержится в [16]. Для каждого из этих препаратов исследовались две дозы: большая (12 мг/кг для агониста и антагониста и 4 мл/кг для раствора) и малая или пороговая (3 мг/кг для агониста и антагониста и 2 мл/кг для раствора). Результаты обработки этих данных вышеизложенным методом представлены в таблице и на рис. 6.

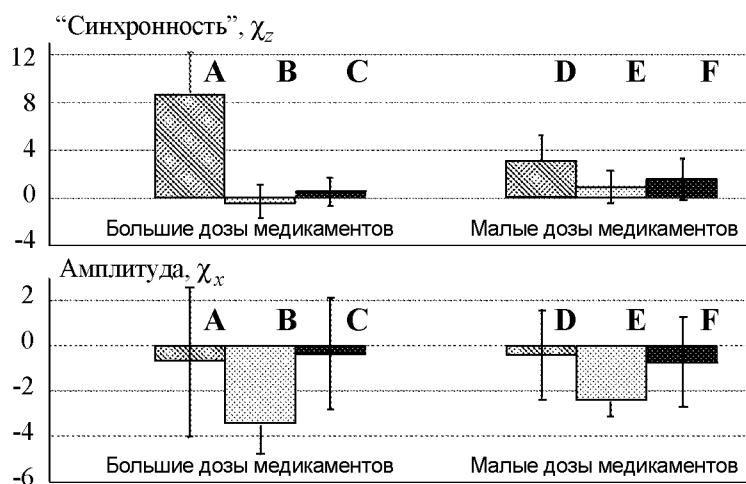


Рис. 6. Результаты обработки ЭЭГ крыс: изменения средних «синхронности» и амплитуды (6) в пиковых разрядах после введения медикаментов. На графиках приведены усредненные данные по 6 группам записей в зависимости от величины дозы и типа медикамента (см. подробнее таблицу)

Для проверки статистической значимости выявленных изменений в группах записей мы использовали t-критерий Стьюдента [17]: проверялась гипотеза о равенстве нулю среднего значения χ_z или χ_x в той или иной группе (p – вероятность того, что эта гипотеза верна). Необходимо отметить, что все результаты t-критерия Стьюдента получены в предположении, что распределение исследуемых величин в каждой выборке гауссово. Как видно из верхнего левого графика на рис. 6, при введении большой (12 мг/кг) дозы агониста у исследованной группы крыс наблюдается статистически достоверное изменение средней «синхронности» пик-волновых разрядов ($p = 0.00012$), в то время как при введении больших доз антагониста или раствора таких изменений не происходит ($p = 0.37$ и $p = 0.19$, соответственно). Анализ результатов обработки отдельных записей показывает, что, исследуя ЭЭГ для лобной и теменной долей мозга, возможно для каждой исследованной крысы установить факт введения агониста. Изменения амплитуды разрядов при введении больших доз медикаментов, как видно из нижнего левого графика на рис. 6, не позволяют однозначно установить каких-либо изменений в ответ на введение агониста ($p = 0.59$) или раствора ($p = 0.66$), но введение антагониста приводит к уменьшению средней амплитуды разрядов ($p = 0.00014$). Однако анализ отдельных записей внутри группы показывает, что по результатам изменения средней амплитуды разрядов у одной крысы невозможно сделать вывод о типе введенного медикамента. При малых (пороговых) дозах медикаментов, как видно из верхнего правого графика на рис. 6, «синхронность» пик-волновых разрядов меняется гораздо менее специфично к исследуемым медикаментам ($p = 0.0021$ для агониста, $p = 0.11$ для антагониста и $p = 0.019$ для раствора). Однако, поскольку вероятности отсутствия изменений в среднем все еще довольно малы, можно выдвинуть гипотезу о детектировании самого факта введения медикаментов, то есть при введении любого из исследуемых медикаментов средняя «синхронность» разрядов склонна к увеличению. Как видно из нижнего правого графика на рис. 6, изменения в амплитуде разрядов недостаточны для того, чтобы по ним можно было идентифицировать тип медикамента, но снова видно, что при введении антагониста амплитуда разрядов в группе уменьшается ($p = 0.000032$) в отличие от результата введения других медикаментов ($p = 0.56$ для агониста и $p = 0.30$ для раствора).

Таким образом, в данном случае оказалось, что и средняя «синхронность» и средняя амплитуда пик-волновых разрядов изменяются при воздействии медикамен-

Таблица

Проанализированные группы записей ЭЭГ

Обозначение группы (медикамент, доза)	Количество проанализированных записей в группе
А (агонист, 12 мг/кг)	9 записей от 5 особей (5 в лобной области, 4 в теменной)
В (антагонист, 12 мг/кг)	11 записей от 6 особей (6 в лобной области, 5 в теменной)
С (раствор, 4 мл/кг)	11 записей от 6 особей (6 в лобной области, 5 в теменной)
Д (агонист, 3 мг/кг)	10 записей от 5 особей (5 в лобной области, 5 в теменной)
Е (антагонист, 3 мг/кг)	8 записей от 5 особей (4 в лобной области, 4 в теменной)
F (раствор, 2 мл/кг)	10 записей от 5 особей (5 в лобной области, 5 в теменной)

тов. Качественно, выявленные изменения средней «синхронности» разрядов после введения большой дозы агониста или малой дозы любого из исследованных медикаментов можно описать как в среднем более узкие пики во время осцилляций регистрируемого потенциала. Предположительно, это соответствует тому факту, что разброс фаз между колебаниями потенциала отдельных клеток становится меньше, а порожденные ими осцилляции во время разряда становятся более похожими друг на друга.

Заключение

В данной работе предложен подход к анализу и обработке временных рядов, характеризующих активность мозга, основанный на разработанной ранее парадигме [5, 6], предполагающей реконструкцию оператора эволюции системы по сгенерированному ею временному ряду. Разработан способ анализа ЭЭГ с помощью диаграмм на плоскости медленных переменных (x , μ^*) («амплитуда» (5) и «синхронность» (4)) и показано, что внутренние свойства пик-волновых разрядов отражают воздействие исследованных медикаментов и могут являться существенным диагностическим признаком. Поскольку медленные переменные описывают сигнал непрерывно, предложенный метод потенциально может выявить изменения и в других режимах ЭЭГ.

Заметим, что для максимального упрощения введенного фазового пространства состояний ЭЭГ, в данной работе мы не анализируем динамику отдельных параметров фазовой модели, прочие варианты их комбинаций, влияние на результаты параметра m в (2), а также извлеченный из ЭЭГ ряд значений средней составляющей, полученный на этапе выделения фазы (см. раздел 1). Более того, оператор эволюции был построен только для полученного ряда фазы, а данные об амплитуде учитывались в тривиальной форме. Стохастическая часть оператора (2) для сокращения количества параметров и упрощения интерпретации результатов была на данном этапе записана нами в тривиальной форме. Зависимость стохастической части от фазы колебаний позволяет, в принципе, учесть дополнительные связи между данными в исследуемой системе и сделать модель более адекватной. Как нами было ранее продемонстрировано, техника построения стохастических моделей по временному ряду обладает большими возможностями прогнозирования динамики открытых систем [5, 6]. Для построения такого прогноза предложенная модель динамики ЭЭГ может быть усложнена описанными выше способами. Целью такого усложнения является получение результатов, пригодных для непосредственного клинического применения: прогнозирования состояния пациента при воздействии медикаментов, а также количественной оценки силы и направленности изменений, вызванных медикаментами.

Авторы выражают благодарность профессору, д.б.н. Г.Д. Кузнецовой и к.б.н. А.В. Габовой из Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (Москва) за помощь в постановке задачи, комментарии экспериментальных данных и обсуждение полученных результатов, к.б.н. Е.Ю. Ситниковой из того же института за важные замечания, а также Dr. С.М. van Rijn (Radboud University, г. Наймеген, Нидерланды) за предоставленный экспериментальный материал.

Работа проведена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (госконтракт П11110).

Библиографический список

1. Koronovskii A.A., Kuznetsova G.D., Midzyanovskaya I.S., Sitnikova E.Yu., Trubetskov D.I., Hramov A. E. Regularities of alternate behavior in spontaneous nonconvulsive seizure activity in rats // *Doklady Biological Sciences*. 2006. Vol. 409. P. 275.
2. Stam C.J. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of emerging field // *Clinical Neurophysiology*. 2005. Vol. 116. P. 2266.
3. Sitnikova E. Thalamo-cortical mechanisms of sleep spindles and spike-wave discharges in rat model of absence epilepsy (a review) // *Epilepsy Res*. 2010. Vol. 89. P. 17.
4. Mukhin D.N., Feigin A.M., Loskutov E.M., Molkov Ya.I. Modified Bayesian approach for the reconstruction of dynamical systems from time series // *Phys. Rev. E*. 2006. Vol. 73, № 3. P. 036211.
5. Molkov Ya.I., Mukhin D.N., Loskutov E.M., Timushev R.I., Feigin A.M. Prognosis of qualitative behavior of a system by noisy chaotic time-series // *Phys. Rev. E*. 2011. Vol. 8, № 3. P. 036215.
6. Molkov Y.I., Loskutov E.M., Mukhin D.N., Feigin A.M. Random dynamical models from time series // *Phys. Rev. E*. 2011 (*направлено в журнал*).
7. Engel J.Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology // *Epilepsia*. 2001. Vol. 42, № 6. P. 796.
8. van Luijckelaar E.L., Coenen A.M. Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats // *Neuroscience Letters*. 1986. Vol. 70, № 3. P. 393-397.
9. Bosnyakova D., Gabova A., Zharikova A., Gnezditski V., Kuznetsova G., van Luijckelaar G. Some peculiarities of time-frequency dynamics of spike-wave discharges in humans and rats // *Clinical Neurophysiology*. 2007. Vol. 118, № 8. P. 1736.
10. Abarbanel H.D.I. *Analysis of Observed Chaotic Data*. New York: Springer-Verlag, 1997.
11. Takens F. Detecting strange attractors in turbulence / D.A. Rand, L.-S. Young // *Dynamical Systems and Turbulence, Lecture Notes in Mathematics*. 1981. Vol. 898. P. 366.
12. Bracewell R. *The Fourier Transform and Its Applications*. New York: McGraw-Hill, 1999.
13. Huang N.E., Shen Z., Long S.R., Wu M.C., Shih H.H., Zheng Q., Yen N.-C., Tung C.C., Liu H.H. The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis // *Proc. R. Soc. Lond. A*. 1998. Vol. 454. P. 903.
14. Inouye T., Toi S., Matsumoto Y. A new segmentation method of electroencephalograms by use of Akaike's information criterion // *Cognitive Brain Res*. 1995. Vol. 3, № 1. P. 33.
15. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects* / Eds A. Rechtschaffen, A. Kales. Washington: Public Health Service, US Government Printing Office, 1968.

16. *van Rijn C. M., Gaetani S., Santolini I., Badura A., Gabova A., Fu J., Watanabe M., Cuomo V., van Luijckelaar G., Nicoletti F., Ngomba R.T.* WAG/Rij rats show a reduced expression of CB1 receptors in thalamic nuclei and respond to the CB1 receptor agonist, R(+)-WIN55,212-2, with a reduced incidence of spike-wave discharges // *Epilepsia*. 2010. Vol. 51, № 8. P. 1511.
17. *O'Mahony M.* Sensory Evaluation of Food: Statistical Methods and Procedures. University of California, Davis, USA: CRC Press, 1986.

*Институт прикладной физики РАН,
Нижний Новгород*

Поступила в редакцию 12.07.2011

RECONSTRUCTION OF AN EVOLUTION OPERATOR AS A TECHNIQUE OF ANALYSIS OF EPILEPTIFORM ELECTRIC BRAIN ACTIVITY

Yu.V. Yakhno, Ya.I. Molkov, D.N. Mukhin, E.M. Loskutov, A.M. Feigin

We propose a new method for analysis of electroencephalograms (EEG). It is based on construction of a parameterized stochastic model of the observed process (evolution operator). A certain functional form of the evolution operator is proposed. This form describes deterministic properties of the investigated process, as well as stochastic ones. The parameters of the evolution operator are reconstructed from the experimental data by using the Bayesian approach. New («fast») dynamical variables, which allow for the peculiar features of EEG, are found. They make it possible to construct the evolution operator, which describes EEG on few-second intervals. The time-varying parameters of this operator and the amplitude of oscillations in EEG form «slow» variables, which describe changes in the oscillation properties during the entire recording period. It is possible to single out individual brain states with these variables and to present a result in an obvious diagram. Moreover, changes in the singled-out brain states can be revealed. The proposed method was successfully applied to a specific physiological problem.

Keywords: Electroencephalography, time series analysis, evolution operator reconstruction.



Яхно Юрий Владимирович – родился в 1985 году в Горьком. Окончил Нижегородский государственный университет (2008) по направлению «радиофизика». После окончания ННГУ работает в Институте прикладной физики РАН младшим научным сотрудником. Основные научные результаты опубликованы в трудах конференций.

603950 Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46
Институт прикладной физики РАН
E-mail: yakhno@yandex.ru



Мольков Ярослав Игоревич – родился в 1974 году в Горьком, окончил Радиофизический факультет Нижегородского государственного университета (1996). После окончания ННГУ работает в ИПФ РАН научным сотрудником. Защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук в ИПФ РАН (2009) по специальности «радиофизика» в области нелинейной динамики. Работал научным сотрудником (postdoc) (2009–2011) в Drexel University, Philadelphia, PA, USA в области «neurophysiology and computational neuroscience». С 2011 – старший преподаватель (assistant professor of mathematics) в Indiana University Purdue University Indianapolis, IN, USA. Опубликовал 28 научных статей по направлениям, указанным выше.

603950 Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46
Институт прикладной физики РАН
E-mail: yaroslav.molkov@gmail.com



Лоскутов Евгений Михайлович – родился в 1976 году в Горьком, окончил Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского (1999). В настоящее время работает в ИПФ РАН научным сотрудником. Опубликовал около 30 работ по моделированию динамических систем.

603950 Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46
Институт прикладной физики РАН
E-mail: loskutov@appl.sci-nnov.ru



Мухин Дмитрий Николаевич – родился в 1976 году в Горьком, окончил Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского (1999). Защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук в ИПФ РАН (2007) по специальности «радиофизика». В настоящее время работает в ИПФ РАН старшим научным сотрудником. Опубликовал около 40 работ по решению некорректных обратных задач и моделированию динамических систем.

603950 Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46
Институт прикладной физики РАН
E-mail: mukhin@appl.sci-nnov.ru



Фейгин Александр Маркович – родился в 1953 году в Горьком, окончил радиофизический факультет Горьковского государственного университета им. Н.И. Лобачевского (1974). После окончания ГГУ работал в Научно-исследовательском радиофизическом институте. С 1977 года – сотрудник Института прикладной физики РАН, с 2004 года заведует отделом физики атмосферы и микроволновой диагностики. Защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук в ИПФ РАН (1983) по специальности «Физика плазмы» и доктора физико-математических наук (2002) по специальностям «Радиофизика» и «Физика атмосферы». Опубликовал около 50 научных статей по взаимодействию интенсивного электромагнитного излучения с плазмой, нелинейной динамике атмосферных фотохимических систем, глобальной реконструкции динамических систем по временным рядам, методам решения некорректных обратных задач, дистанционному микроволновому зондированию атмосферы.

603950 Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46
Институт прикладной физики РАН
E-mail: feigin@appl.sci-nnov.ru