

*Ю. В. Яхно, Я. И. Мольков, Д. Н. Мухин, А. М. Фейгин, Г. Д.
Кузнецова, А. В. Габова, С. М. van Rijn*

**Стохастическое моделирование как способ
анализа электрической активности мозга для
оценки изменений его состояния (на примере
абсансной эпилепсии)**

Нижний Новгород – 2011

УДК 530.182

Предложен метод анализа электроэнцефалограмм (ЭЭГ), основанный на построении параметризованной стохастической модели (оператора эволюции) наблюдаемого процесса. Предложена функциональная форма оператора эволюции, описывающая как детерминированные, так стохастические свойства исследуемого процесса. Параметры оператора эволюции реконструируются по экспериментальным данным с помощью Байесова подхода. Введены новые («быстрые») динамические переменные, учитывающие особенности ЭЭГ, и позволяющие построить оператор эволюции, описывающий ЭЭГ на участках протяженностью в несколько секунд. Меняющиеся с течением времени параметры этого оператора и амплитуда колебаний в ЭЭГ 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.

**STOCHASTIC MODELING AS A TECHNIQUE OF ANALYSIS OF
ELECTRIC BRAIN ACTIVITY FOR ASSESSMENT OF CHANGES IN
ITS STATE (ON AN EXAMPLE OF ABSENCE EPILEPSY)**

*Yu. V. Yakhno, Ya. I. Molkov, D. N. Mukhin, A. M. Feigin, G. D.
Kuznetsova, A. V. Gabova, C. M. van Rijn*

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.

Рецензенты: д.ф.-м.н. В. Б. Казанцев, д.б.н. С. Б. Парин

© Институт прикладной физики РАН, 2011

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 активности головного мозга. Одно из интенсивно развиваемых в настоящий момент направлений этих исследований заключается в анализе сигналов суммарной электрической активности мозга, измеряемых методами электроэнцефалографии [1-17]. 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. [1-15], а также [16, 17] и ссылки в них). Данное заболевание, как правило, проявляется в ЭЭГ в виде чётко различимых высокоамплитудных структур (разрядов), являющихся одним из главных диагностических признаков эпилептических припадков. Несмотря на это, в общем случае, точные причины возникновения припадков, а также динамические механизмы их начала, протекания и окончания до сих пор не известны [17, 18]. Помимо этого, крайне важной является информация о влиянии различных медикаментов на свойства самих припадков или характеристики их проявлений. При этом 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 построении стохастических моделей динамики ЭЭГ.

К проблеме анализа сигналов активности мозга существует несколько подходов. С некоторой долей условности их можно разбить на три класса по применяемым методам. Первый класс представляет построение качественных математических моделей происходящих в мозге процессов [10, 12-14]. Эти модели могут быть основаны как на экспериментальных данных о структуре системы, так и на различных представлениях о динамических механизмах изменений в сигнале, однако общим их свойством является лишь качественное соответствие полученных результатов наблюдаемой динамике. Применение этого метода к задаче выявления изменений в экспериментальных данных может привести либо к сложностям интерпретации эксперимента на языке модели, либо к вопросу о том, насколько полно данная качественная модель описывает наблюдаемую динамику.

Во второй класс входят методы количественной обработки экспериментальных сигналов, без построения модели эволюции системы, т.е. без явной попытки понять физические механизмы происходящих изменений [1, 5-8, 11, 15]. В этом случае, как правило, неизбежны сложности при сопоставлении полученных данных с существующими моделями данного процесса. В результате выявленные в эксперименте изменения не находят достаточно ясного объяснения в терминах конкретных процессов.

Третий класс методов [2-4, 9, 19, 20], рассмотренный применительно к ЭЭГ в данной работе, в определённом смысле объединяет два предыдущих класса и заключается в построении математической модели процесса, *количественно* соответствующей экспериментальным данным. Современные экспериментальные данные, характеризующие активность природной системы, представляют собой последовательность значений некоторой величины в зависимости от времени, то есть временной ряд. В терминах анализа временных рядов, построение этого класса моделей называют реконструкцией оператора эволюции динамической системы по сгенерированному ей временному ряду. В общих чертах схема такой реконструкции выглядит следующим образом.

Для того чтобы реконструировать оператор эволюции системы, нужно правильно выбрать его вид, который должен наиболее полно отражать свойства исходной системы. Согласно развитому в последнее время подходу [21-23], для сложных природных систем, к которым, без сомнения, относится и мозг, наиболее адекватной формой оператора эволюции системы является модель в виде случайной динамической системы [23]. Далее такие модели мы будем называть стохастическими. Соответствующий им оператор эволюции в явном виде включает случайную компоненту («шум»). Как было показано в [23], удобным для реконструкции в этом случае является следующий вид оператора эволюции:

$$\mathbf{x}_{n+1} = \mathbf{D}(\mathbf{x}_n, \boldsymbol{\mu}_{det}, n) + \mathbf{s}(\mathbf{x}_n, \boldsymbol{\mu}_{stoch}, n) \cdot \boldsymbol{\xi}_n. \quad (1)$$

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 $\boldsymbol{\mu}_{det}$, а также, в общем случае, от дискретного времени; матрица \mathbf{s} размерности $d \times d$ есть стохастическая часть оператора эволюции, определяющая степень воздействия шума на динамику системы и зависящая от текущего состояния системы, набора параметров $\boldsymbol{\mu}_{stoch}$ и, в общем случае, от времени; последовательность векторов $\boldsymbol{\xi}_1, \boldsymbol{\xi}_2, \dots, \boldsymbol{\xi}_n$ 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 будем предполагать незначительным, то есть считать, что измеряемые характеристики системы связаны с её 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.

С точки зрения анализа временных рядов, использование оператора эволюции в виде (1) позволяет справляться с критическим требованием реконструкции: оператор должен количественно и наиболее полно описывать сложную динамику исходной системы с интересующими исследователя временными масштабами, будучи при этом максимально простым, т.е. иметь наиболее низкую из возможных размерность d и включать минимальное число параметров.

Для количественной оценки соответствия стохастической модели (1) наблюдаемым данным нами используется широко известный статистический (Байесов) подход к решению обратных задач. 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)). Согласно теореме Байеса, апостериорное распределение параметров оператора эволюции, характеризующая степень соответствия модели данным измерений, с точностью до нормировки задаётся выражением:

$$P_{posterior}(\mu_{det}, \mu_{stoch} | U) \propto P(U | \mu_{det}, \mu_{stoch}) P_{prior}(\mu_{det}, \mu_{stoch}), \quad (2)$$

где $U = \{\mathbf{u}_n\}_{n=1}^N$, $\mathbf{u}_n \in \mathfrak{R}^D$ – экспериментальный временной ряд, $P(U | \mu_{det}, \mu_{stoch})$ – вероятность (называемая иногда правдоподобием) наблюдать измеренный временной ряд при заданных μ_{det} и μ_{stoch} , а распределение $P_{prior}(\mu_{det}, \mu_{stoch})$ определяет априорные ограничения на

параметры оператора. Наиболее вероятные значения параметров μ_{det} и μ_{stoch} соответствуют максимуму их апостериорного распределения. Задача отыскания этого максимума в большинстве случаев решается численно.

После нахождения наиболее вероятных значений параметров оператора эволюции системы на различных участках одного временного ряда, можно определить, как со временем меняются свойства исходной системы. Как будет показано далее, с помощью данного подхода возможно выявить не обнаруженные ранее другими методами изменения в сигнале, изучить его нелинейно-динамические свойства и сделать предположения об их фундаментальных причинах.

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Одним из типов эпилепсии является абсансная неконвульсивная эпилепсия, которая проявляется в ЭЭГ в виде спонтанно возникающих широко генерализованных (захватывающих большие участки коры мозга) разрядов: так называемых пик-волновых разрядов [18, 24, 25]. Во время разряда происходит кратковременное нарушение сознания, могут возникать миоклонизмы (непроизвольные подёргивания) лицевых мышц, однако генерализованных клонических судорог, как при других типах эпилепсии, не наблюдается. Для изучения этого типа эпилепсии широко используются лабораторные животные: крысы, генетически предрасположенные к возникновению разрядов данного типа [25]. Пик-волновые разряды в ЭЭГ у крыс возникают до нескольких десятков раз в час, длятся от одной до нескольких секунд и проявляются в виде чётко различимых осцилляций суммарного электрического потенциала мозга (рис. 1). Эти осцилляции выделяются характерной формой, большой амплитудой, относительно стабильной частотой на фоне гораздо менее выраженных осцилляций потенциала мозга в покое.

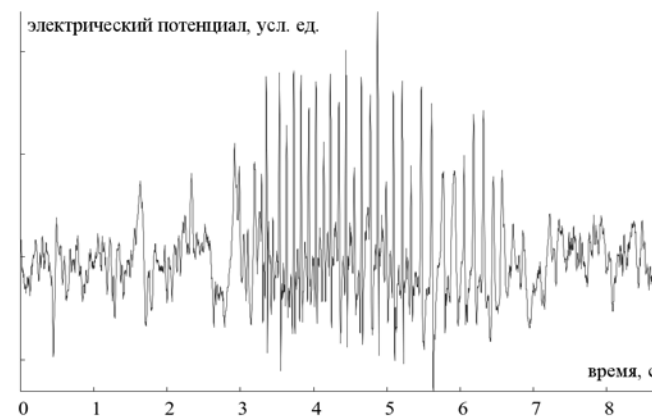


Рис. 1. Фрагмент ЭЭГ крысы, генетически предрасположенной к абсансной эпилепсии (суммарный электрический потенциал коры мозга, регистрируемый электродом в исследуемой области коры). Приблизительно с 3 по 7 секунду происходит пик-волновой разряд.

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 [26]. В отличие от этих методов обработки ЭЭГ, предлагаемый нами способ количественно описывает динамику регистрируемого электрического потенциала на протяжении *всей* записи (кроме участков измерительного шума, способ предварительной фильтрации которого описан в Приложении), а изменение наиболее вероятных значений параметров от одного участка записи к другому позволяет выявить и формализовать все происходящие изменения, которые способна воспроизвести выбранная модель.

В качестве исходных данных нами использовались записи ЭЭГ эксперимента на крысах, генетически предрасположенных к абсансной эпилепсии (для подробной информации см. раздел «Обрабатываемые данные и результаты исследования»). Эти записи после предварительной обработки (см. Приложение) использовались нами в качестве исходных временных рядов, по которым реконструировался оператор эволюции системы в виде (1).

Главной задачей обработки записей являлось построение модели оператора эволюции системы, который описывал бы ЭЭГ на всём её протяжении и был способен выявить изменения, возникающие после введения медикаментов. Так как эти изменения заранее не известны, они не могут быть в явном виде учтены в операторе (в виде зависящих от времени членов). Вместо этого, как отмечалось, отражённые в сигнале изменения состояния системы можно отслеживать по изменению распределений параметров модели оператора эволюции на протяжении временного ряда.

АМПЛИТУДНО-ФАЗОВЫЕ КООРДИНАТЫ

Для того чтобы реконструировать оператор эволюции системы в виде (1), необходимо (применяя специальные методики [20, 27] или из априорных соображений) выбрать его размерность, а также конкретную функциональную форму его частей \mathbf{D} и \mathbf{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 [20] существуют стандартные

методы (например, «метод фальшивых соседей», определение корреляционной размерности). Однако эти методы применимы только для относительно слабо зашумлённых 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 [28]. При этом в качестве дополнительных координат используются значения той же переменной, смещённые по времени на некоторую величину (так называемые «запаздывающие переменные»). В результате из одномерного процесса $u(t_n) \in \mathbb{R}^1$ получаются вектора $\mathbf{u}(t_n) = \{u(t_n), u(t_n - \tau_1), \dots, u(t_n - \tau_{d-1})\} \in \mathbb{R}^d$, 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 протяжённых (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 приведёт в рассматриваемой ситуации к заведомо высокой размерности модели, адекватной реконструируемой системе, что в условиях ограниченного объёма 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 удаётся 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 отсчётов амплитуды и ряд отсчётов 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 [29]. Для того чтобы выделить из исходного ряда амплитуду и фазу, нами предложен следующий 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 уединённые максимумы колебаний потенциала в отсутствие разрядов. Стоит отметить, что некоторое число пиков в пик-волновых разрядах может выделяться неправильно. При этом есть ошибки двух родов: 1) слишком близко расположенные пики обрабатываются как один (второй пик игнорируется) и 2) в промежутке между двумя слишком далеко расположенными пиками может выделиться побочный (выделяются три пика вместо двух). Количество таких ошибок зависит от выбранного размера окрестности для выделения пиков (окрестности, при которой ошибок в выделении пиков нет, не существует). В результате произведённых нами оценок установлено, что при выбранном размере окрестности оценка количества ошибок первого рода порядка 3%, а ошибок второго рода порядка 0.7% от общего числа пиков в выделенных вручную пик-волновых разрядах. Более того, в качестве дополнительной проверки одна из записей была обработана нами при двух существенно различных размерах окрестности для выделения пиков: полученные результаты не отличались статистически значимо. Более подробное изложение проверки правильности выделения пиков в данной работе представляется нам излишним из-за большого объёма вспомогательных сведений.

Далее находятся минимумы осцилляций, как точки с минимальным абсолютным значением между двух соседних максимумов. 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 огибающих, 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 $c_n = \frac{u_n^{max} + u_n^{min}}{2}$ и $a_n = \frac{u_n^{max} - u_n^{min}}{2}$. 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

$\varphi_n = \text{Arccos}\left(\frac{u_n - c_n}{a_n}\right)$, 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).

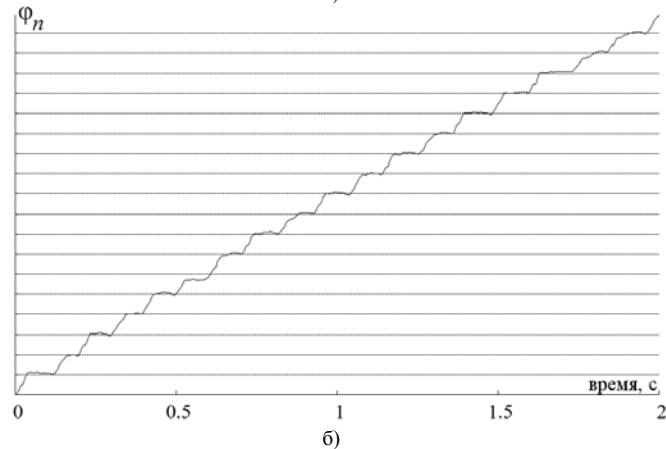
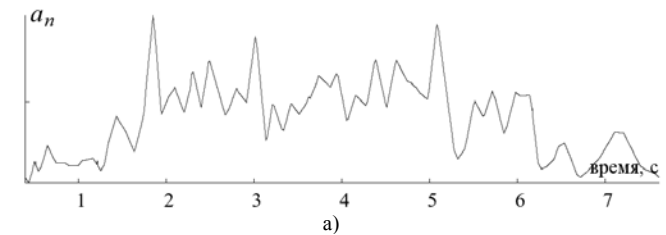
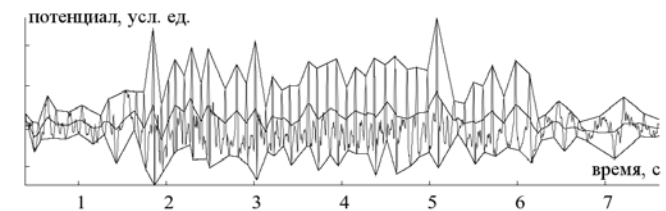


Рис. 2. а) Иллюстрация выделения амплитуды и фазы в ряду. На верхней части графика обозначены выделенные верхняя и нижняя огибающие, а также средняя составляющая сигнала. На нижней части графика представлен получившийся ряд для амплитуды сигнала. б) Общий вид полученного ряда для фазы колебаний во время пик-волнового разряда (расстояние между соседними отметками по оси ординат равно 2π). Как видно из графика, полученная зависимость имеет «ступенчатый» характер.

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 уединённые 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 $const + 2\pi l$ по построению). Таким образом, из трёх 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 [23].

МЕЛКОМАСШТАБНАЯ ФАЗОВАЯ МОДЕЛЬ

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

Извлечённая из ЭЭГ описанным выше способом (см. рис. 2) зависимость фазы от времени с достаточной точностью может быть описана одномерным дифференциальным уравнением (системой с непрерывным временем):

$$\frac{d\varphi}{dt} = \lambda - \cos(\varphi - \varphi^0) = f(\varphi, \lambda, \varphi^0), \quad (3)$$

где $\lambda > 1$ и φ^0 – свободные параметры, определяющие характеристики детерминированной эволюции фазы. В соответствии с используемым нами подходом, не воспроизводимые детерминированной моделью (3) особенности поведения системы следует описать статистически. Для этого проинтегрируем (3) между точками на некотором интервале времени и добавим стохастическую часть:

$$\tilde{\varphi}_{n+m} = \varphi_n + \int_{t_n}^{t_n+m \cdot dt} f(\tilde{\varphi}(\tau), \lambda, \varphi^0) d\tau + s(\varphi_n, \mathbf{\mu}_{stoch}) \xi_n. \quad (4)$$

Здесь $\tilde{\varphi}_{n+m}$ – генерируемое оператором эволюции системы значение фазы через m временных отсчетов от текущего отсчета n ; φ_n – текущее значение фазы в исходном ряду; m – некоторое число, не имеющее фундаментального смысла в (4) из-за масштабирующего параметра dt ; $dt > 0$ – параметр, определяющий интервал, на котором, с целью построения стохастической модели в форме (1), интегрируется система (3); время t_n в пределах интегрирования означает, что в качестве начального значения переменной $\tilde{\varphi}$ при интегрировании следует брать φ_n ; $s(\varphi_n, \mathbf{\mu}_{stoch})$ – функция, описывающая зависимость стохастической части оператора эволюции от состояния системы; $\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_n$ – белый гауссов шум. При интегрировании модели с непрерывным временем возникает дополнительный параметр dt , поэтому в обозначениях (1) вектор $\mathbf{\mu}_{det} = \{dt, \lambda, \varphi^0\}$. Поскольку детерминированная часть оператора эволюции достаточно детально описывает наблюдаемую динамику фазы, а оператор эволюции системы при её реконструкции должен содержать как можно меньшее число параметров, стохастическую часть оператора оказывается достаточным задать в простейшем виде: $s(\varphi_n, \mathbf{\mu}_{stoch}) = \sigma = const$, тогда $\mathbf{\mu}_{stoch} = \{\sigma\}$. Более того, удовлетворительный результат достигается уже при аппроксимации интегрального слагаемого в (4) методом Эйлера. В результате окончательный вид стохастического оператора эволюции системы, отвечающей за динамику фазы на мелком масштабе времени, следующий:

$$\tilde{\varphi}_{n+m} = \varphi_n + m \cdot dt \cdot (\lambda - \cos(\varphi_n - \varphi^0)) + \sigma \xi_n = D(\varphi_n, \mathbf{\mu}_{det}) + s \xi_n. \quad (5)$$

При этом необходимо отметить, что параметр m в (5), в отличие от (4), может оказывать существенное влияние на оптимальные (отвечающие максимуму плотности вероятности (2)) 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 (см. Приложение), что составляет примерно четверть среднего периода колебаний потенциала в пик-волновом разряде.

Для завершения реконструкции оператора эволюции системы по экспериментальным данным, необходимо, как уже отмечалось, построить многомерное распределение вероятности в пространстве параметров этого оператора. Как было показано в [23], это распределение в данном случае может быть записано в следующем виде:

$$P_{posterior}(\boldsymbol{\mu}_{det}, \boldsymbol{\mu}_{stoch} | \mathbf{U}) \propto P_{prior}(\boldsymbol{\mu}_{det}, \boldsymbol{\mu}_{stoch}) \prod_{n=1}^{N-m} \frac{1}{\sqrt{|\mathbf{G}(\mathbf{u}_n, \boldsymbol{\mu}_{stoch})|}} \cdot \exp\left\{-\frac{1}{2}(\mathbf{u}_{n+m} - \mathbf{D}(\mathbf{u}_n, \boldsymbol{\mu}_{det}))^T \cdot \mathbf{G}^{-1}(\mathbf{u}_n, \boldsymbol{\mu}_{stoch}) \cdot (\mathbf{u}_{n+m} - \mathbf{D}(\mathbf{u}_n, \boldsymbol{\mu}_{det}))\right\}. \quad (6)$$

Здесь матрица $\mathbf{G}(\mathbf{u}_n, \boldsymbol{\mu}_{stoch}) = \mathbf{s}(\mathbf{u}_n, \boldsymbol{\mu}_{stoch}) \cdot \mathbf{s}^T(\mathbf{u}_n, \boldsymbol{\mu}_{stoch})$, а остальные обозначения те же, что и в (1), (2). В нашем случае априорная информация о параметрах оператора заранее не известна, поэтому $P_{prior}(\boldsymbol{\mu}_{det}, \boldsymbol{\mu}_{stoch})$ следует считать постоянной на всём физически обоснованном диапазоне изменения параметров, и соответствующий множитель в (6) можно опустить. Размерность экспериментального ряда и оператора эволюции $D = d = 1$, поэтому $u_n = \varphi_n$, а детерминированная и стохастическая части оператора подставляются из (5). Так как в данном случае вид стохастической части (5) тривиален, задача поиска максимума (6) сводится к задаче минимизации методом наименьших квадратов [30]. Более того, задачу поиска максимума функции (6) (наиболее вероятных значений параметров dt, λ, φ^0 и σ) удаётся решить аналитически.

Как уже упоминалось в пункте «Постановка задачи», для выявления заранее не известных изменений в динамике сигнала ЭЭГ, вызванных медикаментами, нужно обрабатывать отдельные участки записи и получать для каждого из них своё распределение параметров модели (5). Таким образом, распределение параметров (6) становится характеристикой осцилляций на выбранном участке записи. В первом приближении это распределение можно характеризовать координатами его максимума: наиболее вероятными значениями параметров $dt^*, \lambda^*, \varphi^{0*}$ 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.

Введённый стохастический оператор (5) в зависимости от значений своих параметров способен демонстрировать различные режимы роста фазы колебаний. Для иллюстрации некоторых режимов, воспроизводимых этой моделью, рассмотрим репрезентативный фрагмент ЭЭГ с пик-волновым разрядом (рис. 3а). Далее рассмотрим динамику фазы, извлечённой из ЭЭГ вышеописанным способом, на этом фрагменте. Здесь удобнее от абсолютного значения фазы перейти к её приращению через m точек на n -ном шаге: $\varphi_{n+m} - \varphi_n$ (рис. 3б). Нетрудно понять, что эта величина ограничена по модулю и осциллирует с периодом, равным периоду осцилляций регистрируемого электрического потенциала (однако, в отличие от мгновенного значения напряжения, в этих осцилляциях не теряется важная информация о происходящих колебаниях, при любом m). Как видно из рис. 3б, рассматриваемый фрагмент содержит колебания с

заведомо различными свойствами. С учётом этого модель сначала обучалась по последовательным отрезкам экспериментального ряда длиной в 2 секунды с шагом в 1 секунду. Затем полученные для каждого отрезка параметры последовательно подставлялись в (5). В итоге на каждом участке записи длиной в 1 секунду модель имела параметры, позволяющие ей наиболее близко воспроизводить экспериментальные колебания.

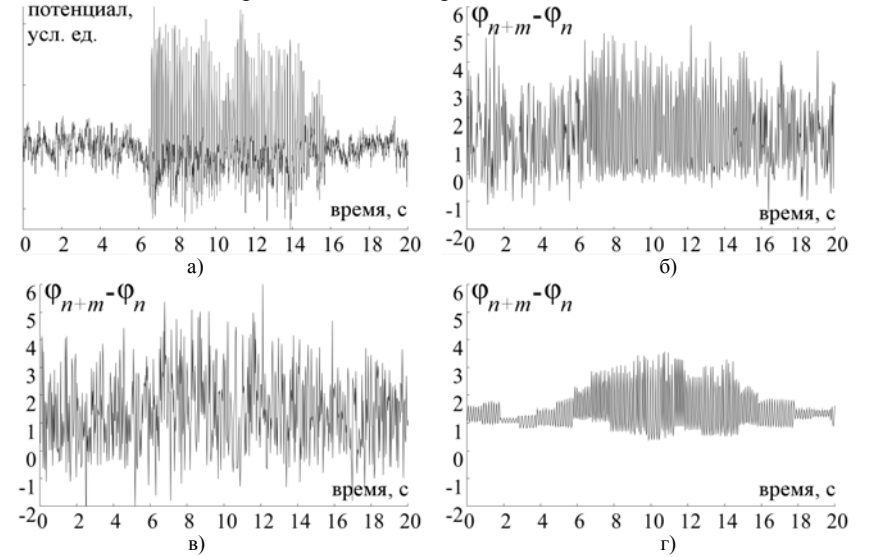


Рис. 3. Демонстрация различных режимов изменения фазы сигнала, описываемых моделью (5). а) Исходный фрагмент ЭЭГ с пик-волновым разрядом. б) Ряд приращения фазы, извлечённый из исходного фрагмента ЭЭГ. в) Ряд приращения фазы, сгенерированный при помощи модели (5) (см. описание в тексте). г) Ряд приращения фазы, сгенерированный моделью (5) при тех же параметрах детерминированной части, но с $\sigma = 0$.

На рис. 3в представлен сгенерированный моделью (5) ряд для приращения фазы $\varphi_{n+m} - \varphi_n$. При сравнении с экспериментальными данными (рис. 3б) видно, что на тех участках ряда, где отсутствует пик-волновой разряд, динамика приращения фазы, как и следовало ожидать, имеет стохастический характер. Более регулярные колебания во время пик-волнового разряда воспроизводятся моделью с существенно большей шумовой составляющей по следующей причине. Оператор (5) даже при оптимальных значениях параметров ($dt^*, \lambda^*, \varphi^{0*}$ и σ^*) описывает наблюдаемые колебания приближённо. Соответствующая погрешность называется «дефектом модели» [20, 21]. Можно показать, что в операторе эволюции вида (1) дефект модели проявляется в увеличении стохастической части, и, тем самым, уменьшает регулярность генерируемого моделью сигнала. Однако, несмотря на это, параметры модели (5) значительно меняются при наступлении более регулярной фазы.

Это можно увидеть на рис. 3г, где показана детерминированная компонента ряда, приведенного на рис. 3в. Как видно из рис. 3г, детерминированная часть оператора эволюции (5) генерирует колебания характерной формы и с существенно различными свойствами на разных участках ряда, что хорошо согласуется с экспериментом (рис. 3б).

МЕДЛЕННЫЕ ПЕРЕМЕННЫЕ: «СИНХРОННОСТЬ» И УСРЕДНЁННАЯ АМПЛИТУДА

Как уже было сказано, для того, чтобы более детально проследить за изменениями характеристик ЭЭГ под действием лекарств, необходимо обрабатывать её всю, не выделяя отдельно пик-волновые разряды. В то же время, модель (5) предполагает, что на участке записи, на котором восстанавливается распределение её параметров, характеристики исследуемого сигнала стационарны. Для того чтобы описать «медленную» динамику всей записи ЭЭГ с помощью мелкомасштабной фазовой модели (5), мы обрабатывали ЭЭГ скользящим окном, считая процесс в пределах окна стационарным. Известно, что среднее время стационарности сигнала ЭЭГ порядка нескольких секунд [31]. 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 трёх параметров из этого набора:

$$\mu_n^* = \frac{dt_n^*}{\lambda_n^* \sigma_n^*}. \quad (7)$$

Выбор вида этой комбинации обусловлен изменением входящих в неё параметров при возникновении пик-волновых разрядов (рис. 4).

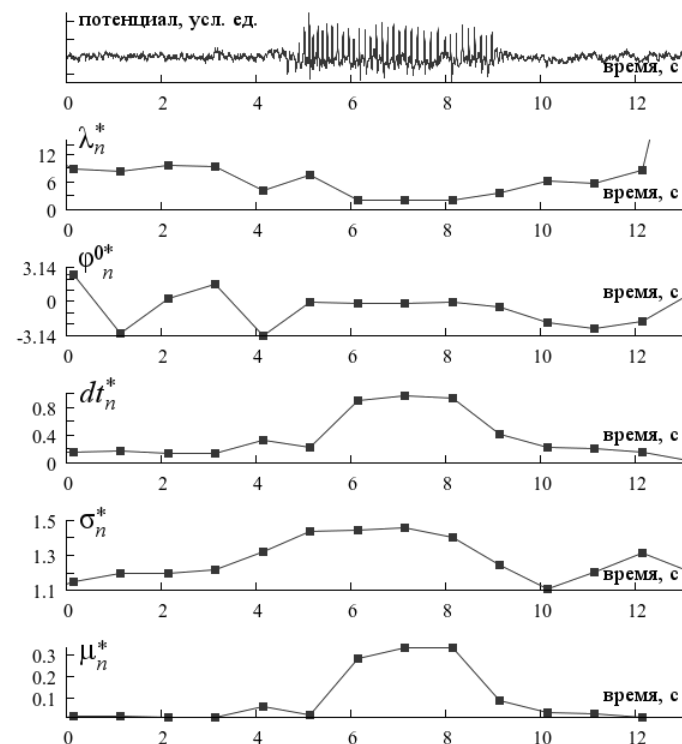


Рис. 4. Изменения параметров фазовой модели при возникновении пик-волновых разрядов в ЭЭГ. На верхнем графике представлен сигнал, по которому обучалась модель. Обучение происходило на отрезках сигнала, равных двум секундам с шагом 1 секунда (скользящее окно). На нижних графиках приведены полученные параметры модели, соответствующие каждому из отрезков.

Как видно из рис. 4, значение введённого безразмерного параметра μ_n^* сильнее, чем параметры фазовой модели реагирует на появление разряда в ЭЭГ. 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 t в (5) и в данной работе подробно не рассматривается). Так как во время пик-волнового разряда большинство клеток, как установлено [18, 36], работают синхронно и отдельные колебания их электрического потенциала складываются в фазе, будем в

дальнейшем называть комбинацию параметров (7) мерой «синхронности» колебаний *клеточного потенциала*, или «синхронностью».

Как оказалось, значение «синхронности» колебаний для большинства крыс может быть использовано для разметки пик-волновых разрядов в записи. Для этого достаточно ввести пороговое значение μ^{thr} и разметить все участки ЭЭГ, где $\mu_n^* > \mu^{thr}$, как разряды. Полученная таким образом разметка, как правило, выделяет из записи порядка 70-90% разрядов, в сравнении с ручной разметкой, сделанной экспертом. Стоит отметить, что имеются более точные способы автоматической разметки разрядов [32], однако интерес в полученном результате вызывает тот факт, что при разметке использовались только данные об изменении фазы колебаний, а данные об амплитуде и средней составляющей сигнала не учитывались. Следовательно, можно утверждать, что характерное изменение фазы колебаний является одним из основных признаков пик-волнового разряда, отличающим его от прочих осцилляций в ЭЭГ.

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

$$x_n = \frac{1}{M} \sum_{i=k}^{k+M-1} a_i, \quad (8)$$

где M – ширина скользящего окна, а k – его текущая позиция в ряде. Сама по себе эта переменная так же не может охарактеризовать ЭЭГ с достаточной точностью: амплитуда совершенно различных по своей природе колебаний может 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.

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. 5 приведён пример облака фазовых состояний

системы (x_n, μ_n^*) , полученного с помощью обработки скользящим окном всей записи ЭЭГ для одной из крыс.

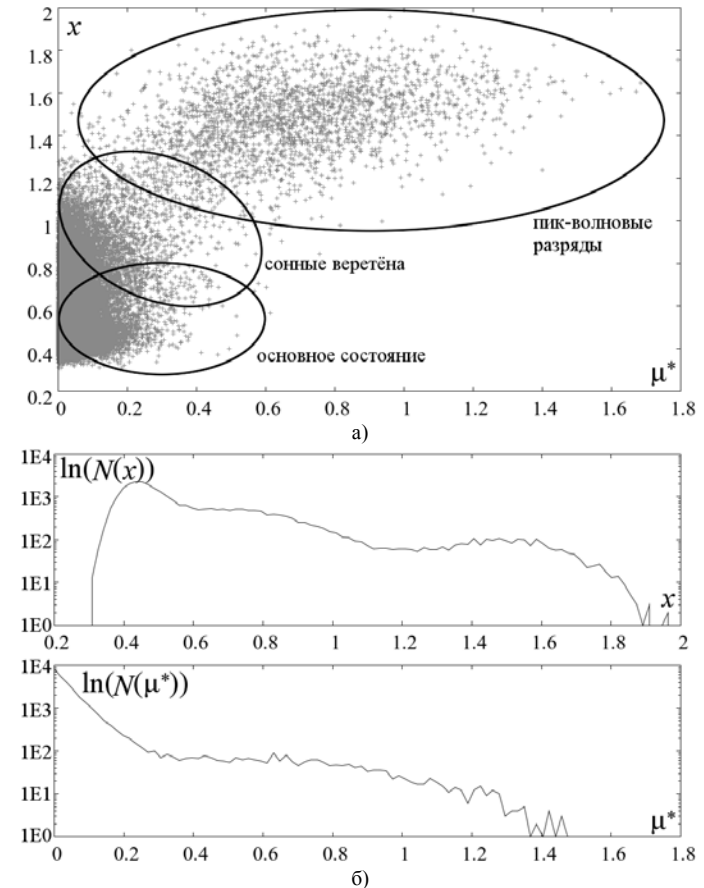


Рис. 5. Облако фазовых состояний, полученное для одной из крыс. а) Вид на фазовой плоскости. Отмечены примерные области основного состояния системы, сонных веретён и пик-волновых разрядов. б) Распределения числа точек по осям (логарифм числа точек, попавших в элементарный интервал по соответствующей переменной).

Представленное на рисунке облако можно условно разделить на три области: область малых x и μ^* соответствует основному состоянию, в котором система находится большую часть времени; область со средними значениями x и значениями μ^* от малого до среднего соответствует различным промежуточным процессам, в том числе и так называемым сонным веретёнам (нормальным ритмическим колебаниям потенциала ЭЭГ, сопровождающим процессы сна) [18]; область больших значений x и μ^* ,

главным образом, соответствует патологическим 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. 6 изображены два таких облака для той же крысы, что и на рис. 5.

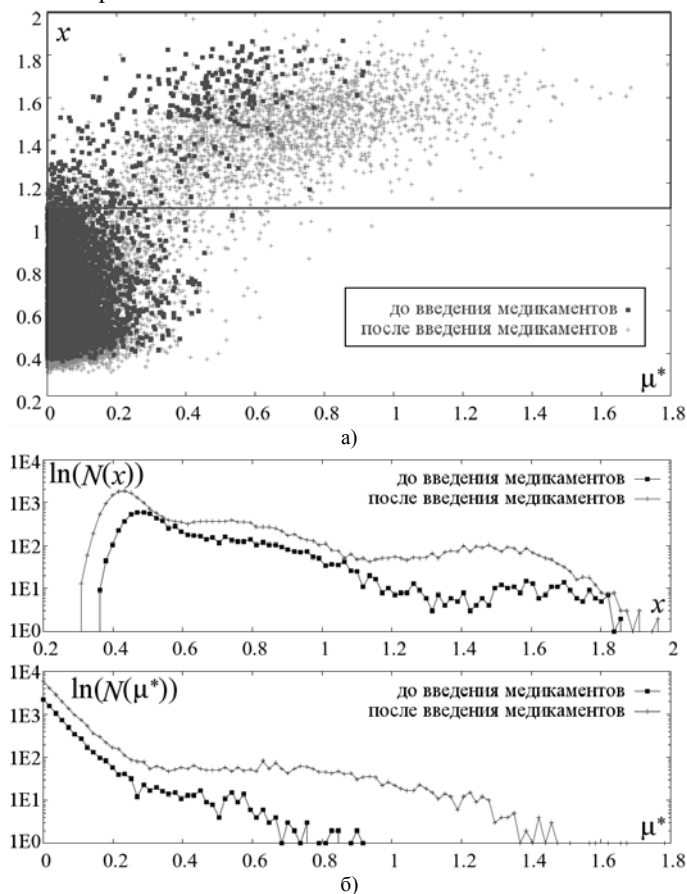


Рис. 6. Сравнение двух облаков фазовых состояний ЭЭГ: до и после введения медикаментов. а) Фазовая плоскость. Чёрным квадратом обозначена выделенная вручную область для дальнейшего формализованного исследования только изменений в разрядах. б) Распределения числа точек по осям.

Как видно из рисунка, область распределения, соответствующая пик-волновым разрядам, изменила своё положение в фазовом пространстве. Поскольку природа введённых 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 введём 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, введём 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, проведённого крысой в состоянии сна), которые меняют распределение точек в других частях диаграммы. Соответствующая эпилептическим разрядам часть выделялась из получившихся облаков вручную.

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:

$$\chi_x = \frac{m_b^x - m_a^x}{\sigma_b^x + \sigma_a^x}; \chi_z = \frac{m_b^z - m_a^z}{\sigma_b^z + \sigma_a^z}. \quad (9)$$

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 её значение выбирается исследователем. В нашем случае приемлемый уровень ошибки порядка 3% обеспечивает $k \sim 2$. Знак χ_μ отвечает за направление этого сдвига.

Для дополнительной проверки статистической значимости результатов мы использовали широко известный критерий Колмогорова-Смирнова (его вариант для двумерных распределений [33]). Результат применения данного критерия, величина P_{K-S} , является оценкой вероятности того, что облака до и после введения медикаментов отвечают одному и тому же распределению, то есть, найденные изменения являются случайными.

ОБРАБАТЫВАЕМЫЕ ДАННЫЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве данных для тестирования предлагаемого метода мы использовали результаты экспериментов, проведённых в Radboud University, г. Наймеген, Нидерланды. 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 ещё порядка 6 часов. Частота дискретизации сигнала составляла 512 отсчётов в секунду. Записи были предварительно обработаны нами, для того чтобы исключить из анализа промежутки времени, содержащие явный измерительный шум (см. Приложение).

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 проведённом эксперименте содержится в [34]. 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 табл. 1 на рис. 7.

Обозначение группы (медикамент, доза)	Количество проанализированных записей в группе	Число записей, в которых $P_{K-S} > 0.01$
A (агонист, 12 мг/кг)	9 записей от 5 особей (5 в лобной области, 4 в теменной)	0
B (антагонист, 12 мг/кг)	11 записей от 6 особей (6 в лобной области, 5 в теменной)	1
C (раствор, 4 мл/кг)	11 записей от 6 особей (6 в лобной области, 5 в теменной)	2
D (агонист, 3 мг/кг)	10 записей от 5 особей (5 в лобной области, 5 в теменной)	2
E (антагонист, 3 мг/кг)	8 записей от 5 особей (4 в лобной области, 4 в теменной)	1
F (раствор, 2 мл/кг)	10 записей от 5 особей (5 в лобной области, 5 в теменной)	4

Табл. 1. Проанализированные группы записей ЭЭГ. Результаты анализа приведены на рис. 7.

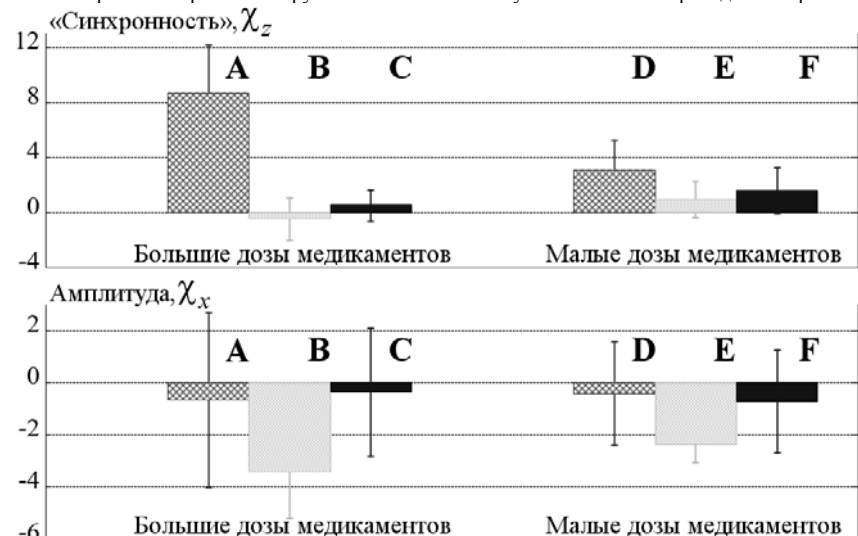


Рис. 7. Результаты обработки ЭЭГ крыс: изменения средних «синхронности» и амплитуды в пик-волновых разрядах после введения медикаментов. На графиках приведены усреднённые данные по 6 группам записей в зависимости от величины дозы и типа медикамента (см. подробнее табл. 1).

Для проверки статистической значимости выявленных изменений в группах записей мы использовали t-критерий Стьюдента [35]: 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. 7, 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. 7, 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 введённого медикамента. При малых (пороговых) дозах медикаментов, как видно из верхнего правого графика на рис. 7, «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 всё ещё 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. 7, 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 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 медикаментов. При этом, средняя «синхронность» позволяет определить факт введения большой дозы агониста по результатам анализа записей даже от одной особи, а средняя амплитуда в данном эксперименте такой диагностики проводить не позволяет. Несмотря на это, введение амплитуды сигнала в качестве дополнительной медленной переменной для получения данных результатов является принципиальным, так как без анализа двумерной диаграммы в медленных переменных (рис. 5, б) в общем случае невозможно достаточно точно выделить пик-волновые разряды.

Качественно, выявленные изменения средней «синхронности» разрядов после введения большой дозы агониста или малой дозы любого из исследованных медикаментов можно описать как уменьшение амплитуды «шумовых» (высокочастотных) скачков потенциала во время разряда и более узкие пики во время его осцилляций. Предположительно, это соответствует тому факту, что разброс фаз между колебаниями потенциала отдельных клеток становится меньше, а порождённые ими осцилляции во время разряда становятся более похожими друг на друга.

Таким образом, с помощью предлагаемого нами подхода удалось выявить, формализовать и оценить количественно значимые изменения в активности сложной системы, не наблюдаемые при других способах исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе предложен подход к анализу и обработке временных рядов, характеризующих активность мозга, основанный на разработанной ранее парадигме [22, 23], предполагающей реконструкцию оператора

эволюции системы по сгенерированному ей временному ряду. Разработан способ анализа ЭЭГ с помощью диаграмм на плоскости медленных переменных (x, μ^*) («амплитуда» и «синхронность») и показано, что внутренние свойства пик-волновых разрядов отражают воздействие исследованных медикаментов и могут являться существенным диагностическим признаком. Одной из дополнительных возможностей предложенного метода, которую предполагается обсудить в отдельной работе, является визуализация изменений средней «синхронности» разрядов в зависимости от времени (после введения медикамента и в фоне).

Важной перспективой развития данного подхода является переход от выявленных количественных изменений к качественным, модельным, представлениям о работе мозга. Как известно из физиологических работ, за синхронизацию клеточных ансамблей во время абсансных разрядов отвечает таламус, структура мозга, имеющая сильные и сложно организованные связи с корой мозга, активность которой интегрально проявляется и в ЭЭГ [18, 36]. Более точно, ритмическая синхронная активность в таламо-кортикальной цепи может длительно существовать только при хорошем соответствии собственной частоты осцилляций нейронных ансамблей в коре и таламусе. Таким образом, выявленные изменения в синхронизации клеток позволяют выдвинуть гипотезу о влиянии данного медикамента или на активность таламуса, или на свойства его связей с корой. Данные изменения возможно, в свою очередь, моделировать с помощью стохастического оператора эволюции в координатах (x, μ^*). Так как координата x характеризует амплитуду сигнала, а амплитуда сигнала пропорциональна количеству клеток коры мозга, которые демонстрируют активность одновременно, величину x можно считать интегральной характеристикой активности коры мозга. Таламус, в свою очередь, при определённых условиях можно рассматривать как влияющий на синхронность колебаний коры элемент, поэтому введённый уровень «синхронности» μ^* можно считать интегральным показателем активности таламуса. Таким образом, исходный вид стохастической модели в координатах (x, μ^*), а, главное, полученные с её помощью результаты, можно попытаться согласовать с уже имеющимися физиологическими данными [26, 36].

Также необходимо отметить, что предложенные координаты позволяют описывать ЭЭГ непрерывно, то есть рассматривать этот ряд как эволюцию динамической системы, в отличие от большинства существующих способов обработки, анализирующих, в основном, только её репрезентативные участки (пик-волновые разряды). Таким образом, предложенный способ описания потенциально может выявить изменения и в других режимах ЭЭГ.

Заметим, что для максимального упрощения введённого 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 (4), а также извлечённый из ЭЭГ ряд значений средней составляющей, полученный на этапе выделения фазы (см. раздел «Амплитудно-фазовые координаты»). Более того, оператор эволюции был построен только для полученного ряда фазы, а данные об амплитуде учитывались в тривиальной форме. Как нами было ранее продемонстрировано, техника построения стохастических моделей по временному ряду обладает большими возможностями прогнозирования динамики открытых систем [22, 23]. 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: прогнозирование состояния пациента при воздействии медикаментов, а также количественная оценка силы и направленности изменений, вызванных медикаментами.

ПРИЛОЖЕНИЕ. ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИСХОДНЫХ ДАННЫХ И ИХ УЧЁТ ПРИ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ОБРАБОТКЕ

Исходный сигнал представляет собой последовательность значений напряжения, полученных методами электроэнцефалографии и характеризующих суммарную электрическую активность участка головного мозга крысы. Для каждой крысы мы анализировали по две записи (когда это позволяло их качество): от лобной и теменной коры соответственно. Сигнал был записан с частотой дискретизации 512 Гц. Общая длина каждой записи порядка 6-8 часов (11-15 млн. отсчётов). В среднем в каждой записи содержится несколько десятков пик-волновых разрядов. Средняя продолжительность разряда 5-7 секунд, но после введения медикаментов она может быть намного больше (20 секунд и более). Средняя суммарная продолжительность всех разрядов в записи (по отношению к её длине) порядка 1%. Средняя частота осцилляций потенциала во время пик-волнового разряда порядка 10 Герц, т.е. на средний период приходится 50-60 отсчётов.

Кроме участков, непосредственно отражающих активность исследуемого объекта (участка коры мозга), в записи в значительном количестве присутствуют интервалы «нефизиологического» изменения регистрируемого потенциала, обусловленного особенностями постановки эксперимента и используемого оборудования. Будем называть такие участки измерительным шумом. Эти участки могут иметь разнообразный вид и возникают как во время пик-волновых разрядов, так и в другие

моменты времени. На рис. 8 приведены несколько примеров таких участков.

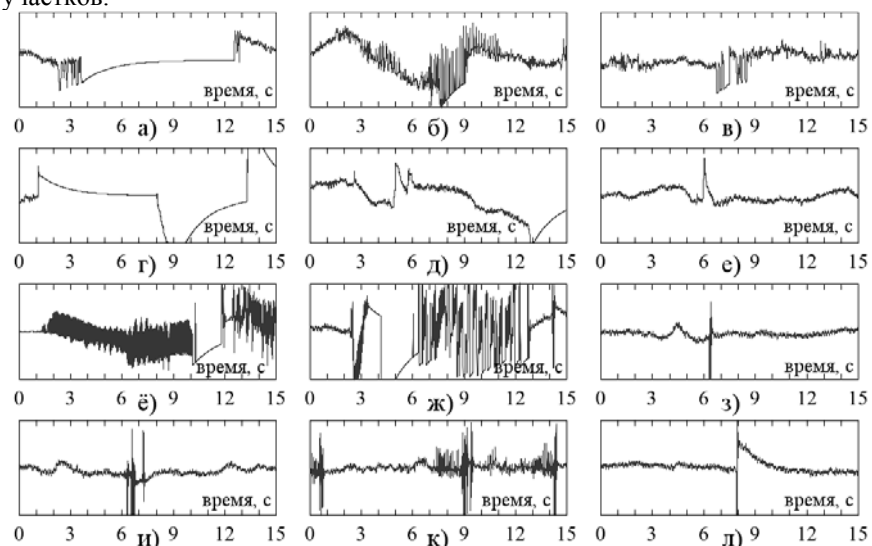


Рис. 8. Примеры участков «нефизиологического» изменения потенциала ЭЭГ. Все зависимости приведены в одном масштабе (по оси ординат – одинаковый для всех рисунков динамический диапазон регистрируемого сигнала). Масштаб амплитуды пик-волнового разряда можно понять по рис. 8б,к, где измерительный шум возникает одновременно с разрядами. Все представленные примеры взяты из двух записей (для лобного и теменного участков коры) для одной и той же крысы в течение одного эксперимента.

Представленные на рис. 8 участки могут существенно исказить результаты анализа предлагаемым в данной работе методом, поэтому они не должны учитываться при обработке исходного сигнала скользящим окном (см. раздел «Медленные переменные: «синхронность» и усреднённая амплитуда»). Для исключения измерительного шума из анализа, в каждой записи предварительно размечались их границы, а при обработке всей записи скользящим окном точки, находящиеся в этих границах, не учитывались. Учитывая многообразие форм подобных участков, их большое количество, а также в некоторых случаях подобие пик-волновым разрядам, задача разработки полностью автоматического способа их разметки весьма затруднительна. В некоторых случаях для разметки некоторых типов участков нами были использованы простейшие алгоритмы типа скользящего окна шириной от долей секунды до нескольких секунд, анализирующего спектр сигнала, его максимальные и минимальные значения, девиацию, среднее значение производной (вычисленной в каждой точке скользящего окна), девиацию этой производной. Однако выделить все участки измерительного шума таким образом не удаётся, поэтому все автоматические методы использовались как вспомогательные при ручной

разметке. Во многих случаях мы использовали только ручную разметку. При этом если расстояние между двумя соседними участками измерительного шума было меньше нескольких десятков секунд, они размечались как один участок. Возникновение измерительного шума в записях для лобной и теменной долей коры во время одного эксперимента иногда происходит одновременно. Для учёта этого факта при автоматической разметке измерительного шума считалось, что если в одной записи найден шум, то он присутствует в тот же момент и в другой записи. Иногда это приводило к тому, что некоторое число пик-волновых разрядов в одной из записей размечалось как измерительный шум.

В процессе регистрации основная часть сигнала фильтровалась узкополосным фильтром с центральной частотой в районе 50 Гц. Тем не менее, иногда в сигнале встречаются участки сигнала с доминирующей частотой 50 Герц (рис. 8ё). Они так же относятся к измерительному шуму.

Участки измерительного шума имеют продолжительность от долей секунд до десятков минут и, как правило, распределены по записи малыми интервалами в большом количестве. Суммарная их длительность относительно длины всей записи может доходить до 80%. Но в данном случае и такая продолжительность измерительного шума является приемлемой, так как пик-волновые разряды составляют, как уже отмечалось, порядка 1% от полной продолжительности записи, и соотношение между продолжительностями разрядов и нормы меняются в результате фильтрации мало. Также стоит отметить, что, вероятно, некоторые изменения потенциала, вызванные физиологическими причинами, были размечены нами в данной записи как измерительный шум. Однако число таких спорных случаев мало, и причины таких изменений потенциала не связаны напрямую с пик-волновыми разрядами, а свойства их таковы, что учёт этих участков не может оказать существенного влияния на результат работы.

ЛИТЕРАТУРА

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. V. 409. P. 275-277.
2. *Sitnikova E., Dikanev T., Smirnov D., Bezruchko B., van Luijtelaaar G.* Granger causality: Cortico-thalamic interdependencies during absence seizures in WAG/Rij rats // *Journal of Neuroscience Methods*. 2008. V. 170. P. 245-254.
3. *Smirnov D. A., Bodrov M. B., Perez Velazquez J. L., Wennberg R. A., Bezruchko B. P.* Estimation of coupling between oscillators from short time series via phase dynamics modeling: Limitations and application to EEG

- data // *Chaos*. 2005. V. 15, № 2. P. 024102.
4. *Krystal A. D., Prado R., West M.* New methods of time series analysis of non-stationary EEG data: eigenstructure decompositions of time varying autoregressions // *Clinical Neurophysiology*. 1999. V. 110, № 12. P. 2197-2206.
 5. *Hively L. M., Protopopescu V. A., Gailey P. C.* Timely detection of dynamical change in scalp EEG signals // *Chaos*. 2000. V. 10, № 4. P. 864-875.
 6. *Protopopescu V. A., Hively L. M., Gailey P. C.* Epileptic event forewarning from scalp EEG // *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2001. V. 18, № 3. P. 223-345.
 7. *Hively L. M., Gailey P. C., Protopopescu V. A.* Detecting dynamical change in nonlinear time series // *Phys. Lett. A*. 1999. V. 258. P. 103-114.
 8. *Hively L. M., Protopopescu V. A.* Channel-consistent forewarning of epileptic events from scalp EEG // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2003. V. 50, № 5. P. 584-593.
 9. *Dikanev T., Smirnov D., Wennberg R., Perez Velazquez J. L., Bezruchko B.* EEG nonstationarity during intracranially recorded seizures: statistical and dynamical analysis // *Clinical Neurophysiology*. 2005. V. 116. P. 1796-1807.
 10. *Ursino M., La Cara G.-E.* Travelling waves and EEG patterns during epileptic seizure: Analysis with an integrate-and-fire neural network // *Journal of Theoretical Biology*. 2006. V. 242. P. 171-187.
 11. *Li X.* Temporal structure of neuronal population oscillations with empirical model decomposition // *Phys. Lett. A*. 2006. V. 356. P. 237-241.
 12. *Suffczynski P., Kalitzin S., Lopes da Silva F. H.* Dynamics of non-convulsive epileptic phenomena modeled by a bistable neuronal network // *Neuroscience*. 2004. V. 126. P. 467-484.
 13. *Suffczynski P., Kalitzin S., Lopes da Silva F.* Bistability in epileptic phenomena // *Bio-algorithms and Med-systems*. 2005. V. 1, № 1/2. P. 259-266.
 14. *Suffczynski P., Kalitzin S., Pfurtscheller G., Lopes da Silva F. H.* Computational model of thalamo-cortical networks: dynamical control of alpha rhythms in relation to focal attention // *International Journal of Psychophysiology*. 2001. V. 43. P. 25-40.
 15. *Jeong J., Chae J.-H., Kim S. Y., Han S.-H.* Nonlinear dynamic analysis of the EEG in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia // *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2001. V. 18, № 1. P. 58-67.
 16. *Stam C. J.* Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of emerging field // *Clinical Neurophysiology*. 2005. V. 116. P. 2266-2301.
 17. *Mormann F., Andrzejak R. G., Elger C. E., Lehnertz K.* Seizure prediction: the long and winding road // *Brain*. 2007. V. 130. P. 314-333.
 18. *Sitnikova E.* Thalamo-cortical mechanisms of sleep spindles and spike-wave discharges in rat model of absence epilepsy (a review) // *Epilepsy Res*. 2010.

- V. 89. P. 17-26.
19. *Smelyanskiy V. N., Luchinsky D. G., Timuçin D. A., Bandrivskyy A.* Reconstruction of stochastic nonlinear dynamical models from trajectory measurements // *Phys. Rev. E.* 2005. V. 72. P. 026202.
 20. *Abarbanel H. D. I.* Analysis of Observed Chaotic Data. New York: Springer-Verlag, 1997.
 21. *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. V. 73, № 3. P. 036211.
 22. *Feigin A. M., Mukhin D. N., Molkov Ya. I., Loskutov E. M., Timushev R. I.* Prognosis of Qualitative Behavior of a System by Noisy Chaotic Time-Series // *Phys. Rev. E.* 2011 (*sub judice*).
 23. *Molkov Y. I., Loskutov E. M., Mukhin D. N., Feigin A. M.* Random dynamical models from time series // *Phys. Rev. E.* 2011 (*sub judice*).
 24. *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. V. 42, № 6. P. 796-803.
 25. *van Luijteleaar E. L., Coenen A. M.* Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats // *Neuroscience Letters.* 1986. V. 70, № 3. P. 393-397.
 26. *Bosnyakova D., Gabova A., Zharikova A., Gnezditski V., Kuznetsova G., van Luijteleaar G.* Some peculiarities of time-frequency dynamics of spike-wave discharges in humans and rats // *Clinical Neurophysiology.* 2007. V. 118, № 8. P. 1736-1743.
 27. *Molkov Y. I., Loskutov E. M., Mukhin D. N., Fidelin G. A., Feigin A. M.* Using the minimum description length principle for global reconstruction of dynamic systems from noisy time series // *Phys. Rev. E.* 2009. V. 80. P. 046207.
 28. *Takens F.* Detecting strange attractors in turbulence / D. A. Rand, L.-S. Young // *Dynamical Systems and Turbulence, Lecture Notes in Mathematics.* 1981. V. 898. P. 366–381.
 29. *Bracewell R.* The Fourier Transform and Its Applications. New York: McGraw-Hill, 1999.
 30. *Bretscher O.* Linear Algebra With Applications, 3rd ed. Upper Saddle River NJ: Prentice Hall, 1995.
 31. *Inouye T., Toi S., Matsumoto Y.* A new segmentation method of electroencephalograms by use of Akaike's information criterion // *Cognitive Brain Res.* 1995. V. 3, № 1. P. 33-40.
 32. *Ovchinnikov A., Lüttjohann A., Hramov A., van Luijteleaar G.* An algorithm for real-time detection of spike-wave discharges in rodents // *Journal of Neuroscience Methods.* 2010. V. 194, № 1. P. 172-178.
 33. *Press W. H., Teukolsky S. A., Vetterling W. T., Flannery B. P.* Numerical Recipes 3rd Edition: The Art of Scientific Computing. New York: Cambridge University Press, 2007.
 34. *van Rijn C. M., Gaetani S., Santolini I., Badura A., Gabova A., Fu J., Watanabe M., Cuomo V., van Luijteleaar 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. V. 51, № 8. P. 1511-1521.
 35. *O'Mahony M.* Sensory Evaluation of Food: Statistical Methods and Procedures. University of California, Davis, USA: CRC Press, 1986.
 36. *Depaulis A., van Luijteleaar G.* Genetic Models of Absence Epilepsy in the Rat / A. Pitkänen, P. A. Schwartzkroin, S. L. Moshé ed. // *Models of Seizures and Epilepsy.* Elsevier Academic Press, 2006. P. 233-248.