

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧЕРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии

**ОЦЕНКА СТАРШЕГО ЛЯПУНОВСКОГО ПОКАЗАТЕЛЯ
ПО ЭЭГ КРЫС – МОДЕЛЕЙ АБСАНСНОЙ ЭПИЛЕПСИИ**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки 2 курса 206 группы

направления 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии»

код и наименование направления

факультета нано- и биомедицинских технологий

наименование факультета

Медведевой Татьяны Михайловны

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

доцент, к.ф.-м.н.

должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

И.В. Сысоев

инициалы, фамилия

Заведующий кафедрой:

д.ф.-м.н., доцент

должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

Е.П. Селезнев

инициалы, фамилия

Саратов 2016 г.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время пристальное внимание уделяется оценке возможностей подходов нелинейной динамики при исследовании различных патологических изменений в деятельности мозга. Первые работы по изучению различных биологических ритмов с применением математического аппарата теории колебаний [1] показали, что в норме для биологических систем характерно наличие нерегулярной компоненты с высокой степенью сложности. Вероятно, это связано с тем, что такая динамика дает много функциональных преимуществ, так как хаотические системы способны работать в широком диапазоне условий и поэтому легко адаптируются к изменениям.

С другой стороны, при многих патологических состояниях и при старении организма проявляется четко выраженная периодичность, сопровождающаяся снижением степени хаотичности и степени сложности динамики изучаемых параметров [2]. Вышесказанное объясняет пристальный интерес исследователей к методам анализа биологических систем, позволяющим оценить степень сложности и нерегулярности динамики параметров, описывающих такие системы. Особенно актуально применение такого подхода в электроэнцефалографических исследованиях [3, 4], так как регистрация ЭЭГ в настоящее время является наиболее доступным и распространенным методом объективного изучения деятельности головного мозга.

Одной из актуальных задач анализа электроэнцефалограмм является изучение различных форм эпилепсии. Абсансная эпилепсия является широко распространённой среди детей и подростков до 14 лет генерализованной формой и проявляется как кратковременная (обычно 3-30 с) потеря сознания. Абсансный разряд на ЭЭГ нетрудно детектировать визуально: во время него возрастает амплитуда сигнала и, как принято считать на основе визуального и спектрального анализа [5, 6], колебания становятся более периодическими

по сравнению с фоном. Однако, при анализе связанности участки фона и эпилептиформной активности не рассматривались как существенно отличающиеся [7-9].

Понятие мер сложности относится к числу базовых представлений при проведении анализа динамики систем различной природы. Для того, чтобы описать наблюдаемые явления с точки зрения их упорядоченности необходимо определить количественные характеристики, которые бы позволили это сделать. Существуют различные меры, позволяющие охарактеризовать сложность и регулярность экспериментальных сигналов [10-12]. Одним из важнейших способов, используемых для этой цели, является расчёт старшего ляпуновского показателя.

Целью магистерской работы является оценка сложности внутричерепных электроэнцефалограмм крыс – моделей абсансной эпилепсии путём расчета старшего ляпуновского показателя.

Задачи магистерской работы:

1. Освоение методик расчета старшего ляпуновского показателя при известном операторе эволюции и по временным рядам.
2. Выбор метода расчёта старшего ляпуновского показателя для оценки сложности сигналов ЭЭГ.
3. Оценка старшего ляпуновского показателя по экспериментальным данным – сигналу ЭЭГ в фоне и во время абсансных разрядов и анализ полученных результатов.

Магистерская работа состоит из двух разделов, первый из которых называется "Методы расчета старшего ляпуновского показателя", второй – "Оценка старшего ляпуновского показателя по экспериментальным данным".

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Старший ляпуновский показатель характеризует поведение двух изначально очень близких точек в фазовом пространстве. С течением времени расстояние между ними меняется экспоненциальным образом, как раз с величиной показателя. Поэтому если старший ляпуновский показатель λ отрицателен, то две изначально близкие точки фазового пространства сближаются с течением времени, что свидетельствует о наличии периодического режима. Если же эти точки отдаляются друг от друга, то старший ляпуновский показатель окажется положительным и это означает, что система находится в хаотическом режиме.

Таким образом, старший ляпуновский показатель является мерой чувствительной зависимости системы от её начальных условий, характеризует среднюю скорость нарастания возмущения относительно невозмущенной траектории и дает оценку этого роста в сравнении с экспонентой, а его расчёт по экспериментальным данным позволяет судить о степени сложности и предсказуемости сигналов.

В первом разделе магистерской работы рассмотрены методы расчёта старшего ляпуновского показателя при известном операторе эволюции и по временным рядам, во втором разделе – оценка старшего ляпуновского показателя по реализациям электроэнцефалограмм крыс линии WAG/Rij (генетических моделей абсансной эпилепсии).

Расчёт старшего ляпуновского показателя по временным рядам

Существует два основных подхода к оценке старшего ляпуновского показателя по временным рядам. Первый [13] заключается в том, что в фазовом пространстве находятся две близкие траектории и отслеживается их поведение с течением времени. При этом оценка старшего ляпуновского показателя по реализации происходит аналогично оценке при известном операторе эволюции. К достоинствам этого метода можно отнести его

относительную простоту, а недостатком является неработоспособность при оценке по коротким временным рядам.

Второй подход [14] заключается в использовании линейных прогностических моделей, поскольку ляпуновские показатели можно определить как собственные числа матрицы линейной системы, если считать, что такая система (модель) является источником экспериментальных данных. Достоинством этого метода является возможность оценить спектр неотрицательных ляпуновских показателей по достаточно короткой реализации, а недостатком – высокая чувствительность к шумам и ошибкам, для уменьшения которой применяются различные приемы и алгоритмы.

Особый интерес представляет метод [15], который предложен для оценки старшего ляпуновского показателя по коротким временным рядам.

В магистерской работе были написаны программы для расчёта старшего ляпуновского показателя по уравнениям динамики, а так же проведено сравнение результатов работы реализованных методов [13], [14] и [15] расчёта старшего ляпуновского показателя. В результате этого для обработки экспериментальных данных был выбран метод [15].

Расчёт старшего ляпуновского показателя по экспериментальным данным

Экспериментальные данные [16] представляли собой внутричерепные записи электроэнцефалограмм 10 крыс линии WAG/Rij– генетических моделей абсансной эпилепсии. Эксперименты были выполнены на самцах крыс в возрасте 6-9 месяцев и одобрены комитетом по этике в Radboud University Nijmegen в Нидерландах.

Электроэнцефалограммы снимались с помощью специализированной системы электродов, предназначенной для одновременной записи из нескольких участков мозга. 12 электродов из нержавеющей стали диаметром 127 мкм были зафиксированы на верхней части контактного разъема, который был подключен к основанию, подходящему для подключения сразу нескольких отведений. Кабель был соединен с шарниром, благодаря чему

были возможны длительные записи свободно движущихся крыс. Сигналы были усилены с помощью специального усилителя (TD 90087, Radboud University Nijmegen, Electronic Research Group), были отфильтрованы и оцифрованы с постоянной частотой дискретизации 2048 Гц (DATAQ-Instruments). ЭЭГ каждой крысы записывалась в течение четырёх часов.

Для расчёта старшего ляпуновского показателя были использованы записи отведений 4, 5 и 6 слоёв периоральной области соматосенсорной коры (cortex layer 4-6), постериального (PO) и вентропостеромедиального (VPM) ядер таламуса. Было использовано по 10 временных рядов длительностью 4 секунды (то есть число характерных периодов сопоставимо с тем, которое было выбрано при тестировании методов) от каждой из 10 выбранных крыс в начале абсансных разрядов, а также по 10 временных рядов во время фоновой активности.

Расчёт старшего ляпуновского показателя проводился по выбранным опытным энцефалографистом [7] участкам ЭЭГ, соответствующим норме и патологии. При анализе результатов, полученных по временным рядам, соответствующим фоновой активности, не всегда удавалось найти линейный участок зависимости среднего разбегания траекторий от дальности этого разбегания, необходимый для оценки старшего ляпуновского показателя методом [15], поэтому около 30% от их числа пришлось исключить при усреднении результатов. Возможной причиной этого является то, что фоновая активность более сложная и зашумленная из-за низкого отношения сигнал/шум.

Всего удалось оценить старший ляпуновский показатель по 500 четырёхсекундным участкам ЭЭГ, соответствующим началам абсансных разрядов: по 10 реализаций от каждой из 10 выбранных крыс в пяти отведениях, а так же от 6 до 10 реализаций от каждой из этих же десяти крыс в пяти отведениях во время фоновой активности.

Оценки старших ляпуновских показателей были усреднены сначала по всем разрядам и участкам фона для каждой крысы отдельно, а затем

усреднение было проведено по всем животным. Полученные оценки не сильно варьируются для различных животных, так как стандартные отклонению малы по сравнению с абсолютными значениями.

Оценка старшего ляпуновского показателя для отведений таламуса оказалась больше, чем для отведений коры. Используя двухфакторный дисперсионный анализ и апостериорные множественные сравнения было установлено, что $\langle \Lambda \rangle_{PO}$ и $\langle \Lambda \rangle_{VPM}$ отличаются от $\langle \Lambda \rangle_{ctx4}$ и $\langle \Lambda \rangle_{ctx5}$ на уровне значимости менее, чем 0.05.

Сравнивая фоновую активность и активность во время разряда, можно отметить, что средние значения старшего ляпуновского показателя значимо меньше во время абсансных разрядов, чем в фоне. Двухфакторный дисперсионный анализ и апостериорные множественные сравнения показали, что для $\langle \Lambda \rangle_{ctx5}$, $\langle \Lambda \rangle_{PO}$ и $\langle \Lambda \rangle_{VPM}$ значения во время разряда и фона отличаются на уровне значимости 0.1, для $\langle \Lambda \rangle_{ctx6}$ – на уровне значимости 0.002, а для $\langle \Lambda \rangle_{ctx4} - 10^{-4}$.

Сравнение результатов для 6 слоя соматосенсорной коры с результатами, полученными по остальным отведениям, показало, что $\langle \Lambda \rangle_{ctx6}$ значимо меньше (на уровне значимости 0.05), чем для других отведений, как в фоне, так и во время разряда (кроме пары $\langle \Lambda \rangle_{ctx4}$ и $\langle \Lambda \rangle_{ctx6}$ во время разряда).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В магистерской работе, во-первых, рассмотрен и реализован численный алгоритм расчёта старшего ляпуновского показателя при известном операторе эволюции, во-вторых, приведен литературный обзор методов расчёта старшего ляпуновского показателя по временным рядам, который позволил выбрать три алгоритма, в-третьих, написаны программы, реализующие выбранные методы, в-четвертых, выбран и применен к экспериментальным данным наиболее подходящий алгоритм и, в-пятых, проведен анализ полученных результатов.

Тестовые временные ряды были получены от эталонных нелинейных систем, для которых значения старшего ляпуновского показателя оценивались сначала по уравнениям динамики, а затем по реализациям при тех же параметрах. Сопоставление результатов расчёта старшего ляпуновского показателя при известном операторе эволюции и по временным рядам позволило выбрать из трех реализованных методов тот, который даёт наиболее близкую к эталонной оценку.

Выбранный метод был адаптирован к экспериментальным временным рядам и применён к 500 участкам ЭЭГ, соответствующим абсансным разрядам и более, чем 300, – соответствующим фоновой активности. Статистический анализ результатов показал, что оценка старшего ляпуновского показателя для отведений таламуса больше, чем для отведений коры, что средние значения старшего ляпуновского показателя значимо меньше во время абсансных разрядов, чем во время фоновой активности, но, тем не менее, они положительны и довольно велики.

Результаты, полученные в данной работе, были опубликованы в 6 работах, в том числе 1 статье в издании [17], индексируемом Web of Science / Scopus, и показывают наличие хаотической динамики в сигналах ЭЭГ, что может быть полезно в моделировании [18, 19], так как свойства сигналов имеют большое значение при создании эмпирических моделей [20].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Basar, E. Chaos in Brain Function / E. Basar. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 1988. 176 p.
- 2 Roschke, J. Nonlinear EEG dynamics during sleep in depression and schizophrenia / J. Roschke, K. Mann, J. Fella // International Journal of Neuroscience. 1994. № 75. P. 271-284.
- 3 Lytton, W. W. Computer simulation of epilepsy: implications for seizure spread and behavioral dysfunction / W. W. Lytton, R. Ormanand, M. Stewart // International Journal of Neuroscience. 2005. № 7. P. 336-344.
- 4 Computer simulation of epilepsy: implications for seizure spread and behavioral dysfunction / P.A. Robinson, C. J. Rennie, D. L. Rowe et al. // International Journal of Neuroscience. 2005. № 3601, P. 1043-1050.
- 5 Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory / H. Meeren, G. van Luijtelaar, F. Lopes da Silva, A. Coenen // Archives of neurology. 2005. № 62. P. 371-376.
- 6 Time-frequency analysis of spike-wave discharges using a modified wavelet transform / D. Bosnyakova, A. Gabova, G. Kuznetsova et al. // Journal of Neuroscience Methods. 2006. № 154. P. 80-88.
- 7 Luttjohann, A. The dynamics of cortico-thalamo-cortical interactions at the transition from pre-ictal to ictal LFPs in absence epilepsy / A. Luttjohann, G. van Luijtelaar // Neurobiology of Disease. 2012. № 47. P. 47-60.
- 8 Luttjohann, A. Termination of ongoing spike-wave discharges investigated by cortico-thalamic network analyses / A. Luttjohann, J. M. Schoffelen, G. van Luijtelaar // Neurobiology of Disease. 2014. № 70. P. 127-137.
- 9 Application of adaptive nonlinear Granger causality: Disclosing network changes before and after absence seizure onset in a genetic rat model / M.V. Sysoeva, E. Sitnikova, I.V. Sysoev et al. // J Neurosci Methods. 2014. № 226. P. 33-41.

10 Безручко, Б.П. Математическое моделирование и хаотические временные ряды / Б.П. Безручко, Д.А. Смирнов. Саратов: ГосУНЦ "Колледж", 2005. 320 с.

11 Smirnov, D.A. Spurious causalities due to low temporal resolution: Towards detection of bidirectional coupling from time series / D.A. Smirnov, B.P. Bezruchko // *Europhys. Lett.* 2012. V. 100. 10005.

12 Langton, C.G. Computation at the edge of chaos: phase transition and emergent computation / C.G. Langton // *Physica D.* 1990. № 42, P. 2-37.

13 Determining Lyapunov exponents from a time series / A. Wolf, J.B. Swift, H.L. Swinney, J.A. Vastano // *Physica D.* 1985. Vol. 16. P. 285-317.

14 Liapunov exponents from time series / J. P. Eckmann, S.O. Kamphorst, D. Ruelle, S.Ciliberto // *Physical Review A.* 1986. Vol. 34. P. 4971.

15 Rosenstein, M.T. A practical method for calculating largest Lyapunov exponents from small data sets / M.T. Rosenstein, J.J. Collins, C.J. De Luca // *Physica D.* 1993. Vol. 65. № 1-2. P. 117.

16 Luttjohann, A. The dynamics of cortico-thalamo-cortical interactions at the transition from preictal to ictal LFPs in absence epilepsy / A. Luttjohann, G. van Luijtelaar // *Neurobiology of Disease.* 2012. № 47. P. 47-60.

17 Evaluation of nonlinear properties of epileptic activity using largest Lyapunov exponent / T.M. Medvedeva, A. Lüttjohann, G. van Luijtelaar, I.V. Sysoev // *Proc. SPIE 9917*, 2016. № 991724.

18 Sysoeva, M. Mathematical modeling of encephalogram dynamics during epileptic seizure / M. Sysoeva, I. Sysoev // *Technical Physics Letters.* 2012. Vol. 38(2), P. 151–154.

19 A new method for automatic marking epileptic spike-wave discharges in local field potential signals / S.A. Startceva, A. Luttjohann, I.V. Sysoev, G. van Luijtelaar // *Proc. SPIE 9448*, 2015. 9448, 1R.

20 Choosing the optimal model parameters for Granger causality in application to time series with main timescale / M.V. Kornilov, T.M. Medvedeva, B.P. Bezruchko, I.V. Sysoev // *Chaos, Solitons & Fractals.* 2016. Vol. 82. P. 11-21.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

1. **Голова, Т.М.** Оценка изменения сложности сигнала ЭЭГ путем расчета старшего ляпуновского показателя при переходе от нормальной к эпилептиформной активности / Т.М. Голова, И. В. Сысоев // Тезисы докладов ежегодной всероссийской школы-семинара "Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине-2014". Саратов, 2014. С. 176-177.

2. **Голова, Т.М.** Выделение эпилептиформной активности на основе оценки старшего ляпуновского показателя по реализации ЭЭГ / Т.М. Голова, И.В. Сысоев. // Тезисы докладов Всероссийской молодежной научной конференции «Современные биоинженерные и ядерно-физические технологии в медицине». Саратов, 2014. С. 45-48.

3. Measuring nonlinear properties of epileptic activity using Lyapunov Exponent / **T.M. Golova**, C.M. van Rijn, G. van Luijelaar, A. Lüttjohann, I.V. Sysoev // 6th International Conference "Nanoparticles, Nanostructured Coatings and Microcontainers: Technology, Properties, Applications". Saratov, 2015. P. 38-39.

4. **Голова, Т.М.** Оценка нелинейных свойств эпилептической активности путём расчета старшего ляпуновского показателя" / Т.М. Голова, И.В. Сысоев // Тезисы докладов X Всероссийской конференции молодых ученых "Нанoeлектроника, нанофотоника и нелинейная физика". Саратов, 2015. с. 38.

5. **Медведева, Т.М.** Оценка сложности сигнала ЭЭГ путем расчёта старшего ляпуновского показателя при эпилептиформной активности / Т.М. Медведева, И.В. Сысоев // Тезисы докладов ежегодной всероссийской школы-семинара "Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине-2015". Саратов, 2015. С. 178-179.

6. Evaluation of nonlinear properties of epileptic activity using largest Lyapunov exponent / **T.M. Medvedeva**, A. Lüttjohann, G. van Luijelaar, I.V. Sysoev // Proc. SPIE 9917, 2016. № 991724.