

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

Кафедра медицинской физики

**Определение степени когерентности между отведениями коры головного
мозга у крыс - генетических моделей абсансной эпилепсии во время
абсансных приступов**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента 4 курса 462 группы

направления 12.03.04 «Биотехнические системы и технологии»

факультета нано- и биомедицинских технологий

Кутузовой Светланы Сергеевны

Научный руководитель

к.ф.- м.н., доцент

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

И.В. Сысоев

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой:

д.ф.-м.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

А.В. Скрипаль

инициалы, фамилия

Саратов 2017

Введение

Эпилепсией называют проявление патологии нервной системы. Для эпилепсии характерна внезапная деполяризация нейронов в головном мозге. Одним из видов эпилепсии является абсансная эпилепсия. Она является достаточно распространённой формой патологии у детей и подростков, охватывая до 50% всех случаев в возрасте до 14 лет.

Абсансная эпилепсия представляет собой неконвульсивную генерализованную эпилепсию, проявляющуюся в виде кратковременных эпизодов потери сознания, которые сопровождаются пик-волновыми разрядами на ЭЭГ на частоте 3 Гц. В основном проявляется в детском или подростковом возрасте.

Выделяют два типа абсансов: типичные и атипичные. Типичные абсансы, в свою очередь подразделяются на простые и сложные. Простые абсансы обладают основными признаками: внезапное начало и окончание эпизода; полная, но кратковременная (5 – 15 сек) потеря сознания; остановка взора; прерывание двигательной активности.

Сложные абсансы включают признаки простых абсансов: легкие подергивания век или углов рта; вследствие внезапно возникающей гипотонии, голова больного опускается на грудь, могут выпадать предметы из рук; глотание, облизывание губ; бледность, покраснение лица, расширение зрачков, тахикардия, недержание мочи.

В отличие от типичных абсансов, атипичные характеризуются более постепенным началом и окончанием, большей продолжительностью, менее глубоким нарушением сознания и меньшей частотой.

Основным источником информации об эпилептиформной активности при абсансной эпилепсии является электроэнцефалография. Однако пациенты с абсансной эпилепсией не имеют показаний для хирургического вмешательства или стимуляции мозга, поскольку заболевание не является тяжёлым.

Вследствие этого, получение информации о нейробиологических механизмах абсансной эпилепсии ограничено, поскольку важную роль в нём играют глубокие структуры мозга. Для изучения заболевания поэтому используют крыс с генетической предрасположенностью к абсансной эпилепсии: GAERS и WAG/Rij. Животным линии WAG/Rij вживляют электроды и содержат их поодиночке при стандартном световом режиме, со свободным доступом к воде и пище. Сигналы ЭЭГ регистрируют через 10–14 дней после операции у свободно передвигающихся животных в темную фазу суточного цикла, непрерывно в течение 5–7 часов.

В возникновении, генерализации и поддержании абсансных разрядов ключевую роль играет взаимодействие между отделами головного мозга, поэтому возникает потребность в детектировании наличия и направления связей, для этого используют следующие методы: причинность по Грейнджеру, энтропия переноса, частная направленная когерентность, а также подходы, основанные на моделировании фазовой динамики. Для изучения абсансной эпилепсии и ее ранней диагностики и адекватной лекарственной терапии важно определение изменений в связанности отделов мозга, сопутствующих появлению, протеканию и завершению абсансных разрядов.

Целью данной работы является определение степени когерентности между отведениями коры головного мозга у крыс — моделей абсансной эпилепсии во время абсансных приступов.

Для достижения цели будут решаться следующие задачи:

- 1) построение индивидуального спектра;
- 2) построение совместного спектра;
- 3) вычисление когерентности;
- 4) построение линейной авторегрессионной модели;
- 5) поиск значимых коэффициентов авторегрессионных моделей;
- 6) расчёт направленной когерентности.

Бакалаврская работа состоит из введения, двух разделов, заключения, списка использованных источников и двух приложений. Общий объем работы – 30 страниц, из них 18 страниц – основное содержание, включая 7 рисунков, список использованных источников информации – 16 наименований.

Краткое содержание работы

Первый раздел «Пик-волновые разряды и их спектральные свойства» посвящён исследованию пик-волновых разрядов на сигналах электроэнцефалограммы крыс — моделей абсансной эпилепсии.

Необходимо обрабатывать сигнал для получения данных и для этого используют численные методы. К примеру, с их помощью можно регистрировать биоэлектрическую активность головного мозга, методом её исследования служит электроэнцефалография (ЭЭГ). ЭЭГ позволяет записать временной ряд разряда эпилепсии. Самым распространённым её видом является абсансная эпилепсия — генерализованные неконвульсивные приступы, проявляющиеся в виде кратковременных эпизодов потери сознания, сопровождающихся генерализованными 3 Гц пикволновыми разрядами на ЭЭГ. [Сысоева М.В., Ситникова Е.Ю., Сысоев И.В., 2016] Исследования проводятся на крысах линии WAG/Rij [Вольнова А.Б., Ленков Д.Н., 2012; Самотаева И.С., 2011].

Для анализа ЭЭГ используют спектральный анализ (преобразование Фурье) и расчет функции когерентности. Исследование проводилось на основе двухчасовых многоканальных записей локальных (внутричерепной ЭЭГ) потенциалов крыс — моделей абсансной эпилепсии. Данные были предоставлены доктором Клементиной ван Рейн из Дондрес института Радбоуд университета Неймегена и описаны в работе [van Rijn CM, Gaetani S, Santolini I, Badura A, Gabova A, Fu J, Watanabe M, Cuomo V, van Luijtelaaar G, Nicoletti F, Ngomba RT, 2010]. При регистрации записывалась активность четырёх областей

мозга: гиппокампа, лобной, теменной и затылочной коры.

Методы решений были произведены с помощью языка программирования Python. Индивидуальный спектр мощности рассчитывался по формуле:

$$S_{xx}(f) = \langle |F_{x,i}(f)|^2 \rangle_{i=1}^n \quad (1)$$

где за $F_x(f)$ обозначен Фурье образ сигнала $x(t)$, в качестве которого может выступать любой временной ряд — в нашем случае это были ряды внутричерепных ЭЭГ каналов FC, PC и OC.

Совместный спектр мощности рассчитывался по формуле:

$$S_{xy}(f) = \langle F_{x,i}^*(f) F_{y,i}(f) \rangle_{i=1}^n \quad (2)$$

где звёздочкой сверху обозначено комплексное сопряжение.

Поскольку совместный спектр отражает не только фазовые, но и амплитудные соотношения между сигналами, использовать его напрямую для анализа связанности не всегда удобно. Поэтому дополнительно рассчитывалась функция когерентности по формуле:

$$C_{xy}(f) = \frac{|S_{xy}(f)|}{\sqrt{S_{xx}(f) S_{yy}(f)}} \quad (3)$$

Вывод когерентности сделан по трём парам каналов: FC-PC, FC-OC, PC-OC.

Второй раздел «Построение линейной авторегрессионной модели пиковых разрядов» посвящён исследованию причинности по Грейнджеру.

Оценка причинности по Грейнджеру основана на реконструкции двух процессов с использованием линейных авторегрессионных моделей (AR). Расчет причинности по Грейнджеру проводится с целью установления силы и направленности линейных связей таламуса и коры, информация о которых дала бы возможность предсказать состояние ЭЭГ на коротком интервале времени [Ситникова, 2014].

Существует много возможных определений причинности Грейнджера. Грубо говоря, $x(t)$ воздействует по Грейнджеру на $y(t)$, прогноз временного

ряда $y(t)$ значимо улучшается, принимая во внимание прошлые значения временного ряда $x(t)$. Этот метод применим ко многим одновременным временным рядам, для простоты рассмотрим только два временных ряда y и x , которые можно представить путем фильтрации ненаблюдаемых временных рядов w_x, w_y , считающихся нулевыми средними:

$$\begin{bmatrix} y \\ x \end{bmatrix} = H \begin{bmatrix} w_y \\ w_x \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} H_{yy} & H_{yx} \\ H_{xy} & H_{xx} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} w_y \\ w_x \end{bmatrix} \quad (4)$$

где, если H_{ij} - линейные операторы, (4) называется представлением ошибки прогнозирования векторного процесса $[y \ x]^T$. Этот метод является привлекательным, поскольку спектральное представление $S(f)$ от $[y \ x]^T$ можно однозначно учесть как:

$$S(f) = \begin{bmatrix} H_{yy}(f) & H_{yx}(f) \\ H_{xy}(f) & H_{xx}(f) \end{bmatrix} \Sigma \begin{bmatrix} H_{yy}(f) & H_{yx}(f) \\ H_{xy}(f) & H_{xx}(f) \end{bmatrix}^H \quad (5)$$

где

$$\Sigma = \begin{bmatrix} \sigma_{yy}^2 & \sigma_{yx} \\ \sigma_{yx} & \sigma_{xx}^2 \end{bmatrix} \quad (6)$$

является кросс-ковариационной матрицей между w_x и w_y , а $H_{ij}(f)$ представляют собой минимальные фазовые версии фильтров H_{ij} в уравнении (4), предоставляя практические вычислительные средства.

Удобным способом вычисления $H_{ij}(f)$ является использование векторной авторегрессивной (VAR) моделировки формы

$$\begin{bmatrix} y(t) \\ x(t) \end{bmatrix} = \sum_{i=1}^p A_i \begin{bmatrix} y(t-i) \\ x(t-i) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \varepsilon_y(t) \\ \varepsilon_x(t) \end{bmatrix} \quad (7)$$

где

$$A_i = \begin{bmatrix} a_{11}(i) & a_{12}(i) \\ a_{21}(i) & a_{22}(i) \end{bmatrix} \quad (8)$$

являются матрицами постоянных коэффициентов, непосредственно приводя к уравнению (4). [Baccala L.A., sameshima K., Ballester G., Do Valle A.C., Timolaria C., 1998].

Для построения линейной авторегрессионной модели пик-волновых

разрядов пользовались языком программирования Python. Данные по трём каналам записывали в отдельные файлы, затем их считывали и с их помощью строилась линейная авторегрессионная модель при помощи встроенной функции `model` из библиотеки `statsmodels`. Модель была построена для пяти разрядов, длиной 10, 17, 14, 23 и 15 секунд, для 6 пар каналов: FC-PC, FC-OC, PC-FC, PC-OC, OC-FC, OC-PC. Исследовалось влияние второго канала, обозначаемого как Y , на первый, обозначаемый как X .

После построения модели в отдельные файлы записывались имеющие значение предыдущие параметры для обоих каналов и сравнивались по всем парам каналов для определения общих значимых элементов.

На графиках видно, что для первого отведения, на которое воздействуют второе, общими являются начальные 3-5 точек. Более ранние точки в основном группируются по 2-3.

У отведений, которые воздействуют на другие, гораздо меньше значимых предыдущих параметров, чем у тех, на которые они воздействуют.

Заключение

В работе для достижения целей использовали язык программирования Python. Построение индивидуального и совместного спектра было реализовано при помощи алгоритмов из библиотеки `numpy`. Для этого данные считывались из бинарного файла, нормировались, строилась периодограмма сигналов, методом преобразования Фурье, и их усреднённые значения. Затем по окнам рисовались спектры сигналов. Когерентность также вычислялась с помощью данной библиотеки. Для изображения полученных результатов на графиках были использованы средства библиотеки `matplotlib`. Построение линейной авторегрессионных моделей проводилось при помощи средств библиотеки `statsmodels`. После этого вычисляли значимые коэффициенты авторегрессионных моделей для всех пар сигналов.

Расчёт функции когерентности по трём парам каналов помог выяснить, что когерентность между каналами внутричерепной ЭЭГ крыс высокая во

время разряда по всей коре, что соответствует представлению об абсансной эпилепсии как генерализованной форме. Наибольшая когерентность наблюдается между лобной и теменной областями коры на частоте около 8 Гц, что соответствует литературным данным, согласно которым именно на этой частоте сосредоточена основная эпилептическая активность [van Luijtelaar & Coenen, 1986].

Исследуя взаимные попарные авторегрессионные модели, было показано, что есть некоторое небольшое количество временных лагов, соответствующих наиболее значимым временным масштабам. Эти масштабы включают как ближайшие по времени значения, так и значения, отстоящие на 1 период колебаний и более.

Литература

1. Карлов В.А., Гнездицкий В.В. Абсансная эпилепсия у детей и взрослых. М.: издательский дом "Пресссервис", 2005, 63 с.
2. Baccala L.A., Sameshima K., Ballester G., Do Valle A.C., Timo-Iaria C., Studying the Interaction Between Brain Structures via Directed Coherence and Granger Causality // Applied Signal Processing, 1998, Vol. 5, Iss. 1, P. 40-48.
3. van Rijn C. M., Gaetani S., Santolini I., Badura A., Gabova A., Fu J., Watanabe M., Cuomo V., van Luijtelaar 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, Iss 8. P. 1511.
4. Hanneke Meeren, J. P. Pijn, Gilles van Luijtelaar, M. L. Coenen, Fernando Lopes da Silva. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats // The Journal of Neuroscience, 2002. Vol. 22, Iss. 4, P.1480-1495.

5. Granger CWJ. Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-Spectral Methods. *Econometrica*. 1969. 37(3): 424-438.
6. van Luijckelaar E, Coenen A. Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats. *Neuroscience Letters*. 1986. 70:393-397.
7. M. Rosenblum and A. Pikovsky, Detecting direction of coupling in interacting oscillators, *Phys. Rev. E* 64 (2001) 045202(R).
8. B. Schelter, J. Timmer, M. Eichler. Assessing the strength of directed influences among neural signals using renormalized partial directed coherence. *J. Neuroscience Methods* 179, 121-130 (2009).
9. Thomas Schreiber. Measuring Information Transfer. *Phys. Rev. Lett.* 85, 461 (2000).
10. Вольнова А.Б., Ленков Д.Н. Абсансная эпилепсия: механизмы гиперсинхронизации нейронных ансамблей // *Медицинский академический журнал*, 2012. 12(1): 7–19.
11. И.С. Самотаева. Роль гистаминагрической системы мозга в регуляции пик-волновой активности при абсансной эпилепсии / Диссертация на соискание учёной степени кандидата биологических наук, Москва, 2011, 134 с.
12. Sitnikova E., Hramov A.E., Grubov V., Koronovsky A.A. Time-frequency characteristics and dynamics of sleep spindles in WAG/Rij rats with absence epilepsy // *Brain Research*. 2014. Vol. 1543. P. 290-299.
13. D. Smirnov and B. Bezruchko "Estimation of interaction strength and direction from short and noisy time series", *Phys. Rev. E*, 2003, V.68, 046209
14. Сысоева М. В., Ситникова Е. Ю., Сысоев И. В. Таламо-кортикальные механизмы инициации поддержания и прекращения пик-волновых разрядов у крыс WAG/Rij // *Журнал высшей нервной деятельности*. 2016. Т. 66. N 1. С. 103-112.
15. Сысоева М.В., Кузнецова Г.Д., Сысоев И.В. Моделирование сигналов

электроэнцефалограмм крыс при абсансной эпилепсии в приложении к анализу связанности между отделами мозга // Биофизика, 2016, Т.61, В.4, С. 782-792.

16. Сысоева М. В., Ситникова Е. Ю., Сысоев И. В. Таламо-кортикальные механизмы инициации поддержания и прекращения пик-волновых разрядов у крыс WAG/Rij // Журнал высшей нервной деятельности. 2016. Т. 66. № 1. С. 103-112.