

Министерство образования и науки Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии  
наименование кафедры

**Фазовая синхронизация между отведениями коры головного мозга во  
время абсансных приступов у людей и крыс-моделей**

**АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ**

студента 2 курса 206 группы

направления 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии»

код и наименование направления

факультета nano- и биомедицинских технологий

наименование факультета

Маркова Сергея Валерьевича

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

доцент, к.ф.-м.н  
должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

И. В. Сысоев  
инициалы, фамилия

Зав. кафедрой:

д.ф.-м.н., доцент  
должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

Е.П. Селезнев  
инициалы, фамилия

Саратов 2017 г.

## АВТОРЕФЕРАТ

**Введение.** В настоящее время одним из самых распространённых заболеваний человека является эпилепсия. По данным ВОЗ во всем мире около 50 миллионов человек страдают эпилепсией, около 80% которых проживают в странах с низким и средним уровнем дохода. Заболевание представляет собой хроническое расстройство мозга и проявляется в виде припадков, повторяющихся в виде произвольных кратковременных судорог всего тела или какой-либо части тела иногда с потерей сознания и контроля над некоторыми функциями организма.

Одной из разновидностей эпилепсии является абсансная эпилепсия. Данный вид эпилепсии является более мягкой формой заболевания, так как во время абсансных приступов у пациентов не наблюдаются тоническо-клонические конвульсии, физический травматизм, инвалидность и летальный исход, характерные для тяжёлых форм эпилепсии (височная, лобная и др.). Приступы абсансной эпилепсии происходят с высокой периодичностью, от десятков до сотен в сутки, и сопровождаются временной остановкой текущей деятельности вплоть до потери сознания. Характерной особенностью является наличие в сигналах электроэнцефалограмм билатеральных разрядов типа "спайк-волна" с частотой около 3 Гц.

Существует несколько видов абсансной эпилепсии: детская эпилепсия, юношеская эпилепсия, эпилепсия миоклонией глазных век. Первые признаки детской абсансной эпилепсии наблюдаются в возрасте от 2 до 9 лет, юношеской — от 9 лет до 21 года. Признаками детской абсансной эпилепсии являются внезапная остановка текущей деятельности на время от 5 до 30 секунд, отключение или значительное снижение уровня сознания, остановкой зрительной активности. В большинстве случаев приступы провоцируются гипервентиляцией (до 98% случаев), реже — фотостимуляцией (до 44% случаев). Часто приступы детской абсансной эпилепсии сопровождаются глотанием, жеванием, другими алиментарными автоматизмами, локальными подёргиваниями век, глазных яблок,

периорбитальных и периоральных мышц, а также атоническими проявлениями: снижением постурального тонуса, свисанием головы и рук, сползанием туловища.

При абсансной эпилепсии на записях электроэнцефалограмм присутствуют характерные участки, представляющие собой спайк-волновые разряды с частотой 3-4 Гц и длительностью от 2-5 до 15-30 секунд.

Эпилепсии подвержены не только люди. Существует несколько искусственно выведенных линий крыс, генетически предрасположенных к различным видам нервных расстройств, среди которых абсансная эпилепсия [9].

Одной из таких линий является линия WAG/Rij, выведенная путём селекции из крыс линии Wistar. У этих крыс наблюдается поведенческие и электрофизиологические признаки абсансной эпилепсии. В записях внутричерепных электроэнцефалограмм во время приступов абсансной эпилепсии у крыс данной линии так же как и у людей присутствуют характерные участки со спайк-волновыми разрядами. Основным различием между такими участками у людей и крыс-моделей является то, что у последних частота разрядов выше (8–10 Гц).

В настоящей работе в качестве экспериментальных данных будут рассматриваться сигналы поверхностных электроэнцефалограмм пациентов с детской абсансной эпилепсией и сигналы внутричерепных электроэнцефалограмм крыс-моделей линии WAG/Rij. Это связано с тем, что в сигналах электроэнцефалограмм хорошо видны начало и конец абсансного приступа, так как спайк-волновые разряды имеют заметно большую амплитуду по сравнению с обычным сигналом электроэнцефалограммы.

Цель данной работы — численно охарактеризовать синхронизацию при абсансной эпилепсии между отведениями поверхностных электроэнцефалограмм коры головного мозга у людей и внутричерепных электроэнцефалограмм у крыс-моделей и тем самым в том числе подтвердить или опровергнуть соответствие крыс-моделей пациентам-людям.

Для достижения цели поставлены следующие задачи, связанные с обработкой и анализом экспериментальных данных:

- Выделение участков с абсансами из общего сигнала электроэнцефалограмм.
- Введение фазы абсансных разрядов с помощью различных методов анализа.
- Расчёт коэффициентов фазовой синхронизации между парами временных рядов фаз отведений электроэнцефалограмм при абсансном припадке.
- Сравнение результатов расчёта коэффициента фазовой синхронизации по данным людей и крыс-моделей
- Проведение анализа значимости с целью подтверждения достоверности результатов обработки экспериментальных данных.

**Основное содержание работы.** Первостепенной задачей данной работы является выделение абсансных разрядов из сигналов электроэнцефалограмм пациентов людей, так как экспериментальные данные по крыс-моделям представляют собой временные ряды уже выделенных абсансных разрядов. Эта задача решалась следующим образом. Исходные временные ряды электроэнцефалограмм были визуализированы в высоком временном разрешении, затем вручную проводилась разметка, а именно поиск начал и концов участков, содержащих спайк-волновые разряды,(абсансы). Полученные значения передавались на вход программы, которая выделяла из исходных временных рядов отрезки соответствующие абсансам.

Первым из методов введения фазы, описанных в настоящей работе, является преобразование Гильберта. Применение данного метода к анализу временных рядов величин, являющимися в той или иной степени периодическими, является одним из классических методов обработки данных. С помощью данного преобразования можно определить огибающую и мгновенные фазы сигналов. Обработка временных рядов абсансных разрядов

с помощью данной реализации привела к следующим результатам. У сигнала абсансного разряда наблюдается некоторая периодичность, об этом свидетельствует цикличность фазы. Но также видно, что в исходном сигнале отсутствует выраженный центр вращения, из-за чего фаза, вводимая через преобразование Гильберта не может быть использована на практике, так как имеет много участков спада (теоретически, фаза должна монотонно расти). Более того, из-за того, что комплекс пик-волна по-разному выражен на различных периодах и в разных отведениях, части периодов колебаний сопоставляется рост фазы на  $2\cdot\pi$ , в то время как другим периодам или тем же периодам, но в другом отведении – на  $4\cdot\pi$ .

Вторым методом введения фазы является преобразование Гильберта-Хуанга или эмпирическая модовая декомпозиция (ЭМД). Данный метод представляет собой итерационную процедуру, в результате которой исходный сигнал (непрерывный или дискретный) раскладывается на эмпирические моды. В отличие от классических методов, получивших широкое распространение благодаря своей универсальности, в процессе ЭМД производится разложение на функции, которые не заданы аналитически, а определяются самим анализируемым сигналом, а базисные функции для преобразования формируются непосредственно из выходных данных. В основе метода лежит построение огибающих по минимумам и максимумам исследуемого сигнала и последующее вычитание среднего этих двух огибающих из исходного сигнала. После обработки данных с помощью ЭМД были получены следующие результаты. Выделенных мод много больше, чем предполагалось и внутри них наблюдается нестационарность и разброс по частотам. Также оказалось, что количество мод различно в разных отведениях, для разных разрядов у одного и того же пациента и у различных пациентов. Поэтому затруднительно выбрать, между какими модами имеет смысл искать фазовую синхронизацию и каким образом усреднять результаты по пациентам и разрядам.

В связи с тем, что классические методы введения фазы не дали тех результатов, по которым можно судить о характере фазы абсансных разрядов, было решено применить более гибкие методы, позволяющие вносить некоторые поправки по ходу обработки временных рядов: линейная аппроксимация на периоде и введение фазы с помощью локальных максимумов сигнала и информации о периоде.

Метод линейной аппроксимации на периоде основан на нахождении производной исследуемого сигнала и её последующем анализе. Первым этапом является нахождение производной исходного сигнала методом средней разности, так как исходный сигнал является дискретным. После чего во временном ряду производной сигнала производится поиск точек (локальных минимумов), значения которых находятся ниже определённого уровня, величина которого является индивидуальной для каждого абсансного разряда в каждом из отведений электроэнцефалограмм каждого пациента. Затем производится линейная аппроксимация фазы: временные значения точек являются началами и концами периодов, а значения фазы между этими значениями линейно растёт от 0 до  $2\cdot\pi$ . Таким образом после обработки данных получается временной ряд значений фазы. После обработки экспериментальных данным методом были получены следующие результаты. Данный метод введения фазы оказался более результативным, чем предыдущие. С его помощью удалось ввести фазу, об этом свидетельствует то, что колебания не расходятся на 1 и более периодов в пределах одного разряда.

Основным недостатком такого подхода является необходимость вручную подбирать порог. Кроме трудоёмкости такого подхода, он чреват ошибками: можно как пропустить период, введя слишком низкий порог, так и определить наличие несуществующих периодов. Самое существенное – то, что ручная многократная подгонка чревата произвольным искажением данных и может повлиять на значимость результатов обработки эксперимента.

Последний метод (введение фазы с помощью локальных максимумов и информации о периоде) основан на введении фазы непосредственно из исходного временного ряда. Для его реализации в первую очередь необходимо определить период колебаний, после чего провести поиск максимумов внутри окон длиной  $4/3$  периода. Полученные в результате этого поиска точки являются теми точками, в которых свёрнутая фаза достигает своего максимального значения ( $2\cdot\pi$ ). Ввиду того, что по условиям аппроксимации значение фазы за период линейно растёт (от 0 до  $2\cdot\pi$ ), между точками, полученными в предыдущем этапе, добавляются значения, соответствующие такому росту фазы. В ходе обработки экспериментальных временных рядов данным методом так же удалось достаточно успешно ввести фазу. Об этом так же свидетельствует то, что колебания не расходятся на 1 и более периодов. Хотя такой подход может давать некоторые проблемы с определением длины периода, он оказался очень эффективен в целом, позволив ввести фазу для сигналов 8 из 20 измеренных каналов все 15-ти размеченных пик-волновых разрядов. При этом он потребовал существенно меньше работы по ручной подгонке, чем метод, основанный на минимуме производной, поскольку всё, что было необходимо – это определить длительность периода для каждого из пациентов. Данный метод также использовался для введения фазы сигналов абсансов крыс-моделей. Удалось ввести фазу только для отведений FC и PC, поскольку для них эпилептиформная активность имеет явно выраженный период. Для отведения ОС в большинстве случаев не удаётся определить период на протяжении всего разряда. Для отведения Нр периодичность в основном отсутствует.

Для расчёта коэффициента фазовой синхронизации в настоящей работе использовалась следующая мера  $K = |\langle e^{j(\varphi_1[i] - \varphi_2[i])} \rangle_i|$ , где  $K$  – значение коэффициента фазовой синхронизации;  $e$  – экспонента;  $j$  – мнимая единица;  $\varphi_1[i]$  и  $\varphi_2[i]$  –  $i$ -е точки фаз 1 и 2 сигнала соответственно. Значение коэффициента  $K$  изменяется от значения 0 (полная асинхронность) до значения 1 (полная синхронность). По результатам расчёта коэффициентов

фазовой синхронизации по данным людей можно сделать вывод о том, что имеют место высокие значения самого коэффициента между парами фаз сигналов отведений энцефалограмм как одного полушария, так и разных полушарий, что в свою очередь является подтверждением того, что во время абсансных приступов мозг человека переходит в высокосинхронизованное состояние. По результатам расчёта коэффициентов фазовой синхронизации по данным крыс-моделей, можно сделать вывод о том, что у крыс-моделей так же наблюдается высокий уровень синхронизации между сигналами отведений энцефалограмм во время абсансных разрядов.

В настоящей работе анализ значимости проводился методом создания суррогатов методом перестановки реализаций. Суррогатами в данной работе являлись пары временных рядов фаз абсансных разрядов, полученных после обработки экспериментальных данных, но не являющиеся реальными парами. Всего было получено 29 картин значимости каждой пары отведений (28 для людей и 1 для крыс-моделей). По результатам анализа значимости для данных людей можно утверждать, что метод, с помощью которого вводилась фаза и рассчитывался коэффициент фазовой синхронизации, является заслуживающим доверия. По результатам анализа значимости для крыс-моделей видна близость кривых реальных и суррогатных значений. Это обусловлено физиологическими особенностями и генетической близостью особей данной линии WAG/Rij.

Помимо анализа значимости с помощью суррогатных пар сигналов, проводился анализ с помощью т-теста Стьюдента между выборками реальных и суррогатных значений в рамках одного отведения. Результаты т-теста Стьюдента находятся в интервале от  $1.7 \cdot 10^{-9}$  до 0.0063 у людей, что свидетельствует о крайне малой вероятности получить значения равные реальным при случайном сочетании пар сигналов, и равен 0.084 у крыс-моделей, что свидетельствует о достаточно низкой вероятности получить значения равные реальным при случайном сочетании пар сигналов отведений. Это так же обусловлено генетической схожестью крыс-моделей.



Для реализации алгоритмов методов введения фазы, расчёта коэффициента фазовой синхронизации и анализа значимости были написаны компьютерные программы на языке Python.

**Заключение.** В ходе данной работы поставленные задачи были успешно выполнены, что способствовало достижению основной цели работы. Абсансные разряды были выделены из общего сигнала электроэнцефалограмм. Были написаны программы, реализующие методы введения фазы (преобразование Гильберта, преобразование Гильберта-Хуанга (эмпирическая модовая декомпозиция), введение фазы с помощью линейной аппроксимации по производной исходного сигнала, введение фазы с помощью локальных максимумов), подсчёта коэффициента фазовой синхронизации и анализа значимости. С помощью данных программ были обработаны экспериментальные данные 16 сигналов отведений поверхностных электроэнцефалограмм 5 пациентов людей, в сумме содержащие 15 абсансных разрядов, а так же сигналы 2 отведений внутричерепных электроэнцефалограмм 3 крыс-моделей, в сумме содержащие 30 абсансных разрядов. В результате обработки данных удалось ввести фазу для временных рядов абсансных разрядов, подсчитать коэффициенты фазовой синхронизации и провести анализ значимости используемых методов анализа данных.

По итогам настоящей работы можно сделать вывод о том, что в рамках абсансной эпилепсии мозг крыс линии WAG/Rij является хорошей моделью мозга человека. На основе подсчёта коэффициентов синхронизации было показано, что во время абсансных приступов у пациентов людей и у крыс моделей наблюдается высокая синхронизованность между парами отведений электроэнцефалограмм, соответствующих отделам коры головного мозга, отвечающим за схожие функции. Это показывает, что крысы-модели воспроизводят не только форму колебаний при абсансной эпилепсии, среднюю длительность разрядов, биохимические механизмы, но также демонстрируют механизмы синхронизации, сходные с таковыми у людей.

1. Информационный бюллетень ВОЗ, Февраль 2017 г.
2. Карлов В. А. Абсанс // Журн. неврол и психиат.— 2005.— Т. 105, № 3.— С. 55–60.
3. Panayiotopoulos C. P. Treatment of typical absence seizures and related epileptic syndromes // Paediatr. Drugs.— 2001.— Vol. 3, № 5.—P. 379–403.
4. Panayiotopoulos C. P. Typical absence seizures and related epileptic syndromes: assessment of current state and directions of future research // Epilepsia.— 2008.— Vol. 49, № 12.— P. 2131–2139.
5. Sadleir L. G., Farrell K., Smith S. et al. Electroclinical features of absence seizures in childhood absence epilepsy // Neurology.— 2006.— Vol. 67, № 3.— P. 413–418.
6. Lu Y., Waltz S., Stenzel K. et al. Photosensitivity in epileptic syndromes of childhood and adolescence // Epileptic Disord.— 2008.— Vol. 10, №2.— P. 136–143.
7. Карлов В. А., Гнездицкий В. В. Абсансная эпилепсия у детей и взрослых.— М.: Прессервис, 2005.
8. Kaplan P. W. Behavioral manifestations of nonconvulsive status epilepticus // Epilepsy Behav.— 2002.— Vol. 3, № 2.— P. 122–139.
9. Вольнова А. Б., Ленков Д. Н. Абсансная эпилепсия: механизмы гиперсинхронизации нейронных ансамблей // Мед. акад. журн.—2012.— Т.12, № 1. — С. 7 — 19.
10. Coenen A. M., Drinkenburg W. H., Peeters B. W. et al. Absence epilepsy and the level of vigilance in rats of the WAG/Rij strain // Neuroscience and Biobehavioral Reviews.— 1991.— Vol. 15, № 2.— P. 259–263.
11. Пиковский А., Розенблюм М., Куртс Ю. Синхронизация. Фундаментальное нелинейное явление.
12. Schwartz, Laurent (1950), Théorie des distributions, Paris: Hermann.
13. Huang N. E., Shen Z., Long S. R., Wu M. C., Shih H. H., Zheng Q., Yen N.-C., Tung C. C., and Liu H. H. The empirical mode decomposition and the

Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis. // Proc. R. Soc. Lond. A. — 1998. — T. 454. — C. 903—995.

14. Florian Mormann, Klaus Lehnertz, Peter David, Christian E. Elger. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients // Physica D, 2000. Vol. 144, Iss. 3-4, P. 358-369.

15. Гнездицкий В. В., Карлов В. А., Абсанская эпилепсия у детей и взрослых.

16. van Luijtelaar G., Lüttjohann A., Makarov V.V., Maksimenko V.A., Koronovskii A.A., Hramov A.E. Methods of automated absence seizure detection, interference bystimulation, and possibilities for prediction in genetic absence models // Journal of Neuroscience Methods. 260, (2016) 144-158.

17. van Rijn CM, Gaetani S, Santolini I, Badura A, Gabova A, Fu J, et al. WAG/Rij rats show a reduced expression of CB<sub>1</sub> receptors in thalamic nuclei and respond to the CB<sub>1</sub> receptor agonist, R(+)-WIN55,212-2, with a reduced incidence of spike-and-wave discharges. Epilepsia 2010;51(8):1511–21.

18. Marina V. Sysoeva, Lyudmila V. Vinogradova, Galina D. Kuznetsova, Ilya V. Sysoev, Clementina M. van Rijn. Changes in corticocortical and corticohippocampal network during absence seizures in WAG/Rij rats revealed with time varying Granger causality // Epilepsy & Behavior, 2016, V. 64, P. 44–50.

19. Schreiber T., and Schmitz A. Improved surrogate data for nonlinearity tests // Phys. Rev. Lett. 1996. Vol. 77. P. 635.