

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

**Динамика связанности между внутричерепными отведениями ЭЭГ коры
головного мозга крыс линии WAG/Rij – моделей абсансной эпилепсии**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки 4 курса 461 группы

направления 12.03.04 «Биотехнические системы и технологии»
код и наименование направления

факультета нано- и биомедицинских технологий
наименование факультета

Грищенко Анастасии Александровны

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 2018 г.

Введение

Абсансная эпилепсия представляет собою широко распространённую среди детей и подростков (до 50 % случаев [1]) форму эпилепсии неясной до конца этиологии, основные проявления которой заключаются в частичной или полной потере сознания на краткое время – продолжительность приступа составляет, как правило, порядка 5–10 с. Проблемы исследования абсансной эпилепсии заключаются в сложности ранней диагностики из-за слабой выраженности симптомов и невозможности получения первичной энцефалографической информации от пациентов из интересующих областей мозга, так как дети не имеют клинических показаний к внутричерепному съёму, а поверхностные электроэнцефалограммы (ЭЭГ) сильно искажены черепом и не несут сведений об активности глубоких структур мозга, в первую очередь, таламуса, ответственных по современным представлениям [2] за генерацию эпилептического разряда. Поэтому основные исследования в настоящее время проводятся на животных-генетических моделях, таких как крысы линии WAG/Rij [3].

Поскольку эпилептиформная активность традиционно считается результатом синхронизации различных областей мозга – в случае абсансной эпилепсии это таламо-кортикальная сеть [4], – анализ связанности между областями мозга является важнейшим средством изучения функциональных механизмов эпилепсии. В настоящее время существует значительное число как линейных, так и нелинейных, направленных и ненаправленных методов для выявления связанности по экспериментальным данным [5], в том числе методов, специально адаптированных к сигналам внутричерепных ЭЭГ [6] и для исследования динамики связанности в скользящем временном окне [7]. Однако значительное число существенных результатов в области исследования абсансной эпилепсии получены с помощью достаточно простых нелинейных мер, в частности, нелинейной корреляции и функции взаимной информации [9]. При этом в работах [2, 8, 9] использовался весьма значительный набор данных: более 10 животных в каждом эксперименте и

несколько сотен разрядов с сумме (как правило, не менее 10 разрядов от каждого животного), а итоговые данные, свидетельствующие, в частности, о значимом усилении связанности до начала приступа, являются результатом значительного усреднения. В действительности, остаётся не до конца ясным, присутствуют ли зафиксированные изменения всегда, либо только в ряде приступов, а также, насколько типичны временные характеристики этих изменений.

Данная работа ставит целью исследовать вариабельность изменений связанности, сопутствующих началу разряда, в зависимости от конкретного разряда и определить, насколько полученные ранее результаты являются типичными, или же они обусловлены только некоторым ограниченным подмножеством случаев.

Исследование связанности по сигналам электромагнитной активности мозга – один из ключевых подходов к изучению эпилепсии в настоящее время, поскольку традиционно эпилептическая активность считается результатом патологической синхронизации. Часто исследования производят на животных-моделях, так как это позволяет производить внутричерепной съём сигналов, и, таким образом, даёт возможность избавиться от помех, вызванных черепом и получить сигналы глубоких областей мозга таких, как таламус или гиппокамп.

Цель. В данной работе внутричерепные записи из гиппокампа, а так же из лобной, теменной и затылочной коры мозга крыс-моделей абсансной эпилепсии исследованы с помощью коэффициента нелинейной корреляции и функции взаимной информации в скользящем временном окне.

Полученные оценки мер связанности подвергнуты статистическому анализу на значимость с помощью суррогатных данных. Показано, что динамика связанности между лобной и теменной корой существенно варьирует от приступа к приступу и от животного к животному.

Таким образом, известные ранее оценки значимого изменения связанности, сопутствующего инициации абсансного разряда, полученные

усреднением по большому числу животных и большому числу приступов для каждого животного, могут быть результатом вклада относительно небольшого числа приступов (менее половины от общего количества), для которых изменения значительны.

Структура работы. Выпускная квалификационная работа состоит из введения, двух глав, заключения и списка литературы.

В **главе 1** описываются экспериментальные данные и методы оценки ненаправленной связанности. Проводится сопоставление методов и статистическая обработка результатов. Сделаны выводы.

В **главе 2** представлены индивидуальные данные. На основе выводов предыдущей главы исследованы индивидуальные особенности.

В **Заключении** сформулированы основные результаты и выводы.

Содержание работы

Пик-волновые разряды на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) — основной признак абсансной эпилепсии — формы эпилепсии невыясненной (предположительно генетической) этиологии. Исследование абсансной эпилепсии проводится на моделях крыс линии WAG/Rij [1]. Поскольку для них возможна запись внутричерепных ЭЭГ.

Анализировались 130-минутные записи внутричерепных ЭЭГ (сигналы локальных потенциалов) от 11 самцов крыс линии WAG/Rij, по 10 разрядов у каждого животного. Длина выбранных разрядов составляла не менее 6 с. Все разряды были спонтанными. Данные снимались с частотой выборки 512.8 Гц и записывались 16-разрядным АЦП с аппаратной фильтрацией в диапазоне 1–99 Гц и подавлением 50-Гц наводки. Временные ряды записей внутричерепных ЭЭГ для лобной и теменной коры приведены на рисунке 1.

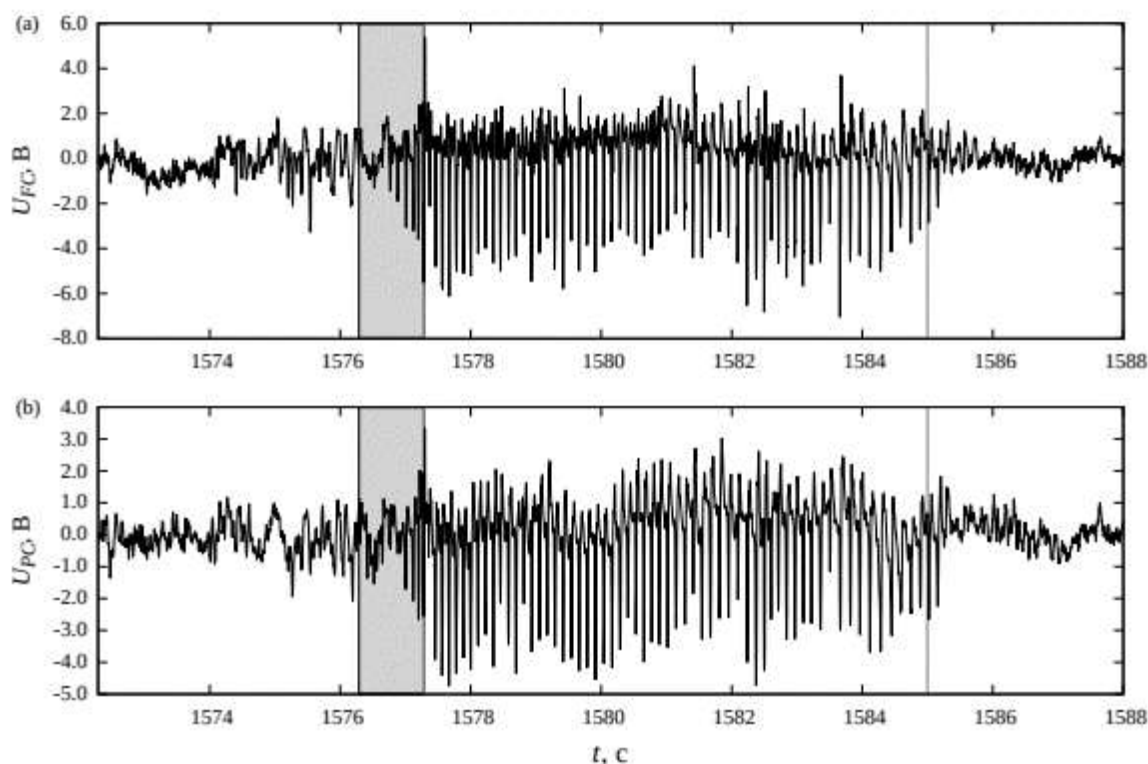


Рис. 1. Временный ряды внутричерепной записи ЭЭГ из лобной (а) и теменной (б) коры. Вертикальные линии обозначают начало и конец разряда, закрашенная область показывает длину скользящего временного окна, в котором рассчитывались нелинейный коэффициент корреляции и функция взаимной информации

В первой главе сравниваются результаты для коэффициента нелинейной корреляции ($h_{XY}^2 = 1 - \frac{D_{X|Y}}{D_X}$) [10] и функции взаимной информации ($I(X, Y) = H(X) + H(Y) - H(X, Y)$) [11], на каждом из четырёх интервалов:

1. [-5; -3] с до начала разряда (фоновая активность);
2. [-2; 0] с – преиктальная активность, во время которой, как правило, уже обнаруживаются изменения в связанности, приводящие к инициации разряда;
3. [0; 2] с – начало разряда, соответствует в основном интервалу потери связанности;
4. [2; 4] с – поддержание разряда.

Обобщая полученные результаты для нелинейного коэффициента корреляции, мы перешли к результату t-теста, показывающему, насколько вероятно получить соответствующее каждой конкретной кривой число значимых выводов случайно. В таблице 1 приведены результаты для всех рассмотренных животных, знаками отмечены: «+» число выводов значимо выше случайно возможного, «-» число выводов значимо ниже случайно возможного, «0» число выводов значимо не отличается от случайно возможного (все выводы на уровне значимости 5 %).

Крыса, №	[-5; -3] фон	[-2; 0] преикт.	[0; 2] потеря	[2; 4] поддержание
2	0	+	+	+
5	0	0	-	0
6	0	0	0	0
7	+	+	0	+
9	0	0	0	0
10	0	0	0	0
14	+	+	0	0
18	0	0	0	0
24	+	0	0	+
25	+	0	0	0
28	+	+	0	0

Таблица 1. Значимые выводы о нелинейной корреляции на основе t-теста Стьюдента на различных интервалах

Для функции взаимной информации число значимых выводов о связанности существенно выше, чем для коэффициента нелинейной когерентности, как это можно видеть из рисунка 4, и поэтому выводы о значимой связи могут быть сделаны на более высоком уровне значимости. Были выбраны несколько пороговых уровней значимости: 0.05, 0.01, 0.001, 0.0001. Результаты тестирования по t-критерию Стьюдента для каждого животного в каждом интересующем интервале времени приведены в таблице 2.

Крыса, №	[-5; -3] фон	[-2; 0] преикт.	[0; 2] потеря	[2; 4] поддержание
2	0.001	0.01	0.0001	0.0001
5	0.01	0.01	0.05	0.01
6	0.001	0.001	–	0.01
7	0.01	0.001	0.0001	0.0001
9	–	0.05	–	0.05
10	0.01	0.05	0.01	0.05
14	0.01	0.05	0.01	0.001
18	–	0.05	–	–
24	0.001	0.01	0.001	0.001
25	0.0001	0.01	–	–
28	0.0001	0.0001	0.01	0.0001

Таблица 2. Уровень значимости, на котором можно сделать выводы о связанности по функции взаимной информации на основе t-теста Стьюдента на различных интервалах

Во второй главе рассматривались основные стадии протекания абсансных разрядов:

- 1) [-5; -3] с до начала разряда (фоновая активность);
- 2) [-2; 0] с — преиктальная активность, во время которой, как правило, уже обнаруживаются изменения в связанности, приводящие к инициации разряда;
- 3) [0; 2] с — начало разряда, соответствует в основном интервалу потери связанности, обнаруженному в [16];
- 4) [2; 4] с — поддержание разряда;
- 5) [N-2; N] с — постиктальная;
- 6) [N; N+2] с — заключительная стадия.

Исследовались пять крыс линии WAG/Rij, которым вводилось арахисовое масло по 2 мл подкожно и еще пяти животным вводился препарат WIN55,212-2 – агонист эндоканнабиноидных рецепторов, по 6 мл на килограмм.

Результаты для масла на рисунке 2. для препарата на рисунке 3.

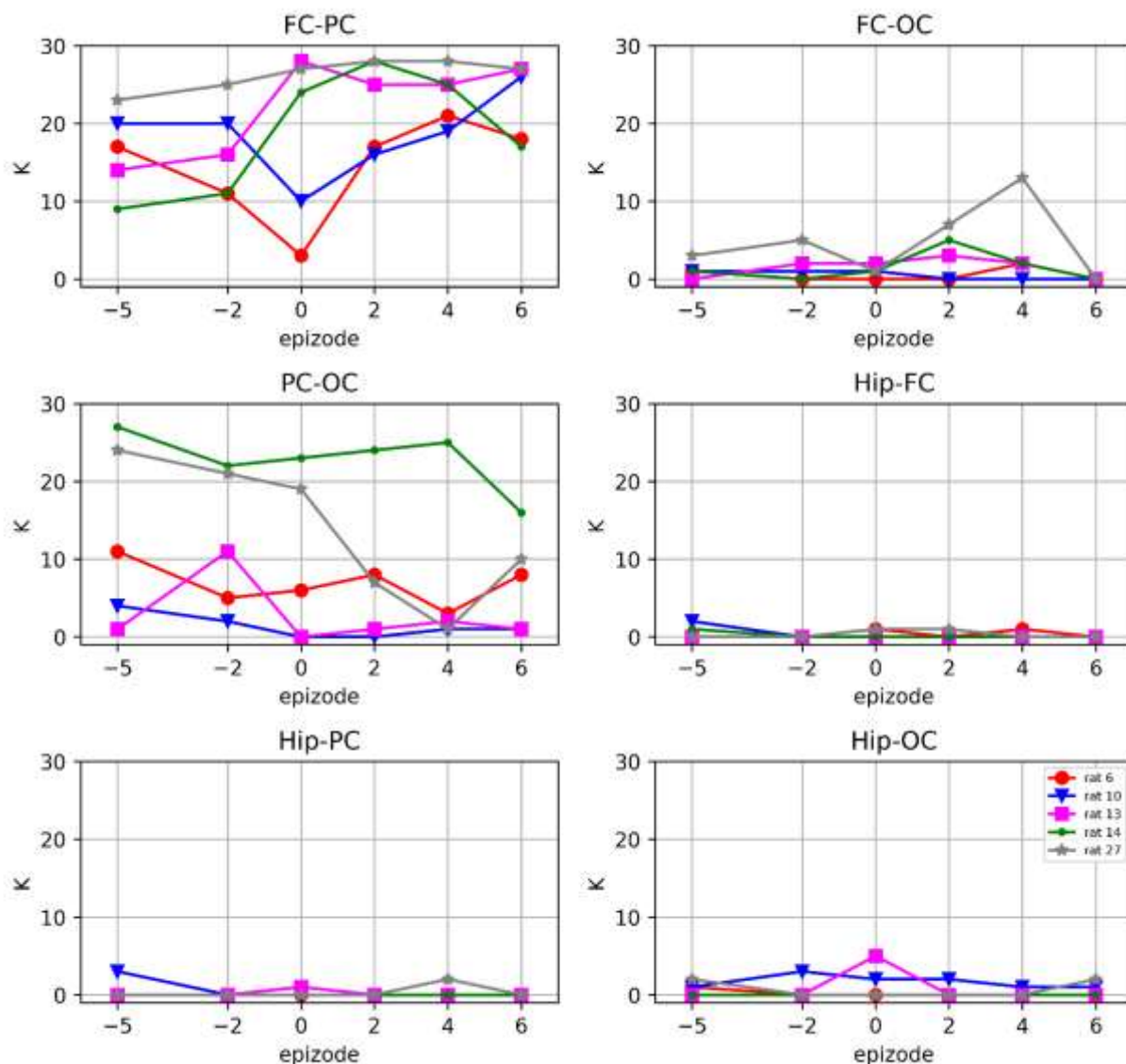


Рис. 2. Количество значимых выводов функции взаимной информации для шести интервалов у пяти животных: красная линия – крыса № 6, синяя – крыса № 10, розовая – крыса № 13, зеленая – крыса №14 и серая линия – крыса № 27

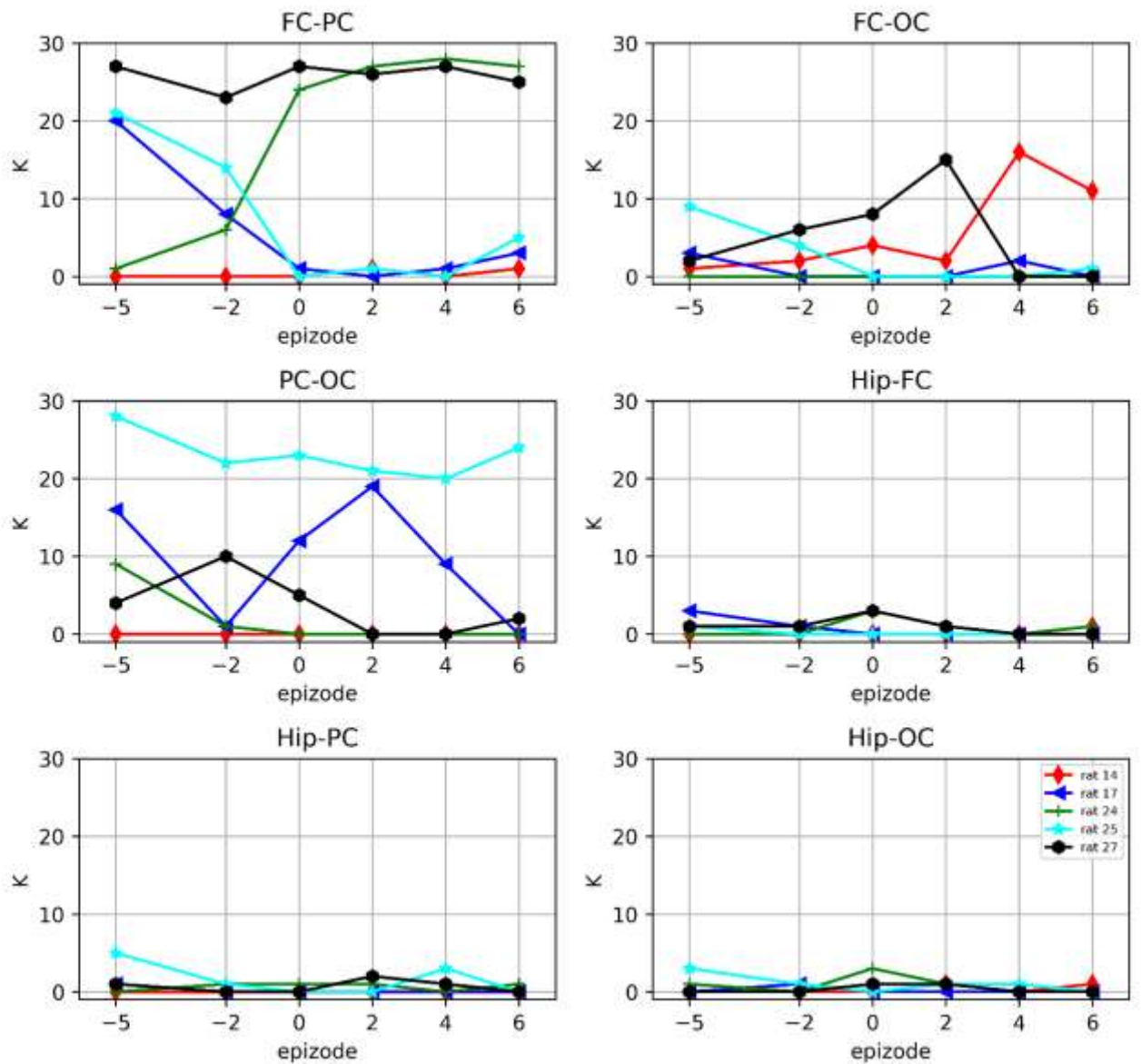


Рис. 3. Количество значимых выводов функции взаимной информации для шести интервалов у пяти животных, после введения препарата: красная линия – крыса № 14, синяя – крыса № 17, зеленая – крыса №24, голубая линия – крыса № 25, черная – крыса № 27

Заключение

В ходе выполнения выпускной квалификационной работы было проделано.

- Рассчитан нелинейный коэффициент корреляции.
- Рассчитана функция взаимной информации.
- Проведено сравнение мер: функция взаимной информации и коэффициент нелинейной корреляции. Решено, что применение функции взаимной информации предпочтительнее.
- Проанализированы индивидуальные результаты.
- Сравнение животных из контрольной группы с животными после введения препарата.

В ходе выполнения выпускной квалификационной работы были сделаны выводы.

- Разница крыс. Результат для каждой крысы очень индивидуальный. Отличается не только общий уровень, но и динамика. Это хорошо видно на графиках. В которых задействованы все животные, как для интервалов, так и для непрерывных промежутков.
- Разница методов. В работе сравнивались два метода: функция взаимной информации и коэффициент нелинейной корреляции. Функция взаимной информации демонстрирует существенно большую чувствительность: число значимых выводов для неё в несколько раз выше, чем для коэффициента взаимной корреляции. При этом обе меры ведут себя примерно одинаково в зависимости от временного промежутка. Это значит, что на практике использование функции взаимной информации предпочтительнее.
- Разница между крысами с препаратом и контрольной группой. Хорошо видно, что результат для каждого животного разный, но все же какие-то общие особенности удалось выделить: связь между

лобной и теменной корой становится слабее, а связь с лобной корой становится намного сильнее.

Список литературы

1. Вольнова А.Б., Ленков Д.Н. Абсансная эпилепсия: механизмы гиперсинхронизации нейронных ансамблей. Медицинский академический журнал. 2012. Т. 12. № 1. С. 7–19.
2. Meeren H., van Luijtelaar G., Lopes da Silva F., Coenen A. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. Arch. Neurol. 2005. V. 62. No. 3. P. 371–376.
3. Coenen A.M.L., van Luijtelaar E.L.J.M. Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. Behav. Genetics. 2003. V. 33. P. 635–655.
4. Карлов В.А., Гнездицкий В.В. Абсансная эпилепсия у детей и взрослых. М.: Прессервис, 2005.
5. Gourévitch B., Le Bouquin-Jeannès R., Faucon G. Linear and nonlinear causality between signals: methods, examples and neurophysiological applications. Biological Cybernetics. 2006. V. 95. No. 4. P. 349–369.
6. Sysoeva M.V., Sitnikova E., Sysoev I.V., Bezruchko B.P., van Luijtelaar G. Application of adaptive nonlinear Granger causality: Disclosing network changes before and after absence seizure onset in a genetic rat model. J. Neurosci Methods. 2014. V. 226. P. 33–41.
7. Hesse W., Möller E., Arnold M., Schack B. The use of time-variant EEG Granger causality for inspecting directed interdependencies of neural assemblies. Journal of Neuroscience Methods. 2003. V. 124. P. 27–44.
8. Lüttjohann A., van Luijtelaar G. The dynamics of cortico-thalamo-cortical interactions at the transition from pre-ictal to ictal LFPs in absence epilepsy. Neurobiology of Disease. 2012. V. 47. P.47–60.
9. Sysoeva M.V., Lüttjohann A., van Luijtelaar G., Sysoev I.V. Dynamics of directional coupling underlying spike-wave discharges. Neuroscience. 2016. V. 314. P. 75–89.

10. Pijn J.P.M., Vijn P.C.M., Da Silva F.L., Boas W.V.E., Blanes W. Localization of epileptogenic foci using a new signal analytical approach. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 1990. V. 20. No. 1. P. 1–11.
11. Rajendra Acharya U., Oliver Faust, Kannathal N., TjiLeng Chua, Swamy Laxminarayan Non-linear analysis of EEG signals at various sleep stages. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2005. V. 80. No. 1. P. 37–45.

Список публикаций по теме работы

1. Грищенко А.А., ван Рейн К.М., Сысоев И.В. Сравнительный анализ методов оценки ненаправленной связанности между внутричерепными отведениями ЭЭГ коры головного мозга крыс-моделей абсансной эпилепсии. *Математическая биология и биоинформатика*. 2017. Т. 12. № 2. С. 317–326.
2. Грищенко А.А., Кузнецова Г.Д., Сысоев И.В. «ПОИСК СВЯЗАННОСТИ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ АБСАНСНЫХ РАЗРЯДОВ С ПОМОЩЬЮ НЕЛИНЕЙНОЙ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ ФУНКЦИИ» // *Современные проблемы физики и технологий. VI-я Международная молодежная научная школа-конференция, 17-21 апреля 2017 г.: Тезисы докладов. Часть 2. М.: НИЯУ МИФИ, 2017.- 360 с. С.40-41*
3. А.А. Грищенко, Г.Д. Кузнецова, И.В. Сысоев, ван Рейн К.М. «ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ СВЯЗАННОСТИ, СОПУТСТВУЮЩИЕ ИНИЦИАЦИИ И ПОДДЕРЖАНИЮ ПИК-ВОЛНОВЫХ РАЗРЯДОВ КРЫС ЛИНИИ WAG/Rij.» // *Материалы научных докладов участников Всероссийской школы-конференции молодых ученых. (Уфа, 28-30 марта 2017 г.) / отв. ред. С.А. Башкатов. – Уфа: РИЦ БашГУ, 2017. – 128 с. С. 54-56*
4. Грищенко А.А., Сысоев И.В., ван Рейн К.М. «Динамика связанности между областями коры до и во время абсансных разрядов» // «Нанoeлектроника, нанофотоника и нелинейная физика»: тез. докл. XII Всерос. конф. молодых ученых. – Саратов: Изд-во “Техно- Декор”, 2017. – 346 с. : Илл. С. 39-40