

ВВЕДЕНИЕ

В широких кругах известно, что структура связей в нейронах головного мозга до конца не изучена. В нашем случае структура связей в отведениях ЭЭГ пациентов с угнетенным уровнем сознания, страдающих эпилепсией. Знания структур взаимодействий групп нейронов важна, как и в фундаментальном, так и в прикладном значении. В прикладном значении – для создания различного рода программ или устройств, анализирующих данные связи. А фундаментальном значении для того, чтобы знать механизм «протекания» приступа.

Проблема определения наличия и преимущественного направления связи (взаимодействия) между колебательными системами крайне важна во многих отраслях научных исследования и практики [1-11], в частности, в медицинские диагностики [10,11]. Для ее решения существует ряд традиционных методов в математической статистике, спектральном анализе и теории информации. В последнее время новые перспективные методы предлагаются в рамках нелинейной динамики; анализ различных подходов приведен в [11]. Один из них, названный в [12] методом эволюционного отображения, рассмотрен в данной работе. Он опирается на известный из теории колебаний факт относительно высокой чувствительности фаз ко внешнему воздействию и основан на эмпирическом моделировании фазовой динамики (МФД) систем и расчете интенсивности взаимодействия по значениям параметров полученной модели [12]. Метод МФД эффективен для анализа колебательных процессов, которые обладают явно выраженными основными ритмами колебаний (при этом можно корректно определить фазы колебаний) и не синхронизованы друг с другом. В его исходном варианте [12] для обеспечения надежных результатов требуются длинные стационарные ряды (около 5000 характерных периодов при умеренных шумах). Но в биологии, медицине, климатологии и других областях очень распространены нестационарные последовательности измеряемых величин [13]. При

этом возникает потребность определения характеристик связанности по относительно коротким сегментам таких рядов и отслеживание их изменений во времени. Для решения этой задачи в рабочие формулы для оценок связанности были введены поправки [14], которые обеспечивают их несмещенность в случае относительно коротких рядов (длиной вплоть до 50 характерных периодов), а также были предложены рабочие формулы для их 95-процентных доверительных интервалов [14]. Выражения для новых оценок были получены для линейных несвязанных осцилляторов под действием нормального белого шума. Их применимость в других случаях не доказана и тщательно не исследовалась. Целью данной работы является систематическое исследование пределов применимости этих формул. Необходимость такого рассмотрения определяется разнообразием ситуаций, когда требуется выявить характер связи по коротким рядам.

В типичной на практике ситуации – относительно коротких (несколько десятков характерных периодов) и зашумленных временных рядов помимо получения численных значений характеристик связи (точечных оценок) важно иметь обоснованные оценки их погрешностей – доверительные интервалы (интервальные оценки), чтобы отличать надежные выводы о характере связи от статистических флуктуаций точечных оценок. С точки зрения математической статистики эти вопросы относятся к разделу «проверка статистических гипотез». В задаче о выявлении связи проверяемой «нулевой гипотезой» является предположение о том, что исследуемые осцилляторы не связаны между собой. По оценкам характеристик связи, полученным по временному ряду, гипотеза может быть опровергнута, т.е. сделан вывод о наличии связи. Если вероятность опровержения верной гипотезы (так называемый «уровень значимости» [23,24]) меньше некоторого наперед заданного малого значения p , то сделанный вывод надежен. Обычно значение $p = 0.05$ считается достаточно малым на практике. Для проверки применимости метода выявления связи при заданных условиях (свойства систем, длине ряда и т.д.) по ансамблю временных рядов от несвязанных

осцилляторов можно оценить вероятность f опровержения верной нулевой гипотезы об отсутствии связи и убедиться, что f не превышает заданного малого p . При ненулевом значении силы связи смысл величины f меняется, т.к. тогда она показывает долю временных реализаций, по которым используемый метод может опровергнуть ложную нулевую гипотезу, т.е. «почувствовать» наличие связи. Поэтому в статистике величину f называют тогда чувствительностью метода. Все аналогично и в задаче об оценке времени запаздывания связи.

Практические требования к методам интервального оценивания характеристик связи состоят в том, чтобы они были «быстрыми» (с точки зрения объема вычислений) для возможности анализа больших объемов данных, а также применимыми (обеспечивали вероятность ошибочных выводов не более заявленной p и достаточно большую чувствительность f) для широкого круга систем. Распространенный в настоящее время подход к интервальному оцениванию основан на использовании «модельных рядов», сохраняющих некоторые свойства наблюдаемых данных (например, спектральный состав сигналов) и специально обеспечивающих другие (например, нулевую связь). Различие оценок, полученных по наблюдаемым и суррогатным данным, позволяет сделать вывод о том, что исследуемые процессы не принадлежат к такому классу процессов (например, являются связанными). Есть и немногочисленные методы выявления связи по фазам колебаний с аналитическим выражением для оценки уровня значимости, однако они также ориентированы на достаточно узкие классы систем, например, фазовые осцилляторы без собственной фазовой нелинейности

Эти проблемы существенно ограничивают возможности надежного интервального оценивания характеристик связи между осцилляторами с различными свойствами динамики по временным реализациям фаз колебаний и требуют усовершенствования имеющихся и развития новых методов решения таких задач. Этим определяется *актуальность темы*

диссертационной работы.

Цель диссертационной работы состоит в исследовании применимости метода, основанного на моделировании фазовой динамики, позволяющего судить о наличии связи (взаимодействия) между отведениями ЭЭГ пациентов

Для достижения цели решались следующие **основные задачи**:

1. Анализ временных рядов ЭЭГ больных, пребывающих в состоянии комы, страдающих эпилепсией, а также во время фоновой записи, для поиска параметров, необходимых для построения модельных рядов;
2. Разработка модельных временных рядов, свойства которых схожи со свойствами сигналов ЭЭГ больных, пребывающих в состоянии комы, страдающих эпилепсией, а также во время фоновой записи. Для реализации моделей использовался линейный стохастический осциллятор с различными параметрами связи, добротности и т.п.;
3. Анализ полученных результатов (коэффициентов направленной связи). Поправки к применению метода МФД для анализа сигналов ЭЭГ.

Структура и объем работы

Во введении обосновывается актуальность рассматриваемых в работе проблем, определяются цели и основные задачи исследования, приводится обзор основных подходов, используемых для решения поставленных задач, кратко описывается содержание глав работы, раскрывается научная новизна и научно-практическое значение полученных результатов, их достоверность и личный вклад автора.

В первой главе описываются используемые данные для исследования, а также некоторые пояснения для таких понятий как: электроэнцефалография, кома, эпилепсия.

Во второй главе приводятся используемые методы, способствующие обнаружению связи между двумя колебательными системами по временным рядам фаз их колебаний. Рассмотрены свойства оценки наиболее распространенной характеристики фазовой синхронности – коэффициента фазовой когерентности (КФК) [26], который представляет собой амплитуду первой Фурье-моды распределения разности фаз.

В третьей главе рассматриваются полученные с помощью связанных линейных стохастических осцилляторов модельные ряды, свойства которых схожи с некоторыми свойствами сигналов ЭЭГ больных, пребывающих в состоянии комы во время эпилептического приступа, а также во время фоновой записи. Подбор коэффициентов модельных рядов осуществлялся путем многочисленного перебора параметров осцилляторов, уровень связи (взаимодействия) K при этом был равен нулю.

В четвертой главе приведены результаты численного эксперимента, основанного на генерировании 100 пар модельных временных рядов для каждого коэффициента уровня связи K . По каждой паре рядов рассчитывались оценки ρ , γ_1 и γ_2 . Оценивалась вероятность положительных выводов о наличии связи f :

при отсутствии связи – процент временных рядов, по которым связь обнаружена ошибочно, при этом вероятность ошибки должна быть не более

при наличии связи - процент временных рядов, по которым связь обнаружена - чувствительность метода.

В заключении сформулированы основные результаты работы, а также некоторые рекомендации.

Научная новизна результатов работы состоит в следующем.

За счет перехода к рассмотрению приращений фаз предложен метод выявления связи между колебательными системами по временным рядам с аналитической оценкой уровня значимости, который применим для более

широкого круга систем и более коротких рядов по сравнению с прежними методами.

Для систем с более сложными свойствами фазовой динамики на основе метода МФД можно судить о наличии связи в динамических системах, таких как электроэнцефалограмма головного мозга человека. Также вносить поправки в сам метод, для улучшения результатов анализа, гарантирующие заданную малую вероятность ошибочных выводов о величине связи (взаимодействия).

Научное и практическое значение результатов работы.

Научное значение полученных результатов состоит в том, что они показывают принципиальные возможности достоверного выявления связей по временным рядам фаз колебаний для широкого класса колебательных систем и дают конкретные средства для этого на основе аппарата статистической радиофизики и теории проверки статистических гипотез.

Практическое значение результатов состоит в том, что предложенные методы позволяют получать надежные выводы о связях между колебательными процессами различной физической природы в реалистичных условиях коротких временных рядов (несколько десятков характерных периодов) с минимальным объемом расчетов (за счет полученных аналитических выражений для доверительных интервалов и уровней значимости выводов). Последнее позволяет проводить анализ больших объемов данных за умеренное время, что расширяет круг возможных приложений к решению, в частности, биомедицинских задач, связанных с анализом колебательных процессов.

Достоверность научных выводов обусловлена теоретическим обоснованием разработанных методов оценки связей с позиций теории колебаний и математической статистики, тестированием методов на эталонных системах в численных экспериментах и установлением эмпирических критериев их применимости, согласованием результатов

численных расчетов и аналитических выводов, совпадением ряда результатов с результатами других авторов [27].

Личный вклад автора. Участие в разработке теоретической основы методов оценки связей, создание компьютерных программ для реализации всех методов, проведение численных экспериментов и анализ реальных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе получены следующие результаты:

1. П

р

о

и

2. Рассчитаны модельные временные ряды ЭЭГ, оценки свойств которых схожи со свойствами сигналов ЭЭГ пациентов с угнетенным уровнем сознания, страдающих эпилепсией, во время эпилептического приступа, а также во время фоновой записи. Для построения модели ЭЭГ человека в коме во время эпилептического приступа использовались **два** связанных линейных стохастических осциллятора. Также для построения модели ЭЭГ человека в коме во время фоновой записи использовались **три** связанных линейных стохастических осциллятора, т.к. обнаружено две явно выраженных гармоники на частотах 0,5 Гц и около 4,5 Гц.

3. На модельных рядах ЭЭГ протестирован метод поиска связей, основанный на моделировании фазовой динамики. Исходя из результатов исследования, можно сделать вывод, что применение **фильтра нижних частот (0-5 Гц) для приступа** и **фильтра нижних частот (0-2 Гц) для фоновой записи** является целесообразным для уменьшения вероятности ошибки метода поиска направленных связей (взаимодействий) методом моделирования фазовой динамики.

й

с

т

в

с

и

г

н

ЛИТЕРАТУРА

1. Palus M., Stefanovska A. Direction of coupling from phases of interacting oscillators: An information-theoretic approach // *Phys. Rev. E*. 67, 055201(R) (2003).
2. Kazantsev V.B., Nekorkin V.I., Makarenko V.I., Llinas R. Olivo-cerebellar cluster based universal control system // *PNAS*. 2003. Vol. 100, 13064.
3. Sosnovtseva O.V., Pavlov A.N., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.H. Bimodal oscillations in nephron autoregulation // *Phys. Rev. E*. 2002. Vol. 66. P. 061909.
4. Jevrejeva S., Moore J., Grinsted A. Influence of the Arctic Oscillation and El Niño, Southern Oscillation (ENSO) on ice conditions in the Baltic Sea: The wavelet approach // *Journal of Geophysical Research*. 2003. Vol. 108. P. 4677.
5. Bezruchko B., Ponomarenko V., Rosenblum M.G., Pikovsky A.S. Characterizing direction of coupling from experimental observations // *Chaos*. 2003. Vol. 13. P. 179.
6. Schiff S.J., So P., Chang T., Burke R.E., Sauer T. Detecting dynamical interdependence and generalized synchrony through mutual prediction in a neural ensemble // *Phys. Rev. E*. 1996. Vol. 54. P. 6708.
7. Arnhold J., Lehnertz K., Grassberger P., Elger C.E. A robust method for detecting interdependences: application to intracranially recorded EEG // *Physica D*. 1999. Vol. 134. P. 419.
8. Meeren H.K.M., Pijn J.P.M., van Luijtelaar E.L.J.M., Coenen A.L.M., Lopes da Silva F.H. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats // *J. Neurosci*. 2002. Vol. 22. P. 1480.
9. Feldmann U., Bhattacharya J. Predictability improvement as an asymmetrical measure of interdependence in bivariate time series // *Int. J. Bifurc. Chaos*. 2004. Vol. 14. P. 504.
10. Mormann F., Kreuz T., Rieke C., Andrzejak R.G., Kraskov A., David P., Elger C., Lehnertz K. On the predictability of epileptic seizures // *Clin. Neurophysiol.* p. in press (2004).

11. QuianQuiroga R., Kraskov A., Kreuz T., Grassberger P. Performance of different synchronization measures in real data: a case study on electroencephalographic signals // *Phys. Rev. E*. 2002. Vol. 65. P. 041903.
12. Rosenblum M.G., Pikovsky A.S. Detecting direction of coupling in interacting oscillators // *Phys. Rev. E*. 2001. Vol. 64. P. 045202.
13. Каплан А.Я. Нестационарность ЭЭГ: методологический и экспериментальный анализ // *Успехи физиол. наук*. 1998. Т. 29, № 3. С. 35.
14. Smirnov D.A., Bezruchko B.P. Estimation of interaction strength and direction from short and noisy time series // *Phys. Rev. E*. 2003. Vol. 68. P. 046209.
15. Rosenblum M.G., Pikovsky A.S., Kurths J., Schafer C., Tass P. A. Phase synchronization: from theory to data analysis // *Neuro-informatics* / Eds F. Moss and S. Gielen, *Handbook of Biological Physics*, Elsevier Science, New York. 2001. Vol. 4. P. 279.
16. Anishchenko V.S., Vadivasova T.E., Strelkova G.I. Instantaneous phase method instuding chaotic and stochastic oscillations and its limitations // *Fluctuation and Noise Letters*. 2004. Vol. 4, Ne 1. P. L219.
17. Pikovsky A.S., Rosenblum M.G., Kurths J. // *Int. J. Bifurc. Chaos*. 2000. Vol.10.P. 2291.
18. Rosenblum M.G., Cimponeriu L., Bezerianos A., Patzak A., Mrowka R. Identification of coupling direction: application to cardiorespiratory interaction // *Physical Review E*. 2002. Vol. 65. P. 041909.
19. Mormann F, Lehnertz K., David P., Elger C.E. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients // *Physica D*. 2000. Vol. 144. P. 358.
20. Bezruchko B., Ponomarenko V., Rosenblum M.G., Pikovsky A.S. Characterizing direction of coupling from experimental observations // *Chaos*. 2003. Vol. 13, Ne 1. P. 179.
21. Schreiber T., Schmitz A. Improved surrogate data for nonlinearity tests // *Physical Review Letters*. 1997. Vol. 77. P. 635.
22. Huang N.E., Shen Z., Long S.R. The empirical mode decomposition and the

Hilbertspectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis. TheRoyalSociety.1998. P. 903.

23. Боровков, А.А. Математическая статистика / А.А. Боровков. □М.: Физматлит, 2007. 703 с.

24. Lehmann, E. Testing statistical hypothesis / E. Lehmann. □Berlin: Springer, 1986.

25. Allefeld, C. Testing for phase synchronization / C. Allefeld, J. Kurths // Int. J. Bif. Chaos. 2004. V. 14. P. 405;

26. Schelter, B. Testing for phase synchronization / B. Schelter [et al.] // Phys. Lett. A. 2007. V. 366. P. 382.

27. Хорев В.С.¹, Ишбулатов Ю.М.², Караваев А.С.^{2,3}, Попова Ю.В.⁴, Киселев А.Р.^{2,4}, Безручко Б.П.^{2,3} Влияние фазового шума на диагностику связей методом моделирования фазовой динамики по реализациям математической модели сердечно-сосудистой системы