

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии
наименование кафедры

**ОЦЕНКА СВЯЗАННОСТИ МЕЖДУ ПОЛУШАРИЯМИ КОРЫ МОЗГА
КРЫС-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ АБСАНСНОЙ
ЭПИЛЕПСИИ**

наименование темы выпускной квалификационной работы полужирным шрифтом

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента (ки) 4 курса 4081 группы

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

институт физики

наименование факультета, института, колледжа

Луговой Даниил Дмитриевич

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель
профессор, д.ф.-м.н., доцент

должность, уч. степень, уч. звание

 20.06.2022

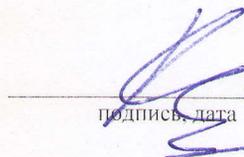
подпись, дата

И. В. Сысоев

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой
д.ф.-м.н., доцент

должность, уч. степень, уч. звание

 20.06.2022

подпись, дата

А.С. Караваяев

инициалы, фамилия

Саратов 2022

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы: Эпилепсия - одно из древнейших неврологических заболеваний, известных человечеству. Распространенность эпилепсии в мире оценивается экспертами ВОЗ в 50 000 000 человек, каждый год регистрируется до 5 000 000 новых случаев.

Абсансная эпилепсия — это особая форма кратковременных немоторных генерализованных приступов, происходящих с частой повторяемостью, от десятков до сотен в сутки, с приостановкой текущей деятельности, вплоть до выключения сознания, и наличием характерных билатеральных разрядов типа «пик–волна» в ЭЭГ.

Интерес учёных именно к этому заболеванию обусловлен отсутствием точных методик предсказания начала приступа и спорами о механизмах его формирования.

Цель бакалаврской работы: определение связанности между полушариями коры мозга крыс-фармакологических моделей абсансной эпилепсии.

Для достижения данной цели были поставлены **следующие задачи:**

1. Считывание исходных данных с ЭЭГ крысы;
2. Предварительная обработка результатов ЭЭГ;
3. Разметка приступов по очищенным данным;
4. Реализация функции взаимной информации;
5. Статистический анализ результатов (длительности приступов, связанность полушарий).

Структура и объем работы: Бакалаврская работа состоит из введения, двух разделов, заключения и списка использованных источников.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Раздел «Эпилепсия и методы ее изучения» посвящен возникновению эпилепсии, ее классификации, отдельно выделен подраздел посвященный абсансной эпилепсии, также здесь обзревается гипотезы происхождения приступов абсансной эпилепсии, методы изучения причин происхождения эпилепсии и фармакологические модели абсансной эпилепсии у крыс.

Абсансную эпилепсию относят к кратковременным немоторным генерализованным приступам, которые могут часто повторяться на небольшом отрезке времени, (от десятков до сотен приступов за сутки). Естественно, при этом происходит остановка текущей деятельности и может возникать спутанность сознания вплоть до полной его потери. Характерная картина на ЭЭГ для абсансной эпилепсии - разряды с типом "спайк-волна". Чаще всего данная форма эпилепсии встречается у детей и подростков. Обычно болезнь имеет довольно неплохой прогноз - у 60% пациентов болезнь заканчивается внезапно сама по себе, по достижению больным половой зрелости.

Типичными для абсансной эпилепсии являются следующие симптомы: внезапная, но кратковременная остановка текущей деятельности, снижение или выключение сознания, остановившийся взгляд. У подавляющего большинства пациентов катализатором приступа выступает гипервентиляция, а у примерно половины людей, страдающих от абсансной эпилепсии приступ может возникнуть в следствие фотостимуляции[1]. В период развития приступа отмечают сохранение части способностей к сенсорным ощущениям - и у людей, и у крыс, которые часто служат моделью для изучения эпилепсии.

Ученым до сих пор не удалось определить причину возникновения абсансной эпилепсии. На данный момент существует несколько гипотез возникновения пик-волновых разрядов в ЭЭГ: таламическая гипотеза, кортикальная гипотеза, кортикоталамическая гипотеза.

Один из самых распространенных препаратов, который применяется для животных моделей эпилепсии - пентилентетразол (ПТЗ, PTZ) - вещество коразолового ряда, которое успешно применяется для моделирования как

острой, так и хронической эпилепсии. PTZ проходит с высокой скоростью через гематоэнцефалический барьер и вызывает судороги у крыс при парентеральном введении. Известно, что PTZ приводит к изменениям в ГАМК-ергической, глутамат-ергической и в системе антиоксидантной защиты. PTZ приводит к снижению гиперполяризации корковых нейронов и повышает их возбудимость из-за подавления работы ГАМК-рецепторов и закрытия каналов, по которым проходили ионы хлора[2].

Второй раздел «Анализ связанности между полушариями коры мозга крыс- фармакологических моделей абсансной эпилепсии» посвящен обзору используемых методов обработки временных сигналов, функции взаимной информации и анализу результатов.

Для того, чтобы оценить связанность между полушариями коры мозга крыс-фармакологических моделей, необходимо проанализировать временные ряды сигналов ЭЭГ, полученные с левого и правого полушарий коры мозга крыс-фармакологических моделей.

Исходные данные с ЭЭГ крысы были переданы в виде текстового txt файла. Для считывания данных была использована функция `loadtxt` библиотеки `numpy`, которая преобразовала текстовый файл в тип данных массив `ndarray` библиотеки `numpy`.

Перед тем, как приниматься за анализ сигнала понадобилось произвести предварительную обработку сигнала ЭЭГ. Предварительная обработка — это простые преобразования сигнала, призванные избавить его от сетевых наводок и тренда, при этом не исказив полезную компоненту сигнала.

Для удаления тренда из экспериментального сигнала ЭЭГ был применен самый простой метод локальной аппроксимации — метод скользящих средних.

Суть метода состоит во взятии среднего по окну p , где центром окна для среднего является i -тая точка исходного ряда и последующим вычитанием из значения сигнала в точке этого среднего. Такая процедура происходит со всеми точками исходного ряда, исключая первые L точек и последние L точек исходного ряда

$$u(t_1) = x(t_1) - \frac{1}{(2L + 1)} \cdot \sum_{k=i-L}^{i+L} x_k(t_k), \quad (1)$$

Для удаления тренда было подобрано и использовано окно в 167 точек.

Детрендрованные сигналы ЭЭГ также нуждаются в фильтрации, так как в процессе записи сигнала имеется факт влияния наводок сети электропитания 50 Гц, а также факт присутствия в сигнале несущественных для обнаружения абсансных эпилептических приступов колебаний в диапазоне выше 95 Гц.

Для оценки частотной составляющей сигналов электроэнцефалографии используется спектральный анализ [3]. С его помощью определяются характерные частоты волн и импульсов биоэлектрической активности головного мозга.

Для перехода из временного пространства в частотное применяется преобразование Фурье [4, 5], а для реальных сигналов используется его частный случай — дискретное преобразование Фурье. Формула дискретного преобразования Фурье:

$$X_k = \frac{N}{2} \sum_{n=0}^{N-1} x_n e^{-j \frac{2\pi kn}{N}}, \quad (2)$$

где X_k — Фурье-образ сигнала, x_n — временной ряд, N — длина ряда, j — мнимая единица.

Для расчета дискретного преобразования Фурье описанная выше формула обычно переписывается при помощи формулы Эйлера:

$$X_k = \frac{N}{2} \sum_{n=0}^{N-1} x_n \left(\cos\left(\frac{2\pi kn}{N}\right) - j \sin\left(\frac{2\pi kn}{N}\right) \right). \quad (3)$$

Для обратного перехода из пространства частот во временное пространство используется обратное преобразование Фурье.

Дискретное преобразование Фурье имеет вычислительную сложность $O(n^2)$, что очень сильно замедляет процесс вычисления, поэтому в

подавляющем большинстве случаев используются реализации алгоритмов быстрого преобразования Фурье, например, предложенный в 1965 году алгоритм Кули-Тьюки.

Также, преобразование Фурье используется для фильтрации сигналов, посредством изменения сигналов в частотном пространстве с последующим обратным преобразованием.

Для фильтрации сигнала был использован способ быстрого прямого и быстрого обратного преобразования Фурье с изменением Фурье-образа сигнала между преобразованиями.

Преобразование осуществлялось с помощью функций `rfft` и `irfft` библиотеки `numpy`.

После проведения предварительной обработки, которая включала удаление тренда и фильтрацию сетевых наводок, была вручную произведена разметка эпилептических приступов. В 2 текстовых `txt` файла вносились данные выявленных начальных и конечных точек приступов в секундах для левого и правого полушарий коры мозга крысы.

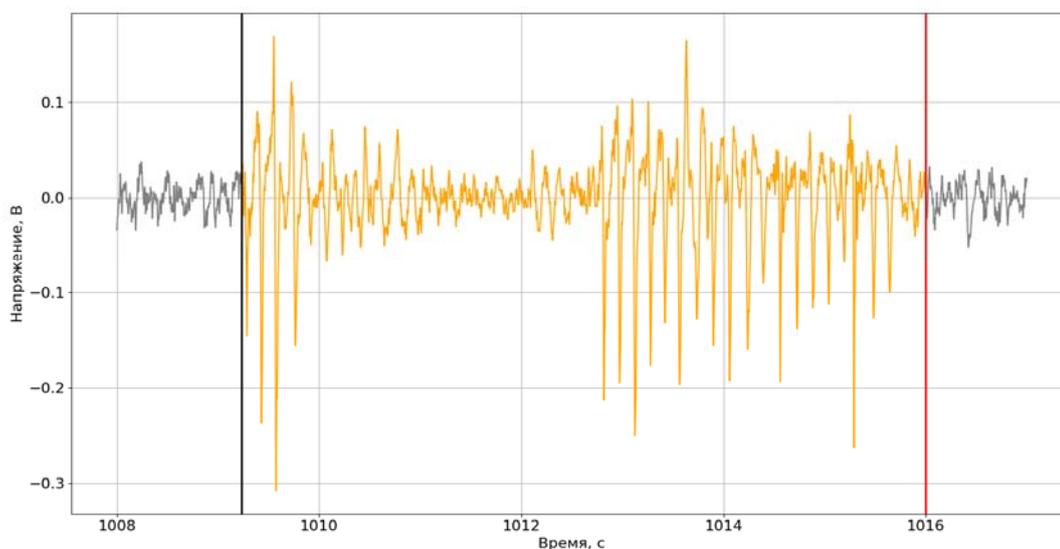


Рисунок 1 – На графике изображен один из приступов, выведен приступ по правому полушарию коры головного мозга крысы. Черная вертикальная линия обозначает начало приступа, красная — конец приступа. Также размеченный приступ выделен оранжевым цветом. График построен после проведения предобработки — и детрендирования, и

фильтрации наводок и частот высших гармоник. Можно наблюдать отсутствие высокочастотных шумов, которые присутствовали на графике из-за 50 Гц наводки и компоненты высших гармоник. По схожим графикам как раз и проводилась разметка приступов

Прежде чем приступить к следующему шагу исследования, была проведена оценка распределения длительности приступов, чтобы узнать, какой длины приступы брать для функции взаимной информации.

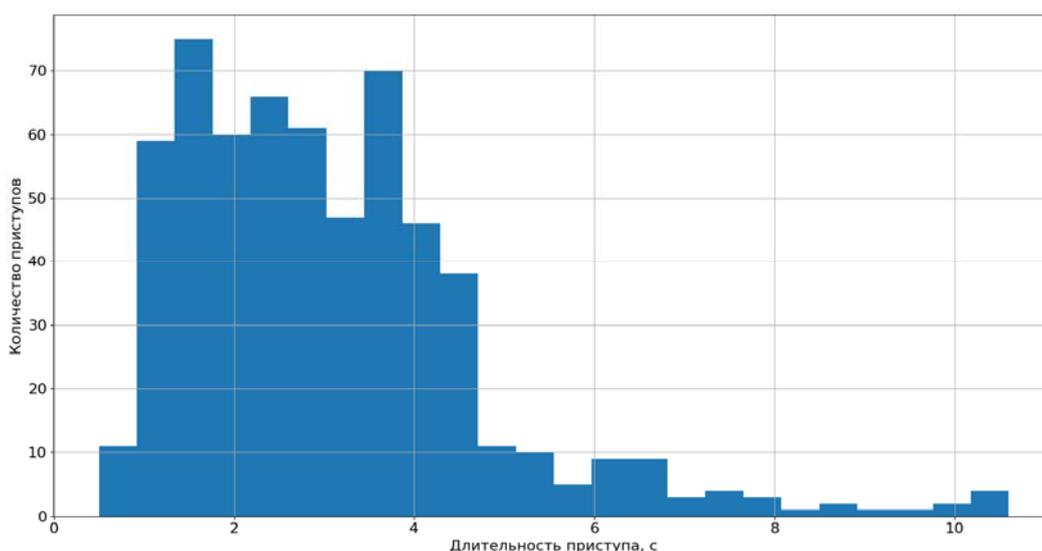


Рисунок 2 – Гистограмма количества приступов, попадающих в определенный диапазон длительностей. По горизонтали указаны длительности приступов в секундах, по вертикали — количество приступов попавших в тот или иной бин. Количество бинов взято равным квадратному корню из общего числа размеченных приступов

Убедившись, что среди размеченных приступов достаточно абсансов с длительностью превышающей 3 секунды, была рассчитана функция взаимной информации.

Взаимной информацией [6, 7] называют меру количества информации, которую одна величина содержит о другой величине. Эта простая мера позволит рассчитать связанность полушарий мозга крысы.

Для расчета взаимной информации был использован алгоритм основанный на учете одного ближайшего соседа.

$$I_{x,y} = \psi(N) + \psi(1) - \left(\psi(n_x(i) + 1) + \psi(n_y(i) + 1) \right), \quad (4)$$

где $I_{x,y}$ — взаимная информация, N — длина выборки, $n_x(i)$ и $n_y(i)$ — число соседей i -той точки на плоскости (X, Y) таких, что расстояние до них по одной из координат, x или y соответственно меньше расстояния до ближайшего соседа $\varepsilon_i/2$, найденного по формуле максимального модуля разности по координатам:

$$d_{i,j} = \max(|x_i - x_j|, |y_i - y_j|), \quad (5)$$

$\psi(n)$ — дигамма функция.

Дигамма функция была рассчитана по итерационной формуле:

$$\begin{aligned} \psi(1) &= -\gamma, \\ \psi(n+1) &= \psi(n) + \frac{1}{n}, \quad \forall n \geq 2, \end{aligned}$$

где γ — константа Эйлера.

Для расчета взаимной информации использовались только приступы длительность которых превышала 4 секунды. Для каждого приступа выделялся преиктальный период, начало иктального периода, конец иктального периода и постыктальный период. Эти периоды были длиной 2 секунды каждый, затем с помощью функции взаимной информации были посчитаны меры связанности для каждого из 4 периодов для всех 4 приступов.

В результате, глядя на график 11, мы можем сделать вывод, что статистически значимой мерой взаимной информации полушария коры мозга у исследуемой крысы-фармакологической модели абсансной эпилепсии — не обладают.

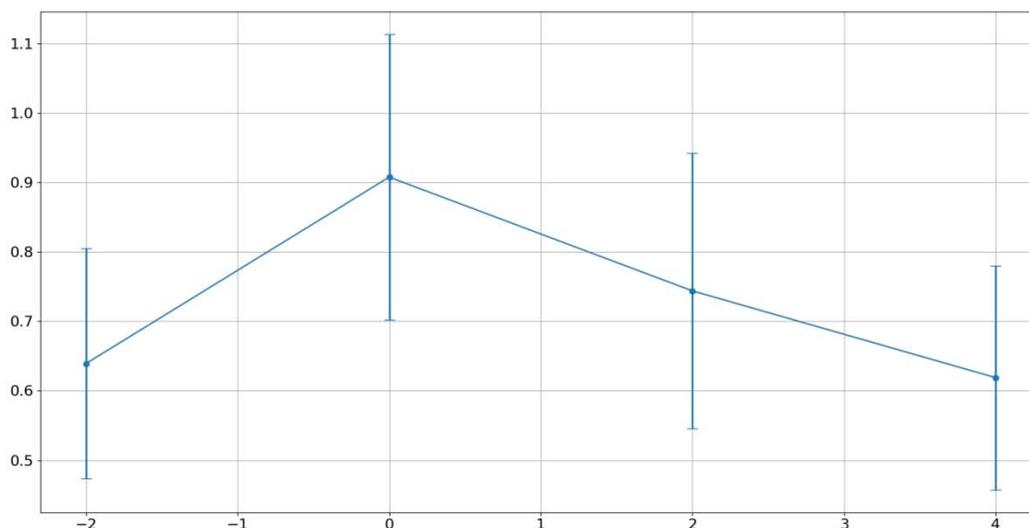


Рисунок 3 – На графике точками обозначены средние значения взаимной информации для различных периодов всех приступов длиннее 4 секунд, а разбросом обозначен доверительный интервал равный средне-квадратичному отклонению от средней для каждого из периодов. По горизонтальной оси значению -2 соответствует преиктальный период приступов, значению 0 — начало иктального периода, 2 — конец иктального периода приступа, а значению 4 — постыктальный период. По вертикальной оси отложены значения взаимной информации. Размах полученных 95%-х доверительных интервалов не позволяет однозначно утверждать, что взаимная информация во время приступов однозначно выше, однако по графику видно, что средние значения взаимной информации в иктальных периодах выше

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе данной работы, была реализована программа, оценивающая связанность между полушариями коры мозга крыс-фармакологических моделей абсансной эпилепсии.

Рассмотрены причины возникновения эпилепсии, а так же, были рассмотрены различные виды эпилепсии и проблемы установления единой классификации эпилепсии.

Программа была написана на языке программирования Python в среде разработки PyCharm.

Было произведено считывание данных из исходных текстовых txt файлов, содержащих данные ЭЭГ по 5 отведениям и загружены в программу. Была выполнена предварительная обработка данных. В связи с наличием тренда в исходных данных было выполнено детредирование методом скользящего среднего, а так же в данных присутствовала сетевая наводка на частоте 50 Гц, поэтому после Фурье преобразования сигнала из получившегося спектра была удалена сетевая наводка, а также частоты высших гармоник несущественные при анализе абсансной эпилепсии.

По графикам очищенных данных отведений с правого и левого полушарий коры головного мозга крысы были размечены начальные и конечные точки приступов и записаны в 2 внешних txt файла.

Из файлов с разметкой приступов была считана информация в программу и проведена оценка количества приступов с длительностью не менее 4 секунд с помощью гистограммы длительностей с целью удостовериться, что для следующего шага работы хватит данных нужной длины.

Затем была реализована функция взаимной информации на основе учета одного ближайшего соседа. Была рассчитана взаимная информация для 4 периодов каждого из приступов длительностью не менее 4 секунд: преиктального, начала иктального, конца иктального и постыктального периодов. На основании данных расчетов был построен график отображающий изменение взаимной информации для каждого из периодов. Размах полученных

95%-х доверительных интервалов не позволяет однозначно утверждать, что взаимная информация во время приступов однозначно выше, однако по графику (рис. 11) видно, что средние значения взаимной информации в иктальных периодах выше.

Причины не позволяющие с уверенностью убедиться в возрастании взаимной информации в иктальных периодах могут быть разные. Анализ в рамках данной работы проводился только для одного лабораторного животного — для уточнения результатов может понадобиться увеличения выборки, например включения в нее данных ЭЭГ других лабораторных крыс.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Rong, L. NRP1 Modulates Epileptic Seizures by Regulating GABAAR Function in Patients with Temporal Lobe Epilepsy and in the PTZ-Induced Epileptic Model// Bing W., Miaoqing H., Peng Z./Springer Science+BusinessMedia, -2020.
- 2 Volnova, A. B. Абсансная эпилепсия: механизмы гиперсинхронизации нейронных ансамблей/ А. Б. Вольнова, Д. Н. Ленков/ Медицинский академический журнал, 2012 г., том 12. № 1
- 3 Зайдель А.Н. Основы спектрального анализа/ А. Н. Зайдель. М.: Наука, 1965. – 324 с.
- 4 Богомолова, М.С. Численное моделирование в медицине на основе моделей механики сплошных сред / М.С. Богомолова, И.Б. Петров // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. – 2008. – № 10. – С. 37 - 46.
- 5 Стрелков С. П. Введение в теорию колебаний: Учебник. 3-е изд./С. П. Стрелков// Лань. - 2005. - С. 440
- 6 Сысоев И.В. Сравнение численных реализаций алгоритма расчёта взаимной информации на основе учёта ближайших соседей // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. 2016. Т. 24, № 4. С. 86–95.
- 7 Kraskov A., St. Ogbauer H., Grassberger P. Estimating Mutual Information//John-von-Neumann Institute for Computing. -2008. Vol. 69. - P. 16