



ДИНАМИКА ЛОКАЛЬНЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ МОЗГА ПРИ АБСАНС-ЭПИЛЕПСИИ: ЭМПИРИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Е.В. Филина

Описывается методика исследования электроэнцефалограмм (ЭЭГ) на основе построения авторегрессионных моделей и оценки причинности по Грейнджеру по экспериментальным данным. ЭЭГ были записаны с головного мозга крыс линии WAG/Rij, страдающих абсанс-эпилепсией. При анализе ЭЭГ были выявлены эпизоды, которые достаточно хорошо описываются линейным отображением небольшого порядка, а также эпизоды с выраженной нелинейностью. Проведена систематизация эпизодов ЭЭГ в соответствии с полученными параметрами моделей и физиологическими состояниями животных. Обнаружено, что перед приступом эпилепсии динамика становится проще для прогноза по сравнению с состоянием пассивного бодрствования, что может служить предвестником приступа. Установлено усиление влияния глубоких структур мозга на кору и уменьшение влияния коры и вентропостеромедиального ядра таламуса на ретикулярное ядро перед приступом.

Ключевые слова: Авторегрессионная модель, причинность по Грейнджеру, абсанс-эпилепсия, электроэнцефалограмма, крысы линии WAG/Rij.

Введение

Применение методов математического моделирования, в том числе и методов нелинейной динамики, для анализа биомедицинских данных – актуальное междисциплинарное направление исследований. Так, множество работ посвящено исследованию электроэнцефалограмм (ЭЭГ), с целью выявления информации о физиологическом состоянии головного мозга [1–3].

В качестве объекта исследования были выбраны ЭЭГ крыс линии WAG/Rij. У крыс данной линии появляются спонтанные приступы, сходные по биологическим и электрофизиологическим проявлениям с человеческими при абсанс-эпилепсии (неконвульсивная форма эпилепсии) [4–6]. Концентрация интереса ученых вокруг этого заболевания обусловлена отсутствием точных методик предсказания начала приступа, спорами о механизмах его формирования, а также широким распространением среди детей.

Приступ отражается во временной реализации локального электрического потенциала головного мозга, то есть на записи внутричерепной ЭЭГ, в виде комплексов «пик-волна». В ряде работ были выделены структуры мозга, где пик-волновая активность имеет максимальную амплитуду [7,8]. Одна из гипотез об иницировании и распространении приступа, предложенная в [9], предполагает участие всей таламокортикальной сети. Изучение ЭЭГ данных структур мозга представляет интерес для выявления патофизиологических изменений при абсанс-эпилепсии.

В данной работе представлена методика проведения количественного анализа динамики локальных потенциалов по записям ЭЭГ четырех структур мозга и систематизации эпизодов ЭЭГ на основе построения линейных и нелинейных авторегрессионных моделей (АР-моделей). Целью работы является поиск изменений, которые происходят перед приступом. Для этого ставится ряд задач по изучению и систематизации состояний крысы в зависимости от количественных характеристик моделей, построенных по записям ЭЭГ отдельных структур мозга. Также исследуется взаимодействие между различными структурами мозга, что дополняет результаты линейной оценки причинности по Грейнджеру, полученные в работе [10].

1. Используемые данные и предварительный анализ

Записи ЭЭГ головного мозга крыс линии WAG/Rij были сделаны Е.Ю. Ситниковой на факультете биологической психологии университета Наймегена (Голландия). Во время стереотаксической операции в мозг крысам, находящимся под изофлуорановой анестезией, были имплантированы четыре стальных электрода диаметром 0.25 мм с открытым концом. Электроды были вживлены в следующие участки головного мозга: затылочная и лобная области коры, ретикулярное и вентропостеромедиальное ядра таламуса (РЯТ и ВПМ ЯТ). Соответствующие номера электродов: 1, 2, 3, 4. Каждый сеанс записи ЭЭГ был продолжительностью от пяти до семи часов. Запись была произведена одновременно со всех электродов с помощью аналогоцифрового преобразователя с частотой дискретизации 1024 точки в секунду.

Пик-волновые комплексы (ПВК) на ЭЭГ выглядели как группы пиков высокой амплитуды, повторяющиеся с частотой 7–10 Гц. ПВК имели длительность более 1 с. Моменты их начала и окончания идентифицированы Е.Ю. Ситниковой [10] по записям из лобной коры с использованием автоматизированного алгоритма, основанного на определении порогового значения наклона ЭЭГ. Также были выделены участки пассивного бодрствования без артефактов, которые в данной работе названы фоновой активностью.

В данной работе исследовались записи ЭЭГ пяти крыс (номера, данные крысам в лаборатории Наймегена: 23, 24, 25, 28 и 29). Общая продолжительность записей составила 31 час. Проведено исследование 293 пик-волновых разряда и 71 эпизода пассивного бодрствования. С помощью описанных ниже методов анализировались участки ЭЭГ, соответствующие различным «состояниям» крысы, и результаты сравнивались между собой.

2. Методика исследования

Для описания динамики локального потенциала каждой области мозга строились индивидуальные АР-модели ЭЭГ (п. 2.1). Для парного исследования связей строились совместные АР-модели (п. 2.2). Для сравнения количественных харак-

теристик динамики в состояниях животного использовались статистические тесты на различие средних значений этих характеристик (п. 2.3). Исследование состояния животного в течение 20-секундного интервала перед приступом осуществлялось с помощью методики «скользящего окна» (п. 2.4).

Используемые методики учитывают разброс значений размерности моделей, что дополняет результаты работы [10], где анализ проводился при некоторой типичной фиксированной размерности линейных моделей, и внимание исследования было обращено только на изменение улучшений прогноза (оценки связей) в различных состояниях.

2.1. Построение индивидуальных моделей. Пусть имеется временной ряд $\{x_k(t)\}$, где $t = 1, 2, \dots, N$; N – длина ряда; k – номер временного ряда (номер электрода, с которого производилась запись). Линейная индивидуальная АР-модель строится в виде

$$x_k(t) = A_{k,0} + \sum_{i=1}^{d_k} A_{k,i}x_k(t-i) + \xi_k(t), \quad (1)$$

где d_k – порядок (размерность) соответствующей модели, ξ – нормальный белый шум. Введем обозначения: \mathbf{A}_k – вектор коэффициентов $A_{k,i}$, $\sum_k^2 = \sum_{t=d_k+1}^N (x_k(t) - A_{k,0} - \sum_{i=1}^{d_k} A_{k,i}x_k(t-i))^2$ – сумма квадратов остаточных ошибок модели. Компоненты вектора \mathbf{A}_k находятся методом наименьших квадратов: $\hat{\mathbf{A}}_k = \arg \min_{\mathbf{A}_k} \sum_k^2$. Обозначим $s_k^2 = \min_{\mathbf{A}_k} \sum_k^2$, тогда несмещенная оценка дисперсии шума ξ_k есть $\hat{\sigma}_k^2 = s_k^2 / [N - i_0 - (d_k + 1)]$, где $d_k + 1$ – число оцениваемых коэффициентов.

Для учета возможной нелинейности модель строится в виде

$$x_k(t) = f_k(x_k(t-1), x_k(t-2), \dots, x_k(t-d_k), \mathbf{A}_k) + \xi_k(t) \quad (2)$$

с нелинейной функцией f_k . В данной работе используется алгебраический многочлен некоторого порядка L_k .

Для подбора d_k и L_k используются следующие соображения. При фиксированном L_k величину d_k следует выбирать достаточно большой, чтобы остаточные ошибки модели были дельта-коррелированы. Для автоматизации процедуры удобно использовать информационный критерий Шварца [11]: d_k выбирается так, чтобы минимизировать величину $S_k = \frac{N}{2} \ln \hat{\sigma}_k^2 + \frac{\ln N}{2} P_k$, где P_k – число оцениваемых коэффициентов модели. Для проверки адекватности полученной АР-модели исследуются дельта-коррелированные остаточные ошибки. Кроме того, временные реализации модели должны быть близки к наблюдаемому ряду $x_k(t)$ в статистическом смысле: графики схожи визуально, диапазон вероятных значений модельных переменных содержит весь наблюдаемый ряд, и т.п. Если это выполняется, то индивидуальная модель удовлетворительна, иначе следует увеличивать d_k , а если это не приводит к улучшению, то и L_k . Пробные значения d_k и L_k должны меняться в таком диапазоне, чтобы число коэффициентов АР-модели было значительно меньше N . По грубой оценке оно не должно превышать \sqrt{N} .

2.2. Оценка связей по Грейнджеру. Введем в рассмотрение, кроме ряда $\{x_k(t)\}$, одновременный ряд $\{x_j(t)\}$, $t = 1, 2, \dots, N$, полученный при анализе ЭЭГ, снятой с другого электрода. Требуется выяснить, влияет ли процесс x_j на x_k (воздействие $j \rightarrow k$), и получить количественные характеристики воздействия. Для этого воспользуемся понятием «причинности по Грейнджеру», оценки которой основаны на построении эмпирических моделей и расчете ошибок прогноза одного процесса с учетом и без учета другого.

При линейной оценке причинности по Грейнджеру [12] для процессов $x_k(t)$ сначала строится индивидуальная АР-модель (1). Затем при оптимальном d_k строится совместная АР-модель

$$x_k(t) = a_{k,0} + \sum_{i=1}^{d_k} a_{k,i}x_k(t-i) + \sum_{i=1}^{d_{j \rightarrow k}} b_{k,i}x_j(t-i) + \eta_k(t), \quad (3)$$

где $d_{j \rightarrow k}$ – «размерность добавки» в уравнение для x_k данных от x_j , которая может рассматриваться как характеристика инерционности воздействия; η_k – нормальный белый шум. Аналогичным образом введем сумму квадратов ошибок прогноза процесса x_k при учете x_j

$$\sum_{k|j}^2 = \sum_{t=i_0+1}^N \left(x_k(t) - a_{k,0} + \sum_{i=1}^{d_k} a_{k,i}x_k(t-i) + \sum_{i=1}^{d_{j \rightarrow k}} b_{k,i}x_j(t-i) \right)^2,$$

где $i_0 = \max\{d_k, d_{j \rightarrow k}\}$. Минимальное значение $\sum_{k|j}^2$ обозначим $s_{k|j}^2$, а несмещенную оценку дисперсии остаточных ошибок обозначим $\hat{\sigma}_{k|j}^2$. «Улучшение прогноза» x_k при учете x_j характеризует воздействие $j \rightarrow k$: $PI_{j \rightarrow k} = \hat{\sigma}_k^2 - \hat{\sigma}_{k|j}^2$. Далее везде приводится нормированная величина улучшения прогноза $PI_{j \rightarrow k} / \hat{\sigma}_k^2$.

Чтобы оценить статистическую значимость отличия полученной величины $PI_{j \rightarrow k}$ от нуля, используется F -тест [13]. Обозначим P_k и $P_{k|j}$ – число коэффициентов в индивидуальной и совместной моделях процесса x_k , соответственно. Для статистически независимых процессов x_k и x_j величина

$$F_{j \rightarrow k} = \frac{(N - i_0 - P_{k|j}) (s_k^2 - s_{k|j}^2)}{(P_{k|j} - P_k) s_{k|j}^2} \quad (4)$$

распределена по F -закону Фишера [13] с числом степеней свободы $(P_{k|j} - P_k, N - i_0 - P_{k|j})$. Вывод о наличии влияния $j \rightarrow k$ делается на уровне значимости p , то есть с вероятностью случайной ошибки не более p , если $F_{j \rightarrow k}$ превосходит $(1 - p)$ -квантиль F -распределения.

При учете нелинейности процедура остается той же, но модели строились с нелинейными функциями в правой части. В данной работе использовались алгебраические многочлены (2). Для подбора $d_{j \rightarrow k}$ при оптимальном значении d_k , также использовался критерий Шварца, то есть минимизировалась величина $S_{j \rightarrow k} = \frac{N}{2} \ln \hat{\sigma}_{k|j}^2 + \frac{\ln N}{2} P_{k|j}$. Затем проверялась адекватность построенной совместной АР-модели, как указано выше (см. п. 2.1), и в случае необходимости менялось пробное значение $d_{j \rightarrow k}$. Выбор L_k проводился по критерию Шварца или по наиболее значимой величине $PI_{j \rightarrow k}$.

2.3. Статистическое сравнение результатов оценивания для разных состояний. С помощью описанных методов анализировались участки ЭЭГ, соответствующие следующим «состояниям» (рис. 1): участки, непосредственно предшествующие и следующие за эпилептическим приступом, длительностью 1 секунда; участки внутри приступа – первые 3 секунды каждого приступа; участки фоновой активности длительностью 3 секунды.

Для каждого i -го участка ЭЭГ с каждой области мозга строилась индивидуальная АР-модель. Оптимальное, по критерию Шварца, значение ее размерности $\hat{d}_k^{(i)}$ рассматривалось как характеристика «сложности» динамики. Дисперсия ошибки ее прогноза $\hat{\sigma}_{k,i}^2$ характеризовала предсказуемость процесса. По полученным значениям $\hat{d}_k^{(i)}$ для одного состояния (фон, приступ, до и после приступа) строилась гистограмма и рассчитывалось среднее значение: $\langle d_k \rangle = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \hat{d}_k^{(i)}$, где M – количество участков ЭЭГ, соответствующих данному состоянию (это делалось отдельно для каждой крысы и каждой структуры мозга). Аналогично рассчитывалось среднее значение дисперсии ошибки прогноза: $\langle \hat{\sigma}_k^2 \rangle = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \hat{\sigma}_{k,i}^2$.

Чтобы ответить на вопрос, отличаются ли распределения величины \hat{d}_k , например, в фоне и перед приступом, можно использовать различные тесты. Наиболее простой из них основан на сравнении средних значений этих распределений. Для его реализации необходимо учесть следующие свойства полученных оценок. Поскольку различные участки ЭЭГ удалены друг от друга, следует ожидать, что значения оценок для различных участков статистически независимы друг от друга. Значит, согласно центральной предельной теореме, величина $\langle d_k \rangle$ распределена по нормальному закону. Стандартная ошибка оценки среднего значения $\langle d_k \rangle$ (то есть среднеквадратическое отклонение от среднего) равна при этом

$$\text{var}[\langle d_k \rangle] = \frac{1}{M^2} \sum_{i=1}^M \left(d_k^{(i)} - \langle d_k \rangle \right)^2.$$

Обозначим средние значения размерности модели и дисперсии в фоне и перед приступом как $\langle d_k \rangle_{\text{фон}}$, $\langle d_k \rangle_{\text{пп}}$, $\text{var}[\langle d_k \rangle]_{\text{фон}}$, $\text{var}[\langle d_k \rangle]_{\text{пп}}$. Гипотеза о равенстве сред-

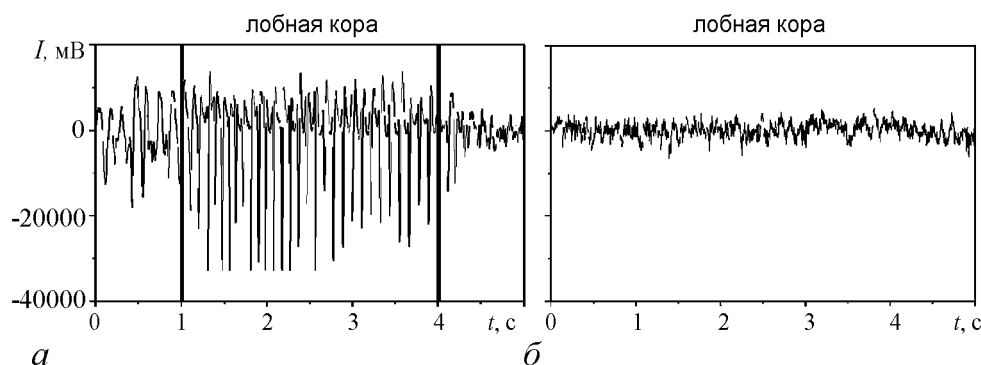


Рис. 1. Различные состояния: a – перед приступом, приступ (выделенный интервал), после приступа; b – фон

них значений $\langle d_k \rangle_{\text{фон}}$ и $\langle d_k \rangle_{\text{пп}}$ отвергается на уровне значимости $p < 0.05$, если отношение

$$g = \frac{\langle d_k \rangle_{\text{фон}} - \langle d_k \rangle_{\text{пп}}}{2\sqrt{\text{var}[\langle d_k \rangle]_{\text{фон}} + \text{var}[\langle d_k \rangle]_{\text{пп}}}}$$

по модулю превосходит единицу. То есть в этом случае фиксируется статистически значимое изменение оптимальной размерности модели перед приступом по сравнению с фоновой активностью. Аналогично проверяются изменения дисперсии ошибок прогноза и сил направленных связей.

Величина g , позволяющая оценить статистическую значимость вывода об изменении характеристик АР-моделей при смене физиологических состояний крысы, рассчитывалась для всех четырех рассматриваемых областей мозга у всех пяти крыс.

2.4. Анализ длительных интервалов перед приступом с помощью «скользящего окна». В поисках предвестников приступа были проанализированы 20-секундные интервалы перед началом каждого приступа. Анализ проводился по схеме «скользящего окна». За 0.5 секунды до начала приступа строится индивидуальная модель, для которой подбираются оптимальные $\sigma_k^{2(1)}$ и $d_k^{(1)}$. Затем по временной шкале сдвигаются на одну точку влево и снова строится модель с оптимальными $\sigma_k^{2(2)}$ и $d_k^{(2)}$. Таким образом, пошагово был получен набор параметров σ_k^2 и d_k для всего 20-секундного интервала, что позволяет чувствительно проследить изменения характеристик до начала приступа. Интервал длиной 0.5 с, который передвигался от начала припадка влево до 20-секундной отметки, называется «скользящим окном».

По всем приступам строились графики средних значений размерности модели в зависимости от времени (то есть от положения скользящего окна на временной оси) вместе с 95-процентными доверительными интервалами вида $\langle d_k \rangle \pm 2\sqrt{\text{var}[\langle d_k \rangle]}$. Аналогично строились графики для дисперсии ошибок прогноза индивидуальной модели.

3. Результаты анализа

3.1. Индивидуальные модели. При построении линейных моделей для разных областей мозга и при различных состояниях крысы зависимости дисперсии ошибки $\hat{\sigma}_k^2$ и критерия Шварца S_k от d_k имеют схожий вид. Насыщение ошибки прогноза и минимум критерия Шварца происходят при одном d_k и соответствуют оптимальной размерности. Оптимальная размерность всегда находится в пределах от 1 до 10. Дальнейшее увеличение размерности не дает существенных улучшений. Наиболее частые значения размерности близки к значению $d_k = 5$, использованному в работе [10] для анализа динамики во время приступа.

Проверка адекватности построенных оптимальных моделей проводилась выборочно для нескольких интервалов, соответствующих различным состояниям крысы. Дельта-коррелированность и нормальность остаточных ошибок прогноза оценивались путем расчета автокорреляционной функции и гистограммы. Для состояний фоновой активности, динамики перед приступом и после него значения автокорреляционной функции во всех случаях не превышают 0.1 (пример на рис. 2, а) и не значительно отличаются от нуля, гистограммы близки к нормальному распределению

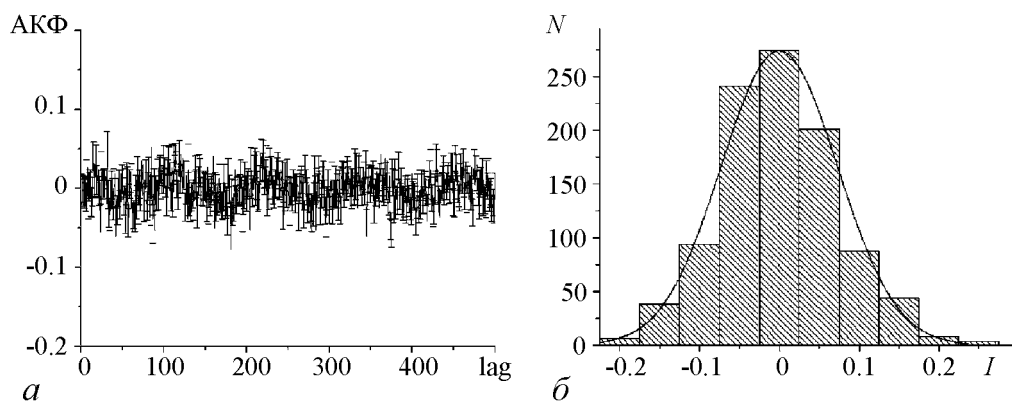


Рис. 2. Анализ остаточных ошибок модели: a – автокорреляционная функция; b – гистограмма. Пример для интервала перед приступом (лобная кора)

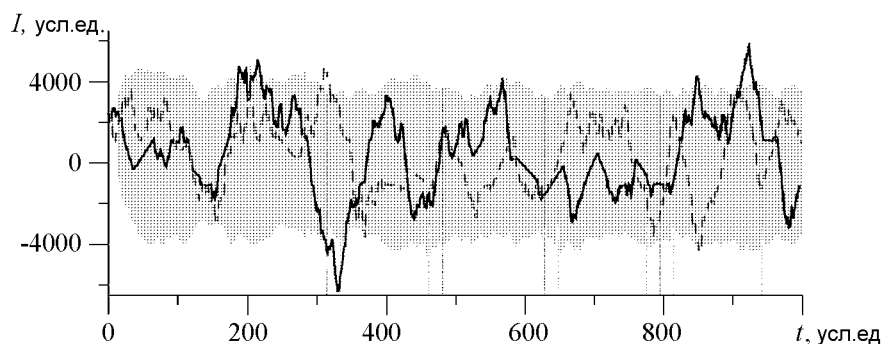


Рис. 3. ЭЭГ записанная в области лобной коры на временном интервале в 1 с перед приступом: наблюдаемый ряд (сплошная линия); одна из реализаций модели (штриховая линия); 95%-й доверительный интервал

(пример на рис. 2, b). Таким образом, свойства остаточных ошибок модели соответствуют ожидаемым.

Для тех же состояний крысы сравнивались реализации модели с наблюдаемым рядом, использованным для ее построения. На рис. 3 представлен пример наблюдаемого ряда и одна из реализаций модели, схожая с наблюдаемым рядом. Серый фон – 95%-й интервал модельных значений ($\pm 2\delta$, где δ – стандартное отклонение). Число «выходов» наблюдаемых значений из этого интервала не превышает 5%, как и требуется для адекватности модели. Аналогичные результаты имеют место для других областей мозга до и после приступа, во время фоновой активности. Таким образом, адекватность построенных линейных АР-моделей для этих состояний крысы подтверждена. Учет нелинейности АР-моделей не дает улучшения при рассмотрении состояний вне приступа.

Что касается динамики во время приступа, то линейные модели оказываются неадекватны, как указывалось и в работе [10]. Существенно меньшие величины критерия Шварца и ошибки прогноза достигаются для нелинейных АР-моделей с алгебраическими многочленами порядка 2 или 3. Более высокий порядок многочлена использовать не удастся из-за небольшой длины ряда каждого рассматриваемого участка ЭЭГ. Возможно, еще лучших результатов моделирования удалось бы достичь при использовании других нелинейных функций в АР-модели (радиальных базис-

ных функций, нейронных сетей и т.д.), но это требует специального исследования. В данной работе анализ динамики во время приступа ограничивается использованием алгебраических многочленов невысокого порядка: $1 \leq L_k \leq 3$. Оптимальные значения порядка многочлена и размерности модели определялись также по критерию Шварца. Оказалось, что оптимальное значение порядка многочлена разное для разных каналов. Так, для лобной и затылочной коры оно равно 3, для РЯТ – 2 и ВПМ ЯТ – 2 или 3 (у разных крыс).

Усредненные по всем рассматриваемым интервалам ЭЭГ оптимальные значения размерностей $\langle d_k \rangle$ вместе с 95-процентным доверительным интервалом представлены на рис. 4. Размерность уменьшается перед приступом по сравнению с фоном (кроме затылочной коры и некоторых других отдельных случаев). А именно, для лобной коры и ядер таламуса значение размерности для фоновой активности на единицу и более превышает значение для области перед приступом, а доверительные интервалы почти не пересекаются (рис. 4, б, в, г). Особенно четко изменения заметны в лобной коре и РЯТ (см. рис. 4, б, в). В ВПМ ЯТ изменения размерности менее сильные (см. рис. 4, г). Для затылочной коры не наблюдается закономерностей отличия фоновой динамики от динамики области перед приступом (рис. 4, а). Размерность моделей для состояния перед приступом во всех случаях не отличается значимо от размерности для состояния после приступа, возможно это свидетельствует об идентичности процессов, инициирующих приступ и останавливающих его, хотя данное предположение требует дополнительного анализа.

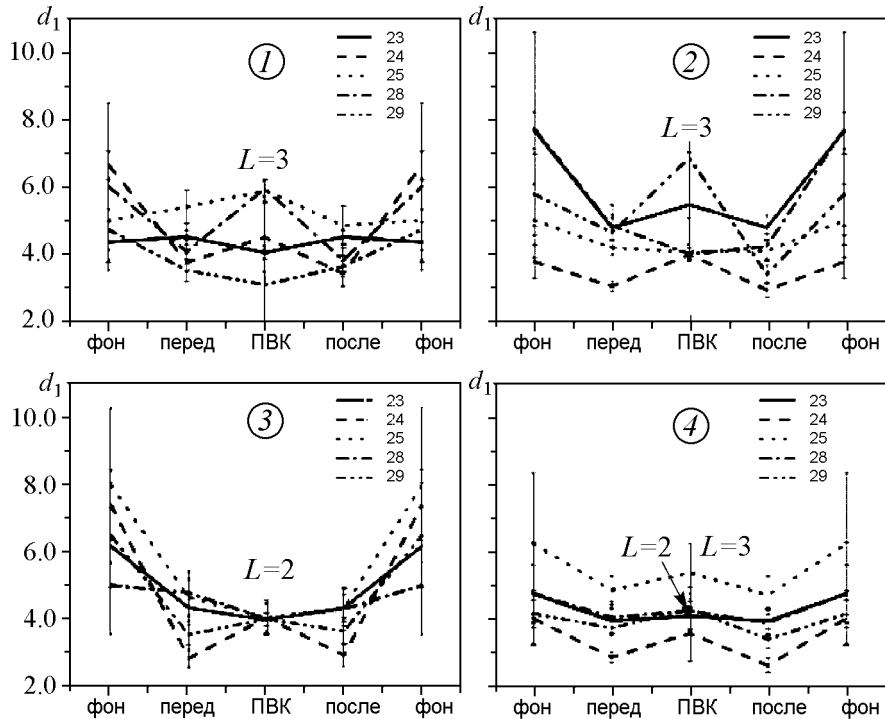


Рис. 4. Размерность модели вместе с 95%-ми доверительными интервалами при различных физиологических состояниях крыс – фоновая динамика, до приступа (до ПВК) и после приступа для 5 крыс и четырех каналов данных: 1 – затылочная кора; 2 – лобная кора, 3 – РЯТ; 4 – ВПМ ЯТ. Здесь 23...29 – номера наблюдаемых крыс

Эти выводы количественно подтверждаются оценкой значимости отличий размерности до приступа и во время фоновой активности (расчет коэффициента g , см. п. 2.3). Результаты представлены в табл. 1.

По большей части величина g принимает отрицательные значения, по модулю большие единицы, что означает статистически значимое (на уровне $p < 0.05$) уменьшение размерности перед приступом по сравнению с фоном. Для крысы № 28 получены незначимые выводы, возможно, из-за малого числа доступных интервалов фоновой активности.

Аналогичный анализ был проведен на основе дисперсии ошибки прогноза для оптимальных моделей. На рис. 5 представлены ее средние значения с 95-процентными доверительными интервалами. По сравнению с оптимальной размерностью модели ошибка прогноза характеризует изменения динамики перед приступом более стабильно для всех областей мозга. Особенно велики такие отличия для РЯТ (рис. 5, в). Кроме того, наблюдаются слабые отличия динамики перед приступом и после него. Проверка статистической значимости вывода об отличии ошибки прогноза для фоновой активности и состояния перед приступом отражена в табл. 2. Величина g в основном принимает отрицательные значения, по модулю больше единицы, то есть ошибка прогноза перед приступом уменьшается по сравнению с фоном статистически значимо. Отличия (незначимые выводы) наблюдаются только для крысы № 28, как и выше, при сравнении оптимальных размерностей.

Таблица 1

Величина g при сравнении средних значений оптимальной размерности

№ крысы-канал	Затылочная кора	Лобная кора	РЯТ	ВПМ ЯТ
23	-4.141	-3.479	-4.869	-5.459
24	-1.572	-3.153	-2.18	-2.664
25	-3.354	-2.694	-2.832	-3.235
28	0.2646	-0.9777	-0.6448	-0.9659
29	-2.174	-4.262	-2.995	-3.028

Таблица 2

Величина g для 5 крыс и 4 каналов при сравнении $\hat{\sigma}_k^2/\text{var}[x_k]$

№ крысы-канал	Затылочная кора	Лобная кора	РЯТ	ВПМ ЯТ
23	-4.133	-4.123	-4.813	-4.868
24	-1.56	-1.551	-2.046	-2.118
25	-3.387	-3.385	-2.832	-2.813
28	0.2682	0.2723	-0.6498	-0.6237
29	-4.906	-3.361	-2.994	-3.011

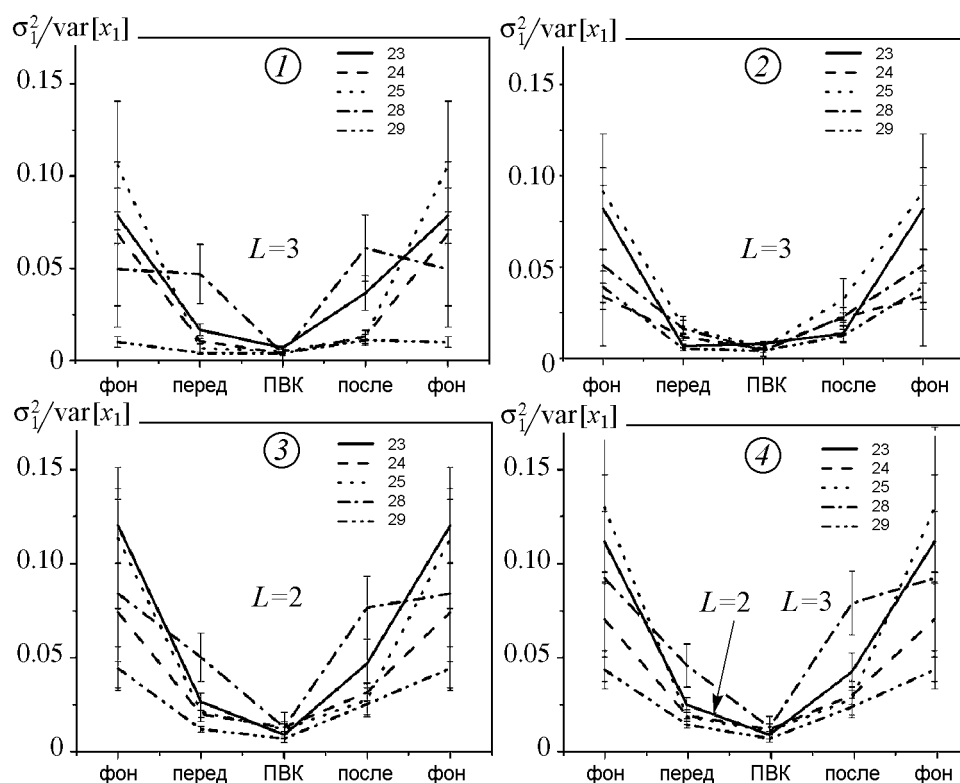


Рис. 5. Средние значения ошибки прогноза вместе с 95-процентными доверительными интервалами при различных физиологических состояниях крыс – фоновая динамика, до ПВК и после ПВК для 5 крыс и четырех каналов данных: 1 – затылочная кора; 2 – лобная кора, 3 – РЯТ; 4 – ВПМ ЯТ;

3.2. Динамика параметров индивидуальных моделей длительных интервалов перед приступом. Для развернутого анализа состояния перед приступом исследовались 20-секундные интервалы в скользящем окне шириной 0.5 секунды согласно методике, описанной в п. 2.2. Выбор величины интервала определяется частотой следования приступов, и 20-секундная длина оказалась достаточной для получения статистически надежных результатов.

На рис. 6 представлены результаты анализа в скользящем окне в зависимости от времени. Ошибка прогноза резко уменьшается за 2 секунды до начала приступа, то есть динамика становится более предсказуемой. Наиболее заметным уменьшение ошибки прогноза оказалось для лобной коры и ВПМ ЯТ. Размерность модели значительно не меняется.

Полученные результаты показывают возможность применения моделирования для получения такой характеристики процесса, как ошибка прогноза модели с целью предсказания ПВК. Однако в данном исследовании четко обнаружено изменение только среднего значения ошибки прогноза, тогда как существуют значительные вариации ошибки прогноза на отдельных интервалах. Для более надежного вывода о «предсказательном потенциале» этой методики требуется дополнительный анализ на большем количестве ЭЭГ.

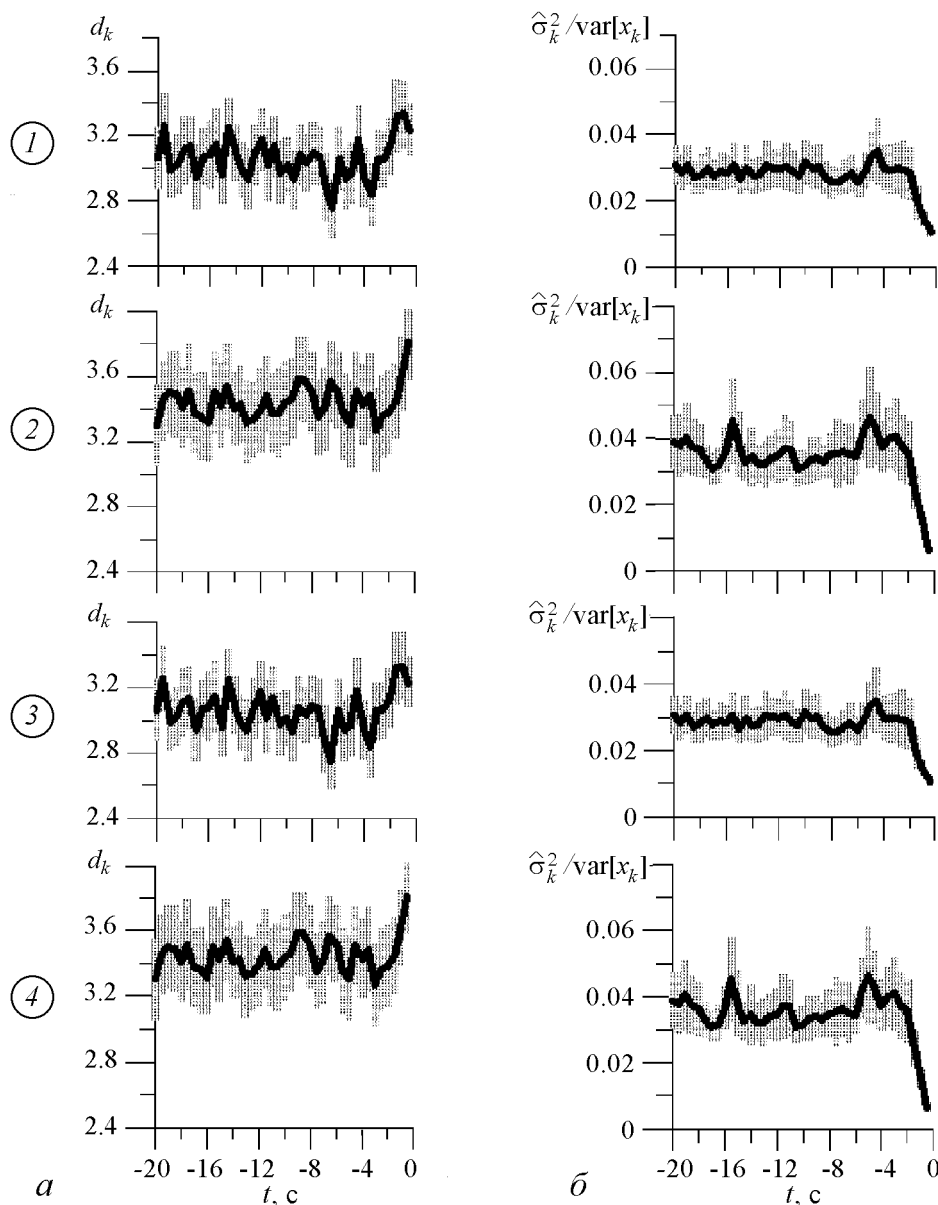


Рис. 6. Размерности (а) и ошибки прогноза (б), усредненные по данным от всех крыс для различных структур мозга: 1 – затылочная кора; 2 – лобная кора; 3 – РЯТ; 4 – ВПМ ЯТ, вместе с 95-процентными доверительными интервалами

3.3. Оценка связей по Грейнджеру. Согласно методике, описанной в п. 2.2, рассчитываем размерности добавки $d_{j \rightarrow k}$ и улучшение прогноза $PI_{j \rightarrow k}$. Затем, согласно п. 2.3, полученные характеристики усредняем по всем интервалам для каждой крысы и вычисляем процент значимых выводов на уровне $p < 0.05$. Размерность добавки наблюдается от 1 до 5. Так, например, для крысы № 23 усредненные значения $d_{j \rightarrow k}$ по всем интервалам фона для каждой пары каналов не значительно отличаются от $d_{j \rightarrow k}$ перед и после приступа, кроме одной пары. Число добавленных значений от ряда лобной коры в модель для ретикулярного ядра таламуса $d_{2 \rightarrow 3}$ в фоне значительно больше, чем до и после приступа (доверительные

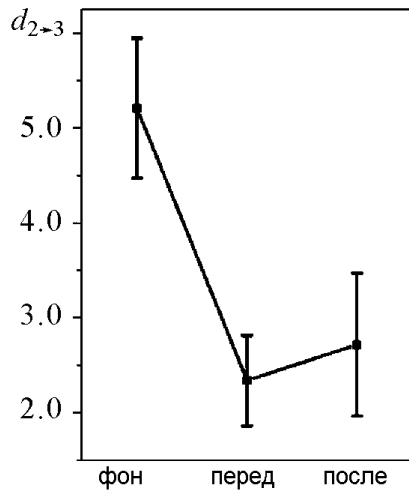


Рис. 7. Различия размерности добавки – количество добавленных точек от ряда лобной коры «2» в модель РЯТ «3»

интервалы не пересекаются). На рис. 7 временные различия размерности добавки изображены аналогично иллюстрации результатов построения индивидуальных моделей в п. 3.1.

Нормированная величина $PI_{j \rightarrow k}$ принимает значения от 0 до 0.12, кроме того, существуют сильные флуктуации для разных крыс и интервалов. Значимые отличия улучшения прогноза фона от результатов до и после приступа имеют место при добавлении данных от ретикулярного ядра в индивидуальные модели других каналов. Такая же ситуация наблюдается при влиянии ядер таламуса друг на друга и ВПМ ЯТ на лобную кору. При этом отличия состояния перед приступом от фона более четкие, чем отличия от фона состояния после приступа.

Улучшение прогноза, усредненное по всем крысам, нормированное на дисперсию индивидуальной модели, меняются в пределах от 0 до 0.05. Если графики улучшения прогноза, нормированного на ошибку индивидуальной модели, разделить на три группы, наблюдаются отличия между корковыми и глубокими структурами головного мозга (рис. 8). Первая группа – влияние корковых структур мозга на глубокие структуры (ядра таламуса) (рис. 8, а): в фоновых интервалах нет значимых отличий от интервалов до приступа, а после приступа имеется тенденция к уве-

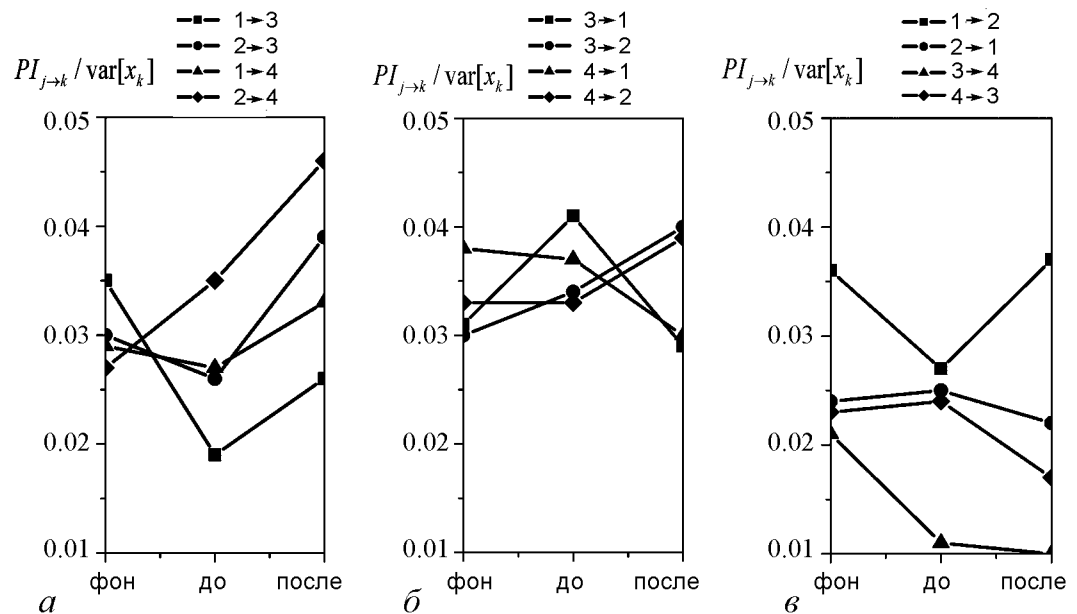


Рис. 8. Улучшение прогноза, нормированное на ошибку индивидуальной модели, в фоновых интервалах, до и после приступа, усредненное для всех крыс: а – влияние коры на таламус, б – влияние таламуса на кору, в – взаимное влияние соседних структур мозга

личению. Исключением является уменьшение улучшения прогноза до приступа по сравнению в фоновыми интервалами при добавлении данных от затылочной коры в индивидуальную модель РЯТ. Вторая группа – влияние глубоких структур мозга на кору (рис. 8, б): средние величины изменяются в интервале от 0.03 до 0.04 и не дают значимых различий между фоновыми интервалами и перед и после приступа. В третьей группе связей между соседними структурами прослеживается асимметрия влияния (рис. 8, в). При добавлении данных лобной коры в модель затылочной коры нет четких изменений между фоновыми интервалами (перед и после приступа), в обратную же сторону влияние затылочной коры уменьшается непосредственно перед приступом. Значимо снижается улучшение прогноза при добавлении данных от РЯТ в модель ВПМ ЯТ до и после приступа, в обратную сторону таких изменений не обнаружено. При формировании приступа (интервалы перед приступом) практически отсутствует влияние РЯТ на ВПМ ЯТ (см. рис. 8, в, треугольники).

Заключение

В работе проведен количественный анализ экспериментальных данных ЭЭГ, полученных из коры и ядер таламуса до и после ПВК у крыс линии WAG/Rij при абсанс-эпилепсии. Построены эмпирические модели по данным ЭЭГ, подобраны оптимальные значения размерности для каждого вида интервалов. Проведено статистическое сравнение свойств моделей.

Анализ ЭЭГ из различных структур мозга для набора интервалов фоновой активности и активности перед приступом позволил выявить в среднем уменьшение размерности модели перед разрядом по сравнению с фоновой активностью. У всех пяти животных динамика локальных потенциалов упрощается перед приступом, что надежно фиксируется для лобной коры. Динамика после приступа имеет практически те же характеристики, что и перед приступом.

Нормированная ошибка прогноза уменьшается перед приступом, то есть динамика процесса становится более предсказуемой. При более детальном анализе в скользящем окне длиной 0.5 с показано, что в среднем ошибка прогноза начинает падать за 2 с до приступа для всех рассмотренных областей мозга. Более заметно это падение ошибки прогноза для лобной коры и ВПМ ЯТ. Эти выводы статистически значимы на уровне $p < 0.05$, то есть с доверительной вероятностью не менее 0.95.

При попарной оценке причинности по Грейнджеру установлено снижение влияния РЯТ на ВПМ ЯТ перед приступом, а также усиление влияния глубинных структур мозга на кору.

Полученные выводы расширяют имеющиеся сведения об изменениях характеристик динамики локальных потенциалов мозга и связей между различными областями мозга перед приступом при абсанс-эпилепсии.

Автор выражает благодарность Е.Ю. Ситниковой за предоставленные экспериментальные данные, Б.П. Безручко и Д.А. Смирнову за полезные обсуждения и советы.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 11-02-00599), программ РАН и федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (грант № 2011-1.2.1-201-007/062).

Библиографический список

1. *Зенков Л.П.* Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Таганрог: Изд-во ТРТУ, 1996.
2. *Knyazeva M.G. et al.* Psychogenic seizures and frontal disconnection: EEG synchronisation study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, May 2011. Vol. 82. P. 505.
3. *Fellinger R., Klimesch W. et al.* Cognitive processes in disorders of consciousness as revealed by EEG time-frequency analyses. *Clinical Neurophysiology*. 2011. P. 8.
4. *Coenen A.M.L., Van Luijtelaar E.L.J.M.* The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors // *Epilepsy Res.* 1987. Vol. 1. P. 297.
5. *Van Luijtelaar E.L.J.M., Coenen A.M.L.* The WAG/Rij model for generalized absence epilepsy // *Adv. in Epileptol.* 1989. Vol. 17. P. 16.
6. *De Bruin N.M.W.J., Van Luijtelaar E.L.J.M., Jansen S.J., Cools A.R., Ellenbroek B.A.* Dopamine characteristics in different rat genotypes: the relation to absence epilepsy // *Neuroscience Res.* 2000. Vol. 38. P. 165.
7. *Sitnikova E., van Luijtelaar G.* Cortical and thalamic coherence during spike-wave seizures in WAG/Rij rats // *Epilepsy Res.* 2006. Vol. 71(2-3). P. 159.
8. *Sitnikova E., van Luijtelaar G.* Cortical control of generalized absence seizures: effect of lidocaine applied to the somatosensory cortex in WAG/Rij rats // *Brain Res.* 2004. Vol. 1012(1-2). P. 127.
9. *Gloor P.* Generalized cortico-reticular epilepsies. Some considerations on the pathophysiology of generalized bilaterally synchronous spike and wave discharge // *Epilepsia* 9. 1968. P. 249.
10. *Sitnikova E., Dikanav T., Smirnov D., Bezruchko B.P., van Luijtelaar G.* Granger causality: Cortico-thalamic interdependencies during absence seizures in WAG/Rij rats // *J. Neurosci. Methods.* 2008. Vol. 170(2). P. 245.
11. *Schwartz G.* Estimating the order of a model // *Ann. Stat.* 1978. Vol.6. P. 461.
12. *Granger C.W.J.* Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods // *Econometrica.* 1969. Vol. 37. P. 424.
13. *Seber G.A.F.* Linear regression analysis. John Wiley and Sons, 1977.

Саратовский государственный
университет им. Н.Г. Чернышевского

Поступила в редакцию
После доработки

17.01.2011
24.05.2011

DYNAMICS OF LOCAL POTENTIALS OF BRAIN AT THE ABSENCE-EPILEPSY: EMPIRICAL MODELLING

E.V. Filina

The EEG research technique on the basis of autoregressive models construction and Granger causality estimation by experimental data are described in this article. The EEG is written down from the brain of WAG/Rij rats, which are absence-epilepsy contaminated. The EEG episodes well enough described in terms of small order linear display along with the episodes with expressed nonlinearity are revealed during the analysis. The EEG

episodes ordering is spent in accordance with the model parameters received and physiological condition of the animals. It is revealed that dynamics becomes easier to predict in comparison to the condition of passive wakefulness before the epilepsy attack. Deep brain structures influence enhancement on the cortex and brain structures influence decrease on the reticular kernel before the attack is established.

Keywords: Autoregressive model, Granger causality, absence-epilepsy, EEG, Wag/Rij rats.



Филина Екатерина Владимировна – родилась в 1986 году в Аткарске, окончила Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского по специальности биохимическая физика (2008). После окончания СГУ обучалась в аспирантуре ФНБМТ СГУ по специальности «Радиофизика». Участвовала в 11 международных и всероссийских конференциях. Область научных интересов – нелинейная динамика, анализ временных рядов, математическое моделирование, приложения методов нелинейного анализа временных рядов к задачам биофизики.

410012 Саратов, ул. Астраханская, 83
Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: ekaterinafilina@yandex.ru