ФГБОУ ВПО “Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского”

*На правах рукописи*

Грубов Вадим Валерьевич

# ЧАСТОТНО-ВРЕМЕННОЙ АНАЛИЗ СИГНАЛОВ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙРОННОГО АНСАМБЛЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АБСАНС-ЭПИЛЕПСИИ

03.01.02 – Биофизика

Диссертация на соискание учёной степени кандидата физико–математических наук

Научный руководитель
д.ф.–м.н., профессор
Храмов А.Е.

Саратов — 2015

# Оглавление

**Введение** **5**

**1 Частотно-временной анализ осцилляторных паттернов на сигналах электроэнцефалограмм** **25**

1.1 Эпилепсия и электроэнцефалография . . . . . 25

1.2 Исследуемая модель эпилепсии: крысы линии WAG/Rij . . . . . 26

1.3 Вейвлетный анализ . . . . . 32

1.4 Анализ электроэнцефалограмм при помощи непрерывного вейвлетного преобразования . . . . . 40

1.4.1 Основные частотно-временные характеристики осцилляторных паттернов на сигналах электроэнцефалограмм 40

1.4.2 Изменения в структуре сонных веретен с возрастом и развитием эпилепсии . . . . . 48

1.4.3 Различия в структуре сонных веретен у крыс с эпилепсией и отсутствием эпилепсии . . . . . 56

1.5 Частотно-временной анализ на основе разложения нестационарных сигналов по эмпирическим модам . . . . . 61

1.6 Анализ электроэнцефалограмм при помощи разложения сигнала по эмпирическим модам . . . . . 64

1.7 Выводы к главе 1 . . . . . 67

**2 Разработка методов для автоматического анализа и диагностики электроэнцефалограмм 70**

2.1 Проблема автоматического выделения характерных осцилляторных паттернов на долговременных записях электроэнцефалограмм . . . . . 70

2.2 Метод выделения характерных осцилляторных паттернов на сигналах электроэнцефалограмм, основанный на непрерывном вейвлетном преобразовании . . . . . 72

2.3 Метод выделения характерных осцилляторных паттернов (сонных веретен) на сигналах электроэнцефалограмм, основанный на разложении сигнала по эмпирическим модам . . . . . 85

2.4 Комбинированный метод выделения характерных осцилляторных паттернов (сонных веретен) на сигналах электроэнцефалограмм . . . . . 90

2.5 Программы для ЭВМ для автоматического детектирования характерных осцилляторных паттернов на сигналах электроэнцефалограмм . . . . . 95

2.6 Выводы к главе 2 . . . . . 98

**3 Результаты автоматического анализа электроэнцефалограмм 101**

3.1 Создание системы автоматической разметки электроэнцефалограмм . . . . . 101

3.2 Анализ динамических свойств появления характерных осцилляторных паттернов на электроэнцефалограммах . . . . . 104

3.2.1 Статистический анализ характерных осцилляторных паттернов на эпилептических электроэнцефалограммах . 104

3.2.2 On-off перемежаемость в поведении характерных осцилляторных паттернов на эпилептических электроэнцефалограммах . . . . . 109
3.2.3 Перемежаемость перемежаемостей в поведении эпилептических осцилляторных паттернов на электроэнцефалограммах . . . . . 115
3.3 Выводы к главе 3 . . . . . 122

**Заключение** **125**

# Введение

**Актуальность исследуемой проблемы.**

Современная нейродинамика представляет собой междисциплинарную науку на стыке биологии, нейрофизиологии, математики, биофизики и биохимии, а также нелинейной теории колебаний и волн [1–4]. Одной из актуальных и важных задач нейродинамики является изучение основных принципов и механизмов работы центральной нервной системы, что представляет интерес не только с точки зрения фундаментальных исследований, но также находит применение в практической области — нейрофизиологии, медицине, психологии и т.д. Успехи современной нейродинамики в настоящее время позволяют объяснить работу центральной нервной системы на нескольких уровнях. Так, изучение молекулярных процессов и механизмов, описывающих активность отдельных клеток нервной системы — нейронов [5], открывает возможности для исследования явлений на более высоком уровне организации нервной системы, например, получения и обработки нейронами сенсорной информации, генерации нейронами электрического информационного кода, функциональных связей между отдельными нейронами и т.д. Одна из основных и важнейших функций центральной нервной системы — получение и обработка внешней сенсорной информации. Внешняя информация считывается в виде стимулов, получаемых от зрительных, тактильных, акустических и вкусовых рецепторов. Затем соответствующие рецепторы кодируют стимулы в последовательность электрических нервных импульсов, которые по афферентным

нервным волокнам передаются от клеток рецепторов к так называемым первично чувствующим нейронам, осуществляющим предварительную обработку сигнала [6–10]. Кроме того, информация от сенсоров перед попаданием в нейронную сеть головного мозга, где происходит основной анализ полученной информации и формирование модели внешнего мира, дополнительно проходит ряд этапов обработки в головном мозге (обычно это таламические и стволовые ядра), которые в свою очередь также меняют и усложняют нейронный информационный код [11,12]. Причем с каждым дополнительным переключением сложность нейронного сигнала значительно увеличивается, что также приводит к увеличению сложности изучения соответствующих процессов. В настоящее время актуальными для нейродинамики остаются вопросы о том, как совокупность электрических импульсов, генерируемых группой нейронов, позволяет мозгу получать сложную информацию об окружающем мире, какие именно изменения происходят происходят с нейронным сигналом по пути в кору головного мозга, каким образом и где протекают процессы, связанные, например, с обучением и запоминанием информации.

Одними из основных инструментов в нейродинамике являются экспериментальные методы исследования, позволяющие регистрировать нейронные сигналы различных процессов, протекающих в нервной системе. К настоящему времени в области применения таких экспериментальных методов достигнут существенный прогресс, что позволяет исследовать процессы на самых различных уровнях функционирования нейронной сети — начиная с простейших молекулярных изменений в проницаемости мембраны в клетках-рецепторах [13] и заканчивая сложными колебательными режимами в нейронных сетях больших полушарий мозга [7] Большинство экспериментальных методов исследования в нейродинамике можно разделить на инвазивные и неинвазивные: в первом случае проведение экспериментальных иссле-

дований сопряжено с вживлением электродов или другого регистрирующего оборудования, во втором случае съем сигналов происходит, например, с поверхности кожи или даже дистанционно (например, сигнал функциональной МРТ или магнитоэнцефалограмма). Наибольший интерес для исследователей представляют именно неинвазивные методы, самым распространенным из которых является электроэнцефалография (ЭЭГ) [14, 15]. ЭЭГ представляет собой усредненную сумму токов, генерируемых группой нейронов, которая регистрируется при помощи электрода, установленного на коже головы. Этот метод весьма часто применяется при исследованиях процессов, протекающих в головном мозге человека и животных [14, 15]. Кроме того, существует и инвазивная регистрация сигналов ЭЭГ, при которой происходит вживление регистрирующих электродов непосредственно в структуры нейронной сети мозга. Данная методика имеет свои преимущества, поскольку позволяет получить более детальную информацию о функционировании малых групп нейронов в коре головного мозга и подкорковых структурах. Также при инвазивной регистрации ЭЭГ вживленные электроды могут быть использованы не только для записи ЭЭГ, но и для точечной электрической стимуляции. Такая стимуляция может использоваться для самых различных целей исследования, например, для изучения отклика нейронной сети на стимул или в клинической практике для прерывания эпилептических приступов [16]. Однако применение инвазивной регистрации ЭЭГ весьма ограничено, поскольку сопряжено с установкой электродов хирургическим путем, что в большинстве случаев неприемлемо при изучении мозга человека, хотя она широко используется для регистрации активности головного мозга животных. Еще одним экспериментальным методом исследования, активно развивающимся в настоящее время, является магнитоэнцефалография (МЭГ) [17]. С помощью МЭГ производится регистрация и визуализация магнитных полей, по-

рожденных электрической активностью нейронов головного мозга. Основной отличительной чертой МЭГ является более высокое, по сравнению с ЭЭГ, пространственное разрешение и качество сигнала.

На фоне существенного прогресса в области развития инструментальной базы нейрофизиологических исследований, наблюдается заметное отставание методов обработки и математического анализа полученных экспериментальных данных. Так, в подавляющем большинстве работ набор инструментов для анализа экспериментально полученных данных сводится, в основном, к распространенным статистическим методам анализа данных — расчету средних частотно-временных характеристик сигнала, построению Фурье-спектров, корреляционных характеристик, функций распределения и т.п. Нельзя отрицать значимость традиционных статистических методов анализа сигналов, однако следует также отметить, что данные, изучаемые в нейрофизиологических исследованиях (например, ЭЭГ и МЭГ) представляют собой сложные экспериментальные сигналы, и применение одних только статистических методов анализа зачастую позволяет выявить лишь малую долю информации, зашифрованной в экспериментальном сигнале. Например, рассмотрим ситуацию, когда необходимо исследовать отклик сенсорного нейрона на периодически повторяющуюся стимуляцию. Если бы отклик сенсорного нейрона на один и тот же повторяющийся внешний стимул (например, короткий импульс) был всегда одинаковым, то периодическое предъявление стимула привело бы к периодической генерации нейроном ответных импульсов. Однако, как показывают экспериментальные исследования, зачастую нейроны обладают меняющейся во времени реакцией на стимулы, т.е. в ответ на повторное предъявление стимула реакция сенсорного нейрона изменится. Эта особенность нейронов связана с феноменом синаптической пластичности — механизма, ответственного за формирование памяти, обучаемость и т.д. Си-

наптическая пластичность, в свою очередь, может быть связана с адаптацией нервной системы к изменяющимся внешним условиям, вызванной как клеточными свойствами отдельного нейрона, так и глобальными динамическими процессами в нейронной сети в целом [18, 19]. Очевидно, что такой зависящий от времени отклик живой системы на внешнее воздействие значительно осложняет выявление и изучение характерных особенностей вызванной активности нейронов. Соответственно, для исследования процессов, происходящих в ответ на внешний стимул в сенсорных нейронах и всей нейронной сети, целесообразно не ограничиваться только стандартными статистическими методами и соответствующими статистическими характеристиками, но также применять дополнительные специальные методы, приспособленные для анализа процессов, динамически меняющихся во времени. Одним из таких методов является непрерывный вейвлетный анализ [20–25], который хорошо зарекомендовал себя при исследовании сложных динамических систем различной природы. Первые работы по применению вейвлетного анализа для изучения нейрофизиологических сигналов показали его эффективность и большой потенциал дальнейших исследований в данной области [26–31].

В области физики и радиофизики наиболее широким применением вейвлетного анализа является обработка различных нестационарных (т.е. изменяющихся во времени) и неоднородных в пространстве сложных сигналов, в том числе экспериментальной природы. Очень часто вейвлеты используются для той или иной фильтрации, в том числе и в присутствии интенсивной шумовой компоненты [32, 33]. Вейвлетный анализ представляет большой интерес для изучения частотно-временной структуры сигналов живых систем, например, нейронной сети головного мозга, поскольку большинство традиционно используемых для обработки сигналов методов направлены в основном на анализ стационарных сигналов, частотно-временные характеристики кото-

рых не изменяются существенно во времени или пространстве. Однако нужно отметить, что несмотря на широкое признание вейвлетного анализа как эффективного инструмента для исследования сложных сигналов, его активное применение в медицине и нейрофизиологии только начинается.

Анализ ряда публикаций [34–37] позволил выделить наиболее актуальные задачи, связанные с применением непрерывного вейвлетного преобразования для анализа сигналов в нейрофизиологии и медицине. В зависимости от уровня организации исследуемого объекта можно условно выделить следующие три области применения аппарата вейвлетного анализа в нейродинамических исследованиях:

1. Применение вейвлетов для исследования нестационарной динамики и активности отдельных нейронов, а также внутриклеточных процессов.

2. Исследование при помощи вейвлетного анализа информационных процессов в малых нейронных сетях, например, отклик сенсорных нейронов на внешний стимул и последующие каскадные преобразования данного электрического отклика в нейронном ансамбле.

3. Использование аппарата вейвлетного анализа для изучения макродинамики обширных нейронных ансамблей головного мозга, например, анализ ЭЭГ и МЭГ с целью установления динамических закономерностей появления тех или иных характерных осцилляторных паттернов на данных сигналах.

Предмет исследования данной диссертационной работы относится к третьему уровню. Так, в настоящей диссертации уделено особое внимание применению вейвлетного анализа для исследования сигналов нейронного ансамбля на макроуровне. Основным источником информации о работе нейронной сети головного мозга на данном уровне является ЭЭГ. На сигнале ЭЭГ

обычно выделяются несколько частотных диапазонов (альфа, бета, гамма и т.д.), поскольку известно, что существует четкая корреляция между характером ритмической активности на ЭЭГ в одном из частотных диапазонов (наличием того или иного ритма или осцилляторного паттерна) и функциональным состоянием организма [1,15,38]. Таким образом, важной задачей при исследовании центральной нервной системы является изучение определенных осцилляторных паттернов, регистрируемых в электрической активности головного мозга, а также закономерностей их появления на ЭЭГ в различных состояниях живого организма. Особую важность исследование таких ритмических компонент приобретает при изучении различных патологий центральной нервной системы, т.к. различные осцилляторные компоненты на ЭЭГ выступают как диагностические признаки появления того или иного заболевания [39].

Особую актуальность исследования осцилляторных паттернов на сигналах ЭЭГ приобретают при изучении эпилепсии [40–42]. В настоящее время по данным Всемирной организации здравоохранения более 50 миллионов людей во всем мире страдают от этого заболевания. Выделяют более 30 разновидностей эпилепсии [43, 44], среди которой наиболее сложна для диагностики так называемая абсанс-эпилепсия, представляющая собой неконвульсивную форму заболевания [45]. Абсанс-эпилепсия характеризуется спонтанными кратковременными выключениями сознания. Пациент (или лабораторное животное) внезапно, без каких-либо предварительных предвестников, перестаёт двигаться, при этом больной организм на внешние раздражители не реагирует. Через несколько секунд нормальная психическая деятельность восстанавливается. Воспоминание об абсансе отсутствует, а потому для больного он остается незамеченным; больной продолжает прерванное движение [46]. Для абсанс-эпилепсии у людей характерно появление в возрасте

5-6 лет, поэтому представляет большое значение разработка методов ранней диагностики данного заболевания [47]. Маркером абсанс-эпилепсии на ЭЭГ служат так называемые пик-волновые разряды — специфические осцилляторные паттерны, характеризующиеся высокой амплитудой и характерной частотой 3–4 Гц у людей и 8–10 Гц у наиболее часто используемой лабораторной животной модели абсанс-эпилепсии — крыс линии WAG/Rij [48]. Данные колебания носят генерализованный характер, то есть во время формирования пик-волнового разряда происходит вовлечение в синхронную активность практически всей таламо-кортикальной нейронной сети головного мозга [49]. Представляет значительный интерес выявление связи между патологической активностью нейронного ансамбля (пик-волновыми разрядами) и нормальными осцилляторными паттернами, также генерируемыми в таламо-кортикальной подсети головного мозга — сонными веретенами [50, 51]. Ранее были сделаны предположения об их связи и даже трансформации сонных веретен в пик-волновые разряды [39]. Все это делает перспективным изучение сонных веретен на предмет возможности использования их как эффективных биомаркеров эпилепсии, когда изменения в нормальной структуре сонных веретен могут служить прогностическим признаком для ранней диагностики абсанс-эпилепсии [52].

**Цель диссертационной работы** состоит в исследовании частотно-временной структуры осцилляторных паттернов (сонных веретен и пик-волновых разрядов), характеризующих соответственно нормальную и патологическую активность таламо-кортикальной нейронной сети головного мозга при абсанс-эпилепсии, разработке методов и системы автоматической диагностики указанных паттернов на ЭЭГ на основе вейвлет-анализа и изучение сложной временной динамики появления осцилляторных паттернов с

использованием долговременных записей электрической активности головного мозга.

Для достижения этой цели в диссертационной работе решены следующие задачи.

1. Разработаны новые методы для частотно-временного анализа сигналов ЭЭГ на основе непрерывного вейвлетного преобразования и разложения по эмпирическим модам, включая подбор важных параметров методов, например, выбор оптимального материнского вейвлета или количества эмпирических мод; реализация данных методов в виде соответствующих программ для ЭВМ.

2. Изучена с помощью разработанных программ частотно-временная структура некоторых характерных осцилляторных паттернов на сигналах ЭЭГ крыс линии WAG/Rij: сонных веретен, 5-9 Гц колебаний, пик-волновых разрядов, а также выявлены закономерности изменения частотно-временной структуры паттернов с возрастом и развитием эпилепсии у крыс линии WAG/Rij.

3. Разработаны новые методы для автоматического выделения характерных осцилляторных паттернов на ЭЭГ, основанные на применении непрерывного вейвлетного преобразования, разложения сигнала по эмпирическим модам, а также на основе комбинации двух данных методик. Разработка новых методов включала в себя поиск оптимальных параметров методов, разработку соответствующих программ для ЭВМ, апробацию новых методов на экспериментальных сигналах ЭЭГ, а также сравнение эффективности различных методов.

4. Проведен автоматический анализ экспериментальных сигналов ЭЭГ крыс линии WAG/Rij и создана автоматическая разметка характерных осцилляторных паттернов для записей ЭЭГ лабораторных животных.

5. Исследована сложная временная динамика появления характерных осцилляторных паттернов на ЭЭГ, а также изучены различные типы перемежаемости, возникающие на экспериментальных сигналах ЭЭГ: on-off перемежаемость и on-off — on-off перемежаемость.

**Обоснование и достоверность** полученных в работе результатов подтверждается их воспроизводимостью, соответствием с известными опубликованными результатами исследований, согласием с результатами метода экспертной оценки, проведенной опытным нейрофизиологом, обоснованным выбором методов и средств анализа.

**Научная новизна.** В диссертации получены следующие новые научные результаты:

1. Проведено исследование частотно-временной структуры экспериментальных сигналов ЭЭГ крыс линии WAG/Rij при помощи новых специально разработанных для этого методов на основе непрерывного вейвлетного преобразования и разложения сигнала по эмпирическим модам. Также проведен анализ основных частотно-временных параметров осцилляторных паттернов на эпилептической ЭЭГ, таких как сонные веретена, 5-9 Гц колебания и пик-волновые разряды. Показано, что каждый из типов исследуемых осцилляторных паттернов на ЭЭГ характеризуется специфическим распределением энергии по частотам вейвлетного преобразования. В связи с этим сонные веретена разделены на три типа: «быстрые», «медленные» и «переходные», а также предложена идея для разработки эффективного метода автоматической разметки ЭЭГ на основе использования различий в частотных диапазонах разных типов осцилляторных паттернов.

2. Впервые показано, что основные параметры сонных веретен, такие как средняя длительность, частотный состав, доля веретен того или иного

типа, претерпевают изменения с возрастом исследуемого экспериментального животного, а также напрямую зависят от степени развития абсанс-эпилепсии. Также впервые проведен сравнительный анализ частотно-временных характеристик сонных веретен у крыс с эпилепсией и отсутствием эпилепсии.

3. Разработаны, апробированы и реализованы в виде программ для ЭВМ оригинальные эффективные методы для автоматической диагностики экспериментальных сигналов эпилептической ЭЭГ, основанные на непрерывном вейвлетном преобразовании, разложении сигнала по эмпирическим модам, а также комбинации данных двух методик. Также впервые проведена автоматическая разметка долговременных (длительностью 8–48 часов) записей исследуемых сигналов ЭЭГ для выделения сонных веретен, 5-9 Гц колебаний и пик-волновых разрядов для исследования закономерностей появления данных осцилляторных паттернов на эпилептической ЭЭГ.

4. Проведен статистический анализ некоторых характерных осцилляторных паттернов на ЭЭГ. Показано наличие on-off перемежаемости в поведении сонных веретен и пик-волновых разрядов и принципиально иная временная динамика у 5-9 Гц колебаний. Также впервые показано существование режима on-off — on-off перемежаемости перемежаемостей в совместной динамике сонных веретен и пик-волновых разрядов.

**Личный вклад.** Основные результаты диссертации получены лично автором. В большинстве совместных работ автором была выполнена обработка экспериментальных данных и некоторые расчеты. Постановка задач, разработка методов их решения, объяснение и интерпретация полученных результатов были осуществлены в тесном сотрудничестве с научным руководителем и другими соавторами научных работ, опубликованных соискателем.

**Научная и практическая значимость** диссертационной работы состоит в том, что полученные в ней результаты могут найти применение при решении задач, связанных с исследованием режимов, устанавливающихся в нейронной сети головного не только при различных патологиях, таких как абсанс-эпилепсия, но и в других сложных состояниях нервной системы, например, при когнитивной деятельности.

С одной стороны, полученные результаты могут быть использованы в чисто фундаментальных исследованиях, направленных на изучение внутренних механизмов, отвечающих за взаимодействие нейронов в нейронных сетях головного мозга и установление различных синхронных режимов работы этих сетей. Известно, что многие осцилляторные паттерны на сигнале ЭЭГ выступают в качестве проявлений таких синхронных режимов работы нейронных сетей. К таким паттернам можно отнести пик-волновые разряды, изучению которых уделено особое внимание в рамках настоящей диссертации, а также паттерны, соответствующие различным видам когнитивной деятельности — недостаточно изученные в настоящее время, но представляющие большой интерес. Результаты, полученные в ходе работы над диссертацией, связанные с особенностями частотно-временной структуры характерных осцилляторных паттернов на ЭЭГ, а также разработанные эффективные методы для автоматического анализа сигналов ЭЭГ могут помочь в дальнейших исследованиях различных осцилляторных паттернов и, соответственно, для более глубокого понимания механизмов функционирования различных нейронных сетей и головного мозга в целом.

С другой стороны, результаты диссертационной работы могут найти применение и в практической области, например, в клинической практике. Так, разработанная методика по выделению пик-волновых разрядов может быть адаптирована для работы в режиме реального времени и совме-

щена с оборудованием регистрации ЭЭГ для создания единого программно-аппаратного комплекса по мониторингу за эпилептическими больными. Данный комплекс также может быть использован для регистрации различных других осцилляторных паттернов на ЭЭГ в зависимости от целей наблюдения.

Кроме того, разработанные методы для распознавания паттернов могут быть использованы и в другом направлении практической области — при разработке интерфейса «мозг-компьютер». Данный интерфейс предполагает совместное функционирование головного мозга и некоторого устройства, при котором мозг подает когнитивную команду, данная команда регистрируется как характерный осцилляторный паттерн на сигнале ЭЭГ, производится интерпретация и расшифровка команды, а затем ее выполнение с помощью внешнего устройства. Как видно, в данном алгоритме центральную роль играет регистрация и распознавание паттернов на ЭЭГ, где могут найти свое применение методы, разработанные в рамках настоящей диссертации.

Некоторые результаты диссертации, связанные с частотно-временным анализом ЭЭГ и распознаванием осцилляторных паттернов, уже нашли применение и были использованы при выполнении ряда НИР и научных грантов, а также защищены соответствующими свидетельствами регистрации результатов интеллектуальной деятельности Российской Федерации.

**Основные результаты и выводы**

1. Разработаны новые методы для анализа частотно-временной структуры сигнала ЭЭГ на основе непрерывного вейвлетного преобразования и разложения сигнала по эмпирическим модам. Подобраны оптимальные параметры методов: выбран оптимальный материнский вейвлет — Морле-вейвлет, обеспечивающий наибольшее частотно-временное разрешение вейвлет-метода, а также выбрано оптимальное количество эмпирических

мод — три, что позволяет проводить эффективный анализ всех исследуемых в диссертации типов осцилляторных паттернов на ЭЭГ (сонные вертена, пик-волновые разряды, 5-9 Гц колебания).

2. Получены результаты анализа основных характеристик изучаемых осцилляторных паттернов на ЭЭГ: средней длительности, частотного состава. Обнаружено, что каждому типу исследуемого осцилляторного паттерна соответствуют характерные частотный диапазон и распределение энергии по этому диапазону. Также выявлено, что сонные веретена характеризуются специфической динамикой средней частоты: имеется тенденция к значимому росту частоты от начала к концу веретена. По характеру динамики средней частоты сонные веретена были разделены на три типа: «быстрые», «медленные» и «переходные».

3. Получены результаты исследования зависимости основных параметров сонных веретен от возраста экспериментальных животных (5, 7 и 9 месяцев) и степени развития у них абсанс-эпилепсии (так называемый «статус эпилепсии» 0, 1 и 2). Обнаружено, что с возрастом процентное соотношение сонных веретен различных типов практически не изменяется, однако при этом снижается средняя продолжительность веретен всех типов и происходят изменения в динамике средней частоты сонного веретена: рост частоты от начала к концу паттерна становится менее значимым или даже сменяется снижением. С развитием эпилепсии среднее число веретен «переходного» типа снижается, также снижается их средняя частота, а динамика частоты в течении веретена сменяется на обратную: рост частоты от начала к концу веретена сменяется снижением.

4. Получены результаты сравнительного анализа основных параметров сонных веретен у крыс с эпилепсией (WAG/Rij) и без нее (Wistar). Об-

наружено, что средняя частота у сонных веретен крыс Wistar сравнительно выше, чем у WAG/Rij, рост частоты от начала к концу веретена является более заметным, а также присутствуют различия в соотношении веретен различных типов: у крыс Wistar преобладают «быстрые» веретена, у WAG/Rij — «медленные».

5. Разработаны три новых метода для автоматического анализа ЭЭГ: на основе непрерывного вейвлетного преобразования, разложения сигнала по эмпирическим модам и комбинации этих двух методов. Разработанные методы реализованы в виде программ для ЭВМ и апробированы на экспериментальных сигнала ЭЭГ крыс WAG/Rij. Показано, что вейвлет-метод характеризуется высокой точностью и большими затратами машинного времени, в то время как скорость обработки ЭЭГ метода на основе эмпирических мод значительно выше при понижении точности выделения паттернов. Комбинированный метод демонстрирует еще большую точность, чем метод на базе непрерывного вейвлетного преобразования, при аналогичных требованиях к мощности ЭВМ и времени расчета как и вейвлет-метод.

6. Получены автоматические разметки записей экспериментальных сигналов ЭЭГ крыс WAG/Rij, содержащие сонные веретена, пик-волновые разряды и 5-9 Гц колебания. Получены результаты статистического анализа динамики данных паттернов на сигнале ЭЭГ. Обнаружено, что динамика сонных веретен и пик-волновых разрядов соответствует режиму on-off перемежаемости, в отличие от динамики 5-9 Гц колебаний. Кроме того, совместная динамика сонных веретен и пик-волновых разрядов является более сложной и может быть описана как on-off — on-off перемежаемость перемежаемостей.

**Основные положения, выносимые на защиту.**

1. С развитием абсанс-эпилепсии наблюдаются изменения в частотно-временной структуре сигнала ЭЭГ. Сравнительный анализ ЭЭГ линии крыс

с эпилепсией (WAG/Rij) и без нее (Wistar) показал, что сонные веретена молодых (до 6 месяцев) крыс со склонностью к эпилепсии, но пока еще без развитой патологии, во многом схожи с ЭЭГ здоровых крыс линии Wistar. С возрастом и повышением эпилептического статуса начинают появляться характерные различия в структуре осцилляторных паттернов на ЭЭГ здоровых и патологических животных, что и свидетельствует об изменениях в нейронной сети головного мозга.

2. Каждый из исследованных типов осцилляторных паттернов на эпилептической ЭЭГ (сонные веретена, пик-волновые разряды, 5-9 Гц колебания) характеризуется не только свойственным лишь ему частотным диапазоном, но также и специфическим распределением энергии вейвлетного преобразования по частотам этого диапазона.

3. Наиболее эффективным для выделения характерных осцилляторных паттернов на сигнале ЭЭГ является метод, основанный на комбинированном применении непрерывного вейвлетного преобразования и разложения сигнала по эмпирическим модам. Комбинированный метод показывает точность выделения паттернов на ЭЭГ на 7–18 % выше, чем методы, основанные только на вейвлетном преобразовании или разложении по эмпирическим модам, при том что требования к вычислительным ресурсам у комбинированного метода практически не превышают таковых для вейвлет-метода.

4. Временная динамика двух видов паттернов, формирующихся в таламо-кортикальной сети, на эпилептической ЭЭГ — сонных веретен и пик-волновых разрядов — соответствует режиму on-off перемежаемости, в то время как третий из исследованных типов паттернов — 5-9 Гц колебания, представляющие собой колебания в коре головного мозга — демонстрирует иную динамику. Кроме того, совместная временная динамика сонных веретен и

пик-волновых разрядов характеризуется как режим on-off — on-off перемежаемости.

**Апробация работы и публикации.** Настоящая диссертационная работа выполнена на кафедре электроники, колебаний и волн факультета нелинейных процессов.

Материалы диссертационной работы использовались при выполнении НИР, выполняемых в рамках Федеральной целевой программы “Научные и научно-педагогические кадры инновационной России” на 2009–2013 годы (номера государственных контрактов: №№ 14.B37.21.0576, 14.B37.21.1237, 14.B37.21.0569, 14.B37.21.0903); проектов Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 12-02-00221, 09-04-01302, 14-02-31235) и Российского научного фонда (грант 14-12-00224); Президентской программы поддержки ведущих научных школ РФ (проект НШ-3407.2010.2); конкурса «У.М.Н.И.К.» Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (договор № 0002038).

Представленные результаты неоднократно докладывались на различных семинарах и конференциях Всероссийского и Международного уровня, среди которых: IX и X Международные школы-семинары “Хаотические автоколебания и образование структур” ХАОС-2010 и ХАОС-2013 (Саратов, октябрь 2010; октябрь 2013), Вторая и Третья Всероссийские конференции “Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях” (Нижний Новгород, май 2011; сентябрь 2013), XIII и XIV Всероссийские школы-семинары “Волновые явления в неоднородных средах” (Москва, май 2012; май 2014), Всероссийский научно-практический форум “Экология: синтез естественнонаучного, технического и гуманитарного знания” (Саратов, октябрь 2012), XXI International Conference “Nonlinear Dynamics of Electronic Systems (NDES 2013)” (Bary, Italy, July 2013), XVIII International School for Junior Scientists

and Students on Optics, Laser Physics & Biophotonics "Saratov Fall Meeting 2014" (Saratov, Russia, September 2014), International Conference "NEURONUS 2015" (Krakow, Poland, April 2015).

По материалам диссертации опубликовано 17 научных статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций [53–69], 10 работ в трудах конференций [70–79], получены 5 свидетельств о государственной регистрации программы для ЭВМ [80–84].

**Структура и объём работы.**

Диссертация состоит из введения, трех глав и заключения. Она содержит 142 страницы текста, 30 иллюстраций и 9 таблиц. Библиографический список содержит 123 наименования.

**Во введении** обоснована актуальность тематики проведенных исследований, их новизна и практическая значимость, сформулирована цель исследований и приведены основные результаты, выводы и положения диссертационной работы, выносимые на защиту, дано краткое изложение содержания работы.

**Первая глава** диссертационной работы посвящена частотно-временному анализу экспериментальных записей ЭЭГ крыс линии WAG/Rij. Особое внимание уделено собственно исследуемой модели эпилепсии – крысам линии WAG/rij, а также использованным в диссертации методам анализа ЭЭГ и полученным результатам данного анализа.

В разделе 1.1 идет речь о связи характерных паттернов на сигнале ЭЭГ с различными патологиями нервной системы, в том числе абсанс-эпилепсией. Раздел 1.2 посвящен описанию используемой в настоящей диссертационной работе животной модели абсанс-эпилепсии — крыс линии WAG/Rij с наследственной предрасположенностью к эпилепсии. В раз-

деле 1.3 описывается такой метод частотно-временного анализа ЭЭГ как непрерывный вейвлетный анализ, в том числе выбор оптимального материнского вейвлета. Применению вейвлетного анализа для исследования частотно-временной структуры ЭЭГ посвящен раздел 1.4. В частности, в подразделе 1.4.1 описывается исследование основных частотно-временных характеристик осцилляторных паттернов на ЭЭГ, а в подразделах 1.4.2 и 1.4.3 приведены результаты изучения зависимости характеристик сонных веретен от возраста и степени развития эпилепсии, а также сравнения основных характеристик веретен у крыс с эпилепсией и без нее. В разделах 1.5 и 1.6 описан еще один метод анализа сигнала ЭЭГ — разложение по эмпирическим модам, а также приведены результаты такого анализа ЭЭГ.

**Вторая глава** диссертационной работы целиком посвящена разработке новых методов для автоматического анализа сигналов ЭЭГ и распознавания характерных осцилляторных паттернов.

Так, в разделе 2.1 обсуждается необходимость разработки эффективных методов автоматического анализа ЭЭГ. Разделы 2.2, 2.3 и 2.4 посвящены описанию алгоритмов, подбору оптимальных параметров, а также апробации соответствующих методов для автоматической разметки ЭЭГ, основанных на непрерывном вейвлетном преобразовании, разложении по эмпирическим модам и комбинации данных двух методов. В разделе 2.5 описаны разработанные программы для автоматического анализа сигналов ЭЭГ; описаны средства программирования и характеристики используемой ЭВМ.

**В третьей главе** диссертационной работы обсуждаются результаты статистического анализа автоматической разметки сигналов ЭЭГ и сложной временной динамики характерных осцилляторных паттренов.

В разделе 3.1 обсуждается вопрос о необходимости создания автоматической разметки сигналов ЭЭГ. Раздел 3.2 посвящен результатам анали-

за динамических свойств появления характерных осцилляторных паттернов на сигнале ЭЭГ. В частности, в подразделе 3.2.1 описываются методы проведения статистического анализа автоматической разметки ЭЭГ. Подразделы 3.2.2 и 3.2.3 посвящены результатам статистического анализа ЭЭГ и описанию различных динамических режимов в поведении характерных осцилляторных паттернов на ЭЭГ: on-off перемежаемости и on-off — on-off перемежаемости перемежаемостей.

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

# Глава 1

## Частотно-временной анализ осцилляторных паттернов на сигналах электроэнцефалограмм [53–58, 67–69]

### 1.1 Эпилепсия и электроэнцефалография

Одним из традиционных и часто используемых источников информации о работе головного мозга в нейрофизиологических исследованиях является электроэнцефалограмма (ЭЭГ) [15], которая представляет собой усредненную сумму токов, генерируемых группой нейронов в области регистрирующего электрода. Сигнал ЭЭГ состоит из нескольких частотных диапазонов — альфа, бета, гамма и т.д. Доказано, что существует определенная взаимосвязь между характером ритмической активности на ЭЭГ в определенном частотном диапазоне (существованием характерного осцилляторного паттерна) и функциональным состоянием организма [1, 15, 38]. Таким образом, важной задачей при исследовании работы головного мозга является изучение определенных характерных осцилляторных паттернов, регистрируемых в электрической активности головного мозга, а также закономерностей их появления на ЭЭГ в различных состояниях живого организма. Особую важность исследование таких паттернов приобретает при изучении различных патологий центральной нервной системы, т.к. различные осцилляторные компоненты на ЭЭГ могут выступать в роли биомаркеров того или иного заболевания.

Одними из таких паттернов, вызывающих особый интерес для исследования, являются пик-волновые разряды — достаточно длительные (10–40 с) осцилляторные паттерны с характерными колебательными компонентами (пики и волны). Пик-волновые разряды служат диагностическим признаком абсанс-эпилепсии, и их возникновение на ЭЭГ сопровождается характерными клиническими проявлениями [85]. Другим типом осцилляторной активности на ЭЭГ, вызывающим интерес исследователей, являются сонные веретена — короткие (длительностью 0.5-1.5 с) эпизоды колебаний с частотой 10-16 Гц, имеющие характерную веретенообразную форму и появляющиеся на ЭЭГ во время сна [86]. Известно, что сонные веретена формируются вследствие синхронной работы нейронной сети, объединяющей нейроны коры и таламуса. Также выделяют 5-9 Гц колебания, которые имеют сходную с веретенами форму, но обладают более низкой частотой (5-9 Гц). Интерес к изучению сонных веретен и 5-9 Гц колебаний продиктован их возможной связью с эпилепсией [39]. Известно, что таламо-кортикальная нейронная сеть, в норме генерирующая сонные веретена, при определенных условиях может порождать эпилептическую активность — пик-волновые разряды [85]. Существует связь между нейрофизиологическими механизмами пик-волновых разрядов и сонных веретен, однако эта связь оказывается сложной и неочевидной и мало изучена к настоящему времени [39].

## 1.2 Исследуемая модель эпилепсии: крысы линии WAG/Rij

В настоящей диссертационной работе абсанс-эпилепсия была исследована на примере широко используемой животной модели — крыс линии WAG/Rij [87]. Животные данной линии демонстрируют тенденцию к спонтанному возник-

новению эпилептических пик-волновых разрядов на сигнале ЭЭГ. Выбор данной модели продиктован рядом ее важных особенностей.

Во-первых, абсанс-эпилепсия у крыс линии WAG/Rij формируется с большой вероятностью спонтанно и естественно, не требуя от исследователя какого-либо вмешательства в этот процесс (в том числе фармакологического) [49, 87]. Во-вторых, приступы эпилепсии протекают достаточно спокойно для животных и не сопровождаются моторными расстройствами, но при этом характеризуются наличием пик-волновых разрядов [86] — особых осцилляторных паттернов на ЭЭГ, являющихся биомаркерами абсанс-эпилепсии. В-третьих, развитие абсанс-эпилепсии у крыс WAG/Rij протекает по мере взросления животных и имеет четкую возрастную динамику, что позволяет исследовать абсанс-эпилепсию на различных стадиях ее формирования.

Кроме того, использование животной модели абсанс-эпилепсии позволяет применять более эффективную методику съема сигналов ЭЭГ, сопряженную с вживлением электродов непосредственно в различные области головного мозга. Данная методика позволяют получать качественные многоканальные записи ЭЭГ с более высоким разрешением и сниженной шумовой составляющей, а также с минимальным числом различных артефактов.

Модель крыс WAG/Rij является одной из самых распространенных моделей абсанс-эпилепсии. Так, уровень достоверности данной модели (т.е. феноменологическое сходство модели и объекта) достаточно высок: приступы абсанс-эпилепсии у крыс WAG/Rij и человека характеризуются сходными клиническими проявлениями, такими как временное понижение способности реагировать на внешние факторы; приступы эпилепсии на ЭЭГ крыс и человека проявляются в виде характерных осцилляторных паттернов со сходными параметрами — пик-волновых разрядов; абсанс-эпилепсия у крыс и человека является наследственной [45]. Прогностическая достоверность модели также

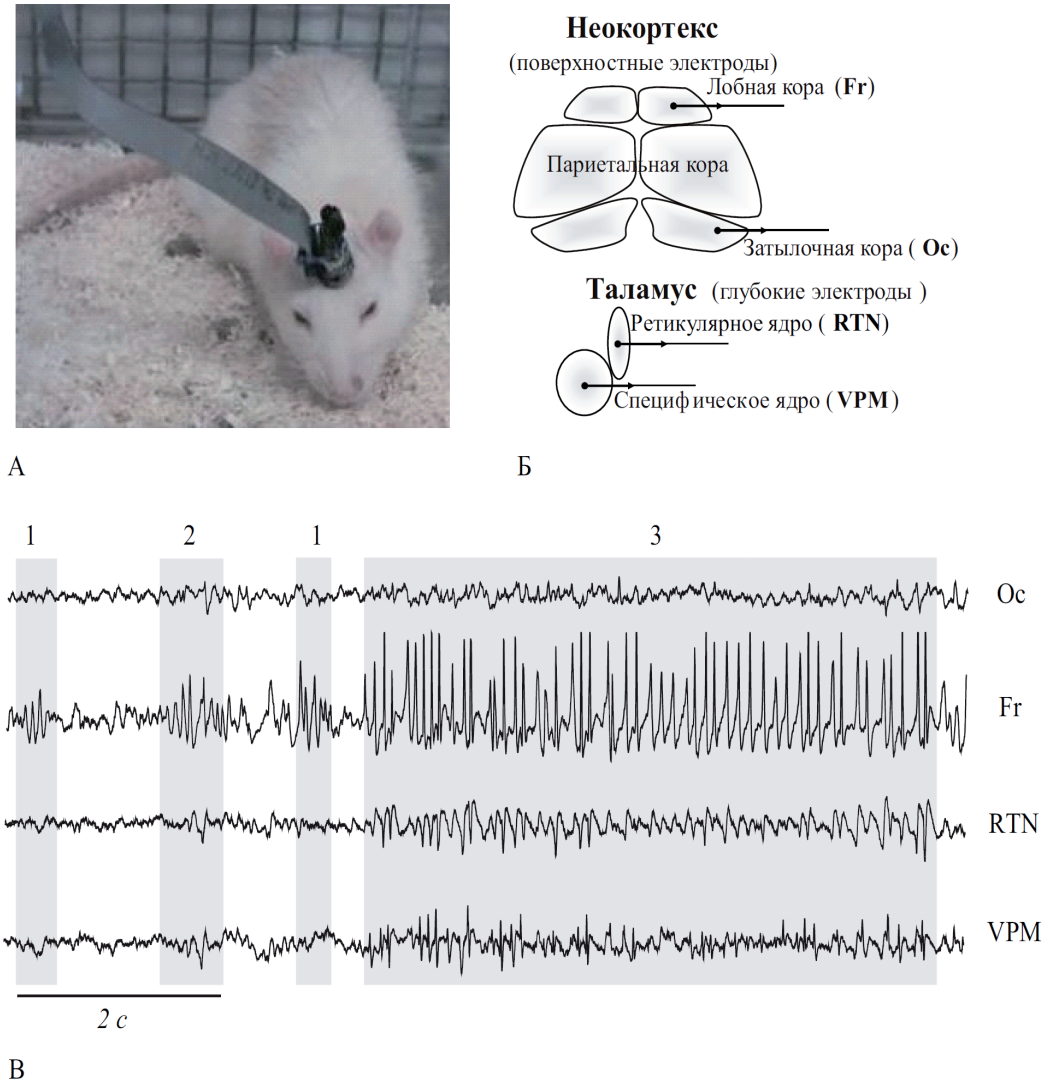


Рис. 1.1: Крыса линии WAG/Rij с установленными регистрирующими электродами (А); схема установки электродов в мозгу животного (Б); пример многоканальной записи ЭЭГ (В), где Oc — затылочная кора, Fr — лобная кора, RTN — ретикулярное ядро, VPM — специфическое ядро таламуса; представленная запись ЭЭГ содержит характерные осцилляторные паттерны: сонные веретена (1), 5-9 Гц колебания (2) и пик-волновой разряд (3)

велика, о чем свидетельствуют, например, сходные результаты у крыс линии WAG/Rij и человека в исследованиях по влиянию некоторых препаратов и лишения сна на пик-волновую активность [88]. Таким образом, большое сходство в механизмах абсанс-эпилепсии у крыс WAG/Rij и человека позволяет переносить результаты, полученные при исследовании ЭЭГ животных, на человеческие без особых трудностей [87].

Экспериментальная запись ЭЭГ проводилась для крыс линии WAG/Rij опытными специалистами в Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (Москва) и NICI-Biological Psychology, Radboud University Nijmegen (Неймеген, Нидерланды). Животные содержались в стандартных условиях вивария, а эксперименты были проведены в соответствии с «Правилами проведения работы с использованием экспериментальных животных за № 755 от 12.08.1977» и «Правилами лабораторной практики в Российской федерации, утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 267 от 19.06.2003», а также «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18.03.1986. Регистрация ЭЭГ проводилась с использованием вживленных электродов, имплантация которых осуществлялась в возрасте 4.5 мес. под общим хлоралгидратным наркозом (4%-ный раствор хлоралгидрата в 0.9% NaCl, внутрибрюшинно в дозе 325 мг/кг). Регистрирующий электрод был помещен эпидурально в правое полушарие в область лобной коры ($AP$ 2 мм; $L$ 2.5 мм относительно брегмы), индифферентный электрод — над правым полушарием мозжечка.

Первую запись ЭЭГ проводили у животных в 5-месячном возрасте после 2-недельного периода постоперационного восстановления. После этого животных содержали в клетках поодиночке. Сигнал ЭЭГ регистрировали повторно в возрасте 7 и 9 месяцев. Для регистрации ЭЭГ был использован

многоканальный компьютерный электроэнцефалограф «Sagura» и программное обеспечение «Leonardo» (MKE Medizintechnik GmbH, Германия).

Запись ЭЭГ во время эксперимента проводилась для свободно передвигающихся экспериментальных животных непрерывно в течение 24 часов, суточные записи ЭЭГ содержат множество различных событий: эпизоды сна с ярко выраженными сонными веретенами и 5-9 Гц колебаниями, приступы абсанс-эпилепсии с соответствующими маркерами — пик-волновыми разрядами, типичные эпизоды бодрствования с преобладающей фоновой активность в области альфа и дельта ритмов, а также артефакты различной природы — как обусловленные внутренними процессами мозга, не связанными с формированием осцилляторных паттернов, так и вызванные регистрирующим оборудованием и другими внешними причинами. Исследуемые сигналы ЭЭГ регистрировались в частотном диапазоне, содержащем все информативные паттерны на ЭЭГ — 0.5 - 100 Гц, и одновременно осуществлялась фильтрация диапазона 49.5 - 50.5 Гц для удаления помех, создаваемых промышленной электрической сетью.

Используемая в диссертации запись ЭЭГ является многоканальной, т.е. она записана параллельно для четырех различных участков мозга, процессы в которых представляют наибольший интерес в нейрофизиологических исследованиях абсанс-эпилепсии: лобная (Fr) и затылочная (Oc) кора, а также ретикулярное (RTN) и специфическое ядро (VPM) таламуса. На рисунке 1.1 представлены: экспериментальное животное с вживленными электродами (А), схема установки регистрирующих электродов в мозгу (Б), а также пример исследуемой многоканальной записи ЭЭГ, содержащей ряд паттернов: сонные веретена, 5-9 Гц колебания, пик-волновые разряды (выделены затененными рамками с цифрами). Как видно из рисунка 1.1, все три типа осцилляторных паттернов, которым уделено особое внимание в рамках насто-

ящей диссертации, имеют наибольшую амплитуду колебаний на записи ЭЭГ из лобной коры. Запись лобной ЭЭГ была выбрана в качестве оптимальной для исследования характерных эпилептических осцилляторных паттернов и была использована во всех исследованиях в рамках настоящей диссертационной работы.

Экспериментальные данные содержат записи ЭЭГ крыс в трех различных возрастах: 5, 7 и 9 месяцев. Как упоминалось выше, абсанс-эпилепсия у крыс линии WAG/Rij развивается с возрастом: у молодых животных (менее 5 месяцев) приступы не наблюдаются, в возрасте 5-7 месяцев возможно возникновение проэпилептических паттернов на ЭЭГ животных и первых приступов эпилепсии, у взрослых животных (более 8-9 месяцев) абсанс-эпилепсию можно считать полностью развившейся, с ярко выраженными приступами и сопутствующими биомаркерами на ЭЭГ — пик-волновыми разрядами. Таким образом, имеющиеся экспериментальные данные позволили как изучить уже сформировавшиеся эпилептические осцилляторные паттерны на ЭЭГ (раздел 1.4.1), так и проследить тенденции в динамике развития характерных осцилляторных паттернов абсанс-эпилепсии с возрастом (раздел 1.4.2).

Кроме того, нужно отметить ряд специфических свойств ЭЭГ, характеризующих ее как сложный экспериментальный сигнал биологической природы. Во-первых, это существенная нестационарность ЭЭГ, т.е. сильная зависимость спектрального состава и амплитуды сигнала от времени. Эта особенность является одной из важнейших и накладывает серьезные ограничения на методы анализа сигналов, которые можно применить для исследования ЭЭГ: большинство методов для анализа стационарных сигналов позволяют получить лишь небольшую часть информации из сигнала ЭЭГ, соответственно, необходимы методы, приспособленные для анализа нестационарных сигналов. Во-вторых, большая часть исследуемых на ЭЭГ паттернов имеет

достаточно малую продолжительность (от сотен миллисекунд до нескольких секунд), что означает необходимость анализа коротких временных рядов ЭЭГ. В-третьих, ЭЭГ как сигнал экспериментальной природы характеризуется высокой зашумленностью, в частности, наличием характерных паттернов на ЭЭГ — артефактов. Артефакты могут быть двух видов: физиологические, т.е. вызванные внутренними процессами в организме и, в частности, в мозгу, но не участвующими в формировании эпилептических паттернов; физические — вызванные различными сторонними причинами, например, самим регистрирующим оборудованием или внешними электромагнитными полями. Все артефакты, вне зависимости от их природы, существенно осложняют исследование сигналов ЭЭГ и требует использования эффективных методов фильтрации сигналов. Таким образом, большинство методов, традиционно применяемых для анализа простых сигналов, оказываются малоэффективными при исследовании ЭЭГ. Например, классический Фурье-анализ, в основном используемый при анализе стационарных сигналов, позволяет получить лишь весьма общую информацию о сигнале ЭЭГ, не давая при этом сведений об изменении частотно-временного состава с течением времени. В рамках настоящей диссертационной работы была необходима разработка и применение новых методов, позволяющих проводить эффективный частотно-временной анализ сигналов ЭЭГ.

## 1.3 Вейвлетный анализ

Одним из современных эффективных методов анализа сложных сигналов самой различной природы является непрерывное вейвлетное преобразование [40, 89]. Непрерывное вейвлетное преобразование представляет собой свертку исследуемого сигнала $x(t)$ (в данном случае экспериментального

сигнала ЭЭГ) с некоторым набором базисных функций $\varphi_{s,\tau}$:

$$W(s,\tau) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)\varphi*_{s,\tau}dt \tag{1.1}$$

Каждая из базисных функций $\varphi_{s,\tau}$ может быть получена из одной единственной функции $\varphi_0$, называемой материнским вейвлетом, при помощи следующего преобразования:

$$\varphi(s,\tau) = \frac{1}{\sqrt{s}}\varphi_0\left(\frac{t-\tau}{s}\right) \tag{1.2}$$

В формуле (1.2) $\varphi_0$ — материнский вейвлет, $s$ — временной масштаб, определяющий растяжение или сжатие исходной материнской функции, $\tau$ — временной сдвиг вейвлетного преобразования.

Обычно для исследования сигналов используются амплитудные вейвлетные спектры — трехмерные поверхности энергии вейвлетного преобразования, а также их проекции на частотно-временную плоскость. Такой подход позволяет получить представление о частотно-временном составе сигнала в целом, однако в настоящей работе одной из центральных задач является детальное исследование частотно-временной структуры отдельных достаточно коротких осцилляторных паттернов. Для этой цели были использованы мгновенные распределения энергии вейвлетного преобразования — срезы исходной вейвлетной поверхности в некоторый момент времени. Кроме того, для исследования динамики основной частоты в течение характерных осцилляторных паттернов на ЭЭГ было использовано построение так называемых «скелетонов» вейвлетной поверхности — линий локальных максимумов на вейвлетном спектре. «Скелетоны» строились путем поиска локальных максимумов мгновенной энергии вейвлетного преобразования $W(f,t)$ для фиксированных моментов времени $t$ при варьировании частоты $f$, как продемонстрировано на рисунке 1.2, где модельный сигнал имеет вид:

$$x(t) = H(t)sin((\omega_1 + \omega_2 t)t) + (1 - H(t))sin((\omega_3 + \omega_4 t)t) \quad (1.3)$$

В уравнении (1.3) $H(t)$ — функция Хевисайда, $\omega_1$ и $\omega_2$ — две частотные компоненты модельного сигнала.

В области физики и радиофизики вейвлетный анализ чаще всего применяется при обработке различных нестационарных (т.е. изменяющихся во времени) и неоднородных в пространстве сложных сигналов, в том числе экспериментальной природы. Вейвлеты используются для той или иной фильтрации в присутствии интенсивной шумовой компоненты [32, 33]. Для изучения частотно-временной структуры сигналов живых систем, в том числе нейронной сети головного мозга, вейвлетный анализ также представляет большой интерес. В зависимости от уровня организации нейронных сетей и целей исследования можно выделить ряд задач, связанных с применением аппарата вейвлетного анализа в нейродинамических исследованиях. Несмотря на существенные различия в методах и условиях проведения нейрофизиологических исследований, непрерывный вейвлетный анализ всегда находит применение в качестве эффективного инструмента анализа сигналов.

На практике применяется множество различных материнских вейвлетов в зависимости от решаемых проблем, поэтому одной из задач, которые стояли в начале работы, был выбор оптимального вейвлетного базиса. Исходя из тенденций применения непрерывного вейвлетного анализа в нейрофизиологии [90, 91], были выбраны и протестированы три наиболее часто используемых материнских вейвлета [20]: MHAT (1.4), Paul ($m = 4$) (1.5)и Morlet ($\omega_0 = 2\pi$) (1.6).

$$\varphi_0(\eta) = -\frac{1}{[\Gamma(\frac{5}{2})]^{\frac{1}{2}}} \frac{d^2}{d\eta^2} e^{-\frac{\eta^2}{2}} \quad (1.4)$$

$$\varphi_0(\eta) = -\frac{2^m j^m m!}{\sqrt{\pi(2m!)}} (1 - j\eta)^{-(m+1)} \quad (1.5)$$

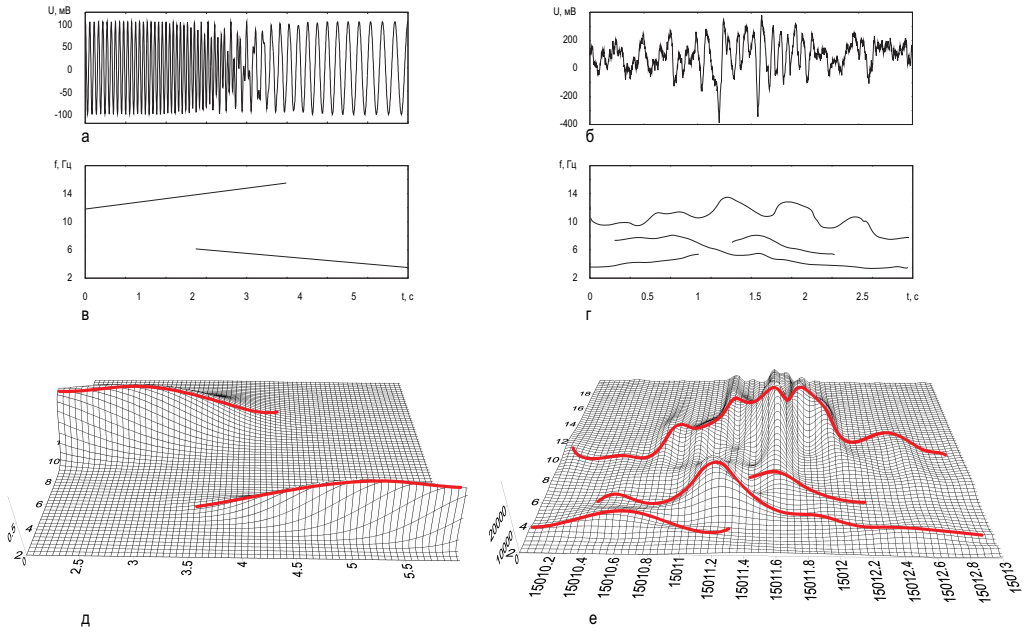


Рис. 1.2: Примеры временных реализаций сигналов: тестовый сигнал с двумя частотными компонентами (а) и отрезок ЭЭГ, а также построенные для них «скелетоны»: проекции на частотно-временную ось (в, г) и исходные вейвлетные поверхности (д, е) с отмеченными «скелетонами» (выделены черными линиями)

$$\varphi_0(\eta) = \pi^{-\frac{1}{4}} e^{j\omega_0\eta} e^{-\frac{\eta^2}{2}} \tag{1.6}$$

С учетом поставленных задач, необходимо было подобрать материнский вейвлет, дающий наилучшее частотно-временное разрешение при анализе сигналов ЭЭГ. Кроме того, одной из особенностей настоящей работы является совместное изучение сонных веретен и 5-9 Гц колебаний [86], обладающих большим сходством в форме колебаний на сигнале ЭЭГ и близкими частотными диапазонами. Соответственно, эффективное выделение характерных особенностей сонных веретен и 5-9 Гц колебаний также было важным критерием при выборе оптимального вейвлетного базиса.

Выбор материнского вейвлета делался на основе анализа и сравнения вейвлетных спектров, построенных с помощью различных вейвлетных базисов для небольших отрезков экспериментального сигнала ЭЭГ с сонными веретенами и 5-9 Гц колебаниями. На рисунке 1.3 представлен характерный отрезок ЭЭГ, содержащий сонные веретена и 5-9 Гц колебания (А), а также соответствующие амплитудные вейвлетные спектры, построенные с помощью различных материнских вейвлетов: MHAT (Б), Paul (В) и Morlet (Г). Штриховые рамки на рисунке обозначают сонные веретена (1) и 5-9 Гц колебания (2) на ЭЭГ и соответствующие им участки вейвлетных спектров.

Также на рисунке 1.4 представлены примеры сигналов ЭЭГ с примером фоновой активности (1), характерным сонным веретеном (2) и 5-9 Гц колебаниями (3), а также соответствующие мгновенные распределения энергии вейвлетного преобразования, построенные с помощью различных материнских вейвлетов: MHAT (А), Paul (Б) и Morlet (В).

Из рисунка 1.3 становится очевидно, что у вейвлетного спектра, полученного при помощи MHAT-вейвлета, достаточно низкое частотное разрешение, и диапазон в частотной области сонных веретен оказывается достаточно широким и перекрывается с диапазонами, соответствующими другим осцил-

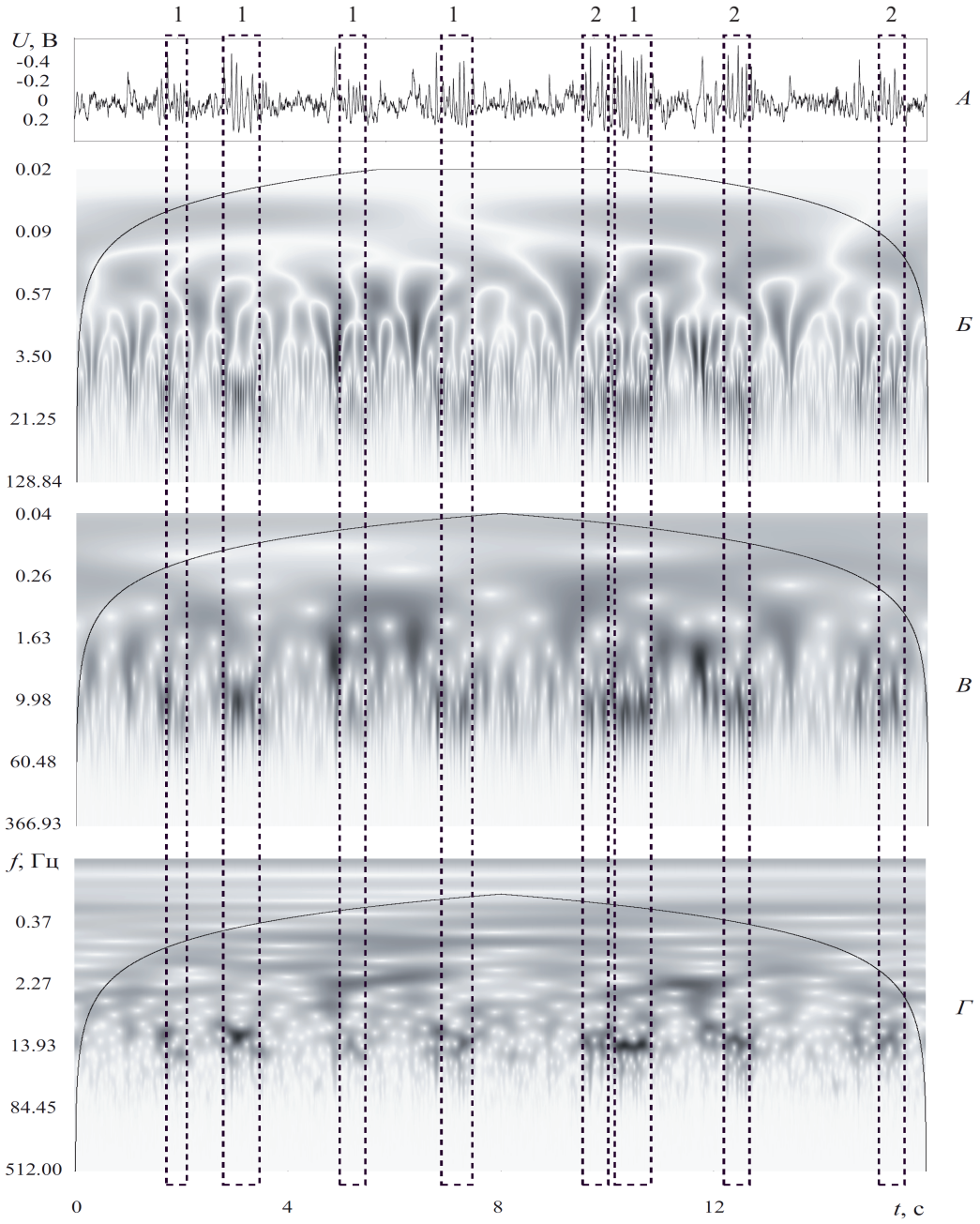


Рис. 1.3: Отрезок сигнала ЭЭГ (А) с сонными веретенами (1) и 5-9 Гц колебаниями (2) и амплитудные вейвлетные спектры, построенные при помощи различных материнских вейвлетных базисов: MHAT (Б), Paul ($m = 4$) (В) и Morlet ($\omega_0 = 2\pi$) (Г)

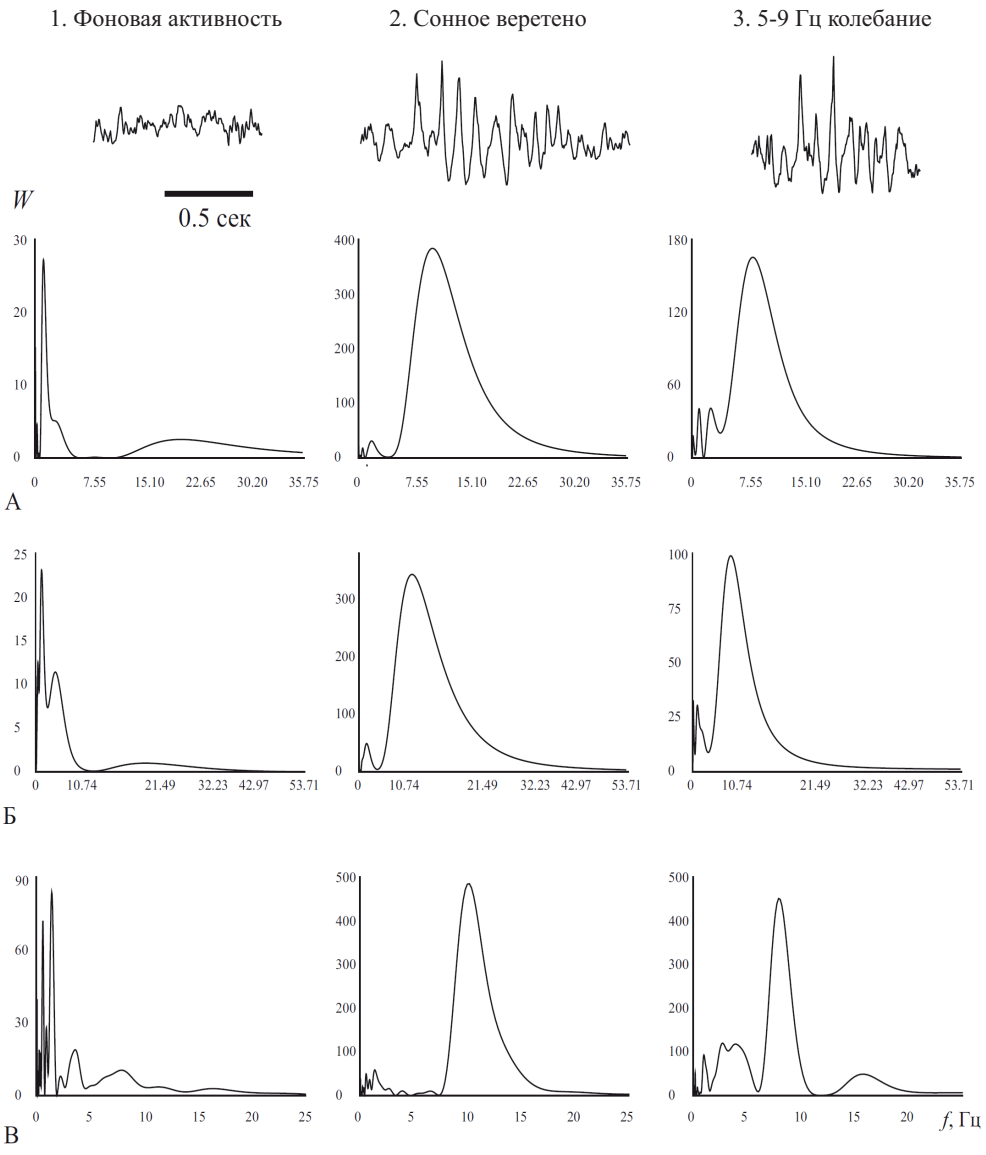


Рис. 1.4: Отрезки сигнала ЭЭГ с примерами фоновой активности (1), сонного веретена (2), 5-9 Гц колебаний (3) и амплитудные вейвлетные спектры, построенные при помощи различных материнских вейвлетных базисов: MHAT (А), Paul ($m = 4$) (Б) и Morlet ($\omega_0 = 2\pi$) (В)

ляторным событиям на сигнале ЭЭГ. В то же время, особенности действительного MHAT-вейвлета таковы, что резкие пики и прочие события на ЭЭГ демонстрируют на вейвлетном спектре мощные всплески амплитуды вейвлетных коэффициентов в интересующем нас диапазоне частот. Кроме того, форма вейвлетного спектра сонных веретен не позволяет отследить особенности динамики их частоты и амплитуды. К достоинствам MHAT-вейвлета стоит отнести хорошее временное разрешение, которое определяет резкое увеличение амплитуды коэффициентов вейвлетного спектра при возникновении соответствующего ритма на ЭЭГ. Однако из-за плохого частотного разрешения сложно классифицировать резкие скачки амплитуды вейвлетных спектров, и, соответственно, идентифицировать их как сонные веретена или 5-9 Гц колебания. Аналогичная ситуация наблюдается и в случае с комплексным материнским Paul-вейвлетом. Его частотное разрешение также не дает возможности точно определить особенности частотной динамики сигнала в области альфа диапазона. В рассматриваемом частотном диапазоне на вейвлетной поверхности наблюдается много высокоамплитудных составляющих, не являющихся сонными веретенами, что затрудняет проведение анализа.

Иную картину демонстрирует Morlet-вейвлет, который сочетает в себе хорошее разрешение как в частотной, так и во временной областях сигнала. В области вейвлетного спектра, соответствующей альфа диапазону, можно легко локализовать сонные веретена и 5-9 Гц колебания как на шкале времени, так и на шкале частот. Это дает возможность отследить изменения частоты и амплитуды колебаний на сигнале ЭЭГ. Кроме того, из рисунка 1.4 видно, что на распределениях, построенных с MHAT и Paul-вейвлетами частотные диапазоны сонных веретен и 5-9 Гц колебаний сильно перекрываются, в то время как на распределении для Morlet-вейвлета перекрытие диапазонов практически отсутствует. Следовательно, Morlet-вейвлет с параметром $\omega_0 = 2\pi$ позво-

ляет не только эффективно выделять сонные веретена и 5-9 Гц колебания на сигнале ЭЭГ, но также и различать их. Таким образом, был сделан вывод, что материнский вейвлет Morlet является оптимальным для частотно-временного представления экспериментального сигнала ЭЭГ, и, соответственно, он был выбран для проведения всех дальнейших исследований на базе непрерывного вейвлетного преобразования в настоящей диссертационной работе.

## 1.4 Анализ электроэнцефалограмм при помощи непрерывного вейвлетного преобразования

### 1.4.1 Основные частотно-временные характеристики осцилляторных паттернов на сигналах электроэнцефалограмм

На первом этапе исследования с помощью непрерывного вейвлетного преобразования была изучена частотно-временная структура исследуемых осцилляторных паттернов на сигнале ЭЭГ и определены их основные характеристики. Для этого процедуре непрерывного вейвлетного преобразования подвергались короткие (продолжительностью 10-20 с) отрезки ЭЭГ, содержащие исследуемые характерные осцилляторные паттерны (сонные веретена, 5-9 Гц колебания и пик-волновые разряды). Для этих отрезков ЭЭГ строились амплитудные вейвлетные спектры, по которым восстанавливались «скелетоны», и мгновенные распределения энергии вейвлетного преобразования по частотам.

В ходе исследования было обнаружено, что каждый тип осцилляторных паттернов на сигнале ЭЭГ характеризуется своим специфическим набором частот и, следовательно, распределением энергии вейвлетного преобразования по частотам. Типичные примеры вейвлетных спектров основных

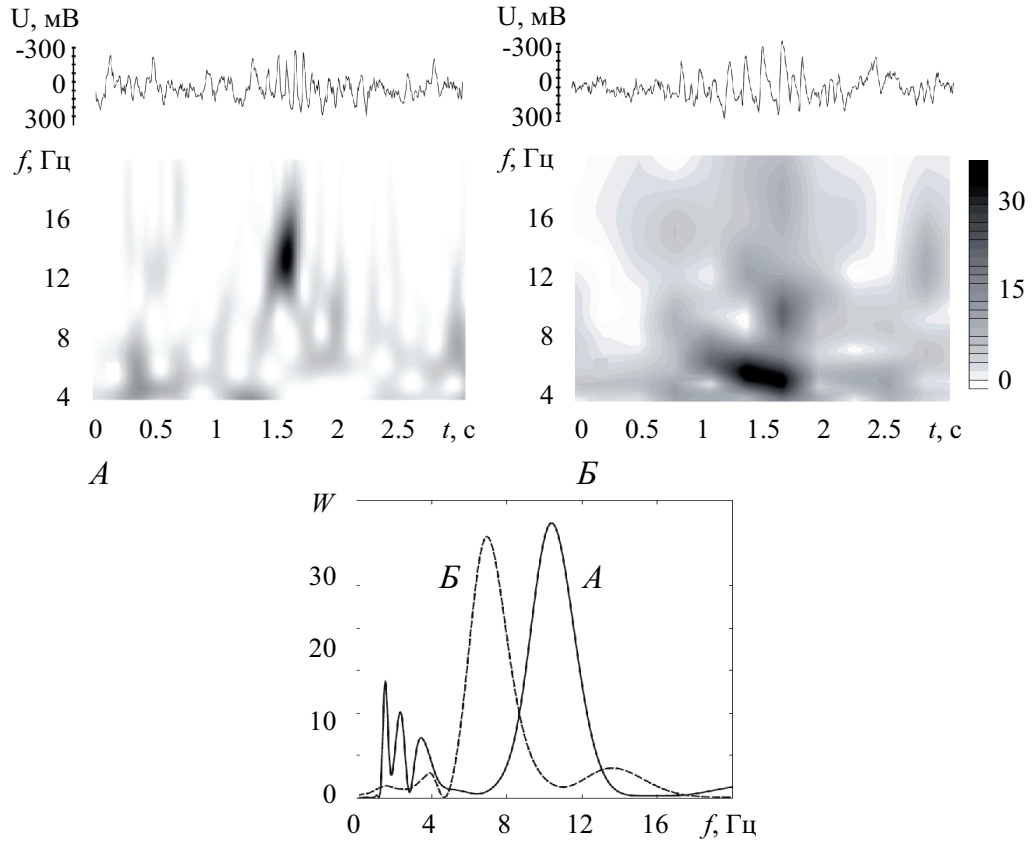


Рис. 1.5: Отрезки сигнала ЭЭГ с примерами сонного веретена (А) и 5-9 Гц колебаний (Б), а также амплитудные вейвлетные спектры и и мгновенные распределения энергии вейвлетного преобразования по частотам

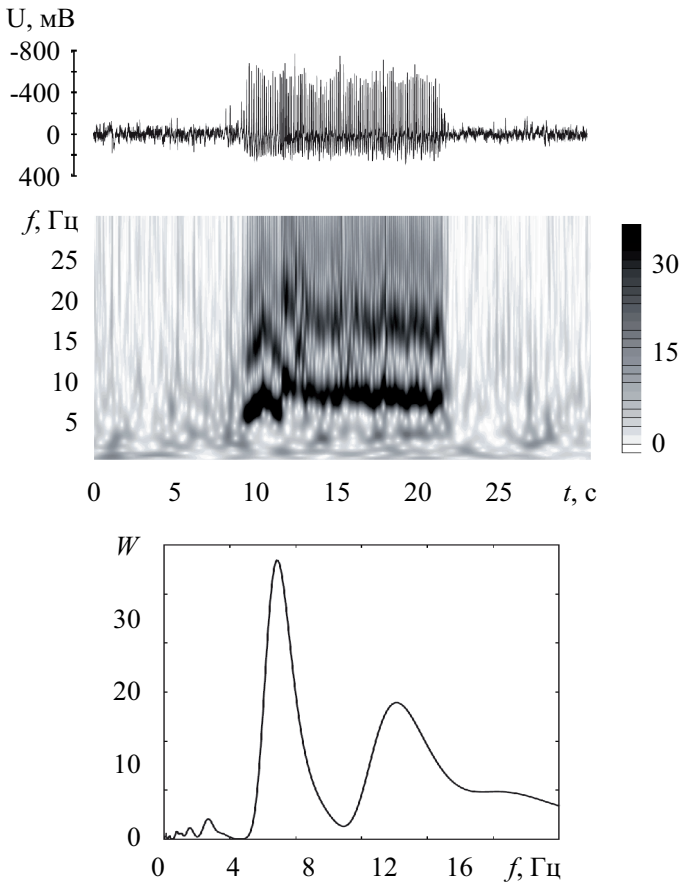


Рис. 1.6: Отрезок сигнала ЭЭГ с примером пик-волнового разряда, а также амплитудный вейвлетный спектр и и мгновенное распределение энергии вейвлетного преобразования по частотам

осцилляторных паттернов на эпилептической ЭЭГ показаны на рисунках 1.5 и 1.6. На данных рисунках представлены отрезки ЭЭГ, соответствующие им амплитудные вейвлетные спектры, а также мгновенные распределения энергии вейвлетного преобразования по частотам для всех типов исследуемых паттернов: сонного веретена, 5-9 Гц колебаний и пик-волнового разряда.

Из рисунка 1.5 видно, что мгновенные распределения энергии вейвлетного преобразования по частотам для сонных веретен и 5-9 Гц колебаний имеют схожий вид — четко ограниченный диапазон частот с одним ярко выраженным максимумом. Однако также очевидно, что значения средней частоты для сонных веретен и 5-9 Гц колебаний существенно различаются. Так, наиболее мощные в вейвлетном спектре (средние) частоты лежат в диапазоне 10-16 Гц для сонных веретен и 5-9 Гц для низкочастотных веретеноподобных колебаний. Изучение сонных веретен, в частности, разработка методов для их эффективного выделения на сигналах ЭЭГ, представляет большой интерес, в то время как 5-9 Гц колебания выступают скорее в роли «паразитных» паттернов, которые имеют сходные с веретенами характеристики и мешают их эффективному выделению. Таким образом, были обнаружены различия в частотных диапазонах сонных веретен и 5-9 Гц колебаний, что является важным для понимания механизмов абсанс-эпилепсии, и в дальнейшем было использовано в разделе 2.2 диссертационной работы для разработки эффективных методов диагностики осцилляторных паттернов на сигнале ЭЭГ.

Как видно из рисунка 1.6, пик-волновые разряды характеризуются более сложным распределением энергии вейвлетного преобразования по частотам. Так, помимо основной частоты (8-9 Гц) в пик-волновом разряде присутствуют также ее вторая ($\sim$18 Гц) и третья ($\sim$24 Гц) гармоники, что хорошо согласуется с описанием пик-волнового разряда [39].

Поскольку исследование сонных веретен является одной из основных задач настоящей работы, для изучения внутренней частотно-временной структуры сонных веретен был проведен более детальный анализ сигналов ЭЭГ с использованием «скелетонов» вейвлетной поверхности. «Скелетоны» строились путем поиска локальных максимумов мгновенной энергии вейвлетного преобразования $W(f,t)$ для фиксированных моментов времени $t$ при варьировании частоты $f$; в каждый момент времени «скелетон» показывает только один (наибольший) из локальных максимумов. Для исследования были использованы небольшие (продолжительностью 10-20 с) отрезки 24-часовых записей сигналов ЭЭГ шести крыс линии WAG/Rij. На рисунке 1.7 представлены типичные примеры отрезков ЭЭГ с сонными веретенами и их «скелетоны».

Из рисунка 1.7 видно, что несмотря на частотный диапазон 10-16 Гц средняя частота сонного веретена обычно лежит в пределах одного из трех более узких диапазонов: 8-10, 10-12 и 12-14 Гц. Аналогичный критерий (т.е. частота главной спектральной компоненты) был использован ранее в работах [92, 93] для разделение сонных веретен на два типа: 12 и 14 Гц на ЭЭГ человека и 9-10 и 12 Гц на ЭЭГ крыс. В настоящей работе с помощью критерия средней частоты сонные веретена были разделены на три типа: помимо так называемых «медленных» (8-10 Гц) и «быстрых» (12-14 Гц) сонных веретен был выделен третий, «переходный», тип веретен с частотой 10-12 Гц. «Переходные» сонные веретена значимо отличались от веретен двух других типов по критерию частоты, и, как будет показано в дальнейшем в главе 1.4.2, эта группа сонных веретен претерпела наиболее существенные изменения в ходе эпилептогенеза и обнаружила высокую зависимость от интенсивности эпилептических проявлений.

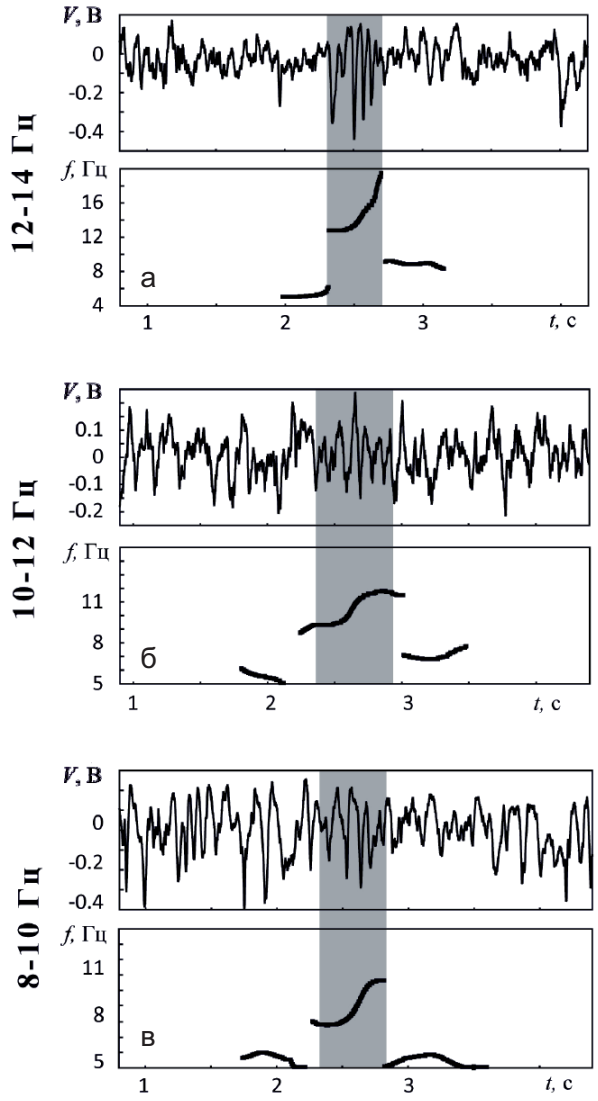


Рис. 1.7: Отрезки сигнала ЭЭГ и соответствующие им «скелетоны» вейвлетных поверхностей для быстрых (а), переходных (б) и медленных (в) сонных веретен

Кроме того, в ходе детального анализа сигналов ЭЭГ при помощи «скелетонов» было обнаружено, что сонное веретено, несмотря на короткую продолжительность (порядка 4-5 периодов колебаний), характеризуется сложной динамикой частоты в течение паттерна. Рисунок 1.8 и таблица 1.1 иллюстрируют динамику частотного состава в течение сонного веретена. На рисунке 1.8 представлено типичное сонное веретено (А), также построенные для него проекция вейвлетной поверхности (Б) и «скелетон» вейвлетной поверхности (В), которые отражают сложную динамику частоты в течение сонного веретена. В таблице 1.1 представлены основные усредненные характеристики сонных веретен для всех шести экспериментальных животных (№ — номер крысы), которые отражают происходящие в частотном составе изменения: средняя продолжительность веретена $\Delta t$, начальная ($f_1$) и конечная ($f_2$) главные частоты колебаний, а также изменение главной частоты колебаний от начала к концу сонного веретена $\Delta f$.

Таблица 1.1: Основные характеристики, описывающие динамику частоты в течение сонного веретена

| № | $\Delta t$, с | $f_1$, Гц | $f_2$, Гц | $\Delta f$, Гц |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 1.17 ± 0.65 | 8.81 ± 1.78 | 10.78 ± 2.49 | 1.96 ± 2.31 |
| 2 | 0.51 ± 0.14 | 10.86 ± 1.86 | 12.01 ± 2.40 | 1.15 ± 1.70 |
| 3 | 0.58 ± 0.19 | 9.32 ± 1.92 | 10.21 ± 1.96 | 0.88 ± 1.01 |
| 4 | 0.44 ± 0.26 | 11.15 ± 2.07 | 11.40 ± 2.01 | 0.25 ± 1.97 |
| 5 | 0.44 ± 0.11 | 11.26 ± 2.88 | 12.03 ± 2.60 | 0.76 ± 1.95 |
| 6 | 0.38 ± 0.08 | 10.26 ± 1.63 | 11.12 ± 2.11 | 0.86 ± 2.11 |

Данные, представленные в таблице 1.1 и на рисунке 1.8 позволили обнаружить, что основной тенденцией для сонных веретен является рост главной частотной компоненты от начала сонного веретена к концу. Эта особенность отличает сонные веретена от большинства других паттернов на эпилеп-

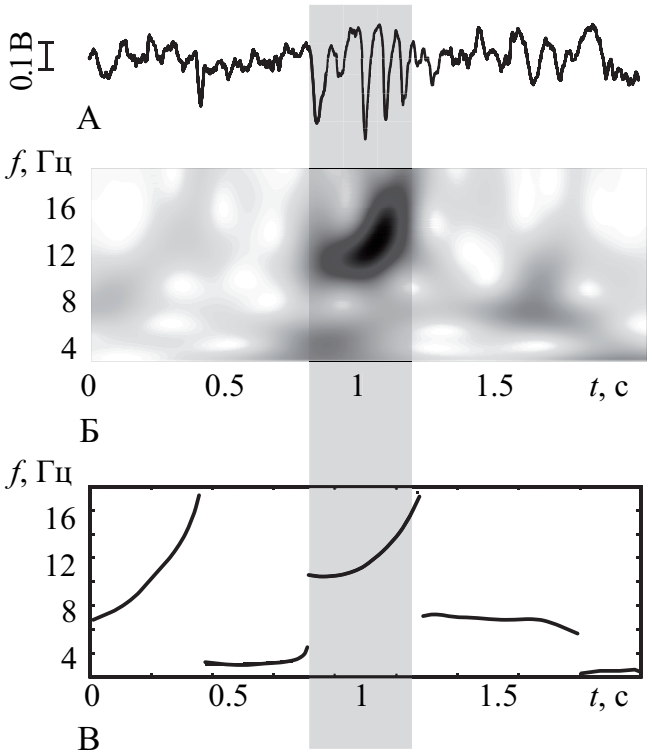


Рис. 1.8: Отрезок сигнала ЭЭГ с типичным сонным веретеном (А), а также проекция амплитудного вейвлетного спектра для него (Б) и «скелетон» вейвлетной поверхности (В)

тической ЭЭГ, в частности, от пик-волновых разрядов и 5-9 Гц колебаний. Далее это свойство сонных веретен было более подробно изучено в главе 1.4.2.

### 1.4.2 Изменения в структуре сонных веретен с возрастом и развитием эпилепсии

Одной из важнейших задач в рамках настоящей диссертационной работы было не только исследование частотно-временной структуры сонных веретен, но также изучение характерных изменений, возникающих в этой структуре по мере взросления экспериментальных животных и развития у них абсанс-эпилепсии. Для проведения исследований были использованы записи ЭЭГ тех же крыс линии WAG/Rij, что и в главе 1.4.1, однако в данном случае рассматривались записи ЭЭГ для всех трех возрастов экспериментальных животных: 5, 7 и 9 месяцев. Всего было исследовано 115 сонных веретен для крыс WAG/Rij в возрасте 5 месяцев, 117 веретен для возраста 7 месяцев и 115 веретен для возраста 9 месяцев. Используемые инструменты анализа были аналогичными главе 1.4.1: построение амплитудных вейвлетных спектров и «скелетонов» вейвлетной поверхности. Результаты исследования были статистически проанализированы, что иллюстрирует таблица 1.2. В данной таблице представлены основные характеристики сонных веретен для трех разных возрастов крыс (5, 7 и 9 месяцев): доля веретен данного типа от общего числа сонных веретен $D$, средняя продолжительность веретена данного типа $\Delta t$, а также средняя частота колебаний $f_{\text{ср}}$ и изменение средней частоты колебаний от начала к концу сонного веретена $\Delta f$.

Для статистического анализа возрастных изменений в измеряемых параметрах на ЭЭГ были использованы критерий Фридмана и парный критерий Вилкоксона.

Таблица 1.2: Основные характеристики трех групп сонных веретен у крыс WAG/Rij для возрастов 5, 7 и 9 месяцев

| Тип | $D, \%$ | $\Delta t$, с | $f_{\text{ср}}$, Гц | $\Delta f$, Гц |
|---|---|---|---|---|
| Возраст: 5 мес. | | | | |
| 8-10 Гц | 50.1 ± 13.4 | 0.65 ± 0.4 | 9.3 ± 0.8 | 0.5 ± 0.9 |
| 10-12 Гц | 26.5 ± 7.2 | 0.65 ± 0.48 | 11.4 ± 0.7 | 2.7 ± 1.4 |
| 12-14 Гц | 23.3 ± 13.0 | 0.45 ± 0.14 | 13.5 ± 1.0 | 0.2 ± 1.2 |
| Возраст: 7 мес. | | | | |
| 8-10 Гц | 50.0 ± 19.0 | 0.4 ± 0.12 | 9.7 ± 0.9 | 0.0 ± 0.9 |
| 10-12 Гц | 17.5 ± 9.4 | 0.4 ± 0.1 | 11.4 ± 0.5 | -0.3 ± 1.4 |
| 12-14 Гц | 23.3 ± 13.0 | 0.45 ± 0.15 | 13.5 ± 1.0 | 0.0 ± 1.1 |
| Возраст: 9 мес. | | | | |
| 8-10 Гц | 50.4 ± 15.5 | 0.4 ± 0.1 | 9.5 ± 1.0 | 0.2 ± 1.1 |
| 10-12 Гц | 20.2 ± 5.8 | 0.35 ± 0.1 | 11.5 ± 0.6 | -0.5 ± 1.0 |
| 12-14 Гц | 28.3 ± 16.0 | 0.3 ± 0.1 | 14.1 ± 1.2 | 0.4 ± 1.2 |

Из таблицы 1.2 видно, что три типа сонных веретен различаются не только по критерию средней частоты $f_{\text{ср}}$, как было уже отмечено в главе 1.4.1, но также и по соотношению количества веретен различных типов. Так, половина из всех проанализированных сонных веретен относятся к типу «медленных», в то время как «быстрые» и «переходные» веретена представлены в приблизительно равных долях, составляющих примерно четверть от общего числа веретен. Соотношение трех типов веретен с возрастом остается практически неизменным, однако возрастные изменения затрагивают внутренние параметры сонных веретен.

Во-первых, с возрастом происходит значимое снижение средней продолжительности сонных веретен. Так, у 5-месячных животных продолжительность веретена составляет в среднем 0.6 ± 0.4 с, затем значительно сокращается до 0.4 ± 0.1 с к возрасту 7 месяцев и до 9 месяцев (взрослая особь

с полностью развитой абсанс-эпилепсией) сохраняется практически неизменной — $0.35 \pm 0.1$ с. Кроме того, средняя продолжительность значимо различается для сонных веретен трех типов, подчиняясь следующей закономерности для всех возрастов животных: в среднем длительность «медленных» веретен заметно выше, чем у «переходных» и «быстрых».

Во-вторых, было обнаружено, что значение главной частоты в начале сонного веретена $f_1$ увеличивалась с возрастом ($\chi^2_{N=115,df=2} = 12.6, P < 0.005$). Значение начальной частоты $f_1$ в возрасте 5 месяцев было ниже, чем в возрасте 7 и 9 месяцев (парный критерий Вилкоксона, для всех $P < 0.05$, рисунок 1.9, на котором проиллюстрированы возрастные изменения частоты сонных веретен). Разница между частотой в начале и в конце сонного веретена также существенно изменилась с возрастом ($\chi^2_{N=115,df=2} = 11.3, P < 0.005$). На основании парного критерия Вилкоксона рост частоты в течение сонного веретена был значимым только для крыс WAG/Rij в возрасте 5 месяцев ($P < 0.005$) и к возрасту 7,9 месяцев разница между $f_1$ и $f_2$ практически исчезла ($f_1 = f_2$, рисунок 1.9). Более того, с возрастом некоторые «переходные» веретена начинают демонстрировать «обратную» динамику, т.е. снижение средней частоты колебаний от начала к концу паттерна. Такое поведение необычно для сонных веретен и более соответствует эпилептическим пик-волновым разрядам.

Нужно также отметить, что развитие абсанс-эпилепсии у крыс линии WAG/Rij происходит с возрастом неравномерно. Так, в 5-месячном возрасте пик-волновые разряды были обнаружены у двух из шести исследуемых экспериментальных животных, в возрасте 7 и 9 месяцев — у четырех животных, у оставшихся двух крыс эпилептическая активность отсутствовала на протяжении всего периода исследования. В связи с такой особенностью развития абсанс-эпилепсии было необходимо изучить изменения, происходя-

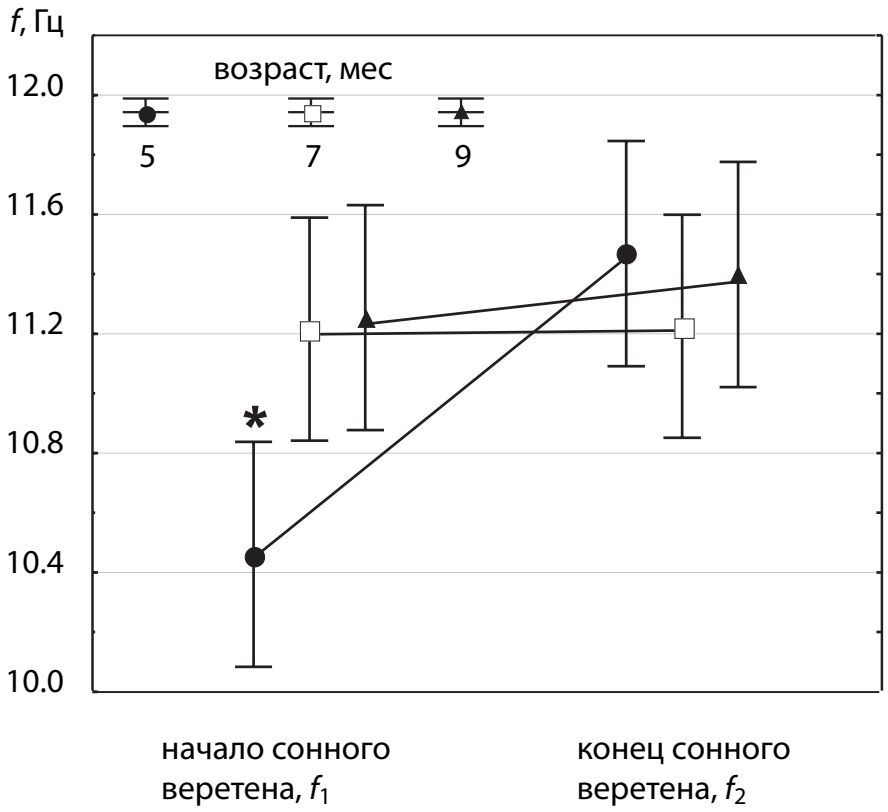


Рис. 1.9: Возрастные изменения частоты сонных веретен у крыс линии WAG/Rij)

щие в структуре сонных веретен, в зависимости не только от возраста экспериментальных животных, но так же и от интенсивности проявления у них абсанс-эпилепсии. Такие количественные параметры эпилептической активности как средняя длительность эпилептического разряда $t_{SWD}$ и суммарная длительность эпилептической активности $T$ были использованы в качестве формальных критериев для введения «статуса» эпилептической активности на сигнале ЭЭГ. Для этого были проанализированы 6-часовые записи ЭЭГ всех пяти экспериментальных животных, как представлено на рисунке 1.10.

Так, в ходе исследования были выделены: «статус 0» — эпилептическая активность не выявлена, «статус 1» — интенсивность эпилептический активности низкая, ее суммарная длительность составляет от 19 до 146 сек за шестичасовой период, число разрядов – от 4 до 19 за это же время; «статус 2» — высокая степень эпилептической активности, ее общая длительность, зафиксированная на протяжении 6 часов, колеблется от 290 до 783 сек, число разрядов за этот интервал времени – от 59 до 93. Животные одного возраста могли иметь разный эпилептический «статус» в зависимости от интенсивности эпилептической активности; эпилептический «статус» с возрастом изменялся в сторону увеличения (за исключением двух особей без признаков эпилепсии).

Исследования структуры сонных веретен были проведены аналогично описанным в данной главе выше: построение амплитудных вейвлетных спектров и «скелетонов» вейвлетной поверхности, статистический анализ основных характеристик сонных веретен. Результаты анализа представлены в таблице 1.3. Очевидно, что с возрастом продолжительность отдельных пик-волновых разрядов и суммарная длительность эпилептической активности значимо увеличиваются. Также показано, что чем интенсивнее эпилепсия, т.е. чем выше эпилептический «статус», тем менее продолжительны веретена

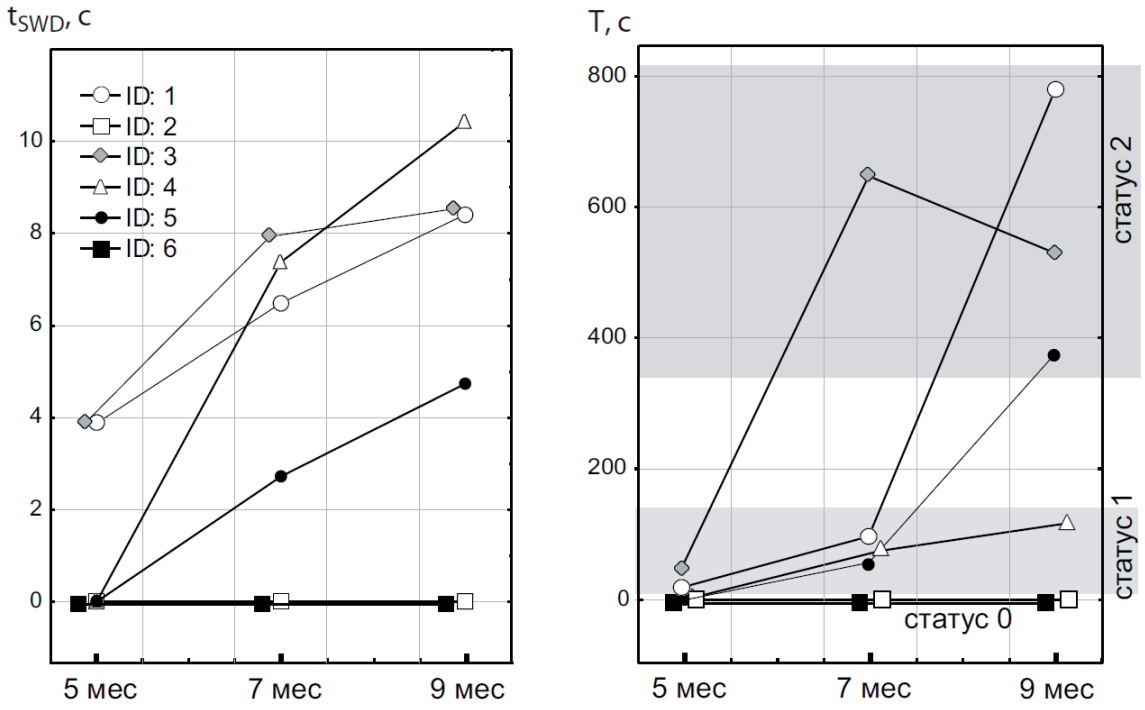


Рис. 1.10: Индивидуальные данные о возрастной динамике длительности эпилептических разрядов на ЭЭГ ($t_{SWD}$) и суммарной длительности эпилептической активности ($T$), рассчитанные за 6 часов у крыс WAG/Rij (ID - номер животного)

всех типов. Относительное число «переходных» веретен у животных со «статусом 0» выше, чем у крыс со «статусом 2». Таким образом, можно отметить, что частотно-временные характеристики веретен демонстрируют следующие особенности:

1. Средняя частота «переходных» и «быстрых» веретен у крыс со «статусом 1» выше, чем у крыс со «статусом 2».

2. Динамика частоты внутри веретен «переходного» типа (изменение частоты $\Delta f$) изменяется на противоположную при увеличении эпилептического статуса: у крыс со «статусом 0» частота веретен увеличивается от началу к концу паттерна, а у крыс со «статусом 2» — уменьшается.

Таблица 1.3: Основные характеристики сонных веретен у крыс WAG/Rij с разным эпилептическим статусом

| Тип | $D$, % | $\Delta t$, с | $f_{\text{ср}}$, Гц | $\Delta f$, Гц |
|---|---|---|---|---|
| Статус 0 | | | | |
| 8-10 Гц | 45.4 ± 12.8 | 0.6 ± 0.4 | 9.5 ± 0.9 | 0.25 ± 1.15 |
| 10-12 Гц | 22.8 ± 5.6 | 0.55 ± 0.4 | 11.4 ± 0.7 | 1.6 ± 2.9 |
| 12-14 Гц | 30.8 ± 11.4 | 0.4 ± 0.1 | 13.7 ± 1.1 | 0.2 ± 1.4 |
| Статус 1 | | | | |
| 8-10 Гц | 55.9 ± 13.0 | 0.4 ± 0.15 | 9.5 ± 0.9 | 0.15 ± 1.05 |
| 10-12 Гц | 21.3 ± 12.3 | 0.4 ± 0.1 | 11.5 ± 0.4 | 0.25 ± 2.4 |
| 12-14 Гц | 22.8 ± 13.5 | 0.35 ± 0.1 | 13.2 ± 0.9 | 0.3 ± 1.5 |
| Статус 2 | | | | |
| 8-10 Гц | 51.1 ± 15.7 | 0.4 ± 0.1 | 9.6 ± 1.0 | 0.4 ± 1.0 |
| 10-12 Гц | 16.9 ± 2.2 | 0.35 ± 0.1 | 11.1 ± 0.6 | -0.7 ± 1.5 |
| 12-14 Гц | 32.0 ± 16.3 | 0.3 ± 0.05 | 14.0 ± 1.4 | 0.35 ± 1.4 |

Вероятно, снижение продолжительности веретен связано с прогрессирующим развитием эпилепсии у исследуемых животных. Известно, что и

сонные веретна, и пик-волновые разряды являются результатом синхронных режимов работы таламо-кортикальной нейронной сети, однако можно предположить, что сонные вертена, встречающиеся как у здоровых особей, так и у животных, больных эпилепсией, являются проявлением нормального режима работы этой сети, а пик-волновые разряды проявляются только при определенных — проэпилептических — условиях. Можно предположить, что при развитии абсанс-эпилепсии таламо-кортикальная система теряет способность поддерживать нормальный веретенообразный ритм, что приводит к уменьшению продолжительности сонных веретен. Также, по сравнению с животными без признаков эпилепсии, у крыс с высоким эпилептическим «статусом» относительное число «переходных» веретен ниже; их средняя частота также ниже — 11.1 Гц у крыс со «статусом 2» против 11.4 Гц у животных со «статусом 0». По-видимому, при высоком уровне эпилепсии, таламо-кортикальная сеть менее склонна поддерживать веретенообразные колебаний с переходной частотой 10-12 Гц, демонстрируя тенденцию к снижению частоты и общего количества таких колебаний. Кроме того, динамика частоты внутри «переходного» веретена меняется на противоположную по мере увеличения интенсивности эпилепсии: у крыс со «статусом 0» мгновенная частота растет от начала к концу веретена, а у крыс со «статусом 2» — уменьшается. Это свойство, т.е. снижение частоты от начала к концу паттерна, является типичным для эпилептических пик-волновых разрядов, частота которых составляет 12-16 Гц в начале и падает до 5-7 Гц в конце разряда [94]. Аналогичная динамика у сонных веретен «переходного» типа может быть связана с «эпилептизацией» сонно-веретенной активности в связи с нарушениями в таламокортикальной системе при прогрессирующем развитии абсанс-эпилепсии. Мы считаем, что часть «переходных»(10-12 Гц) сонных веретен заменяется пик-

волновыми разрядами, частота которых также составляет 10-12 Гц в начале паттерна и снижается до 5-7 Гц в конце.

### 1.4.3 Различия в структуре сонных веретен у крыс с эпилепсией и отсутствием эпилепсии

Известно, что сонные веретена, в отличие от пик-волновых разрядов, не являют патологическими осцилляторными паттернами, т.е. они присутствуют на сигнале ЭЭГ как здоровых животных, так и больных абсанс-эпилепсией. В связи с этим сравнение характеристик сонных веретен у эпилептиков и неэпилептиков представляется важной задачей для понимания фундаментальных процессов формирования абсанс-эпилепсии и, соответственно, трансформации здоровой ЭЭГ в эпилептическую. Для проведения исследования были использованы записи ЭЭГ крыс с развитой абсанс-эпилепсией — линии WAG/Rij, изученных ранее в разделах 1.4.1 и 1.4.2, а также крыс другой линии — Wistar, у которых абсанс-эпилепсия практически не встречается, причем для обоих видов крыс были взяты записи ЭЭГ в возрасте 9 месяцев, т.е. когда абсанс-эпилепсия у линии WAG/Rij уже развита полностью.

В качестве основных критериев для сравнения были выбраны частотно-временные характеристики (средняя частота сонного веретена и динамика средней частоты в течение сонного веретена), а также процентное соотношение веретен трех основных типов на сигнале ЭЭГ. Так, на рисунке 1.11 представлены результаты статистического анализа средних частот сонных веретен для крыс Wistar и WAG/Rij. Хорошо видно, что средняя частота веретен у крыс Wistar значимо выше ($\sim$ 13-14 Гц), чем у веретен крыс WAG/Rij ($\sim$ 10-11 Гц). Данные результаты напоминают полученные ранее в главе 1.4.2, но для различных возрастов самих крыс линии WAG/Rij: сред-

няя частота сонных веретен у крыс линии WAG/Rij в возрасте 5 месяцев составляет $\sim 14$ Гц, а с возрастом уменьшается до $\sim 10 - 11$ Гц.

Рисунок 1.12 иллюстрирует динамику средней частоты в течение сонного веретена. Из этого рисунка видно, что средняя частота в сонном веретене у крыс Wistar демонстрирует заметный рост (от 11.0 до 11.9 Гц), в то время как частота веретен у крыс WAG/Rij практически не изменяется в течение веретена и даже имеет тенденцию к незначительному снижению. Как было показано ранее в разделе 1.4.2, смена динамики частоты в течение сонного веретена на «обратную» (т.е. снижение средней частоты к концу паттерна) происходит и у самих у крыс WAG/Rij с возрастом и развитием абсанс-эпилепсии, поэтому данный признак может рассматриваться как важный маркер ранней диагностики патологии.

Рисунок 1.13 демонстрирует процентное соотношение веретен различных типов для крыс Wistar и WAG/Rij. Очевидно, что у неэпилептиков преобладают сонные веретена «быстрого» типа, а у эпилептиков — «медленного», что также хорошо согласуется с результатами, полученными для крыс линии WAG/Rij в возрасте 5 и 9 месяцев из раздела 1.4.2.

Проведенный анализ показывает, что по своим свойствам сигналы ЭЭГ крыс линии Wistar напоминают 5-месячные записи ЭЭГ крыс WAG/Rij с неразвитой эпилепсией. Таким образом, до 5 месяцев можно считать крыс линии WAG/Rij здоровыми (т.е. подобными линии Wistar, без патологических изменений), а развитие абсанс-эпилепсии с появлением эпилептических приступов с возрастом ассоциировать с изменениями, происходящими в нейронной сети головного мозга.

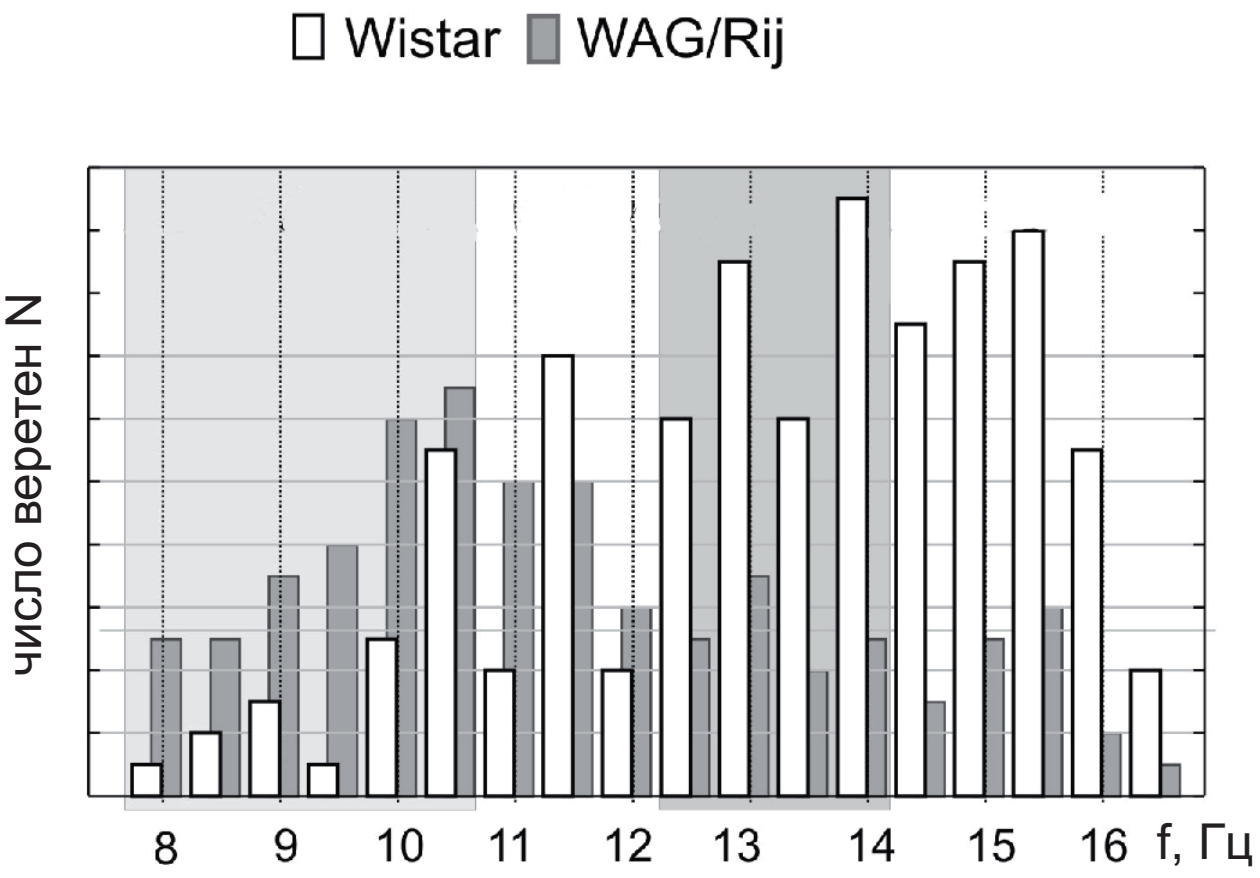


Рис. 1.11: Гистограмма распределения значений средней частоты сонного веретена для крыс Wistar и WAG/Rij

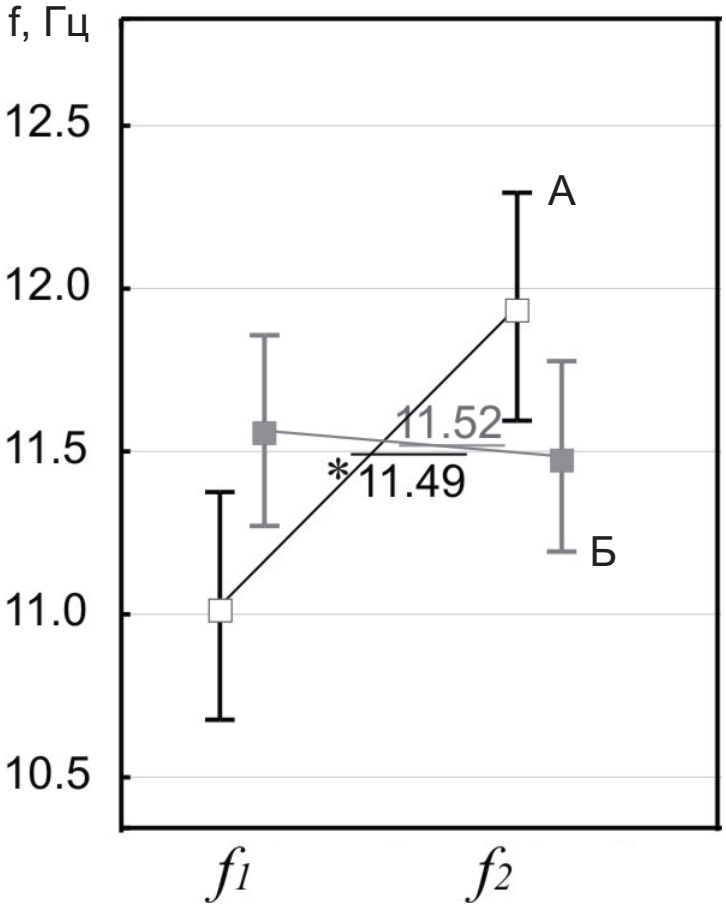


Рис. 1.12: Динамика средней частоты в течение сонного веретена для крыс Wistar (А) и WAG/Rij(Б)

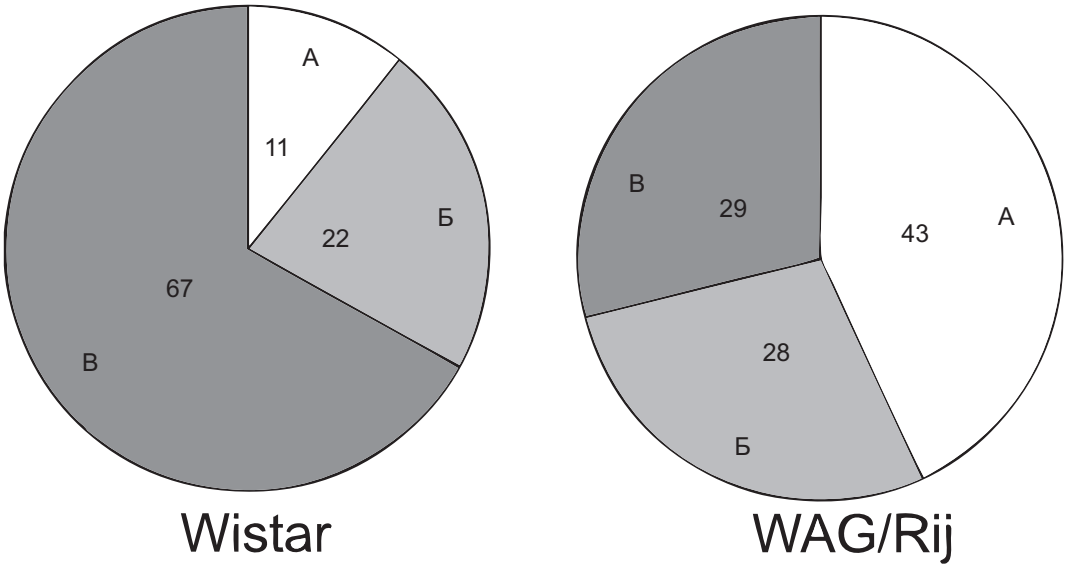


Рис. 1.13: Процентное соотношение веретен различных типов: «медленных» (А), «переходных» (Б) и «быстрых» (В) для крыс Wistar и WAG/Rij

## 1.5 Частотно-временной анализ на основе разложения нестационарных сигналов по эмпирическим модам

Помимо непрерывного вейвлетного преобразования еще одним перспективным методом анализа сложных сигналов является метод разложения сигнала по эмпирическим модам (преобразование Гильберта-Хуанга) [95]. Данный метод позволяет представить анализируемый сигнал в виде суммы амплитудно-модулированных компонентов (эмпирических мод) с нулевым средним. Разложение по эмпирическим модам, как и непрерывное вейвлетное преобразование, может быть использовано для анализа локальных явлений в сигнале и потому находит применение при частотно-временном анализе и фильтрации различных сложных нестационарных сигналов. Поскольку ЭЭГ также является нестационарным сигналом, в данной главе метод разложения по эмпирическим модам был использован для анализа и диагностики осцилляторных паттернов на ЭЭГ.

Разложение сигнала по эмпирическим модам было выбрано в настоящей диссертации в качестве второго метода для частотно-временного анализа ЭЭГ поскольку оно обладает более простым алгоритмом по сравнению с вейвлетным преобразованием. В случае исследования характерных осцилляторных паттернов частотно-временной анализ сигнала можно свести к анализу одной или нескольких его эмпирических мод, что значительно упрощает проведение исследования. Однако разложение по эмпирическим модам обладает более низким частотно-временных разрешением, чем вейвлетный анализ, а также набор и частотно-временной состав эмпирических мод, получаемых после разложения, зависит от вида конкретного исследуемого сигнала.

Суть разложения сигнала по эмпирическим модам заключается в следующем. На отрезке сигнала $x(t)$ между двумя последовательными экстремумами (например, между двумя минимумами на сигнале в моменты времени

$t_-$ и $t_+$) можно формально ввести локальную высокочастотную составляющую $d(t), t_- \leq t \leq t_+$. Аналогично можно формально ввести низкочастотную составляющую $m(t)$ следующим образом: $m(t) = x(t) - d(t)$. Таким образом, сигнал $x(t)$ на отрезке $t_- \leq t \leq t_+$ представляется в виде суммы высокочастотной $d(t)$ и низкочастотной $m(t)$ компонент. Повторяя процедуру $n$ раз для низкочастотной составляющей, можно представить сигнал в виде набора эмпирических мод.

Метод разложения сигнала по эмпирическим модам предполагает выполнение следующей процедуры:

1. Нахождение всех экстремумов сигнала $x(t)$.
2. Интерполяция сигнала между минимумами (максимумами) и построение огибающей $e_{min}(t)$ ($e_{max}(t)$).
3. Расчет средней низкочастотной составляющей $m(t) = \frac{1}{2}(e_{min}(t) + e_{max}(t))$.
4. Выделение высокочастотной составляющей $d(t) = x(t) - m(t)$.
5. Повторение п. 1–4 для низкочастотной части сигнала $m(t)$. В п. 1 вместо исходного сигнала $x(t)$ необходимо использовать его низкочастотную составляющую $m(t)$.

Для иллюстрации метода разложения сигнала по эмпирическим модам приведен рисунок 1.14, на котором представлен модельный сигнал, представляющий собой сумму трех синусоид с различными частотами, а также первые три эмпирические моды, полученные для него в ходе применения разложения по эмпирическим модам. Из рисунка очевидно, что первая эмпирическая мода $d_1(t)$ является самой высокочастотной, а с ростом номера эмпирической моды ее частота становится ниже, поэтому высшие эмпирические моды $d_n(t)(n > 1)$ окажутся, очевидно, низкочастотными.

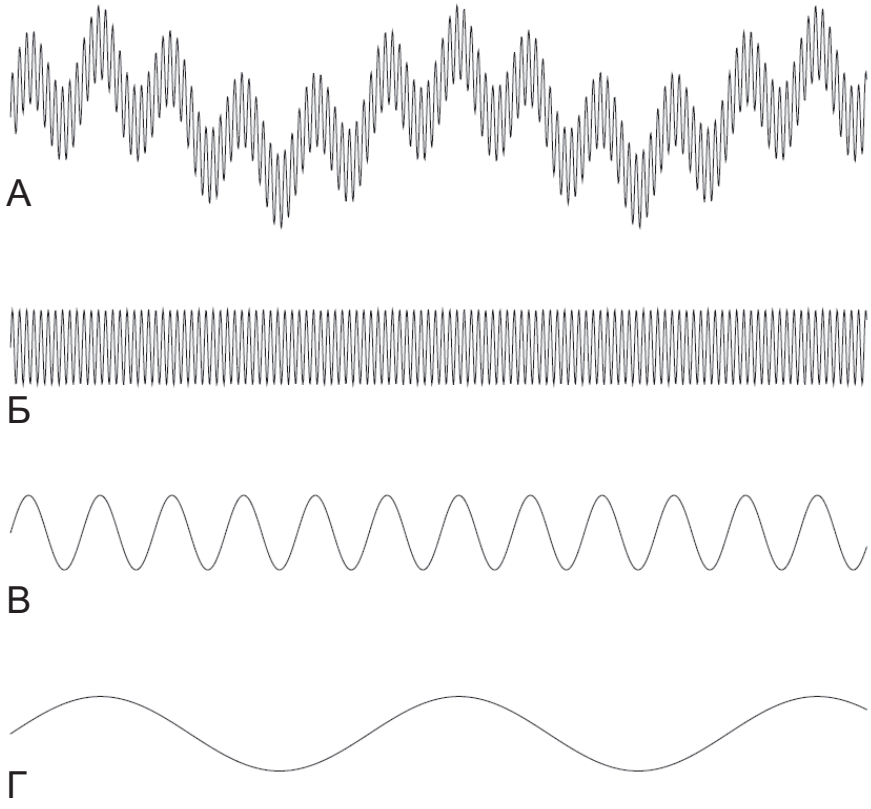


Рис. 1.14: Модельный трехкомпонентный сигнал (А) и первые три эмпирические моды для него (Б-Г)

## 1.6 Анализ электроэнцефалограмм при помощи разложения сигнала по эмпирическим модам

В данном разделе диссертационной работы приводятся результаты исследования частотно-временной структуры сигналов ЭЭГ с использованием разложения сигналов по эмпирическим модам. Для этого процедуре разложения по эмпирическим модам подвергались короткие отрезки ЭЭГ, содержащие исследуемые осцилляторные паттерны (сонные веретена, 5-9 Гц колебания и пик-волновые разряды), как это было сделано ранее с помощью непрерывного вейвлетного преобразования в разделе 1.4.1. Примеры анализа таких интервалов ЭЭГ представлены на рисунках 1.15 и 1.16. Данные рисунки содержат отрезки ЭЭГ (а) и рассчитанные для них первые четыре эмпирические моды (б-д). Также для определения характерного частотного диапазона каждой их эмпирических мод были построены мгновенные распределения энергии вейвлетного преобразования по частотам для каждого из этих сигналов (см. рисунки 1.15 и 1.16). Отметим, что в данном случае непрерывное вейвлетное преобразование выступает не в роли метода анализа сигнала ЭЭГ, а лишь как инструмент для выявления характеристик отдельных эмпирических мод.

Из анализа примеров для сонных веретен и 5-9 Гц колебаний (рисунок 1.15) можно сделать вывод, что частотный состав первой эмпирической моды в большой степени соответствует частотному диапазону, характерному для сонных веретен. Соответственно, первая эмпирическая мода хорошо выделяет сонные веретена, в то время как остальные паттерны, включая 5-9 Гц колебания, на этой имперической моде имеют достаточно малую амплитуду. Также очевидно, что частотный диапазон второй эмпирической моды составляет порядка 5-9 Гц, что позволяет ей выделять более низкочастотные составляющие сигнала ЭЭГ, в том числе 5-9 Гц колебания. Третья эмпирическая мода имеет еще более низкочастотный диапазон, и, позволяет просле-

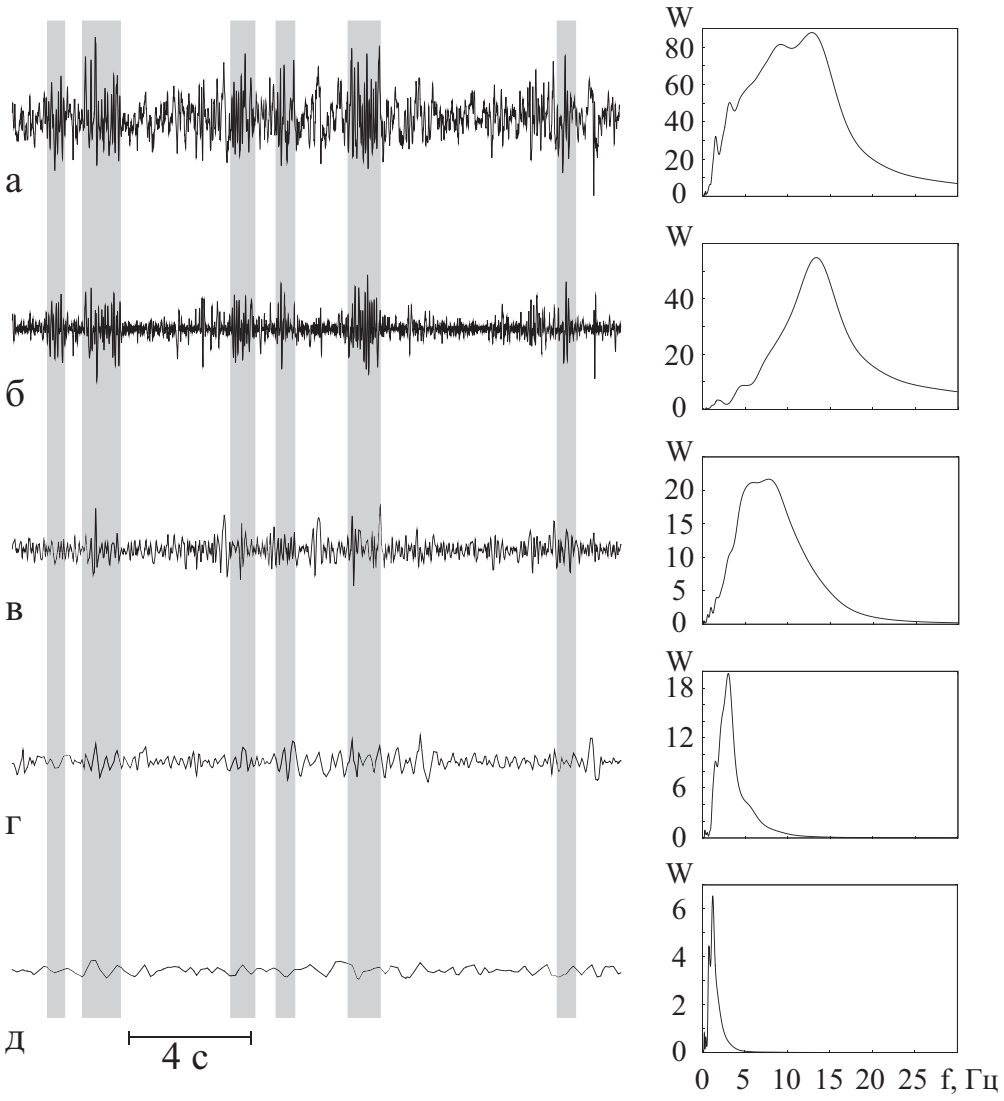


Рис. 1.15: Пример отрезка ЭЭГ с несколькими сонными веретенами (а), а также первые четыре эмпирические моды этого сигнала и построенные для них мгновенные распределения энергии вейвлетного преобразования по частотам (б-д)

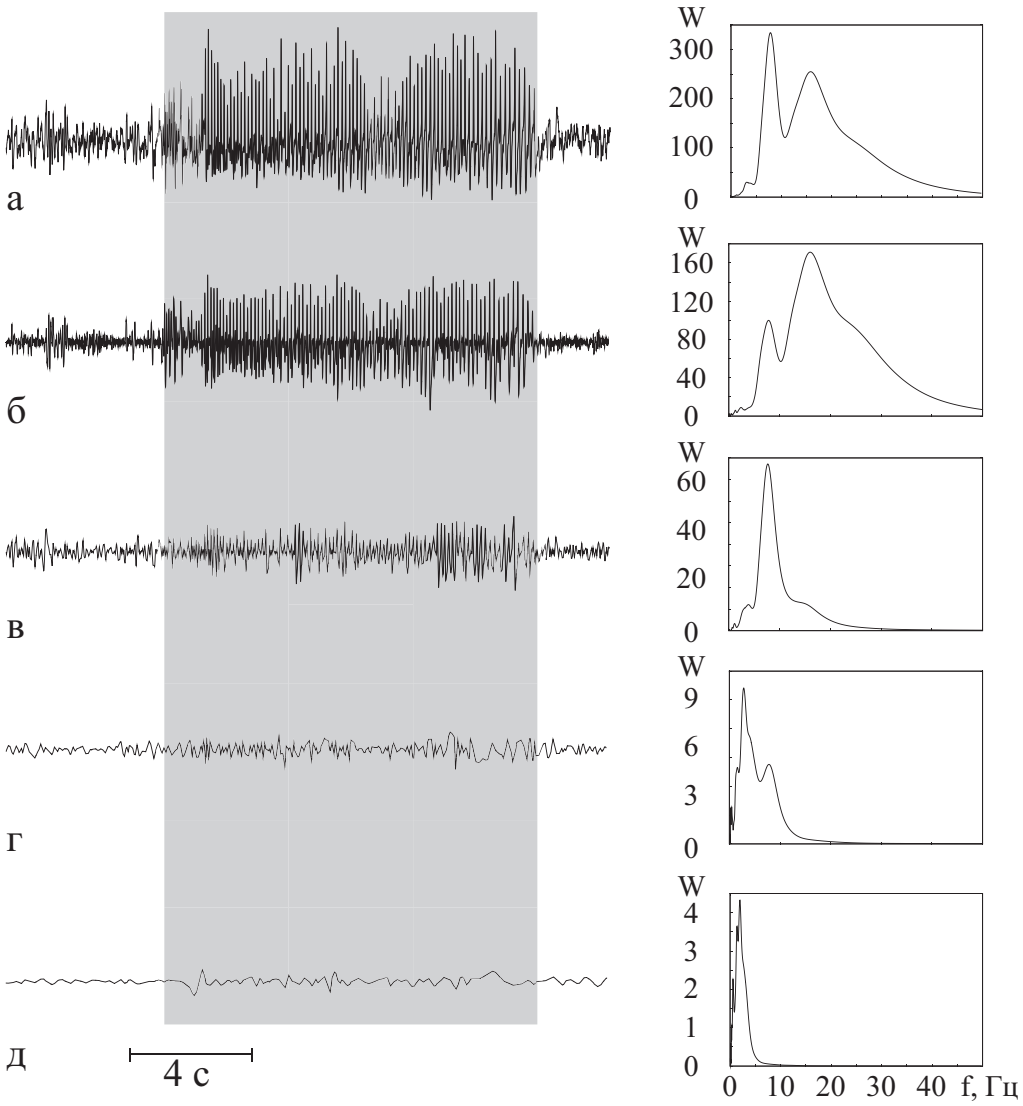


Рис. 1.16: Пример отрезка ЭЭГ с пик-волновым разрядом (а), а также первые четыре эмпирические моды этого сигнала и построенные для них мгновенные распределения энергии вейвлетного преобразования по частотам (б-д)

дить наличие низкочастотного тренда частоты в течение сонного веретена — это сложная динамика частоты, обнаруженная в главе 1.4.1. Четвертая эмпирическая мода, судя по всему, содержит шумовые фоновые составляющие сигнала ЭЭГ, не несущие какой-либо полезной информации.

Анализируя пример для пик-волнового разряда (рисунок 1.16), следует отметить, что первая эмпирическая мода в данном случае состоит в основном из частот, соответствующих второй и третьей гармонике основных колебаний в пик-волновом разряде (пики). Частотный диапазон второй эмпирической моды четко соответствует основному ритму колебаний (первой гармонике) в пик-волновом разряде (волны). Наконец, третья и четвертая эмпирические моды содержат низкочастотные колебания, накладывающиеся на пик-волновой разряд, и не представляют интереса.

Как видно из проведенного анализа, методика разложения сигнала по эмпирическим модам позволяет выделять различные осцилляторные паттерны на сигнале ЭЭГ путем подбора оптимальной по частотному составу эмпирической моды, как, например, в случае с сонными веретенами и первой эмпирической модой. В дальнейшем это свойство было использовано в главе 2.3 для разработки эффективного метода автоматического выделения паттернов на сигнале ЭЭГ.

## 1.7 Выводы к главе 1

В результате проведения исследований в рамках главы 1 настоящей диссертации были получены следующие результаты:

1. Проведен частотно-временной анализ экспериментальных сигналов ЭЭГ крыс линии WAG/Rij при помощи непрерывного вейвлетного преобразования. Подобран оптимальный для анализа сигналов ЭЭГ материнский

вейвлет — Морле-вейвлет, а также рассмотрена процедура построения «скелетонов» вейвлетной поверхности.

2. Исследованы при помощи непрерывного вейвлетного анализа основные частотно-временные характеристики таких паттернов на эпилептической ЭЭГ как сонные веретена, 5-9 Гц колебания и пик-волновые разряды. Обнаружено, что каждый из данных типов паттернов характеризуется собственным частотным диапазоном и распределением энергии вейвлетного преобразования по этому диапазону. Для сонных веретен было проведено разделение на три типа: «быстрые», «медленные» и «переходные», а также обнаружена сложная динамика основной частоты в течение сонного веретена: имеется тенденция к росту частоты от начала к концу паттерна. Полученные результаты позволили в дальнейшем предложить метод для автоматического анализа ЭЭГ, основанный на непрерывном вейвлетном преобразовании.

3. Изучена зависимость основных частотно-временных характеристик сонных веретен от возраста исследуемых экспериментальных животных и степени развития у них эпилепсии. Обнаружено, что с возрастом и развитием эпилепсии в структуре сонных веретен происходят значимые необратимые изменения, такие как уменьшение средней продолжительности сонного веретена, а также изменение динамики главной частоты: уменьшение частоты от начала к концу сонного веретена. Данные изменения в структуре сонных веретен были связаны нами с необратимыми изменениями в нейронной сети головного мозга при развитии абсанс-эпилепсии.

4. Проведен сравнительный анализ основных частотно-временных характеристик сонных веретен у крыс с предрасположенностью к абсанс-эпилепсии и без нее. Полученные результаты показали существенные

различия в структуре сонных веретен у крыс с эпилепсией и без нее. Похожие результаты были полученные ранее, но уже при сравнении крыс с эпилепсией в разном возрасте.

5. Проведен частотно-временной анализ экспериментальных сигналов ЭЭГ крыс линии WAG/Rij при помощи другого метода частотно-временного анализа — разложения сигнала по эмпирическим модам. Обнаружено, что данный метод позволяет локализовать характерные осцилляторные паттерны на ЭЭГ на одной из эмпирических мод. Полученные результаты позволили в дальнейшем предложить метод для автоматического анализа ЭЭГ, основанный на разложении сигнала по эмпирическим модам.

# Глава 2

## Разработка методов для автоматического анализа и диагностики электроэнцефалограмм [59–63, 66]

### 2.1 Проблема автоматического выделения характерных осцилляторных паттернов на долговременных записях электроэнцефалограмм

Как было отмечено ранее в разделе 1.1 диссертационной работы, одной из основных задач при изучении сигналов ЭЭГ является исследование различных характерных осцилляторных паттернов. Известно, что существует четкая связь между формированием осцилляторного паттерна в определенном частотном диапазоне и функциональным состоянием организма [1]. Особенно важным это оказывается при исследовании некоторых патологий нервной системы, когда характерные осцилляторные паттерны могут выступать в роли биомаркеров заболевания на сигнале ЭЭГ — как в случае с описанной ранее абсанс-эпилепсией такими маркерами выступают эпилептические пик-волновые разряды [39]. Кроме того, с эпилептической активностью связан и другой тип паттернов — сонные веретена [86]. Как уже отмечалось выше, и пик-волновые разряды, и сонные веретена являются результатом синхронизации в таламо-кортикальной нейронной сети головного мозга, причем сонные веретена выступают в роли нормальной активности данной сети,

а пик-волновые разряды формируются при определенных условиях — развитие эпилепсии (раздел 1.4.2) [85]. Таким образом, важной представляется задача исследования частотно-временной структуры пик-волновых разрядов и сонных веретен, а также закономерностей их появления на сигнале ЭЭГ.

Основной проблемой при исследовании осцилляторных паттернов на ЭЭГ является необходимость применения специфических методов анализа. ЭЭГ является сложным цифровым сигналом с существенной нестационарностью и высокой шумовой составляющей [96], что не позволяет применять для исследования ЭЭГ большинство широко используемых методов анализа, ориентированных в основном на анализ простых стационарных сигналов (например, Фурье-анализ). Анализ частотно-временной структуры осцилляторных паттернов на экспериментальных сигналах ЭЭГ подробно обсуждался в разделах 1.4 и 1.6, однако также существует проблема поиска и выделения осцилляторных паттернов на ЭЭГ. Большинство методов, используемых в нейрофизиологии для исследования свойств и структуры отдельных осцилляторных паттернов, являются статистическими, т.е. требуют наличия достаточно большой выборки данных, что в результате приводит к необходимости ручной (рутинной) обработки достаточно длинных временных рядов сигналов ЭЭГ. Учитывая, что в настоящее время практически отсутствуют эффективные и быстрые способы автоматического выделения характерных осцилляторных паттернов на ЭЭГ, основным способом поиска паттернов остается визуальное наблюдение сигнала ЭЭГ. Очевидно, что такой способ требует наличия опытного эксперта-нейрофизиолога, больших затрат времени — учитывая большую продолжительность записей ЭЭГ, или постоянного присутствия эксперта в случае анализа сигнала ЭЭГ в реальном времени. Кроме того, визуальный анализ не исключает возможности вмешательства человеческого фактора и возникновения ошибок. Таким образом, в рамках настоя-

щей диссертационной работы была необходима разработка и применение новых эффективных методов для автоматического выделения осцилляторных паттернов на сигналах ЭЭГ.

## 2.2 Метод выделения характерных осцилляторных паттернов на сигналах электроэнцефалограмм, основанный на непрерывном вейвлетном преобразовании

Непрерывное вейвлетное преобразование является одним из современных методов анализа сложных нестационарных сигналов [40, 97]. В разделе 1.3 непрерывный вейвлетный анализ был использован для изучения частотно-временной структуры сонных веретен и пик-волновых разрядов. В ходе исследования было обнаружено, что каждый вид осцилляторных паттернов на ЭЭГ (в данном случае сонные вертена, 5-9 Гц колебания и пик-волновые разряды) характеризуется своим собственным характерным частотным диапазоном и специфическим распределением энергии по этому диапазону. В данном разделе эта особенность была использована для разработки нового метода автоматической диагностики сигналов эпилептической ЭЭГ, основанного на предложенном ранее методе для выделения пик-волновых разрядов [16]. Данный метод позволяет проводить автоматическое выделение сонных вертен и 5-9 Гц колебаний на предварительно записанных экспериментальных сигналах ЭЭГ. Суть нового метода заключается в том, что для исследуемых временных рядов ЭЭГ выполняется непрерывное вейвлетное преобразование и рассчитывается сначала мгновенная, а затем усредненная по некоторым характерным частотным диапазонам $F_{s_{1,2}}$ энергия вейвлетного преобразования

$\omega_{1,2}(t)$.

$$\omega_{1,2}(t) = \int_{F_{s_{1,2}}} W(f_s, t) df_s \tag{2.1}$$

В ходе проведения исследований было продемонстрировано, что для выделения сонных веретен и 5-9 Гц колебаний в качестве характерных следует использовать определенные для них в разделе 1.3 частотные диапазоны (10-16 и 5-9 Гц соответственно). Вывод о наличии в сигнале ЭЭГ сонного веретена или 5-9 Гц колебания делается на основе анализа и сравнения усредненных энергий $\omega_1(t)$ и $\omega_2(t)$ между собой, а также с экспериментально определенными пороговыми значениями $\omega_{1cr}$ и $\omega_{2cr}$. Так, основными для выделения осцилляторного паттерна являются следующие два критерия:

1. усредненная энергия вейвлетного преобразования в характерном для данного паттерна частотном диапазоне должна превышать усредненную энергию в других частотных диапазонах

2. усредненная энергия вейвлетного преобразования должна превышать заданное пороговое значение в своем частотном диапазоне

Конечные условия для регистрации сонных веретен и 5-9 Гц колебаний соответственно имеют вид:

$$\omega_1(t) < \omega_2(t) \text{ и } \omega_2(t) > \omega_{2cr} \tag{2.2}$$

$$\omega_1(t) > \omega_2(t) \text{ и } \omega_1(t) > \omega_{2cr} \tag{2.3}$$

Таким образом, алгоритм предложенного метода для выделения характерных осцилляторных паттернов на ЭЭГ имеет следующий вид:

1. Применение непрерывного вейвлетного преобразования к исследуемому сигналу ЭЭГ и расчет мгновенной энергии $W(f_s, t)$.

2. Усреднение мгновенной энергии $W(f_s, t)$ по характерным частотным диапазонам $F_{s_1}$ и $F_{s_2}$; расчет усредненных энергий $\omega_1(t)$ и $\omega_2(t)$.

3. Проверка критериев регистрации осцилляторных паттернов 2.2 и 2.3; при выполнении одного из критериев регистрируется сонное веретено или 5-9 Гц колебание соответственно.

Однако применение алгоритма в таком виде показало недостаточную эффективность предложенного метода в некоторых ситуациях, связанных с особенностями ЭЭГ как сигнала.Во-первых, как уже отмечалось в разделе 1.2, ЭЭГ — это сложный нестационарный сигнал с мощной шумовой составляющей. Одними из наиболее часто встречающихся артефактов на ЭЭГ являются отдельные кратковременные, но мощные всплески колебательной активности. Такие артефакты характеризуются широким частотным спектром, который может перекрывать характерные частотные диапазоны сонных веретен и 5-9 Гц колебаний, что в рамках предложенного нами метода вызывает кратковременный рост усредненной энергии вейвлетного преобразования $\omega_{1,2}(t)$ и приводит к ошибкам при диагностике. Типичный пример такой ошибки, ложного детектирования (т.е. ошибочного выделения осцилляторного паттерна на том участке сигнала ЭЭГ, где он отсутствует) проиллюстрирован на рисунке 2.1. Здесь представлен участок сигнала ЭЭГ с сонным веретеном и артефактом, а также усредненная энергия вейвлетного преобразования. Из рисунка 2.1 Б видно, что распределение усредненной энергии вейвлетного преобразования $\omega_2(t)$ для данного отрезка ЭЭГ имеет два максимума: один в области сонного веретена, а второй в области артефакта. Поскольку оба этих максимума превышают пороговое значение энергии $\omega_{2cr}$, то согласно критерию 2.2 оба события будут выделены на сигнале ЭЭГ как сонные веретена.

Для того, чтобы снизить вероятность ложного детектирования, в разработанный алгоритм был добавлен дополнительный пункт — значения энергий вейвлетного преобразования $\omega_1(t)$ и $\omega_2(t)$ дополнительно усредняются по

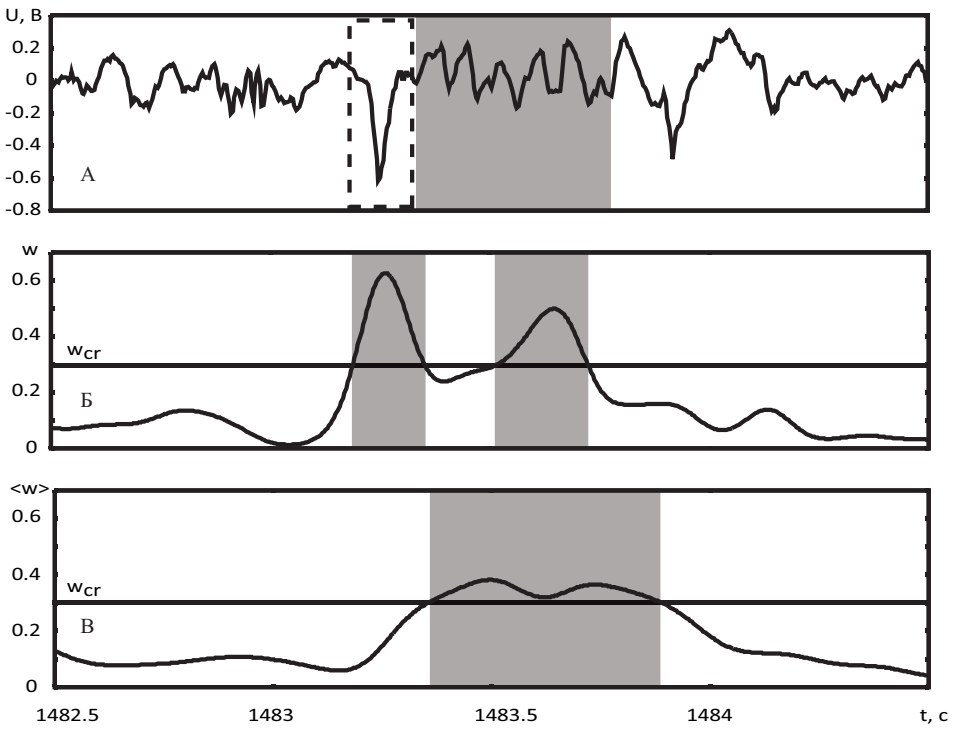


Рис. 2.1: Отрезок сигнала ЭЭГ (А) с сонным веретеном (выделено затененной рамкой) и артефактом, резким всплеском колебательной активности (выделен штриховой рамкой), а также энергия вейвлетного преобразования: $\omega_2(t)$, усредненная по характерному частотному диапазону $F_{s_2}$ в соответствии с п. 2 представленного алгоритма (Б), и $\langle\omega_2(t)\rangle$, дополнительно усредненная по характерному частотному диапазону $T$ (В). Прямой линией показан уровень порогового значения энергии $\omega_{2cr}$.

некоторому характерному интервалу времени $T$:

$$\langle \omega_{1,2}(t) \rangle = \frac{1}{T} \int_T |\omega_{1,2}(t)| dt \tag{2.4}$$

Как видно из рисунка 2.1 В распределение усредненной энергии $\langle \omega_2(t) \rangle$ более сглаженное и максимум вейвлетной энергии артефакта на нем значительно ниже, что позволяет уменьшить влияние артефакта на качество детектирование осцилляторных паттернов. Так, из рисунка 2.1 В очевидно, что в данном случае детектирование производится верно: сонное веретено выделяется, а артефакт пропускается. Однако следует отметить, что усреднение энергии по характерному временному интервалу $T$ уменьшает максимум энергии не только артефакта, но также и сонного веретена, что уменьшает разницу между средней энергией фоновой активности ЭЭГ и средней энергией сонных веретен. Это приводит к необходимости более тщательно подбирать пороговые значения энергии для детектирования $\omega_{1,2cr}$, но, в конечном счете, позволяет эффективно удалить ложные срабатывания за счет артефактов, при этом не снижая точность определения сонных веретен.

Во-вторых, большое влияние на качество детектирования осцилляторных паттернов оказывает сложная динамика частоты в течение сонных веретен, продемонстрированная в разделе 1.4. На рисунке 2.2 представлено типичное сонное веретено, главная частота которого меняется с течением времени, что приводит к неравномерному и изрезанному распределению усредненной энергии вейвлетного преобразования $\langle \omega_2(t) \rangle$ во времени. Как видно из рисунка 2.2 Б, такое распределение энергии значительно усложняет диагностику и может приводить к ошибкам детектирования (например, «дробление» одного сонного веретена на несколько).

Для того чтобы решить эту проблему и снизить вероятность ошибок детектирования, в алгоритм предложенного метода был добавлен внесены изменения в процедуру сравнения усредненной энергии вейвлетного преоб-

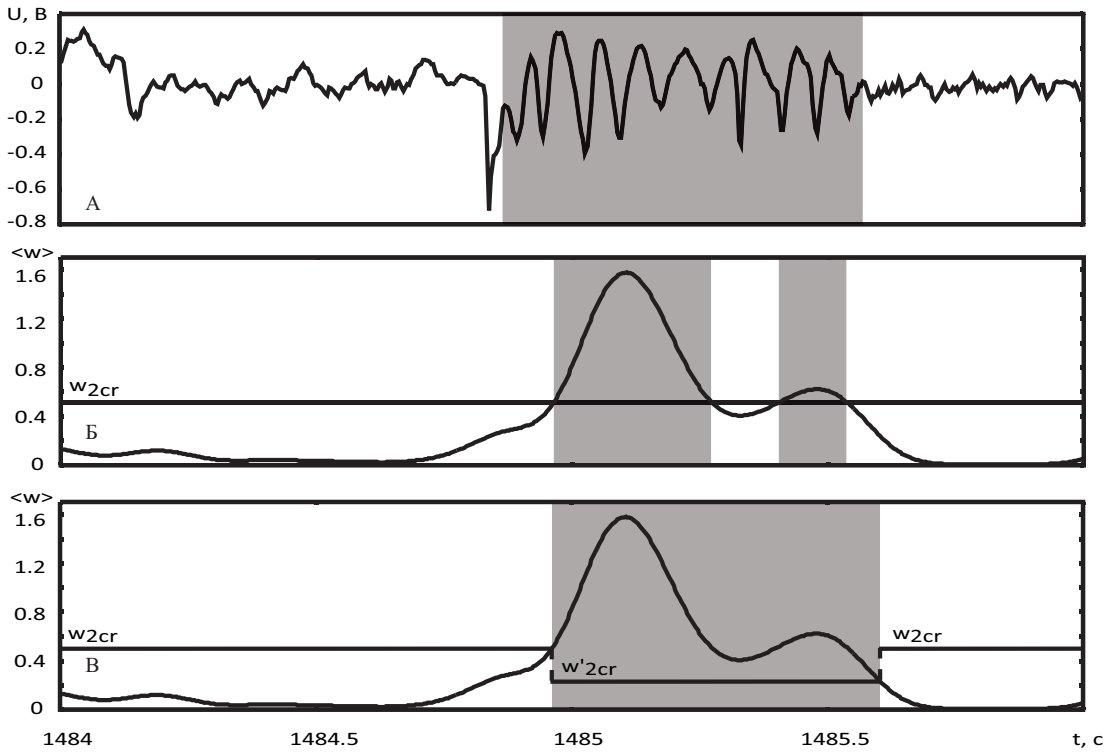


Рис. 2.2: Отрезок сигнала ЭЭГ (А) с сонным веретеном, имеющим сложную динамику частоты (выделено затененной рамкой), а также усредненная по характерному частотному диапазону $F_{s_2}$ и временному интервалу $T$ энергия вейвлетного преобразования $\langle\omega_2(t)\rangle$ (Б, В). Прямыми линиями показаны исходный $\omega_{2cr}$ и пониженный $\omega'_{2cr}$ уровни порогового значения энергии.

разования с пороговым значением. В оригинальном алгоритме данная процедура выглядела следующим образом: в каждый момент времени усредненная энергия вейвлетного преобразования $\langle\omega_{1,2}(t)\rangle$ сравнивалась с пороговым значением $\omega_{1,2cr}$, при превышении этого порогового значения в данный момент времени выделялся соответствующий паттерн и процедура повторялась для следующего момента времени в сигнале ЭЭГ. В новом варианте алгоритма было предложено ввести «плавающее» значение пороговой энергии, которое могло бы реагировать на изменения в распределении энергии вейвлетного преобразования и подстраиваться под них. Реализовано это было следующим образом: в каждый момент времени усредненная энергия вейвлетного преобразования $\langle\omega_{1,2}(t)\rangle$ сравнивается с пороговым значением $\omega_{1,2cr}$; если в какой-либо момент времени в одном из частотных диапазонов $F_{s_{1,2}}$ выполняется критерий 2.2 или 2.3 соответственно, то выделяется соответствующий осцилляторный паттерн (сонное веретено или 5-9 Гц колебание) и для всех последующих моментов времени пороговое значение энергии в соответствующем диапазоне понижается: $\omega'_{1,2cr} = \alpha * \omega_{1,2cr}$, при условии, что для этих моментов времени выполняется критерий 2.2 или 2.3 соответственно. Порогу детектирования возвращается первоначальное значение $\omega_{1,2cr}$ в том случае, если в какой-либо момент времени перестает выполняться один из критериев 2.2 и 2.3.

Как видно из рисунка 2.2 В введение «плавающего» значения пороговой энергии позволяет эффективно бороться с «дроблением» одного осцилляторного паттерна на несколько при детектировании. Очевидно, что своевременное понижение порога детектирования позволяет игнорировать большую изрезанность распределения энергии вейвлетного преобразования в течение сонного веретена. С другой стороны, при пониженном пороговом значении детектирование осцилляторных паттернов заканчивается немного позже, чем

должно, что приводит к небольшому «размыванию» границ выделенных осцилляторных паттернов, однако задача точного определения начала и конца паттернов обычно не ставится в нейрофизиологических исследованиях.

Таким образом, с учетом всех внесенных изменений модифицированный алгоритм метода для выделения сонных веретен и 5-9 Гц колебаний на сигналах ЭЭГ имеет следующий вид:

1. Применение непрерывного вейвлетного преобразования к исследуемому сигналу ЭЭГ и расчет мгновенной энергии $W(f_s, t)$.

2. Усреднение мгновенной энергии $W(f_s, t)$ по характерным частотным диапазонам $F_{s_1}$ и $F_{s_2}$; расчет усредненных по частоте энергий $\omega_1(t)$ и $\omega_2(t)$.

3. Усреднение энергий $\omega_1(t)$ и $\omega_2(t)$ по характерному временному интервалу $T$; расчет усредненных по времени энергий $\langle\omega_1(t)\rangle$ и $\langle\omega_2(t)\rangle$.

4. Проверка критериев регистрации осцилляторных паттернов 2.2 и 2.3; при выполнении одного из критериев регистрируется сонное веретено или 5-9 Гц колебание соответственно и пороговое значение в этом частотном диапазоне понижается: $\omega'_{1,2cr} = \alpha * \omega_{1,2cr}$.

5. При выполнении условия $\omega_{1,2}(t) < \omega_{1,2cr}$ детектирование паттерна прерывается, и порогу детектирование возвращается его исходное значение $\omega_{1,2cr}$.

На рисунке 2.3 представлена блок-схема, иллюстрирующая все шаги описанного алгоритма метода.

Для применения разработанного метода в исследовании реальных сигналов ЭЭГ было необходимо провести его предварительную настройку и подобрать оптимальные значения некоторых параметров. Во-первых, это основ-

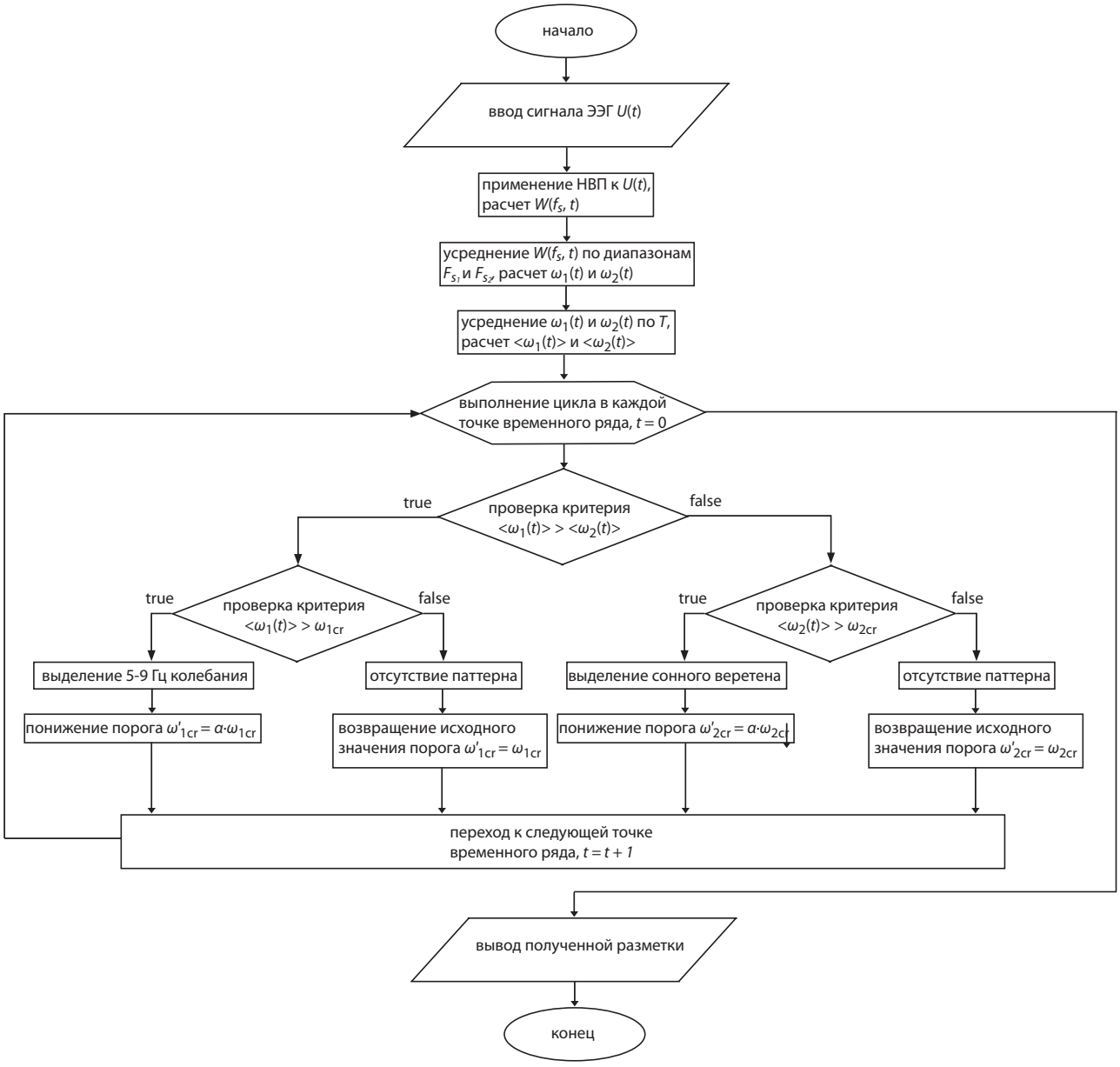


Рис. 2.3: Блок-схема алгоритма метода для выделения сонных веретен и 5-9 Гц колебаний на сигналах ЭЭГ на основе непрерывного вейвлетного преобразования.

ной параметр метода — пороговое значение энергии вейвлетного преобразования. Для его определения были проанализированы максимальные значения вейвлетной энергии, характерные для сонных веретен и 5-9 Гц колебаний, на шести 24-часовых записях ЭЭГ крыс линии WAG/Rij. В ходе экспериментальных исследований было обнаружено, что оптимальное значение для порога детектирования составляет порядка 30% от максимальной энергии вейвлетного преобразования, характерной для данного типа паттерна у конкретного экспериментального животного, т.е. $\omega_{1,2cr} = 0.3\omega_{1,2max}$. Как показал дальнейший анализ, такой выбор порога детектирования $\omega_{1,2cr}$ позволяет выделять максимальное число осцилляторных паттернов на сигнале ЭЭГ и свести к минимуму количество ложных детектирований и прочих ошибок. Результаты анализа вейвлетной энергии сигналов ЭЭГ и подбора оптимального порога детектирования представлены в таблице 2.1.

Во-вторых, еще одним важным параметром метода является характерный временной интервал $T$, по которому производится усреднение в п. 3 алгоритма. В ходе проведения исследований было обнаружено, что длительность характерного временного интервала (или оптимальная ширина окна усреднения) $T$, позволяющая значительно снизить максимум энергии артефактов и при этом сохранить значимую разницу между средней энергией фоновой активности и сонных веретен, соответствует средней продолжительности осцилляторных паттернов. Как показывает анализ, для сонных веретен и 5-9 Гц колебаний эта величина одинакова и составляет $T = 0.5$ с.

В-третьих, важным параметром также является величина $\alpha$, определяющая величину снижения «плавающего» порога детектирования в алгоритме. На основе анализа внутренней динамики частоты в течение сонных веретен, проведенного в разделе 1.4, а также анализа максимальных значений энергии $\omega_{1,2max}$ было показано, что понижение порога детектирования

должно составлять 60% ($\alpha = 0.4$). Как показали дальнейшие исследования с применением разработанного метода к экспериментальным записям ЭЭГ, такое значение параметра $\alpha$ позволяет нейтрализовать влияние сложной динамики частоты сонного веретена на качество детектирования в подавляющем большинстве случаев, при этом сохраняя высокую селективность метода для правильного детектирования конца осцилляторного паттерна на фоновой ЭЭГ.

Таблица 2.1: Параметры метода автоматической разметки сигналов ЭЭГ для пяти анализируемых крыс WAG/Rij

| Крыса № | 5-9 Гц колебания | | Сонные веретена | |
|---|---|---|---|---|
| | $\omega_{1max}$ | $\omega_{1cr}$ | $\omega_{2max}$ | $\omega_{2cr}$ |
| 1 | 0.21 | 0.072 | 0.2 | 0.076 |
| 2 | 0.41 | 0.115 | 0.28 | 0.071 |
| 3 | 0.43 | 0.132 | 0.37 | 0.124 |
| 4 | 0.27 | 0.09 | 0.24 | 0.08 |
| 5 | 0.24 | 0.088 | 0.19 | 0.078 |

Разработанный метод после настройки и подбора оптимальных параметров был использован для выделения осцилляторных паттернов на 24-часовых записях ЭЭГ пяти крыс WAG/Rij и получения автоматической разметки сонных веретен и 5-9 Гц колебаний. Пример работы метода представлен на рисунке 2.4, где приведен участок сигнала ЭЭГ с сонными веретенами и 5-9 Гц колебаниями, рассчитанная и усредненная энергия вейвлетного преобразования, а также автоматическая разметка сонных веретен и 5-9 Гц колебаний. Как видно из приведенного примера, осцилляторные паттерны на сигнале ЭЭГ были выделены верно, однако для проверки эффективности работы метода на длительных записях ЭЭГ автоматическая разметка метода сравнивалась с разметкой опытного эксперта-нейрофизиолога, сделанной

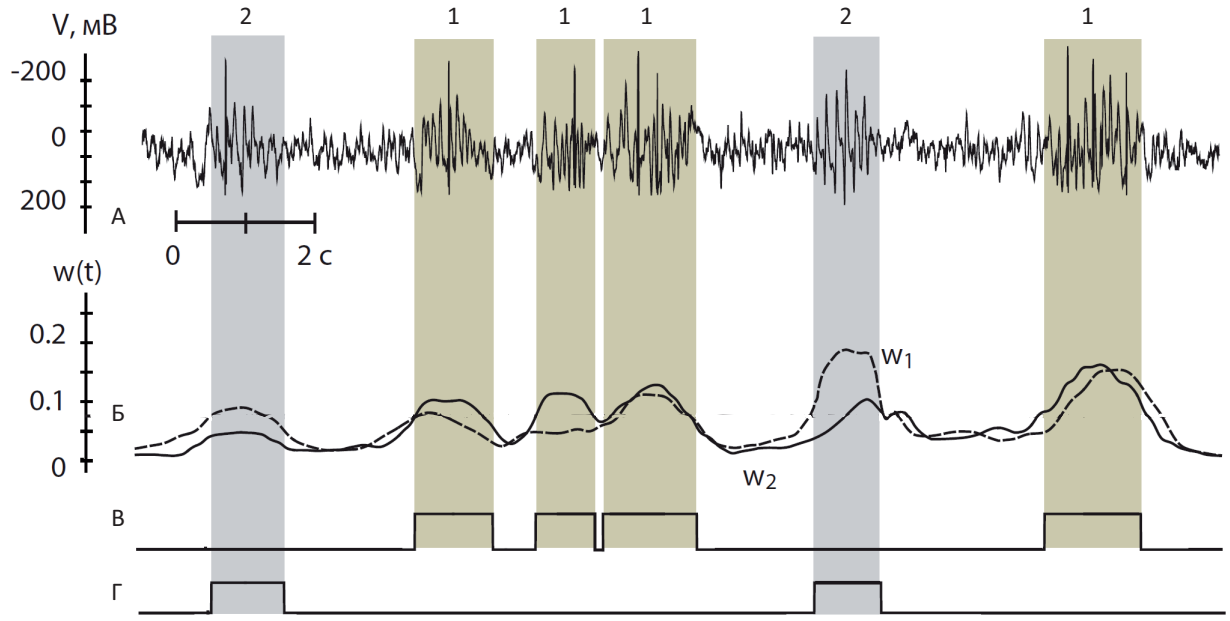


Рис. 2.4: Отрезок сигнала ЭЭГ (А) с сонными веретенами (2) и 5-9 Гц колебаниями (1), усредненные по характерным частотным диапазонам $F_{s_2}$ и временному интервалу $T$ энергии вейвлетного преобразования $\langle \omega_{1,2}(t) \rangle$ (Б), а также результат работы метода автоматической разметки: разметка сонных веретен (В) и 5-9 Гц колебаний (Г).

вручную для коротких (1 час) участков ЭЭГ. На основании собранной статистики по качеству распознавания сонных веретен и 5-9 Гц колебаний на сигналах ЭЭГ были проанализированы такие важные статистические характеристики как уровень значимости $\delta$ и мощность критерия $\beta$:

$$\delta = \frac{N_{TP}}{N_{TP} + N_{FN}} * 100\% \tag{2.5}$$

$$\beta = \frac{N_{TP}}{N_{TP} + N_{FP}} * 100\% \tag{2.6}$$

В уравнениях ( 2.5) и ( 2.6) $N_{TP}$ — число верно распознанных событий, т.е. число событий, распознанных как сонные веретена/5-9 Гц колебания как при помощи метода, так и в разметке эксперта; $N_{FP}$ — число ложно распознанных событий, т.е. тех событий, которые были автоматически выделены при помощи метода, но отсутствовали на разметке эксперта; $N_{FN}$ — число событий, пропущенных методом, но присутствующих на разметке эксперта. Уровень значимости $\delta$ позволяет оценить чувствительность метода, т.е. процент верно распознанных событий по отношению к общему числу событий данного типа на сигнале ЭЭГ; мощность критерия $\beta$ отражает процент событий, верно распознанных как сонные веретена/5-9 Гц колебания от общего числа событий, диагностированных методом как сонные веретена/5-9 Гц колебания. Как видно из таблицы 2.2, в которой представлены результаты статистического анализа, средний уровень значимости метода $\delta$ составил 80.3%, среднее значение критерия мощности $\beta$ равно 80.1%. Принимая во внимание большую вариабельность сонных веретен и 5-9 Гц колебаний, можно считать эффективность вейвлет-метода автоматического выделения осцилляторных паттернов на ЭЭГ достаточно высокой.

Таблица 2.2: Статистические характеристики вейвлет-метода автоматической разметки сигналов ЭЭГ для пяти крыс линии WAG/Rij

| Крыса № | $N_{TP}$ | $N_{FP}$ | $N_{FN}$ | $\delta, \%$ | $\beta, \%$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 24 | 9 | 6 | 80 | 72.7 |
| 2 | 19 | 5 | 7 | 73 | 79.2 |
| 3 | 25 | 7 | 4 | 86.2 | 78.1 |
| 4 | 18 | 3 | 7 | 72 | 85.7 |
| 5 | 28 | 5 | 3 | 90.3 | 84.9 |
| mean $\pm$ S.D. | | | | 80.3 $\pm$ 8 | 80.1 $\pm$ 5.3 |

## 2.3 Метод выделения характерных осцилляторных паттернов (сонных веретен) на сигналах электроэнцефалограмм, основанный на разложении сигнала по эмпирическим модам

Метод разложения сигнала по эмпирическим модам (преобразование Гильберта-Хуанга) [95] является еще одним современным методом анализа сложных сигналов различной природы. В разделе 1.5 разложение сигнала по эмпирическим модам было использовано для изучения частотно-временной структуры осцилляторных паттернов на ЭЭГ. В ходе исследования было обнаружено, что различные осцилляторные паттерны на ЭЭГ при разложении сигнала могут детектироваться в различных эмпирических модах. Например, сонные веретена содержатся в первой эмпирической моде сигнала ЭЭГ, в то время как большая часть других паттернов (в том числе и пик-волновые разряды) попадает в старшие эмпирические моды. В настоящем разделе эта особенность была использована для разработки нового метода автоматической диагностики сигналов ЭЭГ, основанного на разложении сигнала по эмпирическим модам. Суть метода заключается в том, что исследуемый сиг-

нал ЭЭГ раскладывается по эмпирическим модам, а затем рассчитывается энергия первой эмпирической моды как квадрат ее амплитуды.

$$E(t) = |x_1(t)|^2 \tag{2.7}$$

Алгоритм предложенного метода для выделения характерных осцилляторных паттернов на ЭЭГ имеет следующий вид:

1. Разложение исследуемого сигнала ЭЭГ по эмпирическим модам; расчет первой эмпирической моды.

2. Расчет энергии первой эмпирической моды $E(t)$.

3. Сравнение энергии первой эмпирической моды $E(t)$ с некоторым пороговым значением $E_{cr}$; при выполнении этого критерия регистрируется осцилляторный паттерн.

На рисунке 2.5 представлена блок-схема, иллюстрирующая все шаги описанного алгоритма метода.

Основным параметром данного метода является пороговое значение энергии сигнала (или порог детектирования), которое напрямую влияет на точность и чувствительность метода, как это было в описанном в разделе 2.2 вейвлет-методе. Для подбора оптимальных значений этого параметра разложение по эмпирическим модам применялось к небольшим отрезкам 24-часовых записей ЭЭГ пяти крыс WAG/Rij, использованных в разделе 2.2. Для этих отрезков ЭЭГ рассчитывалась и анализировалась энергия первой эмпирической моды. Следует отметить, что для метода, основанного на разложении по эмпирическим модам, подбор оптимального порога детектирования оказывается не таким критичным, как для вейвлет-метода. Выбор слишком высокого порогового значения энергии приведет к пропуску многих сонных веретен при анализе как в вейвлет-методе, так и в методе на основе

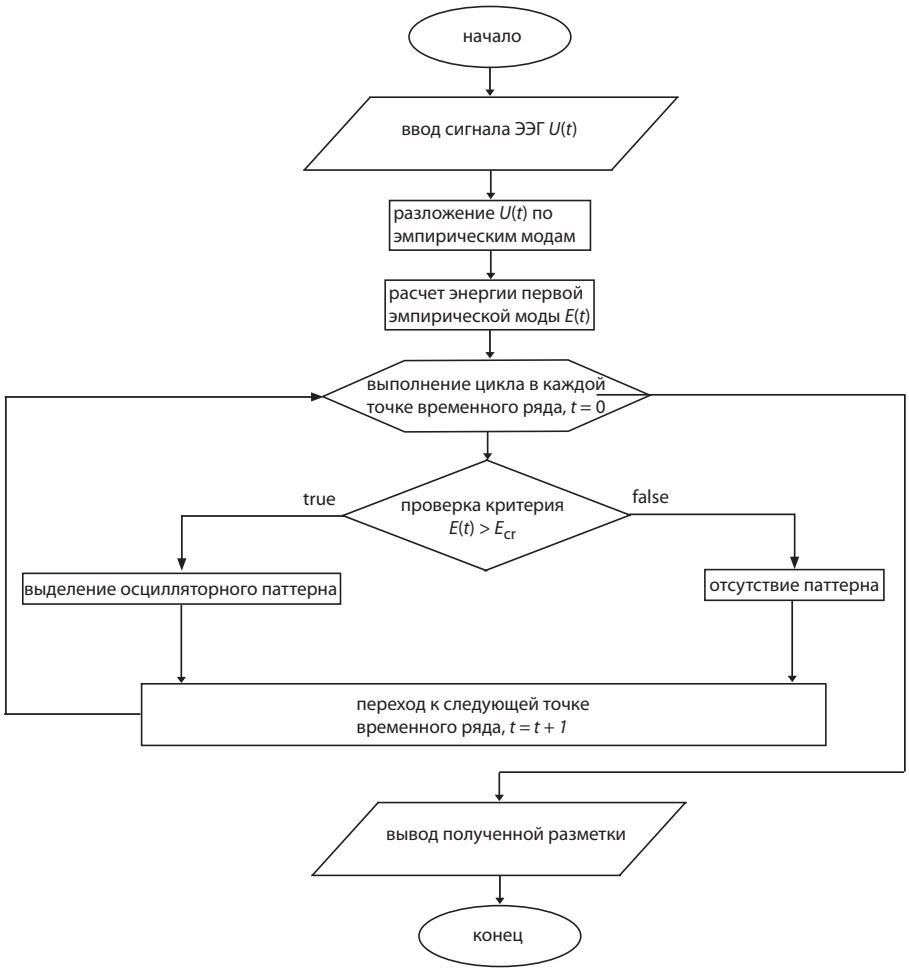


Рис. 2.5: Блок-схема алгоритма метода для выделения осцилляторных паттернов на сигналах ЭЭГ на основе разложения по эмпирическим модам.

эмпирических мод. Выбор слишком низкого порога нежелателен только в вейвлет-методе, поскольку в исходном сигнале ЭЭГ присутствуют различные артефакты и низкий порог детектирования может привести к ложному детектированию. Однако в методе на основе эмпирических мод используется не исходный сигнал ЭЭГ, а его первая эмпирическая мода, которая содержит в основном лишь сонные веретена и фоновую ЭЭГ-активность с низкой энергией, поэтому в данном случае можно выбрать достаточно низкое пороговое значение энергии, в результате чего порог детектирования составил 20% от максимальной энергии для сонных веретен на первой эмпирической моде.

Предложенный метод был протестирован на 24-часовых записях ЭЭГ пяти крыс линии WAG/Rij, в результате чего была получена автоматическая разметка для сонных веретен. Пример работы метода представлен на рисунке 2.6, где приведен участок сигнала ЭЭГ с сонными веретенами, рассчитанная для него первая эмпирическая мода и ее энергия, а также автоматическая разметка сонных веретен. Как видно из рисунка, сонные веретна на сигнале ЭЭГ в данном случае были выделены верно. Для проверки эффективности работы метода был проведен статистический анализ и рассмотрены статистические характеристики: уровень значимости $\delta$ и мощность критерия $\beta$, как это было сделано в разделе 2.2 для вейвлет-метода. Результаты такого анализа показаны в таблице 2.3, откуда видно, что средний уровень значимости метода $\delta$ составил 74.3%, а среднее значение критерия мощности $\beta$ — 80%. Учитывая простоту предложенного алгоритма, такие показатели можно считать удовлетворительными, что делает данный метод автоматической разметки ЭЭГ подходящим, например, для предварительного анализа сигналов ЭЭГ.

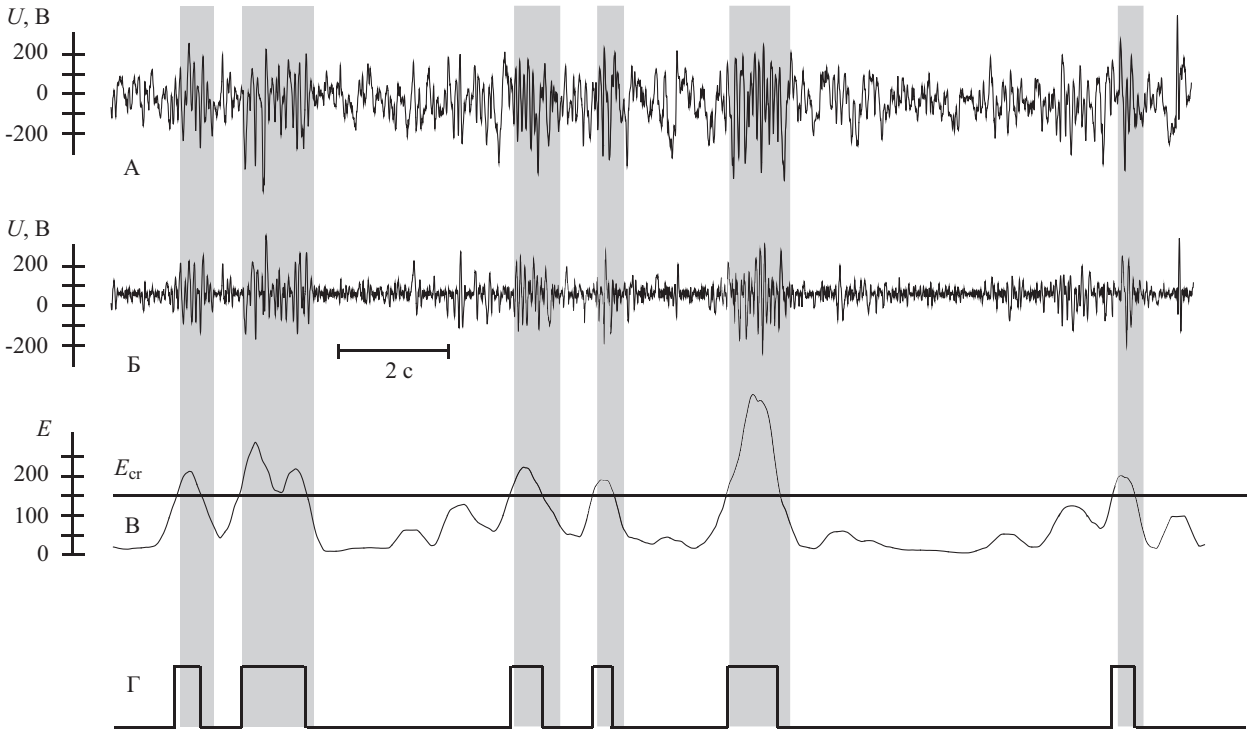


Рис. 2.6: Отрезок сигнала ЭЭГ (А) с сонными веретенами (выделены затененными рамками), рассчитанная для него первая эмпирическая мода (Б), энергия первой эмпирической моды (В), а также результат работы метода — автоматическая разметка сонных веретен (Г).

Таблица 2.3: Статистические характеристики метода автоматической разметки сигналов ЭЭГ на основе разложения по эмпирическим модам

| Крыса № | $N_{TP}$ | $N_{FP}$ | $N_{FN}$ | $\delta, \%$ | $\beta, \%$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 25 | 9 | 5 | 83.3 | 73.5 |
| 2 | 17 | 12 | 10 | 62.9 | 58.6 |
| 3 | 18 | 2 | 6 | 75 | 90 |
| 4 | 17 | 2 | 6 | 73.9 | 89.5 |
| 5 | 23 | 3 | 7 | 76.6 | 88.5 |
| mean $\pm$ S.D. | | | | 74.3 $\pm$ 7.4 | 80 $\pm$ 13.8 |

## 2.4 Комбинированный метод выделения характерных осцилляторных паттернов (сонных веретен) на сигналах электроэнцефалограмм

В ходе проведения исследований в рамках диссертации были разработаны два метода автоматической разметки сигналов ЭЭГ — на основе непрерывного вейвлетного преобразования и разложения сигнала по эмпирическим модам. Алгоритмы предложенных методов, а также результаты их работы были подробно описаны в разделах 2.2 и 2.3. По данным, приведенным в таблицах 2.2 и 2.3, можно сравнить эффективность обоих методов. Так, при равных значения мощности $\beta$ (80.1 и 80% соответственно) уровень значимости $\delta$ у подхода, основанного на вейвлет-методе, оказывается выше (80.3 против 74.3%). Это означает, что если исследовать один и тот же сигнал ЭЭГ этими двумя разными методами, то количество ошибочно распознанных осцилляторных паттернов у обоих методов будет одинаковым, однако процент верно распознанных паттернов у вейвлет-метода будет выше. Такое различие в точности можно объяснить тем, что у метода, основанного на непрерывном вейвлетном преобразовании, более сложный алгоритм, включающий в себя

шаги с дополнительным усреднением вейвлетной энергии по времени и более сложным критерием выделения осцилляторных паттернов. Более того, непрерывное вейвлетное преобразование имеет более высокое частотно-временное разрешение, чем метод разложения по эмпирическим модам, что в случае выделения осцилляторных паттернов на сигналах ЭЭГ оказывается крайне важным [5].

Для повышения качества автоматического анализа ЭЭГ в ходе проведения исследований был предложен метод, объединяющий оба разработанных метода в единую систему для выделения характерных осцилляторных паттернов на ЭЭГ, в которой метод на основе разложения по эмпирическим модам выполняет роль предварительной фильтрации сигналов ЭЭГ, а далее производится детектирование паттернов с помощью вейвлет-метода. Алгоритм комбинированного метода выглядит следующим образом:

1. Разложение исследуемого сигнала ЭЭГ по эмпирическим модам; расчет первой эмпирической моды.

2. Применение непрерывного вейвлетного преобразования к первой эмпирической моде исследуемого сигнала и расчет ее мгновенной энергии $W(f_s, t)$.

3. Усреднение мгновенной энергии первой эмпирической моды $W(f_s, t)$ по характерному частотному диапазону сонных веретен $F_{s_2}$; расчет усредненной по частоте энергии $\omega_2(t)$.

4. Усреднение энергии $\omega_2(t)$ по характерному временному интервалу $T$; расчет усредненной по времени энергии $\langle\omega_2(t)\rangle$.

5. Проверка критерия регистрации сонных веретен 2.2; при выполнении критерия регистрируется сонное веретено и пороговое значение в его частотном диапазоне понижается: $\omega'_{2cr} = \alpha * \omega_{2cr}$.

6. При выполнении условия $\omega_2(t) < \omega_{2cr}$ детектирование сонного веретена прерывается, и порогу детектирование возвращается его исходное значение $\omega_{2cr}$.

На рисунке 2.7 представлена блок-схема, иллюстрирующая все шаги описанного алгоритма метода.

Разработанный комбинированный метод был протестирован на 24-часовых записях ЭЭГ пяти крыс линии WAG/Rij, которые рассматривались ранее в разделах 2.2 и 2.3. Пример работы метода представлен на рисунке 2.8 на примере небольшого отрезка ЭЭГ с сонными веретенами, для которого рассчитана первая эмпирическая мода, а также на ее основе усредненная энергия вейвлетного преобразования; результат работы метода представлен в виде автоматической разметки сонных веретена на сигнале ЭЭГ. Для исследования эффективности предложенного комбинированного метода были рассмотрены его статистические характеристики: уровень значимости $\delta$ и мощность критерия $\beta$, которые вместе с другими результатами статистического анализа представлены в таблице 2.4. Как видно из таблицы, уровень значимости $\delta$ комбинированного метода составляет 84.5%, а мощность критерия $\beta$ — 91.1%, что значительно превышает характеристики оригинальных методов. Такую эффективность комбинированного метода можно объяснить успешным сочетанием высокой способности к фильтрации метода на основе разложения по эмпирическим модам и хорошим частотно-временным разрешением вейвлет-метода.

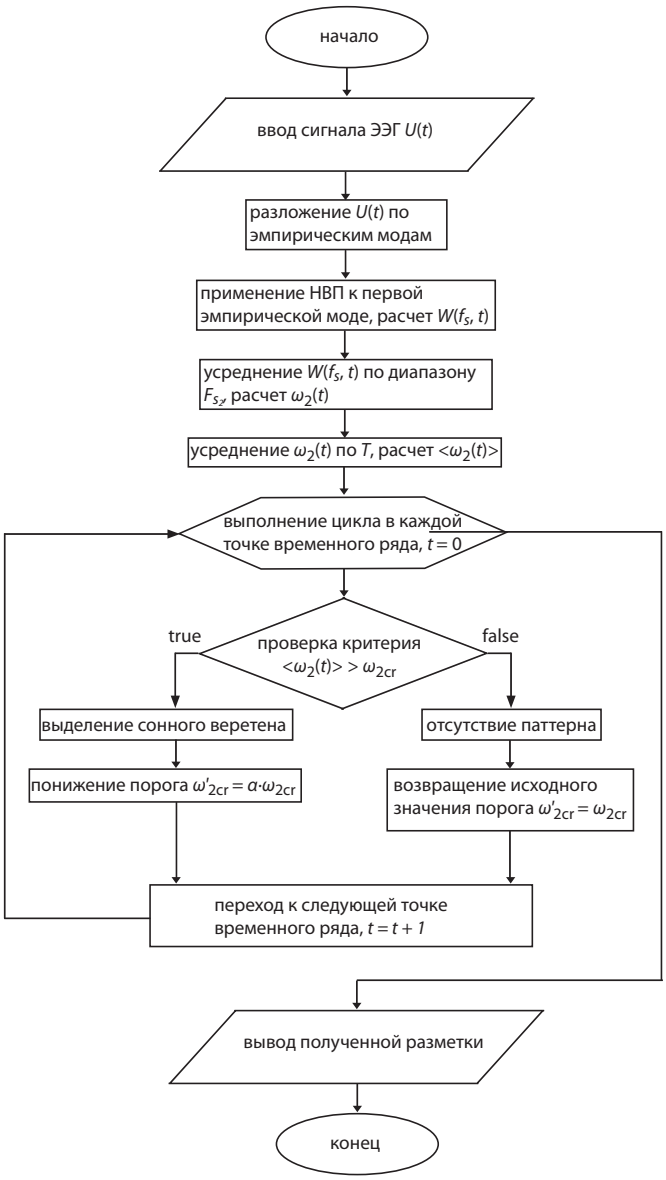


Рис. 2.7: Блок-схема алгоритма комбинированного метода для выделения осцилляторных паттернов на сигналах ЭЭГ.

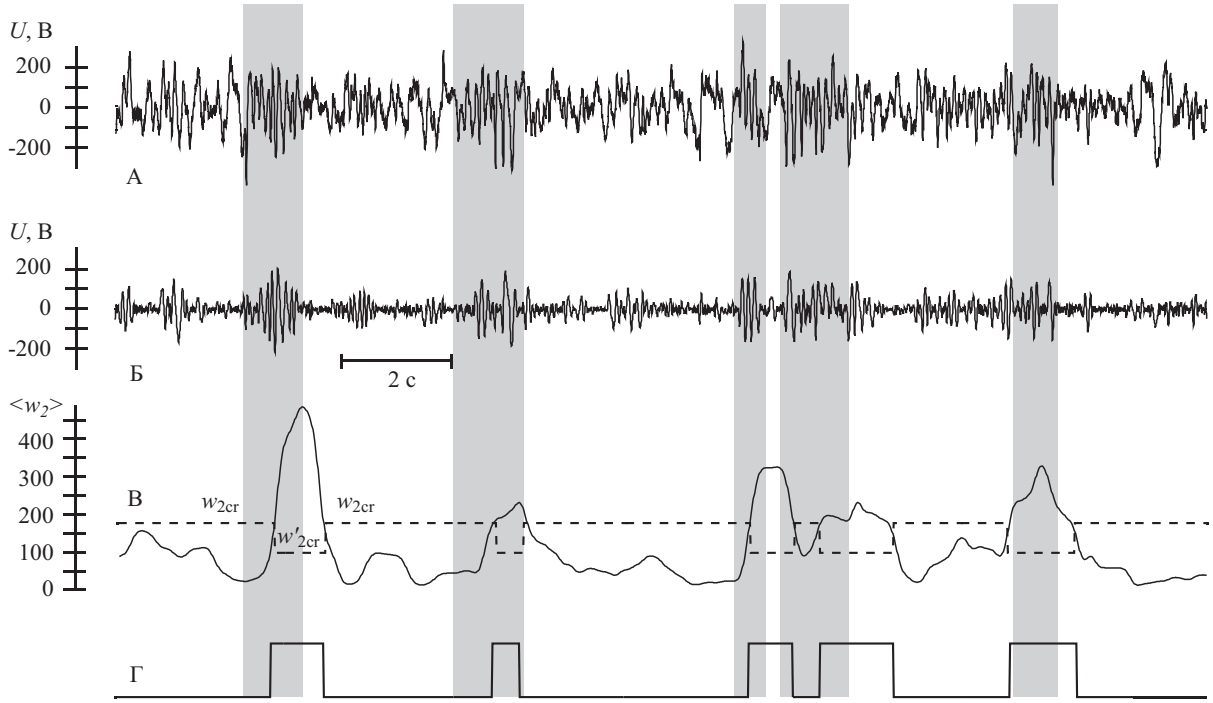


Рис. 2.8: Отрезок сигнала ЭЭГ (А) с сонными веретенами (выделены затененными рамками), рассчитанная для него первая эмпирическая мода (Б), усредненная энергия вейвлетного преобразования для первой эмпирической моды (В), а также результат работы метода — автоматическая разметка сонных веретен (Г).

Таблица 2.4: Статистические характеристики комбинированного метода автоматической разметки сигналов ЭЭГ

| Крыса № | $N_{TP}$ | $N_{FP}$ | $N_{FN}$ | $\delta, \%$ | $\beta, \%$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 20 | 6 | 5 | 80 | 76.9 |
| 2 | 25 | 5 | 3 | 89.3 | 83.3 |
| 3 | 25 | 0 | 4 | 86.2 | 100 |
| 4 | 20 | 1 | 6 | 76.9 | 95.2 |
| 5 | 27 | 0 | 3 | 90 | 100 |
| mean $\pm$ S.D. | | | | 84.5 $\pm$ 5.8 | 91.1 $\pm$ 10.5 |

## 2.5 Программы для ЭВМ для автоматического детектирования характерных осцилляторных паттернов на сигналах электроэнцефалограмм

Разработанные в настоящей главе диссертации методы для автоматического анализа сигналов ЭЭГ были реализованы в виде программ для ЭВМ. В качестве языка программирования для реализации представленных алгоритмов был выбран Python. Такой выбор объясняется тем, что Python является свободно распространяемым высокоуровневым языком программирования, ориентированным на повышение производительности и читаемость кода. Python характеризуется минималистичным синтаксисом, но в то же время обладает множеством полезных функций благодаря стандартной библиотеке и загружаемым модулям.

Программы для ЭВМ были разработаны в полном соответствии с алгоритмами методов, представленными в разделах 2.2, 2.3 и 2.4. Была проведена апробация данных программ на записях экспериментальных сигналов ЭЭГ, а также проведена их отладка для устранения мелких ошибок в программном коде. Разработка и выполнение представленных программ для ЭВМ выполнялось на ноутбуке ASUS с характеристиками: процессор Intel(R) Core(TM)

i7-4710HQ CPU 2.50 GHz, 12 Гб ОЗУ с установленной ОС Windows 8.1 (64-разрядная). Примеры с временем расчета для временным рядов ЭЭГ различной длительности представлены в таблицах 2.5 и 2.6.

Было обнаружено, что когда речь заходит о реализации разработанных алгоритмов в виде программ для ЭВМ, вейвлет-метод оказывается весьма требовательным к ресурсам ЭВМ и характеризуется большими затратами машинного времени [61]. Действительно, процедура непрерывного вейвлетного преобразования сложнее разложения сигнала по эмпирическим модам, к тому же, в вейвлет-методе также присутствуют процедуры усреднения энергии вейвлетного преобразования по характерному частотному диапазону и временному интервалу. Кроме того, для реализации данного метода не требуется экспериментальное определение таких параметров как характерный частотный диапазон $F_s$ и характерный временной интервал $T$, что экономит время, требующееся в вейвлет-методе на предварительный анализ исследуемого сигнала ЭЭГ. Алгоритм метода на основе разложения сигнала по эмпирическим модам оказывается сравнительно проще при реализации в виде программы для ЭВМ и требует значительно меньше времени для произведения расчетов.

В таблице 2.5 представлена зависимость времени $t$, затрачиваемого на анализ временного ряда, от длительности $T$ этого временного ряда для методов автоматической разметки сигналов ЭЭГ на основе непрерывного вейвлетного преобразования и разложения по эмпирическим модам. В качестве тестовых были рассмотрены несколько временных рядов экспериментальных сигналов ЭЭГ длительностью 200, 400, 600, 800 и 1000 с с временным разрешением 400 точек на секунду. Из таблицы видно, что представленная зависимость близка к линейной для обоих методов, однако очевидно, что временные затраты вейвлет-метода значительно выше (например, 89.3 с для вейвлет-

метода и 5.4 с для метода на основе эмпирических мод для самого короткого временного ряда — 200 с).

Таблица 2.5: Зависимость затрат машинного времени от продолжительности исследуемых временных рядов для методов автоматической разметки сигналов ЭЭГ на основе непрерывного вейвлетного преобразования и разложения по эмпирическим модам

| T, с | t, с | |
|---|---|---|
| | Вейвлет-метод | Метод эмпирических мод |
| 200 | 89.3 | 5.4 |
| 400 | 182.7 | 10.2 |
| 600 | 275.6 | 14.6 |
| 800 | 374.3 | 20.3 |
| 1000 | 461.8 | 25.2 |

Таким образом, метод выделения паттернов на основе непрерывного вейвлетного преобразования характеризуется высокой точностью и большими затратами машинного времени, что делает его подходящим для масштабных исследований заранее записанных сигналов ЭЭГ, когда необходимо провести детальный частотно-временной анализ структуры осцилляторных паттернов. Метод на основе разложения по эмпирическим модам, напротив, характеризуется более низкой точностью, но также и сравнительно малыми затратами машинного времени, что позволяет ему найти применение в ситуациях, когда максимальная точность не требуется, и на первое место выходит скорость выполнения расчетов, например, при предварительной обработке или фильтрации сигналов ЭЭГ.

В таблице 2.6 представлена зависимость времени $t$, затрачиваемого на анализ временного ряда, от длительности $T$ этого временного ряда для комбинированного метода автоматической разметки сигналов ЭЭГ. Очевидно, что затраты машинного времени у комбинированного метода практически не

превышают затрат исходного вейвлет-метода (например, 93.0 с для комбинированного метода и 89.3 с для вейвлет-метода для самого короткого временного ряда — 200 с), но более высокие характеристики делают комбинированный метод лучшим из всех предложенных для детального анализа сигналов ЭЭГ. С помощью данного метода был произведен анализ и автоматическая разметка всех 24-часовых записей крыс линии WAG/Rij, в дальнейшем эта разметка была использована для анализа динамических свойств появления различных осцилляторных паттернов на сигнале ЭЭГ.

Таблица 2.6: Зависимость затрат машинного времени от продолжительности исследуемых временных рядов для комбинированного метода автоматической разметки сигналов ЭЭГ

| T, с | t, с |
|---|---|
| 200 | 93.0 |
| 400 | 190.6 |
| 600 | 287.3 |
| 800 | 391.0 |
| 1000 | 482.6 |

По результатам работ в настоящей диссертации были разработаны и зарегистрированы 4 программы для ЭВМ, что подтверждается соответствующими Свидетельствами о государственной регистрации программ для ЭВМ [80–83].

## 2.6 Выводы к главе 2

В результате проведения исследований в рамках главы 2 настоящей диссертации были получены следующие результаты:

1. Разработан алгоритм метода для выделения характерных осцилляторных паттернов на сигналах ЭЭГ, основанный на использовании непре-

рывного вейвлетного преобразования. Для данного метода были подобраны оптимальные параметры, обеспечивающие наиболее эффективную работу. Эффективность метода была проверена на экспериментальных записях сигналов ЭЭГ, были проанализированы статистические характеристики метода и показана его высокая точность. Также была отмечена сравнительная сложность предложенного алгоритма и большие затраты ресурсов ЭВМ при реализации алгоритма в виде программы.

2. Разработан алгоритм метода для выделения характерных осцилляторных паттернов на сигналах ЭЭГ на основе разложения сигнала по эмпирическим модам. Эффективность метода была проверена на экспериментальных записях сигналов ЭЭГ, были проанализированы статистические характеристики метода и показана его средняя точность. Также была отмечена относительная простота алгоритма данного метода для реализации в виде программы для ЭВМ и отстуствие необходимости проводить предварительный анализ исследуемого сигнала ЭЭГ.

3. Проведено сравнение основных особенностей разработанных методов. Было показано, что вейвлет-метод обладает более высокой точностью, но также требует больше ресурсов, включая необходимость предварительного анализа сигнала ЭЭГ, что делает его подходящим для детального анализа заранее записанных сигналов ЭЭГ. Также было показано, что метод на основе разложения сигнала по эмпирическим модам обладает сравнительно меньшей точностью и значительно меньшими требованиями к ресурсам ЭВМ и времени проведения расчетов, что позволяет применять его при экспресс-анализе сигналов ЭЭГ.

4. Предложен алгоритм комбинированного метода для выделения характерных осцилляторных паттернов на сигналах ЭЭГ, основанный на

вейвлет-методе и методе с разложением сигнала по эмпирическим модам. Эффективность метода была проверена на экспериментальных записях сигналов ЭЭГ, были проанализированы статистические характеристики метода и показана самая высокая точность среди методов, предложенных в рамках диссертации. Комбинированный метод был использован для анализа сигналов ЭЭГ и создания автоматической разметки характерных осцилляторных паттернов, которая была в дальнейшем использована в главе 3.

# Глава 3

## Результаты автоматического анализа электроэнцефалограмм [64, 65]

## 3.1 Создание системы автоматической разметки электроэнцефалограмм

Создание системы автоматической диагностики и выделения осцилляторных паттернов на сигнале ЭЭГ с высокими уровнями точности и специфичности, является одной из важных задач современной нейронауки в целях изучения как патологической активности головного мозга, так и когнитивных процессов, например, при создании интерфейса «мозг-компьютер». В частности, как уже упоминалось ранее в разделе 2.1, автоматическая разметка сигнала ЭЭГ находит применение в исследованиях, связанных с анализом внутренней частотно-временной структуры осцилляторных паттернов. Методы, используемые для исследования частотно-временных свойств осцилляторных паттернов, являются, в основном, статистическими и требуют для анализа наличия достаточно большой выборки данных, т.е. большого количества выделенных на сигнале ЭЭГ паттернов. В главе 2 настоящей диссертации были разработаны и апробированы новые методы для автоматического анализа эпилептических ЭЭГ, основанные на вейвлетном анализе и методе эмпирических мод. Высокая эффективность данных методов была продемонстри-

рована на примере анализа сигналов ЭЭГ крыс линии WAG/Rij с генетической предрасположенностью к абсанс-эпилепсии, что позволило использовать разработанные методы для осуществления автоматической разметки долговременных (24-часовых) записей эпилептической ЭЭГ пяти крыс WAG/Rij, использованных ранее для проведения анализа в главах 1 и 2. Полученная разметка была успешно применена в разделе 1.4 для сбора статистики при определении основных характеристик сонных веретен, 5-9 Гц колебаний и пик-волновых разрядов.

Кроме того, высокоточная автоматическая разметка сигналов ЭЭГ может найти применение в клинической практике [98]. Предложенные в главе 2 методы автоматического анализа сигналов ЭЭГ направлены на работу с заранее записанными временными рядами ЭЭГ, однако эти же методы с помощью небольших изменений в их алгоритмах могут быть приспособлены для автоматической диагностики осцилляторных паттернов на ЭЭГ в режиме реального времени. Запись ЭЭГ, совмещенная с автоматическим выделением характерных осцилляторных паттернов, представляет интерес с точки зрения интерактивного наблюдения за сложными и долговременными процессами, происходящими в нейронных сетях головного мозга. К таким процессам можно отнести как те или иные когнитивные процессы, так и различные патологии, например, абсанс-эпилепсию, рассматриваемую в рамках настоящей диссертационной работы. В случае абсанс-эпилепсии важным представляется автоматическое выделение в режиме реального времени различных осцилляторных паттернов, не только собственно маркеров абсанс-эпилепсии — пик-волновых разрядов — но также и других паттернов, связанных с активностью таламо-кортикальной нейронной сети, присутствие которых на ЭЭГ может дать информацию об установлении синхронных режимов в таламо-кортикальной сети и служить предпосылкой к формированию полноценного

эпилептического приступа. Также мониторинг ЭЭГ, совмещенный с разметкой в режиме реального времени, может быть актуальным при изучении когнитивной деятельности, в том числе с прикладной точки зрения — при разработке интерфейса «мозг-компьютер» [99, 100], когда диагностируется характерный осцилляторный паттерн на ЭЭГ, соответствующий мысленному намерению, расшифровывается его значение, а затем дается команда устройству на выполнение того или иного действия.

Наконец, создание автоматической разметки сигналов ЭЭГ находит применение в фундаментальной области исследований — при изучении динамических закономерностей появления различных осцилляторных паттернов на сигнале ЭЭГ. Поскольку большинство осцилляторных паттернов на ЭЭГ являются результатом активности той или иной нейронной подсети головного мозга [101], информация о закономерностях появления паттернов на ЭЭГ может помочь в исследовании процессов самоорганизации, в частности в установлении различных синхронных режимов, которые имеют место в нейронных сетях головного мозга. Особенно актуально это оказывается для различных патологий центральной нервной системы, в том числе для абсанс-эпилепсии, исследованию которой в рамках настоящей диссертационной работы уделено особое внимание. Известно, что биомаркеры абсанс-эпилепсии на ЭЭГ, пик-волновые разряды, являются результатом установления гиперсинхронного режима в таламо-кортикальной нейронной сети [2], которая также способна порождать неэпилептические паттерны — сонные веретена. Кроме того, помимо пик-волновых разрядов и сонных веретен на ЭЭГ обычно присутствуют так называемые 5-9 Гц колебания, которые, судя по всему, не обусловлены активностью таламо-кортикальной сети, но имеют сходные с сонными веретенами частотно-временные параметры [1]. Вопрос о взаимосвязи эпилепсии, пик-волновых разрядов, сонных веретен и 5-9 Гц колеба-

ний уже обсуждался в рамках диссертации в главе 2, однако более глубокое изучение данных осцилляторных паттернов, а именно исследование и сравнение динамических закономерностей их появления на сигнале ЭЭГ, может помочь продвинуться в понимании фундаментальных механизмов формирования эпилепсии и функционирования мозга в целом.

## 3.2 Анализ динамических свойств появления характерных осцилляторных паттернов на электроэнцефалограммах

### 3.2.1 Статистический анализ характерных осцилляторных паттернов на эпилептических электроэнцефалограммах

В рамках настоящей диссертации для изучения закономерностей появления характерных осцилляторных паттернов на сигнале ЭЭГ был применен статистический анализ. Для этого были использованы данные автоматической разметки, полученные для сонных веретен, пик-волновых разрядов и 5-9 Гц колебаний при помощи методов, основанных на вейвлетном анализе, разработанных и описанных в главе 2. Автоматическому анализу подвергались 24-часовые записи ЭЭГ пяти крыс линии WAG/Rij. Каждый вид осцилляторных паттернов регистрировался отдельно и независимо от других, в результате чего были получены три различные автоматические разметки для каждого сигнала ЭЭГ: для сонных веретен, пик-волновых разрядов и 5-9 Гц колебаний. Необходимость такого разделения осцилляторных паттернов при анализе продиктована предположением, что разные характерные осцилляторные паттерны на ЭЭГ являются результатом активности различных нейронных сетей головного мозга или, по крайней мере, результатом различных режимов работы одной и той же нейронной сети [15].

Как уже было упомянуто в разделе 3.1, статистический анализ автоматической разметки некоторых осцилляторных паттернов на ЭЭГ может помочь в исследовании режимов работы нейронных сетей головного мозга, порождающих данные осцилляторные паттерны. Предполагается, что эпилептические пик-волновые разряды являются результатом гиперсинхронизации нейронов в таламо-кортикальной сети [2], образование сонных веретен и 5-9 Гц колебаний также, судя по всему, связано с установлением синхронных режимов [102]. Таким образом, данные паттерны на сигнале ЭЭГ могут быть рассмотрены как короткие периоды синхронизации, разделенные длительными периодами несинхронной активности — фоновая ЭЭГ, различные артефакты, т.е. наблюдается так называемая перемежаемость [103–105]. Перемежаемость встречается в самых различных нелинейных колебательных системах, таких, например, как нейронная сеть головного мозга, и заключается в непереодическом переключении системы между так называемыми ламинарными и турбулентными фазами [106–108]. В случае с сигналом ЭЭГ ламинарная фаза представлена в виде длительных периодов несинхронной фоновой активности, в то время как характерные осцилляторные паттерны представляют собой фазу гиперсинхронизации таламо-кортикальной сети головного мозга.

Для изучения закономерностей появления характерных осцилляторных паттернов на сигналах ЭЭГ был проведен статистический анализ временных интервалов (длительностей ламинарных фаз) $l$, $m$, $s$ между последовательными событиями на ЭЭГ (сонными веретенами, пик-волновыми разрядами и 5-9 Гц колебаниями соответственно). На рисунке 3.1 представлен пример выделения временных интервалов между последовательными событиями на ЭЭГ. Рисунок включает: отрезки ЭЭГ, содержащие сонные веретена (А), 5-9 Гц осцилляции (Б) и пик-волновые разряды (В), а также приведена

автоматическая разметка для них и отмечены временные интервалы $l$, $m$, $s$ между последовательными событиями.

Для анализа динамики появления осцилляторных паттернов на ЭЭГ были построены статистические распределения временных интервалов (длительностей ламинарных фаз) $N(l)$, $N(m)$, $N(s)$ для сонных веретен, 5-9 Гц колебаний и пик-волновых разрядов соответственно. На рисунке 3.2 представлены типичные гистограммы $N(l)$, $N(m)$, $N(s)$ для длительностей ламинарных фаз $l$, $m$, $s$ между сонными веретенами (А), 5-9 Гц колебаниями (Б) и пик-волновыми разрядами (В). В дальнейшем для изучения режимов, устанавливающихся в нейронной колебательной сети головного мозга, полученные распределения $N(l)$, $N(m)$, $N(s)$ тестировались на соответствие степенному закону $N(l) = \beta l^{\alpha}$. В данном случае важную роль играет значение показателя $\alpha$, поскольку некоторые специфические значения $\alpha$ соответствуют наличию в системе режима перемежаемости, а также позволяют определить тип этой перемежаемости [109, 110].

Одним из таких возможных динамических режимов является on-off перемежаемость [110]. On-off перемежаемость может возникать в динамических системах, в которых управляющий параметр является случайной либо хаотически меняющейся величиной. Динамика такой системы состоит из длительных периодов регулярного движения, прерывающихся быстрыми и короткими всплесками активности. Например, on-off перемежаемость наблюдается в системе из двух взаимодействующих идентичных хаотических подсистем. В данном случае установление и разрушение режима полной синхронизации хаоса происходит через так называемую бифуркацию прорыва, которая обычно сопровождается явлением on-off перемежаемости. Исследования показывают, что распределение длительностей ламинарных фаз для on-off перемежаемости подчиняется степенному закону с показателем $\alpha = -3/2$: $N(l) \sim l^{-3/2}$.

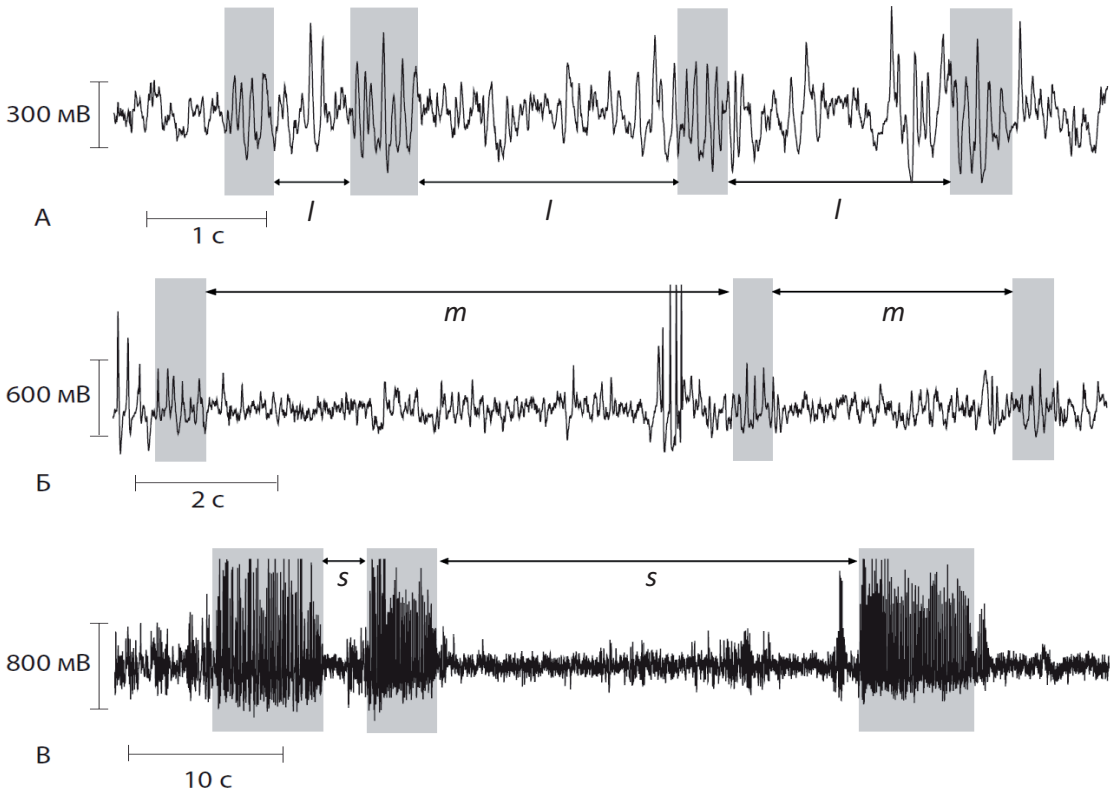


Рис. 3.1: Пример разметки ЭЭГ и выделения временных интервалов между последовательными событиями на сигнале ЭЭГ для сонных веретен (А), 5-9 Гц осцилляций (Б) и пик-волновых разрядов (В).

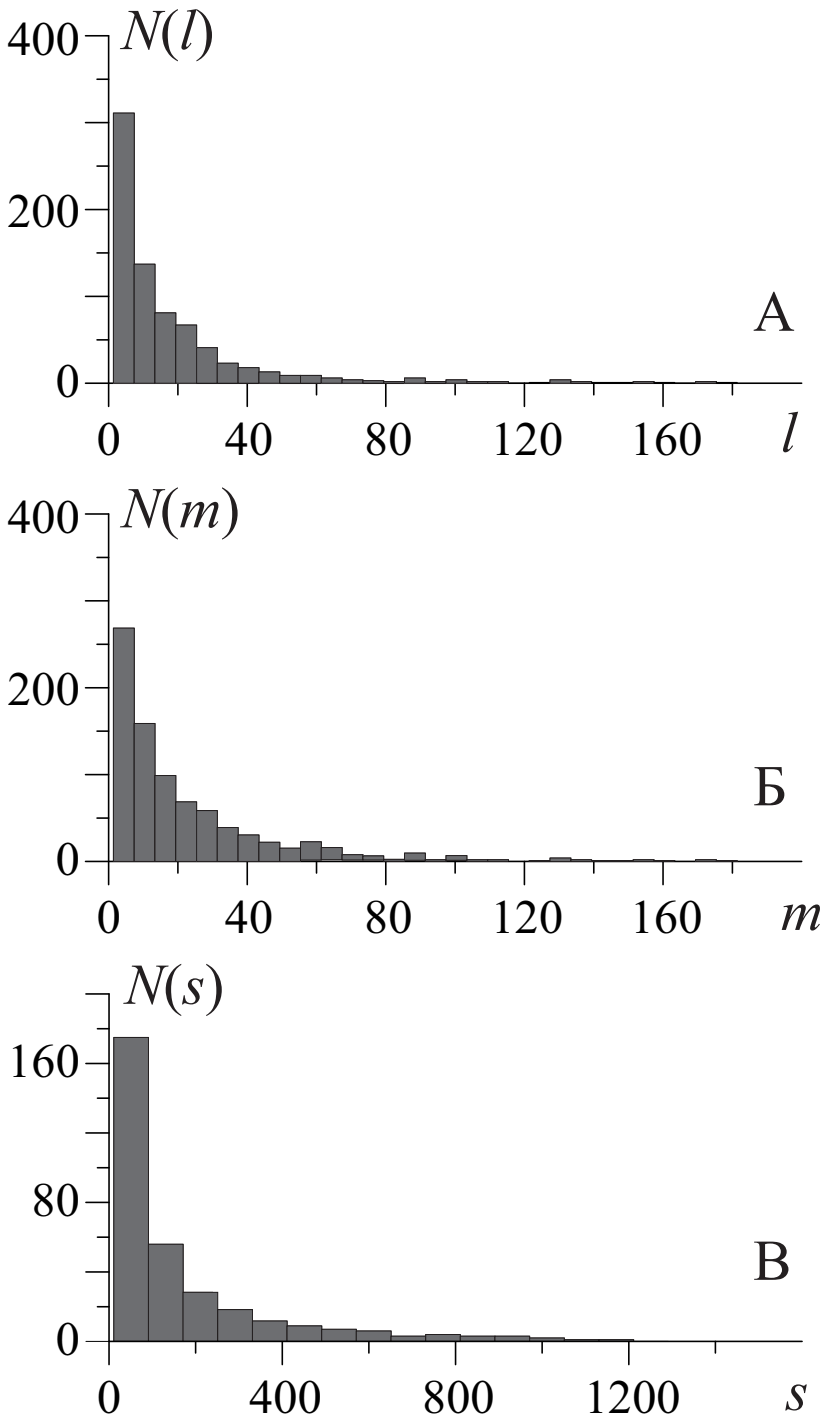


Рис. 3.2: Гистограммы $N(l)$, $N(m)$, $N(s)$ для длительностей ламинарных фаз $l$, $m$, $s$ между сонными веретенами (А), 5-9 Гц колебаниями (Б) и пик-волновыми разрядами (В).

### 3.2.2 On-off перемежаемость в поведении характерных осцилляторных паттернов на эпилептических электроэнцефалограммах

Вопрос о связи характерных осцилляторных паттернов на сигнале ЭЭГ и абсанс-эпилепсии активно изучается в настоящее время, в том числе, ему было уделено особое внимание в рамках главы 1 данной диссертации. Основная проблема заключается в отсутствии на данный момент модели сигнала ЭЭГ. В качестве одной из возможных моделей была рассмотрена модель перемежаемости, поскольку перемежаемость широко распространена в природе и может рассматриваться как фундаментальное явление [105, 111–114]. Кроме того, ряд исследователей сообщают о наличии различных типов перемежаемости в поведении спонтанно возникающих осцилляторных паттернов на ЭЭГ крыс и человека [111, 115–117], поэтому было выдвинуто предположение о том, что динамика поведения некоторых таламо-кортикальных паттернов (сонных веретен, 5-9 Гц колебаний и пик-волновых разрядов) также может быть описана в рамках теории on-off перемежаемости.

Для изучения возможных режимов перемежаемости на сигнале ЭЭГ были рассмотрены статистические распределения временных интервалов (длительностей ламинарных фаз) $N(l)$, $N(m)$, $N(s)$ для сонных веретен, 5-9 Гц колебаний и пик-волновых разрядов, полученные в разделе 3.2.1. Полученные распределения тестировались на соответствие степенному закону $N(l) = \beta l^{\alpha}$, поскольку известно, что значение параметра $\alpha = -3/2$ соответствует режиму on-off перемежаемости в системе [110]. В ходе исследования экспериментально полученные распределения $N(l)$, $N(m)$, $N(s)$ строились для разных значений шага по времени $\Delta l$, $\Delta m$, $\Delta s$ и сравнивались с теоретическим степенным законом $N(l) = \beta l^{\alpha}$, а также рассчитывалось значение среднеквадратической ошибки $\varepsilon$ между ними. Значение показателя $\alpha$

в степенном законе искалось отдельно для каждого из исследуемых типов характерных осцилляторных паттернов у каждого из экспериментальных животных путем подбора такого значения шага по времени $\Delta l$, $\Delta m$, $\Delta s$, при котором значение среднеквадратической ошибки $\varepsilon$ между экспериментальным распределением и теоретическим законом будет минимальным. На рисунке 3.3 представлен пример такой процедуры; на рисунке приведены зависимости показателя степени $\alpha$ (А) и среднеквадратической ошибки $\varepsilon$ (Б) от значения выбранного шага по времени $\Delta l$ для сонных веретен одной из исследуемых крыс WAG/Rij. Как видно из рисунка, значение шага по времени $\Delta l$ рассматривалось в диапазоне 1-18 с, в котором показатель степени $\alpha$ меняется в пределах от -0.6 до -2.3. Также очевидно, что минимум среднеквадратической ошибки $\varepsilon$ наблюдается при значение шага по времени $\Delta l = 5$с, что соответствует показателю степени $\alpha = -3/2$.

Подбор значений показателя степени $\alpha$ по методике, представленной на рисунке 3.3, был проведен для всех типов исследуемых осцилляторных паттернов у каждого из пяти экспериментальных животных. На рисунке 3.4 представлены экспериментально полученные распределения $N(s)$, $N(l)$, $N(m)$ для пик-волновых разрядов (А), сонных веретен (Б) и 5-9 Гц колебаний (В) для всех исследуемых крыс WAG/Rij (1-5), а также приведены соответствующие теоретические распределения с подобранными оптимальными значениями показателя $\alpha$. В ходе проведения исследований было обнаружено, что $\alpha = -3/2$ является оптимальным значением показателя степени в степенном законе для сонных веретен и пик-волновых разрядов у всех пяти исследуемых экспериментальных животных, что соответствует режиму on-off перемежаемости, в то время как для 5-9 Гц колебаний оптимальное значение $\alpha$ оказалось равным “-1”.

Полученные результаты показывают, что:

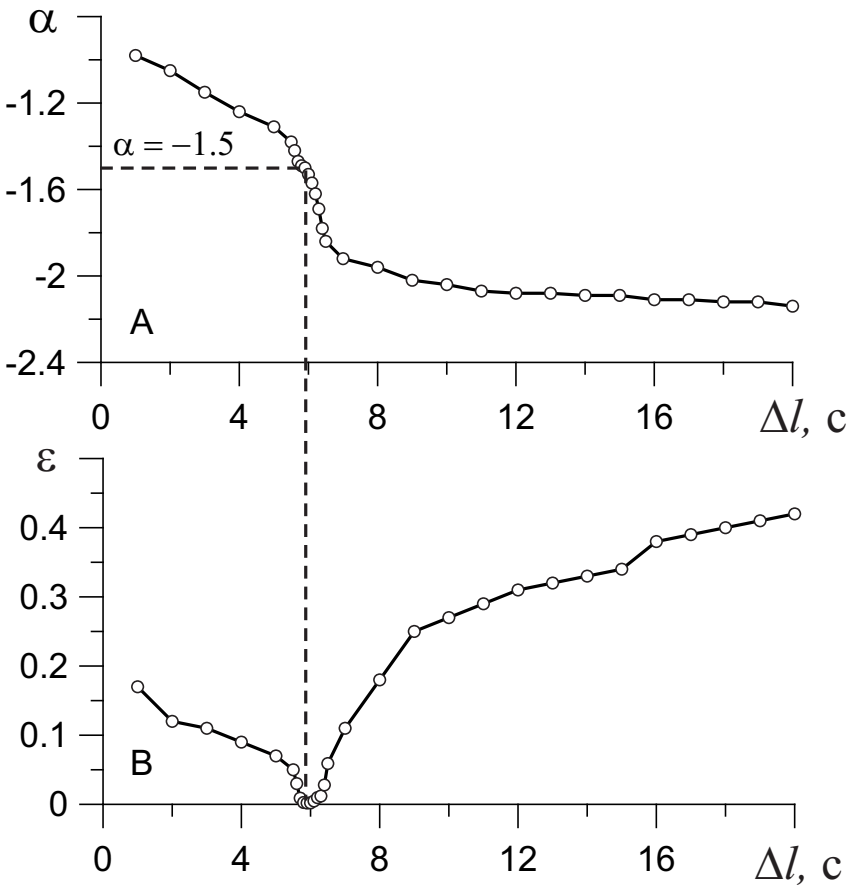


Рис. 3.3: Зависимость показателя степени $\alpha$ (А) и среднеквадратической ошибки $\varepsilon$ (Б) от значения выбранного шага по времени $\Delta l$ для сонных веретен одного из экспериментальных животных.

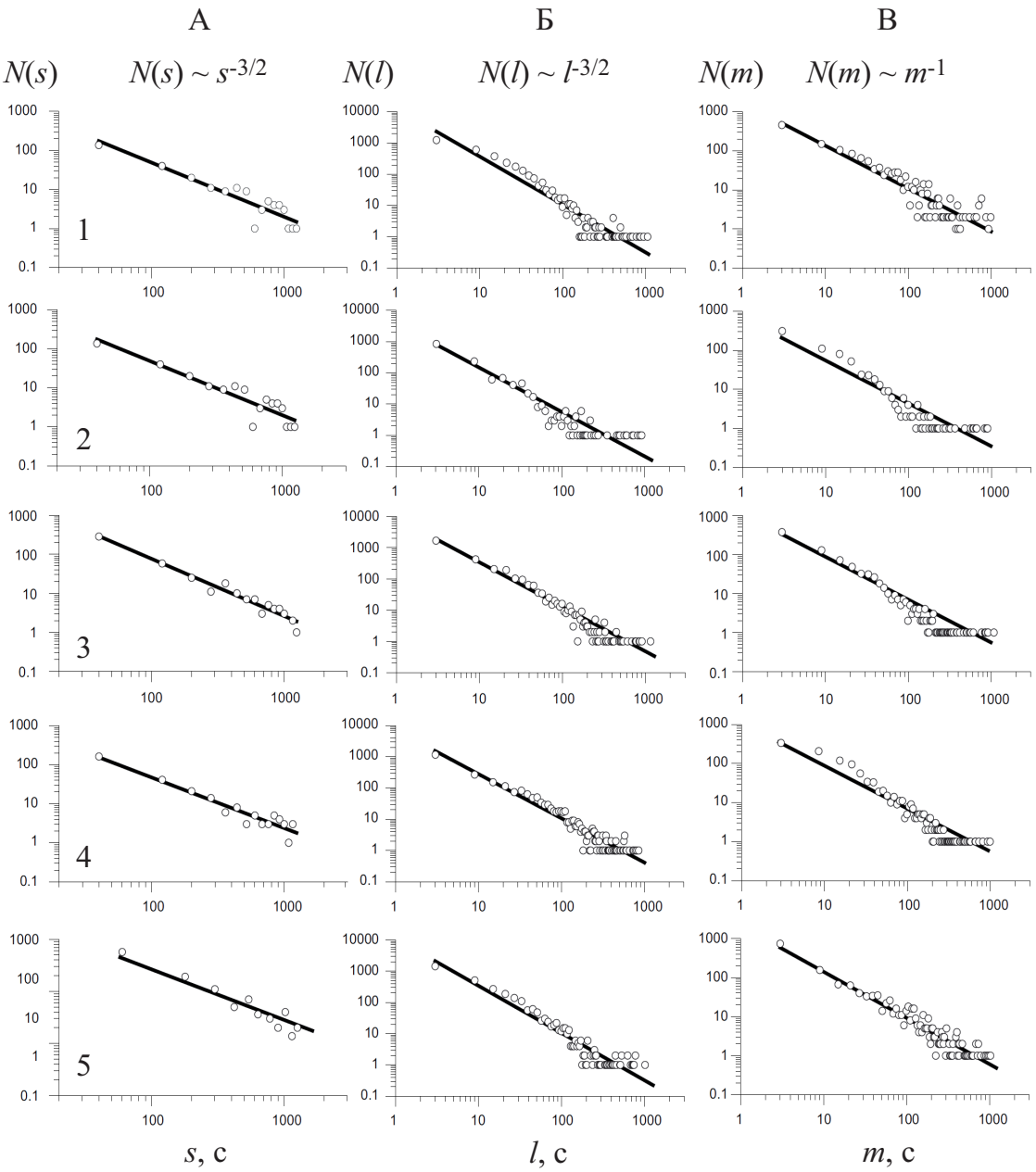


Рис. 3.4: Экспериментальные и теоретические распределения $N(s)$, $N(l)$, $N(m)$ для пик-волновых разрядов (А), сонных веретен (Б) и 5-9 Гц колебаний (В) для пяти экспериментальных животных (1-5).

1. распределение сонных веретен, пик-волновых разрядов и 5-9 Гц колебаний на сигнале ЭЭГ не является случайным

2. временная динамика сонных веретен и пик-волновых разрядов, но не 5-9 Гц колебаний, может быть описана в рамках теории on-off перемежаемости

Из теории нелинейной динамики известно, что перемежаемость является особым режимом в динамических системах, которому соответствует непереодическое переключение системы между ламинарными и турбулентными фазами [118]. Также известно, что сонные веретена и пик-волновые разряды являются результатом работы таламо-кортикальной нейронной сети [2], и их динамика, как было показано в настоящем разделе, соответствует режиму on-off перемежаемости. Все вышеизложенное позволяет предположить, что таламо-кортикальная нейронная сеть находится в состоянии динамического хаоса во время генерации синхронизованных осцилляторных патернов, сонных веретен/пик-волновых разрядов. Известно, что переключение между синхронизованным и несинхронизованным поведением в системе с on-off перемежаемостью регулируется при помощи некого внешнего управляющего параметра (внешнее воздействие). В случае с ЭЭГ процесс установления/разрушения синхронизации в таламо-кортикальной нейронной сети должен контролироваться неким высокоуровневым механизмом, который, возможно, включает в себя ретикулярную систему, способную регулировать чувствительность таламо-кортикальных нейронов и приводить к генерации сонных веретен или пик-волновых разрядов [119]. Также в управляющий механизм может быть вовлечено предоптическое ядро гипоталамуса, отвечающее за суточную активность и переходы «сон-бодрствование», которое, как известно, принимает участие в патогенезисе абсанс-эпилептических приступов у крыс WAG/Rij [120].

В целом, можно предположить, что перемежаемость в поведении осцилляторных паттернов на сигнале ЭЭГ характеризует быстрые переходы между синхронизованной и несинхронизованной мозговой активностью. Возможно, данный механизм в работе мозга позволяет избежать нестабильных колебательных синхронизованных режимов, которые могли бы возникнуть при переходе из одного состояния в другое. Наличие перемежаемости в поведении осцилляторных паттернов на ЭЭГ означает детерминированность их временной динамики, которая, следовательно, может быть предсказана с определенной точностью. Этот факт вызывает особый интерес с клинической точки зрения, поскольку открывает возможность для долговременного прогноза относительно эпилептической активности. Возможно, дальнейшие исследования в данной области позволят создать эффективные средства для предсказания эпилептических приступов.

Кроме того, результаты, полученные в рамках настоящего раздела, показывают, что временная динамика 5-9 Гц колебаний значительно отличается от динамики сонных веретен и пик-волновых разрядов. Это может быть объяснено различиями в глобальных механизмах формирования данных осцилляторных паттернов и определяющей ролью таламуса. Так, таламус не принимает участия в генерации 5-9 Гц осцилляций [121], в то время как клеточные таламические механизмы и механизмы внутри самой таламической нейронной сети необходимы для возникновения сонных веретен и пик-волновых разрядов [122].

### 3.2.3 Перемежаемость перемежаемостей в поведении эпилептических осцилляторных паттернов на электроэнцефалограммах

Перемежаемость встречается в природе в системах различной природы, в том числе, как было показано в разделе 3.2.2, в нейронных сетях головного мозга. В настоящее время известно несколько основных типов перемежаемости [104,105,108]. Обычно исследования режимов перемежаемости ограничиваются случаями, когда в системе присутствует только один тип перемежаемости, однако, как было обнаружено недавно, различные виды перемежаемости могут сосуществовать одновременно в системе, сменяя друг друга, что приводит к возникновению нового уровня организации временной динамики сложных нелинейных систем, называемого перемежаемостью перемежаемостей [123].

Как было показано в разделе 3.2.2 временная динамика сонных веретен и пик-волновых разрядов по отдельности соответствует модели on-off перемежаемости. Однако, как известно, сонные веретена и пик-волновые разряды представляют собой паттерны, генерируемые одной и той же таламокортикальной нейронной сетью [2]. Таким образом, в исследуемой нейронной сети сосуществуют два типа on-off перемежамости. Можно предположить, что два данных типа перемежаемости могут сменять друг друга и приводить к возникновению более сложного режима временной динамики системы — on-off — on-off перемежаемости перемежаемостей.

Режим перемежаемости, обычно описывается при помощи распределения длительностей ламинарных фаз. Для того чтобы вывести подобное распределение для перемежаемости перемежаемостей необходимо рассмотреть два различных типа перемежаемости (назовем их перемежаемости типа 1 и типа 2) со своими собственными распределениями $p_1(s)$ и $p_2(s)$ соответ-

ственно. Предположим, что эти два типа перемежаемости сосуществуют в системе в некоторой области значений управляющего параметра. Предполагается, что перемежаемости типа 1 и типа 2 независимы, т.е. возникновение турбулентной фазы перемежаемости типа 1 не зависит от турбулентной фазы перемежаемости типа 2 и наоборот. Возникновение турбулентной фазы каждого из двух типов перемежаемости обусловлено лишь распределением длительностей ламинарных фаз $p(s)$ соответствующего типа перемежаемости.

Предположим, что $p(\tau)$ — распределение длительностей ламинарных фаз для перемежаемости перемежаемостей, где $\tau$ — длительность ламинарной фазы. Произвольным образом без потери общности можно выбрать переключение фазы соответствующим перемежаемости типа 1. Тогда вероятность наблюдать ламинарную фазу длительностью в пределах $[\tau; \tau + d\tau)$ будет определяться суммой вероятностей двух событий. Первое событие связано с переключением фазы перемежаемости типа 2 во временном интервале $t \in [\tau; \tau + d\tau)$ и описывается вероятностью $P_{12}(\tau)$.

$$P_{12}(\tau) = d\tau \int_{\tau}^{\infty} \frac{p_2(s)}{s} ds \int_{\tau}^{\infty} p_1(l) dl \tag{3.1}$$

Второе событие связано с переключением фазы перемежаемости типа 1 в том же временном интервале $t$ и описывается вероятностью $P_{11}(\tau)$.

$$P_{11}(\tau) = p_1(\tau) d\tau \int_{\tau}^{\infty} \left(1 - \frac{\tau}{s}\right) p_2(s) ds \tag{3.2}$$

Аналогичным образом, если выбранное переключение фазы соответствует перемежаемости типа 2, то вероятности наблюдать переключения фазы, соответствующие перемежамости типа 1 и типа 2 имеют вид:

$$P_{21}(\tau) = d\tau \int_{\tau}^{\infty} \frac{p_1(l)}{l} dl \int_{\tau}^{\infty} p_2(s) ds \tag{3.3}$$

и

$$P_{22}(\tau) = p_2(\tau) d\tau \int_{\tau}^{\infty} \left(1 - \frac{\tau}{l}\right) p_1(l) dl \tag{3.4}$$

Вероятность того, что случайно выбранное переключение фазы соответствует перемежаемости типа 1, составляет:

$$P_1 = \frac{N_1}{N_1 + N_2} = \frac{T_2}{T_1 + T_2} \tag{3.5}$$

где $N_{1,2} = L/T_{1,2}$ — число турбулентных переключений для перемежаемости типа 1 и 2 на временном ряду длительностью $L$; $T_{1,2}$ — средняя длина ламинарной фазы для данного типа перемежаемости.

$$T_{1,2} = \int_{0}^{\infty} s p_{1,2}(s) ds \tag{3.6}$$

Аналогично, вероятность того, что случайно выбранное переключение фазы соответствует перемежаемости типа 2, составляет:

$$P_2 = \frac{N_2}{N_1 + N_2} = \frac{T_1}{T_1 + T_2} \tag{3.7}$$

Учитывая все перечисленное выше, вероятность наблюдать ламинарную фазу длительностью в пределах $[\tau; \tau + d\tau)$ принимает следующий вид:

$$P(\tau) = p(\tau) d\tau = P_1[P_{12}(\tau) + P_{11}(\tau)] + P_2[P_{21}(\tau) + P_{22}(\tau)] \tag{3.8}$$

Подставляя выражения (3.1)-(3.7) в (3.8) получаем распределение длительностей ламинарных фаз для перемежаемости перемежаемостей

$$p(\tau) = \frac{1}{T_1 + T_2}[\int_{\tau}^{\infty} \frac{ds}{s} \int_{\tau}^{\infty} [p_1(l)p_2(s)T_2 + p_1(s)p_2(l)T_1]\, dl + \\ + \int_{\tau}^{\infty} \left(1 - \frac{\tau}{s}\right) [p_1(\tau)p_2(s)T_2 + p_1(s)p_2(\tau)T_1]\, ds] \tag{3.9}$$

В разделе 3.2.2 было показано, что временная динамика двух типов осцилляторных паттернов на эпилептической ЭЭГ крыс WAG/Rij — сонных веретен и пик-волновых разрядов — соответствует режиму on-off перемежаемости. Кроме того, данные паттерны являются результатом синхронизации одной и той же таламо-кортикальной нейронной сети , а также сосуществуют на одних и тех же временных рядах сигналов ЭЭГ. Данные факты позволили выдвинуть предположение, что поведение сонных веретен и пик-волновых разрядов на ЭЭГ может демонстрировать on-off — on-off перемежаемость перемежаемостей.

Как и в случае с выводом выражений (3.1)-(3.9), предположим, что в рассматриваемой системе — в данном случае нейронной сети головного мозга — сосуществуют два типа перемежающегося поведения. Отличие от вывода выражений (3.1)-(3.9) заключается в том, что заранее известен тип данного перемежающегося поведения — это on-off перемежаемость сонных веретен и пик-волновых разрядов с соответствующими распределениями длительностей ламинарных фаз $p_1(l)$ и $p_2(l)$. Поскольку это on-off перемежаемость, то распределения имеют вид:

$$p_{1,2}(l) = A_{1,2} l^{-3/2} \tag{3.10}$$

Временные ряды, рассматриваемые в рамках настоящей диссертации, являются экспериментально полученными сигналами ЭЭГ с ограниченной длительностью $L$, на которых наблюдается ограниченное число сонных веретен и пик-волновых разрядов. В данном случае временной интервал между

последовательными событиями на ЭЭГ будет лежать в некотором интервале $(L_{1min}; L_{1max})$, что приводит к необходимости нормировки рассматриваемых распределений $p_{1,2}(l)$ следующим образом:

$$\int_{L_{1,2min}}^{L_{1,2max}} \tau p_{1,2}(\tau) d\tau = L \tag{3.11}$$

Из выражений (3.10) и (3.11) можно получить коэффициент $A_{1,2}$ из степенного закона и среднюю длительность ламинарной фазы $T_{1,2}$

$$A_{1,2} = \frac{L}{2\left(\sqrt{L_{1,2max}} - \sqrt{L_{1,2min}}\right)} \tag{3.12}$$

$$T_{1,2} = \frac{L}{\int_{L_{1,2min}}^{L_{1,2max}} p_{1,2}(\tau) d\tau} = \sqrt{L_{1,2max} L_{1,2min}} \tag{3.13}$$

Подставляя выражения (3.12) и (3.13) в (3.9) можно получить распределение длительностей ламинарных фаз $p(\tau)$ для двух сосуществующих в системе перемежаемостей типа on-off.

$$\begin{aligned} p(\tau) = & \frac{\sqrt{L_{1max} L_{2max} L_{1min} L_{2min}}}{(\sqrt{L_{1max}} - \sqrt{L_{1min}})(\sqrt{L_{2max}} - \sqrt{L_{2min}})} \times \\ & \times \left(4 - 3\sqrt{\frac{\tau}{L}} + \left(\frac{\tau}{L}\right)^{3/2}\right) \tau^{-2} \end{aligned} \tag{3.14}$$

В рассматриваемых экспериментальных временных рядах ЭЭГ длительность ламинарных фаз ограничена сверху некоторым значением $L_u = min(L_{1max}, L_{2max})$, причем $L_u << L$, в результате чего членами $3(\tau/L)^{1/2}$ и $(\tau/L)^{3/2}$ в выражении(3.14) можно пренебречь. Тогда для распределения длительностей ламинарных фаз $p(\tau)$ получаем

$$p(\tau) \sim \tau^{-2} \tag{3.15}$$

Для исследования перемежаемости перемежаемостей в рамках диссертации были рассмотрены записи ЭЭГ пяти крыс линии WAG/Rij, использованные ранее в главах 1, 2 и разделе 3.2.2 настоящей главы. С помощью методов автоматического анализа сигналов ЭЭГ, разработанных в главе 2, была проведена разметка данных экспериментальных записей ЭЭГ и проанализированы длительности временных интервалов между последовательными паттернами — ламинарных фаз. Однако в отличие от исследования on-off перемежаемости, проведенного в разделе 3.2.2, где сонные веретена и пик-волновые разряды рассматривались по отдельности, в данном случае автоматическая разметка этих двух типов паттернов анализировалась совместно. В разделе 3.2.2 для каждого типа осцилляторных паттернов выделялся только один вид ламинарной фазы: $l$ между сонными веретенами и $s$ между пик-волновыми разрядами. В настоящем разделе вследствие совместного рассмотрения двух типов перемежаемости возможно существование нескольких видов ламинарной фазы $\tau$: между сонными веретенами, между пик-волновыми разрядами, между веретеном и разрядом, между разрядом и веретеном. Пример совместной разметки сонных веретен и пик-волновых разрядов, а также примеры различных видов ламинарной фазы между ними приведены на рисунке 3.5. На данном рисунке представлен отрезок сигнала ЭЭГ с выделенными сонными веретнами и пик-волновыми разрядами, а также различные виды временных интервалов между последовательными паттернами на ЭЭГ: $l$, $s$ и $\tau$.

Как и в разделе 3.2.2 при изучении on-off перемежаемости экспериментально полученные распределения $p(\tau)$ тестировались на соответствие степенному закону. Значение показателя $\alpha$ в степенном законе искалось отдельно для каждого из экспериментальных животных путем подбора такого значения шага по времени $\Delta\tau$, при котором значение среднеквадратической

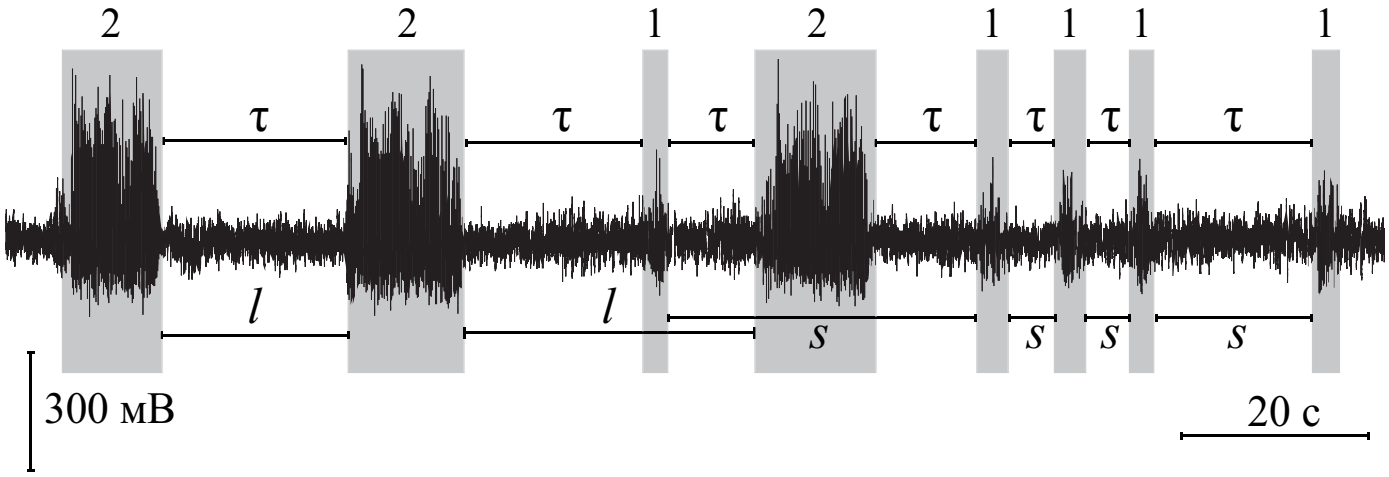


Рис. 3.5: Пример разметки ЭЭГ и выделения временных интервалов между последовательными событиями на сигнале ЭЭГ для сонных веретен (1) и пик-волновых разрядов (2).

ошибки $\varepsilon$ между экспериментальным распределением и теоретическим законом будет минимальным. На рисунке 3.6 представлены примеры полученных экспериментальных распределений $p(\tau)$, а также теоретические степенные законы с подобранным оптимальным значением показателя $\alpha$ для двух экспериментальных животных. Из данного рисунка видно, что $\alpha = -2$ является оптимальным значением показателя степени в степенном законе для этих двух животных. Это с достаточной точностью выполняется и для остальных исследованных крыс WAG/Rij, что подтверждает наличие режима on-off — on-off перемежаемости перемежаемостей во временной динамике сонных веретен и пик-волновых разрядов на эпилептической ЭЭГ WAG/Rij.

## 3.3 Выводы к главе 3

В результате проведения исследований в рамках главы 3 настоящей диссертации были получены следующие результаты:

1. Проведен автоматический анализ исследуемых сигналов ЭЭГ при помощи методов, разработанных в главе 2 диссертации, и создана автоматическая разметка для основных осцилляторных паттернов на сигнале ЭЭГ: сонных веретен, пик-волновых разрядов и 5-9 Гц колебаний.

2. Проведено исследование on-off перемежаемости на сигнале ЭЭГ крыс WAG/Rij. Для этого был проведен статистический анализ полученной разметки для исследования динамических свойств появления некоторых характерных осцилляторных паттернов на сигнале ЭЭГ. Проанализирована временная динамика сонных веретен, пик-волновых разрядов и 5-9 Гц колебаний путем построения распределений временных интервалов между последовательными паттернами на ЭЭГ и сравнения их с теоретическим степенным законом. Показано наличие on-off перемежаемости во временной динамике сонных веретен и пик-волновых разрядов

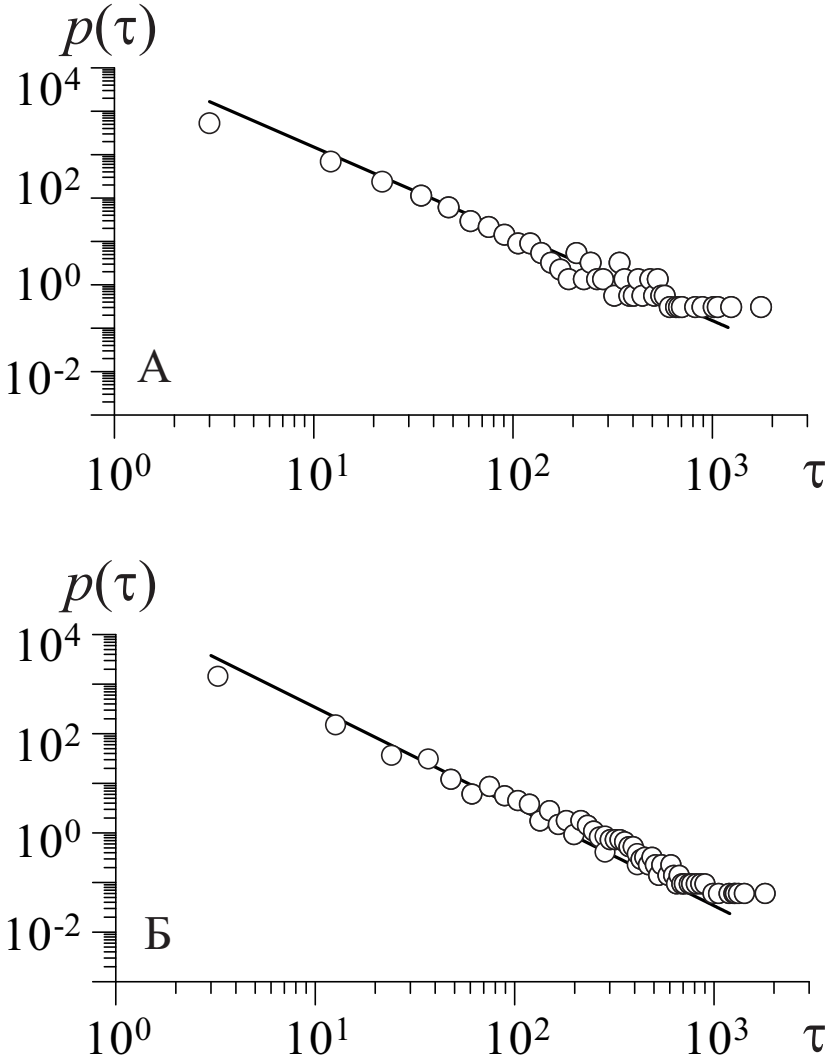


Рис. 3.6: Экспериментальные и теоретические распределения $p(\tau)$ для сонных веретен и пик-волновых разрядов для двух исследуемых экспериментальных животных.

3. Проведено исследование on-off — on-off перемежаемости перемежаемостей на сигнале ЭЭГ крыс WAG/Rij. Для этого был проведен совместный статистический анализ сонных веретен и пик-волновых разрядов, построены соответствующие экспериментальные распределения временных интервалов между последовательными паттернами на ЭЭГ, которые сравнивались с теоретически полученными степенным законом. Показано наличие on-off — on-off перемежаемости перемежаемостей в совместной временной динамике сонных веретен и пик-волновых разрядов.

# Заключение

В настоящей диссертационной работе проведено систематическое исследование частотно-временной структуры осцилляторных паттернов (сонных веретен и пик-волновых разрядов), характеризующих соответственно нормальную и патологическую активность таламо-кортикальной нейронной сети головного мозга при абсанс-эпилепсии, выявлены основные частотно-временные характеристики данных паттернов. В диссертационной работе разработаны новые методы автоматической диагностики характерных паттернов на ЭЭГ на основе вейвлет-анализа и разложения сигнала по эмпирическим модам, которые также были реализованы в виде соответствующих программ для ЭВМ и апробированы. Также в работе была изучена сложная временная динамика появления осцилляторных паттернов на ЭЭГ с использованием долговременных записей электрической активности головного мозга.

Полученные в диссертации результаты, с одной стороны, имеют фундаментальный характер и направлены на изучение внутренних механизмов, отвечающих за взаимодействие нейронов в нейронных сетях головного мозга и установление различных синхронных режимов работы этих сетей. Результаты, связанные с исследованием особенностей частотно-временной структуры характерных осцилляторных паттернов на ЭЭГ, а также разработанные эффективные методы для автоматического анализа сигналов ЭЭГ могут помочь в дальнейших исследованиях различных осцилляторных паттернов и, соот-

ветственно, для более глубокого понимания механизмов функционирования различных нейронных сетей и головного мозга в целом. С другой стороны, результаты диссертационной работы могут найти применение и в практической области, например, в клинической практике. Так, разработанная методика по выделению пик-волновых разрядов может быть адаптирована для работы в режиме реального времени и совмещена с оборудованием регистрации ЭЭГ для создания единого программно-аппаратного комплекса по мониторингу за эпилептическими больными. Данный комплекс также может быть использован для регистрации различных других осцилляторных паттернов на ЭЭГ в зависимости от целей наблюдения.

Основные результаты работы.

1. Разработаны новые методы для анализа частотно-временной структуры сигнала ЭЭГ на основе непрерывного вейвлетного преобразования и разложения сигнала по эмпирическим модам. В качестве вейвлет-методов были выбраны построение и анализ вейвлетных амплитудных спектров и «скелетонов», восстановленных по данным спектрам. Для исследования ЭЭГ при помощи метода разложения по эмпирическим модам исходный сигнал ЭЭГ подвергался преобразованию Гильберта-Хуанга, затем проводился частотно-временной анализ полученных эмпирических мод. Подобраны оптимальные параметры методов: выбран оптимальный материнский вейвлет — Морле-вейвлет, обеспечивающий наибольшее частотно-временное разрешение вейвлет-метода, а также выбрано оптимальное количество эмпирических мод — три, что позволяет проводить эффективный анализ всех исследуемых в диссертации типов осцилляторных паттернов на ЭЭГ (сонные вертена, пик-волновые разряды, 5-9 Гц колебания).

2. Проведен анализ основных характеристик изучаемых осцилляторных паттернов на ЭЭГ: средней длительности и частотного состава. Обнару-

жено, что каждому типу исследуемого осциллляторного паттерна соответствуют характерные частотный диапазон и распределение энергии по этому диапазону. Показано, что мгновенные распределения энергии вейвлетного преобразования по частотам для сонных веретен и 5-9 Гц колебаний имеют схожий вид — четко ограниченный диапазон частот с одним ярко выраженным максимумом, однако сами характерные частотные диапазоны различаются: 10-16 Гц для сонных веретен и 5-9 Гц для 5-9 Гц колебаний соответственно; пик-волновые разряды характеризуются более сложным распределением энергии вейвлетного преобразования по частотам: помимо основной частоты (8-9 Гц) в пик-волновом разряде присутствуют также ее вторая ($\sim$18 Гц) и третья ($\sim$24 Гц) гармоники. Также выявлено, что сонные веретена характеризуются специфической динамикой средней частоты: имеется тенденция к значимому росту частоты от начала к концу веретена. На основании характерного частотного диапазона и характера динамики средней частоты сонные веретена были разделены на три типа: «быстрые», «медленные» и «переходные».

3. Проведено исследование зависимости основных параметров сонных веретен от возраста экспериментальных животных (5, 7 и 9 месяцев) и степени развития у них абсанс-эпилепсии (так называемый «статус эпилепсии» 0, 1 и 2). Были исследованы такие параметры сонных веретен как относительное процентное соотношение сонных веретен «быстрого», «медленного» и «переходного» типа, средняя продолжительность, средняя частота колебаний, а также относительное изменение главной частоты в течение веретена. Обнаружено, что с возрастом процентное соотношение сонных веретен различных типов практически не изменяется («быстрые»/«медленные»/«переходные» — 50%/25%/25%), однако при этом снижается средняя продолжительность веретен всех типов (с $0.6 \pm 0.4$ в возрасте 5 месяцев с до $0.35 \pm 0.1$ с в возрасте 9 месяцев) и происходят изменения в динамике средней частоты сонного ве-

ретена: рост частоты от начала к концу паттерна становится менее значимым или даже сменяется снижением. Показано, что у веретен «переходного» типа рост частоты в течение сонного веретена составляет 2.7 Гц в возрасте 5 месяцев и практически исчезает к 9 месяцам. В качестве критерия оценки развития абсанс-эпилепсии был введен «статус эпилепсии», который имел значения 0, 1 и 2 — в зависимости от суммарной длительности эпилептической активности у того или иного животного. Показано, что с развитием эпилепсии доля веретен «переходного» типа снижается (в среднем с 23% до 17%), также снижается их средняя частота, а динамика частоты в течении веретена сменяется на обратную: рост частоты от начала к концу веретена у животных с неразвитой эпилепсией («статус» 0) составляет $1.6 \pm 2.9$ Гц, в то время как у животных со «статусом» 2 наблюдается снижение частоты — в среднем на $-0.7 \pm 1.5$ Гц.

4. Проведен сравнительный анализ основных параметров сонных веретен у крыс с эпилепсией (WAG/Rij) и без нее (Wistar). В качестве исследуемых параметров были выбраны относительное процентное соотношение сонных веретен «быстрого», «медленного» и «переходного» типа, средняя продолжительность, средняя частота колебаний, а также относительное изменение главной частоты в течение веретена. Обнаружено, что средняя частота у сонных веретен крыс Wistar сравнительно выше, чем у WAG/Rij ($\sim$14 Гц против $\sim$11 Гц), рост частоты от начала к концу веретена является более заметным ($\sim$0.9 Гц у Wistar, в то время как у крыс WAG/Rij с развитой эпилепсией динамика частоты практически незаметна), а также присутствуют различия в соотношении веретен различных типов: у крыс Wistar преобладают «быстрые» веретена, у WAG/Rij — «медленные».

5. Разработаны три новых метода для автоматического анализа ЭЭГ: на основе непрерывного вейвлетного преобразования, разложения сигнала по

эмпирическим модам и комбинации этих двух методов. Разработанные методы реализованы в виде программ для ЭВМ и апробированы на экспериментальных сигнала ЭЭГ крыс WAG/Rij. Показано, что вейвлет-метод характеризуется высокой точностью (уровень значимости метода $\delta - 80.3\%$, среднее значение критерия мощности $\beta - 80.1\%$) и большими затратами машинного времени, в то время как скорость обработки ЭЭГ метода на основе эмпирических мод значительно выше при понижении точности выделения паттернов ($\delta - 74.3\%$, $\beta - 80\%$). Комбинированный метод демонстрирует еще большую точность ($\delta - 84.5\%$, $\beta - 91.1\%$), чем метод на базе непрерывного вейвлетного преобразования, при аналогичных требованиях к мощности ЭВМ и времени расчета как и вейвлет-метод.

6. Получены автоматические разметки записей экспериментальных сигналов ЭЭГ крыс WAG/Rij, содержащие сонные веретена, пик-волновые разряды и 5-9 Гц колебания. Получены результаты статистического анализа динамики данных паттернов на сигнале ЭЭГ. В ходе проведения статистического анализа были построены статистические распределения временных интервалов $N(l)$, которые сравнивались с теоретическим степенным законом $N(l) = \beta l^{\alpha}$. Для каждого исследуемого типа паттерна на ЭЭГ и каждого экспериментального животного было найдено значение показателя $\alpha$. Обнаружено, что для сонных веретен и пик-волновых разрядов $\alpha = -3/2$, что соответствует режиму on-off перемежаемости, в отличие от динамики 5-9 Гц колебаний ($\alpha = -1$). Такой анализ был проведен также для совместной динамики сонных веретен и пик-волновых разрядов и получено $\alpha = -2$, что свидетельствует о более сложной динамике, которая может быть описана как on-off — on-off перемежаемость перемежаемостей.

*В заключение выражаю глубокую признательность своему научному руководителю профессору, д.ф.-м.н. Храмову Александру Евгеньевичу за*

*интенсивную плодотворную многолетнюю работу, а также за всестороннюю помощь и поддержку при подготовке данной диссертационной работы. Особую признательность хочу выразить профессору Короновскому Алексею Александровичу и Павлову Алексею Николаевичу, чьи поддержка и помощь помогали мне при проведении исследований и подготовке данной диссертационной работы. Благодарю Ситникову Евгению Юрьевну и других сотрудников Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН за помощь в проведении экспериментальной части работы, а также всех товарищей и коллег по работе за помощь и поддержку на различных этапах выполнения данной работы.*

# Литература


[1] G. Buzsaki, A. Draguhn, Neuronal oscillations in cortical networks, Science 304 (2004) 1926–1929.

[2] В. И. Некоркин, Нелинейные колебания и волны в нейродинамике, Успехи физических наук 178 (3) (2008) 313.

[3] Б. П. Безручко, В. И. Пономаренко, М. Д. Прохоров, Д. А. Смирнов, П. А. Тасс, Моделирование и диагностика взаимодействия нелинейных колебательных систем по хаотическим временным рядам (приложения в нейрофизиологии), Успехи физических наук 178 (3) (2008) 323–329.

[4] М. И. Рабинович, М. К. Мюезинолу, Нелинейная динамика мозга: эмоции и интеллектуальная деятельность, Успехи физических наук 180 (4) (2010) 371–387.

[5] H. C. Tuckwell, Introduction to theoretical neurobiology, Cambridge: Cambridge University Press, 1988.

[6] W. J. Freeman, Mass action in the nervous system, New York, Academic Press, 1975.

[7] L. S. Fernando da, Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks, Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 79 (1991) 81–93.

[8] Г. Р. Иваницкий, А. Б. Медвинский, М. А. Цыганов, От динамики популяционных автоволн, формируемых живыми клетками, к нейроинформатике, Успехи физических наук 164 (10) (1994) 1041.

[9] Г. Н. Борисюк, Р. М. Борисюк, Я. Б. Казанович, Г. Р. Иваницкий, Модели динамики нейронной активности при обработке информации мозгом — итоги "десятилетия Успехи физических наук 172 (10) (2002) 1189.

[10] W. J. Freeman, Mesoscopic neurodynamics: from neuron to brain., J.Physiol. (France) 94 (2000) 303.

[11] A. Villacorta-Atienza, M. G. Velarde, V. A. Makarov, Mesoscopic neurodynamics: from neuron to brain., Biological Cybernetics 103 (2010) 285.

[12] V. A. Makarov, A. Villacorta-Atienza, Recurrent Neural Networks for Temporal Data Processing, h. cardot Edition, INTECH, 2011, Ch. 0, pp. 81–102.

[13] A. Hodgkin, A. Huxley, A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, J. Physiol. (117) (1952) 500–544.

[14] F. H. Lopes da Silva, P. L. Nunez, K. Srinivasan, Electric fields of the brain: the neurophysics of EEG, Oxford University Press, 2006.

[15] E. Niedermeyer, F. L. da Silva, Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields, Lippincot Williams & Wilkins, 2004.

[16] A. A. Ovchinnikov, A. E. Hramov, A. Luttjohann, A. A. Koronovskii, G. Luijtelaar van, Method for diagnostics of characteristic patterns of observable time series and its real-time experimental implementation for neurophysiological signals, Technical Physics 56 (1) (2011) 1–7.

[17] I. Westmijse, P. Ossenblok, B. Gunning, G. Luijtelaar van, Onset and propagation of spike and slow wave discharges in human absence epilepsy: A meg study, Epilepsia 50 (2009) 2538.

[18] E. Ahissar, P. M. Knutsen, Object localization with whiskers, Biological Cybernetics 98 (2008) 449–458.

[19] V. A. Makarov, A. N. Pavlov, A. N. Tupitsyn, F. Panetsos, A. Moreno, Stability of neural firing in the trigeminal nuclei under mechanical whisker stimulation, Computational Intelligence and Neuroscience 2010 (2010) 340541.

[20] A. Grossman, J. Morlet, Decomposition of Hardy function into square integrable wavelets of constant shape, SIAM J. Math. Anal. 15 (4) (1984) 273.

[21] M. B. Ruskai, G. Beylkin, R. Coifman, I. Daubechies, S. G. Mallat, Y. Meyer, L. Raphael, Wavelets and their applications and data analysis, Boston, Jones and Bartlett, 1992.

[22] I. Daubechies, The wavelet transform, time–frequency localization and signal analysis, IEEE Trans. Inform. Theory 36 (961–1004).

[23] I. Daubechies, Ten lectures on wavelets, SIAM, Philadelphija, 1992.

[24] Y. Meyer, Wavelets and Operators, Cambridge, Cambridge University Press, 1992.

[25] Y. Meyer, Wavelets: Algorithms and Applications, Philadelphia: SIAM, 1993.

[26] A. Aldroubi, M. Unser, Wavelets in Medicine and Biology, CRC-Press, 1996.

[27] J. J. Benedetto, A. I. Zayed, Sampling, wavelets, and tomography, Boston: Birkháuser, 2004.

[28] J. C. Letelier, P. P. Weber, Spike sorting based on discrete wavelet transform coefficients, Journal of Neuroscience Methods 101 (2000) 93–106.

[29] E. Hulata, R. Segev, E. Ben-Jacob, A method for spike sorting and detection based on wavelet packets and shannon's mutual information, Journal of Neuroscience Methods 117 (2002) 1–12.

[30] Q. R. Quiroga, Z. Nadasdy, Y. Ben-Shaul, Unsupervised spike detection and sorting with wavelets and superparamagnetic clustering, Neural Computation 16 (2004) 1661–1687.

[31] R. Q. Quiroga, A. Kraskov, T. Kreuz, P. Grassberger, Perfomance of different synchronization measures in real data: a case study on electroencephalographic signals, Phys. Rev. E 65 (2002) 041903.

[32] E. Glassman, A wavelet-like filter based on neuron action potentials for analysis of human scalp electroencephalographs, IEEE Trans. on Biomedical Engineering 52(11) (2005) 1851–1862.

[33] M. Holschneider, Wavelets: An analysis tool, Oxford: Oxford University Press, 1995.

[34] Н. М. Астафьева, Вейвлет–анализ: основы теории и примеры применения, УФН 166 (11) (1996) 1145.

[35] И. М. Дремин, О. В. Иванов, В. А. Нечитайло, Вейвлеты и их применение, УФН 171 (5) (2001) 465–501.

[36] B. Torresani, Continuous wavelet transform, Paris: Savoire, 1995.

[37] M. Farge, J. C. Hunt, J. C. Vassilicos, Wavelets, Fractals and Fourier Transforms, Oxford: Oxford University Press, 1995.

[38] P. L. Nunez, K. Srinivasan, Electric fields of the brain: The neurophysics of EEG, Oxford University Press, 1981.

[39] G. K. Kostopoulos, Spike-and-wave discharges of absence seizures as a transformation of sleep spindles: the continuing development of a hypothesis, Clinical Neurophysiology 111(Suppl. 2) (2000) S27–38.

[40] A. E. Hramov, A. A. Koronovskii, V. A. Makarov, A. N. Pavlov, E. Y. Sitnikova, Wavelets in Neuroscience, Heidelberg New York Dordrecht London, 2015.

[41] J. L. Perez Velazquez, H. Khosravani, A. Lozano, B. L. Bardakjian, P. L. Carlen, R. A. Wennberg, Type III inermittency in human partial epilepcy, European Journal of Neuroscience 11 (1999) 2571–2576.

[42] H. Adeli, Z. Zhou, N. Dadmehr, Analyses of EEG records in an epileptic patient using wavelet transform, J. Neuroscience Methods 123 (2003) 69–87.

[43] E. S. Goldensohn, R. J. Porter, P. A. Schwartzkroin, The american epilepsy society: an historic perspective on 50 years of advances in research, Epilepsia 38 (1) (1997) 124–150.

[44] R. J. Porter, Classification of epileptic seizures and epileptic syndromes, in: A text book of epilepsy 4th ed. / Laidlaw J, Richens A, Chadwick D (editors), London: Churchill Livingstone, 1993, pp. 1–22.

[45] C. P. Panayiotopoulos, A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment, Vol. 2, Springer Science & Business Media, 2007.

[46] J. P. Manning, D. A. Richards, N. G. Bowery, Pharmacology of absence epilepsy, Trends Pharmacol Sci. 24 (10) (2003) 542–549.

[47] T. Deonna, E. Roulet-Perez, Cognitive and behavioural disorders of epileptic origin in children, Londen: McKeith Press, 2005.

[48] A. M. Coenen, E. L. Van Luijtelaar, Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the wag/rij strain of rats, Behav Genet. 6 (2003) 635.

[49] E. Sitnikova, E. L. Van Luijtelaar, Cortical and thalamic coherence during spike-wave seizures in wag/rij rats, Epilepsy Res (71) (2006) 159–180.

[50] E. Sitnikova, Thalamo-cortical mechanisms of sleep spindles and spike-wave discharges in rat model of absence epilepsy (a review)., Epilepsy Research 89 (1) (2010) 17–26.

[51] M. Steriade, Neuronal substrates of sleep and epilepsy, Cambridge University Press, Cambridge, 2003.

[52] M. E. Drake, A. Pakalnis, H. Padamadan, S. M. Weate, P. A. Cannon, Sleep spindles in epilepsy, Clin Electroencephalogr. 3 (1991) 144.

[53] В. В. Грубов, А. А. Овчинников, Е. Ю. Ситникова, А. А. Короновский, А. Е. Храмов, Вейвлетный анализ сонных веретен на ЭЭГ и разработка метода их автоматической диагностики, Изв. Вузов. Прикладная нелинейная динамика 19(4) (2011) 91–108.

[54] Е. Ю. Ситникова, В. В. Грубов, А. Е. Храмов, А. А. Короновский, Возрастные изменения частотно-временной структуры сонных веретен на ЭЭГ у крыс с генетической предрасположенностью к абсанс-апилепсии (линия wag/rij), Журнал высшей нервной деятельности 6 (62) (2012) 733–744.

[55] E. Sitnikova, A. E. Hramov, V. V. Grubov, A. A. Koronovskii, Time-frequency characteristics and dynamics of sleepspindles in wag/rij rats with absence epilepsy, Brain Research 1543 (2014) 290–299.

[56] E. Sitnikova, V. V. Grubov, A. E. Khramov, A. A. Koronovskii, Developmental changes in the frequency-time structure of sleep spindles on the eeg in rats with a genetic predisposition to absence epilepsy (wag/rij), Neuroscience and Behavioral Physiology 44 (3) (2014) 301–309.

[57] E. Y. Sitnikova, A. E. Hramov, V. V. Grubov, A. A. Koronovskii, Age-dependent increase of absence seizures and intrinsic frequency dynamics of sleep spindles in rats, Neuroscience Journal (2014) 370764.

[58] В. В. Грубов, А. А. Короновский, Е. Ю. Ситникова, А. Е. Храмов, Частотно-временной анализ характерных паттернов активности нейронных ансамблей головного мозга при помощи непрерывного вейвлетного преобразования, Изв. РАН. Сер. физическая 78 (12) (2014) 1525–1529.

[59] В. В. Грубов, Метод выделения двух типов активности нейронного ансамбля головного мозга в течение сна по сигналам электроэнцефалограмм, Изв. Вузов. Прикладная нелинейная динамика 20 (1) (2012) 133–138.

[60] В. В. Грубов, А. А. Ситникова, А. А. Короновский, А. Н. Павлов, А. Е. Храмов, Автоматическое выделение и анализ осцилляторных паттернов на нестационарных сигналах ЭЭГ с использованием вейвлетного преобразования и метода эмпирических мод, Изв. РАН. Сер. физическая 76 (12) (2012) 1520–1523.

[61] A. I. Nazimov, A. N. Pavlov, A. E. Hramov, V. V. Grubov, A. A. Koronovskii, E. Y. Sitnikova, Adaptive wavelet-based recognition of oscillatory patterns on electroencephalograms, Proc. SPIE (2013) 85801D.

[62] A. I. Nazimov, A. S. Pavlov, A. A. Nazimova, V. V. Grubov, A. A. Koronovskii, E. Y. Sitnikova, A. E. Hramov, Serial identification of eeg patterns using adaptive wavelet-based analysis, Eur. Phys. J. Special Topics 222 (2013) 2713–2722.

[63] В. В. Грубов, А. А. Короновский, Е. Ю. Ситникова, А. В. Иванов, А. Е. Храмов, Аппаратно-программные комплексы для анализа электрической активности головного мозга: мониторинг долговременных процессов в нейрофизиологии и экологии, клиническая практика, создание интерфейсов мозг-компьютер, Инновационная деятельность (2) (2013) 152–161.

[64] E. Sitnikova, A. E. Hramov, V. V. Grubov, A. A. Ovchinnkov, A. A. Koronovskii, On–off intermittency of thalamo-cortical oscillations in the electroencephalogram of rats with genetic predisposition to absence epilepsy, Brain Research 1436 (2012) 147–156.

[65] A. E. Hramov, V. V. Grubov, A. N. Pavlov, Sitnikova, A. A. Koronovskii, A. Runniva, S. A. Shurygina, A. V. Ivanov, On-off intermittency of thalamo-cortical neuronal network oscillations in the electroencephalogram of rodents with genetic predisposition to absence epilepsy., Proc. SPIE (2013) 85801E.

[66] А. И. Назимов, А. Н. Павлов, А. Е. Храмов, В. В. Грубов, Е. Ю. Ситникова, А. А. Короновский, Адаптивный метод распознавания характерных осцилляторных патернов на основе вейвлет-преобразования, Радиотехника и электроника 58 (8) (2013) 789–795.

[67] A. E. Hramov, E. Y. Sitnikova, A. N. Pavlov, V. V. Grubov, A. A. Koronovskii, M. V. Khramova, Time-frequency dynamics during sleep spindles on the eeg in rodents with a genetic predisposition to absence epilepsy (wag/rij rats), Proc. SPIE (2015) 94481P.

[68] V. V. Grubov, E. Y. Sitnikova, A. N. Pavlov, M. V. Khramova, A. A. Koronovskii, A. E. Hramov, Time-frequency analysis of epileptic eeg patterns by means of empirical modes and wavelets, Proc. SPIE (2015) 94481Q.

[69] V. V. Grubov, E. Y. Sitnikova, A. N. Pavlov, M. V. Khramova, A. A. Koronovskii, A. E. Hramov, Age-dependent seizures of absence epilepsy and sleep spindles dynamics in wag/rij rats, Proc. SPIE (2015) 932212.

[70] В. В. Грубов, А. А. Овчинников, А. А. Короновский, А. Е. Храмов, Изучение сонных веретен на эпилептической ЭЭГ методами непрерывного вейвлетного анализа, Материалы IX Международной школы “Хаотические автоколебания и образование структур” (4–9 октября 2010, Саратов, Россия). Саратов: СГУ, 2010, с. 134–135.

[71] В. В. Грубов, А. А. Овчинников, Е. Ю. Ситникова, А. А. Короновский, А. Е. Храмов, Вейвлетный анализ особенностей пространственно-временных паттернов сонных веретен на эпилептических ЭЭГ, Труды Второй всероссийской конференции “Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях” (18–21 мая 2011, Нижний Новгород, Россия), 2011, с. 46–48.

[72] В. В. Грубов, Е. Ю. Ситникова, А. А. Короновский, А. Е. Храмов, On-off перемежаемость осцилляторных паттернов на эпилептической, Сборник трудов XIII Всероссийской школы-семинара “Волновые явления в неоднородных средах” (21–26 мая 2012, Москва, Россия). Москва: МГУ, 2012, с. 7–10.

[73] В. В. Грубов, Автоматическое выделение и анализ осцилляторных паттернов на нестационарных сигналах ЭЭГ с использованием вейвлетного преобразования и метода эмпирических мод, Материалы III Всероссийского научно-практического форума “Экология: синтез естественно-научного, технического и гуманитарного знания” (10–12 октября 2012, Саратов, Россия), 2012, с. 320–321.

[74] А. И. Назимов, А. Н. Павлов, А. Е. Храмов, В. В. Грубов, А. А. Короновский, Е. Ю. Ситникова, Адаптивный метод распознавания характерных паттернов на ЭЭГ, Материалы III Всероссийского научно-практического форума “Экология: синтез естественно-научного, технического и гуманитарного знания” (10–12 октября 2012, Саратов, Россия), 2012, с. 326–327.

[75] V. V. Grubov, E. Y. Sitnikova, Wavelet-based method for automatic detection and analysis of two types of sleep spindles on eeg, Proceedings of the 21th edition of the Nonlinear Dynamics of Electronic Systems (NDES 2013) (10–12 July 2013, Bari, Italy), 2013, p. 9.

[76] В. В. Грубов, А. А. Короновский, Е. Ю. Ситникова, А. Е. Храмов, Метод эффективного удаления глазодвигательных артефактов на сигналах ЭЭГ с использованием процедуры ортогонализации Грама-Шмидта, Труды III всероссийской конференции

“Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях” (24–27 сентября 2013, Нижний Новгород, Россия), 2013, с. 34–36.

[77] В. В. Грубов, Е. Ю. Ситникова, Е. В. Корнеева, А. А. Короновский, А. Е. Храмов, Анализ сигналов головного мозга с использованием метода эмпирических мод, Труды III всероссийской конференции “Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях” (24–27 сентября 2013, Нижний Новгород, Россия), 2013, с. 37–39.

[78] В. В. Грубов, А. А. Короновский, О. И. Москаленко, А. Е. Храмов, Метод удаления глазодвигательных артефактов на ЭЭГ, Материалы X Международной школы “Хаотические автоколебания и образование структур” (7–12 октября 2013, Саратов, Россия). Саратов: СГУ, 2013, с. 43.

[79] В. В. Грубов, А. А. Короновский, Е. Ю. Ситникова, А. Е. Храмов, Частотно-временной анализ паттернов активности нейронного ансамбля головного мозга с использованием вейвлетного преобразования, Сборник трудов XIII Всероссийской школы-семинара “Волновые явления в неоднородных средах” (26–31 мая 2014, Москва, Россия). Москва: МГУ, 2014, с. 12–14.

[80] В. В. Грубов, А. А. Короновский, А. Е. Храмов, Программа для ЭВМ для выделения сонных веретен и 5-9 Гц колебаний во время сна на ЭЭГ, Официальный бюллетень Реестра программ для ЭВМ (2012) № 2013610836.

[81] В. В. Грубов, А. Е. Храмов, Программа для ЭВМ для выделения пик-волновых разрядов, соответствующих приступам абсанс-эпилепсии, на ЭЭГ, Официальный бюллетень Реестра программ для ЭВМ (2012) № 2013612634.

[82] В. В. Грубов, А. Е. Храмов, М. О. Журавлев, Программа для адаптивной фильтрации низкочастотной помехи во временных сигналах на основе метода эмпирических мод (emfiltration), Официальный бюллетень Реестра программ для ЭВМ (2014) № 2014617872.

[83] А. А. Короновский, А. Е. Храмов, В. В. Грубов, Программа для реализации комбинированного алгоритма распознавания характерных осцилляторных паттернов — сонных веретен — на ЭЭГ на основе совместного применения вейвлет-анализа и метода эмпирических мод, Официальный бюллетень Реестра программ для ЭВМ (2012) № 2013610192.

[84] А. И. Назимов, А. Н. Павлов, В. В. Грубов, А. Е. Храмов, Программа адаптивного распознавания характерных осцилляторных паттернов на основе вейвлет-преобразования, Официальный бюллетень Реестра программ для ЭВМ (2013) № 2013611017.

[85] E. L. Van Luijtelaar, Spike-wave discharges and sleep spindles in rats., Acta neurobiologiae experimentalis 57 (2) (1997) 113–121.

[86] L. De Gennaro, M. Ferrara, Sleep spindles: an overview, Sleep Med. Rev. 7 (2003) 423–440.

[87] A. M. Coenen, E. L. Van Luijtelaar, The wag/rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors, Epilepsy Res. 1 (5) (1987) 297–301.

[88] A. M. Coenen, E. L. Van Luijtelaar, Pharmacological dissociation of eeg and behavior: a basic problem in sleep-wake classification, Sleep (14) (1991) 464–465.

[89] А. Е. Храмов, Е. Ю. Ситникова, А. Н. Павлов, В. А. Макаров, А. А. Короновский, Вейвлеты в нейродинамике и нейрофизиологии, М.: Физматлит, 2013.

[90] P. A. Tass, et al., Detection of n:m phase locking from noisy data: Application to magnetoencephalography, Phys. Rev. Lett. 81 (15) (1998) 3291–3294.

[91] P. A. Tass, T. Fieseler, J. Dammers, K. T. Dolan, P. Morosan, M. Majtanik, F. Boers, A. Muren, K. Zilles, G. R. Fink, Synchronization tomography: A method for three-dimensional localization of phase synchronized neuronal populations in the human brain using magnetoencephalography, Phys. Rev. Lett. 90 (8) (2003) 088101.

[92] M. Jobert, E. Poiseau, P. Jahnig, H. Schulz, S. Kubicki, Topographical analysis of sleep spindle activity, Neuropsychobiology (26) (1992) 210–217.

[93] W. R. Jankel, E. Niedermeyer, Sleep spindles, Clin Neurophysiol. (2) (1985) 1–35.

[94] E. Sitnikova, A. E. Hramov, A. A. Koronovskii, E. L. Luijtelaar, Sleep spindles and spike–wave discharges in eeg: Their generic features, similarities and distinctions disclosed with fourier transform and continuous wavelet analysis, Journal of Neuroscience Methods 180 (2009) 304–316.

[95] E. N. Huang, Z. Shen, S. R. Long, M. C. Wu, H. H. Shih, Q. Zheng, N. C. Yen, C. C. Tung, H. H. Liu, The empirical mode decomposition and the hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis, Proc. R. Soc. Lond. A 454 (1971) (1998) 903–995.

[96] E. Niedermeyer, F. H. Lopes da Silva (Eds.), Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields, 5th ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.

[97] A. A. Koronovskii, V. A. Makarov, A. N. Pavlov, E. Y. Sitnikova, A. E. Hramov, Wavelets in neurodynamics and neurophysiology (In Russian), Moscow, Fizmatlit, 2013.

[98] E. L. M. Luijtelaar van, A. E. Hramov, E. Sitnikova, A. A. Koronovskii, Spike–wave discharges in WAG/Rij rats are preceded by delta and theta precursor activity in cortex and thalamus, Clinical Neurophysiology 122 (2011) 687–695.

[99] C. Guger, H. Ramoser, G. Pfurtscheller, Real-time eeg analysis for a brain-computer interface (bci) with subject-specific spatial patterns, IEEE Trans. Rehab. Eng. (8) (2000) 562.

[100] C. Guger, G. Edlinger, W. Harkam, I. Niedermayer, G. Pfurtscheller, How many people are able to operate an eeg-based brain-computer interface (bci)?, IEEE Trans. Rehab. Eng 11 (2003) 145.

[101] G. Buzsaki, Large-scale recording of neuronal ensembles, Nature Neurosci 7 (5) (2004) 446–451.

[102] W. H. Drinkenburg, A. M. Coenen, V. J. M., E. L. Luijtelaar, Spike-wave discharges and sleep–wake states in rats with absence epilepsy, Epilepsy Res. 9 (3) (1991) 218–224.

[103] P. Bergé, Y. Pomeau, C. Vidal, L'Ordre Dans Le Chaos, Hermann, Paris, 1988.

[104] M. Dubois, M. Rubio, P. Bergé, Experimental evidence of intermiasttencies associated with a subharmonic bifurcation, Phys. Rev. Lett. 51 (1983) 1446–1449.

[105] N. Platt, E. A. Spiegel, C. Tresser, On–off intermittency: a mechanism for bursting, Phys. Rev. Lett. 70 (3) (1993) 279–282.

[106] A. S. Pikovsky, J. Kurths, Coherence resonance in a noise-driven excitable system, Phys. Rev. Lett. 78 (5) (1997) 775–778.

[107] M. G. Rosenblum, A. S. Pikovsky, J. Kurths, From phase to lag synchronization in coupled chaotic oscillators, Phys. Rev. Lett. 78 (22) (1997) 4193–4196.

[108] S. Boccaletti, D. L. Valladares, Characterization of intermittent lag synchronization, Phys. Rev. E 62 (5) (2000) 7497–7500.

[109] P. W. Hammer, N. Platt, S. M. Hammel, J. F. Heagy, B. D. Lee, Experimental observation of on–off intermittency, Phys. Rev. Lett. 73 (8) (1994) 1095–1098.

[110] J. F. Heagy, N. Platt, S. M. Hammel, Characterization of on–off intermittency, Phys. Rev. E 49 (2) (1994) 1140–1150.

[111] J. L. Perez Velazquez, et al., Type III intermittency in human partial epilepsy, European Journal of Neuroscience 11 (1999) 2571–2576.

[112] H. Ito, A. Nikolaev, C. van Leeuwen, Dynamics of spontaneous transitions between global brain states, Human Brain Mapping 28 (2007) 904–913.

[113] M. V. Ivanchenko, G. V. Osipov, V. Shalfeev, K. J., Phase synchronization of chaotic intermittent oscillations, Physical Review Letters 92 (2004) 134101.

[114] S. Boccaletti, J. Kurths, G. V. Osipov, D. L. Valladares, C. S. Zhou, The synchronization of chaotic systems, Physics Reports 366 (2002) 1.

[115] J. L. Cabrera, J. Milnor, On-off intermittency in a human balancing task, Phys. Rev. Lett. 89 (15) (2002) 158702.

[116] A. E. Hramov, A. A. Koronovskii, I. S. Midzyanovskaya, E. Sitnikova, C. M. Rijn, On-off intermittency in time series of spontaneous paroxysmal activity in rats with genetic absence epilepsy, Chaos 16 (2006) 043111.

[117] M. A. Komarov, G. Osipov, J. A. K. Suykens, Variety of synchronous regimes in neuronal ensembles, Chaos 18 (2008) 037121.

[118] S. Boccaletti, D. L. Valladares, J. Kurths, D. Maza, H. Mancini, Synchronization of chaotic structurally nonequivalent systems, Phys. Rev. E 61 (4) (2000) 3712–3715.

[119] M. Steriade, R. McCarley, Brainstem control of wakefulness and sleep, in: Plenum, New York, 1990, p. 193.

[120] N. Suntsova, S. Kumar, R. Guzman-Marin, M. N. Alam, R. Szymusiak, D. McGinty, A role for the preoptic sleep-promoting system in absence epilepsy, Neurobiol. Dis. 36 (2009) 126–141.

[121] D. Pinault, M. Vergnes, C. Marescaux, Medium-voltage 5–9 hz oscillations give rise to spike-and-wave discharges in a geneticmodel of absence epilepsy: in vivo dual extracellular recording of thalamic relay and reticular neurons, Neurosci. 105 (2001) 181–201.

[122] M. Steriade, D. A. McCormick, T. J. Sejnowski, Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain, Science (262) (1993) 679–685.

[123] A. E. Hramov, A. A. Koronovskii, O. I. Moskalenko, M. O. Zhuravlev, V. I. Ponomarenko, Intermittency of intermittencies, Chaos 23 (2013) 033129.