

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского», Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова Российской академии наук  
(Саратовский филиал)

На правах рукописи



Медведева Татьяна Михайловна

# Моделирование эпилептиформной активности головного мозга сложными иерархически устроенными сетями нейроосцилляторов

03.01.02 – Биофизика

01.04.03 – Радиофизика

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата физико-математических наук

научные руководители:

доктор физико-математических наук, доцент

Сысоев Илья Вячеславович,

кандидат физико-математических наук

Сысоева Марина Вячеславовна

Саратов – 2020

# Оглавление

|                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Введение</b> . . . . .                                                                                                        | 4  |
| <b>Глава 1. Стохастическая мезомасштабная модель пик-волновых разрядов</b> . . . . .                                             | 16 |
| 1.1. Введение . . . . .                                                                                                          | 16 |
| 1.2. Модель . . . . .                                                                                                            | 20 |
| 1.3. Начало и прекращение разряда . . . . .                                                                                      | 26 |
| 1.4. Устойчивость модели к малым изменениям в структуре связей . . . . .                                                         | 30 |
| 1.5. Масштабируемость модели . . . . .                                                                                           | 35 |
| 1.6. Выводы . . . . .                                                                                                            | 36 |
| <b>Глава 2. Динамическая мезомасштабная модель пик-волновых разрядов</b> . . . . .                                               | 41 |
| 2.1. Введение . . . . .                                                                                                          | 41 |
| 2.2. Структура модели . . . . .                                                                                                  | 43 |
| 2.3. Модельные уравнения . . . . .                                                                                               | 45 |
| 2.4. Экспериментальные данные . . . . .                                                                                          | 48 |
| 2.5. Способы инициации ПВР . . . . .                                                                                             | 49 |
| 2.6. Поддержание ПВР . . . . .                                                                                                   | 51 |
| 2.7. Завершение ПВР . . . . .                                                                                                    | 51 |
| 2.8. Сравнение модельных рядов и спектров с экспериментальными . . . . .                                                         | 54 |
| 2.9. Выводы . . . . .                                                                                                            | 59 |
| <b>Глава 3. Оценка сложности модельных и реальных пик-волновых разрядов с помощью старшего ляпуновского показателя</b> . . . . . | 62 |
| 3.1. Введение . . . . .                                                                                                          | 62 |
| 3.2. Метод . . . . .                                                                                                             | 63 |
| 3.3. Результаты оценки ляпуновских показателей . . . . .                                                                         | 71 |

|                                                                                                                                               |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.4. Выводы . . . . .                                                                                                                         | 74         |
| <b>Глава 4. Сопоставление оценок связанности в мозге методом причинности по Грейнджеру для экспериментальных и модельных данных . . . . .</b> | <b>76</b>  |
| 4.1. Введение . . . . .                                                                                                                       | 76         |
| 4.2. Данные . . . . .                                                                                                                         | 79         |
| 4.3. Анализ связанности методом причинности по Грейнджеру . . . . .                                                                           | 83         |
| 4.4. Анализ связанности для тестовых систем . . . . .                                                                                         | 91         |
| 4.5. Анализ связанности по сигналам экспериментальных внутричерепных ЭЭГ . . . . .                                                            | 96         |
| 4.6. Анализ связанности по сигналам СММ . . . . .                                                                                             | 98         |
| 4.7. Анализ связанности по сигналам ДММ . . . . .                                                                                             | 102        |
| 4.8. Выводы . . . . .                                                                                                                         | 105        |
| <b>Заключение . . . . .</b>                                                                                                                   | <b>108</b> |
| <b>Список литературы . . . . .</b>                                                                                                            | <b>112</b> |

# Введение

**Актуальность темы работы.** Сложные динамические сети (сети осцилляторов) используются в качестве моделей различных биологических систем [1, 2], в том числе для моделирования эволюции популяций живых организмов [3], сосудов [4], нейронных сетей в норме и при моделировании различных заболеваний: болезни Паркинсона [5], таламо-кортикальной дизритмии [6] и эпилепсии.

Традиционно считается, что эпилептический приступ, или разряд, есть проявление патологически избыточной синхронной активности нейронов головного мозга [7, 8]. Абсансная эпилепсия характеризуется повторяющимися приступами (абсансами) с внезапным началом и прекращением обычно у детей 5–12 лет. Приступы либо самопроизвольно прекращаются в подростковом возрасте, либо переходят в другие формы эпилепсии. Абсансы начинаются без ауры, и их длительность редко превышает 10 секунд, а на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) у пациентов на отведениях обоих полушарий мозга приступ сопровождается типичным пик-волновым разрядом (ПВР) с выраженной основной частотой.

Тот факт, что пик-волновая активность во время абсансных разрядов возникает внезапно и синхронно во всех отведениях поверхностной ЭЭГ, заставил первых исследователей ошибочно полагать, что патогенез абсансов происходит из глубоких подкорковых структур (ствол мозга или таламус), откуда патологическая активность распространяется на оба полушария [9]. Поскольку у пациентов нет клинических показаний для установки глубинных электродов в мозг, для более детальных исследований механизмов генерации ПВР были выведены генетические животные-модели, наиболее известными из которых являются крысы линий WAG/Rij [10] и GAERS [11]. Эти модели, впервые выведенные в восьмидесятых годах прошлого века, хорошо документированы и подтверждены как модели абсансной эпилепсии у детей. Они показывают такие клинические сопутствующие симптомы абсансной эпилепсии, как легкий миоклонус лица (подергивание вибрисс у крыс [12]), учащенное дыхание и многие другие

характеристики, влияющие на достоверность выявления, прогнозирования и подтверждения диагноза [10].

В настоящее время существует ряд моделей пик-волновых разрядов, которые довольно сильно отличаются друг от друга, включая феноменологические [13] и биофизические модели [14–16]; таламические [17], корковые [18, 19] и таламокортикальные [20]; микро- [17, 21], мезо- [7, 22] и макромасштабные (модели нейронных масс) [21, 23, 24]. Большинство моделей направлены на воспроизведение характеристик ПВР, но некоторые из них фокусируются на влиянии аномальной активности в таламокортикальной сети [25, 26]. Эти модели показывают, что существует базовое понимание вклада различных типов внутренних токов и синаптических рецепторов, а также физиологических условий, при которых может происходить синхронизированная деятельность в виде сонных веретён и ПВР, включая необходимые обратные связи таламуса с корой и наоборот, а также роль четырех ключевых элементов: кортикальных пирамидальных клеток и интернейронов, таламо-кортикальных релейных клеток и нейронов ретикулярного таламического ядра.

В данной работе выдвигается гипотеза о том, что способность к генерации ПВР обусловлена патологией структуры связей в головном мозге, которая развивается с возрастом. В популяции существует небольшая вероятность появления и закрепления этой патологии, которая использовалась при выведении генетических моделей WAG/Rij и GAERS от нормальных крыс линии Wistar. Поэтому, чтобы воспроизвести такую патологию, нужна сетевая модель, где именно матрица связей в сети обуславливала бы возможность эпилептиформной активности. Широко распространенные макромоделли имеют три ограничения. Во-первых, они не позволяют воспроизвести то, что относительно небольшие изменения в матрице связей ответственны за ПВР. Во-вторых, взаимосвязи внутри структур мозга, т. е. внутри ретикулярного ядра таламуса и внутри коры не могут быть включены, но они, как известно, важны для генерации ПВР. В-третьих, нет возможности смоделировать отклонение заболевания от популя-

ции, поскольку патологическим состояниям соответствует только один набор параметров (в сетевых моделях это возможно путем изменения матрицы связности).

**Объекты исследования.** Объекты исследования в данной работе — это сложные, иерархически устроенные сети нейронных осцилляторов, а также электроэнцефалограммы крыс-моделей абсансной эпилепсии.

**Цель и задачи исследования.** Целью работы является создание математической модели пик-волновых разрядов, воспроизводящей основные характеристики и механизмы перехода от нормальной к эпилептиформной активности и обратно, и верификация модели с использованием различных подходов радиофизики (нелинейной динамики), основанных на анализе сигналов.

Для достижения цели были решены следующие задачи:

1. Разработка стохастической мезомасштабной модели, воспроизводящей характерные черты пик-волновых разрядов на электроэнцефалограмме при абсансной эпилепсии.
2. Определение возможностей построенной модели: масштабирование, способность генерировать сцепленные разряды, анализ устойчивости матрицы связей к удалению элементов.
3. Разработка динамической мезомасштабной модели пик-волновых разрядов.
4. Сравнение динамики отдельных модельных нейронов с динамикой реальных индивидуальных клеток.
5. Спектральный анализ электроэнцефалограмм крыс-моделей абсансной эпилепсии до и во время пик-волновых разрядов и его сопоставление со спектральным анализом временных рядов, полученных с помощью предложенных моделей.

6. Апробация методов расчёта старшего ляпуновского показателя по временным рядам путём сравнения результатов с оценками, полученными по уравнениям эталонных моделей радиофизики. Выбор наилучшего метода для работы с короткими зашумленными временными рядами.
7. Оценка сложности внутричерепных электроэнцефалограмм при переходе от нормальной к эпилептиформной активности во время абсансных разрядов, временных рядов макроскопической модели пик-волновых разрядов, описанной в литературе, и рядов предложенной модели.
8. Анализ связанности между структурами предложенных моделей методом адаптированной нелинейной причинности по Грейнджеру и сравнение этих оценок с результатами, полученными в литературе по реальным данным.

**Использованные методы, подходы, модели.** В работе использованы следующие основные идеи, методики и подходы, известные в литературе.

1. Методы Эйлера и Эйлера–Маруямы были использованы при численном интегрировании систем дифференциальных уравнений, описывающих ансамбли осцилляторов ФитцХью–Нагумо, представляющих собой структурные единицы в предложенных моделях (как в стохастической, так и в динамической).
2. Для реконструкции вектора состояний на основании рядов данных использовался метод временных задержек [27].
3. Были реализованы методы расчёта старшего ляпуновского показателя по временным рядам [28–30]. Показано, что наиболее подходящим является метод, предложенный в [30].
4. Адаптированный нелинейный метод причинности по Грейнджеру, который был предложен специально для изучения ПВР [47] и использовался

в данной работе для верификации моделей.

5. Для верификации моделей использовался спектральный анализ (построение спектрограмм с окном Ханнинга).
6. Методы проверки гипотез: t-тест Стьюдента, ANOVA использовались для сопоставления средних значений улучшения прогноза (метод причинности по Грейнджеру) при анализе связанности между отведениями в моделях и по экспериментальным данным, критерий Манна–Уитни использовался для сопоставления распределений значений ляпуновского показателя, полученных по модельным и экспериментальным данным.

Кроме того, для тестирования методов расчёта старшего ляпуновского показателя были использованы классические модели радиофизики и нелинейной динамики, в частности: генератор Анищенко–Астахова, генератор Кияшко–Пиковского–Рабиновича, автогенератор Дмитриева–Кислова с 1,5 степенями свободы, система Лоренца, система Рёсслера, а также данные радиофизического эксперимента.

Поскольку для одного и того же явления, такого как ПВР, может быть много разных моделей, нужен инструмент для проверки модели. В данной работе предлагаются следующие критерии: 1) спектры, 2) средняя продолжительность и распределение продолжительности ПВР, 3) ответ на внешнюю стимуляцию, 4) архитектура связей в мозге, полученная методом причинности по Грейнджеру. Будем считать модель подходящей, если она воспроизводит все эти характеристики экспериментальных данных качественно и/или количественно.

Существующие модели абсансной эпилепсии сосредоточены в основном на моделировании результатов нейрохимических и биоэлектрических измерений в отдельных нейронах соматосенсорной коры и различных частях таламуса и в окружающем перицеллюлярном пространстве. ПВР в этих моделях возникают из-за взаимодействия небольшого (например, четырех в [23]) числа осцилляторных моделей отдельных нейронов. Таким образом, возникновение эпилепти-



формной активности является либо результатом изменения параметров модели [31], либо переключения между аттракторами в [23] в относительно низкоразмерной системе.

В то же время системы, состоящие из большого количества элементов, могут демонстрировать сложное поведение, даже если отдельные элементы способны демонстрировать только простые регулярные режимы [32], при условии, что элементы идентичны и функция связи одинакова [33]. Основным механизмом сложного поведения таких сетей является результатом специфической архитектуры связывания большого количества элементов. Вопрос о влиянии архитектуры связей на генерацию абсансных разрядов хорошо изучен на уровне функциональных структур мозга [34, 35]. Менее ясно, что происходит на уровне взаимодействия между отдельными нейронами. Существующие методы измерения сигналов отдельных нейронов не дают возможности измерить временные ряды электрической активности большого (по крайней мере около сотни) числа клеток головного мозга от различных отведений коры и/или таламуса одновременно. Поэтому моделирование ПВР большими сетями осцилляторов является многообещающим подходом к изучению механизмов ПВР, если временной ряд может воспроизводить свойства сигналов, измеренных в эксперименте.

В настоящее время нет четких доказательств того, являются ли механизмы абсансной активности общими для всех случаев, или возникновение ПВР может быть вызвано различными факторами. Известно, что неповрежденная кортико-таламо-кортикальная сеть является предпосылкой для возникновения ПВР, поскольку во всех исследованиях функциональной дезактивации (повреждения) различных составляющих элементов этой сети показано, что ПВР не возникает [36–39]. Формулируется гипотеза о том, что одним из важнейших критериев возможности генерации ПВР является специфическая патологическая архитектура связей в мозге на уровне отдельных узлов в сети, состоящей из большого количества нейронов. Эта архитектура может возникать из-за случайных и безобидных в другом смысле мутаций или из-за комбинации генов

родителей. В обычно используемых генетических моделях абсансной эпилепсии (крыс линий WAG/Rij и GAERS) эта патологическая архитектура была зафиксирована путем инбридинга или отбора. В то же время патологическая архитектура связей может незначительно отличаться от непатологической по средним показателям сети (среднее количество связей, сложность сети). Однако наличие достаточного количества специфических петель обратной связи на уровне взаимодействия между отдельными нейронами приводит к возможности переключения всей сети из нормального режима в патологический. Более того, этот патологический режим также является стабильным или метастабильным, т. е. он представляет собой длительный переходный процесс, во время которого примерно сохраняются амплитудно-частотные характеристики сигналов.

В настоящее время накопилось значительное число результатов применения методов оценки связанности, в том числе метода причинности по Грейнджеру к задаче оценки взаимодействия структур мозга, в том числе при эпилепсии, см, например, [40–44]. Основная проблема всех этих работ в том, что интерпретация результатов как правило полагается на то, что использованный метод достаточно чувствителен и специфичен. Однако очень часто это не так [45, 46], в том числе и из-за несовершенства модели. Причём на выявление этого несовершенства часто уходит значительное время, как случилось при интерпретации результатов работы [44], переосмысленных в [47].

**Научная новизна.** Научная новизна работы заключается в использовании комбинации методов математического моделирования из первых принципов (прямое моделирование) и методов моделирования путем решения обратной задачи (обратное моделирование)[48]. Такой подход впервые предложен в данной работе и использован для сравнения экспериментальных данных, полученных от генетических моделей эпилепсии — крыс линий GAERS и WAG/Rij, и сигналов, генерируемых предложенными моделями. Основная идея создания моделей заключается в предположении, что структура сети играет главную роль в генерации высокосинхронизированной активности в корковых и таламических

нейронах, и эта деятельность является функцией всей сети, а не только фокальной области. Впервые было выполнено моделирование различных структур таламокортикальных сетей мозга большими ансамблями иерархически организованных осцилляторов для моделирования пик-волновых разрядов.

Предложенные модели впервые позволяют воспроизвести сразу три известных в литературе сценария перехода от нормальной к эпилептиформной активности, а также завершение пик-волновых разрядов с помощью внешней высокочастотной стимуляции коры головного мозга.

С точки зрения радиофизики (нелинейной динамики) самопроизвольное прекращение пик-волновых разрядов, известное из экспериментальных исследований и реализованное в предложенных моделях, означает, что каждый разряд представляет собой длительный переходный процесс, а не режим движения на аттракторе. Такой подход использован впервые: ранее режимы эпилептиформной и нормальной активности рассматривались либо как два сосуществующих в фазовом пространстве аттрактора, либо как устойчивые режимы, которым соответствуют различные значения параметров модели.

**Достоверность полученных результатов.** Достоверность результатов исследований, выполненных в рамках диссертации, определяется использованием в ходе работы современных биофизических и радиофизических методов, в том числе методов анализа экспериментальных сигналов, применением современных, широко апробированных, высоконадежных численных алгоритмов, согласованием результатов математического моделирования и экспериментальных исследований между собой и с литературными данными других авторов, использованием статистических методов обработки полученных результатов.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Результаты работы могут использоваться на практике при исследовании вопроса о прекращении пик-волнового разряда путём электрической стимуляции структур головного мозга больных абсансной эпилепсией. Предложенная динамическая мезомасштабная модель воспроизводит такое прекращение, показанное эксперимен-

тально на животных, и может быть полезна для выбора правильной фазы и частоты стимуляции.

Теоретическая значимость исследования состоит в том, что впервые предложены мезомасштабные модели пик-волновых разрядов, воспроизводящие как спектральные свойства их колебаний, так и их механизмы инициации и завершения за счёт свойств сети. Обе предложенные модели демонстрируют важность структуры сети для генерации пик-волновых разрядов, что может являться ключом к пониманию патологии, приводящей к абсансной эпилепсии.

**Апробация результатов исследования.** Результаты работы были доложены на следующих всероссийских и международных конференциях диссертантом лично: Всероссийские школы-семинары «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине» 2014 и 2015, Саратов; Всероссийские молодежные научные конференции «Современные биоинженерные и ядерно-физические технологии в медицине» 2014 и 2015, Саратов; 6th International Conference “Nanoparticles, Nanostructured Coatings and Microcontainers: Technology, Properties, Applications”, Saratov, 2015; Всероссийская научная конференция «Актуальные вопросы фундаментальной и экспериментальной биологии», Уфа, 2017; “Saratov Fall Meeting”, Saratov, 2015; 5th annual International Conference–School “Dynamics, Bifurcations, and Chaos”, Nizhny Novgorod, 2018; XI международная школа–конференция «Хаотические автоколебания и образование структур», Саратов, 2016; 17, 18 и 19 Всероссийские научные школы «Нелинейные волны — 2016, 2018, 2020», Нижний Новгород; 2nd School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics (DCNAIR), Saratov, 2018; IX–XIII научные школы «Нанопотоника, наноэлектроника, нелинейная физика – 2014–2018», Саратов; “Baikal Neuroscience Meeting”, Irkutsk oblast, Bolshie Koty, 2019; VII International Conference “Frontiers of Nonlinear Physics”, Nizhny Novgorod, 2019; VI съезд биофизиков России, Сочи, 2019; VI Всероссийская конференция «Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях», Нижний Новгород, 2019.

Также диссертант выступала с результатами работы на научных семина-

рах в Институте Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН (6 раз), на научных семинарах СФ ИРЭ имени В.А. Котельникова РАН (4 раза).

**Гранты научных фондов.** Исследования, вошедшие в данную диссертационную работу, были поддержаны следующими научными фондами: РФФИ, проект №14-02-00492, 2014–2016 гг. (исполнитель); РФФИ, проект №16-34-00203, 2016 г. (исполнитель); РФФИ, проект №16-02-00091, 2016–2018 гг. (исполнитель); РФФИ, проект №18-015-00418, 2018–2020 гг. (исполнитель); РНФ, проект №19-72-10030, 2019–2020 гг. (основной исполнитель).

**Личный вклад автора.** Все основные результаты работы получены непосредственно автором при содействии руководителей, в том числе с помощью компьютерных программ, написанных автором в соавторстве с руководителями. Автор выполнила основной объём исследования самостоятельно, а также принимала участие в постановке задачи исследования, формулировке результатов, написании статей по материалам исследования и устранении выявленных рецензентами недочётов.

**Публикации по теме работы.** Результаты диссертации опубликованы в 5 статьях в рецензируемых журналах из списка ВАК, все они индексируются в базах данных Web of Science и SCOPUS, также в 2 трудах конференций, индексируемых Web of Science и SCOPUS, и 12 иных тезисах и материалах конференций; также в ходе работы над диссертацией получены 2 свидетельства об официальной регистрации программ для ЭВМ. Общий объём опубликованных по теме диссертации работ составил 119 мп. стр., в том числе в журналах из перечня ВАК — 88 мп. стр.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Предложенная стохастическая мезомасштабная модель пик-волновых разрядов, состоящая из иерархически связанных математических модельных нейронов ФитцХью–Нагумо, воспроизводит спектральные свойства пик-волновых разрядов, известные благодаря наличию животных-моделей —

крыс линий WAG/Rij и GAERS, позволяет смоделировать инициацию эпиплептиформной активности путём увеличения связи от тройничного нерва к таламусу и её спонтанное завершение, а также различия между животными в популяции, обладая масштабируемостью: свойства модели сохраняются при изменении числа модельных нейронов, начиная с минимального их количества порядка 170.

2. Предложенная динамическая мезомасштабная модель пик-волновых разрядов воспроизводит спектральные свойства сигналов локальных потенциалов мозга животных-моделей абсансной эпилепсии и позволяет смоделировать три известных в литературе сценария инициации пик-волновых разрядов: стимуляцию таламуса тройничным нервом, увеличение взаимодействия между клетками соматосенсорной коры и внешнюю электрическую стимуляцию коры, а также их спонтанное завершение и известное в литературе прерывание разрядов с помощью высокочастотной стимуляции, что достигается увеличением общего числа клеток относительно стохастической модели примерно втрое и их разделением на меньшую (фокальную) группу и большую группу, ответственную за генерацию нормальной активности и вовлекаемую в генерацию эпиплептиформной активности только пассивно; при этом обе группы состоят из 4 популяций, моделирующих пирамидные клетки и интернейроны соматосенсорной коры, а также таламо-кортикальные и ретикулярные клетки таламуса.
3. Оценки старшего ляпуновского показателя по временным рядам как экспериментальных, так и модельных энцефалограмм коры и ядер таламуса, сделанные методом, адаптированным для коротких временных рядов, положительны и для фоновой, и для иктальной активности, обосновывая заложенную при моделировании гипотезу, что пик-волновой разряд — нерегулярный процесс, однако, полученные для фона значения в среднем больше, чем для разрядов; при этом оценки по временным рядам предло-

женной в работе динамической мезомасштабной модели ближе к оценкам, полученным по экспериментальным данным, чем оценки, полученные по временным рядам моделей нейронных популяций.

4. Предложенный подход, основанный на анализе многоканальных экспериментальных и модельных сигналов путём построения по ним прогностических моделей в виде динамических систем и оценке связанности с помощью этих моделей методом адаптированным нелинейным методом причинности по Грейнджеру между генерирующими сигналами объектами, позволяет выявить сходства и различия в динамике взаимодействий между источниками экспериментальных сигналов с одной стороны и между моделями этих источников — с другой, и предоставляет дополнительные возможности по верификации и исследованию существующих моделей.

## Стохастическая мезомасштабная модель пик-волновых разрядов

### 1.1. Введение

Абсансная эпилепсия — это генерализованная форма эпилепсии, которая характеризуется нарушением сознания с внезапным началом и завершением. Эта форма эпилепсии в основном встречается у детей и подростков [49] и может либо исчезнуть [50], либо со временем трансформироваться в другие, судорожные формы [51]. Изучение патофизиологии этой формы эпилепсии выявило множество потенциальных механизмов возникновения абсансов [52–54].

Электроэнцефалография является основным методом регистрации проявлений абсансной эпилепсии, поскольку записи ЭЭГ показывают типичные пик-волновые разряды (ПВР) во время абсансных приступов. Традиционные ЭЭГ кожи головы обычно используются для диагностики, однако считается, что подкорковые структуры (первичные ядра таламуса) играют важную роль в распространении и поддержании абсансных разрядов, как было установлено на генетических моделях [53, 55, 56], на единичных пациентах с глубинными электродами [57], и совсем недавно с помощью функциональной магниторезонансной томографии (фМРТ), как на генетических животных моделях [58], так и на пациентах [59]. Интракраниальная, или внутричерепная ЭЭГ (intracranial EEG, icEEG), она же субдуральная ЭЭГ (subdural EEG, sdEEG) или электрокортикография (ЭКоГ, или electrocorticography, ECoG) — метод отведения потенциалов при помощи электродов, накладываемых непосредственно на кору головного мозга (кортекс), — даёт неискажённые скальпом сигналы активности коры, но также не позволяет получить данные из таламуса. Ещё более показательны могут быть в некоторых случаях сигналы отдельных нейронов (single unit, SU),



демонстрирующих периодическую генерацию во время приступов и нерегулярную динамику между ними [60]. Однако все эти подходы требуют операции, а пациенты, страдающие абсансной эпилепсией, не имеют клинических показаний для имплантации внутричерепных электродов для снятия локальных полевых потенциалов (локальных потенциалов мозга, local field potentials, LFP) или записей отдельных клеток, учитывая, что заболевание является относительно доброкачественным. Поэтому основные результаты, касающиеся роли таламуса и таламо-кортикального взаимодействия, были получены с использованием генетических моделей, таких как крысы линий WAG/Rij [10] и GAERS [11].

Чтобы понять механизмы абсансной эпилепсии, важно построить математическую модель (здесь и далее используется термин «модель» в смысле математической модели, а не биологической, генетической или фармакологической, за исключением случаев, когда это явно указано), воспроизводящую некоторые из основных характеристик: внезапное начало и прекращение ПВР, химические процессы в нейронах и между ними и во внеклеточной среде (концентрации некоторых веществ, таких как ГАМК и глутамат), а также вовлечение определенных областей мозга. В настоящее время существует несколько моделей, частично воспроизводящих определенные особенности заболевания с разной степенью детализации.

Был разработан ряд моделей для проверки гипотез, описывающих процесс инициации ПВР (начало приступа) на клеточном уровне, путем моделирования динамики ионных каналов, генерации потенциалов действия под влиянием концентраций различных нейротрансмиттеров. Эти модели подробно описаны в [14]. Другой класс так называемых «сосредоточенных» моделей [61] аппроксимирует активность взаимодействующих популяций клеток, т.е. представляет собой ансамбль группы нейронов, которые имеют аналогичную структуру и функции [62]. В таких моделях каждая популяция моделируется как сосредоточенная колебательная система, описываемая несколькими дифференциальными уравнениями. Например, в [63] использовались четыре обыкновенных дифференци-

альных уравнения (ОДУ): одно для ретикулярных таламических клеток, одно для интернейронов, одно для пирамидных клеток и одно для таламо-кортикальных клеток.

Модель, предложенная в [23], представляет собой усовершенствованную версию гораздо более старой модели [64] и занимает промежуточное положение между распределенными нейронными сетями и сосредоточенными моделями, интегрируя нейронные и сетевые свойства. Модель состоит из ОДУ для трансмембранных потенциалов и включает четыре типа клеток: два для коры и два для таламуса (каждый тип моделируется как сосредоточенная система). Кроме того, были приняты во внимание специфические свойства ГАМК и использованы передаточные сигмоидные функции. Переходы между колебательным и неколебательным режимами происходят самопроизвольно, без изменения параметров системы, за счет ее бистабильности.

Некоторые авторы подробно моделируют роль ГАМК, одного из основных нейротрансмиттеров, ответственных за возникновение ПВР. В [65] и [66] действие ГАМК моделируется уравнениями реакции с диффузией и уравнениями для трансмембранного потенциала. Модель, предложенная в [67], включает нейроны базальных ганглиев в дополнение к нейронам коры и таламуса и демонстрирует их двунаправленную функциональную роль в начале и прекращении абсансных приступов. В [68] была изучена модель прерывания ПВР с помощью внешнего стимула. В [69] расширена модель Тейлора, введены тормозящие нейроны коры головного мозга. Наконец, феноменологическая модель связанных фазовых осцилляторов была предложена в [13]; она демонстрирует переходы между различными состояниями ЭЭГ (от нормального состояния к эпилептиформной активности).

Значение структуры нейронных сетей для генерации ПВР только начинает исследоваться, хотя многие авторы полагают, что неповрежденная кортико-таламо-кортикальная сеть является обязательной для возникновения ПВР [36]. Важной проблемой существующих моделей является то, что все нейроны

каждой структуры генерируют интегрированный сигнал, который передается в другие структуры, тем самым упрощая связь между структурами мозга. Однако реальные нейроны имеют индивидуальные проекции на нейроны других структур и связаны с некоторыми из них, но не со всеми. В то же время они могут не быть связаны с расположенными рядом нейронами той же структуры; исключением из последнего являются нейроны ретикулярного ядра таламуса, которые сильно связаны между собой. Следовательно, результирующая сеть имеет сложную топологию (см., например, обзор [70]), в котором некоторые нейроны или их небольшие группы важны для генерации ПВР из-за наличия эффективных петель обратной связи. Существование таких схем связи было показано в [71]. В то же время существует вероятность, что другие нейроны не участвуют в генерации ПВР или участвуют только пассивно. Большое количество элементов детализированной сети может привести к появлению принципиально новых эффектов, которые недоступны в «сосредоточенных» моделях, включая эффекты, важные для возникновения ПВР. Принято считать, что генерализованные ПВР являются результатом синхронного возбуждения большого количества нейронов внутри и между структурами мозга [72]. Кроме того, действительно, как было показано на относительно простых моделях, топология сети может иметь важное значение для синхронизации нейронов [73]. Различия в структуре связей между нейронами при нормальных и патологических состояниях мало изучены и не учитывались в исследованиях. Существуют подходы к генерации ПВР с использованием той же «сосредоточенной» модели, которая имитирует обычную ЭЭГ, но со специально выбранными параметрами [31]. Точно так же в [24] бифуркация в модели нормального мозга, рассматриваемого как возбуждающая среда, изучается для моделирования эпилепсии путем выбора специального режима.

Информацию о сетевых структурах у генетических животных-моделей можно получить из исследований по анализу связанности с помощью временных рядов ЭЭГ или потенциалов локального поля. В [35] была установлена централь-

ная роль соматосенсорной коры на крысах линии WAG/Rij. В [34] и [74] была выявлена динамика участия различных таламических структур в развитии ПВР (от преиктального к иктальному и далее к постиктальному). Распространение ПВР через кору головного мозга было изучено на людях с использованием данных МЭГ в [75].

Целью данной главы является описание модели, которая будет воспроизводить экспериментально наблюдаемые характеристики ПВР, опираясь в основном на свойства иерархически организованной сети (осцилляторы собраны в группы, соответствующие структурам мозга, имеющим отношение к эпилепсии) большого числа осцилляторов.

Каждый осциллятор моделирует группу близко расположенных и сходных по параметрам нейронов, причем эта группа меньше любого ядра таламуса или слоя соматосенсорной коры [76]. Этот подход известен в электронике как «метод крупных частиц» [77]. Согласно нему, электронный пучок в лампе бегущей волны моделируется не как единый сгусток и не как реальное количество частиц, а как несколько десятков номинальных электронов. Это позволяет учесть взаимодействия между отдельными блоками, и при этом проводить численное решение уравнений динамики в разумные сроки.

## 1.2. Модель

Предлагается стохастическая модель пик-волновых разрядов. Она относится к классу мезомасштабных моделей, в которых каждый «нейрон» фактически является группой расположенных рядом однотипных нейронов, имеющих общее назначение. Модель организована в два уровня.

Первый (верхний) уровень состоит из трех элементов: входной слой, представленный тройничным нервом, второй уровень — группа таламических нейронов (не разделенная на возбуждающую и тормозящую популяции, поэтому нельзя сказать, какое конкретно ядро таламуса моделируется этой структурой),

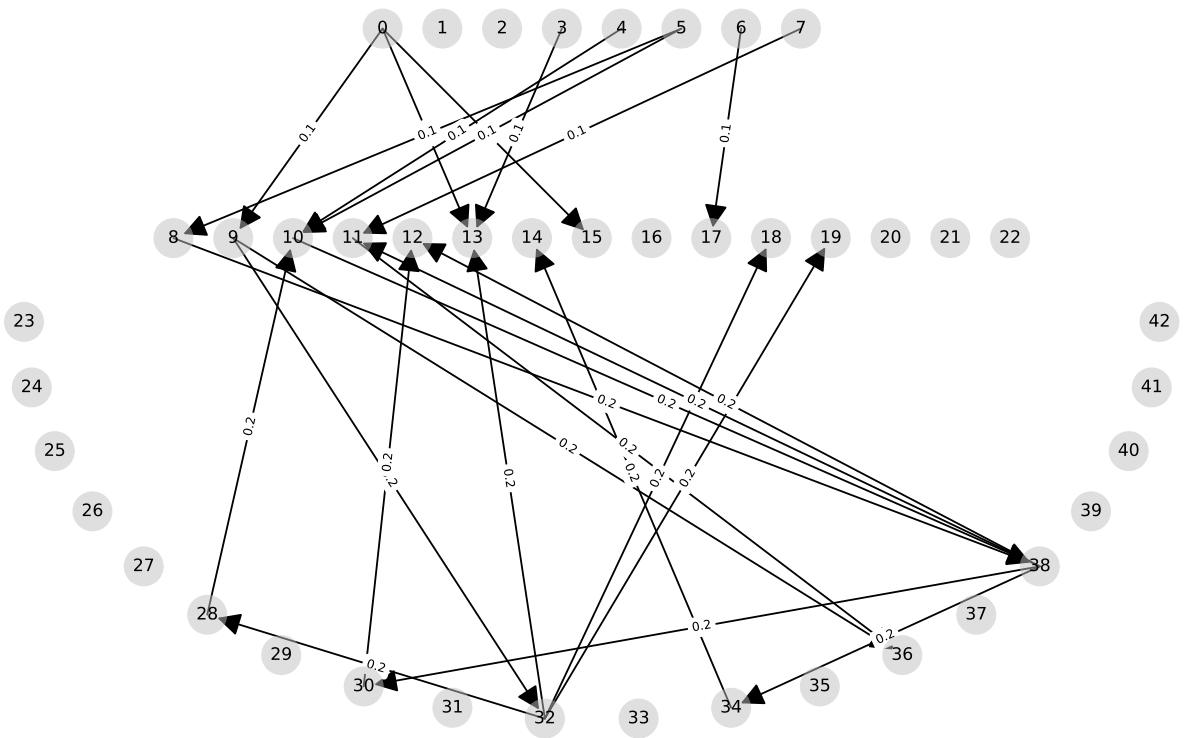


Рис. 1.1. Пример архитектуры связей предлагаемой модели. Различные уровни показывают различные структуры нейронов: верхний — периферические, средний — таламические нейроны, нижний — нейроны неокортекса. Направленная связь показана в виде линий; стрелка на конце линии обозначает направление связи.

третий уровень — соматосенсорная кора. Считается, что соматосенсорная кора содержит очаговую иницирующую зону с кортико-кортикальными, кортико-таламическими и таламо-кортикальными взаимодействиями, которые имеют решающее значение для возникновения и развития судорог [34, 35, 37]. Тройничный нерв включён в модель, так как было показано, что вход из периоральной области и вибрисс является обязательным для возникновения ПВР, поскольку периферическая функциональная инактивация устраняет все ПВР [78].

Второй (нижний) уровень — это уровень отдельных нейронов, принадлежащих к одной из трех моделируемых структур. Каждый нейрон может быть связан с другими нейронами в модели по следующему правилу:

1. тройничный нерв (внешний вход) влияет на нейроны таламуса,
2. таламические нейроны влияют на нейроны соматосенсорной коры,
3. корковые нейроны влияют на другие нейроны соматосенсорной коры и нейроны таламуса.

Пример модели, состоящей из 43 узлов, показан на рис. 1.1. В большинстве случаев использовалось больше нейронов: 32 периферических, 60 таламических и 80 корковых нейронов (всего 172).

Для моделирования узлов каждого типа были использованы уравнения ФитцХью–Нагумо [79, 80] в форме [81]:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= x(a-x)(x-1) - y + \xi(t) \\ \frac{dy}{dt} &= bx - \gamma y\end{aligned}\tag{1.1}$$

где  $a = 0.8$ ,  $b = 0.008$ ,  $\gamma = 0.0033$ ,  $\xi$  — это белый гауссовский шум с нулевым средним и дисперсией, равно 0.07.

Используемая здесь модель отдельного узла (1.1) намного проще, чем модели, предложенные в работах [17] и [23], которые учитывали различные трансмембранные токи и в которых были выбраны многочисленные параметры на

основе экспериментальных результатов. Кроме того, не были включены физико-химические процессы, такие как роль специфических возбуждающих и тормозных систем нейромедиаторов, как было сделано в [66]. Из-за этих упрощений предлагаемая модель лишена некоторых специфических свойств ПВР, но они могут быть полезными, чтобы четко показать, какую роль сетевая архитектура может обеспечить сама по себе.

Уравнения элементов сети со связями представлены формулой 1.2. Все параметры системы во всех численных экспериментах были фиксированы таким образом, что каждый осциллятор находился в неколебательном режиме.

$$\begin{aligned}\frac{dx_i}{dt} &= x(a-x)(x-1) - y_i + \xi_i + \sum_{j \neq i} C_{i,j} h(x_j(t-\tau)), \\ \frac{dy_i}{dt} &= bx_i - \gamma y_i, \\ h(x) &= 1 + \frac{\text{th}(x)}{2},\end{aligned}\tag{1.2}$$

где  $C$  — матрица связей между нейронами, в которой номер строки соответствует ведомому нейрону, а номер столбца — воздействующему.

Время запаздывания  $\tau$  в связи было выбрано для каждой матрицы индивидуально в диапазоне от 5 до 15 единиц безразмерного времени и было одинаковым для всех связей внутри одной матрицы. Уравнения модели решались численно методом Эйлера-Маруямы с шагом 0.5. Основной характерный масштаб колебаний составил 200 точек, поэтому шаг 0.5 можно считать достаточно малым. Безразмерная единица времени была сопоставлена 1 мс, что соответствует обычной частоте дискретизации 2 кГц, типичной для экспериментальных исследований на животных-моделях, например, в [34], где частота дискретизации равнялась 2048 Гц.

Матрицы связи были сгенерированы случайным образом с помощью следующего набора условий: нейроны таламуса получают входные сигналы от тройничного нерва и посылают свои проекции на нейроны в коре. Нейроны коры могут быть связаны с несколькими другими кортикальными нейронами и с ней-

ронами в таламусе. Вероятность возникновения связи зависит от участвующих структур:  $0.5/N_e$  для связей от внешнего входа к нейронам таламуса, и  $1/N_e$  — во всех остальных случаях, где  $N_e$  — количество нейронов ведущей структуры. Значение коэффициентов связи (ненулевых элементов  $C$ ) было равно 0.1 для связей от внешнего входа к нейронам таламуса (кроме процесса инициации разряда) и 0.2 во всех остальных случаях.

Сигналы отдельных узлов во время фоновой активности и во время ПВР-подобного поведения показаны на рис. 1.2. Здесь и далее под переходом к «разряду» в модели понимается относительно быстрое и значительное увеличение амплитуды сигнала, появление ярко выраженной формы и постоянной частоты в районе 8 Гц. На уровне отдельных узлов этот переход соответствует бифуркации Андронова-Хопфа и синхронизации активности многих «нейронов». Поскольку в предложенной модели этот переход вызван увеличением связей от узлов тройничного нерва, дополнительно требуется, чтобы разряды продолжались несколько (не менее одной или двух) секунд после снятия стимуляции и заканчивались спонтанно. Для большинства узлов сети генерация спайков в фоне отсутствовала (см. 1.2(а), есть подпороговые колебания, возбуждаемые шумом). Во время разряда происходила периодическая генерация колебаний. Некоторые нейроны демонстрировали непериодическую генерацию в фоновом режиме и периодическую во время разряда — см. 1.2(б).

Нерегулярная межспайковая активация нейронов, участвующих в абсансах, и их гиперполяризация во время разряда хорошо согласуется с нейрофизиологическими записями гипервозбудимых клеток в фокальной зоне, описанными в [53] и [37]. Необходимо отметить, что в [53] и [37] измерялась динамика отдельных нейронов, в то время как модель (1.2) воспроизводит динамику узла, который моделируется как отдельный «нейрон», но в то же время представляет собой группу расположенных рядом нейронов.



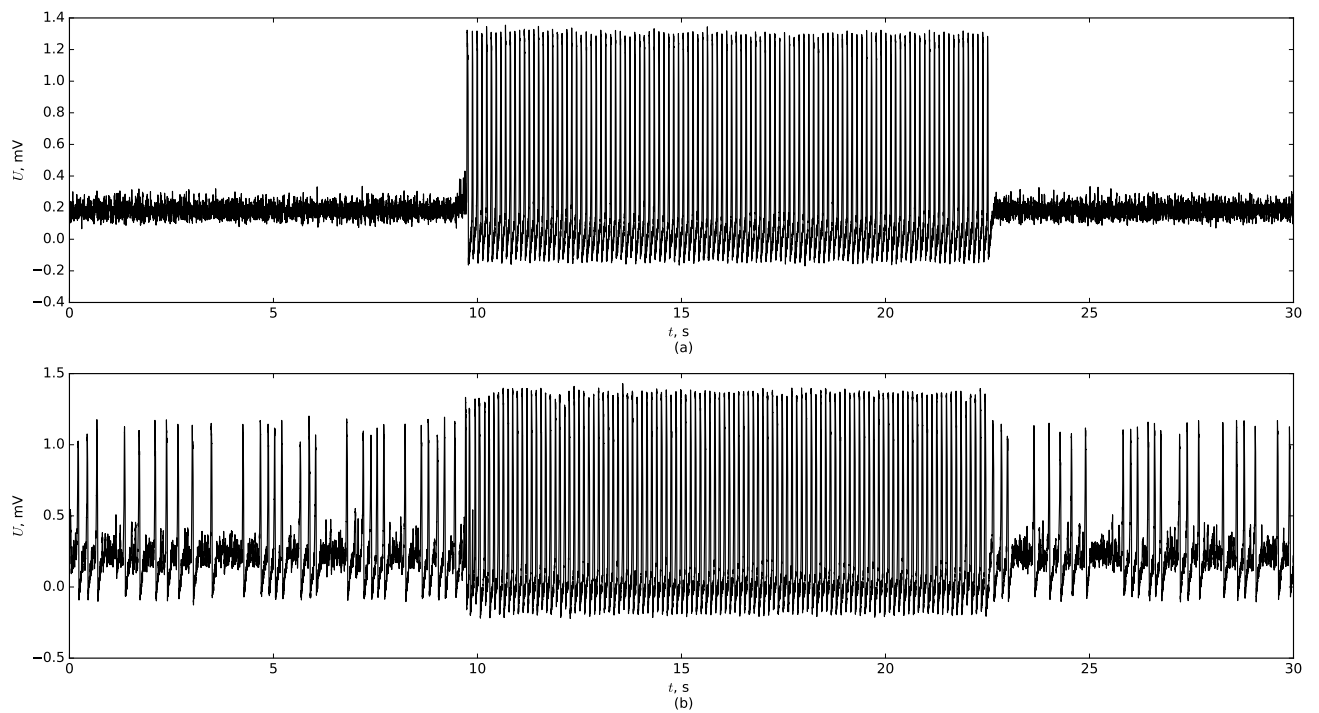


Рис. 1.2. Динамика отдельных узлов (а) неактивных преиктально (б) активных как интериктально, так и иктально. Эпилептический разряд самопроизвольно начался через 9,7 с и закончился спонтанно через 22,6 с. Поскольку узел в модели представляет собой большое количество соседних нейронов, его амплитуду колебаний нельзя напрямую сравнивать с амплитудой, измеренной в экспериментах.

### 1.3. Начало и прекращение разряда

Всего было сгенерировано более 1000 матриц связи. Начало разряда реализовывалось плавным увеличением коэффициентов связи между узлами тройничного нерва и таламуса от значения по умолчанию 0.1 до значения 0.2, с шагом 0.001 за 0.5 с. Затем в течение 5 секунд значение 0.2 оставалось постоянным. Уменьшение связи было симметричным увеличению: 0.001 на временной шаг (0.5 мс) от 0.2 до исходного значения 0.1. Временные ряды были сгенерированы несколько раз для каждой матрицы с использованием различных реализаций шума, при этом уровень шума оставался постоянным; в каждом случае предпринималась попытка инициировать разряд. Помимо сигналов отдельных узлов, интегральные сигналы от таламуса и коры были получены путем суммирования сигналов отдельных узлов, связанных с каждой структурой. Эти сигналы соответствуют локальным потенциалам поля, измеренным экспериментально. Из всех рассмотренных матриц были отобраны 10, дававшие наиболее длинный разряд из всех рассмотренных (большинство матриц вообще оказались неспособны генерировать разряд).

В предлагаемой модели попытка инициирования разряда могла привести к одной из четырех ситуаций:

1. не начался разряд; модель реагировала на увеличение коэффициента связи отдельными спайками в таламусе и коре и увеличением амплитуды базовых подпороговых колебаний – см. рис. 1.3(a, e);
2. разряд заканчивался сразу, как только коэффициенты связи между узлами тройничного нерва и таламуса возвращались к нормальному значению – см. рис. 1.3(b, f);
3. разряд начался и продолжился после того, как коэффициенты связи между узлами внешнего входа и таламуса возвращались к нормальному значению, а затем разряд спонтанно завершался – см. рис. 1.3(c, g);

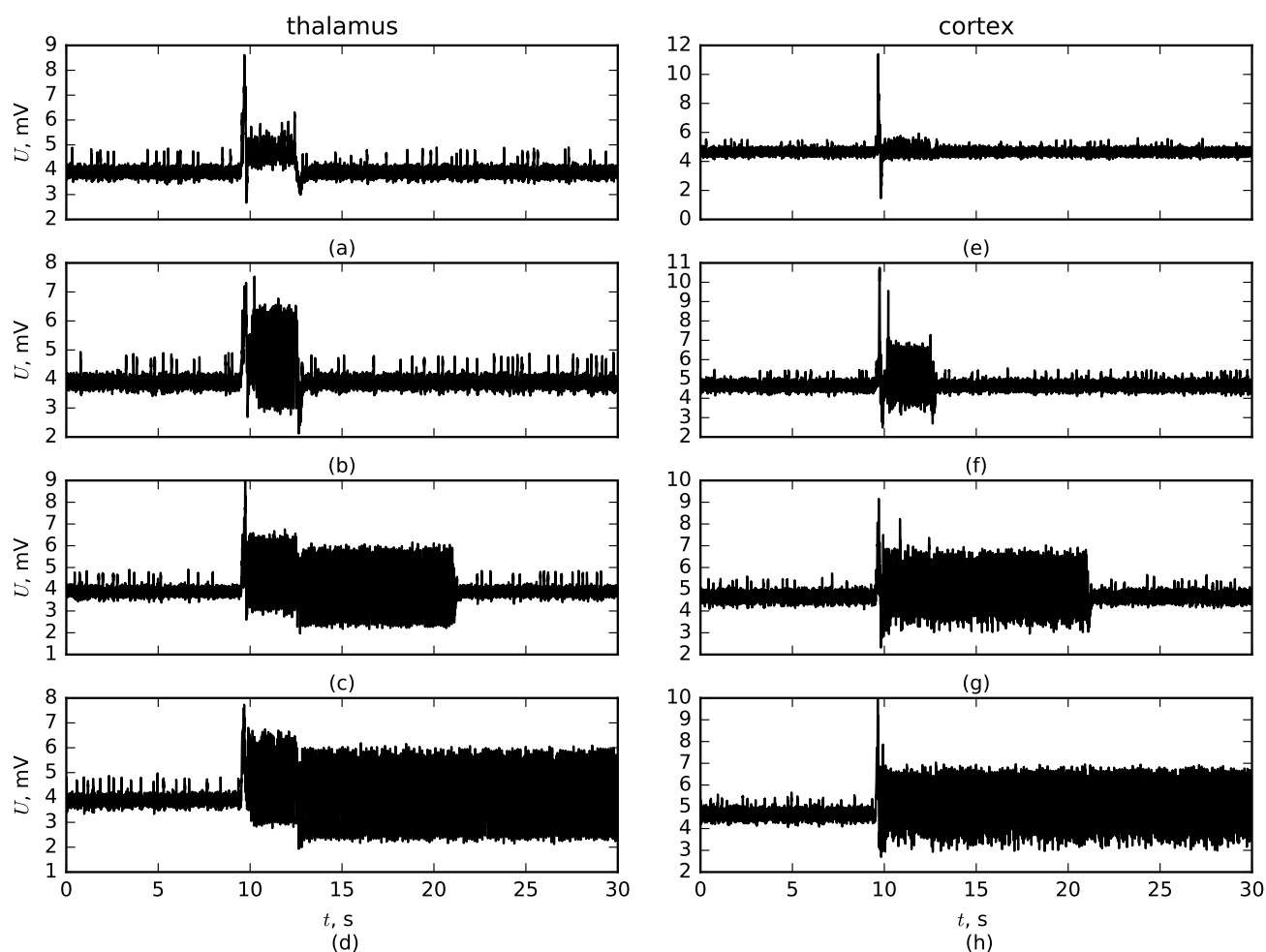


Рис. 1.3. Интегральные сигналы нейронов (локальные полевые потенциалы) таламуса (левый столбец) и коры (правый столбец) в случаях: (а, е) - разряд не начался; (b, f) - периодическая генерация прекратилась с уменьшением коэффициента связи между узлами внешнего входа (тройничного нерва) и таламуса; (с, g) - разряд начался и закончился спонтанно; (d, h) - разряд начался, но не закончился во время наблюдения.

4. разряд продолжался после возвращения коэффициентов связи между узлами тройничного нерва и таламуса к нормальному значению, но не завершался самопроизвольно на времени наблюдения - см.рис. 1.3(d, h).

Матрицы, для которых разряд начался и продолжился после возвращения коэффициента связи между узлами внешнего входа и таламуса к нормальному значению, по крайней мере, для некоторых реализаций шума, самопроизвольно исчезнув в течение времени наблюдения (ситуация 3), считались подходящими для моделирования ПВР, учитывая, что большинство разрядов начинаются и

заканчиваются в пределах от 5 до 15–30 секунд. Всего было найдено 10 таких «абсансных» матриц. Для каждой из этих матриц было смоделировано десять фрагментов с переходом от нормальной к эпилептиформной активности и обратно.

Моделируемые ПВР начинались внезапно, т.е. без постепенного увеличения амплитуды колебаний, и внезапно прекращались. Внезапное начало и прекращение ПВР являются их главной особенностью, как было установлено как в клинике, так и на генетических моделях, основанных на визуальном осмотре ЭЭГ [10].

Временные ряды модельных локальных потенциалов поля таламуса и коры показаны на рис. 1.4 вместе с соответствующими результатами частотно-временного анализа (спектрограммами). Многие узлы коры и таламуса начали демонстрировать синхронную активность: был рассчитан индекс фазовой синхронизации, следуя [82], и обнаружено, что он составляет около 0,9–0,95 во всех случаях, кроме узлов, которые не участвовали в динамике сети. Разряд начинается с сильно нелинейных колебаний на основной частоте около 8 Гц (первый пик хорошо различим). Спектрограмма, построенная по временному ряду модели, аналогична экспериментальным спектрограммам, представленным в [83]. Первые несколько секунд (в то время как присутствует усиленная связь с внешним входом) сопровождаются низкочастотной составляющей около 4 Гц ( $1/2$  субгармоника). Начало разряда на спектрограмме видно примерно на 1 с раньше, чем становится заметно на временных рядах. Действительно, некоторые колебания на частоте 8 Гц появлялись до разряда, но они были небольшими по амплитуде. Дельта- и тета-активность, предшествующая началу ПВР, была ранее описана для коры и таламуса на генетической линии WAG/Rij. Эти колебания, вероятно, являются результатом изменения связанности, потому что обычно приступ начинается через 1–1,5 с после фактического изменения связанности [74, 84]. Но следует иметь в виду, что временное разрешение спектрограммы на рис. 1.4(c,d) составляет 1 с, поэтому спектрограммы самой по себе недостаточно, и для об-

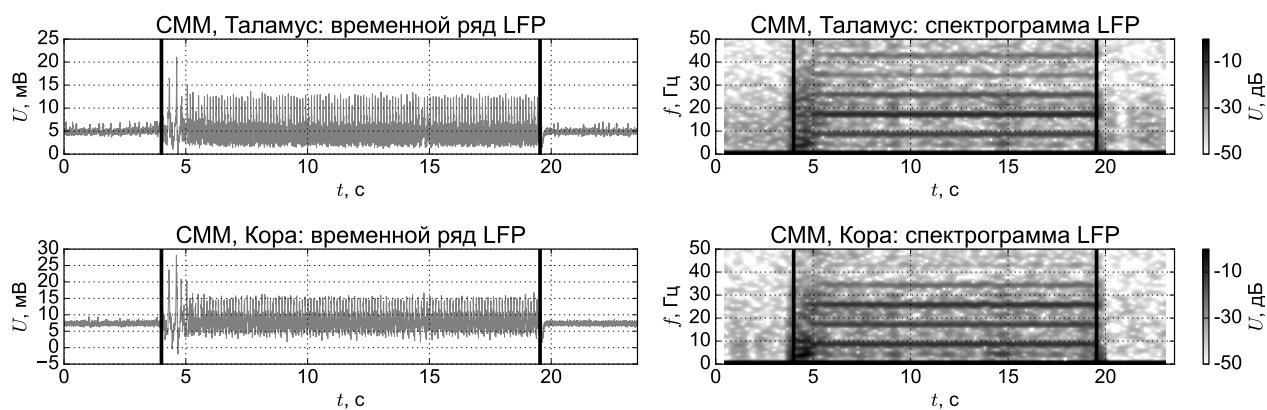


Рис. 1.4. Модельные сигналы локальных полевых потенциалов таламуса и коры, полученные из модели (1.2) и соответствующие им спектрограммы.

наружения этих колебаний необходим анализ формы сигнала, сопровождаемый спектральным анализом с разной длиной временного окна. Амплитуда сигнала во время разряда во много раз больше по сравнению с фоновой активностью, и сигналы становятся более регулярными, но не полностью периодическими. Это может быть связано как со сложными взаимодействиями в сети, так и с наличием шума и хорошо согласуется с экспериментальными результатами.

Способность модели генерировать активность, подобную ПВР, основана главным образом на структуре связей. Но возникновение разряда в каждом конкретном случае является вероятностным и зависит от конкретной реализации шума. Чтобы проверить это, было протестировано 1000 реализаций шума для каждой из 10 рассмотренных матриц с одним и тем же стимулом. Вероятность получения «разряда» была наибольшей и составила около 5 – 7% для матриц 1, 3 и 9, и была наименьшей и составила около 0,1% для матрицы 2 (единственная реализация из 1000). Для других матриц вероятность колебалась между этими значениями. Разница этой вероятности для разных матриц соответствует тому факту, что для известных генетических моделей абсанс-эпилепсии (крысы WAG/Rij) вероятность возникновения ПВР также различна для разных особей, поэтому было даже предложено разделить животных на две группы, имеющие различия аллельной структуры локуса Taq 1A гена рецеп-

тора дофамина второго типа DRD2: A1A1 (разряды длиннее, количество ПВР больше) и A2A2 (разряды короче, количество ПВР меньше) [85].

Замечено, что абсансы часто происходят один за другим с небольшими промежутками [86]. Механизм этого явления до конца не изучен, но показано, что вероятность обнаружения нового разряда сразу после предыдущего значительно выше, чем после длительного периода нормальной активности [87]. Предлагаемая модель не способна воспроизвести наблюдаемое в эксперименте распределение интервалов, так как является моделью одиночного разряда. Однако для некоторых матриц последовательности приступов (короткий интервал между первой и второй частями разряда) оказались возможными после однократного инициирования. Пример такого разряда приведен на рис. 1.5. Возможность генерировать последовательности ПВР является особенностью архитектуры связей в матрице, поскольку только одна рассматриваемая матрица (номер 7) могла генерировать их — сцепленные разряды появились в 3 случаях из 34 рассмотренных. От других 9 матриц сцепленные разряды не удалось получить.

#### **1.4. Устойчивость модели к малым изменениям в структуре связей**

Модель была проверена на устойчивость к небольшим изменениям матрицы связи. Для этого связи удалялись из матрицы по одной (т.е. соответствующий коэффициент связи был приравнен к нулю). Реализации шума были зафиксированы, чтобы обеспечить стабильную генерацию ПВР при наличии удаленных связей. Были проанализированы все 10 найденных матриц. Средний процент был рассчитан для трех возможных типов поведения (результаты приведены в таблице 1.1):

1. разряд начался и закончился (динамика не изменилась по сравнению со случаем до удаления связи),

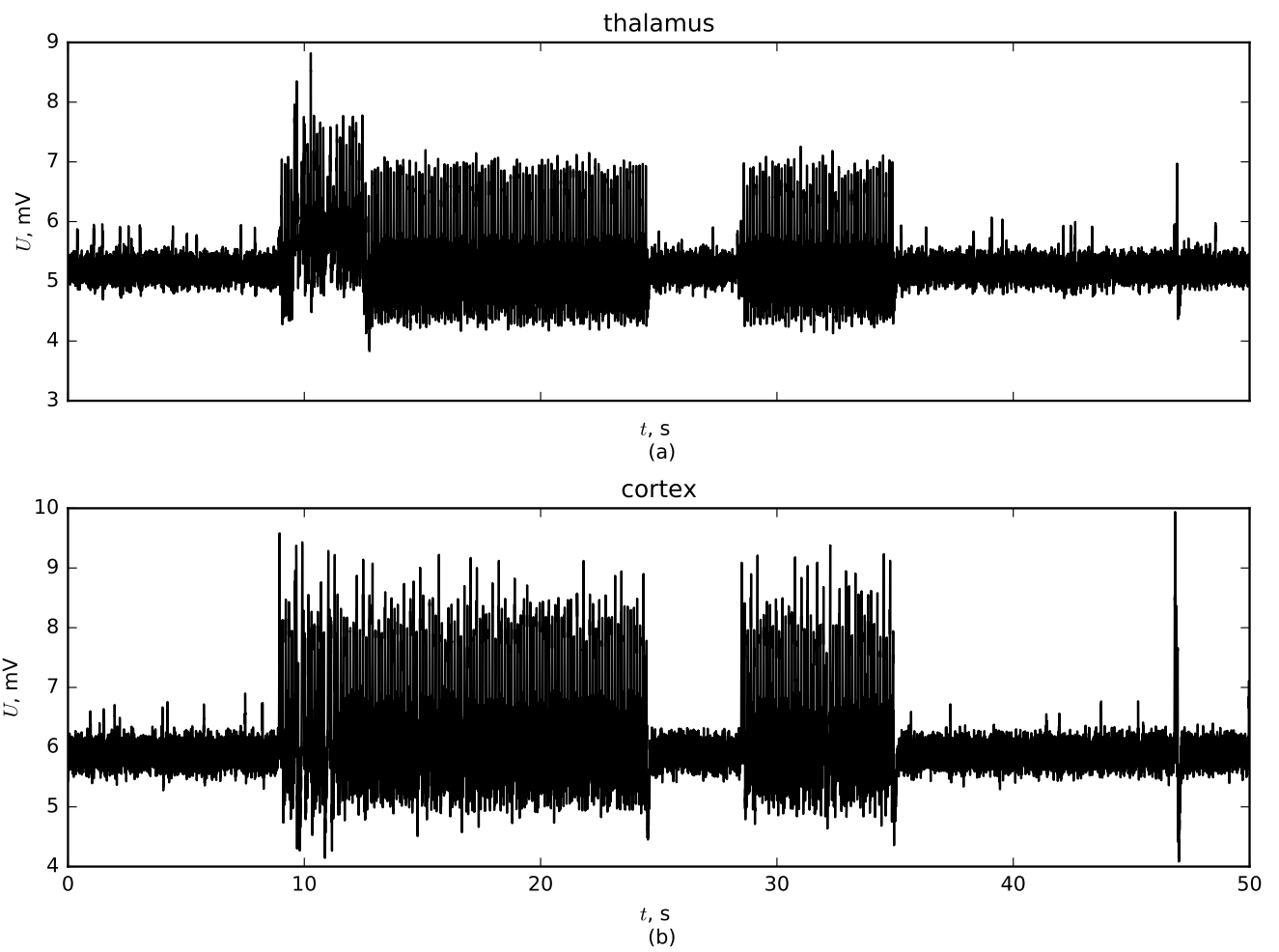


Рис. 1.5. Пример разряда с самопроизвольным перезапуском (сцепленных разрядов), сгенерированного с помощью СММ за счёт шума, матрица 7.

2. разряд не начался,
3. разряд не закончился.

Таблица 1.1. Процент разрядов, сохранившихся после исключения связи.

| Направление связи         | Динамика не изменилась | Разряд не начался | Разряд не закончился |
|---------------------------|------------------------|-------------------|----------------------|
| тройничный нерв → таламус | 83.1                   | 14.5              | 2.4                  |
| таламус → кора            | 79.1                   | 18.2              | 2.7                  |
| кора → кора               | 77.0                   | 20.0              | 3.0                  |
| кора → таламус            | 87.5                   | 11.6              | 0.9                  |
| <b>всего</b>              | <b>83.0</b>            | <b>15.0</b>       | <b>2.0</b>           |

Как можно заключить из данных, представленных в таблице 1.1, удаление единичной связи не привело к изменению поведения в большинстве случаев (83%), 15% связей имели решающее значение для инициирования разряда и 2% - для его прекращения. Этот анализ показывает, что в предложенной модели не все связи равны, большинство из них не имеет принципиального значения ни для инициации эпилептиформной активности, ни для ее прекращения. Самое раннее вовлечение или внутрикортикальное взаимодействие в инициирование ПВР было обнаружено в экспериментальных данных, проанализированных с помощью нелинейной корреляции [34] и причинности по Грейнджеру [74]. Это означает, что всю сеть предположительно можно разделить на две функциональные части: «эпилептическую» и «нормальную» подсеть. «Эпилептическая» подсеть относительно небольшая (состоит из 17% всех узлов), но очень хрупкая, поскольку устранение любого элемента этой сети приводит к прерыванию судорожной активности. «Нормальная» подсеть не критична для начала и завершения ПВР, но ее узлы могут участвовать в разрядах, синхронизируемых элементами «эпилептической» подсети. Смоделированная здесь нормальная часть



мозга может представлять собой сеть, участвующую в обработке сенсорной и моторной информации от периферии через таламус до коры и обратно в таламус, а также таламо-кортикальную сеть, участвующую в ЭЭГ-признаках сна, в то время как эпилептическая сеть — это та же сеть, но с дополнительными связями. Хрупкость последней части сети (эпилептической) в значительной степени подтверждается экспериментальными данными исследований электростимуляции крыс линий WAG/Rij и GAERS, показывающими, что короткие (1 с) серии корковой и подкорковой стимуляции 130 Гц низкой интенсивности во время ПВР могут быстро прервать начинающийся разряд [54, 88].

Общепризнанно, что далеко не все нейроны ретикулярного и вентропостериального медиального ядер таламуса и первичной соматосенсорной коры ответственны за возникновение и поддержание эпилептиформной активности — большая часть клеток вовлекается в генерацию разряда пассивно (генерирует под воздействием активной части сети). Таким образом, можно в некотором приближении говорить, что существуют две подсети: «эпилептиформная», ответственная за зарождение и поддержание разряда, и «нормальная», вовлекаемая в него. Чтобы проверить гипотезу о том, что сеть можно разделить на «нормальную» и «эпилептическую» подсети в приложении к построенной модели, были исследованы эффекты одновременного удаления двух связей. Если разделение подсетей полное, синергетических связей — таких, удаление каждой из которых по отдельности не приводит к изменению характера динамики, а вместе — приводит, не будет. Были проверены все возможные пары связей, то есть между таламусом и корой в обоих направлениях, между кортикальными клетками и между внешним входом и таламусом. Поскольку это требует больших вычислительных ресурсов, анализировалась только одна матрица. Всего насчитывалось 6903 пары связей. Установлено, что удаление 4089 пар (59%) не привело к изменению динамики (разряд начался и закончился), разряд не начался после удаления 2059 пар (30%) и не закончился после удаления 755 пар (11%). Для той же матрицы удаление одной связи привело к 14% вероят-

ности исчезновения эпилептиформной активности, а у 7% самопроизвольного прекращения разряда не произошло. Чтобы узнать, могут ли изменения в динамике модели после удаления двух связей полностью объясняться результатами удаления этих же связей по-отдельности (это подтверждает гипотезу о двух отдельных подсетях) или нет, был проведён вероятностный анализ.

Пусть  $p_1$ ,  $q_1$  и  $r_1$  обозначают вероятности сохранения, невозникновения и прекращения разряда после удаления одной связи, а  $p_2$ ,  $q_2$  и  $r_2$  обозначают те же вероятности, но после удаления двух связей из одной матрицы. Тогда верно следующее соотношение:

$$1 = (p_1 + q_1 + r_1)^2 = p_1^2 + (q_1^2 + 2p_1q_1 + 2q_1r_1) + (r_1^2 + 2p_1r_1) = p_2 + q_2 + r_2. \quad (1.3)$$

Если предположить, что синергетический эффект отсутствует, разряды будут продолжаться после удаления сразу двух связей, только если разряды сохраняются после раздельного удаления каждой связи, т. е.  $p_1^2 = p_2$ . Разряд не начнется после удаления двух связей, если он не начнется после удаления хотя бы одной из них, т. е.  $q_2 = q_1^2 + 2p_1q_1 + 2q_1r_1$ . Разряд не прекратится после удаления сразу двух связей, если он начался и удаление хотя бы одной из связей приводит к незавершению, т. е.  $r_2 = r_1^2 + 2p_1r_1$ . На примере матрицы 1:  $p_1^2 = 0.79^2 = 0.6241$ , что немного больше, чем  $p_2 = 0.5923$ ;  $q_1^2 + 2p_1q_1 + 2q_1r_1 = 0.2604$ , что меньше фактических  $q_2 = 0.3026$  и  $r_1^2 + 2p_1r_1 = 0.1155$ , что близко к  $r_2 = 0.1093$ . Таким образом, анализ показал, что количество пар, удаление которых приводит к отсутствию разряда, примерно на 4% больше, чем должно быть без синергетического эффекта. Это значение кажется не очень большим, но это соответствует увеличению вероятности предотвращения абсансного разряда с 26% до 30%, т. е. эта вероятность становится в 1.16 раза (на 16%) больше. Это также означает, что разделение сети на «эпилептическую» и «нормальную» подсети неполное: некоторые нейроны (или, скорее, связи между ними) нельзя однозначно отнести ни к одной из этих двух групп, что согласуется с редко исследуемым, но широко распространенным предположением о распространении ПВР после

их коркового возникновения через нормальные пути, вовлеченные в передачу сенсорных процессов в кору и обратно в таламус или в их модуляции [89] и в цепях, генерирующих нормальные таламокортикальные колебания во время сна [90]. Авторы [90] предположили, что абсансы захватывают сети, участвующие в нормальных таламо-кортикальных колебаниях. Эта идея была ранее предложена группой из Монреаля при изучении индуцированной пенициллином трансформации сонных веретен в патологические ПВР-подобные колебания [91].

## 1.5. Масштабируемость модели

Отдельные узлы модели имитируют набор реальных нейронов со схожими характеристиками. Наиболее близкой аналогией является метод больших частиц в СВЧ-электронике [92]. Если аналогия верна и модель отражает реальную динамику эпилептической сети, она должна демонстрировать масштабирование: подобное поведение должно наблюдаться на разных уровнях детализации, то есть при различном отношении количества узлов модели к реальному количеству нейронов в соответствующих структурах мозга.

Результаты, описанные в разделах 1.3 и 1.4, были получены для моделей, состоящих из 172 узлов: 32 периферических, 60 таламических и 80 корковых «нейронов». Меньшее количество узлов не могло генерировать спонтанно завершающиеся разряды в проведенных численных экспериментах. Вероятно, это связано с недостаточной сложностью сети. Такое поведение можно считать нормальным для моделей крупных частиц: всегда присутствует минимальный уровень детализации, последующее огрубление модели приводит к потере некоторых из ее основных характеристик. Подобный эффект, когда сложное поведение проявляется только в достаточно большом количестве узлов, был описан в [33] для ансамблей релаксаторов, моделирующих основной ритм колебаний в нейронах: сложное поведение появлялось, начиная с некоторого числа элементов сети, причём дальнейший рост сети не приводил к качественным измене-

ниям. В представленной модели (1.2) для матриц половинного по сравнению с рассмотренным размером получить стабильную генерацию разрядов оказалось невозможно. Благодаря исследованию роли критических узлов для удаления связей в разделе 1.4 стало ясно, что должно быть много критических узлов с более чем одним звеном в каждом направлении, они не являются самовозбуждающими одновременно (иначе матрица была бы всегда генерирующей), что невозможно для меньшей сети.

Таким образом, было удвоено количество нейронов в каждой структуре и была найдена матрица, которая обеспечивает начало и прекращение спонтанных разрядов (см. рис. 1.6). В принципе, можно рассматривать и исследовать даже матрицы в четыре раза большие, но количество связей в таких матрицах делает поиск подходящей матрицы очень трудоемким. Также усложняется анализ роли различных узлов.

## 1.6. Выводы

Таким образом, предлагаемая модель не предназначена для замены существующих моделей абсансной эпилепсии; она также не отрицает результаты, полученные на клеточном уровне и уровне крупных структур головного мозга (взаимодействие таламуса и соматосенсорной коры). Но она показывает, что переход к патологическому поведению возможен из-за особенностей сетевых свойств большого числа индивидуально взаимодействующих узлов.

Модель также воспроизводит основные особенности перехода от нормальной активности к эпилептиформной и обратно:

- увеличение амплитуды колебаний во время ПВР,
- появление основной частоты (около 8 Гц для крыс-моделей) и ее высших гармоник (одновременно колебания становятся более нелинейными),
- почти внезапное переключение от нормальной к патологической активно-

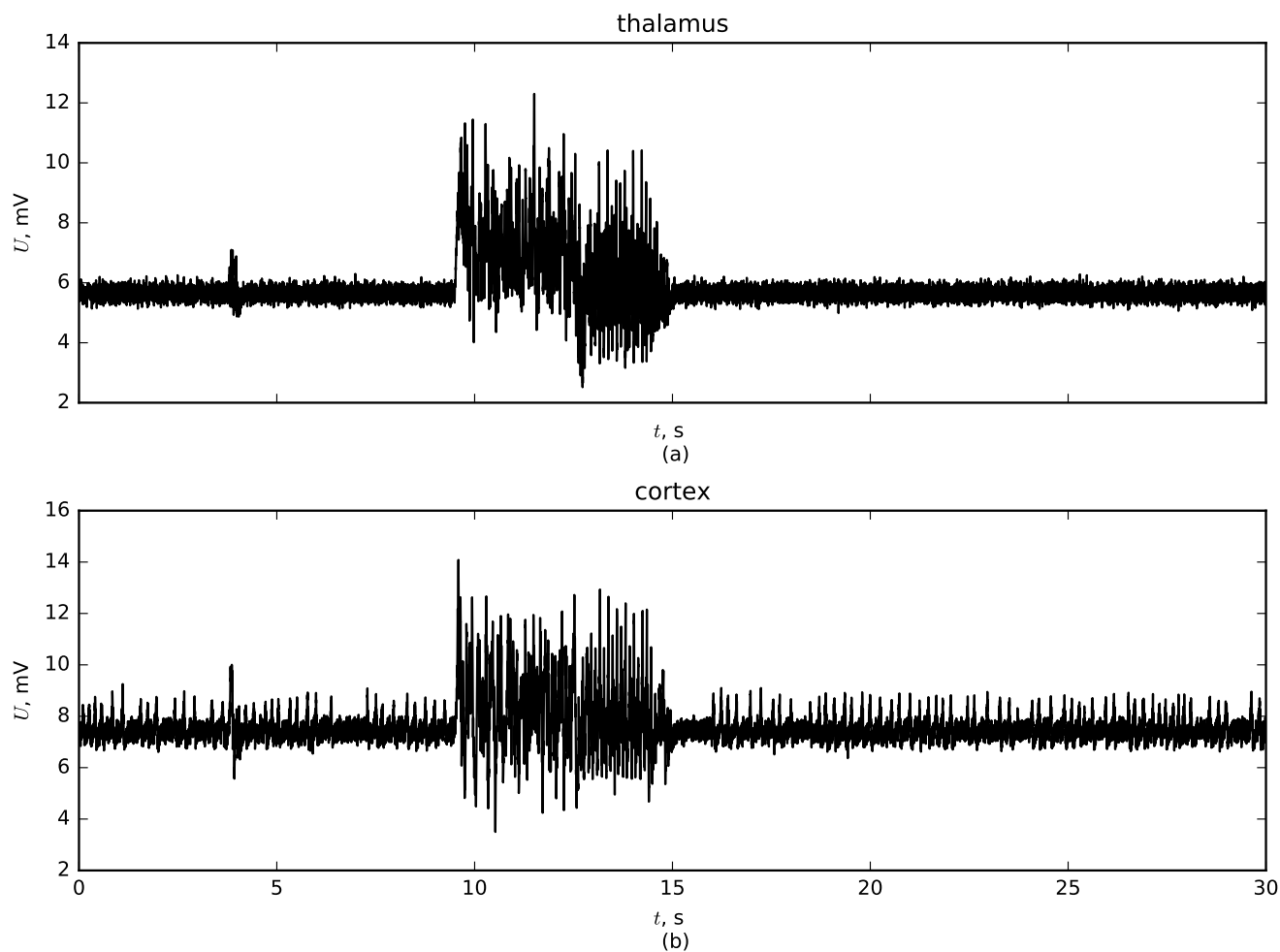


Рис. 1.6. Интегральный сигнал модельных нейронов одной структуры (временной ряд локальных полевых потенциалов) для матриц двойного размера (64 нейрона тройничного нерва, 120 нейронов таламуса и 160 корковых нейронов): (а) — временной ряд таламической активности, (б) — временной ряд корковой активности.

сти и наоборот,

- синхронизация как между отдельными клетками, так и между крупными структурами (областями соматосенсорной коры и ядрами таламуса),
- способность генерировать сцепленные разряды.

В предложенной модели отдельные нейроны могут начать срабатывать в патологическом режиме, а в нормальном — молчать. Однако также возможно, что нейроны были активны интериктально или предсказательно, то есть в нормальном режиме, и они стали синхронизироваться с другими нейронами при переходе к судорожной активности. Эксперименты дают противоречивые результаты: в [93] не было молчащих клеток во время генерации ПВР в таламусе и соматосенсорной коре у крыс WAG/Rij, анестезированных нейролептиком, однако другие исследования показали, что 60% сетевых клеток могут молчать [52] во время ПВР. Вопрос о том, какое поведение более типично, еще не решен экспериментально, как описано в [23], но важно, чтобы модель могла воспроизвести обе ситуации.

Модель показала способность к масштабированию: возможность генерации патологической активности сохраняется при удвоении количества модельных нейронов. Следуя подходу «больших частиц», было предположено, что точное количество узлов не имеет большого значения, но модель может работать, начиная с достаточно большого количества узлов, пока размер модели не станет слишком велик для мезомасштабной модели.

Модель демонстрирует, что разные связи могут по-разному влиять на способность переходить к эпилептиформной активности. Хотя все нейроны были вовлечены в эпилептиформную активность, в 83% случаев устранение одной связи и в 59% случаев двух связей действительно привело к изменению режима активности. Только 15% связей были критическими для инициирования и поддержания активности и только 2% — для ее прекращения. Связи, критические для инициирования разряда, имеют некоторые особенности: количество

каналов в модели, подключенных к каждому узлу, варьировалось от 1 до 7, но некоторые узлы оказались наиболее критическими: те, которые имеют 2 входящих и 2 исходящих соединения, по крайней мере, с одним соединением. Из 100% этих узлов были критическими для инициации, и эти узлы участвовали в примерно 70% от общего числа связей, ведущих к остановке инициации. В то же время узлы с большим количеством подключений, (например 6) были более стабильными: у них было много связей, поэтому удаление одной из них обычно не имело значения. Узлы с меньшим количеством связей не так важны, поскольку они не участвуют активно в таламо-корковых петлях обратной связи.

В то же время модель демонстрирует синергетический эффект связей: удаление 4% пар связей исключило возможность генерации ПВР, а удаление каждой из этих связей по отдельности не привело к такому эффекту. Это означает, что сеть не может быть полностью разделена на две подсети: одна отвечает за абсансную активность, а другая за «нормальную» активность и участвует в разрядах только пассивно.

Важность задержки связи (время, необходимое для распространения сигнала) для генерации ПВР еще не совсем ясна. Предлагаемая модель работает только при наличии небольшой задержки (5–15 мс). Несомненно, в реальном мозге также существуют задержки между структурами, вызванные, в первую очередь, передачей сигнала через химические синапсы и временем распространения по аксону (реальная задержка может быть меньше). Но неясно, какое влияние такая задержка может иметь на генерацию ПВР.

Модель имеет ряд ограничений. Основным источником этих ограничений является то, что для моделирования отдельных узлов использовались упрощенные уравнения ФитцХью – Нагумо. Она не принимает во внимание различные ионные каналы и роль систем нейромедиаторов, например ионотропные и метаболитные рецепторы глутамата и ГАМК. При этом взаимодействия между нейронами не делятся на возбуждающие и тормозные. В результате форма вол-

ны не воспроизводит типичную форму ПВР [19].

В модели используется упрощенная схема организации клеток мозга. Были смоделированы всего три отдела: внешний вход представляющий собой тройничный нерв, таламус, реципрочно связанный с корой. Разные ядра таламуса и типы клеток в разных слоях коры имеют сложную функциональную организацию, которая моделируется в модели лишь частично из-за связей между нейронами коры.

Модель зависит от инициирования разряда узлами тройничного нерва, моделирующими эфференты вибрисс и периоральной области кожи [78]. Нет оснований полагать, что это единственный фактор, участвующий в возникновении ПВР. В некоторых случаях модель может генерировать спонтанные разряды, переключаясь с нормальной активности в колебательный режим (эпилептиформная активность) из-за шума. Интересно, что это было более вероятно для модели с удвоенным числом узлов.

Вышеупомянутые ограничения возникают, потому что в противном случае построение модели было бы слишком громоздким для отдельного исследования. Модель сделана как можно более простой, чтобы понять, какие эффекты можно получить с помощью иерархической сети.

Результаты главы опубликованы в работе [164] и тезисах докладов конференций [169—171].



# Динамическая мезомасштабная модель пик-волновых разрядов

### 2.1. Введение

Тот факт, что пик-волновая активность во время абсансных разрядов возникает внезапно и синхронно во всех отведениях поверхностной ЭЭГ, заставил первых исследователей ошибочно полагать, что патогенез абсансов происходит из глубоких подкорковых структур, таких как ствол мозга или таламус, и что патологическая активность расходится оттуда в оба полушария [9]. Для более детальных исследований механизмов генерации ПВР были использованы различные модели животных; наиболее известными являются две генетические модели абсансов: крысы WAG/Rij [10] и Genetic Absence Epileptic Rats from Strasbourg (GAERS) [11]. Эти модели, впервые выведенные в восьмидесятих годах прошлого века, хорошо документированы и подтверждены как модели абсансной эпилепсии у детей. Они показывают такие клинические сопутствующие симптомы абсансной эпилепсии, как легкий миоклонус лица, учащенное дыхание и подергивание вибрисс у крыс [12], а также многие другие характеристики, влияющие на достоверность выявления, прогнозирования и подтверждения диагноза [10].

Основываясь на известной литературе, выдвигается гипотеза о том, что способность к генерации ПВР является патологией матрицы связей в головном мозге, которая развивается с возрастом. В популяции существует небольшая вероятность появления и закрепления этой патологии, которая использовалась при выведении генетических моделей WAG/Rij и GAERS от нормальных крыс линии Wistar. Поэтому, чтобы воспроизвести такую патологию, нужна сетевая модель. Широко распространенные макромоделли имеют три ограничения. Во-

первых, они не позволяют воспроизвести то, что относительно небольшие изменения в матрице связей ответственны за ПВР. Во-вторых, взаимосвязи внутри структур мозга, т.е. внутри ретикулярного ядра таламуса и внутри коры не могут быть включены, но они, как известно, важны для генерации ПВР. В-третьих, нет возможности смоделировать отклонение заболевания от популяции, поскольку патологическим состояниям соответствует только один набор параметров (в сетевых моделях это возможно путем изменения матрицы связности).

Основная идея создания предложенных в данной работе моделей заключается в предположении, что структура сети играет главную роль в генерации высокосинхронизированной активности в корковых и таламических нейронах, и эта деятельность является функцией всей сети, а не только целевой области. Эта идея была проиллюстрирована для нейронов модели «integrate-and-fire» [94]. Моделирование различных структур таламо-кортикальных сетей мозга большими ансамблями осцилляторов (пространственно распределенной системы) было выполнено в [6] для таламо-кортикальной дизритмии и в [25] для обработки изображений, но эти работы не были сосредоточены на изучении свойств ПВР. Настоящая модель призвана устранить ряд недостатков предыдущей модели, описанной в главе 1, и продемонстрировать новые свойства, отражающие физиологические знания о ПВР и таламо-кортикальных сетях в целом. Основными улучшениями предыдущей модели являются:

1. относящаяся к генерации ПВР часть таламуса разделена на вентропостеромедиальное ядро таламуса (VPM, ТС-клетки) и тормозное ретикулярное таламическое ядро (RTN, RE-клетки), тогда как ранее таламус рассматривался как единая структура;
2. рассматриваются два типа кортикальных клеток: пирамидные (PY) клетки и интернейроны (IN) в соотношении 4:1, тогда как ранее интернейроны не учитывались;
3. корковые интернейроны и RE-клетки обеспечивают тормозные проекции,

включая проекции на другие клетки в той же структуре, в то время как проекции РУ и ТС-клеток являются возбуждающими; ранее не было разделения между возбуждающей и тормозящей связями;

4. новая модель обеспечивает как нормальную, так и патологическую динамику с помощью архитектуры связи, шум не нужен для получения нормальной динамики, поэтому все вычислительные эксперименты полностью воспроизводимы;
5. как таламическая, так и корковая части сети разделены на фокальную и окружающую (большую) область, которая также частично участвует в генерации ПВР;
6. в этой модели возможны три различных способа инициации ПВР: путём увеличения внутрикорткальных связей, посредством внешнего входа от тройничного нерва и за счёт низкочастотной стимуляции, тогда как ранее рассматривался только вариант с внешним входом;
7. добавлен процесс поддержания разряда: его целью было получение средней длины ПВР, близкой к длине, наблюдаемой в экспериментах;
8. была исследована возможность использования высокочастотной стимуляции (130 Гц) для прекращения ПВР, как сообщалось в литературе [95].

Из-за описанных свойств модели она была названа динамической мезомасштабной моделью (ДММ) по сравнению с предыдущей стохастической мезомасштабной моделью (СММ), описанной в главе 1, где фоновая динамика была невозможна без шума.

## 2.2. Структура модели

Архитектура связей модели была получена из работ [7, 23, 96] и др. — см. рис. 2.1. Модель состоит из четырех частей: «РУ» и «IN» — пирамидальных

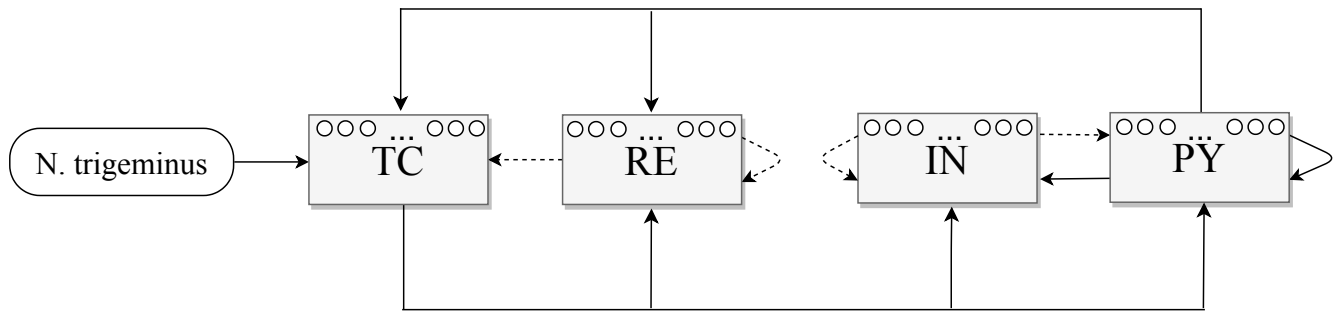


Рис. 2.1. Архитектура связей предлагаемой модели. Тормозные связи показаны пунктирными линиями, возбуждающие — сплошными. «PY» — пирамидные клетки в коре, «IN» — кортикальные интернейроны, «ТС» — таламокортикальные клетки, «RE» — тормозные клетки в ретикулярном таламическом ядре, N. trigeminus (тройничный нерв) служит внешним входом.

клеток и интернейронов в коре и «ТС» и «RE» — таламокортикальных клеток и ГАМК-эргических ретикулярных таламических нейронов в таламусе, соответственно. Кроме того, чтобы иметь возможность сравнивать результаты модели с экспериментально наблюдаемыми явлениями, эти части также рассматриваются как кора (PY и IN вместе), VPM (медialное вентропостериальное ядро таламуса, TC) и RTN (ретикулярное таламическое ядро, RE). Тройничный нерв, иннервирующий вибриссы (у крыс) и лобную область лица (у пациентов), рассматривается как внешний вход в модель.

Каждая часть состоит из относительно большого количества модельных клеток и разделена на две субпопуляции. Одна, меньшая по численности группа, моделирует фокальные зоны как таламуса, так и коры. Другая, более крупная группа, моделирует окружающие области. Эти окружающие области соответствуют другим таламическим ядрам для клеток TC и RE (некоторые из них также могут быть вовлечены в ПВР, см., например, [34, 97, 98]), а также областям коры, связанным с соматосенсорной корой (теменной корой у крыс) для клеток PY и IN, включая лобную и затылочную кору, которые обычно участвуют в ПВР. Включение этих окружающих областей в модель было необходимо для обеспечения нерегулярной колебательной динамики между разрядами, иначе фоновая активность должна моделироваться, используя шум, как в главе 1.

Патологическая часть матрицы не работает изолированно, и её недостаточно, чтобы воспроизвести динамику между приступами (фоновую динамику). Поэтому в модель также включены нейроны окружающих областей тех же структур, частично связанных с патологической матрицей. В противном случае, фоновая активность должна была быть смоделирована шумом, как в [164]. Но для диагностики внешних воздействий (стимулов) такой подход неприемлем, так как результат будет одновременно зависеть от реализации шума и стимула, поэтому невозможно будет определить причину изменения динамики.

### 2.3. Модельные уравнения

Поскольку сетевые эффекты являются основной темой данного исследования, для отдельного узла снова была использована модель ФитцХью–Нагумо [79, 80]. Хотя известно, что возможны разные модели для представления отдельных нейронов (см. [99]), эта модель является одной из самых простых колебательных моделей. Из-за наличия временной задержки в модели уравнения решались с использованием метода Эйлера, с шагом 0,5, а затем время было перенормировано в соотношении 1/1700, учитывая частоту дискретизации 3400 Гц чтобы обеспечить шкалу времени, соответствующую свойствам экспериментальных данных.

Уравнения элементов сети со связями представлены формулой (2.1). Отличие от стохастической модели (1.2), описанной в главе 1, заключается в отсутствии шумовой компоненты  $\xi$ .

$$\begin{aligned} \frac{dx_i}{dt} &= x(a-x)(x-1) - y_i + \sum_{j \neq i} C_{i,j} h(x_j(t-\tau)), \\ \frac{dy_i}{dt} &= bx_i - \gamma y_i, \\ h(x) &= 1 + \frac{\tanh(x)}{2}, \end{aligned} \tag{2.1}$$

где  $C$  — это матрица связи, а параметры отдельных узлов установлены равными

$a = 0.8, b = 0.008, \gamma = 0.0033$ . Временная задержка, соответствующая времени синаптической проводимости между нейронами, была разной для разных матриц и была установлена равной 9 – 13 точкам (приблизительно 2.6 – 3.84 мс в перенормированном времени).

Матрица связи  $C$  полностью определяет динамику сети. Связи между отдельными узлами генерировались случайным образом, но по схеме, изображенной на рис. 2.2 для связей между структурами мозга и типами клеток. Генерация матрицы связи была организована следующим образом. Сначала вся матрица  $C$  была заполнена нулями. Затем связи, разрешенные на рис. 2.2, были установлены ненулевыми вероятностями для разных соединений, причем ячейки в фокальной области были связаны чаще, чем в окружающих областях. Использовались только два ненулевых значения  $C_{i,j} = 0.1$  для возбуждающих связей и  $C_{i,j} = -0.1$  для тормозных. На последнем шаге соответствующие связи были изменены на одно и то же (ненулевое) значение. Матрицы для фокальной области и матрицы для окружающих областей были сгенерированы отдельно, чтобы упростить процесс дальнейшего выбора. В каждом случае было сгенерировано 7000 матриц. Затем были выбраны только матрицы для фокальной области, способные генерировать ПВР в ответ на кратковременное увеличение внутрикорковых связей. Кроме того, были выбраны матрицы для окружающих областей, генерирующих хаотическую динамику без четко установленной основной частоты. Затем были составлены пары матриц для фокальной области и для окружающих областей, с учётом того, что для обеих матриц в паре использовалось одинаковое значение запаздывания. В результате были получены четыре матрицы с заданными свойствами.

Модельные временные ряды для локальных полевых потенциалов были получены как сумма временных рядов для всех соответствующих ячеек. В частности, временные ряды для коры были рассчитаны как сумма активностей всех ячеек «PY» и «IN», модельные временные ряды для VPM были построены как сумма активностей всех ячеек «TC», а модельные временные ряды для RTN

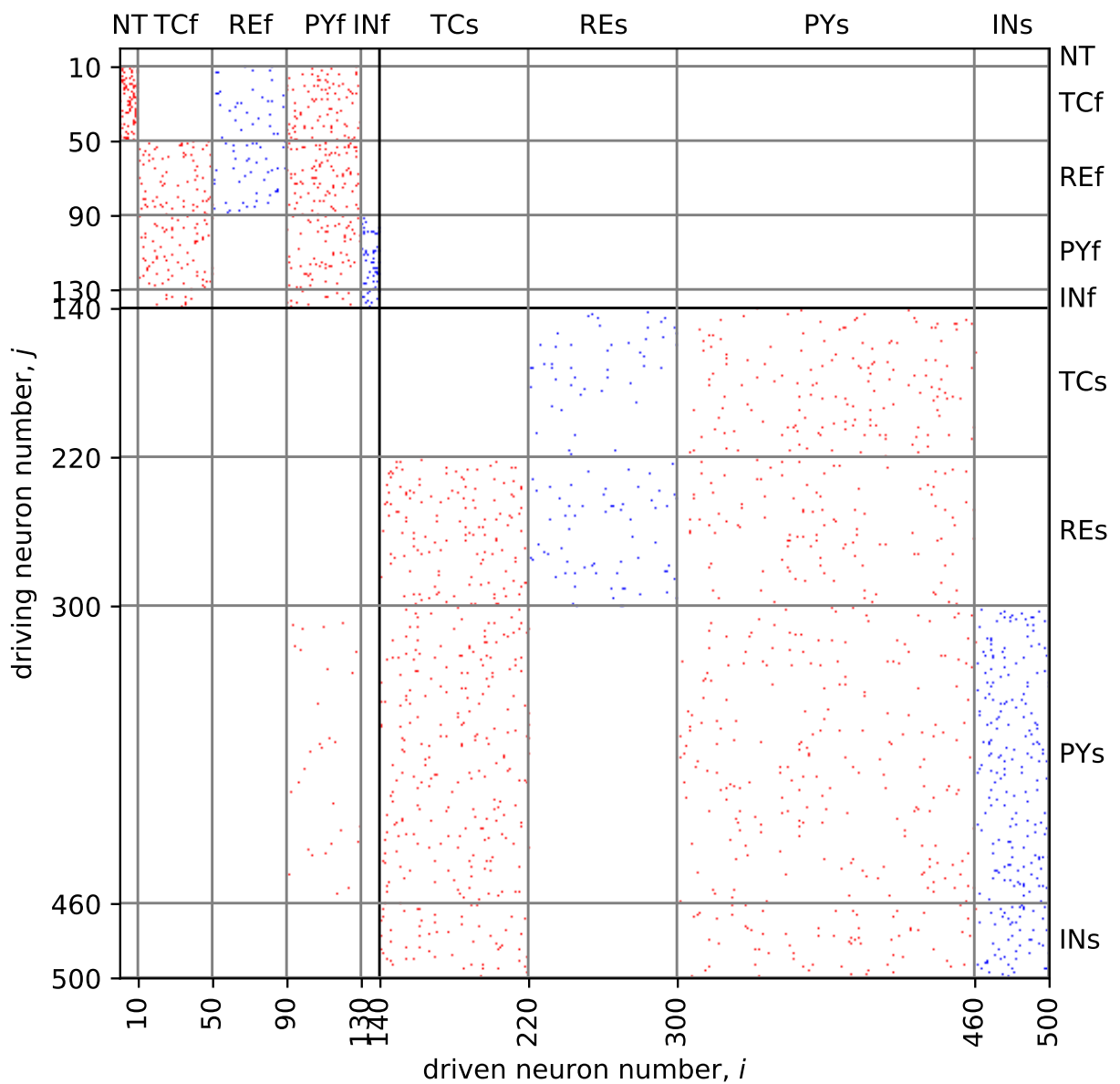


Рис. 2.2. Матрица связей модели. Красные точки обозначают возбуждающие связи, а синие точки — тормозные. NT — Nervus trigeminus — тройничный нерв, TCf — таламокортикальные клетки (фокальная зона), REf — ретикулярные таламические нейроны (фокальная зона), PYf — пирамидные клетки (фокальная зона), INf — интернейроны (фокальная зона); TCs — таламокортикальные клетки (окружающие области), REs — ретикулярные таламические нейроны (окружающие области), PYs — пирамидные клетки (окружающие области), INs — интернейроны (окружающие области).

были построены как сумма активностей всех ячеек «RE».

## 2.4. Экспериментальные данные

Для сравнения результатов моделирования с экспериментальными данными были использованы два опубликованных набора данных.

В качестве экспериментальных данных были использованы записи локальных полевых потенциалов от крыс GAERS, которые были получены в Институте физиологии I, Вестфальский университет имени Вильгельма, Мюнстер, Германия. Все экспериментальные процедуры были выполнены в соответствии с руководящими принципами и правилами Совета Европейского Союза (Директива 2010/63/EU) и одобрены местными властями (учреждение наблюдательного совета: Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen; идентификационный номер утверждения: 84-02.04.2014.A398). Использовались записи локальных полевых потенциалов из соматосенсорной коры (SI), вентропостеромедиального ядра таламуса (VPM) и ретикулярного ядра таламуса (RTN), эти записи получали от анестезированных крыс. Данные этого эксперимента были ранее опубликованы в [60].

Записи локальных полевых потенциалов коры и таламуса крыс линии WAG/Rij также использовали в качестве экспериментальных данных. Данные были собраны в Donders Center for Cognition, Radboud University, Неймеген, Нидерланды. Эксперимент был одобрен Этическим комитетом по экспериментам на животных Университета Радбоуд в Неймегене (RU-DEC). Записи локальных полевых потенциалов от свободно движущихся животных были получены из соматосенсорной коры (SI), VPM и RTN. Данные этого эксперимента были ранее опубликованы в [100].



## 2.5. Способы инициации ПВР

Начало ПВР моделировалось с помощью процесса инициации, как описано ранее [83]. Кратковременное (длительностью 0.3 с) постепенное преиктальное увеличение коэффициентов связи (от базового значения 0.1 до значения 0.115) между нейронами РУ имитировало процесс инициации (см. рис. 2.3 а, левый столбец). Можно видеть, что ПВР запускается сразу во всех каналах после того, как этот временный процесс был остановлен. Это согласуется с экспериментальными данными из [83] и [100], где увеличение внутрикортикальной связи предшествовало возникновению ПВР.

Стимуляция периферических нервов может привести к возникновению ПВР, как показано экспериментально в [78]. Здесь, так же как в стохастической мезомасштабной модели [164] тройничный нерв, который имеет проекции на VPM и, следовательно, непосредственно связан с таламо-кортикальной системой, считается структурой, способной управлять VPM и соматосенсорной корой. Результат кратковременного (0.3 с) увеличения связанности внешнего входа с нейронами VPM от начального значения 0.1 до значения 0.2 показан на рис. 2.3 б (соответствующий интервал времени указан между красными линиями в VPM). Спектральные характеристики ПВР (а также их форма), генерируемых с помощью этого механизма, такие же, как у ПВР, возникающих в результате увеличения внутрикорковой связи. Более того, все матрицы, выбранные для того, чтобы иметь возможность генерировать ПВР с использованием внутрикортикального механизма, также способны генерировать ПВР в ответ на внешний стимул.

В [101] показано, что низкочастотная стимуляция фокальной области коры у крыс WAG/Rij может вызывать ПВР. В предлагаемой модели начало разряда также может быть вызвано с помощью кратковременной стимуляции, применяемой к кортикальным РУ нейронам. Стимуляция представляла собой синусоиду с частотой 8 Гц, добавленную к популяциям РУ и IN в течение 0.3 с. Чтобы

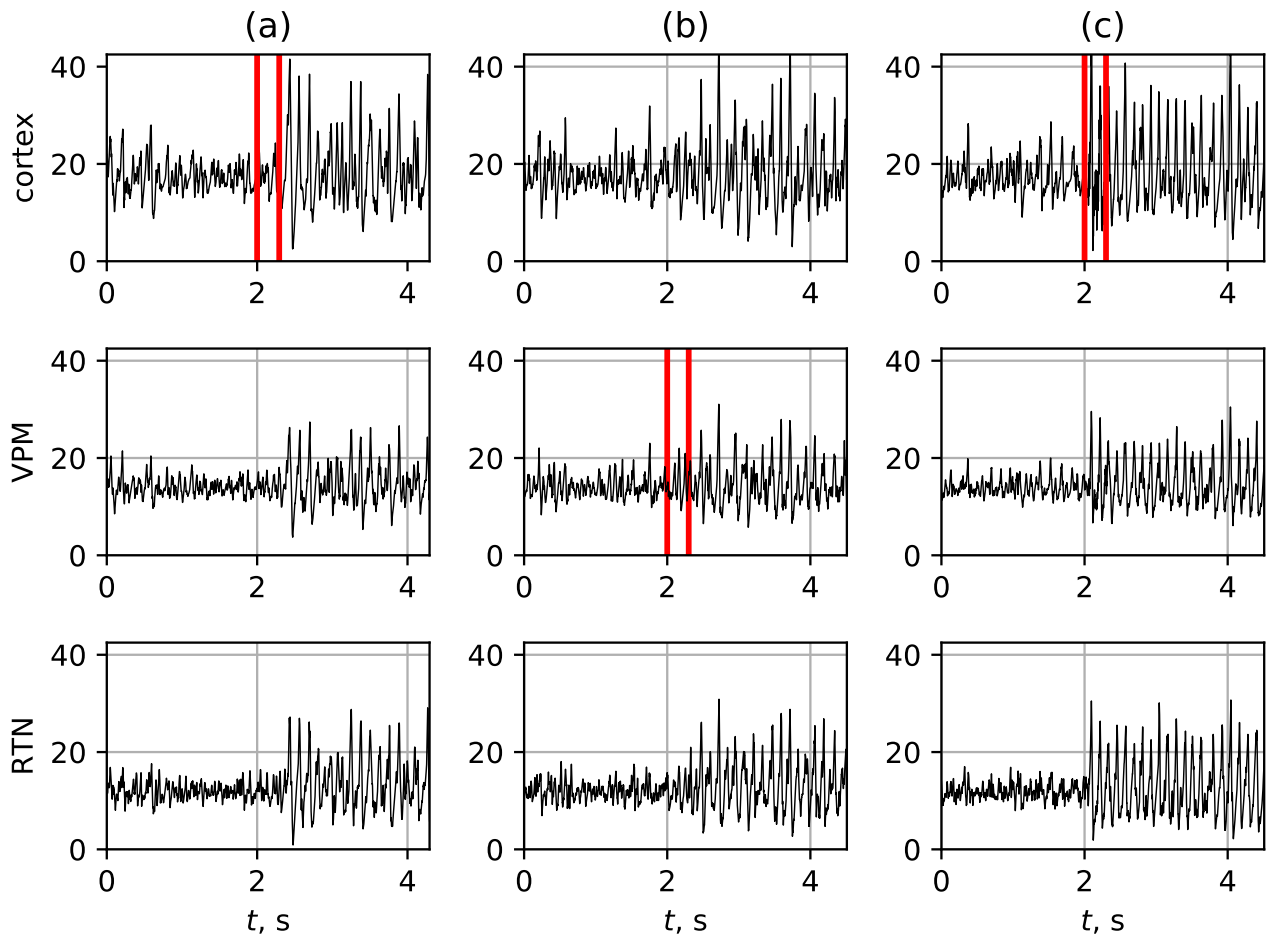


Рис. 2.3. Инициация ПВР тремя различными способами: (а) – увеличением внутрикорткальной связи, (b) – внешним воздействием от n. trigeminus до VPM, (c) – низкочастотной гармонической стимуляцией нейронов коры. Во всех случаях процесс инициации начинается в момент времени 2 сек и обозначен красными линиями.

смоделировать стимуляцию, второе модельное уравнение в 2.1 было заменено уравнением 2.2 только для клеток кортикальных узлов (PY и IN).

$$\frac{dx_i}{dt} = x(a-x)(x-1) - y_i + \sum_{j \neq i} C_{i,j} h(x_j(t-\tau)) + \sin(\omega t), \quad (2.2)$$

ПВР, инициированные с помощью этого механизма, показаны на рис. 2.3 с. Их форма и амплитуда не отличаются от таковых у ПВР, инициированных с помощью ранее представленных механизмов с той же матрицей связей.

## 2.6. Поддержание ПВР

В [83] на основе результатов анализа связанности было показано увеличение взаимодействия между различными ядрами таламуса (первичные каудальные ядра RTN) и слоями коры во время разряда. Этот процесс рассматривался как отдельный механизм поддержания, который запускается примерно через 0.5 – 1.5 с после возникновения ПВР. Этот механизм был включен в существующую модель как относительно длительное увеличение времени связи от клеток RTN как к пирамидальным клеткам, так и к интернейронам (см. рис. 2.4). Коэффициенты связи были увеличены от нормального значения 0.1 до 0.115 в течение 5 с. Большинство ПВР были удлинены в 1.5 – 3 раза благодаря этому механизму, как показано оранжевой кривой на рис. 2.4 в сравнении с черной.

## 2.7. Завершение ПВР

Механизмы прекращения ПВР остаются относительно неизученными. В [100] и [74] не было найдено отдельного механизма завершения ПВР, и завершение ПВР было интерпретировано как результат прекращения механизмов поддержания. В [102] показано увеличение связи от ростральной части RTN на кору за 1 с до завершения ПВР, и это могло быть частью возможного механизма

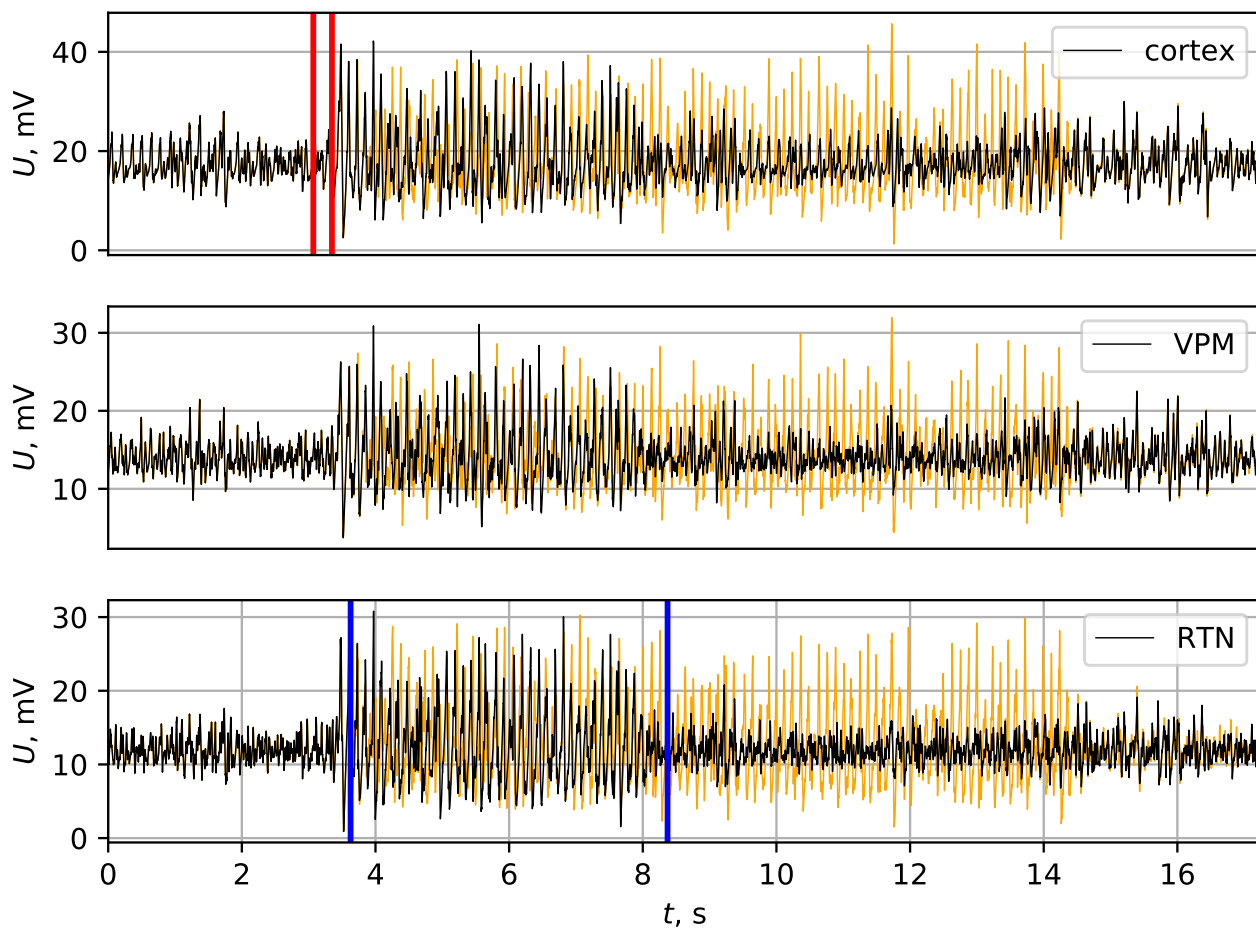


Рис. 2.4. Модель ПВР без отдельного процесса поддержания (черный) и с поддержанием (дополнительно увеличена связь между ячейками «PY» и ячейками «TC», что показано синими линиями). ПВР был инициирован кратковременным увеличением внутрикортикальной связи (между красными линиями).

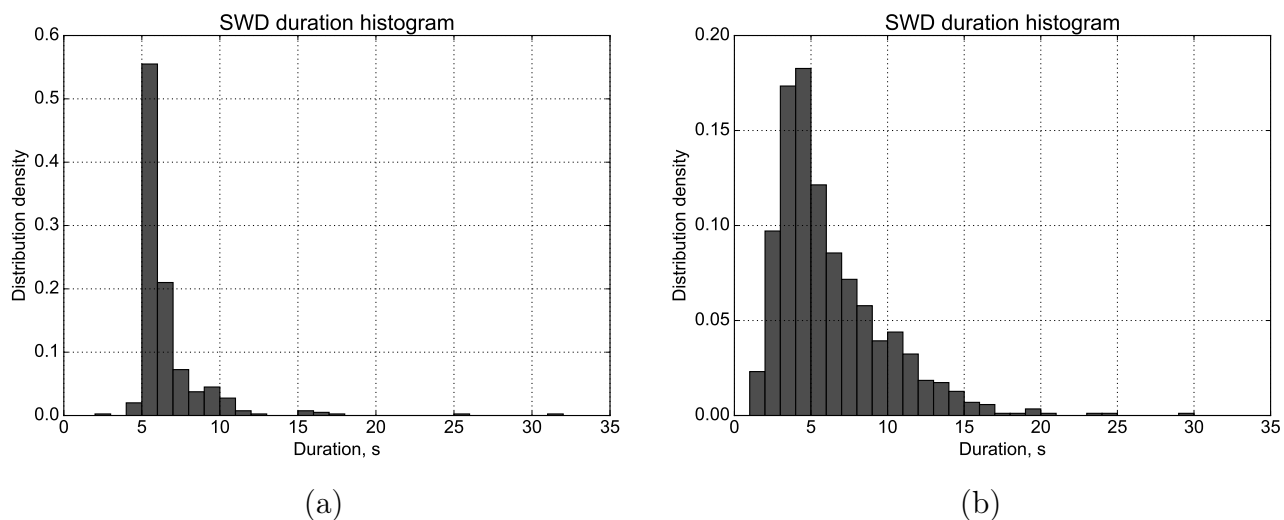


Рис. 2.5. Оценка плотности вероятности продолжительности ПВР (а), рассчитанной с использованием 100 ПВР из 4 матриц, всего 400, (б), рассчитанной с использованием локальных потенциалов поля от крыс WAG/Rij.

завершения, но эта гипотеза нуждалась в дальнейшем исследовании. Поэтому в данной модели не было предусмотрено специального механизма завершения ПВР.

Самопроизвольное прекращение ПВР в предложенной модели рассматривалось как критерий выбора матриц связи. С точки зрения нелинейной динамики это означает, что в существующей модели каждый ПВР представляет собой длительный переходный процесс, а не стабильный режим. Такой подход согласуется с современными представлениями нелинейной динамики, где химерные состояния, гетероклинические траектории и другие переходные процессы (а не классические хаотические или регулярные аттракторы) рассматриваются как типичные режимы активности в моделях нейронных сетей [103–105].

Функция распределения ПВР с самопроизвольным завершением модели (а) и реальных данных (б) показана на рис. 2.5. Это распределение было построено из 400 ПВР, полученных из 4 матриц (по 100 на матрицу). Максимум распределения лежит между 5 и 6 с, что хорошо соответствует экспериментальным результатам, полученным на животных-моделях [106]. Кроме того, более 90% ПВР короче 10 с, при этом возможны очень длительные разряды продол-

жительностью 15 – 32 с. Следует отметить, что без отдельного процесса поддержания ПВР распределение будет значительно смещено в сторону коротких разрядов.

Было показано, что высокочастотная стимуляция является эффективным средством для прерывания абсансных разрядов. Стимуляция в течение 1 секунды с частотой 130 Гц при низкой интенсивности в коре, таламусе или стволе мозга быстро прерывала ПВР, как это было показано *in vivo* в [95, 97] у крыс WAG/Rij и в других областях, например, в базальных ганглиях у крыс GAERS [88, 107, 108].

Текущая модель способна воспроизвести этот механизм завершения. Пример импульсной стимуляции с частотой 130 Гц представлен на рис. 2.6. Стимулировалась кора головного мозга (все PY и IN клетки фокальной области) через 4 с после начала ПВР. Характеристики импульсов были следующими: амплитуда импульса 1 мВ, длительность импульса 0.6 мс, интервал между импульсами 8 мс, общая длительность стимуляции 1 с. ПВР, если бы он развивался без стимуляции, показан оранжевым цветом. Видно, что ПВР прекратился во время применения стимула. По результатам рассмотрения четырёх разных матриц и десяти разрядов для каждой из них было установлено, что 60% ПВР были успешно прекращены.

## 2.8. Сравнение модельных рядов и спектров с экспериментальными

Основная частота ПВР уменьшается за время разряда с 5 до 3 Гц для человека. У крыс GAERS основная частота также уменьшается при разряде с 8 до 7 Гц. У крыс WAG/Rij наблюдается более резкое снижение основной частоты — с 11 до 8 Гц. Основная продолжительность ПВР составляет 5 – 6 с для людей, около 15 с для крыс GAERS и 8 с для крыс WAG/Rij [109].

Типичные временные ряды и спектрограммы локальных потенциалов поля

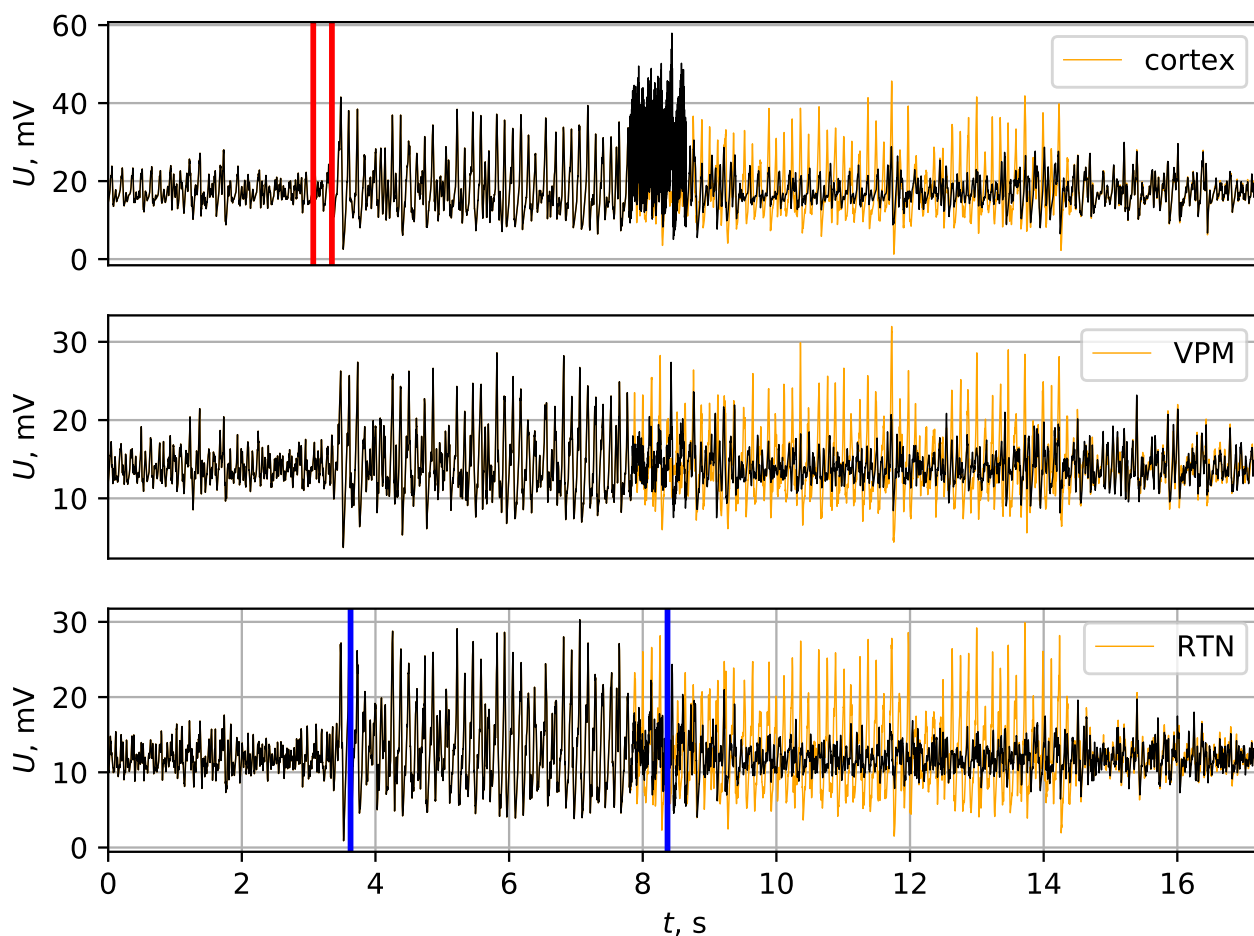


Рис. 2.6. Завершение ПВР внешней высокочастотной стимуляцией. ПВР был инициирован кратковременным увеличением связи между кортикальными клетками (временной интервал между двумя вертикальными красными линиями), а процесс поддержания ПВР происходил между двумя синими линиями. Импульсная кортикальная стимуляция с частотой 130 Гц была начата в момент времени 7.5 с (примерно через 4 с после начала приступа) и привела к преждевременному прекращению ПВР. Стимул можно увидеть в корковой модели локальных потенциалов поля в момент времени  $8 \pm 0.5$  с. Разряд, если бы он развивался без стимуляции, показан оранжевым цветом.

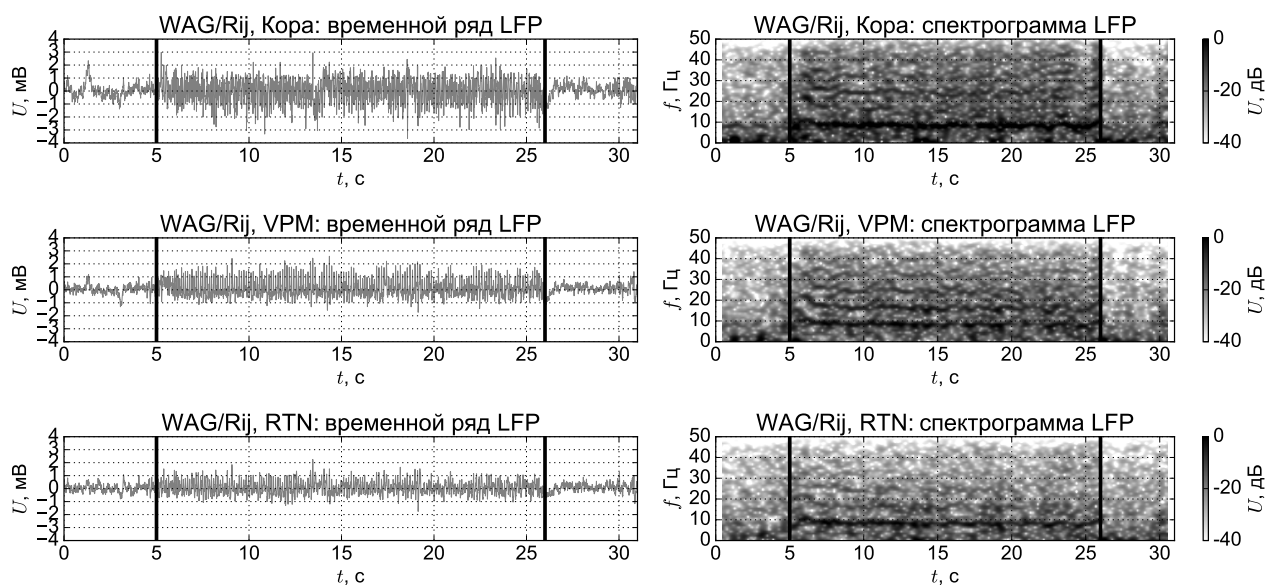


Рис. 2.7. Временные ряды и спектрограммы локальных потенциалов поля от крыс WAG/Rij из 4-го слоя соматосенсорной коры, VPM и RTN.)

пик-волновых разрядов, полученных от крыс WAG/Rij, показаны на рис. 2.7. Начало и окончание ПБР показаны черными вертикальными линиями. Усиление сигнала во время ПБР по сравнению с преиктальной и постиктальной динамикой видно на графиках локальных потенциалов поля. Кроме того, сигналы становятся более регулярными: основную спектральную составляющую на частоте около 8.5 Гц и её высшие гармоники (до четвертой для коры и VPM и до третьей для RTN) можно найти на спектрограммах во время ПБР. Амплитуда кортикального сигнала как во время ПБР, так и в фоне, выше, чем амплитуды сигналов от ядер таламуса, и это согласуется с тем, что показано в [35, 101]. Пирамидальные клетки упорядоченно ориентированы и имеют длинные толстые апикальные дендриты, которые могут генерировать сильные диполи вдоль соматодендритной оси, внося существенный вклад во внеклеточное поле. Напротив, таламокортикальные клетки, которые имеют дендриты относительно одинакового размера во всех направлениях, показывают только маленькие диполи и вносят меньший вклад во внеклеточные поля, ответственные за локальные потенциалы поля [110].

Временные ряды и спектрограммы ДММ представлены на рис. 2.8. На-



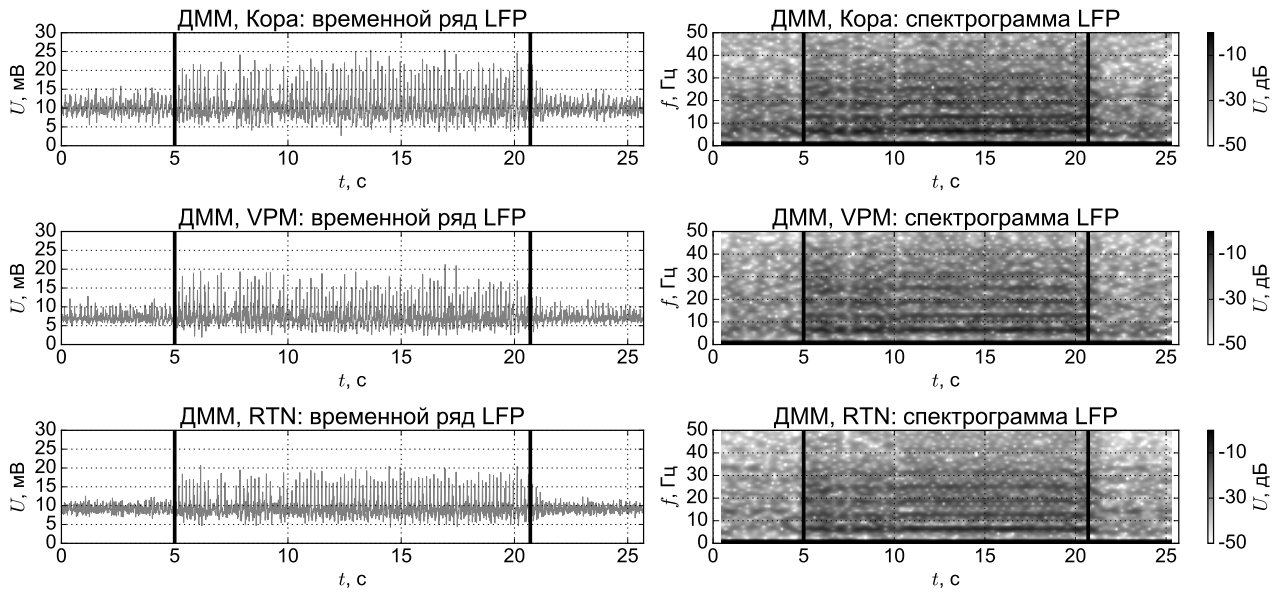


Рис. 2.8. Временные ряды и спектрограммы ДММ из соматосенсорной коры (суммарный сигнал от клеток «PY» и «IN» вместе), VPM (суммарный сигнал от клеток «TC») и RTN (суммарный сигнал от клеток «RE»)

стоящая модель воспроизводит все упомянутые свойства сигналов локальных потенциалов поля и их спектрограммы, связанные с переходом к ПВР, в частности увеличение амплитуды и наличие частотных характеристик, характерных для ПВР. Абсолютные значения сигналов локальных потенциалов поля и нулевое среднее на рис. 2.6 являются результатом усиления и сдвига измерительным устройством, поэтому они не могут рассматриваться как эталонные значения для описываемой модели. Когда сравниваются пики во время ПВР, можно видеть, что как в модели, так и в экспериментальных сигналах амплитуда активности кортикальной ЭКоГ, представляющая внеклеточные поля, выше, чем в сигналах от таламуса. Кроме того, как модельные, так и экспериментальные разряды не выглядят строго периодическими и демонстрируют довольно большую модуляцию амплитуды пиков во времени.

Временные ряды и спектрограммы (а) потенциала отдельной клетки и (б) потенциалов локального поля окружающей области, экспериментально измеренные для крыс GAERS, показаны на рис. 2.9 и для ДММ на рис. 2.10. Видна синхронная ритмическая активность во время ПВР с основной частотой около

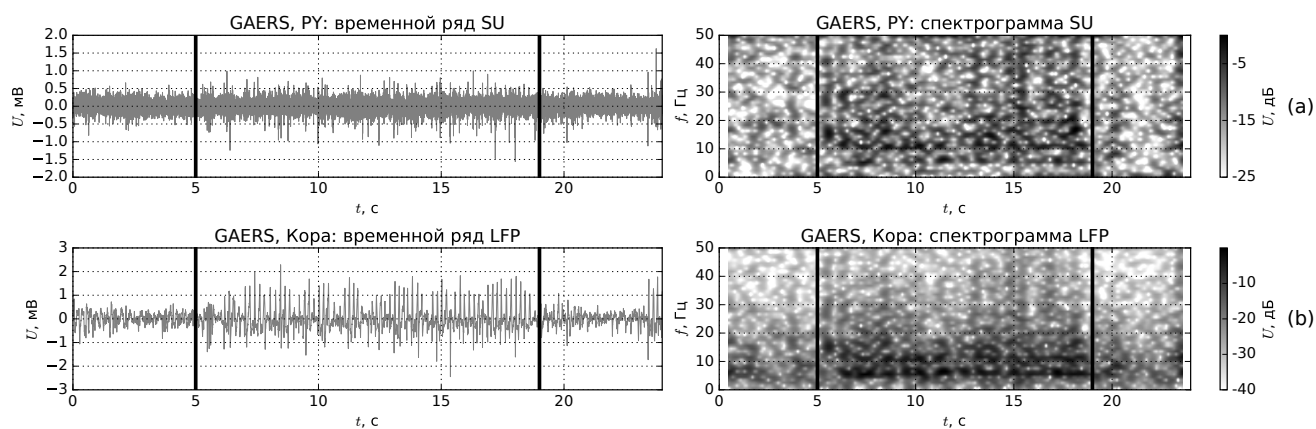


Рис. 2.9. Временные ряды и спектрограммы единичной клетки (клетка пирамиды, а) и локальные потенциалы поля (b) крыс GAERS из соматосенсорной коры.

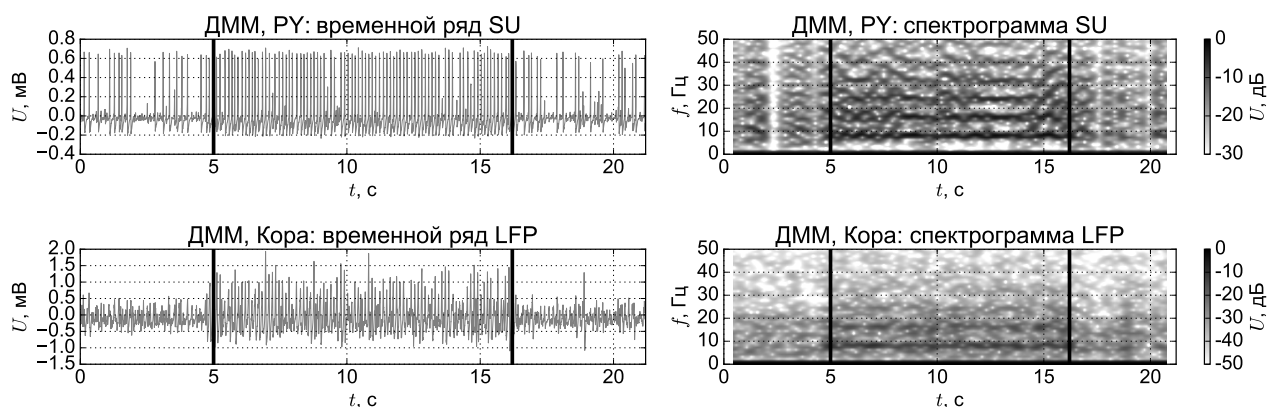


Рис. 2.10. Временные ряды и спектрограммы LFP (сумма сигналов от всех клеток «PY» и «IN») и единичной клетки (ячейка «PY») ДММ из соматосенсорной коры.

6 Гц и её высшие гармоники. Результаты моделирования хорошо согласуются с экспериментальными данными работы [60], где было показано, что одна и та же клетка может демонстрировать регулярное поведение во время ПВР и нерегулярную активность в другие интервалы времени. Запись активности отдельной клетки на рис. 2.9(а) содержит довольно сильный шум из-за активности соседних клеток и токов в межклеточной среде. Модель демонстрирует аналогичное поведение: нерегулярные пики в фоне и регулярную активацию во время разряда; в модельном ряде отдельного узла сети некоторые пики в периодической последовательности «выпадают», что можно увидеть и в экспериментальных данных.

## 2.9. Выводы

В главе 2 была описана новая математическая модель генерации ПВР при абсансной эпилепсии. В этой модели развиты идеи предыдущей главы — построение мезомасштабной модели, способной воспроизводить большинство эффектов (как в отношении характеристик ПВР, так и переходных эффектов от нормальной активности к ПВР и обратно) благодаря организации сети, а не индивидуальным свойствам узлов. Основные отличия текущей модели от предыдущей [164] и других моделей, описанных в литературе, заключаются в следующем.

Модель состоит из относительно большого количества узлов (500) в отличие от макроскопических моделей (моделей нейронных популяций), таких как [23] и [63], где рассматривалось только 4 узла, соответствующие типам клеток. Это привело к значительно большей сложности модели (1000 уравнений) по сравнению с [23], где использовалось 23 уравнения и [63] с 4 уравнениями. Эти 500 клеток были структурированы аналогично сетевой модели аритмии [6] и организованы в 5 отделов, моделирующих два таламических ядра (VPM и RTN), два типа клеток коры (пирамиды и интернейроны) и внешний вход (тройничный нерв). Четыре отдела (за исключением внешнего входа), разделены на две части: фокус и окружающие области, в то время как в [111] модельные клетки были разделены только на два отдела (таламус и кору). Тормозные и возбуждающие связи рассматривались как в работе [23], в модели, построенной в главе 1, наличие тормозных связей не учитывалось. Небольшие временные задержки в связи были введены в модель, поскольку проводимость аксона занимает конечное время, поэтому модель должна рассматриваться как система дифференциальных уравнений с запаздыванием, имеющая формально бесконечное число степеней свободы. Эти изменения в структуре модели привели к ряду новых эффектов:

1. Модель является динамической системой, добавление шума больше не требуется, и все эффекты стали воспроизводимы. В частности, это дало воз-

возможность исследовать механизмы прекращения разрядов с помощью высокочастотной стимуляции, так как теперь было известно, как развиваются ПВР без стимуляции. Модель корректно имитирует завершение ПВР после высокочастотной одnoseкундной стимуляции коры в соответствии с экспериментальными данными [95]. Некоторые аналогичные результаты уже были продемонстрированы с использованием макромасштабной модели судорог гиппокампа в [112]. Однако успешность работы [112] стала возможна в значительной степени из-за того, что гиппокампальные судороги носят очаговый характер и изначально не генерализуются в отличие от абсансных разрядов.

2. Три различных описанных в литературе механизма возникновения разрядов были воспроизведены в модели: 1) коротким увеличением внутрикортикальных связей, 2) в результате прихода последовательности импульсов от внешнего входа (тройничного нерва) и 3) низкочастотной стимуляцией. Все эти механизмы являются сетевыми механизмами, основанными на относительно небольших по амплитуде и коротких во времени воздействиях или изменениях проводимости только между небольшим количеством нейронов в пределах фокальной области. Никаких изменений параметров отдельных узлов или архитектуры связей не требовалось.
3. Большинство известных моделей, включая модели из [23], [63] и [164], рассматривали фоновую динамику и ПВР как два сосуществующих аттрактора, причем переключение между ними было возможно из-за шума. Эпилепсия как многогранный феномен рассматривалась и обсуждалась на основе моделирования экспериментальных данных в недавнем обзоре [113]. В предложенной модели ПВР можно рассматривать не как аттрактор, а как длительный переходный процесс (из-за размерности системы это невозможно доказать непосредственно). Завершение ПВР является одновременно и детерминированным, поскольку при точном задании начальных условий динамика повторяется в точности, и спонтанным, так как небольшие отклонения

в начальных условиях ведут к значимым изменениям в длительности разряда, а в некоторых случаях препятствуют его возникновению. Данное свойство не рассматривается как недостаток модели, поскольку в динамических системах очень большой размерности, таких как предложенная, было обнаружено много долгоживущих переходных явлений, включая химеры [103] и гетероклинические орбиты [104, 105], они, в частности, были обнаружены и в моделях нейронных сетей.

4. Модельные временные ряды локальных потенциалов поля и отдельных клеток были сопоставлены с экспериментальными, в то время как в моделях нейронных популяций можно сравнивать только локальные потенциалы поля. Воспроизведены все основные временные, амплитудные и частотные свойства ПВР и фоновой динамики. Это можно увидеть при сравнении модельных рядов и спектров с экспериментальными записями из наиболее часто используемых животных-моделей абсасной эпилепсии — крыс линий WAG/Rij и GAERS.

В модель был добавлен дополнительный процесс поддержания разряда, обнаруженный в [74], чтобы получить среднюю длину разряда, близкую к длине, показанной в экспериментах. Этот подход позволил получить распределение вероятностей длин ПВР, очень близкое к известному в литературе для крыс WAG/Rij.

Результаты главы опубликованы в работах [172, 165, 173, 166] и тезисах докладов конференций [174–177].

# Оценка сложности модельных и реальных пик-волновых разрядов с помощью старшего ляпуновского показателя

### 3.1. Введение

Во многих случаях патологические состояния физиологических систем считаются отличными от нормальных. Первые исследования различных биологических ритмов [114] показали, что процессы в нормально функционирующем головном мозге характеризуются наличием нерегулярных компонентов с высокой степенью сложности. Такая динамика дает много функциональных преимуществ, поскольку хаотические системы способны работать в широком диапазоне условий и, следовательно, легко адаптироваться к изменениям. Четко выраженная периодичность появляется при многих патологических состояниях, а старение сопровождается уменьшением степени хаотичности и сложности [115].

При абсансной эпилепсии обычно упоминается патологическая синхронизация таламо-корковой системы [84, 116]. Также переход в синхронное состояние обычно рассматривается как переход в более регулярный режим. Пик-волновые разряды, которые являются основным энцефалографическим проявлением абсансной эпилепсии, также часто рассматриваются как периодические колебания. [117, 118]. Однако эта закономерность не является строгой с точки зрения нелинейной динамики.

Самый простой и прямой способ оценить, является ли текущий режим поведения регулярным или нет, — это вычислить старший (наибольший) показатель Ляпунова [119], который характеризует поведение двух изначально

очень близких точек в фазовом пространстве [120, 121]. Это уже было сделано для других заболеваний, таких как шизофрения (см. [122]) и для разных нормальных физиологических состояний (см. [123], включая сон [124]). Расстояние между ними экспоненциально меняется со временем, как раз на величину старшего ляпуновского показателя. Следовательно, если наибольший показатель Ляпунова ( $\Lambda$ ) отрицателен, две изначально близкие точки фазового пространства со временем сходятся, что указывает на наличие периодического режима. Если эти точки расходятся, то наибольший показатель Ляпунова положителен, а это означает, что система находится в хаотическом режиме.

Текущая глава преследует две основные цели. Во-первых, чтобы определить, насколько ПВР отличаются от фоновой активности с точки зрения регулярности колебаний и, следовательно, с точки зрения предсказуемости. Это поможет построить, использовать и проанализировать результаты прогнозирования эмпирических моделей, которые являются популярным инструментом как для автоматического обнаружения ПВР, так и подобных явлений (обзор современных подходов можно найти в [125]), и для анализа связи (например, причинность по Грейнджеру [126] с его адаптацией к нейрофизиологическим данным [47, 127], энтропия переноса [128] и частичная направленная когерентность [129]). Во-вторых, сравнить экспериментальные данные с симуляциями моделей ПВР с точки зрения регулярности сигналов, чтобы определить, насколько эти модели могут воспроизводить наблюдаемую динамику и подходят ли они в качестве источника сигналов для тестирования подходов к анализу временных рядов.

## 3.2. Метод

Вычислить ляпуновские показатели при наличии уравнений (при известном операторе эволюции) не составляет большого труда. Оценка показателей Ляпунова на основе реальных данных является более сложной и рискованной

задачей. Есть ряд известных методов. Оригинальный подход Вольфа [28] был представлен для оценки двух старших показателей Ляпунова системы Рёсслера, он требует достаточного количества данных — не менее  $2^{13}$  точек с основным временным масштабом около 60 точек. Метод Экмана [29] может оценить весь спектр Ляпунова, но еще более требователен к объему данных. Также известно, что он лучше работает для отображений, чем для систем с непрерывным временем. Временные ряды пик-волновых разрядов относительно коротки из-за их средней продолжительности около 5–6 с [130]) и одновременно нестационарны, поскольку спектральные характеристики и характеристики связи меняются с течением времени от начала приступа до его окончания [74]. Следовательно, прямое использование методов Вольфа и Экмана приводит к ненадежным оценкам. В связи с этим был использован алгоритм Розенштейна [30], который можно рассматривать как упрощенную версию метода [28] (можно оценить только старший ляпуновский показатель), поскольку он требует меньшего количества данных и более устойчив к шуму.

### 3.2.1. Описание метода

Метод Розенштейна ([30]) легко реализовать и он относительно быстр, поскольку использует простую меру экспоненциального расхождения траекторий — нет необходимости производить сложные матричные операции, как в [29]. Кроме того, этот метод — самый точный из известных для небольших наборов данных, поскольку он использует все доступные данные. Первый этап при реализации метода состоит в восстановлении динамики аттрактора из скалярного временного ряда. Для этого использовался метод временных задержек с лагом, выбранным равным первому нулю автокорреляционной функции или четверти характерного периода колебаний [27], а размерность вложения оценивается с помощью алгоритма ложных ближайших соседей [131]. Траектория, реконструированная методом задержек, может быть представлена в виде матрицы, в которой каждая строка является вектором состояния в фазовом пространстве,



то есть

$$\hat{\mathbf{X}} = (\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_M)^T, \quad (3.1)$$

где  $\mathbf{x}_n$  состояние системы в момент времени  $n$ . Использование исходного временного ряда  $\{x_n\}_{n=1}^N$  измеряется с шагом выборки  $\Delta t$ , метод временных задержек предусматривает  $\mathbf{x}_n = (x_n, x_{n-l}, \dots, x_{n-(D-1)l})$ , где  $D$  — это размерность вложения и  $l$  — временной лаг. Таким образом,  $\hat{\mathbf{X}}$  — это  $M \times D$  матрица, где  $M = N - (D - 1)l$ .

После восстановления фазового пространства необходимо найти ближайшего соседа для каждой точки траектории. Предположим, что ближайший к вектору сосед  $\mathbf{x}_n$  — это другой вектор  $\mathbf{x}_j$ , для которого евклидово расстояние между ними  $d_{n,j}$  минимально при дополнительном предположении, что эти два вектора не близки по времени, т.е.  $|j - n| > l$ , чтобы не рассматривать последовательные векторы как соседей. Затем можно оценить старший ляпуновский показатель как функцию средней разницы между ближайшими соседями. Следуя определению показателя Ляпунова, следующая формула описывает эволюцию расстояния между векторами  $\mathbf{x}_n$  и  $\mathbf{x}_j$ :

$$d_{n+\theta, j+\theta} \approx d_{n,j} \exp(\Lambda \theta \Delta t), \quad (3.2)$$

$$\Lambda \theta \Delta t \approx \log(d_{n+\theta, j+\theta}) - \log(d_{n,j}), \quad (3.3)$$

где  $\theta$  — дискретное время, соответствующее реальному времени эволюции траектории  $\theta \Delta t$ .

Теоретически уравнение (3.3) определяет набор приблизительно параллельных прямых, наклон которых пропорционален  $\Lambda$ . Для того чтобы получить надежную оценку  $\Lambda$ , усредним (3.3) по всем возможным  $n$  и рассмотрим левую часть усредненного уравнения (3.3) как функцию дискретного времени  $\theta$ :

$$\varphi(\theta) = \frac{1}{\Delta t} \left\langle \log(d_{n+\theta, j+\theta}) - \log(d_{n,j}) \right\rangle_n = \frac{1}{\Delta t} \left\langle \log(d_{n+\theta, j+\theta}) \right\rangle_n - \frac{1}{\Delta t} \left\langle \log(d_{n,j}) \right\rangle_n. \quad (3.4)$$

Если предположить, что  $\varphi(\theta)$  — линейная функция, её наклоном будет  $\Lambda$ . Поэтому подход заключается в том, чтобы подобрать  $\varphi(\theta)$  для экспериментальных

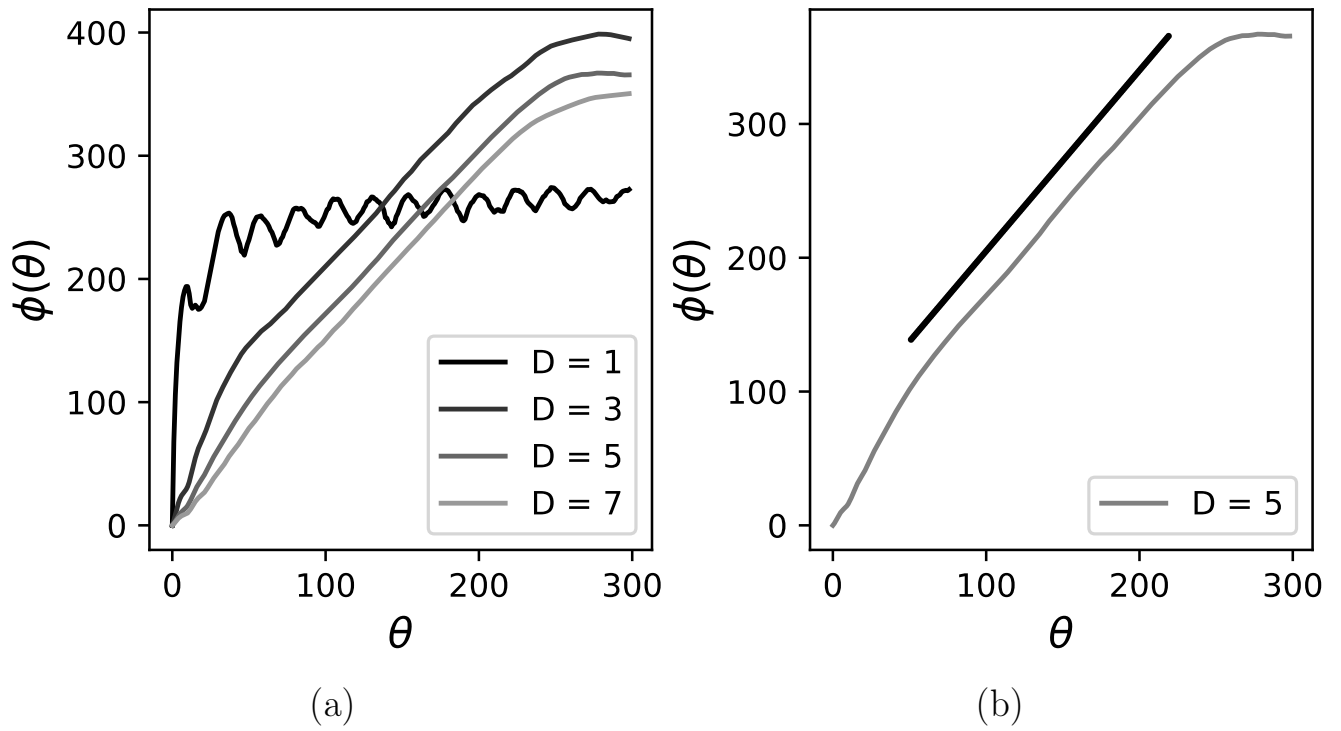


Рис. 3.1. Типичные зависимости  $\varphi(\theta)$  от дискретного времени для аттрактора Лоренца: (а) для разных размерностей вложения  $D$ , (б) с иллюстрацией получения правильного наклона линейной области.

данных численно. Второй член в уравнении (3.4) можно опустить без каких-либо последствий, так как этот член постоянен и не влияет на наклон.

Зависимости  $\varphi(\theta)$  оцениваются для разных размеров вложения  $D$  (см. рис. 3.1(а)) и, если возможно найти линейные параллельные участки для близких значений размерностей (см.рис. 3.1(б)), наклон аппроксимирующей прямой является оценкой старшего ляпуновского показателя.

### 3.2.2. Тестирование метода и экспериментальные данные

Для тестирования метода расчёта старшего ляпуновского показателя были использованы классические модели радиофизики и нелинейной динамики, в частности: генератор Анищенко–Астахова, генератор Кияшко–Пиковского–Рабиновича, автогенератор Дмитриева–Кислова с 1,5 степенями свободы, система Лоренца, система Рёсслера. Для определения точности работы метода значение

ляпуновского показателя сначала определялось методом классическим подходом на основе, используемым при известном операторе эволюции: пропускался переходной процесс, затем траектория получала малое приращение в фазовом пространстве и определялась эволюция этого приращения во времени, производилась перенормировка и т.д. до  $10^5$  раз. Используя известные из литературы данные, можно утверждать, что полученные таким образом значения старшего показателя имеют точность по крайней мере не менее 3 значащих цифр. Затем по скалярным временным рядам тех же систем различной длины от  $10^3$  до  $10^5$  значений рассчитывался старший ляпуновский показатель уже методом Розенштейна. Было показано, что в хаотических режимах значения совпадают по крайней мере с точностью 2 значащие цифры при использовании рядов длиной от  $4 \cdot 10^3$  значений и 16–20 характерных временных масштабов колебаний.

Кроме того, апробация метода была осуществлена на экспериментальных данных, полученных с помощью радиофизической установки. Установка представляла собой активный кольцевой резонатор с клистроном-усилителем и спинволновой линией передачи и генерировала регулярные и нерегулярные последовательности солитоноподобных импульсов. Использовались временные ряды длиной от 10 до 170 характерных периодов колебаний. Полученные на основе оценки ляпуновского показателя режимы поведения (хаос или регулярная динамика) хорошо соотносились с ожидаемыми по построению установки режимами при используемых параметрах.

Рассмотрение временных рядов, смоделированных из классических нелинейных систем, показало, что эффективность описанного метода в основном определяется размерностью вложения  $D$  и лагом  $l$  [30]. При выборе этих параметров указанными выше методами кривая для вычисления старшего ляпуновского показателя должна иметь вид рис. 3.1(а). Однако обработка экспериментальных сигналов локальных потенциалов поля показала, что это не так, см. рис. 3.2(а). Было обнаружено, что линейная область (хотя и не такая длинная, как для классических нелинейных систем) кривых может быть достигнута (см.

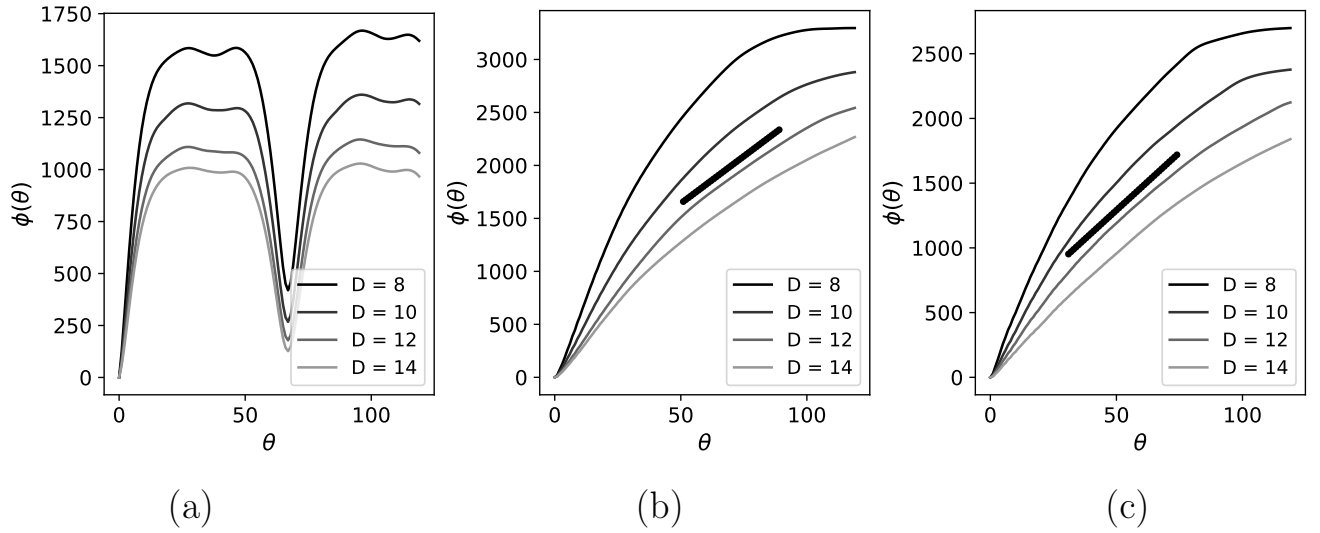


Рис. 3.2. Типичные зависимости  $\varphi(\theta)$  от дискретного времени  $\theta$  для сигнала локального потенциала поля во время абсансного разряда: (а) с обычным лагом, (b) с предложенным лагом и во время фоновой активности — (с) с предложенным лагом.

рис. 3.2(b)) между  $\theta = 60$  и  $\theta = 100$  (т. е. для  $\theta\Delta t \in [30; 50]$  мс) для  $D \geq 5$ , если лаг выбран следующим образом. Пусть  $l'$  — лаг, который используется для реконструкции фазового пространства, а  $l$  используется для поиска ближайшего соседа. Тогда можно добиться зависимости  $\varphi(\theta)$ , как показано на рис. 3.2(b), если  $l$  равен первому минимуму функции взаимной информации, а  $l'$  значительно меньше, например,  $l' = l/7$ . Это можно объяснить тем фактом, что сигнал имеет несколько независимых временных масштабов, некоторые из которых намного меньше основного — подробные спектры локальных потенциалов поля можно найти во многих статьях, см. [130] или [132], где усредненные спектры как иктальной, так и фоновой активности построены в одном масштабе для разных каналов.

Всего было обработано 500 четырехсекундных участков сигналов ЭЭГ в начале ПВР: 10 временных рядов от каждой из 10 выбранных крыс по 5 отведениям (четвертый, пятый и шестой слои коры и два ядра таламуса: РО — постериальное ядро таламуса и VPM) и от 6 до 10 серий от каждой из 10 выбранных крыс для тех же 5 каналов для фоновой активности. Оценки старшего

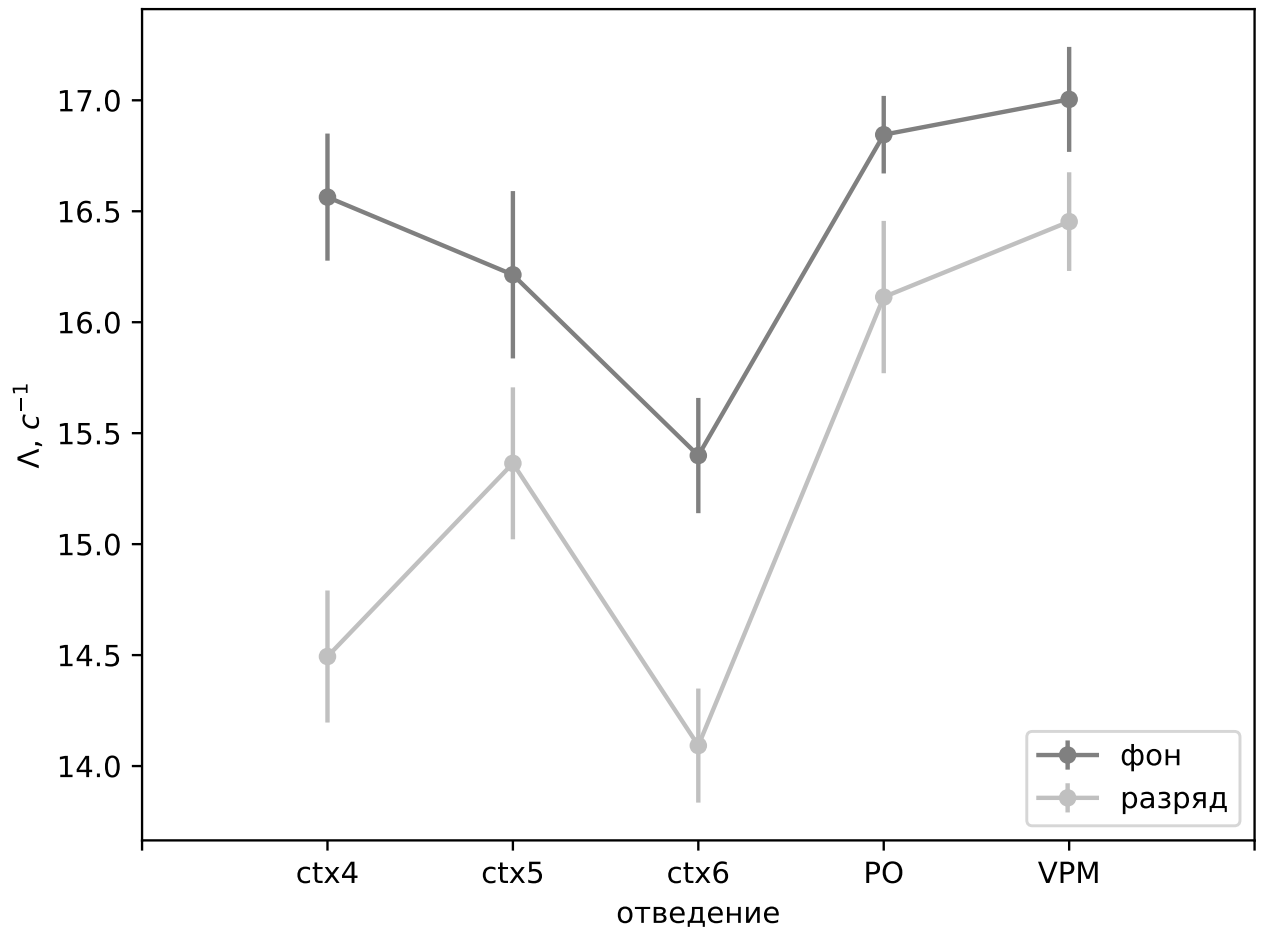


Рис. 3.3. Оценки старшего ляпуновского показателя для разных каналов фоновой активности (тёмно-серый) и ПВР (светло-серый), усредненные по экспериментальным данным от 10 крыс со стандартными ошибками среднего (SEM)

ляпуновского показателя были усреднены сначала по всем разрядам для каждой крысы в отдельности, а затем по всем крысам. Средние значения с SEM представлены на рис. 3.3.

В предложенной ДММ нет различия между слоями коры, поэтому также были сделаны оценки для экспериментальных данных из других слоёв коры, а не только для 6-го. Кроме того, в [84] указывается, что постериальное ядро может вносить существенный, сравнимый с VPM, вклад в развитие ПВР, поэтому мы произвели оценки также и для PO.

Далее рассматривались те же экспериментальные данные крыс линии

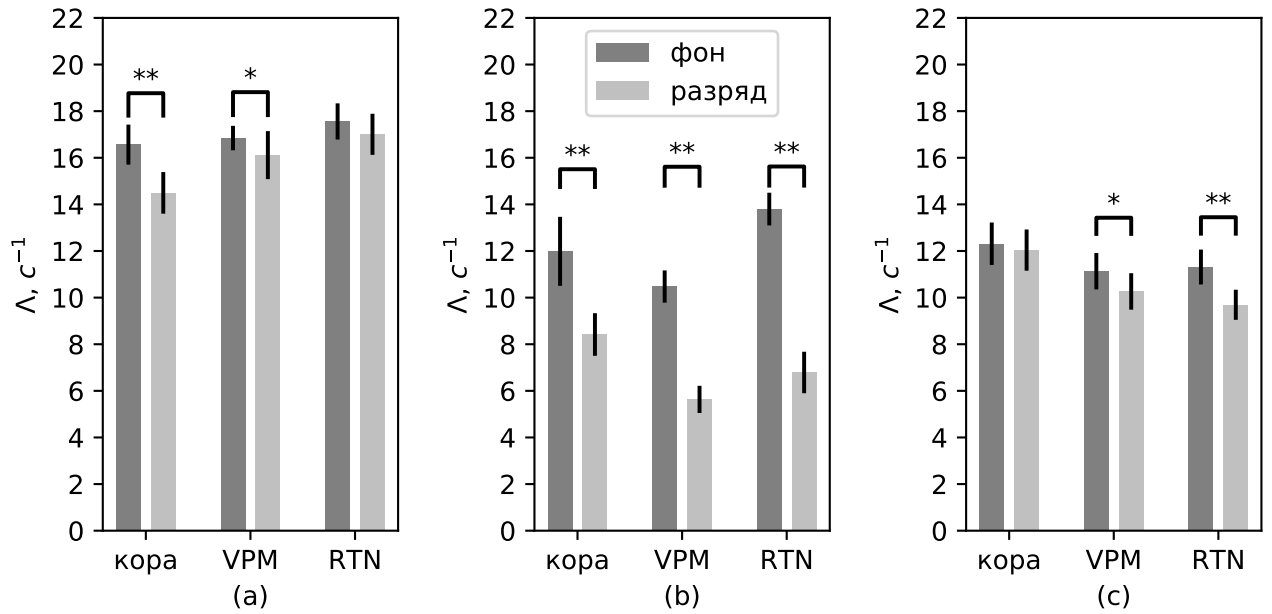


Рис. 3.4. Оценки старшего ляпуновского показателя со стандартными ошибками среднего (SEMs) для трёх разных отведений (теменная кора, VPM и RTN) для фоновой активности (тёмно-серый цвет) и пик-волновых разрядов (светло-серый цвет) для (а) крыс линии WAG/Rij, (б) макромасштабной модели ПВР, (в) мезомасштабной сетевой модели. Маркерами обозначены отличия на различном уровне значимости: «\*\*»  $p < 0.001$ , а «\*»  $p < 0.05$ , полученное с использованием U-критерия Манна–Уитни.

WAG/Rij, полученные в работе [100], что и в главе 2. Всего было обработано 300 четырехсекундных сегментов записей локальных потенциалов поля в начале ПВР: 10 временных рядов от каждой из 10 выбранных крыс из трех каналов (вентропостериальное медиальное ядро таламуса, ретикулярное ядро и шестой слой нейронов соматосенсорной коры) для абсансной активности и 10 временных рядов от каждой из 10 выбранных крыс из тех же трех каналов для фоновой активности. Оценки старшего ляпуновского показателя усреднялись сначала по всем разрядам для каждой крысы в отдельности, а затем по всем крысам. Средние значения оценок старшего ляпуновского показателя и их стандартные ошибки среднего для всех рассматриваемых каналов показаны на рис. 3.4(а). Полученные значения несильно различаются у разных животных: оценки ошибки среднего (SEM) малы по сравнению с абсолютными значениями.

### 3.3. Результаты оценки ляпуновских показателей

Первый взгляд на рис. 3.4 показывает, что фоновая активность и ПВР несильно отличаются, в то время как  $\Lambda$  для фона всегда немного больше. Если рассматривать распределение  $\Lambda$ , чтобы оценки были близки к нормальным, следует принять гипотезу, что разница в  $\Lambda$  значима на уровне  $p = 0.05$  (планки погрешностей не перекрываются) только для отведения, соответствующего 6-му слою коры (cortex).

Макромасштабные модели разрядов (модели нейронных популяций) — самый популярный тип моделей ПВР. Рассмотрим одну из них [63], которая является упрощением ранее опубликованной [23] модели. В макромасштабных моделях каждая популяция моделируется как сосредоточенная колебательная система, описываемая одним или несколькими дифференциальными уравнениями. В рассматриваемой модели использовались четыре обыкновенных дифференциальных уравнения (ОДУ, 3.5) для четырёх типов клеток: одно для ретикулярных клеток таламуса ( $RE$ ), одно для корковых интернейронов ( $IN$ ), одно

для пирамидных клеток коры ( $PY$ ) и одно для таламо-кортикальных клеток ( $TC$ ).

$$\begin{aligned}
\frac{dPY}{dt} &= \tau_{PY}(h_{PY} - PY + C_1f(PY) - C_3f(IN) + C_9f(TC)), \\
\frac{dIN}{dt} &= \tau_{IN}(h_{IN} - IN + C_2f(PY)), \\
\frac{dTC}{dt} &= \tau_{TC}(h_{TC} - TC + C_7f(PY)) - C_6s(RE), \\
\frac{dRE}{dt} &= \tau_{RE}(h_{RE} - RE + C_8f(PY)) - C_4s(RE) + C_5s(TC), \\
f(u) &= \frac{1}{1 + \epsilon^{-u}}, \\
s(u) &= au + b.
\end{aligned} \tag{3.5}$$

типичным является режим, в котором модель находится в бистабильном состоянии и основана на модели нейронного поля Амари [133]. Использовались типичные значения параметров:  $\tau_{PY} = 26$ ,  $\tau_{IN} = 32.5$ ,  $\tau_{TC} = 2.6$ ,  $\tau_{RE} = 2.6$ ,  $h_{PY} = -0.35$ ,  $h_{IN} = -3.4$ ,  $h_{TC} = -2$ ,  $h_{RE} = -5$ ,  $C_1 = 1.8$ ,  $C_3 = 1.5$ ,  $C_9 = 1$ ,  $C_2 = 4$ ,  $C_7 = 1.5$ ,  $C_6 = 0.6$ ,  $C_8 = 3$ ,  $C_4 = 10.5$ ,  $C_5 = 0.2$ ,  $\epsilon = 2 \cdot 10^5$ ,  $a = 2.8$ ,  $b = 0.5$ . Уравнения решались численно методом Эйлера с постоянным шагом по времени  $2^{-11}$ .

Модель (3.5) позволяет моделировать как фоновый сигнал, так и ПВР с одним и тем же набором параметров за счет переключения между двумя сосуществующими аттракторами, но нет возможности моделировать разных животных, поскольку разные параметры модели соответствуют разной степени тяжести эпилепсии. Это ограничение является общим для моделей нейронных популяций. Таким образом, было сгенерировано 20 четырехсекундных фрагментов, соответствующих нормальной активности, и 20 фрагментов, соответствующих эпилептиформной, из разных начальных условий. Средние значения оценок старшего ляпуновского показателя и их стандартные ошибки среднего для всех рассматриваемых каналов показаны на рис. 3.4 (b). Параметры метода Розенштейна выбирались так же, как и для экспериментальных данных.

Как видно из рис. 3.4(b), показатели Ляпунова, рассчитанные для модели



(3.5), намного меньше, чем для эксперимента. Также, значения  $\Lambda$  для ПВР значительно меньше, чем для фоновой активности. Интересно, что для коры это различие значимо на том же уровне  $p = 0.05$ , что и для экспериментальных данных, но для ядер таламуса это различие гораздо более значимо (на уровне  $p = 0.001$ ) в отличие от эксперимента.

Из двух предложенных в данной работе моделей, первая (стохастическая) не может быть адекватно сопоставлена с экспериментальными данными путём оценки ляпуновского показателя, так как, во-первых, она содержит шумовой элемент, который является существенным для её функционирования, во-вторых, таламус не разделён в ней по типам клеток и ядрам, следовательно, не ясно, какому оценке по экспериментальному сигналу должны соответствовать полученные по модели данные. Поэтому было принято решение ограничиться только динамической моделью (2.1).

В сетевой модели (2.1) динамика определяется не только параметрами отдельных элементов, но и матрицами связи между элементами сети. Матриц, подходящих для моделирования, может быть много, как показано в главах 1 и 2 [164]. Итак, можно сказать, что разные матрицы являются моделями отдельных животных. Следовательно, подход, используемый для сетевой модели, тот же, что и для экспериментальных данных: сначала усреднялись оценки старшего ляпуновского показателя по всем ПВР и эпизодам фоновой активности для каждой матрицы отдельно, а затем — уже по всем матрицам, вычисляя ошибку оценки среднего (SEM). Параметры метода Розенштейна выбирались так же, как и для экспериментальных данных.

Как видно из рис. 3.4(с), оценки  $\Lambda$ , полученные для сетевой модели, меньше, чем для экспериментальных данных, но нет столь большого разрыва между  $\Lambda$  для ПВР и для фоновой активности, как в макромасштабной модели. Во всех случаях ПВР более предсказуемы, чем фоновая активность.

### 3.4. Выводы

Старший ляпуновский показатель, в соответствии с оценкой по временным рядам как экспериментальных данных, так и двух рассмотренных численных моделей, оказался положительным и довольно большим — порядка 10 Гц. Во всех случаях  $\Lambda$  было больше для ПВР, чем для фоновой активности, но для эксперимента и для сетевой модели эта разница была довольно небольшой и не всегда значимой. Большие значения  $\Lambda$  для ПВР означают, что сигнал во время абсансов не так регулярен, как принято считать. Эта дополнительная сложность может возникнуть из-за наличия в сигнале других, более быстрых временных масштабов, не связанных с основным, которые ведут себя нерегулярно [134].

Большие значения  $\Lambda$  для фоновой активности означают, что долгосрочное прогнозирование ПВР с помощью каких-либо детерминированных подходов невозможно.  $\Lambda \sim 16$  Гц соответствуют ляпуновскому времени 62.5 мс. Если учесть, что ошибки измерения находятся на уровне дискретизации, который в современных устройствах обычно составляет 16 или 24 бита (что в действительности не совсем так и нижние 3–5 бит придётся отбросить как незначимые), начальное небольшое возмущение может экспоненциально расти во всем динамическом диапазоне менее чем за 1 с. Однако это маловероятно, поскольку такой рост будет иметь место только для малых возмущений по определению ляпуновского показателя, и когда начнут преобладать более крупные и более регулярные масштабы времени, рост возмущения замедлится. Однако предсказуемость ПВР все еще очень ограничена. Аналогичные по порядку величины результаты были недавно получены при анализе энтропии Шеннона, с помощью которой было показано, что горизонт предсказания составляет не более 4 с [135]. В [47, 74] максимальные изменения связанности были обнаружены за 3.3 с до начала разряда.

Анализ показал, что старшие ляпуновские показатели очень близки для

всех трех рассмотренных каналов, включая как ядра таламуса, так и соматосенсорную кору. Это неудивительно, поскольку за генерацию ПВР отвечает весь таламо-кортикальный контур. Тот же результат может быть получен с помощью сетевой модели, но с меньшими абсолютными значениями. Макромасштабная модель [63] дает очень разные оценки для RTN и VPM для фоновой активности. Также показана значительная разница между корой и VPM во время ПВР. Причину этого несоответствия трудно понять в деталях, но в целом можно предположить, что это была бы общая проблема всех макромасштабных моделей. Все такие модели рассматривают каждый тип клеток как единый осциллятор. Это означает, что прямые связи между нейронами, существующие как в эксперименте, так и в сетевых моделях, заменяются связью через общее поле. Такие связи, однако, не могут обеспечить ту же гибкость и возможность переключения между режимами, как многие отдельные прямые связи. Следовательно, каждый осциллятор оказывается более независимым и самоподдерживающимся в своей динамике, чем ансамбль реальных или модельных нейронов в экспериментальных или сетевых моделях. Также существует проблема сравнения между моделями нейронных ансамблей и экспериментом, поскольку нет прямой возможности предоставить «популяцию моделей», аналогичную популяции крыс в эксперименте. В сетевых моделях эту проблему можно решить с помощью различных матриц связности.

Результаты третьей главы опубликованы в работах [165, 178, 179, 167] и тезисах докладов конференций [175, 180–184].

# Сопоставление оценок связанности в мозге методом причинности по Грейнджеру для экспериментальных и модельных данных

### 4.1. Введение

Данная глава является частью большого исследования, посвящённого комбинированию методов математического моделирования из первых принципов (прямое моделирование) и метода построения модели путём решения обратной задачи (обратное моделирование) [48] для лучшего понимания того, как работает мозг в норме и при патологиях. Цель состоит в том, чтобы оценить зависимость результатов анализа связанности отдельных областей мозга методом причинности по Грейнджеру [126] от выбранных временных параметров предсказательных математических моделей.

В качестве экспериментальных данных используются записи внутричерепных электроэнцефалограмм (ЭЭГ) крыс, содержащие вызванные введением агониста эндоканнабиноидных рецепторов лимбические разряды [106]. Так как реальный эксперимент является существенно более сложным, дорогостоящим и непредсказуемым этапом работы, чем создание математической модели, то вся работа и отталкивается в первую очередь от реальных данных, полученных на экспериментальных животных.

Поскольку взаимодействия между отделами мозга играют главную роль в механизмах протекания эпилептических разрядов [21, 34, 43, 136–138], возникает потребность в использовании современных методов детектирования наличия и направления связей. Метод причинности по Грейнджеру как раз позволяет установить наличие и направленность влияний систем друг на друга [139]. Для

этого необходимо, чтобы системы порождали некий процесс, который можно зарегистрировать. Для рассмотренных в работе реальных данных этим процессом является электрическая активность мозга, которая регистрируется в виде электроэнцефалограммы. С точки зрения нелинейной динамики электроэнцефалограмма есть не что иное, как временной ряд. Основная же идея метода причинности по Грейнджеру заключается в следующем: если прошлые значения одного временного ряда, измеренного от первой системы, помогают точнее предсказывать будущие значения другого ряда, полученного от второй системы, то считается, что первая система влияет на вторую. Чтобы провести такой анализ, для имеющихся временных рядов нужно построить предсказательные математические модели. В своей оригинальной работе Грейнджер использовал только линейные авторегрессионные модели. Более сложные нелинейные модели успешно применяются в настоящее время [41, 140], в том числе и в задачах нейрофизиологии [40, 42, 74, 83, 141–144].

Выбор подходящих параметров модели (параметризация) очень важен для успеха метода: даже в линейной грейнджеровской причинности выбор размерности модели (число точек в прошлом, которые используются для предсказания будущего состояния) имеет большое влияние на предсказательную способность [44, 81, 145, 146]. Ошибочная параметризация может стать причиной ложных результатов: будут детектированы связи, которых в реальности нет (ошибка первого рода, плохая специфичность метода), или не будут обнаружены реально существующие связи (ошибка второго рода, плохая чувствительность метода) [47, 140, 147].

Далеко не все параметры можно подобрать с помощью объективных критериев. Обратная задача и вовсе в общем случае некорректна, в том числе из-за ограниченности объёма экспериментальных и априорных данных об изучаемой системе, и имеет множество решений. Ко всему прочему большинство известных статистических критериев применимы только для построения прогностических моделей одной системы, а не для анализа связанности нескольких систем, хо-

тя при реконструкции систем с запаздыванием имеется удачный опыт, когда критерий, разработанный для автономных осцилляторов [148], оказался применим и для их сетей [149]. Как было показано в [146], параметры, оптимальные для индивидуальной модели, не всегда являются оптимальными для метода Грейнджеровской причинности. Поэтому метод нуждается в дополнительном тестировании, без чего выводы о наличии, направлении и изменении связанности оказываются ненадёжны.

Ещё одной проблемой для корректной работы разрешённого во времени метода причинности по Грейнджеру являются быстрые переходные процессы. Как было показано в [46], метод имеет артефакт (феномен «уши») при захвате скользящим окном быстрых переходных процессов (в случае экспериментальных данных такое возникает при переходах от преиктальной к иктальной фазе и от иктальной к постиктальной фазе). Данный артефакт выражается в большинстве случаев в резком сильном возрастании (иногда в падении) причинности по Грейнджеру в начале и в конце «разряда» в пределах ширины скользящего окна. Такое резкое изменение есть следствие переходного процесса и объясняется тем, что построить хорошую индивидуальную модель во время переходного процесса очень сложно из-за нестационарности, в данном случае вызванной быстрым изменением силы связи или изменением собственных параметров эталонного осциллятора. Сложность описания неавтономных и переходных процессов автономными моделями уже неоднократно отмечалась в литературе [150—152]. Таким образом, предсказательная сила собственной модели падает, в то время как вклад добавки, учитывающей влияние второго ряда, основывается на измеренных значениях второго ряда и не зависит от смены индивидуальных параметров. Поэтому даже при падении коэффициента связи относительный вклад добавки в прогноз может существенно вырасти.

Тестировать метод причинности по Грейнджеру непосредственно на экспериментальных данных невозможно, поскольку для этого нужно знать реальную архитектуру связей (имеется в виду в первую очередь связанность с точки зре-

ния физиологии и теории информации, поскольку связанность с точки зрения морфологии уже достаточно хорошо изучена). Для такого тестирования предлагается прибегать к моделям — эталонным системам, которые должны воспроизводить основные свойства экспериментальных сигналов, по крайней мере те, которые существенны и учитываются при поиске связанности, и при этом быть достаточно просты. В данном исследовании для нас важно соблюсти временные масштабы, характерные для экспериментальных данных: частоту дискретизации и основную частоту колебаний, необходимо учесть факт наличия высших гармоник в спектре, а также воспроизвести переход от низкоамплитудной шумоподобной фоновой активности к высокоамплитудной регулярной эпилептиформной активности.

## 4.2. Данные

Эксперименты были выполнены нидерландскими коллегами под руководством доктора С.М. van Rijn в Donders Centre for Cognition, Radboud University Nijmegen в Нидерландах, были одобрены местным комитетом по этике (RUDEC 2006-064) и соответствовали требованиям европейского соглашения (European Communities Council Directive, 86/609/ЕЕС).

Данные записывались с поверхности коры головного мозга в затылочной доле [AP -7; L 6] и из лимбической системы в гиппокампе [AP -3.5; L +2, глубина -3] интракраниально. Референсный электрод размещался над мозжечком. ЭЭГ была отфильтрована в полосе пропускания 0, 1–100 Гц, оцифрована с частотой дискретизации 512 Гц 16-разрядным АЦП со встроенным усилителем и с полудиапазоном 10 В.

Животным вводилось 12 мг/кг агониста эндоканнабиноидных рецепторов WIN55,212-2. Через три часа после введения препарата развивались эпилептические лимбические судороги. Всего было зарегистрировано 13 эпилептических разрядов.

На спектрограммах, построенных по экспериментальным данным, наблюдается следующая типичная динамика (рис. 4.1). Чёрные вертикальные линии показывают начало и конец разряда. Эти маркеры были получены совместно с физиологами, моментом начала разряда считается момент увеличения амплитуды сигнала на ЭЭГ в два раза по сравнению с фоном, моментом конца разряда — уменьшение амплитуды соответственно. Дополнительная коррекция разметки проводилась с помощью спектрограмм: во время разряда на ней хорошо видна основная гармоника и другие высокие частоты, которых нет в фоне. До и после лимбического разряда в обоих отведениях нет какого-либо основного ритма. Во время разряда в гиппокампе есть слабый низкоамплитудный сигнал с основной частотой около 4 Гц, в затылочной коре — многочастотный высокоамплитудный сигнал с основной частотой также в районе 4 Гц.

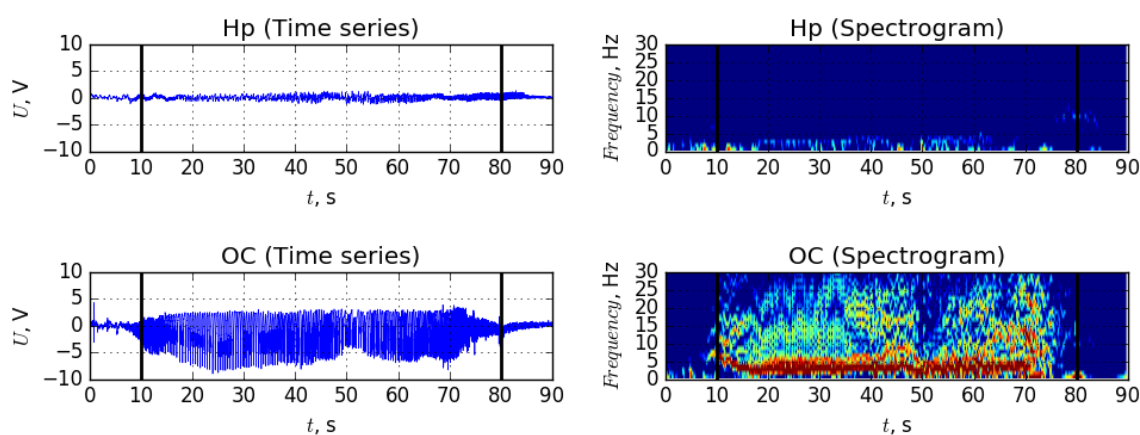


Рис. 4.1. Пример записи ЭЭГ и спектрограмм лимбического разряда из гиппокампа (Hp) и затылочной доли коры (OC), исследованные интервалы ЭЭГ до, во время и после разряда (начало и конец разряда отмечены чёрными вертикальными линиями).

Текстовые осцилляторы были сгенерированы примерно с той же основной частотой колебаний, записаны с той же частотой дискретизации, что и экспериментальные сигналы. Чтобы воспроизвести основные возможные ситуации (однонаправленную связь, двунаправленную связь и отсутствие взаимодействия), для каждого типа систем было сделано по 4 осциллятора, связанных следую-



щим образом: первый воздействует на второй, а третий и четвёртый взаимно влияют друг на друга. Тестовые системы демонстрируют поведение, характерное для реальных сигналов: вначале идёт режим с небольшой амплитудой и шумоподобным спектром (это «фон»), затем идёт высокоамплитудный сигнал с хорошо выраженной основной частотой (это «разряд»), потом опять низкоамплитудный без основной частоты колебаний режим (снова «фон»). Переход из одного режима в другой осуществляется следующими способами: в паре первый-второй осциллятор увеличивается один из параметров первой системы и коэффициент связи, в паре третий-четвёртый осциллятор увеличивается только коэффициент связи. Для каждой системы было сгенерировано по тринадцать «разрядов», чтобы при статистическом анализе результатов воспроизвести экспериментальную ситуацию.

В качестве тестовых систем были выбраны следующие.

#### **Система ФитцХью–Нагумо:**

$$\begin{aligned}\dot{x}_i &= x_i(a_i - x_i)(x_i - 1) - y_i + I_{a,i}, \\ \dot{y}_i &= b_i x_i - \gamma_i y_i + \xi_i(t).\end{aligned}\tag{4.1}$$

Коэффициент связи  $k$  менялся от 0.01 в фоне до 0.4 во время разряда, во время разряда  $I_{a,1}$  возрастало до значения 1.08, прочие параметры — в таблице 4.1. Временной ряд и спектрограмма одного из «разрядов» первого осциллятора системы приведены на рис. 4.2а).

#### **Система Хиндмарш–Розе:**

$$\begin{aligned}\dot{x}_i &= y_i - a_i x_i^3 + b_i x_i^2 - z_i + I_{a,i}, \\ \dot{y}_i &= c_i - d_i x_i^2 - y_i, \\ \dot{z}_i &= r_i(s_i(x_i - x_{R,i}) - z_i).\end{aligned}\tag{4.2}$$

Коэффициент связи  $k$  менялся от 0.01 в фоне до 0.65 во время разряда, во время разряда  $I_{a,1}$  возрастало до значения 4, прочие параметры — в таблице

Таблица 4.1. Параметры связанных систем ФитцХью–Нагумо

|            |      |       |      |       |
|------------|------|-------|------|-------|
| $i$        | 1    | 2     | 3    | 4     |
| $j$        |      | 1     | 4    | 3     |
| $a_i$      | 0.8  | 0.8   | 0.8  | 0.8   |
| $b_i$      | 0.15 | 0.17  | 0.15 | 0.17  |
| $\gamma_i$ | 0.06 | 0.068 | 0.06 | 0.068 |
| $I_{a,i}$  | 0.85 | 0.86  | 0.85 | 0.86  |

4.2. Временной ряд и спектрограмма одного из «разрядов» первого осциллятора системы приведены на рис. 4.2b).

Таблица 4.2. Параметры связанных систем Хиндмарш–Розе

|           |           |           |           |           |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| $i$       | 1         | 2         | 3         | 4         |
| $j$       |           | 1         | 4         | 3         |
| $a_i$     | 0.55      | 0.55      | 0.52      | 0.5       |
| $b_i$     | 4.8       | 4.5       | 4.5       | 4.2       |
| $c_i$     | 1         | 1         | 1         | 1         |
| $d_i$     | 7         | 7         | 7         | 7         |
| $s_i$     | 6         | 6         | 6         | 6         |
| $r_i$     | $10^{-3}$ | $10^{-3}$ | $10^{-3}$ | $10^{-3}$ |
| $x_{R,i}$ | -1.6      | -1.6      | -1.6      | -1.6      |
| $I_{a,i}$ | -2.9      | -2.86     | -2.8      | -2.86     |

**Обобщённый осциллятор ван дер Поля–Тоды:**

$$\ddot{x}_i - (r_i + kx_j^2 - x_i^4)\dot{x}_i + \omega_i^2 x_i = \xi_i(t), \quad (4.3)$$

где  $i$  — номер текущего осциллятора,  $j$  — номер воздействующего осциллятора, коэффициент связи  $k$  менялся от 0.01 в фоне до 0.65 во время разряда, во время разряда  $r_1$  возрастало до значения 1.08,  $\xi_i(t)$  нормальный белый шум. Парамет-

ры для всех 4 систем приведены в таблице 4.3. Временной ряд и спектрограмма одного из «разрядов» первого осциллятора системы приведены на рис. 4.2с).

Таблица 4.3. Параметры осцилляторов ван дер Поля–Тоды

|            |       |       |       |       |
|------------|-------|-------|-------|-------|
| $i$        | 1     | 2     | 3     | 4     |
| $j$        |       | 1     | 4     | 3     |
| $r_i$      | -0.08 | -0.14 | -0.12 | -0.11 |
| $\omega_i$ | 0.4   | 0.4   | 0.4   | 0.4   |

### 4.3. Анализ связанности методом причинности по Грейнджеру

При анализе связанности методом причинности по Грейнджеру вначале строится индивидуальная модель, которая учитывает данные только из одного ряда  $\{x_n\}_{n=1}^N$ , влияние на который оценивается (4.4):

$$x'_{n+\tau} = f(x_n, x_{n-l_x}, \dots, x_{n-(D_s-1)l_x}) + \alpha_{z_s+1}x_{n-l_{T_x}} \quad (4.4)$$

где  $x'_{n+\tau}$  — предсказанное значение, соответствующее измеренному значению  $x_{n+\tau}$ ,  $f$  — полином общего вида порядка  $P$  от  $D_s$  переменных [140],  $\vec{x}_n = (x_n, x_{n-l_x}, \dots, x_{n-(D_s-1)l_x})$  — вектор состояния, полученный методом задержек [27], который является классическим подходом для получения высокоразмерного вектора состояния  $\{\vec{x}_n\}_{n=1}^{N-(D_s-1)l_x}$  из скалярного временного ряда  $\{x_n\}_{n=1}^N$  путём сдвига назад во времени  $(D_s - 1)l_x$  раз на временную задержку  $l_x$ ,  $l_{T_x}$  — добавочный лаг, который учитывает значение экспериментальных данных, задержанное от предсказываемого на величину характерного периода  $T$ ,  $\tau$  — дальность прогноза, т.е. расстояние между последней точкой в векторе состояния и предсказываемой (на сколько точек вперёд предсказываем). Коэффициенты модели подбирались методом наименьших квадратов [153].

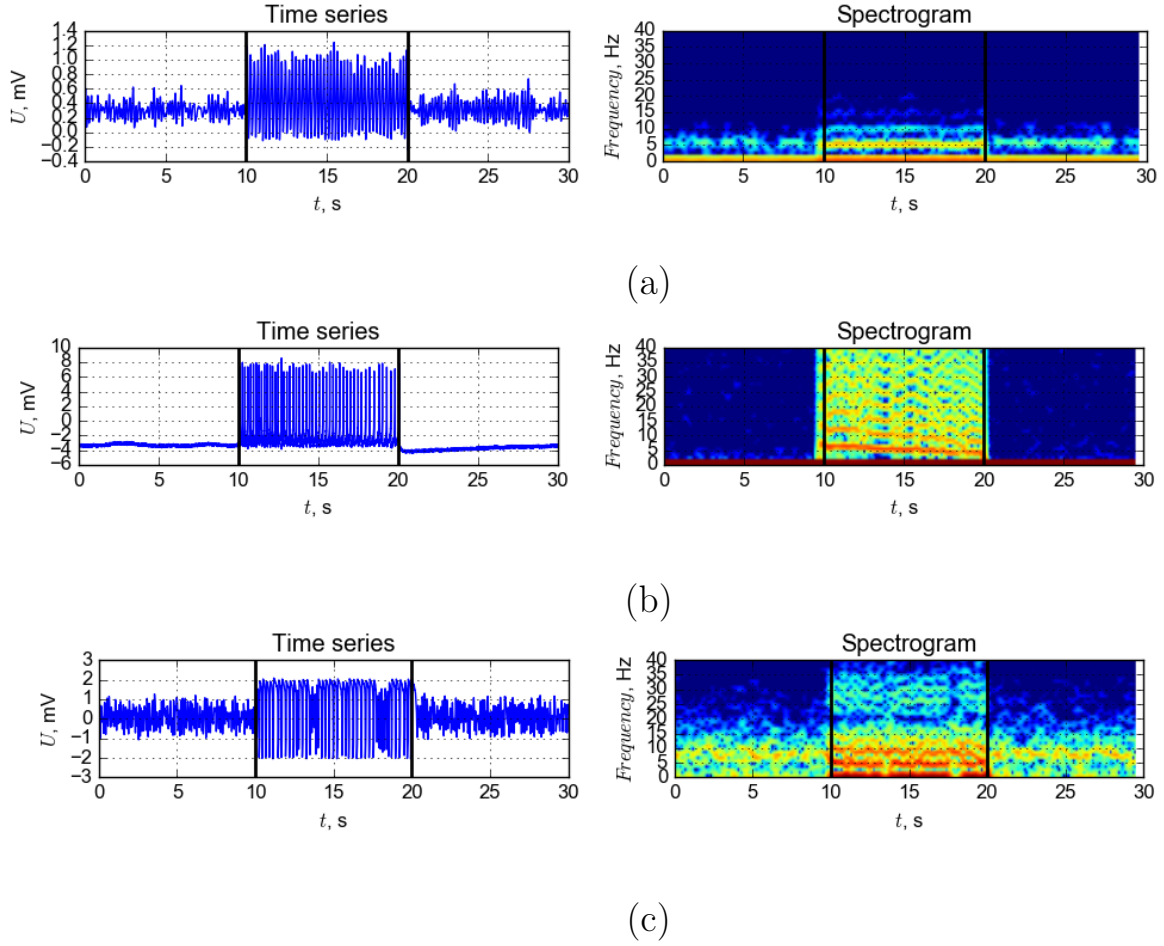


Рис. 4.2. Временные ряды и спектрограммы тестовых систем: а) Фитцхью-Нагумо, б) Хиндмарш-Розе, в) Ван дер Поля с жёстким возбуждением и потенциалом Тоды. На рисунке приведены исследованные интервалы ЭЭГ до, во время и после разряда, коэффициент связи  $k$  менялся от 0.01 в фоне до 0.65 во время разряда (начало и конец разряда отмечены чёрными вертикальными линиями).

Затем — совместная модель, которая учитывает данные из обоих рядов: ряда предположительно ведомой системы  $\{x_n\}_{n=1}^N$  и ряда предположительно ведущей системы  $\{y_n\}_{n=1}^N$  (4.5):

$$\begin{aligned}
 x''_{n+\tau} = & g(x_n, x_{n-l_x}, \dots, x_{n-(D_s-1)l_x}, y_n, y_{n-l_y}, \dots, y_{n-(D_a-1)l_y}) + \\
 & + \alpha_{z_j+1}x_{n-l_{T_x}} + \alpha_{z_j+2}y_{n-l_{T_y}}
 \end{aligned}
 \quad (4.5)$$

где  $x''_{n+\tau}$  — прогнозируемое значение для экспериментального значения  $x_{n+\tau}$ , полученное с использованием значений двух временных рядов  $\{x_n\}_{n=1}^N$  и  $\{y_n\}_{n=1}^N$ ,  $D_j$  — размерность совместной модели, равная сумме размерности индивидуаль-

ной модели  $D_s$  и добавочной размерности  $D_a$ , тогда  $g$  — полином общего вида порядка  $P$  от  $D_j = D_s + D_a$  переменных,  $l_y$  — лаг для вектора состояния из ряда  $\{y_n\}_{n=1}^N$ .

На основе ошибок прогноза моделей (4.4) и (4.5) составляется основная мера связанности (4.8) — показатель улучшения прогноза  $PI$ .

$$\varepsilon_s^2 = \frac{1}{N'\sigma_x^2} \sum_{n=(D_s-1)l_x+\tau}^N (x'_n - x_n)^2 \quad (4.6)$$

$$\varepsilon_j^2 = \frac{1}{N'\sigma_x^2} \sum_{n=(\max(D_s, D_a)-1)l_x+\tau}^N (x''_n - x_n)^2 \quad (4.7)$$

$$PI = 1 - \frac{\varepsilon_j^2}{\varepsilon_s^2}, \quad (4.8)$$

где  $x_n$  — измеренное значение,  $x'_n$  — значение, предсказанное индивидуальной моделью,  $x''_n$  — значение, предсказанное совместной моделью,  $\sigma_x^2$  — дисперсия временного ряда  $\{x_n\}_{n=1}^N$ ,  $N'$  — эффективная длина временного ряда  $\{x_n\}_{n=1}^N$ , вычисляемая как  $N' = N - ((D_s - 1)l_x + \tau)$ .

Если  $\varepsilon_s^2 = \varepsilon_j^2$ , т.е.  $PI = 0$ , значит сигнал  $\{y_n\}_{n=1}^N$  никак не помогает предсказать динамику  $\{x_n\}_{n=1}^N$ , и делается вывод, что вторая система не влияет на первую; если же  $\varepsilon_s^2 > 0$  и  $\varepsilon_j^2 \rightarrow 0$ , значит  $PI \rightarrow 1$ , временной ряд  $\{y_n\}_{n=1}^N$  существенно помогает в прогнозе ряда  $\{x_n\}_{n=1}^N$  и делается вывод, что вторая система влияет на первую.

Соответственно, значение улучшения прогноза  $PI$  лежит в диапазоне  $[0; 1]$ . Теоретически ситуации  $PI = 0$  и  $PI = 1$  достижимы, но для этого структура моделей (4.4, 4.5) должна очень хорошо описывать объект, как это показано в [146], иначе и при наличии связи, и при её отсутствии будет получено значение  $0 < PI < 1$ , что и происходит на практике. Это может быть обусловлено конечностью разрешения по времени [45], неверным выбором параметров метода, конечной длиной ряда, шумами и иными факторами.

Необходимо учитывать, что абсолютное значение величины  $PI$  несёт мало информации о степени связанности подсистем, как это показано в [154]. Однако

увеличение или уменьшение  $PI$  при использовании одной и той же модели на всём протяжении исследуемого ряда имеет смысл. Таким образом можно отслеживать изменения силы связей, если анализ связанности проводить в скользящем окне, как это предложено в [155].

Хотя в [81] было показано, что оптимальной дальностью прогноза является четверть характерного периода колебаний, в дальнейших работах [156] высказывалось предположение, что некоторые другие значения могут давать лучшие результаты для конкретных данных. Поэтому в данном исследовании рассматривалось несколько значений дальности прогноза  $\tau = 1, T/16, T/12, T/8, T/4$ . Из которых в дальнейшем, исходя из результатов, полученных на тестовых системах, выбиралась оптимальная для имеющихся у нас реальных данных.

Так как для реальных систем очень важно временное разрешение полученных результатов, то влияние реальных и тестовых систем оценивалось переменным во времени адаптированным методом причинности по Грейнджеру [155]. Поэтому все расчёты производились в скользящем окне. Ширина скользящего окна  $w$  выбиралась равной 1 с (4 характерных периода колебаний) и 2 с (8 характерных периодов колебаний).

Для каждой тестовой системы и реальных данных по критерию Шварца [157] были подобраны оптимальные параметры прогностических математических моделей (порядок степенного полинома, размерность, основной и добавочный лаг модели) для «фона» и «разряда»:

$$S = \frac{N'}{2} \ln(\varepsilon_s^2) + Z \frac{\ln(N')}{2}, \quad (4.9)$$

где  $Z$  — число коэффициентов модели. В классическом случае эта величина вычисляется для индивидуальной модели как  $Z_s = (P + D_s)! / (P! D_s!)$ . В нашем случае количество коэффициентов индивидуальной модели увеличивается ещё на один линейный член  $Z = Z_s + 1$ .

Так как в данной работе в первую очередь ставится задача верного определения направления связи между двумя системами, а не выбора наилучшей

индивидуальной прогностической модели, то в критерии Шварца есть смысл закладывать количество коэффициентов совместной, а не индивидуальной модели, а значит, необходимо учесть добавочную размерность  $D_j$  и ещё один линейный член. Тогда количество коэффициентов будет равно  $Z_j = (P + D_s + D_a)! / (P!(D_s + D_a)!)$  и ещё два линейных члена  $Z = Z_j + 2$ . Будет браться только тот набор параметров, который будет удовлетворять условию  $Z \leq \sqrt{N'}$ .

В работе [146] было показано, что хорошая чувствительность и специфичность метода причинности по Грейнджеру могут быть получены при использовании моделей, далёких от идеальных (дающих существенно большую ошибку прогноза). С другой стороны, в [140] показано, что недостаточно хорошие модели (дающие слишком большую ошибку) заметно снижают чувствительность метода. Поэтому важно оценить, насколько ошибка прогноза совместной модели близка к предельно возможной для выбранной дальности прогноза. Минимально возможная ошибка  $\varepsilon_{\min}^2$  может быть рассчитана по формуле (4.10) и определяется старшим ляпуновским показателем системы  $\lambda_1$  и суммарной  $\sigma_{noise}^2$  дисперсией шумов измерения, незнания и динамического шума, как это подробно изложено в [48].

$$\varepsilon_{\min}^2 = \frac{\sigma_{noise}^2}{\sigma_x^2} e^{\lambda_1 \tau} \quad (4.10)$$

Поскольку шумы незнания для экспериментальных данных не доступны измерению и даже оценке, полученная величина будет явно занижена. Тем не менее, приближённо можно сказать, что если  $\varepsilon_{\min}^2$  того же порядка, что и  $\varepsilon_j^2$  или на 1–2 порядка меньше, то модель явно хорошая и чувствительность должна быть достаточно высокая. Если  $\varepsilon_{\min}^2$  на несколько порядков меньше  $\varepsilon_j^2$ , то модель нуждается в улучшении структуры и чувствительность может быть недостаточна. Если же  $\varepsilon_{\min}^2 \sim \varepsilon_j^2$ , то модель скорее всего переобучена и описывает локальные шумы, а не лежащие в основе изучаемых явлений закономерности.

Чтобы сопоставить полученную ошибку прогноза совместной модели  $\varepsilon_j^2$  с минимально возможной ошибкой  $\varepsilon_{\min}^2$ , рассчитываемой по формуле (4.10) и та-

ким образом проверить адекватность построенных моделей, необходимо было оценить старший ляпуновский показатель  $\lambda_1$ . Для этого был использован метод, предложенный в [30] и зарекомендовавший себя как наиболее устойчивый для малых длин рядов. Расчёт производился по временному ряду, что было необходимо, поскольку во всех модельных системах фигурировал динамический шум, а для экспериментальных данных оператор эволюции просто неизвестен.

Для модельных систем при оценке  $\sigma_{noise}^2$  использовались априорные знания о включённых в уравнения динамических шумах. Для экспериментальных данных можно приблизительно оценить только измерительный шум, составляющий порядка 4 младших разрядов АЦП. Такая оценка явно существенно занижена и приводит к очень малому отношению  $\varepsilon_{\min}^2/\varepsilon_j^2$ . Но в действительности её чувствительность и специфичность должны быть лучше из-за недооценки шумов при расчёте минимальной ошибки прогноза.

Далее для выбранных значений  $\tau = 1, T/16, T/12, T/8, T/4$  анализировалось отношение  $\varepsilon_{\min}^2/\varepsilon_j^2$ . Если это отношение больше единицы, то модель переобучена, при её использовании у метода причинности по Грейнджеру будет плохая специфичность. Если это отношение очень маленькое (порядка  $10^{-4}$  и меньше), то модель обладает плохой предсказательной способностью, а метод причинности по Грейнджеру будет иметь плохую чувствительность.

Для тестовых и реальных данных процедура статистического анализа полученных значений улучшения прогноза выглядела одинаково. Наличие 13 реализаций в каждом численном эксперименте (для реальных и тестовых данных) дало возможность произвести статистический анализ значимого отличия полученных значений  $PI(t)$  от фонового уровня. Фоновый уровень  $PI_{bg}$  вычислялся как среднее по всем реализациям по первым 7 секундам. Значения  $PI$  для каждого момента времени  $t$  рассматривались как выборка. С помощью одновыборочного двустороннего t-теста Стьюдента [158] оценивались значимые отличия среднего этой выборки  $PI_{mean}$  от фонового уровня  $PI_{bg}$  на уровне значимости 5%.



На графиках зависимости улучшения прогноза  $PI_{mean}$  от времени  $t$  с оценкой значимости полученных результатов красные точки соответствуют значению  $PI_{mean}$  значимо большему значения фонового уровня  $PI_{bg}$  на уровне значимости 0.05, синие точки — значимо меньшему. Над каждым графиком написано влияние какой системы на какую проверяется  $y \rightarrow x$ .

По критерию Шварца, учитывая вышеописанные ограничения, для всех тестовых примеров подобрались одинаковые параметры:  $P = 3, D_s = 2, l = T/12, l_T = T - \tau$ . Для реальных данных потребовалась меньшая нелинейность, гораздо важнее оказалась большая размерность:  $P = 2, D_s = 4, l = T/12, l_T = T - \tau$ .

Для полученных эмпирических моделей была оценена их прогностическая сила (отношение  $\varepsilon_{\min}^2/\varepsilon_j^2$ ), рассчитанная описанным в разделе 3.2 способом. Старший ляпуновский показатель вычислялся для всех «разрядов» по 10-секундному интервалу (около 40 характерных периодов колебаний), вычислялось среднее и среднеквадратичное отклонение полученной выборки. На основе полученных результатов составлена таблица 4.4.

При единичной дальности прогноза  $\tau = 1$  для осциллятора ван дер Поля-Тоды  $\varepsilon_{\min}^2/\varepsilon_j^2 \approx 11.74$ , для системы ФитцХью-Нагумо  $\varepsilon_{\min}^2/\varepsilon_j^2 \approx 12.17$ . Это указывает на то, что модель переобучена, а, соответственно, можно ожидать плохую специфичность метода причинности по Грейнджеру при таких параметрах модели. Для остальных значений дальности прогноза отношение  $\varepsilon_{\min}^2/\varepsilon_j^2$  порядка  $\approx 10^{-2}$ , что говорит о том, что при такой модели в методе причинности по Грейнджеру будет наблюдаться оптимальное соотношение чувствительности и специфичности. Для системы Хиндмарш-Розе при всех использованных дальностях прогноза  $\varepsilon_{\min}^2/\varepsilon_j^2$  порядка  $\approx 10^{-4}$ . Что говорит о плохой чувствительности метода грейнджеровской причинности при использовании такой прогностической модели. Скорее всего, в случае системы Хиндмарш-Роуз использование короткого скользящего окна не позволяет сделать модель высокоразмерной, поэтому и чувствительность метода недостаточная.

| Система                 | Фитцхью-<br>Нагумо                             | Хиндмарш-<br>Роуз                                           | ван дер<br>Поля-<br>Тоды                                     | Гиппокамп                                                 | Затылоч-<br>ная кора                                      |
|-------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| $\lambda_1, c^{-1}$     | $3.8 \pm 0.65$                                 | $6.2 \pm 0.42$                                              | $8.9 \pm 0.59$                                               | $12.2 \pm 0.79$                                           | $12.5 \pm 1.15$                                           |
| $\sigma_{noise}^2, B^2$ | $0.02 \cdot \Delta t$                          | $0.25 \cdot \Delta t$                                       | $4 \cdot \Delta t$                                           | $2.38 \cdot 10^{-5}$                                      | $2.38 \cdot 10^{-5}$                                      |
| $\sigma_x^2, B^2$       | 0.13                                           | 3.11                                                        | 1.70                                                         | 0.28                                                      | 8.14                                                      |
| $\tau, c$               | $\varepsilon_{\min}^2 / \varepsilon_j^2$       |                                                             |                                                              |                                                           |                                                           |
| $\Delta t$              | $\frac{0.15}{2.9 \cdot 10^{-5}} =$<br>11.74(*) | $\frac{15.9 \cdot 10^{-5}}{0.17} =$<br>93.4<br>$10^{-5}(o)$ | $\frac{25.6 \cdot 10^{-4}}{2.1 \cdot 10^{-4}} =$<br>12.17(*) | $\frac{8.7 \cdot 10^{-5}}{2.5 \cdot 10^{-3}} =$<br>0.03   | $\frac{8.7 \cdot 10^{-5}}{2.9 \cdot 10^{-3}} =$<br>0.03   |
| $T\Delta t/16$          | $\frac{0.16}{2.9 \cdot 10^{-3}} =$<br>0.12     | $\frac{17.3 \cdot 10^{-5}}{0.43} =$<br>40.2<br>$10^{-5}(o)$ | $\frac{28.9 \cdot 10^{-4}}{8.2 \cdot 10^{-2}} =$<br>0.04     | $\frac{1.0 \cdot 10^{-4}}{0.06} =$<br>$1.7 \cdot 10^{-3}$ | $\frac{1.0 \cdot 10^{-4}}{0.21} =$<br>$0.5 \cdot 10^{-3}$ |
| $T\Delta t/12$          | $\frac{0.17}{14.2 \cdot 10^{-3}} =$<br>0.03    | $\frac{19.1 \cdot 10^{-5}}{0.56} =$<br>34.0<br>$10^{-5}(o)$ | $\frac{33.2 \cdot 10^{-4}}{15.3 \cdot 10^{-2}} =$<br>0.02    | $\frac{1.2 \cdot 10^{-4}}{0.11} =$<br>$1.1 \cdot 10^{-3}$ | $\frac{1.2 \cdot 10^{-4}}{0.42} =$<br>$0.3 \cdot 10^{-3}$ |
| $T\Delta t/8$           | $\frac{0.18}{24.1 \cdot 10^{-3}} =$<br>0.02    | $\frac{20.5 \cdot 10^{-5}}{0.61} =$<br>33.6<br>$10^{-5}(o)$ | $\frac{36.8 \cdot 10^{-4}}{20.6 \cdot 10^{-2}} =$<br>0.02    | $\frac{1.4 \cdot 10^{-4}}{0.16} =$<br>$0.9 \cdot 10^{-3}$ | $\frac{1.4 \cdot 10^{-4}}{0.46} =$<br>$0.3 \cdot 10^{-3}$ |
| $T\Delta t/4$           | $\frac{0.19}{35.1 \cdot 10^{-3}} =$<br>0.01    | $\frac{23.1 \cdot 10^{-5}}{0.72} =$<br>32.1<br>$10^{-5}(o)$ | $\frac{43.8 \cdot 10^{-4}}{25.7 \cdot 10^{-2}} =$<br>0.02    | $\frac{1.8 \cdot 10^{-4}}{0.25} =$<br>$0.7 \cdot 10^{-3}$ | $\frac{1.8 \cdot 10^{-4}}{0.47} =$<br>$0.4 \cdot 10^{-3}$ |

Таблица 4.4. Прогностическая сила эмпирических моделей (отношение  $\varepsilon_{\min}^2 / \varepsilon_j^2$ ). Если рядом с полученным числом стоит знак (\*), то данная модель может привести к плохой специфичности метода причинности по Грейнджеру. Если рядом с полученным числом стоит знак (o), то данная модель может привести к плохой чувствительности метода причинности по Грейнджеру.  $\Delta t$  — шаг дискретизации, равный 1/512 секунд.

Для экспериментальных данных старший ляпуновский показатель получился равен  $\approx 12$ , а отношение  $\varepsilon_{\min}^2/\varepsilon_j^2$ , как и ожидалось, заниженным. Можно предположить, что это отношение должно быть на пару порядков больше, тогда результаты, полученные на системах Фитцхью–Нагумо и ван дер Поля–Тоды, будут очень похожи на результаты по экспериментальным данным.

#### 4.4. Анализ связанности для тестовых систем

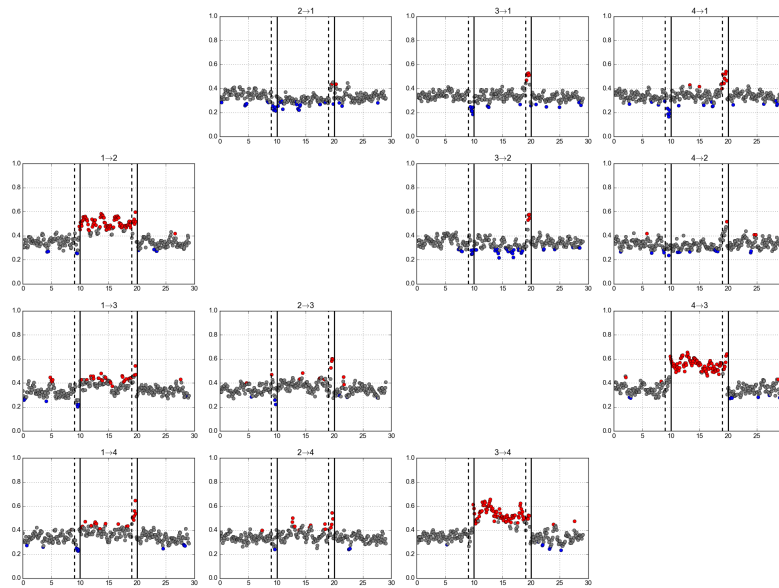
Для каждого «разряда» тестовых систем при исследовании причинности по Грейнджеру были использованы 30-секундные интервалы: 10 секунд до начала «разряда», 10 секунд «разряда» и 10 секунд после окончания «разряда». На графиках зависимости улучшения прогноза  $PI_{mean}$  от времени  $t$  чёрные сплошные вертикальные линии показывают начало и конец «разряда», расстояние от чёрных штриховых вертикальных линий до чёрных сплошных линий показывает ширину скользящего окна. Если изменения улучшения прогноза начались в пределах окна (от штриховой до сплошной линии), то они могут быть обусловлены тем, что окно захватывает переходной процесс от «фона» к «разряду» и, соответственно, они уже не относятся к преиктальной активности. Здесь может наблюдаться феномен «уши». Красные точки соответствуют значению  $PI$  значимо большему значения фонового уровня  $PI_{bg}$  на уровне значимости 0.05, синие точки — значимо меньшему. Над каждым графиком написано влияние какой системы на какую проверяется  $y \rightarrow x$ .

Анализ связанности методом причинности по Грейнджер для тестовых систем показал следующие результаты. Для системы Фитцхью–Нагумо при единичной дальности прогноза метод выявляет ложные связи (плохая специфичность). Причём плохая специфичность оказывается при анализе в скользящем окне шириной и  $w = 1$  с, и  $w = 2$  с. Данный результат хорошо согласуется с данными из таблицы 4.4. Любопытно, что ложные связи выявляются со стороны первого и второго осциллятора на взаимосвязанные третий и четвёртый

осцилляторы. При дальности прогноза  $\tau = T/16$  при  $w = 1$  с специфичность не очень хорошая (рис. 4.3a), но при  $w = 2$  с и специфичность, и чувствительность оптимальные (рис. 4.3b). Стоит отметить, что для больших дальностей прогноза  $\tau = T/12, T/8, T/4$  графики качественно не отличаются от рис. 4.3b), и для  $w = 1$  сек все связи определяются правильно, только график выглядит менее «гладким», чем для  $w = 2$  с. Из чего можно сделать вывод, что чем меньше дальность прогноза, тем сильнее результат зависит от эффективной длины ряда, по которой строится математическая прогностическая модель. Так как для нас крайне важно как можно лучшее временное разрешение полученных результатов, то есть смысл взять как можно большую из возможных дальностей прогноза, чтобы использовать наименьшую из возможных ширину скользящего окна. Стоит отметить, что данный вывод подтвердился и на остальных двух системах. Дополнительно, чтобы проверить гипотезу, высказанную в [146], о том, что даже не оптимальная с точки зрения критерия Шварца модель может подойти для метода причинности по Грейнджеру, была построена линейная модель ( $P = 1$ ) при дальности прогноза  $\tau = T/12$ . Результат оказался очень хорошим: детектированы все имеющиеся связи, лишние связей не обнаружено.

На системе Хиндмарш–Розе была проверена ещё одна теория о том, что метод детектирует ложноположительные связи не только при единичной дальности прогноза (рис. 4.4a), но и при близких к ней. Для данной системы такой результат получился для  $\tau = 2$  условным отсчётам и  $\tau = 3$  условным отсчётам. Похожий результат был получен в [81] для систем Фитцхью–Нагумо, Рёсслера и Лоренца. Причём для системы Хиндмарш–Розе при малых дальностях прогноза метод детектирует двунаправленное взаимодействие между первым и вторым осциллятором вместо однонаправленного воздействия со стороны первого осциллятора на второй. Это распространённая ситуация, описанная в [46], которая возникает в случае синхронных колебаний двух систем. Т.е. модель с единичной дальностью прогноза помогает определять не реальное взаимодействие систем, а всего лишь синхронность их колебаний. При больших дальности

(a)



(b)

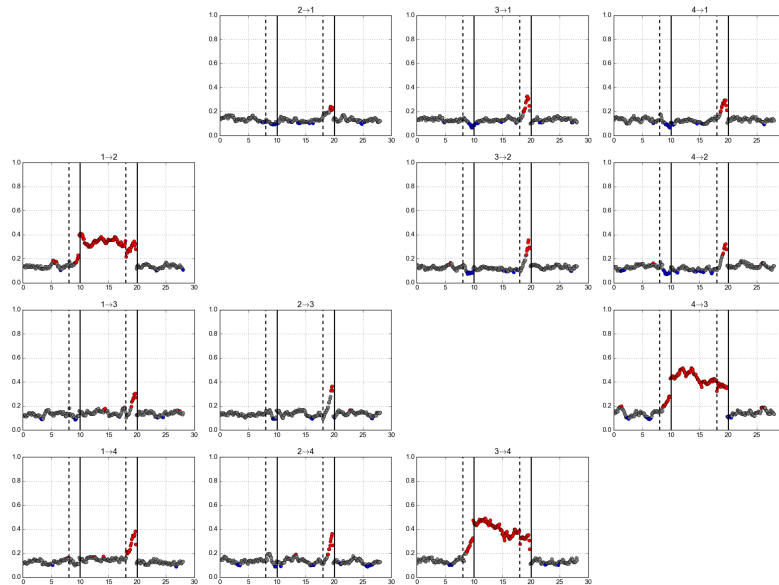


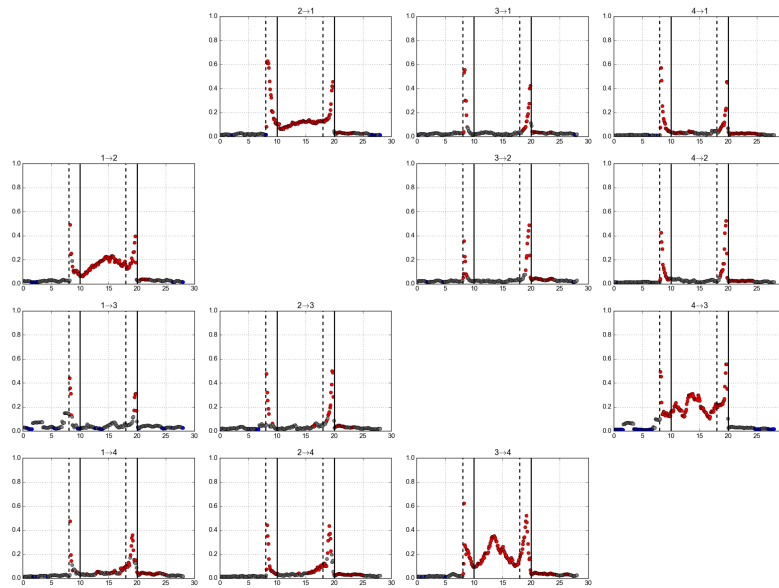
Рис. 4.3. Результат статистического анализа полученных значений улучшения прогноза для системы Фитцхью-Нагумо (a)  $\tau = T/16, w = 1$  сек и (b)  $\tau = T/16, w = 2$  сек. По оси абсцисс отложено время в секундах. Начало и конец «разряда» отмечены чёрными вертикальными линиями. Расстояние между чёрной вертикальной штриховой и сплошной линией показывает ширину скользящего окна. По оси ординат отложено улучшение прогноза  $PI$ , красные точки соответствуют значению  $PI$  значимо большему значения фонового уровня  $PI_{bg}$  на уровне значимости 0.05, синие точки — значимо меньшему.

стях прогноза, начиная с  $\tau = T/32$ , специфичность метода становится хорошей, но падает чувствительность (рис. 4.4b). Из вышесказанного можно заключить, что стоит опасаться не только единичной, но и близких к ней значений дальности прогноза. Интересно, что для системы Хиндмарш–Роуз использование линейной модели приводит к потере чувствительности, что нетипично, т.к. обычно чем меньше коэффициентов у модели, тем лучше чувствительность метода, правда, и специфичность при этом ухудшается.

Для системы ван дер Поля–Тоды при единичной дальности прогноза  $\tau = 1$  метод опять демонстрирует плохую специфичность, выявляя несуществующие связи (рис. 4.5a). При  $\tau = T/16, T/12, T/8, T/4$  результаты анализа связанности выглядят так же как на рис. 4.5b. Для этой системы линейная модель неплохо работает для случая двустороннего взаимодействия, а в случае односторонней связи метод демонстрирует плохую специфичность (при исследовании воздействия с ведомой на ведущую систему  $2 \rightarrow 1$  во время «разряда» появляются красные точки) и не очень хорошую чувствительность (при исследовании воздействия с ведущей на ведомую систему  $1 \rightarrow 2$  во время «разряда» красные точки далеко не все), чем при использовании кубического полинома. Из всего вышесказанного про линейную модель можно сделать следующий вывод: для хорошей специфичности метода гораздо важнее выбрать правильную дальность прогноза, нежели подобрать правильную степень полинома.

Ещё из того, что наблюдалось для всех трёх систем стоит отметить следующие специфические тонкости параметризации: при единичном лаге часто получается плохо обусловленная матрица, поэтому метод причинности по Грейнджеру начинает выдавать значения, выходящие за диапазон  $[0; 1]$ ; при порядке полинома  $P = 6$  (для скользящего окна в 2 с именно такой порядок по критерию Шварцу подбирается без доп.ограничения на совместную модель) получается высокое значение  $PI$  даже в фоне (около 0.5), падает чувствительность (не видит связь там, где она есть), аналогично чувствительность падает для  $P = 4$  и ширине скользящего окна 1 с. Что подтверждает правильность выбранного

(a)



(b)

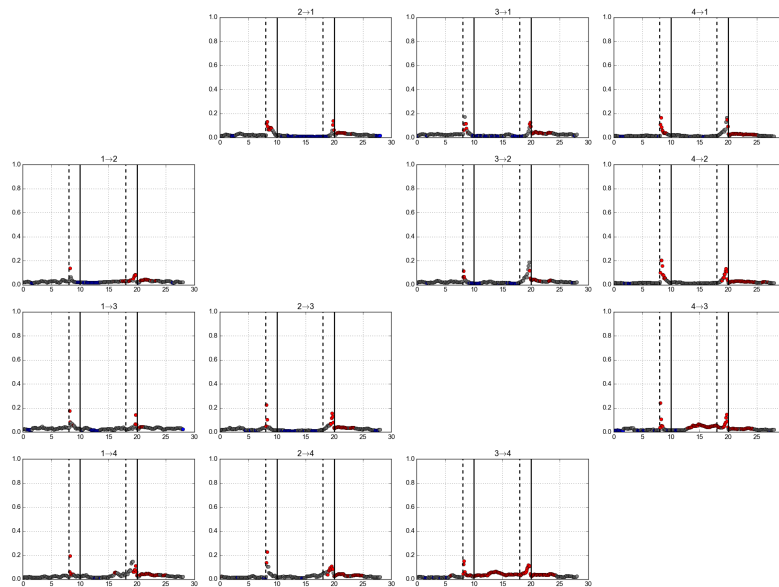


Рис. 4.4. Результат статистического анализа полученных значений улучшения прогноза для системы Хиндмарш–Роуз (а)  $\tau = 1, w = 2$  сек и (б)  $\tau = T/16, w = 2$  сек. По оси абсцисс отложено время в секундах. Начало и конец «разряда» отмечены чёрными вертикальными линиями. Расстояние между чёрной вертикальной штриховой и сплошной линией показывает ширину скользящего окна. По оси ординат отложено улучшение прогноза  $PI$ , красные точки соответствуют значению  $PI$  значимо большему значения фонового уровня  $PI_{bg}$  на уровне значимости 0.05, синие точки — значимо меньшему.

нами более сильного ограничения на выбор эффективной длины ряда для моделирования.

## 4.5. Анализ связанности по сигналам экспериментальных внутричерепных ЭЭГ

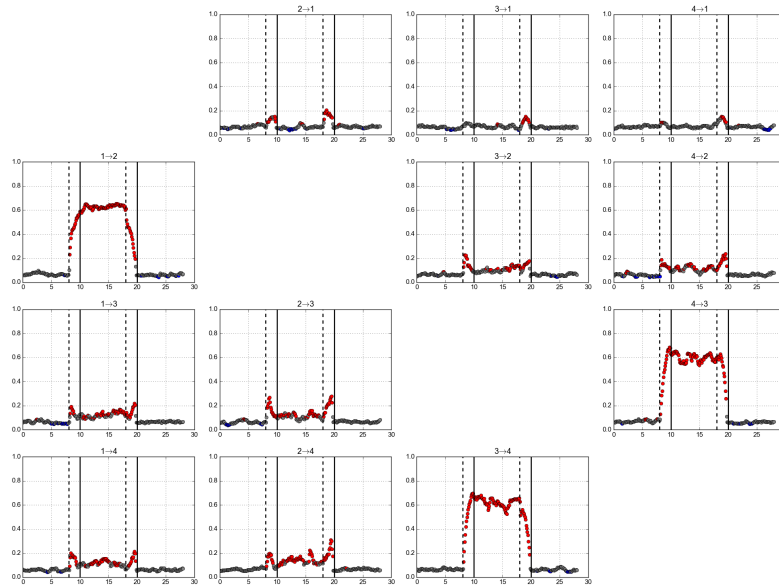
Для каждого разряда экспериментальных внутричерепных ЭЭГ при исследовании причинности по Грейнджеру были использованы 40-секундные интервалы: 10 секунд до начала разряда, 10 секунд от начала разряда, 10 секунд перед окончанием разряда и 10 секунд после окончания разряда. Полученные зависимости улучшения прогноза от времени  $PI(t)$  усреднялись по всем разрядам путём совмещения начал или концов и получалась зависимость  $PI_{mean}(t)$ , которая и откладывалась на графиках.

Для экспериментальных данных ЭЭГ при использовании единичной дальности прогноза во время разряда детектируется усиление влияния со стороны затылочной коры на гиппокамп, но затем наблюдается чёткая двусторонняя связь (рис. 4.6а), начинающаяся в тот момент, когда на спектрограмме пропадают высокие частоты и падает амплитуда (см рис. 4.1). Скорее всего, в этот момент реальное взаимодействие уже прекратилось, но колебания, генерируемые обеими структурами мозга, всё ещё остаются синхронными. Но как было показано на тестовых примерах, метод причинности по Грейнджеру при малых дальностях прогноза демонстрирует плохую специфичность. Следовательно, не стоит доверять результатам, полученным с использованием подобной модели, и на экспериментальных данных.

В случае использования линейной модели при дальности прогноза  $\tau = T/12$  также можно видеть продолжающееся увеличенное по сравнению с фоном воздействие со стороны коры на гиппокамп после окончания разряда (рис. 4.6б). Как видно на системе ван дер Поля–Тоды, линейная модель действительно обладает не очень хорошей специфичностью, и может детектировать несуществу-



(a)



(b)

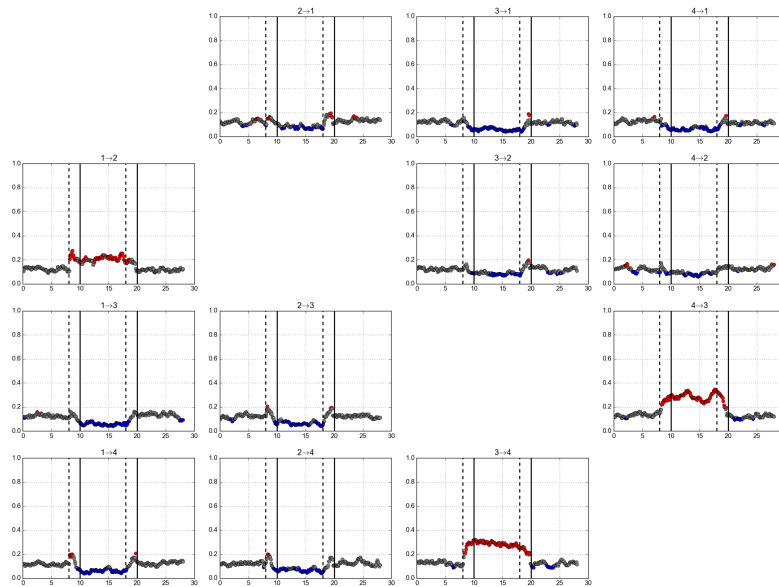


Рис. 4.5. Результат статистического анализа полученных значений улучшения прогноза для системы Ван дер Поля с жёстким возбуждением и потенциалом Тоды (a)  $\tau = 1, w = 2$  сек, (b)  $\tau = T/12, w = 2$  сек. По оси абсцисс отложено время в секундах. Начало и конец «разряда» отмечены чёрными вертикальными линиями. Расстояние между чёрной вертикальной штриховой и сплошной линией показывает ширину скользящего окна. По оси ординат отложено улучшение прогноза  $PI$ , красные точки соответствуют значению  $PI$  значимо большему значению фоновому уровню  $PI_{bg}$  на уровне значимости 0.05, синие точки — значимо меньшему.

ющую связь.

Для других дальностей прогноза  $\tau = T/16, T/12, T/8, T/4$  при использовании квадратичного полинома двусторонняя связь не наблюдается нигде (рис. 4.6с,d). Видно только усиление воздействия со стороны затылочной коры на гиппокамп почти в пределах разряда (между чёрными вертикальными линиями): значимое усиление воздействия со стороны затылочной коры на гиппокамп начинается примерно за 2 сек до размеченного совместно с физиологами начала разряда и заканчивается ровно в момент размеченного конца разряда. При ширине скользящего окна  $w = 1$  сек получаются такие же выводы об увеличении связанности, что и при  $w = 2$  сек. Исходя из результатов полученных на модельных системах, в таком случае можно говорить о возможности использования такого узкого скользящего окна (4 характерных периода) для лучшего временного разрешения. Но если бы результаты, полученные с использованием более широкого окна, оказались отличными от результатов для узкого окна, то такую возможность нельзя было использовать.

## 4.6. Анализ связанности по сигналам СММ

Чтобы сравнить свойства сгенерированного временного ряда с экспериментальными сигналами локальных потенциалов поля, был выполнен такой же анализ связи для смоделированных данных, что и анализ, который проводился ранее, с реальными данными в [74, 83, 144] методом адаптированной причинности по Грейнджеру [47]. Рассмотрим временной ряд двух процессов: ряд  $\{x_n\}_{n=1}^N$  из процесса  $X$ , и ряд  $\{y_n\}_{n=1}^N$  из другого процесса  $Y$ , где  $N$  — общая длина ряда. В нашем случае  $\{x_n\}_{n=1}^N$  и  $\{y_n\}_{n=1}^N$  являются записями локальных потенциалов поля.

Во-первых, чтобы начать реализовывать метод причинности по Грейнджеру, необходимо установить структуру модели. Фактически, необходимо построить две модели: одномерную (самопрогнозирующую) модель для  $X$  основанную

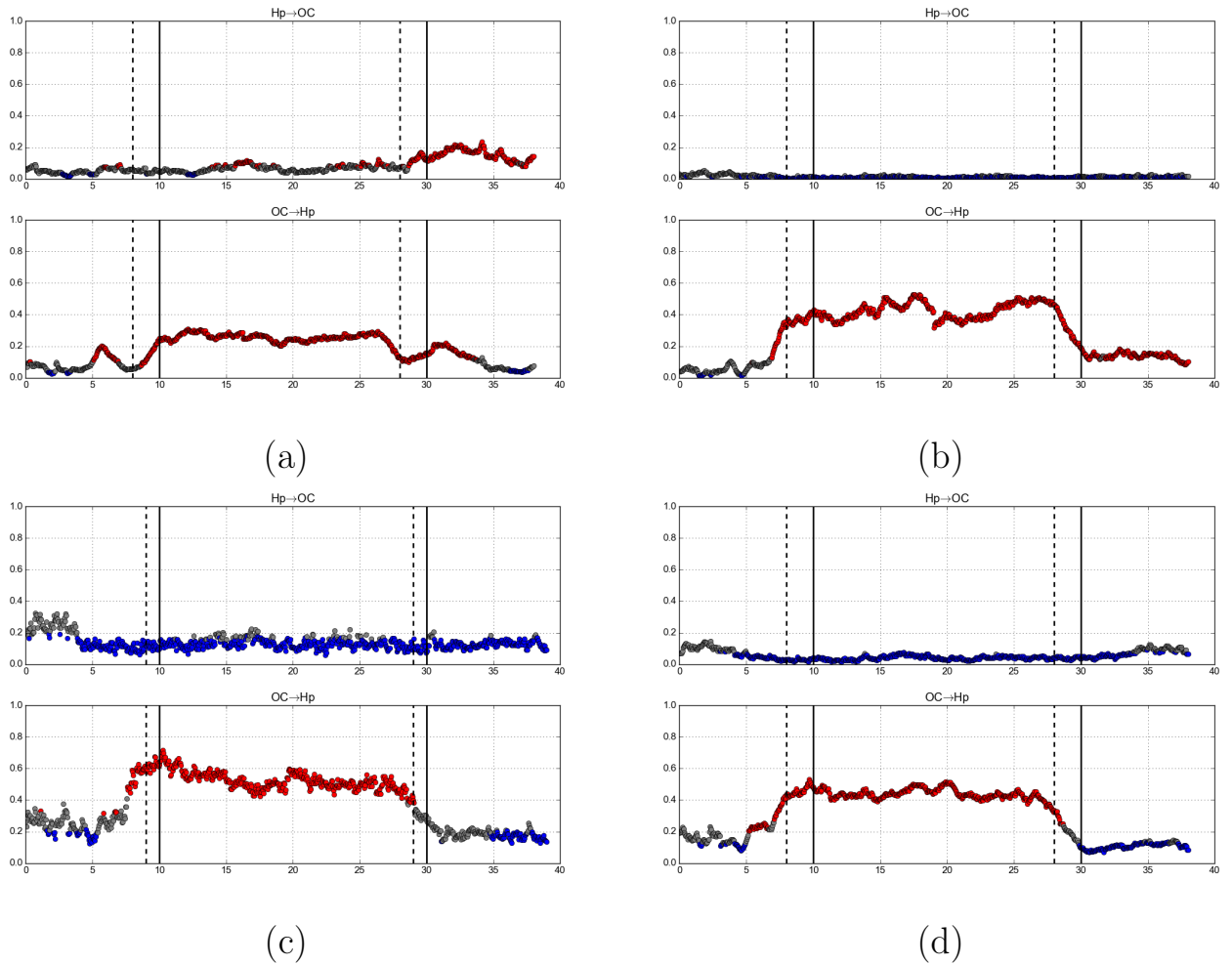


Рис. 4.6. Результат статистического анализа полученных значений улучшения прогноза для реальных лимбических разрядов: (a)  $\tau = 1, w = 2$  сек,  $P = 2$ ; (b)  $\tau = T/12, w = 2$  с,  $P = 1$ ; (c)  $\tau = T/12, w = 1$  сек,  $P = 2$ ; (d)  $\tau = T/12, w = 2$  с,  $P = 2$ . По оси абсцисс отложено время в секундах. Начало и конец «разряда» отмечены чёрными вертикальными линиями. Расстояние между чёрной вертикальной штриховой и сплошной линией показывает ширину скользящего окна. По оси ординат отложено улучшение прогноза  $PI$ , красные точки соответствуют значению  $PI$  значимо большему значения фонового уровня  $PI_{bg}$  на уровне значимости 0.05, синие точки — значимо меньшему.

только на собственных данных, и двумерную (совместную) модель, включающую данные из сигнала  $Y$ . В [145] было предложено использовать итеративную карту вида (4.11) для одномерной модели, метод задержек [27] для восстановления вектора состояния и использовать неравномерное вложение для учета основных временных масштабов и уменьшения размерности модели.

$$x'_{n+\tau} = f(x_n, x_{n-l}, \dots, x_{n-(D_s-1)l}) + \alpha_{Z_s+1} x_{n-l_T}, \quad (4.11)$$

$$f = \sum_{k=0}^P \sum_{q=1}^{C_{D_s+k}^k} \alpha_i^s \prod_{m=1}^{D_s} x_{n-(m-1)l}^{w_{k,m}^s}, \quad (4.12)$$

$$Z_s = C_{D_s+P}^P,$$

$$\forall k = 0, \dots, P \sum_{m=1}^{D_s} w_{k,m}^s = k,$$

где функция  $f$  является степенным многочленом степени  $P$  как предложено в [159],  $C_{D_s+k}^k$  это количество комбинаций из  $(D_s + k)$  в  $k$ ,  $x_n$  — измеренное значение в момент времени  $n$ , когда  $x'_n$  — значение, предсказываемое моделью в тот же момент времени,  $D_s$  — это размерность (количество предыдущих значений, использованных для прогноза),  $l$  — лаг (временное расстояние между значениями, используемыми для прогноза),  $l_T$  — дополнительная задержка для учета основного масштаба колебаний,  $\tau$  — диапазон прогноза, а также коэффициенты  $\alpha_i = 1, \dots, Z_s + 1$ , подбираются методом наименьших квадратов. Обозначим ошибку аппроксимации методом наименьших квадратов как  $\epsilon_s^2$ .

Для двумерной модели аналогичная структура (4.13) должна быть реализована, поскольку двумерная модель должна содержать те же переменные,

зависящие от  $x$ .

$$x''_{n+\tau} = g(x_n, x_{n-l}, \dots, x_{n-(D_s-1)l}, y_n) + \alpha_{Z_j+1}x_{n-l_T} + \alpha_{Z_j+2}y_{n-l_T} \quad (4.13)$$

$$\sum_{k=0}^P \sum_{q=1}^{C_{D_s+D_a+k}^k} \alpha_i^j \prod_{m=1}^{D_s} x_{n-(m-1)l}^{w_{k,m}^j} \times \prod_{m=1}^{D_a} y_{n-(m-1)l}^{w_{k,(m+D_s)}^j}, \quad (4.14)$$

$$Z_j = C_{D_s+D_a+P}^P,$$

$$\sum_{m=1}^{D_s+D_a} w_{k,m}^j = k, \quad \forall k = 0, \dots, P.$$

где  $g$  — еще одна обобщенная полиномиальная функция того же порядка  $P$  как  $f$ ,  $x''_n$  значения, предсказанные двумерной моделью в момент времени  $n$  (возможно отличается как от  $x'_n$ , так и от  $x_n$ ). Здесь единственное предыдущее значение  $y_n$  из временного ряда системы  $Y$  был учтен в связи с ограничением объема данных. Определим ошибку прогноза методом наименьших квадратов с использованием модели (4.13) как  $\epsilon_j^2$ .

Такая структура оказалась лучшей по сравнению со многими другими с точки зрения соотношения чувствительности и специфичности. [156].

Для определения оптимальных параметров модели: лага  $l$  и размерности  $D_s$ , Байесовский информационный критерий (БИК, минимум целевой функции (4.15)) использовался в соответствии с [157]. Этот критерий направлен на уменьшение количества коэффициентов в модели, чтобы сделать их оценки более надежными.

$$s = \frac{N}{2} \ln \epsilon_s^2 + \frac{Z}{2} \ln N \quad (4.15)$$

Анализ оптимальных значений размерности  $D_s$  и полиномиального порядка  $P$  показал, что линейная модель большой размерности хорошо подходит для фоновой активности, тогда как для описания эпилептиформной требуется эмпирическая нелинейная модель. Это, по-видимому, хорошо согласуется с результатами анализа экспериментальных данных, приведенными в приложении к работе [74].

Временные ряды модельных локальных полевых потенциалов коры и таламуса были проанализированы на предмет взаимодействия попарно, т. е. они считались сигналами  $\{x_n\}_{n=1}^N$  и  $\{y_n\}_{n=1}^N$  и наоборот. Результаты сравнивались с ранее полученными результатами экспериментального временного ряда локальных потенциалов поля на крысах линии WAG/Rij [74], [83]. Анализ проводился во временном окне, как предложено в [155]. Ширина окна 0.5 с (1000 отсчетов) использовался со сдвигом между окнами, равным 0.1 с — параметры, которые очень похожи на параметры в [74]. Анализ также проводился аналогично [74]. Были объединены начала и окончания всех модельных приступов. Фоновый уровень связанности устанавливался с интервалом 10-7 с до появления генерализованного ПВР, то есть начала приступа. Полученные значения улучшения прогноза были усреднены сначала по отдельным разрядам для каждой матрицы (матрица была сопоставлена с животным), а затем — по всем матрицам с учетом нормализованных значений. Средние значения, полученные для каждой временной точки для каждой матрицы, рассматривались как ансамбль, и их среднее значение проверялось на предмет значительного отличия от фонового уровня.

Эти зависимости показаны на рис. 4.7. Они хорошо воспроизводят зависимости, полученные в более раннем исследовании [44] (связанность увеличивается на протяжении всего разряда по сравнению с исходным уровнем), но также демонстрируется увеличение преиктальной связанности, как было показано в реальных данных от крыс WAG/Rij [74].

## 4.7. Анализ связанности по сигналам ДММ

Анализ связанности для временных рядов, полученных с помощью динамической мезомасштабной модели, проводился аналогично.

Для каждого разряда при применении метода причинности по Грейнджеру использовались интервалы, включая фон (за 1–3 секунды до начала при-

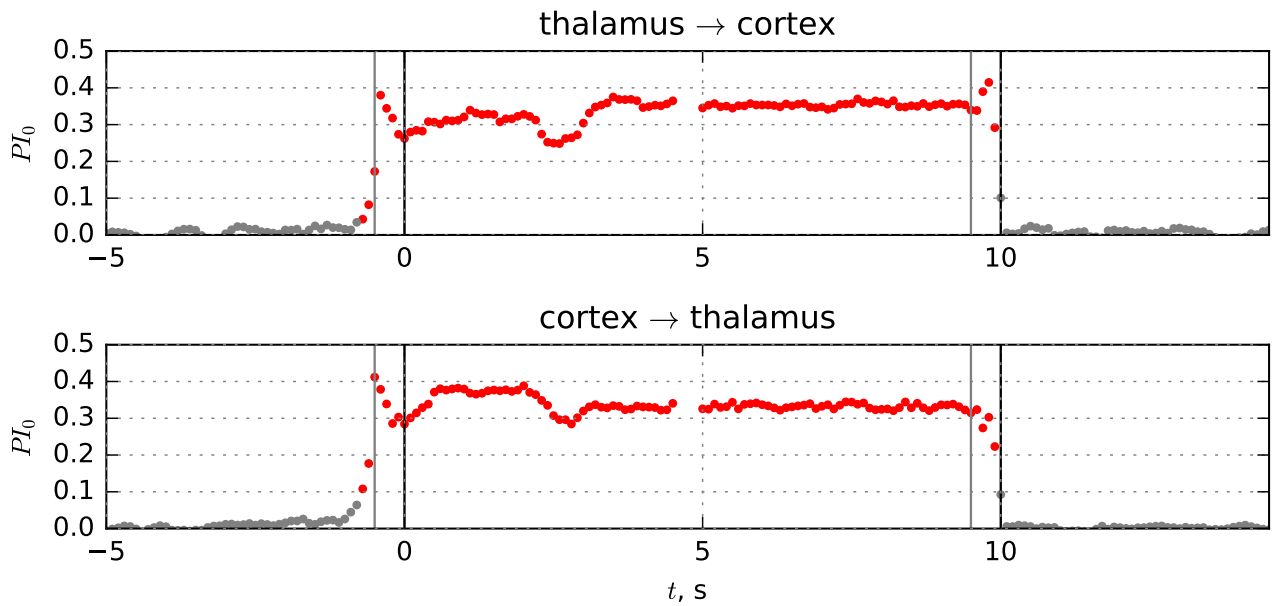


Рис. 4.7. Зависимость улучшения прогноза от времени для модельных разрядов СММ

ступа), преиктальную, иктальную и постиктальную активность. На графиках улучшения прогноза в зависимости от времени расстояние между чёрными вертикальными пунктирными и сплошными линиями показывает длину скользящего окна. Серые точки показывают значения усреднённого по популяции улучшения прогноза  $PI_{mean}$ , незначительно отличающиеся от нуля (т. е. от фоновой активности), чёрные точки соответствуют значениям  $PI_{mean}$  бóльшим уровня, соответствующего фоновой активности, на уровне значимости 0.05. Направление связи и название каналов, между которыми была проверена связь, указаны с использованием обозначения  $y \rightarrow x$ .

Если изменения  $PI_{mean}(t)$  начались в пределах окна (от пунктирной линии до сплошной линии), то они могут быть вызваны тем, что движущееся окно фиксирует процесс перехода от фона к разряду и, соответственно, они больше не относятся к предшествующей деятельности.

Наблюдается увеличение связи как для экспериментальных, так и для модельных данных между всеми рассмотренными структурами (кора, RTN, VPM) во время ПВР. Тем не менее, есть и некоторые различия: в эксперименталь-

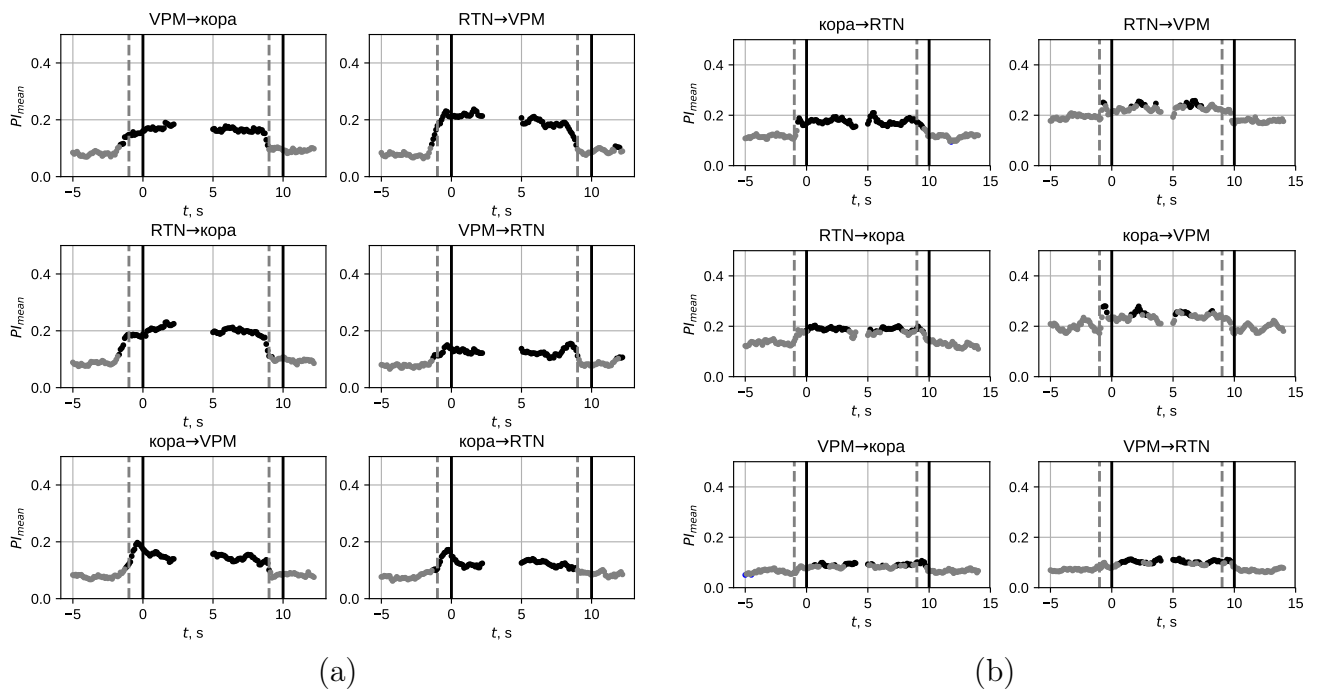


Рис. 4.8. Анализ связанности с использованием адаптированного метода причинности по Грейнджеру для сигналов локальных потенциалов: (а) записанных у крыс WAG/Rij, (б) сгенерированных ДММ. Показаны интервалы до, во время и после приступа (начало приступа и его окончание отмечены черными вертикальными линиями). Расстояние между черными вертикальными пунктирными и сплошными линиями показывает длину скользящего окна. Серые точки показывают незначимое  $PI_{mean}$ , чёрные точки соответствуют значениям  $PI_{mean}$ , значительно превышающим базовый уровень на уровне значимости 0.05. В заголовке каждого графика указано направление, с какой системы на какую тестировалась связь ( $y \rightarrow x$ ).

ных данных можно увидеть преиктальное (до пунктирной линии) увеличение связанности почти во всех парах каналов, прежде всего, когда увеличивается воздействие со стороны RTN на кору (RTN → кора). Для модели значимое увеличение связанности начинается именно в момент появления ПВР. Во-вторых, для экспериментальных данных  $PI_{mean}$  примерно одинаковы для всех пар каналов, для данных модели при изучении влияния на VPM значения  $PI_{mean}$  значительно выше, чем в других парах каналов. Модель воспроизводит большинство характеристик динамики связи, измеренных по временным рядам [74, 144] для



пар каналов, соответствующих каналам сигналов локальных потенциалов.

## 4.8. Выводы

Данное исследование, как и ряд предшествовавших [46, 140, 156], продемонстрировало необходимость тщательного подбора структуры модели, используемой в методе причинности по Грейнджеру для анализа связанности между системами, необходимость проверки работоспособности метода на тестовых примерах. Но полагаться только на подбор параметров не всегда надёжно, в частности, в [44] подбор размерностей моделей был осуществлён, но это не помешало получить очевидные результаты. Одним из способов повышения надёжности выводов о связанности является использование моделирования из первых принципов и обкатка методики на моделях исследуемых сигналов (симулированных данных), воспроизводящих значительное число свойств экспериментальных временных рядов. Хотя такой подход более трудоёмкий, он обещает лучшее понимание и более надёжную интерпретацию полученных значений мер связанности, что часто более важно, чем объём статистики (число исследованных пациентов, животных или здоровых испытуемых) или уровень значимости. Конечно, он в большей степени граничит с искусством, но решение обратной задачи вообще часто зиждется на удачном её доопределении, учёте априорной информации и выборе подходящей гипотезы [48]. Поэтому у нас есть уверенность, что сочетание методов анализа связанности по экспериментальным рядам и подходов к моделированию нейрофизиологических сигналов из первых принципов, основанных либо на воспроизведении основных временных, частотных и фазовых свойств экспериментальных сигналов, либо на учёте сетевой структура нейронов в мозге, типов задействованных клеток и нейрохимических процессов, — перспективное направление исследований. Пусть оно не сулит быстрого получения большого числа результатов, зато предполагает, что полученные результаты окажутся надёжными, значимыми и воспроизводимыми, что всегда

являлось важнейшим критерием научности знания.

Благодаря использованию модельных систем для тестирования метода причинности по Грейнджеру, можно сделать следующие довольно надёжные физиологические выводы: во время вызванных лимбических разрядов примерно за 2 сек до начала разряда наблюдается значимое усиление воздействия со стороны затылочной коры на гиппокамп, данное воздействие ослабевает до фонового уровня ровно в момент конца разряда.

К настоящему времени достигнут значительный прогресс в области анализа взаимосвязи между структурами головного мозга при возникновении и поддержании ПВР [34], [74], [144]. В то же время неясно, могут ли существующие модели адекватно воспроизвести эти результаты, если генерируемые ими сигналы анализируются методами, аналогичными тем, которые используются для экспериментальных данных. Задачу можно сформулировать следующим образом. С одной стороны, существуют модели ПВР, построенные из первых принципов, в которых связь устанавливается на основе физиологических исследований. С другой стороны, есть результаты оценки связи по экспериментально измеренному сигналу, что также приводит к некоторой архитектуре связи. Но эти два подхода все еще плохо соответствуют друг другу. Стохастическая мезомасштабная модель делает первый шаг: она воспроизводит усиление связи в преиктальной фазе, обнаруженное разными методами (причинность Грейнджера и нелинейная корреляция) на различных данных ПВР.

Взаимодействия, полученные в модельной системе, как описано в подразделе 4.6, наиболее похожи на взаимодействие соматосенсорной коры и каудальной части ретикулярного ядра таламуса, как было установлено на крысах WAG/Rij. Эти пары каналов были важны для поддержания разряда [74]. Таким образом, взаимодействие начинается немного раньше начала разряда и остается усиленным в течение всего иктального периода. Вполне логично выглядит, что при наличии всего двух гипотетических структур мозга обязательно требуется пара, отвечающая за поддержание разряда.

Связи между отдельными слоями соматосенсорной коры ответственны за процесс инициации SWD у крыс WAG / Rij [34], [74] и между клетками в разных слоях коры в GAERS [160]. Вот что демонстрирует модель: устранение внутрикортикального взаимодействия может предотвратить возникновение ПВР.

Результаты для стохастической мезомасштабной модели хорошо воспроизводят наблюдавшееся при обработке экспериментальных данных крыс WAG/Rij увеличение связанности во время приступа [74], а также преиктальное увеличение связанности, хотя на более коротком интервале — всего 0.5 с до ПВР, — чем в эксперименте (там преиктальное увеличение начиналось за 2–2.5 с до начала ПВР).

Для динамической мезомасштабной модели удалось получить в целом ещё лучшее по сравнению со стохастической моделью соответствие динамики связанности, выявленной методом причинности по Грейнджеру, экспериментальным данным в сравнении с результатами, полученными по реальным экспериментальным данным — см. рис. 4.8. Это может быть обусловлено в том числе более подробным учётом различных ядер таламуса в данной модели.

Результаты главы опубликованы в работах [164, 172, 168] и тезисах докладов конференций [169, 170, 174, 176, 177].

## Заключение

При изучении любого сложного явления математическое моделирование является неизбежным шагом, необходимым для систематизации и осмысления полученных и предварительно обработанных экспериментальных данных. В случае абсансной эпилепсии основные результаты получены и систематизированы в виде циклов работ с животными-моделями — крысами WAG/Rij [116] и GAERS [161]. Постепенно накапливались экспериментальные данные и развивались методы их анализа от простых спектральных мер, примененных к скалярным сигналам, [12] к сложным методам оценки связанности, основанным на последних достижениях нелинейной динамики. Поскольку стало ясно, что природа данной формы эпилепсии скорее основана на патологии взаимодействия структур мозга, а не на патологии в какой-то отдельной структуре (абсансная эпилепсия — первично генерализованная по классификации ILAE форма [162]), именно анализ связанности позволил существенно продвинуться в понимании механизмов абсансной эпилепсии. Поскольку уже первые работы [12] показали, что сигналы пик-волновых разрядов — основного энцефалографического проявления абсансной эпилепсии — как в коре, так и в таламусе очень нелинейны (легко обнаруживаются не только вторая, но и третья-четвертая гармоники), изначально стали использоваться в первую очередь нелинейные методы анализа связанности. Ключевые результаты были получены с помощью различных нелинейных обобщений корреляционной функции в [35, 43, 100, 117] и с помощью причинности по Грейнджеру [47, 74, 83, 144]. Именно на результаты этих работ опирается данное исследование.

Сами математические модели также постепенно эволюционируют в соответствии с новыми экспериментальными результатами, и опираясь на новые методы анализа данных. Построенные в данной работе две мезомасштабные модели: стохастическая и динамическая, опираются на большой труд ряда предшествующих поколений исследователей по моделированию. В ранних работах

мозг описывался не как сеть, а как среда [133, 163]. Значительную роль в моделировании пик-волновых разрядов сыграла работа [23], показавшая возможность описания ПВР относительно небольшим числом уравнений для четырёх основных видов участвующих клеток: пирамид и интернейронов коры, таламокортикальных и ретикулярных клеток. Эта модель замечательна также тем, что в ней показан механизм переключения между нормальной и эпилептиформной активностями. Позднее в работе [63] было показано, что введение шума позволяет существенно упростить уравнения, предложенные в [23], отказавшись от большинства дополнительных уравнений.

Работы [23] и [63] также примечательны эволюцией представлений о механизмах переключений: в обеих работах нормальная и эпилептиформная динамика рассматриваются как два аттрактора, а переключение между ними моделируется либо в результате изменения параметров (то есть в пространстве параметров), либо как переключение между двумя сосуществующими аттракторами (в пространстве состояний).

Предложенные в данной работе модели представляют собою новый этап в моделировании пик-волновых разрядов. Благодаря использованию иерархически организованных сетей нейроосцилляторов, где на верхнем уровне находятся структуры мозга и соответствующие им типы клеток, а на нижнем — отдельные узлы сети, моделирующие группы близких по динамике и характеристикам нейронов. Это позволило получить ряд новых результатов, недостижимых при использовании моделей нейронных масс. Во-первых, смоделировать разброс свойств по популяции: разные матрицы связей могут соответствовать разным людям/животным. Во-вторых, удалось показать, что длительный переходной процесс, а не аттрактор, может выступать моделью абсансов, объясняя отсутствие экспериментальных свидетельств о механизмах их завершения. В-третьих, по временным рядам моделей удалось воспроизвести значения ляпуновских показателей, распределение разрядов по длительности и динамику изменения связанности между отделами мозга, что ранее не было сделано. Несомненно,

менно, настоящая работа не претендует на окончательность и дальнейшие исследования, как экспериментальные, так и теоретические, приведут к развитию полученных результатов.

Далее сформулированы основные результаты работы.

1. Предложены две модели пик-волновых разрядов, которые воспроизводят переход от нормальной к эпилептиформной активности и обратно за счёт иерархически организованных сетей нейронных осцилляторов.
2. Стохастическая модель демонстрирует основные характеристики разрядов (повышение амплитуды, основную частоту и её гармоники). Показана устойчивость модели к вариациям структуры и масштабированию. Воспроизведена динамика связанности между модельными структурами.
3. Динамическая модель позволяет однозначно воспроизводить эффекты вследствие отсутствия в ней шума. Кроме того, она даёт возможность исследовать механизмы прекращения разрядов с помощью высокочастотной стимуляции, так как для этой модели однозначно известно, как развиваются ПВР без стимуляции. Три различных описанных в литературе механизма возникновения разрядов были воспроизведены в модели: 1) кратковременное увеличение внутрикортикальных связей, 2) увеличение связи от внешнего входа (тройничного нерва) и 3) низкочастотная стимуляция. Все эти механизмы являются сетевыми механизмами, основанными на относительно небольших по амплитуде и коротких во времени изменениях силы связи только между небольшим количеством нейронов в пределах фокальной области. Никаких изменений параметров отдельных узлов или архитектуры связей не требовалось.
4. Исследован вопрос о сложности экспериментальных и модельных сигналов локальных полевых потенциалов путём расчёта старшего ляпуновского показателя. Для трёх рассмотренных отведений старший ляпуновский

показатель оказался положительным и меньшим по величине во время разрядов по сравнению с фоном.

5. Предложен новый подход к сопоставлению временных реализаций модели и объекта. Он состоит в следующем. Сначала по многоканальным (векторным) экспериментальным временным рядам строятся прогностические модели, параметры моделей (размерность и способ вложения, нелинейные функции, длина скользящего временного окна) выбираются, чтобы оптимизировать специфичность метода, исходя из известных рекомендаций. Затем связанность между источниками рядов (отдельными каналами) анализируется методом нелинейной переменной во времени причинности по Грейнджеру. Аналогичный анализ повторяется для временных рядов модели, используя параметры, подобранные для экспериментальных данных. Соответствие результатов анализа связанности модельных и экспериментальных рядов может служить новым значимым критерием адекватности модели.
6. Показано, что обе предложенные модели демонстрируют динамику связанности, полученную методом причинности по Грейнджеру, аналогичную динамике между каналами сигналов локальных полевых потенциалов, снятых у крыс-моделей абсансной эпилепсии.

## Список литературы

1. Complex networks: Structure and dynamics / S. Boccaletti, V. Latora, Y. Morenod, M. Chavez, D.-U. Hwang // *Physics Reports*. — 2006. — Vol. 424. — P. 175–308.
2. *Масленников О., Некоркин В.* Адаптивные динамические сети // *УФН*. — 2017. — Т. 187. — С. 745–756.
3. *Lewis E.* Network models in population biology. — Berlin : Springer, 1977.
4. *Shrivastava D., Roemer R. B.* Readdressing the Issue of Thermally Significant Blood Vessels Using a Countercurrent Vessel Network // *J. Biomech. Eng.* — 2006. — Vol. 128, no. 2. — P. 210–216.
5. *Borrett D. S., Yeap T. H., Kwan H. C.* Neural Networks and Parkinson's Disease // *Canadian Journal of Neurological Sciences*. — 1993. — Vol. 20, no. 2. — P. 107–113.
6. *Proske J. H., Jeanmonod D., Verschure P. F.* A Computational Model of Thalamocortical Dysrhythmia // *The European Journal of Neuroscience*. — 2011. — Vol. 33. — P. 1281–1290.
7. *Traub R. D., Wong R. K.* Cellular mechanism of neuronal synchronization in epilepsy // *Science*. — 1982. — Vol. 216. — P. 745–747.
8. Synchronization phenomena in human epileptic brain networks / K. Lehnertz, S. Bialonski, M.-T. Horstmann, D. Krug, A. Rothkegel, M. Staniek, T. Wagner // *J. Neurosci. Methods*. — 2009. — Vol. 183, no. 1. — P. 42–48.
9. *Browne T. R., Holmes G. L.* Handbook of Epilepsy. — Philadelphia, PA, USA : Lippincott Williams & Wilkins, 2008.



10. *Coenen A. M. L., van Luijtelaar G.* Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats // *Behav Genetics*. — 2003. — Vol. 33. — P. 635–655.
11. *Marescaux C., Vergnes M., Depaulis A.* Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg — a review // *J. Neural. Transm. (suppl)*. — 1992. — Vol. 35. — P. 37–69.
12. *van Luijtelaar E. L., Coenen A. M.* Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats // *Neurosci Lett*. — 1986. — Vol. 70. — P. 393–397.
13. Dynamics on networks: the role of local dynamics and global networks on the emergence of hypersynchronous neural activity / H. Schmidt, G. Petkov, M. P. Richardson, L. G. Terry // *PLoS Comput. Biol.* — 2014. — DOI: [10.1371/journal.pcbi.1003947](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003947).
14. *Destexhe A.* Network models of absence seizures // *Neuronal Networks in Brain Function, CNS Disorders, and Therapeutics*. — Academic Press, 2014. — P. 11–35.
15. The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: II. Network and glial dynamics / G. Ullah, J. R. J. Cressman, E. Barreto, S. S. J. // *J Comput Neurosci*. — 2009. — Vol. 26. — P. 171–183.
16. Emergent epileptiform activity in neural networks with weak excitatory synapses / W. van Drongelen, H. C. Lee, M. Hereld, Z. Chen, F. P. Elsen, R. L. Stevens // *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. — 2005. — Vol. 13. — P. 236–241.
17. *Destexhe A., Babloyantz A., Sejnowski T. J.* Ionic mechanisms for intrinsic slow oscillations in thalamic relay neurons // *Biophys J*. — 1993. — Vol. 65, no. 4. — P. 1538–1552.

18. *Thomson A. M., Destexhe A.* Dual intracellular recordings and computational models of slow IPSPs in rat neocortical and hippocampal slices // *Neuroscience*. — 1999. — Vol. 92. — P. 1193–1215.
19. Simulation of sleep spindles and spike and wave discharges using a novel method for the calculation of field potentials in rats / A. Sargsyan, E. Sitnikova, A. Melkonyan, H. Mkrtchian, G. van Luijtelaar. // *J Neurosci Methods*. — 2007. — Vol. 164. — P. 161–76.
20. *Pinault D., Deschenes M.* Projection and innervation patterns of individual thalamic reticular axons in the thalamus of the adult rat: A three-dimensional, graphic, and morphometric analysis // *Journal of Comparative Neurology*. — 1998. — Vol. 391. — P. 180–203.
21. *Колосов А. В., Нуйдель И. В., Яхно В. Г.* Исследование динамических режимов в математической модели элементарной таламокортикальной ячейки // *Известия вузов. ПНД*. — 2016. — Т. 24, № 5. — С. 72–83.
22. *Wright J. J., Liley D. T. J.* Simulation of electrocortical waves // *Biological Cybernetics*. — 1995. — Vol. 72. — P. 347–356.
23. *Suffczynski P., Kalitzin S., Lopes da Silva F. H.* Dynamics of non-convulsive epileptic phenomena modeled by a bistable neuronal network // *Neuroscience*. — 2004. — Vol. 126. — P. 467–484.
24. A Unifying Explanation of Primary Generalized Seizures Through Non-linear Brain Modeling and Bifurcation Analysis / M. Breakspear, J. A. Roberts, J. R. Terry, S. Rodrigues, N. Mahant, P. A. Robinson // *Cerebral Cortex*. — 2006. — Vol. 16, no. 9. — P. 1296–1313.
25. *Nuidel I. V., Sokolov M. E., Yakhno V. G.* Dynamic model of information processing and/or self-excitation in thalamo-cortical neuron-like models // *Optical Memory & Neural Networks (Information Optics)*. — 2016. — Vol. 25. — P. 243–254.

26. Симулятор динамических процессов преобразования сенсорных сигналов в таламо-кортикальных сетях / М. Е. Соколов, Г. Д. Кузнецова, И. В. Нуйдель, Я. В. Г. // Известия вузов. ПНД. — 2011. — Т. 19, № 6. — С. 117–129.
27. Geometry from a Time Series / N. H. Packard, J. P. Crutchfield, J. D. Farmer, R. S. Shaw // Phys. Rev. Lett. — 1980. — Vol. 45, issue 9. — P. 712–716.
28. Determining Lyapunov exponents from a time series / A. Wolf, J. B. Swift, H. L. Swinney, J. A. Vastano // Physica D. — 1985. — Vol. 16. — P. 285–317.
29. Liapunov exponents from time series / J. P. Eckmann, S. O. Kamphorst, D. Ruelle, S. Ciliberto // Physical Review A. — 1986. — Vol. 34. — P. 4971–4799.
30. *Rosenstein M. T., Collins J. J., De Luca C. J.* A practical method for calculating largest Lyapunov exponents from small data sets // Physica D: Nonlinear Phenomena. — 1993. — Vol. 65. — P. 117–134.
31. Relevance of nonlinear lumped parameter models in the analysis of depth-EEG epileptic signals / F. Wendling, J. J. Bellanger, F. Bartolomei, P. Chauvel // Biol Cybern. — 2000. — Vol. 83. — P. 367–78.
32. *Kuramoto Y., Battogtokh D.* Coexistence of Coherence and Incoherence in Nonlocally Coupled Phase Oscillators // Nonlinear phenomena in complex systems. — 2002. — Vol. 5, no. 4. — P. 380–385.
33. *Sompolinsky H., Crisanti A., Sommers H.* Chaos in random neural networks // Physical Review Letters. — 1988. — Vol. 61. — P. 259–262.
34. *Lüttjohann A., van Luijtelaar G.* The dynamics of cortico-thalamo-cortical interactions at the transition from pre-ictal to ictal LFPs in absence epilepsy // Neurobiology of Disease. — 2012. — Vol. 47. — P. 47–60.

35. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *Journal of Neuroscience* / H. K. Meeren, J. P. Pijn, G. van Luijtelaar, A. M. Coenen, F. H. Lopes da Silva // *Journal of Neuroscience*. — 2002. — Vol. 22. — P. 1480–1495.
36. Thalamic lesions in a genetic rat model of absence epilepsy: dissociation between spike-wave discharges and sleep spindles / H. K. Meeren, J. G. Veening, T. A. Mödersheim, A. M. Coenen, G. van Luijtelaar // *Exp. Neurol.* — 2009. — Vol. 217. — P. 25–37.
37. Deep layer somatosensory cortical neurons initiate spike-and-wave discharges in a genetic model of absence seizures / P. O. Polack, I. Guillemain, E. Hu, C. Deransart, A. Depaulis, S. Charpier // *Journal of Neuroscience*. — 2007. — Vol. 27. — P. 6590–6599.
38. *Scicchitano F., van Rijn C., van Luijtelaar G.* Unilateral and Bilateral Cortical Resection: Effects on Spike-Wave Discharges in a Genetic Absence Epilepsy Model // *PLoS ONE*. — 2015. — Vol. 10, no. 8. — DOI: [10.1371/journal.pone.0133594](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133594).
39. *Sitnikova E., van Luijtelaar G.* Cortical control of generalized absence seizures: effect of lidocaine applied to the somatosensory cortex in WAG/Rij rats // *Brain Res.* — 2004. — Vol. 1012, no. 1/2. — P. 127–137.
40. *Gourévitch B., Le Bouquin-Jeannés R., Faucon G.* Linear and nonlinear causality between signals: methods, examples and neurophysiological applications // *Biol. Cybern.* — 2006. — Vol. 95. — P. 349–369.
41. *Marinazzo D., Pellicoro M., Stramaglia S.* Nonlinear parametric model for Granger causality of time series // *Phys. Rev. E*. — 2006. — Vol. 73. — P. 066216.
42. *Marinazzo D., Pellicoro M., Stramaglia S.* Kernel Method for Nonlinear Granger Causality // *Phys. Rev. Lett.* — 2008. — Vol. 100. — P. 144103.

43. *Lüttjohann A., Schoffelen J. M., van Luijtelaar G.* Termination of ongoing spike-wave discharges investigated by cortico-thalamic network analyses // *Neurobiology of Disease*. — 2014. — Vol. 70. — P. 127–137.
44. Granger causality: cortico-thalamic interdependencies during absence seizures in WAG/Rij rats / E. Sitnikova, T. Dikanev, D. Smirnov, B. Bezruchko, G. van Luijtelaar // *J. Neurosci. Methods*. — 2008. — Vol. 170, no. 2. — P. 245–254.
45. *Smirnov D. A., Bezruchko B. P.* Spurious causalities due to low temporal resolution: Towards detection of bidirectional coupling from time series // *Europhys. Lett.* — 2012. — Vol. 100. — P. 10005.
46. *Sysoev I. V., Sysoeva M. V.* Detecting changes in coupling with Granger causality method from time series with fast transient processes // *Physica D*. — 2015. — Vol. 309. — P. 9–19.
47. Application of adaptive nonlinear Granger causality: Disclosing network changes before and after absence seizure onset in a genetic rat model / M. V. Sysoeva, E. Sitnikova, I. V. Sysoev, B. P. Bezruchko, G. van Luijtelaar // *J. Neurosci. Methods*. — 2014. — Vol. 226. — P. 33–41.
48. *Bezruchko B., Smirnov D.* *Extracting Knowledge From Time Series*. — Springer, 2010.
49. *Panayiotopoulos C. P.* Treatment of typical absence seizures and related epileptic syndromes // *Paediatric Drugs*. — 2001. — Vol. 3, no. 5. — P. 379–403.
50. Long-term seizure remission in childhood absence epilepsy: might initial treatment matter / A. Berg, S. Levy, M. Testa, H. Blumenfeld // *Epilepsia*. — 2014. — Vol. 55, no. 4. — P. 551–557.

51. Electroclinical features of absence seizures in childhood absence epilepsy / L. G. Sadleir, K. Farrell, S. Smith, [et al.] // *Neurology*. — 2006. — Vol. 67, no. 3. — P. 413–418.
52. *Crunelli J., Leresche N.* Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2002. — Vol. 3. — P. 371–382.
53. *Depaulis A., Charpier S.* Pathophysiology of absence epilepsy: Insights from genetic models // *Neuroscience Lett.* — 2017. — Vol. 667. — P. 53–65.
54. Spike-wave discharges in WAG/Rij rats are preceded by delta and theta precursor activity in cortex and thalamus / G. van Luijtelaar, A. Hramov, E. Sitnikova, A. Koronovskii // *Clin Neurophysiol.* — 2011. — Vol. 122, no. 4. — P. 687–695.
55. Thalamic multiple-unit activity underlying spike-wave discharges in anesthetized rats / M. Inoue, J. Duysens, J. Vossen, A. Coenen // *Brain Research.* — 1993. — Vol. 612, no. 1/2. — P. 35–40.
56. *Sitnikova E., van Luijtelaar G.* Electroencephalographic characterization of spike-wave discharges in cortex and thalamus in WAG/Rij rats // *Epilepsia.* — 2007. — Vol. 48. — P. 2296–2311.
57. *Williams D.* A study of thalamic and cortical rhythms in petit mal // *Brain.* — 1953. — Vol. 76. — P. 50–69.
58. FMRI of brain activation in a genetic rat model of absence seizures / J. R. Tenney, T. Q. Duong, J. A. King, C. F. Ferris // *Epilepsia.* — 2000. — Vol. 45. — P. 576–82.
59. Absence seizures: individual patterns revealed by EEG-fMRI / F. Moeller, P. LeVan, H. Muhle, U. Stephani, F. Dubeau, M. Siniatchkin, J. Gotman // *Epilepsia.* — 2010. — Vol. 51. — P. 2000–2010.

60. *Lüttjohann A., Pape H.-C.* Regional specificity of cortico-thalamic coupling strength and directionality during waxing and waning of spike and wave discharges // *Scientific Reports*. — 2019. — Vol. 9, no. 1. — P. 2100.
61. Computational models of epileptiform activity / F. Wendling, P. Benquet, F. Bartolomei, V. Jirsa // *J. Neurosci. Methods*. — 2016. — Vol. 260. — P. 233–251.
62. *Taylor P. N., Baier G. A.* A spatially extended model for macroscopic spike-wave discharges // *J. Comput. Neurosci.* — 2011. — Vol. 31. — P. 679–684.
63. A Computational Study of Stimulus Driven Epileptic Seizure Abatement / P. N. Taylor, Y. Wang, M. Goodfellow, J. Dauwels, F. Moeller, U. Stephani, G. Baier // *PLoS ONE*. — 2014. — Vol. 9, no. 12. — e114316. — DOI: [10.1371/journal.pone.0114316](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114316).
64. Model of brain rhythmic activity: the alpha-rhythm of the thalamus / F. H. Lopes da Silva, A. Hoeks, H. Smits, L. H. Zetterberg // *Kybernetik*. — 1974. — Vol. 15. — P. 27–37.
65. *Destexhe A., Sejnowski T. J.* G protein activation kinetics and spillover of gamma-aminobutyric acid may account for differences between inhibitory responses in the hippocampus and thalamus // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 1995. — Vol. 92. — P. 9515–9519.
66. Onset of polyspike complexes in a mean-field model of human electroencephalography and its application to absence epilepsy / F. Marten, S. Rodrigues, O. Benjamin, M. P. Richardson, J. R. Terry // *Philos. Trans. R. Soc. A*. — 2009. — Vol. 367. — P. 1145–1161.
67. Bidirectional control of absence seizures by the Basal Ganglia: a computational evidence / M. Chen, D. Guo, T. Wang, W. Jing, Y. Xia, P. Xu //

- PLoS Comput. Biol. — 2014. — Vol. 10, no. 3. — P. 1–17. — DOI: [10.1371/journal.pcbi.1003495](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003495).
68. Optimal control based seizure abatement using patient derived connectivity / P. N. Taylor, J. Thomas, N. Sinha, J. Dauwels, M. Kaiser, T. Thesen, J. Ruths // *Front. Neurosci.* — 2015. — Vol. 9.
69. *Liu S., Wang Q., Fan D.* Disinhibition-Induced Delayed Onset of Epileptic Spike-Wave Discharges in a Five Variable Model of Cortex and Thalamus // *Frontiers in Computational Neuroscience.* — 2016. — Vol. 10.
70. *Bullmore E., Sporns O.* Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems // *Nature Reviews. Neuroscience.* — 2009. — Vol. 10. — P. 186–198.
71. Synaptic pathways in neural microcircuits / G. Silberberg, S. Grillner, F. E. N. LeBeau, R. Maex, H. Markram // *Trends Neurosci.* — 2005. — Vol. 28. — P. 541–551.
72. *Snead O. C.* Basic mechanisms of generalized absence seizures // *Ann Neurol.* — 1995. — Vol. 37. — P. 146–157.
73. *Belykh I., Lange E. de, Hasler M.* Synchronization of Bursting Neurons: What Matters in the Network Topology // *Phys. Rev. Lett.* — 2005. — Vol. 94, no. 18. — P. 188101.
74. Dynamics of directional coupling underlying spike-wave discharges / M. Sysoeva, A. Lüttjohann, G. van Luijtelaar, I. Sysoev // *Neuroscience.* — 2016. — Vol. 314. — P. 75–89.
75. Onset and propagation of spike and slow wave discharges in human absence epilepsy: A MEG study / I. Westmijse, P. Ossenblock, B. Gunning, G. van Luijtelaar // *Epilepsia.* — 2009. — Vol. 50. — P. 2538–2548.



76. A Brief Survey of Computational Models of Normal and Epileptic EEG Signals: A Guideline to Model-based Seizure Prediction / F. Shayegh, R. A. Fattahi, S. Sadri, K. Ansari-Asl // Journal of Medical Signals and Sensors. — 2011. — Vol. 1. — P. 62–72.
77. *Nordsieck A.* Theory of the Large Signal Behavior of Traveling-Wave Amplifiers // Proc IRE. — 1953. — Vol. 41, no. 5. — P. 630–637.
78. The role of perioral afferentation in the occurrence of spike-wave discharges in the WAG/Rij model of absence epilepsy / K. R. Abbasova, S. A. Chepurnov, N. E. Chepurnova, G. van Luijtelaar // Brain Research. — 2010. — Vol. 1366. — P. 257–262.
79. *FitzHugh R.* Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane // Bull. Math. Biophysics. — 1955. — Vol. 17. — P. 257–269.
80. *Nagumo J., Arimoto S., Yoshizawa S.* An active pulse transmission line simulating nerve axon // Proc. IRE. — 1962. — Vol. 50. — P. 2061–2070.
81. *Сысоева М. В., Диканев Т. В., Сысоев И. В.* Выбор временных масштабов при построении эмпирической модели // Известия вузов. ПНД. — 2012. — Т. 20, № 2. — С. 54–62.
82. *Allefeld C., Kurths J.* Testing for phase synchronization // Int. J. Bif. Chaos. — 2004. — Vol. 14. — P. 405–416.
83. *Сысоева М. В., Ситникова Е. Ю., Сысоев И. В.* Таламо-кортикальные механизмы инициации, поддержания и прекращения пик-волновых разрядов у крыс WAG/Rij // Журн. высш. нервн. деят. — 2016. — Т. 66, № 2. — С. 103–112.
84. *Lüttjohann A., van Luijtelaar G.* Dynamics of networks during absence seizure's on- and offset in rodents and man // Frontiers in Physiology. — 2015. — Vol. 6. — P. 16.

85. *Kalimullina L. B., Musina A. M., Kuznetsova G. D.* Experimental Approaches to Studies of the Role of the Genotype at the TAG 1A Locus of the Dopamine D2 Receptor in Epileptogenesis // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. — 2013. — Vol. 43, no. 8. — P. 935–940.
86. Measuring clusters of spontaneous spike-wave discharges in absence epileptic rats / I. Midzyanovskaya, V. Strelkov, C. van Rijn, B. Budziszewska, G. van Luijtelaar, G. Kuznetsova // *J Neurosci Methods*. — 2006. — Vol. 154, no. 1/2. — P. 83–89.
87. Some peculiarities of time-frequency dynamics of spike-wave discharges in humans and rats / D. Bosnyakova, A. Gabova, A. Zharikova, V. Gnezditski, G. Kuznetsova, G. van Luijtelaar // *Clinical Neurophysiology*. — 2007. — Vol. 118, no. 8. — P. 1736–1743.
88. Closed-loop seizure control with very high frequency electrical stimulation at seizure onset in the GAERS model of absence epilepsy / T. S. Nelson, C. L. Suhr, D. R. Freestone, A. Lai, A. J. Halliday, K. J. McLean, A. N. Burkitt, A. N. Cook // *Int J Neural Syst*. — 2011. — Vol. 21. — P. 163–173.
89. *Kandel A., Buzsáki G.* Cellular-synaptic generation of sleep spindles, spike-and-wave discharges, and evoked thalamocortical responses in the neocortex of the rat // *J Neurosci*. — 1997. — Vol. 17. — P. 6783–97.
90. *Beenhakker M. P., Huguenard J. R.* Neurons that fire together also conspire together: is normal sleep circuitry hijacked to generate epilepsy? // *Neuron*. — 2009. — Vol. 62. — P. 612–632.
91. *Avoli M.* A brief history on the oscillating roles of thalamus and cortex in absence seizures // *Epilepsia*. — 2012. — Vol. 53. — P. 779–789.
92. *Вайнштейн Л. А.* Электронные волны в замедляющей системе // *Радиотехника и электроника*. — 1957. — Т. 3. — С. 688.

93. *Staak R., Pape H. C.* Contribution of GABAA and GABAB Receptors to Thalamic Neuronal Activity during Spontaneous Absence Seizures in Rats // *Journal of Neuroscience*. — 2001. — Vol. 21. — P. 1378–1384.
94. *Werner S., Lehnertz K.* Transitions between dynamical behaviors of oscillator networks induced by diversity of nodes and edges // *Chaos*. — 2015. — Vol. 25. — P. 073101.
95. Timing of high-frequency cortical stimulation in a genetic absence model / *S. van Heukelum, J. Kelderhuis, P. Janssen, G. van Luijtelaar, A. Lüttjohann* // *Neuroscience*. — 2016. — Vol. 324. — P. 191–201.
96. *Fan D., Zhang L., Wang Q.* Transition dynamics and adaptive synchronization of time-delay interconnected corticothalamic systems via nonlinear control // *Nonlinear Dynamics*. — 2018. — Vol. 94. — P. 2807.
97. *Lüttjohann A., van Luijtelaar G.* Thalamic stimulation in absence epilepsy // *Epilepsy Research*. — 2016. — Vol. 106. — P. 136–145.
98. Spontaneous spike and wave discharges in thalamus and cortex in a rat model of genetic petit mal-like seizures / *M. Vergnes, C. Marescaux, A. Depaulis, G. Micheletti, J. M. Warter* // *Experimental neurology*. — 1987. — Vol. 96, no. 1. — P. 127–136.
99. Нелинейные динамические модели нейронов: обзор / *А. С. Дмитричев, Д. В. Касаткин, В. В. Клиньшов, С. Ю. Кириллов, О. В. Масленников, Д. С. Щапин, В. И. Некоркин* // *Известия вузов. ПНД*. — 2018. — Т. 26, № 4. — С. 5–58.
100. *Lüttjohann A., van Luijtelaar G.* The dynamics of cortico-thalamo-cortical interactions at the transition from pre-ictal to ictal LFPs in absence epilepsy // *Neurobiology of Disease*. — 2012. — Vol. 47. — P. 47–60.

101. Electrical stimulation of the epileptic focus in absence epileptic WAG/Rij rats: Assessment of local and network excitability / A. Lüttjohann, S. Zhang, R. de Peijper, G. van Luijtelaar // *Neuroscience*. — 2011. — Vol. 188. — P. 125–134.
102. *Sohanian H., Markazi A.* Dynamic origin of spike and wave discharges in the brain // *Neuroimage*. — 2019. — Vol. 197. — P. 69–79.
103. Chimera states in neuronal networks: A review / S. Majhi, B. K. Bera, D. Ghosh, M. Perc // *Physics of Life Reviews*. — 2019. — Vol. 28. — P. 100–121.
104. *Afraimovich V. S., Rabinovich M. I., Varona P.* Heteroclinic contours in neural ensembles and the winnerless competition principle // *International Journal of Bifurcation and Chaos*. — 2004. — Vol. 14. — P. 1195–1208.
105. Transient cognitive dynamics, metastability, and decision making / M. I. Rabinovich, R. Huerta, P. Varona, V. S. Afraimovich // *PLoS Comput. Biol.* — 2008. — Vol. 4. — e1000072. — DOI: [10.1371/journal.pcbi.1000072](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000072).
106. WAG/Rij rats show a reduced expression of CB1 receptors in thalamic nuclei and respond to the CB1 receptor agonist, R(+)WIN55,212-2, with a reduced incidence of spike-wave discharges / C. M. van Rijn [et al.] // *Epilepsia*. — 2010. — Vol. 51, no. 8. — P. 1511–1521.
107. Controlling seizures is not controlling epilepsy: a parametric study of deep brain stimulation for epilepsy / B. Feddersen, L. Vercueil, S. Noachtar, O. David, A. Depaulis, C. Deransart // *Neurobiol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 292–300.
108. Neural adaptation to responsive stimulation: a comparison of auditory and deep brain stimulation in a rat model of absence epilepsy / S. SAILLET, S.

- Gharbi, G. Charvet, C. Deransart, R. Guillemaud, A. Depaulis // *Brain Stimul.* — 2013. — Vol. 6. — P. 241–247.
109. Electroencephalographic differences between WAG/Rij and GAERS rat models of absence epilepsy / O. Akman, T. Demiralp, N. Ates, F. Onat // *Epilepsy Research.* — 2010. — Vol. 89. — P. 185–193.
110. *Buzsaki G., Anastassiou C., Koch C.* The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes // *Nat Rev Neurosci.* — 2012. — Vol. 13, no. 6. — P. 407–420.
111. *Wilson M. T., Robinson P. A., O’Neill B., Steyn-Ross D. A.* Complementarity of Spike- and Rate-Based Dynamics of Neural Systems // *PLOS Comput. Biol.* — 2012. — Vol. 8, no. 6. — e1002560.
112. Model-guided control of hippocampal discharges by local direct current stimulation / F. Mina, J. Modolo, F. Recher, G. Dieuset, A. Biraben, P. Wendling // *Scientific reports.* — 2017. — Vol. 7. — P. 1708.
113. Epilepsy as a manifestation of a multistate network of oscillatory systems / S. Kalitzin, G. Petkov, P. Suffczynski, V. Grigorovsky, B. Bardakjian, F. Lopes da Silva // *Neurobiology of Disease.* — 2019. — Vol. 130. — P. 104488.
114. *Roschke J., Basar E.* The EEG is not a simple noise: strange attractors in intracranial structures // *Springer Series in Brain Dynamics: Dynamics of Sensory and Cognitive Processing by the Brain.* — Springer, 1988. — P. 203–216.
115. *Roschke J., Mann K., Fella J.* Nonlinear EEG dynamics during sleep in depression and schizophrenia // *International Journal of Neuroscience.* — 1994. — Vol. 75. — P. 271–284.

116. *van Luijtelaar E. L. J. M., Coenen A. M. L.* Genetic Animal Models for Absence Epilepsy: A Review of the WAG/Rij Strain of Rats // *Behavior Genetics*. — 2003. — Vol. 33, no. 6. — P. 635–655.
117. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory / *H. Meeren, G. van Luijtelaar, F. Lopes da Silva, A. Coenen* // *Archives of neurology*. — 2005. — Vol. 62. — P. 371–376.
118. Time-frequency analysis of spike-wave discharges using a modified wavelet transform / *D. Bosnyakova [et al.]* // *J. Neurosci. Methods*. — 2006. — Vol. 154. — P. 80–88.
119. *Р. М. Р.* Наследие Александра Михайловича Ляпунова и нелинейная динамика // *Известия вузов. ПНД*. — 2018. — Т. 26, № 4. — С. 95–120.
120. Математическая теория динамического хаоса и её приложения: Обзор Часть 1. Псевдогиперболические аттракторы / *А. С. Гонченко, С. В. Гонченко, А. О. Казаков, А. Д. Козлов* // *Известия вузов. ПНД*. — 2017. — Т. 25, № 2. — С. 4–36.
121. Математическая теория динамического хаоса и её приложения: Обзор Часть 2. Спиральный хаос трехмерных потоков / *А. С. Гонченко, С. В. Гонченко, А. О. Казаков, А. Д. Козлов, Ю. В. Баханова* // *Известия вузов. ПНД*. — 2019. — Т. 27, № 5. — С. 7–52.
122. An estimation of the first positive Lyapunov exponent of the EEG in patients with schizophrenia / *D.-J. Kim [et al.]* // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. — 2000. — Vol. 98, no. 3. — P. 177–189.
123. Non-linear analysis of emotion EEG: calculation of Kolmogorov entropy and the principal Lyapunov exponent / *L. I. Aftanas, N. V. Lotova, V. I. Koshkarov, V. L. Pokrovskaja, S. A. Popov, V. P. Makhnev* // *Neuroscience Letters*. — 1997. — Vol. 226, no. 1. — P. 13–16.

124. *Röschke J., Fell J., Beckmann P.* The calculation of the first positive Lyapunov exponent in sleep EEG data // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. — 1993. — Vol. 86, no. 5. — P. 348–352.
125. Methods of automated absence seizure detection, interference by stimulation, and possibilities for prediction in genetic absence models / G. van Luijtelaar, A. Lüttjohann, V. Makarov, V. Maksimenko, A. Koronovskii, A. Hramov // *J. Neurosci. Methods*. — 2016. — Vol. 260. — P. 144–158. — *Methods and Models in Epilepsy Research*.
126. *Granger C. W. J.* Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-Spectral Methods // *Econometrica*. — 1969. — Vol. 37, no. 3. — P. 424–438.
127. The use of time-variant EEG Granger causality for inspecting directed interdependencies of neural assemblies / R. Hesse, E. Molle, M. Arnold, B. Schack // *J. Neurosci. Methods*. — 2003. — Vol. 124. — P. 27–44.
128. *Schreiber T.* Measuring Information Transfer // *Physical Review Letters*. — 2000. — Vol. 85, issue 2. — P. 461–464.
129. *Baccala L. A., Sameshima K.* Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination // *Biol. Cybern.* — 2001. — Vol. 84. — P. 463–474.
130. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats / H. K. Meeren, J. P. Pijn, E. L. van Luijtelaar, A. M. Coenen, F. H. Lopes da Silva // *J. Neurosci.* — 2002. — Vol. 22. — P. 1480–1495.
131. *Kennel M. B., Buhl M.* Estimating Good Discrete Partitions from Observed Data: Symbolic False Nearest Neighbors // *Phys. Rev. Lett.* — 2003. — Vol. 91, issue 8. — P. 084102.

132. *M. V. Sysoeva G. D. Kuznetsova I. V. S.* The modeling of rat EEG signals in absence epilepsy in the analysis of brain connectivity // *Biophysics*. — 2016. — Vol. 61, issue 4. — P. 661–669.
133. *Amari S.* Dynamics of pattern formation in lateral-inhibition type neural fields // *Biological Cybernetics*. — 1977. — Vol. 27, issue 2. — P. 77–87.
134. *Ситникова Е. Ю., Короновский А. А., Храмов А. Е.* Анализ электрической активности головного мозга при абсанс эпилепсии: прикладные аспекты нелинейной динамики // *Известия вузов. ПНД*. — 2011. — Т. 19, № 6. — С. 173–182.
135. Can absence seizures be predicted by vigilance states?: Advanced analysis of sleep–wake states and spike–wave discharges’ occurrence in rats / M. K. Smyk, I. V. Sysoev, M. V. Sysoeva, G. van Luijtelaaar, W. H. Drinkenburg // *Epilepsy & Behavior*. — 2019. — Vol. 96. — P. 200–209.
136. Cortical and subcortical networks in human secondarily generalized tonic–clonic seizures / H. Blumenfeld [et al.] // *Brain*. — 2009. — Vol. 1324. — P. 999–1012.
137. The endogeneous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy / M. Wallace, R. Blair, K. Falenski, B. Martin, R. De Lorenzo // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2003. — Vol. 307. — P. 129–137.
138. Functional connectivity of hippocampal networks in temporal lobe epilepsy / Z. Haneef, A. Lenartowicz, H. Yeh, H. Levin, J. Engel, J. Stern // *Epilepsia*. — 2014. — Vol. 551. — P. 137–145.
139. *Ding M., Chen Y., Bressler S.* Handbook of Time Series Analysis: Recent Theoretical Developments and Applications. — Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006.



140. Analyzing Multiple Nonlinear Time Series with Extended Granger Causality / Y. Chen, G. Rangarajan, J. Feng, M. Ding // *Physics Letters A*. — 2004. — Vol. 324, no. 1. — P. 26–35.
141. Nonlinear EEG Analysis in Epilepsy: Its Possible Use for Interictal Focus Localization, Seizure Anticipation and Prevention / K. Lehnertz, R. Andrzejak, J. Arnhold, T. Kreuz, F. Mormann, C. Rieke, G. Widman, C. Elger // *Journal of Clinical Neurophysiology*. — 2001. — Vol. 18, no. 3. — P. 209–222.
142. *Pereda E., Quian Quiroga R., Bhattacharya J.* Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals // *Progress in Neurobiology*. — 2005. — Vol. 77, no. 1. — P. 1–37.
143. *Cekic S., Grandjean D., Renaud O.* Time, frequency and time-varying causality measures in Neuroscience // *Statistics in Medicine*. — 2018. — Vol. 37(10).
144. Changes in corticocortical and corticohippocampal network during absence seizures in WAG/Rij rats revealed with time varying Granger causality / M. V. Sysoeva, L. V. Vinogradova, G. D. Kuznetsova, I. V. Sysoev, C. M. van Rijn // *Epilepsy and Behavior*. — 2016. — Vol. 64. — P. 44–50.
145. *Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Математическое моделирование динамики энцефалограммы во время эпилептического припадка // *Письма в ЖТФ*. — 2012. — Т. 38, № 3. — С. 103–110.
146. *Корнилов М. В., Сысоев И. В.* Влияние выбора структуры модели на работоспособность метода нелинейной причинности по Грейнджеру // *Известия вузов. ПНД*. — 2013. — Т. 21, № 2. — С. 74–88.
147. *Zou C., J. F.* Granger causality vs. dynamic Bayesian network inference: a comparative study // *BMC Bioinformatics*. — 2009. — Vol. 10. — P. 122.

148. *Prokhorov M. D., Ponomarenko V. I.* Estimation of coupling between time-delay systems from time series // *Phys. Rev. E.* — 2005. — Vol. 72. — P. 016210.
149. Reconstruction of ensembles of coupled time-delay system from time series / I. V. Sysoev, M. D. Prokhorov, V. I. Ponomarenko, B. P. Bezruchko // *Phys. Rev. E.* — 2014. — Vol. 89. — P. 062911.
150. Реконструкция по временному ряду и задачи диагностики / Б. П. Безручко, Д. А. Смирнов, А. В. Зборовский, Е. В. Сидак, Р. Н. Иванов, А. Б. Беспятов // *Технологии живых систем.* — 2007. — Т. 4, № 3. — С. 49–56.
151. *Besruchko B., Smirnov D.* Constructing nonautonomous differential equations from experimental time series // *Phys. Rev. E.* — 2000. — Vol. 63. — P. 016207.
152. Реконструкция моделей неавтономных систем с дискретным спектром воздействия / Б. П. Безручко, Д. А. Смирнов, И. В. Сысоев, Е. П. Селезнев // *Письма в ЖТФ.* — 2003. — Т. 29, № 19. — С. 69–76.
153. *Legendre A. M.* Appendice sur la méthodes des moindres quarrés. Nouvelles méthodes pour la détermination des orbites des comètes. — Paris : Firmin-Didot, 1805.
154. *Smirnov D. A., Mokhov I. I.* From Granger causality to long-term causality: Application to climatic data // *Physical Review E.* — 2009. — Vol. 80. — P. 016208.
155. The use of time-variant EEG Granger causality for inspecting directed interdependencies of neural assemblies / R. Hesse, E. Moller, M. Arnold, B. Schack // *J. Neurosci. Methods.* — 2003. — Vol. 124. — P. 27–44.
156. Choosing the optimal model parameters for Granger causality in application to time series with main timescale / M. V. Kornilov, T. M. Medvedeva, B. P.

- Bezruchko, I. V. Sysoev // *Chaos, Solitons & Fractals*. — 2016. — Vol. 82. — P. 11–21.
157. *Schwarz G.* Estimating the Dimension of a Model // *The Annals of Statistics*. — 1978. — Vol. 6, no. 2. — P. 461–464.
158. *Student B.* The probable error of a mean // *Biometrika*. — 1908. — Vol. 6, no. 1. — P. 1–25.
159. Analyzing Multiple Nonlinear Time Series with Extended Granger Causality / Y. Chen, G. Rangarajan, J. Feng, M. Ding // *Physics Letters A*. — 2004. — Vol. 324, no. 1. — P. 26–35.
160. Inactivation of the somatosensory cortex prevents paroxysmal oscillations in cortical and related thalamic neurons in a genetic model of absence epilepsy / P. O. Polack, S. Mahon, M. Chavez, S. Charpier // *Cereb Cortex*. — 2009. — Vol. 19. — P. 2078–91.
161. Spontaneous spike and wave discharges in thalamus and cortex in a rat model of genetic petit mal-like seizures / M. Vergnes, C. Marescaux, A. Depaulis, G. Micheletti, J. Warter // *Experimental Neurology*. — 1987. — Vol. 96. — P. 127–136.
162. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2010 / A. Berg [et al.] // *Epilepsia*. — 2010. — Vol. 51, no. 4. — P. 676–685.
163. *Destexhe A.* Spike-and-wave oscillations based on the properties of GABAB receptors // *Journal of Neuroscience*. — 1998. — Vol. 18. — P. 9099–9111.

**Публикации по теме диссертации в  
рецензируемых журналах, рекомендованных  
ВАК, индексируемые в международных базах  
данных Web of Science и Scopus**

164. Modeling spike-wave discharges by a complex network of neuronal oscillators / **Т. М. Medvedeva**, M. V. Sysoeva, G. van Luijtelaar, I. V. Sysoev // Neural Networks. — 2018. — Vol. 98. — P. 271–282.
165. Estimating complexity of spike-wave discharges with largest Lyapunov exponent in computational models and experimental data / **Т. М. Medvedeva**, A. K. Lüttjohann, M. V. Sysoeva, G. van Luijtelaar, I. V. Sysoev // AIMS Biophysics. — 2020. — Vol. 7, no. 2. — P. 65–75.
166. Dynamical mesoscale model of absence seizures in genetic models / **Т. М. Medvedeva**, M. V. Sysoeva, A. Lüttjohann, G. van Luijtelaar, I. V. Sysoev // PLoS ONE. — 2020. — e239125. — DOI: [10.1371/journal.pone.0239125](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239125).
167. Генерация импульсных сигналов — аналогов временных солитонов — в активном кольцевом резонаторе с клистроном-усилителем и спин-волновой линией передачи / С. В. Гришин, Б. С. Дмитриев, **Т. М. Медведева**, Д. В. Романенко, В. Н. Скороходов, И. В. Сысоев, М. В. Сысоева, Ю. П. Шараевский // Известия вузов. Радиофизика. — 2019. — Т. 62, № 1. — С. 37–57.
168. *Сысоева М. В., Т. М. Медведева.* Оптимизация параметров метода причинности по Грейнджеру для исследования лимбической эпилепсии // Известия вузов. ПНД. — 2018. — Т. 26, № 5. — С. 39–62.

## Публикации по теме диссертации в трудах конференций и свидетельства о регистрации программ для ЭВМ

169. *Т. М. Медведева, Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Моделирование пик-волновых разрядов с помощью сети нейронных осцилляторов // XI Международная школа-конференция «Хаотические автоколебания и образование структур. Хаос-2016». — 2016. — С. 96—97.
170. *Т. М. Медведева, Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Моделирование пик-волновых разрядов с помощью сложной сети нейронных осцилляторов // XVIII научная школа «Нелинейные волны-2018». — 2018. — С. 102—104.
171. Патология структуры связей в мозге, ведущая к развитию пик-волновых разрядов: моделирование сложными иерархически организованными сетями осцилляторов / **Т. М. Medvedeva**, М. В. Сысоева, А. Люттйоханн, Ж. Луйтелаар, И. В. Сысоев // Сборник научных трудов VI съезда биофизиков России: в 2 томах, том 1. — 2019. — С. 304.
172. *Т. М. Medvedeva, Sysoeva M. V., Sysoev I. V.* Coupling analysis between thalamus and cortex in mesoscale model of spike-wave discharges from time series of summarized activity of model neurons // Proceedings of 2nd School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics, DCNAIR 2018. Vol. 8589208. — 2018. — P. 137—138.
173. *Т. М. Медведева, Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Генерация эпилептиформной активности ансамблем иерархически связанных нейроосцилляторов. — 2020. — Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2020613787.

174. Моделирование абсансной эпилепсии сложной осцилляторной нейронной сетью / **Т. М. Медведева**, А. Люттйоханн, Ж. Луйтелаар, И. В. Сысоев // Всероссийская конференция «Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях». — 2019. — С. 120.
175. Evaluation of largest Lyapunov exponent from time series of neuro-oscillators complex network / **Т. М. Medvedeva**, M. V. Sysoeva, G. van Luijtelaar, I. V. Sysoev // Proceedings of VII International Conference “Frontiers of Nonlinear Physics”. — 2019. — P. 70.
176. Dynamical modeling of absence seizures by a complex network of neuronal oscillators / **Т. М. Medvedeva**, M. V. Sysoeva, A. Lüttjohann, G. van Luijtelaar, I. V. Sysoev // Proceedings of Baikal Neuroscience Meeting. — 2019. — P. 16.
177. Динамическая мезомасштабная модель пик-волновых разрядов / **Т. М. Medvedeva**, М. В. Сысоева, А. Люттйоханн, Ж. Луйтелаар, И. В. Сысоев // XIX научная школа «Нелинейные волны-2020». — 2020. — С. 172–173.
178. Evaluation of non-linear properties of epileptic activity using largest Lyapunov exponent / **Т. М. Medvedeva**, А. К. Lüttjohann, G. van Luijtelaar, I. V. Sysoev // Proceedings of SPIE. Vol. 9917. — 2016. — P. 991724.
179. **Т. М. Медведева**, Сысоева М. В., Сысоев И. В. Программа для расчёта старшего ляпуновского показателя по временному ряду с использованием вычислительных возможностей видеоускорителя. — 2020. — Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2020614595.
180. **Т. М. Голова**, Сысоев И. В. Выделение эпилептиформной активности на основе оценки старшего ляпуновского показателя по реализации ЭЭГ // Всероссийская молодежная научная конференция «Современные

- биоинженерные и ядерно-физические технологии в медицине». — 2014. — С. 45—48.
181. Measuring nonlinear properties of epileptic activity using Lyapunov Exponent / **Т. М. Golova**, C. M. van Rijn, G. van Luijtelaaar, A. Lüttjohann, I. V. Sysoev // 6th International Conference “Nanoparticles, Nanostructured Coatings and Microcontainers: Technology, Properties, Applications”. — 2015. — P. 38–39.
182. **Т. М. Голова**, *Сысоев И. В.* Оценка нелинейных свойств эпилептической активности путём расчета старшего ляпуновского показателя // X Всероссийская конференция молодых ученых «Наноэлектроника, нанофотоника и нелинейная физика». — 2015. — С. 38.
183. **Т. М. Медведева**, *Сысоев И. В.* Оценка сложности сигнала ЭЭГ путем расчёта старшего ляпуновского показателя при эпилептиформной активности // Ежегодная всероссийская школа-семинар «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине — 2015». — 2015. — С. 178—179.
184. Оценка старшего ляпуновского показателя по ЭЭГ крыс – моделей абсансной эпилепсии / **Т. М. Медведева**, А. Люттйоханн, Ж. Луйтелаар, И. В. Сысоев // XVII научная школа «Нелинейные волны — 2016». — 2016. — С. 99.

## Благодарности

В первую очередь хотелось бы поблагодарить моих научных руководителей Сысоева Илью Вячеславовича и Сысоеву Марину Вячеславовну за терпение, понимание и мотивацию к работе.

Выражаю искреннюю признательность соавторам моих работ: Жиллю ван Луйтелаару, Аннике Люттйоханн и Гришину Сергею Валерьевичу.

Благодарю Безручко Бориса Петровича, Селезнева Евгения Петровича, Пономаренко Владимира Ивановича, Вадивасову Татьяну Евгеньевну, Постнова Дмитрия Ангелевича, Виноградову Людмилу Владиславовну и Большакова Алексея Петровича за участие в обсуждении и конструктивную критику результатов моих исследований.

Особую благодарность выражаю моим родителям и мужу за безграничную заботу и поддержку.