

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный технический университет
имени Гагарина Ю. А.»

На правах рукописи



Сысоева Марина Вячеславовна

**Математическое и радиофизическое
моделирование эпилептической активности мозга**

1.3.4. – Радиофизика

1.5.2. – Биофизика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора физико-математических наук

Научный консультант

д. ф.-м. н., доцент

Сысоев Илья Вячеславович

Научный консультант

д. ф.-м. н., доцент

Купцов Павел Владимирович

Саратов – 2023

Моим сыновьям Родиону, Фёдору и Григорию посвящаю

Оглавление

Введение	6
Глава 1. Методы анализа связанности между компонентами сложных систем на основе построения эмпирических моделей . . .	24
1.1. Введение	24
1.2. Адаптация метода причинности по Грейнджеру к экспериментальным данным	26
1.3. Адаптация метода частной направленной когерентности к экспериментальным данным	32
1.4. Адаптация функции взаимной информации к экспериментальным данным	46
1.5. Выводы к первой главе	48
Глава 2. Реконструкция по экспериментальным данным процессов изменений связанности, сопутствующих абсансным эпилептическим разрядам	51
2.1. Введение	51
2.2. Первая серия экспериментов (лобная и затылочная кора, вентропостеромедиальное и ретикулярное ядра таламуса)	53
2.3. Вторая серия экспериментов (теменная кора, антериальное, ретикулярное, постериальное, вентропостеромедиальное ядра таламуса)	60
2.4. Третья серия экспериментов (лобная, теменная, затылочная кора, гиппокамп)	74
2.5. Выводы ко второй главе	81
Глава 3. Реконструкция по экспериментальным данным процессов изменения связанности, сопутствующих лимбическим эпи-	

лептическим разрядам	87
3.1. Введение	87
3.2. Методика эксперимента	89
3.3. Частотно-временной анализ	92
3.4. Анализ связанности	94
3.5. Выводы к третьей главе	102
Глава 4. Математические макромасштабные осцилляторные модели эпилептиформной активности	104
4.1. Введение	104
4.2. Модели абсансной эпилептиформной активности	107
4.3. Модели лимбической эпилептиформной активности	121
4.4. Выводы к четвёртой главе	139
Глава 5. Математические мезомасштабные сетевые модели эпилептиформной активности	144
5.1. Введение	144
5.2. Стохастическая мезомасштабная модель	149
5.3. Динамическая мезомасштабная модель	164
5.4. Поддержание разряда	173
5.5. Завершение разряда	174
5.6. Выводы к пятой главе	182
Глава 6. Радиофизические мезомасштабные сетевые модели абсансной эпилептиформной активности	190
6.1. Введение	190
6.2. Принципиальная схема одного нейрона	194
6.3. Принципиальная схема таламокортикальной сети с внешним входом	198
6.4. Результаты, полученные для эмитационной модели	202

6.5. Результаты, полученные для радиофизической модели	221
6.6. Выводы к шестой главе	231
Глава 7. Радиофизические мезомасштабные сетевые модели лим- бической эпилептиформной активности	237
7.1. Введение	237
7.2. Разработка электронных моделей полного нейрона ФитцХью-Нагумо и упрощённого синапса	240
7.3. Разработка электронной модели полного синапса с запаздыванием и кольцевого генератора с перестраиваемой частотой	254
7.4. Выводы к седьмой главе	267
Заключение	271
Список литературы	276

Введение

Актуальность темы исследования. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) эпилепсия — хроническое заболевание головного мозга человека, характеризующееся повторяющимися припадками, которые возникают в результате чрезмерных нейронных разрядов и сопровождаются разнообразными клиническими симптомами. В мире в настоящий момент насчитывается около 50 миллионов людей с установленным диагнозом эпилепсии. Распространённость заболевания в популяции 0.3 – 2%. Эпилепсия представляет собой неоднородную группу заболеваний: клинические и энцефалографические проявления при различных видах эпилепсии сильно различаются, сильно различаются и физиологические механизмы запуска и протекания приступов. По информации Международной лиги по борьбе с эпилепсией (англ. International League Against Epilepsy; ILAE) существует около 40 различных форм эпилепсии и разных типов приступов. В данной работе будут рассматриваться только две формы: абсансная и лимбическая.

Абсансная эпилепсия является неконвульсивной генерализованной эпилепсией неизвестной этиологии. Клинически абсансные разряды проявляются как внезапное короткое ухудшение сознания (абсансы), когда нормальная активность прерывается, быстрота реагирования уменьшается и мыслительное функционирование подавляется. Эта форма эпилепсии регистрируется у детей 5-12 лет, затем приступы либо самопроизвольно прекращаются в подростковом возрасте, либо переходят в другие формы эпилепсии. На энцефалограмме (ЭЭГ) у пациентов на отведениях обоих полушарий мозга приступ сопровождается типичными пик-волновым разрядом (ПВР) с выраженной основной частотой колебаний. Для учёных, занимающихся обработкой данных и математическим моделированием, этот тип эпилепсии привлекателен тем, что регистрируемые ПВР обладают большой индивидуальной (для одного и того испытуемого) и популяционной (для разных испытуемых) повторяемостью. Соответственно, на

этих данных удобно тестировать новые методы обработки сигналов, применять методы математической статистики.

Среди многих форм эпилепсии одной из наиболее распространённых является височная эпилепсия. Своё название она получила благодаря тому, что при снятии поверхностной ЭЭГ у пациентов очаг регистрировался в височных отделах. Но источником эпилептических приступов при этой форме болезни служат отделы лимбической системы (гиппокамп, миндалевидное тело, гипоталамус, средний мозг). С этой точки зрения следует признать ограниченность и условность общепринятого клинического термина «височная эпилепсия», более адекватно название «лимбическая эпилепсия». Это сложная форма, при которой возникновение и распространение эпилептической активности происходят в несколько этапов. У пациентов и животных-моделей латентная форма эпилепсии, когда эпилептический фокус уже сформирован, но генерализация не происходит, может длиться месяцами и даже годами, у многих распространены односторонние формы лимбических приступов, когда вторая половина мозга не вовлекается. Поэтому понять (а, значит, и смоделировать) механизмы генерализации чрезвычайно важно для определения путей лечения лимбической эпилепсии.

При изучении эпилепсии математическое моделирование применялось достаточно давно, ещё с 70-ых, но поскольку тогдашние знания о механизмах в мозге, сопутствующих эпилептиформной активности различного типа, были весьма несовершенны, всерьёз можно рассматривать только модели последних двух–трёх десятилетий. На данный момент остался ряд существенных нерешённых вопросов:

- Для того, чтобы построить адекватную модель (математическую или радиофизическую) любой физиологической системы мозга, необходимо знать детали взаимодействия задействованных структур мозга из эксперимента.

К сожалению, данный вопрос, будучи неоднократно рассмотрен ранее [1–

4], не был решён на таком уровне точности и статистической значимости, чтобы можно было безусловно полагаться на эти результаты. Одна из наиболее значимых проблем — использование не совсем подходящих, слишком примитивных или недостаточно специализированных мер связанности, в том числе определение направления связанности методом сдвига реализаций друг относительно друга, что, как было показано, чревато серьёзными ошибками [5]. Ранее полученные результаты на экспериментальных данных [6] указали на необходимость построения специализированных математических моделей для тестирования методов и разработки новых принципов построения прогностических математических моделей для метода причинности по Грейндежру [7]. Решению вопроса о выборе методов исследования посвящена глава 1 данной работы, а непосредственно анализу экспериментальных данных с помощью прогностических моделей — главы 2 и 3 данной работы. В главе 4 с помощью простейших макромасштабных математических моделей воспроизведены основные типы динамики, возникающие при генерации эпилептиформной активности, и переходы от нормальной динамики к патологической, показаны ограничения таких моделей и, самое главное, возможности их использования для тестирования методов связанности.

- Для абсансной эпилепсии — наиболее изученной формы заболевания, классической стала модель нейронных масс [8] и её производные, например, ещё более упрощённая модель [9]. Эти модели, воспроизводят ряд основных характеристик пик-волновых разрядов, включая частоту, амплитуду колебаний, предлагая бифуркационные механизмы перехода между нормальным и эпилептическим поведением, в то же время слабо удовлетворяют целому ряду требований, которые к ним следовало бы применить. Во-первых, они описывают каждую задействованную в генерации эпилептиформной активности популяцию клеток как сосредоточенный элемент, а не сеть, что сильно ограничивает как достоверность описательных воз-

возможностей, так и возможность описания популяционной вариабельности наблюдаемых явлений. Во-вторых, эти и иные модели предлагают для перехода от нормальной к эпилептической активности и назад принцип переключения между аттракторами, что с одной стороны выглядит более правдоподобно, чем изменение параметра системы, но с другой стороны требует существенных дополнительных предположений, например, обязательность наличия внешнего входа, как в [8], или большую роль шума неясного происхождения, как в [9]. Устранение этих недостатков в парадигме использования моделей нейронных масс невозможно, для этого необходимо перейти к мезомасштабным моделям, где каждому типу нейронов соответствует ансамбль модельных клеток, число которых тем не менее много меньше реального числа нейронов. Так можно с одной стороны учесть распределённое взаимодействие нейронов разных групп друг с другом и внутри популяции, а с другой стороны провести расчёты за меньшее время. Построение таких мезомасштабных математических моделей описано в главе 5 данной работы.

- Хотя построенная математическая модель, более или менее адекватно описывающая измерения, может рассматриваться как окончательный этап в изучении явления, такая модель имеет ряд недостатков, которые можно хотя бы частично устранить, если перейти от моделей математических к моделям натурным. Во-первых, натурные модели будут гораздо точнее математических описывать процесс измерений, в том числе все сопутствующие ему сложности с шумами, конечным диапазоном АЦП, трендом среднего, конечным уровнем квантования и дискретизации во времени. Во-вторых, натурные модели дают возможность совершенно естественным образом смоделировать неидеальность и неидентичность компонентов модели. Конечно, самым совершенным видом моделей были бы модели, собранные из биологических нейронов, но прямой переход от математических моделей к биологическим — чрезвычайно сложный и рискованный подход. По-

этому в данной работе было решено пока удовольствоваться половинным шагом в данном направлении — переходом от математической модели к натурной радиофизической модели, состоящей из сделанных «в железе» нейронов. В настоящее время существует довольно много различных вариантов модельных радиофизических нейронов [10–13]. Но пока модели таламо-кортикальной и лимбической систем мозга из этих нейронов не были построены. Построению радиофизических моделей этих систем посвящены главы 6 и 7 данного исследования.

Таким образом, актуальность данной работы обусловлена вышеописанным уровнем исследований в области моделирования эпилепсии. Этим же объясняется построение работы из трёх частей: анализ экспериментальных данных с использованием причинности по Грейнджеру (для чего в свою очередь строятся специализированные прогностические модели сигналов); моделирование эпилепсии математическими моделями, в том числе их исследование методами теории колебаний; и, наконец, радиофизическая реализация этих моделей в натурном эксперименте.

Цель и задачи исследования. Цель данной работы — построение математических и натуральных радиофизических моделей абсансной и лимбической эпилепсии, воспроизводящих как наблюдаемые свойства сигналов локальных потенциалов мозга при переходе от нормальной динамики к эпилептиформной, так и изменения в связях между структурами мозга при этом переходе.

Для достижения этой цели решались следующие задачи.

1. Выбор адекватных методов диагностики направленной связанности между структурами мозга по сигналам их локальных потенциалов, основанных на построении эмпирических прогностических моделей, их адаптация к специфике данных, в том числе подбор параметров этих методов для обеспечения наилучшей чувствительности и специфичности.
2. Анализ многоканальных сигналов локальных потенциалов поля от раз-

личных отделов таламокортикальной системы мозга для определения динамики связанности между ними, сопутствующей возникновению, развитию и завершению пик-волновых разрядов, в том числе сопоставление и интеграция результатов, полученных из различных экспериментов.

3. Анализ взаимодействия различных отделов лимбической системы мозга и интегрированных с нею структур при лимбических разрядах по многоканальным сигналам локальных потенциалов мозга, в том числе определение стадий развития лимбических разрядов с точки зрения динамики связанности структур мозга.
4. Построение малоразмерных макромасштабных математических моделей абсансной и лимбической эпилепсии, воспроизводящих основные характеристики наблюдаемых сигналов локальных потенциалов мозга при переходе от нормальной к эпилептиформной активности и обратно.
5. Построение сетевых мезомасштабных математических моделей эпилептиформной активности большой размерности, способных воспроизвести не только спектральные и амплитудные изменения в сигналах мозга при переходе к патологической динамике, но и различные сценарии перехода между типами активности, распределение длительности эпилептических приступов, изменения в связанности, сопутствующие таким переходам; исследование масштабируемости моделей, устойчивости основных колебательных режимов к малым изменениям архитектуры связей.
6. Построение сетевых мезомасштабных радиофизических моделей пик-волновых разрядов, воспроизводящих основные свойства и механизмы активности ранее построенных математических моделей, исследование явлений и процессов в этих моделях, обусловленных неидентичностью и неидеальностью элементной базы, нестационарностью условий эксперимента, конечной точностью измерительной аппаратуры.
7. Построение радиофизических моделей эпилептического фокуса лимбической эпилепсии, в том числе разработка новых радиофизических моделей

нейронов и синапсов.

Научная новизна исследования.

1. В работе впервые произведена адаптация методов оценки направленной связанности на основе причинности по Грейнджеру и расчёта частной направленной когерентности к экспериментальным данным локальных потенциалов мозга. Эта адаптация включает выбор большого числа параметров методов на основе анализа временных масштабов экспериментальных сигналов и изучения динамики их феноменологических математических моделей. Она позволяет значимо повысить чувствительность и специфичность, сократить, иногда в несколько раз, требования к длине временных рядов. Таким образом работа открывает возможность исследования динамики взаимодействий в мозге с ранее недостижимым временным разрешением.
2. Полученные в работе результаты по организации связей в таламокортикальной и лимбической системах мозга являются новыми и уникальными как с точки зрения временного разрешения динамики процессов, так и с точки зрения числа задействованных структур мозга и повторения ряда оценок на основе данных из различных нейрофизиологических экспериментов. В частности, осуществлена ранее недостижимо ранняя (за 3 с до начала разряда) диагностика изменений в связанности, сопутствующих началу пик-волновых разрядов, а также детектировано наличие как минимум двух, заметно различных по структуре связей, стадий протекания лимбических эпилептических разрядов.
3. В работе впервые построены и исследованы мезомасштабные математические модели пик-волновых разрядов в таламокортикальной системе мозга. В литературе известны только мезомасштабные модели таламокортикальной системы, построенные только для моделирования переходов между

сном и бодрствованием, либо формальные модели «объявленные» таковы, но далёкие от физиологически обоснованных, в которых, например, все нейроны моделировались фазовыми осцилляторами, что очень ограничивает возможности: ни рост амплитуды или изменение формы колебаний, ни различие между возбуждающими и тормозящими взаимодействиями, ни специфика организации таламокортикальной сети (разрешённые и запрещённые физиологически типы связей) не могли быть учтены. Для построенных мезомасштабных моделей впервые проведён целый цикл исследований, в том числе:

- построение различных по размеру моделей эпилептической подсети (проверка масштабируемости модели), в том числе малых, редуцированных моделей, их частичный бифуркационный анализ;
 - построение класса моделей, различающихся конкретными матрицами связей и демонстрирующих различия в выраженности эпилептиформной активности;
 - реализация в одной модели нескольких различных известных из литературы сценариев запуска и прекращения воздействия, включая моделирование лечебного электрофизиологического воздействия;
 - тестирование построенных моделей методами анализа связанности, ранее применявшимися к экспериментальным данным.
4. В работе впервые разработаны ряд принципов генерации основного ритма лимбической эпилепсии, предложена схема генератора ритма с перестраиваемой частотой и запаздыванием в связях.
 5. В работе впервые выполнено натурное радиофизическое моделирование генерации пик-волновых разрядов с помощью экспериментальной схемы, также созданной впервые на основе ранее полученных в математических моделях результатов. В этой схеме проведён частичный бифуркационный

анализ, впервые в натурном эксперименте обнаружены и исследованы длинные, квазирегулярные переходные процессы, имеющие ряд свойств, присущих экспериментально наблюдаемым пик-волновым разрядам. Существование таких длинных переходных процессов ранее считалось многими исследователями маловероятным в силу предположения об их структурной неустойчивости и поэтому, трудности наблюдения в эксперименте. Это предположение было опровергнуто в данной работе.

6. В работе впервые собрана и исследована натурная схема генератора ритма лимбической эпилепсии в виде кольца однонаправлено связанных нейронов. Для его реализации создана оригинальная, ранее неизвестная аналоговая схема синапса, реализующего запаздывание при распространении сигнала через реальный химический синапс. Показано, что в собранной схеме реализуются те же режимы генерации, что и в математической модели.

Объект исследования. Первичный объект исследования в данной работе — временные ряды локальных потенциалов мозга. Однако первые же результаты показали, что важнейшим этапом в их обработке является исследование математических прогностических моделей, построенных по этим временным рядам, на предмет чувствительности, специфичности, адекватности экспериментальным данным. Таким образом, предметом исследования выступают:

- 1) эмпирические математические модели, предназначенные для исследования связанности методом причинности по Грейнджеру (модели, полученные в результате решения обратной задачи, — реконструированные по временным рядам);
- 2) макромасштабные математические феноменологические модели, воспроизводящие определённые характеристики экспериментальных сигналов мозга в разных режимах и переключения между этими режимами;

- 3) мезомасштабные математические модели эпилептиформной активности, построенные из физиологических принципов;
- 4) радиофизические модели, построенные как натурные сети радиофизических нейронов, в согласии с принципами построения математических моделей эпилепсии.

Методы исследования.

1. Базовые методы нелинейной динамики. Построение фазовых портретов в различных проекциях, бифуркационных диаграмм, карт динамических режимов, расчёт старшего ляпуновского показателя.
2. Статистический анализ данных. Построение гистограмм длительностей исследуемых временных эпох. Применение критериев Шварца и Акаике для построения оптимального вектора состояния. Критерий Фишера, тест χ^2 -квадрат, t-тест Стьюдента для сопоставления средних значений. Тест Манна-Уитни для сопоставления распределений. Использование суррогатных временных рядов для определения значимости оценок связанности.
3. Численные методы. Для численного решения дифференциальных уравнений использовались метод Эйлера, метод Эйлера-Маруямы, явный и неявный методы Рунге–Кутты 4-го порядка, метод Адамса. Для аппроксимации вектора состояния при построении прогностической модели использовался метод наименьших квадратов. Методы численного дифференцирования и интегрирования.
4. Спектральный анализ данных. Для стационарных временных рядов: построение амплитудных спектров, для нестационарных временных рядов: спектрограмм. Построение взаимных спектров и функции когерентности.
5. Методы анализа связанности. Для определения разных типов взаимодействия были использованы следующие методы. Линейное ненаправленное взаимодействие — кросскорреляционная функция; линейное направленное частотноразрешённое взаимодействие — частная направленная когерент-

ность; нелинейное ненаправленное взаимодействие — функция взаимной информации, коэффициент фазовой синхронизации; нелинейное направленное взаимодействие — энтропия переноса, нелинейная причинность по Грейнджеру, в частности разработанный автором адаптированный метод причинности по Грейнджеру [6].

6. Для решения обратной задачи. Реконструкция вектора состояния методом временных задержек [14], в том числе с неравномерным вложением [15], методом дифференцирования [16] и интегрирования как в [17]. Аппроксимация внешнего неизвестного периодического воздействия тригонометрическими полиномами [18].
7. Для решения прямой задачи (математическое моделирование из первых принципов) — использование мезомасштабных моделей, когда один узел сети моделирует большое число близких в пространстве или по параметрам элементов.
8. Радиотехническое моделирование. В том числе использование различных систем проектирования схем (эмуляторов): Multisim, LTSpice, ngSPICE и иных для первоначальной разработки макета. Использование аналоговых моделей нейронов и синапсов, в которых нелинейные функции аппроксимировались с помощью каскадов умножителей на операционных усилителях или с помощью диодных схем [19; 20]. Использование фильтров Бесселя и их каскадов для моделирования запаздывания в связях в нейронах.

Теоретическая и практическая значимость исследования. В работе проиллюстрирована принципиальная важность использования всех основных достижений нелинейной динамики при анализе сигналов: только применение нелинейных, специализированных моделей с неравномерным вложением дало возможность добиться качественно новых, статистически значимых, стабильных и согласованных с экспериментом результатов. Таким образом, на примере

практически важной задачи было показано, что достигнутый за последние десятилетия прогресс в разработке подходов к эмпирическому моделированию не является «результатами в себе», а действительно при должном мастерстве исследователя и учёте специфики объекта исследования можно качественно улучшить понимание наблюдаемых явлений при том же уровне измерительной техники.

Построенные в работе макромасштабные модели эпилептиформной активности показали свою высокую полезность для тестирования алгоритмов оценки связанности в сложных случаях, когда аналогичные изменения амплитуды и спектра сигнала могут быть обусловлены различными причинами или когда изменения взаимодействия в течение длительного времени не проявляются в динамике.

Полученные в работе результаты по воспроизведению длинных переходных процессов в радиофизическом эксперименте имеют огромное фундаментальное значение, поскольку показывают грубость такого типа динамики в системах реального мира и, значит, доказывают перспективность использования описания в виде переходных процессов для многих колебательных процессов, которые ранее рассматривались как колебания на аттракторе, возмущённые шумом.

Разработанные в рамках радиофизического моделирования модели отдельных нейронов могут быть использованы как для построения систем искусственного интеллекта и принятия решений, так и для нейропротезирования.

Построенный в рамках работы над радиофизическим моделированием фокальной подсети лимбической эпилепсии генератор периодических колебаний импульсных, перестраиваемый по частоте, может быть полезен как источник сигналов в различных радиофизических приложениях.

Достоверность полученных результатов. Достоверность выводов о направлении и временной динамике связанности отделов мозга, полученных в работе, основана на: во-первых, использовании различных методов статистиче-

ской оценки, включая как статистические критерии, так и использование суррогатных данных и введение поправок на множественное тестирование, во-вторых, апробацией подходов на модельных данных, имеющих аналогичные форму, амплитуду и спектральный состав.

Адекватность мезомасштабных математических моделей эпилептиформной активности и достоверность воспроизведения ими наблюдаемой динамики основана на сопоставлении не только амплитудных и спектральных характеристик модельных и экспериментальных сигналов, но и на результатах анализа связанности по модельным данным, которые с использованием тех же эмпирических моделей воспроизводят оценки, полученные в эксперименте.

Достоверность результатов радиофизического эксперимента обоснована их соответствием теоретически ожидаемым рассчитанным в математическом моделировании значениям и повторяемостью в различных экспериментах.

Апробация результатов исследования. Основные результаты диссертации докладывались на следующих конференциях:

- “Saratov Fall Meeting” (Saratov, 2016, 2020, 2021, 2022),
- “Dynamics of Complex Networks and their Application” (Saratov, 2017, 2018; Innopolis, 2020, Kaliningrad, 2021, 2022),
- “Actual Problems of Electron Devices Engineering” (Saratov, 2020),
- “Nanoparticles, nanostructured coatings and microcontainers: technology, properties, applications” (Saratov, 2015),
- “Neuroscience for Medicine and Psychology” (Sudak, 2018, 2020, 2022),
- «Современная нейробиология: достижения, закономерности, проблемы, инновации, технологии» (Уфа, 2015),
- «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине» (Саратов, 2015, 2019, 2020, 2021),
- «Современные проблемы биофизики, генетики, электроники и приборостроения» (Саратов, 2015, 2018),

- «Нелинейные волны» (Нижний Новгород, 2016, 2020),
- «Актуальные вопросы фундаментальной и экспериментальной биологии» (Уфа, 2016),
- «Наноэлектроника, нанофотоника и нелинейная физика» (Саратов, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021),
- «ХАОС» (Саратов, 2016, 2019),
- «Молекулярная биотехнология» (Уфа, 2017),
- «Информационные технологии и технологии коммуникации: современные достижения» (Астрахань, 2018, 2020),
- «Информационные технологии и технические средства управления» (Астрахань, 2021, 2022),
- Съезд биофизиков России (Сочи 2019, Краснодар 2023),
- «Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях» (Нижний Новгород, 2019, 2021),
- «Нелинейные дни в Саратове для молодых» (Саратов, 2021, 2023),
- «Математические методы в технологиях и технике» (Ярославль 2022),
- «Нейроинформатика» (Долгопрудный, 2022),
- «Современная нейробиология: фундаментальные исследования и практические аспекты» (Уфа, 2022).

Гранты научных фондов. Исследования, вошедшие в данную диссертационную работу, были поддержаны следующими научными фондами:

- Российский научный фонд, проекты №14-12-00291 (исполнитель), №19-12-00201 (исполнитель), №19-72-10030 (основной исполнитель), №21-72-00015 (руководитель).
- Российский фонд фундаментальных исследований, проекты №13-02-00227 (исполнитель), №14-02-00492 (исполнитель), №16-34-00203 (исполнитель), №17-02-00307 (исполнитель), №19-02-00071 (исполнитель).
- Грант Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных

школ РФ, НШ-1726.2014.4 (исполнитель).

- Стипендия Президента РФ молодым учёным и аспирантам СП-3605.2018.4 (руководитель).

Публикации по теме исследования. Результаты диссертации опубликованы в 1 монографии, 23 статьях в рецензируемых журналах из списка ВАК, все из которых индексируются в базах данных Web of Science и/или Scopus (6 статей в журналах из группы Q1, 4 статьи — из группы Q2, 9 статей — из группы Q3 и 4 статьи — из группы Q4), 11 статьях в сборниках трудов конференций, индексируемых Web of Science и/или Scopus; также в ходе работы над диссертацией получены 6 свидетельств о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Личный вклад автора. Все излагаемые и защищаемые положения и результаты работы получены непосредственно автором либо под её руководством. Автор принимала участие в написании всех статей по теме диссертации и постановке задачи всех исследований. Автором диссертации были разработаны алгоритмы программ для реализации предложенных в диссертации подходов и методик, получены свидетельства об официальной регистрации программ для ЭВМ: «Программа для математического моделирования эпилептиформной активности мозга с помощью биофизических осцилляторов» №2018661380, «Программа для расчёта функция взаимной информации по временным рядам методом ближайших соседей» №2019612411, «Программа для оценки связанности систем по их временным рядам с помощью энтропии переноса» №2019612589, «Программа, реализующая метод частной направленной когерентности, для оценки направленного взаимодействия в ансамблях колебательных систем» №2019612732, «Программа для расчёта старшего ляпуновского показателя по временному ряду с использованием вычислительных возможностей видеоускорителя» №2020614595, «Генерация эпилептиформной активности ансамблем иерархически связанных нейроосцилляторов» №2020612206.

Работы, посвящённые обработке экспериментальных биологических данных, были выполнены совместно с зарубежными и российскими коллегами-физиологами: Ж. ван Луйтелааром, К. ван Рейн, А. Люттйоханн, М. Перескисом, М. Шмык, Г.Д. Кузнецовой, Л.В. Виноградовой, Е.Ю. Ситниковой. Физиологами были предоставлены экспериментальные данные и сделана физиологическая интерпретация результатов математической обработки, полученных непосредственно автором, в том числе с помощью программных комплексов, написанных автором, на которые были получены свидетельства об официальной регистрации. Работы, посвящённые разработке методов обработки данных, прямому математическому и радиофизическому моделированию, были выполнены совместно с учениками автора: Т.М. Медведевой, А.А. Грищенко, А.Ю. Долининой, Н.М. Егоровым. Кроме них вклад в работу в части консультирования по проведению радиофизического эксперимента внёс профессор В.И. Пономаренко.

Положения, выносимые на защиту:

1. Изменения силы и направления связанности между долями коры больших полушарий (лобной, височной, затылочной) и ядрами таламуса (ретикулярным, вентропостериальным медиальным, передним, задним) приводят к запуску пик-волновых разрядов — инициации приступа абсансной эпилепсии; содействуют поддержанию разряда, увеличивая его длительность; различные части таламокортикальной системы вовлекаются в синхронную эпилептиформную активность неодновременно; непосредственно после начала разряда наблюдается падение связанности между всеми исследованными парами отведений, затем имеет место однонаправленное увеличение воздействия со стороны ретикулярного ядра таламуса на соматосенсорную кору; процессы в связанности, ответственные за завершение разряда, не обнаруживаются.
2. Спектральный анализ и анализ связанности сигналов локальных потен-

циалов мозга при приступах лимбической эпилепсии (лимбических разрядах) выявляет как минимум две стадии, первая из которых характеризуется падением связанности в лимбической и таламокортикальной системах мозга и относительно высокой основной частотой (15 Гц и выше) колебаний, а вторая — частичным восстановлением связанности и относительно низкой (порядка 2 Гц) основной частотой с большим числом высших гармоник в спектре.

3. Макромасштабные модели эпилептиформной активности, где каждая структура мозга или тип клеток представлены одним или несколькими дифференциальными уравнениями, позволяют адаптировать методы выявления связанности (задать их параметры: размерность вектора состояния, тип и количество нелинейных функций, дальность прогноза) для их дальнейшего применения к обработке экспериментальных данных, но не способны воспроизвести механизмы генерации эпилептиформной активности.
4. Представление пик-волновых разрядов (основное энцефалографическое проявление абсансной эпилепсии) как длинных переходных процессов вблизи точки седлоузловой бифуркации цикла (но не как движения на аттракторе), позволяет непротиворечивым образом учесть в математической модели совокупность научных фактов, полученных как на основе обработки экспериментальных данных, включая анализ связанности между областями мозга, так и путём феноменологического моделирования таламокортикальной системы мозга.
5. Радиофизическое моделирование с использованием собранных на твердотельных элементах модельных нейронов подтверждает структурную устойчивость (невырожденность) специфических динамических режимов (длительных квазирегулярных переходных процессов) в сетях нейроосцилляторов, моделирующих пик-волновые разряды в таламокортикальной системе мозга, в том числе устойчивость к неидентичности параметров эле-

ментов сети, неидеальности реализации нелинейных функций и функций связи, тепловым изменениям параметров во время эксперимента и изменениям в матрице связей от ансамбля к ансамблю.

6. При изменении числа элементов (модельных радиофизических генераторов-нейронов) в ансамбле и параметров запаздывания в связях между ними удаётся воспроизвести как ступенчатое, так и плавное изменение основной частоты колебаний, наблюдаемое на временных рядах локальных потенциалов мозга при лимбических эпилептических разрядах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 7 глав, заключения и библиографии. Общий объем диссертации составляет 318 страниц. Библиография включает 252 наименования цитируемой литературы и 41 научную публикацию по теме диссертации.

Глава 1

Методы анализа связанности между компонентами сложных систем на основе построения эмпирических моделей

1.1. Введение

Задача исследования связанности между компонентами сложных систем по записям их колебаний (временным рядам) в настоящее время актуальна в применении к самым различным областям знания: теории передачи информации, нейрофизиологии, кардиологии, климатологии, эконометрике, строительству и др.

Есть два основных подхода к решению этой задачи. Первый основывается на использовании различных мер похожести сигналов и для установления причинности полагается на то, при каком временном сдвиге эта степень похожести достигает своего максимума. Если максимальное значение достигается при сдвиге сигнала системы Y в прошлое по отношению к сигналу системы X , то считается, что Y влияет на X , иначе — наоборот. Если сдвиг нулевой, полагают, что влияние двунаправленное. В качестве мер сходства используются самые различные характеристики:

- взаимная корреляционная функция;
- различные нелинейные коэффициенты корреляции (обобщения предыдущей меры), например, описанные в [21];
- функция взаимной информации (один из современных подходов к расчёту этой меры можно найти в [22], в том числе предложен быстрый, численно более эффективный алгоритм реализации для случая двух рядов [23]);

– коэффициент фазовой синхронизации (когерентности) [24; 25].

Основной недостаток этой идеи состоит в том, что принципиально невозможно различить случаи двунаправленного и однонаправленного воздействия, даже мгновенного. Если при таком воздействии есть задержка в канале связи, ситуация ещё усложняется. Кроме того, часто сдвиг во времени не соответствует истинному направлению связи из-за того, что обусловлен индивидуальными параметрами подсистем, как это было показано в [5] для случая коэффициента фазовой синхронизации.

Второй подход был впервые сформулирован Винером [26] и затем формализован Грейнджером [27]. Его идея состоит в том, что если прошлое ведущей системы влияет на динамику ведомой в настоящем, то учёт сигнала ведущей системы при прогнозе сигнала ведомой должен вести к уменьшению неопределённости. Если этот подход реализуется путём построения авторегрессионных моделей, он называется *методом причинности по Грейнджеру* [27]. Если речь идёт о статистических предсказательных моделях (уменьшении энтропии как меры неопределённости), этот подход называется *энтропия переноса* [28]. Ещё один известный метод также опирается на линейные авторегрессионные модели, коэффициенты которых интерпретируются в частотной области, он называется *частная направленная когерентность* [29]. Если рассматриваются фазовые системы (амплитуда колебаний не имеет значения), можно использовать специализированные индексы, полученные в [30] и улучшенные в [31] (этот метод получил название *моделирование фазовой динамики*). В ряде простейших случаев, например, для коррелированных нормальных шумов, часть этих подходов полностью взаимозаменяемы [32], но в более общем случае связь между построенными этими методами мерами неочевидна.

1.2. Адаптация метода причинности по Грейнджеру к экспериментальным данным

1.2.1. Методика

Первоначально метод причинности по Грейнджеру был основан на построении по наблюдаемым временным рядам только линейных регрессионных эмпирических прогностических моделей. Впоследствии был предложен целый ряд нелинейных обобщений: с использованием полиномиальных [33; 34], радиальных [35] и ядерных [36] базисных функций. Основным преимуществом метода причинности по Грейнджеру по сравнению с другими, перечисленными выше подходами является более низкая требовательность к объёму экспериментальных данных — длине ряда и частоте выборки (хотя слишком малая частота выборки может привести к ложным выводам [37]). Это объясняется тем, что для расчёта энтропии переноса нужно оценивать как минимум трёхмерные распределения, что предъявляет высокие требования к числу «точек» — отсчётов данных N во временном ряде, в идеале $N = 10^6$ или более, а для расчёта фазовых мер нужно иметь длинный ряд в смысле большого числа характерных колебаний (если можно ввести фазу, значит, есть основной временной масштаб T), лучше всего $100T$ или более. Но при работе с климатическими, нейрофизиологическими или экономическими данными такой объём выборки редко бывает доступен, либо сигналы являются сильно нестационарными и потому использование длинных временных рядов неправомерно (система связей может меняться за время наблюдения несколько раз).

Итак, идея метода причинности по Грейнджеру заключается в том, что если система Y воздействует на систему X , то значения временного ряда $\{y_n\}_{n=1}^N$ системы Y , являются причиной изменений временного ряда $\{x_n\}_{n=1}^N$ системы X . Следовательно, учёт данных от системы Y должен помочь в предсказании будущих значений временного ряда $\{x_n\}_{n=1}^N$. На первом этапе строится собственная

модель (1.1), предсказывающая следующее значение во временном ряде $\{x_n\}_{n=1}^N$ по D_s предыдущим:

$$x_{n+\tau} = f(x_n, x_{n-l}, \dots, x_{n-(D_s-1)l}, \mathbf{c}_s) + \xi_{n,s}, \quad (1.1)$$

где f — аппроксимирующая функция, τ — дальность прогноза, l — лаг модели, D_s — собственная размерность модели, \mathbf{c}_s — неизвестные коэффициенты, а $\xi_{n,s}$ — остатки. Коэффициенты \mathbf{c}_s оцениваются на основе одного из распространённых статистических критериев, чаще всего — методом наименьших квадратов, среднеквадратичная ошибка прогноза ε_s^2 равна дисперсии остатков $\{\xi_{n,s}\}_{n=1}^N$.

Следующим шагом строится совместная модель (1.2), использующая для предсказания $\{x_n\}_{n=1}^N$ дополнительно D_a значений из ряда $\{y_n\}_{n=1}^N$:

$$x_{n+\tau} = g(x_n, x_{n-l}, \dots, x_{n-(D_s-1)l}, y_n, y_{n-l}, \dots, y_{n-(D_a-1)l}, \mathbf{c}_j) + \xi_{n,j}, \quad (1.2)$$

где D_a — размерность добавки, \mathbf{c}_j — коэффициенты совместной модели, f и g — полиномы общего вида степени P . Ошибка прогноза модели (1.2) ε_j^2 равна дисперсии остатков $\{\xi_{n,j}\}_{n=1}^N$.

Случай $\varepsilon_j^2 < \varepsilon_s^2$ (рис. 1.1) показывает, что данные из ряда системы Y могли предсказать поведение системы X . В таком случае говорят, что система Y действует на систему X по Грейнджеру. В качестве количественной меры воздействия используется величина PI — улучшение прогноза, определяемое по формуле (1.3):

$$PI = 1 - \frac{\varepsilon_j^2}{\varepsilon_s^2}. \quad (1.3)$$

Часто удобно оперировать прогностическими моделями, исключая остатки. В таком случае формулы (1.1) и (1.2) можно переписать следующим образом:

$$x'_{n+\tau} = f(x_n, x_{n-l}, \dots, x_{n-(D_s-1)l}, \mathbf{c}_s), \quad (1.4)$$

$$x''_{n+\tau} = g(x_n, x_{n-l}, \dots, x_{n-(D_s-1)l}, y_n, y_{n-l}, \dots, y_{n-(D_a-1)l}, \mathbf{c}_j), \quad (1.5)$$

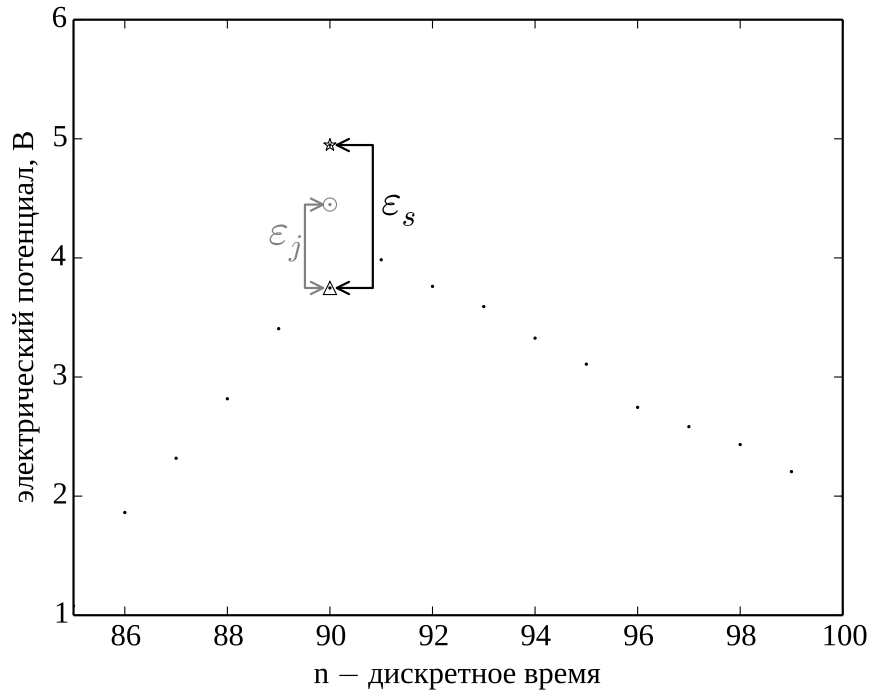


Рис. 1.1. Соотношение ошибок прогноза, полученных с помощью индивидуальной модели (ε_j) и совместной модели (ε_s) при оценке влияния процесса Y на процесс X . Экспериментальные данные показаны точками, значение, которое необходимо предсказать $x_{n+\tau}$ — треугольником; значение, предсказанное индивидуальной моделью $x'_{n+\tau}$ — звёздочкой; значение, предсказанное совместной моделью $x''_{n+\tau}$ — окружностью.

где x'_n и x''_n суть предсказанные с помощью соответственно индивидуальной и совместной моделей значения, соответствующие истинному (измеренному) значению x_n . В таких обозначениях $\xi_{n,s} = x_n - x'_n$ и $\xi_{n,j} = x_n - x''_n$.

По рассмотрении описанного выше подхода остаётся открытым вопрос влияния вида предсказательной модели на оценку причинно-следственных связей методом причинности по Грейнджеру, в частности, выбора функций f и g , размерностей D_s и D_a , временного лага l и дальности прогноза τ . Ответ на него целесообразно искать, используя в качестве объектов эталонные связанные уравнения, так как модели реальных систем, как правило, не единственны, несовершенны и вопрос их адекватности требует доказательств. При таком выборе объекта нам известна его структура, включая наличие и характер связей, что позволяет проверить правильность оценок, полученных методом причинно-

сти по Грейнджеру.

1.2.2. Переменный во времени метод причинности по Грейнджеру

Среди всех методов оценки направленной связанности таких, как частная направленная когерентность [29], энтропия переноса [28] и методы, основанные на фазовой динамике [30; 31], метод причинности по Грейнджеру [27] кажется наиболее подходящим для анализа нестационарных данных, поскольку этот параметрический метод имеет наименьшие требования к объёму экспериментальных данных среди всех перечисленных. Именно поэтому оказывается возможным с его помощью анализировать экспериментальные временные ряды в скользящем окне, как это было предложено в работе [38]. В [A1] была протестирована способность метода причинности по Грейнджеру обнаруживать значительные изменения в связанности, происходящие путём сравнительно быстрого относительно основных временных масштабов колебаний изменения коэффициента связи и приводящие к видимой смене режима поведения.

В [A1] тестирование проводилось на несвязанных, однонаправленно и двунанправленно связанных однотипных и разнотипных осцилляторах, при высоком и низком коэффициенте фазовой синхронизации. В итоге удалось показать ряд достоинств и недостатков переменной во времени адаптированной причинности по Грейнджеру.

В большинстве рассмотренных случаев в начале и конце разряда (быстрый переходной процесс между фоновым и эпилептическим состояниями) на зависимости $PI(t)$ появляется резкий пик. Этот эффект вызван конечностью длины временного окна, в котором построена модель, что можно видеть из рис. 1.2. На этом рисунке зависимости $PI(t)$ построены для различных длин окна: для длины 0.5 с — чёрною сплошною линией, для длины окна 1 с — серую сплошною линией и для длины окна 2 с — чёрною прерывистою. Рис. 1.2 показывает, что чем шире скользящее временное окно, тем шире и пик, сопровождающий начало и конец второй фазы.

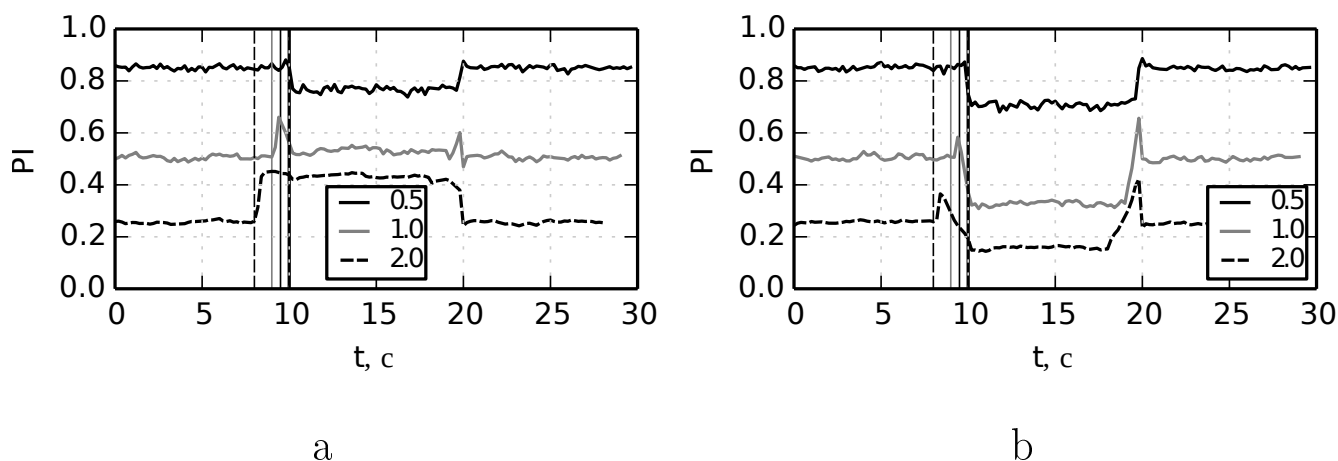


Рис. 1.2. $PI(t)$ для различных длин скользящего временного окна: сплошная чёрная линия соответствует окну длиной 0.5 с (4 колебания), сплошная серая — окну длиной 1 с (8 колебаний) и прерывистая чёрная — 2 с (16 колебаний). Вертикальные линии показывают момент изменения оператора эволюции из-за усиления связи и длины скользящего окна. Результаты получены для однонаправленно связанных осцилляторов: а — при определении связи в верную сторону, б — в ложную.

1.2.3. Модифицированный метод причинности по Грейнджеру

В [39] была решена задача построения компактной математической модели различных фрагментов электроэнцефалограммы во время абсансного эпилептического разряда. Было показано, что модель, учитывающая структуру сигнала, может быть получена при использовании неравномерного вложения. При этом размерность, степень нелинейности и лаги выбирались на основе объективного численного критерия Шварца [40] — минимумом функции (1.6):

$$S = N \ln(\varepsilon_s^2) + Z \ln(N). \quad (1.6)$$

При использовании обычной адаптированной модели вида (1.4) функция (1.6) либо вообще не имела чёткого минимума, либо для некоторых записей он достигался при очень большом числе параметров Z . Подробный анализ подобранных значений D_s и l показывал, что для всех отведений наилучшая модель при одинаковом числе коэффициентов Z — та, для которой размерность больше, а порядок полинома меньше. Также было показано, что сочетание размерности D_s и лага l оказывается таким, чтобы среди точек, по которым де-

лаем прогноз, оказалась точка, лежащая через период от предсказываемой: $T \approx k \cdot D_s \cdot l + \tau$. Это навело нас на мысль, что такие сложные модели получаются, чтобы захватить эту одну точку через период. Таким образом, возникла гипотеза, что для лучшей аппроксимации необходимо использовать модель, составленную из двух компонент: нелинейной, созданной по точкам, лежащим рядом с предсказываемой, и линейной, составленной по точкам, отстоящим от предсказываемой на характерный период.

Учёт точки, лежащей на расстоянии порядка характерного периода, при сохранении небольшой размерности системы возможен, если воспользоваться идеей неравномерного вложения [41] и в дополнение к точкам, выбранным с лагом l , ввести в вектор состояния одну точку на расстоянии l_T . Для простоты при учёте этой дополнительной точки было решено ограничиться рассмотрением только линейного слагаемого. Таким образом, в модель (1.4) добавится всего один дополнительный коэффициент c_{Z_s+1} :

$$x'_{n+\tau} = \sum_{k=0}^P \sum_{q=1}^{C_{D_s+k}^k} c_i^s \prod_{m=1}^{D_s} x_{n-(m-1)l}^{w_{k,m}^s} + c_{Z_s+1} x_{n-l_T}. \quad (1.7)$$

Такую модель далее именуется модифицированной. При её использовании удалось добиться существенного уменьшения числа коэффициентов, а на зависимости $S(Z)$ появился чёткий минимум, чего не было для немодифицированной модели. По критерию Шварца значение τ действительно соответствовало условию $T = (D_s - 1)l + \tau + l_T$, что подтверждает выдвинутую гипотезу. Важно, что данный результат был достигнут для всех использованных реализаций, несмотря на то, что величина S была различна для разных временных рядов.

В результате была показана возможность реконструкции по экспериментальному временному ряду адекватной и при этом компактной математической модели, описывающей динамику электроэнцефалограммы во время эпилептического разряда. Модель хорошо отражает специфику сигнала: описывает все основные временные масштабы, для чего было использовано неравномерное вло-

жение, что согласуется с выводами ряда работ о необходимости учёта специфики сигнала при построении эмпирической модели и пользы неравномерного вложения [15; 42]. Модель учитывала нелинейные свойства сигнала, причём только для тех отведений, для которых они должны быть существенны из физиологических соображений.

1.3. Адаптация метода частной направленной когерентности к экспериментальным данным

В данном разделе исследуются новые возможности и ограничения метода частной направленной когерентности, предложенного в [29]. Это частотно разрешённый подход к описанию взаимосвязей (направления информационного потока) между многомерными временными рядами, основанный на декомпозиции многомерных частных когерентностей, вычисленных по многомерным авторегрессионным моделям. Метод был введён в 1999 году группой Луиса Баккала [43] первоначально для двух сигналов и расширен на множество сигналов двумя годами позже [29]. Было заявлено, что *PDC* показывает прямое влияние одной подсистемы на другую, не показывая косвенных связей [44]. Метод основан на построении линейных прогностических моделей, неизвестные коэффициенты которых оцениваются методом наименьших квадратов (на практике в большинстве случаев к нему же сводятся оценки, сделанные методом максимального правдоподобия [45]). Затем коэффициенты, зависящие от времени, преобразуются в коэффициенты, зависящие от частоты. Поскольку сами модели, как и Фурье преобразование, линейны, работоспособность подхода для сигналов нелинейных систем неочевидна.

Хотя данная мера не столь популярна, как, например, причинность по Грейнджеру [27], что может быть обусловлено относительной сложностью процедуры расчёта и интерпретации результатов, она имеет два несомненных преимущества и используется рядом учёных из различных научных коллективов

[46—49]. Во-первых, *PDC* позволяет при оценке связанности получить разрешение результатов по частоте (альтернативным подходом являются различные вариации частотно разрешённого метода причинности по Грейнджеру), во-вторых, в модель изначально закладывается возможная зависимость каждого из исследуемых сигналов от всех прочих, что подразумевает разделение прямых и опосредованных взаимодействий по построению методики. В случае метода причинности по Грейнджеру для этого используют различные варианты условной причинности [33; 50].

К настоящему времени появились несколько модификаций данного метода (см., например, [44; 46]), позволяющие повысить эффективность метода для определённого типа сигналов, однако в данной работе рассмотрена оригинальная методика, предложенная в [29]. Основные модификации, сделанные в работах [44; 46], касаются нормировок меры для того, чтобы иметь возможность сравнивать друг с другом абсолютные значения *PDC*, полученные по сигналам, имеющим различную амплитуду. Однако в случае, если необходимо сделать вывод о наличии или отсутствии связанности (а не о силе воздействия), опирающийся на статистическое тестирование с помощью суррогатных временных рядов, предложенные в [44; 46] изменения амплитуды сигнала и связанные с ними изменения меры не должны из общих соображений играть существенной роли.

В сравнительно недавних работах *PDC* была применена к результатам магниторезонансной томографии (МРТ) [51], сигналам сердечно-сосудистой системы [48], и хорошо показала себя в этих исследованиях. Полученные в этих работах результаты были не только правдоподобны (не противоречили ранее проведённым исследованиям других учёных), но и содержали ряд новых результатов, лучше объясняющих наблюдаемые данные.

Несмотря на большое число тестирований изложенного в [29] подхода на различных модельных примерах [52], вопрос о том, насколько метод способен выявлять связанность в нелинейных системах по сравнительно коротким вре-

менным рядам (от 80 характерных периодов колебаний) остаётся открытым. Кроме этого, непонятно, как метод будет реагировать на нелинейную связь и/или параметрическую связь между подсистемами.

В рамках данного исследования ставилась цель определить, будет ли частная направленная когерентность правильно определять направленное взаимодействие нелинейных по природе систем и выявлять нелинейную связь, а также проверить зависимость результатов оценки связанности от параметров метода и данных: длины реализации, частоты дискретизации, размерности модели и от архитектуры связей в системах.

1.3.1. Методика

Метод заключается в следующем: для начала представим сигнал в виде (1.8):

$$\begin{bmatrix} x_1(n) \\ \dots \\ x_N(n) \end{bmatrix} = \sum_{r=1}^p A_r \begin{bmatrix} x_1(n-r) \\ \dots \\ x_N(n-r) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} w_1(n) \\ \dots \\ w_N(n) \end{bmatrix}, \quad (1.8)$$

где $\{\mathbf{x}_n\}_{n=1}^N$ — исходный векторный временной ряд, состоящий из N скалярных рядов, полученных от N осцилляторов, возможная связанность между которыми исследуется, и измеренный с шагом выборки Δt , p — число предыдущих моментов времени (размерность модели), учтённых в модели и, как следствие, число матриц A_r , A_r — матрицы коэффициентов авторегрессионных моделей, состоящие из значений $a_{i,j}(r)$, оцениваемых в типичном случае методом наименьших квадратов, r — сдвиг во времени. Элементы матрицы A_r отражают линейное влияние сдвинутого во времени на $r\Delta t$ j -го ряда на i -ый ряд в текущий момент времени n , где i, j — номера исследуемых осцилляторов (подсистем).

Следует отметить, что авторегрессионные модели, содержащие коэффициенты $a_{i,j}(r)$, на практике часто удобнее строить не в форме (1.8), а в форме

(1.9).

$$x_i(n) = \sum_{r=1}^p \sum_{j=p+1}^N a_{i,j}(r)x_j(n-r) + w_i(n). \quad (1.9)$$

Уравнение (1.9) даёт возможность оценить i -тые строки всех матриц A_r сразу. Чтобы получить все матрицы A_r целиком, реконструкцию моделей (1.9) нужно провести для всех компонентов сигнала $i = 1, \dots, N$.

Чтобы получить искомую меру, с помощью Z -преобразования перейдём из временной области в частотную, получив вместо набора матриц A_r одну матрицу $A(f)$, зависящую от частоты. Для этого воспользуемся формулой (1.10):

$$A(f) = \sum_{r=1}^p A_r z^{-r} \Big|_{z=e^{-i2\pi f}}. \quad (1.10)$$

Далее удобнее работать с матрицей $\bar{A}(f)$, получаемой из матрицы $A(f)$ по формуле (1.11):

$$\bar{A}(f) = E - A(f), \quad (1.11)$$

где E — единичная матрица.

Используя введённые обозначения, можно рассчитать частную направленную когерентность PDC следующим образом:

$$PDC_{ij}(f) = \frac{\bar{a}_{i,j}(f)}{\sqrt{\bar{\mathbf{a}}_j^{H^*}(f) \Sigma^{-1} \bar{\mathbf{a}}_j(f)}} \quad (1.12)$$

где f — частота, H^* — операция эрмитова сопряжения (взятие комплексного сопряжения элементов плюс транспонирование), $\bar{a}_{i,j}(f)$ являются элементами матрицы $\bar{A}(f)$ (скалярные значения, т. е. просто числа), $\bar{\mathbf{a}}_j$ — столбцы матрицы $\bar{A}(f)$ (векторы, или в терминах программирования — одномерные массивы).

В классическом методе частной направленной когерентности фактически есть один изменяющийся параметр: количество анализируемых предыдущих значений p . Этот параметр ещё можно назвать размерностью модели. Также есть ещё три параметра анализируемых тестовых временных рядов: частота дискретизации, длина анализируемого участка и архитектура связей.

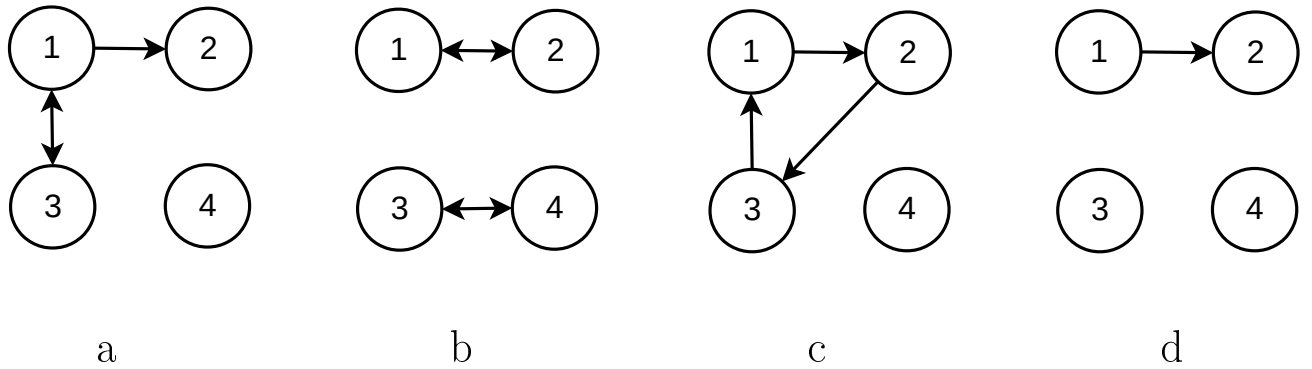


Рис. 1.3. Архитектура связей: а — первый осциллятор воздействует на второй, первый и третий взаимно влияют друг на друга, четвёртый осциллятор колеблется изолированно; б — две пары двунаправленно связанных осцилляторов: первый со вторым и третий с четвёртым; в — кольцо из трёх осцилляторов: первый воздействует на второй, второй — на третий, а третий — на первый, четвёртый осциллятор вновь изолированный; г — однонаправленная связь между первым и вторым осцилляторами, третий и четвёртый осцилляторы колеблются изолированно.

Чтобы воспроизвести основные возможные варианты связанности подсистем: однонаправленную связь, двунаправленную связь, отсутствие взаимодействия, опосредованное воздействие, для каждого типа систем были построены маломерные ансамбли, состоящие из 4 осцилляторов. Для каждого типа систем осцилляторы связывали четырьмя способами, которые схематически представлены на рис. 1.3:

- Первый воздействует на второй, первый и третий взаимно влияют друг на друга, четвёртый осциллятор колеблется изолированно (рис. 1.3 а). При такой архитектуре связей, кроме выявления однонаправленного и двунаправленного взаимодействия, можно проверить, как метод реагирует на опосредованную связь с третьего на второй осциллятор, а также реакцию метода на изолированный осциллятор.
- Две пары двунаправленно связанных осцилляторов: первый со вторым и третий с четвёртым (рис. 1.3 б). При такой архитектуре связей проверяем реакцию метода на двунаправленное взаимодействие, и как метод реагирует на отсутствующее взаимодействие между парами связанных осцилляторов.

цилляторов.

- Кольцо из трёх осцилляторов: первый воздействует на второй, второй – на третий, а третий – на первый, четвёртый осциллятор вновь изолированный (рис. 1.3 с). В такой системе каждый осциллятор в кольце влияет на каждый (частично опосредованно), но непосредственных двунаправленных взаимодействий нет.
- Однонаправленная связь между первым и вторым осцилляторами, третий и четвёртый осцилляторы колеблются изолированно (рис. 1.3 d). Здесь в первую очередь проверяется, как метод реагирует на одностороннее воздействие без опосредованной связи. А также интересна реакция метода на отсутствующее взаимодействие между третьим и четвёртым осцилляторами.

Для определения работоспособности меры были введены критерии оценивания [53]:

- Число ложноположительных заключений не должно превышать порог уровня значимости (хорошая специфичность метода);
- Положительные связи должны быть обнаружены верно, если таковые имеются (хорошая чувствительность метода).

Первый критерий является обязательным, так как на отсутствии детектирования опосредованных и ложных связей строится вся методика.

Для определения статистической значимости полученных значений *PDC* были построены суррогатные временные ряды путём перестановки реализаций. Для этого рассматривался ансамбль из 10 реализаций, полученных при идентичных параметрах и архитектуре связей, но различных начальных условиях. Генерировались все возможные перестановки из 10 по 4 (число осцилляторов), полученные наборы из четырёх чисел использовались как номера реализаций,

которые брались для составления суррогатных. Таким образом, каждый суррогатный векторный временной ряд представлял собой набор скалярных реализаций для различных осцилляторов, соответствующих разным исходным рядам. Поскольку общее число реализаций, которые можно составить таким образом, очень велико (для перестановок из 10 по 4 составляет 5040), было решено ограничиться 20-ю, что даёт возможность определить значимость на общепризнанном уровне 0.05. Эти 20 суррогатных реализаций были выбраны из всего ансамбля так, чтобы каждый номер исходного ряда примерно одинаковое число раз встречался в соответствующей перестановке на каждой позиции.

1.3.2. Тестовые примеры

Хотя рассмотренные далее модельные осцилляторы записаны в форме, которую в литературе принято считать безразмерной, далее для удобства и возможности сопоставления с реальными сигналами и сигналами динамической мезомасштабной модели эпилепсии, также рассматриваемой в данной работе в качестве источника временных рядов, будем считать, что единица безразмерного времени соответствует 1 с.

Линейный осциллятор (линейная система с линейной связью)

Так как мера является линейной, логично, что её тестирование было начато на примере системы, состоящей из линейных осцилляторов, связанных линейной связью (1.13):

$$\frac{d^2 x_i}{dt^2} + 2\gamma \frac{dx_i}{dt} + \omega_i^2 x_i = \xi_i(t) + \sum_{j \neq i} k_{i,j} x_j \quad (1.13)$$

Частота гармонических колебаний для четырёх осцилляторов немного варьировалась: $\omega_1 = 0.95$ Гц, $\omega_2 = 0.99$ Гц, $\omega_3 = 0.98$ Гц, $\omega_4 = 0.96$ Гц. При воздействии i -того осциллятора на j -тый все значения $k_{i,j}$ для связей, присутствующих в соответствующей архитектуре, задавались следующим образом (для

отсутствующих связей они были равны 0): $k_{1,j} = 0.65$, $k_{2,j} = 0.35$, $k_{3,j} = 0.45$, $k_{4,j} = 0.87$. Коэффициенты линейной диссипации выбирались из соображений возможной устойчивой генерации колебаний в присутствии связей: $\gamma_1 = 0.01$ Гц, $\gamma_2 = 0.08$ Гц, $\gamma_3 = 0.03$ Гц, $\gamma_4 = 0.07$ Гц. Источником энергии этих колебаний выступал динамический белый нормальный шум $\xi_i(t)$ с нулевым средним и среднеквадратичным отклонением $\sigma_n = 2.5$. При значительно меньших (например, в два раза) значениях γ_i , чем рассмотренные, добротность колебаний отдельных элементов ансамбля оказывалась столь велика, что из-за связей амплитуда сигнала неограниченно росла. При значительно больших величинах γ_i роль шума в динамике существенно возрастала, а частота колебаний слишком сильно отличалась от ω_i , что неудобно при дальнейшем рассмотрении.

Уравнения интегрировались методом Эйлера–Маруямы с шагом $h = 0.01$, поскольку в систему вводился гауссовский шум. Методы Рунге–Кутты высоких порядков (например, часто используемый метод 4-го порядка) в таком случае не имеют практического смысла, так как требуют дополнительных предположений о природе шума [54]. Шаг интегрирования подбирался эмпирически: величина h уменьшалась до тех пор, пока временные реализации, полученные при двух отличающихся значениях h (в нашем случае $h = 0.01$ и $h = 0.005$) статистически не отличались (точное наложение траекторий в данном случае не может быть достигнуто из-за наличия шума).

Связанные линейные осцилляторы находились в режиме колебаний с несколькими модами на частотах 3–8 Гц (двумя или тремя) с сильно разнесёнными парциальными частотами, что обусловлено большим коэффициентом связи и высокой добротностью [55]. Ведомые осцилляторы при этом демонстрировали суперпозицию колебаний на собственной частоте и вынужденных колебаний. Уединённый осциллятор колебался на собственной частоте (рис.1.4). Источником энергии всех колебаний выступал шум.

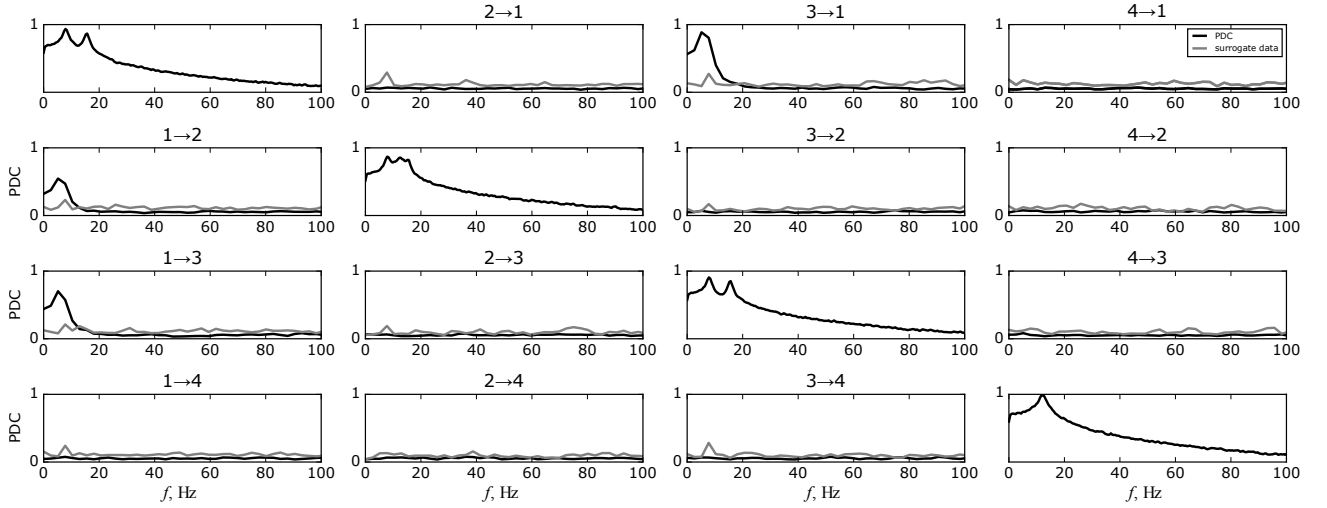


Рис. 1.4. Зависимость значений PDC от частоты для линейного осциллятора с архитектурой связей, показанной на рис. 1.3 а: $1 \rightarrow 2, 1 \leftrightarrow 3$. Частота дискретизации $f_d = 512$ Гц, временной ряд длиной 50 с, количество анализируемых предыдущих значений $p = 100$ точек. Чёрным цветом обозначена частная направленная когерентность, посчитанная по действительным временным рядам, серым цветом обозначен суррогатный уровень. На диагонали показаны усреднённые спектры мощности в логарифмическом масштабе.

Система ФитцХью-Нагумо (нелинейная система с линейной связью)

Далее задача была усложнена путём конструирования системы, состоящей из нелинейных осцилляторов, связанных линейной связью. В частности, рассматривалась система из 4-х связанных осцилляторов ФитцХью–Нагумо (1.14):

$$\begin{aligned} \frac{dx_i}{dt} &= x_i(\alpha_i - x_i)(x_i - 1) - y_i + I_{a,i} + \xi_i(t) + \sum_{j \neq i} k_{i,j} x_j \\ \frac{dy_i}{dt} &= \beta_i x_i - \gamma_i y_i \end{aligned} \quad (1.14)$$

Параметры модели использовались следующие: коэффициенты связи $k_{1,j} = 0.35$, $k_{2,j} = 0.38$, $k_{3,j} = 0.39$, $k_{4,j} = 0.37$, внешний стимул $I_{a,i} = 0.85$, коэффициент $\alpha_i = 0.8$, коэффициент β менялся от 0.15 до 0.17, а коэффициент γ — от 0.06 до 0.068. $\xi_i(t)$ — динамический белый нормальный шум с нулевым средним и среднеквадратичным отклонением $\sigma_n = 2.5$. Параметры были в целом взяты из работы [A2], где они подбирались таким образом, чтобы воспроизводить характеристики лимбических разрядов.

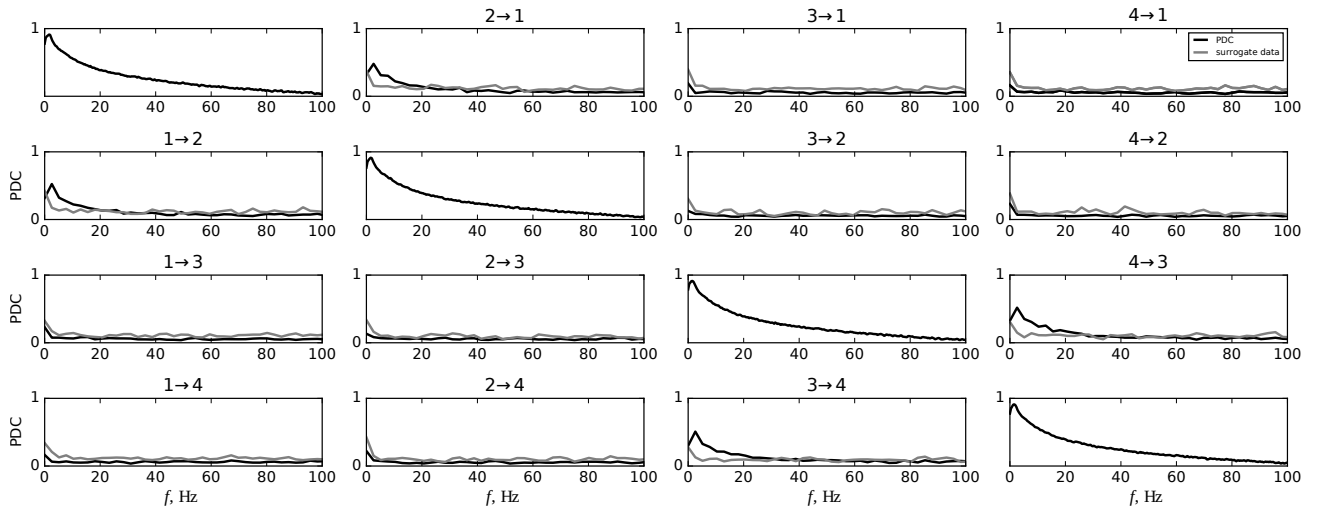


Рис. 1.5. Зависимость значений PDC от частоты для системы ФитцХью–Нагумо с архитектурой связей, показанной на рис. 1.3 b: $1 \leftrightarrow 2, 3 \leftrightarrow 4$. Частота дискретизации $f_d = 512$ Гц, временной ряд длиной 50 с, количество анализируемых предыдущих значений $p = 100$ точек. Чёрным цветом обозначена частная направленная когерентность, посчитанная по действительным временным рядам, серым цветом обозначен суррогатный уровень. На диагонали показаны усреднённые спектры мощности в логарифмическом масштабе.

Все рассмотренные системы ФитцХью–Нагумо находились в режиме нелинейных колебаний. Под режимом близких к линейным колебаний понимается режим, соответствующий наскоамплитудной близкой к гармонической генерации. Мощность была распределена в спектре в значительном диапазоне частот, при этом основная мощность приходилась на диапазон 3–5 Гц (см. рис. 1.5).

Генератор с жёстким возбуждением и потенциалом Тоды (нелинейная система с нелинейной связью)

Ещё усложним задачу и введём систему, состоящую из нелинейных осцилляторов, связанных нелинейной связью (1.15). Данные осцилляторы можно назвать осцилляторами с жёстким возбуждением и потенциалом Тоды (далее сокращённо «ж/в – Тоды»).

$$\frac{d^2 x_i}{dt^2} - \left(r_i + \sum_{j \neq i} k_{i,j} x_j^2 - x_i^4 \right) \frac{dx_i}{dt} + \omega_i^2 (1 - e^{-x_i}) = \xi_i(t), \quad (1.15)$$

где i — номер текущего осциллятора, j — номер воздействующего осциллятора, коэффициент связи $k_{i,j} = 0.65$, $r_1 = -0.05$, $r_2 = -0.08$, $r_3 = -0.06$, $r_4 = -0.07$, $\xi_i(t)$ — нормальный белый шум с нулевым средним и среднеквадратичным отклонением $\sigma_s = 2.5$, частота гармонических колебаний $\omega_i = 1$ Гц (одинаковая для всех четырёх осцилляторов), шаг интегрирования методом Эйлера равен 0.01 [A2].

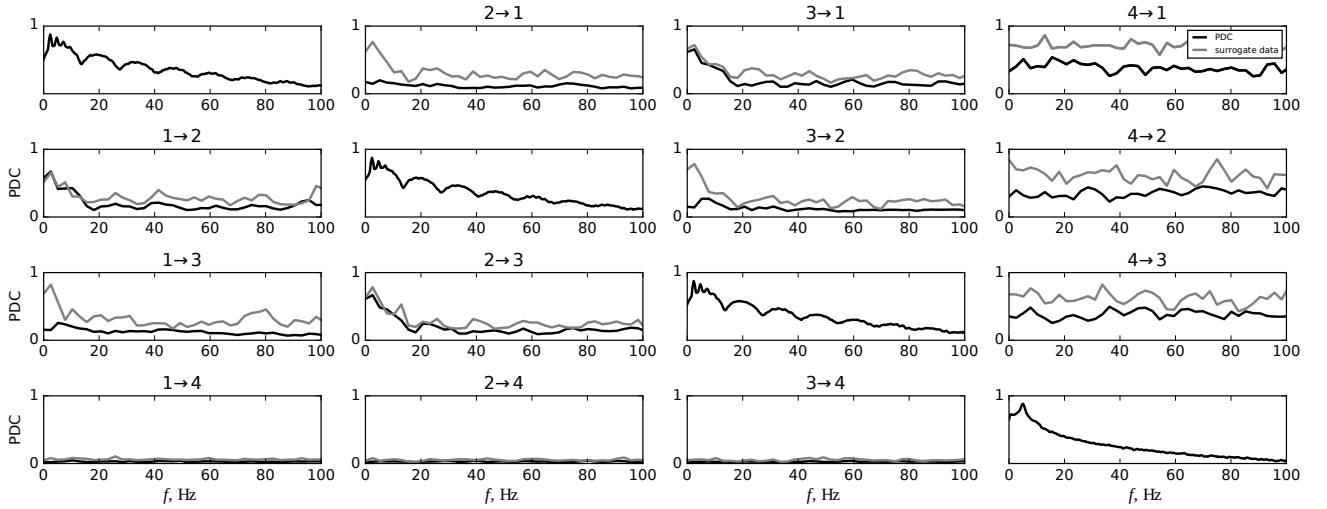


Рис. 1.6. Зависимость значений PDC от частоты для генератора с жёстким возбуждением и потенциалом Toda с архитектурой связей, показанной на рис. 1.3 с: $1 \rightarrow 2, 2 \rightarrow 3, 3 \rightarrow 1$. Частота дискретизации $f_d = 512$ Гц, временной ряд длиной 10 с, количество анализируемых предыдущих значений $p = 100$ точек. Чёрным цветом обозначена частная направленная когерентность, посчитанная по действительным временным рядам, серым цветом обозначен суррогатный уровень. На диагонали показаны усреднённые спектры мощности в логарифмическом масштабе.

Связанные генераторы находились в режиме сильно нелинейных релаксационных колебаний с основной частотой ~ 8 Гц и большим числом высших гармоник. Такой режим рассматривался как простейшая модель абсансов в [A3]. Уединённый осциллятор находился в режиме подпороговых индуцированных шумом колебаний на собственной частоте ~ 8 Гц, которые в [A3] сопоставлялись фоновой динамике (см. рис. 1.6).

1.3.3. Результаты

Численный эксперимент: изменение архитектуры связей, частоты дискретизации, размерности модели и длины ряда было организовано одинаково для всех исследуемых типов осцилляторов, кроме динамической мезомасштабной модели. Генерировалось четыре связанных осциллятора и исследовались все четыре типа архитектур связей, представленных на рис. 1.3) по 10 рядов по 100 секунд каждый.

Также было четыре изменяющихся параметра: частота дискретизации, длина анализируемого участка, количество анализируемых предыдущих значений и архитектура связей, которые выбирались вручную. Частота дискретизации f_d бралась 256 Гц, 512 Гц, 1024 Гц. Количество анализируемых предыдущих значений p бралось от 50 до 250 с шагом 50. Длина временного ряда составляла 10 с, 25 с, 50 с, 75 с и 100 с.

Линейный осциллятор

На рис. 1.4 представлен типичный график, построенный по временным реализациям линейного осциллятора. Для линейного осциллятора мера при всех наборах параметров правильно выявляет заложенную архитектуру связей: правильно определяется одно- и двунаправленное воздействие, не выявляются опосредованные связи, PDC для изолированного узла ведёт себя адекватно.

Для линейного осциллятора получились идеальные значения, поэтому были расширены границы тестирования: выставлена минимальная длина ряда 3 с (24 характерных периода колебаний), а минимальный сдвиг – 10 точек. Как выяснилось, для этой системы метод способен работать и при таких значениях, что не наблюдалось для других осцилляторов. Результат следует признать в целом ожидаемым, так как мера является линейной.

Система ФитцХью–Нагумо

Для осциллятора ФитцХью–Нагумо мера при всех наборах параметров правильно выявляет заложенную архитектуру связей: правильно определяется одно- и двунаправленное воздействие, PDC для изолированного узла ведёт себя адекватно (рис. 1.5). При увеличении длины ряда чувствительность метода (способность выявлять правильные взаимодействия) увеличивается. При увеличении количества анализируемых предыдущих значений усиливается влияние шумов измерения, график становится «изрезанным», но архитектура связей всё равно определяется верно. Соответственно, можно сделать вывод, что метод частной направленной когерентности хорошо работает не только для линейных систем, но и для нелинейных, но линейно связанных, для чего необходимо увеличивать длину реализации.

Генератор с жёстким возбуждением и потенциалом Тоды

При малой длине ряда (10 с, см. рис. 1.6) чувствительность метода оказывается недостаточна при кольцевой архитектуре связей, и существующие связи не выявляются: хотя соответствующие пики в спектре имеются, суррогаты также демонстрируют на этих же частотах повышенные значения PDC , полностью перекрывая значения, полученные для данных. С увеличением длины ряда уровень суррогатов падает, а уровень PDC не меняется. Для остальных архитектур связей (рис. 1.3 а, b, d) метод при всех параметрах правильно определяет направление взаимодействий.

Для «ж/в – Тоды» есть особенность: очень высокий уровень PDC для изолированного узла, хотя суррогатный уровень тоже высокий, поэтому влияние со стороны изолированного осциллятора всё же оказывается незначимым. Это происходит из-за того, что использовался оригинальный метод подсчёта PDC , чувствительный к отношению дисперсий рассматриваемых сигналов. Поскольку у изолированного осциллятора «ж/в – Тоды» низкая амплитуда колебаний

в сравнении с остальными осцилляторами системы, наблюдается высокий уровень PDC со стороны этого узла на другие и, наоборот, очень низкий уровень PDC на этот узел. Данный эффект подробно рассмотрен в работе [53].

Что касается зависимости работоспособности меры от параметров метода, можно заключить следующее.

1. *Зависимость от длины реализации.* С увеличением длины анализируемого ряда значения когерентности на частотах, на которых нет взаимодействия, а также суррогатный уровень падают, а значения когерентности на релевантных частотах остаются практически неизменными. В этом смысле мера ведёт себя полностью аналогично классической ненаправленной функции когерентности. Поэтому фактически присутствующие связи выявляются всё лучше. Таким образом, можно констатировать, что увеличение длины ряда положительно сказывается на работоспособности меры.
2. *Зависимость от частоты дискретизации.* При тех значениях частоты дискретизации, которые мы рассматривали, метод везде показывал достаточную чувствительность и специфичность. Это может быть обусловлено тем, что всегда рассматривались достаточно длинные ряды и имелось как минимум 32 точки на характерный период. Также следует иметь в виду, что большая частота выборки требует большого числа коэффициентов модели, чтобы захватить основные медленные масштабы колебаний.
3. *Зависимость от размерности модели.* С увеличением размерности модели работоспособность метода сначала улучшается (повышается чувствительность), а потом — падает, так как специфичность утрачивается — появляются ложные связи на произвольных, по всему спектру, частотах. Этот эффект, по-видимому, обусловлен двумя факторами: во-первых, недостаточным усреднением при оценке коэффициентов (чем больше размерность, тем больше коэффициентов и хуже статистические свойства их оценок при той же длине ряда), во-вторых, численными ошибками алгоритма,

которые начинают играть существенную роль при количестве коэффициентов ~ 1000 . Возможно, чтобы компенсировать второй эффект, следует использовать специализированные библиотеки алгоритмов, реализующие расчёт с точностью представления данных выше стандартных 64–80 бит для чисел с плавающей запятой.

4. *Зависимость от архитектуры связи.* Эффективность исследуемого подхода оказалась сильно зависима от архитектуры связей. Лучше всего метод работает при взаимодействии в парах. Хуже всего — в кольце, как было показано на примере со связанными генераторами с жёстким возбуждением и потенциалом Тоды (1.15). Изолированные узлы показывают высокое (хотя, как правило, незначимое по суррогатам) влияние на другие узлы, низкое на них и умеренное между ними, что обусловлено чувствительностью метода к дисперсии сигнала, как показано в [44].

1.4. Адаптация функции взаимной информации к экспериментальным данным

Функция взаимной информации — традиционная мера похожести двух выборок (сигналы в данном случае можно рассматривать как выборки, порядок следования значений которых не имеет значения), которая может также рассматриваться в качестве универсального обобщения корреляционной функции. В данной работе её использование носит вспомогательный характер. Поскольку эта мера непараметрическая, она не подвержена искажениям, вызванным неверным выбором параметров метода, а ошибочные результаты в основном связаны с недостаточностью данных. Таким образом, она полезна для дополнительной верификации результатов, полученных другими методами, в случае, если длина объём данных достаточно велик. Обычно функция взаимной информации

определяется следующим образом:

$$I(X, Y) = H(X) + H(Y) - H(X, Y), \quad (1.16)$$

где $H(X)$ и $H(Y)$ — индивидуальные энтропии сигналов X и Y , $H(X, Y)$ — совместная энтропия. Формула (1.16) позволяет произвести и оценку по экспериментальным данным $\{x_n\}_{n=1}^N$ и $\{y_n\}_{n=1}^N$, если удаётся оценить соответствующие энтропии. Для этого отрезки, на которых находятся измеренные значения X и Y , делятся на кусочки (бины) и затем считается попадание в каждый бин. Та же процедура проводится для плоскости (X, Y) , только там бины уже двумерные. Далее результат нормируется на размер бина и получаются оценки плотностей распределения, по которым, используя формулу энтропии Шенона (1.17), можно оценить сами энтропии.

$$H(X) = \sum_{i=1}^L p_i \ln p_i, \quad (1.17)$$

где p_i — вероятность попадания в i -тый бин, а L — число бинов.

К сожалению, на практике оценить взаимную информацию таким образом достаточно сложно, поскольку требует очень большого объёма данных. Основная проблема состоит в том, что если распределение значительно отличается от равномерного, основной вклад в формулу (1.17) дают многочисленные плохо населённые бины, ошибки вычисления энтропии в которых очень велики.

Существуют несколько более прогрессивных подходов к расчету $I_{x,y}$. В данной работе использован сравнительно современный подход из работы [22], основанный на учёте ближайших соседей и предъявляющий наименьшие требования к объёму данных, что важно при исследовании нестационарных по природе физиологических сигналов. Итоговая формула для вычисления оценки функции взаимной информации имеет вид:

$$I_{x,y} = \psi(N) + \psi(k) - \left\langle \psi(n_x(n) + 1) + \psi(n_y(n) + 1) \right\rangle_{i=1, \dots, N}, \quad (1.18)$$

где N — длина выборки, k — номер соседа (если 1, то значит используются расстояния до ближайшего соседа), $n_x(n)$ и $n_y(n)$ — число соседей n -той точки

на плоскости (X, Y) , $\psi(n)$ — дигамма функция. Поскольку метод имеет значительную вычислительную сложность, был использован сортировочный алгоритм [23], позволяющий перейти от вычислительной сложности $O(N^2)$ к вычислительной сложности $O(N\sqrt{N})$.

1.5. Выводы к первой главе

Переменный во времени метод причинности по Грейнджеру с использованием специально сконструированных моделей оказывается работоспособен для очень коротких временных рядов длиной в 4–16 характерных периодов.

Основные достоинства метода.

- Метод способен определить направление связи даже в достаточно коротком временном окне в 1024 точки, что составляет примерно 8 характерных периодов. Однонаправленная, двунаправленная и отсутствующая связи различимы в большинстве случаев, хотя специфичность и особенно чувствительность метода часто ниже желаемых.
- Метод может быть применён в случае достаточно высокой синхронности колебаний подсистем даже во временном окне, в частности при индексе фазовой синхронизации $\Phi_{x,y} \approx 0.9$. При этом можно выявить, является ли синхронность результатом взаимодействия (двунаправленного или однонаправленного) либо случайного совпадения ритмов колебаний.
- Метод способен определить реальный момент изменения оператора эволюции, а не реагировать на изменение амплитуды и формы сигнала.
- Метод способен выявить причину изменения режима.

Основные недостатки метода.

- Чувствительность метода часто недостаточна при анализе сигналов сильно нелинейных систем (вероятно, из-за недостаточно полной аппроксимации нелинейности моделями).
- На границе режимов (при быстрых переходных процессах) наблюдается эффект ложного увеличения связанности.

С помощью метода частной направленной когерентности архитектура связи может быть правильно выявлена для линейных и нелинейных систем, связанных как линейной, так и нелинейной связью. Но работает это только в случае систем, представляющих собой сосредоточенные элементы.

В результате можно сформулировать следующие преимущества метода частной направленной когерентности:

- при достаточной длине ряде, частоте выборки и размерности мера не показывает опосредованных связей в отличие от попарных методов причинности по Грейнджеру и энтропии переноса;
- можно изучать связанность в ансамбле из произвольного числа осцилляторов;
- хорошо работает для зашумлённых временных рядов [53];
- можно определить, на каких частотах происходит взаимодействие; это может быть актуально для анализа связанности в популяциях нейронов, где различные частоты генерации спайков и бёрстов соответствуют разным биологическим процессам.

Также в процессе работы с методом частной направленной когерентности были выявлены недостатки:

- по сравнению с методом причинности по Грейнджеру, для которого работоспособность декларируется уже при 4–16 характерных периодах [6; A2],

метод частной направленной когерентности даёт приемлемые результаты для рядов от 80 колебаний;

- для сложных составных сигналов, когда каждый измеряемый временной ряд представляет собою сумму сигналов многих отдельных осцилляторов, методика оказывается недостаточно специфична, выявляя несуществующие связи, и недостаточно чувствительна, пропуская имеющиеся.

Результаты, представленные в первой главе, опубликованы в работах [[A4](#); [A36](#); [A5—A7](#); [A24](#); [A25](#); [A37—A39](#)].

Глава 2

Реконструкция по экспериментальным данным процессов изменений связанности, сопутствующих абсансным эпилептическим разрядам

2.1. Введение

Абсансная эпилепсия — неконвульсивная генерализованная эпилепсия неизвестной этиологии, которая проявляется в виде кратковременных эпизодов потери сознания (состояние «абсанса»), сопровождающихся генерализованными 3 Гц пик-волновыми разрядами на электроэнцефалограммах. Во всем мире около 50 миллионов человек (0.7% всего населения) страдают эпилепсией. Статистические оценки доли абсансной эпилепсии среди всех случаев эпилепсии по данным нейрopedиатров в разных странах различаются, но в среднем это около 8% [56], то есть 56 человек из 100 000.

Согласно современным представлениям, пик-волновые разряды формируются на фоне аномально высокой синхронизации в таламокортикальной системе [2; 57; 58]. У больных абсансной эпилепсией нет показаний для инвазивных исследований и хирургических вмешательств, что ограничивает получение информации о нейробиологических механизмах этого заболевания от больных. Поэтому экспериментальную работу традиционно проводят на крысах двух инбредных линий с генетической предрасположенностью к абсансной эпилепсии: GAERS и WAG/Rij [59—63]. Фармакологические, поведенческие и электроэнцефалографические признаки абсансной эпилепсии у них аналогичны таковым у человека [1; 2; 57; 64].

Полученные ранее и в рамках данной работы результаты показывают, что

существуют три стадии развития пик-волновых разрядов: инициация, поддержание и прекращение. Соответствующие процессы могут быть обнаружены на уровне взаимодействий между отдельными частями таламокортикальной сети. Трудность состоит в том, что вышеназванные процессы могут охватывать несколько структур, и их невозможно выявить без использования специальных методов анализа.

Относительно недавно наметился прогресс в этом направлении благодаря использованию математического аппарата «причинности по Грейнджеру» [3; 6; 58; 65]. Это метод анализа, позволяющий установить наличие и направленность влияний двух процессов друг на друга [27]. На основании расчётов стандартной линейной причинности по Грейнджеру ранее было показано [3], что поддержание пик-волновой активности в таламокортикальной системе является результатом длительного и устойчивого влияния таламуса на лобную кору, а её прекращение связано со снижением влияния лобной коры на таламус. Аналогичным образом [58; 65] с помощью частотно-разрешенной причинности по Грейнджеру авторы пришли к выводу, что процесс прекращения пик-волновых разрядов сопровождался усилением взаимодействий между ростральной и каудальной частями ретикулярного ядра таламуса и снижением опосредованного влияния соматосенсорной коры (слой 4) на каудальную часть ретикулярного ядра таламуса.

Таламокортикальные механизмы инициации пик-волновых разрядов изучены довольно подробно [2; 56; 57]. В частности, известно, что очаг эпилептической активности у крыс с генетической предрасположенностью локализован в соматосенсорной коре [1]. Ретикулярное таламическое ядро и релейные ядра таламуса играют важную роль в поддержании пик-волновых разрядов. Процесс прекращения эпилептических разрядов представляет не меньший интерес, чем процесс инициации, хотя он значительно менее исследован.

В данной работе изучение пик-волновых разрядов проводилось по данным из трёх серий экспериментов с крысами линии WAG/Rij.

2.2. Первая серия экспериментов (лобная и затылочная кора, вентропостеромедиальное и ретикулярное ядра таламуса)

Эксперименты были выполнены на пяти взрослых самцах крыс линии WAG/Rij (возраст 11–12 месяцев) в Radboud University Nijmegen в Нидерландах, были одобрены комитетом по этике и соответствовали требованиям европейского соглашения (European Communities Council Directive, 86/609/ЕЕС).

Животные подверглись стереотаксической операции по вживлению электродов (Plastic One Inc. Roanoke, VI, USA: MS 333/2A) для регистрации электрической активности коры и таламуса. В качестве анальгезирующих средств использовали изофлоран ингаляционно для общей анестезии во время операции и бупренорфина гидрохлорид (Temgesic®), Reckitt & Colman Products Ltd., Kingston-Upon Hull, UK) подкожно через 10-20 мин после операции (однократная инъекция в дозе 0.05 мг/кг). Регистрирующие электроды были имплантированы в правое полушарие (координаты приводятся в следующих обозначениях: A/P — смещение вперёд-назад, M/L — смещение в сторону по отношению к средней линии, Dp — смещение вглубь относительно свода черепа): эпидурально в области лобной (FC): $A/P = 2$, $M/L = 2.5$ и затылочной коры (OC): $A/P = -7$, $M/L = 6$, и интракраниально в области таламуса: специфическое вентропостеромедиальное ядро (VPM): $A/P = -3.5$, $M/L = 2.5$, $Dp = 7.2$ и ростральную часть ретикулярного ядра (RTN): $A/P = -1.5$, $M/L = 2.2$, $Dp = 7.2$. Индифферентный электрод был размещён над правым полушарием мозжечка. Точность локализации таламических электродов была подтверждена путём гистологического контроля post mortem. Окраска срезов головного мозга проводилась по методу Ниссля, расположение электродов определялось, руководствуясь атласом головного мозга взрослых крыс [66].

После операции крысы содержались поодиночке при стандартном световом

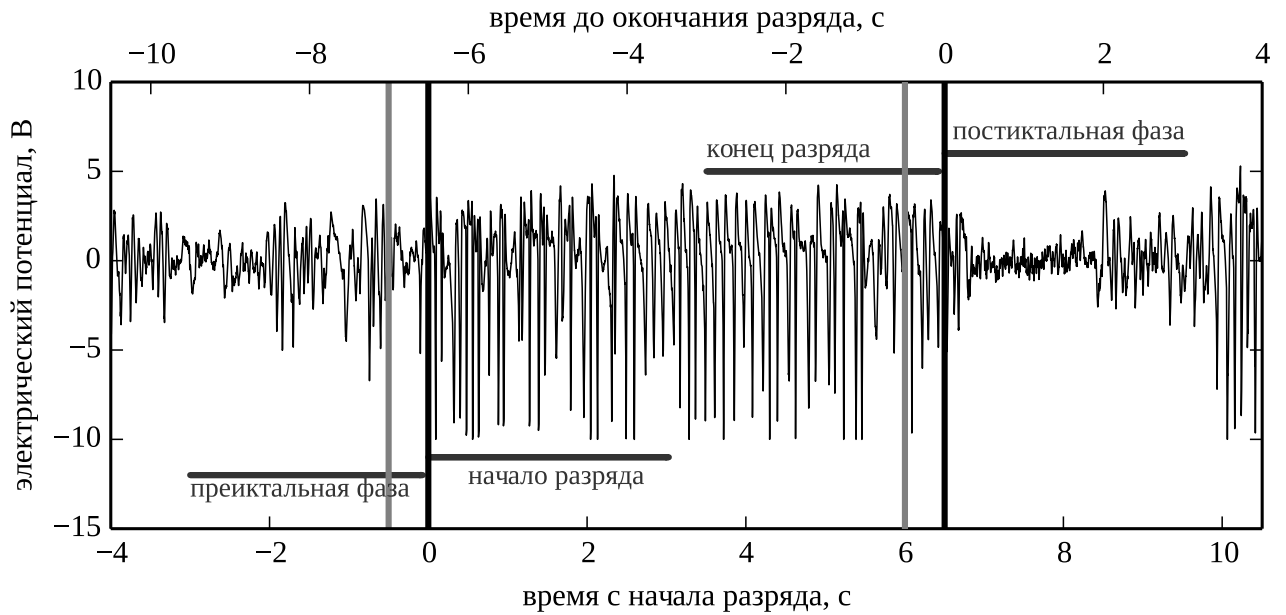


Рис. 2.1. Пример пик-волнового разряда (лобная кора) и исследованные интервалы ЭЭГ до, во время и после разряда. Расстояние между вертикальной серой и вертикальной чёрной линией показывает скользящее окно (шириной 500 мс).

режиме (12 ч свет, 12 ч темнота) и свободном доступе к воде и пище. Локальные потенциалы мозга регистрировались через 10–14 дней после операции у ненаркотизированных, свободно передвигающихся животных в тёмную фазу суточного цикла, непрерывно в течение 5–7 часов. Частота дискретизации составляла 1024 Гц на канал, частота пропускания аппаратного фильтра составляла 1–500 Гц.

Пик-волновые разряды (ПВР) были выделены на сигнале лобных потенциалов мозга на основании следующих критериев [67]: характерные комплексы «пик-волна» с частотой 7–10 Гц и длительность которых превышала 1 с, и амплитуда была в три и более раз выше фона (рис. 2.1).

Для каждого ПВР при исследовании связанности методом причинности по Грейнджеру были использованы по два интервала (рис. 2.1): первый включал 10 с до начала разряда и первые 5 с ПВР, второй — последние 5 с ПВР и 10 с после его окончания. Разряды, длившиеся менее 5 с, были исключены из анализа. Соответственно, число включённых в анализ разрядов для 5 крыс составляло: 34, 94, 10, 22 и 58. Анализ связанности проводился переменным во времени адап-

тированным методом причинности по Грейнджеру [6]. Улучшение прогноза PI рассчитывалось в скользящем окне длиной в 0.5 с и перекрытием между окнами в 0.375 с (шаг по времени 0.125 с). Были использованы следующие параметры моделей: дальность прогноза $\tau = T/4$, лаг вложения $l = T/10$, размерности $D_s = 4$, $D_a = 1$, степень полинома $P = 2$, где $T \approx 1/8$ с — основной период колебаний во время разряда. У каждого животного были рассчитаны значения PI . Затем значения $PI(t)$ были нормированы для исключения фоновой составляющей PI_{bg} . Фоновый уровень PI_{bg} был рассчитан как среднее значение PI в течение 7-секундного интервала до начала ПВР (от 10 с до 3 с). Для статистического анализа использовали нормированные значения $PI_0(t) = PI(t) - PI_{bg}$.

Значимый сдвиг значения PI_0 в сторону положительных значений можно трактовать как бóльшую по сравнению с фоном связанность, а в сторону отрицательных — как меньшую. Статистический анализ проводился на всей выборке значений $PI_0(t_n)$, полученных от 5 крыс в один и тот же момент времени t_n . Значимость отличий от нуля определяли с помощью двустороннего t-теста Стьюдента ($p < 0.05$). Поскольку многократное использование этого теста, как известно, увеличивает вероятность ложно положительных выводов, статистическая значимыми считались такие значения, для которых условие $p < 0.05$ выполнялось для трёх и более последовательных значений [68].

На рис. 2.2 приведены результаты анализа двухсторонних взаимодействий в таламокортикальной системе путём расчёта причинности по Грейнджеру с использованием адаптированной нелинейной модели. Чёрные вертикальные линии показывают начало и конец разряда, расстояние от серых вертикальных линий до чёрных вертикальных линий показывает ширину скользящего окна. Если изменения улучшения прогноза начались в пределах окна (от серой до чёрной линии), то они могут быть обусловлены тем, что окно захватывает разряд и, соответственно, они уже не относятся к преиктальной активности. Планки погрешности показывают 95%-ый доверительный интервал, подсчитанный по 5 значениям PI для разных животных для каждого момента времени. Чёрные

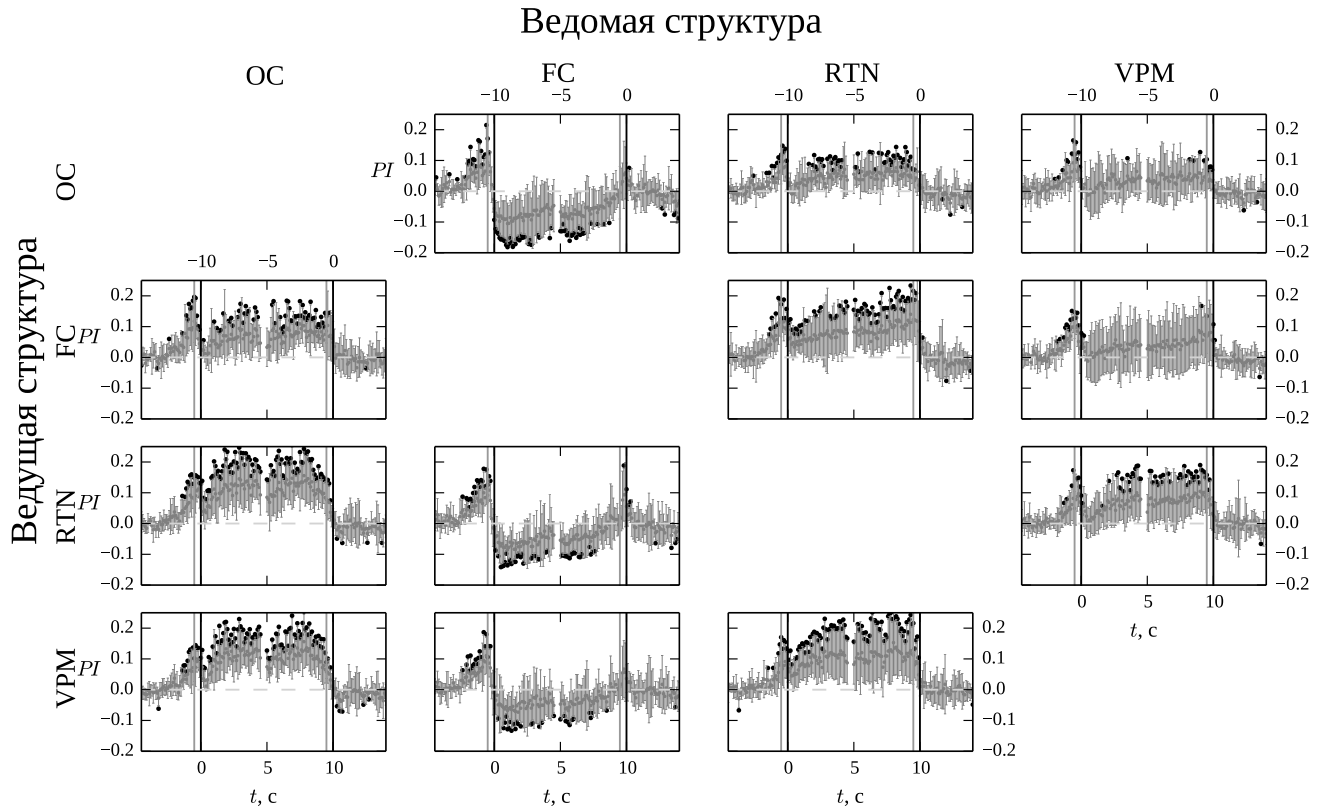


Рис. 2.2. Результаты статистического анализа таламокортикальных взаимодействий в течение пик-волнового разряда с использованием адаптированной нелинейной причинности по Грейнджеру. Показана зависимость нормированных значений улучшения прогноза от времени $PI_0(t)$ для различных пар отведений. Чёрными точками обозначены значения, значимо отличавшиеся от фоновых на уровне $p = 0.05$.

точки показывают значимое по тесту Стьюдента отличие от нуля с вероятностью ошибки < 0.05 . Увеличение воздействия считается значимым, если на рисунке имеется кластер минимум из трёх последовательных чёрных точек [21].

Статистически значимое возрастание по отношению к нулю перед началом разряда наблюдается практически во всех парах отведений, кроме внутриталамической пары $RTN \leftrightarrow VPM$, но начинается оно в разное время относительно начала разряда: вначале при воздействии таламуса и затылочной коры на лобную кору ($VPM, RTN, OC \rightarrow FC$) — за 2.2 с до начала разряда. За 1.2 секунды до начала разряда лобная кора начинала оказывать значимое влияние на оба таламических ядра. В этот момент было обнаружено усиление влияния VPM на затылочную кору и затылочной области — на RTN. За 0.4–0.7 секунды до

начала разряда усиливалось влияние лобной коры и RTN на затылочную кору, а также влияние затылочной коры на VPM.

В момент начала пик-волновых разрядов резко изменился характер таламокортикальных взаимодействий. Влияние таламуса на затылочную кору снизилось до исходного уровня, а затем резко возросло в течение первой секунды эпилептического разряда. Влияние таламуса на лобную кору в момент начала разряда резко снизилось и оставалось значимо ниже фонового уровня на протяжении первых секунд разряда.

Статистически значимое возрастание взаимодействий в течение иктальной фазы наблюдалось при взаимодействии большинства таламо-кортикальных и таламо-таламических пар ($OC \leftrightarrow RTN$; $VPM \leftrightarrow RTN$; $FC \rightarrow OC, RTN$; $VPM \rightarrow OC$). В то время как связь в направлении лобной коры (FC) оказывается статистически ниже фонового уровня, то есть во время ПВР не наблюдается усиления воздействия на лобную кору со стороны таламуса и затылочной коры. Отсутствие воздействия на лобную кору, главная функция которой — двигательное поведение, во время разряда хорошо согласуется с наблюдениями, подтверждающими отсутствие перемещений как крыс-моделей, так и больных людей во время разряда. Это связано с тем, что сенсорная информация, поступающая в ядра таламуса, кратковременно блокируется там и не проникает далее в неокортекс, поэтому она не воспринимается пациентом с абсансной эпилепсией — возникает кратковременное отключение сознания [69].

Сразу после окончания разряда нормированное улучшение прогноза падает до нуля во всех парах отведений. После окончания разряда не наблюдается никаких особенностей взаимодействия структур мозга, в отличие от графиков для преиктальной фазы.

В ходе данной серии экспериментов был усовершенствован метод расчёта причинности по Грейнджеру, который был использован ранее [3] и имел ограничения в отношении линейности и стационарности сигналов ЭЭГ. Введение нелинейности в расчёты причинности по Грейнджеру — важный техниче-

ский аспект математического анализа ЭЭГ и локальных потенциалов мозга, поскольку свойства математических функций, использованных при моделировании причинности по Грейнджеру, в значительной степени определяют суть последующих выводов. В представленной работе расчёты выполнены с использованием нелинейной математической модели, которая была адаптирована к свойствам исследованных сигналов ЭЭГ и верифицирована статистически. Эти усовершенствования усилили чувствительность и специфичность метода и позволили получить принципиально новые результаты.

После детального изучения этих результатов (рис. 2.2) возникла гипотеза о существовании трёх различных процессов в динамике связей кортикальных и таламических структур: процесс, отвечающий только за инициацию разряда, процесс, отвечающий только за поддержание разряда, процесс, отвечающий только за прекращение разряда.

Эти процессы не проявляются в сигналах, снимаемых с отдельных структур мозга, в том числе их сложно обнаружить визуально, поэтому предполагается, что они проявляются только во взаимодействии между различными структурами. При этом в некоторых парах отведений могут иметь место как отдельные процессы, так и разные их сочетания. Тогда динамику изменений причинности по Грейнджеру во время процесса инициации, поддержания и прекращения ПВР, можно представить в виде модели (рис. 2.3). Процесс инициации разряда — резкое кратковременное увеличение связанности между исследованными областями мозга до начала ПВР. Процесс, отвечающий за поддержание разряда — резкое увеличение связанности в начале разряда и резкое падение связанности в конце разряда. Процесс прекращения разряда — либо завершение процесса поддержания разряда, либо самостоятельный процесс, выразившийся в резком кратковременном увеличении связанности в таламокортикальной системе перед окончанием разряда.

Далее графики зависимости улучшения прогноза, полученного методом адаптированной нелинейной грейнджеровской причинности, от времени (рис. 2.2)

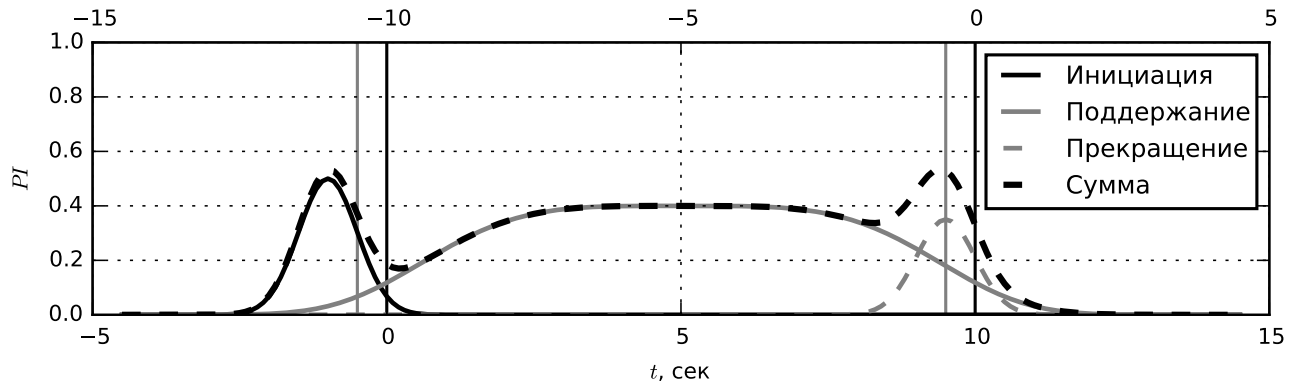


Рис. 2.3. Схема процессов инициации, поддержания и завершения разряда. Чёрная сплошная линия — процесс, отвечающий только за инициацию ПВР, серая сплошная линия — процесс, отвечающий только за поддержание ПВР, серая пунктирная линия — процесс, отвечающий только за прекращения ПВР, чёрная пунктирная линия — сумма всех трёх процессов.

сопоставлялись с моделью, представленной на рис. 2.3. Считалось, что процесс инициации наблюдается, если до того, как скользящее окно захватило точки из разряда (т.е. до серой линии), есть не менее трёх подряд значимо отличных от нуля точек. В большинстве исследованных пар (рис. 2.2) можно было наблюдать сумму двух модельных процессов (инициации и поддержания). Процесс инициации ПВР в чистом виде — во влиянии коры (лобной и затылочной) на VPM.

Процесс поддержания разряда наблюдается при воздействии лобной коры на затылочную кору ($FC \rightarrow OC$), при воздействии вентропостериального медиального ядра таламуса на затылочную кору и ретикулярное ядро таламуса ($VPM \rightarrow OC, RTN$), а так же во взаимодействии затылочной коры и ретикулярного ядра таламуса ($OC \leftrightarrow RTN$) и вентропостериального медиального и ретикулярного ядер таламуса ($VPM \leftrightarrow RTN$).

Стоит отметить, что процесс поддержания разряда начинается с некоторой задержкой по времени относительно окончания процесса инициации. Эта задержка на графиках соответствует провалу в связанности в первую секунду после начала разряда. Это может быть объяснено большой синхронностью, которая является результатом взаимодействия в преиктальную фазу. С точки

зрения теории колебаний процесс инициации может рассматриваться как постепенно возрастающее воздействие, когда в систему вбрасывается много энергии. И этой энергии достаточно для поддержания колебаний в первую секунду после начала разряда без взаимодействия между структурами мозга. Так как энергия должна диссипировать из-за недостатка взаимодействия, то частота ПВР падает в первую секунду разряда, как это было показано для людей и животных [70].

Гипотетический процесс прекращения ПВР не был обнаружен. Возможно, это связано с тем, что окончание разряда связано исключительно с завершением процесса поддержания разряда, а отдельного процесса прекращения просто не существует.

2.3. Вторая серия экспериментов (теменная кора, антериальное, ретикулярное, постериальное, вентропостеромедиальное ядра таламуса)

Эксперименты были выполнены на 16 самцах крыс линии WAG/Rij (возраст 6–9 месяцев) в Radboud University Nijmegen в Нидерландах. Все эксперимента были одобрены этической комиссией по экспериментам над животными Радбоуд университета Неймегена (RU-DEC 2006-064).

Перед имплантацией электродов животные содержались попарно в специализированных боксах при температуре 22° С и относительной влажности 40% и имели свободный доступ к пище и воде. Их суточный режим делился поровну на светлую и тёмную фазу по 12 ч в каждой. После внедрения электродов крысы содержались в индивидуальных боксах и до момента измерений имели не менее 10 дней на адаптацию. Электроды имплантировались под анестезией изофлураном. В начале операции крысы получали подкожное введение анальгетика Rimadyl® и внутримышечную инъекцию атропина для предотвращения

чрезмерной продукции слюнных желез. Температура тела контролировалась и сохранялась с помощью грелки. На точках разреза в качестве местного анестетика использовался лидокаин.

В верхней части правого полушария черепа были просверлены отверстия для введения регистрирующих электродов в следующих позициях по отношению к брегме согласно атласу [66]. Координаты приводятся в следующих обозначениях: A/P — смещение вперёд-назад, M/L — смещение в сторону по отношению к средней линии, Dp — смещение вглубь относительно свода черепа. В теменной (соматосенсорной) коре: $A/P = 0$, $M/L = -4.6$, $Dp = -2.8$ (слой 4), -3.1 (слой 5) и -3.6 (слой 6). В таламусе: антериальное ядро (ATN) $A/P = -1.4$, $M/L = -1$, $Dp = -6.2$, роstralная часть ретикулярного ядра (rRTN) $A/P = -1.4$, $M/L = -1.9$, $Dp = -6.6$, постериальное ядро (Po) $A/P = -3.6$, $M/L = -2$, $Dp = -5.4$, вентропостериальное медиальное ядро (VPM) $A/P = -4.16$, $M/L = -2.8$, $Dp = 6$ и каудальная часть ретикулярного ядра (cRTN) $A/P = -3.1$, $M/L = -3.5$, $Dp = -6.6$. Электрод заземления и референтный электрод располагались эпидурально поверх мозжечка. Электродная сборка была прикреплена к черепу с помощью зубного цемента.

Продолжительность записей составляла от 8 до 17 часов, частота выборки — 2048 Гц. Помимо 8 сигналов локальных потенциалов также записывался сигнал инфракрасного датчика движения и вёлся видеомониторинг, что позволило в дальнейшем определить режимы поведения животных до и после эпилептических приступов. Временные ряды этого эксперимента и их спектрограммы см. на рис. 2.4. От каждого животного использовались по 10 разрядов (кроме одного, у которого на протяжении всей записи было только 5 разрядов) — всего 155.

Методика оценки связанности была немного изменена по сравнению с предыдущей серией. Здесь для каждого рассматриваемого эпилептического разряда исследовались два интервала:

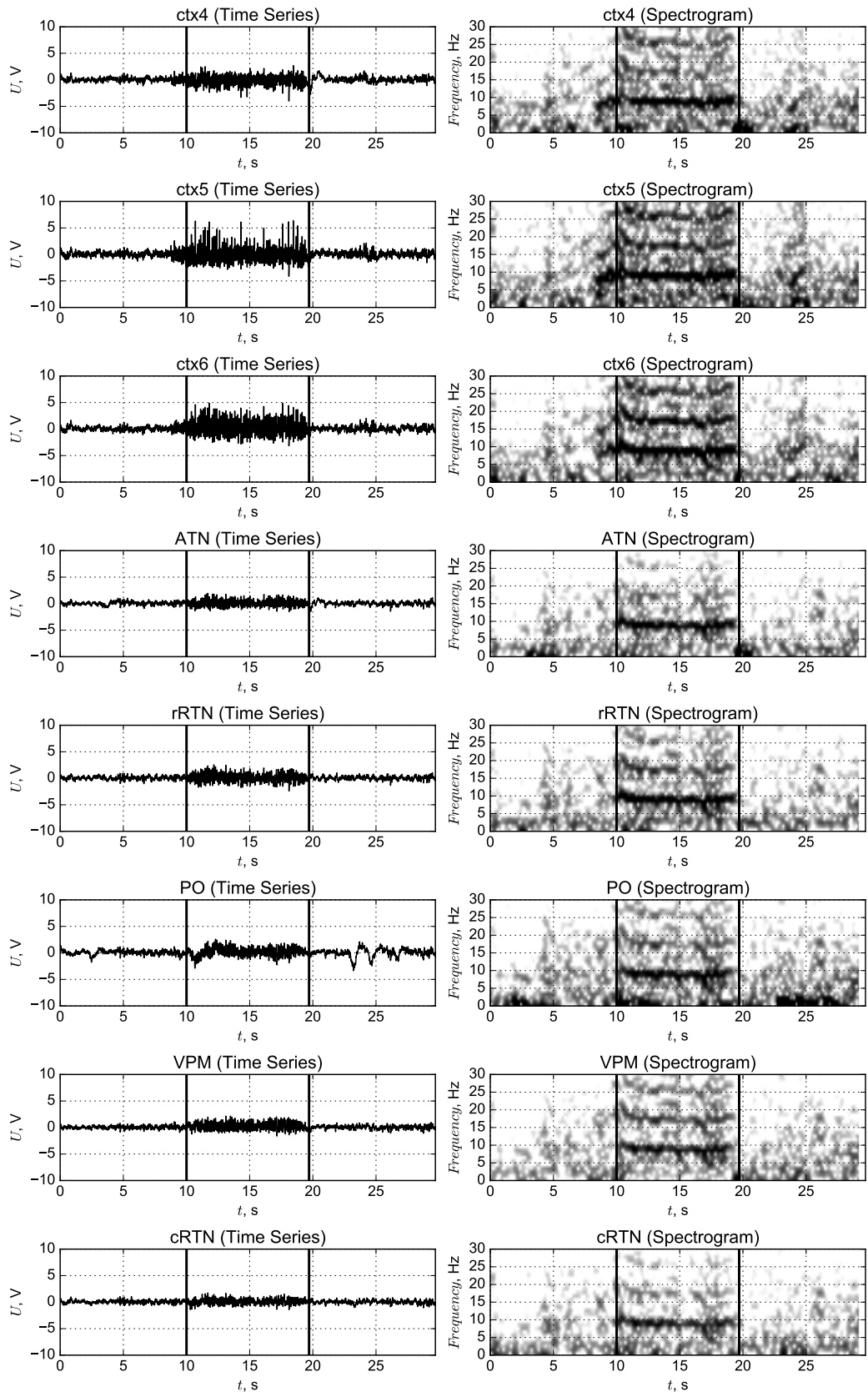


Рис. 2.4. Записи локальных потенциалов мозга и их спектрограммы для типичного пик-волнового разряда для различных структур мозга (сверху вниз): 4–6 слой соматосенсорной коры, далее ядра таламуса: антериальное, постериальное, вентропостериальное медиальное и ретикулярное (сначала каудальная его часть, затем — ростральная).

- от момента за 10 с до начала разряда до конца 3-ей секунды разряда (13 с),
- от момента за 3 с до конца разряда до конца 10-ой секунды по окончании разряда (также 13 с).

Центральная часть разряда, если его длина превышала 6 с, не использовалась. Разряды короче 5 с не рассматривались (таким образом, в 17% случаев имело место небольшое перекрытие интервалов — не более 1 с).

Улучшение прогноза PI рассчитывалось в скользящем окне длиной в 0.5 с и перекрытием между окнами в 0.375 с (шаг по времени 0.125 с). Были использованы следующие параметры моделей: дальность прогноза $\tau = T/4$, лаг вложения $l = T/10$, размерности $D_s = 4$, $D_a = 1$, степень полинома $P = 2$, где $T \approx 1/8$ с — основной период колебаний во время разряда. Полученные для индивидуальных разрядов временные ряды $PI(t)$ далее усреднялись по всем разрядам для каждого животного отдельно. Далее по 7 первым секундам первого интервала (включавшего динамику до начала приступа и первые его 3 с) определялось среднее для данного животного значение улучшения прогноза PI_{bg} . Далее для каждого животного рассчитывалось нормированное улучшение прогноза $PI_0(t) = PI(t) - PI_{bg}$, характеризующее изменение относительно фонового уровня связанности, характерного для нормальной активности. Таким образом, $PI_0 = 0$ соответствует уровню связанности, характерному для нормальной активности, $PI_0 > 0$ соответствует повышенному, а $PI_0 < 0$ — пониженному относительно нормального уровня. Такой подход давал возможность нивелировать исходный различный фоновый уровень связанности для отдельных животных.

Далее значения PI_0 , рассчитанные для отдельных животных для конкретного момента времени, рассматривались как выборка и проводился статистический анализ отличия среднего этой выборки от 0 на основе t-теста Стьюдента на уровне значимости 0.05. Поскольку такой анализ проводился для всех момен-

тов времени — фактически имело место множественное тестирование. Чтобы скорректировать результаты анализа, следуя [21], в качестве значимых (т. е. значимо отличных от 0) рассматривались только такие PI_0 , которые стояли в ряду не менее чем из трёх значимых на уровне 0.05 значений подряд.

При изложении результатов факты увеличения связанности, имеющие место во время наложения скользящего временного окна на моменты перехода от нормальной динамики к эпилептиформной и обратно, не будут рассматриваться и анализироваться, поскольку такое увеличение, как было показано в работе [A1], является артефактом метода и обусловлено несовершенством применяемых моделей.

2.3.1. Эволюция связанности в пределах соматосенсорной коры

Основополагающую роль в генерации абсансов играют пирамидальные клетки соматосенсорной коры 4–6 слоёв [1]. В связи с этим длительное время даже господствовала теория коркового фокуса, согласно которой абсансы зарождаются в коре и распространяются оттуда на другие отделы мозга [67], хотя в настоящее время её уже не разделяют большинство исследователей [60; 71]. Поскольку в этом эксперименте имелась возможность измерения активности клеток всех трёх слоёв по отдельности (далее обозначены как $ctx4$, $ctx5$ и $ctx6$), было решено в первую очередь проанализировать взаимодействие между ними.

В результате применения метода нелинейной модифицированной адаптивной причинности по Грейнджеру значимые преиктальные изменения связанности обнаруживаются между всеми тремя слоями соматосенсорной коры (см. рис. 2.5). При этом наблюдается устойчивый рост связанности по мере приближения к началу приступа, так что максимум достигается непосредственно перед разрядом. Уже за 2 с до разряда связанность оказалась повышена во всех парах, кроме $ctx5 \rightarrow ctx4$ — в этой паре связанность возрастает непосредственно перед началом разряда.

С началом разряда происходит резкое падение связанности в четырёх из 6 рассмотренных пар: $ctx5 \leftrightarrow ctx4$ (двунаправленно), $ctx6 \rightarrow ctx4$ и $ctx5 \rightarrow ctx4$. В паре каналов $ctx5 \rightarrow ctx6$ уже в течение первых полутора секунд связанность не только восстанавливается до фонового уровня, но и становится значимо выше него. Такие связи далее были обозначены как «первичные» в смысле их задействования для поддержания разряда. Связанность в парах $ctx4 \rightarrow ctx6$ значимо увеличивается по сравнению с фоновым уровнем только во второй половине разряда — эти связи были обозначены как «вторичные». Связанность между четвёртым и пятым слоями коры так и не превысила значимо фоновый уровень в течение всего приступа.

2.3.2. Эволюция связей от коры к таламусу

В настоящее время абсансы считаются результатом патологической связанности между корой и таламусом [60; 67], поэтому без рассмотрения кортикоталамических и таламокортикальных связей данная работа потеряла бы смысл.

Наиболее раннее взаимодействие в направлении от коры к таламусу выявляется за 2–1 с до начала разряда в следующих парах отведений: $ctx4 \rightarrow ATN$, $ctx4 \rightarrow VPM$, $ctx4 \rightarrow cRTN$, $ctx5 \rightarrow PO$, $ctx5 \rightarrow VPM$, $ctx5 \rightarrow cRTN$, $ctx6 \rightarrow PO$, $ctx6 \rightarrow cRTN$ — см. рис. 2.6. Позднее, за 1–0.5 с до начала разряда связанность возрастает уже во всех парах каналов за исключением двух: $ctx4 \rightarrow rRTN$ и $ctx5 \rightarrow rRTN$.

Как при рассмотрении взаимодействия между различными слоями соматосенсорной коры, с началом разряда при воздействии коры на таламус наблюдается значимое падение связанности по отношению к максимальному уровню, достигнутому в самом конце преиктального периода: со стороны всех слоёв на PO и ATN , а также со стороны 4-го и 5-го слоёв в направлении VPM и со стороны 6-го слоя в направлении $rRTN$. Интересно, что значимое падение наблюдается также в воздействии с 4-го слоя коры на $rRTN$ несмотря на то, что

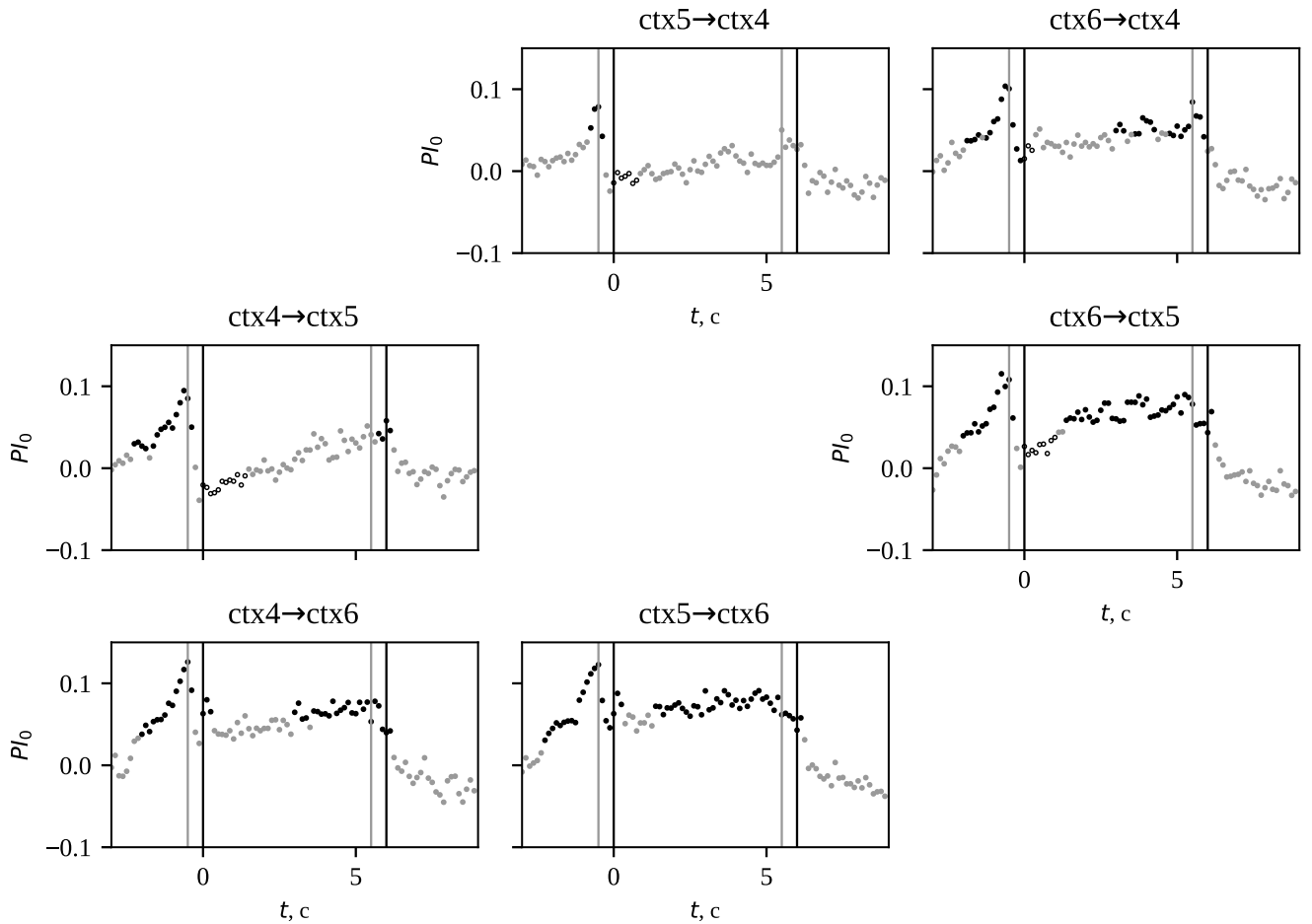


Рис. 2.5. Зависимость нормированного улучшения прогноза PI_0 от времени между различными слоями соматосенсорной коры. Незначимые отличия от 0 обозначены серым, чёрным обозначены значимые отличия вверх от 0, а полыми кружками — значимые отличия вниз, но не от базового уровня $PI_0 = 0$, а от максимального уровня связанности, достигаемого перед началом разряда. Чёрные вертикальные линии обозначают начало и конец разряда, расстояние между чёрными и серыми — длину скользящего временного окна.

в этом направлении значимое возрастание в преиктальный период не наблюдалось. Падение связанности всегда наблюдается в первую секунду разряда и не длится дольше 1.5 с.

Следует отметить, что падение связанности отсутствует для пар, где ведущую структурую является какой-либо слой соматосенсорной коры, а ведомою — каудальная часть RTN. Напротив, на этих парах связанность всегда быстро вырастает, начиная со второй секунды разряда, и находится значимо выше фонового уровня, причём в паре $ctx5 \rightarrow cRTN$ падения до фонового уровня отсутствует вовсе и PI_0 значимо выше 0 в течение всего разряда, а в паре $ctx5 \rightarrow cRTN$ падение приходится только на интервал перекрытия скользящим временным окном момента начала разряда (как показали результаты главы 5, значения в этом интервале следует интерпретировать с большой осторожностью). Вторая структура таламуса, которая вовлекается в сеть повышенного взаимодействия в первые 3 с разряда («первично» вовлекаемая по нашей терминологии) — это ATN, хотя для неё возрастание связанности происходит вслед за падением в начале приступа. Это значит, что $cRTN$ и в несколько меньшей степени ATN представляют собою области, воздействие на которые со стороны коры является критичным для поддержания разряда. «Вторичное» вовлечение в разряд ближе к концу наблюдается в парах $ctx5 \rightarrow PO$ и в парах, где один из (любой) слоев коры воздействует на $rRTN$.

2.3.3. Эволюция связей от таламуса к соматосенсорной коре

Значимое возрастание связанности в направлении от таламуса к коре диагностируется несколько позже, чем от коры к таламусу, и ещё позже, чем внутри коры (рис. 2.7). Наиболее раннее преиктальное возрастание (за 1.5–1 с до начала) наблюдается в следующих парах: $ATN \rightarrow ctx5$, $ATN \rightarrow ctx6$, $PO \rightarrow ctx4$, $PO \rightarrow ctx5$, $PO \rightarrow ctx6$, $VPM \rightarrow ctx4$, $VPM \rightarrow ctx5$. Затем усиливаются и все прочие взаимодействия за исключением воздействия $rRTN$ на кору. Многие из этих взаимодействий те же, что и для корикоталамических взаимодействий,

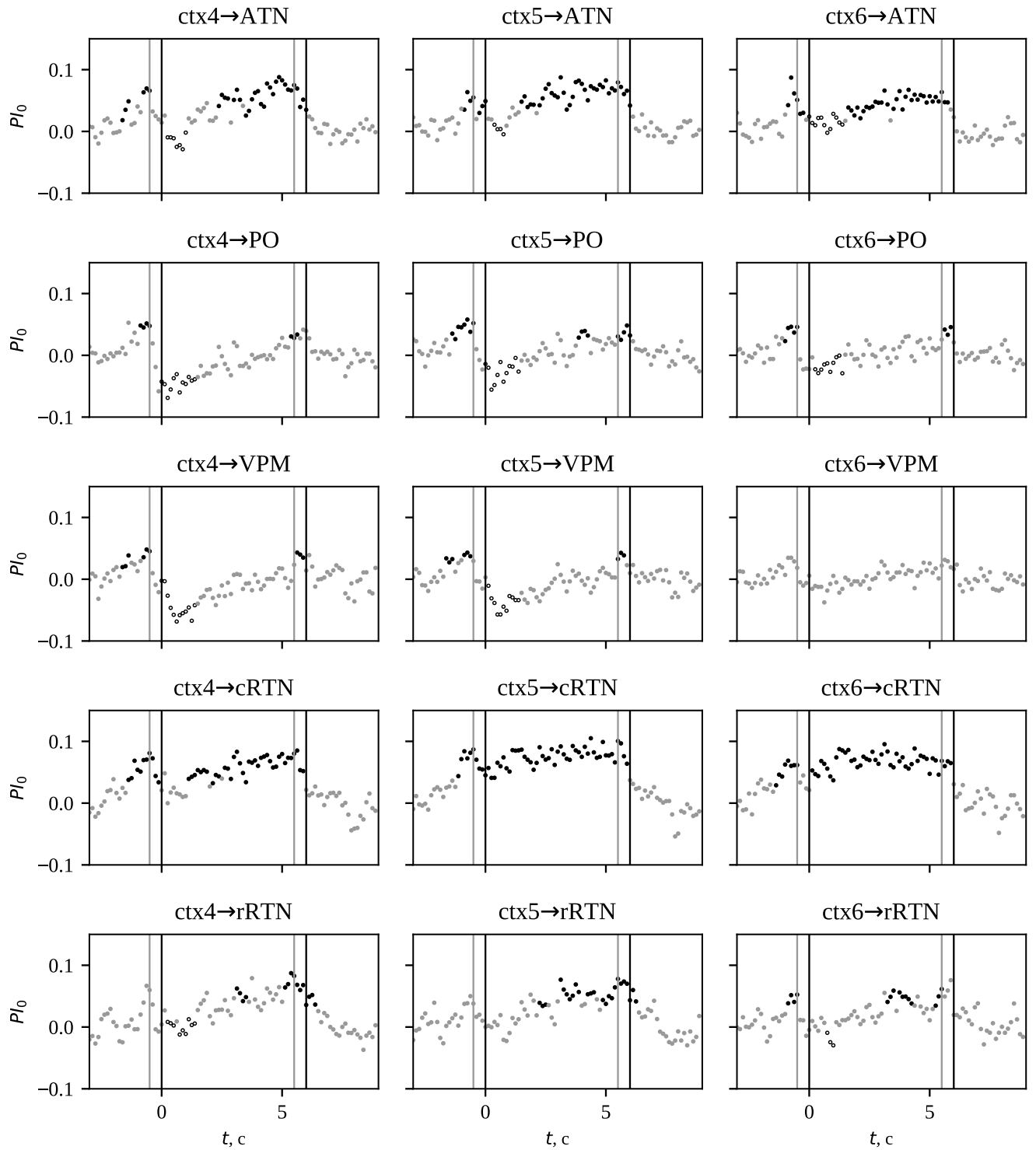


Рис. 2.6. Зависимость нормированного улучшения прогноза PI_0 от времени для связей от трёх слоёв соматосенсорной коры к различным ядрам таламуса. Незначимые отличия от 0 обозначены серым, чёрным обозначены значимые отличия вверх от 0, а пустыми кружками — значимые отличия вниз, но не от базового уровня $PI_0 = 0$, а от максимального уровня связанности, достигаемого перед началом разряда. Чёрные вертикальные линии обозначают начало и конец разряда, расстояние между чёрными и серыми — длину скользящего временного окна.

но в противоположную сторону, причём всегда усиление воздействия коры на таламус предшествует усилению обратного воздействия.

Падение связанности по сравнению с максимальным преиктальным уровнем непосредственно после начала пик-волнового разряда имело место в большинстве рассмотренных пар: $ATN \rightarrow ctx4$, $ATN \rightarrow ctx5$, $cRTN \rightarrow ctx4$, $cRTN \rightarrow ctx5$, $PO \rightarrow ctx4$, $PO \rightarrow ctx5$, VPM на все слои коры. Кроме того, значимое падение связанности наблюдалось и в парах $rRTN \rightarrow ctx4$, $rRTN \rightarrow ctx5$, для которых отсутствовало возрастание в преиктальную эпоху, что выглядит вполне естественно, поскольку это соответствует анатомической структуре нервных взаимодействий: аксоны таламических нейронов приходят в 4-ый и 5-ый слои коры, а 6-ой слой наоборот направляет свои аксоны в таламус.

При рассмотрении воздействия таламуса на кору первичное увеличение связанности не было диагностировано вовсе. Вторичное увеличение (во второй половине, ближе к концу разряда) наблюдалось во всех парах, где $cRTN$ и ATN воздействовали на кору (все слои). Таким образом, взаимодействие этих двух ядер таламуса с корой становилось ближе к концу разряда двунаправленным.

2.3.4. Эволюция связей внутри таламуса

Зависимость нормированного улучшения прогноза для внутриталамических связей представлена на рис. 2.8. Значимое увеличение связанности можно отметить за 1.5–1 с до начала разряда в виде двунаправленного увеличения связанности в двух парах отведений: $cRTN \leftrightarrow PO$ и $VPM \leftrightarrow PO$, а однонаправленное увеличение в парах каналов $ATN \rightarrow VPM$, $rRTN \rightarrow PO$ и $VPM \rightarrow cRTN$. В том, что именно в этих парах обнаруживается значимое возрастание, сложно найти строгую закономерность, но очевидно, что VPM и PO являются наиболее существенными для инициации ядрами, к тому же они активно взаимодействуют друг с другом. Гипотеза о важности постериального ядра для абсансной эпилепсии была ранее выдвинута в работе [4].

Как и для внутрикорковых и таламо-кортикальных взаимодействий, повы-

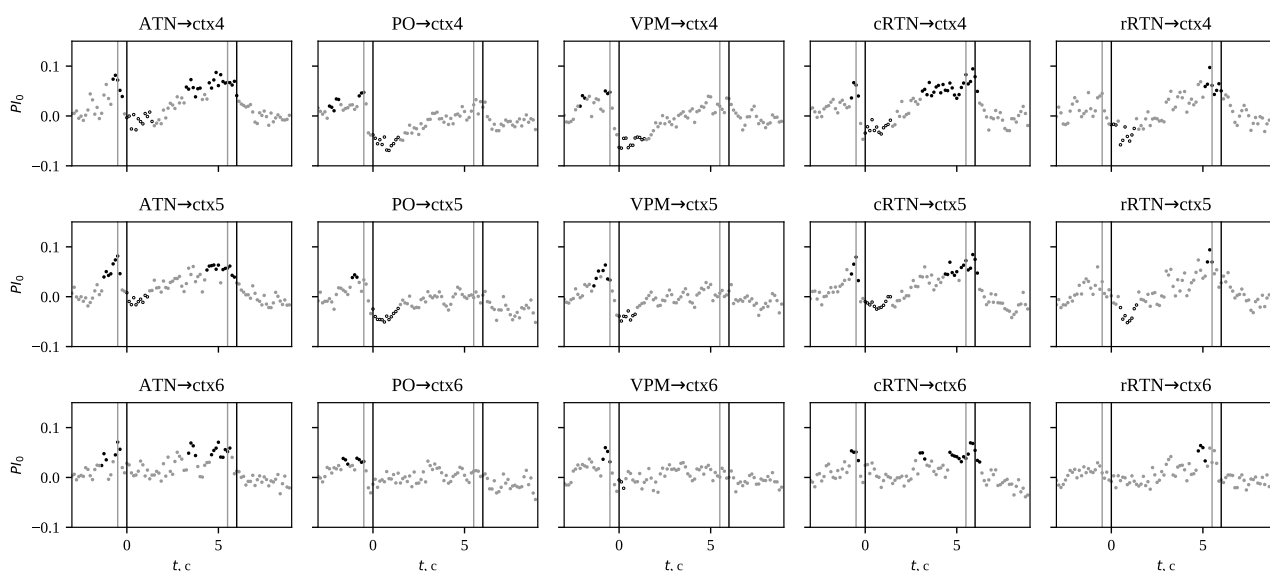


Рис. 2.7. Зависимость нормированного улучшения прогноза PI_0 для влияния различных ядер таламуса на три слоя соматосенсорной коры. Незначимые отличия от 0 обозначены серым, чёрным обозначены значимые отличия вверх от 0, а полыми кружками — значимые отличия вниз, но не от базового уровня $PI_0 = 0$, а от максимального уровня связанности, достигаемого перед началом разряда. Чёрные вертикальные линии обозначают начало и конец разряда, расстояние между чёрными и серыми — длину скользящего временного окна.

шение связанности обрывается с началом разряда и переходит в значительном числе пар в падение: $VPM \leftrightarrow PO$, $ATN \rightarrow VPM$, $rRTN \rightarrow PO$. Кроме того, среди внутриталамических пар значительно больше таких, которые не демонстрировали значимого увеличения связанности на преиктальном интервале: $ATN \rightarrow PO$, $PO \rightarrow rRTN$, $rRTN \rightarrow VPM$. Существенно, что среди этих трёх пар в двух случаях присутствует $rRTN$, для этой структуры такое падение связанности без предшествующего роста было отмечено и при анализе кортикоталимических, и таламокортикальных связей.

За падением связанности наблюдается значимый рост до значений существенно выше фоновых в первую очередь в парах $ATN \leftrightarrow cRTN$ и $cRTN \leftrightarrow PO$, чуть позже также в парах $cRTN \leftrightarrow VPM$ и $cRTN \rightarrow rRTN$. Это подчёркивает важность каудальной части ретикулярного ядра таламуса для поддержания разряда и может объяснять также вовлечение антериального ядра в процесс поддержания на более поздней стадии. Интересно, что почти все обнаружен-

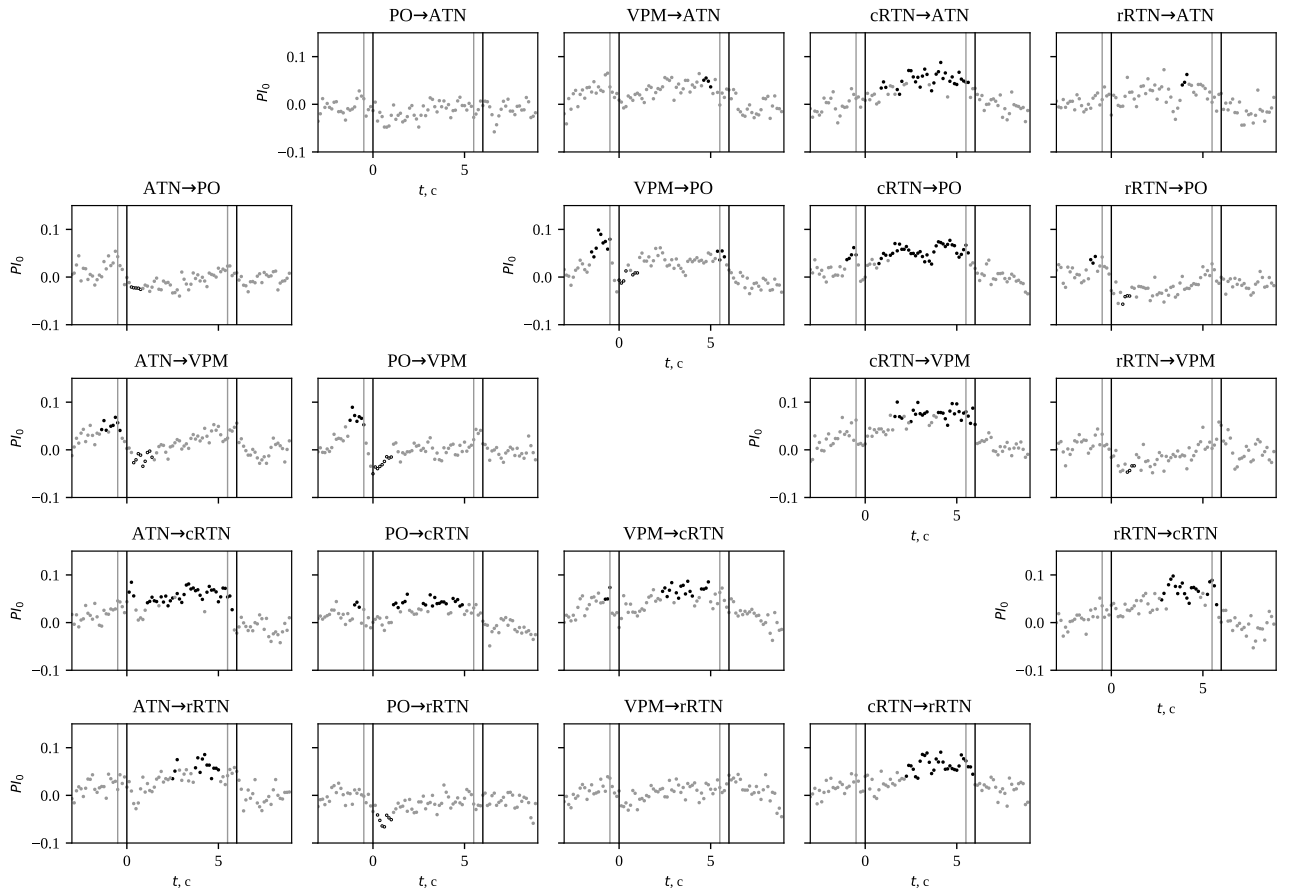


Рис. 2.8. Зависимость нормированного улучшения прогноза PI_0 для внутриталамических взаимодействий. Незначимые отличия от 0 обозначены серым, чёрным обозначены значимые отличия вверх от 0, а полыми кружками — значимые отличия вниз, но не от базового уровня $PI_0 = 0$, а от максимального уровня связанности, достигаемого перед началом разряда. Чёрные вертикальные линии обозначают начало и конец разряда, расстояние между чёрными и серыми — длину скользящего временного окна.

ные внутриталамические связи, способствующие поддержанию пик-волновых разрядов, двунаправленные.

Ближе к концу разряда увеличилась связанность ещё в нескольких парах отведений: $ATN \leftrightarrow rRTN$ (сначала однонаправленно, затем двунаправленно), $VPM \rightarrow ATN$ и $rRTN \rightarrow cRTN$.

2.3.5. Падение связанности и расчёт функции взаимной информации

Как видно на рисунках 2.5–2.8, многие пары каналов потеряли свою направленную связь при начале ПВР: подавляющее большинство пар каналов с преиктальным увеличением показали временное падение $PI_0(t)$ сразу после начала ПВР. $PI_0(t)$ возвращается к исходным значениям в течение 1–1.5 с. Это снижение произошло в 57% (32/56) комбинаций пар каналов; оно было обнаружено в большинстве внутрикорковых (4/6), кортикоталамических (10/15) и таламокортикальных (11/15) пар каналов, но только для меньшинства (7/20) внутрикорковых пар. Интересно, что значительное падение никогда не было замечено для каналов, которые направляли своё влияние на cRTN.

Это снижение $PI_0(t)$ сразу после начала разряда предполагает падение связанности. Интересно, что это раннее падение связанности не было обнаружено ни с помощью частотноразрешённого метода линейной причинности по Грейнджеру, ни с помощью нелинейного ассоциативного анализа [4; 65]. По-видимому, невозможность обнаружить падение связанности линейными методами может быть объяснено большой синхронизацией между парами каналов в преиктальный период. Линейные методы часто не в состоянии отличить синхронность от синхронизации [A1]. Чтобы установить, является ли это падение подлинным, а не артефактом адаптированного метода причинности по Грейнджеру, была рассчитана функция взаимной информации [22] для всех пар каналов всех 16 крыс из исходного набора данных. Данные представлены на рис. 2.9. Снижение после начала разряда можно оценить по взаимной информации в ряде пар каналов, которые также показали снижение связанности методом адаптированной нелинейной причинности по Грейнджеру. Это снижение значительно для 6 пар: ctx4–ctx6, ctx4–ATN, ctx4–VPM, ctx4–cRTN, ctx5–VPM, VPM–cRTN. Следует отметить, что прямое сравнение причинности по Грейнджеру и функции взаимной информации неразумно, поскольку функция взаимной информации не

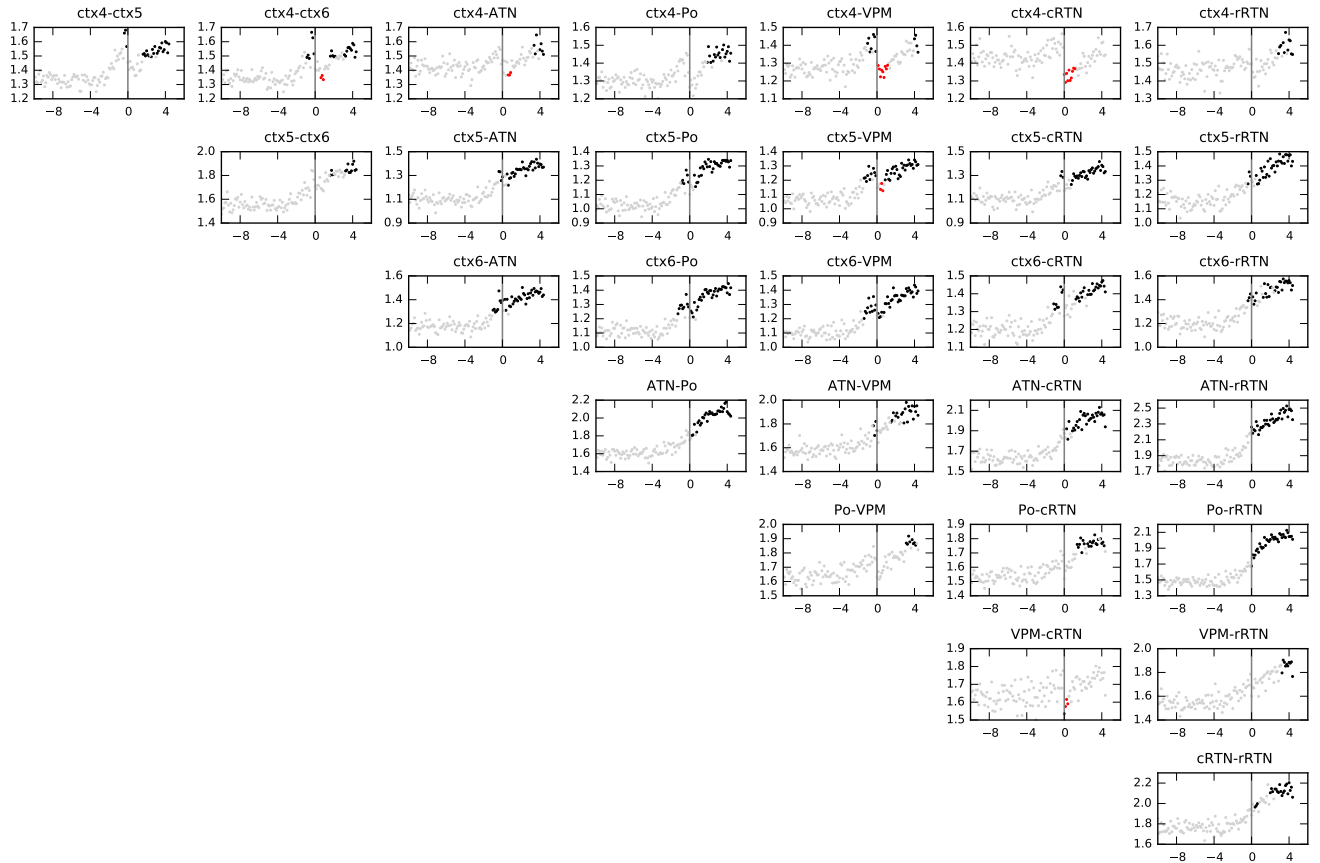


Рис. 2.9. Функция взаимной информации, рассчитанная в скользящем окне длиной 0.5 с со сдвигом между окнами на 0.125 с от 10 с до 4.5 с после начала припадка и усреднённая по всем припадкам для 16 крыс со всеми доступными каналами. Незначимые отличия от 0 обозначены серым, чёрным обозначены значимые отличия вверх от 0, а красными кружками — значимые отличия вниз, но не от базового уровня $PI_0 = 0$, а от максимального уровня связанности, достигаемого перед началом разряда.

способна показать ни направление связи, ни ее причинно-следственные характеристики взаимодействия. Она только демонстрирует, что объём общей информации в сигналах снизился в течение первой секунды разряда, а затем восстановился. Фактически, причинность по Грейнджеру может выявить изменения в связанности (причину), в то время как функция взаимной информации может показать только, как эти изменения отражаются на динамике сети (результат). Это также может объяснить, почему снижение значения функции взаимной информации при начале разряда происходит немного позже, чем значения улучшения прогноза, рассчитанного методом причинности по Грейнджеру (вначале причина, затем — следствие). Предполагая, что это действительно так, можно сделать вывод, что результаты анализа причинности по Грейнджеру и функции взаимной информации в отношении наличия падения связанности в первую секунду разряда подтверждают друг друга.

2.4. Третья серия экспериментов (лобная, теменная, затылочная кора, гиппокамп)

Эксперименты были выполнены на 19 самцах крыс линии WAG/Rij (возраст 8–10 месяцев) в Radboud University Nijmegen в Нидерландах. Все эксперименты были одобрены этической комиссией по экспериментам над животными Радбоуд университета Неймегена (RU-DEC 2006-064).

В этой серии экспериментов были выбраны другие позиции электродов: в лобной (моторной) коре (FC) $A/P = 3.5$, $M/L = 3$, в теменной (соматосенсорной) коре (PC) $A/P = -1.6$, $M/L = 4$, в затылочной коре (OC) $A/P = -6$, $M/L = -3.5$, и в гиппокампе (Hr): $A/P = -3.5$, $M/L = 2$ и $Dd = 3.5$. Электрод заземления и референтный электрод также располагались эпидурально поверх мозжечка.

В этом эксперименте участвовали 29 животных, но поскольку эксперимент также имел целью изучения влияния агонистов эндоканнабиноидных рецепто-

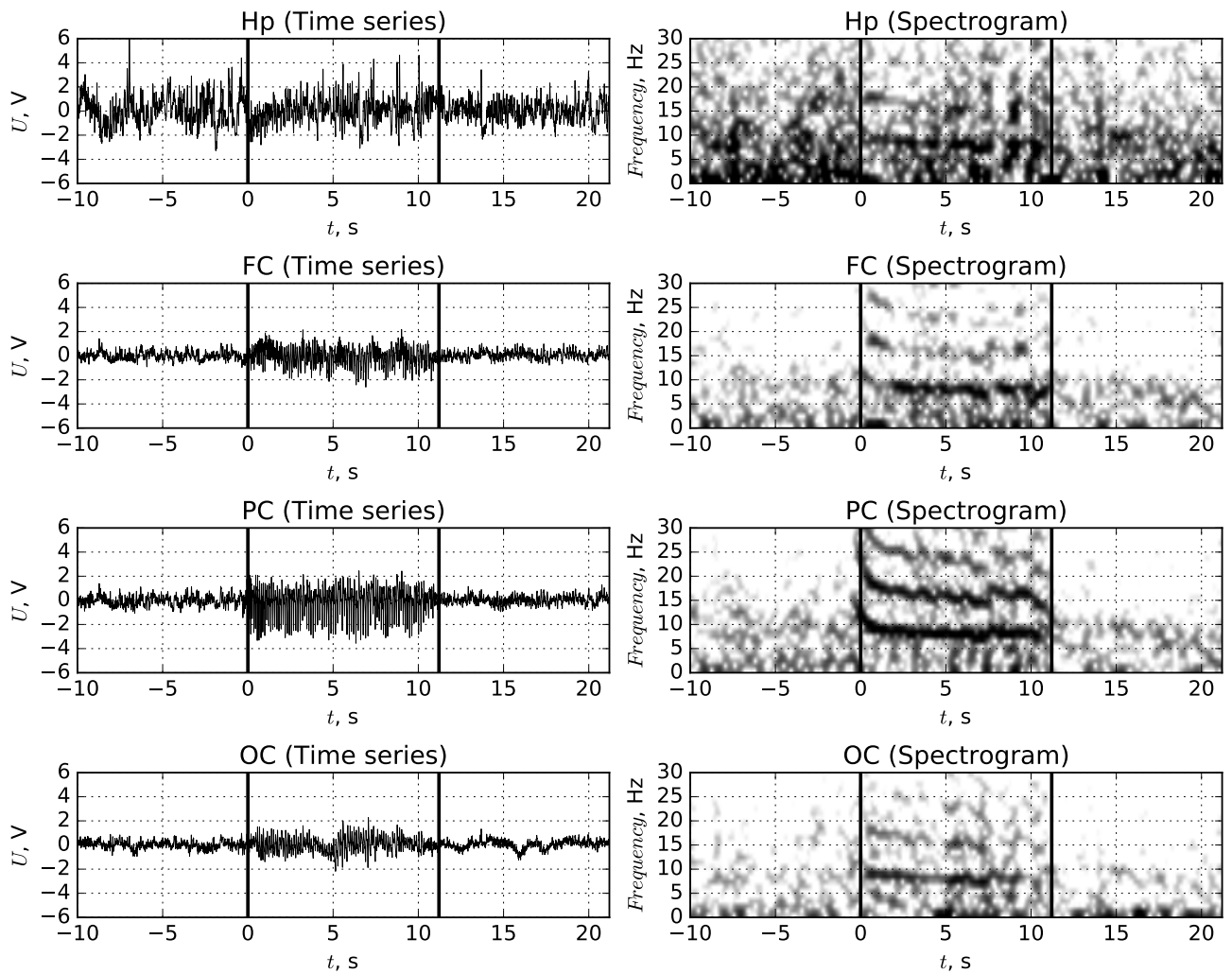


Рис. 2.10. Записи локальных потенциалов мозга и их спектрограммы для типично пик-волнового разряда для различных структур мозга (сверху вниз): гиппокамп, лобная кора, теменная кора, затылочная кора.

ров на протекание разрядов, часть данных были получены под воздействием препарата, поэтому далее излагаются результаты анализа 19 животных, для которых либо объём данных, полученных до введения препарата, был достаточен, либо принадлежавших к контрольной группе. Общее время записи составляло для каждого животного около 8 ч, в том числе до введения препарата — 130 минут при частоте выборки 512 Гц (см. рис. 2.10). Использовались все возможные разряды для каждого животного — всего 689 разрядов.

В этой серии экспериментов расчёты велись так же, как для предыдущей серии. Для каждого рассматриваемого эпилептического разряда исследовались

два интервала:

- от момента за 10 с до начала разряда до конца 3-ей секунды разряда (13 с),
- от момента за 3 с до конца разряда до конца 10-ой секунды по окончании разряда (также 13 с).

Центральная часть разряда, если его длина превышала 6 с, не использовалась. Разряды короче 5 с не рассматривались. Улучшение прогноза PI рассчитывалось в скользящем окне длиной 1 с с перекрытием между окнами в 0.9 с (шаг по времени 0.1 с) из-за более низкой частоты выборки по сравнению с предыдущими двумя экспериментами. Были использованы следующие параметры моделей: дальность прогноза $\tau = T/4$, лаг вложения $l = T/10$, размерности $D_s = 4$, $D_a = 1$, степень полинома $P = 2$, где $T \approx 1/8$ с — основной период колебаний во время разряда. Полученные для индивидуальных разрядов временные ряды $PI(t)$ далее усреднялись по всем разрядам для каждого животного отдельно. Далее по 7 первым секундам первого интервала, включавшего динамику до начала приступа и первые его 3 с, определялось среднее для данного животного значение улучшения прогноза PI_{bg} . Далее для каждого животного рассчитывалось нормированное улучшение прогноза $PI_0(t) = PI(t) - PI_{bg}$, характеризующее изменение относительно фонового уровня связанности, соответствующего нормальной активности. Таким образом, $PI_0 = 0$ соответствует уровню связанности, характерному для нормальной активности, $PI_0 > 0$ соответствует повышенному, а $PI_0 < 0$ — пониженному относительно нормального уровню. Такой подход давал возможность нивелировать исходный различный фоновый уровень связанности для отдельных животных. Далее значения PI_0 , рассчитанные для отдельных животных для конкретного момента времени, рассматривались как выборка и проводился статистический анализ отличия среднего этой выборки от 0 на основе t-теста Стьюдента на уровне значимости 0.05. Поскольку такой анализ проводился для всех моментов времени — фактически

имело место множественное тестирование. Чтобы скорректировать результаты анализа, следуя [21], в качестве значимых (т. е. значимо отличных от 0) рассматривались только такие PI_0 , которые стояли в ряду не менее чем из трёх значимых на уровне 0.05 значений подряд. При изложении результатов факты увеличения связанности, имеющие место во время наложения скользящего временного окна на моменты перехода от нормальной динамики к эпилептиформной и обратно, не принимались во внимание, поскольку такое увеличение, как было показано в работе [A1], является артефактом метода и обусловлено несовершенством применяемых моделей.

2.4.1. Эволюция связей между различными отделами коры

Имела место следующая эволюция связей между различными отделами коры. Нарастание связанности за 1.5–3.5 с до начала разряда наблюдается во всех шести возможных парах каналов между всеми тремя рассмотренными областями коры: FC, PC и OC (см. рис. 2.11). Наиболее раннее значимое увеличение наблюдается в направлении FC → PC — за 3.3 с до начала приступа, то есть за 2.3 с до того, как скользящее временное окно, используемое для расчёта PI , наложится на самое начало разряда. Связь в обратном направлении PC → FC оказывается значима вскоре после этого — за 2 с до перекрытия скользящим окном начала разряда. За 1.5 с до перекрытия окном начала разряда значимо возрастает связь в направлении OC → PC, которая становится двустороннею за 0.2 с до перекрытия окном разряда. Двухнаправленное увеличение связанности между теменной и затылочной корой возникает за 0.8 с до перекрытия скользящим окном разряда.

За увеличением связанности, как и в случае большинства таламокортикальных взаимодействий, следует падение ниже фонового уровня в первые несколько секунд разряда. Причём, если связь в направлении на затылочную кору с обеих других структур (FC и PC) восстанавливается после падения быстро — менее, чем за секунду, — то в парах PC → FC, FC → PC и OC → PC

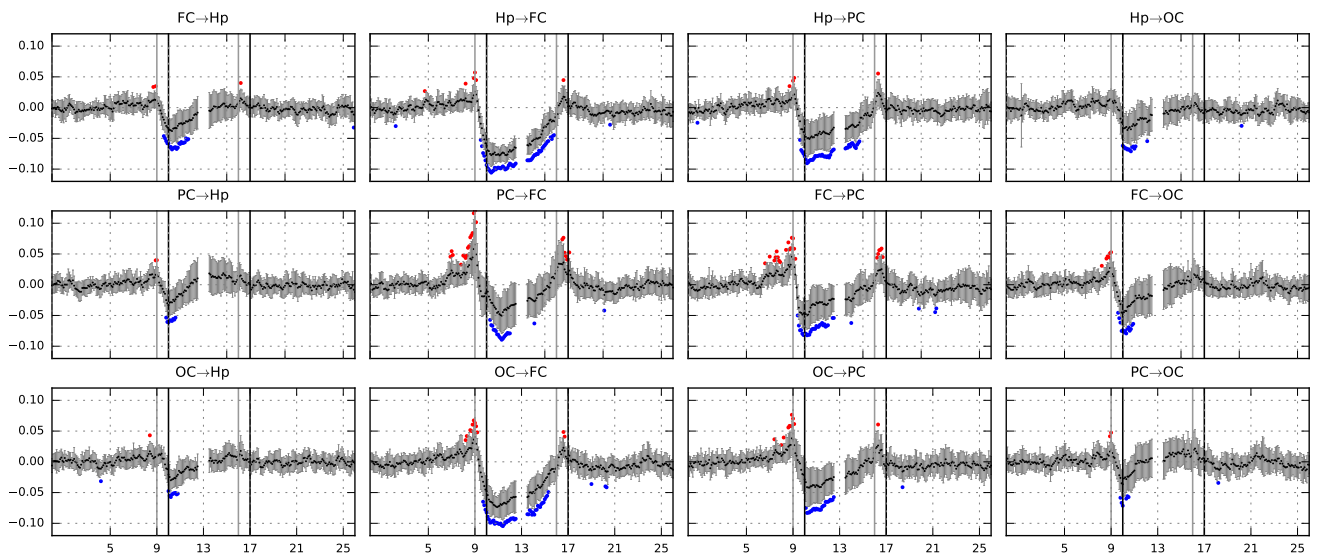


Рис. 2.11. Зависимость нормированного улучшения прогноза PI_0 от времени между различными областями коры и гиппокампом. Незначимые отличия от 0 обозначены серым, синим и красными кружками — значимые отличия вниз и вверх соответственно. Чёрные вертикальные линии обозначают начало и конец разряда, серые — длину скользящего временного окна. Серыми вертикальными линиями показаны 95%-ные доверительные интервалы.

связанность достигает нормального уровня только к середине разряда. Связь в направлении с затылочной коры на лобную остаётся понижена в течение всего приступа.

Если изъять из рассмотрения кратковременное увеличение связанности, возникающее в конце разряда, когда временное окно начинает наползать на постиктальную динамику (это увеличение более всего выражено в паре каналов $PC \leftrightarrow FC$ и является артефактом метода, как было показано выше), в рассматриваемой системе связей между структурами коры нет никаких признаков процесса, ответственного за завершение приступа.

2.4.2. Вовлечение гиппокампа в разряд

Судя по наблюдаемым на рис. 2.11 изменениям связанности, сопутствующим началу и окончанию разряда, гиппокамп в целом слабо участвует в формировании эпилептиформной активности. Непосредственно перед началом разря-

да наблюдается слабое увеличение связанности в направлении от гиппокампа к теменной и лобной коре, но если рассматривать в качестве значимых только те изменения, для которых как минимум в трёх последовательных окнах PI_0 значимо превысило фоновый уровень, то их следует признать незначимыми. Как и при взаимодействии отделов коры друг с другом с началом разряда связанность между корою и гиппокампом падает, но во многих парах отведений быстро восстанавливается: в направлении от теменной и затылочной коры к гиппокампу менее чем за 1 с, в направлении от лобной коры к гиппокампу и от гиппокампа к затылочной — в течение первых 2 с. Только связанность в направлении от гиппокампа к лобной и теменной коре остаётся понижена в течение почти всего разряда, в значительной степени повторяя динамику в парах ОС → ФС и ОС → РС, что выглядит объяснимо, поскольку затылочная кора тесно связана со структурами лимбической системы, в том числе с гиппокампом через энторинальную кору. При рассмотрении динамики связанности между гиппокампом и корою завершение разряда также происходит внезапно.

2.4.3. Проверка с помощью расчёта функции взаимной информации

Для проверки результатов, полученных с помощью метода причинности Грейнджера, была дополнительно рассчитана функция взаимной информации способом, предложенным в [22]. Взаимная информация измеряет одновременную взаимозависимость между двумя сигналами, в том числе нелинейную. Идея этой меры заключается в объёме знаний об одном сигнале, который мы получаем при измерении другого сигнала. Анализ был выполнен во временном окне той же длины и с тем же сдвигом, что и улучшение прогноза. Взаимная информация является относительно простой мерой по сравнению с причинно-следственной связью Грейнджера. Таким образом, она могла бы быть менее чувствительной, но также должна быть лишена некоторых уникальных ошибок, которые могут появиться при расчёте сложных мер из-за параметризации.

Следует обратить внимание, что функция взаимной информации являет-

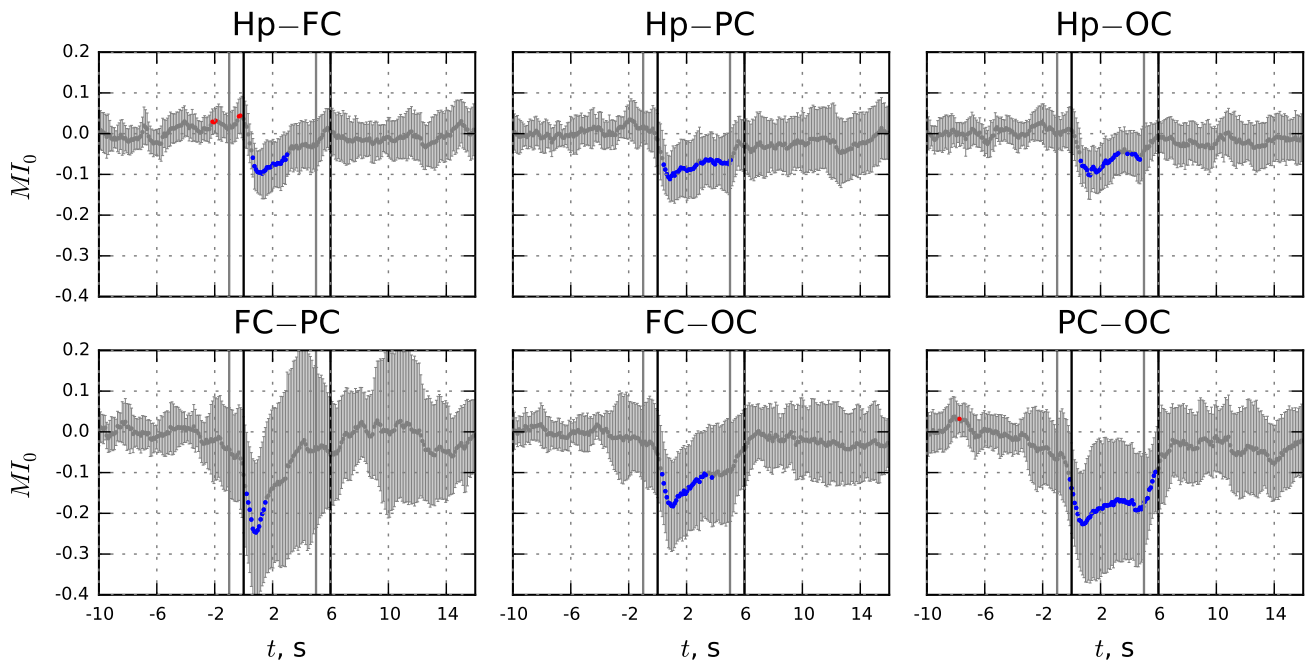


Рис. 2.12. Зависимость функции взаимной информации от времени между различными областями коры и гиппокампом. Незначимые отличия от 0 обозначены серым, синим и красными кружками — значимые отличия вниз и вверх соответственно. Чёрные вертикальные линии обозначают начало и конец разряда, серые — длину скользящего временного окна. Серыми вертикальными линиями показаны 95%-ные доверительные интервалы.

ся ненаправленной мерой, т. е. невозможно определить направленность связи. Также это означает, что два разных графика, например $FC \rightarrow PC$ и $PC \rightarrow FC$, для улучшения прогноза PI соответствуют одному графику ($FC-PC$) для функции взаимной информации MI . Поскольку энтропия переноса, которую можно рассматривать как направленное обобщение, может быть сведена к причинности Грейнджера, по крайней мере, для некоторых простых процессов [32], для этой меры может быть возможен эффект «ушей», поэтому результаты между серыми и чёрными линиями следует рассматривать как ненадёжные.

Функция взаимной информации недостаточно чувствительна, чтобы в большинстве случаев обнаружить преиктальное увеличение связанности. Значительное увеличение наблюдается только для пары $Hp-FC$. Недостаточная чувствительность может быть результатом двух факторов: 1) недостаточного объёма данных (причинно-следственная связь Грейнджера — это параметрический под-

ход, поэтому он может работать для меньшего числа точек данных), 2) ненаправленный характер этой меры.

Результаты, полученные с помощью функции взаимной информации (см. рис. 2.12), подтверждают наличие эффекта падения связанности непосредственно после начала разряда во всех парах каналов.

2.5. Выводы ко второй главе

В ходе проведения первой серии экспериментов выполнен анализ динамики и направленность взаимных влияний между лобной и затылочной областями коры, а также таламусом (ретикулярное и вентропостеромедиальное ядра) во время эпилептических пик-волновых разрядов на ЭЭГ у крыс WAG/Rij с использованием расчёта причинности по Грейнджеру. Установлены следующие факты:

- за несколько секунд до начала ПВР был обнаружен значимый рост причинности по Грейнджеру между всеми исследованными областями, кроме таламоталамических, что соответствует запуску процесса инициации ПВР;
- в течение первой секунды ПВР связанность во всех парах отведений кратковременно уменьшается, во многих случаях возвращаясь к фоновому уровню;
- через секунду после начала ПВР значения причинности по Грейнджеру в большинстве пар отведений, кроме тех, где ведомой структурой была лобная кора, достигали устойчивого уровня и значимо отличались от фоновых, что соответствовало началу процесса поддержания разряда;
- в момент окончания ПВР наблюдали резкое изменение причинности по Грейнджеру, значения которой возвращались к уровню фона; таким обра-

зом, процесс прекращения ПВР сопровождался возвращением таламокортикальных взаимодействий к исходному состоянию.

Анализ результатов обработки экспериментальных данных подтверждает гипотезу о существовании отдельных процессов инициации и поддержания эпилептических разрядов при абсансной эпилепсии.

В результате проведённого анализа данных всех трёх экспериментов нам удалось выявить наличие нескольких процессов в мозге, обуславливающих протекание пик-волновых разрядов. Таким образом, было установлено, что пик-волновые разряды представляют собой сложный механизм взаимодействий, распределённых во времени, а не единый стационарный процесс.

- Процесс инициации разряда представляет собой постепенное повышение связанности между различными областями коры и таламуса, предшествующее началу разряда. Связанность возрастает всегда монотонно и достигает максимума непосредственно в момент начала приступа. В этом процессе активно участвуют все три слоя соматосенсорной коры и моторная кора (связанность между этими областями начинает возрастать раньше всего), а также затылочная кора, вентропостериальное медиальное, постериальное, anteriальное и каудальная часть ретикулярного ядра таламуса. Ростральная часть ретикулярного ядра и гиппокамп участвуют только пассивно (связь на них повышается, а в обратную сторону — нет).
- Процесс потери связанности начинается непосредственно после начала разряда и выражается в падении связанности между различными структурами мозга до фонового уровня и даже значимо ниже. Этот процесс не затрагивает связи от соматосенсорной коры в направлении каудальной части ретикулярного ядра, что обуславливает её ведущее место в последующем процессе поддержания таламокортикальной петли.
- Процесс поддержания разряда начинается через 1.5–1.7 с после его иници-

ации. Ключевую роль в этом процессе играет каудальная часть ретикулярного ядра, а также взаимная связанность между пятым и шестым слоями соматосенсорной коры. Процесс поддержания развивается во времени, таким образом захватывая всё новые структуры мозга, в том числе 4-тый слой соматосенсорной коры, антериальное, вентропостериальное медиальное и постериальное ядра таламуса.

- Процесс завершения разряда обнаружен только гипотетически. Возможно, спусковым механизмом для процесса завершения разряда служит повышение связанности со стороны ростральной части ретикулярного ядра в сторону соматосенсорной коры.

Помимо обнаружения описанных выше процессов использование адаптированной нелинейной причинности по Грейнджеру с модифицированной моделью позволило подтвердить ещё некоторые факты, открытые ранее на уровне гипотез.

Во-первых, в работе [4] было сделано предположение о том, что постериальное ядро может играть заметную роль в генерации пик-волновых разрядов. На основании нашего анализа можно заключить, что это действительно так и постериальное ядро в значительной степени дублирует вентропостериальное медиальное ядро, что, по-видимому, объясняется их близким расположением, структурой и тесным взаимодействием.

Во-вторых, было чётко показано, что каудальная и ростральная части ретикулярного ядра могут нести различные функции, как это обсуждается в обзоре [71]. На основании представленного анализа можно заключить, что каудальная часть ответственна за поддержание разряда с самого его начала и является главным проводником сигналов коры в таламус, а также участвует в инициации разряда. В то же время ростральная часть ретикулярного ядра играет в процессах инициации и поддержания разряда вторичную, пассивную роль, но может быть ответственна за его прекращение, отправляя сигнал коре примерно

за 1 с до окончания разряда.

В-третьих, было показано, что передние ядра таламуса вовлекаются в разряд, хотя они нередко считаются частью лимбической системы. Их роль в первую очередь состоит в дублировании функций каудальной части ретикулярного ядра по поддержанию разряда.

В-четвёртых, показано, что моторная (у крыс — лобная) кора может играть значимую роль в инициации разрядов с самого начала. В работе [1] при анализе индивидуальных особенностей отдельных животных было показано, что для как минимум двух из них ведущая область расположена не в теменной, а в лобной коре. Сильные индивидуальные вариации связанности и роли теменной и лобной коры были показаны в [72]. Таким образом, положение фокальной области в коре, наиболее существенной для инициации пик-волновых разрядов, не является постоянным для различных животных. Напротив, следует говорить о широком вовлечении больших областей лобной и теменной коры в процессы инициации и поддержания эпилептической активности, а также об их активных взаимодействиях.

В-пятых, было показано, что гиппокамп — основная структура лимбической системы — не принимает существенного участия в разряде, а только вовлекается в него пассивно.

Процессы, ответственные за возникновение, поддержание и прекращение пик-волновых разрядов, представляющих собой главное инструментально регистрируемое проявление эпилепсии, в значительной степени невидимы при поверхностном изучении, в том числе методами спектрального и частотно-временного анализа. Всё дело в том, что эти процессы имеют место не в виде патологической по форме активности одной или нескольких структур мозга самих по себе, а вследствие связанности между этими структурами. Такой подход объясняет как несостоятельность теории коркового фокуса [73] и факт того, что основной ритм абсансной эпилепсии определяется как функция взаимодействия всей таламокортикальной сети [60], так и невозможность детального выявления

этих механизмов ранее использованными средствами. Сильно нелинейный характер колебаний в таламокортикальной сети (см. рис. 2.4 и 2.10) приводит к тому, что без использования нелинейных мер, только с помощью корреляционного или взаимного спектрального анализа, или даже линейной причинности по Грейнджеру выявить эти процессы оказывается невозможно. В то же время, скорость протекания интересующих нас процессов достаточно значительна и относительная стационарность системы связей поддерживается в мозге на очень коротких промежутках времени порядка 0.5–1 с и иногда даже менее. При такой скорости изменений использование теоретико-информационных мер (энтропии переноса [28]) или методов моделирования фазовой динамики [30; 31] оказывается сильно затруднено из-за недостаточности длины выборки как в «точках», так и в характерных периодах колебаний. В результате абсансные разряды принято считать начинающимися внезапно, без какой-либо значимой преиктальной активности [56; 71].

Из всех методов оценки связанности некоторых результатов удалось добиться с использованием нелинейной корреляции в работе [4] и функции взаимной информации в работах [A8; A9], поскольку эти меры имеют самые низкие требования к объёму данных, а использованный в этих работах массив данных был получен в результате эксперимента экстраординарно высокого качества. Но только использование нелинейного адаптированного метода причинности по Грейнджеру со специально модифицированной моделью и неравномерным вложением дало возможность выявить эти самые процессы инициации, поддержания и прекращения. Очевидно, что детали и индивидуальные особенности эволюции системы функциональных связей в мозге ещё в значительной степени скрыты от нас, поэтому дальнейшие работы, направленные на анализ и моделирование таламокортикальной сети, а также на получение новых экспериментальных моделей позволят значительно более детально описать (а где-то, возможно, и скорректировать) открытое в данной работе явление.

Результаты, представленные во второй главе, опубликованы в работах [A4;

A8–A11; A26; A27].

Глава 3

Реконструкция по экспериментальным данным процессов изменения связанности, сопутствующих лимбическим эпилептическим разрядам

3.1. Введение

Спонтанные разряды с участием гиппокампа и парагиппокампальных структур являются отличительной чертой височной эпилепсии. Эпилептическая активность может далеко распространяться по синаптическим путям и приводить к сильной синхронизации между лимбической системой и другими областями мозга [74; 75]. В наиболее широко используемых экспериментальных моделях височной эпилепсии спонтанные лимбические разряды развиваются после первоначального фармакологически или электрически индуцированного эпилептического статуса [76]. Однако у неэпилептических крыс лимбические разряды могут возникать и при хроническом воздействии антагонистов эндоканнабиноидных CB1-рецепторов [77].

Эндоканнабиноидная система участвует в регуляции чувствительности мозга к эпилептической активации [78; 79]. В опытах на крысах с использованием пилокарпиновой модели эпилептогенеза было показано, что введение агонистов CB1-рецепторов укорачивает ранние пост-статусные эпилептические разряды и уменьшает процент последующей смертности [80]. Более того, в той же пилокарпиновой модели введение агонистов CB1-рецепторов полностью блокировало возникновение поздних спонтанных эпилептических разрядов [78]. С другой стороны, антагонисты CB1-рецепторов снижают устойчивость мозга к судорогам [78]. Установлено, что введение антагонистов CB1-рецепторов способствует

распространению судорог от среднего мозга к лимбическим структурам у крыс, склонных к аудиогенным припадкам среднего мозга [81]. Более того, здоровые крысы, которым в течение длительного времени делались инъекции антагониста СВ1-рецепторов, становятся склонны к спонтанным разрядам [77]. Именно такие спонтанные разряды, вызванные систематическим введением антагониста СВ1-рецепторов, являются объектом данного исследования.

Эндоканнабиноиды синтезируются по требованию после активации постсинаптических нейронов и ретроградно подавляют высвобождение нейромедиаторов через пресинаптические метаботропные СВ1-рецепторы. Таким образом эндоканнабиноиды способствуют поддержанию физиологического уровня возбудимости нейронов и сохранению синаптических функций [82]. Эпилептическое возбуждение быстро активирует этот защитный механизм против перевозбуждения [83]. Эндоканнабиноидные СВ1-рецепторы [84; 85] играют решающую роль в эндоканнабиноидзависимой защите от судорог, а локальное удаление этих рецепторов в гиппокампе сильно обостряет судороги [86].

Широко распространённые внемлимбические области, включая как корковые, так и подкорковые структуры, всё чаще признаются вовлечёнными во вторичную генерализацию лимбических разрядов у эпилептических крыс [87; 88] и в сложные парциальные (распространённые только в части лимбической системы) припадки у пациентов с височной эпилепсией (ВЭ) [88; 89]. Целью настоящего исследования был анализ направления функциональной связанности между неокортексом, гиппокампом, таламусом и средним мозгом во время иктального периода индуцированных введением препарата SLV326 лимбических разрядов. Выбор отведений при эксперименте был продиктован следующими соображениями. Гиппокамп особенно подвержен эпилептическому возбуждению. Область среднего мозга содержит триггерные зоны для некоторых типов разрядов, в первую очередь для генерализованных тоник-клонических [90–92]. Таламус является той областью мозга, которая ответственна за распространение эпилептических разрядов, также у пациентов с ВЭ взаимодействие таламуса с

гиппокампом и корой изменяется по сравнению с нормальными контрольными испытуемыми [88; 93; 94].

Для получения надёжных результатов при анализе временных рядов важно использовать методы, способные решить ряд проблем: 1) нелинейность сигналов, 2) направленность связи, 3) причина сходства сигналов, включая прямые связи, общий источник, опосредованное воздействие через некоторую промежуточную структуру, или даже простое случайное совпадение колебаний [95]. В данной работе для получения достоверных результатов использовался переменный во времени адаптированный метод причинности по Грейнджеру [6]. Данная методика учитывает особенности экспериментальных данных: временные масштабы, нелинейность, эффективную размерность. Поэтому она имеет хорошее временное разрешение с оптимальной чувствительностью и специфичностью, как было показано [7; A1], будучи в основном нечувствительна к опосредованным связям [A1].

3.2. Методика эксперимента

Разряды, проанализированные в настоящем исследовании, являлись следствием хронических инъекций антагониста CB1-рецепторов SLV326 [96]. Исследование проводилось в соответствии с руководящими принципами Европейского Сообщества по использованию экспериментальных животных и было одобрено этическим комитетом по изучению животных (RUDEC-2007-161).

Эксперименты проводились на 24 семимесячных крысах Crl:WI Wistar (Charles River Laboratories, Sulzfeld, Germany). С возраста 8–9 недель им ежедневно перорально через зонд вводили SLV326 в количестве 2–3 мг/кг, растворённого в полутвёрдом растворе. Разрешение на использование SLV326 было предоставлено Solvay Pharmaceuticals, Weesp, Нидерланды. Всем 24 животным хирургически были имплантированы два триполярных ЭЭГ-электрода (Plastics One MS-332/2-A) под полной изофлурановой анестезией. Electrodes were placed

мещены в следующих структурах мозга (расстояния приведены в мм от брегмы: AP, L и H): лобная кора (FC): +2; -2; -1; гиппокамп (Hp): -4.2; -3.6; -4.1; таламус (h): -2.6; -2.7; -7.3; и средний мозг (MB): -8.8; -1.7; -5.2. Заземляющий и референтный электроды размещались двусторонне над мозжечком, причём референтный электрод располагался сбоку ипсилатерально по отношению к регистрирующим электродам. Восстановление животных после операции занимало не менее двух недель.

Регистрация локальных потенциалов мозга (LFP) и видеорегистрация производились в течение 24 часов. Сигналы LFP усиливались, фильтровались от 1 до 100 Гц и оцифровывались с частотой дискретизации 512 Гц с использованием системы Windaq (DATAQ Instruments, Akron, OH). В течение 24 часов 6 из 24 крыс продемонстрировали генерализованные лимбические разряды. В настоящем исследовании было проанализировано 30 разрядов, зарегистрированных у трёх крыс, так как для этих животных все электроды демонстрировали надлежащий уровень сигнала в течение всей записи.

Для анализа связанности между четырьмя измеренными сигналами из разных областей мозга использовался переменный во времени адаптированный нелинейный метод причинности Грейнджера [6]. Абсолютные значения улучшения прогноза PI обычно неинформативны [97]. Однако увеличение или уменьшение PI имеет смысл при условии, что оператор эволюции рассматриваемых систем структурно не изменился, хотя его параметры измениться могли [A1]. Таким образом, изменения в силе связи могут быть обнаружены, если в скользящем временном окне использовать причинность по Грейнджеру [38]. В настоящей работе использовалось временное окно длиной 1 с (512 точек данных) с перекрытием окон 0.9 с. Параметры метода, включая временные масштабы, были скорректированы в соответствии с рекомендациями и критериями, разработанными в [7; 98; 99].

Функция взаимной информации MI вычислялась с помощью метода, предложенного в [22], для тех же пар каналов и в тех же условиях, что и причинность

по Грейнджеру, включая длину и сдвиг временного окна, а также усреднение. Отметим, что MI — ненаправленная нелинейная мера похожести временных рядов. Это означает, что она не может показать направление воздействия или выявить причину изменений во взаимосвязи, как почти все простые меры, в том числе корреляция (линейная или нелинейная) или когерентность. Функция взаимной информации MI применяется к скалярным временным рядам. Современные работы [100], показывающие возможность значительно улучшить достоверность результатов с помощью векторных рядов с неоднородным вложением, основываются на слишком больших объёмах данных, что мешает применению этих методов в скользящих временных окнах. По этой же причине мы отказались от использования энтропии переноса [28; 101].

Для каждого разряда были рассчитаны индивидуальные зависимости улучшения прогноза от времени $PI(t)$ и функции взаимной информации от времени $MI(t)$. Анализируемые участки включали 10 секунд до начала разряда и 10 секунд после конца разряда. Соответственно, каждый рассматриваемый фрагмент ЭЭГ, содержащий лимбический разряд, был разделен на три части:

- Начало: 10 с до и 10 с после начала разряда — это преиктальный период и 10 с первой высокочастотной стадии;
- Середина: 10 с до и 10 с после перехода от первой (высокочастотной) стадии ко второй (низкочастотной) стадии;
- Конец: 10 с до и 10 с после окончания разряда — низкочастотная стадия и постиктальный период.

Полученные зависимости $PI(t)$ и $MI(t)$ были усреднены по всем разрядам, совмещая начало разряда, начало высокочастотной стадии и прекращение разряда. Затем для каждой усреднённой зависимости $PI(t)$ и $MI(t)$ вычислялись фоновые уровни PI_{bg} и MI_{bg} , соответственно. Они считались как среднее значение на трёхсекундном временном интервале (фоновый период от 10 до 7 с

до начала разряда). Используя средние фоновые уровни, вычислялись нормированные зависимости $PI_0(t) = PI(t) - PI_{bg}$ и $MI_0(t) = MI(t) - MI_{bg}$. Значения $PI_0(t) = 0$ и $MI_0(t) = 0$ соответствуют фоновому уровню; положительные значения $PI_0(t)$ и $MI_0(t)$ соответствуют большему, чем в фоне, уровню связи, а отрицательные — меньшему.

Значения $PI(t)$ и $MI(t)$, полученные для различных разрядов в один и тот же момент времени, использовались в качестве выборки для выявления статистического отличия среднего значения от PI_{bg} или MI_{bg} соответственно, для чего был проведён одновыборочный t -тест. Поскольку этот тест проводился для каждой временной точки, была реализована Бонферрони-подобная коррекция для многократного тестирования: полученные p -значения умножались на число независимых временных интервалов, из которых рассчитывались PI и MI . Если после коррекции результирующее p -значение оказывалось меньше 0.05, то результаты рассматривались как существенно отличающиеся от фонового уровня и наносились на рисунки цветом: синим, если $PI < PI_{bg}$ или $MI < MI_{bg}$ и красным, если $PI > PI_{bg}$ или $MI > MI_{bg}$ соответственно. В противном случае результаты были отмечены серым цветом как незначимые.

3.3. Частотно-временной анализ

Все разряды начинались внезапно с резкого всплеска малой или средней амплитуды, который был обнаружен во всех зарегистрированных каналах одновременно. Общая продолжительность разрядов варьировала от 35.0 с до 115.3 с, а средняя продолжительность составляла 53.1 с. Можно выделить две основные стадии (рис. 3.1):

- высокочастотная стадия, начинающаяся с частоты около 20 Гц, которая затем уменьшается до 15 Гц за первые 5 с;
- низкочастотная стадия, в начале которой основная частота колебаний рез-

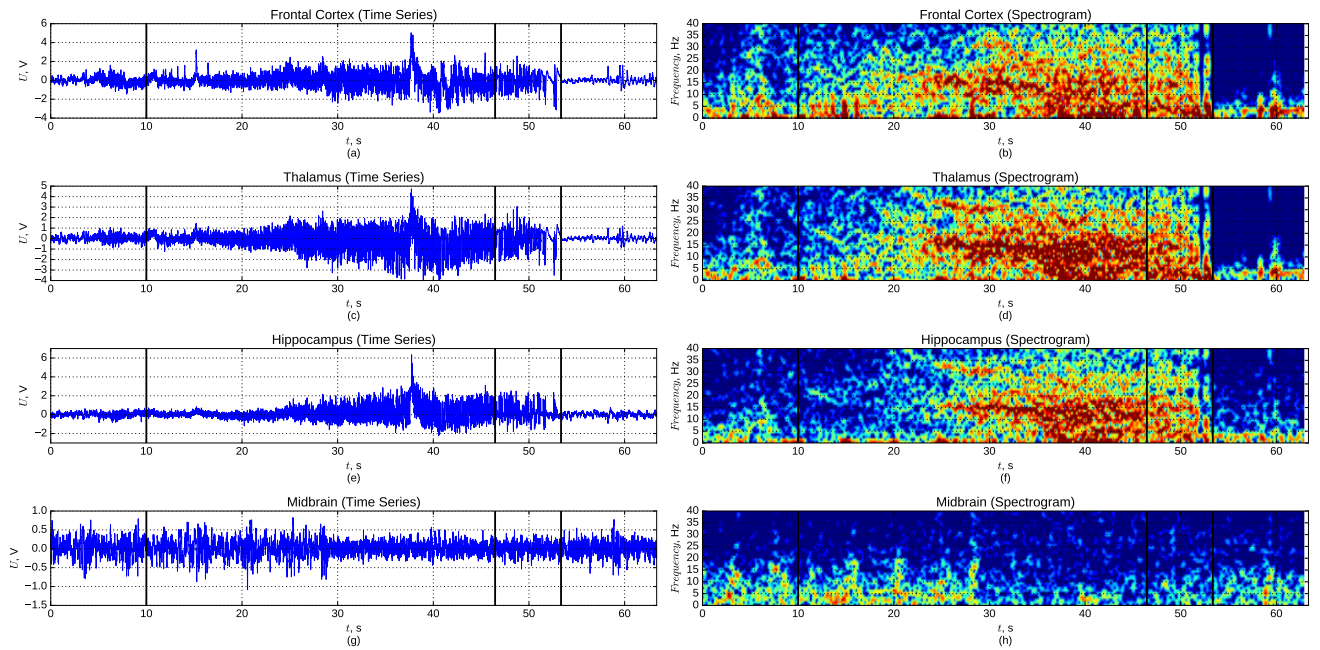


Рис. 3.1. Временные ряды и спектрограммы сигналов локальных потенциалов мозга на промежутке за 10 до начала лимбического эпилептического приступа, включая весь приступ и первые 10 с после его окончания. Сверху вниз: лобная кора (FC), таламус (Th), гиппокамп (HP), средний мозг (MB). Три чёрные вертикальные линии показывают начало приступа, переход от высокочастотной стадии к низкочастотной и его окончание.

ко падает до 2 Гц.

Высокочастотная стадия длилась от 23.3 с до 55.7 с при средней длительности 36.0 с, на этой стадии амплитуда колебаний возрастала. Вся стадия была очень нестационарна. Хорошо выраженные более высокие частоты (ещё выше основной частоты колебаний) можно наблюдать в разные моменты времени в течении этой стадии, см. рис. (3.1).

Низкочастотная стадия длилась от 5.7 с до 59.6 с при средней длительности 17.1 с. Высокочастотная динамика предыдущей стадии также присутствовала в первой части второй стадии, хотя была менее выражена. Низкочастотные колебания постепенно теряли амплитуду и внезапно прекращались. Подобные изменения считались маркером прекращения разряда.

3.4. Анализ связанности

На рис. 3.2 и рис. 3.3 показаны результаты анализа связанности обоими методами: с помощью причинности по Грейнджеру и с помощью функции взаимной информации.

3.4.1. Инициация разряда

Примерно за 2 секунды до начала разряда во всех рассматриваемых парах каналов наблюдается падение связанности. Это падение продолжается в течение по крайней мере первых 10 секунд высокочастотной стадии (см. рис. 3.2, синие точки), за исключением пары гиппокамп–средний мозг, в которой взаимодействие восстанавливается до нормального уровня в начале разряда. Новое двунаправленное падение связанности в этой паре начинается примерно через 6 секунд после начала разряда.

3.4.2. Переход к низкочастотной стадии

Воздействие со стороны FC на Hr остаётся ниже базового уровня в течение всего разряда — см. рис. 3.2 с верхняя панель. При наличии некоторого кратковременного возрастания для остальных пар каналов связанность восстанавливается на протяжении высокочастотной стадии: однонаправленная от MB и Hr на FC (рис. 3.2 а и рис. 3.2 б средние панели) и от Th на MB (верхняя панель рис. 3.3 а), двунаправленная в паре $Hr - MB$ (рис. 3.3 б верхняя и средняя панели).

Во время перехода от высокочастотной стадии к низкочастотной все связи примерно равны фоновому уровню за исключением пары $FC - Th$, в которой связанность уменьшается за 5 секунд до перехода (рис. 3.2 б, верхняя и средняя панели), и кроме вышеупомянутой пары $FC - HR$, которая демонстрирует пониженную связанность в течение всего разряда (рис. 3.2 с, верхняя панель).

В течение первых нескольких секунд низкочастотной стадии связанность

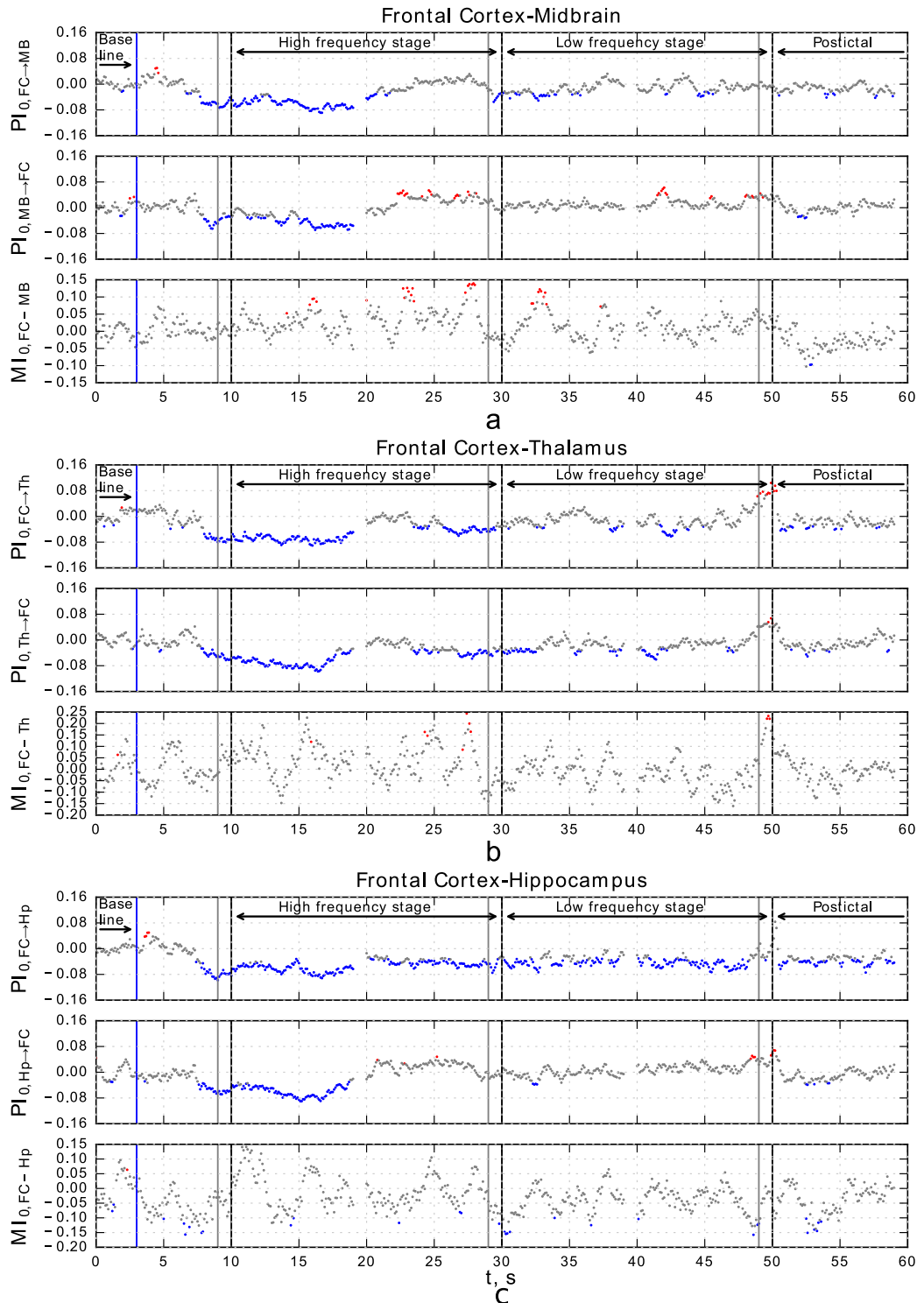


Рис. 3.2. Зависимости среднего нормированного улучшения прогноза PI_0 и функции взаимной информации MI_0 от времени для пар каналов $FC - MB$, $FC - Th$, $FC - Hp$, рассчитанные в скользящем окне длительностью 1 с. Красные и синие точки показывают значения, которые статистически значимо (p -значение < 0.05 с поправкой Бонферрони) отличаются (красные — в большую, синие — в меньшую сторону) от фонового уровня, серые точки — не отличающиеся от фонового уровня. Чёрные пунктирные вертикальные линии обозначают начало разряда, переход ко второй стадии и окончание, серая линия перед ними — отрезок скользящего временного окна. Фоновый уровень, первая (высокочастотная) стадия, вторая (низкочастотная) стадия и постиктальный период подписаны в верхней части каждого фрагмента рисунка.

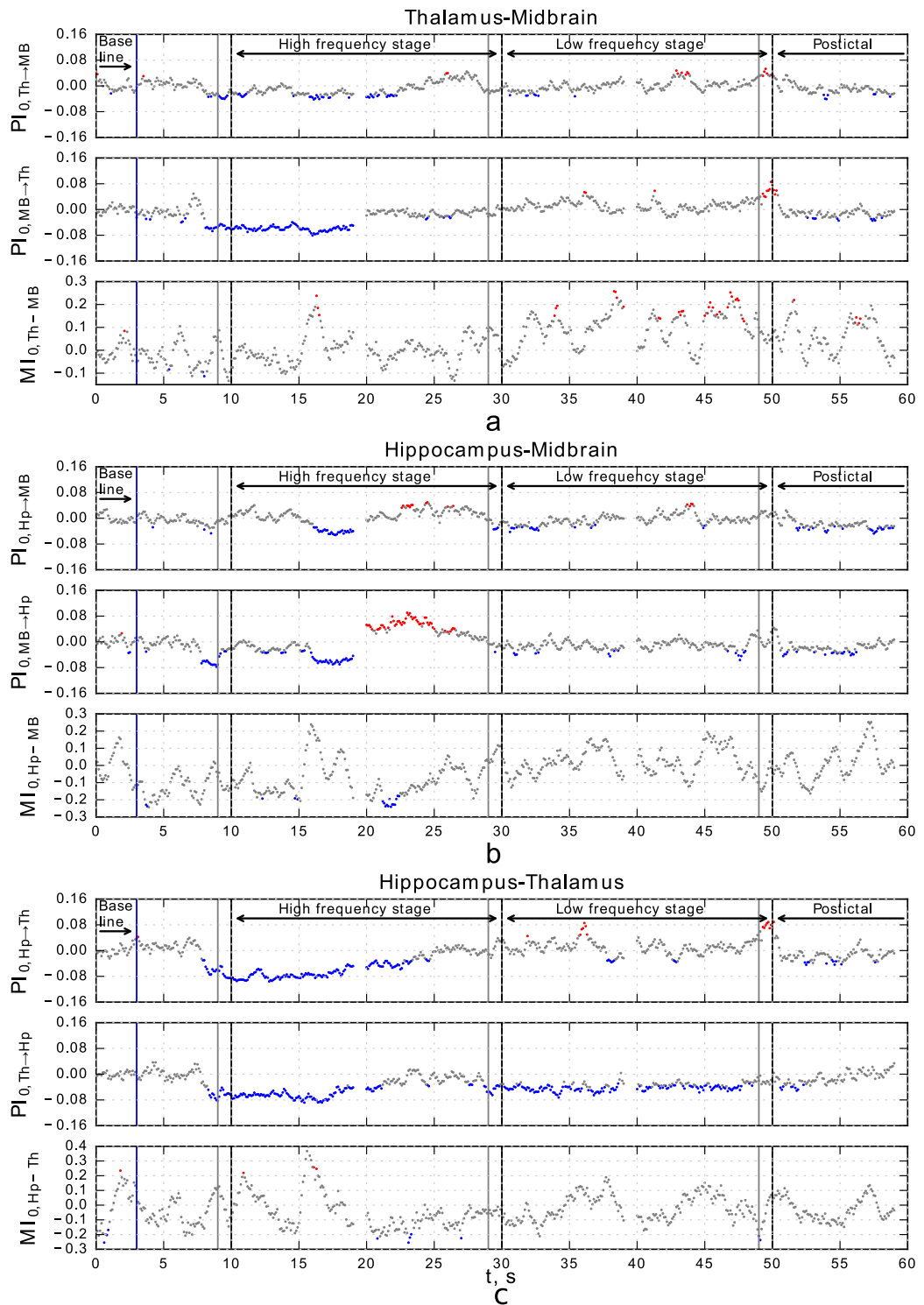


Рис. 3.3. Зависимости среднего нормированного улучшения прогноза PI_0 и функции взаимной информации MI_0 от времени для пар каналов $Th - MB$, $Hr - MB$, $Hr - Th$, рассчитанные в скользящем окне длительностью 1 с. Красные и синие точки показывают значения, которые статистически значимо (p -значение < 0.05 с поправкой Бонферрони) отличаются (красные — в большую, синие — в меньшую сторону) от фонового уровня, серые точки — не отличающиеся от фонового уровня. Чёрные пунктирные вертикальные линии обозначают начало разряда, переход ко второй стадии и окончание, серая линия перед ними — отрезок скользящего временного окна. Фоновый уровень, первая (высокочастотная) стадия, вторая (низкочастотная) стадия и постиктальный период подписаны в верхней части каждого фрагмента рисунка.

ниже фонового уровня видна в направлении от FC и Hr к MB (рис. 3.2 а и 3.2 е, верхние панели) и от Th к FC (рис. 3.2 в, средняя панель). Воздействие со стороны FC и Th на Hr также ниже фонового уровня. Эта понижение связанности длится всю низкочастотную стадию — см. рис. 3.2 с, верхняя панель, и рис. 3.3 с, средняя панель.

3.4.3. Прекращение разряда

К концу разряда наблюдается переход к увеличению связанности в тех же парах отведений, что и в конце высокочастотной стадии: однонаправленное увеличение воздействие от MB и Hr на FC (рис. 3.2 а и рис. 3.2 в средние панели), и от Th на MB (рис. 3.2 а, верхняя панель), но двунаправленное увеличение взаимодействия в паре $p - MB$, присутствующее в высокочастотной стадии, теперь статистически выявляется только по направлению от Hr к MB (рис. 3.2 в, верхняя панель). Увеличение связанности от MB к Hr отсутствует, в то время как это увеличение было очень выражено в конце высокочастотной стадии (рис. 3.2 в, средняя панель). Кроме того, воздействие со стороны FC и Th на Hr все ещё низкое — см. рис. 3.2 с, верхняя панель, и рис. 3.2 с, средняя панель.

Когда движущееся временное окно захватывает конец разряда, происходит резкое увеличение связанности во всех парах каналов, в которых таламус участвует в качестве управляемой структуры (рис. 3.2 в, 3.3 а и 3.3 с). Однако подобное увеличение ранее рассматривалось как возможный артефакт метода [A1]. В постиктальной стадии все связи, как правило, достаточно низкие по сравнению с фоновыми.

3.4.4. Анализ взаимодействия с помощью расчёта функции взаимной информации

Результаты, полученные с помощью расчёта функции взаимной информации, отображаются в нижней панели каждого фрагмента рисунка. Кривые нормированной функции взаимной информации сильно колеблются и большинство значений статистически незначимы. Функция взаимной информации значительно выше фонового уровня для пары $FC - MB$ (рис. 3.2 а), при этом для пар $FC - Hp$ и $Th - Hp$ она меньше фонового уровня (рис. 3.2 с и рис. 3.3 с). Для пары $Th - MB$ за 5 с до окончания разряда ряд значений значимо превышают базовый уровень (рис. 3.3 а).

3.4.5. Общие результаты анализа связанности

Полная схема всех изменений в сети представлена на рис. 3.4. Основные результаты могут быть сформулированы следующим образом:

1. В течение лимбических разрядов выделяются две стадии: высокочастотная (15–20 Гц), за которой следует низкочастотная (2 Гц).
2. Примерно за 2 секунды до начала разряда происходит падение связанности во всех рассматриваемых парах каналов. Это падение продолжается в течение, по крайней мере, первых 10 с высокочастотной стадии.
3. В течение всего разряда воздействие от лобной коры к гиппокампу остаётся сниженным. Для всех остальных пар каналов связь восстанавливается во время высокочастотной стадии с некоторым возрастанием во время переходных процессов.
4. В постиктальный период все взаимодействия достаточно низкие по сравнению с фоновыми.

Результаты анализа связанности по сложным временным рядам всегда зависят от метода [95]. Простые методы, такие как линейная корреляция и

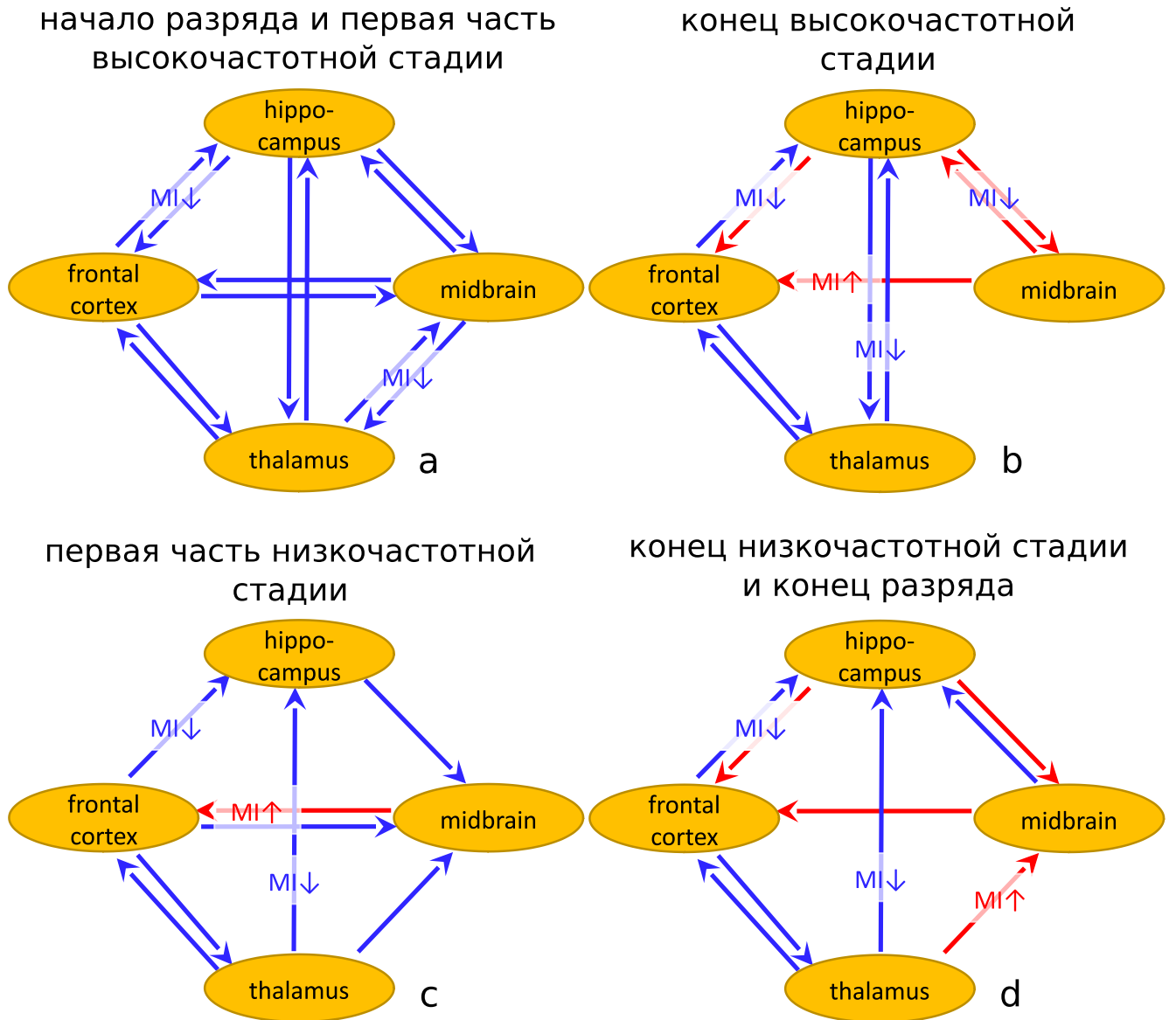


Рис. 3.4. Схемы значимых изменений связанности на разных стадиях разряда. Синие/красные стрелки показывают значимое снижение/увеличение улучшения прогноза PI_0 , значимые изменения в функции взаимной информации показаны рядом со стрелками знаками $MI \uparrow$ (красный) и $MI \downarrow$ (синий).

функция когерентности, могут быть легко вычислены с помощью стандартных наборов инструментов, таких как MATLAB или SciPy. Однако, как правило, считается, что эти методы не вполне адекватны по следующим причинам: 1) можно анализировать только линейные сходства, 2) направление связи не может быть обнаружено, 3) причина сходства остаётся неизвестной: однонаправленное воздействие, двунаправленное, общий источник, опосредованная связь через некоторую промежуточную структуру или просто случайное совпадение ритмов колебаний. Некоторые нелинейные меры, такие как функция взаимной информации (MI) [22], коэффициент нелинейной корреляции [102], коэффициент фазовой синхронизации [25] преодолевают первую проблему, но не другие.

Ранее функция взаимной информации уже использовалась для изучения механизмов эпилепсии у животных [103] и человека [104]. В качестве способа определения направления связи рассматривался сдвиг во времени между рядами, при котором мера демонстрировала максимум. Однако недавние исследования ясно показали, что неориентированные по своей природе нелинейные меры подобия, в том числе коэффициент фазовой синхронизации [5] и взаимная информация [105], небезопасны для определения направления связи, так как очень часто результаты оказываются случайными и вводящими в заблуждение даже для относительно простых моделируемых рядов. В текущем исследовании была применена функция взаимной информации, рассчитанная с использованием наиболее выгодного подхода [22], но с весьма ограниченным успехом: многие результаты либо статистически незначимы, либо не могут быть связаны с результатами спектрального анализа или анализа связанности методом причинности по Грейнджеру.

Наиболее перспективными методами, позволяющими решить все три указанные проблемы, являются метод причинности по Грейнджеру [33], направленная когерентность [46], методы моделирования фазовой динамики [31] и энтропия переноса [28]. Все эти подходы являются более или менее параметрическими. Как правило, параметризация существенно снижает требования к

объёму данных. Таким образом, информацию о направленной связи становится возможно извлечь из относительно коротких рядов: 30 колебаний для фазовой динамики [31] и 4–8 колебаний для причинности по Грейнджеру [6]. Однако риск получения ложноположительных (недостаточная специфичность) и ложноотрицательных (недостаточная чувствительность) результатов из-за неправильной параметризации также возрастает [7; 37; 106]. До сих пор нет возможности получить абсолютную гарантию отсутствия ложных результатов, можно только снизить риски путём адаптации используемых методов к специфике исследуемых данных.

В данной работе был проведён попарный анализ всех пар каналов. Это небезопасно, так как прямые и косвенные связи не могут быть полностью разделены. Но классическая условная причинность по Грейнджеру [33], а также более продвинутые подходы [107], направленные на устранение избыточности исходных данных, не могут быть применены напрямую, так как требуют слишком много данных. Например, в [107] при использовании линейной причинности по Грейнджеру были задействованы 4000 точек данных (10 с записи, 400 Гц частота дискретизации), в то время как для изучения лимбических разрядов приходится работать с нелинейной причинностью (в этом случае требуется гораздо больше коэффициентов модели), иначе специфичность метода становится очень низкой, как это было показано в [33; A1; 105]. Кроме того, из-за нестационарности сигнала необходимо учитывать относительно короткие временные отрезки, не превышающие 1 с. Однако внутричерепные локальные потенциалы мозга гораздо менее избыточны, чем поверхностные ЭЭГ, особенно в том случае, если они были получены из различных и разнесённых пространственно структур мозга, как в настоящем исследовании.

3.5. Выводы к третьей главе

Проведённый анализ основан на усреднении более 30 разрядов у трёх крыс, получавших SLV-терапию (весь набор данных от 3 животных). В [108] обнаружена большая вариабельность результатов статистических моделей, построенных по данным ЭЭГ. Поэтому в дополнение к уже описанным выше результатам результаты метода причинности по Грейнджеру были также усреднены отдельно по животным. Результаты, полученные на основе анализа данных одного животного, качественно выглядят также, как усреднённые по всем животным, но с меньшей значимостью. Поэтому выводы были сделаны на основе всего набора данных.

Снижение воздействия со стороны лобной коры на подкорковые структуры и увеличение воздействия со стороны подкорковых участков на неокортекс, описанные в ходе исследования генерализованных лимбических разрядов, согласуются с результатами визуализационных исследований как у эпилептических крыс [109], так и у пациентов с височной эпилепсией [88; 89]. Эти исследования показали, что лимбические разряды сопровождаются активацией подкорковых структур и дезактивацией неокортекса. Выдвинута гипотеза, что аномально повышенная активность таламуса и верхнего ствола головного мозга препятствует нормальной активации коры и приводит к аномально пониженной функции лобно-теменной коры, что лежит в основе аномального двигательного поведения и нарушения сознания при сложных парциальных припадках [87; 88]. Наши результаты показывают, что, несмотря на вовлечение лобной коры в экспрессию разрядов, она играет лишь пассивную роль, будучи управляемой подкорковыми структурами.

Основную активаторную роль играют гиппокамп и средний мозг. Обе структуры демонстрируют внутреннюю эпилептогенность и содержат триггерные зоны для определённых типов судорог: гиппокамп для лимбических судорог, средний мозг для рефлекторных аудиогенных судорог [91; 92]. Эти две структуры

посылают прямые и косвенные глутаматергические проекции в кору, таламус и друг другу. Гиппокамп и средний мозг могут являться активаторами разрядов, а их взаимное возбуждающее взаимодействие во время лимбических разрядов может представлять собой петлю положительной обратной связи, приводящий к разрядам.

Хотя центральная роль гиппокампа в возникновении припадков височной эпилепсии хорошо известна, роль среднего мозга в лимбических разрядах оставляет вопросы. Тем не менее, в работе [110] показано участие среднего мозга в механизмах вторичных генерализованных лимбических разрядов, а в работе [90] — первичных генерализованных тонико-клонических разрядов. Ранее было показано, что хроническое введение других антагонистов СВ1-рецепторов (римонабант) значительно облегчает распространение судорог от среднего мозга к коре во время аудиогенного киндлинга [81]. Интересно исследовать, является ли активное участие среднего мозга в лимбических разрядах обычным явлением, или оно наблюдается только при лимбических разрядах, индуцированных антагонистами каннабиноидов.

Результаты данного исследования показывают, что кортикоталамическая петля, лежащая в основе поддержания абсансных разрядов [111; 112], демонстрирует падение в связанности в течение всего генерализованного лимбического разряда, что соответствует снижению таламокортикальной функциональной связности у пациентов с височной эпилепсией [93]. С другой стороны, во время лимбических разрядов лобная кора воздействует на гиппокамп, который активно вовлекается в механизмы генерации в отличие от абсансных разрядов, для которых наблюдалось падение связанности в кортико-гиппокампальных и кортикоталамических парах [A9].

Результаты, представленные в третьей главе, опубликованы в работах [A12; A13; A28].

Математические макромасштабные осцилляторные модели эпилептиформной активности

4.1. Введение

Данная глава посвящена комбинированию методов математического моделирования из первых принципов (прямое моделирование) и метода построения модели путём решения обратной задачи (обратное моделирование) [45] для лучшего понимания того, как работает мозг в норме и при патологиях. Её цель — понять зависимость результатов анализа связанности отдельных областей мозга методом причинности по Грейнджеру [27] от выбранных временных параметров предсказательных математических моделей.

Поскольку взаимодействия между отделами мозга играют главную роль в механизмах протекания эпилептических разрядов [4; 65; 78; 88; 89; 113], 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 [114]. 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 (при использовании внутричерепных электродов — локальных потенциалов мозга). 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 [33; 35], в том числе и в задачах нейрофизиологии [36; A4; A8; A9; 95; 115–117].

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 [3; 39; 98; 118]. 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) [6; 33; 119].

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, хотя при реконструкции систем с запаздыванием имеется удачный опыт, когда критерий, разработанный для автономных осцилляторов [120], оказался применим и для их сетей [121]. Как было показано в [118], 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 [A1], метод имеет артефакт (феномен «уши») при захвате скользящим окном быстрых переходных процессов; при обработке сигналов локальных потенциалов мозга этот эффект имеет место при переходах от преиктальной к иктальной активности и от иктальной к постиктальной. Данный артефакт выражается в большинстве случаев в резком и сильном возрастании (иногда — в падении) улучшения прогноза 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 [122—124]. 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 зрения физиологии и теории информации, поскольку связанность с точки зрения морфологии уже достаточно хорошо изучена). Поэтому 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.

4.2. Модели абсансной эпилептиформной активности

4.2.1. Экспериментальные данные

При изучении абсансной эпилепсии на животных чаще всего используются записи локальных потенциалов мозга [3; 58; 125], также называемые внутречерепными электроэнцефалограммами. В данной работе были проанализированы записи, полученные у 5 взрослых самцов крыс линии WAG/Rij (возраст 11–12 месяцев). Эксперименты были проведены в университете имени святого Радбуда утрехтского в г. Неймеген (Radboud University Nijmegen) в Нидерландах, одобрены комитетом по этике и соответствовали требованиям европейского соглашения (European Communities Council Directive, 86/609/ЕЕС). Животные подверглись стереотаксической операции по вживлению электродов (Plastic One Inc. Roanoke, VI, USA: MS 333/2A) для регистрации электрической активности коры и таламуса, операции проводились под наркозом. Регистрирующие электроды диаметром 0.25 мм были имплантированы в правое полушарие: эпидурально в области лобной доли коры (FC): $AP = 2$, $L = 2.5$ и затылочной доли коры (OC): $AP = -7$, $L = 6$, и интракраниально в области таламуса: специфическое вентропостеромедиальное ядро (VPM): $AP = -3.5$, $L = 2.5$, $H = 7.2$ и ретикулярное ядро (RTN): $AP = -1.5$, $L = 2.2$, $H = 7.2$. Индифферентный электрод был размещён над правым полушарием мозжечка.

На рис. 4.1 приведён фрагмент записи из двух областей коры (лобной и затылочной), показаны пик-волновой разряд — в середине записи — и фоновая (неэпилептическая) активность (спокойное бодрствование) — в начале и конце записи. Пик-волновые разряды хорошо детектируются на ЭЭГ многих отведений и в коре имеют характерную форму, за которую и получили своё название. Пиковый компонент — это короткая вспышка нейронной активности, за которой следует более медленный потенциал, отражающий процесс торможения (при записи от поверхности коры он негативный). Переход от нормальной активности (фона) к эпилептиформной сопровождается рядом изменений сигнала:

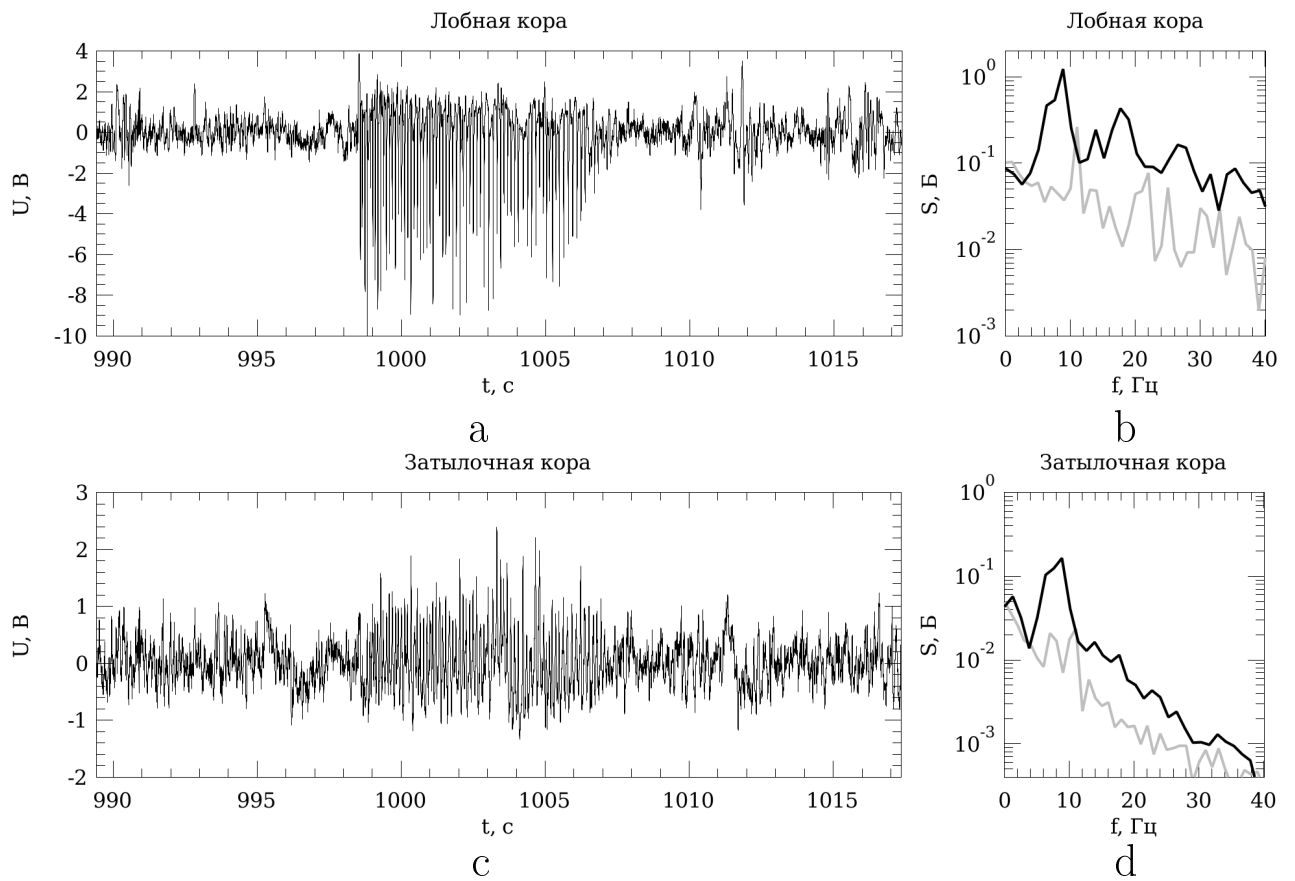


Рис. 4.1. Временные ряды локальных потенциалов до, во время и после абсансного разряда для: а — лобной; с — затылочной коры. Спектры мощности: b — лобной коры; d — затылочной коры, чёрным — спектр во время разряда, серым — спектр в фоне. Использованы данные, описанные в работах [3; 6].

- существенным увеличением амплитуды;
- увеличением регулярности колебаний по сравнению с более «хаотическим» сигналом в фоне, основная частота пик-волновых комплексов у крыс WAG/Rij — порядка 7–8 Гц,
- появлением ярко выраженных нелинейных свойств — спектр сигнала содержит не только первую, но и старшие: вторую, третью и даже четвёртую гармоники основной частоты.

Эти изменения могут быть выражены в различной степени в зависимости от степени вовлечённости той или иной структуры в эпилептическую активность, но, как правило, происходят одновременно или почти одновременно. При этом обычно утверждается, что разряд начинается и заканчивается внезапно. Это не совсем так с точки зрения эволюции связей между областями мозга, задействованными в генерации разряда. Но изменения амплитуды и формы сигнала действительно происходят быстро [6; 58].

Общепризнанно [1; 3; 58; 60], что при регистрации ЭЭГ вживлёнными электродами небольшого диаметра сигнал от каждого отведения является результатом активности определённой структуры головного мозга. При абсансных разрядах происходит сильная синхронизация больших ансамблей нейронов в пределах отдельных структур, и потому их можно упрощённо рассматривать как единый эффективный осциллятор. В связи с этим возможны два подхода к построению эталонных систем для сигналов ЭЭГ. Первый — на основе классических моделей для отдельных нейронов с дальнейшим объединением их в ансамбль и расчётом среднего поля от этого ансамбля. Второй — на основе статистических свойств сигналов ЭЭГ без учёта физической природы их формирования. Второй подход представляется более продуктивным с точки зрения поставленной конечной цели данной главы — тестирования методов определения связанности, поскольку оптимизации, вносимые в эти методы, основываются в первую очередь на свойствах экспериментальных сигналов.

4.2.2. Макромасштабные модели

При построении эталонных систем важно чётко сформулировать основные критерии — наиболее существенные свойства, которые необходимо отразить.

Во-первых, как было показано в [6], для успеха поиска связанности важен учёт временных масштабов. Поэтому эталонные системы, на которых будет проводиться тестирование метода причинности по Грейнджеру, должны демонстрировать как минимум два различных режима: режим с малой амплитудой и сложным, шумоподобным спектром — режим «фон» и режим с большей амплитудой, более регулярными колебаниями и спектром, содержащим высшие гармоники основной частоты — режим «разряд», см. рис. 4.1 б.

Во-вторых, чтобы определить, позволяет ли метод причинности по Грейнджеру надёжно детектировать именно изменения в связанности и отличить их от просто изменений свойств сигнала (амплитуды, спектрального состава, формы), нужно, чтобы эталонные системы могли переходить из одного режима в другой как за счёт изменения силы связи, так и за счёт изменения индивидуальных характеристик отдельных эталонных осцилляторов.

В-третьих, в работах [6; 58] было показано, что изменения в связанности между отделами головного мозга могут наблюдаться до начала эпилептического разряда (за 1–3 с до начала), что практически не отражается на основных характеристиках временных рядов: амплитуде, спектре, функции распределения. Это означает, что изменения в операторе эволюции предшествуют изменениям в сигнале; иными словами, имеется задержка между изменениями связанности и изменениями в поведении (в первую очередь, наблюдаемое визуальное изменение амплитуды сигнала). Явление, когда после потери устойчивости одного из колебательных режимов вследствие бифуркации траектория ещё некоторое время держится вблизи него, получило в нелинейной динамике название затягивание потери устойчивости [126]. Эталонные системы должны быть способны демонстрировать данный эффект.

Переход от фоновой активности к эпилептиформной и обратно можно сопоставить с рождением и разрушением колебательного цикла в результате бифуркации, например, бифуркации Андронова–Хопфа. При этом фоновые колебания могут быть смоделированы как отклик системы на внешнее шумовое воздействие, которое также может быть использовано для моделирования отклонений от строго периодического поведения при эпилептиформной активности. Базовая модель теории колебаний, используемая для демонстрации бифуркации рождения предельного цикла, — осциллятор ван дер Поля (4.1).

$$\frac{d^2x}{dt^2} - (r - x^2) \frac{dx}{dt} + \omega_0^2 x = \xi(t) \quad (4.1)$$

Для цели данной работы этот осциллятор хорош также тем, что в режимах с большим значением коэффициента нелинейности r демонстрирует релаксационные колебания, в спектре которых существенны старшие гармоники, что согласуется с наблюдаемым спектром сигналов локальных потенциалов мозга (см. рис. 4.1 b).

Однако теоретическое рассмотрение и численные эксперименты показали, что оригинальный осциллятор ван дер Поля не может демонстрировать переходов из состояния подпороговых колебаний, возбуждаемых шумом, в состояние сильно нелинейных релаксационных колебаний, обусловленных внешним воздействием $f(y)$, при его введении никаким из наиболее распространённых способов:

- $f(y) = ky(t)$,
- $f(y) = k(y(t) - x(t))$,
- $f(y) = k \left(\frac{dy(t)}{dt} - \frac{dx(t)}{dt} \right)$,

где y — координата воздействующего осциллятора.

Для того, чтобы добиться этих переходов в модели, необходимо ввести воздействие параметрически — в качестве модуляции коэффициента нелинейности r . При этом ограничивающее рост колебаний слагаемое должно иметь

более высокую, чем вторая, степень, фактически, перейдя к модели параметрически возбуждаемого осциллятора с жёстким возбуждением [127]. Чтобы хотя бы в некоторой степени передать характер колебаний пик-волна, сочетающих быстрые и медленные движения и имеющих несимметричный профиль, был использован потенциал Тоды, так что итоговая система для моделирования динамики отдельного отведения приняла вид:

$$\frac{d^2x}{dt^2} - (r(t) - x^4 + k(t)y^2) \frac{dx}{dt} + 1 - e^{-x} = \xi(t), \quad (4.2)$$

где $k(t)$ — изменяющийся во времени коэффициент связи, $r(t)$ — параметры нелинейности, равные: $r_1 = -0.08$, $r_2 = -0.14$, $\xi(t)$ — шум. Систему (4.2) можно назвать осциллятором с жёстким возбуждением и потенциалом Тоды (далее сокращённо «с ж/в — Тоды»).

В системе (4.2) переход от подпороговых, возбуждаемых шумом колебаний к высокоамплитудным сильно нелинейным может быть осуществлён двумя способами: за счёт значительного увеличения коэффициента связи при невысоких по модулю отрицательных значениях r (например $r = -0.1$) или за счёт увеличения параметра нелинейности до больших положительных значений ($r = 1$ и более) при сохранении слабой связанности осцилляторов. При этом временные ряды высокоамплитудных колебаний, полученных обоими способами, оказываются визуально неотличимы.

Сигнал полученной системы (4.2) имеет отличие от экспериментального. В этой системе моделирующие фоновую активность колебания обусловлены исключительно шумом, то есть принципиально отличаются от высокоамплитудной активности, когда эталонная система находится в режиме автоколебаний. Это не согласуется, в частности, с результатами в [39], где было показано, что в фоне имеется спектральная компонента на той же частоте около 8 Гц, что и во время разряда, хотя она выражена гораздо слабее. Стоит обратить внимание на то, что при быстром переходном процессе из одного режима в другой амплитуда колебаний быстро возрастает или падает, то есть в системе не проявляется

затягивание потери устойчивости. Следует также отметить, что различные области коры и таламус демонстрируют разные форму и амплитуду колебаний при абсансной эпилептиформной активности. Кроме того, форма, амплитуда и спектральный состав могут меняться от записи к записи и от животного к животному. Чтобы исправить эти недостатки модели, было решено построить вторую эталонную систему для тестирования, в качестве основы которой был выбран известный осциллятор Рёсслера [128].

Добиться роста амплитуды колебаний в системе Рёсслера можно за счёт вариации параметра c , поэтому внешнее воздействие разумно вводить как его модуляцию:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -x_2 - x_3, \\ \dot{x}_2 &= x_1 + ax_2, \\ \dot{x}_3 &= b - x_3(c(t) - x_1 - 2.5k(t)y_3) + \xi(t), \end{aligned} \tag{4.3}$$

где y_3 — третья координата воздействующей системы, $a_i = 0.2$, $b_1 = 0.15$, $b_2 = 0.2$, $c_1 = 2.6$, $c_2 = 2.8$ в режиме низкоамплитудных колебаний. Осуществление связи через координату y_3 удобно, поскольку значение этой координаты всегда положительны, в результате коэффициент c смещается всегда в одну и ту же сторону. Коэффициент 2.5 перед коэффициентом связи k был введён, чтобы изменения k в эталонных осцилляторах обоих типов: (4.2) и (4.3) на равную величину приводили бы к примерно равному эффекту с точки зрения увеличения или уменьшения амплитуды колебаний.

Временные ряды осцилляторов (4.2) и (4.3) приведены на рис. 4.2 а, с и демонстрируют качественное соответствие экспериментальным сигналам на рис. 4.1 а, с. Переключение между режимами осуществлялось путём изменения коэффициента связи со значения $k = 0.01$ для первых и последних 10 с записи до $k = 0.65$ для участка с одиннадцатой по двадцатую секунды. Для обоих типов осцилляторов приведены записи колебаний ведомой системы. Параметры ведомой и ведущей систем не менялись за всё время записи, но отличались друг от друга. Из сравнения спектров мощности экспериментальных данных

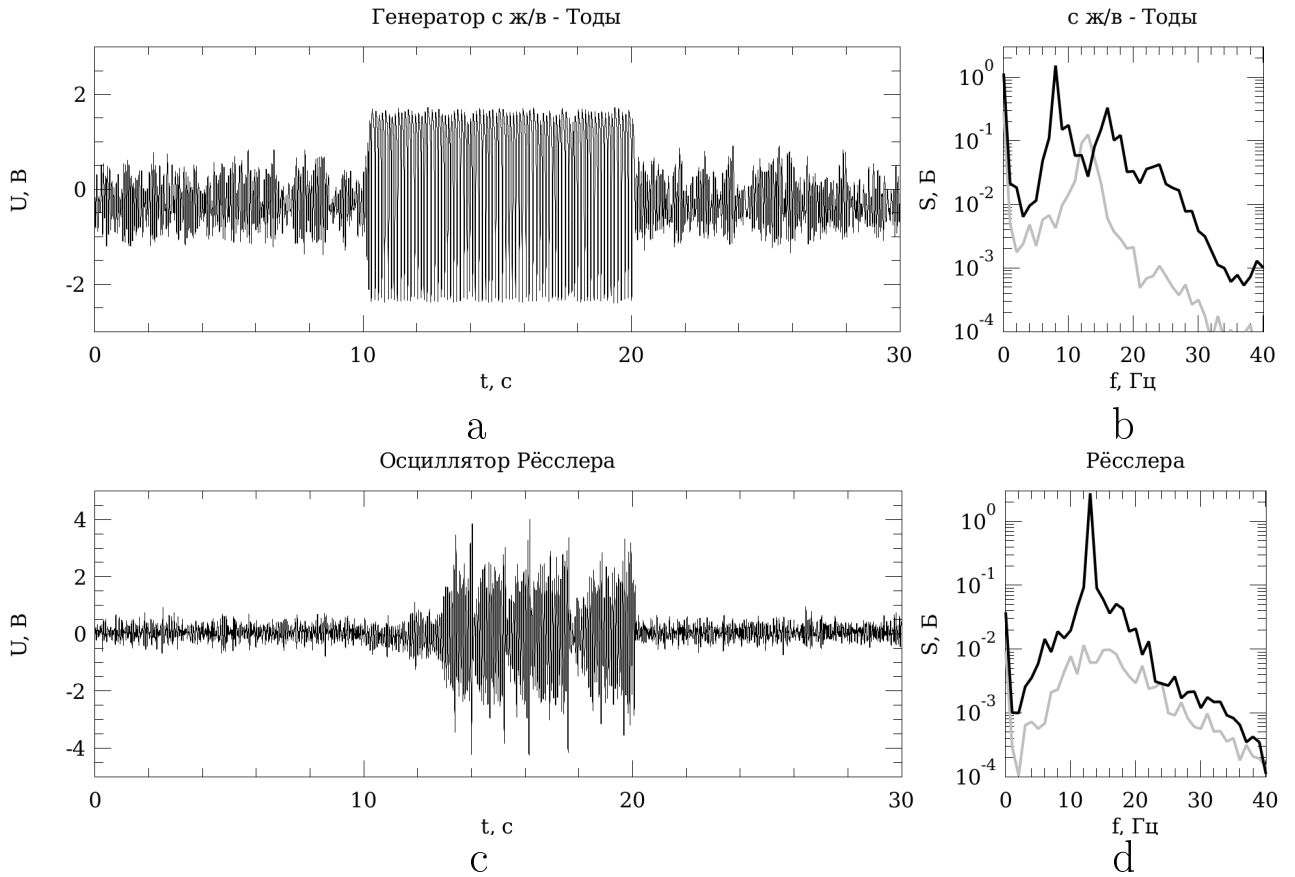


Рис. 4.2. Временные ряды: а — системы (4.2); с — системы (4.3). Спектры мощности: б — системы (4.2); д — системы (4.3), чёрным — спектр во время «разряда», серым — спектр в «фоне». Первые и последние 10 с колебаний соответствуют режиму низкоамплитудных колебаний при малом коэффициенте связи.

(см. рис. 4.1 b, d) и модельных систем (см. рис. 4.2 b, d) в двух основных режимах можно заметить, что в модельных системах в целом удалось воспроизвести основные свойства спектра экспериментального сигнала, в частности, наличие основной частоты и её гармоник во время разряда. Дополнительно следует отметить, что во временном ряде осциллятора (4.3) наблюдается затягивание потери устойчивости, что можно видеть из рис. 4.2 c, где изменение коэффициента связи произошло в момент $t = 10$, но форма колебаний изменилась существенно позднее. Кроме того, в системе (4.3) даже при высоком уровне связи $k = 0.65$ амплитуда колебаний время от времени падает до уровня, характерного для режима низкой связанности ($k = 0.01$), что может быть сопоставлено с фрагментарным характером пик-волновых разрядов в некоторых областях мозга, например, в затылочной коре.

4.2.3. Анализ связанности методом причинности по Грейнджеру

Чтобы оценить возможности построенных модельных систем, был проведён анализ связанности методом адаптированной нелинейной причинности по Грейнджеру [6]. Анализировались пары однонаправленно и двунаправленно связанных осцилляторов обоих типов: (4.2) и (4.3). Рассматривались пары однотипных осцилляторов (например, изучалось взаимодействие двух систем Рёсслера) и пары разнотипных осцилляторов (например, взаимодействие системы Рёсслера с системой с ж/в — Тоды). Осцилляторы интегрировались численно методом Эйлера с шагом 0.01 единиц безразмерного времени, из полученных реализаций бралась каждое восьмое значение. Время вводилось так, что 1024 значения в перевыбранном ряде соответствовали 1 с (для экспериментальных данных частота выборки соответствовала 1024 Гц). Это позволило приблизить спектральные характеристики модельных сигналов к экспериментальным данным (ср. рис. 4.1 b, d и рис. 4.2 b, d) без потери общности. От каждой пары осцилляторов записывались ряды длиной в $30 \cdot 2^{10}$ значений (30 условных секунд). Переходной процесс пропускаться.

Весь временной ряд делился на три стадии по 10 с. В первой и третьей из них (режим «фон») осцилляторы находились в режиме низкоамплитудных колебаний, величина коэффициента связи была равна 0.01, что пренебрежимо мало в сравнении с уровнем введённого динамического шума $\xi(t)$. Эти стадии соответствовали нормальной активности в ЭЭГ до и после абсансного разряда. Слабая связь вводилась для того, чтобы лучше соответствовать физиологическим условиям, поскольку в действительности все области мозга всегда связаны, хотя уровень связи может сильно меняться. Тест Колмогорова–Смирнова по выборке длиной в 1 с не выявил значимого различия в распределении временных реализаций слабо связанных ($k = 0.01$) и несвязанных ($k = 0.01$) осцилляторов, что позволяет рассматривать режим «фон» как режим несвязанных колебаний, так как имеющаяся связь значимо не изменяет поведение ведомой системы.

Вторая стадия соответствовала высокоамплитудным колебаниям с выраженным пиком в спектре. Эти колебания могут возникнуть как вследствие усиления связанности ($k = 0.65$), так и изменения индивидуальных параметров осцилляторов. Данная стадия сопоставлялась с абсансным разрядом.

Основным показателем при расчёте причинности по Грейнджеру является нормированное (относительное) улучшение прогноза PI (1.3). Абсолютное значение величины PI , как правило, несёт мало информации о степени связанности подсистем, как это показано в [97]. Однако увеличение или уменьшение PI можно интерпретировать как увеличение или уменьшение связанности соответственно при условии, что оператор эволюции исследуемых систем не претерпел сильных изменений. Таким образом можно отслеживать изменения силы связей, если анализ связанности проводить в скользящем окне, как это предложено в [38]. В данной главе использовалось временное окно длиной в 1 с, как это делалось для экспериментальных данных в работе [3]. Сдвиг между окнами составлял 0.2 с.

Вид используемой модели и аппроксимирующих функций имеет решаю-

щее значение для успеха метода [33; 98; 118; 129], поэтому мы воспользовались специально адаптированной для внутричерепных ЭЭГ моделью [39]. В работах [3; 6; 58] анализировались по несколько животных, при этом у каждого из них — по несколько разрядов (10 и более, обычно не менее 20). Далее рассчитанная мера связанности первоначально усредняется по всем разрядам для каждого животного. Затем, каждая усреднённая зависимость нормируется на индивидуальный фоновый уровень животного, который рассчитывается как среднее значение по 7 с интервалу (от 10 с до 3 с до начала разряда). Это делалось для того, чтобы исключить индивидуальные особенности каждого животного. И только потом нормированные значения улучшения прогноза усреднялись по всем животным. В данной работе анализ проводился отдельно для начал и концов разряда, для чего они совмещались по всем разрядам. Рассматривались по 10 с до разряда, 5 с с момента его начала, 5 с до конца и 10 с после окончания. Таким образом, общая длина рассмотренных рядов оказалась та же, что и для модельных данных.

Чтобы смоделировать аналогичную ситуацию в каждом численном эксперименте, генерировались по 5 ансамблей реализаций (аналог 5 разных животных, как в [3; 39]), параметры осцилляторов различались от ансамбля к ансамблю примерно на 20% по абсолютной величине, но так, чтобы динамический режим сохранялся. Каждый ансамбль состоял из 20 реализаций (аналог 20 разрядов от каждого животного). Анализ связанности проводился полностью аналогично тому, как это делалось в [6] для данных, полученных от животных. Значения улучшения прогноза PI усреднялись сначала по всем реализациям в ансамбле. Затем полученные зависимости $PI(t)$ нормировались на средний уровень по первым 7 секундам первой стадии, которые рассматривались как эталонный (фоновый) уровень по аналогии с [6]. После этого уже нормированные зависимости $PI_0(t)$ усреднялись по всем ансамблям.

Полученные в численном эксперименте зависимости сравнивались с зависимостями, полученными по экспериментальным данным (ср. левый и правый

столбцы на рис. 4.3). Наличие 5 реализаций $PI_0(t)$ в каждом численном эксперименте дало возможность провести статистический анализ значимого отличия полученных значений от фонового уровня с помощью двустороннего t-теста Стьюдента, как это было сделано в [6]. На рис. 4.3 в левом столбце представлены 5 из 12 полученных для экспериментальных данных зависимостей (остальные 7 качественно не отличаются от приведённых). Каждой из них сопоставлена одна из зависимостей, полученных в численном эксперименте, визуалью наиболее близкая данной. Чёрными точками обозначены значения, значимо отличные от нуля (т. е. от фонового уровня) на уровне значимости 0.05. Для уменьшения числа ошибочных выводов о значимости изменения связанности вследствие многократного тестирования мы воспользовались поправкою, предложенною в [68].

Хотя различные осцилляторы не являются специфическими моделями тех или иных каналов ЭЭГ, анализ сходных кривых может позволить лучше интерпретировать экспериментальные результаты. При анализе экспериментальных данных использовались все доступные разряды длиной не менее 6 с — всего 218. Анализ проводился отдельно для начал и концов разряда, для чего они совмещались по всем разрядам.

Графики 4.3 а и 4.3 б показывают рост PI_0 во время разряда и аналогичный рост во время «фона» для модельных систем, где имело место существенное увеличение силы связи. При этом аналогичные по виду кривые могут наблюдаться для различных отведений внутричерепных ЭЭГ и различных пар связанных модельных систем. Интересно, что для рис. 4.3 а для двух модельных сигналов осцилляторов Рёсслера имеет место задержка потери устойчивости, а именно: амплитуда колебаний (см. рис. 4.2) возрастает только к концу второй секунды «разряда». Однако из рис. 4.3 а видно, что метод обнаруживает изменение связанности незамедлительно. Этот факт показывает, что метод способен выявлять действительные изменения оператора эволюции, а не просто реагировать на смену формы и амплитуды колебаний. Правая часть рис. 4.3 б интересна тем, что выявить значимое увеличение связанности удаётся даже между

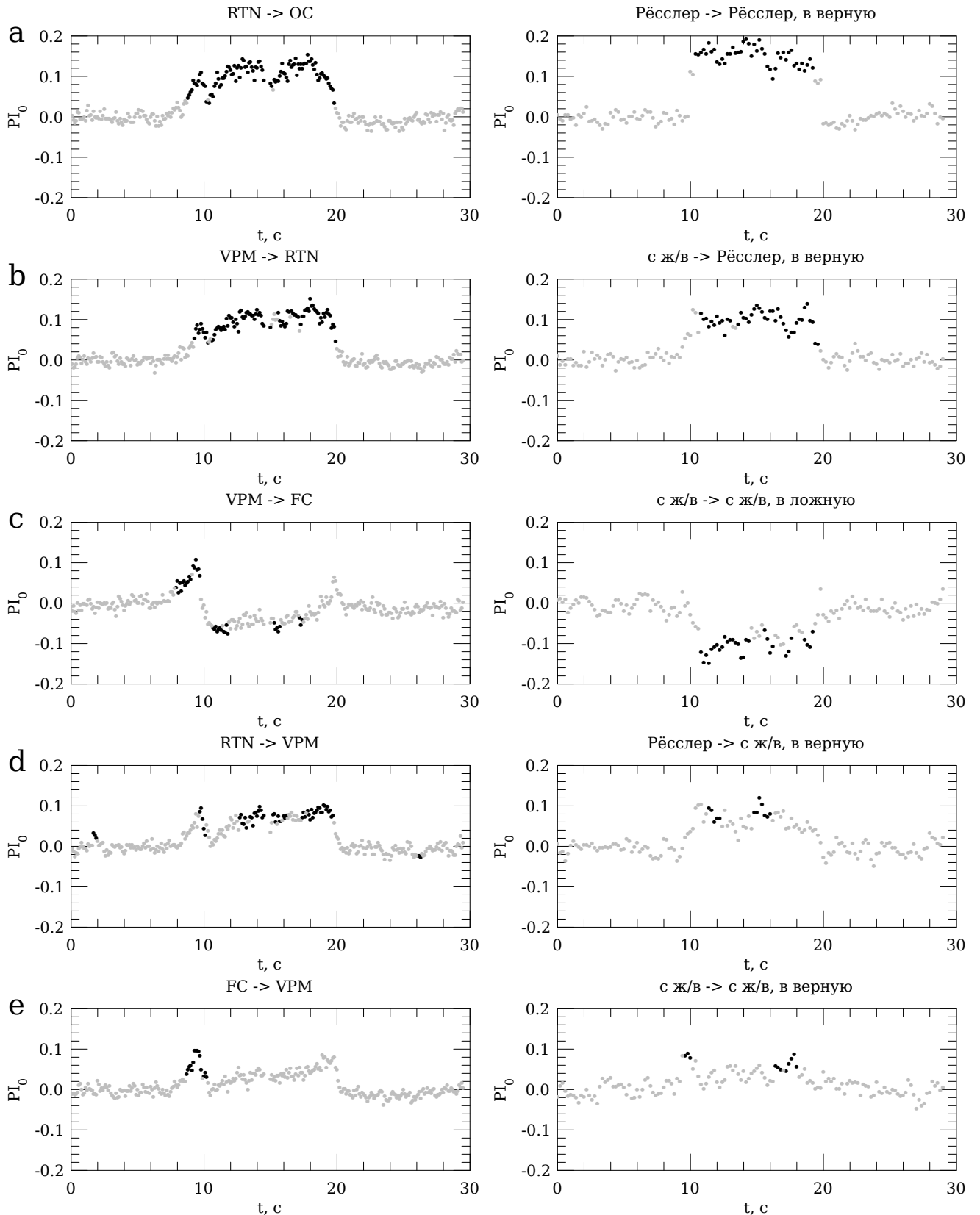


Рис. 4.3. Усреднённые зависимости $PI_0(t)$, построенные по экспериментальным (слева) и модельным (справа) данным. Отобраны 5 наиболее типичных экспериментальных зависимостей, которым сопоставлены сходные кривые, полученные при анализе связанности различных пар модельных осцилляторов. Чёрными точками выделены значения, значимо на уровне 0.05 отличающиеся от фонового уровня. Для модельных систем дополнительно указано, искалась ли связь в заведомо верную сторону (т. е. делалась попытка обнаружить действительно существовавшую связь) или в заведомо ложную (в действительности связи не было).

разнотипными осцилляторами. Это вселяет оптимизм с точки зрения анализа экспериментальных данных, для которых форма и спектр колебаний в разных отведениях во время разряда существенно отличаются.

На графике 4.3 с показан пример значимого уменьшения связанности во время реального разряда и второй стадии в модельных осцилляторах. При этом для модельных систем связанность в рассматриваемую сторону во время второй стадии не отличалась от фонового уровня. Одна из возможных причин такого поведения зависимости $PI_0(t)$ — существенное упрощение динамики во время разряда и стадии 2 (колебания становятся более периодическими). При этом значительно падает ошибка прогноза индивидуальной модели, в результате чего вклад второго сигнала в прогноз сигнала лобной коры заметно уменьшается. Этот вывод подтверждается детальным анализом поведения ошибок аппроксимации ε_s^2 и ε_j^2 . Вероятно, причины уменьшения PI_0 для экспериментальных сигналов аналогичны. Таким образом, на основе анализа модельных систем можно сделать вывод, что детектируемое методом причинности по Грейнджеру падение связанности во время разряда между некоторыми отведениями является артефактом метода или, по крайней мере, не может рассматриваться как достоверное.

На правой части рис. 4.3 d показано, что даже если связанность действительно возрастает, то не всегда значения улучшения прогноза являются значимыми (не все точки чёрные). Выявить значимое увеличение для всех точек можно, увеличив размер ансамбля. Таким образом, незначимые результаты для экспериментальных данных (левая часть рис. 4.3 d) могут объясняться тем, что в нашем распоряжении имелось слишком мало записей и мало животных.

На всех графиках на рис. 4.3 видно значимое увеличение связанности перед началом разряда. Для модельных систем аналогичный эффект можно видеть только на графике 4.3 e.

4.3. Модели лимбической эпилептиформной активности

4.3.1. Экспериментальные данные

В качестве экспериментальных данных использовались записи внутричерепных электроэнцефалограмм (ЭЭГ) крыс, содержавшие вызванные введением агониста эндоканнабиноидных рецепторов лимбические разряды [125]. 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.

Эксперименты были выполнены нидерландскими коллегами под руководством доктора Клементины ван Рейн (Clementina 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 (ОС): $AP = -7$, $L = 6$ и из лимбической системы в гиппокампе (Hp): $AP = -3.5$, $L = +2$, глубина $Dp = -3$ 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. 4.4). Чёрные вертикальные линии показывают начало и конец разряда. Эти маркеры были получены совместно с физиологами, моментом начала разряда считается момент увеличения ам-

плитуды 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.

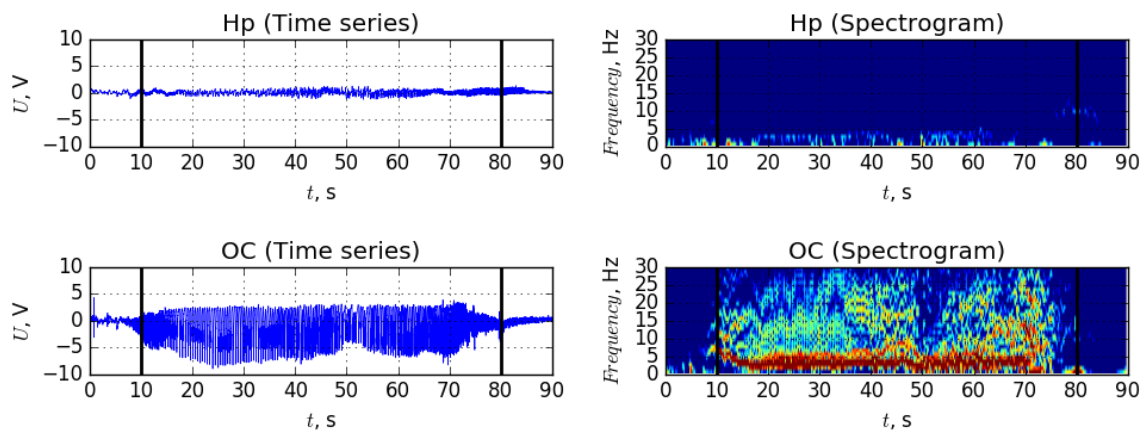


Рис. 4.4. Пример записи ЭЭГ и спектрограмм лимбического разряда из гиппокампа (Hp) и затылочной доли коры (OC), исследованные интервалы ЭЭГ до, во время и после разряда (начало и конец разряда отмечены чёрными вертикальными линиями).

4.3.2. Макромасштабные модели

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 следующим 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.

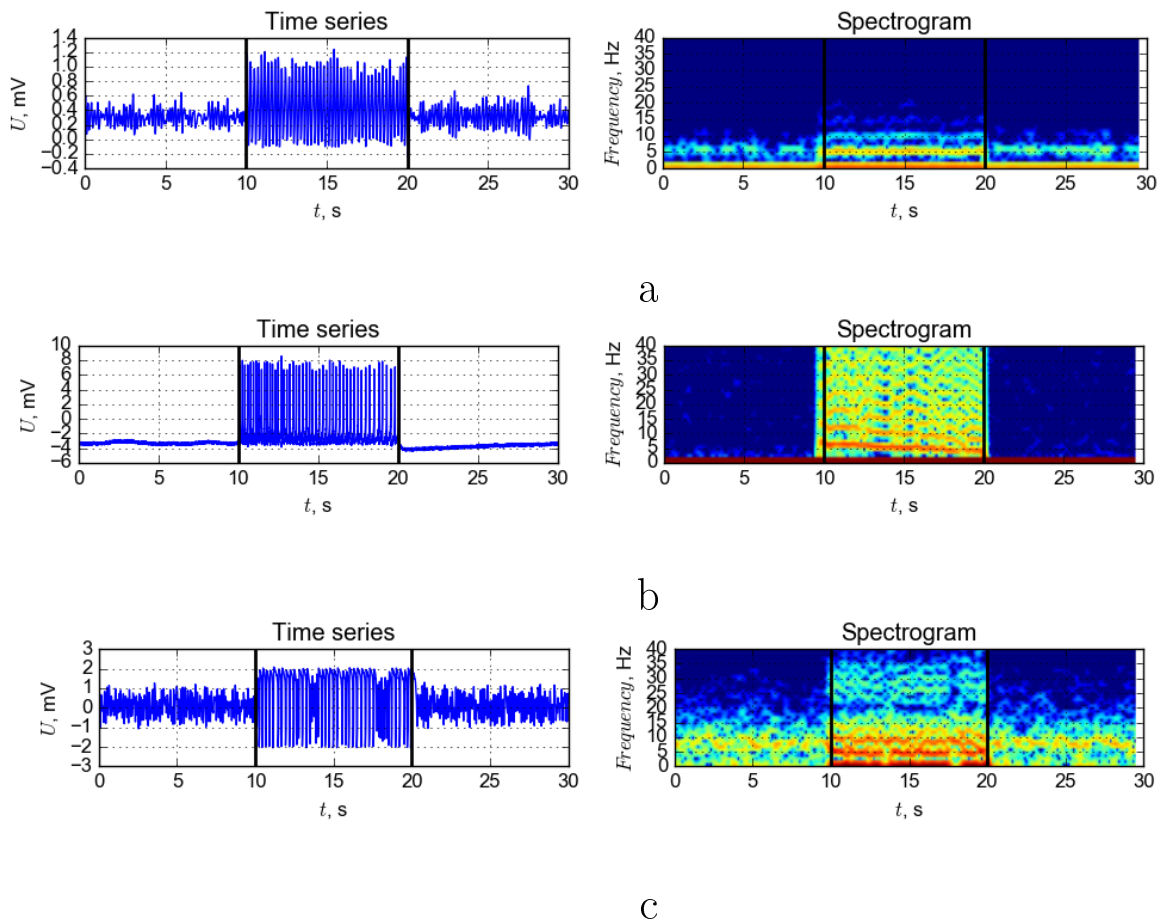


Рис. 4.5. Временные ряды и спектрограммы тестовых систем: а — ФитцХью–Нагумо; б — Хиндмарш–Роуз; с — ван дер Поля с жёстким возбуждением и потенциалом Тоды. На рисунке приведены исследованные интервалы ЭЭГ до, во время и после разряда, коэффициент связи k менялся от 0.01 в фоне до 0.65 во время разряда (начало и конец разряда отмечены чёрными вертикальными линиями).

Система ФитцХью–Нагумо:

$$\begin{aligned}\dot{x}_i &= x_i(a_i - x_i)(x_i - 1) - y_i + I_{a,i} + kx_j, \\ \dot{y}_i &= b_ix_i - \gamma_i y_i + \xi_i(t).\end{aligned}\tag{4.4}$$

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. 4.5 а.

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
γ_i	0.06	0.068	0.06	0.068
$I_{a,i}$	0.85	0.86	0.85	0.86

Система Хиндмарш–Роуз:

$$\begin{aligned}\dot{x}_i &= y_i - a_ix_i^3 + b_ix_i^2 - z_i + I_{a,i} + kx_j^2 + \xi_i(t), \\ \dot{y}_i &= c_i - d_ix_i^2 - y_i, \\ \dot{z}_i &= r_i(s_i(x_i - x_{R,i}) - z_i).\end{aligned}\tag{4.5}$$

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 4.2. Временной ряд и спектрограмма одного из «разрядов» первого осциллятора системы приведены на рис. 4.5 б.

Обобщённый осциллятор ван дер Поля–Тоды:

$$\ddot{x}_i - (r_i + kx_j^2 - x_i^4)\dot{x}_i + \omega_i^2(1 - e^{x_i}) = \xi_i(t),\tag{4.6}$$

Таблица 4.2. Параметры связанных систем Хиндмарш-Роуз

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

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. Параметры для всех 4 систем приведены в таблице 4.3. Временной ряд и спектрограмма одного из «разрядов» первого осциллятора системы приведены на рис. 4.5 с.

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
ω_i	0.4	0.4	0.4	0.4

4.3.3. Анализ связанности методом причинности по Грейнджеру

Хотя в [98] было показано, что оптимальной дальностью прогноза является четверть характерного периода колебаний, в дальнейших работах [7] высказы-

валось 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 [38]. 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 [40] были подобраны оптимальные параметры прогностических математических моделей (порядок степенного полинома, размерность, основной и добавочный лаг модели) для «фона» и «разряда»:

$$S = \frac{N'}{2} \ln(\varepsilon_s^2) + Z \frac{\ln(N')}{2}, \quad (4.7)$$

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 [118] 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 [33] 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 ε_{\min}^2 может быть рассчитана по формуле (4.8) и определяется старшим ляпуновским показателем системы λ_1 и суммарной σ_{noise}^2 дисперсией шумов измерения, незнания и динамического шума, как это подробно изложено в [45].

$$\varepsilon_{\min}^2 = \frac{\sigma_{noise}^2}{\sigma_x^2} e^{\lambda_1 \tau} \quad (4.8)$$

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 ε_{\min}^2 того же порядка, что и ε_j^2 или на 1–2 порядка меньше, то модель явно хорошая и чувствительность должна быть достаточно высокая. Если ε_{\min}^2 на несколько порядков меньше ε_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 ε_j^2 с минимально возможной ошибкой ε_{\min}^2 , рассчитываемой по формуле (4.8), и таким образом проверить адекватность построенных моделей, необходимо было оценить старший ляпуновский показатель λ_1 . Для этого был использован метод, предложенный в [130] 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 σ_{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 [131] 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 $\varepsilon_{\min}^2/\varepsilon_j^2$). 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–Роуз 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.

Для экспериментальных данных старший ляпуновский показатель получился равен ≈ 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.

Система	Фитцхью- Нагумо	Хиндмарш- Роуз	ван дер Поля- Тоды	Гиппокамп	Затылоч- ная кора
λ_1, c^{-1}	3.8 ± 0.65	6.2 ± 0.42	8.9 ± 0.59	12.2 ± 0.79	12.5 ± 1.15
σ_{noise}^2, B^2	$0.02 \cdot \Delta t$	$0.25 \cdot \Delta t$	$4 \cdot \Delta t$	$2.38 \cdot 10^{-5}$	$2.38 \cdot 10^{-5}$
σ_x^2, B^2	0.13	3.11	1.70	0.28	8.14
τ, c	$\varepsilon_{\min}^2 / \varepsilon_j^2$				
Δt	$\frac{0.15}{2.9 \cdot 10^{-5}} =$ 11.74(*)	$\frac{15.9 \cdot 10^{-5}}{0.17} =$ $93.4 \cdot 10^{-5}$ (o)	$\frac{25.6 \cdot 10^{-4}}{2.1 \cdot 10^{-4}} =$ 12.17(*)	$\frac{8.7 \cdot 10^{-5}}{2.5 \cdot 10^{-3}} =$ 0.03	$\frac{8.7 \cdot 10^{-5}}{2.9 \cdot 10^{-3}} =$ 0.03
$T\Delta t/16$	$\frac{0.16}{2.9 \cdot 10^{-3}} =$ 0.12	$\frac{17.3 \cdot 10^{-5}}{0.43} =$ $40.2 \cdot 10^{-5}$ (o)	$\frac{28.9 \cdot 10^{-4}}{8.2 \cdot 10^{-2}} =$ 0.04	$\frac{1.0 \cdot 10^{-4}}{0.06} =$ $1.7 \cdot 10^{-3}$	$\frac{1.0 \cdot 10^{-4}}{0.21} =$ $0.5 \cdot 10^{-3}$
$T\Delta t/12$	$\frac{0.17}{14.2 \cdot 10^{-3}} =$ 0.03	$\frac{19.1 \cdot 10^{-5}}{0.56} =$ $34.0 \cdot 10^{-5}$ (o)	$\frac{33.2 \cdot 10^{-4}}{15.3 \cdot 10^{-2}} =$ 0.02	$\frac{1.2 \cdot 10^{-4}}{0.11} =$ $1.1 \cdot 10^{-3}$	$\frac{1.2 \cdot 10^{-4}}{0.42} =$ $0.3 \cdot 10^{-3}$
$T\Delta t/8$	$\frac{0.18}{24.1 \cdot 10^{-3}} =$ 0.02	$\frac{20.5 \cdot 10^{-5}}{0.61} =$ $33.6 \cdot 10^{-5}$ (o)	$\frac{36.8 \cdot 10^{-4}}{20.6 \cdot 10^{-2}} =$ 0.02	$\frac{1.4 \cdot 10^{-4}}{0.16} =$ $0.9 \cdot 10^{-3}$	$\frac{1.4 \cdot 10^{-4}}{0.46} =$ $0.3 \cdot 10^{-3}$
$T\Delta t/4$	$\frac{0.19}{35.1 \cdot 10^{-3}} =$ 0.01	$\frac{23.1 \cdot 10^{-5}}{0.72} =$ $32.1 \cdot 10^{-5}$ (o)	$\frac{43.8 \cdot 10^{-4}}{25.7 \cdot 10^{-2}} =$ 0.02	$\frac{1.8 \cdot 10^{-4}}{0.25} =$ $0.7 \cdot 10^{-3}$	$\frac{1.8 \cdot 10^{-4}}{0.47} =$ $0.4 \cdot 10^{-3}$

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. Δt — шаг дискретизации, равный 1/512 секунд.

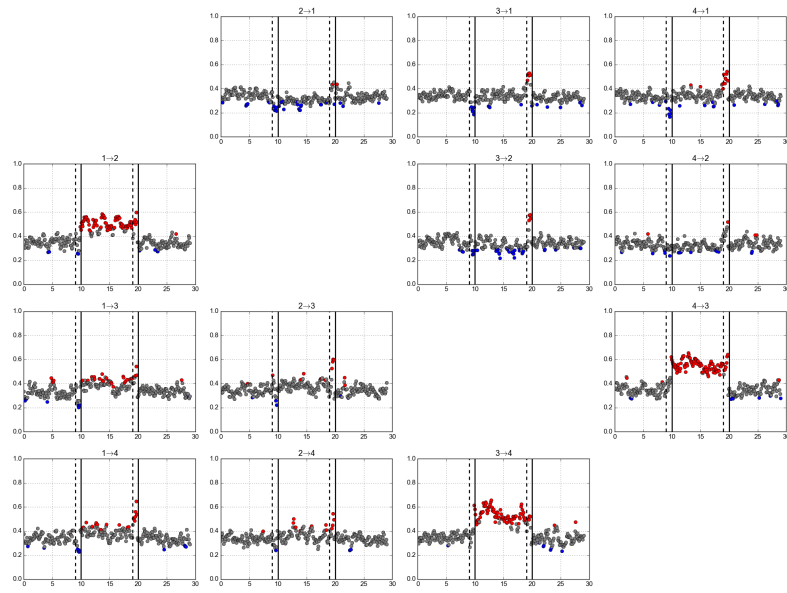
4.3.4. Анализ связанности для тестовых систем

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 $y \rightarrow x$.

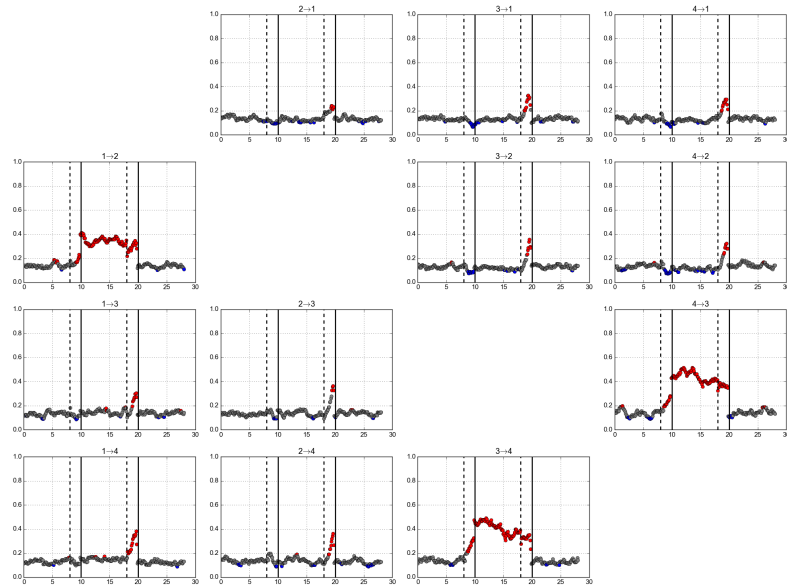
Анализ связанности методом причинности по Грейнджеру для тестовых систем показал следующие результаты. Для системы Фитцхью–Нагумо при единичной дальности прогноза метод выявляет ложные связи (плохая специфичность). Причём плохая специфичность наблюдалась при анализе в скользящем окне шириной и $w = 1$ 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. 4.6 а), но при $w = 2$ с и специфичность, и чувствительность оптимальные (рис. 4.6 б). Стоит отметить, что для больших дальностей прогноза $\tau = T/12, T/8, T/4$ графики качественно не отличаются от рис. 4.6 б), 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 мень-

ше 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 [118], 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: были детектированы все имеющиеся связи, лишних связей не было обнаружено.

На системе Хиндмарш–Роуз была проверена ещё одна теория о том, что метод детектирует ложноположительные связи не только при единичной дальности прогноза (рис. 4.7 а), 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 [98] для систем ФитцХью–Нагумо, Рёсслера и Лоренца. Причём для системы Хиндмарш–Роуз 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 [A1], 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 бóльших дальностях прогноза, начиная с $\tau = T/32$, специфичность метода становится хорошей, но падает чувствительность (рис. 4.7 б). 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. обыч-



a



b

Рис. 4.6. Результат статистического анализа полученных значений улучшения прогноза для системы ФитцХью–Нагумо: а — $\tau = T/16, w = 1$ с; б — $\tau = T/16, w = 2$ с. 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.

но 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. 4.8 а). При $\tau = T/16, T/12, T/8, T/4$ результаты анализа связанности выглядят так же как на рис. 4.8 б. 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 дополнительных 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 нами более сильного ограничения на выбор эффективной длины ряда для моделирования.

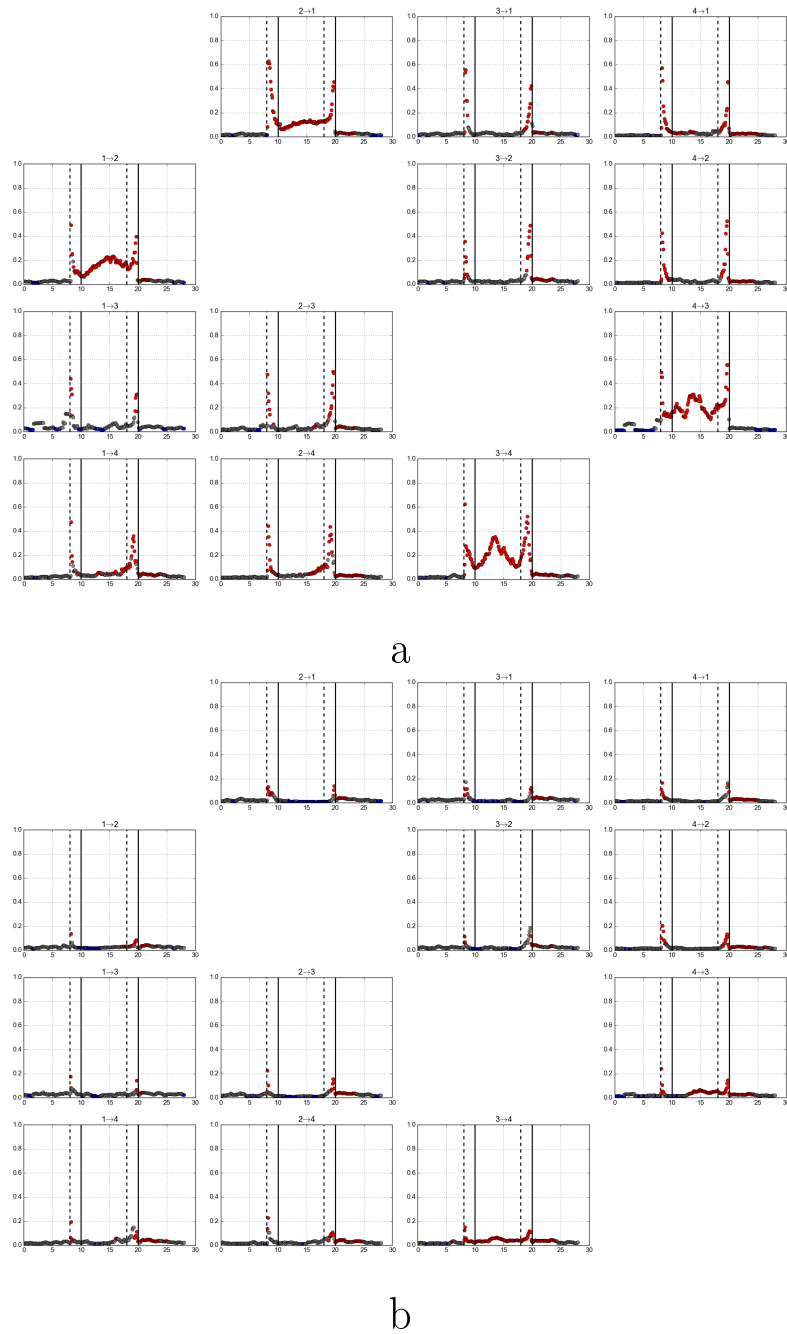
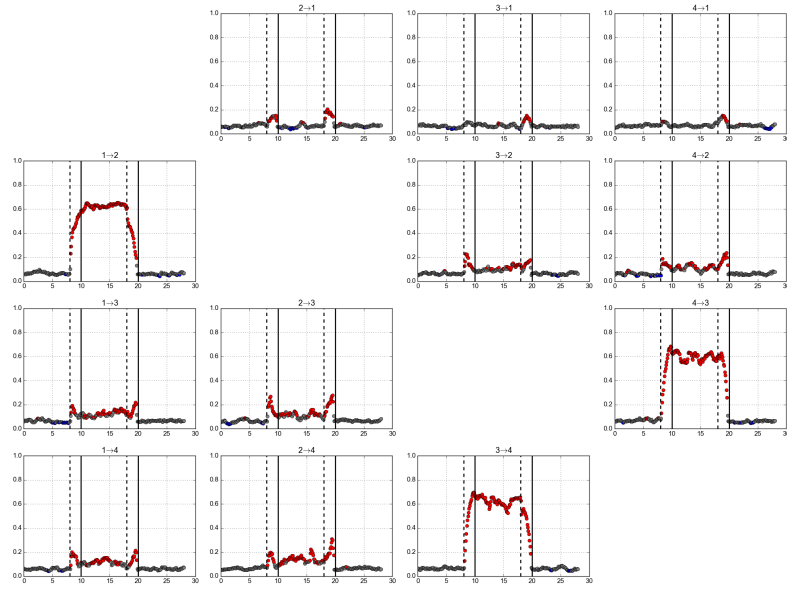
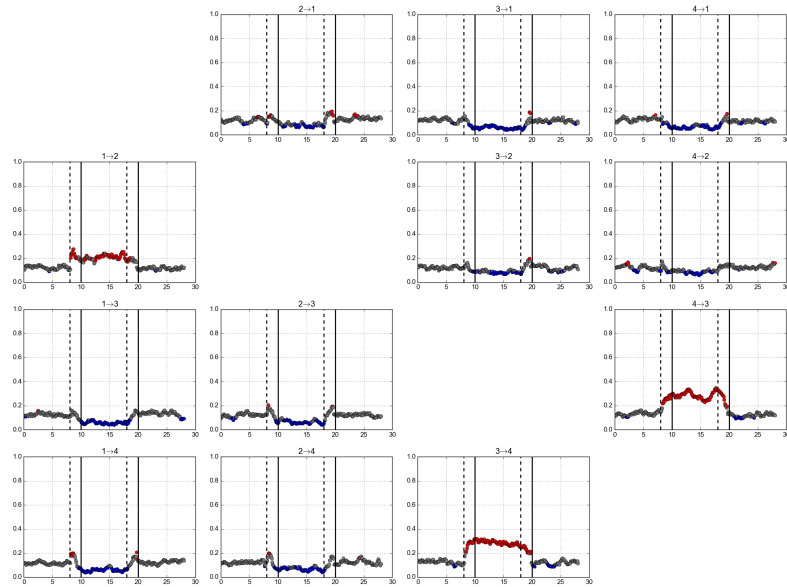


Рис. 4.7. Результат статистического анализа полученных значений улучшения прогноза для системы Хиндмарш–Роуз: а — $\tau = 1, w = 2$ сек; б — $\tau = T/16, w = 2$ сек. По оси абсцисс отложено время в секундах. Начало и конец «разряда» отмечены чёрными вертикальными линиями. Расстояние между чёрной вертикальной 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.



a



b

Рис. 4.8. Результат статистического анализа полученных значений улучшения прогноза для системы ван дер Поля с жёстким возбуждением и потенциалом Тоды (а) $\tau = 1, w = 2$ с, (b) $\tau = T/12, w = 2$ с. 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.

4.3.5. 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. 4.9 а), начинающаяся в тот момент, когда на спектрограмме пропадают высокие частоты и падает амплитуда (см. рис. 4.4). 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, и на экспериментальных данных не стоит доверять результатам, полученным с использованием подобной модели.

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. 4.9 б). Как видно на системе ван дер Поля–Тоды, линейная модель действительно обладает не очень хорошей специфичностью, и может детектировать несуществующую связь.

Для других дальностей прогноза $\tau = T/16, T/12, T/8, T/4$ при использовании квадратичного полинома двусторонняя связь не наблюдается нигде

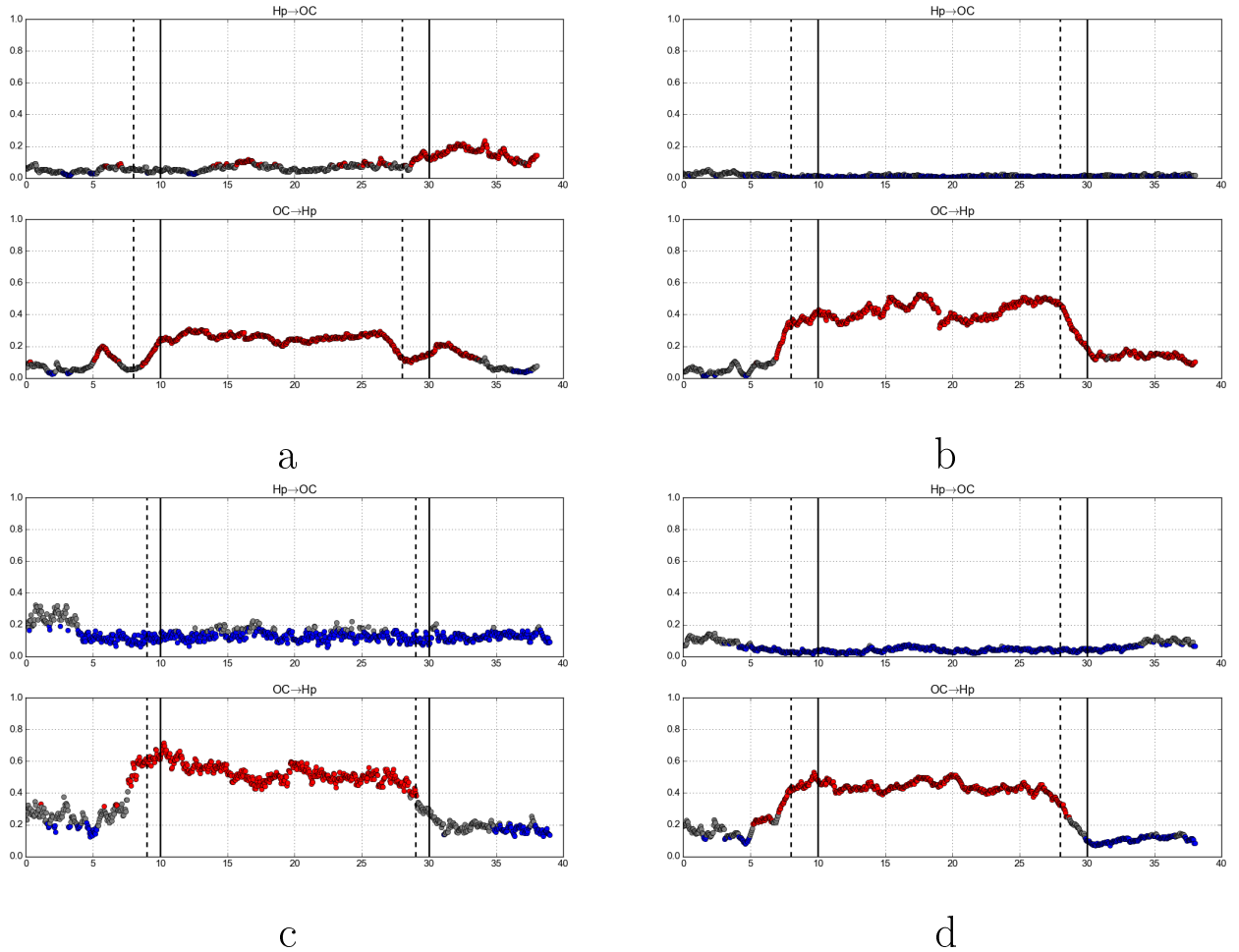


Рис. 4.9. Результат статистического анализа полученных значений улучшения прогноза для реальных лимбических разрядов: а — $\tau = 1, w = 2$ сек, $P = 2$; б — $\tau = T/12, w = 2$ с, $P = 1$; в — $\tau = T/12, w = 1$ сек, $P = 2$; д — $\tau = T/12, w = 2$ с, $P = 2$. По оси абсцисс отложено время в секундах. 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.

(рис. 4.9 с, d), было отмечено 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 с до размеченного совместно с физиологами начала разряда и заканчивается ровно в момент размеченного конца разряда. При ширине скользящего окна $w = 1$ с получаются такие же выводы об увеличении связанности, что и при $w = 2$ с. Исходя из результатов, полученных на модельных системах, в таком случае можно говорить о возможности использования столь узкого скользящего окна (4 характерных периода) для лучшего временного разрешения.

4.4. Выводы к четвёртой главе

Для анализа связанности в настоящее время применяются всё более сложные методы, что вызвано сложностью обрабатываемых сигналов, а также высокими требованиями к пространственному и временному разрешению. При этом часто возникает проблема интерпретации результатов, проверки их значимости и достоверности — задача отделения ложных выводов и артефактов конкретного метода от действительно обнаруженных новых результатов. В настоящей главе предлагается подход к интерпретации результатов, основанный на сопоставлении результатов анализа экспериментальных данных с результатами анализа модельных систем, воспроизводящих некоторые свойства сигналов ЭЭГ.

Нами построены две простые математические модели, способные качественно воспроизводить свойства экспериментальных внутричерепных ЭЭГ крыс — генетических моделей абсансной эпилепсии.

- Модели способны демонстрировать два различных режима колебаний. Первый представляет собою низкоамплитудные колебания со сложным спектром, сходные с фоновой динамикой. Второй — высокоамплитудные колебания с явным пиком в спектре и наличием кратных гармоник (у

одной из моделей).

- Модели способны переключаться из одного состояния в другое за счёт изменения в силе связи.

Кроме того, модели имеют следующие полезные свойства, важные для тестирования методов связанности.

- Могут переключаться между режимами не только за счёт изменения в связанности, но и за счёт изменения одного из внутренних параметров подсистем. Смоделировав два различных способа переключения, можно выяснить, способен ли тот или иной метод выявить причину изменения режима.
- Одна из моделей демонстрирует затягивание потери устойчивости: явление, когда изменение формы и амплитуды сигнала, а также его спектральных характеристик может существенно (на десятки периодов колебаний) запаздывать по отношению к изменению оператора эволюции или силы связи. Таким образом можно проверить, способен ли тот или иной подход выявить истинный момент изменения оператора эволюции (или силы связи), либо он только реагирует на изменение амплитуды и формы колебаний.

Анализ связанности методом причинности по Грейнджеру, проведённый для записей абсансных разрядов четырёх отведений: 2 корковых и 2 таламических от 5 животных показал следующее.

- Существуют определённые типы динамики связанности по ходу разряда. Можно выделить три основных сценария: 1) связанность возрастает в начале разряда и остаётся высокою на всём его протяжении; 2) связанность возрастает в начале, затем падает до фонового уровня и снова возрастает; 3) связанность возрастает в начале разряда, затем падает до фонового

уровня или ниже и остаётся на низком уровне до конца. С локальными вариациями, учитывая некоторые особенности при возрастании связанности по ходу разряда, было выделено 5 типичных кривых.

- Начало разряда характеризуется затяжным (2 с и более) подъёмом уровня связанности в преиктальной фазе во всех парах отведений, в то время как его завершение — внезапное, все изменения укладываются на длине одного временного окна.
- Имеются колебания в связанности во время разряда.

Сопоставление результатов анализа экспериментальных данных с результатами анализа временных рядов предложенных моделей даёт возможность интерпретировать экспериментальные результаты следующим образом.

- Метод верно выявляет начало изменения связанности для модельных систем при затягивании потери устойчивости. Следовательно, изменение связанности (её существенное возрастание), выявленное в преиктальной фазе, когда динамика в целом ещё похожа на фоновую (до первого спайка), следует считать достоверным. Таким образом, можно сформулировать гипотезу, что возникновение разряда не происходит внезапно, а имеет место переходной процесс между одним состоянием, характерным для фоновой активности, уже потерявшим устойчивость, и другим состоянием, характерным для эпилептиформной активности, ещё не установившимся. Напротив, обнаружить какие-либо разрешённые во времени механизмы завершения разряда на основании имеющихся данных пока невозможно.
- Метод в целом верно диагностирует увеличение связанности во время разряда. При этом выявленные у модельных систем вариации уровня связанности во время разряда являются ложными и обусловлены локальными особенностями конкретных реализаций. Таким образом, аналогичные ва-

риации уровня связанности во время разряда, обнаруженные по экспериментальным данным, следует пока считать незначимыми.

- Метод может показывать значимое уменьшение связи во время разряда по сравнению с фоном, когда в действительности связь не меняется. Аналогичное уменьшение связанности отмечено в ряде пар отведений при анализе экспериментальных данных. Следовательно, такое уменьшение связанности следует трактовать как ложное и считать, что связь значимо не отличается от фонового уровня.

В заключении следует отметить, что предложенные модели могут быть использованы для тестирования других методов определения связанности, например, энтропии переноса [28] или частной направленной когерентности [46] в приложении к анализу ЭЭГ при абсансной эпилепсии.

В настоящее время накопилось значительное число результатов применения методов оценки связанности (включая метод причинности по Грейнджеру) к задаче детектирования взаимодействия структур мозга, в том числе при эпилепсии (см., например, [3; 35; 36; 65; 95]). При этом часто надёжность выводов оказывается под вопросом из-за несовершенства используемых моделей, чему посвящён ряд специальных работ, в частности, [37; A1]. Верная интерпретация результатов обычно требует значительного времени и дополнительных исследований, как случилось с выводами работы [3], переосмысленными в [6]. Основным путём к повышению чувствительности и специфичности в настоящее время является тщательный подбор структуры модели и вида нелинейных функций, как это было сделано в [7; 33]. Однако в [3] подбор размерностей моделей был осуществлён, но это не помешало получить неинформативные результаты, затем неверно истолкованные. Следовательно, использование только универсальных критериев вроде критерия Шварца [40] для подбора параметров явно недостаточно.

Идея настоящей работы заключается в том, что повысить надёжность вы-

водов о связанности можно, апробируя методы на симулированных данных, полученных от моделей исследуемых сигналов, воспроизводящих значительное число свойств экспериментальных временных рядов, например, таких как модели, предложенные для абсансной эпилепсии в работах [8; A3]. Хотя такой подход более трудоёмкий и до некоторой степени граничит с искусством [45], он обещает лучшее понимание и более надёжную интерпретацию полученных значений мер связанности, что часто важнее увеличения числа исследованных пациентов, животных или здоровых испытуемых, или использования более мощных методов статистического тестирования на значимость.

Благодаря использованию модельных систем для тестирования метода причинности по Грейнджеру, можно сделать следующий довольно надёжный вывод: во время вызванных введением агониста эндоканнабиноидных рецепторов лимбических разрядов примерно за 2 с до начала приступа наблюдается значимое усиление воздействия со стороны затылочной коры на гиппокамп. Данное воздействие ослабевает до фонового уровня ровно в момент конца разряда. Важность данного вывода подчёркивается тем, сколько усилий в настоящее время прилагается для изучения взаимодействий и локализации эпилептического фокуса при вторично генерализованных формах эпилепсии [132].

Результаты, представленные в четвёртой главе, опубликованы в работах [A1–A3; A14; A40].

Математические мезомасштабные сетевые модели эпилептиформной активности

5.1. Введение

Сложные динамические сети (сети осцилляторов) используются в качестве моделей различных биологических систем [133; 134], в том числе для моделирования эволюции популяций живых организмов [135], сосудов [136], нейронных сетей в норме и при моделировании различных заболеваний: болезни Паркинсона [137], таламо-кортикальной дизритмии [138] и эпилепсии.

Традиционно считается, что эпилептический приступ, или разряд, есть проявление патологически избыточной синхронной активности нейронов головного мозга [139; 140]. 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 [141]. Поскольку у пациентов нет клинических показаний для установки глубоких электродов в мозг, для более детальных исследований механизмов генерации ПВР были

выведены генетические животные-модели, наиболее известными из которых являются крысы линий WAG/Rij [60] и GAERS [142]. 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 лёгкий миоклонус лица (подёргивание вибрисс у крыс [67]), учащённое дыхание и многие другие характеристики, влияющие на достоверность выявления, прогнозирования и подтверждения диагноза [60].

В настоящее время существует ряд моделей пик-волновых разрядов, которые довольно сильно отличаются друг от друга и классифицируются по различным признакам, включая феноменологические [143] и биофизические [73; 144; 145]; таламические [146], корковые [11; 147] и таламокортикальные [148]; микро- [113; 146], мезо- [139; 149] и макромасштабные (модели нейронных популяций) [8; 113; 150]. Большинство моделей направлены на воспроизведение характеристик ПВР, но некоторые из них фокусируются на влиянии аномальной активности в таламокортикальной сети [151; 152]. 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 четырёх ключевых элементов: кортикальных пирамидальных клеток и интернейронов, таламокортикальных 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. Широко распространённые макромодели 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 отражены в модели, хотя известно, что они важны для генерации ПВР. В-третьих, нет возможности смоделировать разброс заболевания по популяции, поскольку патологическим состояниям соответствует только один набор параметров (в сетевых моделях это возможно путём изменения матрицы связности). Поэтому, чтобы воспроизвести такую патологию, нужна сетевая модель, где именно матрица связей в сети обуславливала бы возможность эпилептиформной активности.

Чтобы понять механизмы абсансной эпилепсии, важно построить математическую модель (здесь и далее термин «модель» без определения используется 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, а также во внеклеточной среде (концентрации некоторых веществ, таких как ГАМК и глутамат), а также вовлечение определённых областей мозга. В настоящее время существует несколько моделей, частично воспроизводящих определённые особенности заболевания с разной степенью детализации. Так, был разработан ряд моделей для проверки гипотез, описывающих процесс инициации ПВР (начало приступа) на клеточном уровне, путём моделирования динамики ионных каналов, генерации потенциалов действия под влиянием концентраций различных нейротрансмиттеров. Эти модели подробно описаны в [73]. Другой класс так называемых «сосредоточенных» моделей [153] аппроксимирует активность взаимодействующих популяций клеток, т. е. представляет собой ансамбль группы нейронов, которые имеют аналогичную структуру и функции [154]. В таких моделях популяция каждого типа клеток моделируется как сосредоточенная колебательная система, описываемая несколькими дифференциальными уравнениями. Напри-

мер, в [9] использовались четыре обыкновенных дифференциальных уравнения (ОДУ): одно для ретикулярных таламических клеток, одно для интернейронов, одно для пирамидных клеток и одно для таламо-кортикальных клеток.

Модель, предложенная в [8], представляет собой усовершенствованную версию гораздо более старой модели [155] 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 счёт бистабильности.

Некоторые авторы подробно моделируют роль ГАМК, одного из основных нейротрансмиттеров, ответственных за возникновение ПВР. В [156] и [157] действие ГАМК моделируется уравнениями реакции с диффузией и уравнениями для трансмембранного потенциала. Модель, предложенная в [158], включает нейроны базальных ганглиев в дополнение к нейронам коры и таламуса и демонстрирует их двунаправленную функциональную роль в начале и прекращении абсансных приступов. В [159] была изучена модель прерывания ПВР с помощью внешнего стимула. В [160] расширена модель Тейлора путём более подробного учёта торможения нейронов коры головного мозга. Наконец, феноменологическая модель связанных фазовых осцилляторов была предложена в [143]; 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 неповреждённая кортико-таламо-кортикальная сеть является обязательной для возникновения ПВР [111]. Важной проблемой существующих моделей является то, что все нейроны

каждой структуры генерируют интегрированный сигнал, который передаётся 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 [161]), 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 [162]. Одновременно существует вероятность, что другие нейроны не участвуют в генерации ПВР или участвуют только пассивно.

Большое количество элементов в сетевой модели 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 [163]. Кроме того, на относительно простых моделях было показано, что топология сети может иметь важное значение для синхронизации нейронов [164]. 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 [165]. Точно так же в [150] бифуркация в модели нормального мозга, рассматриваемого как среда с возбуждением, изучается для моделирования эпилепсии путём выбора специального режима.

Информацию о сетевых структурах у генетических животных-моделей можно получить из исследований по анализу связанности с помощью временных рядов ЭЭГ или локальных потенциалов. Так, в [1] на крысах линии WAG/Rij

была установлена основополагающая роль соматосенсорной коры. В [4] и [A8] была выявлена динамика участия различных таламических структур в развитии ПВР при переходах от преиктальной к иктальной и далее к постиктальной активности. Распространение ПВР через кору головного мозга было изучено на людях с использованием данных МЭГ в [166].

Целью данной главы является построение 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, причём эта группа меньше любого ядра таламуса или слоя соматосенсорной коры [167]. Этот подход известен в электронике как «метод крупных частиц» [168]. 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.

На основе данных предположений изначально была предложена упрощённая стохастическая мезомасштабная модель (СММ), а затем улучшенная динамическая мезомасштабная модель (ДММ) таламокортикальной сети мозга.

5.2. Стохастическая мезомасштабная модель

5.2.1. Упрощённая математическая модель таламокортикальной сети

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

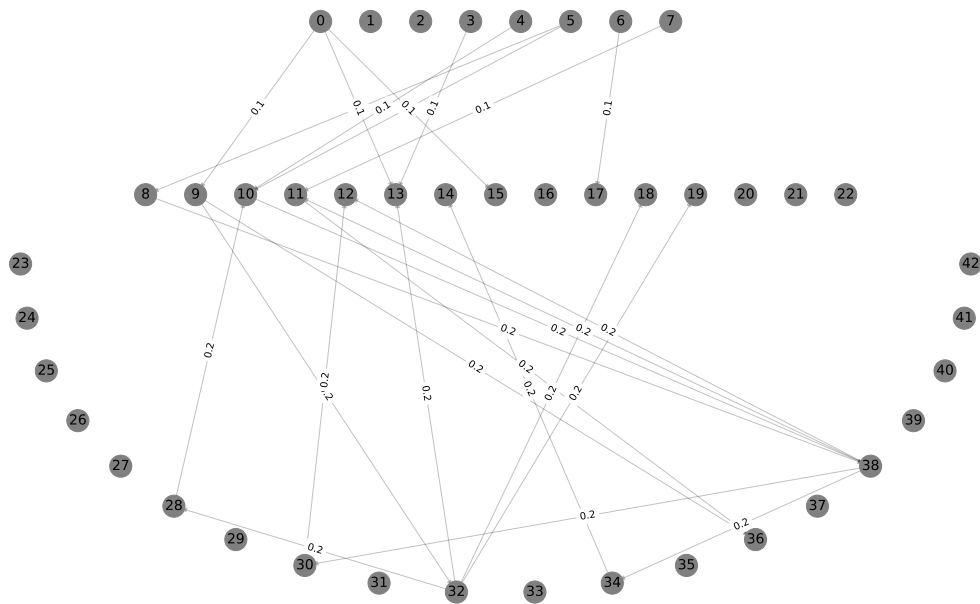


Рис. 5.1. Пример архитектуры связей предлагаемой модели. Различные уровни показывают различные структуры нейронов: верхний — периферические, средний — таламические нейроны, нижний — нейроны неокортекса. Направленная связь показана в виде линий; стрелка на конце линии обозначает направление связи.

назначение. Модель организована в два уровня.

Первый (верхний) уровень состоит из трёх частей: входной слой, представленный тройничным нервом, вторая часть — группа таламических нейронов (не разделённая на возбуждающую и тормозящую популяции, поэтому нельзя сказать, какое конкретно ядро таламуса моделируется этой структурой), третья часть — 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 [1; 4; 169]. Тройничный нерв включён в модель, так как было показано, что вход из перiorальной области и вибрисс является обязательным для возникновения ПВР, поскольку периферическая функциональная инактивация устраняет все ПВР [170] (аналогично в [8] в модель был введён «внешний вход»).

Второй (нижний) уровень — это уровень отдельных нейронов, принадлежащих к одной из трёх 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. 5.1. 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 [171; 172] в форме [98]:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= x(a-x)(x-1) - y + \xi(t) \\ \frac{dy}{dt} &= bx - \gamma y\end{aligned}\tag{5.1}$$

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

Используемая здесь модель отдельного узла (5.1) намного проще, чем модели, предложенные в работах [146] и [8], которые учитывали различные трансмембранные токи и в которых были выбраны многочисленные параметры на основе экспериментальных результатов. Кроме того, не была учтена роль специфических возбуждающих и тормозных систем нейромедиаторов, как было сделано в [157]. Из-за этих упрощений предлагаемая модель лишена некоторых специфических свойств ПВР, но должна быть полезна, чтобы чётко показать, какую роль сетевая архитектура может обеспечить сама по себе.

Уравнения элементов сети со связями представлены формулой (5.2). Все параметры системы во всех численных экспериментах были фиксированы та-

ким образом, что каждый осциллятор находился в неколебательном режиме.

$$\begin{aligned}\frac{dx_i}{dt} &= x(a-x)(x-1) - y_i + \xi_i + \sum_{j \neq i} C_{i,j} h(x_j(t-\tau)), \\ \frac{dy_i}{dt} &= bx_i - \gamma y_i, \\ h(x) &= 1 + \frac{\text{th}(x)}{2},\end{aligned}\tag{5.2}$$

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

Время запаздывания τ 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 [4], 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 нейронами 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. 5.2. Здесь и далее под переходом к «раз-

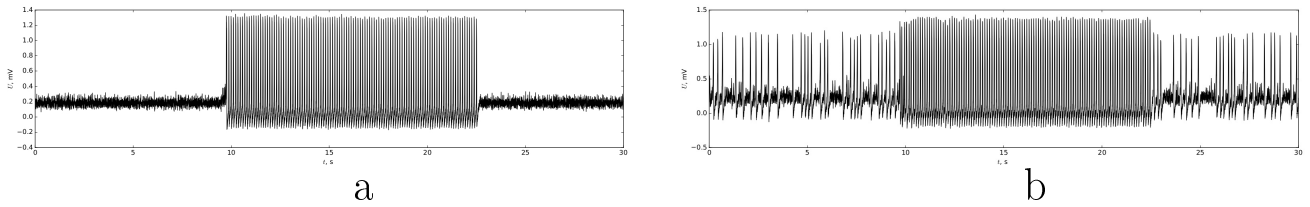


Рис. 5.2. Динамика отдельных узлов: а — неактивных преиктально и постиктально; б — активных как интериктально, так и иктально. Эпилептический разряд самопроизвольно начался через 9.7 с и закончился спонтанно через 22.6 с. Поскольку узел в модели представляет собой большое количество соседних нейронов, его амплитуду колебаний нельзя напрямую сравнивать с амплитудой, измеренной в экспериментах.

ряду» в модели понимается относительно быстрое и значительное увеличение амплитуды сигнала, появление ярко выраженной формы и постоянной частоты в районе 8 Гц. 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. 5.2 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. 5.2 б. С точки зрения теории колебаний такой переход, вероятно, может быть объяснён бифуркацией Андронова–Хопфа в системе при изменении параметра связанности, но детально этот вопрос не исследовался в том числе из-за огромной размерности модели.

Нерегулярная межспайковая активация нейронов, участвующих в абсансах, и их гиперполяризация во время разряда хорошо согласуется с нейрофизиологическими результатами, полученными по записям гипервозбудимых клеток в фокальной зоне, описанными в [173] и [169]. Необходимо, правда, иметь в виду, что в этих работах измерялась динамика отдельных нейронов, в то время как модель (5.2) воспроизводит динамику узла, который моделируется как от-

дельный «нейрон», но в то же время представляет собой группу расположенных рядом нейронов.

5.2.2. Инициация и прекращение разряда

Всего было сгенерировано более 1000 матриц связанности. 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 путём их суммирования были получены интегральные сигналы от таламуса и коры. Эти сигналы соответствуют локальным потенциалам мозга, 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 четырёх ситуаций:

1. разряд не начался; модель реагировала на увеличение коэффициента связи отдельными спайками в таламусе и коре и увеличением амплитуды базовых подпороговых колебаний — см. рис. 5.3 а, b;
2. разряд заканчивался сразу, как только коэффициенты связи между узлами тройничного нерва и таламуса возвращались к нормальному значению — см. рис. 5.3 с, d;
3. разряд начался и продолжился после того, как коэффициенты связи меж-

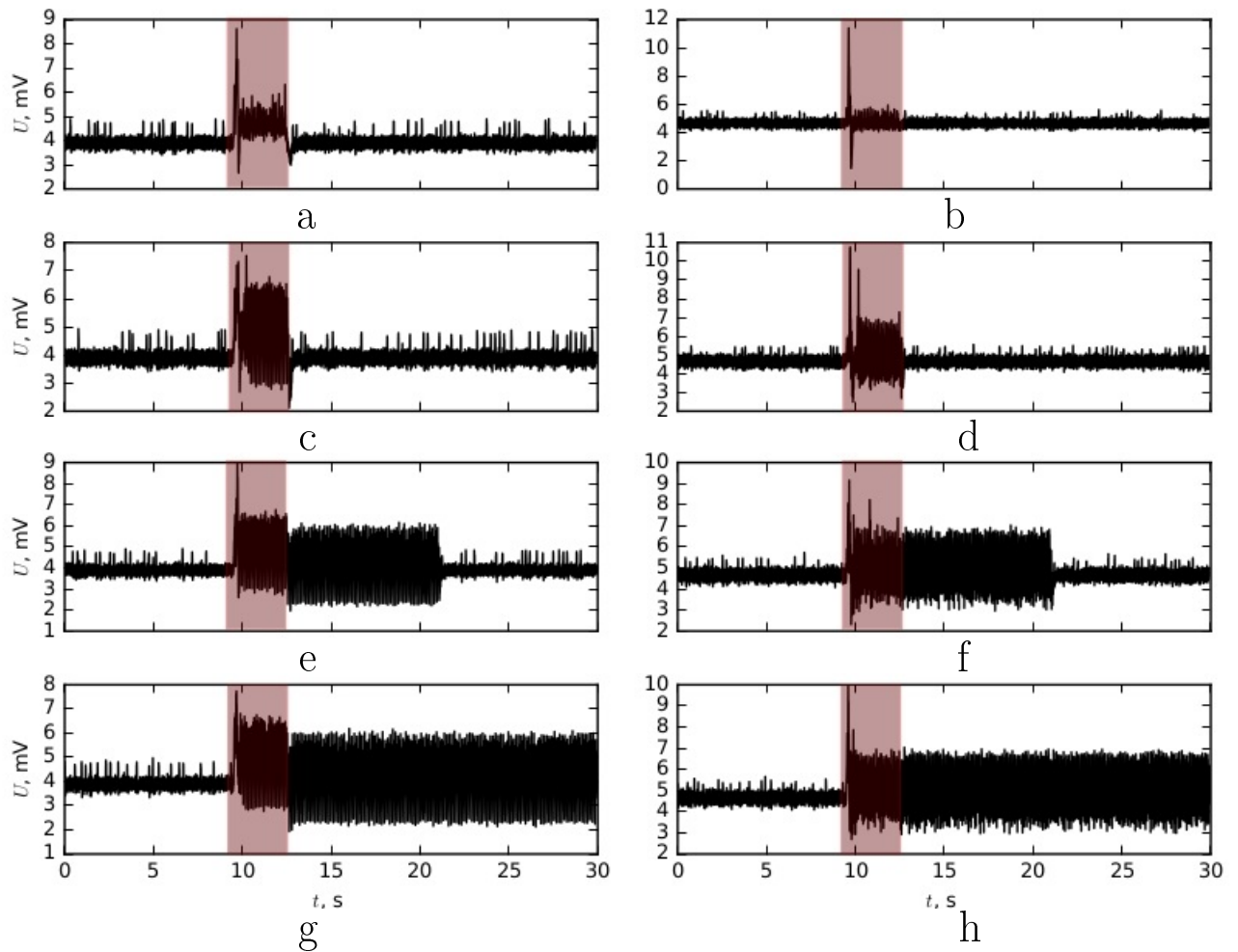


Рис. 5.3. Интегральные сигналы нейронов (локальные полевые потенциалы) таламуса (левый столбец) и коры (правый столбец) в случаях: а, б — разряд не начался; с, д — периодическая генерация прекратилась с уменьшением коэффициента связи между узлами внешнего входа (тройничного нерва) и таламуса; е, ф — разряд начался и закончился спонтанно; г, h — разряд начался, но не закончился во время наблюдения.

ду узлами внешнего входа и таламуса возвращались к нормальному значению, а затем разряд спонтанно завершался — см. рис. 5.3 e, f;

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. 5.3 g, 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 завершившись 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 главной особенностью экспериментально наблюдаемых ПВР, как было установлено как в клинике, так и на генетических моделях, основанных на визуальном осмотре ЭЭГ [60].

Временные ряды модельных локальных потенциалов поля таламуса и коры показаны на рис. 5.4 вместе с соответствующими результатами частотно-временного анализа (спектрограммами). При переходе к разряду многие узлы коры и таламуса начали демонстрировать синхронную активность: был рассчитан индекс фазовой синхронизации, следуя [24], и обнаружено, что он составляет 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,

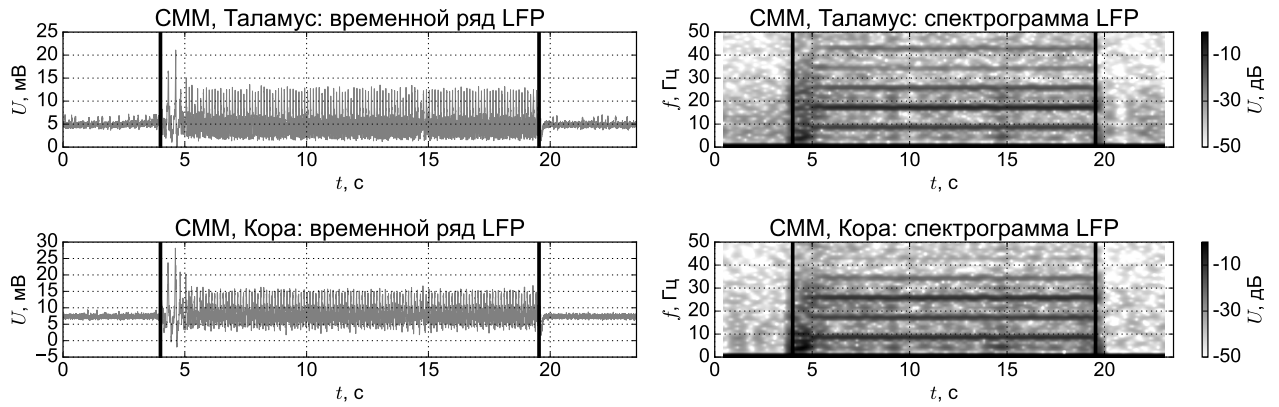


Рис. 5.4. Модельные сигналы локальных полевых потенциалов таламуса и коры, полученные из модели (5.2) и соответствующие им спектрограммы.

представленным в [A4]. Первые несколько секунд, что соответствует времени, когда присутствует усиленная связь со стороны внешнего входа, 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 [71; A8]. Но следует иметь в виду, что временное разрешение спектрограммы на рис. 5.4 составляет 1 с, поэтому спектрограммы самой по себе недостаточно, и для обнаружения 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 [A14].

Таким образом оказалось, что способность модели генерировать актив-

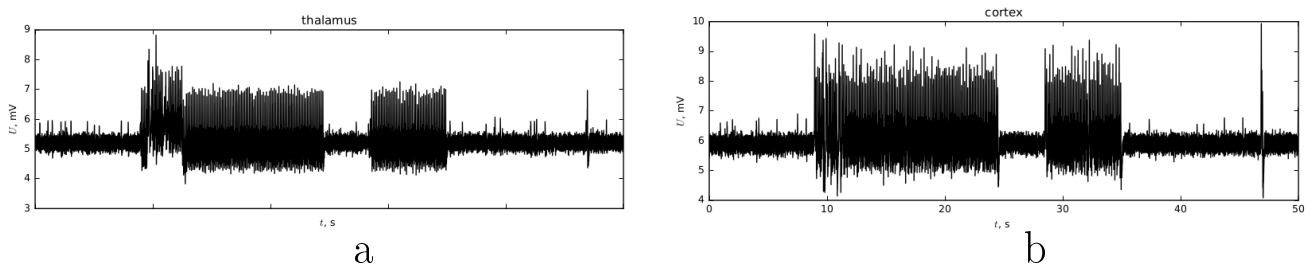


Рис. 5.5. Пример разряда с самопроизвольным перезапуском (сцепленных разрядов), сгенерированного с помощью стохастической мезомасштабной модели за счёт шума; использована матрица 7: а — временной ряд суммарной активности таламуса, б — временной ряд суммарной активности коры.

ность, 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. Различные значения вероятности возникновения разряда для разных матриц соответствует тому, что известно для генетических моделей абсанс-эпилепсии, в частности, крыс WAG/Rij. Для них вероятность возникновения ПВР (число экспериментально наблюдаемых ПВР на единице времени наблюдения, например, в сутки) также различна для разных особей. Было даже предложено разделить всех животных на две группы, имеющие различия аллельной структуры локуса Taq 1A гена рецептора дофамина второго типа DRD2: A1A1 (разряды длиннее, количество ПВР больше) и A2A2 (разряды короче, количество ПВР меньше) [174].

Замечено, что абсансы часто происходят один за другим с небольшими промежутками [175]. Таким разряды иногда называют «сцепленными». Механизм этого явления до конца не изучен, но показано, что вероятность обнаружения нового разряда сразу после предыдущего значительно выше, чем после длитель-

ного периода нормальной активности [70]. 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 приведён на рис. 5.5. Способность генерировать последовательности ПВР очевидно является следствием особенностей архитектуры связей в матрице, поскольку из десяти моделей, основанных на 10 матрицах, только одна — с матрицей № 7 — могла генерировать их: сцепленные разряды появились в 3 случаях из 34 рассмотренных. От других 9 матриц сцепленные разряды получить не удалось.

5.2.3. Популяционная вариабельность

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, модель была проверена на устойчивость к небольшим изменениям матрицы связи. Для этого связи удалялись из матрицы по одной — соответствующий коэффициент связи приравнивался к нулю. Реализации шума были зафиксированы, чтобы обеспечить стабильную генерацию ПВР при наличии удалённых связей. Были проанализированы все 10 найденных матриц. Для трёх возможных типов поведения модифицированных моделей были рассчитаны их вероятности (результаты приведены в таблице 5.1):

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

Таблица 5.1. 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
всего	83.0	15.0	2.0

Как можно заключить из таблицы 5.1, удаление единичной связи не привело к изменению поведения в большинстве случаев (83%), 15% связей имели решающее значение для иницирования разряда и 2% — для его прекращения. Этот анализ показывает, что в предложенной модели не все связи равноценны, большинство из них не имеет принципиального значения ни для инициации эпилептиформной активности, ни для её прекращения. Самое раннее вовлечение или внутрикортикальное взаимодействие в иницирование ПВР было обнаружено в экспериментальных данных, проанализированных с помощью нелинейной корреляции [4] и причинности по Грейнджеру [A8]. Эти работы показывают, что всю сеть предположительно можно разделить на две функциональные части: «эпилептическую» и «нормальную» подсети. В нашей модели «эпилептическая» подсеть относительно небольшая (состоит из 17% всех связей), но очень хрупкая, поскольку устранение любого элемента этой сети приводит к прерыванию судорожной активности. «Нормальная» подсеть не критична для начала

и завершения ПВР, но её 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 таламокортикальную сеть, участвующую в ЭЭГ-признаках сна, в то время как эпилептическая сеть — это та же сеть, но с дополнительными связями. Хрупкость последней эпилептической подсети 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 [176; 177].

Далее были исследованы эффекты одновременного удаления двух связей. Если разделение подсетей: нормальной и эпилептической полное, синергетических связей — таких, удаление каждой из которых по отдельности не приводит к изменению характера динамики, а вместе — приводит, не может быть. 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 связанности из 10. 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% вероятности 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

непрекращения 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:

$$1 = (p_1 + q_1 + r_1)^2 = p_1^2 + (q_1^2 + 2p_1q_1 + 2q_1r_1) + (r_1^2 + 2p_1r_1) = p_2 + q_2 + r_2. \quad (5.3)$$

Если предположить, что синергетический эффект отсутствует, разряды будут продолжаться после удаления сразу двух связей, только если разряды сохраняются после отдельного удаления каждой связи, т. е. $p_1^2 = p_2$. Разряд не начнётся после удаления двух связей, если он не начнётся 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 распространённым предположением о распространении ПВР после их коркового возникновения через нормальные пути, вовлечённые в передачу сенсорных процессов в кору и обратно в таламус или в их модуляции [178] и в цепях, генерирующих нормальные таламокортикальные колебания во время сна [179]. Авторы [179] предположили, что абсансы захватывают сети, участвующие в нормальных таламо-кортикальных колебаниях. Эта идея была ранее предложена группой из Монреаля при изучении индуцированной пе-

нициллином трансформации сонных веретён в патологические ПВР-подобные колебания [180].

5.2.4. Масштабируемость

Отдельные узлы модели имитируют набор реальных нейронов со схожими характеристиками. Наиболее близкой аналогией является метод больших частиц в СВЧ-электронике [181]. 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 выше, были получены для моделей, состоящих из 172 узлов: 32 периферических, 60 таламических и 80 корковых «нейронов». Модели с существенно меньшим (например, в два раза) количеством узлов не могли генерировать спонтанно завершающиеся разряды в проведённых численных экспериментах. Вероятно, это связано с недостаточной сложностью сети. Такое поведение можно считать нормальным для моделей типа крупных частиц: всегда присутствует минимальный уровень детализации, огрубление сверх которого приводит к потере части основных свойств динамики. Подобный эффект, когда сложное поведение проявляется только в достаточно большом количестве узлов, был описан в [182] 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 изменениям. Благодаря исследованию роли критических узлов для удаления связей стало ясно, что должно быть много критических узлов с более чем одной связью в каждом направлении, причём они не являются самовозбуждающими одновременно (иначе матрица была бы всегда генерирующей), что, вероятно, невозможно для меньшей сети.

Чтобы протестировать масштабируемость модели, было удвоено количе-

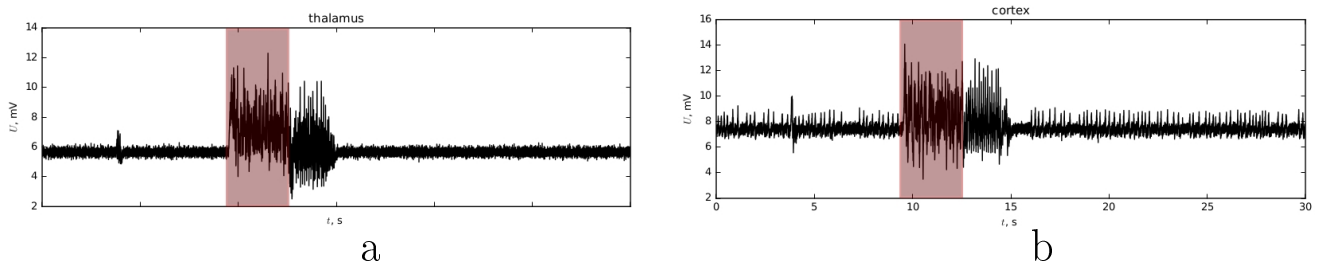


Рис. 5.6. Интегральный сигнал модельных нейронов одной структуры (временной ряд локальных полевых потенциалов) для матриц двойного размера (64 нейрона тройничного нерва, 120 нейронов таламуса и 160 корковых нейронов): а — временной ряд таламической активности, б — временной ряд корковой активности.

ство нейронов в каждой структуре и найдена матрица, которая обеспечивает начало и прекращение спонтанных разрядов (см. рис. 5.6). В принципе, можно рассматривать и исследовать даже матрицы в четыре раза большие, но количество связей в таких матрицах делает поиск подходящей матрицы очень трудоёмким. Также усложняется анализ роли различных узлов.

5.3. Динамическая мезомасштабная модель

5.3.1. Улучшенная математическая модель таламокортикальной сети

Основная идея создания всех 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 типа накопление-и-сброс [183]. Моделирование различных структур таламокортикальных сетей мозга большими ансамблями осцилляторов (пространственно распределенной системы) было выполнено в [138] для таламокортикальной дизритмии и в [151] для обработки изображений, но эти работы не были сосредоточены на изучении свойств ПВР. Предложенная далее в работе модель призвана устранить

ряд недостатков предыдущей стохастической мезомасштабной модели, и продемонстрировать новые свойства, отражающие физиологические знания о ПВР и таламокортикальных 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, РЕ-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 РЕ-клетки обеспечивают тормозные проекции, включая проекции на другие клетки в той же структуре, в то время как проекции PY 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;

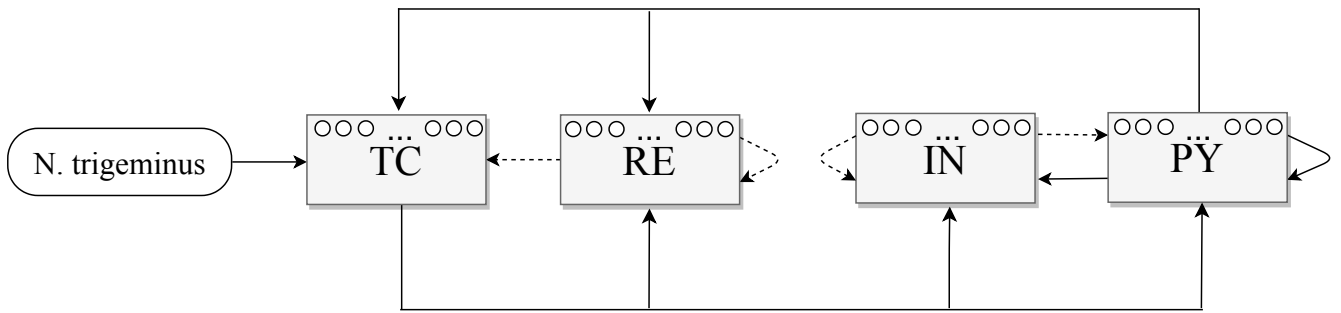


Рис. 5.7. Архитектура связей предлагаемой модели. Тормозные связи показаны пунктирными линиями, возбуждающие — сплошными. «PY» — пирамидные клетки в коре, «IN» — кортикальные интернейроны, «TC» — таламокортикальные клетки, «RE» — тормозные клетки в ретикулярном таламическом ядре, N. trigeminus (тройничный нерв) служит 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 [184].

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

Архитектура связей модели была получена из работ [8; 139; 185] и др. — см. рис. 5.7. Модель состоит из четырех частей: «PY» и «IN» — пирамидальных клеток и интернейронов в коре и «TC» 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 (вентропостериальное медиальное ядро таламуса, TC) и RTN (ретикулярное таламическое ядро, RE). Тройничный нерв (NT), 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 ТС и РЕ (некоторые из них также могут быть вовлечены в ПВР, см., например, [4; 186; 187]), а также областям коры, связанным с соматосенсорной корой (теменной корой у крыс) для клеток РУ 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 СММ.

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 [A15]. 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.

Поскольку сетевые эффекты являются основной темой данного исследования, для отдельного узла снова была использована модель ФитцХью–Нагумо [171; 172]. Хотя известно, что возможны разные модели для представления отдельных нейронов (см. [188]), 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 (5.4). От-

личие от СММ (5.2) заключается в отсутствии шумовой компоненты ξ .

$$\begin{aligned}\frac{dx_i}{dt} &= x(a-x)(x-1) - y_i + \sum_{j \neq i} C_{i,j} h(x_j(t-\tau)), \\ \frac{dy_i}{dt} &= bx_i - \gamma y_i, \\ h(x) &= 1 + \frac{\tanh(x)}{2},\end{aligned}\tag{5.4}$$

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, изображённой на рис. 5.8 для связей между структурами мозга и типами клеток. Генерация матрицы связи была организована следующим образом. Сначала вся матрица C была заполнена нулями. Затем связи, разрешённые на рис. 5.8, 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 чётко установленной основной частоты. Затем были составлены пары матриц для фокальной области и для окружающих областей, с учётом того, что для обеих матриц в паре ис-

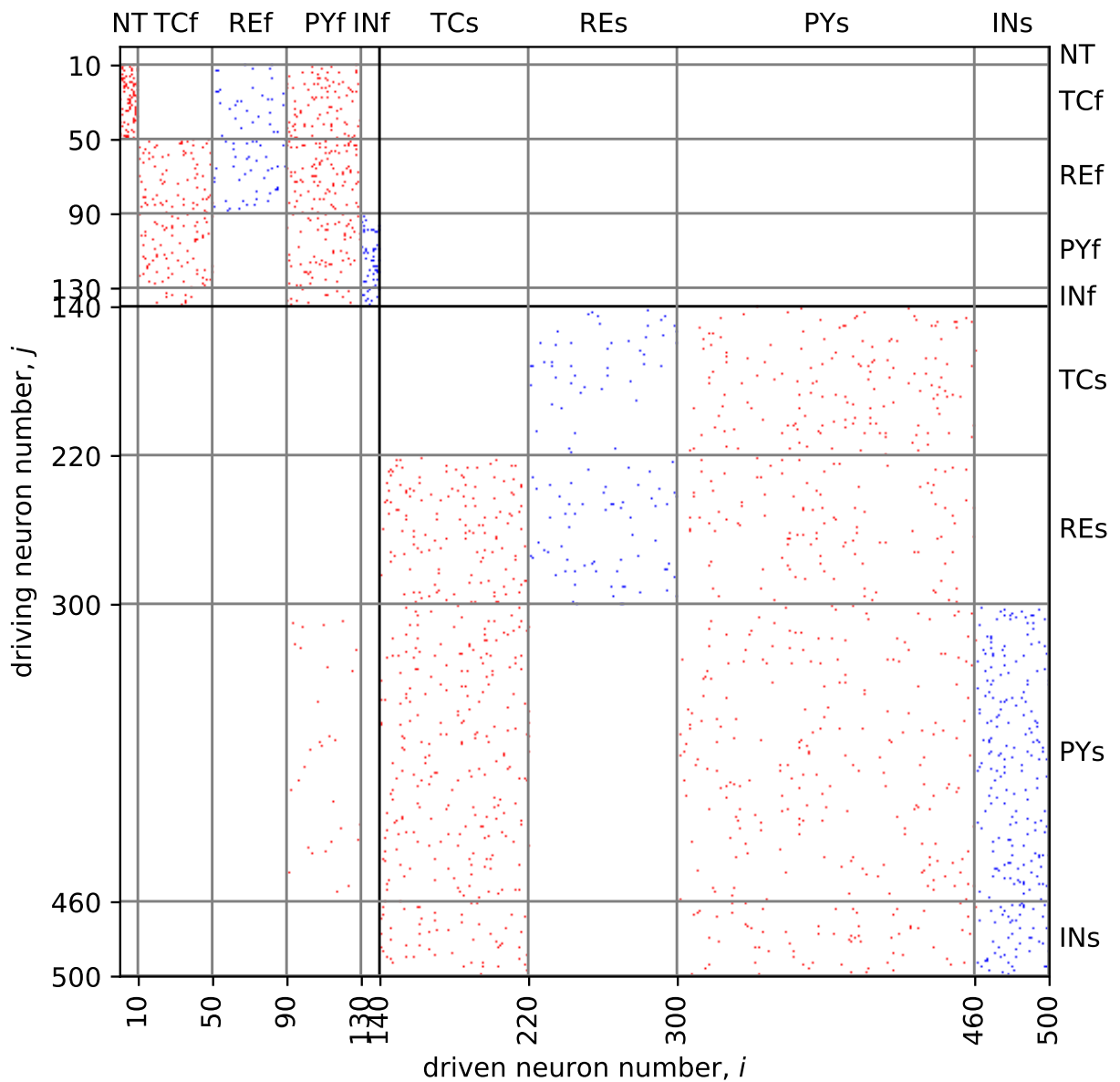


Рис. 5.8. Матрица связей модели. Красные точки обозначают возбуждающие связи, а синие точки — тормозные. NT — Nervus trigeminus — тройничный нерв, TCf — таламокортикальные клетки (фокальная зона), REf — ретикулярные таламические нейроны (фокальная зона), PYf — пирамидные клетки (фокальная зона), INf — интернейроны (фокальная зона); TCs — таламокортикальные клетки (окружающие области), REs — ретикулярные таламические нейроны (окружающие области), PYs — пирамидные клетки (окружающие области), INs — интернейроны (окружающие области).

пользовалось одинаковое значение запаздывания. В результате были получены четыре матрицы с заданными свойствами.

Модельные временные ряды для локальных потенциалов мозга 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 были построены как сумма активностей всех ячеек «RE».

5.3.2. Экспериментальные данные

Для сравнения результатов моделирования с экспериментальными данными были использованы два опубликованных ранее 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 [189].

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

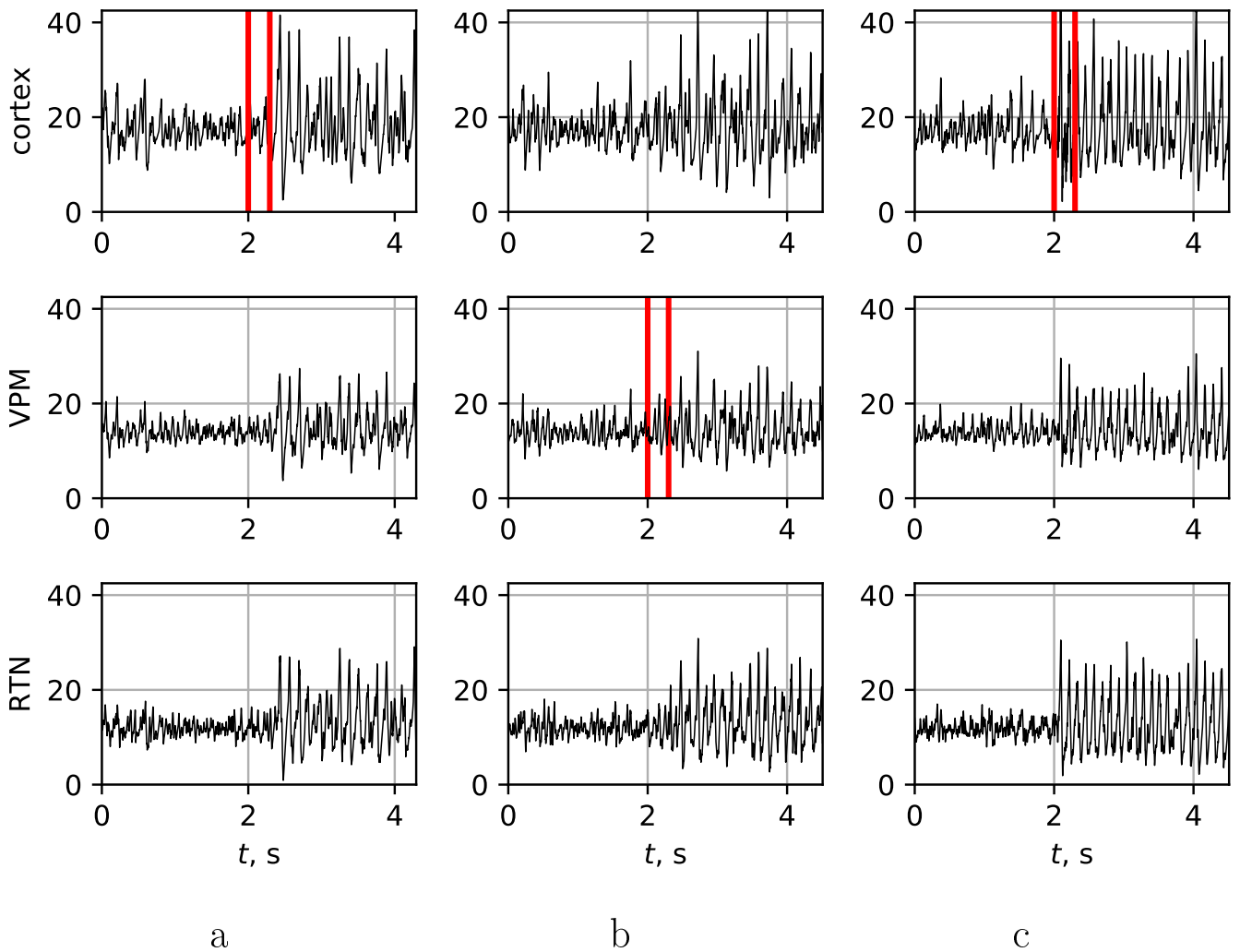


Рис. 5.9. Инициация ПВР тремя различными способами: а — увеличением внутрикорткальной связи; б — внешним воздействием от тройничного нерва до VPM; с — низкочастотной гармонической стимуляцией нейронов коры. Во всех случаях процесс инициации начинается в момент времени 2 с и обозначен красными линиями.

полевых потенциалов от свободно движущихся животных были получены из соматосенсорной коры (SI), VPM и RTN. Данные этого эксперимента были ранее опубликованы в [4].

5.3.3. Инициация разряда

Начало ПВР моделировалось с помощью процесса инициации, как описано ранее [A4]. Кратковременное (длительностью 0.3 с) постепенное преиктальное увеличение коэффициентов связи (от базового значения 0.1 до значения 0.115) между нейронами PY имитировало процесс инициации (см. рис. 5.9 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 [A4] и [4], где увеличение внутрикортикальной связи предшествовало возникновению ПВР.

Стимуляция периферических нервов может привести к возникновению ПВР, как показано экспериментально в [170]. Здесь, так же как в стохастической мезомасштабной модели [A15] тройничный нерв, который имеет проекции на VRM и, следовательно, непосредственно связан с таламокортикальной системой, считается структурой, способной управлять VRM и соматосенсорной корой. Результат кратковременного (0.3 с) увеличения связанности внешнего входа с нейронами VRM от начального значения 0.1 до значения 0.2 показан на рис. 5.9 b (соответствующий интервал времени указан между красными линиями в VRM). 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 оказались способны генерировать ПВР в ответ на внешний стимул.

В работе [190] было 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 PY нейронам. Стимуляция представляла собой синусоиду с частотой 8 Гц, добавленную к популяциям PY и IN в течение 0.3 с. Чтобы смоделировать стимуляцию, второе модельное уравнение в 5.4 было заменено уравнением 5.5 только для клеток кортикальных узлов (PY и IN).

$$\frac{dx_i}{dt} = x(a-x)(x-1) - y_i + \sum_{j \neq i} C_{i,j} h(x_j(t-\tau)) + \sin(\omega t), \quad (5.5)$$

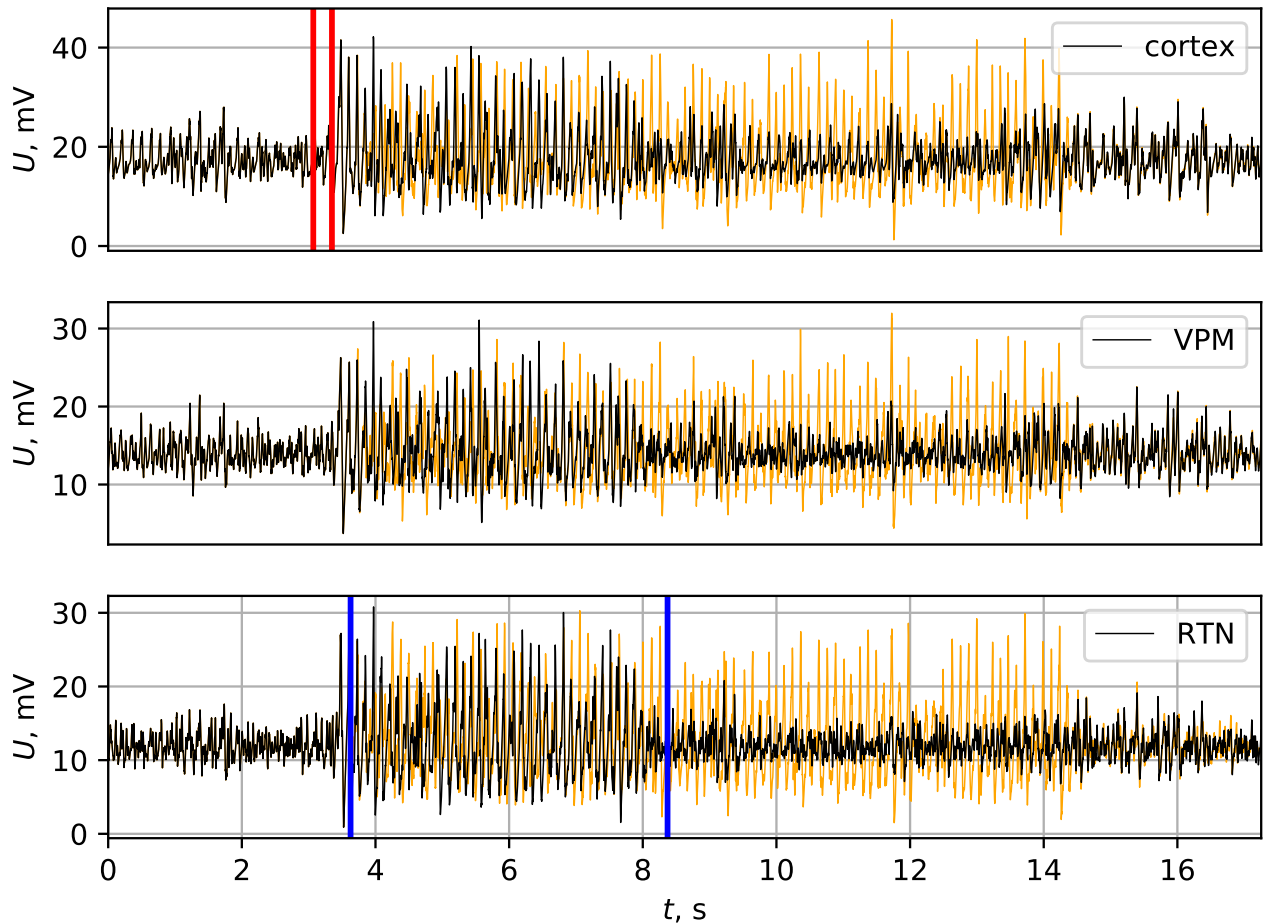


Рис. 5.10. Модель ПВР без отдельного процесса поддержания (чёрный) и с поддержанием (дополнительно увеличена связь между ячейками «PY» и ячейками «ТС», что показано синими линиями). ПВР был инициирован кратковременным увеличением внутрикортикальной связи (между красными линиями).

ПВР, инициированные с помощью этого механизма, показаны на рис. 5.9 с. Их форма и амплитуда не отличаются от таковых у ПВР, инициированных с помощью ранее представленных механизмов с той же матрицей связей.

5.4. Поддержание разряда

В [A4] 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. 5.10). 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. 5.10 в сравнении с чёрной.

5.5. Завершение разряда

Механизмы прекращения ПВР остаются относительно неизученными. В [4] и [A8] не было найдено отдельного механизма завершения ПВР, и завершение ПВР было интерпретировано как результат прекращения механизмов поддержания. В [191] показано увеличение связи от ростральной части RTN на кору за 1 с до завершения ПВР, и это могло быть частью возможного механизма 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 связанности. С точки зрения нелинейной динамики это означает, что в существующей модели каждый ПВР представляет собой длительный переходный процесс, а не стабильный режим, хотя доказать это аналитически не представляется возможным. 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 [192–194]. Для того, чтобы проверить это предположение, исследовались модели в 10 раз меньшего размера (из 14 нейронов) и только для эпилептической подсети, для которых можно хотя бы численно провести частичный бифуркационный анализ, например, по

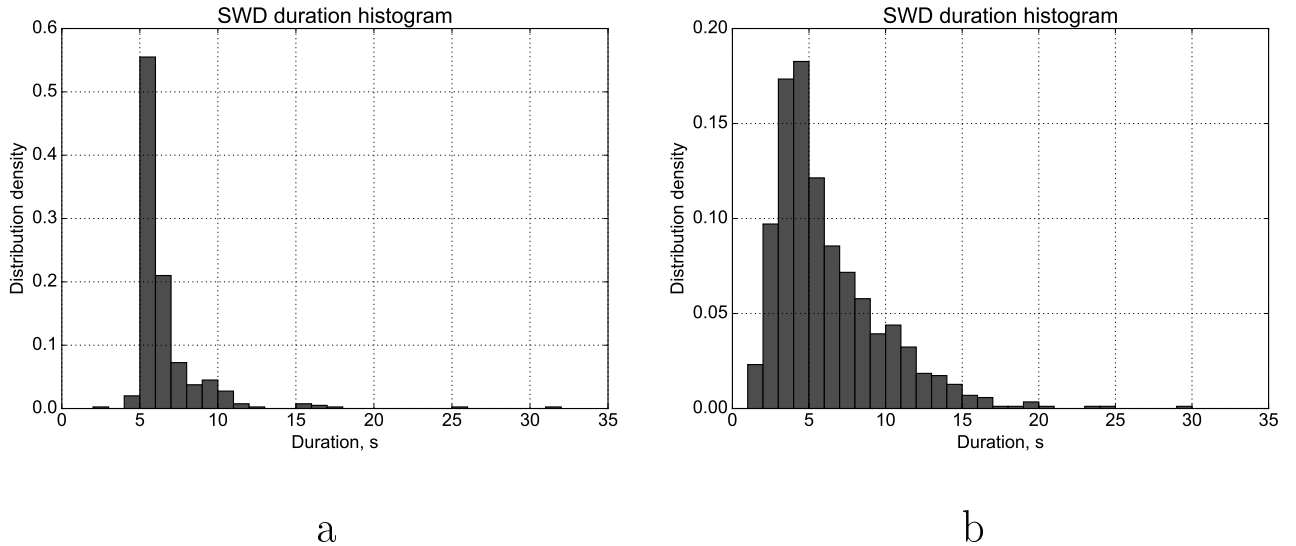


Рис. 5.11. Оценка плотности вероятности продолжительности ПВР: а — рассчитанной с использованием 100 ПВР из 4 матриц, всего 400; б — рассчитанной с использованием локальных потенциалов мозга от крыс WAG/Rij.

коэффициенту связи [A16]. В таких моделях также наблюдались колебательные переходные режимы, но в среднем гораздо более меньшей длины, в работе [A17] — до 9 высокоамплитудных колебаний. Бифуркационный анализ показал, что колебательный аттрактор в сети возникают, вероятно вследствие седло-узловой бифуркации цикла. В окрестности этой бифуркации существует сгущение фазовых траекторий, движение к котором с точки зрения амплитуды и формы колебаний слабо отличается от движения по аттрактору. Именно этот режим, вероятно, и реализуется в полномасштабной модели.

Функция распределения ПВР с самопроизвольным завершением модели (а) и реальных данных (б) показана на рис. 5.11. Это распределение было построено из 400 ПВР, полученных от моделей с 4 матрицами связи (по 100 на матрицу). Максимум распределения лежит между 5 и 6 с, что хорошо соответствует экспериментальным результатам, полученным на животных-моделях [125]. Кроме того, более 90% ПВР короче 10 с, при этом возможны очень длительные разряды продолжительностью 15 — 32 с. Следует отметить, что без отдельного процесса поддержания ПВР распределение будет значительно смещено в сторону коротких разрядов.

В электрофизиологических экспериментах было показано, что высокочастотная стимуляция является эффективным средством для прерывания абсансных разрядов. В частности, в работах [184; 186] стимуляция в течение 1 с с частотой 130 Гц при низкой интенсивности в коре, таламусе или стволе мозга быстро прерывала ПВР *in vivo* у крыс WAG/Rij. Стимуляция других структур мозга, например, в базальных ганглиях, прерывала ПВР у крыс GAERS [177; 195; 196]. Представленная ДММ способна воспроизвести этот механизм завершения. Пример импульсной стимуляции с частотой 130 Гц представлен на рис. 5.12. 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.

5.5.1. Сравнение временных рядов и спектров ДММ с экспериментальными

Основная частота ПВР уменьшается за время разряда с 3.5–5 до 3 Гц у человека. У крыс GAERS основная частота также уменьшается при разряде с 8–8.5 Гц 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 [197].

Типичные временные ряды и спектрограммы локальных потенциалов поля пик-волновых разрядов, полученных от крыс WAG/Rij, показаны на рис. 5.13. Начало и окончание ПВР показаны чёрными вертикальными линиями. Усиление сигнала во время ПВР по сравнению с преиктальной и постиктальной динамикой видно на графиках локальных потенциалов поля. Кроме того, сиг-

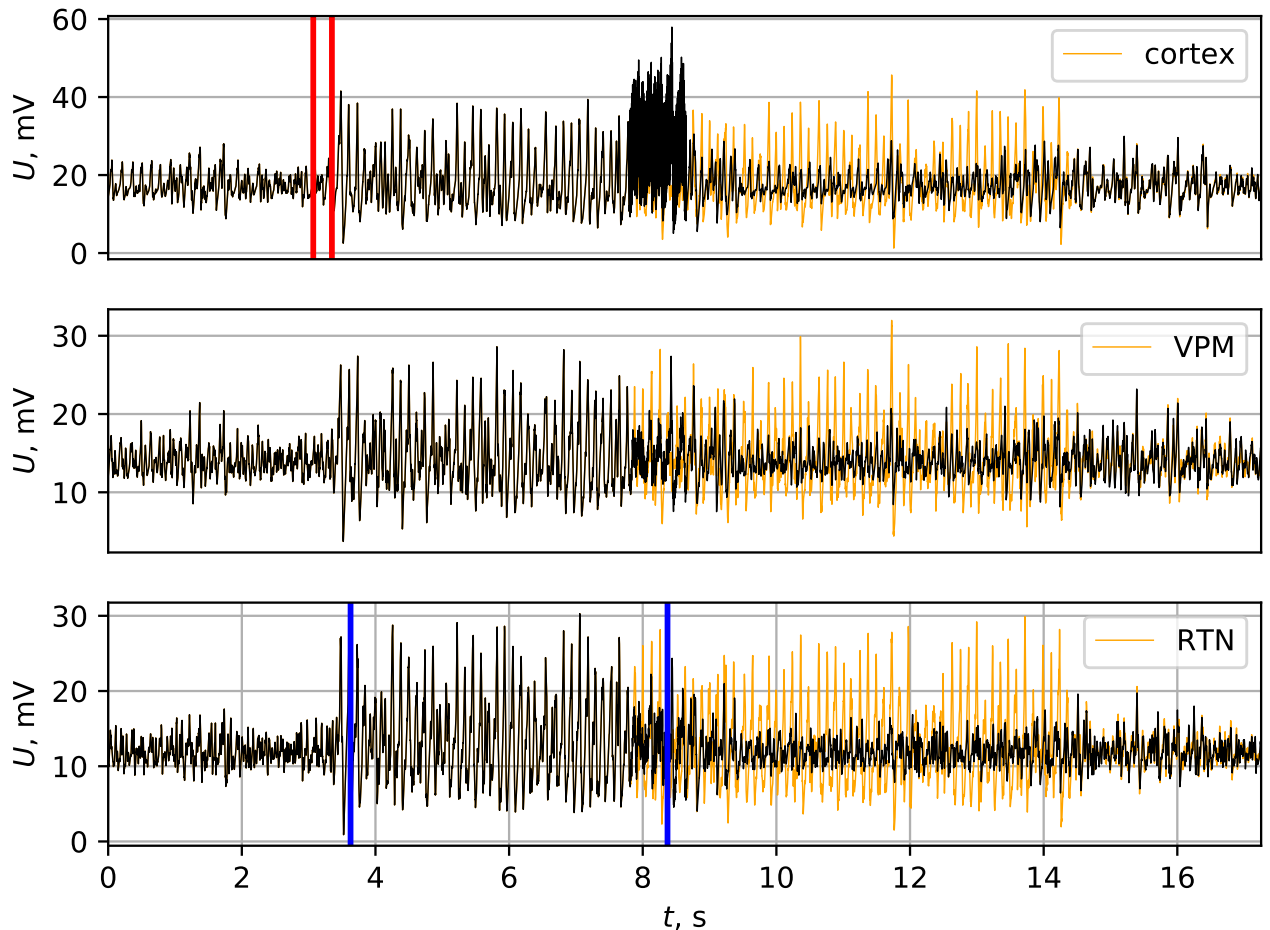


Рис. 5.12. Завершение ПВР внешней высокочастотной стимуляцией. ПВР был инициирован кратковременным увеличением связи между кортикальными клетками (временной интервал между двумя вертикальными красными линиями), а процесс поддержания ПВР происходил между двумя синими линиями. Импульсная кортикальная стимуляция 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 ± 0.5 с. Разряд, если бы он развивался без стимуляции, показан оранжевым цветом.

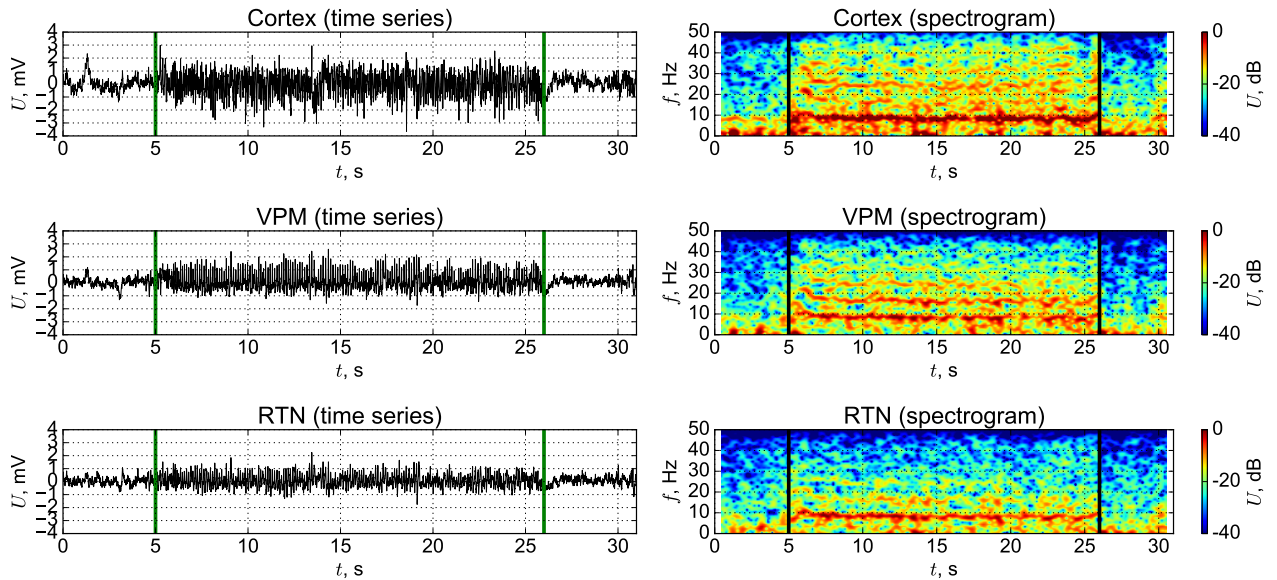


Рис. 5.13. Временные ряды и спектрограммы локальных потенциалов поля от крыс WAG/Rij из 4-го слоя соматосенсорной коры, VPM и RTN.)

налы становятся более регулярными: основную спектральную составляющую на частоте около 8.5 Гц и её высшие гармоники (до четвёртой для коры и VPM и до третьей для RTN) можно найти на спектрограммах во время ПВР. Амплитуда кортикального сигнала как во время ПВР, так и в фоне, выше, чем амплитуды сигналов от ядер таламуса, и это согласуется с тем, что показано в [1; 190]. Пирамидные клетки упорядочено ориентированы и имеют длинные толстые апикальные дендриты, которые могут генерировать сильные диполи вдоль соматодендритной оси, внося существенный вклад во внеклеточное поле. Напротив, таламокортикальные клетки, имеющие дендриты относительно одинакового размера во всех направлениях, показывают только маленькие диполи и вносят меньший вклад во внеклеточные поля, формирующие локальные потенциалы поля [198].

Временные ряды и спектрограммы ДММ представлены на рис. 5.14. Настоящая 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

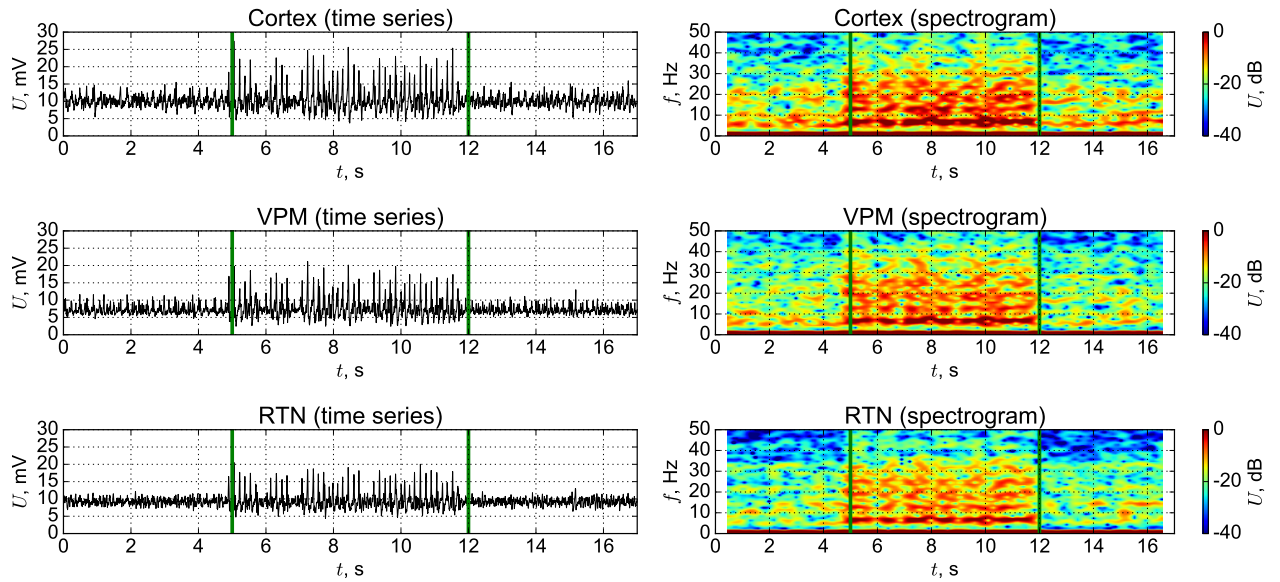


Рис. 5.14. Временные ряды и спектрограммы ДММ из соматосенсорной коры (суммарный сигнал от клеток «PY» и «IN» вместе), VPM (суммарный сигнал от клеток «TC») и RTN (суммарный сигнал от клеток «RE»)

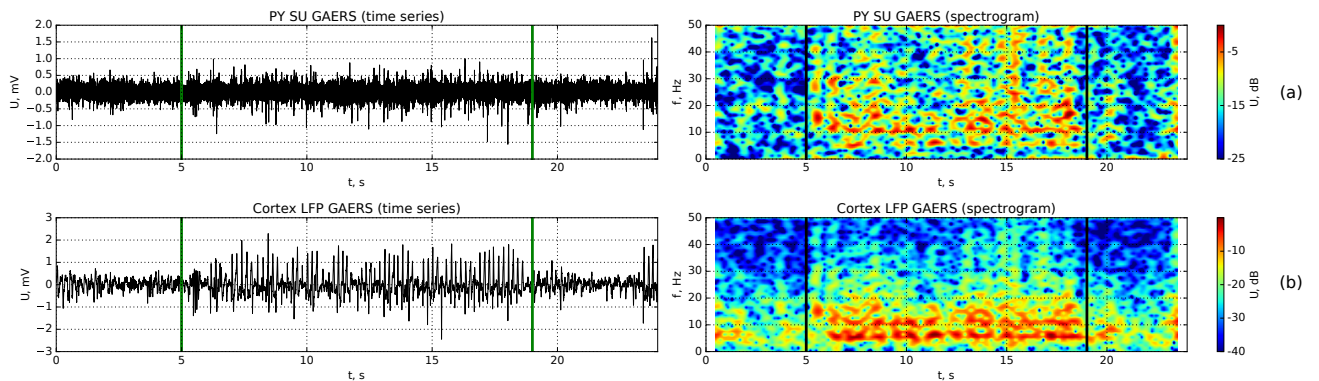


Рис. 5.15. Временные ряды и спектрограммы единичной клетки (клетка пирамиды) и локальные потенциалы поля крыс GAERS из соматосенсорной коры.

нулевое среднее на рис. 5.14 являются результатом усиления и сдвига измерительным устройством, поэтому они не могут рассматриваться как эталонные значения при моделировании. 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.

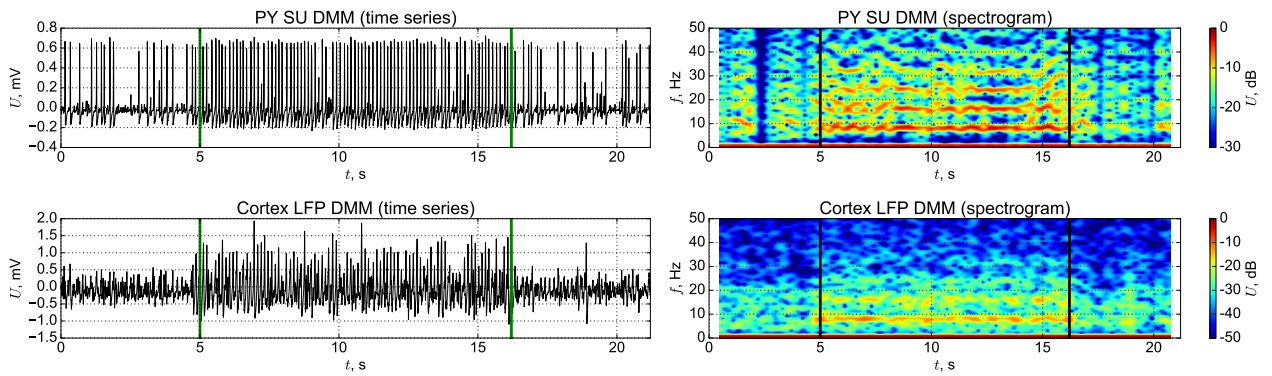


Рис. 5.16. Временные ряды и спектрограммы LFP (сумма сигналов от всех клеток «PY» и «IN») и единичной клетки (ячейка «PY») ДММ из соматосенсорной коры.

Временные ряды и спектрограммы потенциала отдельной клетки и потенциалов локального поля окружающей области, экспериментально измеренные для крыс GAERS, показаны на рис. 5.15 и для ДММ на рис. 5.16. Видна синхронная ритмическая активность во время ПВР с основной частотой около 6 Гц и её высшие гармоники. Результаты моделирования хорошо согласуются с экспериментальными данными работы [189], 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. 5.15 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.

5.5.2. Приложение метода частной направленной когерентности к рядам ДММ

Генерировалось четыре связанных подсети с архитектурой связи, как показано на рис. 1.3) а. Выбирались реализации длиной не менее 10 с. Также было четыре изменяющихся параметра: частота дискретизации, длина анализируе-

мого участка, количество анализируемых предыдущих значений и архитектура связей, которые выбирались вручную. Частота дискретизации f_d бралась 256 Гц, 512 Гц, 1024 Гц. Количество анализируемых предыдущих значений p бралось от 50 до 250 с шагом 50. Длина временного ряда составляла 10 с, 25 с, 50 с, 75 с и 100 с.

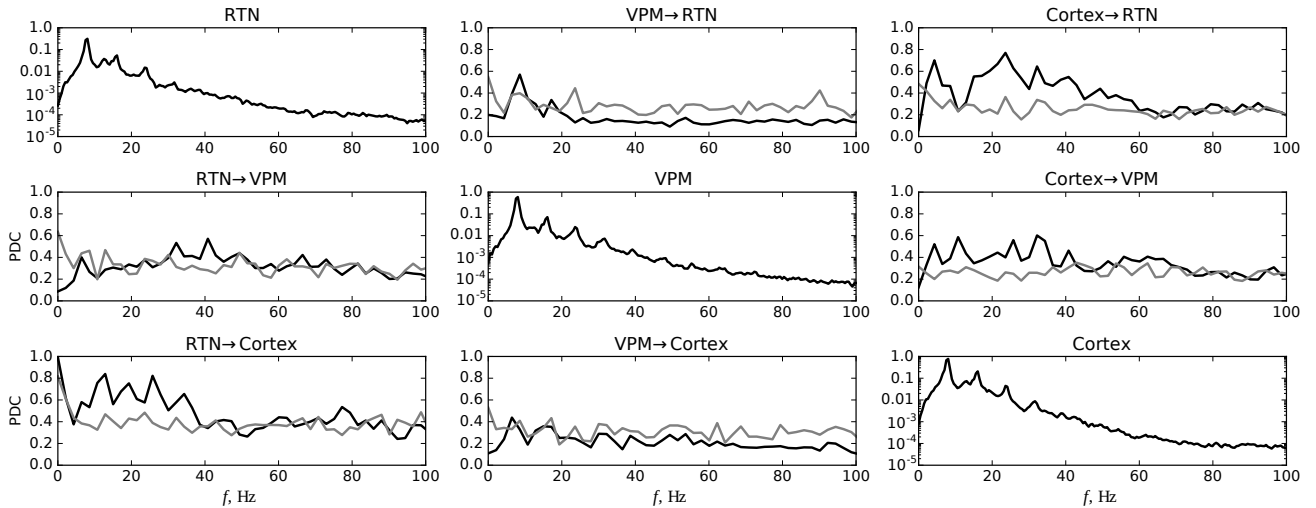


Рис. 5.17. Зависимость значений PDC от частоты для динамической мезомасштабной модели. Частота дискретизации $f_d = 425$ Гц, временной ряд длиной 10 с, количество анализируемых предыдущих значений $p = 100$ точек. Чёрным цветом обозначена частная направленная когерентность, посчитанная по действительным временным рядам, серым цветом обозначен суррогатный уровень. На диагонали показаны усреднённые спектры мощности в логарифмическом масштабе.

Сравнив полученные методом частной направленной когерентности связи рис. 5.18 б со схемой, представленной на рис. 5.18 а, можно заметить, что метод показал влияние RTN на кору, которое в модель изначально заложено не было, при этом влияние с RTN на VPM метод в нужном частотном диапазоне выявить не смог.

Интересной особенностью работы метода для ДММ является то, что связь выявляется как значимая в широком частотном диапазоне. Это может быть вызвано наличием высших гармоник в спектре (см. рис. 5.17) или иными, пока неясными причинами.

Также можно констатировать, что для сильно связанных систем, где лишь

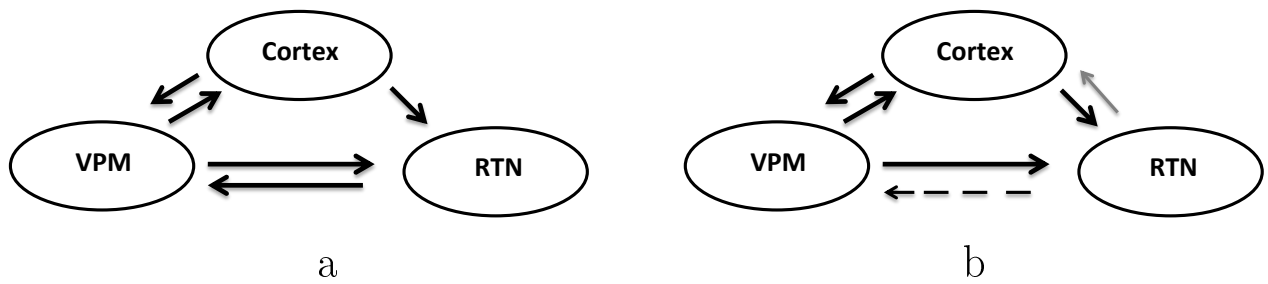


Рис. 5.18. Архитектура связи для динамической мезомасштабной модели: а — по построению, б — реконструированная. Чёрные стрелки показывают реально существующие связи, серая стрелка показывает ложно выявленную связь, штриховая стрелка — пропущенную методом связь.

малое число связей отсутствуют, выявление прямых и опосредованных связей весьма затруднено. Аналогичные выводы были сделаны для метода причинности по Грейнджеру в работе [50]. Дополнительно стало ясно, что непосредственное применение рассматриваемой методики даже к модельным данным высокой сложности, в которых каждый сигнал представляет собой не реализацию отдельного сосредоточенного элемента, а суммарный сигнал большого числа осцилляторов, связанных как друг с другом, так и с осцилляторами, генерирующими другие сигналы, грозит серьёзными ошибками. Следовательно, о применении к нейрофизиологическим или климатическим данным такого типа также следует говорить с осторожностью.

5.6. Выводы к пятой главе

Предложенная стохастическая мезомасштабная 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 благодаря именно особенностям сетевой организации 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 её высших гармоник (одновременно колебания становятся более нелинейными),
- почти внезапное переключение от нормальной к патологической активности и наоборот,
- синхронизацию 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. Другие нейроны были активны всё время: в нормальном режиме они генерировали непериодические спайки и стали синхронизироваться с другими нейронами при переходе к судорожной активности. Эксперименты на этот счёт дают противоречивые результаты. Так, в [199] не было обнаружено 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 [200] во время ПВР. Вопрос о том, какое поведение более типично, ещё не решен экспериментально, как описано в [8], 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 «крупных 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 (количество узлов станет по порядку величины близко к реальному количеству в мозге).

Модель демонстрирует, что разные связи могут по-разному влиять на способность системы переходить к эпилептиформной активности. Хотя все нейроны были вовлечены в эпилептиформную активность, в 83% случаев устранение одной связи и в 59% случаев двух связей не привело к изменению режима активности. Только 15% связей были критичными для инициирования и поддержания активности и только 2% — для её прекращения. Связи, критичные для инициирования разряда, имеют некоторые особенности. При том, что для разных узлов количество связей у узла варьировалось от 1 до 7, некоторые узлы оказались наиболее важными: те, которые имеют 2 входящих и 2 исходящих связи. 100% этих узлов оказались критичными для инициации разряда: для каждого из них существовала хотя бы одна связь, удаление которой вело к невозможности запуска разряда, а 70% от них имели хотя бы одну связь, разрыв которой приводил к потере моделью способности самопроизвольно завершать разряд (переходной процесс превращался в аттрактор). В то же время, узлы с большим количеством связей, например 6, были более стабильны: 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.

Модель также демонстрирует синергетический эффект от связей: существуют пары связей (4% от общего количества), удаление которых 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: одну, отвечающую за абсансную активность, а другая за «нормальную» активность и участвует в разрядах только пассивно.

Модель имеет ряд ограничений. Основным источником этих ограничений является то, что для моделирования отдельных узлов использовались упрощённые уравнения ФитцХью–Нагумо. Она не принимает во внимание различные

ионные каналы и роль систем нейромедиаторов, например ионотропные и метаботропные рецепторы глутамата и ГАМК. При этом взаимодействия между нейронами не делятся на возбуждающие и тормозные. В результате форма волны не воспроизводит типичную форму ПВР [147].

В модели используется упрощённая схема организации клеток мозга. Были смоделированы всего три отдела: внешний вход представляющий собой тройничный нерв, таламус, реципрокно 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 [170]. 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.

Описанные ограничения привели к дополнительным исследованиям, в результате которых была построена следующая математическая модель генерации ПВР при абсансной эпилепсии — динамическая. В этой модели развиты идеи предыдущей СММ — 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 этой модели от предыдущей [A15] и других моделей, описанных в литературе,

закljučаются в следующем.

Модель состоит из относительно большого количества узлов (500) в отличие от макроскопических моделей (моделей нейронных популяций), таких как [8] и [9], где рассматривалось только 4 узла, соответствующие типам клеток. Это привело к значительно большей сложности модели (1000 уравнений) по сравнению с [8], где использовалось 23 уравнения и [9] с 4 уравнениями. Эти 500 узлов–клеток были структурированы аналогично сетевой модели аритмии [138] 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 были разделены на две части: фокус и окружающие области, в то время как в [201] модельные клетки были разделены только на два отдела (таламус и кору). Тормозные и возбуждающие связи рассматривались как и в работе [8] при том, что в СММ 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:

- Модель является динамической системой, добавление шума больше не требуется, и все эффекты стали воспроизводимы. В частности, это дало 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 односекундной стимуляции коры в соответствии с экспериментальными данными [184]. Некоторые аналогичные результаты уже были продемонстрированы с использованием макромасштабной модели судорог гиппокампа в [202]. Однако успешность работы [202] стала

возможна в значительной степени из-за того, что гиппокампальные судороги носят очаговый характер и изначально не генерализуются в отличие от абсансных разрядов.

- 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.
- Большинство известных моделей, включая модели из [8], [9] и [A15], 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 [203]. В предложенной модели ПВР можно рассматривать не как аттрактор, а как длительный переходный процесс (из-за размерности системы это невозможно доказать непосредственно). Тем не менее, для редуцированных моделей только для эпилептической подсети, имеющих в 10 раз меньше клеток, возникновение длинных переходных процессов вблизи бифуркации, приводящей к возникновению колебательного режима (вероятнее всего, седло-узловой бифуркации цикла) было исследовано численно [A16]. 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 [192] и гетероклинические орбиты [193; 194], они, в частности, были обнаружены и в моделях нейронных сетей.

- 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 абсансной эпилепсии — крыс линий WAG/Rij и GAERS.

В модель был добавлен дополнительный процесс поддержания разряда, обнаруженный в [A4], чтобы получить среднюю длину разряда, близкую к длине, показанной в экспериментах. Этот подход позволил получить распределение вероятностей длин ПВР, весьма близкое к известному в литературе для крыс WAG/Rij.

Важность задержки в связи (времени, необходимого для распространения сигнала) для генерации ПВР ещё не совсем ясна. Предлагаемые модели: и стохастическая, и динамическая работают только при наличии небольшой задержки в связях (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. Численные эксперименты с меньшими по числу нейронов динамическими моделями (в 10 раз меньше нейронов каждого типа), построенными

только для эпилептической подсети, показывают, что отказаться от задержки в связи в таких малых моделях можно [A17], но длительность разряда сильно уменьшается, что может быть обусловлено как слишком сильным упрощением модели, так и отсутствием запаздывания.

Результаты, представленные в пятой главе, опубликованы в работах [A5; A15–A17; A41; A18; A29–A32].

Глава 6

Радиофизические мезомасштабные сетевые модели абсансной эпилептиформной активности

6.1. Введение

К настоящему времени показано, что сложные сетевые взаимодействия могут обуславливать функционирование самых различных природных и техногенных объектов, а изменения в сетях — приводить к переходам от нормальной динамики к патологической [133; 134]. Эпилепсия представляет собой одно из самых распространённых и социально значимых заболеваний, в значительной степени обусловленное патологическими структурно-функциональными взаимодействиями внутри коры, а также между корой и глубокими структурами мозга, прежде всего, таламусом [71] и гиппокампом [74]. Изучение большинства форм эпилепсии в настоящее время основывается на анализе экспериментальных данных электромагнитной активности мозга и дальнейшем воспроизведении полученных эффектов в моделях.

Моделирование электромагнитной активности мозга — фундаментальная междисциплинарная проблема, для решения которой в настоящее время задействованы значительные силы (Blue Brain Project, The Human Brain Project и др.), но заявленные цели пока не достигнуты, в том числе потому, что ставилась цель моделирования всего мозга в целом, а не отдельных его структур или режимов функционирования. Ряд работ показывают, что можно рассчитывать на успех, если ограничиться определённым типом патологии и рассматривать только области и структуры мозга, непосредственно вовлечённые в её формирование [138; 145; A15]. Такие математические модели воспроизводят большое число наблюдаемых характеристик экспериментальных сигналов, включая спектр, амплитуду, форму колебаний и механизмы переключения, а также хорошо масшта-

бируются, но имеют два важных недостатка из-за большого числа модельных нейронов в них — обычно не менее 500. Во-первых, механизмы формирования патологической активности на них можно изучать только статистически. Во-вторых, реализация таких моделей в натурном эксперименте (биологическом в культурах клеток или радиотехническом в виде аналоговой схемы) затруднена. Между тем, для верификации моделей и их дальнейшего применения, например, для разработки и тестирования лечебных воздействий (сейчас апробация производится на животных-моделях [184; 186]), было бы крайне желательно повторить полученные в математической модели результаты в радиотехническом эксперименте, так как только в натурном эксперименте естественным образом возникают шумы, неидентичность и неидеальность элементов сети, характерные для изучаемой системы. Радиотехнический эксперимент проще биологического, а первым шагом к его экспериментальной реализации является имитационное моделирование.

Чтобы разработать радиотехническую установку, необходимо использовать более простую модель, состоящую из меньшего числа элементов, но при этом сохраняющую основные сетевые характеристики предложенных в [138; 145; A15] моделей и реализуемую в виде экспериментальной схемы. Целью данной главы является реализация иерархически организованной сетевой модели части таламокортикальной сети мозга, ответственной за абсансные приступы (эпилептической подсети), в виде имитационной и натурной радиофизической установки. Такая установка будет создана впервые.

В качестве первого этапа схема установки разрабатывается на компьютере с использованием моделей реальных электронных компонентов в SPICE эмуляторе. Это позволяет существенно сократить и упростить дальнейшую разработку и отладку экспериментальной установки «в железе» за счёт следующего. Во-первых, будет готов и оттестирован макет, включающий все радиотехнические компоненты и их соединения, способный воспроизводить требуемую эпилептиформную активность. Во-вторых, будет частично учтено влияние неиде-

альности отдельных компонентов на работу схемы. В-третьих, будет упрощено перепроектирование схемы, если в эксперименте полученные в модели режимы не будут воспроизводиться, например, из-за отсутствия некоторых компонентов или изменения их свойств относительно номинала. Предлагаемая схема должна состоять из относительно малого числа модельных нейронов, но повторять принципы организации, заложенные в математическую модель [A15], так что дальнейшая аппаратная реализация будет незатруднительна.

Традиционно изучение процессов в биосистемах разделено на несколько этапов: первичное наблюдение, эксперимент, съём и анализ экспериментальных данных, синтез математических моделей. Для пик-волновых разрядов (проявление приступов абсансной эпилепсии на электроэнцефалограммах) эти этапы в основном пройдены к настоящему времени [4; 8; 9; A4; 56; 60; A8; A9; A15; A18].

Построение моделей в виде радиофизических схем представляет собой следующий важный этап на пути апробации соображений и выводов, заложенных в ранее построенные математические модели. В первую очередь, таким образом можно проверить грубость модельных представлений: не является ли модельное поведение «хрупким», существующим только в малой, почти вырожденной, недоступной в эксперименте области параметров, устойчиво ли оно к шумам, неидентичности и неидеальности элементов. Радиотехнические модели неоднократно использовались ранее для моделирования биологических объектов различной природы, в том числе отдельных нейронов и нейронных сетей [11–13].

В качестве первого этапа, в работе [A19] была предложена радиофизическая реализация иерархической нейронной сети — мезомасштабной модели таламокортикальной сети мозга. Было показано, что предложенная схема способна моделировать возникновение пик-волновых разрядов, характерных для абсансной эпилепсии. Был рассмотрен один из физиологически обоснованных и известных в литературе [170] механизмов инициации эпилептического разряда, заключающийся в том, что относительно короткая последовательность импуль-

сов приходила из периферической нервной системы (например, от тройничного нерва) в таламокортикальную сеть.

В работе [A18] было показано, что пик-волновой разряд может быть смоделирован как длинный переходный процесс. Поскольку переходный процесс заканчивается сам по себе, какие-либо специальные механизмы прекращения разряда не требуются. Такой подход соответствует современным представлениям об абсансах [170]. Во время переходного процесса система демонстрирует достаточно регулярные колебания, что может быть обусловлено движением возле неустойчивой периодической орбиты с очень слабым отталкиванием. Однако неполное исследование упрощённой системы [A17] показывает, что более соответствует наблюдаемой динамике другая гипотеза – движение происходит в сгущении фазовых траекторий, предшествующем по параметру нелокальной бифуркации рождения цикла конечного размера [55]. Аналогичные результаты ранее были достигнуты в математическом моделировании на больших [A18] и малых [204] сетях. В данном виде моделей существование сгущения траекторий является исключительно результатом сетевой организации узлов в модели и отсутствует у одного элемента. Из общих соображений следует считать, что существует некоторое минимальное число элементов, для которых такое поведение может реализоваться. Поскольку модель должна сохранять биологический смысл, произвольные связи между элементами не разрешены, и такое минимальное число элементов достаточно велико: в [A17] и [A19] рассмотрены сети из 14 узлов, и существенно уменьшить это количество вряд ли возможно.

Если уменьшение числа элементов сети ниже некоторого критического значения приводит к потере в модели искомого поведения, то масштабирование «вверх», напротив, должно быть возможно: с увеличением числа элементов искомое поведение не только должно сохраняться в модели, но и ещё более приближаться к наблюдаемому в эксперименте. Также, если исследуемое поведение является типичным явлением, оно должно сохраняться при малых вариациях числа и архитектуры связей в сети. То есть подобно тому, как существует попу-

ляция животных генетических моделей абсансов (крысы линий WAG/Rij [60] и GAERS [59]), внутри которой есть различия в степени и частоте выраженности приступов [174] и архитектуре связей [72], так должна существовать и популяция сетевых моделей, отличающихся только деталями архитектуры связей, но демонстрирующих вариации моделируемого поведения. Для математических моделей и масштабируемость [A15], и вариабельность по популяции [A18] были продемонстрированы, но только на больших моделях из 100 и более нейронов, а также весьма ограниченно: в работе [A15] рассматривалось только двукратное увеличение числа узлов в сети, в работе [A18] были построены только 4 варианта модели.

Первая цель данной главы – показать, что реализованные в виде радиотехнической схемы модели пик-волновых разрядов обладают масштабируемостью и позволяют смоделировать распределение эпилептиформной активности по популяции за счёт малого изменения архитектуры связей между элементами. Дополнительно также рассматривается вопрос о зависимости длительности пик-волновых разрядов от фазы внешнего воздействия, который уже поднимался в биологическом эксперименте [170] и исследовался в на малых математических моделях работе [A17].

Вторая цель, которой можно добиться на том же материале, — представить первую аппаратную реализацию модели пик-волновых разрядов в виде электронной схемы.

6.2. Принципиальная схема одного нейрона

Для моделирования нейронов каждого типа в работах [A15; A18; A29; A30] были использованы уравнения ФицХью–Нагумо в виде [171]. В данной работе в качестве элементов сети использовались системы ФицХью–Нагумо, каждая из которых описывается следующим модельным уравнением (6.1), как это было

предложено в [205]:

$$\begin{aligned}\varepsilon \dot{u}(t) &= u(t) - cu^3(t) - v(t), \\ \dot{v}(t) &= u(t) + a,\end{aligned}\tag{6.1}$$

где u — безразмерная быстрая переменная, соответствующая трансмембранному потенциалу в размерной модели Ходжкина–Хаксли; v — безразмерная медленная переменная, аналогичная току восстановления; t — безразмерное время; ε — параметр инерционности; a — пороговый параметр системы, который может принимать значения из отрезка $a \in [0; 2]$; c — константа интегрирования (в наших работах всегда $c = 1/3$).

Эта модель удобна наличием одного управляющего параметра, малой, например, по сравнению с моделью Хиндмарш–Роуз, размерностью и относительно простой, например, по сравнению с моделью Моррис–Лекара, нелинейностью (отсутствие гиперболических функций), что упрощает реализацию радиофизической модели и анализ полученных результатов — фактически, это простейшая из известных двумерных моделей нейронов [188].

Для математической модели уединённого нейрона и радиотехнической схемы, составленной из идеальных элементов, значениям $a > 1$ соответствует возбудимый режим, при котором траектории системы стремятся к устойчивой точке, а значениям $a < 1$ — автоколебательная динамика (устойчивый предельный цикл на фазовой плоскости), возникающая через суперкритическую бифуркацию Андронова–Хопфа при критическом значении $a_{\text{cr}} = 1$ [188]. Для радиотехнической схемы отдельного нейрона, включающей в себя неидеальные операционные усилители и умножители, а также из-за невозможности использовать в точности необходимые номиналы электронных компонентов (например, требуемый резистор на 2.2 кОм пришлось заменить резистором на 2 кОм), нелинейная кубическая функция аппроксимируется неточно, поэтому $a_{\text{cr}} \approx 1.025$. Для связанных нейронов переход к колебательному режиму возможен при ещё больших значениях параметра a [A17; A19].

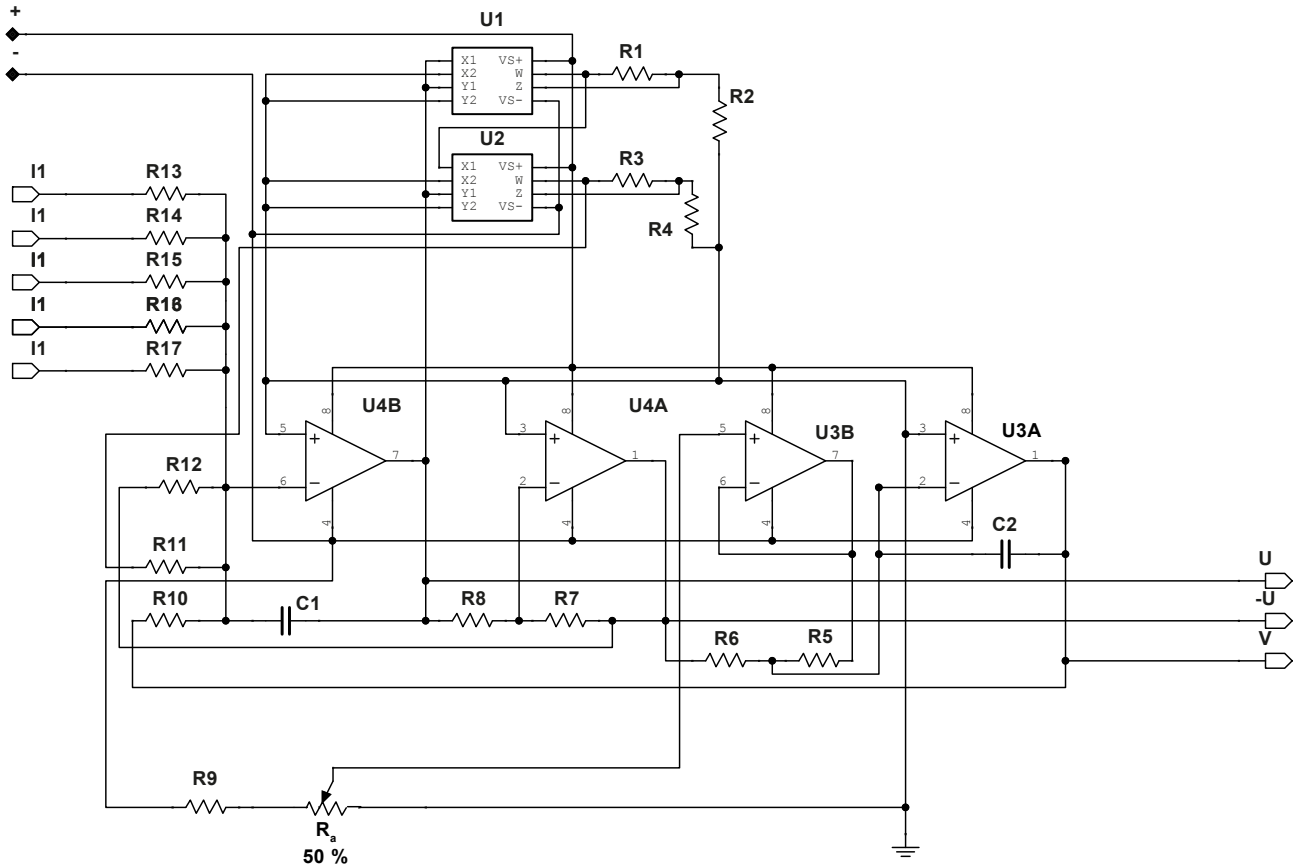


Рис. 6.1. Принципиальная схема одного нейрона. $R_1 = R_3 = 1 \text{ кОм}$, $R_2 = 9.1 \text{ кОм}$, $R_4 = 2.4 \text{ кОм}$, потенциометр $R_a = 1 \text{ кОм}$, $R_9 = 5 \text{ кОм}$, $R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = R_{10} = R_{11} = R_{12} = 100 \text{ кОм}$, $R_{13}\text{--}R_{17}$ определяют силу связи k , $C_1 = 1 \text{ нФ}$, $C_2 = 0.01 \text{ мкФ}$, U_1, U_2 — аналоговые умножители типа AD633; U_3, U_4 — операционные усилители типа AD822.

На рис. 6.1 представлена принципиальная схема одного нейрона, разработанная в [13] на основе математической модели, предложенной в [205], и используемая в нашей системе. Схема содержит два аналоговых умножителя U1 и U2 и два сдвоенных операционных усилителя U3, U4. Элементы U4B и U3A выполняют роль интеграторов. Их выходные напряжения обозначены как $+U$ и $+V$, соответственно (они соответствуют переменным u, v в уравнении (6.1)). На элементе U4A реализован инвертирующий усилитель с коэффициентом усиления -1 , на его выходе мы имеем $-U$. Кубическое преобразование выполняется умножителями. Повторитель U3B предназначен для подключения к схеме потенциометра R10, напряжение на среднем выводе которого эквивалентно A . Резисторы $R_{In} = R13 - R17$ отвечают за силу связи k между нейронами, которая рассчитывается через соотношение (6.2):

$$k = \frac{R12}{R_{In}} \quad (6.2)$$

Параметры шкалы времени принимают значения $E = R10C1$ и $t' = R6C2 = 1$ мс. Динамика рассматриваемого осциллятора описывается безразмерными уравнениями (6.2), в которых:

$$u = \frac{U}{u'}, v = \frac{V}{v'}, a = \frac{A}{a'}, t = \frac{T}{t'}, \varepsilon = \frac{E}{t'}$$

где $u' = 1$ В, $v' = 1$ В, $a' = 1$ В. Экспериментальные напряжения U, V и A измеряются в вольтах, а время в эксперименте измеряется в миллисекундах.

Параметр a задаётся напряжением на клемме «+» усилителя U3B. Общее падение напряжения на последовательно соединённых резисторе $R9 = 5$ кОм и потенциометре $R_a = 1$ кОм равно $U_a = 15$ В, т. е. падение напряжения на всем потенциометре составляет 2.5 В. В частности, если потенциометр установлен на $A = 0\%$, напряжение 2.5 В устанавливается на «+» вход U3B, а если потенциометр установлен на $A = 100\%$, это напряжение равно нулю. Таким образом, параметр a может быть рассчитан с использованием величины, выраженной в процентах на потенциометре, следующим образом: $a = 2.5(1 - \frac{A}{100\%})$. Оно зада-

ётся в вольтах в качестве переменных u и v на самом деле соответствуют схеме (пусть их размерные значения обозначаются как U и V).

6.3. Принципиальная схема таламокортикальной сети с внешним входом

В работе [A15] была предложена стохастическая мезомасштабная модель эпилептиформной активности, состоящая из 172 модельных нейронов (80 кортикальных, 60 таламических и 32 периферических); «стохастическая», так как в динамику отдельного нейрона добавлялся аддитивный динамический шум, «мезомасштабная» в соответствии с идеями работы [206], где предложено не пытаться моделировать каждый нейрон и каждую нейронную связь, а добиваться, чтобы отдельные уравнения моделировали мезомасштабную электрическую динамику в мозге. То есть, вместо динамики мембранного потенциала сомы и аксона каждого отдельного нейрона, мезомасштабная модель рассматривает пространственное среднее потенциала популяции нейронов, причём таких популяций учитывается множество для каждого типа клеток и каждой структуры (десятки или сотни, как в [144], где рассмотрена модель из 656 нейронов) в отличие от популяционных моделей для нейронных сетей, где одно уравнение или небольшой набор уравнений относится ко всей популяции [8; 9]. Связи между отдельными популяциями и количество таких популяций следуют известным фактам из анатомии головного мозга (см. [66] для крыс-моделей). Основной идеей создания такой модели было предположение о том, что главную роль в генерации высоко синхронизованной активности нейронов коры и таламуса играет именно структура сети, т.е. наличие в ней патологических петель обратной связи, возникших случайно или закреплённых генетически в популяции [59; 60].

Основными недостатками модели [A15] можно назвать: отсутствие деления модельных «нейронов» на возбуждающие и тормозные (все связи являются

положительными) и наличие шума в модели каждого индивидуального нейрона. В работе [A18] эти недостатки были исправлены, при этом основную идею и структуру модели оставили без изменений. Эту модель назвали динамической мезомасштабной моделью. Схема модели была получена в результате обобщения работ [8; 185]. В модели [A18] каждый отдельный нейрон моделирует собой группу близких нейронов: PY — пирамиды (200 нейронов), TC — таламокортикальные клетки (120 нейронов), IN — интернейроны (50 нейронов) и RE — ретикулярные клетки (120 нейронов). Интегральный сигнал нейронов, входящих в популяции PY и IN, является аналогом сигнала локальных потенциалов (LFP) первичной соматосенсорной коры (SI), TC представляет собой совокупность клеток вентропостериального медиального ядра таламуса (VPM), а RE — клеток ретикулярного ядра таламуса (RTN). Связи, исходящие из PY и TC, являются коллатеральными (это означает, что если из PY выходит сигнал, то он обязательно должен прийти и в RE, и в TC; сигнал из TC приходит в RE, IN и PY). Кроме того, в модель были включены нейроны тройничного нерва (nervus trigeminus, NT), поскольку известно, что эпилепсия может возникать в ответ на внешний стимул [170]. В данной работе количество нейронов было пропорционально сокращено до минимально возможного: $N_{PY} = 4$, $N_{IN} = 1$, $N_{TC} = 4$, $N_{RE} = 4$, $N_{NT} = 1$.

На базе программного обеспечения National Instruments Multisim был построен ансамбль из 14 осцилляторов ФитцХью–Нагумо, включая аналог тройничного нерва – внешнего входа. Принципиальная схема всей сети показана на рис. 6.2. На таламокортикальный нейрон (TC) подаётся внешнее воздействие от тройничного нерва (NT), далее таламокортикальные нейроны оказывают влияние положительной обратной связью ($+U$, рис. 6.1) на все остальные группы нейронов кроме себя самих. В свою очередь, пирамидные нейроны (PY) также действуют на все группы нейронов, включая себя. Интернейрон же воздействует на пирамидальный нейрон, но с отрицательной по знаку связью ($-U$, рис. 6.1). Ингибиторные нейроны (RE), используя отрицательную связь, влияя на тала-

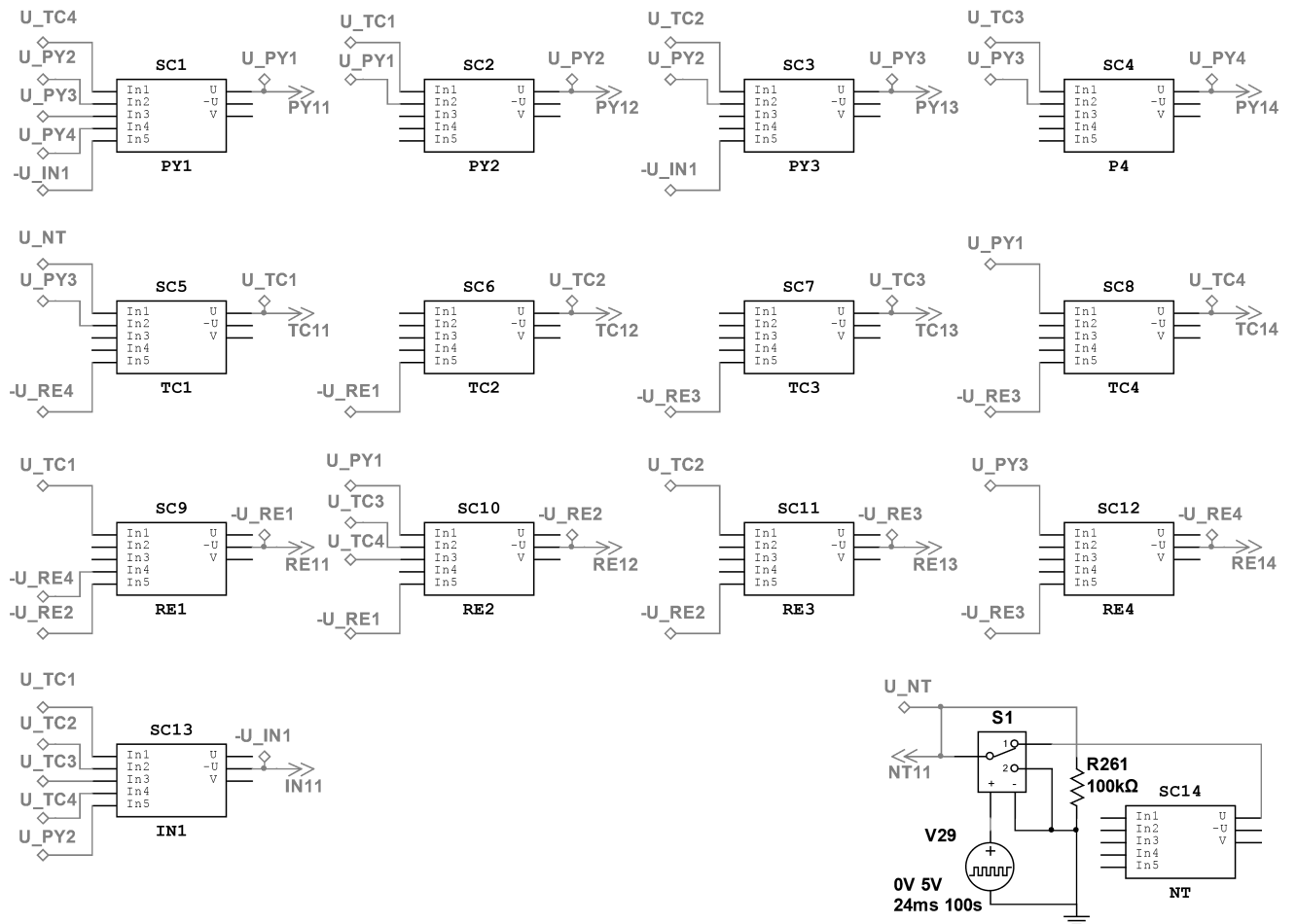


Рис. 6.2. Принципиальная схема таламокортикальной сети с внешним входом для 14-элементной матрицы.

мотортиальные нейроны и на самих себя. Воздействие на систему, оказываемое осциллятором, выполняющим роль тройничного нерва (NT), поступает с положительной по знаку связью на один из входов In нейрона TC1.

Схема реализует простую линейную связь между генераторами, имитирующую электрическую синаптическую связь между нейронами, это соединение соответствует соединению двух электронных генераторов через резистор:

$$\varepsilon \dot{u}_i(t) = u_i(t) - c_i u_i^3(t) - v_i(t) + \sum_{j \neq i} k_{ij} u_j, \quad (6.3)$$

$$\dot{v}_i(t) = u_i(t) + a_i,$$

Модуль коэффициента связи $|k_{ij}|$, рассчитанный по формуле (6.2), внутри таламокортикальной сети для присутствующих связей обозначим k_{br} , где нижний индекс br означает “brain” (таламокортикальная сеть мозга), а коэффици-

ент связи от внешнего входа — k_{NT} , где нижний индекс NT означает “nervus trigeminus” (тройничный нерв — внешний вход сети), одинаковый для всех нейронов таламокортикальной сети в рамках одного опыта.

Аналогично средняя величина бифуркационного параметра системы a внутри таламокортикальной сети обозначена как \bar{a}_{br} , величина этого параметра для тройничного нерва — как a_{NT} . Для придания большего сходства с биологическими нейронами в плане неидентичности осцилляторы ФитцХью–Нагумо были незначительно (таб. 6.1) расстроены по параметру a_{br} . На графиках ниже и в тексте всегда речь будет идти о средней по ансамблю \bar{a}_{br} , расстройка для конкретного нейрона не менялась при изменении \bar{a}_{br} . Параметр a_{NT} во всех опытах был равен 1.025.

PY1	PY2	PY3	PY4	RE1	RE2	RE3	RE4	TC1	TC2	TC3	TC4	IN
-0.025	0.025	-0.1	0.1	0.1	-0.075	0	-0.025	0	-0.05	-0.025	0.075	0

Таблица 6.1. Расстройка по параметру a_{br} (множитель 10^{-3}).

В соответствии с [170] считаем, что эпилептический разряд зарождается в ответ на кратковременный импульс, пришедший от тройничного нерва. На схеме таламокортикальной сети с внешним входом (рис. 6.2) видно, что внешнее воздействие от тройничного нерва может быть включено и выключено в произвольные моменты времени за счёт ключа S1. Для этого используется ключ, управляемый напряжением (Voltage Controlled SPDT), на него подаётся положительный прямоугольный импульс с генератора импульсов V29 с длительностью импульса 70 мс, периодом повторения импульса 100 с. Когда приходит импульс, ключ открывается и подаётся воздействие на сеть, когда импульс заканчивается, ключ закрывается и воздействие прерывается.

Нейрон внешнего входа NT должен находиться в колебательном режиме, а вся сеть — в подпороговом режиме. После подачи кратковременного стимула с внешнего входа, сеть должна начать колебаться и продолжить колебаться

ещё какое-то время после отключения внешнего входа. Именно этот долгий переходной процесс и будем считать эпилептическим разрядом.

6.4. Результаты, полученные для эмитационной модели

6.4.1. Автономная система связанных нейронов таламокортикальной сети

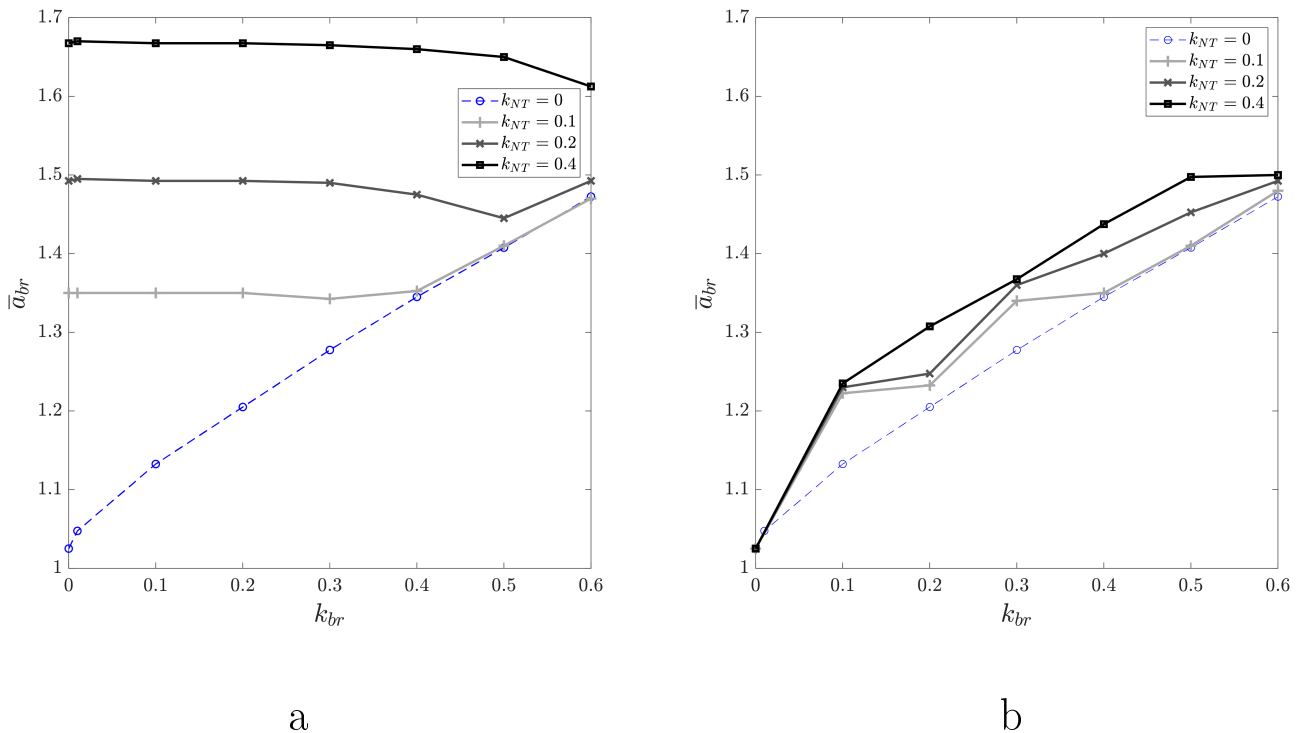


Рис. 6.3. Семейство кривых на плоскости параметров (\bar{a}_{br}, k_{br}) : а — для нейрона ТС1; б — для нейрона ТС3.

В пространстве параметров (\bar{a}_{br}, k_{br}) по точкам была построена кривая, соответствующая бифуркации рождения цикла из сгущения фазовых траекторий [55] (поскольку рассматриваемый случай более, чем двумерный, это седлоузловая бифуркация цикла) в отсутствие внешнего воздействия $k_{NT} = 0$ — на рис. 6.3 а, б эта кривая обозначена синей линией с кружочками. Она строилась при $k_{br} = 0, \dots, 0.6$, при $k_{br} \geq 0.7$ аттрактор разрушается, амплитуда неограниченно увеличивается. Несвязанные нейроны ($k_{br} = 0$) переходят в колебательный режим при $\bar{a}_{br,cr} = 1.025$ (в этом случае $\bar{a}_{br,cr} > 1$ из-за того, что при

моделировании схемы использованы резисторы реально существующих номиналов). С увеличением k_{br} критическое значение параметра $\bar{a}_{br,cr}$, при котором происходит переход от возбудимого режима к автоколебательному, монотонно увеличивается, достигая $\bar{a}_{br,cr} = 1.47$ при $k_{br} = 0.6$.

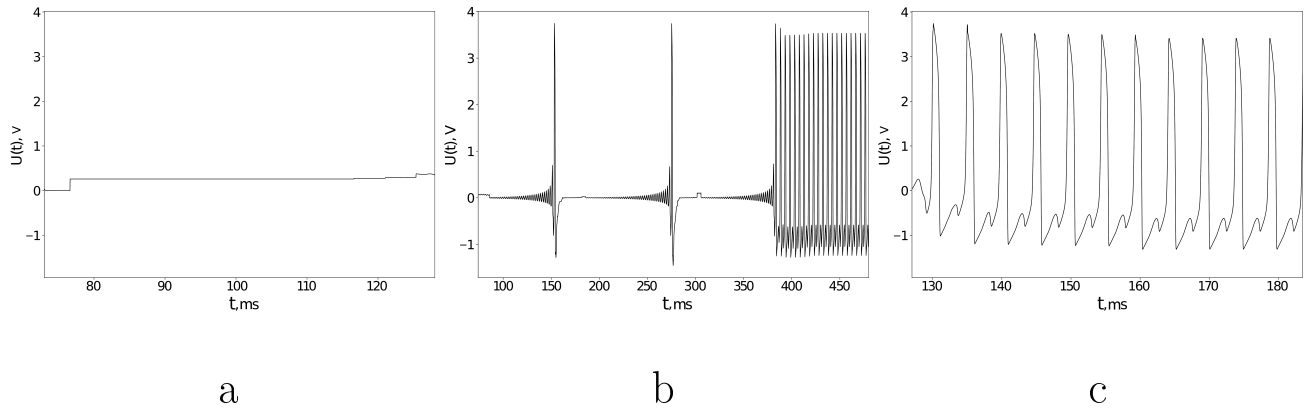


Рис. 6.4. Временные ряды автономной системы ($k_{NT} = 0, k_{br} = 0.1$): а — выше бифуркационной кривой $\bar{a}_{br} = 1.250$; б — вблизи бифуркационной кривой $\bar{a}_{br} = 1.1325$; с — ниже бифуркационной кривой $\bar{a}_{br} = 1.125$.

На рис. 6.4 изображены временные ряды динамики нейрона ТС1 в отсутствии внешнего воздействия (остальные нейроны демонстрировали аналогичное поведение): слева при $\bar{a}_{br} = 1.250$ — выше бифуркационной кривой (рис. 6.4 а) в области пространства параметров, где колебания отсутствуют, в центре (рис. 6.4 б) при $\bar{a}_{br} = 1.1325$ — почти на линии бифуркации (виден очень длинный переходной процесс), справа при $\bar{a}_{br} = 1.125$ (рис. 6.4 с) — ниже линии бифуркации в области, где при достаточном возмущении быстро устанавливаются колебания большой амплитуды.

6.4.2. Неавтономная система связанных нейронов таламокортикальной сети

Внешнее воздействие на исследуемую сеть осуществляется со стороны системы ФитцХью-Нагумо, которая находится в колебательном режиме ($a_{NT} = 1.025$) и моделирует влияние тройничного нерва. Воздействие подавалось на нейрон типа ТС (был выбран ТС1) в соответствии с физиологическими пред-

ставлениями об устройстве периферической нервной системы. Сила воздействия менялась за счёт изменения номинала резистора R_{In} (рис. 6.1), влияющего на коэффициент связи k_{NT} .

На рис. 6.3 показаны кривые, соответствующие переходу системы из возбуждённого режима в режим резонансных колебаний при разной силе воздействия $k_{NT} = 0.1, 0.2, 0.4$. Показаны результаты для нейрона сети, на который непосредственно приходит сигнал с внешнего входа, — ТС1 (рис. 6.3а) и для нейрона сети, который удалён от внешнего входа, — ТС3 (рис. 6.3б). Поскольку нейроны NT и ТС1 существенно отличаются собственными параметрами a , они имеют различные частоты собственных колебаний (частота колебаний нейрона внешнего входа NT меньше, чем частота колебаний нейрона ТС1, на который приходит воздействие). Поэтому при малых амплитудах воздействия (малом коэффициенте связи k_{NT} , выше кривой) отдельный нейрон демонстрирует низкоамплитудные подпороговые колебания (рис. 6.5а). При достаточном удалении от кривой их амплитуда столь мала, что её невозможно детектировать имеющимися средствами. Ниже кривой нейрон демонстрирует высокоамплитудные нелинейные вынужденные колебания. С уменьшением \bar{a}_{br} далее значения, приведённого на кривой, амплитуда вынужденных колебаний не уменьшается, поскольку одновременно с удалением от резонанса происходит увеличение добротности (параметр \bar{a}_{br} одновременно ответственен за частоту и за коэффициент линейного затухания), затем вынужденные колебания преобразуются в автоколебания, модулированные внешним воздействием.

Для нейрона ТС1 переход в колебательный режим происходит сразу скачком при включении внешнего воздействия: для $k_{NT} = 0.1$ при $\bar{a}_{br} = 1.3475$; для $k_{NT} = 0.2$ при $\bar{a}_{br} = 1.4925$; для $k_{NT} = 0.4$ при $\bar{a}_{br} = 1.6675$. При небольших k_{br} кривые идут параллельно оси абсцисс, т. е. поведение нейрона ТС1 не зависит от поведения остальной сети. Когда кривая для неавтономной системы (при $k_{NT} \neq 0$) загибается вниз к кривой автономной системы ($k_{NT} = 0$), возбуждение резонансных высокоамплитудных колебаний происходит при меньшем \bar{a}_{br} ,

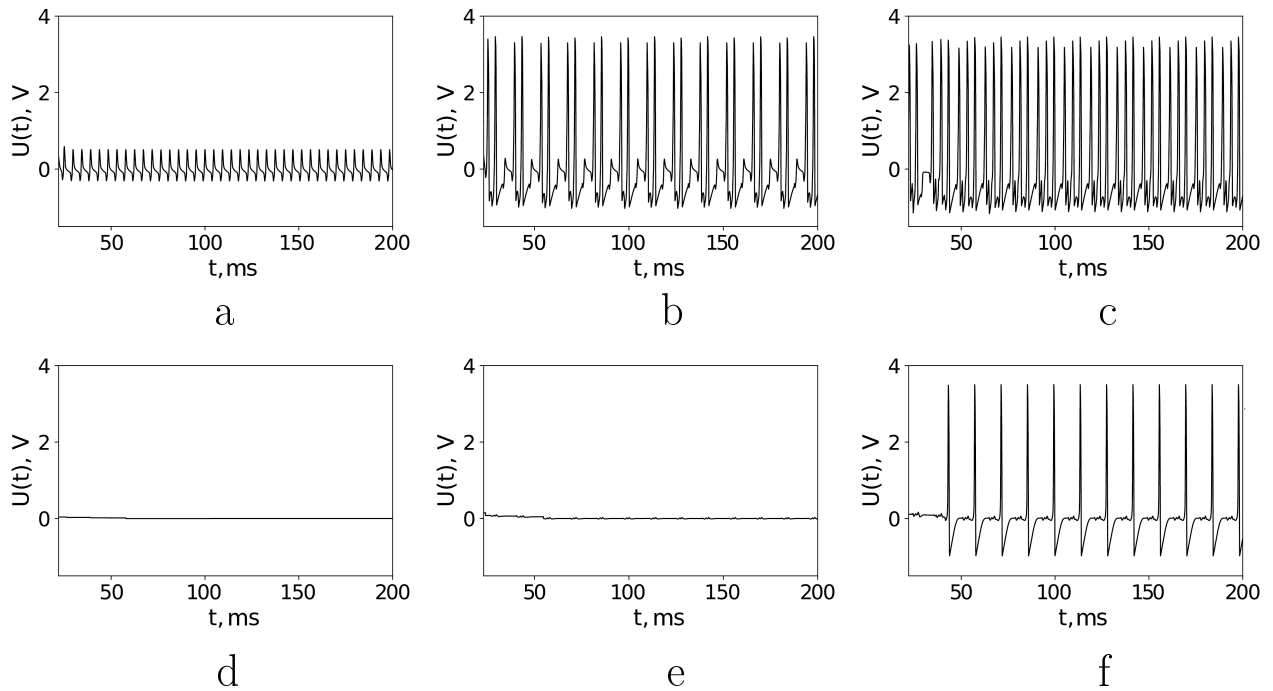


Рис. 6.5. Временные ряды неавтономной системы для нейрона TC1 (сверху) и для нейрона TC3 (снизу) при $k_{NT} = 0.2$ и $k_{br} = 0.3$: а, d — $\bar{a}_{br} = 1.55$; b, e — $\bar{a}_{br} = 1.45$; c, f — $\bar{a}_{br} = 1.35$.

поскольку сеть начинает оказывать ответное влияние на TC1 (конкуренция вынужденных колебаний и автоколебаний в сети). При $k_{NT} = 0.1$ подобное поведение не выражено, поскольку возбуждение вынужденных колебаний происходит практически при том же значении параметра, что и автономных колебаний в сети, а сила воздействия со стороны нейрона NT недостаточна. Далее кривая, соответствующая возбуждению резонансных колебаний, вновь загибается вверх и идёт параллельно кривой автономной системы.

Как только возбуждаются высокоамплитудные колебания в TC1, они передаются на некоторые другие узлы сети, но сеть в целом ещё не приходит в возбуждение, поскольку нейроны в сети немного различаются по параметру a (таб. 6.1). Так, вблизи резонанса колебания TC1 вызывают очень малый отклик в нейроне PY2, на который воздействует TC1, далее ещё меньший в PY3 и далее колебания затухают всё сильнее при распространении по сети. Если рассмотреть самый «удалённый» по сети от TC1 нейрон TC3, колебания в нём практически не могут быть зарегистрированы на доступном уровне точности

(рис. 6.5d). Поэтому для нейрона ТС3 (рис. 6.3b) переход в режим высокоамплитудных колебаний происходит при \bar{a}_{br} меньше, чем для ТС1: при этом в отличие от ТС1 порог возбуждения высокоамплитудных колебаний зависит как от k_{br} , так и от \bar{a}_{br} , что естественно, поскольку этот нейрон возбуждается последним во всей сети. Для этого нейрона кривые возбуждения резонансных колебаний сразу идут почти параллельно кривой автономной системы. При этом колебания в сети остаются многочастотными с различным числом высокоамплитудных импульсов в различных нейронах, как можно видеть из сопоставления рис. 6.5с и рис. 6.5f.

Кривые на рис. 6.3 могут быть построены, поскольку переход от низкоамплитудных колебаний к резонансным происходит резко при очень малом изменении параметра \bar{a}_{br} (при фиксированном k_{br}). Это можно объяснить тем, что, начиная с некоторого значения параметра \bar{a}_{br} , расстройка по частоте, вызванная различиями a_{NT} и \bar{a}_{br} , уменьшается настолько, что появляется ещё одно решение для ТС1, соответствующее высокоамплитудным колебаниям (рис. 6.5b). Оно сосуществует с низкоамплитудным решением в небольшой области параметров, как показано на рис. 6.6 при $k_{NT} = 0.4$, $k_{br} = 0.6$ — для данных параметров два решения у системы наблюдается в промежутке $\bar{a}_{br} = 1.6125 - 1.655$. Серая и чёрная сплошные кривые на рис. 6.6 показывают эволюцию размаха колебаний нейрона ТС1 при изменении параметра \bar{a}_{br} в разную сторону (увеличении и уменьшении соответственно). В области бистабильности также существует неустойчивый цикл, разделяющий низкоамплитудное и высокоамплитудное решения и схематично показанный на рис. 6.6 штриховой линией. Это классический случай бистабильности на резонансной кривой, соответствующей нелинейному резонансу, описанный, например, в [207].

6.4.3. Генерация эпилептиформной активности

При инициации эпилептического разряда в таламус из тройничного нерва приходит относительно короткая последовательность импульсов, запускающая

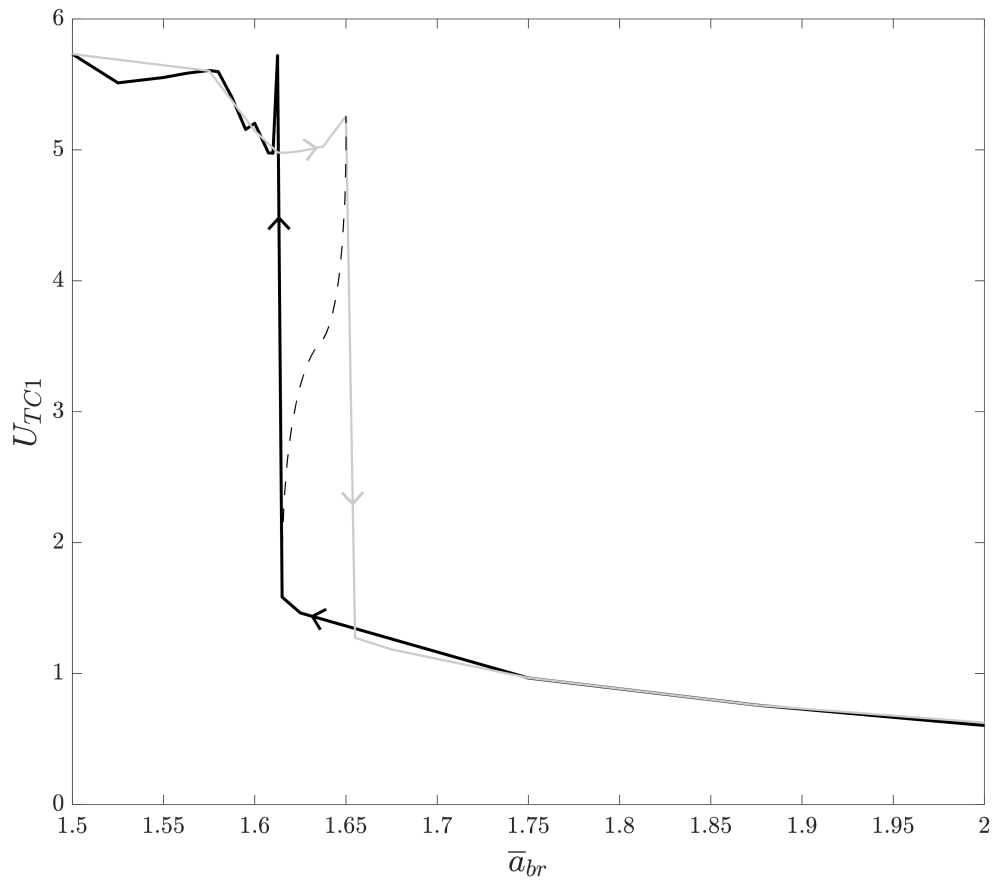


Рис. 6.6. Резонансная кривая для нейрона TC1 при параметрах $k_{NT} = 0.4$, $k_{br} = 0.6$. Серым нарисована ветвь, полученная при увеличении \bar{a}_{br} , а чёрным нарисована ветвь, полученная при уменьшении \bar{a}_{br} .

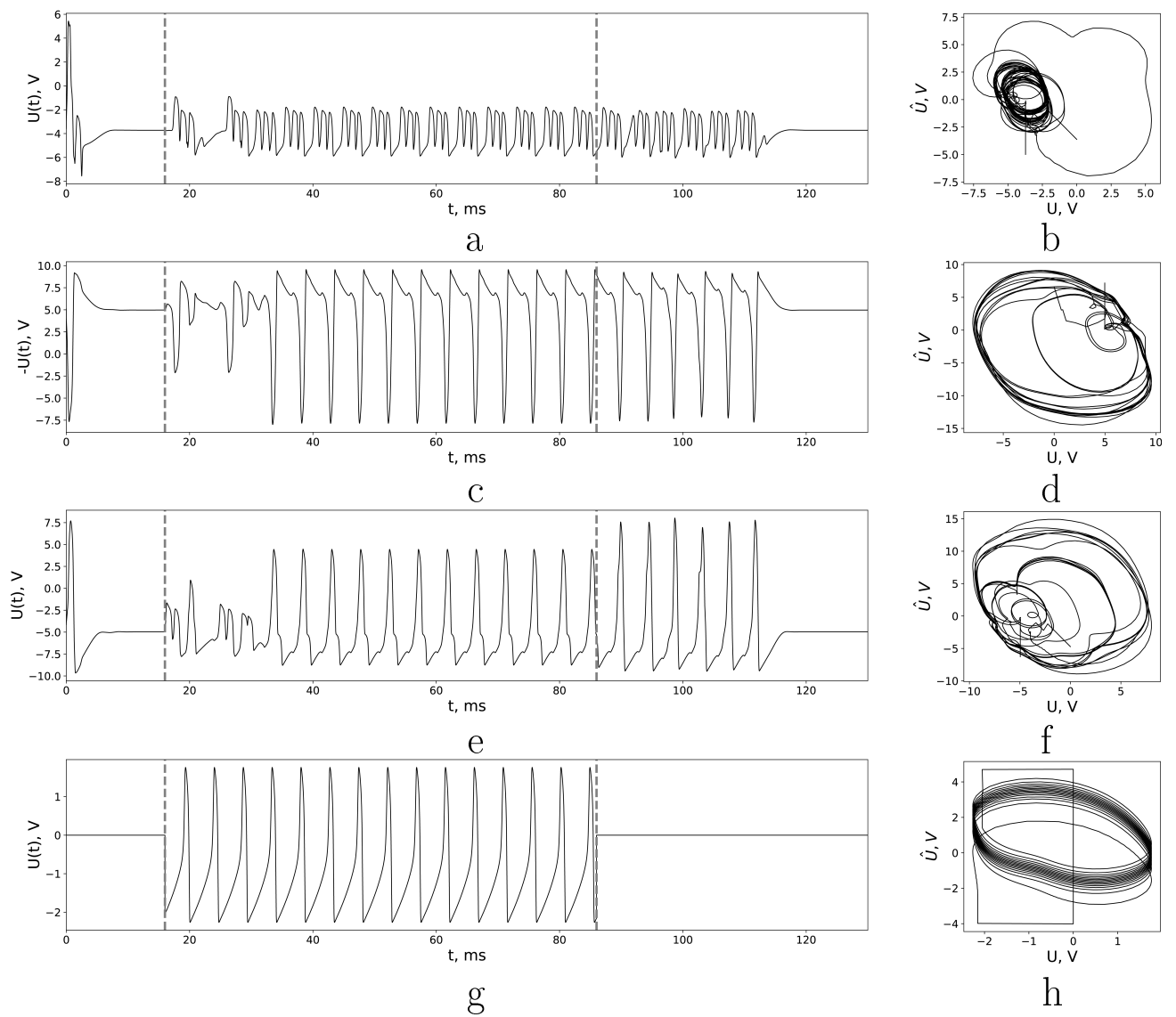


Рис. 6.7. Временные ряды и фазовые портреты суммарных сигналов генераторов ФитцХью-Нагумо для каждой моделируемой структуры: а, б — первичной соматосенсорной коры (SI); с, д — ретикулярного ядра таламуса (RTN); е, ф — вентропостериального медиального ядра таламуса (VPM); г, h — тройничного нерва (NT).

колебания в сети. В схеме запуск разряда реализуется за счёт кратковременного (70 мс) открытия ключа S1 через 16 мс после начала симуляции (рис. 6.7). Открытый ключ пропускает сигнал внешнего нейрона NT на таламокортикальную сеть. Колебания сети сначала носят характер вынужденных, а затем, по окончании импульса, продолжают ещё некоторое время. По графикам временных рядов (рис. 6.7 а, с, е, г) видно, что после окончания первичного переходного процесса, соответствующего включению установки и до подачи внешнего воздействия, колебаний в системе нет, а после прекращения внешнего воздействия система продолжает колебаться некоторое время — около 4 периодов. В первые 20 мс после подачи внешнего воздействия видно, что не все нейроны сети включились в колебания — это переходный процесс, соответствующий установлению вынужденных колебаний, поэтому сигнал нерегулярный и низкоамплитудный. Исходя из фазовых портретов исследованных рядов (рис. 6.7 б, д, ф, h), можно заметить, как система выходит на цикл, соответствующий вынужденным колебаниям, а затем продолжает движение в его окрестности после прекращения воздействия ещё некоторое время и только потом скатывается в устойчивую точку.

Возможность продолжения колебаний вызвана тем, что параметры a_{br} и k_{br} можно установить таким образом, чтобы система находилась в подпороговом возбужденном состоянии вблизи бифуркации рождения цикла из сгущения фазовых траекторий. В такой ситуации после прекращения вызванных внешним воздействием колебаний система попадает в сгущение фазовых траекторий [55] и продолжает колебания ещё некоторое время. При этом важно геометрическое расположение цикла, соответствующего вынужденным колебаниям, и сгущения траекторий: если они расположены близко, «остаточные» колебания (их число обозначено Q) становятся возможны. Фактически, такие колебания представляют собой длительный переходный процесс. Они являются в значительной степени регулярными, но в то же время не точно периодичными, что характерно и для экспериментально наблюдаемых эпилептических разрядов.

Их амплитуда может отличаться от амплитуды вынужденных колебаний, в том числе даже быть больше неё (рис. 6.7), что может быть объяснено в том числе ограничением резонанса из-за большой расстройки по частоте между сетью и внешним нейроном NT.

Чтобы можно было сравнить модельные реализации с экспериментальными [4; A8], на рис. 6.7 показаны не колебания отдельных осцилляторов, а временные ряды и фазовые портреты суммарных сигналов групп нейронов, моделирующих разные структуры мозга. Интегральный сигнал групп нейронов PY и IN соответствует сигналу локальных потенциалов первичной соматосенсорной коры (рис. 6.7 а, b). Интегральный сигнал группы нейронов RE соответствует сигналу локальных потенциалов ретикулярного ядра таламуса (рис. 6.7 с, d), а интегральный сигнал группы нейронов TC — сигналу вентропостериального медиального ядра таламуса (рис. 6.7 е, f). На рис. 6.7 g, h показаны временной ряд и фазовый портрет тройничного нерва (NT). При построении рис. 6.7 были использованы следующие параметры: $\bar{a}_{br} = 1.24125$, $a_{NT} = 1.025$, $k_{br} = 0.2$, $k_{NT} = 0.4$ (близко к кривой $k_{NT} = 0$ на рис. 6.3 b); время внешнего воздействия $w = 70$ мс или около пятнадцати периодов внешнего воздействия. Чтобы пропустить первичный переходной процесс, вызванный изначально разряженными конденсаторами C1 и C2 (рис. 6.1), воздействие начинается на 16 мс.

Долгий переходной процесс, соответствующий движению на сгущении траекторий после окончания вынужденных колебаний, стоит искать в области между кривой для заданной силы связи внешнего воздействия k_{NT} и кривой без внешнего воздействия, когда $k_{NT} = 0$, причём требуется достаточно тонкая настройка в пространстве параметров. Например, при уменьшении среднего \bar{a}_{br} всего на $0.025 \cdot 10^{-3}$ и сохранении других параметров, как на рис. 6.7, наблюдались только три осцилляции после прекращения воздействия вместо четырёх.

В таблице 6.2 показана зависимость количества остаточных колебаний Q от значения порогового параметра системы \bar{a}_{br} при фиксированных $k_{br} = 0.2$ и $k_{NT} = 0.4$. Диапазон перебора \bar{a}_{br} лежит в диапазоне между чёрной и синей

кривой на рис. 6.3 в. Видно, что при больших значениях \bar{a}_{br} ближе к кривой $k_{NT} = 0.4$ колебания в таламокортикальной сети прекращаются сразу после окончания внешнего воздействия. Затем в сети наблюдаются по несколько колебаний после окончания воздействия. И довольно быстро при приближении к кривой $k_{NT} = 0$ колебания не заканчиваются после завершения внешнего воздействия ($Q = \infty$), что соответствует уже родившемуся из сгущения траекторий циклу.

6.4.4. Масштабируемость

В первую очередь была проверена масштабируемость предложенной системы, то есть её способность при увеличении количества элементов демонстрировать нужное поведение — генерировать эпилептические разряды. В данной работе количество нейронов, из которых состоит система, обозначено D , а сама такая система называется D -элементной. Принципиальная схема таламокортикальной сети (рис. 6.2), состоящей из 14 модельных нейронов, была разработана в [A19]. Связи между отдельными популяциями и количество таких популяций были взяты из более ранних работ по моделированию, где предложены макромасштабные модели — каждый тип клеток моделируется только одним осциллятором, как в [8], или вообще только одним уравнением [9]. Такая схема связей также согласуется с известными представлениями об анатомии таламокортикальной системы мозга [66]. В текущей работе на базе программного обеспечения National Instruments Multisim построены ансамбли из $D = 14, 28$ и 56 осцилляторов ФитцХью–Нагумо.

\bar{a}_{br}	1.29625	1.28375	1.27125	1.25875	1.24625	1.24155	1.241525	1.23375
Q	0	0	0	1	1	4	6	∞

Таблица 6.2. Зависимость количества периодов после прекращения воздействия Q от значения порогового параметра \bar{a}_{br} при фиксированных $k_{br} = 0.2$ и $k_{NT} = 0.4$.

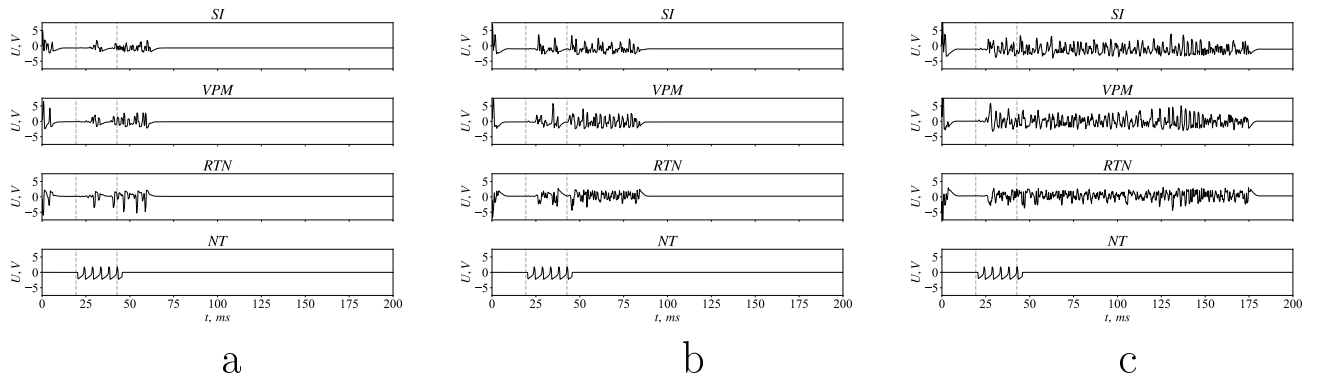


Рис. 6.8. Временные ряды суммарных сигналов генераторов ФитцХью-Нагумо для каждой моделируемой структуры (сверху вниз на каждом фрагменте): первичная соматосенсорная кора (SI), вентропостериальное медиальное ядро таламуса (VPM), ретикулярное ядро таламуса (RTN), тройничный нерв (NT). Используемые параметры $\bar{a}_{br} = 1.3375$, $a_{NT} = 1.025$, $k_{br} = 0.3$, $k_{NT} = 0.1$, $w = 23.42$ мс.

а — 14-элементная матрица $D = 14$; б — 28-элементная матрица $D = 28$; в — 56-элементная матрица $D = 56$.

В данной серии экспериментов для всех моделей, основанных на разных матрицах связей, параметр $\bar{a}_{br} = 1.3375$ был одинаковым. Сила взаимодействия между элементами таламокортикальной сети для всех матриц была также одинаковой $k_{br} = 0.3$. Внешнее воздействие на исследуемые системы моделировалось также системами ФитцХью-Нагумо, которые находились в колебательном режиме ($a_{NT} = a_{cr} = 1.025$) и моделировали влияние тройничного нерва. Воздействие подавалось на таламокортикальные нейроны в соответствии с физиологическими представлениями об устройстве периферической нервной системы. В данных экспериментах сила воздействия была постоянная $k_{NT} = 0.1$. Характерный период колебаний внешнего сигнала $T_{NT} = 4.684$ мс. Время внешнего воздействия составляло пять периодов внешнего воздействия ($w = 5 T_{NT}$). Чтобы пропустить первичный переходный процесс, вызванный изначально разряженными конденсаторами C1 и C2, воздействие подавалось не с начала симуляции.

В 14-элементной системе [A17; A19] количество нейронов разных типов было следующее: $N_{PY} = 4$, $N_{IN} = 1$, $N_{TC} = 4$, $N_{RE} = 4$, $N_{NT} = 1$, количество

D	K	K_+	K_-	N/A	Seizures	Status
14	31	23	8	24	16	0
28	74	51	23	12	25	3
56	145	97	48	0	12	28

Таблица 6.3. Количество связей и разрядов для 14-, 28- и 56-элементных матриц. D — количество нейронов в матрице, K - общее количество связей, K_+ - количество положительных связей, K_- - количество отрицательных связей, «N/A» означает количество незапустившихся разрядов, «Seizure» указывает количество начатых и прекращенных разрядов, «Status» — количество разрядов, начатых, но не закончившихся.

ненулевых связей положительных $K_+ = 23$ и отрицательных $K_- = 11$. Для этой работы количество нейронов дополнительно пропорционально увеличивали, получив системы из 28 ($N_{PY} = 8$, $N_{IN} = 2$, $N_{TC} = 8$, $N_{RE} = 8$, $N_{NT} = 2$, $K_+ = 51$, $K_- = 23$) и 56 ($N_{PY} = 16$, $N_{IN} = 4$, $N_{TC} = 16$, $N_{RE} = 16$, $N_{NT} = 4$, $K_+ = 97$, $K_- = 48$) нейронов (таб. 6.3).

На рисунках показаны эпилептические разряды, полученные от 14- (рис. 6.8a), 28- (рис. 6.8b) и 56-элементных матриц (рис. 6.8c). Все параметры ($\bar{a}_{br}=1.3375$, $a_{NT}=1.025$, $k_{br}=0.3$, $k_{NT}=0.1$) одинаковы для этих трёх матриц. Временные реализации представляют собой суммарный сигнал всех нейронов, входящих в одну из групп (PY+IN, RE, TC), нормированный на корень из числа нейронов в этой группе.

Гистограмма на рис. 6.9 иллюстрирует распределение продолжительности эпилептических разрядов, полученное из моделей с матрицами из 14, 28 и 56 элементов. Видно, что, чем больше элементов содержит матрица, тем дольше длится переходный процесс после окончания воздействия; это поведение имеет место не для всякой матрицы или реализации, а в среднем по ансамблю реализаций, полученных при различных начальных условиях и матрицах связи. Математически, с точки зрения топологии фазового пространства, это может быть

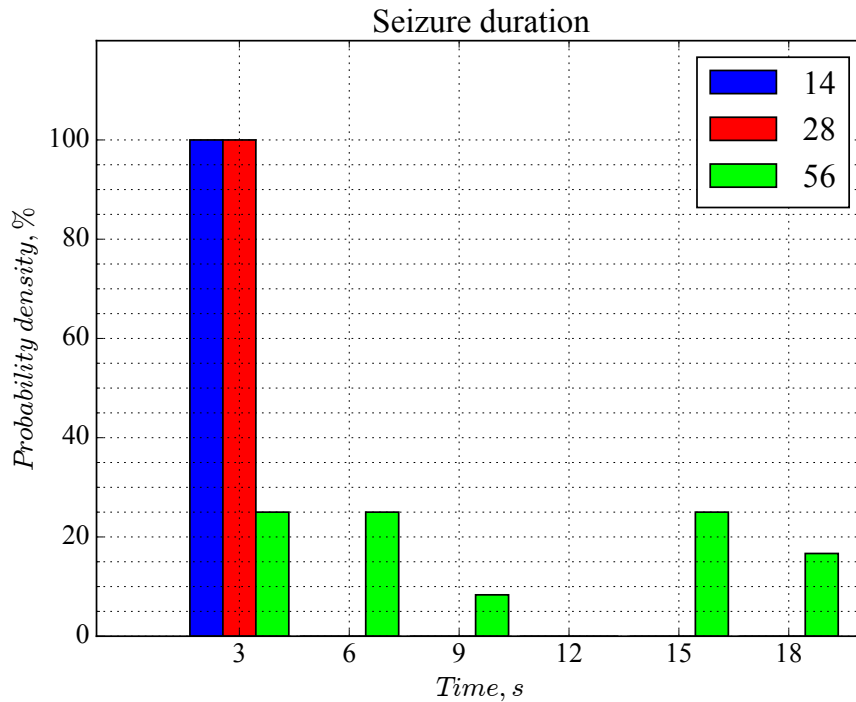


Рис. 6.9. Гистограммы распределения продолжительности разрядов для 14-, 28- и 56-элементных матриц.

объяснено тем, что в пространстве большей размерности больше возможностей (в некотором смысле, больше «места») для существования сгущения фазовых траекторий. Поскольку матрицы и режимы выбираются до некоторой степени случайно (провести систематическое полное исследование столь высокоразмерных многопараметрических систем не представляется возможным), очевидно, что с увеличением числа таких безаттракторных режимов возрастает и вероятность их обнаружения. Физически рост длины переходных процессов с увеличением размерности системы может быть объяснён тем, что в больших системах за время воздействия возможно накопление большей энергии, которая затем расходуется на остаточные колебания.

6.4.5. Индивидуальная вариабельность

Реальные эпилептические разряды могут сильно варьировать свою длительность: для человека длительность колеблется от 2 до 12 с и составляет в среднем 6 с при средней частоте колебаний около 3.5 Гц [208], то есть около

20 колебаний за разряд. У крыс – генетических моделей абсансной эпилепсии GAERS и WAG/Rij длительность разрядов в среднем оставляет 15 с при средней частоте колебаний 7 Гц и 8 с при средней частоте колебаний 8 Гц [197], то есть около 105 и 64 колебаний в разряде, соответственно. У сгенерированных в данной работе данных основная частота колебаний составляла 214 Гц (для радиотехнической схемы такая частота обусловлена особенностями элементной базы: получение столь же низких частот, как в биологическом эксперименте, затруднительно, и проще прибегнуть к масштабному коэффициенту по времени). В данной работе было принято решение искать разряды длительностью не больше 200 характерных периодов. Все разряды, которые длились дольше, признавались бесконечными; в клинике такой вариант принято называть эпилептическим статусом (*status epilepticus*, эпилептический статус) [209]. С точки зрения нелинейной динамики это значит, что помимо сгущения фазовых траекторий, окружающих неустойчивое положение равновесия, унаследованное сетью от модели отдельного элемента, рядом существует также и предельный цикл (или несколько), на который можно попасть при некоторых начальных условиях и который рождён исключительно вследствие сетевых механизмов (в модели отдельного элемента он отсутствует). Эпилептический статус (один разряд, длящийся более пяти минут или два или более разрядов в течение пятиминутного периода без возвращения индивида к нормальному состоянию между ними) встречается у 40 пациентов на 100 000 человек в год [210].

В соответствии с [A17], где рассматривалась математическая модель из 14 идентичных осцилляторов ФитцХью – Нагумо, длительность симулированных разрядов может зависеть от следующих факторов: близости к бифуркационной кривой параметра \bar{a}_{bg} , длительности воздействия w , фазы начала и окончания воздействия φ_{NT} . Для математической модели зависимость количества остаточных колебаний от фазы воздействия $Q(\varphi_{NT})$ имеет ярко выраженную периодическую структуру. В эксперименте проще работать не с самой фазой, а с временем начала воздействия d_{NT} , из которого фаза может быть получена по

формуле

$$\varphi_{\text{NT}} = 2\pi((d_{\text{NT}}/T_{\text{NT}}) \bmod 1). \quad (6.4)$$

В данной работе для обеспечения индивидуальной вариабельности моделей (получения разных по длительности разрядов от одной матрицы) использовался сдвиг начальной фазы воздействия (по $0.05T_{\text{NT}}$, начиная с 16 мс симуляции), при этом длительность воздействия сохранялась постоянной $w = 5T_{\text{NT}}$. Для каждой модели, основанной на D -элементной матрицы (14, 28, 56 нейронов) было получено по 40 разрядов. Для реализации включения/выключения воздействия был использован ключ, управляемый напряжением (Voltage Controlled SPDT), в свою очередь, управляемым прямоугольным импульсом от генератора импульсов V29. С началом импульса (на переднем фронте) ключ открывается, и воздействие от нейрона NT начинает подаваться на один из ТС нейронов; с окончанием импульса (задний фронт) воздействие прекращается, и схема переходит в автономный режим. Сигнал с ключа приходит с задержкой в 2 мс. Такая задержка выставлена, чтобы смоделировать инерционность системы. Так как и вынужденные колебания, и остаточные колебания получаются не строго периодические (рис. 6.8), то количество остаточных колебаний после окончания воздействия считалось в количестве периодов внешнего воздействия T_{NT} .

В [A19] были приведены кривые, соответствующие переходу неавтономной системы из возбудимого режима в режим резонансных колебаний. Значение параметра, при котором происходит этот переход, обозначалось $a_{\text{br,cr}}$. Но зависимость значения параметра $a_{\text{br,cr}}$ от фазы φ_{NT} , в которой пришёл внешний сигнал, в [A19] не рассматривалась, так как задача подробного изучения данного явления не ставилась. В рамках настоящего исследования такая зависимость была проанализирована, она показана на рис. 6.10. Продемонстрированы результаты для нейрона 14-элементной матрицы, на который непосредственно приходит сигнал с внешнего входа, ТС1. Сила воздействия была зафиксирована на значении $k_{\text{NT}} = 0.1$; автономный нейрон находится в возбудимом режиме при

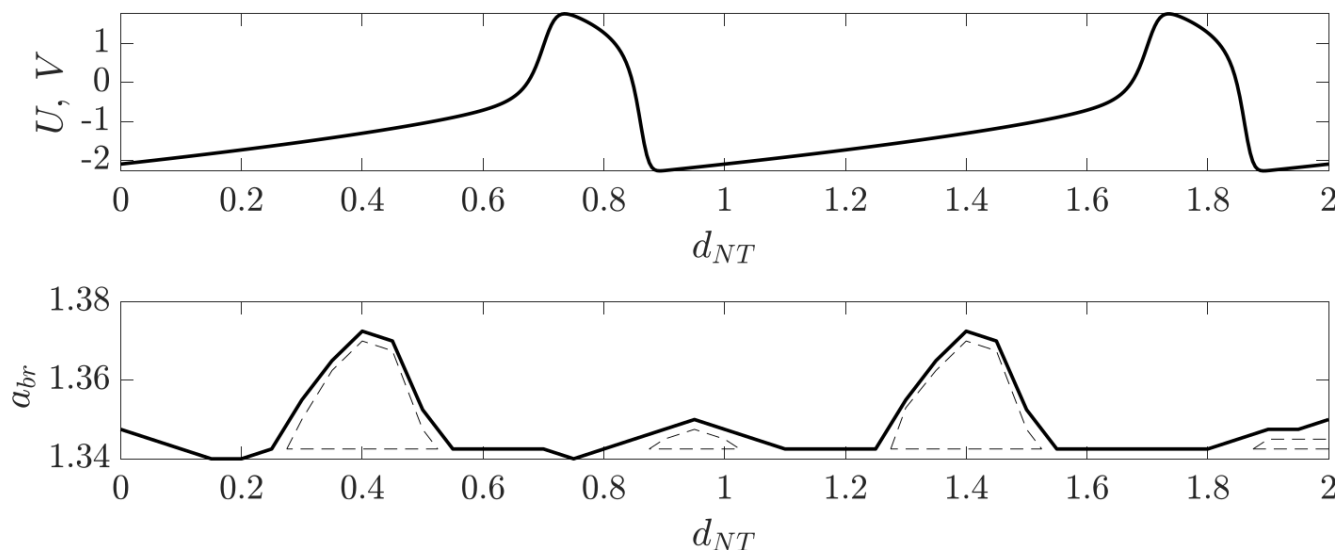


Рис. 6.10. Сверху — временная реализация двух периодов воздействующего сигнала; снизу — карта бифуркаций на плоскости (d_{NT}, a_{br}) при $k_{NT} = 0.1$, на которой сплошная линия соответствует рождению первого цикла из сгущения фазовых траекторий (в результате седлоузловой бифуркации цикла), а штриховая — области, где выбранные начальные условия лежат вне бассейна притяжения возникшего цикла. Ниже нижней пунктирной линии образуется второй предельный цикл по сценарию, аналогичному первому. Построение проведено на основе анализа сигнала нейрона TC1, непосредственно связанного с внешним входом (на него первым приходит сигнал) для матрицы из 14 элементов

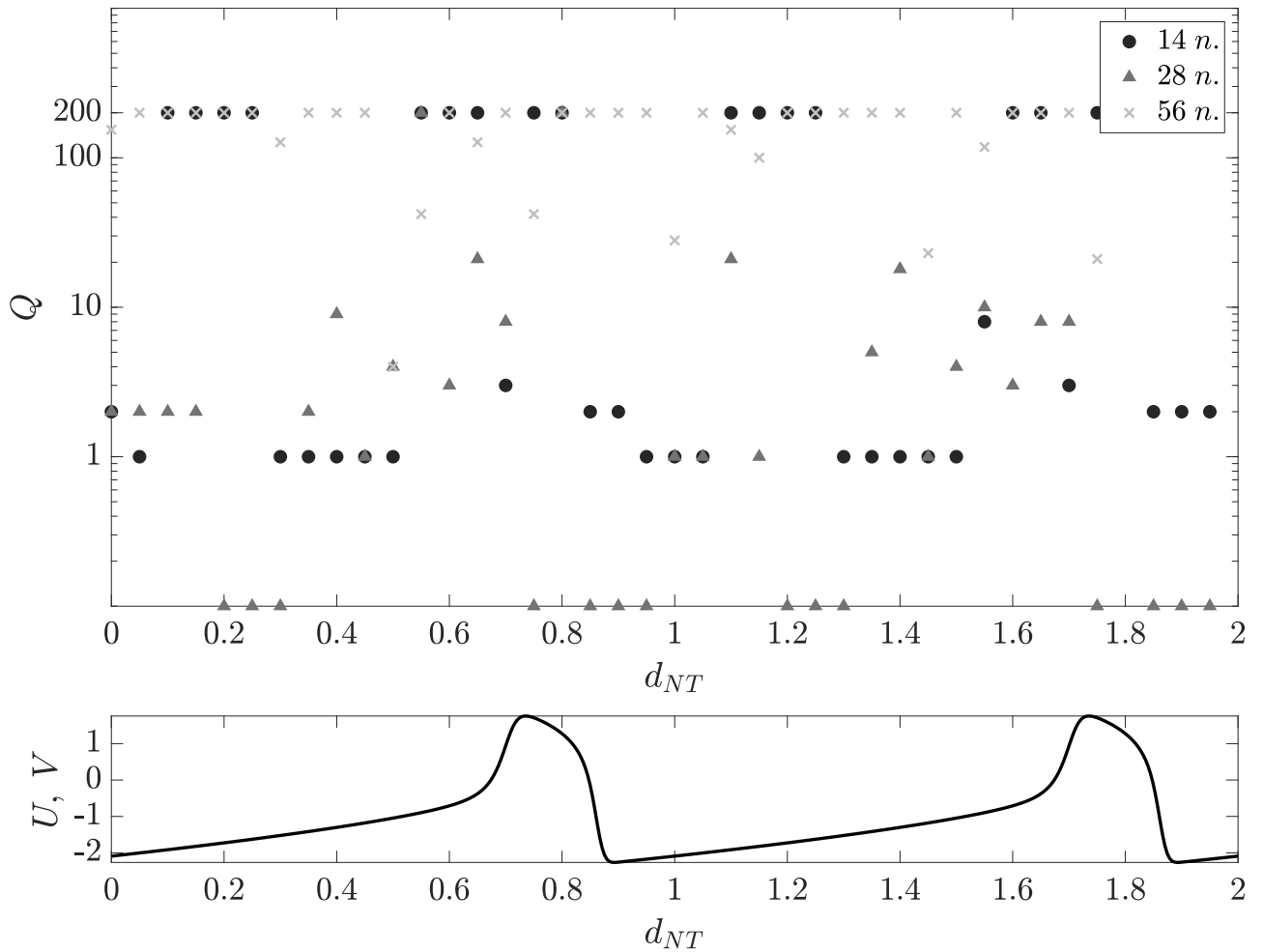


Рис. 6.11. Зависимость количества остаточных колебаний Q от фазы окончания воздействия в долях периода колебаний воздействующего сигнала d_{NT} . Для иллюстрации сигнал воздействия приведён на подрисунке в тех же координатах по оси абсцисс

$a > 1.025$ и переходит в колебательный режим при значениях a чуть меньше 1.025.

При фиксированной фазе внешнего воздействия было показано [A19], что неавтономный нейрон, находящийся под внешним воздействием, при больших значениях a вплоть до значения $a_{br,cr}$ демонстрирует низкоамплитудные подпороговые колебания, при уменьшении значения a – высокоамплитудные нелинейные вынужденные колебания (нелинейный резонанс [207]); при дальнейшем уменьшении a вынужденные колебания преобразуются в автоколебания, модулированные внешним воздействием. Но такое поведение имеет место не при всех фазах. В ряде случаев (рис. 6.10) при постепенном уменьшении a вначале по-

являются высокоамплитудные колебания (сплошная линия), затем они почти сразу пропадают и только при дальнейшем изменении параметра появляются вновь (область между штриховыми линиями). Это означает, что в системе есть как минимум два нелинейных резонанса: основной, возникающий на линии $a_{br,cr} = 1.34$, и дополнительный, имеющий узкую область притяжения, реализующийся только при некоторых конечных фазах воздействия.

Далее на рис. 6.11 можно отметить зависимость возможности существования остаточных колебаний и их числа от фазы воздействия φ_{NT} . Так, для модели из 14 нейронов максимальная длина переходного процесса обеспечивается при фазах, соответствующих примерно нулевым значениям напряжения воздействия U_{NT} . При $U_{NT} \approx +1.5$ В траектория выходит на автономный аттрактор. Для модели из 28 нейронов зависимость от фазы воздействия в целом менее регулярная, но длинные переходные процессы наблюдаются примерно при тех же значениях U_{NT} , а экстремальные значения (минимумы и максимумы) чаще всего соответствуют вообще отсутствию колебаний в переходном процессе и последующей динамике. Для модели из 56 нейронов также существуют очень длинные переходные процессы вблизи значений $U_{NT} = 0$, но регулярная структура зависимости $Q(t)$ выражена ещё хуже.

6.4.6. Популяционная вариабельность

Поскольку мозг крыс – животных-моделей эпилепсии – содержит примерно одинаковое количество нейронов у каждого животного [66], для моделирования экспериментально установленного разброса свойств абсансов (количества и длительности) по популяции [174] были сгенерированы несколько матриц связанности одинакового размера $D = 28$, но с различной архитектурой связей. Отличалось также и количество положительных и отрицательных связей (таб. 6.4).

Для каждой из трёх моделей, сделанных на базе одной из трёх матриц связей, параметры \bar{a}_{br} , a_{NT} , k_{br} , k_{NT} были зафиксированы, менялся только момент

N	K	K_+	K_-	N/A	Seizures	Status
I	66	49	17	36	64	0
II	71	48	23	3	75	22
III	74	51	23	35	61	4

Таблица 6.4. Количество связей и разрядов для трёх 28-элементных матриц. N — номер матрицы, K - общее количество связей, K_+ - количество положительных связей, K_- - количество отрицательных связей, «N/A» означает количество незапустившихся разрядов, «Seizure» указывает количество начатых и прекращенных разрядов, «Status» — количество разрядов, начатых, но не закончившихся.

начала и конца подачи воздействия d_{NT} . Начало воздействия сканировалось с шагом $0.05 T_{NT}$ на отрезке длиной $5 T_{NT}$. В итоге для каждой модели можно было получить до 100 разрядов. Но иногда модель не демонстрировала высокоамплитудные колебания даже во время внешнего стимулирования, тогда такие случаи маркировались как незапустившиеся разряды. Как и при рассмотрении вариабельности для индивидуума, все длившиеся больше $200 T_{NT}$ разряды признавались бесконечными и маркировались как эпилептический статус. Таблица 6.4 показывает результаты для моделей, основанных на трёх различных матрицах: для первой матрицы в 36% случаев разряды не смогли запуститься, но и эпистатуса не наблюдалось, в 64% случаев запускались разряды конечной длительности; во второй матрице незапустившихся разрядов было 3%, в 22% случаев возникал эпистатус, в 75% случаев запускались разряды конечной длительности; в третьей матрице в 35% случаев разряды не запустились, в 61% случаев разряды были конечной длительности, в 4% случаев возник эпистатус.

Для каждой из трёх моделей, состоящих из 28 генераторов, были построены гистограммы распределения длительности разрядов (для разрядов конечной длительности, рис. 6.12). Для 28-элементных радиопизических моделей основная часть разрядов имеет длительность в промежутке от 0 до 1 с, а само распре-

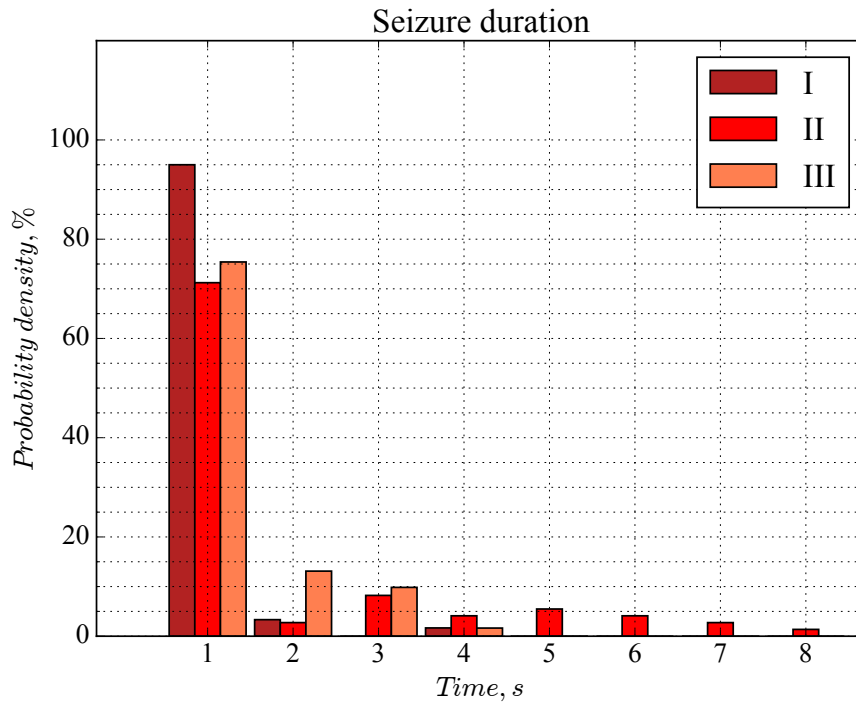


Рис. 6.12. Гистограмма распределения длительности разрядов для трёх 28-элементных матриц.

деление (см. рис. 6.12) выглядит похожим на распределение χ^2 с малым числом степеней свободы.

6.5. Результаты, полученные для радиофизической модели

6.5.1. Радиофизическая реализация таламокортикальной сети

В [A19] с использованием SPICE-эмулятора был сконструирован ансамбль из 14 нейронов — см. предыдущий раздел. Экспериментальное устройство, сконструированное в этом разделе, следует ранее разработанной установке [A19] с некоторыми незначительными изменениями, вызванными особенностями аппаратной реализации и наличными возможностями. Установка состоит из 14 аналоговых электронных схем, построенных с использованием стандартных аналоговых элементов со следующими номиналами (рис. 6.1): $R_1 = R_3 = 1$ кОм, $R_2 = 9.1$ кОм, $R_4 = 2.4$ кОм, потенциометр $R_a = 1$ кОм, $R_9 = 5$ кОм, $R_5 = R_6 = R_7 =$

$R8 = R10 = R11 = R12 = 100$ кОм, $R13$ – $R17$ определите силу связи k (каждый контур может быть соединён с пятью другими), $C1 = 1$ нФ, $C2 = 0.01$ мкФ, $U1$ и $U2$ являются усилителями типа AD633, а $U3$ и $U4$ являются усилителями типа AD822. Все генераторы установлены на крупном листе двухстороннего стеклотекстолита. Платы отдельных генераторов закреплены за общую пластину при помощи латунных стоек для плат и стальных винтов М3, поэтому становится возможным её использование в качестве заземления для всей установки. Двухполярное питание подаётся на все нейроны с общего источника питания через установленный на каждом генераторе винтовой клеммник.

На рис. 6.13 показана принципиальная схема экспериментальной установки, состоящая из двух основных блоков: TCN — таламокортикальная сеть с внешним входом из 14 осцилляторов ФитцХью–Нагумо, NI PXI — платформа, на базе которой выполняется запись и обработка сигналов, снимаемых с сети. National Instruments PXI включает в себя контроллер PXIe-8840 со встроенным двухъядерным процессором Intel Core i5-4400E с рабочей частотой 2.7 ГГц, шасси PXIe-1075 для модулей расширения, многофункциональные модули ввода-вывода PXIe-6361, PXIe-6355 на базе параллельных аналого-цифровых преобразователей (АЦП), цифро-аналоговые преобразователи (ЦАП).

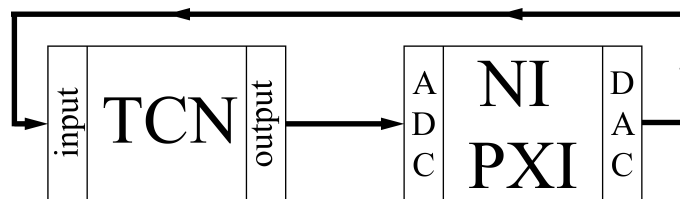


Рис. 6.13. Принципиальная схема экспериментальной установки. TCN — таламокортикальная сеть с внешним входом из 14 осцилляторов ФитцХью–Нагумо, NI PXI — платформа, на базе которой выполняется запись и обработка сигналов, снимаемых с сети.

Стрелками на рис. 6.13 показаны направления передачи сигналов между блоками принципиальной схемы. Каждая стрелка описывает множество всех каналов. Физически генераторы в сети между собой не связаны. Выходной сигнал с каждого нейрона поступает на АЦП, после чего преобразованный в циф-

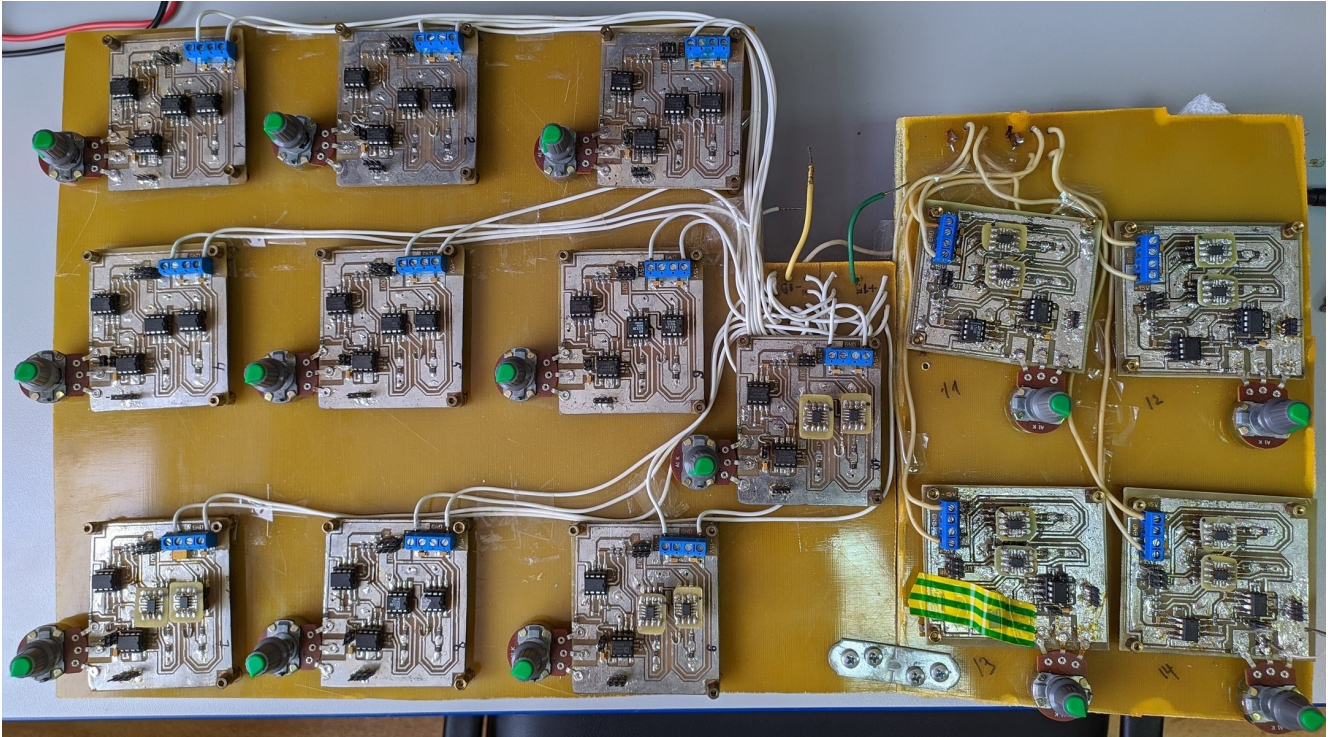


Рис. 6.14. Фото радиотехнической реализации схемы таламокортикальной сети.

ровой сигнал обрабатывается комплексом NI PXI. С помощью пакета LabVIEW организуется обработка сигналов, программируется конфигурация и функции связей в сети, а также выводятся сигналы на соответствующие выходы ЦАП, которые затем поступают на входы каждого генератора. Таким образом, в случае воздействия на определённый нейрон нескольких других, сложение сигналов происходит на компьютере в режиме реального времени. Программная настройка параметров сети делает установку более универсальной, а исследование разных архитектур связей становится проще за счёт исключения физического перестраивания цепочек контактов. Частота дискретизации АЦП и ЦАП составляла $f_s = 10$ кГц на каждый канал, что является более чем достаточным для проведения эксперимента, так как основная частота генераторов, реализованных в электротехническом виде, находится около 200 Гц. Радиотехническая реализация данной схемы показана на рис. 6.14.

В данной серии экспериментов для всех матриц параметр $\bar{a}_{br} = 1.2$ постарались выставить одинаковым. Сила взаимодействия между элементами таламокортикальной сети для всех матриц была также одинаковой $k_{br} = 0.05$. Эти

значения были установлены на основе рассмотрения и бифуркационного анализа, выполненных для схем, собранных в SPICE-эмуляторах [A19; A20; A33] с некоторой дополнительной подгонкой к экспериментальной установке.

Внешнее воздействие моделировалось также системой ФитцХью–Нагумо. Воздействие подавалось на таламокортикальные нейроны в соответствии с физиологическими представлениями об устройстве периферической нервной системы. После задержки в 10000 выборок АЦП (одна секунда) от начала симуляции, значение силы связи k_{NT} между генератором, имитирующим тройничный нерв NT , и остальной сетью возрастало с 0 до 0.2 на короткий промежуток времени, а затем возвращалось в нулевое значение, физически же, генератор NT был всегда в автоколебательном режиме ($a_{NT} = 0.9$). Для проверки зависимости длительности разрядов от длительности внешнего воздействия, запуск внешнего воздействия был запрограммирован как триггер на пик сигнала генератора NT . Однако такая организация подачи воздействия имеет недостаток: так как частота дискретизации сигналов не кратна основной частоте входного сигнала с нейрона, то каждая точка отсчёта будет взята в немного другое время периода. В [A17; A20] было показано, что число колебаний в модели таламокортикальной сети может значительно зависеть даже от незначительных изменений начальной фазы.

6.5.2. Частотно-временные характеристики

При инициации эпилептического разряда в таламус из тройничного нерва приходит относительно короткая последовательность импульсов, запускающая колебания в сети. На нашей установке сигнал с внешнего нейрона NT всегда приходил на таламокортикальный нейрон TC1. Как видно на рис. 6.15, как только приходит внешнее воздействие, сеть начинает постепенно раскачиваться. После окончания воздействия система продолжает колебаться ещё некоторое время. Существование неавтономных колебаний в контуре в основном тривиально.

Основным и наиболее интересным результатом здесь является то, что сеть

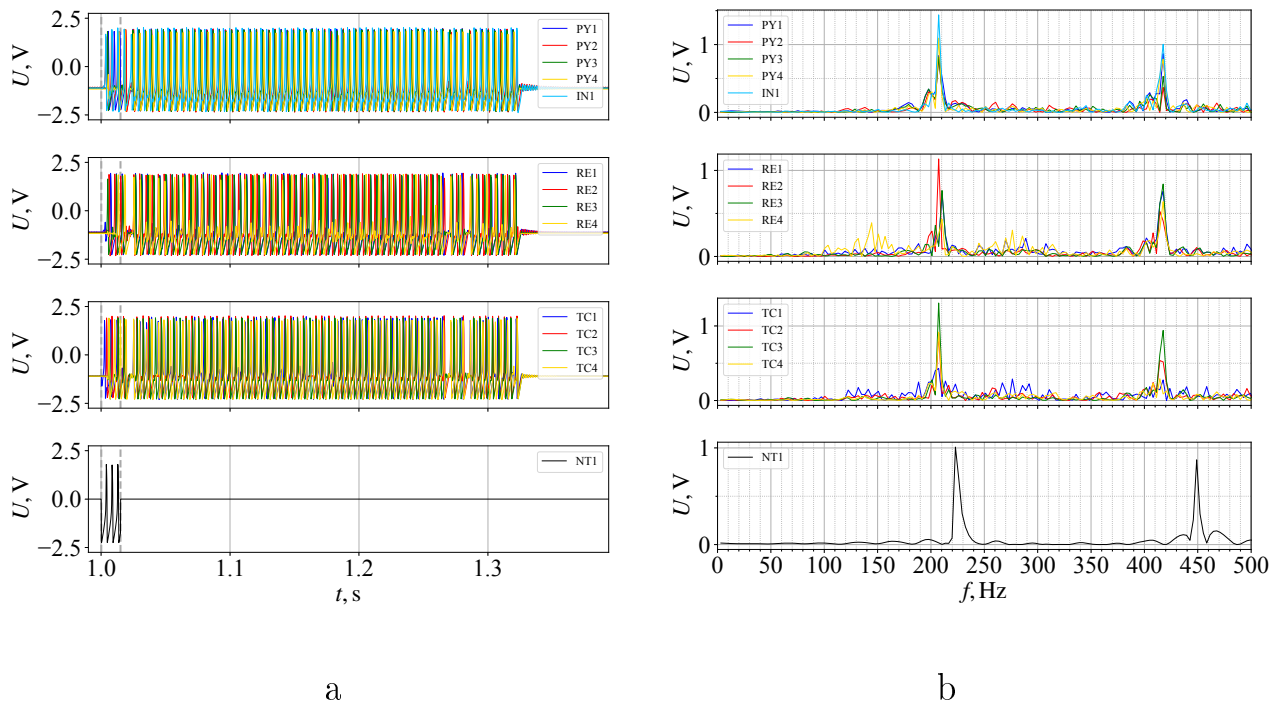


Рис. 6.15. а — временные ряды; б — амплитудные спектры отдельных нейронов. РY — кортикальные пирамидные клетки, IN — кортикальные интернейроны, РЕ — ретикулярные таламические клетки, ТС — таламокортикальные клетки, NT — клетки тройничного нерва. Серая пунктирная вертикальная линия показывает начало и конец внешнего воздействия. Результаты получены при $\bar{a}_{br} = 1.2$, $k_{br} = 0.05$, $a_{NT} = 0.9$, $k_{NT} = 0.2$.

продолжает колебаться примерно с той же формой, частотой и амплитудой после прекращения внешнего воздействия (рис. 6.15 (а), колебания справа от правой пунктирной серой линии). Далее такие колебания называются «остаточными» и их количество обозначается как Q по аналогии с добротностью. Такие колебания могут длиться намного дольше, чем инициировавшие их неавтономные колебания, с самопроизвольным прекращением, поэтому они не являются колебаниями на каком-то аттракторе. Следовательно, можно утверждать, что короткий внешний импульс вызывает длительный переходный процесс, а не переключение между двумя аттракторами: стабильной точкой и предельным циклом, как это было в моделях [8; 9; A15]. Типично, что все кортикальные нейроны (включая интернейрон) в установке колеблются в основном в одной фазе или с небольшим сдвигом фазы, в то время как таламические нейроны могут синхронизироваться с большими сдвигами фазы (рис. 6.15 (а)). Частота $f_{br} \sim 214$ Гц для всех 13 модельных нейронов в таламокортикальной сети одинакова, как показано на рис. 6.15(b), причём вторая гармоника имеет ту же амплитуду, что и первая (с третьей по пятую гармоники также хорошо различимы). Частота $f_{NT} \sim 224$ Гц внешнего входа обычно несколько выше. Комбинационные гармоники с частотами $f_{br} \pm f_{br}/3$; $2f_{br} \pm f_{br}/3$ и т. д. можно увидеть в спектре нейрона RE4 в 84% изученных случаев. Эти же комбинационные гармоники появляются в спектрах нейрона TC1 в 53% случаев и нейрона PY2 в 16% случаев.

В биологических экспериментах при изучении абсансной эпилепсии есть возможность регистрировать активность отдельных нейронов [189]. Но чаще для измерения доступны локальные потенциалы мозга (LFP), которые являются суммарными (интегральными) сигналами относительно небольших областей мозга, но большого количества нейронов ($\sim 10^4 - 10^5$) [204]. Большинство известных моделей нацелены на воспроизведение временных реализаций и спектров локальных потенциалов мозга [8; 9; A15; A18], а не отдельных нейронов. Поэтому здесь интегральные сигналы всех рассмотренных структур мозга были

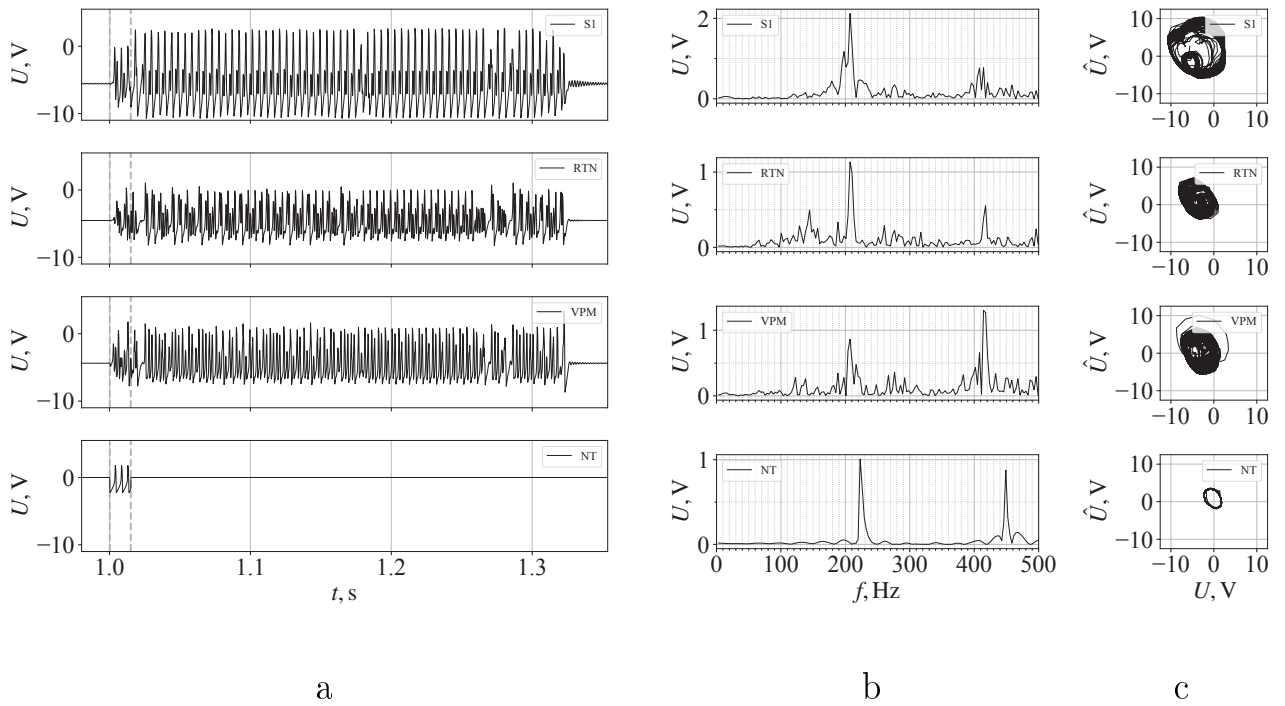


Рис. 6.16. а — временные ряды; б — амплитудные спектры; с — фазовые портреты интегральных сигналов для каждой моделируемой структуры (сверху вниз на каждом фрагменте): первичная соматосенсорная кора (SI), которая включает PY и IN клетки; ретикулярное ядро таламуса (RTN), которое включает RE клетки; вентропостериальное медиальное ядро таламуса (VPM), которое включает TC клетки; тройничный нерв (NT). Серая пунктирная вертикальная линия показывает начало и конец внешнего воздействия. Результаты показаны при $\bar{a}_{br} = 1.2$, $k_{br} = 0.05$, $a_{NT} = 0.9$, $k_{NT} = 0.2$.

рассчитаны путём суммирования сигналов отдельных нейронов и показаны на рис. 6.16(a,b). В спектрах суммарных сигналов основная частота выражена не так хорошо, как в спектрах отдельных нейронов. Особенно большое снижение видно для таламуса. Это происходит из-за сдвига фазы между колебаниями таламических нейронов одного и того же типа. Тем не менее, колебания в модельных LFP по-прежнему имеют основной временной масштаб, см. рис. 6.16(a), и основной пик с его второй гармоникой все ещё хорошо видны, см. рис. 6.16(b).

6.5.3. Вариабельность

Чтобы определить, насколько построенная радиофизическая установка воспроизводит наблюдаемое в эксперименте явление, была рассчитана статистика

длин модельных пик-волновых разрядов, полученных в экспериментах. Для установки основная частота остаточных колебаний составляла около 214 Гц, что определяется деталями реализации, включая специфику используемых компонентов. Поскольку переключение на частоты, аналогичные тем, что используются в биологических экспериментах, непрактично, и поскольку люди и разные животные имеют разную частоту [211; 212], было решено не пытаться воспроизвести частоту саму по себе, а воспроизвести последовательность колебаний в разряде (учитывались только остаточные колебания после завершения воздействия). Для проведения экспериментов, длившихся 10 с, воздействие подавалось через 1 с после начала эксперимента. Если колебания прекращались сразу после выключения внешнего воздействия ($Q = 0$) или колебания не прекращались в конце эксперимента, такие реализации не учитывались в статистике.

В случае с радиотехнической реализацией популяционная вариабельность моделировалась следующим образом: запускались модели с 8 различными матрицами одинакового размера $D = 14$ с одинаковым количеством связей $K = 34$ (положительных связей было $K_+ = 23$, отрицательных связей было $K_- = 11$), но с различной архитектурой связей. Все матрицы были построены в соответствии с общими правилами, сформулированными в [8; A15] и принадлежали к классу, предложенному в [A31] и исследованному ранее при анализе математических моделей. Для обеспечения индивидуальной вариабельности матриц (получения разных по длительности разрядов от одной матрицы) использовалась переменная длительность воздействия w , таким образом в первую очередь варьировалась фаза окончания воздействия φ_{NT} . Следует отметить, что численные эксперименты с изменением фазы начала воздействия при фиксированной фазе его завершения показали, что начальная фаза не влияет существенно на длительность переходного процесса, если только длина воздействия минимально достаточна (около 3 колебаний и более).

В [A17] для математической модели было показано, что зависимость $Q(\varphi_{\text{NT}})$ имеет хорошо выраженную периодическую структуру. Аналогичная, но менее

выраженная зависимость $Q(\varphi_{\text{NT}})$ была показана для моделирования с использованием программных SPICE-моделей в [A20]; в частности, самые длительные переходные процессы были получены для φ_{NT} , при котором $U_{\text{NT}} \approx 0$. Здесь продолжительность воздействия варьировалась от 3 до 4 колебаний внешнего воздействия (приблизительно 13.4-17.8 мс) с шагом $1/4$ длины колебания (около 1.1 мс), обеспечивая 5 различных фаз φ_{NT} . Для каждой из 8 матриц и для каждой из 5 фаз завершения воздействия эксперимент проводился десять раз, таким образом получалось 400 экспериментальных временных рядов $U(t)$. Для каждой серии автоматически детектировалась длина переходного процесса, используя момент окончания возбуждения в качестве начальной временной точки и определяя последний пик с высокой амплитудой в качестве конечной временной точки. Для полученных переходных процессов было выполнено преобразование Гильберта, обеспечивающее дополнительный сигнал $\hat{U}(t)$. Полученные фазовые графики для суммарных сигналов показаны на рис. 6.16(c). Затем было выполнено сечение Пуанкаре линией $U = 0$, и количество полномасштабных колебаний во время переходного процесса Q автоматически вычислялось как количество пересечений этой линии в направлении увеличения U . Значение $U = 0$ было выбрано в основном из физиологических соображений, поскольку только колебания, для которых $U > 0$, учитываются как реальные всплески. Для радиотехнической модели не удалось выявить периодическую структуру зависимости $Q(\varphi_{\text{NT}})$.

Чтобы классифицировать полученные переходные процессы (модельные разряды), были построены гистограммы их продолжительности (рис. 6.17). Все разряды были разделены на четыре группы в соответствии с физиологическими представлениями: ультракороткие ($1 \leq Q < 8$), короткие ($8 \leq Q < 64$), длительные ($64 \leq Q < 1050$) и статус ($Q \geq 1050$). Это деление было выполнено в соответствии с общими правилами, заявленными во множестве физиологических работ [59; 60; 67; 125; 204]. В частности, 8 колебаний — это 1 с для моделей крыс и 2.5 с для людей. Такие пик-волновые разряды считаются разрядами ми-

нимальной длины. 64 с — это примерно средняя/медианная продолжительность для животных WAG/Rij и GAERS, и разряды большей продолжительности обычно считаются продолжительными.

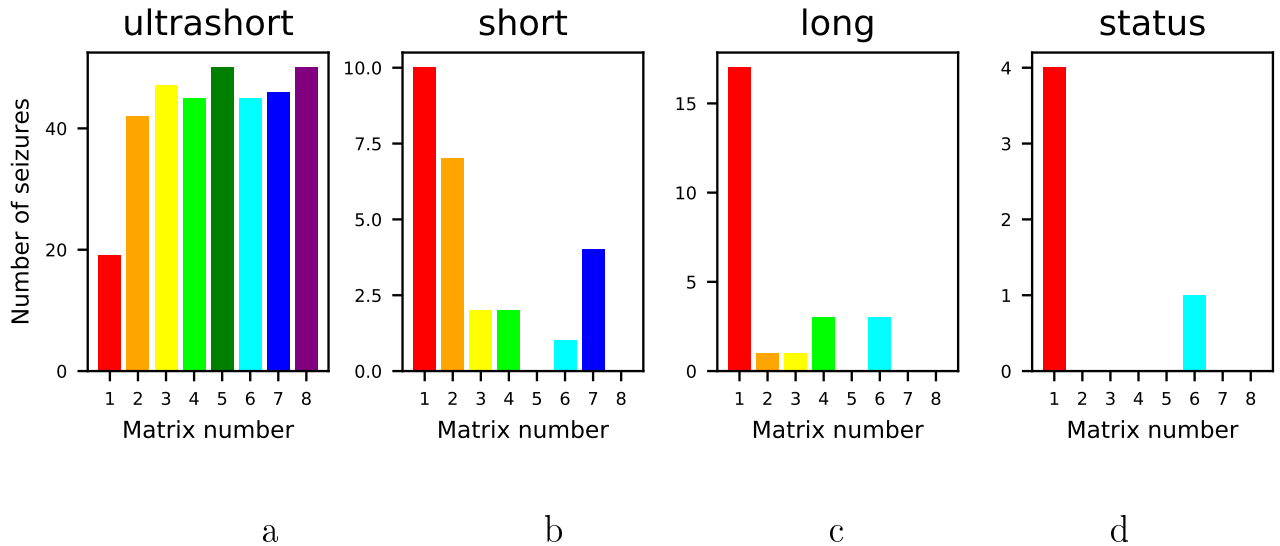


Рис. 6.17. Гистограммы распределения длительности разрядов. Номер матрицы показан по оси абсцисс; количество разрядов каждого типа для каждой матрицы показано по оси ординат. Тип разряда: *a* — ультракороткие разряды продолжительностью менее 8 колебаний; *b* — короткие разряды продолжительностью от 8 до 64 колебаний; *c* — длительные разряды продолжительностью от 64 до 1050 колебаний; *d* — статус, то есть разряды продолжительностью более 1050 колебаний.

Эпилептический статус — это одиночный приступ, длящийся более 5 минут, или два или более приступа в течение пятиминутного периода без возвращения человека к нормальному поведению между ними [213] ($Q = 1050$ на частоте 3.4 Гц). В предыдущих определениях использовалось ограничение по времени в 30 минут [210]. Эпилептический статус встречается до 40 случаев на 100 000 человек в год [210]. Лица с эпилептическим статусом составляют около 1% людей, посещающих отделение неотложной помощи [213]. В нашей радиофизической модели $Q = 1050$ соответствовало 4.9 с при основной частоте составляла 214 Гц.

Одни и те же матрицы связности были способны обеспечивать переходные процессы широко варьирующейся длины. Причины этого — не только в разных

φ_{NT} , но и в неидеальности устройства, в том числе зависимости его характеристик от температуры. Поскольку наблюдаемая динамика имела место вблизи бифуркации, когда небольшие возмущения параметров могли привести к значительным изменениям динамического режима, и поскольку все генераторы незначительно отличались друг от друга, такое поведение следует рассматривать как нормальное, обеспечивая модель индивидуальной изменчивости.

Хотя все восемь матриц имели одинаковый размер и одинаковое количество связей (24 из 34 связей были полностью одинаковыми), полученные модели демонстрировали разное распределение длины разрядов, см. рис. 6.17. Можно видеть, что модели с матрицами № 5 и № 8 не демонстрируют переходных процессов требуемой продолжительности и могут рассматриваться как модели нормальной активности (здоровых людей или обычных крыс линии Wistar, от которых путём отбора были получены крысы WAG/Rij). Напротив, модели с матрицами связанности № 1 (это матрица, используемая в [A17; A19]) и № 6 соответствуют большинству пациентов с эпилепсией с предрасположенностью к эпилептическому статусу. Модель с матрицей № 7 может вызывать только короткие разряды, аналогичные некоторым животным, для которых было показано такое же поведение [174]. Матрицы № 2–4 и № 6 показывают как короткие, так и продолжительные припадки, как у типичных обычных пациентов или моделей животных-крыс.

6.6. Выводы к шестой главе

В главе предложена радиотехническая реализация иерархической нейронной сети — мезамасштабной модели таламокортикальной сети мозга. Для предложенной схемы исследованы различные автоколебательные режимы и режимы вынужденных колебаний, построены линии бифуркаций, соответствующих рождению цикла (бифуркации Андронова–Хопфа и рождения цикла из сгущения фазовых траекторий) и нелинейному резонансу.

Показано, что предложенная схема может служить моделью возникновения пик-волновых разрядов, характерных для абсансной эпилепсии. Эпилептический разряд инициируется короткой последовательностью импульсов, входящей от внешнего входа (например, из тройничного нерва) в таламокортикальную сеть мозга. В зависимости от параметров сети разряд может не возбуждаться или захватывать не все нейроны в сети (отсутствие генерализации) — в таком случае сеть можно рассматривать как модель нормального функционирования. Если разряд возбуждается, он представляет собой длинный переходной процесс, состоящий из близких к регулярным колебаний, и заканчивается спонтанно без каких-либо отдельных механизмов прекращения через некоторое время после окончания воздействия, что соответствует современным представлениям об абсансных приступах [204]. При этом модель можно будет в дальнейшем использовать для моделирования эффектов электрофизиологической стимуляции нейронов коры на различных частотах и при различных начальных фазах воздействия; в настоящее время такие эксперименты проводятся только на животных-моделях [184; 186], что гораздо более затратно и менее удобно. Возбуждение происходит в достаточно узкой области в пространстве параметров, примыкающей к бифуркационной линии, соответствующей бифуркации рождения цикла из сгущения фазовых траекторий. Подобное поведение является исключительно результатом сетевой организации нейронов в модели и не появляется у одного нейрона.

Показано, что даже при относительно небольшом числе генераторов построенные модели способны воспроизводить некоторые патологические режимы функционирования мозга, при этом увеличение числа элементов в контуре улучшает качество воспроизведения наблюдаемой в биологическом эксперименте динамики.

В [A18] показаны плотности вероятности длительности разрядов для реальных абсансов, записанных у крыс-моделей, и для модельных приступов, полученных с помощью математической модели абсансной эпилепсии большой

размерности. Модели, представленные в данной работе, дают в целом меньшую длительность разрядов, что обусловлено, видимо, недостаточным числом элементов в сети (28 против 170 в работе [A18]). Использование меньшего числа элементов обусловлено сложностями реализации и исследования радиотехнической схемы по сравнению с численным моделированием.

Небольшие вариации в количестве связей и их распределении при сохранении общих правил задания связей приводят к весьма существенным вариациям с точки зрения способности модели генерировать эпилептиформную динамику. Это может объяснять ранее полученные результаты на животных моделях, где крысы одной и той же генетической линии, одного пола и возраста, содержащиеся в идентичных условиях, демонстрировали огромные различия в частоте и длительности эпилептических состояний [174]. Такой подход может также объяснить значительные индивидуальные особенности в связанности между задействованными структурами мозга, выявленные у крыс-моделей [1; 72].

По сравнению с результатами численного счёта радиотехническое моделирование позволяет оценить грубость обнаруженного явления. Оказалось, что длительные переходные процессы с квазирегулярной динамикой в ответ на относительно краткое внешнее воздействие на малое число элементов ансамбля достаточно типичны для моделей предложенного вида. Таким образом, настоящая работа подтверждает гипотезу, что сама по себе идея использования безаттракторной динамики для описания и моделирования наблюдаемого поведения биологических объектов может быть достаточно плодотворна, причём не только на уровне математических моделей [55], но и в виде радиотехнических схем.

В настоящем исследовании была предложена новая радиотехническая модель нейронной цепи. Эта модель представляла собой сеть из 14 радиотехнических нейронов ФитцХью-Нагумо и была организована в соответствии с современными знаниями о таламокортикальной системе головного мозга. Модель способна генерировать длительные квазирегулярные переходные процессы в от-

вет на короткие (3-4 импульса) сигналы, поступающие с внешнего входа — электронного нейрона, моделирующего тройничный нерв. Эти переходные процессы похожи на реальные пик-волновые разряды у людей и генетических моделей животных (крысы штаммов WAG/Rij и GAERS). В частности, наша схема воспроизводит следующие характеристики реальных пик-волновых разрядов:

- инициация из-за внешнего воздействия, как это было показано в [170] для экспериментальных животных;
- самопрекращение без какого-либо управляющего сигнала или изменения параметра, как это было предложено в [A8] на основе результатов анализа связи экспериментальных локальных потенциалов мозга;
- сильно нелинейные колебания, причём вторая гармоника близка к первой по амплитуде, как это имеет место для реальных пик-волновых разрядов [67];
- близкие к регулярным, но не полностью регулярные, синхронные колебания различных нейронов как в коре головного мозга, так и в таламусе, причём колебания коры являются большими и более синхронизированными, как это неоднократно упоминалось в литературе для различных моделей на животных [59; 60; 204];
- длительность, рассчитанная в количестве колебаний на разряд, аналогична экспериментально измеренной для людей и животных;
- вариабельность продолжительности разрядов для одной и той же модели (индивидуальная изменчивость), которая не может быть воспроизведена в математической модели, если не применяется шум;
- популяционная вариабельность, т.е. различное распределение переходных процессов по длине для разных матриц связности, составленных с незначи-

тельной перестройкой связей и постоянным числом связей, как это имеет место для генетических моделей.

Предлагаемая модель является довольно уникальной среди существующих моделей пик-волновых разрядов. В частности, популяционная вариабельность не может быть смоделирована в моделях нейронной массы, таких как [8; 9]. Индивидуальная вариабельность не может быть естественным образом смоделирована в сетевых математических моделях, таких как [A18], если не применяется шум, как в [A15]. Но если включить шум, механизмы бифуркации, приводящие к генерации разряда, становятся неясными, и динамика (особенно способность переключаться между режимами) становится определяемой в основном шумом, а не связью, как в [9], в то время эпилепсия рассматривается как заболевание, вызванное относительно небольшой патологией в связности мозга.

С точки зрения нелинейной динамики модель обеспечивает новый и многообещающий тип поведения — длительные регулярные переходные процессы. Переходная динамика представляет особый интерес в последние годы в применении к моделированию биологических систем реального мира. Ранее это наблюдалось в некоторых математических моделях нейронных сетей [214; 215], но только недавно было признано подходящим [193] для описания экспериментально наблюдаемых явлений. Здесь использование переходных процессов даёт два существенных преимущества, соответствующих свойствам экспериментальных данных: во-первых, самопрекращение разряда и, во-вторых, близкая к регулярной, но не полностью периодическая динамика во время разряда. Эти эффекты вряд ли могут быть достигнуты с использованием традиционных моделей с динамикой на аттракторе. С точки зрения анализа сигналов предлагаемая система может быть очень полезна для тестирования подходов к обнаружению связности на предмет специфичности и чувствительности, поскольку она обеспечивает процедуру измерения и несовершенства отдельных узлов гораздо ближе к биологическому эксперименту, чем в любом вычислительном исследовании,

но позволяет устанавливать соединения вручную, что невозможно в клеточной биологии.

В качестве ограничения текущего исследования необходимо отметить, что предлагаемая модель предназначена только для эпилептической подсети таламокортикальной системы, т.е. она не вызывает нормальной активности. Нормальная динамика также может быть реализована, если значительно увеличить количество генераторов, как это было продемонстрировано для математических моделей ранее [A18]. Масштабирование наблюдаемой динамики за счёт увеличения числа генераторов в установке также не было продемонстрировано здесь, хотя в математических моделях [A15] и в SPICE-эмуляторе [A20] это уже было сделано. В эксперименте это требует кропотливой работы, потому что нам приходится конструировать больше генераторов и внедрять более сложную, но все ещё надёжную схему соединения.

Результаты, представленные в шестой главе, опубликованы в работах [A19; A20; A33; A21; A34].

Радиофизические мезомасштабные сетевые модели лимбической эпилептиформной активности

7.1. Введение

Интерес к динамике мозга привёл к созданию электронных нейронов. Изначально [216] исследователи пытались реализовать нейрон Ходжкина–Хаксли [217], поскольку в то время эта математическая модель рассматривалась в качестве единственной, заслуживающей внимания. Следующие реализации [218; 219] улучшили эту схему. Затем появились реализации других математических моделей нейронов, включая электронные реализации нейронов ФитцХью–Нагумо [171; 172] в виде [13; 19; 220]. Желание иметь возможность моделировать большое количество нейронов, которые могут адекватно демонстрировать динамику реального мозга, привело к миниатюризации и построению ансамблей электронных нейронов с синапсами [221], которые могут работать в режиме реального времени, включая гибридные аналого-цифровые системы [222]. Проблема такого подхода заключается в том, что индивидуальные свойства таких нейронов с трудом поддаются контролю и разрыв между результатами, полученными в математических моделях, и полученными в аппаратном варианте, становится слишком большим (на самом деле, часто между ними нет прямого соответствия). Таким образом, крупномасштабные модели нейронов по-прежнему актуальны и разрабатываются [13].

Электронные радиофизические модели имеют большое преимущество перед математическими моделями в применении к явлениям живой природы, поскольку они обладают тремя основными свойствами биологических систем. Во-

первых, электронные схемы не являются полностью стационарными из-за того, что характеристики их компонентов зависят от температуры, влажности и других условий внешней среды. Это делает результаты, полученные с помощью электронных схем, более надёжными, поскольку хрупкие режимы не реализуются. Следовательно, режимы, которые могут надёжно наблюдаться в радиофизических моделях, с большей вероятностью будут обнаружены в биологическом объекте, лежащем в основе такой модели. Во-вторых, компоненты электронных схем не полностью идентичны, и поэтому нереалистичные вырожденные режимы не могут появиться в этих моделях. В-третьих, процедура измерения для электронной схемы гораздо ближе к биологической, чем для математической модели. Все эти моменты делают радиофизические реализации хорошим и многообещающим шагом в моделировании биологических явлений.

Последние работы показывают, что электронные схемы, построенные из традиционных радиотехнических элементов, эффективны для моделирования некоторых типов мозговой активности, даже несмотря на то, что количество нейронов было невелико. В частности, в [A19; A21] была предложена радиотехническая реализация мезомасштабной иерархически организованной нейросетевой модели таламокортикальной системы головного мозга. Оказалось, что эта сеть способна генерировать эпилептиформную активность в ответ на внешний ввод в виде короткой последовательности импульсов [A20], что является допустимым сценарием инициации эпилептического разряда, как это было показано для людей и для крыс [170]. В этом сценарии внешний сигнал от периферической нервной системы (например, от тройничного нерва) возбуждает таламус и провоцирует разряд.

Модель [A19] вместе со своим математическим оригиналом [A17] состоит из 14 модельных нейронов и является результатом редукции более крупной модели [A18], состоящей из 500 нейронов, при сохранении желаемых режимов патологической генерации, но с потерей режимов нормальной динамики. Поскольку матрица связности модели должна быть анатомически релевантной, а

произвольные соединения невозможны, минимальное количество нейронов не может быть очень маленьким. В частности, для 14-элементных матриц количественное представление экспериментальных явлений, которое было точным для 500-элементных моделей, оказалось невозможным, и было достигнуто только качественное соответствие. Если количество модельных электронных нейронов увеличивается, экспериментально наблюдаемая динамика представляется лучше [A20], но это требует гораздо больше времени на монтаж. В то же время даже 14-элементные модели оказались слишком сложными для аналитического и даже численного исследования. Прежние упрощённые модели, подобные предложенным в [13; 19], также имеют два основных недостатка. Во-первых, для простоты, упрощённая модель ФитцХью–Нагумо, предложенная в [205], была использована в [A19] для уменьшения количества параметров и поскольку эта модель уже была реализована как устройство [13]. Во-вторых, связь была линейной, но такой подход не очень точен. Если активация моделируется как функция без отдельных систем уравнений для синапса, для представления синаптической связи обычно используется сигмоидная функция [223; 224]. Два этих недостатка в совокупности значительно снижают актуальность описания синаптического механизма в модели. Работы, выполненные в рамках данной главы, направлены на устранение этих недостатков, предоставляя одновременно новые модели электрических нейронов и синапсов.

Чтобы лучше понять динамику новой модели нейрона и синапса, было решено изначально сосредоточиться на более простой системе из двух нейронов, которые могут быть соединены различными способами, включая однонаправленные и двунаправленные, возбуждающие и тормозные связи. Сперва были исследованы математические модели схем, чтобы получить быстрый обзор возможных режимов, а затем были сконструированы и изучены аппаратные схемы. Особый интерес представляли режимы колебаний высокой амплитуды, близкие в пространстве параметров к неосциллирующим возбудимым режимам, когда переход между ними происходит из-за некоторой нелокальной бифуркации, по-

добной седло-узловой бифуркации предельного цикла [55; 225]. Эти режимы могут быть вариантами длительных переходных процессов или непосредственно соседствовать с ними, поэтому они важны для моделирования некоторых режимов работы мозга [193; A16; A18; 226; 227].

7.2. Разработка электронных моделей полного нейрона ФитцХью-Нагумо и упрощённого синапса

7.2.1. Математическое моделирование

В работе [13] была разработана и реализована «в железе» радиотехническая схема упрощённого нейрона ФитцХью–Нагумо с одним бифуркационным параметром a — см. формулу (6.1). В [A19] в симуляторе электронных схем была построена имитационная модель, состоящая из 14 упрощённых нейронов ФитцХью–Нагумо, связанных простой линейной связью (6.1) — так же, как показано в оригинальной работе [13]. В [A20] было продемонстрировано, что предложенная имитационная модель устойчиво воспроизводит необходимые режимы при вариации числа элементов сети (14, 28 и 56 нейронов в сети), структуры связей (при различном числе положительных и отрицательных линейных связей) для ансамблей из одинакового числа элементов и начальной фазы внешнего воздействия. В итоге были реализованы восемь радиотехнических ансамблей, каждый по 14 упрощённых нейронов ФитцХью–Нагумо [A21]. Радиотехнический эксперимент показал, что реализованные схемы способны демонстрировать искомое поведение — длительные квазирегулярные переходные процессы, воспроизводящие различные характеристики эпилептиформной активности, как это было ранее показано в математическом моделировании [A16; A17].

$$\varepsilon \dot{u}_i(t) = u_i(t) - c_i u_i^3(t) - v_i(t) + \sum_{j \neq i} k_{ij} u_j, \quad (7.1)$$

$$\dot{v}_i(t) = u_i(t) + a_i,$$

где u — безразмерная быстрая переменная, соответствующая трансмембранному потенциалу в размерной модели Ходжкина–Хаксли; v — безразмерная медленная переменная, аналогичная току восстановления; t — безразмерное время; ε — параметр инерционности; a — безразмерный параметр, который управляет собственной динамикой нейрона; c — константа интегрирования (в наших работах всегда $c = 1/3$), k — коэффициент связи.

В упрощённой модели ФитцХью–Нагумо невозможны тормозные связи: связь с любым знаком будет возбуждающей, просто в разной степени, поэтому связи с $k < 0$ называли отрицательными, а с $k > 0$ — положительными. Чтобы исправить этот недостаток, была реализована схема полного нейрона ФитцХью–Нагумо, см. (7.2), с двумя бифуркационными параметрами a и b и радиотехническая схема химического синапса, математически представляющего собой сигмоидную функцию. Они описаны в работе [A35]. Сочетание этих двух нововведений минимально необходимо, чтобы моделировать возбуждающие и тормозные связи.

$$\varepsilon \dot{u}_i(t) = u_i(t) - c_i u_i^3(t) - v_i(t) + \sum_{j \neq i} k_{ij} h(u_j(t)),$$

$$\dot{v}_i = u_i(t) + a_i - b_i v_i(t), \quad (7.2)$$

$$h(u) = \frac{1 + \tanh(u)}{2}, \quad (7.3)$$

где b — ещё один безразмерный параметр, который управляет собственной динамикой нейрона; k — коэффициент связи, при этом связь реализована в виде смещённого гиперболического тангенса $(1 + \tanh(u))/2$, $k < 0$ соответствует тормозной связи, $k > 0$ — возбуждающей связи.

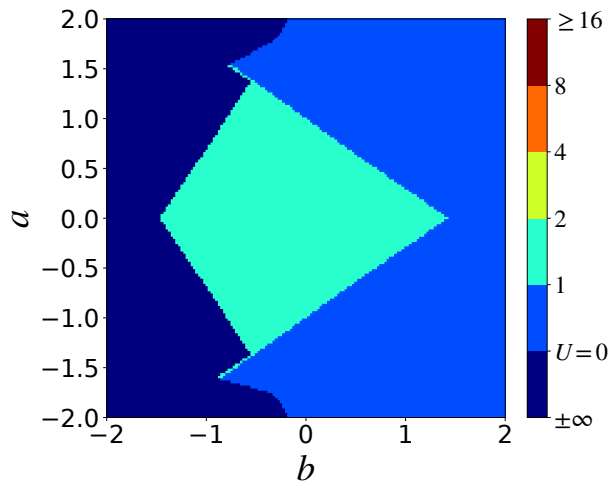


Рис. 7.1. Карта динамических режимов для математической модели нейрона ФитцХью–Нагумо на плоскости параметров (a, b) . Параметры $\varepsilon = 0.1$ и $c = 1/3$. Тёмно-синий соответствует репеллеру (в системе нет аттрактора), синий соответствует притягивающей неподвижной точке, голубой соответствует колебаниям периода 1.

На рис. 7.1 приведена карта динамических режимов на плоскости (a, b) — сечение пространства параметров гиперплоскостью $\varepsilon = 0.1$, $c = 1/3$), построенное для отдельного полного нейрона ФитцХью–Нагумо. Диаграмма была построена с использованием сечения Пуанкаре фазового пространства линией $u = 0$ с использованием временных рядов длиной 500 временных отсчётов — 50 безразмерных единиц времени (секунд). Параметры a и b варьировались в диапазоне $[-2; 2]$ с шагом 0.025. Тёмно-синяя область соответствует отсутствию каких-либо аттракторов, синяя область — притягивающей неподвижной точке и голубая — простому предельному циклу (цикл периода 1). Никакие другие режимы не могут быть найдены в одиночном генераторе [188].

Синапсы описываются функцией активации, чаще всего в нейронных сетях для этого используется сигмоидная функция. Сигмоидная функция активации означает деполяризацию внутри популяции нейронов до ожидаемой скорости возбуждения. Она может быть интерпретирована как кумулятивная функция

плотности заряда при деполяризации внутри популяции [224]. Гиперболический тангенс — классический пример сигмоидной функции, являющейся частным случаем более общей кривой Ричарда [228]; в нашем случае он был сдвинут и отмасштабирован, чтобы соответствовать желаемому диапазону значений функции $(0; 1)$, как показано в формуле (7.3).

В биофизике клетки все синапсы делятся на возбуждающие и тормозные. Возбуждающие (в основном глутаматергические) синапсы способствуют появлению импульса на постсинаптической мембране, деполяризуя её и делая возможным потенциал действия. Напротив, ингибирующие тормозные (в основном ГАМКергические) синапсы предотвращают или останавливают генерацию потенциалов действия на постсинаптической мембране, приводя к её гиперполяризации. В модели (7.2) положительные значения коэффициента связи k_{ij} соответствуют возбуждающим синапсам, а отрицательные — тормозным.

Далее рассмотрены математические модели, в которых два нейрона были соединены сигмоидной связью через гиперболический тангенс. Были рассмотрены три механизма связи: однонаправленная связь, двунаправленная симметричная связь (как возбуждающая, так и тормозная) и двунаправленная асимметричная связь, когда один нейрон возбуждает другой, а другой подавляет первый. Используя сечение Пуанкаре линией $u = 0$ в обеих подсистемах (нейронах), диаграммы динамических режимов были построены для обоих осцилляторов во всех рассмотренных случаях в одной и той же области параметров и с одним и тем же шагом, используя ряды той же длины, что и ранее для одного осциллятора. Параметры a, b, k менялись синхронно для упрощения исследования. Этот подход основан в том числе на предположении, что в реальной сети параметр связи определяется в основном характеристиками межклеточной среды, а она у связанных клеток общая и несущественно меняется в пространстве в рамках одной и той же структуры мозга.

На рисунках (рис. 7.2, рис. 7.3, рис. 7.4) показаны карты режимов, построенные для двух различных значений параметра связи: для $k = 0.1$ сверху и

для $k = 1.0$ снизу. Тёмно-синяя область соответствует репеллеру (в системе нет аттрактора), синяя область соответствует притягивающей неподвижной точке, голубая область соответствует колебаниям первого порядка (цикл периода 1). Следует обратить внимание, что здесь и далее как режим периода 1 рассматриваются все типы колебаний, для которых существует только один положительный максимум за период, поскольку максимумы, лежащие в отрицательном подпространстве ($u < 0$), не имеют физиологического смысла и рассматриваются как подпороговые колебания, а не как нормальные нейронные спайки. Зелёные области соответствуют режимам периода 2, т. е. двум максимумам на периоде, включая бёрсты, состоящие из двух спайков, или колебания со спайками двух разных амплитуд. Другие цвета указывают на режимы с более сложной динамикой. Идентификация режима была выполнена с использованием сечения Пуанкаре по значению $u = 0$ для двух нейронов (подсистем) отдельно, поэтому режим 1 в одном нейроне может соответствовать режиму 2 в другом. В рамках данного исследования особо интересны были области в пространстве параметров, в которых сложные нелинейные колебания (спайки и бёрсты) большой амплитуды возникают из неподвижной точки или в дополнение к ней.

При изучении однонаправленно связанных нейронов, см. рис. 7.2, нет прямого перехода от области неподвижной точки к областям сложных колебаний (периода 2 или выше). Все сложные режимы расположены близко к режиму репеллера, т. е., как и в большинстве известных классических систем, они возникают из-за того, что простые колебательные режимы теряют свою устойчивость.

Анализ графиков показывает, что для симметричной возбуждающей связи (рис. 7.3 а, с) новые сложные режимы появляются вблизи границы между простым предельным циклом и областью без аттрактора, хотя для симметричной тормозной связи (хорошо видимой только на рис. 7.3 b, d для большей силы связи) сложные режимы возникают между областью простого цикла и областью неподвижной точки.

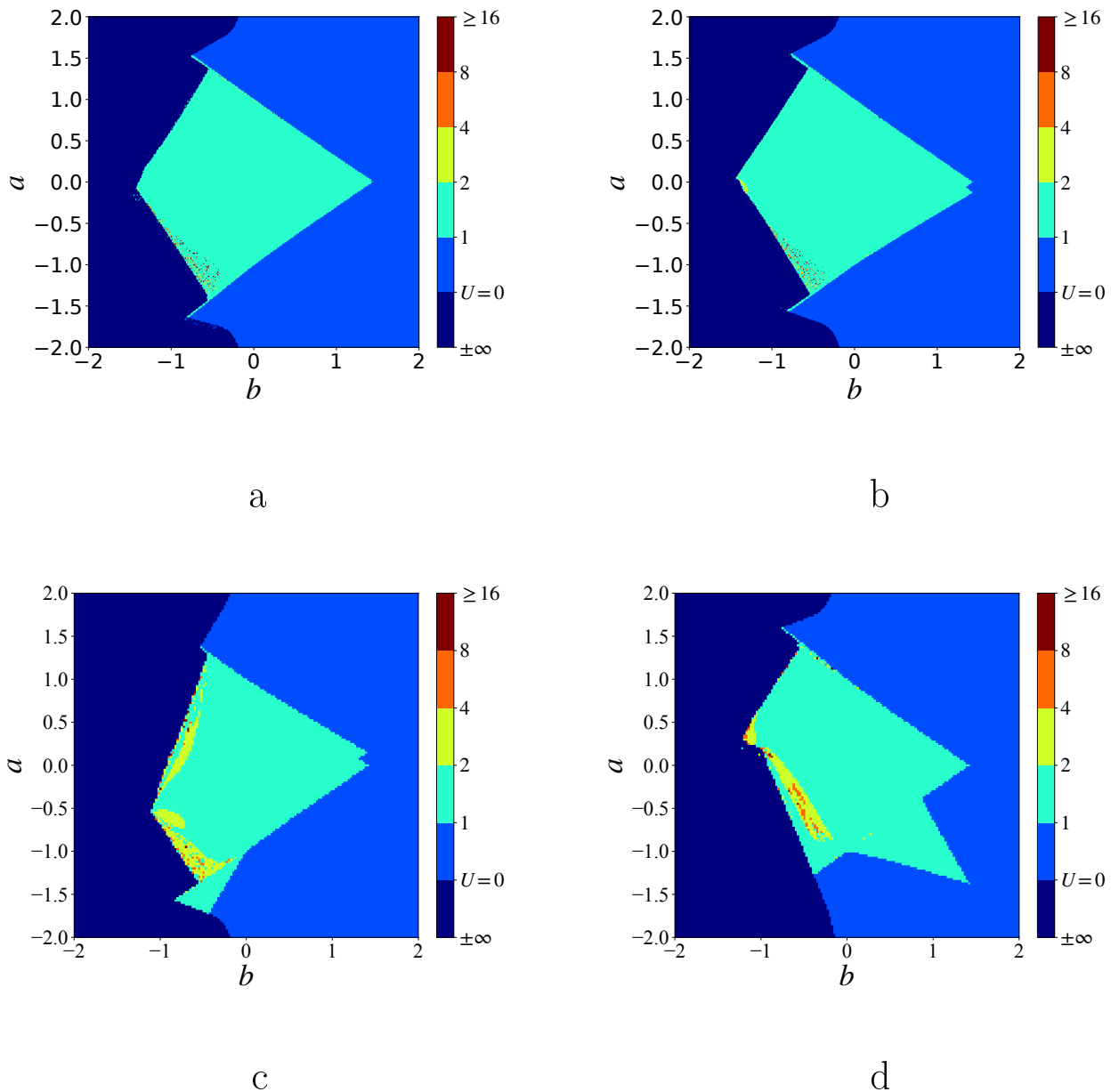


Рис. 7.2. Карта динамических режимов для математической модели нейрона ФитцХью–Нагумо на плоскости параметров (a, b) при однонаправленной связи. Параметры $\varepsilon = 0.1$ и $c = 1/3$. Тёмно-синий соответствует репеллеру (в системе нет аттрактора), синий соответствует притягивающей неподвижной точке, голубой соответствует колебаниям первого порядка (характерный период колебаний 1), зелёный, жёлтый, оранжевый и красный соответствуют сложным регулярным колебательным режимам с разным периодом (от 2 до 8), бордовый соответствует либо периодическим колебаниям большего периода, либо хаотическим колебаниям. а — однонаправленная возбуждающая связь $k = 0.1$; б — однонаправленная тормозная связь $k = 0.1$; в — однонаправленная возбуждающая связь $k = 1.0$; г — однонаправленная тормозная связь $k = 1.0$;

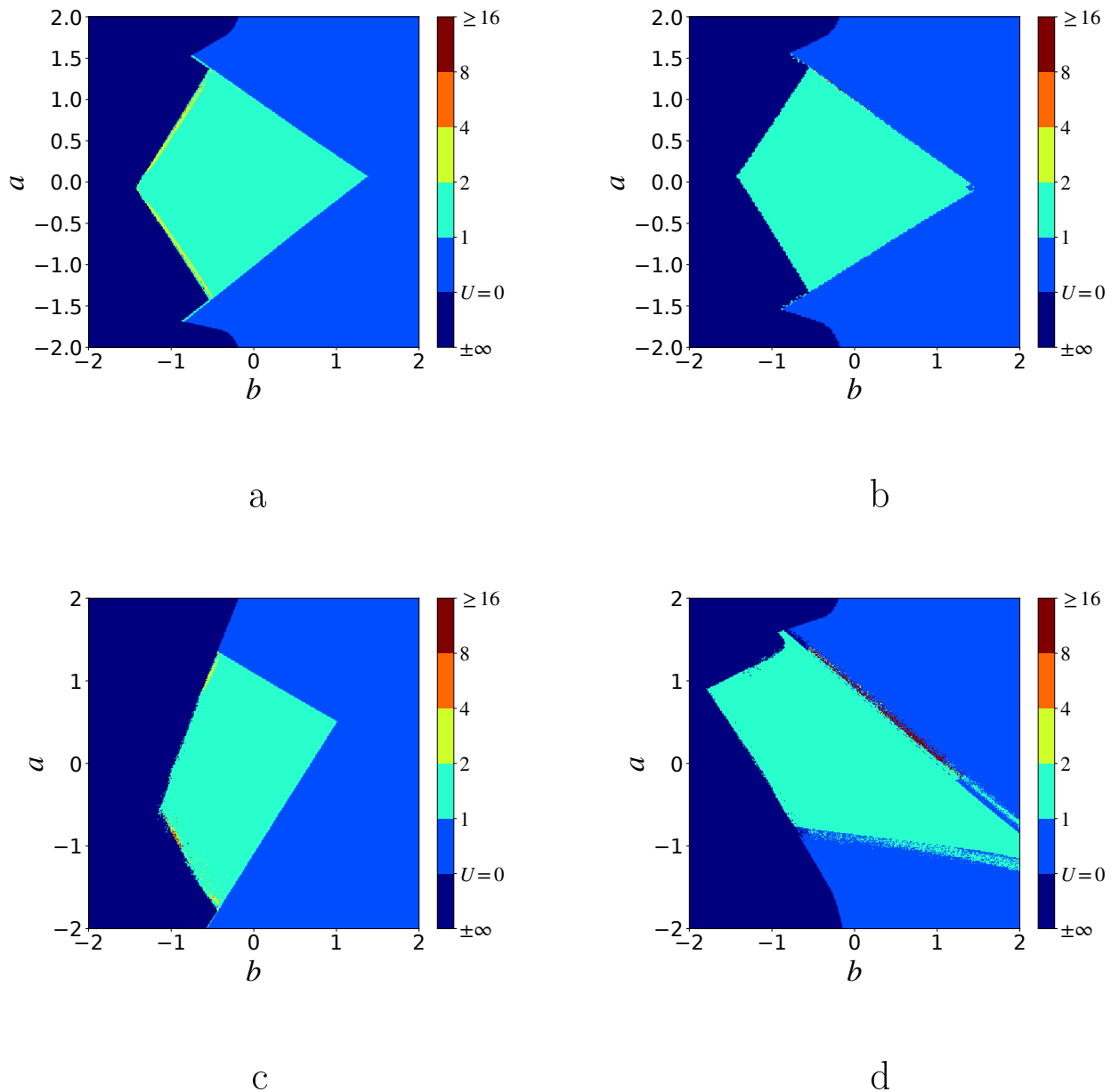


Рис. 7.3. Карта динамических режимов для математической модели нейрона ФитцХью–Нагумо на плоскости параметров (a, b) при двунаправленной симметричной связи. Параметры $\varepsilon = 0.1$ и $c = 1/3$. Тёмно-синий соответствует репеллеру (в системе нет аттрактора), синий соответствует притягивающей неподвижной точке, голубой соответствует колебаниям первого порядка (характерный период колебаний 1), зелёный, жёлтый, оранжевый и красный соответствуют сложным регулярным колебательным режимам с разным периодом (от 2 до 8), бордовый соответствует либо периодическим колебаниям большего периода, либо хаотическим колебаниям. а — симметричная возбуждающая связь $k = 0.1$; б — симметричная тормозная связь $k = 0.1$; в — симметричная возбуждающая связь $k = 1.0$; г — симметричная тормозная связь $k = 1.0$; .

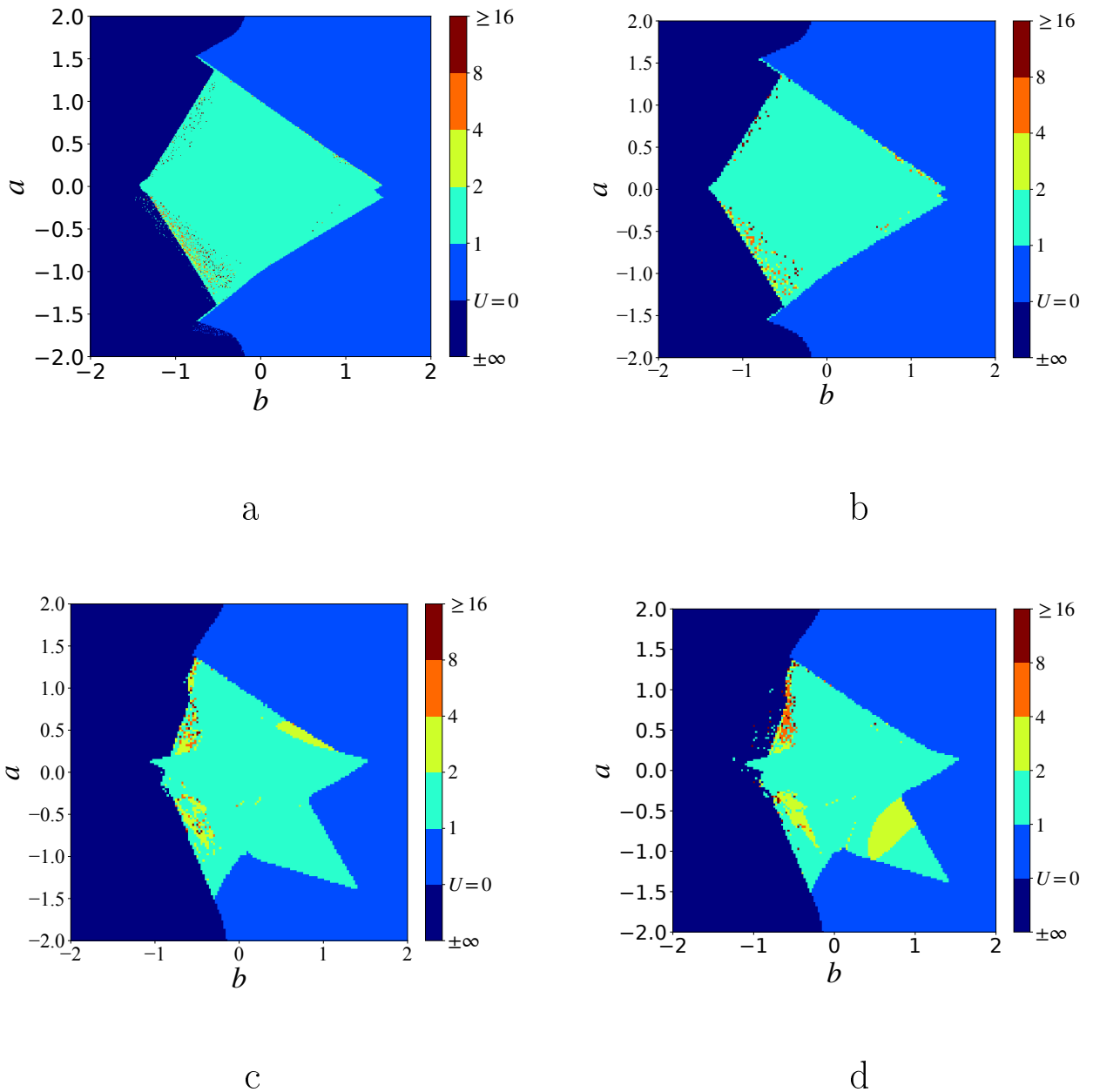


Рис. 7.4. Карта динамических режимов для математической модели нейрона ФитцХью–Нагумо на плоскости параметров (a, b) при двунаправленной асимметричной связи. Параметры $\varepsilon = 0.1$ и $c = 1/3$. Тёмно-синий соответствует репеллеру (в системе нет аттрактора), синий соответствует притягивающей неподвижной точке, голубой соответствует колебаниям первого порядка (характерный период колебаний 1), зелёный, жёлтый, оранжевый и красный соответствуют сложным регулярным колебательным режимам с разным периодом (от 2 до 8), бордовый соответствует либо периодическим колебаниям большего периода, либо хаотическим колебаниям. а — асимметричная связь $k = \pm 0.1$ (нейрон, на который оказывается возбуждающее воздействие); б — асимметричная связь $k = \pm 0.1$ (нейрон, на который оказывается тормозное воздействие) в — асимметричная связь $k = \pm 1.0$ (нейрон, на который оказывается возбуждающее воздействие); д — асимметричная связь $k = \pm 1.0$ (нейрон, на который оказывается тормозное воздействие).

Асимметричное взаимодействие обеспечивает более богатый набор режимов и большую их площадь на картах режимов, чем оба типа однонаправленного или симметричного взаимодействия, см. рис. 7.5. Можно выделить две интересные зоны: область 1 (зелёная область, разделяющая синюю и голубую области на рис. 7.5 а) и область 2 (зелёная область на рис. 7.5 с).

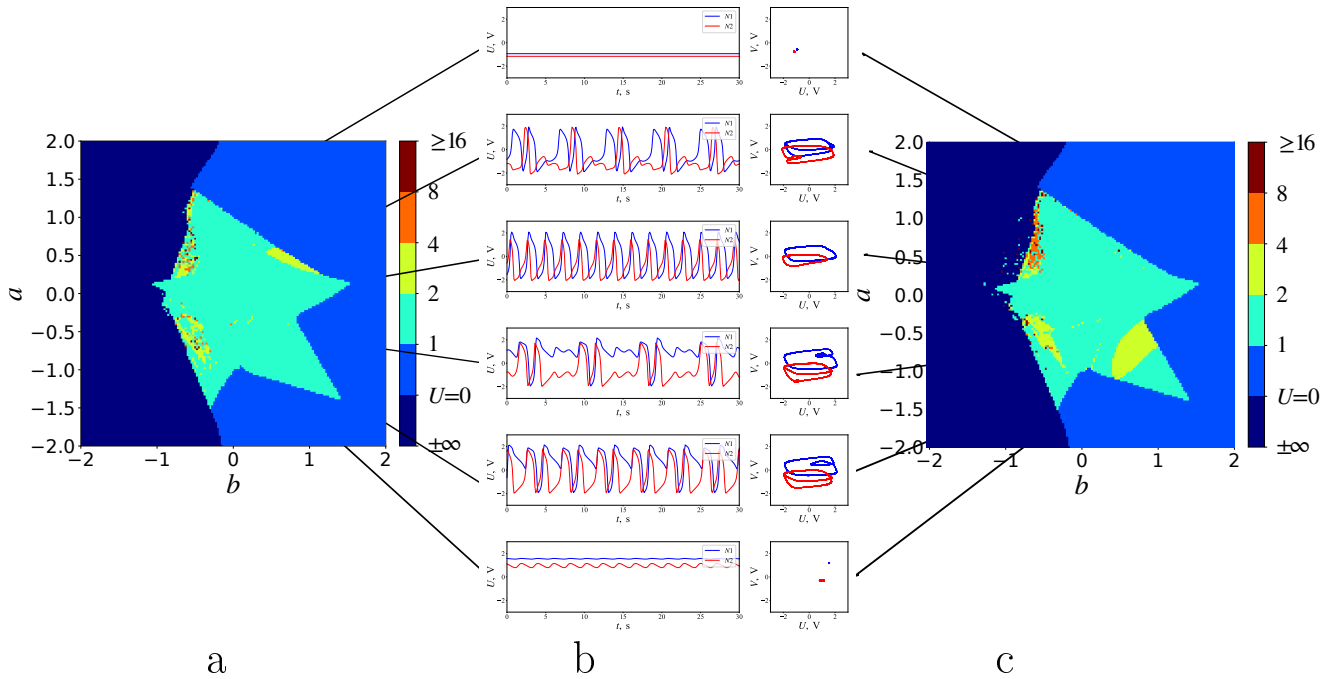


Рис. 7.5. Карты динамических режимов для двух двунаправленно асимметрично связанных математических нейронов на плоскости параметров (a, b) : а — асимметричная связь (нейрон N1, на который оказывается возбуждающее воздействие); с — асимметричная связь (нейрон N2, на который оказывается тормозное воздействие); б — временные ряды в типичных режимах (сверху вниз): первый $a = 0,292, b = 1,126$, второй $a = 0,292, b = 1,021$, третий $a = 0,292, b = 1,011$, четвёртый $a = -0,329, b = 0,843$, пятый $a = -0,329, b = 0,833$, шестой $a = -1,086, b = 0,389$. Параметры $\varepsilon = 0.1, c = 1/3, k = 1.0$. На подзаголовках (а, с) цвета следующие: тёмно-синий соответствует репеллеру (в системе нет аттрактора), синий соответствует притягивающей неподвижной точке, голубой соответствует колебаниям первого порядка (характерный период колебаний 1), зелёный, жёлтый, оранжевый и красный соответствуют сложным регулярным колебательным режимам с разным периодом (от 2 до 8), бордовый соответствует либо периодическим колебаниям большего периода, либо хаотическим колебаниям.

7.2.2. Электронное моделирование

Принципиальная схема сконструированного полного электронного генератора ФитцХью–Нагумо показана на рис. 7.6. Схема содержит два аналоговых умножителя U1 и U2 и два сдвоенных операционных усилителя U3 и U4. Элементы U4B и U3A являются интеграторами, элемент U4A является инвертором, элемент U3B является повторителем. R_a и R_b — это потенциометры, которые позволяют изменять значение параметров a и b . Эта схема была сконструирована как развитие ранее построенного в рамках работы [13] электронного генератора. Существует другая [19], более ранняя электронная реализация системы ФитцХью–Нагумо, в которой для аппроксимации кубической нелинейности использованы каскады диодов.

В отличие от математической модели, см. уравнение (7.2), параметры радиотехнической схемы имеют размерность. Так, параметры времени имеют размерные значения $E = R11C1$ и $t' = R7C2$. Параметр ε из уравнения (7.2) вычисляется как $\varepsilon = E/t'$. Параметры $c = (R3 + R4)/R3$ и $b = R6/(R5 + R_b \cdot \frac{B}{100\%})$ (B — процент используемого потенциометра R_b) являются коэффициентами масштабирования для U и V соответственно. Коэффициент связи k рассчитывается как $k = R13/R14$.

Параметр a задаётся напряжением на клемме «+» усилителя U3B. Общее падение напряжения на последовательно подключенном резисторе $R10 = 5$ кОм и потенциометре $R_a = 1$ кОм равно $U_a = 15$ В, т. е. падение напряжения на всём потенциометре составляет 2.5 В. В частности, если потенциометр установлен на $A = 0\%$, напряжение 2.5 В устанавливается на «+» вход U3B, а если потенциометр установлен на $A = 100\%$, это напряжение равно нулю. Итак, параметр a может быть рассчитан с использованием A , измеренного в процентах использования потенциометра следующим образом: $a = 2.5 \cdot (1 - \frac{A}{100\%})$. Он задаётся в вольтах, как фактически и переменные u и v в схеме (пусть их размерные значения обозначаются как U и V).

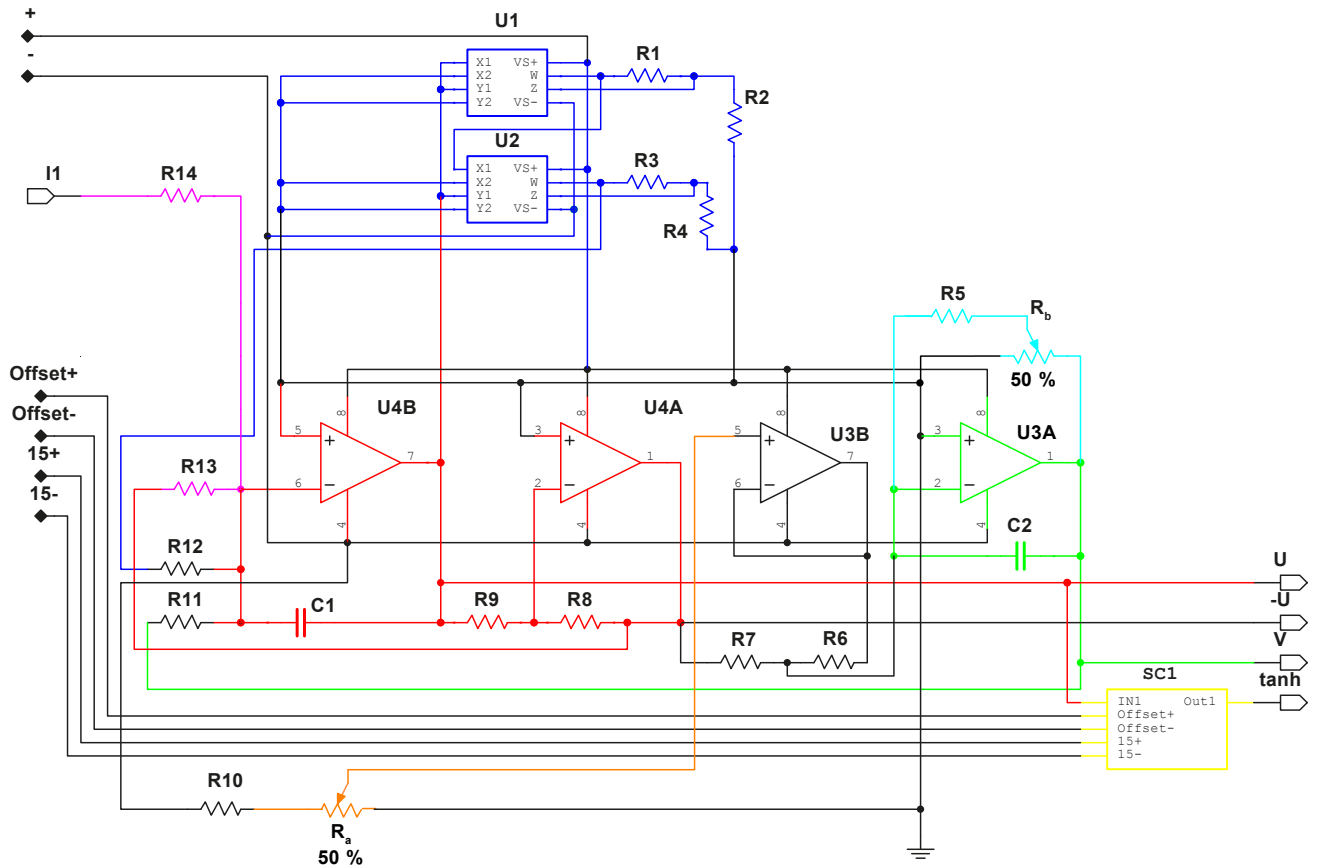


Рис. 7.6. Принципиальная схема отдельного полного нейрона ФитцХью–Нагумо. Красный цвет: u , синий цвет: cu^3 , зелёный цвет: $-v$, голубой цвет: b , оранжевый цвет: a , розовый цвет: k . $R1 = R3 = 1$ кОм, $R2 = 9$ кОм, $R4 = 2,333$ кОм, $R_a = 1$ кОм, $R_{10} = 5$ кОм, $R_b = 4,7$ кОм, $R5 = 51$ кОм, $R6 = R7 = R8 = R9 = R11 = R12 = R13 = 100$ кОм, $R14$ зависит от силы связи k , $C1 = 1$ нФ, $C2 = 0,01$ мкФ, $U1, U2$ — аналоговые умножители типа AD633, а $U3, U4$ — операционные усилители типа AD822.

Кубическое преобразование обеспечивается умножителями $U1$ и $U2$. Интеграторы $U4B$ и $U3A$ позволяют получить U и V соответственно. Инвертор $U4A$ позволяет получить $-U$. Повторитель $U3B$ используется для подключения к цепи потенциометра $R10$. Вход $I1$ принимает сигнал от другого нейрона.

Принципиальная схема сигмоидной функции активации показана на рис. 7.7. Схема была взята из работы [20] с незначительными изменениями. Схема содержит сдвоенный операционный усилитель $U1$ и два биполярных транзистора $Q1$ и $Q2$. Инвертирующий усилитель $U1A$ имеет коэффициент усиления 0.05. Дифференциальный усилитель $U1B$ имеет коэффициент усиления 0.5. Различие между возбуждающей и тормозящей связями было реализовано с помощью

переключателя, который менял местами ножки микросхемы 5 и 6 усилителя U1B.

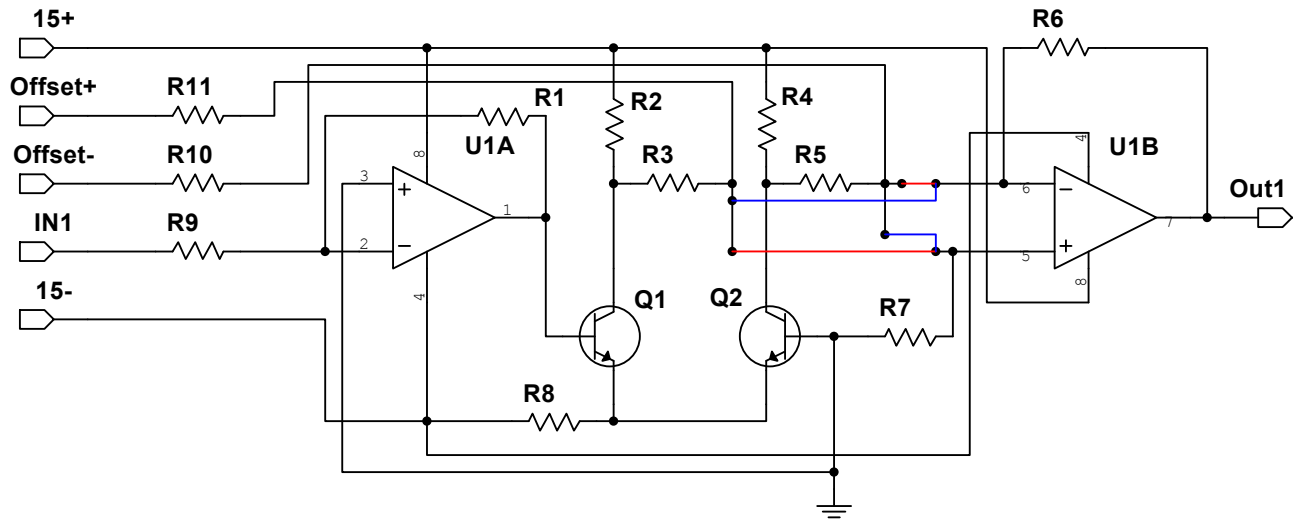


Рис. 7.7. Принципиальная схема сигмоидной функции активации в виде смещённого и отмасштабированного гиперболического тангенса. $R1 = 0.51$ кОм, $R2 = R4 = 1$ кОм, $R3 = R5 = R9 = R10 = R11 = 10$ кОм, $R6 = R7 = 5.1$ кОм, $R8 = 2$ кОм; Q1, Q2 — биполярные транзисторы 2N1711, U1 — операционный усилитель типа NE5532AI. Красный цвет соответствует возбуждающей связи, синий цвет соответствует тормозной связи.

Возбуждающая связь была организована как $k \cdot h(u)$, $k > 0$. При положительных значениях u , если импульс генерировался в ведущем нейроне, потенциал на ведомом нейроне увеличивался до значения, равного k , начиная с 0, поскольку функция связи без учёта коэффициента связи лежит в диапазоне $0 \leq h(u) \leq 1$. Это может привести к генерации импульса (потенциала действия) на ведомом нейроне, если сумма его собственного потенциала и потенциала возбуждения больше 0. В таком случае импульс может распространиться дальше по сети. Если $u < 0$ для $k > 0$, то никаких существенных изменений в динамике управляемого генератора не происходит, поскольку возбуждение нулевое или близкое к нулю для $u \approx 0$. Если $u \approx 0$, то в управляемом нейроне могут появиться некоторые подпороговые колебания, но они не имеют какого-либо существенного биологического значения и не могут распространяться дальше.

Тормозная связь была организована таким же образом, как и возбуждаю-

щая, но с $k < 0$. Импульс от ведущего нейрона поступает к ведомому и подавляет его активность. Если управляемый нейрон генерировал, он может затухнуть, поскольку его суммарный потенциал становится меньше 0, а его импульсы больше не распространяются по сети. Если управляемый нейрон не генерировал, тормозящий импульс приводит к дополнительному чрезмерному торможению, которое со временем будет компенсировано само по себе, поскольку клетка стремится поддерживать постоянный потенциал состояния покоя около -70 мВ. Обычно одни и те же нейроны получают как возбуждающие, так и тормозные сигналы, и результирующая активность зависит от их количества и синхронности.

В математической модели управляющий сигнал был введён в функцию активации (7.3) с $k = \pm 1$, обеспечивая возбуждающую и тормозную связи соответственно. В схеме тормозная и возбуждающая связи были организованы переключателем. Чтобы проверить электрический синапс (рис. 7.7) на корректность работы, в качестве управляющего был введён гармонический сигнал амплитудой 2 В. Полученная нелинейная функция была сопоставлена с математической моделью, см. рис. 7.8). Можно видеть, что результаты для электронной схемы в основном соответствуют результатам математического моделирования, но схема имеет сдвиг в аргументе сигмоиды, обеспечивая частично различную нелинейность для положительного и отрицательного $\frac{dU}{dt}$ — две ветви хорошо видны как для возбуждающей, так и для подавляющей связи.

7.2.3. Два электронных полных нейрона ФитцХью–Нагумо, связанных электронным синапсом

На рис. 7.9 показана физическая реализация двух электронных нейронов, связанных через электронные синапсы. Два электронных нейрона были соединены асимметричными сигмоидными электронными синапсами для обнаружения режимов, найденных в математической модели. Все режимы, показанные на рис. 7.5 b, также были успешно обнаружены в схеме. В дополнение к этим

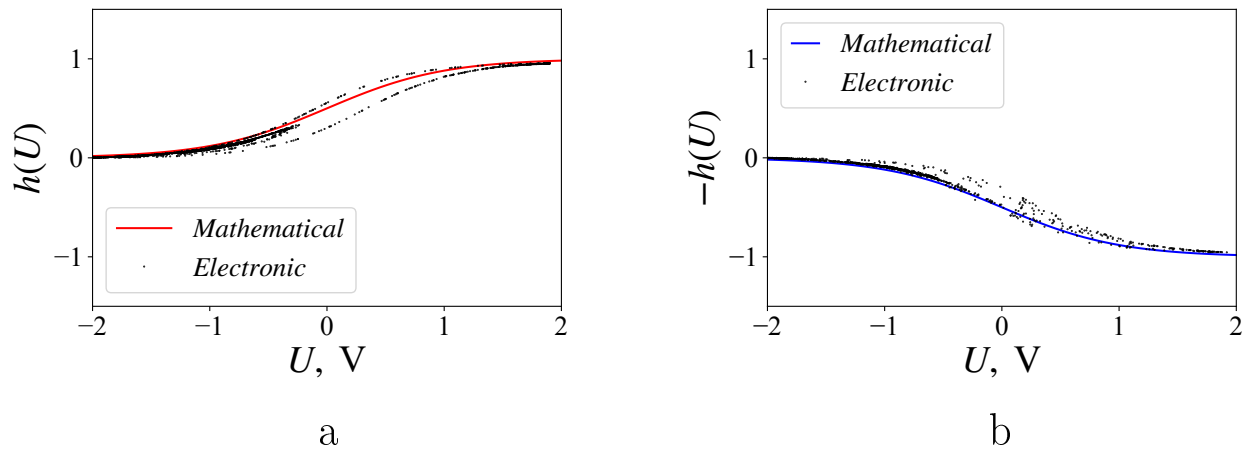


Рис. 7.8. Экспериментально измеренная нелинейная функция (применялось гармоническое воздействие амплитудой 2 В и измерялся отклик): а — для возбуждающего синапса $h(U)$; б — для тормозного синапса $-h(U)$. Ось X: пресинаптический сигнал; ось Y: постсинаптический сигнал.

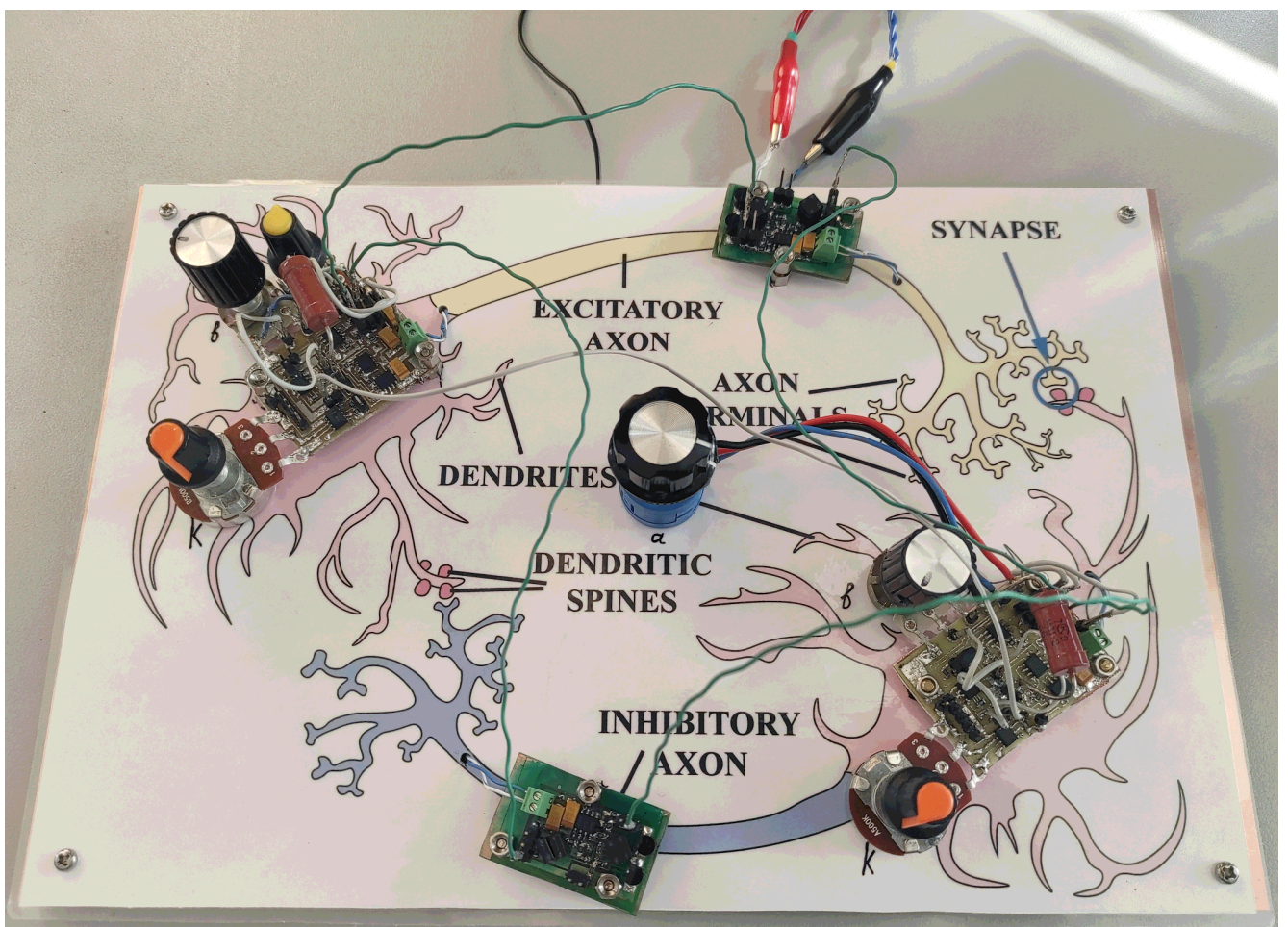


Рис. 7.9. Фотография физической реализации построенной электронной схемы.

режимам были обнаружены некоторые специфические длительные переходные процессы, подобные изображённым на рис. 7.10. Этот режим был найден для $a = 0.487$, $b = 0.88$ (вблизи границы области 1). Сначала колебания в основном отсутствовали, потом они начали линейно нарастать, затем превратились в нерегулярные бёрсты высокой амплитуды. Аналогичные колебания можно найти для математической модели на рис. 7.5 b, второй временной ряд сверху. При дальнейшем изменении параметра эти бёрсты превращаются в простые нелинейные колебания, см. рис. 7.5 b третий временной ряд сверху. Возникновение таких режимов обусловлено нестационарностью схемы, когда её фактические параметры изменяются со временем из-за температуры и других физических условий. Вместе с неидентичностью нейронов и синапсов и неидеальностью их функций, как это было показано на рис. 7.8, это предоставляет некоторые дополнительные возможности для реализации сложного поведения, соответствующего тому, что известно из биологического эксперимента [229].

7.3. Разработка электронной модели полного синапса с запаздыванием и кольцевого генератора с перестраиваемой частотой

7.3.1. Принципиальная схема полного синапса с запаздыванием

Цель данного раздела — усовершенствовать модель (7.2) путём добавления запаздывания в связь:

$$\begin{aligned} \varepsilon \dot{u}_i(t) &= u_i(t) - c_i u_i^3(t) - v_i(t) + \sum_{j \neq i} k_{ij} \frac{1 + \tanh(u_j(t - \tau))}{2}, \\ \dot{v}_i(t) &= u_i(t) + a_i - b_i v_i(t), \end{aligned} \quad (7.4)$$

где τ — время запаздывания. Запаздывание естественным образом возникает в синапсе при передаче сигнала между аксоном и дендритом в результате конечности скорости ионного транспорта и может иметь значительное влияние на

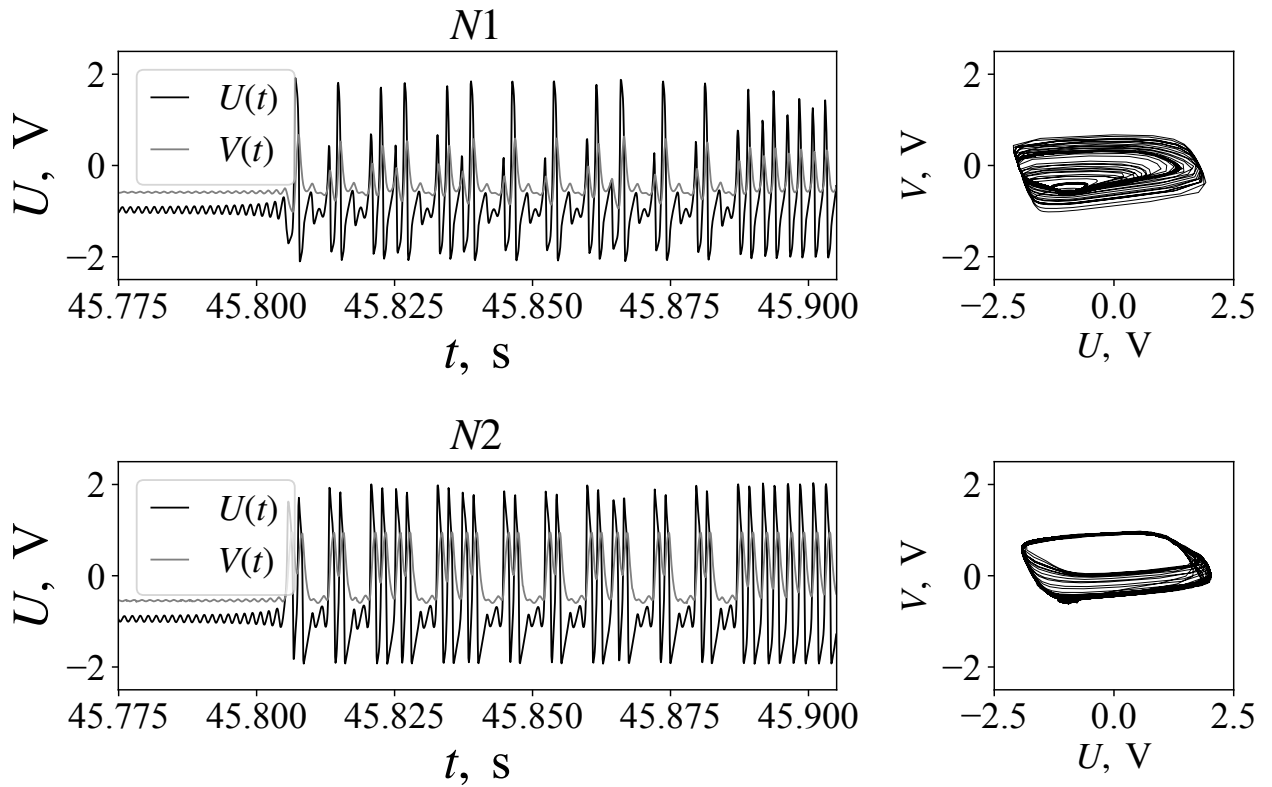


Рис. 7.10. Временные ряды с переходными процессами, полученные с электронной реализации.

динамику сети [230].

На рис. 7.11 представлена принципиальная схема одного полного нейрона ФитцХью–Нагумо с полным синапсом. В отличие от предыдущей схемы (рис. 7.7) данная схема химического синапса состоит из двух частей: контура, реализующего сигмоидную функцию (радиотехническая реализация гиперболического тангенса), и контура, моделирующего аналоговую задержку. Первый контур содержит сдвоенный операционный усилитель U5 и два биполярных транзистора Q1 и Q2. Инвертирующий усилитель U5A имеет коэффициент усиления 0.05, дифференциальный усилитель U5B имеет коэффициент усиления 0.5. Разница между возбуждающими и тормозными связями реализована переключателями S1 и S2. Контур, моделирующий аналоговую задержку, будет подробно рассмотрен ниже.

На рис. 7.12 хорошо видно, что между сигналом на входе нейрона и на

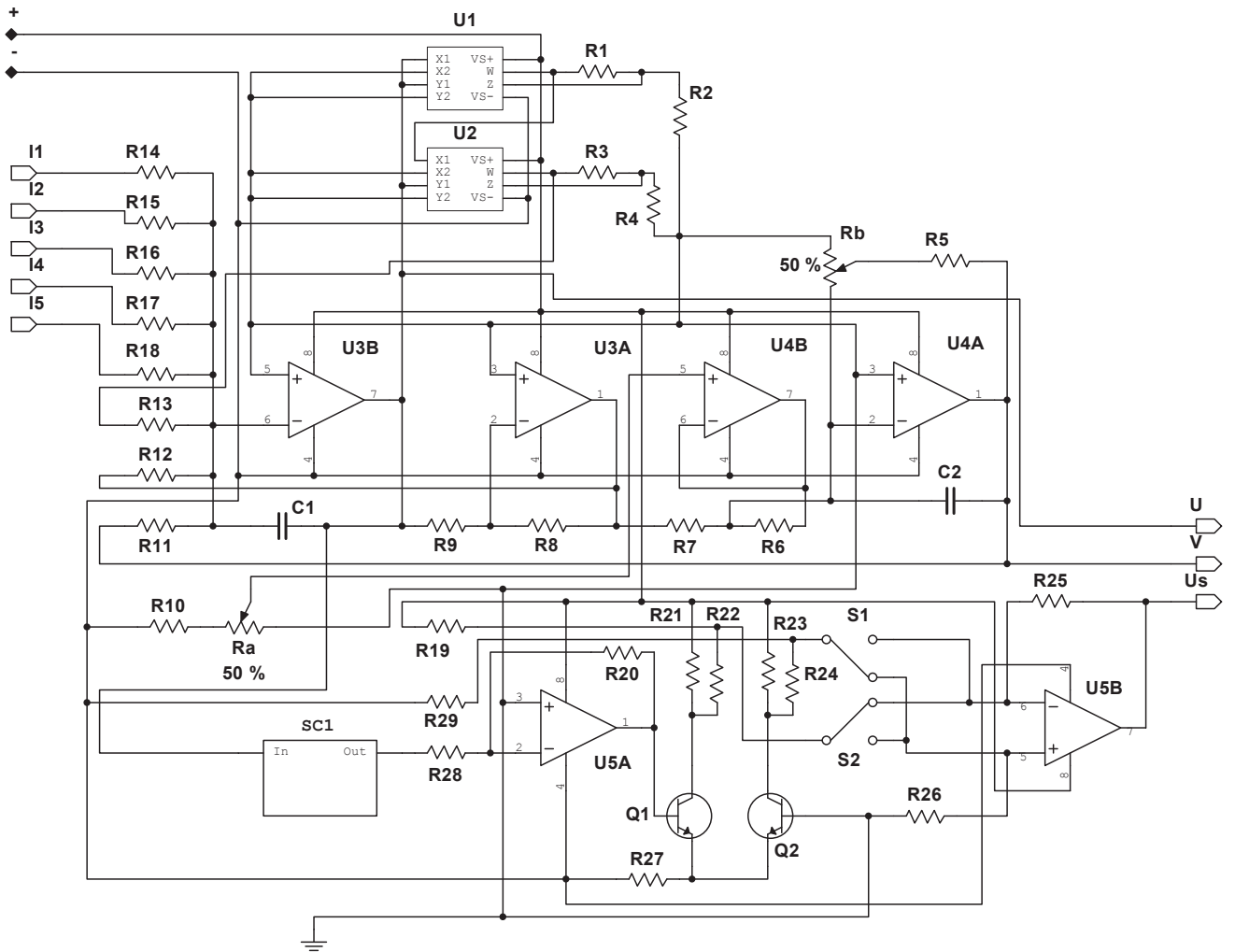


Рис. 7.11. Принципиальная схема полного нейрона Фитцхью-Нагумо с синапсом. Резисторы $R_1 = R_3 = 1$ кОм, $R_2 = 9$ кОм, $R_4 = 2.333$ кОм, $R_5 = 51$ кОм, переменный резистор $R_b = 4.7$ МОм, $R_6 = R_7 = R_8 = R_9 = R_{11} = R_{12} = R_{13} = 100$ кОм, $R_{10} = 5$ кОм, переменный резистор $R_a = 1$ кОм, сопротивление резисторов $R_{14} - R_{18}$ зависит от силы связи k , $C_1 = 1$ нФ, $C_2 = 0.01$ мкФ, U_1, U_2 — аналоговые умножители типа AD633, U_3, U_4 — операционные усилители типа AD822. $R_{19} = R_{29} = 300$ кОм, $R_{20} = 0.51$ кОм, $R_{21} = R_{23} = 1$ кОм, $R_{22} = R_{24} = R_{28} = 10$ кОм, $R_{25} = R_{26} = 5.1$ кОм, $R_{27} = 2$ кОм, Q_1, Q_2 — биполярные транзисторы типа 2N1711, U_5 — операционный усилитель типа NE5532AI. S_1 и S_2 — однополюсные двухпозиционные ключи. Они необходимы для того, чтобы иметь возможность выбирать возбуждающую или тормозящую связь. SC_1 — контур, моделирующий аналоговую задержку.

выходе синапса наблюдается временное запаздывание. Это происходит потому, что схема нейрона содержит инерционные элементы (конденсаторы). Стоит заметить, что это запаздывание по времени, обусловленное инерционностью схе-

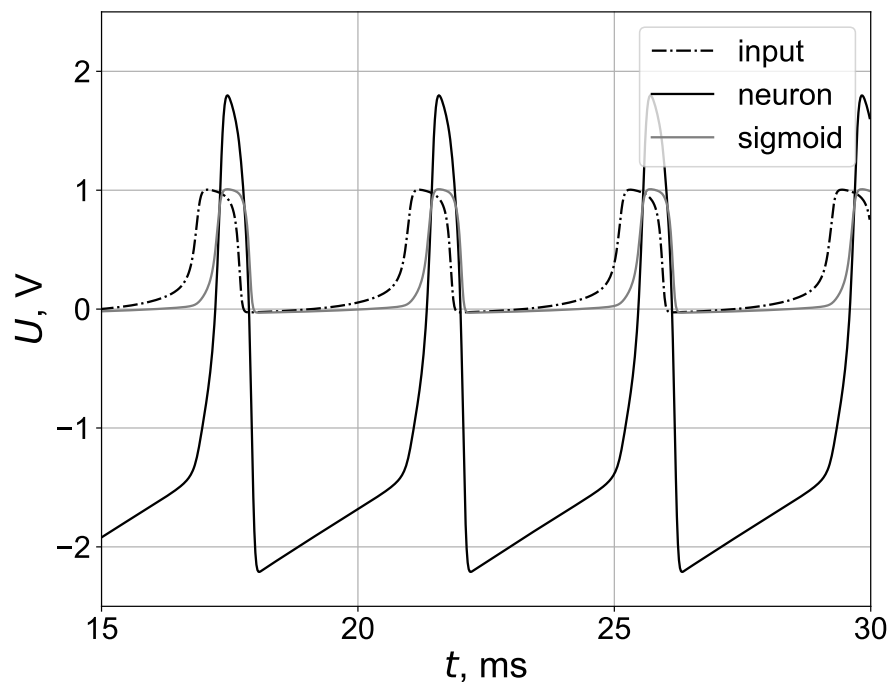


Рис. 7.12. Временные реализации сигнала на входе схемы, реализующей нейрон (штрих-пунктирная чёрная линия), сигнала на выходе этого контура (сплошная чёрная линия) и сигнала на выходе контура, реализующего сигмоидную функцию (сплошная серая линия).

мы, зависит от параметров модели, включая силу связи. Измеренный сдвиг по времени при прохождении сигнала через схему нейрона при параметрах, использованных во всех описанных в данной главе экспериментах, составлял $\Delta t_{neuron} \approx 60$ мкс.

Даёт ли схема сигмоидной функции какой-то сдвиг по времени визуально по рис. 7.12 сложно определить, в первую очередь потому, что форма сигнала сильно искажается. Чтобы понять, имеет ли место на рассматриваемых частотах инерционность в связях, с генератора гармонических сигналов на схему сигмоидной функции подавалось воздействие и измерялся отклик, а затем сравнивались фаза исходного воздействия и фаза частотной компоненты отклика на той же частоте. Эксперимент показал, что эти фазы идентичны вплоть до четвёртого знака. Это означает, что сама по себе нелинейная схема, реализующая гиперболический тангенс, не вносит никакой инерционности. Далее аналогичные измерения были проделаны уже при подаче на схему, реализующую

гиперболический тангенс, не синусоиды, а сигнала от нейрона. Этот эксперимент показал, что фаза на основной частоте генерации немного меняется, что соответствует временному сдвигу в $\Delta t_{\text{sigmoid}} = 14$ мкс — эта оценка была сделана по измерению максимумов в исходном и прошедшем через схему гиперболического тангенса сигналах. Этот сдвиг, вероятно, обусловлен нелинейностью элемента и, как следствие, изменением соотношения между гармониками (перераспределением мощности), когда более высокие гармоники усиливаются за счёт более низких (происходит перекачка мощности). При этом фаза на высоких гармониках меняется под воздействием фазы слагаемых, происходящих из низкочастотных компонент при их умножении. Таким образом, можно считать, что вся или почти вся инерционность, присущая контуру, происходит из схемы самого нейрона.

В данной работе для моделирования аналоговой задержки сравнивались четыре варианта, представленные на рис. 7.13.

Первый вариант (рис. 7.13 а) использовался как эталонный, это стандартный компонент DELAY из радиотехнического симулятора National Instruments Multisim, который моделирует идеальную задержку (рис. 7.13 а). Этот компонент хранит все входные данные, охватывающие период времени, соответствующий времени задержки τ . Затем он выводит данные в соответствии с правилом FIFO: первый вошёл — первый вышел. Для вычисления значений, которые находятся между временными точками, используется линейная интерполяция. Входное и выходное напряжение привязаны к земле.

Второй вариант (рис. 7.13 б) представляет собой фазовый фильтр первого порядка, иногда называемый всепропускающим фильтром от английского all-pass filter. Этот фильтр пропускает все частоты сигнала с равным усилением, но добавляет линейный сдвиг фазы к каждой частотной составляющей, тем самым способствуя постоянной временной задержке [231]. Вместо одного из постоянных резисторов мы поставили переменный резистор, чтобы можно было динамически менять значение запаздывания. Такой метод реализации линии

задержки в системе был предложен в [232]. Он выгодно отличается от обычных методов реализации искусственных линий запаздывания, состоящих из LC-звеньев, как например в [233].

Третий вариант (см. рис. 7.13 с) реализован с помощью фильтра Бесселя. Фильтры Бесселя предназначены для достижения максимальной полосы пропускания при сохранении постоянной групповой задержки. Как было первоначально введено [234], фильтр Бесселя представляет собой сеть с постоянной временной задержкой. Выбирая между фильтрами Баттерворта, Чебышева и

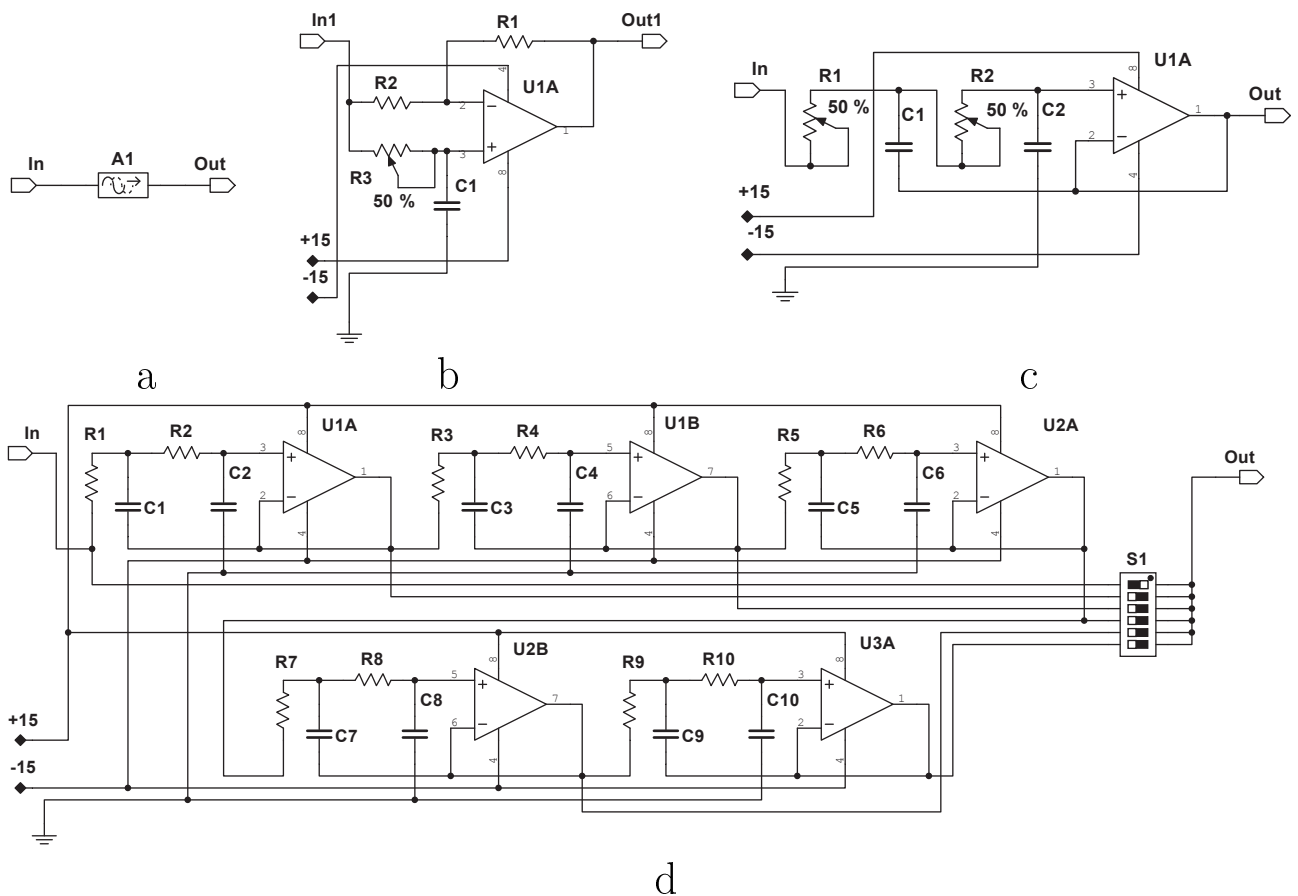


Рис. 7.13. Варианты реализации перестраиваемой аналоговой задержки (содержимое контура SC1 на рис. 7.11): а — идеальная программная задержка DELAY; б — фазовый фильтр с реостатом: $R1 = R2 = 5 \text{ кОм}$, $R3 = 50 \text{ кОм}$, $C1 = 0.01 \text{ мкФ}$, U1A — операционный усилитель типа LM358AD; с — фильтр Бесселя с реостатами: $R1 = R2 = 50 \text{ кОм}$, $C1 = 5.6 \text{ нФ}$, $C2 = 3.9 \text{ нФ}$, U1A — операционный усилитель типа LM358AD; д — последовательность из пяти фильтров Бесселя: $R1 - R10 = 50 \text{ кОм}$, $C1 = C3 = C5 = C7 = C9 = 5.6 \text{ нФ}$, $C2 = C4 = C6 = C8 = C10 = 3.9 \text{ нФ}$, S1 — шестипозиционный переключатель; U1, U2, U3 — операционные усилители типа LM358AD.

Бесселя, было решено остановиться на последнем, так как в [235] было показано, что первые два фильтра имеют внезапное увеличение временной задержки вблизи частоты среза.

Четвёртый вариант (рис. 7.13 d) представляет собой последовательность фильтров Бесселя, каждый из которых содержит постоянные элементы и настроен на задержку $\tau = 0.1$ мс. Такой вариант построения линии запаздывания описан в [236].

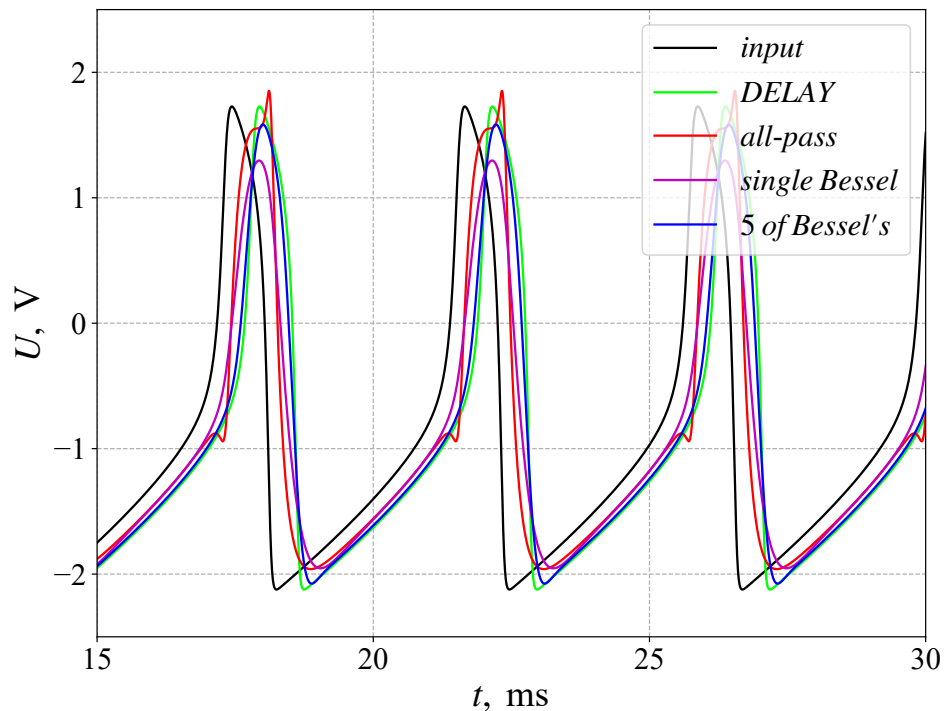


Рис. 7.14. Сравнение различных вариантов реализации задержки $\tau = 0.5$ мс. Чёрная линия — сигнал на входе контура, моделирующего задержку; зелёная линия — сигнал после прохождения идеальной программной задержки; красная линия — сигнал после прохождения фазового фильтра; розовая линия — сигнал после прохождения фильтра Бесселя; синяя линия — сигнал после прохождения последовательности пяти фильтров Бесселя, каждый из которых даёт задержку $\tau = 0.1$ мс.

Если сравнить временные реализации сигналов после прохождения всех четырёх вариантов реализации задержки (рис. 7.14), то можно видеть, что при прохождении фазового фильтра сигнал сильно искажается, а пять последовательных фильтров Бесселя, каждый дающий задержку в 0.1 мс, искажают сиг-

нал меньше, чем один фильтр Бесселя, настроенный на задержку 0.5 мс. Так как в перспективе перед нами будет стоять задача аппаратной реализации данной схемы, то в виду небольшого различия между временными рядами на выходе одного фильтра с перестраиваемым сопротивлением и пяти последовательных фильтров Бесселя, а также в виду существенного удешевления схемы при использовании одного фильтра Бесселя с реостатом, было решено остановиться на этом варианте. Все дальнейшие расчёты проведены для схемы синапса, содержащей один перестраиваемый фильтр Бесселя.

7.3.2. Имитационная схема кольцевого генератора с перестраиваемой частотой

Для достижения цели — получения кольцевого генератора нейроподобной активности с перестраиваемой частотой — была разработана структурная схема (рис. 7.15). Один элемент этой схемы («квадратик») содержит внутри себя схему нейрона с химическим синапсом.

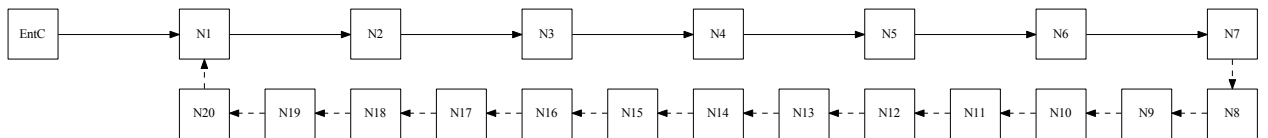


Рис. 7.15. Структурная схема кольцевого генератора нейроподобной активности с перестраиваемой частотой. EntC — внешний возбуждающий вход (от пирамидного нейрона энторинальной коры $a_{EntC} = 0.875$, $b_{EntC} = 0.08$, $k_{EntC} = 0.6$); N1–N20 — основные нейроны кольца (гиппокампальные нейроны: возбуждающие пирамидные нейроны или тормозные интернейроны ($a_{Hp} = 1.225$, $b_{Hp} = 0.08$, $k_{Hp} = 0.6$ при воздействии с пирамидного нейрона или $k_{Hp} = -0.6$ при воздействии с интернейрона).

В гиппокампе человека и животных существуют два типа нейронов: возбуждающие пирамидные нейроны и тормозные интернейроны. Интернейроны подразделяются на основе их колокализации с белками, например, парвальбуминовые или холецистокининовые, они иннервируют разные части пирамид-

ных нейронов [237]. Информацию гиппокамп получает из энторинальной коры. Основная информация идёт по перфорирующему тракту из второго слоя энторинальной коры в гранулярные клетки (маленькие возбуждающие нейроны) зубчатой фасции, а затем по мшистым волокнам информация передаётся на пирамиды и интернейроны поля СА3 гиппокампа, потом с пирамид поля СА3 уходит на пирамиды и интернейроны поля СА2 и СА1 (подробнее см. в [238]). Также существует прямой возбуждающий тракт из II слоя энторинальной коры в пирамиды и интернейроны областей СА3 и СА2 гиппокампа и из III слоя энторинальной коры в пирамиды и интернейроны СА1, но по этим трактам передаётся меньше информации, чем через зубчатую фасцию. Ещё стоит отметить, что связи между пирамидами поля СА1 гораздо слабее, чем между пирамидами слоёв СА2 и СА3. Интернейронов в гиппокампе всего 10%. Тем не менее, учёт тормозных интернейронов и в математических, и в радиотехнических моделях очень важен, так как показано, что при таких заболеваниях как шизофрения, болезнь Альцгеймера, эпилепсия височной доли общий объём гиппокампа уменьшается именно за счёт уменьшения интернейронов, а не пирамидных клеток.

Итак, в данной работе в очень упрощённом виде воспроизводится функционирование поля СА1 гиппокампа после получения возбуждающего сигнала из третьего слоя энторинальной коры и при увеличении количества связей внутри гиппокампа. Внешний вход (пирамидный нейрон энторинальной коры) находится в колебательном режиме с параметрами $a_{\text{EntC}} = 0.875$ и $b_{\text{EntC}} = 0.08$. Гиппокампальные нейроны находятся в подпороговом режиме с параметрами $a_{\text{Hp}} = 1.225$ и $b_{\text{Hp}} = 0.08$. Сила взаимодействия внутри гиппокампа и сила внешнего воздействия брались одинаковые $k_{\text{Hp}} = k_{\text{EntC}} = 0.6$.

Рассматривались два сценария: первый, когда генерирующее кольцо составлено только из возбуждающих нейронов — пирамид, и второй, когда внутри кольца в разных местах могут оказаться два интернейрона, в том числе два подряд. Предварительные эксперименты показали, что если все нейроны воз-

буждающие, то при максимальной задержке 0.5 мс необходимо минимум семь нейронов, чтобы в кольце начались колебания. Это минимальное число нейронов, которое рассматривалось. Поэтому на рис. 7.15 связи между нейронами N1–N7 изображены сплошными линиями, поскольку это основные нейроны, всегда присутствовавшие в сети, а остальные линии штриховыми — эти нейроны дополнительные и присутствовали не во всех экспериментах.

Используемые в данной работе параметры нейронов кольца соответствуют подпороговому неколебательному режиму для каждого отдельного нейрона. Когда нейроны замыкаются в кольцо, между ними возникает связь с задержкой по времени, соответствующей в реальном биологическом нейроне задержке в химическом синапсе, обусловленной конечными временами, необходимыми для ионного транспорта через синапс. Затем на один из нейронов кольца подаётся кратковременное воздействие с характерным периодом колебаний $T_{\text{EntC}} = 4.129$ мс, или частотой колебаний примерно $f_{\text{EntC}} = 242$ Гц, время внешнего воздействия $w = 5 T_{\text{EntC}}$. Такая частота внешнего воздействия соответствует минимально возможной частоте автоколебаний нейрона, в следующем разделе также будут рассмотрены частоты выше. После подачи внешнего воздействия каждый отдельный узел сети начинает генерировать периодические нелинейные колебания. Эти колебания являются результатом сетевой организации, их появление и частота определяются числом узлов в кольце, временем запаздывания в связи и собственными инерционными свойствами отдельных нейронов, как это было показано в математической модели [239].

На рис. 7.16 показана зависимость основной частоты f колебаний нейронов в цепи от количества элементов в кольце D и от времени запаздывания τ . Если колебания в кольце не запускаются, то такой вариант показан белым цветом. Цветные прямоугольники соответствуют разным значениям основной частоты колебаний в кольце в случае запуска колебаний. Для расчёта основной частоты по временным рядам оценивался период T_1 колебаний нейрона N1 и частота получалась как $1/T_1$. Остальные нейроны кольца генерируют аналогичную ак-

тивность, равномерно сдвинутую по фазе так, что суммарный сдвиг на всём кольце равен 2π . Стоит подчеркнуть, что по оси абсцисс отложена задержка τ , возникающая в отдельном контуре, моделирующем аналоговую линию задержки. Запаздывание, возникающее в схеме нейрона вследствие инерционности цепи при построении графика не учитывалось.

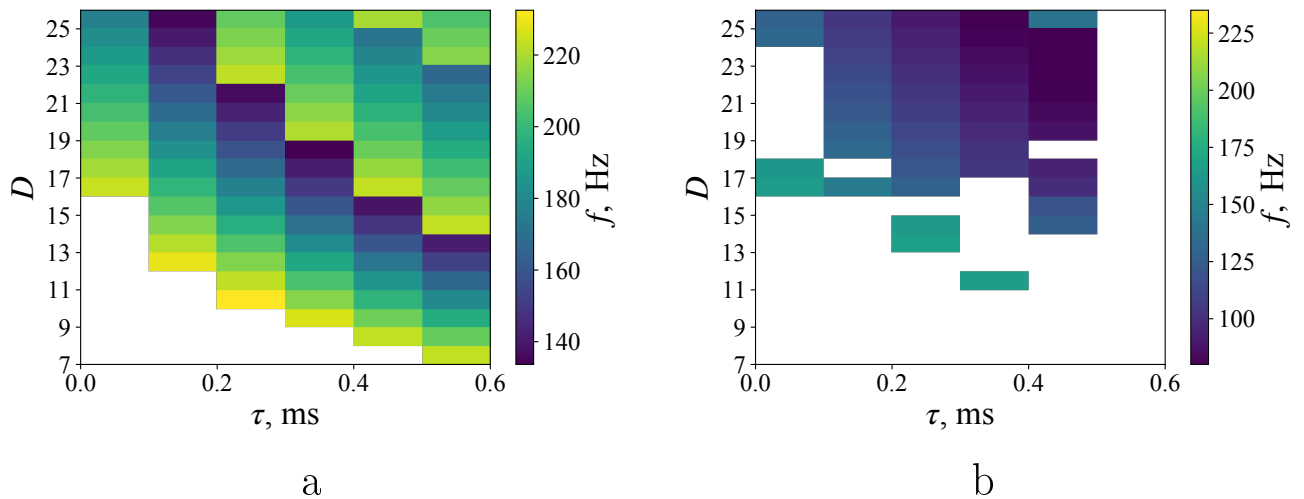


Рис. 7.16. Зависимость основной частоты колебаний в цепи от количества элементов в кольце D и от времени запаздывания τ . Частота внешнего воздействия $f_{\text{EntC}} = 242$ Гц. Цветом обозначена частота колебаний, возникающих в кольце. Белый цвет соответствует отсутствию колебаний. а — кольцо состоит только из возбуждающих пирамидных нейронов, б — в кольцо включены два тормозных интернейрона (N6 и N16).

На рис. 7.16 можно видеть, что даже при нулевой задержке τ , если количество узлов в кольце достаточно велико, возникают колебания. Причина этого кроется в инерционных свойствах отдельного нейрона — наличии сдвига по времени для сигнала, прошедшего через схему нейрона.

Рис. 7.16 а построен для случая, когда все нейроны в кольце возбуждающие. Видно, что чем больше запаздывание в связи, тем меньшее количество нейронов необходимо для того, чтобы во всём кольце начались колебания. При максимальном исследованном нами запаздывании $\tau = 0.5$ мс достаточно 7 пирамидных нейронов, чтобы сеть начала колебаться. Если зафиксировать время запаздывания τ и постепенно увеличивать количество нейронов в сети D или же, наоборот, зафиксировать количество нейронов в сети D и постепенно уве-

личивать время запаздывания τ , что менее физиологично. Можно видеть, что вначале возникают колебания на частоте около 230 Гц, и далее, по мере увеличения количества нейронов, частота падает вплоть до примерно 140 Гц. Потом при добавлении ещё одного нейрона происходит резкий скачок и основная частота колебаний вновь становится около 225 Гц, что соответствует удвоенной частоте для данного числа элементов: по сети движутся одновременно два импульса, находящиеся в противофазе на расстоянии в половину числа элементов друг от друга. Такой режим, вероятно, оказывается возможен и устойчив, поскольку время рефрактерности становится меньше половины периода и нейроны успевают «восстановиться» не за целый период, а за половину. Косвенным подтверждением такого объяснения служит то, что, например, при задержке $\tau = 0.5$ мс колебания на основной частоте начинаются при количестве нейронов $D = 7$, а колебания с удвоенной частотой — при $D = 14$. Далее по мере увеличения D частота вновь начинает падать. И, к примеру, для $\tau = 0.5$ мс при $D = 21$ частота достигает минимума $f = 174$ Гц, и затем при $D = 22$ частота резко возрастает до $f = 219$ Гц — генератор переходит в режим утроенной частоты. Таким образом, предпочтительным всегда оказывается режим с максимально возможным числом одновременно бегущих импульсов, а «вилка» между минимальной и максимальной частотами с увеличением числа одновременно сосуществующих импульсов уменьшается.

Рис. 7.16 б построен для случая, когда в кольцо добавлены два интернейрона (N6 и N16). Здесь уже нет плавных зависимостей f от τ и D . Во-первых, далеко не при каждой комбинации (τ, D) сеть начинала колебаться после окончания воздействия. Во-вторых, максимальную частоту колебаний 165 Гц удалось получить вообще при нулевой задержке. В-третьих, при максимально исследованном времени запаздывания $\tau = 0.5$ мс колебания не запустились ни при каком D . Тем не менее, сама по себе возможность генерации даже при наличии в кольце двух интернейронов (их количество в гиппокампе примерно в 10 раз меньше, чем пирамид) показывает принципиальную структурную устойчи-

чивость предложенной схемы.

Для большей общности было рассмотрено поведение кольцевого генератора при изменении параметров внешнего воздействия: частоты f_{EntC} , длительности w и начальной фазы φ . Как показали эксперименты, диаграммы, подобные рис. 7.16, построенные при различной длительности и начальной фазе воздействия, не отличаются друг от друга, а вот частота внешнего воздействия существенно меняет картину. Чем выше частота внешнего воздействия, тем сложнее запуститься колебаниям в кольце (нужны бóльшие τ и D). Это связано с тем, частота воздействия становится всё выше собственной частоты колебаний нейронов кольца, и им всё сложнее синхронизоваться: нейроны «устают» и из-за рефрактерности не отвечают. Тот же принцип лежит в основе методов борьбы с эпилептическими приступами с помощью высокочастотной стимуляции [177; 184].

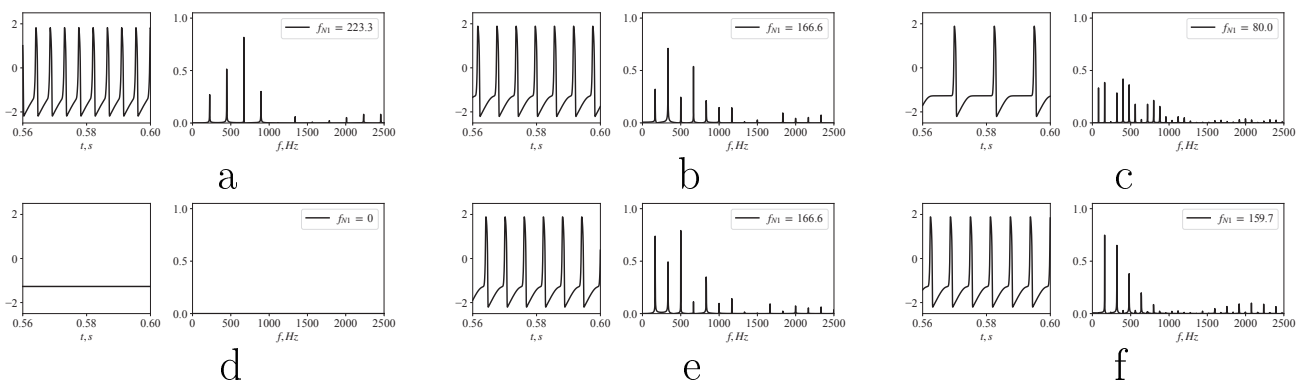


Рис. 7.17. Временные реализации и амплитудные спектры нейрона $N1$ при частоте внешнего воздействия: $f_{\text{EntC}} = 250.7$ Гц (сверху) и $f_{\text{EntC}} = 344.1$ Гц (снизу). Количество нейронов в кольце: а и d — $D = 7$; б и е — $D = 11$; с и f — $D = 23$.

Для нас большой интерес представляет тот факт, что незначительно меняя частоту воздействия, но при этом не меняя внутренних параметров кольца, можно выводить генератор в различные колебательные режимы. На рис. 7.17 показаны временные ряды и амплитудные спектры, снятые с нейрона $N1$, при различных частотах внешнего воздействия. Видно, что, например, кольцо из 7 нейронов при частоте внешнего воздействия $f_{\text{EntC}} = 250.7$ Гц запускается

с частотой $f_{N1} = 223.3$ Гц, а при $f_{EntC} = 344.1$ Гц — вообще не запускается (рис. 7.17 a, d). Кольцо из 11 нейронов при обеих рассмотренных частотах воздействия ведёт себя одинаково (рис. 7.17 b, e). А вот в кольце из 23 нейронов при $f_{EntC} = 250.7$ Гц реализуются колебания на частоте 80.0 Гц (рис. 7.17 c), тогда как при бóльшей частоте воздействия колебания в кольце происходят на удвоенной частоте 159.7 Гц.

7.4. Выводы к седьмой главе

При построении электронных схем нейронов конструкция синапса имеет принципиальное значение. Существует ряд работ, в которых большие ансамбли нейронов вместе с синапсами сконструированы из полупроводников в виде единого массива [240; 241]. Такой подход позволяет сконструировать множество искусственных нейронов как единое устройство, но не обеспечивает никакого контроля характеристик отдельных нейронов и синапсов, которые могут сильно варьироваться. Другой подход заключается в построении моделей нейронов и синапсов из электронных компонентов, как в [13; 19]. Напротив, он предоставляет элементам гораздо более предсказуемые свойства, поэтому режимы и бифуркации, обнаруженные в математических моделях, могут быть обнаружены и в аппаратной реализации. Хотя большие сети из сотен и тысяч нейронов вряд ли будут реализованы при таком подходе в ближайшее время, прямой контроль параметров каждого элемента и знание механизмов бифуркации позволяют использовать такие нейроны и синапсы для моделирования реальных явлений мозга, в том числе эпилепсии [A19].

В данной главе была улучшена электронная модель нейрона, разработанная в [13], предоставив реализацию для ненулевых значений параметра b (см. уравнение. 7.2) и разработана упрощённая аппаратная реализация сигмоидной синаптической функции, см. уравнение. 7.3. Численно была исследована математическую модель. Два связанных нейрона ФитцХью–Нагумо многократно

изучались в литературе, хотя в большинстве случаев синхронизация между колеблющимися нейронами рассматривалась с несигмоидной связью [242; 243]. Поэтому автор работы сосредоточилась на режимах активности, возникающих из-за сигмоидной связи в возбудимых нейронах. Таким образом, однонаправленная связь не изучалась, поскольку для нейронов в возбудимом режиме это означает отсутствие колебаний.

Предполагается, что основным применением предлагаемой электронной нейронной модели будет генерация некоторых определённых типов мозговой активности. Итак, среди многих обычных режимов были обнаружены режимы и бифуркации, интересные для дальнейшего моделирования мозговой активности. В частности, была предложена идея использования переходных процессов вместо стабильных аттракторов для моделирования функционирования мозга [227], которая была подтверждена конкретными результатами в моделировании эпилепсии [A16; A18]. Следует обратить внимание, что как регулярное, так и нерегулярное длительное переходное поведение уже было обнаружено в численных моделях нейронных сетей [214; 215; 244], но эти результаты были получены в основном случайно. В нашем исследовании в двух связанных нейронах были обнаружены длительные переходные процессы и режимы, возникающие из-за нестационарности электронных компонентов. Если такие режимы могут появляться вблизи линии бифуркации в рассматриваемой простой схеме из двух нейронов, они (или некоторые подобные им) с большой вероятностью появятся в гораздо более сложных сетях и, следовательно, могут рассматриваться как действительные модели динамики мозга для некоторых нормальных режимов, таких как сон и пассивное бодрствование, в которых большие области мозга демонстрируют несинхронные режимы поведения, и паттерны колебательной активности часто сменяют друг друга [198; 245].

Вопрос о том, каким образом в мозге формируются основные колебательные ритмы, ответственные как за нормальную, так и за патологическую активность, много раз поднимался и обсуждался [246–248]. Существующие попытки

создания общей теории пока носят описательный характер [198]. Большое внимание привлекают вопросы синхронизации различных структур мозга [249], в том числе в приложении к эпилепсии и другим патологическим состояниям [250]. При этом вопрос о генерации основной частоты для большинства процессов принципиально не решён. Для фокальных форм эпилепсии предполагается, что ритмоводителем является очень маленький нейронный ансамбль [132] — микроконтур. При этом известно, что частота генерации может перестраиваться в широких пределах, как плавно, так и скачками, очень индивидуально для каждого пациента или животного [A13].

В данной работе нам удалось создать схему радиотехнического кольцевого генератора, построенного по принципам организации лимбической системы млекопитающих, состоящего всего из нескольких модельных радиотехнических нейронов и радиотехнических синапсов в виде фильтров, реализующих запаздывание. Ключевая особенность генератора в том, что его частоту можно перестраивать тремя способами: за счёт изменения времени запаздывания (доступна плавная перестройка в широком диапазоне), за счёт изменения числа элементов в сети (перестройка будет осуществляться скачком), за счёт различной частоты внешнего воздействия (в условиях мультистабильности могут реализовываться сосуществующие режимы с кратными частотами). Полученный генератор моделирует возможные механизмы формирования основной частоты патологической активности в гиппокампе при фокальной лимбической эпилепсии. Важно, что с биологической точки зрения схема оказалась структурно стабильна: включение в кольцо вместо возбуждающих пирамид одного и даже двух интернейронов, подавляющих активность следующего нейрона, уменьшает область генерации в пространстве параметров (D, τ) — число нейронов, время запаздывания, — но не ликвидирует её полностью. Это существенно повышает биологическую релевантность модели, поскольку значительно увеличивает вероятность образования такой кольцевой структуры на практике. При этом реализуются более низкочастотные режимы, что дополнительно увеличивает разнообразие типов

колебательной активности, присущих генератору.

Основная цель работы состояла именно в моделировании биологического объекта — ритмоводителя лимбической эпилепсии. Тем не менее, построенный генератор, вероятно, может быть использован независимо как источник разночастотных периодических импульсных сигналов.

Результаты, представленные в седьмой главе, опубликованы в работах [[A35](#); [A22](#); [A23](#)].

Заключение

В работе рассматриваются три вида математических моделей. Первый вид — это эмпирические математические модели, полученные методом решения обратной задачи. С точки зрения нелинейной динамики — это дискретные отображения последования, для построения которых по скалярному или векторному ряду пространство состояния реконструируется методом временных задержек [14; 15]. Поскольку обратная задача в общем случае некорректна, таких моделей можно построить сколь угодно много [45]. При построении нелинейных моделей приходится соблюдать баланс, чтобы добавление дополнительных слагаемых не привело к переобучению, для чего часто используются статистические критерии, например, в данной работе использовался критерий Шварца (1.6) [40]. Но они не являются самоцелью. Основная цель построения таких моделей в данной работе — детектирование связанности. И для достижения этой цели индивидуальная модель, не включающая второй рассматриваемый сигнал, совсем необязательно должна быть оптимальна [118]. Соответственно, в данной работе большое количество усилий было приложено для того, чтобы разработать и реализовать алгоритмы построения таких эмпирических прогностических моделей, которые удовлетворяли бы наилучшему соотношению между специфичностью (отсутствие ложно положительных выводов о связанности) и чувствительностью (отсутствие пропущенных связей), причём для конкретного типа сигналов с его спектральным составом, колебаниями амплитуды и формы и при конкретных параметрах записи, включая уровень шумов, разрядность АЦП, частоту выборки.

Разработанные модели оказались способны выявить изменения в связанности, которые не удавалось обнаружить с помощью неспециализированных линейных подходов [3; 38], а также используя методы теории информации, в том числе функцию взаимной информации [22] и энтропию переноса [28]. В частности, удалось выявить те же изменения, что были диагностированы до этого [4],

но существенно ранее (не за 0.5 с до начала разряда, а за 1.5–3 с в зависимости от пары отведений), а также обнаружить эффект падения связанности после начала разряда [A4] и механизм поддержания разряда [A8], которые ранее не диагностировались.

Второй вид математических моделей, построенных в рамках данной работы, — макромасштабные модели, воспроизводящие ряд особенностей, присущих экспериментальным временным рядам локальных потенциалов мозга. Эти модели построены на основе классических автоколебательных систем: осцилляторов ван дер Поля с потенциалом Тоды (4.2), системы Рёсслера (4.3), а также используя классические модели нейронов ФитцХью–Нагумо (4.4) и Хиндмарш–Роуз (4.5). Модели в данной работе отличаются от своих прототипов в первую очередь способом организации связи между ними [A3] и наличием шума (все они стохастические), а также выбором значений ряда параметров. Связи между отдельными осцилляторами были организованы так, чтобы иметь возможность переключаться между двумя основными режимами, упрощённо названными «фон» (режим, соответствующий нормальной динамике) и «разряд» (режим, соответствующий эпилептическому разряду). При формировании нормальной динамики значительную роль играет шум, как это было сделано и в ранее известных макромасштабных моделях [8; 9], а патологическая динамика представляет собой высокоамплитудный аттрактор, переход на который может быть произведён либо за счёт изменения одного из параметров отдельных осцилляторов, либо за счёт увеличения коэффициента связи.

Такие математические модели оказались очень полезны для тестирования методов оценки связанности, поскольку на практике часто встаёт вопрос, насколько используемые методы способны отличить изменения в структуре связей от изменений индивидуальных параметров исследуемых объектов, если и те, и другие способны приводить к качественно сходным изменениям в динамике. Кроме того, важно уметь выявлять изменения в связанности, приводящие к изменениям в динамике не мгновенно, а через некоторое, довольно значитель-

ное время, на котором уместается порядка десятка колебаний (такие изменения связанности можно назвать «скрытыми»). Именно подбор параметров эмпирических моделей, используемых для причинности по Грейнджеру, на основе анализа чувствительности и специфичности метода при реконструкции связанности между составляющими макромасштабные модели осцилляторами позволил в дальнейшем получить новые, существенно более подробные результаты об эволюции связей в мозге при переходе от нормальной к эпилептиформной активности и обратно [A24].

Третий тип математических моделей, построенных в работе, — мезомасштабные модели таламокортикальной и лимбической систем мозга. В первую очередь их разработка нацеливалась на воспроизведение свойств патологической активности, но несколько построенных моделей, например, динамическая мезомасштабная модель абсансов (5.4), оказались способны достаточно адекватно воспроизводить и преиктальную/постиктальную динамику, поскольку без этого невозможно было воспроизвести в модели сопутствующие началу и окончанию разряда изменения связанности, обнаруженные при анализе экспериментальных данных. Одно из базовых преимуществ мезомасштабных моделей перед моделями нейронных популяций (масс) — возможность построения ансамбля моделей со схожими свойствами, но различными матрицами связей, организованными по общим принципам. Матрицы связанности можно генерировать случайно, а можно взять из некоторого узкого класса, построенного вокруг первой успешной модели. Оба эти подхода были успешно реализованы в рамках данной работы в [A15; A18] и [A16; A17] соответственно. В моделях были реализованы различные механизмы переключения между нормальной и эпилептиформной активностью: как за счёт переключения между аттракторами в модели (5.2), так и за счёт длинного переходного процесса (5.4). Такой подход позволил впервые для моделей такого рода проверить масштабируемость модели: исследовались модели из различного числа элементов и определить, что при изменении числа узлов основные закономерности динамики сохраняются.

Следующим шагом после создания математических моделей стали радиофизические модели, построенные в системах проектирования, — SPICE-симуляторах (имитационные модели). Имитационное моделирование преследовало две цели. Во-первых, с его помощью можно сделать разводку платы для последующего натурального моделирования. Во-вторых, оно позволяет отследить часть эффектов, присущих модели «в железе», например, конечность диапазона усиления операционных усилителей, нелинейные свойства диодов, наличие собственного сопротивления в индуктивностях и др. Так, при реализации в SPICE-симуляторах нейронов ФитцХью–Нагумо бифуркационное значение параметра, при котором отдельный нейрон переходит в колебательный режим, оказалось немного другим, чем в математической модели как из-за неидеальности элементов, так и из-за невозможности подобрать точный требуемый номинал. В построенных имитационных моделях удалось воспроизвести все основные режимы, ранее полученные в редуцированных математических моделях, как для эпилептической подсети таламокортикальной, так и для генератора ритма лимбической эпилепсии. При этом дополнительно было исследовано влияние на динамику неидентичности элементов сети.

На основании математических и имитационных моделей были построены радиофизические модели эпилептиформной активности. Для пик-волновых рядов были созданы восемь отличающихся деталями организации связей моделей из 14 радиофизических нейронов. Исследование режимов в данной сети показало, что в ней могут существовать длинные квазирегулярные переходные процессы, существенно превышающие те, что наблюдаются в математических моделях аналогичного размера. Большая длина наблюдаемых переходных режимов может иметь два объяснения. Во-первых, общая сложность и размерность системы оказывается всё же существенно выше, чем в математической модели, поскольку использованные полупроводниковые элементы лишь приближённо описываются использованными эквивалентными схемами. Большая размерность автоматически означает возможность существования более сложных

многообразий и более разветвлённых их границ. Поскольку искомая динамика имеет место при предбифуркационном значении параметра, это значит, что сильно увеличивается область сгущения фазовых траекторий в многомерном пространстве. Во-вторых, из-за тепловых эффектов параметры модели могут немного меняться в процессе работы, что может приводить к переходам через бифуркационное значение туда-сюда, выражаясь на практике в виде длинного переходного процесса. В итоге, в натуральных радиофизических моделях удалось реализовать все заложенные при математическом моделировании идеи, что подтверждает структурную грубость и устойчивость построенных моделей.

Список литературы

1. *Meeren H., Pijn J., van Luijtelaar E., Coenen A., Lopes da Silva F.* Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats // *Journal of Neuroscience*. — 2002. — Vol. 22. — P. 1480–1495. — DOI: [10.1523/JNEUROSCI.22-04-01480.2002](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-04-01480.2002).
2. *Meeren H., van Luijtelaar G., Lopes da Silva F., Coenen A.* Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory // *Archives of neurology*. — 2005. — Vol. 62. — P. 371–376. — DOI: [10.1001/archneur.62.3.371](https://doi.org/10.1001/archneur.62.3.371).
3. *Sitnikova E., Dikanov T. V., Smirnov D. A., Bezruchko B. P., van Luijtelaar G.* Granger causality: cortico-thalamic interdependencies during absence seizures in WAG/Rij rats // *Journal of Neuroscience Methods*. — 2008. — Vol. 170, no. 2. — P. 245–254. — DOI: [10.1016/j.jneumeth.2008.01.017](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.01.017).
4. *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. — DOI: [10.1016/j.nbd.2012.03.023](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.023).
5. *Vakorin V. A., Mišić B., Krakovska O., Bezgin G., McIntosh A. R.* Confounding Effects of Phase Delays on Causality Estimation // *PLoS ONE*. — 2013. — Vol. 8, no. 1. — P. 1–12. — DOI: [10.1371/journal.pone.0053588](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053588).
6. ***Sysoeva M. V., Sitnikova E., Sysoev I. V., Bezruchko B. P., van Luijtelaar G.*** Application of adaptive nonlinear Granger causality: Disclosing network changes before and after absence seizure onset in a genetic rat model // *Journal of Neuroscience Methods*. — 2014. — Vol. 226. — P. 33–41. — DOI: [10.1016/j.jneumeth.2014.01.028](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.01.028).

7. *Kornilov M. V., Medvedeva T. M., Bezruchko B. P., Sysoev I. V.* Choosing the optimal model parameters for Granger causality in application to time series with main timescale // *Chaos, Solitons & Fractals*. — 2016. — Vol. 82. — P. 11–21. — DOI: [10.1016/j.chaos.2015.10.027](https://doi.org/10.1016/j.chaos.2015.10.027).
8. *Suffczynski P., Kalitzin S., Lopes Da Silva F.* Dynamics of non-convulsive epileptic phenomena modeled by a bistable neuronal network // *Neuroscience*. — 2004. — Vol. 126, no. 2. — P. 467–484. — DOI: [10.1016/j.neuroscience.2004.03.014](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.03.014).
9. *Taylor P. N.* [et al.]. A Computational Study of Stimulus Driven Epileptic Seizure Abatement // *PLoS ONE*. — 2014. — Vol. 9, no. 12. — e114316. — DOI: [10.1371/journal.pone.0114316](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114316).
10. *Binczak S., Kazantsev V., Nekorkin V., Bilbault J.* Experimental study of bifurcations in modified FitzHugh-Nagumo cell // *Electronics Letters*. — 2003. — Vol. 39, no. 13. — P. 1. — DOI: [10.1049/e1:20030657](https://doi.org/10.1049/e1:20030657).
11. *Thomas A.* Memristor-based neural networks // *Journal of Physics D: Applied Physics*. — 2013. — Vol. 46, no. 9. — P. 093001. — DOI: [10.1088/0022-3727/46/9/093001](https://doi.org/10.1088/0022-3727/46/9/093001).
12. *Babacan Y., Kaçar F., Gürkan K.* A spiking and bursting neuron circuit based on memristor // *Neurocomputing*. — 2016. — Vol. 203. — P. 86–91. — DOI: [10.1016/j.neucom.2016.03.060](https://doi.org/10.1016/j.neucom.2016.03.060).
13. *Kulminskiy D., Ponomarenko V., Prokhorov M., Hramov A.* Synchronization in ensembles of delay-coupled nonidentical neuronlike oscillators // *Nonlinear Dynamics*. — 2019. — Vol. 98, no. 1. — P. 735–748. — DOI: [10.1007/s11071-019-05224-x](https://doi.org/10.1007/s11071-019-05224-x).
14. *Packard N. H., Crutchfield J. P., Shaw R., Farmer J. D.* Geometry from a Time Series // *Physical Review Letters*. — 1980. — Vol. 45. — P. 712–715. — DOI: [10.1103/PhysRevLett.45.712](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.45.712).

15. *Kugiumtzis D.* State space reconstruction parameters in the analysis of chaotic time series — the role of the time window length // *Physica D: Nonlinear Phenomena*. — 1996. — Vol. 95, no. 1. — P. 13–28. — DOI: [10.1016/0167-2789\(96\)00054-1](https://doi.org/10.1016/0167-2789(96)00054-1).
16. *Gouesbet G., Letellier C.* Global vector-field reconstruction by using a multivariate polynomial L_2 approximation on nets // *Physical Review E*. — 1994. — Vol. 49, issue 6. — P. 4955–4972. — DOI: [10.1103/PhysRevE.49.4955](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.49.4955).
17. **Сысоева М. В., Сысоев И. В., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д.** Реконструкция уравнений нейроподобного осциллятора, моделируемого системой фазовой автоподстройки частоты с запаздыванием, по скалярному временному ряду // *Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика*. — 2020. — Т. 28, № 4. — С. 397–413. — DOI: [10.18500/0869-6632-2020-28-4-397-413](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2020-28-4-397-413).
18. **Сысоева М. В., Корнилов М. В., Такашвили Л. В., Матросов В. В., Сысоев И. В.** Реконструкция интегрированных уравнений системы фазовой автоподстройки частоты под периодическим внешним воздействием по скалярному временному ряду // *Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика*. — 2022. — Т. 30, № 4. — С. 391–410. — DOI: [10.18500/0869-6632-2022-30-4-391-410](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2022-30-4-391-410).
19. *Binczak S., Jacquir S., Bilbault J.-M., Kazantsev V. B., Nekorkin V. I.* Experimental study of electrical FitzHugh–Nagumo neurons with modified excitability // *Neural Networks*. — 2006. — Vol. 19, no. 5. — P. 684–693. — DOI: [10.1016/j.neunet.2005.07.011](https://doi.org/10.1016/j.neunet.2005.07.011).
20. *Li H., Yang Y., Li W., He S., Li C.* Extremely rich dynamics in a memristor-based chaotic system // *The European Physical Journal Plus*. — 2020. — Vol. 135. — P. 579. — DOI: [10.1140/epjp/s13360-020-00569-4](https://doi.org/10.1140/epjp/s13360-020-00569-4).

21. *Pijn J., Vijn P., Lopes Da Silva F., W van Emde Boas W. B.* The use of signal-analysis for the location of an epileptogenic focus: a new approach. *Advances in Epileptology // Advances in Epileptology*. — 1989. — Vol. 17. — P. 272–276.
22. *Kraskov A., Stögbauer H., Grassberger P.* Estimating mutual information // *Physical Review E*. — 2004. — Vol. 69. — P. 066138. — DOI: [10.1103/PhysRevE.69.066138](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.69.066138).
23. *Сусоев И. В.* Сравнение численных реализаций алгоритма расчёта взаимной информации на основе учёта ближайших соседей // *Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика*. — 2016. — Т. 24, № 4. — С. 86–95. — DOI: [10.18500/0869-6632-2016-24-4-86-95](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2016-24-4-86-95).
24. *Mormann F., Lehnertz K., David P., Elger C. E.* Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients // *Physica D: Nonlinear Phenomena*. — 2000. — Vol. 144, no. 3/4. — P. 358–369. — DOI: [10.1016/S0167-2789\(00\)00087-7](https://doi.org/10.1016/S0167-2789(00)00087-7).
25. *Allefeld C., Kurths J.* Testing for phase synchronization // *International Journal of Bifurcation and Chaos*. — 2004. — Vol. 14. — P. 405–416. — DOI: [10.1142/S021812740400951X](https://doi.org/10.1142/S021812740400951X).
26. *Wiener N.* The theory of prediction // *Modern Mathematics for the Engineer* / ed. by E. F. Beckmann. — New York : McGraw-Hill, 1956. — P. 514.
27. *Granger C. W. J.* Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-Spectral Methods // *Econometrica*. — 1969. — Vol. 37, no. 3. — P. 424–438. — DOI: [10.2307/1912791](https://doi.org/10.2307/1912791).
28. *Schreiber T.* Measuring Information Transfer // *Physical Review Letters*. — 2000. — Vol. 85, issue 2. — P. 461–464. — DOI: [10.1103/PhysRevLett.85.461](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.85.461).

29. *Baccala L. A., Sameshima K.* Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination // *Biological Cybernetics*. — 2001. — Vol. 84. — P. 463–474. — DOI: [10.1007/PL00007990](https://doi.org/10.1007/PL00007990).
30. *Rosenblum M. G., Pikovsky A. S.* Detecting direction of coupling in interacting oscillators // *Phys. Rev. E*. — 2001. — Vol. 64. — 045202(R). — DOI: [10.1103/PhysRevE.64.045202](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.64.045202).
31. *Smirnov D. A., Bezruchko B. P.* Estimation of interaction strength and direction from short and noisy time series // *Physical Review E*. — 2003. — Vol. 68. — P. 046209. — DOI: [10.1103/PhysRevE.68.046209](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.68.046209).
32. *Barnett L., Barrett A., Seth A.* Granger Causality and Transfer Entropy Are Equivalent for Gaussian Variables // *Physical Review Letters*. — 2009. — Vol. 103. — P. 238701. — DOI: [10.1103/PhysRevLett.103.238701](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.103.238701).
33. *Chen Y., Rangarajan G., Feng J., Ding M.* Analyzing Multiple Nonlinear Time Series with Extended Granger Causality // *Physics Letters A*. — 2004. — Vol. 324, no. 1. — P. 26–35. — DOI: [10.1016/j.physleta.2004.02.032](https://doi.org/10.1016/j.physleta.2004.02.032).
34. *Безручко Б. П., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д., Смирнов Д. А., Тасс П. А.* Моделирование и диагностика взаимодействия нелинейных колебательных систем по хаотическим временным рядам (приложения в нейрофизиологии) // *Успехи физических наук*. — 2008. — Т. 178. — С. 323–329. — DOI: [10.3367/UFNr.0178.200803h.0323](https://doi.org/10.3367/UFNr.0178.200803h.0323).
35. *Marinazzo D., Pellicoro M., Stramaglia S.* Nonlinear parametric model for Granger causality of time series // *Physical Review E*. — 2006. — Vol. 73. — P. 066216. — DOI: [10.1103/PhysRevE.73.066216](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.73.066216).

36. *Marinazzo D., Pellicoro M., Stramaglia S.* Kernel Method for Nonlinear Granger Causality // *Physical Review E*. — 2008. — Vol. 100. — P. 144103. — DOI: [10.1103/PhysRevLett.100.144103](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.100.144103).
37. *Smirnov D. A., Bezruchko B. P.* Spurious causalities due to low temporal resolution: Towards detection of bidirectional coupling from time series // *Europhysics Letters*. — 2012. — Vol. 100. — P. 10005. — DOI: [10.1209/0295-5075/100/10005](https://doi.org/10.1209/0295-5075/100/10005).
38. *Hesse R., Molle E., Arnold M., Schack B.* The use of time-variant EEG Granger causality for inspecting directed interdependencies of neural assemblies // *Journal of Neuroscience Methods*. — 2003. — Vol. 124. — P. 27–44. — DOI: [10.1016/S0165-0270\(02\)00366-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(02)00366-7).
39. ***Сысоева М. В., Сысоев И. В.*** Математическое моделирование динамики энцефалограммы во время эпилептического припадка // *Письма в ЖТФ*. — 2012. — Т. 38, № 3. — С. 103–110.
40. *Schwarz G.* Estimating the dimension of a model. *Annals of Statistics* // *Annals of Statistics*. — 1978. — Vol. 6, no. 2. — P. 461–464. — DOI: [10.1214/aos/1176344136](https://doi.org/10.1214/aos/1176344136).
41. *Judd K., Mees A.* Embedding as a modelling problem // *Physica D: Nonlinear Phenomena*. — 1998. — Vol. 120. — P. 273–286. — DOI: [10.1016/S0167-2789\(98\)00089-X](https://doi.org/10.1016/S0167-2789(98)00089-X).
42. *Vlachos I., Kugiumtzis D.* Nonuniform state-space reconstruction and coupling detection // *Physical Review E*. — 2010. — Vol. 82. — P. 016207. — DOI: [10.1103/PhysRevE.82.016207](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.82.016207).
43. *Sameshima K., Baccalá L. A.* Using partial directed coherence to describe neuronal ensemble interactions // *Journal of Neuroscience Methods*. — 1999. — Vol. 94, no. 1. — P. 93–103. — DOI: [10.1016/S0165-0270\(99\)00128-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(99)00128-4).

44. *Takahashi D. Y., Baccal L. A., Sameshima K.* Connectivity Inference between Neural Structures via Partial Directed Coherence // *Journal of Applied Statistics*. — 2007. — Vol. 34, no. 10. — P. 1259–1273. — DOI: [10.1080/02664760701593065](https://doi.org/10.1080/02664760701593065).
45. *Bezruchko B., Smirnov D.* *Extracting Knowledge From Time Series*. — Springer, 2010.
46. *Schelter B., Timmer J., Eichler M.* Assessing the strength of directed influences among neural signals using renormalized partial directed coherence // *Journal of Neuroscience Methods*. — 2009. — Vol. 179. — P. 121–130. — DOI: [10.1016/j.jneumeth.2009.01.006](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2009.01.006).
47. *Baccalá L. A., Takahashi D. Y., Sameshima K.* Directed Transfer Function: Unified Asymptotic Theory and Some of Its Implications // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. — 2016. — Vol. 63, no. 12. — P. 2450–2460. — DOI: [10.1109/TBME.2016.2550199](https://doi.org/10.1109/TBME.2016.2550199).
48. *Milde T.* [et al.]. Time-variant partial directed coherence in analysis of the cardiovascular system. A methodological study // *Physiological Measurement*. — 2011. — Vol. 32, no. 11. — P. 1787–1805. — DOI: [10.1088/0967-3334/32/11/S06](https://doi.org/10.1088/0967-3334/32/11/S06).
49. *Курганский А. В.* Некоторые вопросы исследования корково-корковых функциональных связей с помощью векторной авторегрессионной модели многоканальной ЭЭГ // *Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова*. — 2010. — Т. 60, № 6. — С. 740–759.
50. *Корнилов М., Сысоев И.* Реконструкция архитектуры связей в цепочке из трех однонаправленно связанных систем методом причинности по Грейнджеру // *Письма в ЖТФ*. — 2018. — Т. 44, № 10. — С. 86–95. — DOI: [10.21883/PJTF.2018.10.46103.17201](https://doi.org/10.21883/PJTF.2018.10.46103.17201).

51. *Sato J. R., Takahashi D. Y., Arcuri S. M., Sameshima K., Morettin P. A., Baccalá L. A.* Frequency domain connectivity identification: An application of partial directed coherence in fMRI // *Human Brain Mapping*. — 2009. — Vol. 30, no. 2. — P. 452–461. — DOI: [10.1002/hbm.20513](https://doi.org/10.1002/hbm.20513).
52. *Sommerlade L., Eichler M., Jachan M., Henschel K., Timmer J., Schelter B.* Estimating causal dependencies in networks of nonlinear stochastic dynamical systems // *Physical Review Letters*. — 2009. — Vol. 80, issue 5. — P. 051128. — DOI: [10.1103/PhysRevE.80.051128](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.80.051128).
53. *Smirnov D., Schelter B., Winterhalder M., Timmer J.* Revealing direction of coupling between neuronal oscillators from time series: Phase dynamics modeling versus partial directed coherence // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. — 2007. — Vol. 17, no. 1. — P. 013111. — DOI: [10.1063/1.2430639](https://doi.org/10.1063/1.2430639).
54. *Тихонов В. И., А. М. М.* Марковские процессы. — Москва : Советское радио, 1977. — С. 488.
55. *Rabinovich M. I., Trubetskov D. I.* Oscillations and Waves in Linear and Nonlinear Systems. — Dordrecht : Kluwer Academic Publisher, 1989. — P. 578. — DOI: [10.1007/978-94-009-1033-1](https://doi.org/10.1007/978-94-009-1033-1).
56. *Вольнова А. Б., Ленков Д. Н.* Абсансная эпилепсия: механизмы гиперсинхронизации нейронных ансамблей // *Медицинский академический журнал*. — 2012. — Т. 12, № 1. — С. 7–19.
57. *Sitnikova E.* Thalamo-cortical mechanisms of sleep spindles and spike-wave discharges in rat model of absence epilepsy (a review) // *Epilepsy Research*. — 2010. — Vol. 89, no. 1. — P. 17–26. — DOI: [10.1016/j.eplepsyres.2009.09.005](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.09.005).

58. *Lüttjohann A., Schoffelen J. M., van Luijtelaar G.* Peri-ictal network dynamics of spike-wave discharges: phase and spectral characteristics // *Experimental Neurology*. — 2013. — Vol. 239. — P. 235–247. — DOI: [10.1016/j.expneurol.2012.10.021](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.10.021).
59. *Marescaux C., Vergnes M., Depaulis A.* Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg – a review // *Journal of Neural Transmission (Supplementum)*. — 1992. — Vol. 35. — P. 37–69. — DOI: [10.1007/978-3-7091-9206-1_4](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9206-1_4).
60. *Coenen A. M. L., van Luijtelaar E. L. J. M.* Genetic Animal Models for Absence Epilepsy: A Review of the WAG/Rij Strain of Rats // *Behavioral Genetics*. — 2003. — Vol. 33, no. 6. — P. 635–655. — DOI: [10.1023/a:1026179013847](https://doi.org/10.1023/a:1026179013847).
61. *Depaulis A., van Luijtelaar G.* Genetic models of absence epilepsy in the rat // *Animal models of seizures and epilepsy* / ed. by A. Pitkanen, S. Moshe, P. Schwartzkroin. — San Diego: Elsevier Inc., 2006. — P. 223–248.
62. *Саркисова К. Ю., Куликов М. А., Кудрин В. С., Мидзяновская И. С., Бирюкова Л. М.* Возрастные изменения в поведении, в содержании моноаминов, их метаболитов и в плотности d1 и d2 дофаминовых рецепторов в структурах мозга у крыс линии WAG/Rij с депрессивноподобной патологией // *Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова*. — 2014. — Т. 64, № 6. — С. 668–685. — DOI: [10.7868/S0044467714060094](https://doi.org/10.7868/S0044467714060094).
63. *Федосова Е. А., Саркисова К. Ю., Кудрин В. С., Наркевич В. Б., Клодт П. М., Базян А. С.* Концентрация моноаминов в структурах мозга и особенности поведения у двухмесячных крыс линии WAG/Rij // *Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова*. — 2014. — Т. 64, № 5. — С. 562–580. — DOI: [10.7868/S0044467714050062](https://doi.org/10.7868/S0044467714050062).

64. *van Luijtelaar G., Sitnikova E., Lüttjohann A.* On the origin and suddenness of absences in genetic absence models // *Clinical EEG and Neuroscience*. — 2011. — Vol. 42, no. 2. — P. 83–97. — DOI: [10.1177/155005941104200209](https://doi.org/10.1177/155005941104200209).
65. *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. — DOI: [10.1016/j.nbd.2014.06.007](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.06.007).
66. *Paxinos G., Watson C.* *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 6th Edition. — San Diego: Academic Press, 2006. — P. 456.
67. *van Luijtelaar E. L., Coenen A. M.* Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats // *Neuroscience Letters*. — 1986. — Vol. 70. — P. 393–397. — DOI: [10.1016/0304-3940\(86\)90586-0](https://doi.org/10.1016/0304-3940(86)90586-0).
68. *Maris E., Oostenveld R.* Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data // *Journal of Neuroscience Methods*. — 2007. — Vol. 164, no. 1. — P. 177–190. — DOI: [10.1016/j.jneumeth.2007.03.024](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.03.024).
69. *Blumenfeld H.* Consciousness and epilepsy: why are patients with absence seizures absent? // *The Boundaries of Consciousness: Neurobiology and Neuropathology*. Vol. 150 / ed. by S. Laureys. — Elsevier, 2005. — P. 271–603. — (Progress in Brain Research). — DOI: [10.1016/S0079-6123\(05\)50020-7](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)50020-7).
70. *Bosnyakova D., Gabova A., Zharikova A., Gnezditski V., Kuznetsova G., van Luijtelaar G.* Some peculiarities of time frequency dynamics of spike-wave discharges in humans and rats // *Clinical Neurophysiology*. — 2007. — Vol. 118. — P. 1736–1743. — DOI: [10.1016/j.clinph.2007.04.013](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.013).

71. *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. — DOI: [10.3389/fphys.2015.00016](https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00016).
72. *Грищенко А. А., ван Рейн К. М., Сысоев И. В.* Сравнительный анализ методов оценки ненаправленной связанности между внутричерепными отведениями ЭЭГ коры головного мозга крыс-моделей абсансной эпилепсии // *Математическая биология и биоинформатика*. — 2017. — Т. 12, № 2. — С. 317–326. — DOI: [10.17537/2017.12.317](https://doi.org/10.17537/2017.12.317).
73. *Destexhe A.* Network models of absence seizures // *Neuronal Networks in Brain Function, CNS Disorders, and Therapeutics*. — Academic Press, 2014. — P. 11–35. — DOI: [10.1016/B978-0-12-415804-7.00002-2](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415804-7.00002-2).
74. *Bertram E. H.* Functional anatomy of spontaneous seizures in a rat model of limbic epilepsy // *Epilepsia*. — 1997. — Vol. 38, no. 1. — P. 95–105. — DOI: [10.1111/j.1528-1157.1997.tb01083.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01083.x).
75. *Spencer S. S.* Neural Networks in Human Epilepsy: Evidence of and Implications for Treatment // *Epilepsia*. — 2002. — Vol. 43, no. 3. — P. 219–227. — DOI: [10.1046/j.1528-1157.2002.26901.x](https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.26901.x).
76. *Curia G., Longo D., Biagini G., Jones R. S., Avoli M.* The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy // *Journal of Neuroscience Methods*. — 2008. — Vol. 172, no. 2. — P. 143–157. — DOI: [10.1016/j.jneumeth.2008.04.019](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.04.019).
77. *van Rijn C. M., Perescis M. F. J., Vinogradova L., van Luijtelaar G.* Endocannabinoid system protects against cryptogenic seizures // *Pharmacological Reports*. — 2011. — Vol. 63, no. 1. — P. 165–168. — DOI: [10.1016/S1734-1140\(11\)70411-X](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(11)70411-X).

78. *Wallace M. J., Blair R. E., Falenski K. W., Martin B. R., DeLorenzo R. J.* The Endogenous Cannabinoid System Regulates Seizure Frequency and Duration in a Model of Temporal Lobe Epilepsy // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. — 2003. — Vol. 307, no. 1. — P. 129–137. — DOI: [10.1124/jpet.103.051920](https://doi.org/10.1124/jpet.103.051920).
79. *Alger B. E.* Endocannabinoids and Their Implications for Epilepsy // *Epilepsy Currents*. — 2004. — Vol. 4, no. 5. — P. 169–173. — DOI: [10.1111/j.1535-7597.2004.04501.x](https://doi.org/10.1111/j.1535-7597.2004.04501.x).
80. *Suleymanova E. M., Shangaraeva V. A., van Rijn C. M., Vinogradova L. V.* The cannabinoid receptor agonist WIN55.212 reduces consequences of status epilepticus in rats // *Neuroscience*. — 2016. — Vol. 334. — P. 191–200. — DOI: [10.1016/j.neuroscience.2016.08.004](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.08.004).
81. *Vinogradova L. V., Shatskova A. B., van Rijn C. M.* Pro-epileptic effects of the cannabinoid receptor antagonist SR141716 in a model of audiogenic epilepsy // *Epilepsy Research*. — 2011. — Vol. 96, no. 3. — P. 250–256. — DOI: [10.1016/j.eplepsyres.2011.06.007](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.06.007).
82. *Katona I., Freund T. F.* Multiple Functions of Endocannabinoid Signaling in the Brain // *Annual Review of Neuroscience*. — 2012. — Vol. 35, no. 1. — P. 529–558. — DOI: [10.1146/annurev-neuro-062111-150420](https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150420).
83. *Lutz B.* On-demand activation of the endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures // *Biochemical Pharmacology*. — 2004. — Vol. 68, no. 9. — P. 1691–1698. — DOI: [10.1016/j.bcp.2004.07.007](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.07.007).
84. *Fernández-Ruiz J., González S.* Cannabinoid Control of Motor Function at the Basal Ganglia // *Cannabinoids* / ed. by R. G. Pertwee. — Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2005. — P. 479–507. — DOI: [10.1007/3-540-26573-2_16](https://doi.org/10.1007/3-540-26573-2_16).

85. *Herkenham M.* [et al.]. Cannabinoid receptor localization in brain // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 1990. — Vol. 87, no. 5. — P. 1932–1936. — DOI: [10.1073/pnas.87.5.1932](https://doi.org/10.1073/pnas.87.5.1932).
86. *Monory K.* [et al.]. The Endocannabinoid System Controls Key Epileptogenic Circuits in the Hippocampus // Neuron. — 2006. — Vol. 51, no. 4. — P. 455–466. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.07.006>.
87. *Norden A. D., H. B.* The role of subcortical structures in human epilepsy // Epilepsy & Behavior. — 2002. — Vol. 3, no. 3. — P. 219–231. — DOI: [10.1016/S1525-5050\(02\)00029-X](https://doi.org/10.1016/S1525-5050(02)00029-X).
88. *Blumenfeld H.* [et al.]. Cortical and subcortical networks in human secondarily generalized tonic–clonic seizures // Brain. — 2009. — Vol. 1324. — P. 999–1012. — DOI: [10.1093/brain/awp028](https://doi.org/10.1093/brain/awp028).
89. *Haneef Z., Lenartowicz A., Yeh H. J., Levin H. S., Engel Jr J., Stern J. M.* Functional connectivity of hippocampal networks in temporal lobe epilepsy // Epilepsia. — 2014. — Vol. 55, no. 1. — P. 137–145. — DOI: [10.1111/epi.12476](https://doi.org/10.1111/epi.12476).
90. *Browning R., Nelson D.* Modification of electroshock and pentylenetetrazol seizure patterns in rats after precollicular transections // Experimental Neurology. — 1986. — Vol. 93, no. 3. — P. 546–556. — DOI: [10.1016/0014-4886\(86\)90174-3](https://doi.org/10.1016/0014-4886(86)90174-3).
91. *Gale K.* Subcortical structures and pathways involved in convulsive seizure generation // Journal of Clinical Neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society. — 1992. — Vol. 9, no. 2. — P. 264–277. — DOI: [10.1097/00004691-199204010-00007](https://doi.org/10.1097/00004691-199204010-00007).

92. *McCown T. J., Greenwood R. S., Breese G. R.* Inferior Collicular Interactions with Limbic Seizure Activity // *Epilepsia*. — 1987. — Vol. 28, no. 3. — P. 234–241. — DOI: [10.1111/j.1528-1157.1987.tb04213.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1987.tb04213.x).
93. *He X., Doucet G. E., Sperling M., Sharan A., Tracy J. I.* Reduced thalamocortical functional connectivity in temporal lobe epilepsy // *Epilepsia*. — 2015. — Vol. 56, no. 10. — P. 1571–1579. — DOI: [10.1111/epi.13085](https://doi.org/10.1111/epi.13085).
94. *Dinkelacker V.* [et al.]. Hippocampal-thalamic wiring in medial temporal lobe epilepsy: Enhanced connectivity per hippocampal voxel // *Epilepsia*. — 2015. — Vol. 56, no. 8. — P. 1217–1226. — DOI: [10.1111/epi.13051](https://doi.org/10.1111/epi.13051).
95. *Gourévitch B., Le Bouquin-Jeannès R., Faucon G.* Linear and nonlinear causality between signals: Methods, examples and neurophysiological applications // *Biological Cybernetics*. — 2006. — Vol. 95, no. 4. — P. 349–369. — DOI: [10.1007/s00422-006-0098-0](https://doi.org/10.1007/s00422-006-0098-0).
96. *Perescis M. F. J.* [et al.]. Cannabinoid antagonist SLV326 induces convulsive seizures and changes in the interictal EEG in rats // *PLoS ONE*. — 2017. — Feb. — Vol. 12, no. 2. — P. 1–16. — DOI: [10.1371/journal.pone.0165363](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165363).
97. *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. — DOI: [10.1103/PhysRevE.80.016208](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.80.016208).
98. **Сысоева М. В., Дуканев Т. В., Сысоев И. В.** Выбор временных масштабов при построении эмпирической модели // *Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика*. — 2012. — Т. 20, № 2. — С. 54–62. — DOI: [10.18500/0869-6632-2012-20-2-54-62](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2012-20-2-54-62).

99. *Корнилов М. В., Сысоев И. В.* Исследование эффективности метода нелинейной причинности по Грейнджеру в случае сильной синхронизации систем // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. — 2014. — Т. 22, № 4. — С. 66–75. — DOI: [10.18500/0869-6632-2014-22-4-66-76](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2014-22-4-66-76).
100. *Kugiumtzis D.* Direct-coupling information measure from nonuniform embedding // Physical Review E. — 2013. — Vol. 87, issue 6. — P. 062918. — DOI: [10.1103/PhysRevE.87.062918](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.87.062918).
101. *Montalto A., Faes L., Marinazzo D.* MuTE: A MATLAB Toolbox to Compare Established and Novel Estimators of the Multivariate Transfer Entropy // PLoS ONE. — 2014. — Oct. — Vol. 9, no. 10. — P. 1–13. — DOI: [10.1371/journal.pone.0109462](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109462).
102. *Pijn J., Vijn P., Lopes da Silva F., Van Ende Boas W., Blanes W.* Localization of epileptogenic foci using a new signal analytical approach // Neurophysiologie Clinique. — 1990. — Vol. 20, no. 1. — P. 1–11. — DOI: [10.1016/S0987-7053\(05\)80165-0](https://doi.org/10.1016/S0987-7053(05)80165-0).
103. *Maars N. J., Lopes Da Silva F. H.* Propagation of seizure activity in kindled dogs // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. — 1983. — Vol. 56, no. 2. — P. 194–209. — DOI: [10.1016/0013-4694\(83\)90074-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(83)90074-3).
104. *Mars N. J. I., Thompson P. M., Wilkus R. J.* Spread of Epileptic Seizure Activity in Humans // Epilepsia. — 1985. — Vol. 26, no. 1. — P. 85–94. — DOI: [10.1111/j.1528-1157.1985.tb05192.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1985.tb05192.x).
105. *Smirnov D.* Quantifying causal couplings via dynamical effects: A unifying perspective // Physical Review E. — 2014. — Vol. 90. — P. 062921. — DOI: [10.1103/PhysRevE.90.062921](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.90.062921).

106. *Smirnov D. A.* Spurious causalities with transfer entropy // *Physical Review E*. — 2013. — Vol. 87, issue 4. — P. 042917. — DOI: [10.1103/PhysRevE.87.042917](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.87.042917).
107. *Stramaglia S., Cortes J. M., Marinazzo D.* Synergy and redundancy in the Granger causal analysis of dynamical networks // *New Journal of Physics*. — 2014. — Vol. 16. — P. 105003. — DOI: [10.1088/1367-2630/16/10/105003](https://doi.org/10.1088/1367-2630/16/10/105003).
108. *Papadopoulou M., Cooray G., Rosch R., Moran R., Marinazzo D., Friston K.* Dynamic causal modelling of seizure activity in a rat model // *NeuroImage*. — 2017. — Vol. 146. — P. 518–532. — DOI: [10.1016/j.neuroimage.2016.08.062](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.062).
109. *Englot D. J., Modi B., Mishra A. M., DeSalvo M., Hyder F., Blumenfeld H.* Cortical Deactivation Induced by Subcortical Network Dysfunction in Limbic Seizures // *Journal of Neuroscience*. — 2009. — Vol. 29, no. 41. — P. 13006–13018. — DOI: [10.1523/JNEUROSCI.3846-09.2009](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3846-09.2009).
110. *Chiba S., Wada J. A.* Amygdala kindling in rats with brainstem bisection // *Brain Research*. — 1995. — Vol. 682, no. 1. — P. 50–54. — DOI: [10.1016/0006-8993\(95\)00315-H](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00315-H).
111. *Meeren H., Veening J., Mödersheim T., Coenen A., van Luijtelaar G.* Thalamic lesions in a genetic rat model of absence epilepsy: dissociation between spike-wave discharges and sleep spindles // *Experimental Neurology*. — 2009. — Vol. 217. — P. 25–37. — DOI: [10.1016/j.expneurol.2009.01.009](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.01.009).
112. *Stefan H., Lopes Da Silva F.* Epileptic neuronal networks: methods of identification and clinical relevance. // *Frontiers in Neurology*. — 2013. — Vol. 4. — DOI: [10.3389/fneur.2013.00008](https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00008).

113. *Колосов А. В., Нуйдель И. В., Яхно В. Г.* Исследование динамических режимов в математической модели элементарной таламокортикальной ячейки // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. — 2016. — Т. 24, № 5. — С. 72–83. — DOI: [10.18500/0869-6632-2016-24-5-72-83](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2016-24-5-72-83).
114. *Ding M., Chen Y., Bressler S. L.* Granger Causality: Basic Theory and Application to Neuroscience // Handbook of Time Series Analysis. — John Wiley & Sons, Ltd, 2006. — Chap. 17. P. 437–460. — DOI: [10.1002/9783527609970.ch17](https://doi.org/10.1002/9783527609970.ch17).
115. *Lehnertz K.* [et al.]. Nonlinear EEG Analysis in Epilepsy: Its Possible Use for Interictal Focus Localization, Seizure Anticipation and Prevention // Journal of Clinical Neurophysiology. — 2001. — Vol. 18, no. 3. — P. 209–222. — DOI: [10.1097/00004691-200105000-00002](https://doi.org/10.1097/00004691-200105000-00002).
116. *Pereda E., Quian Quiroga R., Bhattacharya J.* Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals // Progress in Neurobiology. — 2005. — Vol. 77, no. 1. — P. 1–37. — DOI: [10.1016/j.pneurobio.2005.10.003](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.10.003).
117. *Cekic S., Grandjean D., Renaud O.* Time, frequency and time-varying causality measures in Neuroscience // Statistics in Medicine. — 2018. — Vol. 37, no. 10. — DOI: [10.1002/sim.7621](https://doi.org/10.1002/sim.7621).
118. *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. — DOI: [10.18500/0869-6632-2013-21-2-74-87](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2013-21-2-74-87).
119. *Zou C., Feng J.* Granger causality vs. dynamic Bayesian network inference: a comparative study // BMC Bioinformatics. — 2009. — Vol. 10. — P. 122. — DOI: [10.1186/1471-2105-10-122](https://doi.org/10.1186/1471-2105-10-122).

120. *Prokhorov M. D., Ponomarenko V. I.* Estimation of coupling between time-delay systems from time series // *Physical Review E*. — 2005. — Vol. 72. — P. 016210. — DOI: [10.1103/PhysRevE.72.016210](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.72.016210).
121. *Sysoev I. V., Prokhorov M. D., Ponomarenko V. I., Bezruchko B. P.* Reconstruction of ensembles of coupled time-delay system from time series // *Physical Review E*. — 2014. — Vol. 89. — P. 062911. — DOI: [10.1103/PhysRevE.89.062911](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.89.062911).
122. *Безручко Б. П., Смирнов Д. А., Зборовский А. В., Судаков Е. В., Иванов Р. Н., Беспятов А. Б.* Реконструкция по временному ряду и задачи диагностики // *Технологии живых систем*. — 2007. — Т. 4, № 3. — С. 49—56.
123. *Bezruchko B. P., Smirnov D. A.* Constructing nonautonomous differential equations from experimental time series // *Physical Review E*. — 2000. — Vol. 63. — P. 016207. — DOI: [10.1103/PhysRevE.63.016207](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.63.016207).
124. *Безручко Б. П., Смирнов Д. А., Сысоев И. В., Селезнев Е. П.* Реконструкция моделей неавтономных систем с дискретным спектром воздействия // *Письма в ЖТФ*. — 2003. — Т. 29, № 19. — С. 69—76.
125. *van Rijn C. M.* [et al.]. 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 // *Epilepsia*. — 2010. — Vol. 51, no. 8. — P. 1511–1521. — DOI: [10.1111/j.1528-1167.2009.02510.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02510.x).
126. *Шушкова М. А.* Рассмотрение одной системы дифференциальных уравнений с малым параметром при высших производных // *Доклады АН СССР*. — 1973. — Т. 209, № 3. — С. 576—579.
127. *Секерская Е. Н.* Регенеративный приёмник с жёстким режимом // *Журнал технической физики*. — 1935. — Т. 2. — С. 253—280.

128. *Rössler O. E.* An equation for continuous chaos // *Physics Letters A.* — 1976. — Vol. A57, no. 5. — P. 397–398. — DOI: [10.1016/0375-9601\(76\)90101-8](https://doi.org/10.1016/0375-9601(76)90101-8).
129. *Сысоев И. В., Караваев А. С., Наконечный П. И.* Роль нелинейности модели в диагностике связей при патологическом треморе методом грейнджеровской причинности // *Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика.* — 2010. — Т. 18, № 4. — С. 81–90. — DOI: [10.18500/0869-6632-2010-18-4-81-90](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2010-18-4-81-90).
130. *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. — DOI: [10.1016/0167-2789\(93\)90009-P](https://doi.org/10.1016/0167-2789(93)90009-P).
131. *Student B.* The probable error of a mean // *Biometrika.* — 1908. — Vol. 6, no. 1. — P. 1–25.
132. *Paz J. T., Huguenard J. R.* Microcircuits and their interactions in epilepsy: is the focus out of focus? // *Nature Neuroscience.* — 2015. — Vol. 18. — P. 351–359. — DOI: [10.1038/nn.3950](https://doi.org/10.1038/nn.3950).
133. *Voccaletti S., Latora V., Moreno Y., Chavez M., Hwang D.-U.* Complex networks: Structure and dynamics // *Physics Reports.* — 2006. — Vol. 424. — P. 175–308. — DOI: [10.1016/j.physrep.2005.10.009](https://doi.org/10.1016/j.physrep.2005.10.009).
134. *Масленников О. В., Некоркин В. И.* Адаптивные динамические сети // *Успехи физических наук.* — 2017. — Т. 187, № 7. — С. 745–756. — DOI: [10.3367/UFNr.2016.10.037902](https://doi.org/10.3367/UFNr.2016.10.037902).
135. *Lewis E.* *Network models in population biology.* — Berlin : Springer, 1977.
136. *Shrivastava D., Roemer R. B.* Readdressing the Issue of Thermally Significant Blood Vessels Using a Countercurrent Vessel Network // *Journal of*

- Biomechanical Engineering. — 2006. — Vol. 128, no. 2. — P. 210–216. — DOI: [10.1115/1.2165693](https://doi.org/10.1115/1.2165693).
137. *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. — DOI: [10.1017/s0317167100047648](https://doi.org/10.1017/s0317167100047648).
138. *Henning Proske J., Jeanmonod D., Verschure P. F. M. J.* A computational model of thalamocortical dysrhythmia // European Journal of Neuroscience. — 2011. — Vol. 33, no. 7. — P. 1281–1290. — DOI: [10.1111/j.1460-9568.2010.07588.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07588.x).
139. *Traub R. D., Wong R. K.* Cellular mechanism of neuronal synchronization in epilepsy // Science. — 1982. — Vol. 216. — P. 745–747. — DOI: [10.1126/science.7079735](https://doi.org/10.1126/science.7079735).
140. *Lehnertz K.* [et al.]. Synchronization phenomena in human epileptic brain networks // Journal of Neuroscience Methods. — 2009. — Vol. 183, no. 1. — P. 42–48. — DOI: [10.1016/j.jneumeth.2009.05.015](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2009.05.015).
141. *Browne T. R., Holmes G. L.* Handbook of Epilepsy //. — Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997. — P. 262.
142. *Vergnes M., Marescaux C., Depaulis A., Micheletti G., Warter J.* Spontaneous spike and wave discharges in thalamus and cortex in a rat model of genetic petit mal-like seizures // Experimental Neurology. — 1987. — Vol. 96. — P. 127–136. — DOI: [10.1016/0014-4886\(87\)90174-9](https://doi.org/10.1016/0014-4886(87)90174-9).
143. *Schmidt H., Petkov G., Richardson M., Terry L.* Dynamics on networks: the role of local dynamics and global networks on the emergence of hyper-synchronous neural activity // PLoS Computational Biology. — 2014. — DOI: [10.1371/journal.pcbi.1003947](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003947).

144. *Ullah G., Cressman Jr. J. R., Barreto E., Schiff S. J.* The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: II. Network and glial dynamics // *Journal of Computational Neuroscience*. — 2009. — Vol. 26. — P. 171–183. — DOI: [10.1007/s10827-008-0130-6](https://doi.org/10.1007/s10827-008-0130-6).
145. *van Drongelen W., Lee H., Hereld M., Chen Z., Elsen F., Stevens R.* Emergent epileptiform activity in neural networks with weak excitatory synapses // *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. — 2005. — Vol. 13, no. 2. — P. 236–241. — DOI: [10.1109/TNSRE.2005.847387](https://doi.org/10.1109/TNSRE.2005.847387).
146. *Destexhe A., Babloyantz A., Sejnowski T.* Ionic mechanisms for intrinsic slow oscillations in thalamic relay neurons // *Biophysical Journal*. — 1993. — Vol. 65, no. 4. — P. 1538–1552. — DOI: [10.1016/S0006-3495\(93\)81190-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(93)81190-1).
147. *Sargsyan A., Sitnikova E., Melkonyan A., Mkrtchian H., van Luijtelaar G.* Simulation of sleep spindles and spike and wave discharges using a novel method for the calculation of field potentials in rats // *Journal of Neuroscience Methods*. — 2007. — Vol. 164. — P. 161–176. — DOI: [10.1016/j.jneumeth.2007.03.023](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.03.023).
148. *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. — DOI: [10.1002/\(sici\)1096-9861\(19980209\)391:2<180::aid-cne3>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19980209)391:2<180::aid-cne3>3.0.co;2-z).
149. *Wright J. J., Liley D. T. J.* Simulation of electrocortical waves // *Biological Cybernetics*. — 1995. — Vol. 72. — P. 347–356. — DOI: [10.1007/s004220050136](https://doi.org/10.1007/s004220050136).

150. *Breakspear M., Roberts J. A., Terry J. R., Rodrigues S., Mahant N., Robinson P. A.* A Unifying Explanation of Primary Generalized Seizures Through Nonlinear Brain Modeling and Bifurcation Analysis // *Cerebral Cortex*. — 2006. — Vol. 16, no. 9. — P. 1296–1313. — DOI: [10.1093/cercor/bhj072](https://doi.org/10.1093/cercor/bhj072).
151. *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. — DOI: [10.3103/S1060992X16040093](https://doi.org/10.3103/S1060992X16040093).
152. *Соколов М. Е., Кузнецова Г. Д., Нуйдель И. В., Яхно В. Г.* Симулятор динамических процессов преобразования сенсорных сигналов в таламо-кортикальных сетях // *Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика*. — 2011. — Т. 19, № 6. — С. 117–129. — DOI: [10.18500/0869-6632-2011-19-6-117-129](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2011-19-6-117-129).
153. *Wendling F., Benquet P., Bartolomei F., Jirsa V.* Computational models of epileptiform activity // *Journal of Neuroscience Methods*. — 2016. — Vol. 260. — P. 233–251. — DOI: [10.1016/j.jneumeth.2015.03.027](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.03.027).
154. *Taylor P. N., Baier G.* A spatially extended model for macroscopic spike-wave discharges // *Journal of Computational Neuroscience*. — 2011. — Vol. 31. — P. 679–684. — DOI: [10.1007/s10827-011-0332-1](https://doi.org/10.1007/s10827-011-0332-1).
155. *Lopes da Silva F., Hoeks A., Smits H., Zetterberg L.* Model of brain rhythmic activity: the alpha-rhythm of the thalamus // *Kybernetik*. — 1974. — Vol. 15. — P. 27–37. — DOI: [10.1007/BF00270757](https://doi.org/10.1007/BF00270757).
156. *Destexhe A., Sejnowski T.* G protein activation kinetics and spillover of gamma-aminobutyric acid may account for differences between inhibitory responses in the hippocampus and thalamus // *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences of USA. — 1995. — Vol. 92. — P. 9515–9519. — DOI: [10.1073/pnas.92.21.9515](https://doi.org/10.1073/pnas.92.21.9515).
157. *Marten F., Rodrigues S., Benjamin O., Richardson M., Terry J.* Onset of polyspike complexes in a mean-field model of human electroencephalography and its application to absence epilepsy // *Philosophical Transactions of the Royal Society A*. — 2009. — Vol. 367. — P. 1145–1161. — DOI: [10.1098/rsta.2008.0255](https://doi.org/10.1098/rsta.2008.0255).
158. *Chen M., Guo D., Wang T., Jing W., Xia Y., Xu P.* Bidirectional control of absence seizures by the Basal Ganglia: a computational evidence // *PLoS Computational Biology*. — 2014. — Vol. 10, no. 3. — P. 1–17. — DOI: [10.1371/journal.pcbi.1003495](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003495).
159. *Taylor P. N.* [et al.]. Optimal control based seizure abatement using patient derived connectivity // *Frontiers in Neuroscience*. — 2015. — Vol. 9. — DOI: [10.3389/fnins.2015.00202](https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00202).
160. *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. — DOI: [10.3389/fncom.2016.00028](https://doi.org/10.3389/fncom.2016.00028).
161. *Bullmore E., Sporns O.* Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems // *Nature Reviews Neuroscience*. — 2009. — Vol. 10. — P. 186–198. — DOI: [10.1038/nrn2575](https://doi.org/10.1038/nrn2575).
162. *Silberberg G., Grillner S., LeBeau F., Maex R., Markram H.* Synaptic pathways in neural microcircuits // *Trends in Neuroscience*. — 2005. — Vol. 28. — P. 541–551. — DOI: [10.1016/j.tins.2005.08.004](https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.08.004).
163. *Snead O.* Basic mechanisms of generalized absence seizures // *Annals of Neurology*. — 1995. — Vol. 37. — P. 146–157. — DOI: [10.1002/ana.410370204](https://doi.org/10.1002/ana.410370204).

164. *Belykh I., de Lange E., Hasler M.* Synchronization of Bursting Neurons: What Matters in the Network Topology // *Physical Review Letters*. — 2005. — Vol. 94, no. 18. — P. 188101. — DOI: [10.1103/PhysRevLett.94.188101](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.94.188101).
165. *Wendling F., Bellanger J., Bartolomei F., Chauvel P.* Relevance of non-linear lumped parameter models in the analysis of depth-EEG epileptic signals // *Biological Cybernetics*. — 2000. — Vol. 83. — P. 367–378. — DOI: [10.1007/s004220000160](https://doi.org/10.1007/s004220000160).
166. *Westmijse I., Ossenblock P., Gunning B., van Luijtelaar G.* Onset and propagation of spike and slow wave discharges in human absence epilepsy: A MEG study // *Epilepsia*. — 2009. — Vol. 50. — P. 2538–2548. — DOI: [10.1111/j.1528-1167.2009.02162.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02162.x).
167. *Shayegh F., Fattahi R., Sadri S., Ansari-Asl K.* A Brief Survey of Computational Models of Normal and Epileptic EEG Signals: A Guideline to Model-based Seizure Prediction // *Journal of Medical Signals and Sensors*. — 2011. — Vol. 1. — P. 62–72. — DOI: [10.4103/2228-7477.83521](https://doi.org/10.4103/2228-7477.83521).
168. *Nordsieck A.* Theory of the Large Signal Behavior of Traveling-Wave Amplifiers // *Proceedings of the IRE*. — 1953. — Vol. 41, no. 5. — P. 630–637. — DOI: [10.1109/JRPROC.1953.274404](https://doi.org/10.1109/JRPROC.1953.274404).
169. *Polack P. O., Guillemain I., Hu E., Deransart C., Depaulis A., Charpier S.* Deep layer somatosensory cortical neurons initiate spike-and-wave discharges in a genetic model of absence seizures // *Journal of Neuroscience*. — 2007. — Vol. 27. — P. 6590–6599. — DOI: [10.1523/JNEUROSCI.0753-07.2007](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0753-07.2007).
170. *Abbasova K. R., Chepurnov S. A., Chepurnova N. E., van Luijtelaar G.* The role of perioral afferentation in the occurrence of spike-wave discharges

- in the WAG/Rij model of absence epilepsy // *Brain research*. — 2010. — Vol. 1366. — P. 257–262. — DOI: [10.1016/j.brainres.2010.10.007](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.007).
171. *FitzHugh R.* Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane // *Biophysical Journal*. — 1961. — Vol. 1. — P. 445–466. — DOI: [10.1016/S0006-3495\(61\)86902-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(61)86902-6).
172. *Nagumo J., Arimoto S., Yoshizawa S.* An active pulse transmission line simulating nerve axon // *Proceedings of the IRE*. — 1962. — Vol. 50. — P. 2061–2070. — DOI: [10.1109/JRPROC.1962.288235](https://doi.org/10.1109/JRPROC.1962.288235).
173. *Depaulis A., Charpier S.* Pathophysiology of absence epilepsy: Insights from genetic models // *Neuroscience Letters*. — 2017. — Vol. 667. — P. 53–65. — DOI: [10.1016/j.neulet.2017.02.035](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.02.035).
174. *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. — DOI: [10.1007/s11055-013-9831-z](https://doi.org/10.1007/s11055-013-9831-z).
175. *Midzyanovskaya I., Strelkov V., Rijn C. van, Budziszewska B., van Luijtelaar G., G. K.* Measuring clusters of spontaneous spike-wave discharges in absence epileptic rats // *Journal of Neuroscience Methods*. — 2006. — Vol. 154, no. 1/2. — P. 83–89. — DOI: [10.1016/j.jneumeth.2005.12.014](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2005.12.014).
176. *van Luijtelaar G., Hramov A. E., Koronovski A. A., Sitnikova E.* Spike-wave discharges in WAG/Rij rats are preceded by delta and theta precursor activity in cortex and thalamus // *Clinical Neurophysiology*. — 2011. — Vol. 122. — P. 687–695. — DOI: [10.1016/j.clinph.2010.10.038](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.10.038).
177. *Nelson T. S.* [et al.]. Closed-loop seizure control with very high frequency electrical stimulation at seizure onset in the gaers model of absence

- epilepsy // International Journal of Neural Systems. — 2011. — Vol. 21, no. 02. — P. 163–173. — DOI: [10.1142/S0129065711002717](https://doi.org/10.1142/S0129065711002717).
178. *Kandel A., Buzsáki G.* Cellular-synaptic generation of sleep spindles, spike-and-wave discharges, and evoked thalamocortical responses in the neocortex of the rat // Journal of Neuroscience. — 1997. — Vol. 17. — P. 6783–6797. — DOI: [10.1523/JNEUROSCI.17-17-06783.1997](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-17-06783.1997).
179. *Beenhakker M., Huguenard J.* Neurons that fire together also conspire together: is normal sleep circuitry hijacked to generate epilepsy? // Neuron. — 2009. — Vol. 62. — P. 612–632. — DOI: [10.1016/j.neuron.2009.05.015](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.05.015).
180. *Avoli M.* A brief history on the oscillating roles of thalamus and cortex in absence seizures // Epilepsia. — 2012. — Vol. 53. — P. 779–789. — DOI: [10.1111/j.1528-1167.2012.03421.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03421.x).
181. *Вайнштейн Л. А.* Электронные волны в замедляющей системе // Радиотехника и электроника. — 1957. — Т. 3. — С. 688.
182. *Sompolinsky H., Crisanti A., Sommers H. E.* Chaos in random neural networks // Physical Review Letters. — 1988. — Vol. 61, no. 3. — P. 259–262. — DOI: [10.1103/PhysRevLett.61.259](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.61.259).
183. *Werner S., Lehnertz K.* Transitions between dynamical behaviors of oscillator networks induced by diversity of nodes and edges // Chaos. — 2015. — Vol. 25. — P. 073101. — DOI: [10.1063/1.4922836](https://doi.org/10.1063/1.4922836).
184. *van Heukelum S., Kelderhuis J., Janssen P., van Luijtelaar G., Lüttjohann A.* Timing of high-frequency cortical stimulation in a genetic absence model // Neuroscience. — 2016. — Vol. 324. — P. 191–201. — DOI: [10.1016/j.neuroscience.2016.02.070](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.02.070).

185. *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. 2807–2825. — DOI: [10.1007/s11071-018-4526-1](https://doi.org/10.1007/s11071-018-4526-1).
186. *Lüttjohann A., van Luijtelaar G.* Thalamic stimulation in absence epilepsy // *Epilepsy research*. — 2013. — Vol. 106, no. 1/2. — P. 136–145. — DOI: [10.1016/j.eplepsyres.2013.03.009](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.03.009).
187. *Vergnes M., Marescaux C., Depaulis A., Micheletti G., Warter J. M.* Spontaneous spike and wave discharges in thalamus and cortex in a rat model of genetic petit mal-like seizures // *Experimental Neurology*. — 1987. — Vol. 96, no. 1. — P. 127–136. — DOI: [10.1016/0014-4886\(87\)90174-9](https://doi.org/10.1016/0014-4886(87)90174-9).
188. *Дмитричев А. С.* [и др.]. Нелинейные динамические модели нейронов: обзор // *Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика*. — 2018. — Т. 26, № 4. — С. 5–58. — DOI: [10.18500/0869-6632-2018-26-4-5-58](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2018-26-4-5-58).
189. *Lüttjohann A., Pape H.-C.* Regional specificity of corticothalamic coupling strength and directionality during waxing and waning of spike and wave discharges // *Scientific Reports*. — 2019. — Vol. 9. — P. 2100. — DOI: [10.1038/s41598-018-37985-7](https://doi.org/10.1038/s41598-018-37985-7).
190. *Lüttjohann A., Zhang S., Peijper R. de, van Luijtelaar G.* Electrical stimulation of the epileptic focus in absence epileptic WAG/Rij rats: Assessment of local and network excitability // *Neuroscience*. — 2011. — Vol. 188. — P. 125–134. — DOI: [10.1016/j.neuroscience.2011.04.038](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.04.038).
191. *Sohanian H., Markazi A.* Dynamic origin of spike and wave discharges in the brain // *Neuroimage*. — 2019. — Vol. 197. — P. 69–79. — DOI: [10.1016/j.neuroimage.2019.04.047](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.04.047).

192. *Majhi S., Bera B. K., Ghosh D., Perc M.* Chimera states in neuronal networks: A review // *Physics of Life Reviews*. — 2019. — Vol. 28. — P. 100–121. — DOI: [10.1016/j.plrev.2018.09.003](https://doi.org/10.1016/j.plrev.2018.09.003).
193. *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, no. 04. — P. 1195–1208. — DOI: [10.1142/S0218127404009806](https://doi.org/10.1142/S0218127404009806).
194. *Rabinovich M. I., Huerta R., Varona P., Afraimovich V. S.* Transient cognitive dynamics, metastability, and decision making // *PLoS Computational Biology*. — 2008. — Vol. 4. — e1000072. — DOI: [10.1371/journal.pcbi.1000072](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000072).
195. *Feddersen B., Vercueil L., Noachtar S., David O., Depaulis A., Deransart C.* Controlling seizures is not controlling epilepsy: a parametric study of deep brain stimulation for epilepsy // *Neurobiology of Disease*. — 2007. — Vol. 27. — P. 292–300. — DOI: [10.1016/j.nbd.2007.05.005](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2007.05.005).
196. *Saillet S., Gharbi S., Charvet G., Deransart C., Guillemaud R., Depaulis A.* Neural adaptation to responsive stimulation: a comparison of auditory and deep brain stimulation in a rat model of absence epilepsy // *Brain Stimulation*. — 2013. — Vol. 6. — P. 241–247. — DOI: [10.1016/j.brs.2012.05.009](https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.05.009).
197. *Akman O., Demiralp T., Ates N., Onat F. Y.* Electroencephalographic differences between WAG/Rij and GAERS rat models of absence epilepsy // *Epilepsy Research*. — 2010. — Vol. 89, no. 2. — P. 185–193. — DOI: [10.1016/j.epilepsyres.2009.12.005](https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2009.12.005).
198. *Buzsáki G.* *Rhythms of the Brain*. — Oxford university press, 2006. — DOI: [10.1093/acprof:oso/9780195301069.001.0001](https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195301069.001.0001).

199. *Staak R., Pape H.* 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. — DOI: [10.1523/JNEUROSCI.21-04-01378.2001](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-04-01378.2001).
200. *Crunelli J., Leresche N.* Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks // *Nature Reviews Neuroscience*. — 2002. — Vol. 3. — P. 371–382. — DOI: [10.1038/nrn811](https://doi.org/10.1038/nrn811).
201. *Wilson M. T., Robinson P. A., O'Neill B., Steyn-Ross D. A.* Complementarity of Spike- and Rate-Based Dynamics of Neural Systems // *PLoS Computational Biology*. — 2012. — Vol. 8, no. 6. — e1002560. — DOI: [0.1371/journal.pcbi.1002560](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002560).
202. *Mina F., Modolo J., Recher F., Dieuset G., Biraben A., Wendling P.* Model-guided control of hippocampal discharges by local direct current stimulation // *Scientific Reports*. — 2017. — Vol. 7. — P. 1708. — DOI: [10.1038/s41598-017-01867-1](https://doi.org/10.1038/s41598-017-01867-1).
203. *Kalitzin S., Petkov G., Suffczynski P., Grigorovsky V., Bardakjian B., Lopes da Silva F.* Epilepsy as a manifestation of a multistate network of oscillatory systems // *Neurobiology of Disease*. — 2019. — Vol. 130. — P. 104488. — DOI: [10.1016/j.nbd.2019.104488](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104488).
204. *Russo E.* [et al.]. Upholding WAG/Rij rats as a model of absence epileptogenesis: Hidden mechanisms and a new theory on seizure development // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. — 2016. — Vol. 71. — P. 388–408. — DOI: [10.1016/j.neubiorev.2016.09.017](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.09.017).
205. *Dahlem M. A., Hiller G., Panchuk A., Schöll E.* Dynamics of delay-coupled excitable neural systems // *International Journal of Bifurcation and Chaos*. — 2009. — Vol. 19, no. 2. — P. 745–753. — DOI: [10.1142/S0218127409023111](https://doi.org/10.1142/S0218127409023111).

206. *Zhang B. J., Chamanzar M., Alam M.-R.* Suppression of epileptic seizures via Anderson localization // *Journal of the Royal Society Interface*. — 2017. — Vol. 14. — P. 20160872. — DOI: [10.1098/rsif.2016.0872](https://doi.org/10.1098/rsif.2016.0872).
207. *Кузнецов А. П., Кузнецов С. П., Рыскин Н. М.* Нелинейные колебания. — Москва : Физматлит, 2005. — С. 292.
208. *Габова А. В., Кузнецова Г. Д., Гнездицкий В. В., Базян А. С., Обухов Ю. В.* Метод вейвлет-преобразования в неврологии: анализ частотно-временных характеристик типичных и атипичных разрядов неконвульсивной эпилепсии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2009. — Т. 3, № 4. — С. 39–44.
209. *Карлов В. А.* Эпилептический статус бессудорожных припадков // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2008. — Т. 108, № 5. — С. 92–98.
210. *Trinka E., Höfler J., Zerbs A.* Causes of status epilepticus // *Epilepsia*. — 2012. — Vol. 53. — P. 127–138. — DOI: [10.1111/j.1528-1167.2012.03622.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03622.x).
211. *Destexhe A.* Spike-and-Wave Oscillations Based on the Properties of $GABA_B$ Receptors // *The Journal of Neuroscience*. — 1998. — Dec. — Vol. 18. — P. 9099–9111. — DOI: [10.1523/JNEUROSCI.18-21-09099.1998](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-21-09099.1998).
212. *Destexhe A.* Can $GABA_A$ conductances explain the fast oscillation frequency of absence seizures in rodents? // *European Journal of Neuroscience*. — 1999. — Vol. 11, no. 6. — P. 2175–2181. — DOI: [10.1046/j.1460-9568.1999.00660.x](https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00660.x).
213. *Al-Mufti F., Claassen J.* Status Epilepticus Review // *Critical Care Clinics*. — 2014. — Vol. 30, no. 4. — P. 751–764. — DOI: [10.1016/j.ccc.2014.06.006](https://doi.org/10.1016/j.ccc.2014.06.006).

214. *van Ooytjen A., van Pelt J., Corner M. A., Lopes da Silva F. H.* The emergence of long-lasting transients of activity in simple neural networks // *Biological Cybernetics*. — 1992. — Vol. 67. — P. 269–277. — DOI: [10.1007/BF00204400](https://doi.org/10.1007/BF00204400).
215. *Riecke H., Roxin A., Madruga S., Solla S. A.* Multiple attractors, long chaotic transients, and failure in small-world networks of excitable neurons // *Chaos*. — 2007. — Vol. 17, no. 2. — P. 026110. — DOI: [10.1063/1.2743611](https://doi.org/10.1063/1.2743611).
216. *Mahowald M., Douglas R.* A silicon neuron // *Nature*. — 1991. — Vol. 354. — P. 515–518. — DOI: [10.1038/354515a0](https://doi.org/10.1038/354515a0).
217. *Hodgkin A. L., Huxley A. F.* A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // *The Journal of Physiology*. — 1952. — Vol. 117, no. 4. — P. 500–544. — DOI: [10.1113/jphysiol.1952.sp004764](https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764).
218. *Rasche C., Douglas R.* An Improved Silicon Neuron // *Analog Integrated Circuits and Signal Processing*. — 2000. — Vol. 23. — P. 227–236. — DOI: [10.1023/A:1008357931826](https://doi.org/10.1023/A:1008357931826).
219. *van Schaik A.* Building blocks for electronic spiking neural networks // *Neural Networks*. — 2001. — Vol. 14, no. 6. — P. 617–628. — DOI: [10.1016/S0893-6080\(01\)00067-3](https://doi.org/10.1016/S0893-6080(01)00067-3).
220. *Li F., Liu Q., Guo H., Zhao Y., Tang J., Ma J.* Simulating the electric activity of FitzHugh-Nagumo neuron by using Josephson junction model // *Nonlinear Dynamics*. — 2012. — Vol. 69, no. 4. — P. 2169–2179. — DOI: [10.1007/s11071-012-0417-z](https://doi.org/10.1007/s11071-012-0417-z).
221. *Wang Y., Liu S.-C.* A Two-Dimensional Configurable Active Silicon Dendritic Neuron Array // *IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Reg-*

- ular Papers. — 2011. — Vol. 58, no. 9. — P. 2159–2171. — DOI: [10.1109/TCSI.2011.2112570](https://doi.org/10.1109/TCSI.2011.2112570).
222. *Ramakrishnan S., Wunderlich R., Hasler J., George S.* Neuron Array With Plastic Synapses and Programmable Dendrites // IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems. — 2013. — Vol. 7, no. 5. — P. 631–642. — DOI: [10.1109/TBCAS.2013.2282616](https://doi.org/10.1109/TBCAS.2013.2282616).
223. *Kopell N., Ermentrout G. B., Whittington M. A., Traub R. D.* Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties // Proceedings of the National Academy of Sciences of U.S.A. — 2000. — Vol. 97, no. 4. — P. 1867–1872. — DOI: [10.1073/pnas.97.4.1867](https://doi.org/10.1073/pnas.97.4.1867).
224. *Marreiros A. C., Daunizeau J., Kiebel S. J., Friston K. J.* Population dynamics: Variance and the sigmoid activation function // NeuroImage. — 2008. — Vol. 42, no. 1. — P. 147–157. — DOI: [10.1016/j.neuroimage.2008.04.239](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.239).
225. *Гонченко А. С., Гонченко С. В., Казаков А. О., Козлов А. Д., Баханова Ю. В.* Математическая теория динамического хаоса и её приложения: Обзор Часть 2. Спиральный хаос трехмерных потоков // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. — 2019. — Т. 27, № 5. — С. 7–52. — DOI: [10.18500/0869-6632-2019-27-5-7-52](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2019-27-5-7-52).
226. *Afraimovich V., Tristan I., Varona P., Rabinovich M.* Transient dynamics in complex systems: Heteroclinic sequences with multidimensional unstable manifolds // Discontinuity, Nonlinearity, and Complexity. — 2013. — Vol. 2, no. 1. — P. 21–41. — DOI: [10.5890/DNC.2012.11.001](https://doi.org/10.5890/DNC.2012.11.001).
227. *Rabinovich M. I., Zaks M. A., Varona P.* Sequential dynamics of complex networks in mind: Consciousness and creativity // Physics Reports. — 2020. — Vol. 883. — P. 1–32. — DOI: [10.1016/j.physrep.2020.08.003](https://doi.org/10.1016/j.physrep.2020.08.003).

228. *Richards F. J.* A Flexible Growth Function for Empirical Use // Journal of Experimental Botany. — 1959. — Vol. 10, no. 2. — P. 290–300. — DOI: [10.1093/jxb/10.2.290](https://doi.org/10.1093/jxb/10.2.290).
229. *Wu S. H., Kelly J. B.* Physiological properties of neurons in the mouse superior olive: membrane characteristics and postsynaptic responses studied in vitro // Journal of Neurophysiology. — 1991. — Vol. 65, no. 2. — P. 230–246. — DOI: [10.1152/jn.1991.65.2.230](https://doi.org/10.1152/jn.1991.65.2.230).
230. *Wang Q., Perc M., Duan Z., Chen G.* Impact of delays and rewiring on the dynamics of small-world neuronal networks with two types of coupling // Physica A: Statistical Mechanics and its Applications. — 2010. — Vol. 389, no. 16. — P. 3299–3306. — DOI: [10.1016/j.physa.2010.03.031](https://doi.org/10.1016/j.physa.2010.03.031).
231. *Winder S.* Analog and digital filter design. — Elsevier, 2002. — DOI: [10.1016/B978-0-7506-7547-5.X5000-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-7506-7547-5.X5000-3).
232. *Banerjee T., Biswas D., Sarkar B.* Anticipatory, complete and lag synchronization of chaos and hyperchaos in a nonlinear delay-coupled time-delayed system // Nonlinear Dynamics. — 2013. — Vol. 72. — P. 321–332. — DOI: [10.1007/s11071-012-0716-4](https://doi.org/10.1007/s11071-012-0716-4).
233. *Srinivasan K., Raja Mohamed I., Murali K., Lakshmanan M., Sinha S.* Design of time delayed chaotic circuit with threshold controller // International Journal of Bifurcation and Chaos. — 2011. — Vol. 21, no. 03. — P. 725–735. — DOI: [10.1142/S0218127411028751](https://doi.org/10.1142/S0218127411028751).
234. *Karki J.* Active Low-Pass Filter Design. — Texas Instruments, 2000.
235. *Cao P.* [et al.]. Compensation circuit design for tuned half-wavelength transmission lines based on Bessel filter // International Journal of Electrical Power & Energy Systems. — 2022. — Vol. 134. — P. 107335. — DOI: [10.1016/j.ijepes.2021.107335](https://doi.org/10.1016/j.ijepes.2021.107335).

236. *Buscarino A., Fortuna L., Frasca M., Sciuto G.* Design of Time-Delay Chaotic Electronic Circuits // IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Regular Papers. — 2011. — Vol. 58, no. 8. — P. 1888–1896. — DOI: [10.1109/TCSI.2011.2107190](https://doi.org/10.1109/TCSI.2011.2107190).
237. *Rudy B., Fishell G., Lee S., Hjerling-Leffler J.* Three groups of interneurons account for nearly 100% of neocortical GABAergic neurons // Developmental Neurobiology. — 2011. — Vol. 71, no. 1. — P. 45–61. — DOI: [10.1002/dneu.20853](https://doi.org/10.1002/dneu.20853).
238. *Vinogradova O.* Hippocampus as comparator: Role of the two input and two output systems of the hippocampus in selection and registration of information // Hippocampus. — 2001. — Vol. 11, no. 5. — P. 578–598. — DOI: [10.1002/hipo.1073](https://doi.org/10.1002/hipo.1073).
239. *Sysoev I. V., Kornilov M. V., Makarova N. A., Sysoeva M. V., Vinogradova L. V.* Modeling Limbic Seizure Initiation with an Ensemble of Delay Coupled Neuroscillator // Advances in Nonlinear Dynamics / ed. by W. Lacarbonara, B. Balachandran, M. J. Leamy, J. Ma, J. A. Tenreiro Machado, G. Stepan. — Cham : Springer International Publishing, 2022. — P. 73–81. — DOI: [10.1007/978-3-030-81170-9_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-81170-9_7).
240. *Jackson B. L.* [et al.]. Nanoscale Electronic Synapses Using Phase Change Devices // ACM Journal on Emerging Technologies in Computing Systems. — 2013. — Vol. 9, no. 2. — P. 1–20. — DOI: [10.1145/2463585.2463588](https://doi.org/10.1145/2463585.2463588).
241. *Eryilmaz S. B.* [et al.]. Training a Probabilistic Graphical Model With Resistive Switching Electronic Synapses // IEEE Transactions on Electron Devices. — 2016. — Vol. 63, no. 12. — P. 5004–5011. — DOI: [10.1109/TED.2016.2616483](https://doi.org/10.1109/TED.2016.2616483).

242. *Hoff A., Dos Santos J. V., Manchein C., Albuquerque H. A.* Numerical bifurcation analysis of two coupled FitzHugh-Nagumo oscillators // European Physical Journal B. — 2014. — Vol. 87, no. 7. — P. 151. — DOI: [10.1140/epjb/e2014-50170-9](https://doi.org/10.1140/epjb/e2014-50170-9).
243. *Plotnikov S. A., Fradkov A. L.* On synchronization in heterogeneous FitzHugh–Nagumo networks // Chaos, Solitons and Fractals. — 2019. — Vol. 121. — P. 85–91. — DOI: [10.1016/j.chaos.2019.02.006](https://doi.org/10.1016/j.chaos.2019.02.006).
244. *Sysoev I. V., Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D.* Reconstruction of ensembles of nonlinear neurooscillators with sigmoid coupling function // Nonlinear Dynamics. — 2019. — Vol. 95, no. 3. — P. 2103–2116. — DOI: [10.1007/s11071-018-4679-y](https://doi.org/10.1007/s11071-018-4679-y).
245. *Watson B. O., Buzsáki G.* Sleep, Memory and Brain Rhythms // Daedalus. — 2015. — Vol. 144, no. 1. — P. 67–82. — DOI: [10.1162/DAED_a_00318](https://doi.org/10.1162/DAED_a_00318).
246. *Lopes da Silva F.* Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. — 1991. — Vol. 79, no. 2. — P. 81–93. — DOI: [10.1016/0013-4694\(91\)90044-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(91)90044-5).
247. *Schnitzler A., Gross J.* Normal and pathological oscillatory communication in the brain // Nature Reviews Neuroscience. — 2005. — Vol. 6. — P. 285–296. — DOI: [10.1038/nrn1650](https://doi.org/10.1038/nrn1650).
248. *Benca R., Duncan M. J., Frank E., McClung C., Nelson R. J., Vicentic A.* Biological rhythms, higher brain function, and behavior: Gaps, opportunities, and challenges // Brain Research Reviews. — 2009. — Vol. 62, no. 1. — P. 57–70. — DOI: [10.1016/j.brainresrev.2009.09.005](https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.09.005).
249. *Rudrauf D.* [et al.]. Frequency flows and the time-frequency dynamics of multivariate phase synchronization in brain signals // NeuroImage. —

2006. — Vol. 31, no. 1. — P. 209–227. — DOI: [10.1016/j.neuroimage.2005.11.021](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.021).

250. *Good L. B., Sabesan S., Marsh S. T., Tsakalis K., Treiman D., Iasemidis L.* Control of synchronization of brain dynamics leads to control of epileptic seizures in rodents // International Journal of Neural Systems. — 2009. — Vol. 19, no. 03. — P. 173–196. — DOI: [10.1142/S0129065709001951](https://doi.org/10.1142/S0129065709001951).

Публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, индексируемых в международных базах данных Web of Science и SCOPUS

- A1. *Sysoev I. V., Sysoeva M. V.* Detecting changes in coupling with Granger causality method from time series with fast transient processes // Physica D: Nonlinear Phenomena. — 2015. — Vol. 309. — P. 9–19. — DOI: [10.1016/j.physd.2015.07.005](https://doi.org/10.1016/j.physd.2015.07.005).
- A2. *Сысоева М. В., Медведева Т. М.* Оптимизация параметров метода причинности по Грейнджеру для исследования лимбической эпилепсии // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. — 2018. — Т. 26, № 5. — С. 39–62. — DOI: [10.18500/0869-6632-2018-26-5-39-62](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2018-26-5-39-62).
- A3. *Сысоева М. В., Кузнецова Г. Д., Сысоев И. В.* Моделирование сигналов электроэнцефалограмм крыс при абсансной эпилепсии в приложении к анализу связанности между отделами мозга // Биофизика. — 2016. — Т. 61, № 4. — С. 782–792. — DOI: [10.1134/S0006350916040230](https://doi.org/10.1134/S0006350916040230).
- A4. *Сысоева М. В., Ситникова Е. Ю., Сысоев И. В.* Таламо-кортикальные механизмы инициации, поддержания и прекращения пик-волновых рядов у крыс WAG/Rij // Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова. — 2016. — Т. 66, № 1. — С. 103–112. — DOI: [10.7868/S0044467716010123](https://doi.org/10.7868/S0044467716010123).

- A5. *Астахова Д. И., Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Влияние нелинейности на оценки связанности осцилляторов методом частной направленной когерентности // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. — 2019. — Т. 27, № 6. — С. 8–24. — DOI: [10.18500/0869-6632-2019-27-6-8-24](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2019-27-6-8-24).
- A6. *Грищенко А. А., Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Определение основного временного масштаба эволюции информационных свойств сигнала локальных потенциалов мозга при абсансной эпилепсии // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. — 2020. — Т. 28, № 1. — С. 98–110. — DOI: [10.18500/0869-6632-2020-28-1-98-110](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2020-28-1-98-110).
- A7. *Grishchenko A. A., Sysoeva M. V., Medvedeva T. M., van Rijn C. M., Bezruchko B. P., Sysoev I. V.* Comparison of approaches to directed connectivity detection in application to spike-wave discharge study // Cybernetics and Physics. — 2020. — Vol. 9, no. 2. — P. 86–97. — DOI: [10.35470/2226-4116-2020-9-2-86-97](https://doi.org/10.35470/2226-4116-2020-9-2-86-97).
- A8. *Sysoeva M. V., Lüttjohann A., van Luijtelaar G., Sysoev I. V.* Dynamics of directional coupling underlying spike-wave discharges // Neuroscience. — 2016. — Vol. 314. — P. 75–89. — DOI: [10.1016/j.neuroscience.2015.11.044](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.11.044).
- A9. *Sysoeva M. V., Vinogradova L. V., Kuznetsova G. D., Sysoev I. V., van Rijn C. M.* Changes in cortico-cortical and cortico-hippocampal network during absence seizures in WAG/Rij rats revealed with time varying Granger causality // Epilepsy & Behavior. — 2016. — Vol. 64. — P. 44–50. — DOI: [10.1016/j.yebeh.2016.08.009](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.08.009).
- A10. *Smyk M. K., Sysoev I. V., Sysoeva M. V., van Luijtelaar G., Drinkenburg W. H.* Can absence seizures be predicted by vigilance states?: Advanced analysis of sleep–wake states and spike–wave discharges' occurrence

- in rats // *Epilepsy & Behavior*. — 2019. — Vol. 96. — P. 200–209. — DOI: [10.1016/j.yebeh.2019.04.012](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.012).
- A11. *Dolinina A. Y., van Rijn C. M., Sysoeva M. V., Sysoev I. V.* Detection of spike-wave discharge restarts in genetic rat model based on frequency dynamics // *Cybernetics and Physics*. — 2022. — Vol. 11, no. 3. — P. 121–130. — DOI: [10.35470/2226-4116-2022-11-3-121-130](https://doi.org/10.35470/2226-4116-2022-11-3-121-130).
- A12. *Sysoev I. V., Perescis M. F., Vinogradova L. V., Sysoeva M. V., van Rijn C. M.* Directional functional coupling during limbic seizures in rats revealed by nonlinear Granger causality // *Russian Open Medical Journal*. — 2018. — Vol. 7, no. 4. — P. 404. — DOI: [10.15275/rusomj.2018.0404](https://doi.org/10.15275/rusomj.2018.0404).
- A13. *Сысоева М. В., Виноградова Л. В., Перескис М., ван Рейн К. М., Сысоев И. В.* Выявление изменений направленных межструктурных связей при лимбических судорогах, вызванных введением антагониста эндоканнабиноидных рецепторов, методом нелинейной причинности по Грейнджеру // *Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова*. — 2019. — Т. 69, № 6. — С. 752–767. — DOI: [10.1134/S0044467719060121](https://doi.org/10.1134/S0044467719060121).
- A14. *Medvedeva T. M., Lüttjohann A. K., Sysoeva M. V., van Luijtelaar G., Sysoev I. V.* Estimating complexity of spike-wave discharges with largest Lyapunov exponent in computational models and experimental data // *AIMS Biophysics*. — 2020. — Vol. 7, no. 2. — P. 65–75. — DOI: [10.3934/biophy.2020006](https://doi.org/10.3934/biophy.2020006).
- A15. *Medvedeva T. M., Sysoeva M. V., van Luijtelaar G., Sysoev I. V.* Modeling spike-wave discharges by a complex network of neuronal oscillators // *Neural Networks*. — 2018. — Vol. 98. — P. 271–282. — DOI: [10.1016/j.neunet.2017.12.002](https://doi.org/10.1016/j.neunet.2017.12.002).

- A16. *Kapustnikov A. A., Sysoeva M. V., Sysoev I. V.* Transient dynamics in a class of mathematical models of epileptic seizures // Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation. — 2022. — Vol. 109. — P. 106284. — DOI: [10.1016/j.cnsns.2022.106284](https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2022.106284).
- A17. *Капустников А. А., Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Моделирование пиковых разрядов в мозге малыми сетями нейроосцилляторов // Математическая биология и биоинформатика. — 2020. — Т. 15, № 2. — С. 138—147. — DOI: [10.17537/2020.15.138](https://doi.org/10.17537/2020.15.138).
- A18. *Medvedeva T. M., Sysoeva M. V., Lüttjohann A., van Luijelaar G., Sysoev I. V.* Dynamical mesoscale model of absence seizures in genetic models // PLoS ONE. — 2020. — Vol. 15, no. 9. — e239125. — DOI: [10.1371/journal.pone.0239125](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239125).
- A19. *Егоров Н. М., Пономаренко В. И., Сысоев И. В., Сысоева М. В.* Имитационное моделирование эпилептиформной активности сетью нейроподобных радиотехнических осцилляторов // Журнал технической физики. — 2021. — Т. 91, № 3. — С. 519—528. — DOI: [10.21883/JTF.2021.03.50532.237-20](https://doi.org/10.21883/JTF.2021.03.50532.237-20).
- A20. *Егоров Н. М., Пономаренко В. И., Мельникова С. Н., Сысоев И. В., Сысоева М. В.* Общность механизмов возникновения безаттракторных колебательных режимов в радиотехнических моделях таламокортикальной сети мозга // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. — 2021. — Т. 29, № 6. — С. 927—942. — DOI: [10.18500/0869-6632-2021-29-6-927-942](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2021-29-6-927-942).
- A21. *Egorov N. M., Kulminskiy D. D., Ponomarenko V. I., Sysoev I. V., Sysoeva M. V.* Transient dynamics in electronic neuron-like circuits in application to modeling epileptic seizures // Nonlinear Dynamics. — 2022. — Vol. 108, no. 4. — P. 4231—4242. — DOI: [10.1007/s11071-022-07379-6](https://doi.org/10.1007/s11071-022-07379-6).

- A22. *Egorov N. M., Sysoev I. V., Ponomarenko V. I., Sysoeva M. V.* Complex regimes in electronic neuron-like oscillators with sigmoid coupling // *Chaos, Solitons & Fractals*. — 2022. — Vol. 160. — P. 112171. — DOI: [10.1016/j.chaos.2022.112171](https://doi.org/10.1016/j.chaos.2022.112171).
- A23. *Егоров Н. М., Сысоева М. В., Пономаренко В. И., Корнилов М. В., Сысоев И. В.* Кольцевой генератор нейроподобной активности с перестраиваемой частотой // *Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика*. — 2023. — Т. 31, № 1. — С. 103–120. — DOI: [10.18500/0869-6632-003025](https://doi.org/10.18500/0869-6632-003025).

Монографии по теме диссертации

- A24. *Сысоев И. В., Корнилов М. В., Сысоева М. В.* Причинность по Грейнджеру: разработка, тестирование, приложение к задачам нейрофизиологии. — Саратов : Издательство Саратовского университета, 2019. — С. 164.

Публикации по теме диссертации в трудах конференций, индексируемых в международных базах данных Web of Science и SCOPUS

- A25. *Grishchenko A. A., Sysoeva M. V., van Rijn C., Sysoev I. V.* Detecting best lag of embedding for modeling spike-wave discharges from experimental data // *Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE*. Vol. 11459. — 2020. — 114590H. — DOI: [10.1117/12.2563453](https://doi.org/10.1117/12.2563453).
- A26. *Sysoeva M. V., Kuznetsova G. D., van Rijn C. M., Sysoev I. V.* Cannabis agonist injection effect on the coupling architecture in cortex of WAG/Rij rats during absence seizures // *Progress in Biomedical Optics and Imag-*

- ing - Proceedings of SPIE. Vol. 9917. — 2016. — P. 99171X. — DOI: [10.1117/12.2225578](https://doi.org/10.1117/12.2225578).
- A27. **Sysoeva M. V.** Rearranging the coupling architecture in the brain in response to the introduction of various endocannabinoid receptor ligands // 4th Scientific School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics, DCNAIR 2020. Vol. 9216763. — 2020. — P. 242–244. — DOI: [10.1109/DCNAIR50402.2020.9216763](https://doi.org/10.1109/DCNAIR50402.2020.9216763).
- A28. **Sysoeva M. V.**, *Sysoev I. V.*, *Medvedeva T. M.*, *Suleymanova E. M.*, *Vinogradova L. V.* Reconstruction and Modeling of Coupling Architecture in the Brain at Limbic Epilepsys // 2nd School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics, DCNAIR 2018. — 2018. — P. 137–138. — DOI: [10.1109/DCNAIR.2018.8589208](https://doi.org/10.1109/DCNAIR.2018.8589208).
- A29. *Medvedeva T. M.*, **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 // 2nd School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics, DCNAIR 2018. — 2018. — P. 137–138. — DOI: [10.1109/DCNAIR.2018.8589208](https://doi.org/10.1109/DCNAIR.2018.8589208).
- A30. *Medvedeva T. M.*, *Kapustnikov A. A.*, **Sysoeva M. V.**, *Sysoev I. V.* Modeling spike and wave discharge initiation, maintenance and termination with hierarchical networks of neurooscillators // 4th Scientific School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics, DCNAIR 2020. Vol. 9216862. — 2020. — P. 172–174. — DOI: [10.1109/DCNAIR50402.2020.9216862](https://doi.org/10.1109/DCNAIR50402.2020.9216862).
- A31. *Kapustnikov A. A.*, **Sysoeva M. V.**, *Sysoev I. V.* A class of simple networks for modeling spike-wave discharges // Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE. Vol. 11847. — 2021. — P. 1184703. — DOI: [10.1117/12.2589493](https://doi.org/10.1117/12.2589493).

- A32. *Kapustnikov A. A., Sysoeva M. V., Sysoev I. V.* Studying response to external driving in a model of thalamocortical system with specialized neuron equations // 6th Scientific School on Dynamics of Complex Networks and their Applications, DCNA 2022. — 2022. — P. 116–118. — DOI: [10.1109/DCNA56428.2022.9923221](https://doi.org/10.1109/DCNA56428.2022.9923221).
- A33. *Egorov N. M., Ponomarenko V. I., Sysoeva M. V., Sysoev I. V.* Epileptiform activity generation by an ensemble of simplified electronic FitzHugh-Nagumo oscillators connected by a linear couplings // 5th Scientific School on Dynamics of Complex Networks and their Applications, DCNA 2021. — 2021. — P. 65–68. — DOI: [10.1109/DCNA53427.2021.9586902](https://doi.org/10.1109/DCNA53427.2021.9586902).
- A34. *Egorov N. M., Sysoev I. V., Sysoeva M. V.* Epileptiform activity simulation by a network of neural-like radioengineering oscillators // International Conference on Actual Problems of Electron Devices Engineering, APEDE 2020. Vol. 9255423. — 2020. — P. 327–331. — DOI: [10.1109/APEDE48864.2020.9255423](https://doi.org/10.1109/APEDE48864.2020.9255423).
- A35. *Egorov N. M., Sysoev I. V., Ponomarenko V. I., Sysoeva M. V.* Epileptiform activity generation by an ensemble of complete electronic FitzHugh-Nagumo oscillators connected by a sigmoid couplings // Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE. Vol. 12194. — 2022. — P. 1219403. — DOI: [10.1117/12.2623993](https://doi.org/10.1117/12.2623993).

Свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ

- A36. *Медведева Т. М., 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 программы для ЭВМ № 2020614595.

- A37. *Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Программа для расчёта функция взаимной информации по временным рядам методом ближайших соседей. — 2019. — Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019612411.
- A38. *Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Программа для оценки связанности систем по их временным рядам с помощью энтропии переноса. — 2019. — Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019612589.
- A39. *Астахова Д. И., Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Программа, реализующая метод частной направленной когерентности, для оценки направленного взаимодействия в ансамблях колебательных систем. — 2019. — Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019612732.
- A40. *Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Программа для математического моделирования эпилептиформной активности мозга с помощью биофизических осцилляторов. — 2018. — Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018661380.
- A41. *Медведева Т. М., Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Генерация эпилептиформной активности ансамблем иерархически связанных нейроосцилляторов. — 2020. — Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020613787.