

*На правах рукописи*

ГРУБОВ Вадим Валерьевич

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

03.01.02 – Биофизика

А в т о р е ф е р а т  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата физико–математических наук

Саратов – 2015

Работа выполнена на кафедре электроники, колебаний и волн ГОУ ВПО “Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского”.

Научный руководитель:

**Храмов Александр Евгеньевич,**

доктор физико–математических наук, профессор

Официальные оппоненты:

**Осипов Григорий Владимирович,**

доктор физико–математических наук, профессор,

заведующий кафедрой теории управления и динамики машин

Нижегородского государственного университета, г. Нижний Новгород

**Прохоров Михаил Дмитриевич,**

доктор физико–математических наук,

ведущий научный сотрудник Саратовского филиала

Института радиотехники и электроники РАН, г. Саратов

Ведущая организация: Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва

Защита состоится “??” ?? 2015 г. в ?? часов ?? минут в ?? ауд. III корпуса СГУ на заседании диссертационного совета Д 212.243.05 в Саратовском государственном университете (410012, г. Саратов, ул.Астраханская, 83).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Саратовского государственного университета (Саратов, ул. Университетская, 42).

Автореферат разослан “??” ?? 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



В.М. Аникин

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность исследуемой проблемы.**

Современная нейродинамика представляет собой междисциплинарную науку на стыке биологии, нейрофизиологии, математики, биофизики и биохимии, а также нелинейной теории колебаний и волн<sup>1 2</sup>. Одной из актуальных задач нейродинамики является изучение основных принципов работы центральной нервной системы, что представляет интерес не только с точки зрения фундаментальных исследований, но также находит применение в практической области — нейрофизиологии, медицине, психологии и т.д. Успехи современной нейродинамики в настоящее время позволяют объяснить работу центральной нервной системы на нескольких уровнях. В настоящее время актуальными для нейродинамики остаются вопросы о том, как совокупность электрических импульсов, генерируемых группой нейронов, позволяет мозгу получать сложную информацию об окружающем мире, какие именно изменения происходят с нейронным сигналом по пути в кору головного мозга, каким образом и где протекают процессы, связанные, например, с обучением и запоминанием информации.

Одними из основных инструментов в нейродинамике являются экспериментальные методы исследования, позволяющие регистрировать нейронные сигналы различных процессов, протекающих в нервной системе. К настоящему времени в области применения таких методов достигнут существенный прогресс, что позволяет исследовать процессы на самых различных уровнях функционирования нейронной сети. Наибольший интерес для исследователей представляют неинвазивные методы, самым распространенным из которых является электроэнцефалография (ЭЭГ)<sup>3 4</sup>. ЭЭГ представляет собой усредненную сумму токов, генерируемых группой нейронов, которая регистрируется при помощи электрода, установленного на коже головы или введенного в глубокие слои мозга. Этот метод весьма часто применяется при исследованиях процессов, протекающих в головном мозге человека и животных.

На фоне существенного прогресса в области развития инструментальной базы нейрофизиологических исследований, наблюдается заметное отставание методов обработки и математического анализа полученных экспериментальных данных. Так, в подавляющем большинстве работ набор инструментов для анализа экспериментально полученных данных сводится, в основном, к распространенным статистическим методам анализа данных — расчету средних частотно-временных характеристик сигнала, построению Фурье-

---

<sup>1</sup>G. Buzsaki and A. Draguhn, *Science*, 304 (2004) 1926-1929

<sup>2</sup>В.И. Некоркин, *Успехи физических наук*, 178 (3) (2008) 313

<sup>3</sup>F.H. Lopes da Silva, P.L. Nunez and K. Srinivasan, *Electric fields of the brain: the neurophysics of EEG*, Oxford University Press, 2006

<sup>4</sup>E. Niedermeyer, F.L. da Silva, *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, Lippincot Williams & Wilkins, 2004

спектров, корреляционных характеристик, функций распределения и т.п. Нельзя отрицать значимость традиционных статистических методов анализа сигналов, однако следует отметить, что данные, изучаемые в нейрофизиологических исследованиях (например, ЭЭГ) представляют собой сложные экспериментальные сигналы, и применение одних только статистических методов анализа зачастую позволяет выявить лишь малую долю информации, зашифрованной в экспериментальном сигнале. Соответственно, для исследования процессов, происходящих в ответ на внешний стимул в сенсорных нейронах и всей нейронной сети, целесообразно не ограничиваться только стандартными статистическими методами и соответствующими статистическими характеристиками, но также применять дополнительные специальные методы, приспособленные для анализа процессов, динамически меняющихся во времени. Одним из таких методов является непрерывный вейвлетный анализ<sup>5</sup>, который хорошо зарекомендовал себя при исследовании сложных динамических систем различной природы. Работы по применению вейвлетного анализа для изучения физиологических сигналов показали его эффективность и большой потенциал дальнейших исследований в данной области<sup>6</sup>.

Вейвлетный анализ представляет большой интерес для изучения частотно-временной структуры сигналов живых систем, например, нейронной сети головного мозга, поскольку большинство традиционно используемых для обработки сигналов методов направлены в основном на анализ стационарных сигналов, частотно-временные характеристики которых не изменяются существенно во времени или пространстве<sup>7</sup>. Однако нужно отметить, что несмотря на широкое признание вейвлетного анализа как эффективного инструмента для исследования сложных сигналов, его активное применение в медицине и нейрофизиологии только начинается<sup>8</sup>.

В зависимости от уровня организации исследуемого объекта можно условно выделить следующие три области применения аппарата вейвлетного анализа в нейродинамических исследованиях:

1. Применение вейвлетов для исследования нестационарной динамики и активности отдельных нейронов, а также внутриклеточных процессов.
2. Исследование при помощи вейвлетного анализа информационных процессов в малых нейронных сетях, например, отклик сенсорных нейронов на внешний стимул и последующие каскадные преобразования данного электрического отклика в нейронном ансамбле.

---

<sup>5</sup> А. Е. Храмов, Е. Ю. Ситникова, А. Н. Павлов, В. А. Макаров, А. А. Короновский, Вейвлеты в нейродинамике и нейрофизиологии, М.: Физматлит, 2013

<sup>6</sup> A. Aldroubi and M. Unser, Wavelets in Medicine and Biology, CRC-Press, 1996

<sup>7</sup> M. Holschneider, Wavelets: An analysis tool, Oxford: Oxford University Press, 1995

<sup>8</sup> А. Е. Храмов, А. А. Короновский, В. А. Макаров, А. Н. Павлов, Е. Ю. Ситникова, Wavelets in Neuroscience, Heidelberg New York Dordrecht London, 2015

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

Предмет исследования данной диссертационной работы относится к третьему уровню. Так, в настоящей диссертации уделено особое внимание применению вейвлетного анализа для исследования сигналов нейронного ансамбля на макроуровне. Основным источником информации о работе нейронной сети головного мозга на данном уровне является ЭЭГ. На сигнале ЭЭГ обычно выделяются несколько частотных диапазонов (альфа, бета, гамма и т.д.), поскольку известно, что существует четкая корреляция между характером ритмической активности на ЭЭГ в одном из частотных диапазонов (наличием того или иного ритма или осцилляторного паттерна) и функциональным состоянием организма<sup>9</sup>. Таким образом, важной задачей при исследовании центральной нервной системы является изучение определенных осцилляторных паттернов, регистрируемых в электрической активности головного мозга, а также закономерностей их появления на ЭЭГ в различных состояниях живого организма. Особую важность исследование таких ритмических компонент приобретает при изучении различных патологий центральной нервной системы, т.к. различные осцилляторные компоненты на ЭЭГ выступают как диагностические признаки появления того или иного заболевания<sup>10</sup>.

Особую актуальность исследования осцилляторных паттернов на сигналах ЭЭГ приобретают при изучении сложной для диагностики абсанс-эпилепсии, представляющей собой неконвульсивную форму заболевания<sup>11</sup>. Абсанс-эпилепсия характеризуется спонтанными кратковременными выключениями сознания. Маркером абсанс-эпилепсии на ЭЭГ служат так называемые пик-волновые разряды — специфические осцилляторные паттерны, характеризующиеся высокой амплитудой и характерной частотой 3–4 Гц у людей и 8–10 Гц у наиболее часто используемой лабораторной животной модели абсанс-эпилепсии — крыс линии WAG/Rij<sup>12</sup>. Данные колебания носят генерализованный характер, то есть во время формирования пик-волнового разряда происходит вовлечение в синхронную активность практически всей таламо-кортикальной нейронной сети головного мозга. Представляет значительный интерес выявление связи между патологической активностью нейронного ансамбля (пик-волновых разрядов) и нормальных осцилляторных паттернов, также генерируемых в таламо-кортикальной подсети головного

---

<sup>9</sup>P.L. Nunez and K. Srinivasan, *Electric fields of the brain: The neurophysics of EEG*, Oxford: Oxford University Press, 1981

<sup>10</sup>G.K. Kostopoulos, *Clinical Neurophysiology*, 111 (2) (2000) 27-38

<sup>11</sup>C.P. Panayiotopoulos, *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*, Springer Science & Business Media, 2007

<sup>12</sup>A.M. Coenen and E.L. Van Luijtelaar, *Behav Genet.*, 6 (2003) 635

мозга — сонных веретен<sup>13</sup>. Ранее были сделаны предположения об их связи и даже трансформации сонных веретен в пик-волновые разряды. Все это делает перспективным изучение сонных веретен на предмет возможности использования их как эффективных биомаркеров эпилепсии, когда изменения в нормальной структуре сонных веретен могут служить прогностическим признаком для ранней диагностики абсанс-эпилепсии.

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

Для достижения этой цели в диссертационной работе решены следующие задачи.

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

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

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

4. Проведен автоматический анализ экспериментальных сигналов ЭЭГ крыс линии WAG/Rij и создана автоматическая разметка характерных осцилляторных паттернов для долговременных (8–48 часов) записей ЭЭГ большого числа лабораторных животных.

---

<sup>13</sup>M. Steriade, *Neuronal substrates of sleep and epilepsy*, Cambridge University Press, Cambridge, 2003

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

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

1. Изменения в структуре сигнала ЭЭГ и, следовательно, в нейронных связях таламо-кортикальной нейронной сети, вызванные развитием абсанс-эпилепсии, являются существенными и необратимыми. Сравнительный анализ ЭЭГ линии крыс с эпилепсией (WAG/Rij) и без нее (Wistar) показал, что сонные веретена молодых (до 6 месяцев) крыс со склонностью к эпилепсии, но пока еще без развитой патологии, во многом схожи с ЭЭГ здоровых крыс линии Wistar. С возрастом и повышением эпилептического статуса начинают появляться характерные различия в структуре осцилляторных паттернов на ЭЭГ здоровых животных и животных с абсанс-эпилепсией, что свидетельствует о глубинных изменениях в таламо-кортикальной сети.

2. Каждый из исследованных типов осцилляторных паттернов на эпилептической ЭЭГ (сонные веретена, пик-волновые разряды, 5-9 Гц колебания) характеризуется не только свойственным лишь ему частотным диапазоном, но также и специфическим распределением энергии вейвлетного преобразования по частотам этого диапазона. На данном положении основывается предложенный в диссертации метод с использованием непрерывного вейвлетного преобразования для автоматического выделения и распознавания осцилляторных паттернов на эпилептических ЭЭГ.

3. Наиболее эффективным для выделения характерных таламо-кортикальных осцилляторных паттернов на сигнале ЭЭГ является метод, основанный на комбинированном применении непрерывного вейвлетного преобразования и разложения сигнала по эмпирическим модам. Комбинированный метод показывает точность выделения паттернов на ЭЭГ на 7–18 % выше, чем методы, основанные только на вейвлетном преобразовании или разложении по эмпирическим модам, при том что требования к вычислительным ресурсам у комбинированного метода практически не превышают таковых для вейвлет-метода. Такую эффективность комбинированного метода можно объяснить сбалансированным сочетанием высокой способности к адаптивной фильтрации метода на основе разложения по эмпирическим модам и хорошим частотно-временным разрешением вейвлет-метода.

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

иную динамику. Кроме того, совместная временная динамика сонных веретен и пик-волновых разрядов характеризуется как режим on-off — on-off перемежаемости.

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

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

2. Впервые показано, что параметры сонных веретен, такие как средняя длительность, частотный состав, доля веретен того или иного типа, претерпевают необратимые изменения с возрастом исследуемого экспериментального животного, а также напрямую зависят от степени развития абсанс-эпилепсии. Также впервые проведен сравнительный анализ частотно-временных характеристик сонных веретен у крыс с эпилепсией и отсутствием эпилепсии.

3. Разработаны, апробированы и реализованы в виде программ для ЭВМ оригинальные эффективные методы для автоматической диагностики экспериментальных сигналов ЭЭГ, основанные на вейвлетном преобразовании, разложении сигнала по эмпирическим модам, а также комбинации данных двух методик. Также впервые проведена автоматическая разметка долговременных (длительностью 18–48 часов) записей сигналов ЭЭГ для выделения сонных веретен, 5-9 Гц колебаний и пик-волновых разрядов для исследования закономерностей появления данных осцилляторных паттернов на ЭЭГ.

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

**Научная и практическая значимость работы.** Результаты, полученные в ходе выполнения настоящей диссертационной работы, могут найти при-



менение при решении задач, связанных с исследованием режимов, устанавливающихся в нейронной сети головного не только при различных патологиях, таких как абсанс-эпилепсия, но и в других сложных состояниях нервной системы, например, при когнитивной деятельности.

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

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

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

Некоторые результаты диссертации, связанные с частотно-временным анализом ЭЭГ и распознаванием осцилляторных паттернов, уже нашли применение и были использованы при выполнении ряда НИР и научных грантов,

а также защищены соответствующими свидетельствами регистрации результатов интеллектуальной деятельности Российской Федерации.

### **Достоверность полученных результатов**

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

### **Личный вклад.**

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

### **Апробация работы.**

Настоящая диссертационная работа выполнена на кафедре электроники, колебаний и волн факультета нелинейных процессов.

Материалы диссертационной работы использовались при выполнении НИР, выполняемых в рамках Федеральной целевой программы “Научные и научно-педагогические кадры инновационной России” на 2009–2013 годы (номера государственных контрактов: №№ 14.В37.21.0576, 14.В37.21.1237, 14.В37.21.0569, 14.В37.21.0903); проектов Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 12-02-00221, 09-04-01302, 14-02-31235, 14-02-00224); Президентской программы поддержки ведущих научных школ РФ (проект НШ-3407.2010.2); конкурса «У.М.Н.И.К.» Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (договор № 0002038).

Представленные результаты неоднократно докладывались на различных семинарах и конференциях Всероссийского и Международного уровня, среди которых: IX и X Международные школы-семинары “Хаотические автоколебания и образование структур” ХАОС-2010 и ХАОС-2013 (Саратов, 2010; 2013), Вторая и Третья Всероссийские конференции “Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях” (Нижний Новгород, 2011; 2013), XIII и XIV Всероссийские школы-семинары “Волновые явления в неоднородных средах” (Москва, 2012; 2014), Всероссийский научно-практический форум “Экология: синтез естественно-научного, технического и гуманитарного знания” (Саратов, 2012), XXI International Conference “Nonlinear Dynamics of Electronic Systems (NDES 2013)” (Bary, Italy, 2013), XVIII International School for Junior Scientists and Students on Optics, Laser Physics & Biophotonics “Saratov Fall Meeting 2014” (Saratov, Russia, 2014), International Conference “NEURONUS 2015” (Krakow, Poland, 2015).

## **Публикации.**

Результаты работы опубликованы в центральных реферируемых научных журналах (13 статей), рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, а также в трудах конференций (10 тезисов докладов). По материалам диссертации получены 4 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ.

## **Структура и объём работы.**

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав и заключения. Общий объем диссертации составляет 138 страниц текста, включая 30 иллюстраций, 9 таблиц и список использованных источников, содержащий 105 наименований.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **Введении** обоснована актуальность выбранной темы диссертационной работы, сформулирована цель работы, описаны научная новизна и практическая значимость полученных результатов. Введение содержит основные положения и результаты, выносимые на защиту, сведения о достоверности и апробации результатов.

**Первая глава** диссертационной работы посвящена частотно-временному анализу экспериментальных записей ЭЭГ крыс линии WAG/Rij при помощи таких современных методов анализа как непрерывное вейвлетное преобразование и разложение сигнала по эмпирическим модам (преобразование Гильберта-Хуанга). Особое внимание уделено исследованию основных частотно-временных характеристик осцилляторных паттернов на ЭЭГ.

В разделе 1.1 обсуждаются особенности связи между патологиями нервной системы, такими, например, как абсанс-эпилепсия, и их проявлениями на сигналах ЭЭГ в виде характерных осцилляторных паттернов. Далее в разделе 1.2 приводится описание основных характеристик и особенностей животной модели абсанс-эпилепсии, используемой в настоящей диссертационной работе — крыс линии WAG/Rij с наследственной предрасположенностью к абсанс-эпилепсии. В рамках данного раздела обсуждается обоснованность выбора именно такой животной модели, описываются условия проведения экспериментальных работ по съему сигналов ЭЭГ, а также обсуждается проблема выбора эффективных методов анализа, подходящих для исследования ЭЭГ.

Далее в разделе 1.3 приводится краткое описание алгоритма и особенностей основного метода анализа сигналов ЭЭГ, использованного в настоящей диссертации — непрерывного вейвлетного преобразования. Особое внимание уделено средствам анализа сигналов, основанным на вейвлетном преобразовании — построению амплитудных вейвлет-спектров и «скелетонов» вейвлетных поверхностей. Обсуждается также выбор такого важного параметра для

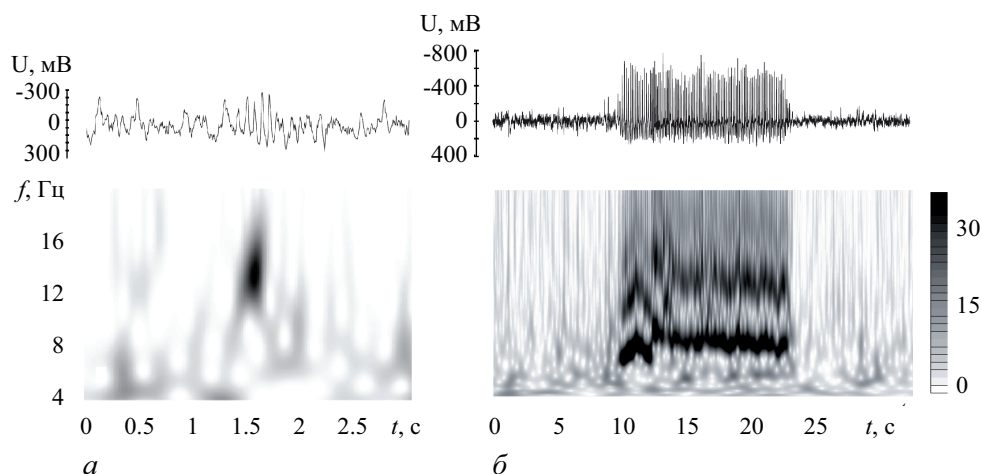


Рис. 1: Отрезки сигнала ЭЭГ с примерами сонного веретена (*a*) и пик-волнового разряда (*б*), а также амплитудные вейвлетные спектры.

непрерывного вейвлетного преобразования как вид материнского вейвлета. В данном разделе приведены результаты предварительного анализа тестовых сигналов ЭЭГ при помощи различных материнских вейвлетов и показано, что Морле-вейвлет обладает наилучшим частот-временным разрешением и потому оптимально подходит для анализа сигналов ЭЭГ.

Раздел 1.4 посвящен непосредственно применению непрерывного вейвлетного преобразования для исследования частотно-временной структуры экспериментальных сигналов ЭЭГ крыс линии WAG/Rij. В подразделе 1.4.1 приводятся результаты исследования основных частотно-временных характеристик осцилляторных паттернов на ЭЭГ при помощи вейвлет-анализа. Изучение характеристик осцилляторных паттернов проводилось путем построения амплитудных вейвлетных спектров и «скелетонов» для коротких отрезков ЭЭГ, содержащих исследуемые паттерны (рисунок 1, на котором представлены отрезки ЭЭГ с характерными сонным веретеном (*a*) и пик-волновым разрядом (*б*) и соответствующие им амплитудные вейвлетные спектры). Далее обсуждается статистический анализ полученных данных и обнаруженные особенности в структуре осцилляторных паттернов на ЭЭГ — каждый из исследуемых типов паттернов характеризуется специфическим частотным диапазоном и распределением энергии вейвлетного преобразования по данному диапазону. Данная особенность была использована для разработки метода эффективного анализа сигналов ЭЭГ в разделе 2.2. Также в данном подразделе обсуждается сложная динамика частоты, обнаруженная в течение сонного веретена, и проводится разделение веретен на основании данного критерия на три типа: «быстрые», «медленные» и «переходные».

Далее в подразделе 1.4.2 описываются результаты изучения зависимости основных частотно-временных характеристик сонных веретен от возраста крыс WAG/Rij и степени развития у них абсанс-эпилепсии. В данном под-

разделе амплитудные вейвлетные спектры и «скелетоны» строились для сигналов ЭЭГ крыс трех различных возрастов: 5, 7 и 9 месяцев и с разным эпилептическим «статусом»: 0, 1 и 2. Эпилептический «статус» был введен как количественная мера интенсивности эпилептической активности и определялся на основании таких критериев как средняя длительность эпилептических разрядов  $t_{SWD}$  и суммарная длительность эпилептической активности  $T$  (рисунок 2, на котором представлены данные о возрастной динамике абсанс-эпилепсии у пяти (ID:1-5) крыс WAG/Rij: средняя длительность эпилептических разрядов  $t_{SWD}$  и суммарная длительность эпилептической активности  $T$ ). Основная часть данного раздела посвящена обсуждению проведенного статистического анализа. Так, обнаружены существенные изменения, возникающие в частотно-временной структуре сонных веретен с возрастом и развитием эпилепсии, которые были связаны с изменениями, происходящими в таламо-кортикальной нейронной сети.

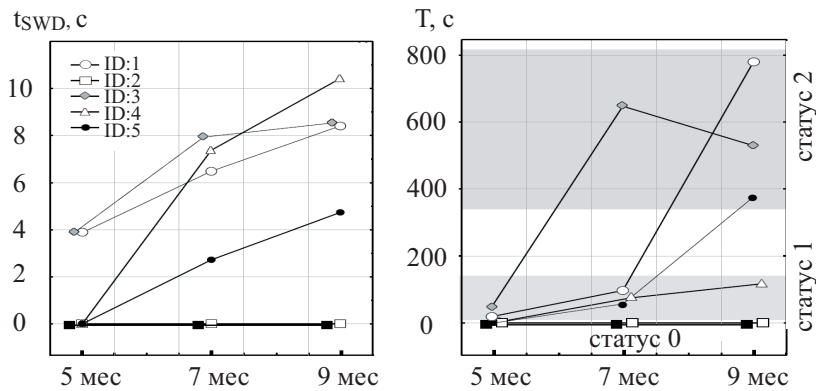


Рис. 2: Индивидуальные данные о возрастной динамике длительности эпилептических разрядов на ЭЭГ ( $t_{SWD}$ ) и суммарной длительности эпилептической активности ( $T$ ), рассчитанные за 6 часов у крыс WAG/Rij (ID - номер животного).

Подраздел 1.4.3 посвящен сравнительному анализу основных частотно-временных характеристик сонных веретен на ЭЭГ крыс с предрасположенностью к абсанс-эпилепсии и без нее. Первая часть подраздела посвящена анализу ЭЭГ — построению амплитудных вейвлетных спектров и «скелетонов», а также статистическому анализу. Во второй части обсуждаются результаты: в ходе исследования обнаружены существенные различия в структуре сонных веретен у крыс с абсанс-эпилепсией и без нее. Особое внимание уделено сравнению полученных результатов с результатами подраздела 1.4.2.

Раздел 1.5 посвящен описанию алгоритма и особенностей другого использованного в диссертации метода анализа ЭЭГ — разложения сигналов по эмпирическим модам. Большое внимание в данном разделе уделено той особенности метода, что при разложении сложного сигнала по эмпирическим модам в каждую отдельную моду попадает лишь ограниченное число колебательных компонент исходного сигнала. В разделе 1.6 обсуждается приме-

нение разложения по эмпирическим модам для анализа экспериментальных сигналов ЭЭГ крыс линии WAG/Rij. В данном разделе приведены основные результаты такого анализа и показано, что некоторые рассматриваемых в настоящей диссертации осцилляторных паттернов попадают после разложения в отдельные эмпирические моды. Данная особенность была использована для разработки метода эффективного анализа сигналов ЭЭГ в разделе 2.3.

Во **второй главе** диссертационной работы обсуждается разработка новых оригинальных методов для автоматического анализа сигналов ЭЭГ и распознавания характерных осцилляторных паттернов

В разделе 2.1 разбирается проблема обработки длительных экспериментальных сигналов и необходимости разработки эффективных методов автоматического анализа ЭЭГ.

В разделе 2.2 описывается новый оригинальный метод для автоматического анализа сигналов ЭЭГ на основе непрерывного вейвлетного преобразования. Первая часть раздела посвящена описанию алгоритма метода, основанному на результатах анализа из подраздела 1.4.1. Особое внимание здесь уделено внесению дополнительных шагов в исходный алгоритм, обусловленных сложной экспериментальной структурой ЭЭГ, и подбору оптимальных параметров метода. Во второй части раздела проводится апробация разработанного метода на экспериментальных записях ЭЭГ крыс WAG/Rij. В данном разделе обнаружено, что разработанный вейвлет-метод характеризуется достаточно высокой точностью выделения осцилляторных паттернов на ЭЭГ, но также обладает высокими требованиями к вычислительным ресурсам.

В разделе 2.3 описывается другой метод для автоматической разметки сигналов ЭЭГ, основанный на разложении по эмпирическим модам. В первой части раздела приведен алгоритм метода, основанный на результатах раздела 1.6. Также большое внимание уделено подбору оптимальных параметров метода — в данном случае оптимального количества эмпирических мод для разложения. Во второй части раздела проводится апробация разработанного метода на экспериментальных записях ЭЭГ крыс WAG/Rij. Обнаружено, что разработанный метод на основе эмпирических мод характеризуется более низкой (по сравнению с вейвлет-методом) точностью выделения осцилляторных паттернов на ЭЭГ, но одновременно является гораздо менее требовательным к вычислительным ресурсам.

Раздел 2.4 посвящен разработке оптимального метода для автоматического анализа ЭЭГ, основанного на комбинации вейвлетного преобразования и разложения по эмпирическим модам. В первой части раздела приведен алгоритм метода, основанный на комбинации алгоритмов из разделов 2.2 и 2.3. Во второй части раздела проводится апробация разработанного метода на экспериментальных записях ЭЭГ крыс WAG/Rij (рисунок 3, на котором представлены отрезок ЭЭГ с сонными веретенами (а), первая эмпирическая мода (б),

энергия вейвлетного преобразования ( $\epsilon$ ) и результат работы метода: автоматическая разметка ( $z$ ). Обнаружено, что разработанный комбинированный метод обладает самой высокой из всех представленных в диссертации методов точностью выделения осцилляторных паттернов на ЭЭГ и требованиям к вычислительным ресурсам на уровне вейвлет-метода.

В разделе 2.5 описаны разработанные программы для автоматического анализа сигналов ЭЭГ на основе представленных алгоритмов. Описаны средства программирования — язык программирования Python, а также характеристики ЭВМ, на которой выполнялась разработка и отладка программ.

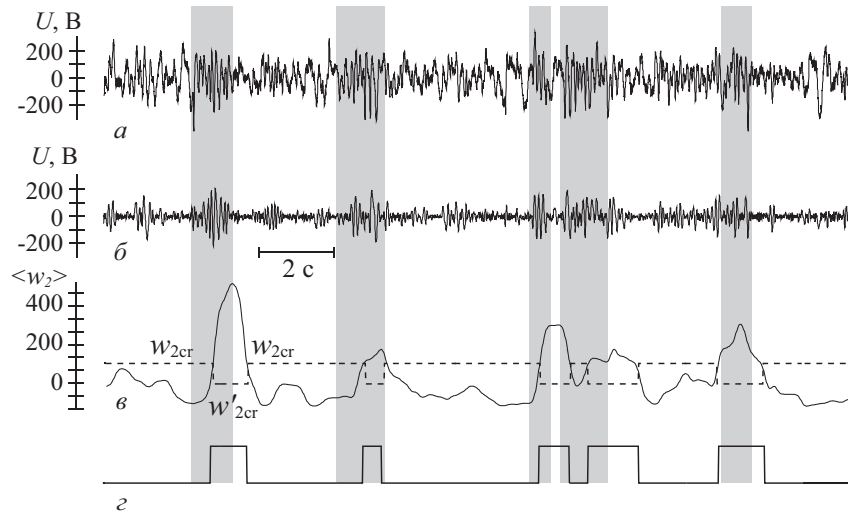


Рис. 3: Отрезок сигнала ЭЭГ ( $a$ ) с сонными веретенами, рассчитанная для него первая эмпирическая мода ( $б$ ), усредненная энергия вейвлетного преобразования для первой эмпирической моды ( $в$ ), а также результат работы метода — автоматическая разметка сонных веретен ( $z$ ). Серым показаны сонные веретена, выделенные нейрофизиологом в «ручном режиме»

**Третья глава** диссертационной работы посвящена обсуждению результатов статистического анализа автоматической разметки сигналов ЭЭГ и сложной временной динамики характерных осцилляторных паттернов.

В разделе 3.1 обсуждается вопрос о необходимости создания автоматической разметки сигналов ЭЭГ как для исследования временной динамики осцилляторных паттернов на ЭЭГ и, соответственно, режимов работы нейронных сетей, так и для использования в клинической практике.

Раздел 3.2 посвящен результатам анализа динамических свойств появления характерных осцилляторных паттернов на экспериментальных сигналах ЭЭГ. Известно, что ряд событий на ЭЭГ описывается с точки зрения перемежающегося поведения<sup>14 15 16</sup>, поэтому представляет интерес статистический

<sup>14</sup>J. L. Perez Velazquez, H. Khosravani, A. Lozano, B. L. Bardakjian, P. L. Carlen, R. A. Wennberg, European Journal of Neuroscience 11 (1999) 2571–2576

<sup>15</sup>J. L. Cabrera, J. Milnor, Phys. Rev. Lett. 89 (15) (2002) 158702

<sup>16</sup>H. Ito, A.R. Nikolaev, Human Brain Mapping, 28 (2007) 904–913

анализ возникновения тех или иных паттернов. В подразделе 3.2.1 описываются методы проведения анализа автоматической разметки ЭЭГ: статистический анализ временных интервалов (длительностей ламинарных фаз), построение статистических распределений временных интервалов  $N(l)$ .

В подразделе 3.2.2 обсуждаются результаты проведенного статистического анализа для автоматических разметок каждого из исследуемых типов паттернов: сонных веретен, 5-9 Гц колебаний и пик-волновых разрядов. Большое внимание уделено сравнению полученных статистических распределений временных интервалов (длительностей ламинарных фаз)  $N(l)$  с теоретическим степенным законом  $N(l) = \beta l^\alpha$ . Значение показателя  $\alpha$  в степенном законе искалось отдельно для каждого из исследуемых типов характерных осцилляторных паттернов у каждого из экспериментальных животных путем минимизации значения среднеквадратической ошибки  $\varepsilon$  между экспериментальным распределением и теоретическим законом будет минимальным. Было обнаружено, что  $\alpha = -3/2$  для сонных веретен и пик-волновых разрядов у всех пяти исследуемых экспериментальных животных, что соответствует режиму on-off перемежаемости<sup>17</sup>, в то время как для 5-9 Гц колебаний оптимальное значение  $\alpha$  оказалось равным -1 (рисунок 4).

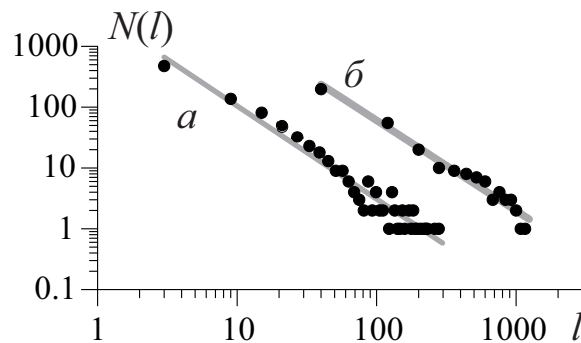


Рис. 4: Экспериментальные (обозначены черными точками) и теоретические (обозначены серыми прямыми) распределения  $N(l)$  для сонных веретен (а) и пик-волновых разрядов (б). В данном случае аппроксимация — степенной закон с показателем степени  $\alpha = -3/2$ , что соответствует on-off перемежаемости.

Подраздел 3.2.3 посвящен анализу совместной временной динамики сонных веретен и пик-волновых разрядов на ЭЭГ. В первой части раздела проводится краткое обсуждение явления перемежаемости и перемежаемости перемежаемостей. Во второй части раздела проводится совместный статистический анализ временных интервалов (длительностей ламинарных фаз) между веретенами и разрядами. В ходе анализа экспериментальные распределения  $N(l)$  сравнивались с теоретическим степенным законом  $N(l) = \beta l^\alpha$  и было обнаружено, что  $\alpha = -2$ . Проведено обсуждение данных результатов и показано существование on-off — on-off перемежаемости<sup>18</sup> в совместной динамике

<sup>17</sup>J. F. Heagy, N. Platt, S. M. Hammel, Phys. Rev. E 49 (2) (1994) 1140–1150

<sup>18</sup>A. E. Hramov, A. A. Koronovskii, O. I. Moskalenko, M. O. Zhuravlev, V. I. Ponomarenko, Chaos 23 (2013)



сонных веретен и пик-волновых разрядов на ЭЭГ.

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

### **Основные результаты и выводы**

1. Разработаны новые методы для анализа частотно-временной структуры сигнала ЭЭГ на основе непрерывного вейвлетного преобразования и разложения сигнала по эмпирическим модам. Подобраны оптимальные параметры методов: выбран оптимальный материнский вейвлет — Морле-вейвлет, обеспечивающий наибольшее частотно-временное разрешение вейвлет-метода, а также выбрано оптимальное количество эмпирических мод — три, что позволяет проводить эффективный анализ всех исследуемых в диссертации типов осцилляторных паттернов на ЭЭГ (сонные веретена, пик-волновые разряды, 5-9 Гц колебания).

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

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

4. Получены результаты сравнительного анализа основных параметров сонных веретен у крыс с эпилепсией (WAG/Rij) и без нее (Wistar). Обнаружено, что средняя частота у сонных веретен крыс Wistar сравнительно выше, чем у WAG/Rij, рост частоты от начала к концу веретена является более

заметным, а также присутствуют различия в соотношении веретен различных типов: у крыс Wistar преобладают «быстрые» веретена, у WAG/Rij — «медленные».

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

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

**Основные результаты диссертации опубликованы в следующих работах:**

- [1] Sitnikova E., Hramov A. E., Grubov V. V., Koronovsky A. A. Time-frequency characteristics and dynamics of sleep spindles in WAG/Rij rats with absence epilepsy // *Brain Research*. 2014. V. 1543. P. 290-299.
- [2] Sitnikova E., Grubov V. V., Hramov A. E., Koronovsky A. A. Developmental changes in the frequency-time structure of sleep spindles on the eeg in rats with a genetic predisposition to absence epilepsy (WAG/Rij) // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2014. V. 44. N. 3. P. 301-309.
- [3] Sitnikova E., Hramov A. E., Grubov V. V., Koronovsky A. A. Age-Dependent Increase of Absence Seizures and Intrinsic Frequency Dynamics of Sleep Spindles in Rats // *Neuroscience Journal*. 2014. 370764.
- [4] Грубов В. В., Короновский А. А., Ситникова Е. Ю., Храмов, А. Е. Частотно-временной анализ характерных паттернов активности нейронных ансамблей головного мозга при помощи непрерывного вейвлетного преобразования // *Изв. РАН. Сер. физическая*. 2014. Т. 78. № 12. С. 1525-1529.
- [5] Nazimov A. I., Pavlov A. N., Hramov A. E., Grubov V. V., Koronovskii A. A., Sitnikova, E. Yu. Adaptive wavelet-based recognition of oscillatory patterns on electroencephalograms // *Proc. SPIE*. 2013. 85801D.

- [6] Nazimov A. I., Pavlov A. N., Nazimova A. A., Grubov V. V., Koronovskii A. A., Sitnikova E. Yu., Hramov A. E. Serial identification of EEG patterns using adaptive wavelet-based analysis // Eur. Phys. J. Special Topics. 2013. V. 222. P. 2713-2722.
- [7] Грубов В. В., Короновский А. А., Ситникова Е. Ю., Иванов А. В., Храмов, А. Е. Аппаратно-программные комплексы для анализа электрической активности головного мозга: мониторинг долговременных процессов в нейрофизиологии и экологии, клиническая практика, создание интерфейсов мозг-компьютер // Инновационная деятельность. 2013. № 2. С. 152-161.
- [8] Hramov A. E., Grubov V. V., Pavlov A. N., Sitnikova E. Yu., Koronovskii A. A., Runniva A. E., Shurygina S. A., Ivanov A. V. On-off intermittency of thalamo-cortical neuronal network oscillations in the electroencephalogram of rodents with genetic predisposition to absence epilepsy // Proc. SPIE. 2013. 85801E.
- [9] Ситникова Е. Ю., Грубов В. В., Храмов А. Е., Короновский А. А. Возрастные изменения частотно-временной структуры сонных веретен на ЭЭГ у крыс с генетической предрасположенностью к абсанс-эпилепсии (линия WAG/Rij) // Журнал высшей нервной деятельности. 2012. Т. 6. № 62. С. 733-744.
- [10] Sitnikova E., Hramov A. E., Grubov V. V., Ovchinnikov A. A., Koronovsky A. A. On-off intermittency of thalamo-cortical oscillations in the electroencephalogram of rats with genetic predisposition to absence epilepsy // Brain Research. 2012. V. 1436. P. 147-156.
- [11] Грубов В. В. Метод выделения двух типов активности нейронного ансамбля головного мозга в течение сна по сигналам электроэнцефалограмм // Изв. Вузов. Прикладная нелинейная динамика. 2012. Т. 20. № 1. С. 133-138.
- [12] Грубов В. В., Ситникова Е. Ю., Короновский А. А., Павлов А. Н., Храмов, А. Е. Автоматическое выделение и анализ осцилляторных паттернов на нестационарных сигналах ЭЭГ с использованием вейвлетного преобразования и метода эмпирических мод // Изв. РАН. Сер. физическая. 2012. Т. 76. № 12. С. 1520-1523.
- [13] Грубов В. В., Овчинников А. А., Ситникова Е. Ю., Короновский А. А., Храмов, А. Е. Вейвлетный анализ сонных веретен на ЭЭГ и разработка метода их автоматической диагностики // Изв. Вузов. Прикладная нелинейная динамика. 2011. Т. 19. № 4. С. 91-108.
- [14] Грубов В. В., Короновский А. А., Храмов, А. Е. *Программа для ЭВМ для выделения сонных веретен и 5-9 Гц колебаний во время сна на ЭЭГ*, Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2013610836, 2012.
- [15] Грубов В. В., Храмов, А. Е. *Программа для ЭВМ для выделения пик-волновых рядов, соответствующих приступам абсанс-эпилепсии, на ЭЭГ*, Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2013612634, 2012.
- [16] Грубов В. В., Храмов, А. Е., Журавлев М. О. *Программа для адаптивной фильтрации низкочастотной помехи во временных сигналах на основе метода эмпирических мод (EMFiltration)*, Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2014617872, 2014.
- [17] Короновский А. А., Храмов, А. Е., Грубов В. В. *Программа для реализации комбинированного алгоритма распознавания характерных осцилляторных паттернов — сонных веретен — на ЭЭГ на основе совместного применения вейвлет-анализа и метода эмпирических мод*, Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2013610192, 2012.

ГРУБОВ Вадим Валерьевич

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

Автореферат

---

Подписано к печати 18.03.2015 Формат 60 × 84 1/16.

Бумага офсетная. Гарнитура "Times"

Усл. печ. л. 1,39 (1,5). Тираж 120 экз. Заказ 58-Т.

---

Отпечатано с готового оригинал-макета

Типография СГУ.

410012, Саратов, Большая Казачья, 112а, корпус 8.