

На правах рукописи



Грищенко Анастасия Александровна

**Сопоставление и оценка надежности методов
выявления направленной связанности между
отделами мозга крыс-моделей абсансной
эпилепсии**

1.3.4. – Радиофизика

1.5.2. – Биофизика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского» на кафедре системного анализа и автоматического управления

Научные руководители: **Сысоев Илья Вячеславович**, доктор физико-математических наук, доцент
Сысоева Марина Вячеславовна, кандидат физико-математических наук, доцент

Официальные оппоненты: **Канаков Олег Игоревич**, доктор физико-математических наук, профессор кафедры теории колебаний и автоматического регулирования ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», г. Нижний Новгород,

Грубов Вадим Валерьевич, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник Центра нейротехнологий и машинного обучения ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва.

Защита состоится 12 апреля 2024 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета 24.2.392.01 в ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского» по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, 10 корпус, 511 аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке имени В. А. Артисевич ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского» и на сайте: <https://www.sgu.ru/research/dissertation-council/24-2-392-01/kandidatskaya-dissertaciya-grishchenko-anastasii>

Автореферат разослан 12 февраля 2024 г.

Председатель диссертационного совета,
профессор, д.ф.-м.н.



В. М. Аникин

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. К настоящему времени создан большой математический аппарат методов реконструкции связей между колебательными системами по их временным рядам. Он состоит из относительно простых линейных метрик (корреляционная функция и функция когерентности), их нелинейных обобщений (различные варианты коэффициента нелинейной корреляции¹), их многомерных обобщений (частная направленная когерентность²), из фазовых методов (коэффициент фазовой синхронизации и методы³, основанные на фазовой динамике⁴), из методов теории информации (функция взаимной информации⁵ и энтропия переноса⁶), а также из различных вариантов причинности по Грейнджеру⁷ и сходных подходов, основанных на построении эмпирических прогностических моделей. Большинство этих подходов дают нормированные оценки, где 0 означает отсутствие связи, а 1, — что поведение одной из систем полностью определяется второй. При расчётах, однако, 0 или 1 получить не удаётся практически никогда. То есть возникает вопрос интерпретации полученных промежуточных значений, который пытаются решить в основном одним способом — определить, отличаются ли значимо полученные значения либо от 0, либо от значений, полученных в другом режиме (для биологических систем это, например, сон–бодрствование, эпилептический разряд–норма и т. п.). Для этого были придуманы как аналитические подходы⁸, так и эмпирические методы оценки распределения значений рассчитанной меры⁹. Большинство этих методов неспецифичны к тому, к какой мере связанности они применяются, то есть подход, разработанный, например, для причинности по Грейнджеру, без затруднений переносится на энтропию переноса и наоборот.

Параллельно с созданием методы диагностики связанности тестировались на различных эталонных системах нелинейной динамики. При этом постепен-

¹ *Pijn J. P. M., Vijn P. C. M., Lopes Da Silva F., Boas W. V. E., Blanes W.* Localization of epileptogenic foci using a new signal analytical approach // *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 1990. Vol. 20, no. 1. P. 1–11.

² *Baccala L., Sameshima K., Ballester G., Do Valle A., Timo-Iaria C.* Studying the Interaction Between Brain Structures via Directed Coherence and Granger Causality // *Applied Signal Processing*. 1998. Vol. 5, no. 1. P. 40–48.

³ *Mormann F., Lehnertz K., David P., Elder 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. P. 358–369.

⁴ *Smirnov D. A., Bezruchko B. P.* Estimation of interaction strength and direction from short and noisy time series // *Physical Review E*. 2003. Vol. 68, no. 4. P. 046209.

⁵ *Kraskov A., Stögbauer H., Grassberger P.* Estimating mutual information // *Physical Review E*. 2004. Vol. 69. P. 66–138.

⁶ *Schreiber T.* Measuring Information Transfer // *Physical Review Letters*. 2000. Vol. 85, no. 2. P. 461–464.

⁷ *Granger C. W. J.* Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-Spectral Methods // *Econometrica*. 1969. Vol. 37, no. 3. P. 424–438.

⁸ *Smirnov D. A., Sidak E. V., Bezruchko B. P.* Detection of coupling between oscillators with analytic tests for significance // *European Physical Journal: Special Topics*. 2013. Vol. 222, no. 10. P. 2441–2451.

⁹ *Theiler J., Eubank S., Longtin A., Galdrikian B., Farmer J. D.* Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data // *Physica D: Nonlinear Phenomena*. 1992. Vol. 58. P. 77–94 ; *Dolan K. T., Neiman A.* Surrogate analysis of coherent multichannel data // *Physical Review E*. 2002. Vol. 65, no. 2. P. 026108.

но стало ясно, что методы часто могут давать ошибочные, часто ложно положительные результаты¹⁰. Причина этого — в сочетании теоретических ограничений (многие методы будут работать точно только для бесконечно длинных рядов или при бесконечно большой частоте выборки) и несовершенства процедуры измерения — наличия шумов измерения, общих помех и т. п.

Таким образом, по-прежнему остро стоит вопрос об интерпретации результатов подходов к обнаружению связанности и их применимости к экспериментальным сигналам. Поскольку абсолютные значения мер, выдаваемых практически всеми алгоритмами, на практике невозможно интерпретировать, вопрос о применимости методов и надёжности их оценок — это вопрос о выборе статистических методов обработки полученных оценок, выборе параметров методов и моделей, определении временного разрешения (времени стационарности), если есть необходимость отследить динамику меры во времени. Наиболее обширное применение методы связанности нашли в нейронауке, хотя их применение в климатологии, эконометрике и других областях также значительно. При исследовании мозга важно, что оценка надёжности методов необходима не только для получения новых результатов, но и для проверки многих уже полученных. При этом в нейронауке имеются очень хорошо изученные объекты, для которых накоплено самое большое количество знаний о взаимодействии, одним из которых являются крысы-модели (генетические и фармакологические) абсансной эпилепсии.

Цель и задачи исследования. Цель данной работы — провести критический анализ и оптимизацию существующих методов оценки взаимодействия колебательных систем по их сигналам в приложении к исследованию динамики связанности в мозге при абсансной эпилепсии.

Для достижения этой цели решались следующие задачи:

1. для реконструкции вектора состояния, используемого далее в методах оценки взаимодействий для построения эмпирических прогностических моделей, выявить временной масштаб, соответствующий наилучшему лагу вложения, на различных этапах развития эпилептических разрядов и в фоне до и после разряда;
2. с помощью нелинейного коэффициента корреляции, функции взаимной информации, энтропии переноса, коэффициента фазовой синхронизации, линейного и нелинейного адаптированного метода причинности по Грейнджеру выявить динамику взаимодействия между структурами мозга, рассматриваемыми как колебательные системы, в том числе внутри одного полушария и между полушариями коры головного мозга; сопоставить оценки связанности, полученные разными методами;
3. для интерпретации результатов анализа взаимодействий, выявления ложно положительных и пропущенных связей применить и сопоставить два

¹⁰ *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. e53588 ; *Smirnov D. A.* Spurious causalities with transfer entropy // Physical Review E. 2013. Vol. 87, no. 4. P. 042917.

- способа статистической обработки оценок для каждой из использованных мер связанности: с помощью t-теста Стьюдента и путём построения суррогатных временных рядов; выявить влияние изменения амплитуды и спектрального состава сигнала на оценку значимости выводов о связанности;
4. для автоматизированного определения начала и конца пик-волновых разрядов разработать метод детектирования пик-волновых разрядов по скалярному временному ряду одноканальной внутричерепной энцефалограммы (сигнала локальных потенциалов мозга), основанный на спектральных и статистических свойствах сигнала;
 5. создавались ансамбли простых колебательных моделей, связанных в соответствии с тем, что показал анализ экспериментальных сигналов;
 6. результаты диагностики связанности по экспериментальным данным сопоставить с результатами, полученными на тестовых системах, построенных по их подобию.

Научная новизна исследования. При анализе связанности между колебательными системами методом причинности по Грейнджеру для улучшения чувствительности и специфичности параметры метода подбирают в соответствии с временными масштабами сигнала. К сожалению, использование моделей с разной структурой не позволяет сравнивать напрямую значения улучшения прогноза до и во время разряда. В работе впервые показано, что при реконструкции вектора состояния выбор лага вложения может быть осуществлён одинаково для фоновой, преиктальной и иктальной активности. Это доказывает адекватность применения моделей с одной и той же структурой и подтверждает обоснованность ранее сделанных выводов о динамике связанности во время разряда.

При анализе связанности между колебательными системами часто сопоставляют оценки, полученные во время различных состояний, например, во время фоновой динамики (как правило — пассивное бодрствование) и эпилептического разряда. В большинстве работ основным инструментом является t-тест Стьюдента или ANOVA, при этом могут делаться предположения о статистических свойствах оценок, которые часто нельзя проверить. Более надёжным подходом является сопоставление оценок, полученных по реальным сигналам с распределением оценок, построенных по суррогатным временным рядам. В данной работе впервые оба эти подхода были применены к задаче диагностики связанности при эпилепсии на одних и тех же сигналах в приложении сразу к нескольким мерам связанности и при тестировании всех тех же мер и обоих подходов на модельных сигналах, построенных в соответствии с оценками взаимодействия систем мозга, полученными из эксперимента.

Абсансная эпилепсия традиционно считается первично генерализованной формой заболевания, при которой пик-волновые разряды практически одновременно появляются во всех задействованных структурах таламокортикальной системы обоих полушарий. Систематическое изучение асимметрии в проявле-

ниях между полушариями не проводилось. В данной работе впервые показано, что для крыс, у которых пик-волновые разряды вызваны введением пентилентетразола в малых дозах, возможно появление как симметричных, так и асимметричных по полушариям разрядов в неокортексе. При этом различные меры связанности: причинность по Грейнджеру, коэффициент фазовой синхронизации, функция взаимной информации показывают, что динамика связанности между полушариями в обоих более-менее идентична для симметричных и асимметричных сигналов.

Объект исследования. Объектом исследования в работе выступают оценки взаимодействия между структурами мозга, полученные различными методами. Для исследования статистических свойств этого объекта рассматриваются экспериментальные временные ряды локальных потенциалов мозга, измеренные от крыс-моделей абсансной эпилепсии, а также временные ряды макромасштабных математических моделей эпилептиформной активности, построенные на основе классических систем радиофизики (обобщённый осциллятор ван дер Поля). Для расчёта исследуемых значений применяются направленные и ненаправленные методы детектирования сходства сигналов и взаимодействия генерирующих их систем.

Методы исследования. В работе использовались несколько методов детектирования связанности и похожести сигналов: нелинейный коэффициент корреляции, функция взаимной информации, коэффициент фазовой синхронизации, энтропия переноса, линейная и нелинейная причинность по Грейнджеру. Для статистического анализа полученных оценок этих мер использовались t-тест Стьюдента, ANOVA, критерии Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни, построение суррогатных временных рядов. Для тестирования чувствительности и специфичности методов оценки связанности применялись макромасштабные модели эпилепсии, построенные на основе обобщённого осциллятора ван дер Поля с параметрическими связями.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Для обработки сигналов основную ценность имеет разработанный в работе подход к анализу временных рядов, в которых имеется ярко выраженное перемежающееся поведение, когда активность с широким спектром и относительно регулярная динамика с выраженным основным временным масштабом и кратными гармониками основной частоты сменяют друг друга. Подход основан на выделении высокоамплитудной сильно нелинейной активности, рассмотрении интервалов до неё, во время и переходных процессов во временных окнах, применении нескольких мер ненаправленной и направленной связанности к одним и тем же данным, построении модельных колебательных систем по принципам, выявленным при анализе экспериментальных данных, и статистической обработке полученных мер связанности с помощью t-теста и на основе оценки распределения значения мер для несвязанных рядов, полученного по суррогатным временным рядам. Такой подход позволяет получить наиболее надёжные оценки на основе сопоставления различных мер и критериев и избавиться от артефактов,

привносимых изменениями амплитуды, формы и частоты сигналов на протяжении рассматриваемых записей. Он может быть применён не только к изучению абсансной эпилепсии, но и сигналов других типов.

Для изучения абсансной эпилепсии практическую значимость представляет полученный в работе результат анализа связанности, указывающий на то, что в первые две секунды после диагностируемого по временному ряду завершения разряда связанность в неокортексе ещё не возвращается в норму. Это значит, что разряд не только не начинается внезапно, как это было показано ранее (увеличение связанности можно зарегистрировать разными мерами за 3-0.5 с до его начала), но и заканчивается не сразу, то есть патологическое функционирование мозга длится дольше, чем ранее предполагалось на основе анализа энцефалограмм.

Достоверность полученных результатов. Достоверность оценок связанности подтверждена результатами статистического анализа, в том числе путём использования двух различных статистических критериев или подходов к одним и тем же выборкам: например, t-теста Стьюдента и расчётов на основе эмпирических оценок распределения по суррогатным сигналам, тестов Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни.

Достоверность и точность оценок коэффициентов моделей основана на использовании многократно проверенных библиотек численных методов из библиотек `numpy` и `scipy`.

Апробация результатов исследования. Результаты работы были доложены на следующих международных и всероссийских научных конгрессах, съездах и конференциях диссертантом лично: «Съезд биофизиков России», 2023, Краснодар; «Съезд биофизиков России», 2019, Сочи; Международная конференция «Технические средства систем управления и связи» (“International Scientific Forum on Control and Engineering”), 2021, 2022, Астрахань; Всероссийская научная конференция «Нелинейные дни в Саратове для молодых», 2021, Саратов; Международная научная конференция «Нелинейные волны 2020», Нижний Новгород; Международная научная конференция “Saratov Fall Meeting”, 2019, Саратов; Всероссийская школа-семинар «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине», 2015, 2017, 2018, 2019, Саратов; Всероссийская конференция молодых ученых «Наноэлектроника, нанофотоника и нелинейная физика», 2016, 2017, 2019, Саратов; Международная школа-конференция «Хаотические автоколебания и образование структур», 2019, Саратов; Международная школа-конференция молодых учёных “Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics”, 2018, 2019, Саратов; Всероссийская научная конференция для молодых ученых, студентов и школьников «Актуальные вопросы биомедицинской инженерии», 2017, Уфа; Международная школа-конференция молодых учёных «Динамика сложных сетей и их применение в интеллектуальной робототехнике», 2017, Саратов; Всероссийский семинар памяти профессора Ю. П. Волкова «Современные проблемы биофизики, генетики, электроники и приборостроения», 2015, 2017, Саратов; Международная молодежная

научная школа-конференция «Современные проблемы физики и технологий», 2017, Москва; Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии», 2020, 2022, Судак.

Гранты научных фондов. Исследования, вошедшие в данную диссертационную работу, были поддержаны Российским научным фондом, проекты №19-72-10030 (исполнитель) и №19-72-10030-П (основной исполнитель).

Публикации по теме исследования. Результаты диссертации опубликованы в 5 статьях в рецензируемых журналах из списка ВАК, все из которых индексируются в базах данных Web of Science и/или Scopus, 14 статьях в сборниках трудов конференций, индексируемых РИНЦ и/или Scopus.

Личный вклад автора. Все основные результаты были получены лично автором. Так, автором были лично проведены расчёты всех мер связанности: линейной и нелинейной причинности по Грейнджеру, нелинейного коэффициента корреляции, функции взаимной информации и энтропии переноса, кроме коэффициента фазовой синхронизации в 3-ей главе, расчёты которого проводились студенткой А. С. Ершовой под руководством диссертанта. Для этого были написаны самостоятельно программы за исключением программ для вычисления энтропии переноса с несколькими ближайшими соседями и нелинейной причинности по Грейнджеру, где были использованы программы руководителей. Вся статистическая обработка результатов, за исключением расчёта критериев Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова в 3-ей главе, которые также проводила А. С. Ершова под руководством диссертанта. Постановка задачи осуществлялась совместно с руководителями. В интерпретации результатов и написании публикаций по теме диссертации помимо диссертанта и руководителей участвовали др. Клементина ван Рейн, которой принадлежат экспериментальные данные крыс линии WAG/Rij, и Л. В. Виноградова и Е. М. Сулейманова, которым принадлежат экспериментальные данные крыс с фармакологически инициированными пик-волновыми разрядами.

Положения, выносимые на защиту:

1. Сигналы локальных потенциалов мозга до, во время и непосредственно после пик-волновых разрядов у крыс–моделей абсансной эпилепсии имеют общие черты, в том числе общий временной масштаб, а также общие информационные свойства (функция взаимной информации сигнала относительно себя, сдвинутого во времени, достигает минимума примерно на одних и тех же значениях сдвига), что позволяет использовать для диагностики связанности единые подходы к реконструкции вектора состояния и непосредственно сравнивать оценки энтропии переноса и улучшения прогноза, полученного методом причинности по Грейнджеру, полученные на разных этапах развития разряда.
2. Оценка значимости выводов об изменениях связанности между колебательными системами при переходе от низкоамплитудной динамики с широким спектром к сильно нелинейной квазирегулярной колебательной активности с несколькими высшими гармониками основной частоты (у крыс-

моделей эпилепсии это соответствует переходу от нормальной динамики к эпилептиформной) и обратно, полученные с использованием суррогатных временных рядов, полученных от тех же объектов, но в другом эксперименте или в другое время, является более надёжной, чем использование подходов, основанных на предполагаемых статистических свойствах самих оценок (t-тест, ANOVA), позволяя избегать ряда ложноположительных выводов; при этом наиболее выраженные изменения хорошо выявляются вне зависимости от того, какие статистические критерии используются для тестирования мер связанности на значимость.

- У животных–моделей пик-волновые разряды, вызванные введением пентилентетразола, могут развиваться как симметрично, что было известно и ранее, так и несимметрично (обнаружено впервые): в одном полушарии разряд либо отсутствует, либо имеет меньшую амплитуду и иную форму; при этом взаимодействие между полушариями во время разряда у животных при симметрично и несимметрично развитых разрядах не отличается и различие может быть объяснено только отличием взаимодействий в таламокортикальной системе внутри одного из полушарий.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения и библиографии. Общий объём диссертации составляет 119 страниц. Библиография включает 104 наименования цитируемой литературы и 19 научных публикаций по теме диссертации.

Содержание работы

Во Введении обоснована актуальность диссертационной работы, сформулирована цель и аргументирована научная новизна исследований, показана практическая значимость полученных результатов, представлены выносимые на защиту научные положения.

В первой главе рассматриваются две относительно простые меры связанности. Первая мера — нелинейный коэффициент корреляции, предложенный в работе¹¹, идея которого состоит в следующем. Пусть имеются экспериментальные временные реализации $\{x_n\}_{n=1}^N$ от некоторой системы X и $\{y_n\}_{n=1}^N$ — от другой системы Y , и требуется узнать, в какой степени связаны эти две системы на интервале времени, соответствующем наблюдаемым временным рядам. Связь между этими системами можно предположить в виде:

$$x_n = f(y_{n-\tau}), \quad (1)$$

где f есть некоторая неизвестная функция, а τ — запаздывание, соответствующее времени распространения сигнала. Тогда, чтобы оценить такую связь,

¹¹ *Pijn J. P. M., Vijn P. C. M., Lopes Da Silva F., Boas W. V. E., Blanes W. Localization of epileptogenic foci using a new signal analytical approach.*

можно построить аппроксимацию функции f по имеющимся данным, например, в виде кусочно-линейной функции. Коэффициенты аппроксимирующей функции подгоняются обычно методом наименьших квадратов. Пренебрегая неточностью аппроксимации при достаточно большом объёме данных, можно ввести следующую меру связанности (коэффициент h^2):

$$h_{XY}^2 = 1 - \frac{D_{X|Y}}{D_X}. \quad (2)$$

где D_X есть дисперсия сигнала X , а $D_{X|Y}$ — дисперсия невязок, получившихся при аппроксимации. В данной работе системам X и Y соответствовали теменная (PC) и лобная (FC) кора больших полушарий. Для расчёта коэффициента (2) все пары значений (x_n, y_n) в рассматриваемом временном интервале равномерно распределялись на L бинов, где $L \sim \sqrt{N}$. Далее в каждом бине методом наименьших квадратов проводилась линейная аппроксимация зависимости $y(x)$, и дисперсия остатков $D_{X|Y}$ рассчитывалась по формуле:

$$D_{X|Y} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (y_n - \hat{y}_n)^2, \quad (3)$$

где $\hat{y}_n = f(x_n)$ — аппроксимированное значение.

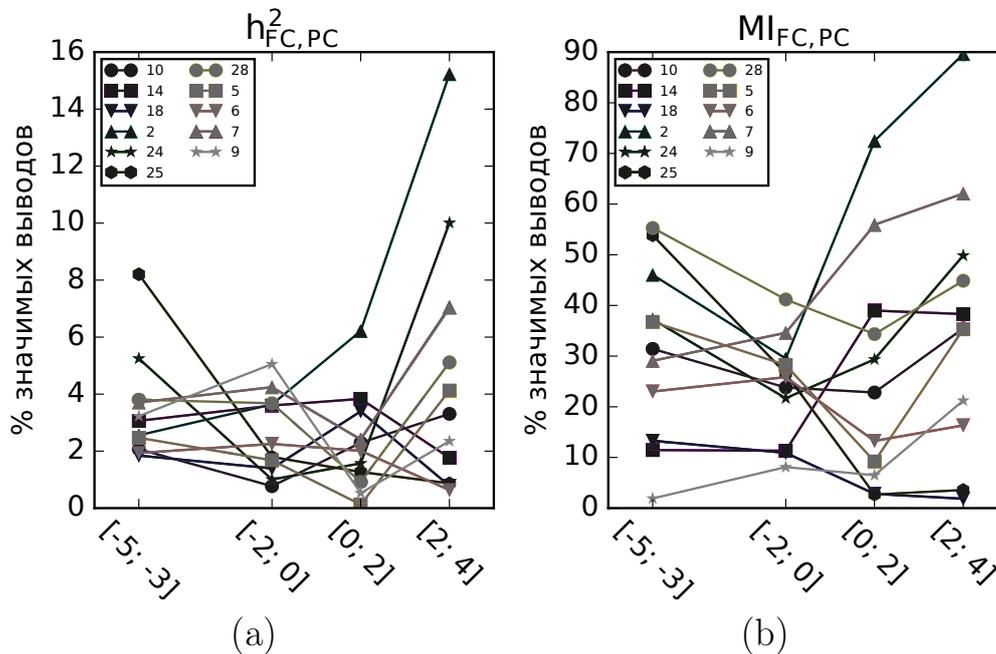


Рис. 1. Отношение среднего по всем 10 рассмотренным разрядам числа значимых выводов о наличии связанности к общему числу выводов в процентах для коэффициента нелинейной корреляции (a) и функции взаимной информации (b) для каждого животного отдельно.

Вторая мера — функция взаимной информации MI_{XY} . Существуют несколько подходов к расчёту функции взаимной информации. В данной работе ис-

пользован современный подход¹², основанный на учёте ближайших соседей и предъявляющий наименьшие требования к объёму данных, что важно при исследовании нестационарных по природе физиологических сигналов. Поскольку метод имеет значительную вычислительную сложность, был использован сортировочный алгоритм¹³.

В целом, для функции взаимной информации число значимых выводов о связанности существенно выше, чем для коэффициента нелинейной корреляции, как это можно видеть из рис. 1, и поэтому выводы о значимой связи могут быть сделаны на более высоком уровне значимости.

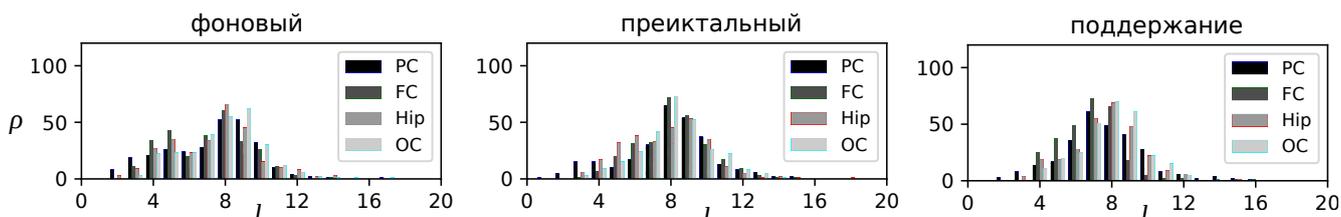


Рис. 2. Гистограммы распределения значения лага l (в отсчётах), соответствующего первому минимуму функции взаимной информации, построенному при сдвиге временного ряда относительно себя. Четыре цвета соответствуют четырём каналам: чёрный — теменной коре (PC), темно-серый — лобной коре (FC), серый — гиппокампу (Hip) и светло-серый — затылочной коре (OC). Три графика относятся к трём рассмотренным двухсекундным эпизодам.

Далее для применения методов выявления направленной связанности с помощью функции взаимной информации был исследован вопрос об оптимальном лаге вложения. Оказалось, что минимум MI приходится на примерно одни и те же значения $l \sim T/64$ как для преиктальной, так и для иктальной активности, см. рис 2. То есть можно использовать прогностические модели с одинаковыми параметрами вектора состояния и непосредственно сравнивать оценки.

Результаты первой главы опубликованы в работах [A1, A2, A6–A11].

Во второй главе рассматриваются методы направленного поиска связанности. Целью данной главы является изучение вариабельности результатов оценки направленной связанности в мозге при использовании различных подходов: линейной причинности по Грейнджеру (LGC)¹⁴, нелинейной адаптированной причинности по Грейнджеру (NGC) с использованием полиномиальных функций¹⁵ и энтропии переноса¹⁶ (TE). Все они в настоящее время широко используются для анализа нейрофизиологических данных.

Для проверки связанности методом причинности по Грейнджеру сначала на основе данных только одного ряда $\{x_n\}_{n=1}^N$, влияние на который оценивается,

¹² Kraskov A., Stögbauer H., Grassberger P. Estimating mutual information.

¹³ Сысоев 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.

¹⁴ Granger C. W. J. Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-Spectral Methods.

¹⁵ 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.

¹⁶ Schreiber T. Measuring Information Transfer.

строится прогностическая модель:

$$x'_{n+\tau} = f(x_n, x_{n-l}, \dots, x_{n-(D_s-1)l}), \quad (4)$$

где $x'_{n+\tau}$ — предсказанное значение, соответствующее измеренному значению $x_{n+\tau}$; f — аппроксимирующая функция; $\vec{x}_n = (x_n, x_{n-l}, \dots, x_{n-(D_s-1)l})$ — вектор состояния. Коэффициенты модели оцениваются методом наименьших квадратов¹⁷, т. е. минимизируя квадратичную ошибку предсказания ε_s^2 .

$$\varepsilon_s^2 = \frac{1}{N'\sigma_s^2} \sum_{n=(D_s-1)l}^{N-\tau} (x'_{n+\tau} - x_{n+\tau})^2 \rightarrow \min, \quad (5)$$

где σ_s^2 — эмпирическая дисперсия временного ряда $\{x_n\}_{n=1}^N$. Затем на основе обоих временных рядов $\{x_n\}_{n=1}^N$ и $\{y_n\}_{n=1}^N$ строится совместная модель (6):

$$x''_{n+\tau} = g(x_n, x_{n-l}, \dots, x_{n-(D_s-1)l}, y_n, \dots, y_{n-(D_a-1)l}), \quad (6)$$

где $\vec{y}_n = (y_n, y_{n-l}, \dots, y_{n-(D_a-1)l})$ — добавка к вектору состояния размерности D_a , построенная из ряда $\{y_n\}_{n=1}^N$, а $x''_{n+\tau}$ — предсказанное ею значение, соответствующее $x_{n+\tau}$, ε_j^2 — ошибка предсказания, рассчитываемая аналогично (5). На третьем этапе с помощью (7) рассчитывается величина улучшения прогноза PI , рассматриваемая как основная характеристика причинности по Грейнджеру:

$$PI = 1 - \varepsilon_j^2 / \varepsilon_s^2. \quad (7)$$

Энтропия переноса (8) — ещё одна мера направленной связанности. Её идея аналогична причинности по Грейнджеру, но вместо построения прогностических моделей оцениваются условные функции распределения.

$$TE_{Y \rightarrow X} = H(X_{i+\tau} | X_i) - H(X_{i+\tau} | X_i, Y_i), \quad (8)$$

Поэтому для вычисления энтропии переноса могут быть использованы многие подходы, разработанные для вычисления функции взаимной информации, в нашем случае расчётная формула основана на учёте ближайших соседей (9).

$$TE_{Y \rightarrow X} = \psi(K) + \langle \psi(\nu_{x_n} + 1) - \psi(\nu_{x_n, x_{n+\tau}} + 1) - \psi(\nu_{x_n, y_n} + 1) \rangle_{n=1, N-\tau}, \quad (9)$$

где K — номер ближайшего соседа, используемого для расчёта, ψ — дигамма-функция. Для пояснения смысла ν рассмотрим $\epsilon(n)$ — расстояние в 3-мерном пространстве состояний $(X_n, X_{n+\tau}, Y_n)$, которое вычисляется по формуле (10).

$$\epsilon(n) = 2 \max_{j=1, \dots, N, j \neq n} (|x_n - x_j|, |x_{n+\tau} - x_{j+\tau}|, |y_n - y_j|). \quad (10)$$

¹⁷ Silverman B. Density estimation for statistics and data analysis. London : Chapman, Hall, 1986. P. 175.

Так, ν_{x_n} — число элементов ряда $\{x_n\}_{n=1}^N$, расстояние которых до точки x_n строго меньше $\epsilon(n)/2$, ν_{x_n, y_n} — число точек из двумерного пространства (X_n, Y_n) , аналогичных ν_{x_n} , а $\nu_{x_n, x_{n+\tau}}$ — количество точек из двумерного пространства $(X_n, X_{n+\tau})$, находящихся в окрестности точки $(x_n, x_{n+\tau})$.

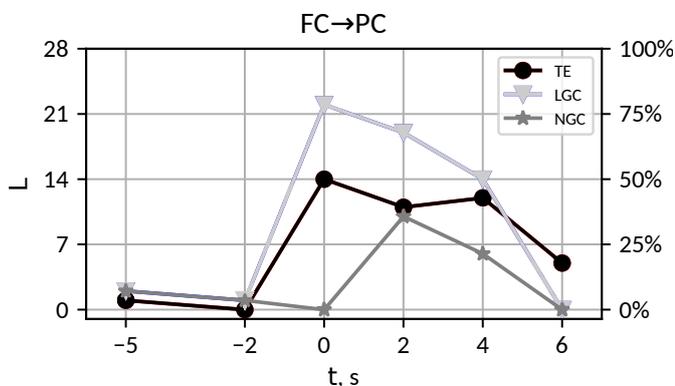


Рис. 3. Сравнение всех трёх рассмотренных мер связанности для крысы №5, для всех пар кортикальных каналов. Отмечено количество случаев L , когда связь была признана значимой (левая ось ординат), и её процент (правая ось ординат). Энтропия переноса показана чёрным цветом, линейная причинность по Грейнджеру — светло-серым, нелинейная причинность по Грейнджеру — серым.

выявили связи от кортикальных каналов к гиппокампу, и в основном, и в обратном направлении. Это означает, что узел сети, который вообще не участвует в рассматриваемой активности, как гиппокамп в нашем случае, корректно определяется как изолированный. Все используемые методы показали взаимное увеличение связи между лобной и теменной корой. Кроме того, все они показали, что во время приступа затылочная кора управляется либо лобной, либо теменной корой (иногда и тем, и другим).

Для каждого животного энтропия переноса выявила наименьшее количество значимых связей (низкая чувствительность), что можно объяснить непараметричностью метода. Линейная причинности по Грейнджеру выявила максимальное количество значимых связей, часть из которых может быть ложно положительными.

Далее, чтобы оценить надёжность выводов о связанности по экспериментальным данным была использована тестовая система¹⁸ как простейшая феноменологическая модель перехода к пик-волновым разрядам от фоновой активности и обратно. Модель реализует переход от пик-волновых разрядов к

По результатам этого исследования (см. рис. 3) общим для трёх рассматриваемых показателей является следующее. Все три меры показали очень малое, как правило, незначительное количество взаимодействий в фоновом, преиктальном и в постиктальном интервалах для всех крыс между всеми рассматриваемыми структурами мозга. Это интересно, поскольку в мозге всегда есть некоторая связанность. А это значит, что связи, характерные для нормального мозга, не могут быть надёжно обнаружены из временных рядов, состоящих из 16–18 колебаний (2 с) и $\sim 10^3$ точек данных. Известно, что во время судорог связанность сильно возрастает, и только это позволяет использовать методы для их обнаружения. Методы не

¹⁸ 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.

фоновой активности как за счёт изменения параметров отдельных осцилляторов в ансамбле, так и за счёт изменения коэффициента связи. Архитектура связанности осцилляторов задавалась в соответствии с предполагаемой связью в животных-моделях.

Было сгенерировано $L = 28$ временных рядов модели (11) длительностью 16 с при различных начальных условиях и реализациях шума для каждого ряда (время было перенормировано так, чтобы основной период колебаний во время приступов составлял $1/8$ с как в эксперименте). Каждый ряд состоял из 6 с высокоамплитудной активности, моделирующей пик-волновые разряды в середине, 5 с фоновой/преиктальной и 5 с постиктальной/фоновой активности. Частота дискретизации была равна 512 Гц, как и в биологическом эксперименте.

$$\begin{aligned}
\frac{d^2x}{dt^2} - (r_x - x^4 + k(t)y^2) \frac{dx}{dt} + 1 - e^{-x} &= \xi_x(t), \\
\frac{d^2y}{dt^2} - (r_y - y^4 + k(t)x^2) \frac{dy}{dt} + 1 - e^{-y} &= \xi_y(t), \\
\frac{d^2z}{dt^2} - (r_z - z^4 + k(t)y^2) \frac{dz}{dt} + 1 - e^{-z} &= \xi_z(t), \\
\frac{d^2w}{dt^2} - (r_w - w^4) \frac{dw}{dt} + 1 - e^{-w} &= \xi_w(t),
\end{aligned} \tag{11}$$

При изучении осцилляторов было обнаружено значительное уменьшение связи в некоторых парах каналов, где не было установлено фактического изменения связанности. Существующая опосредованная связь не была обнаружена в осцилляторах. Исходя из полученных результатов, для коротких временных рядов и для анализа в скользящем временном окне при обработке локальных полевых потенциалов следует предпочесть парные подходы, поскольку они позволяют использовать гораздо меньший объем данных с построением более компактных эмпирических моделей. При этом энтропия переноса даёт заниженные результаты (местами недостаточная чувствительность), а линейная причинность по Грейнджеру — завышенные (местами плохая специфичность).

Результаты второй главы опубликованы в работах [A3, A4, A12–A17].

В третьей главе рассматриваются фармакологические модели эпилепсии, разряды у которых вызваны введением низких доз пентилентетразола (ПТЗ). Цель данной главы — по временным рядам локальных потенциалов мозга из двух полушарий коры проверить симметричность абсансов, вызванных системным введением ПТЗ.

Чтобы быстро и непредвзято проверить гипотезу о симметричном распространении патологической активности, необходимо выделить разряды из фоновой активности и определить длительность разрядов с помощью автоматического метода. Такой метод был разработан в рамках данного исследования. Вкратце он состоит в следующем. Пусть имеется скалярный временной ряд зна-

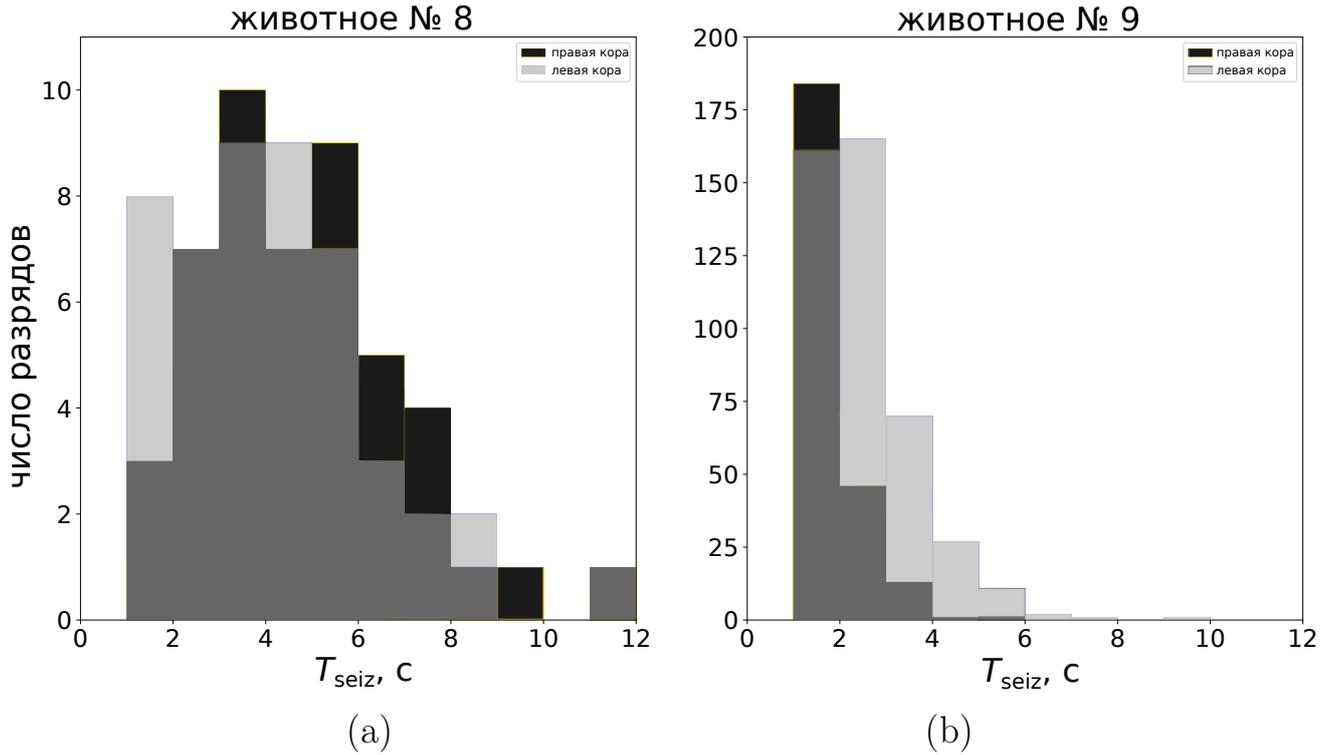


Рис. 4. Гистограммы распределения длительности разрядов для крыс №8 и №9. Чёрный цвет — оценка распределения для разрядов в правом полушарии, светло-серый — в левом.

чений $\{x_i\}$. По значениям x_{j+1} , $j = i - l, \dots, i + l$ рассчитывается среднее m_i . Затем каждое (x_{i+1}) сравнивается с $(10|m_i|)$, где константа 10 подобрана эмпирически и является параметром метода. Если $|x_{i+1}| > 10|m_i|$, считается, что x_{i+1} является началом пик-волнового комплекса. Если два пика находятся рядом и их разделяет не более τ значений, где $\tau \sim 1/T_{PTZ}$ определяется на основании спектральных свойств сигнала (основной период пик-волновой активности для данной модели абсансов составляет $T_{PTZ} = 1/6$ с), то все значения между ними считаются частью пик-волнового разряда.

Далее для анализа использовалась длительность разрядов T_{seiz} , полученная с помощью предложенного автоматического алгоритма. По результатам обнаружения были построены гистограммы длительности разрядов для каждого животного отдельно. Для примера, гистограммы для животных №8 и №9 показаны на рис. 4. Количественное сопоставление различий в продолжительности разрядов с помощью статистических тестов Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни показало, что у 4 из 9 исследованных животных распределение разрядов в левом и правом полушариях значительно отличаются (см. рис. 4b), в то время как у других значимые различия не обнаружались — см. рис. 4a.

Для исследования различия в связанности в мозге при симметричных и асимметричных разрядах были использованы следующие методы: коэффициент фазовой синхронизации PS , функция взаимной информации MI , нелинейный адаптированный метод причинности по Грейнджеру (улучшение прогноза PI). Коэффициент фазовой синхронизации $PS_{x,y}$ (12) — очень популярная мера

сходства сигналов¹⁹. Для расчёта PS сначала рассчитываются фазы сигналов φ_x и φ_y для $\{x_i\}_{i=1}^N$ и $\{y_i\}_{i=1}^N$ соответственно.

$$PS_{x,y} = \left| \left\langle \exp \left(j \left(\varphi_x(t_i) - \varphi_y(t_i) \right) \right) \right\rangle_{i=1,\dots,N} \right|, \quad (12)$$

где j обозначает мнимую единицу. Было обнаружено, что межполушарная связанность в коре значительно увеличивается при фармакологически индуцированных пик-волновых разрядах по сравнению с фоновой активностью. В то же время, статистической разницы в оценках связи между пик-волновыми разрядами, симметрично экспрессирующимися в обоих полушариях и экспрессирующимися только в одном полушарии, не было, хотя были использованы три разные меры связанности. Это означает, что межполушарной связанности недостаточно для экспрессии разрядов, и появление пик-волновых разрядов определяется другими механизмами, возможно, механизмами кортикоталамической связанности в конкретном полушарии. В рамках этого исследования этот вопрос не может быть решён, поскольку требует одновременного измерения как таламических, так и кортикальных каналов в обоих полушариях.

Результаты третьей главы опубликованы в работах [A5, A18, A19].

В Заключение сформулированы основные результаты работы.

1. Показано, что использование суррогатных данных позволяет корректно сопоставлять значения различных мер связанности, полученные в режимах с сильно различающимся спектром, амплитудой и формой сигнала (эти режимы, как правило, соответствуют различным физиологическим состояниям). Среди рассмотренных мер связанности улучшение прогноза, полученное линейным адаптированным к структуре сигнала нелинейным методом причинности по Грейнджеру, энтропия переноса, функция взаимной информации, нелинейный коэффициент корреляции, коэффициент фазовой синхронизации.
2. Показано, что при завершении пик-волнового разряда у крыс в первые 2 секунды после него динамика связанности ещё не приходит в норму. Это не только значит, что разряд на самом деле вносит более длинные нарушения в нормальную динамику, чем это ранее предполагалось, но и показывает, что нормировка результатов с опорой на этот период неверна и может приводить к занижению эффектов, сопутствующих разряду.
3. Показано, что у большинства животных ещё до разряда, в том числе в течении преиктальной фазы (3 с до разряда и менее) уже имеется хорошо выраженный ритм в соматосенсорной и моторной коре примерно на той же частоте, что и во время разряда. При этом функция взаимной информации сигнала с собою, сдвинутым во времени, имеет минимум примерно на одних и тех же значениях как до разряда, так во время него и после. Это

¹⁹ *Mormann F., Lehnertz K., David P., Elder C. E. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients.*

означает, что при метрики связанности, основанные на прогнозировании и построении эмпирических моделей с учётом основного масштаба колебаний, например, нелинейная адаптированная причинность по Грейнджеру, можно обоснованно применять к сигналу как во время до разряда, так и во время разряда, не меняя лаг и дальность прогноза, которые обычно связаны с основным временным масштабом колебаний, что подтверждает верность результатов ранее сделанных работ, где модель, построенная для разряда, использовалась с другими коэффициентами но при той же структуре и для фоновой активности.

4. Показано, что оценки связанности между областями коры головного мозга крыс–моделей эпилепсии, рассматриваемыми как колебательные системы, могут значимо не отличаться в ситуациях, когда в одной области разряд выражен, а в другой нет, и в ситуации, когда разряд выражен в обеих областях. То есть возможно выявить изменения в связях между колебательными системами, которые, будучи симметричными, приводят к изменениям формы и амплитуды сигнала только в одной из систем.

Публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, индексируемых в международных базах данных Web of Science и SCOPUS

- A1. *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).
- A2. *Грищенко А. А., Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Определение основного временного масштаба эволюции информационных свойств сигнала локальных потенциалов мозга при абсансной эпилепсии // Известия высших учебных заведений. 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).
- A3. *Grishchenko A. A., Sysoeva M. V., Medvedeva T. M., van Rijn C. M., Bezruchko B. P., Sysoev I. V.* 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).
- A4. *Grishchenko A. A., van Rijn C. M., Sysoev I. V.* Methods for Statistical Evaluation of Connectivity Estimates in Epileptic Brain // Journal of Biological Systems. — 2023. — Vol. 31, no. 02. — P. 673–690. — DOI: [10.1142/S0218339023500237](https://doi.org/10.1142/S0218339023500237).

- A5. *Ershova A. S., Suleymanova E. M., Grishchenko A. A., Vinogradova L. V., Sysoev I. V.* Interhemispheric Symmetry and Asymmetry of Absence Type Spike-Wave Discharges Caused by Systemic Administration of Pentylenetetrazole // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. — 2023. — Vol. 59, no. 1. — P. 293–301. — DOI: [10.1134/S0022093023010246](https://doi.org/10.1134/S0022093023010246).

Публикации по теме диссертации в трудах конференций

- A6. *Грищенко А. А., Сысоев И. В., ван Рейн К. М.* Вариабельность и временная динамика связей между областями коры головного мозга у крыс линии WAG/RIJ – генетических моделей абсансной эпилепсии // Материалы III Всероссийского семинара памяти профессора Ю.П. Волкова. — 2017. — С. 39–40.
- A7. *Grishchenko A. A., Sysoev I. V.* Individual features of the dynamics of coupling from Time Series of Intracranial EEGs of Cortex of WAG/Rij's Rats before and after of the drug // Proceedings of the 2nd School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics. — 2018. — P. 90–93. — DOI: [10.1109/DCNAIR.2018.8589214](https://doi.org/10.1109/DCNAIR.2018.8589214).
- A8. *Грищенко А. А., Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Определение оптимального времени запаздывания для моделирования пик-волновых разрядов крыс линии WAG/RIJ - генетических моделей абсансной эпилепсии // Сборник статей Всероссийской школы-семинара «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине — 2019», посвященной 110-летию Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского / под ред. А. В. Скрипаля. — 2019. — С. 184–187.
- A9. *Грищенко А. А., Медведева Т. М., van Rijn C. M., Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Определение времени запаздывания для моделирования спайкволновых разрядов по экспериментальным данным // Материалы XII Международной школы-конференции «Хаотические автоколебания и образование структур». — 2019. — С. 68.
- A10. *Grishchenko A. A., Sysoeva M. V., van Rijn C. M., 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).
- A11. *Грищенко А. А., Сысоева М. В., Сысоев И. В., ван Рейн К. М.* Определение наилучшего лага для моделирования пик-волновых разрядов по экспериментальным данным крыс линии WAG/Rij // Тезисы докладов XIX научной школы «Нелинейные волны — 2020». — 2020. — С. 95–96.

- A12. **Грищенко А. А.**, Кузнецова Г. Д., Сысоев И. В. Поиск связанности на различных этапах развития абсансных разрядов с помощью нелинейной корреляционной функции // Материалы VI Международной молодежной научной школы-конференции, посвященной 75-летию НИЯУ МИФИ и 95-летию академика Н.Г. Басова. — 2017. — С. 40–41.
- A13. **Грищенко А. А.**, Медведева Т. М., van Rijn C. M., Сысоева М. В., Сысоев И. В. Сопоставление методов оценки направленной связанности между структурами мозга крыс WAG/Rij – генетических моделей абсансной эпилепсии // VI Съезд биофизиков России. Сборник научных трудов. — 2019. — С. 295–296.
- A14. **Грищенко А. А.**, Сысоева М. В., Сысоев И. В. Различные подходы к статистическому анализу эволюции связанности в ансамблях осцилляторов - моделей эпилептиформной активности // Материалы XXIX Всероссийской научной конференции «Нелинейные дни в Саратове для молодых — 2021» / под ред. А. А. Короновского. — 2021. — С. 92–93.
- A15. **Grishchenko A. A.**, van Rijn C. M., Sysoev I. V. Testing approaches to statistical evaluation of connectivity estimates in epileptic brain based on simple oscillatory models // Proceedings of the 6th Scientific School “Dynamics of Complex Networks and their Applications”. — 2022. — P. 97–100. — DOI: [10.1109/DCNA56428.2022.9923310](https://doi.org/10.1109/DCNA56428.2022.9923310).
- A16. **Грищенко А. А.**, Сысоев И. В. Тестирование и сравнение методов поиска связанности на моделях абсансной эпилепсии // Материалы VI Международной конференции «Технические средства систем управления и связи». — 2022. — С. 58–60.
- A17. **Грищенко А. А.**, Сулейманова Е. М., Виноградова Л. В., Сысоев И. В. Оценка связанности в кортико-гиппокампальной сети мозга у крыс-моделей эпилепсии // Сборник научных трудов VII Съезда биофизиков России». Т. 2. — 2023. — С. 247–248.
- A18. *Ershova A. S.*, *Suleymanova E. M.*, **Grishchenko A. A.**, *Vinogradova L. V.*, *Sysoev I. V.* Quantitative analysis of spike-wave discharge patterns in pentylenetetrazole rat model // Proceedings of the 6th Scientific School “Dynamics of Complex Networks and their Applications”. — 2022. — P. 82–85. — DOI: [10.1109/DCNA56428.2022.9923081](https://doi.org/10.1109/DCNA56428.2022.9923081).
- A19. *Ershova A. S.*, **Grishchenko A. A.**, *Suleymanova E. M.*, *Vinogradova L. V.*, *Sysoev I. V.* Analysis of connectivity estimates in the pentylenetetrazol rat model of absentee epilepsy using estimating mutual information and phase coherence index // Proceedings of the 7th Scientific School “Dynamics of Complex Networks and their Applications”. — 2023. — P. 78–81. — DOI: [10.1109/DCNA59899.2023.10290339](https://doi.org/10.1109/DCNA59899.2023.10290339).

Научное издание

Грищенко Анастасия Александровна

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук на тему:
Сопоставление и оценка надежности методов
выявления направленной связанности между
отделами мозга крыс-моделей абсансной
эпилепсии

Подписано в печать 22.01.2024. Формат 60 × 90 1/16. Тираж 120 экз. Заказ 22-Т.

Издательство Саратовского университета. 410012, Саратов, ул. Астраханская,
83, <http://sgu.ru>