

Министерство образования и науки Российской Федерации
МОСКОВСКИЙ ФИЗИКО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
(государственный университет)
ФАКУЛЬТЕТ АЭРОФИЗИКИ И КОСМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
КАФЕДРА ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОЙ МАТЕМАТИКИ
(Специализация «Компьютерное моделирование
в механике, биомеханике и физиологии»)

**АНАЛИЗ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММ
СЕПТО-ГИППОКАМПАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА
В ПРОЦЕССЕ ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗА
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЕЙВЛЕТ-ПРЕОБРАЗОВАНИЯ**

Магистерская диссертация
студентки 531 группы
Кабановой Инны Валентиновны

Научный руководитель
Алиев Р.Р., д.ф.-м.н.

г. Долгопрудный
2011

Содержание

1 Введение.....	3
2 Постановка задачи.....	4
3 Обзор литературы.....	5
3.1 Исследования септо-гиппокампальной системы мозга.....	5
3.2 Исследования фазовых и корреляционных соотношений септума и гиппокампа.....	6
3.3 Применение вейвлет-преобразования для анализа временных сигналов.....	8
4 Теоретические основы исследования.....	9
4.1 Моделирование эпилепсии на животных.....	9
4.2 Применение электроэнцефалографии в исследовании деятельности мозга.....	10
4.3 Вейвлет-преобразование.....	12
4.4 Статистическая обработка данных.....	14
5 Методика проведения исследований.....	16
5.1 Схема эксперимента.....	16
5.2 Исходные данные.....	18
5.3 Разработка метода анализа двухканальной ЭЭГ при помощи вейвлет-преобразования.....	18
5.4 Обработка данных.....	20
6 Результаты.....	22
6.1 Результаты вейвлет-преобразования сигналов ЭЭГ.....	22
6.2 Результаты статистической обработки	24
6.2.1 Диапазон 4-8 Гц.....	26
6.2.2 Диапазон 1-4 Гц.....	28
6.2.3 Диапазон 4-12Гц.....	30
6.2.4 Диапазон 8-12Гц.....	32
7 Обсуждение.....	34
8 Выводы.....	36
Список литературы.....	38

1 ВВЕДЕНИЕ

Данная работа посвящена исследованию взаимодействия гиппокампа и медиальной септальной области в процессе эпилептогенеза с использованием современных методов обработки данных, таких как вейвлет-преобразование и методы непараметрической статистики.

Гиппокамп является важной областью головного мозга, участвующей в процессах запоминания осознанной информации и отвечающей за консолидацию памяти и ее переход из краткосрочной в долгосрочную [1]. Кроме того, установлена исключительная роль поражения гиппокампа в возникновении височной эпилепсии. Но, несмотря на описанные при исследованиях многочисленные нарушения, возникающие при височной эпилепсии, её механизмы ещё до конца не известны.

Исследование электрической активности мозга показывает, что мозговая деятельность сопровождается целым рядом колебательных процессов. Для гиппокампа наиболее характерной особенностью его суммарной электрической активности являются тета-осцилляции – высоко амплитудные, квази-периодические волны, следующие с частотой от 4 до 12 Гц. Их происхождение до настоящего времени не ясно. Первоначально в качестве независимого источника генерации тета-ритма рассматривались внутренние нейронные системы гиппокампа, но позднее была показана критическая роль медиальной септальной области мозга для генерации гиппокампального тета-ритма. Таким образом, изучение взаимоотношений гиппокампа и септума в эпилептогенезе и, в частности, при височной эпилепсии необходимо для более полного понимания механизмов данной патологии. Исследования в этом направлении могут привести к созданию новых подходов в терапии этого трудноизлечимого заболевания и, следовательно, являются чрезвычайно актуальными.

В настоящее время большинством авторов поддерживается точка зрения о ключевой роли септума в организации тета-ритма гиппокампа. Однако в последние годы обнаружены факты, указывающие, что гиппокамп сам принимает активное участие в генерации тета-осцилляций, а также в модуляции активности септума [2].

Для изучения электрической активности мозга традиционно применяется электроэнцефалография — метод исследования головного мозга, основанный на регистрации его электрических потенциалов. Анализ полученных сигналов проводится с использованием различных методов математической обработки для выявления исследуемых характеристик нейрональной активности. Наиболее

распространенными методами исследования данных ЭЭГ являются корреляционный и спектральный анализ на основе преобразования Фурье. Однако их применение не всегда эффективно, главным образом, из-за существенной нестационарности сигналов ЭЭГ. Поэтому поиск и применение новых, более эффективных методов анализа сигналов ЭЭГ является современной актуальной задачей.

Существует ряд работ [3,4], посвященных исследованию взаимодействий гиппокампа и медиальной септальной области в процессе моделирования височной эпилепсии на животных. В данных работах в основном исследовались кросс-корреляционные характеристики сигналов ЭЭГ из данных структур. В то же время при исследовании взаимодействия двух сигналов большую роль играют и фазовые соотношения, которые в септо-гиппокампальной системе до сих пор не были достаточно изучены. При этом необходимо не только зафиксировать наличие корреляционных или фазовых взаимосвязей, но и получить статистически значимые результаты на большом количестве опытов.

Таким образом, для дальнейшего изучения взаимодействия гиппокампа и медиальной септальной области необходимо применение методов, позволяющих исследовать как корреляционные, так и фазовые отношения сигналов, а также их статистические характеристики в ряде однотипных опытов.

В настоящей работе, как и в ряде аналогичных современных работ [5,6], предложено исследовать взаимодействие гиппокампа и медиальной септальной области путем анализа сигналов их ЭЭГ при помощи комплексного вейвлет-преобразования, позволяющего проводить когерентный и фазовый анализ нестационарных сигналов как в частотном, так и во временном диапазонах, с последующей статистической обработкой с использованием непараметрических критериев.

2 ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Целью настоящей работы является исследование когерентных и фазовых отношений тета-осцилляций септо-гиппокампальной системы мозга во время судорожной активности при электрическом киндлинге при помощи вейвлет-преобразования.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Разработать метод анализа когерентных и фазовых отношений сигналов двухканальной ЭЭГ на основе вейвлет-преобразования.
2. На основе разработанного метода провести исследование когерентных и

- фазовых отношений сигналов ЭЭГ гиппокампа и септума в тета-диапазоне при фоновой и во время судорожной эпилептической активности.
3. Оценить динамику изменения когерентных и фазовых отношений тета-осцилляций септо-гиппокампальной системы мозга в процессе эпилептогенеза при электрическом киндлинге.
 4. Оценить статистическую значимость полученных результатов на совокупности проведенных опытов.

3 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

3.1 Исследования септо-гиппокампальной системы мозга

Исследование мозга человека и, в частности, его электрической активности показывает, что мозговая деятельность сопровождается целым рядом квазипериодических колебательных процессов. Интерес к изучению механизмов их возникновения, организации и значения возник более полувека назад и значительно усилился в последние годы в связи с возможностью использования для диагностики некоторых заболеваний.

Особый интерес представляют исследования колебательных процессов в гиппокампе – структуре мозга, играющей ключевую роль в процессах запоминания осознанной информации. Проведенные клинические исследования показали непосредственное участие гиппокампа в обеспечении внимания и памяти у человека, а также в отборе и регистрации новой и значимой информации [1]. Кроме того более 150 лет назад была установлена исключительная роль поражения гиппокампа в возникновении височной эпилепсии (ВЭ). Bouchet и Cazauvieilh в 1825 г. констатировали специфические изменения в гиппокампе при аутопсии у 8 из 14 больных эпилепсией. В 1880 г. Sommer описал у больных, страдающих ВЭ, селективную потерю нейронов в одном из слоев пирамидных клеток гиппокампа. Это явление получило название медиальный височный склероз (МВС). Гистологически при МВС обнаруживается снижение плотности нейронов на единицу поверхности вследствие их некроза с последующим разрастанием астроглии, то есть собственно склерозом. С помощью позитронной эмиссионной томографии продемонстрированы так же функциональные изменения, возникающие в мозге при ВЭ. Но, несмотря на описанные многочисленные нарушения, возникающие при ВЭ, механизмы этой формы эпилепсии еще до конца не известны.

Показано, что при действии новых, потенциально важных стимулов в

электроэнцефалограмме гиппокампа появляются или усиливаются тета-осцилляции – высоко амплитудные, почти синусоидальные волны, следующие с частотой от 4 до 12 Гц. Однако вопрос о том, какую роль играет тета-активность в работе гиппокампа во время регистрации сигналов, остается одним из самых сложных в современной нейрофизиологии.

Большинство исследователей, особенно в последние годы, соотносят тета-осцилляции с высшими когнитивными функциями мозга, такими, как процессы обучения и памяти [1,2]. Важно при этом, что корреляция тета-ритма с процессами обучения и памяти выявлена у человека. Во многих работах обнаружена значительная корреляция между экспрессией тета-осцилляций в гиппокампе и эффективностью обучения у животных.

Однако вопросы о механизмах генерации и регуляции тета-ритма на сегодняшний день остаются не решенными. Зависит ли тета-ритм от какой-то одной структуры или в этом процессе участвуют многие образования мозга, – единая точка зрения в этом отношении в настоящее время отсутствует. Тета-осцилляции регистрируются в электроэнцефалограмме многих структур, от нижнего ствола мозга, до неокортекса. Эта активность может зависеть от внутренних свойств нейронов или нейронных сетей в данных структурах, а также от их афферентных входов. В середине прошлого столетия было начато изучение медиальной септальной области мозга, являющейся основным субкортикальным входом гиппокампа. В этой области были зарегистрированы нейроны, разряжающиеся ритмическими залпами импульсов, совпадающими по частоте с тета-волнами в ЭЭГ гиппокампа. Однако является ли эта область звеном, необходимым для генерации гиппокампального тета-ритма, остается неясным.

3.2 Исследования фазовых и корреляционных соотношений септума и гиппокампа

В работе [4] были проведены исследования корреляционных и фазовых взаимоотношений между гиппокампом и медиальной септальной областью. Исследования электрической активности септо-гиппокампальной системы у здоровых животных показали высокую степень корреляции сигналов из гиппокампа и медиальной септальной области. Несмотря на некоторые индивидуальные различия в величине коэффициента кросс-корреляции у разных животных, его большое среднее значение показывает, что активность в основных частотных диапазонах (тета, дельта) была относительно синхронной. При анализе фазовых отношений между гиппокампом

и септумом однонаправленного фазового сдвига при генерации тета-волн в этих структурах выявлено не было, что свидетельствует об отсутствии прямого драйвинга гиппокампальных нейронов септальным входом. Эти результаты подтверждают современную точку зрения о более сложных септо-гиппокампальных отношениях при генерации тета-ритма, чем простая передача готового ритмического сигнала от септума к гиппокампу.

В работе [4] так же показано, что при возникновении судорожных послеразрядов корреляция активности между септум и гиппокампом резко снижалась, что свидетельствует об их относительном, по сравнению с контролем, функциональном разъединении. При этом после окончания послеразрядов корреляция активности исследуемых областей повышается до уровня выше контрольного, что, по-видимому, свидетельствует о включении компенсаторных механизмов, способствующих восстановлению нормального функционирования септо-гиппокампальной сети.

Перед возникновением судорожных послеразрядов при стимуляции перфорирующего пути, в гиппокампе и медиальной септальной области, как правило, появлялись осцилляции, имеющие частоту 12-13 Гц и синусоидальную форму; они являлись своеобразным “предвестником” вызванных судорог. Природа такой активности пока не известна; однако, маловероятно, что это высокочастотный тета-ритм.

Интересно, что в процессе раскачки происходило развитие процессов дезинтеграции между медиальной септальной областью и гиппокампом, о чем свидетельствует постепенное снижение корреляции между спонтанной активностью этих структур. Это указывает на нарушение функционирования септо-гиппокампальной сети в процессе эпилептогенеза.

В качестве математического аппарата в данных работах применялось преобразование Фурье и кросскорреляционный анализ.

Так же в ряде работ показано, что одним из наиболее заметных нарушений в активности септо-гиппокампальной системы у эпилептических животных является изменение тета-осцилляций [7-9]. Такие нарушения заключаются в изменении частоты и амплитуды тета-ритма в гиппокампе, ритмических свойств нейронов медиальной септальной области, а также четких временных отношений между нейронными тета-разрядами в септуме и тета-волнами в полевой активности гиппокампа. Однако применяемые в цитируемых работах методы не позволяли провести детальный анализ характера таких нарушений.

3.3 Применение вейвлет-преобразования для анализа временных сигналов

Основным методом исследования электрической активности мозга является электроэнцефалография [12]. При этом в клинической электроэнцефалографии применяется визуальный анализ ЭЭГ, но для исследовательских целей он не подходит. В связи с этим для анализа ЭЭГ применяются различные математические методы обработки сигналов. Основными из них являются Фурье-преобразование, в том числе оконное, преобразование Вигнера-Вилле, корреляционный анализ, вейвлет-преобразование [11,13] и другие. Методологические аспекты их применения описаны в [5], где показано, что при анализе стационарных сигналов, как правило, бывает достаточно применения спектрального анализа на основе быстрого преобразования Фурье (БПФ). Однако ЭЭГ представляет собой комбинацию сложных нестационарных процессов, которые при этом могут иметь определенные участки синхронизации и корреляции. Традиционный спектральный анализ не эффективен для нестационарных сигналов. Это связано с усреднением мощности флуктуаций при спектральном анализе (спектр мощности) по всему времени наблюдения сигнала. Наиболее очевидным путём применения БПФ к анализу нестационарных сигналов является разбиение их на отдельные короткие участки с последующим применением алгоритма БПФ к каждому из них. Этот приём широко известен в практике анализа сигналов как БПФ на коротких реализациях (Short time FFT). Отличительной особенностью анализа на коротких реализациях является необходимость применения сглаживающих окон (например, окон Хемминга, Ханна, окна "flet-top" и др.). Ограниченное число участков разбиения (число спектров) ограничивает разрешающую способность анализа во временной области. Для решения данной проблемы был предложен ряд алгоритмов анализа со скользящими сглаживающими и усредняющими окнами. Наиболее известными являются наиболее ранний вариант анализа со скользящим гауссовским окном Габора и наиболее развитый и эффективный анализ этого типа известный как распределение Вигнера-Вилли. Применение алгоритмов анализа со скользящими окнами позволяет существенно увеличить разрешающую способность анализа во временной области при сохранении достаточно высокого разрешения в частотной области, однако сопряжено со значительным увеличением объёма вычислений, а, следовательно, и с увеличением времени расчёта. К тому же получаемые в результате анализа трёхмерные (частота-время-амплитуда) образы достаточно сложны для формального распознавания. Несмотря на то, что вейвлет-анализ так же может быть отнесён к методам частотно-временного анализа, показано, что его применение позволяет получить хорошие результаты при анализе ЭЭГ.

В статье [6] показана принципиальная возможность эффективного распознавания патологических паттернов ЭЭГ с широким динамическим диапазоном на основе вейвлет-преобразования. Показано, что алгоритмы, основанные на Фурье-анализе, недостаточно эффективны для решения данной задачи и поэтому возникает необходимость поиска новых подходов к ее решению.

Возможности применения вейвлет-анализа для исследования временных рядов показаны в ряде работ, использующих его в других областях, таких как экология, эпидемиология и др. [14,15]. Показано его преимущество перед оконным преобразованием Фурье вследствие изменяющейся ширины окна в зависимости от частоты, что значительно повышает разрешающую способность метода.

Таким образом, анализ работ, посвященных исследованиям тета-ритма мозговой деятельности и применению вейвлет-преобразования для анализа сигналов, показывает актуальность поиска и применения новых математических методов для обработки сигналов ЭЭГ, а также преимущества вейвлет-преобразования перед традиционными методами анализа ЭЭГ.

4 ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Моделирование эпилепсии на животных

Эпилепсия представляет собой хроническое неврологическое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными приступами нарушений двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных или психических функций, возникающих вследствие нейронной гиперактивности мозга. Число больных эпилепсией в среднем составляет 1% населения и варьируется в зависимости от возраста. Этому заболеванию подвержено по различным данным от 0,5 до 0,75% детского населения.

Одной из наиболее распространенных форм взрослой эпилепсии является височная эпилепсия. На ее долю приходится до 1/4 всех случаев. Исключительная роль поражения гиппокампа в возникновении височной эпилепсии была установлена еще более 150 лет назад. Но, несмотря на описанные многочисленные нарушения механизмы этой формы эпилепсии еще до конца не известны.

Одним из направлений исследования механизмов височной эпилепсии является ее моделирование на животных. Наиболее часто используемыми моделями являются киндлинг и эпилептический статус. Обе эти модели дают возможность вызова устойчивого, эпилептоподобного состояния, хотя каждая из них имеет свои

собственные уникальные характеристики.

Эпилептический статус может быть вызван систематическим введением конвульсантов или постоянной электрической стимуляцией специфических областей мозга. Эпилептический статус характеризуется продолжительными периодическими судорогами. Морфологические изменения, которые возникают при эпилептическом статусе в гиппокампе, схожи с теми, которые возникают у больных височной эпилепсией, хотя в моделях на животных поражения более сильные.

Феномен киндлинга, с тех пор, как он был открыт Годдардом в 1967, интенсивно использовался как хроническая модель височной эпилепсии на животных. Киндлинг до сих пор широко применяется как функциональная модель эпилепсии, в которой нарушения нейронных ответов развиваются при отсутствии крупных морфологических повреждений, наблюдаемых в других моделях эпилепсии.

Киндлинг (раскачка) - это явление, при котором повторяющаяся электрическая стимуляция ряда областей мозга приводит к развитию судорожной активности. Киндлинг также может индуцироваться повторяющимися введениями веществ-конвульсантов (химический киндлинг).

В мозге животных при электрическом киндлинге наблюдаются два вида судорожной активности: острые судороги (возникающие сразу после стимуляции) и спонтанные судороги (возникающие без стимуляции).

Преимуществами киндлинговой модели в исследовании эпилепсии являются точная активация определенных областей мозга, достоверное развитие хронического эпилептогенеза, а также возможность воздействия на мозг до, во время и по окончании приступа. Тем не менее, в этой модели есть некоторые трудности, в связи с тем, что спонтанные судороги не развиваются, пока не будет проведено большое число киндлинговых стимуляций (the “over-kindling” model). Хотя отношение киндлинга к клинической височной эпилепсии еще не является достаточно ясным, некоторое нейрофизиологическое и морфологическое сходство гиппокампа животных при сверх-киндлинге с гиппокампом больных височной эпилепсией, позволяют использовать киндлинг как модель в исследовании функциональных механизмов височной эпилепсии.

4.2 Применение электроэнцефалографии в исследовании деятельности мозга

Электроэнцефалография — раздел электрофизиологии, изучающий закономерности суммарной электрической активности мозга, отводимой с поверхности кожи головы, а также метод записи таких потенциалов.

Электроэнцефалография дает возможность качественного и количественного анализа функционального состояния головного мозга и его реакций при действии раздражителей. Запись ЭЭГ широко применяется в диагностической и лечебной работе (особенно часто при эпилепсии), а также при изучении деятельности мозга, связанной с реализацией таких функций, как восприятие, память, адаптация и т.д.

Регистрация ЭЭГ производится специальными электродами. Каждый электрод подключен к усилителю. Для записи ЭЭГ может использоваться бумажная лента или сигнал может преобразовываться с помощью АЦП и записываться в файл на компьютере.

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) — график электрической активности головного мозга, получаемый в процессе электроэнцефалографии. Ее анализ является ключевым в диагностике как эпилепсии, так и различных ее проявлений (абсансов, локализации судорожного очага).

ЭЭГ представляет собой чрезвычайно сложный нестационарный сигнал. Поэтому для его анализа применяются различные эмпирические, математические (в том числе статистические) и вычислительные методы [10], основные из которых представлены на рисунке 4.1.



Рис. 4.1. Основные методы анализа ЭЭГ

По некоторым основным диапазонам была введена классификация основных частот ЭЭГ, которым присвоены названия букв греческого алфавита (альфа – 8-13 Гц, бета - 14-40 Гц, тета - 4-6 Гц, дельта - 0,5-3 Гц, гамма - выше 40 Гц и др.).

В зависимости от частотного диапазона, но также и от амплитуды, формы волны, топографии и типа реакции различают ритмы ЭЭГ, которые также обозначают греческими буквами. Например, альфа-ритм, бета-ритм, тета-ритм и др. Природа возникновения этих ритмов в настоящее время слабо изучена, но считается, что каждый такой ритм соответствует некоторому определённому состоянию мозга и связан с определёнными церебральными механизмами.

4.3 Вейвлет-преобразование

Термин «вейвлет» (дословный перевод – маленькая волна) появился сравнительно недавно – его ввели Гроссман и Морле (Grossman & Morlet) в середине 80-х годов в связи с анализом свойств сейсмических и акустических сигналов. В настоящее время семейство анализаторов, названных вейвлетами, широко применяется в задачах распознавания образов, при обработке и синтезе различных сигналов, при анализе изображений самой различной природы.

Вейвлет-преобразование одномерного сигнала состоит в его разложении по базису, сконструированному из обладающей определенными свойствами солитоноподобной функции (вейвлета) посредством масштабных изменений и переносов. (формула) Каждая из функций этого базиса характеризует как определенную пространственную (временную) частоту, так и ее локализацию в физическом пространстве (времени).

Таким образом, в отличие от традиционно применяемого для анализа сигналов преобразования Фурье вейвлет-преобразование обеспечивает двумерную развертку исследуемого одномерного сигнала, при этом частота и координата рассматриваются как независимые переменные. В результате появляется возможность анализировать свойства сигнала одновременно в физическом (время, координата) и в частотном пространствах. Более подробно свойства вейвлет-преобразования описаны в работах [11, 23].

Преобразование Фурье и ряды Фурье являются прекрасным математическим аппаратом для анализа сигналов, характеризующих физические процессы. Однако в ряде случаев их применение оказывается недостаточно эффективным.

Реальный сигнал всегда (или, как правило) принадлежит пространству $L^2(R)$. Преобразование Фурье сигнала $f(t)$ с конечной энергией, определенной нормой $\|f\|_2$,

представляет собой спектр этого сигнала

$$f(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \exp(-i\omega t) dt . \quad (1)$$

В некоторых случаях физическая интерпретация результатов, полученных с помощью формулы (1), бывает затруднительна. Чтобы получить спектральную информацию на выбранной частоте, необходимо иметь и прошлую, и будущую временную информацию; к тому же формула (1) не учитывает, что частота может эволюционировать со временем. Так, например, преобразование Фурье не отличает сигнал, представляющий собой сумму двух синусоид с разными частотами, от сигнала, состоящего из тех же синусоид, включающихся последовательно одна за другой.

Кроме этого, при анализе сигналов большое значение имеет временной фактор наблюдения. Так как частота сигнала обратно пропорциональна его периоду, то колебания более низких частот нужно наблюдать на более длительных промежутках времени и, наоборот, - для выделения нескольких колебаний высокой частоты достаточно короткого промежутка. Вейвлет-преобразование, в отличие от оконного преобразования Фурье, хорошо удовлетворяет данным требованиям за счет базисной функции хорошо локализованной одновременно и во временном, и в частотном масштабе.

В данной работе использовалось непрерывное вейвлет-преобразование, представляющее собой свертку исследуемого сигнала $x(t)$ и некоторой базисной функции

$$W(a,b) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \psi_{ab}^*(t) dt , \quad (2)$$

где «*» обозначает комплексное сопряжение. Базисная функция может быть получена из материнского вейвлета путем следующего преобразования:

$$\psi_{ab}(t) = |a|^{-1/2} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) . \quad (3)$$

Поскольку вейвлет-преобразование есть скалярное произведение анализирующего вейвлета на заданном масштабе и анализируемого сигнала, коэффициенты $W(a,b)$ содержат комбинированную информацию об анализирующем вейвлете и анализируемом сигнале (как коэффициенты преобразования Фурье, которые содержат информацию о сигнале и о синусоидальной волне).

Выбор анализирующего вейвлета, как правило, определяется тем, какую информацию необходимо извлечь из сигнала. Каждый вейвлет имеет характерные особенности во временном и в частотном пространстве, поэтому иногда с помощью разных вейвлетов можно полнее выявить и подчеркнуть те или иные свойства анализируемого сигнала.

В качестве материнского вейвлета был выбран комплексный вейвлет Морле [23]

$$\psi(x) = \frac{1}{\sqrt{\pi f_b}} \exp(2i\pi f_c x) \exp\left(-\frac{x^2}{f_b}\right). \quad (4)$$

Параметры f_b и f_c были выбраны, исходя из условий поставленной задачи. Так как необходимо исследовать сигнал ЭЭГ в диапазоне тета-ритма, то характерный период осцилляций равен 0,1 сек. Тогда в соответствии с теоремой Котельникова соответствующие коэффициенты могут быть вычислены по формуле

$$\begin{aligned} f_b &= 2\sigma^2 = 2(2 \cdot 0,1 \cdot F)^2, \\ f_c &= \frac{2}{0,1 \cdot F}, \end{aligned} \quad (5)$$

где F — частота дискретизации сигнала.

Представленный комплексный вейвлет является прогрессивным. Так называют вейвлеты, имеющие нулевые коэффициенты Фурье при отрицательных значениях волновых чисел. Они хорошо приспособлены для анализа сигналов, для которых важен принцип причинности: эти вейвлеты сохраняют направление времени и не создают паразитной интерференции между прошлым и будущим.

4.4 Статистическая обработка данных

В процессе исследования исходных данных совершался переход от самих исходных данных к их характеристикам, в качестве которых были выбраны разность фаз вейвлет-коэффициентов и вейвлет-когерентность. Для нахождения статистически значимых изменений выбранных величин в процессе развития болезни использовались методы математической статистики.

В связи с тем, что выборки малого размера не представляют возможности суждения о нормальности распределения, были выбраны непараметрические критерий

Крускала-Уолисса и критерий Данна. По сравнению со стандартными параметрическими процедурами, непараметрические статистические методы основываются на более слабых допущениях в отношении анализируемых данных.

Критерий Крускала-Уолисса является ранговым непараметрическим критерием и предназначен для проверки равенства медиан нескольких выборок. Данный критерий является многовыборочным обобщением критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. Значение критерия вычисляется по формуле:

$$H = \frac{D}{N(N+1)/12} = \frac{12}{N(N+1)} \sum n_i (\bar{R}_i - \bar{R})^2 \quad (6)$$

$$\bar{R} = \frac{N+1}{2}$$

где R_i — средние ранги каждой из групп, R — средний ранг объединенной группы, N - общее число наблюдений, n_i — число наблюдений в каждой группе, суммирование производится по всем группам.

Для проверки нулевой гипотезы, состоящей в том, что все выборки взяты из одной генеральной совокупности или из разных генеральных совокупностей с одинаковыми распределениями, значение критерия сравнивается с критическим. Если оно больше критического, то нулевую гипотезу можно отвергнуть. Критические значения критерия зависят от уровня значимости принятия или отклонения нулевой гипотезы, числа сравниваемых групп и объемов выборок. В данной работе для предварительного теста был выбран уровень значимости $p=0.05$.

Критерий Данна является ранговым непараметрическим критерием для множественных сравнений. Значение критерия Данна вычисляется по формуле:

$$Q = \frac{\bar{R}_A - \bar{R}_B}{\sqrt{\frac{N(N+1)}{12} \left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B} \right)}}, \quad (7)$$

где R_a и R_b — средние ранги двух сравниваемых выборок, n_a и n_b — объемы выборок, N — общий объем выборок. Для сравнения нескольких групп производится «стягивающее» сравнение, т.е. в первую очередь значения критерия вычисляются по парно для групп, средние ранги которых различаются сильнее всего. Полученное значение критерия сравнивается с критическим. Если оно больше критического, то нулевая гипотеза, состоящая в том, что эти группы неразличимы, отвергается. Сравнения производятся до тех пор, пока не будут встречены две неразличимые

группы. Критические значения критерия так же зависят от уровня значимости принятия или отклонения нулевой гипотезы, числа сравниваемых групп и объемов выборок. В данной работе отличия групп исследовались при трех различных уровнях значимости: 0.001, 0.01 и 0.05.

5 МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

В работе исследовалась судорожная активность гиппокампа и медиальной септальной области (МСО, септум), соответствующая различным стадиям развития эпилептогенеза. В связи с этим вся совокупность проведенных экспериментов была разделена на три группы:

- В первую группу входили опыты с самым ранним периодом электрической стимуляции областей мозга, когда судорожная активность (СА), определяемая при визуальном анализе, наблюдалась только в гиппокампе (1-7 дни, «начальный» период раскачки).
- Вторая группа состояла из опытов, в которых СА регулярно регистрировалась в обеих структурах (14-16 дни, «промежуточный» период).
- В третью группу входили эксперименты, в которых возникали признаки формирования патологического очага, определяемого по появлению патологической активности на ЭЭГ, а также по поведению животных (40-60 дни, «поздний» период).

5.1 Схема эксперимента

В качестве объекта исследования использовались морские свинки, самцы и самки (вес от 450 до 540 г). Все манипуляции проводили в соответствии с международными нормами этического обращения с животными.

Для регистрации ЭЭГ из гиппокампа и септума в мозг животных вживлялись электроды. Установка для регистрации суммарной нейронной активности (ЭЭГ) состояла из последовательно соединённых катодного повторителя (предусилителя), закреплённого в камере, усилителя биопотенциалов и компьютера. Параллельную запись активности МС-ДБ и гиппокампа производили в режиме "on-line" на компьютере Pentium-300 со звуковой картой на линейном входе (частота оцифровки 40 кГц), с помощью специальной программы.

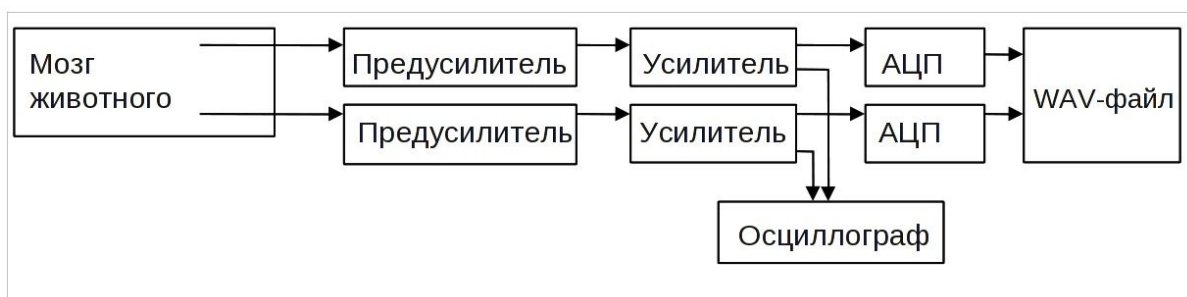


Рис. 5.1. Схема эксперимента

Эксперименты проводились в стандартных условиях, в звукоизолированной, затемнённой и экранированной камере. Опыты начинали через 6-7 дней после операции и продолжали в течение 3-4 недель. До начала серии экспериментов животное на протяжении 2 дней адаптировали к экспериментальной обстановке. Для этого морскую свинку на 1 час помещали в экспериментальную камеру.

Электроэнцефалограммы гиппокампа и септума параллельно регистрировали в следующих условиях:

- в контроле (спонтанная активность);
- при повторяющейся электрической стимуляции (киндлинг);
- во время вызванных стимуляцией электрографических судорог (острые эпилептические приступы);
- во время спонтанных судорог, появляющихся как следствие киндлинга (хроническая эпилепсия);
- после окончания вызванной и спонтанно появляющейся судорожной активности.

В настоящей работе для анализа были отобраны только острые эпилептические приступы.

Ежедневно на каждом животном проводили один эксперимент. Всего проведено 350 опытов. Регистрацию активности гиппокампа и септума начинали с записи исходной спонтанной активности, а также реакции на сенсорные стимулы (вспышка света, щелчок, звуковой тон, общая засветка камеры). Затем путем электрической стимуляции перфорирующего пути с частотой 5 Гц вызывалась судорожная активность. Далее регистрировались изменения ЭЭГ гиппокампа и септума во время судорог и после их прекращения.

5.2 Исходные данные

Исходные сигналы представляют из себя фрагменты ЭЭГ, записанные в цифровом виде с частотой дискретизации 6 кГц. Записи ЭЭГ представлены в виде wav-файлов, содержащих два канала, в каждом из которых хранятся последовательные величины соответствующих потенциалов. Первый канал представляет собой сигнал из гиппокампа, второй – сигнал из септума. К каждому файлу прилагается описание, содержащее информацию о номере исследуемого животного, этапе киндлинга, времени начала и окончания судороги и частоте дискретизации.

5.3 Разработка метода анализа двухканальной ЭЭГ при помощи вейвлет-преобразования

Исходный сигнал ЭЭГ септо-гиппокампальной системы мозга представляет собой двухканальную ЭЭГ. В одном из каналов записана ЭЭГ из гиппокампа, в другом - из медиальной септальной области. В соответствии с целью данной работы необходимо получить количественные характеристики, показывающие взаимосвязь между двумя указанными нестационарными сигналами. В случае применения преобразования Фурье в качестве такой характеристики используется когерентность, являющаяся мерой корреляции между спектрами двух временных сигналов. В вейвлет-преобразовании аналогичным целям служат такие параметры, как взаимный спектр (или кросс-спектр) и вейвлет-когерентность.

Кросс-спектр вейвлет-преобразования двух временных сигналов может быть определен следующим образом:

$$W_{x,y}(a,b) = W_x(a,b) \bar{W}_y(a,b) , \quad (8)$$

где $W_x(a,b)$ – вейвлет-преобразование сигнала $x(t)$, $W_y(a,b)$ – вейвлет-преобразование сигнала $y(t)$, черта обозначает комплексное сопряжение.

Вейвлет-когерентность вычисляется в соответствии с формулой

$$R_{x,y}(a,b) = \frac{\|\langle W_{x,y}(a,b) \rangle\|}{\|\langle W_{x,x}(a,b) \rangle\|^{1/2} \|\langle W_{y,y}(a,b) \rangle\|^{1/2}} , \quad (9)$$

где угловые скобки ($\langle \rangle$) обозначают усреднение как по времени, так и по частоте. Такое усреднение получается путем вычисления свертки с оконной функцией постоянной длины и по времени, и по частоте:

$$\langle W_{u,z}(a,b) \rangle = \frac{\int_{a-\Delta/2}^{a+\Delta/2} \int_{b-\delta/2}^{b+\delta/2} W_u(\alpha, \tau) \bar{W}_u(\alpha, \tau) U_{\delta, \Delta}(\alpha, \tau) d\alpha d\tau}{\iint U_{\delta, \Delta}(\alpha, \tau) d\alpha d\tau} = 1. \quad (10)$$

Из выражений (8) и (9) следует, что величина вейвлет-когерентности $R_{x,y}(a,b)$ в отличие от величины кросс-спектра является нормированной и принимает значения от 0 до 1: $0 < R_{x,y}(a,b) < 1$. При этом значение, равное единице, означает, что между сигналами в некоторый конкретный момент времени на данной частоте (при данных a и b) существует идеальная линейная взаимосвязь. Если же вейвлет-когерентность равна нулю, то это означает, что сигналы полностью независимы.

Основным преимуществом этих, основанных на вейвлет-преобразовании, характеристик является их зависимость от времени, что позволяет отслеживать кратковременные взаимосвязи между исследуемыми сигналами.

Таким образом, для целей настоящей работы в качестве характеристики, показывающей взаимосвязь между этими двумя сигналами двухканальной ЭЭГ, целесообразно использовать вейвлет-когерентность, как нормированный вариант кросс-спектра.

Для исследования фазовых отношений между двумя каналами ЭЭГ при помощи вейвлет-преобразования необходимо использовать вейвлет, позволяющий получать значения, отражающие требуемые фазовые соотношения двух сигналов. Этому требованию удовлетворяет вейвлет Морле.

Вейвлет Морле представляет собой пример комплексного вейвлета. Его особенностью, дающей дополнительные преимущества при анализе сигналов, является то, что $W_x(a,b)$ можно записать в терминах фазы $\varphi_x(a,b)$ и модуля $\|W_x(a,b)\|$. При этом, по определению, локальная фаза вейвлет-преобразования выражается через отношение его мнимой (\Im) и действительной (\Re) частей следующим образом

$$\varphi_x(a,b) = \arctan \frac{\Im(W_x(a,b))}{\Re(W_x(a,b))}. \quad (11)$$

В этом случае появляется возможность выявить взаимосвязь сигналов при наличии временной задержки между ними с помощью вычисления разности фаз $\varphi_{x,y}(a,b) = \varphi_x(a,b) - \varphi_y(a,b)$ или

$$\varphi_{x,y}(a,b) = \arctan \frac{\Im(W_{x,y}(a,b))}{\Re(W_{x,y}(a,b))} . \quad (12)$$

Кроме этого, преобразование с использованием вейвлета Морле позволяет получить распределение разностей фаз, позволяющее судить о возможности синхронизации сигналов.

Таким образом, разработанный метод анализа двухканальной ЭЭГ при помощи вейвлет-преобразования основывается на применении вейвлета Морле в качестве базовой функции вейвлет-преобразования. Основными величинами, характеризующими когерентные и фазовые отношения тета-осцилляций септо-гиппокампальной системы мозга выбраны вейвлет-когерентность и разность фаз вейвлет-коэффициентов двух сигналов двухканальной ЭЭГ.

5.4 Обработка данных

Все файлы исходных сигналов подвергались предварительной классификации по различным стадиям развития эпилептогенеза. В результате разбиения исходных данных на группы получаем множества сигналов $\{g_{ij}(t)\}$ из гиппокампа и $\{s_{ij}(t)\}$ из септума, $i=1,2,3$, $j(i)=1:N(i)$, где индекс i соответствует группе судорог («ранний», «промежуточный», «поздний» период), а j — номеру эксперимента в группе.

В соответствии с разработанным методом над исходными данными проводилось непрерывное вейвлет-преобразование (2). В качестве базисного вейвлета был выбран вейвлет Морле (4) с параметрами (5). В результате вейвлет-преобразования каждого файла исходных данных на выходе получаются две матрицы комплексных коэффициентов $W_g^{ij}(a,b)$ и $W_s^{ij}(a,b)$ размерности $M \times N$, где N — длина векторов исходных данных ($g_{ij}(t)$, $s_{ij}(t)$), а M — длина вектора, отвечающего за полосу частот, в рамках которой производится вейвлет-преобразование. В нашем случае вейвлет-преобразование проводилось в полосе частот от 1 до 15 Гц с шагом 0.1 Гц.

После получения коэффициентов вейвлет-разложения производится вычисление двух интересующих нас характеристик вейвлет-преобразования: матрицы разности фаз вейвлет-коэффициентов (РФ) $\Psi_{gs}^{ij}(a,b)$ и матрицы значений вейвлет-когерентности (ВК) $R_{gs}^{ij}(a,b)$.

В работе рассматривались разные полосы частот: 1-4Гц, 4-8Гц, 4-12 Гц, 8-12Гц. Исследуемые величины (РФ и ВК) усреднялись в данных диапазонах по частоте, в следствие чего представляли уже не матрицы $M \times N$, а векторы длиной N (т.е. длиной, равной длине исходных сигналов по времени):

$$r_{ij}(b) = \langle R_{gs}^{ij}(a, b) \rangle_a, \varphi_{ij}(b) = \langle R_{gs}^{ij}(a, b) \rangle_a$$

причем у величины r индексы g и s для простоты опущены.

Для каждого файла с записью судорожной активности (СА) выделялись три промежутка времени: а) промежуток, предшествующий СА, б) промежуток, соответствующий СА, в) промежуток, после окончания СА. На данных промежутках векторы $r_{ij}(b)$ и $\varphi_{ij}(b)$ исследуемых величин (РФ и ВК) усреднялись по времени:

$$r_{ijk} = \langle r_{ijk}(b) \rangle_b, \varphi_{ijk} = \langle \varphi_{ijk}(b) \rangle_b,$$

где индекс $k=1,2,3$ соответствует промежуткам до СА, во время и после окончания СА.

Таким образом устранялась случайная погрешность, связанная с индивидуальными особенностями животных.

Для статистической обработки данных, они разбивались на следующие группы:

- По стадии развития болезни: ранний период, промежуточный период, поздний период.
- Внутри каждого периода по исследуемому диапазону частот: 1-4Гц, 4-8Гц, 4-12 Гц, 8-12Гц.
- Внутри каждого диапазона частот на значения «до», «во время», «после» СА.

Таким образом для РФ и ВК были получены наборы данных r_{ijk} , φ_{ijk} , $i=1,2,3$, $j(i)=1:N(i)$, $k=1,2,3$ размером $N_1 \times 3$, $N_2 \times 3$, $N_3 \times 3$ в каждом из 5 диапазонов частот, где N_1 , N_2 , N_3 — количество записей с СА, принадлежащей разным стадиям развития болезни.

Столбцы в полученных наборах данных обрабатывались с помощью методов математической статистики.

Для первоначальной статистической обработки был выбран односторонний дисперсионный анализ Крускала-Уолисса для сравнения медиан нескольких выборок одинакового объема (непараметрический вариант one-way ANOVA). Нулевая гипотеза заключалась в том, что все выборки в каждом наборе данных были взяты из одной генеральной совокупности или из разных генеральных совокупностей с одинаковыми распределениями. Для каждого набора r_{ijk} , φ_{ijk} вычислялись величины уровней значимости нулевой гипотезы p_r , p_φ , соответственно. При достаточной малости ($p < 0.05$) каждой из данных величин соответствующая нулевая гипотеза отклонялась.

При отклонении первой нулевой гипотезы, проводились множественные по парные сравнения с использованием непараметрического критерия Данна для выявления групп с отличимыми медианами. Для каждого набора r_{ijk} , φ_{ijk} вычислялись уровни значимости $p_{ij\ kl}^r$ и $p_{ij\ kl}^\varphi$ отличий медиан групп друг от друга внутри одного набора ($k, l = 1,2,3$).

6 РЕЗУЛЬТАТЫ

6.1 Результаты вейвлет-преобразования сигналов ЭЭГ

В качестве примера на Рис. 6.1 приведены результаты вейвлет-преобразования сигналов ЭЭГ гиппокампа и септума для позднего периода kindlinga. Вертикальными полосами обозначены моменты начала и окончания судорожной активности, горизонтальными полосами на графиках вейвлет-когерентности и разности фаз вейвлет-коэффициентов выделены рассматриваемые в работе частотные диапазоны, в которых проводилось исследование (1-4 Гц, 4-8 Гц, 8-12 Гц). Данный рисунок хорошо иллюстрирует резкое снижение вейвлет-когерентности с началом судороги в отдельных диапазонах частот и ее последующее резкое увеличение после окончания судорожной активности практически во всех диапазонах частот. Кроме того, данные, представленные на графике разности фаз вейвлет-коэффициентов сигналов, показывают, что во время судорожной активности сигнал из септума преимущественно опережает по фазе сигнал из гиппокампа.

На Рис. 6.2, 6.3 приведены распределения значений вейвлет-когерентности и разности фаз вейвлет-коэффициентов сигналов до, во время и после судорожной активности в диапазоне частот 4-8 Гц на примере судорог позднего периода kindlinga. Анализ представленных рисунков показывает заметные изменения значений обеих величин меняются в процессе судорожной активности. Однако для выявления каких-либо закономерностей их изменения необходимо проведение большого количества опытов с последующей статистической обработкой.

Гистограммы распределения разности фаз вейвлет-коэффициентов сигналов, аналогичные представленным на рис. 6.3, позволяют оценить величину преимущественного сдвига по фазе между колебаниями ЭЭГ из гиппокампа и септума на определенной частоте. Так, смещение медианы распределения на 0,1 радиан соответствует сдвигу фазы порядка 2,6 мс.

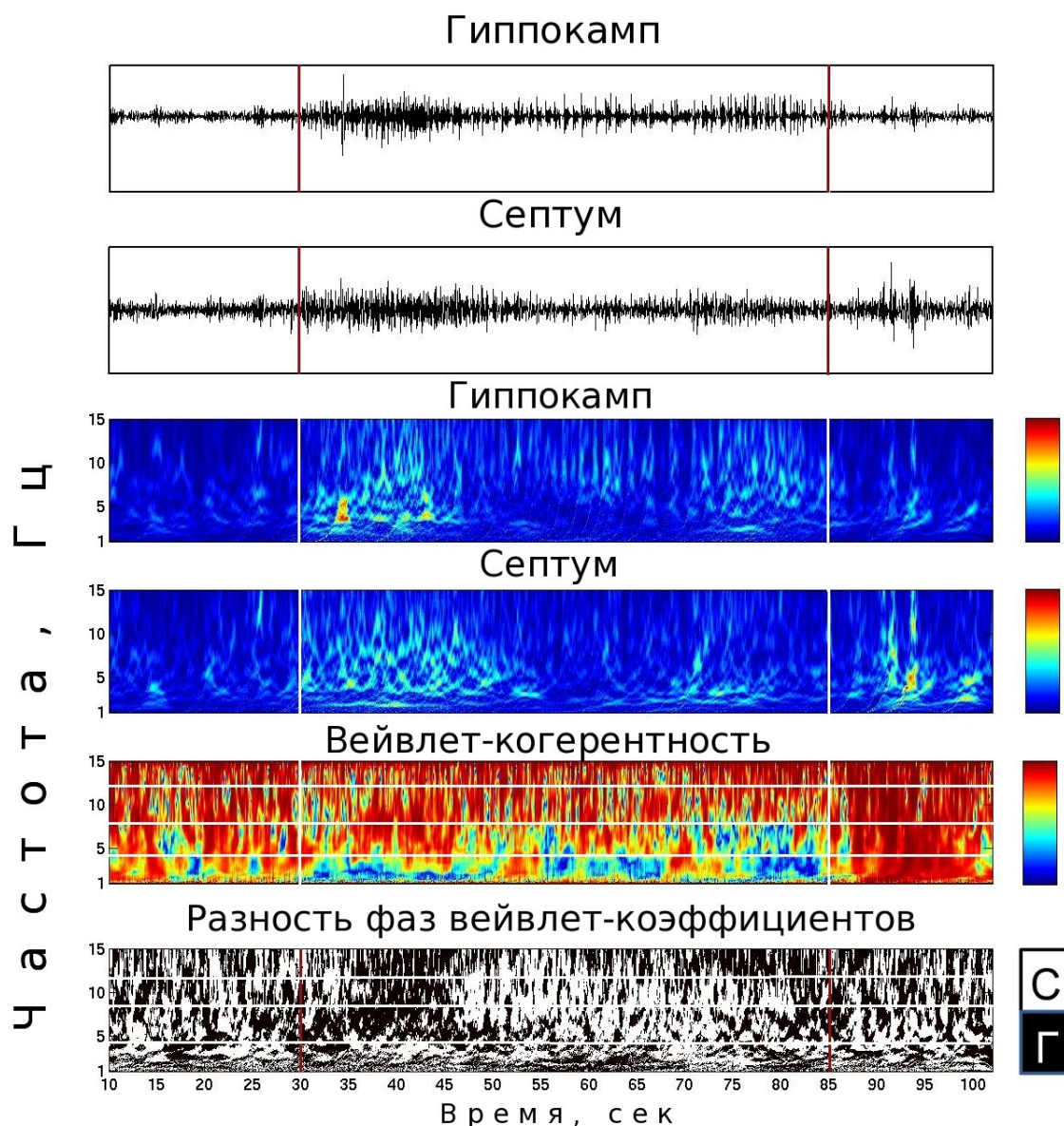


Рис. 6.1. Пример обработки файла исходных данных позднего периода киндлинга. На рисунке сверху вниз: исходные сигналы из гиппокампа и септума (картинки 1 и 2), амплитуды коэффициентов вейвлет-преобразования соответствующих сигналов (картинки 3 и 4), коэффициенты вейвлет-когерентности между исходными сигналами (картинка 5), разность фаз вейвлет-коэффициентов (картинка 6). По горизонтальной оси на всех графиках время в секундах, по вертикальной оси на графиках 3-6 частота в Гц. Вертикальными полосами показаны моменты начала и окончания судорожной активности. Величины коэффициентов показаны цветом (шкала для каждого графика справа), величина разности фаз показана в двухцветном варианте: белый цвет — септум опережает по фазе гиппокамп, черный — гиппокамп опережает септум. Горизонтальные белые полосы на графиках вейвлет-когерентности и разности фаз показывают интервалы разбиения сигнала в частотном диапазоне (1-4 Гц, 4-8 Гц, 8-12 Гц).

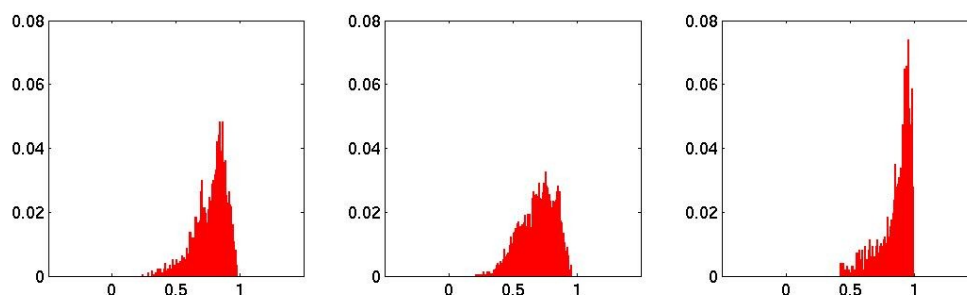


Рис. 6.2. Распределение значений вейвлет-когерентности на промежутках до СА, во время СА и после СА в диапазоне 4-8 Гц на примере судорог позднего периода киндлинга.

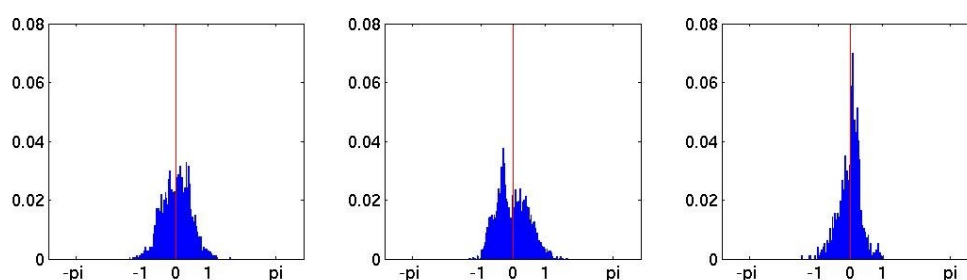


Рис. 6.3. Распределение значений разности фаз вейвлет-коэффициентов сигналов из гиппокампа и септума на промежутках до СА, во время СА и после СА в диапазоне 4-8 Гц на примере судорог позднего периода киндлинга. При значениях больше нуля сигнал из септума опережает по фазе сигнал из гиппокампа, при значениях меньше нуля, наоборот, сигнал из гиппокампа опережает сигнал из септума.

6.2 Результаты статистической обработки

Для оценки динамики изменения когерентных и фазовых отношений тета-осцилляций септо-гиппокампальной системы мозга в процессе эпилептогенеза при электрическом киндлинге был проведен статистический анализ результатов вейвлет-преобразования сигналов ЭЭГ для различных стадий развития эпилептогенеза.

Статистическая обработка проводилась в частотных диапазонах 1-4 Гц, 4-8 Гц, 4-12 Гц, 8-12 Гц. Обобщенные сведения по значениям вейвлет-когерентности и разности фаз вейвлет-коэффициентов в соответствующих частотных диапазонах для различных стадий развития эпилептогенеза приведены в таблицах 1,2,3,4.

Гистограммы значений вейвлет-когерентности на различных этапах киндлинга в диапазонах 4-8 Гц, 1-4 Гц, 4-12 Гц и 8-12 Гц приведены на Рис. 6.4, Рис. 6.8, 6.12 и 6.16, соответственно.

Так, анализ представленной на Рис. 6.4 гистограммы значений вейвлет-когерентности на различных этапах киндлинга в диапазоне 4-8 Гц показывает, что на всех этапах киндлинга значение вейвлет-когерентности во время генерации

судорожной активности достоверно снижается по сравнению со значением до начала судороги, а после ее окончания снова увеличивается. В то же время достоверные различия между значениями до и после судорожной активности отсутствуют.

В целом аналогичные результаты получены для остальных диапазонов частот (Рис. 6.8, 6.12, 6.16). Стоит отметить, однако, что в диапазонах 1-4 Гц и 8-12 Гц на ранних этапах киндлинга достоверного восстановления значений вейвлет-когерентности после окончания судорожной активности не выявлено.

Кроме этого, были проведены исследования по выявлению различий вейвлет-когерентности между различными этапами киндлинга. Результаты проведенных исследований приведены на Рис. 6.6, 6.10, 6.14, 6.18. Анализ представленных результатов показывает, что фоновые (до начала судорожной активности) значения вейвлет-когерентности в процессе киндлинга растут во всем тета-диапазоне. Значения во время судорожной активности на позднем этапе киндлинга также заметно выше по отношению к значениям на раннем этапе. Значения вейвлет-когерентности после окончания судорожной активности на раннем этапе эпилептогенеза в целом ниже, чем на более поздних.

Разброс значений вейвлет-когерентности в разных диапазонах составляет 1-4,9%. Максимальное значение разности фаз вейвлет-коэффициентов в разных диапазонах отличается и достигает 0,154 радиан (наибольший разброс значений приходится на диапазоны 4-8 и 4-12 Гц).

Результаты проведенных исследований по выявлению различий разности фаз вейвлет-коэффициентов для различных этапов киндлинга приведены на Рис. 6.5, 6.9, 6.13, 6.17.

Анализ представленных результатов показывает, что значения разности фаз вейвлет-коэффициентов достоверно различаются только в некоторых диапазонах. Так, на Рис. 6.9 приведены гистограммы значений разности фаз в диапазоне 1-4 Гц. Достоверное снижение значения разности фаз во время судорожной активности по отношению к состоянию до ее начала можно отметить на раннем этапе киндлинга, однако достоверное отличие по сравнению с состоянием после окончания судороги отсутствует. Кроме того, в данном диапазоне так же выявлены достоверные отличия знака разности фаз вейвлет-коэффициентов во время судорожной активности на позднем этапе киндлинга, что соответствует смене опережающего по фазе сигнала (при значениях больше нуля сигнал из септума опережает по фазе сигнал из гиппокампа, при значениях меньше нуля, наоборот, сигнал из гиппокампа опережает сигнал из септума.).

В диапазоне 4-8 Гц на позднем этапе киндлинга, как видно из Рис. 6.5, так же выявлены различия между значениями разности фаз во время судорожной активности и после ее окончания.

В остальных диапазонах частот достоверных изменений значений разности фаз в процессе эпилептогенеза не выявлено.

Результаты проведенных исследований по выявлению различий разности фаз вейвлет-коэффициентов в процессе развития эпилептогенеза приведены на Рис. 6.7, 6.11, 6.15, 6.19. Анализ представленных результатов показывает, что в диапазоне частот 4-8 Гц фоновые значения данной величины в процессе киндлинга достоверно снижаются, а в диапазонах частот 1-4 Гц и 4-12 Гц значения разности фаз во время судорожной активности на позднем этапе киндлинга ниже значений на раннем и промежуточном этапах.

6.2.1 Диапазон 4-8 Гц

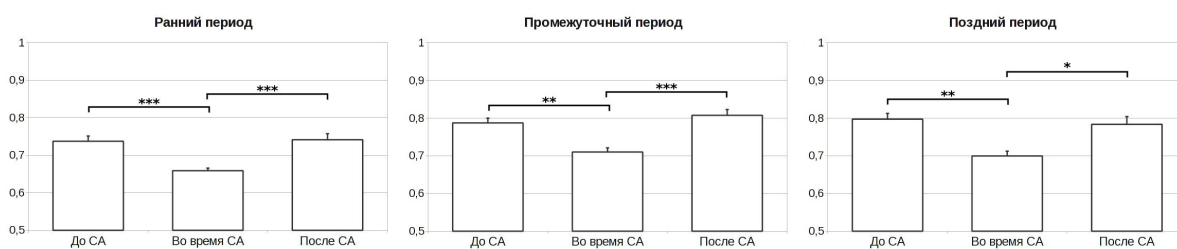


Рис. 6.4. Значения вейвлет-когерентности на различных стадиях киндлинга в диапазоне 4-8 Гц. Достоверности отличий: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

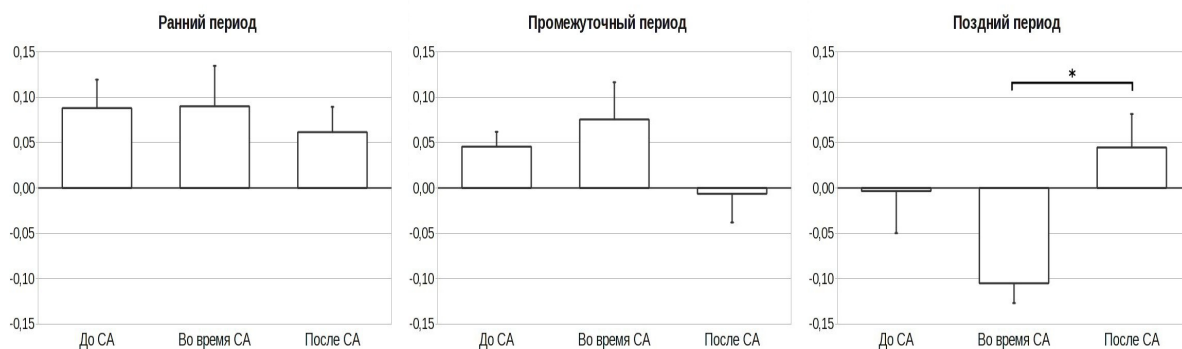


Рис. 6.5. Значения разности фаз вейвлет-коэффициентов на различных стадиях киндлинга в диапазоне 4-8 Гц. Достоверности отличий: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

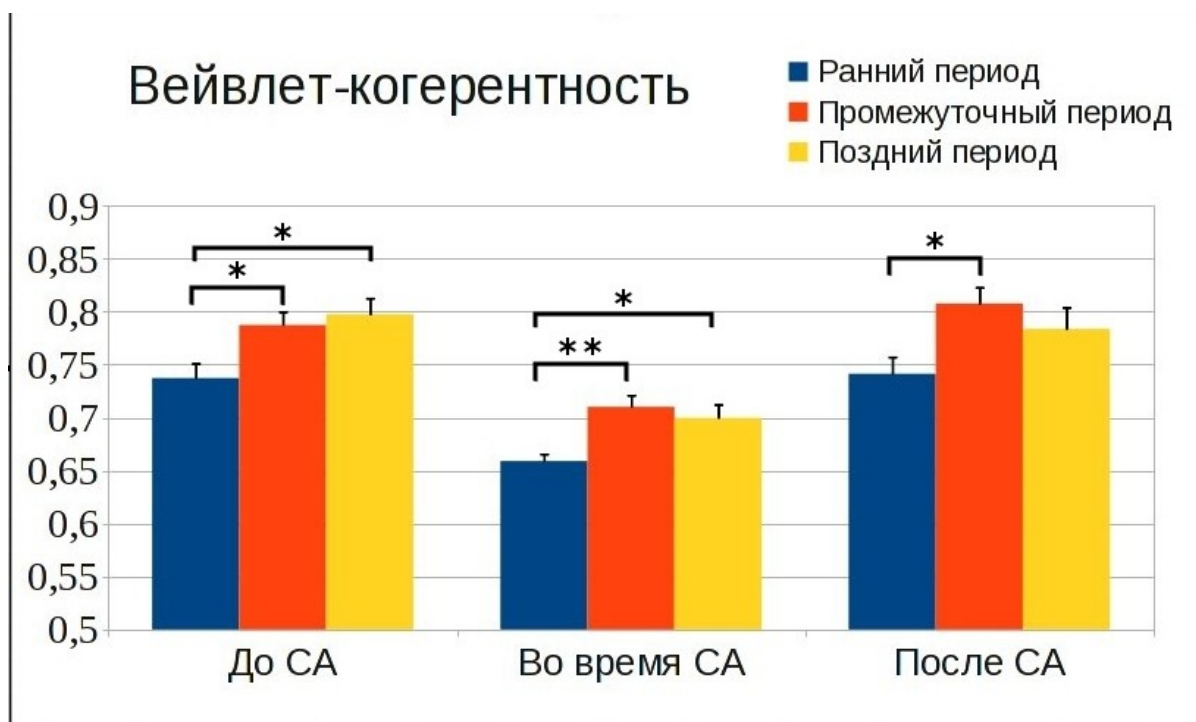


Рис. 6.6. Достоверные отличия различных периодов судорожной активности на разных этапах киндинга в диапазоне частот 4-8 Гц.

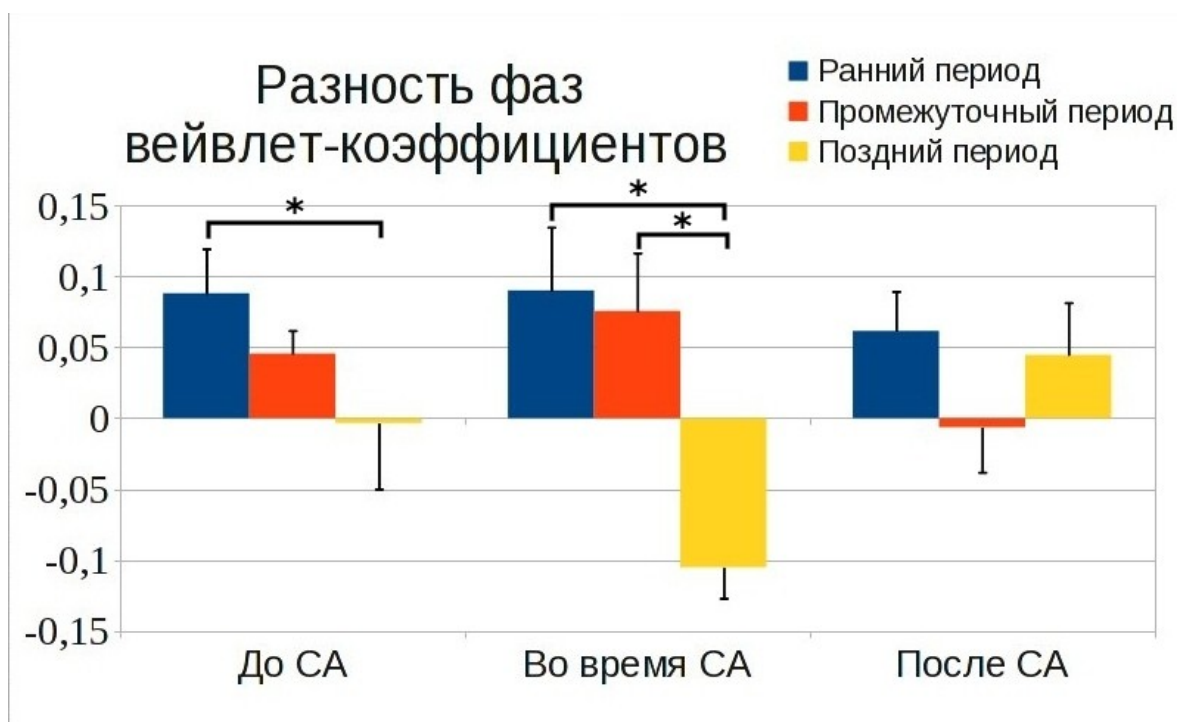


Рис. 6.7. Достоверные отличия различных периодов судорожной активности на разных этапах киндинга в диапазоне частот 4-8 Гц

<i>Вейвлет-когерентность</i>			
	До СА	Во время СА	После окончания СА
Начальный период	$0,737 \pm 0,014$	$0,659 \pm 0,007$	$0,741 \pm 0,016$
Промежуточный период	$0,787 \pm 0,013$	$0,710 \pm 0,011$	$0,808 \pm 0,015$
Поздний период	$0,797 \pm 0,015$	$0,700 \pm 0,013$	$0,784 \pm 0,020$
<i>Фазовые сдвиги</i>			
	До СА	Во время СА	После окончания СА
Начальный период	$0,088 \pm 0,031$	$0,090 \pm 0,045$	$0,062 \pm 0,028$
Промежуточный период	$0,046 \pm 0,016$	$0,076 \pm 0,041$	$-0,006 \pm 0,032$
Поздний период	$-0,003 \pm 0,046$	$-0,105 \pm 0,022$	$0,045 \pm 0,037$

Таблица 1. Значения вейвлет-когерентности и разности фаз вейвлет-коэффициентов во время различных периодов киндлинга в диапазоне 4-8 Гц.

6.2.2 Диапазон 1-4 Гц

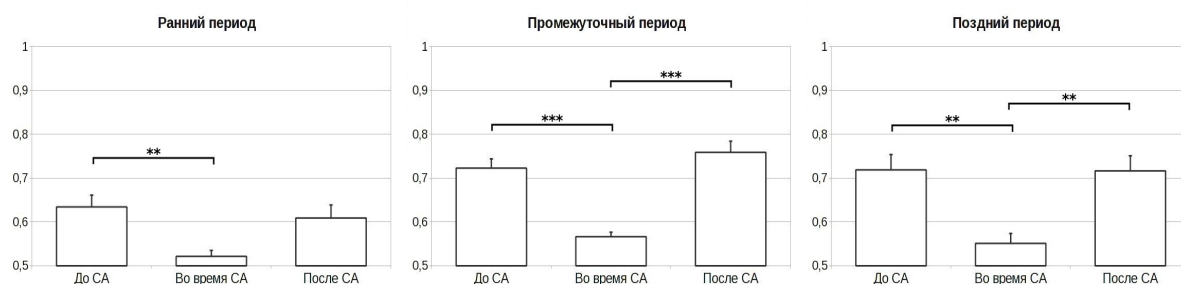


Рис. 6.8. Значения вейвлет-когерентности на различных стадиях киндлинга в диапазоне 1-4 Гц. Достоверности отличий: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.001$.**

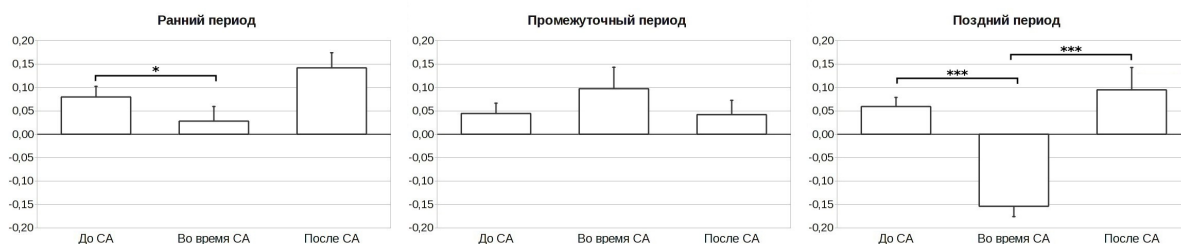


Рис. 6.9. Значения разности фаз вейвлет-коэффициентов на различных стадиях киндлинга в диапазоне 1-4 Гц. Достоверности отличий: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.001$.**

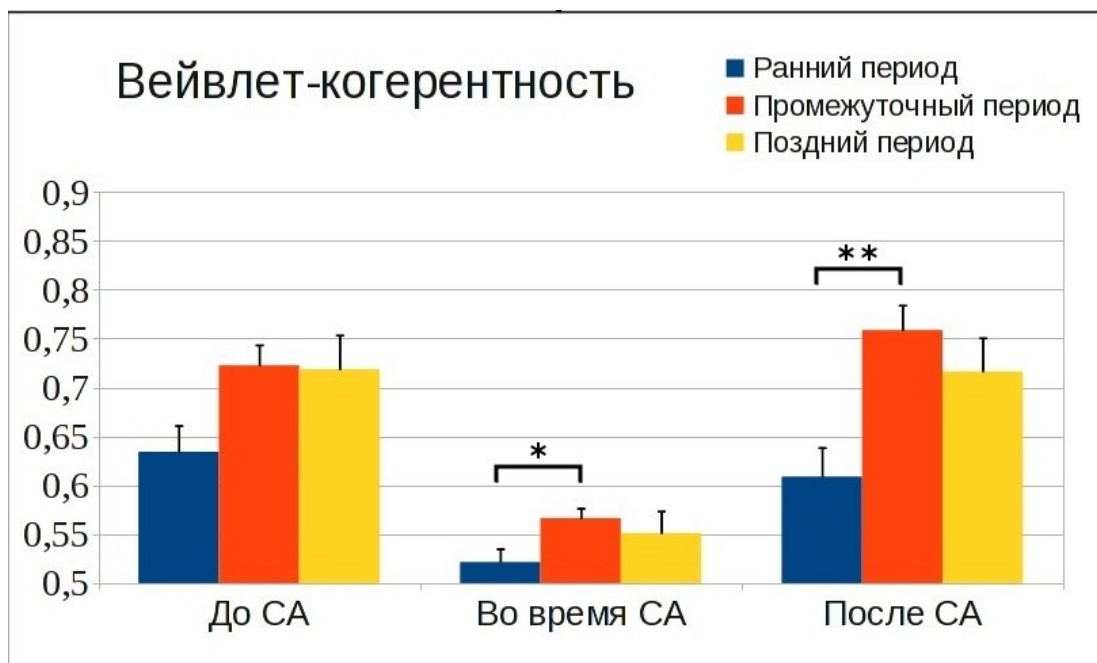


Рис. 6.10. Достоверные отличия различных периодов судорожной активности на разных этапах киндлинга в диапазоне частот 1-4 Гц

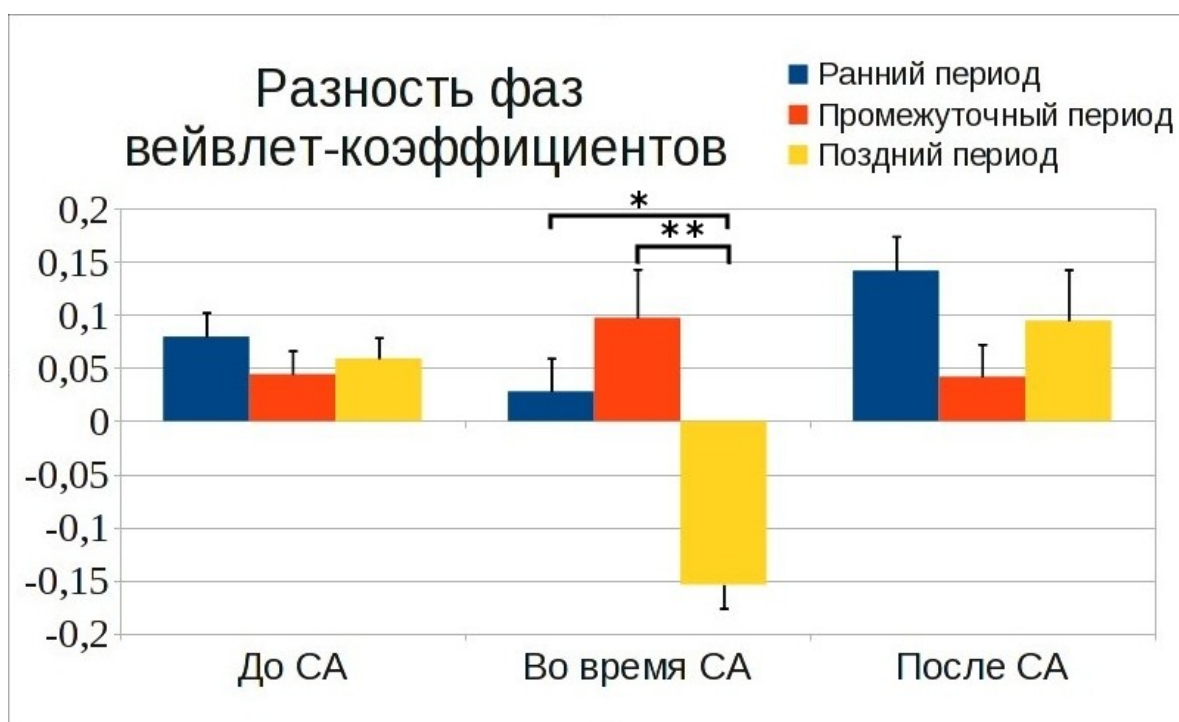


Рис. 6.11. Достоверные отличия различных периодов судорожной активности на разных этапах киндлинга в диапазоне частот 1-4 Гц

<i>Вейвлет-когерентность</i>			
	До СА	Во время СА	После окончания СА
Начальный период	0,634 ± 0,027	0,522 ± 0,014	0,609 ± 0,030
Промежуточный период	0,723 ± 0,021	0,566 ± 0,010	0,759 ± 0,025
Поздний период	0,719 ± 0,035	0,551 ± 0,023	0,716 ± 0,034
<i>Фазовые сдвиги</i>			
	До СА	Во время СА	После окончания СА
Начальный период	0,080 ± 0,023	0,028 ± 0,031	0,142 ± 0,032
Промежуточный период	0,044 ± 0,022	0,097 ± 0,046	0,042 ± 0,030
Поздний период	0,059 ± 0,020	-0,154 ± 0,022	0,095 ± 0,048

Таблица 2. Значения вейвлет-когерентности и разности фаз вейвлет-коэффициентов во время различных периодов киндлинга в диапазоне 1-4 Гц.

6.2.3 Диапазон 4-12Гц

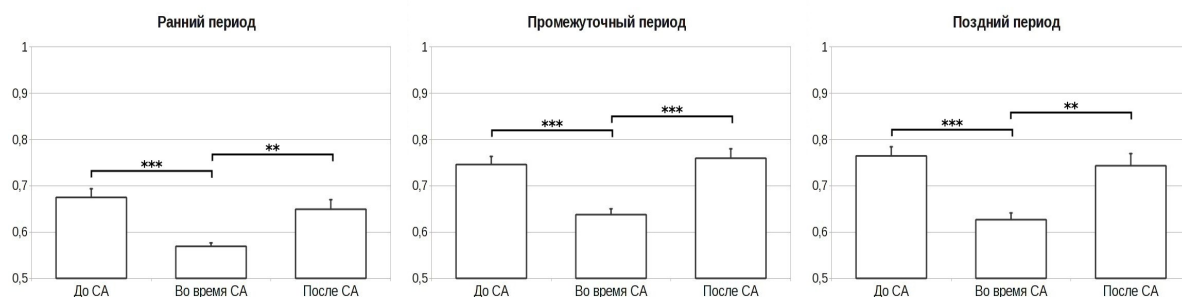


Рис. 6.12. Значения вейвлет-когерентности на различных стадиях киндлинга в диапазоне 4-12 Гц. Достоверности отличий: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.001$.**

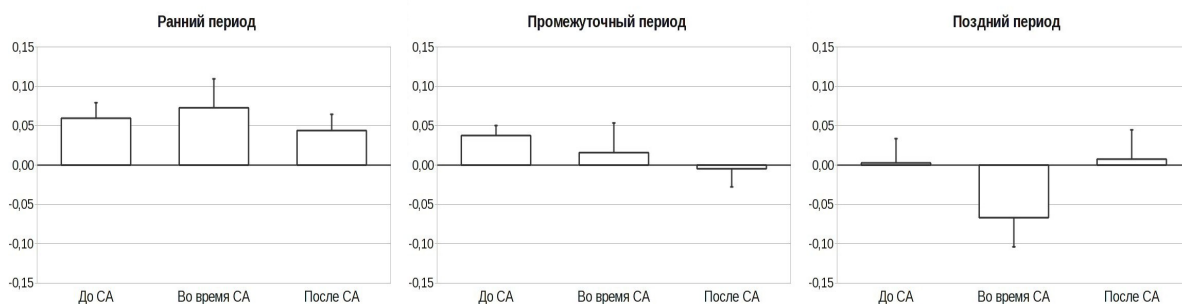


Рис. 6.13. Значения разности фаз вейвлет-коэффициентов на различных стадиях киндлинга в диапазоне 4-12 Гц. Достоверности отличий: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.001$.**

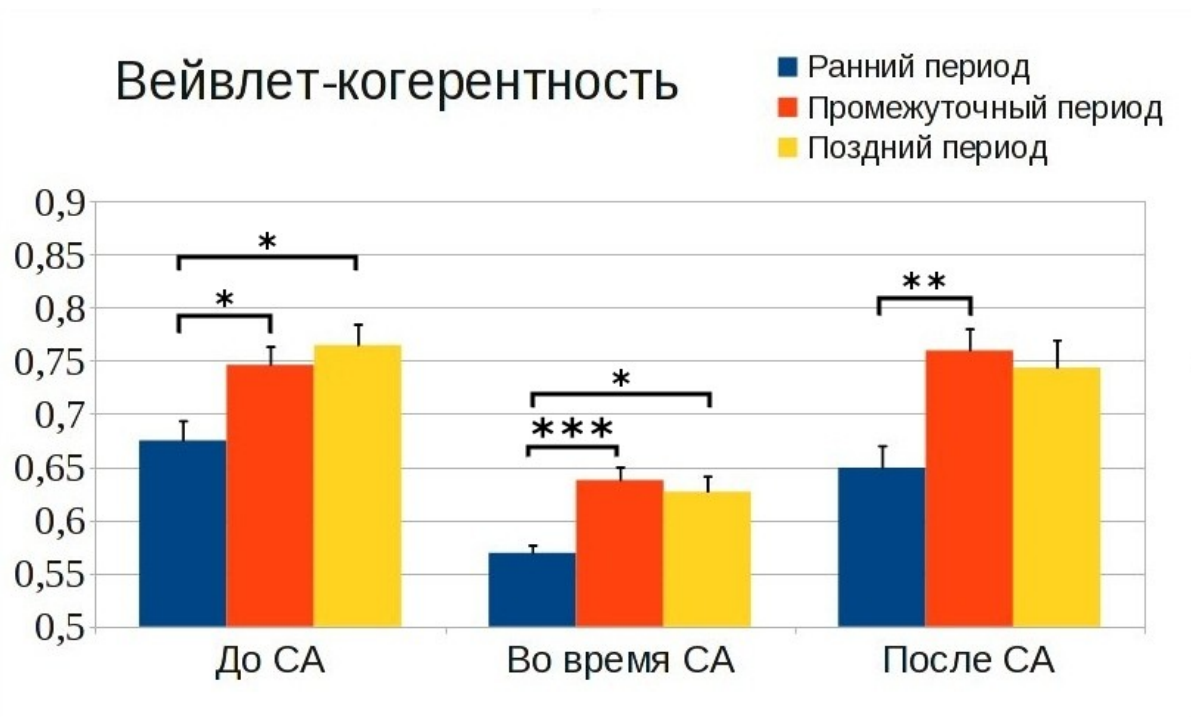


Рис. 6.14. Достоверные отличия различных периодов судорожной активности на разных этапах киндинга в диапазоне частот 4-12 Гц

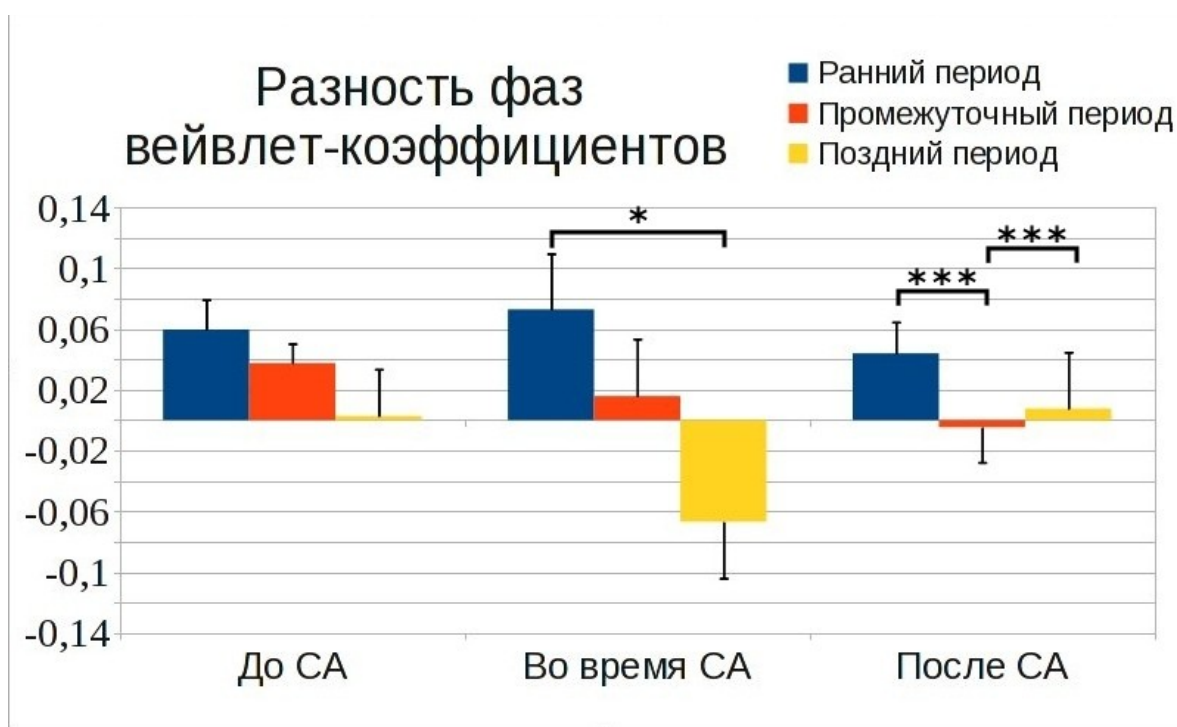


Рис. 6.15. Достоверные отличия различных периодов судорожной активности на разных этапах киндинга в диапазоне частот 4-12 Гц

<i>Вейвлет-когерентность</i>			
	До СА	Во время СА	После окончания СА
Начальный период	0,675 ± 0,019	0,569 ± 0,007	0,649 ± 0,021
Промежуточный период	0,746 ± 0,017	0,638 ± 0,012	0,760 ± 0,020
Поздний период	0,765 ± 0,020	0,627 ± 0,015	0,744 ± 0,026
<i>Фазовые сдвиги</i>			
	До СА	Во время СА	После окончания СА
Начальный период	0,060 ± 0,020	0,073 ± 0,037	0,044 ± 0,021
Промежуточный период	0,038 ± 0,013	0,016 ± 0,038	-0,005 ± 0,023
Поздний период	0,003 ± 0,031	-0,067 ± 0,037	0,008 ± 0,037

Таблица 3. Значения вейвлет-когерентности и разности фаз вейвлет-коэффициентов во время различных периодов киндлинга в диапазоне 4-12 Гц.

6.2.4 Диапазон 8-12Гц

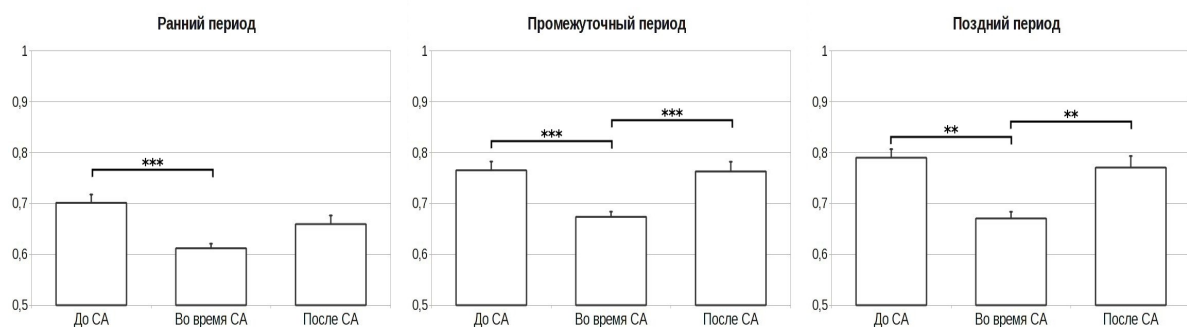


Рис. 6.16. Значения вейвлет-когерентности на различных стадиях киндлинга в диапазоне 8-12 Гц. Достоверности отличий: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.001$.**

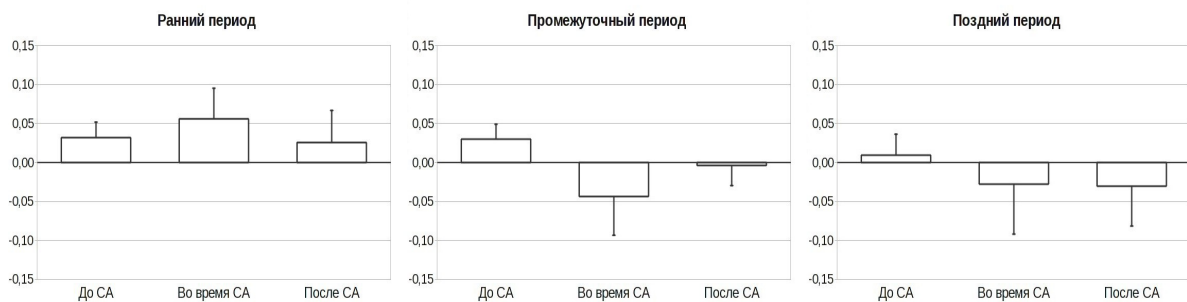


Рис. 6.17. Значения разности фаз вейвлет-коэффициентов на различных стадиях киндлинга в диапазоне 8-12 Гц. Достоверности отличий: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.001$.**

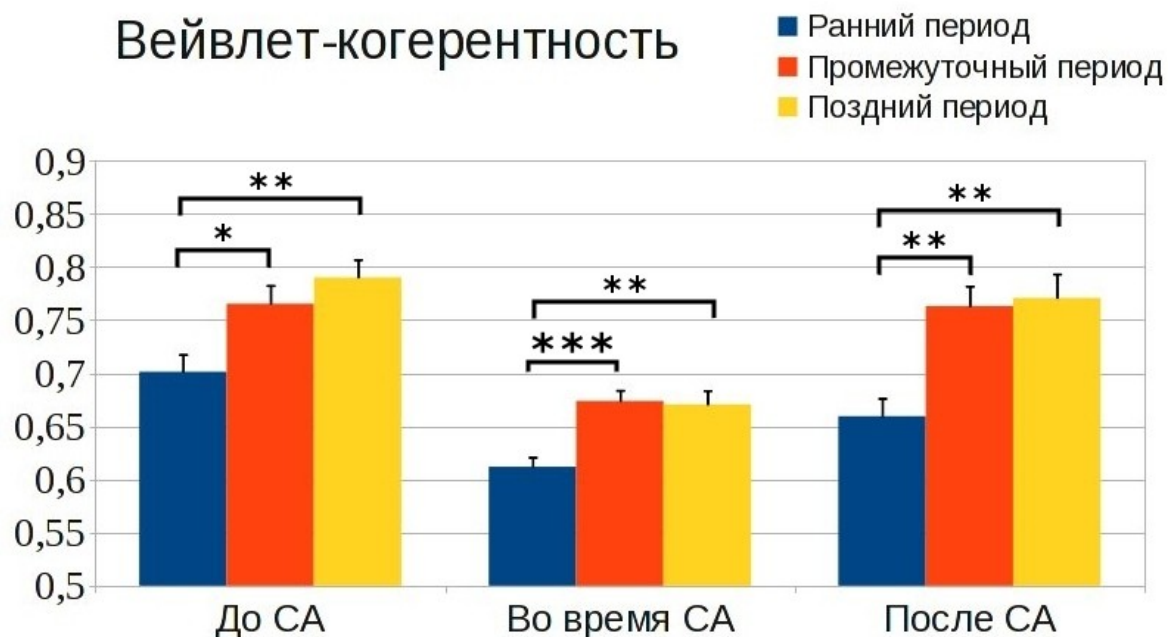


Рис. 6.18. Достоверные отличия различных периодов судорожной активности на разных этапах киндинга в диапазоне частот 8-12 Гц

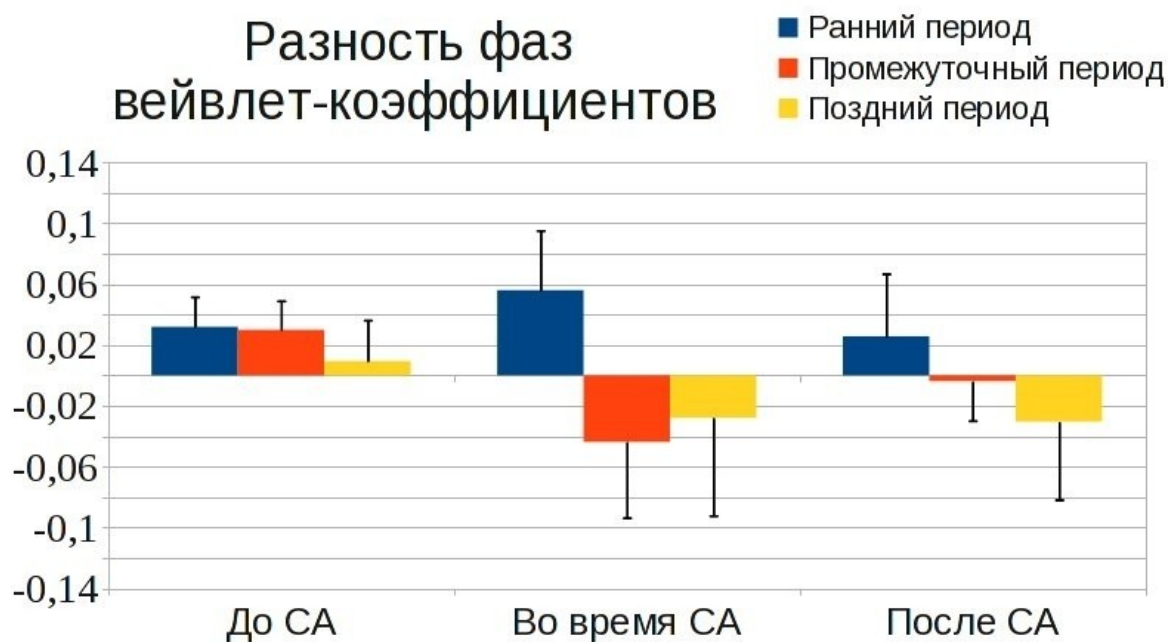


Рис. 6.19. Достоверные отличия различных периодов судорожной активности на разных этапах киндинга в диапазоне частот 8-12 Гц

<i>Вейвлет-когерентность</i>			
	До СА	Во время СА	После окончания СА
Начальный период	$0,701 \pm 0,016$	$0,612 \pm 0,009$	$0,660 \pm 0,017$
Промежуточный период	$0,765 \pm 0,017$	$0,674 \pm 0,010$	$0,763 \pm 0,019$
Поздний период	$0,790 \pm 0,017$	$0,671 \pm 0,013$	$0,771 \pm 0,023$
<i>Фазовые сдвиги</i>			
	До СА	Во время СА	После окончания СА
Начальный период	$0,032 \pm 0,020$	$0,056 \pm 0,039$	$0,026 \pm 0,041$
Промежуточный период	$0,030 \pm 0,019$	$-0,044 \pm 0,050$	$-0,004 \pm 0,026$
Поздний период	$0,009 \pm 0,027$	$-0,028 \pm 0,064$	$-0,030 \pm 0,051$

Таблица 4. Значения вейвлет-когерентности и разности фаз вейвлет-коэффициентов во время различных периодов киндлинга в диапазоне 8-12 Гц.

Дополнительно были проведены предварительные исследования локализации значимых изменений вейвлет-когерентности в течение периода судорожной активности. Для этого были построены зависимости полученных изменений от способа разбиения периода судорожной активности на разное количество участков (за счет чего увеличивается количество столбцов в анализируемых наборах данных). Предварительный анализ показал, что выявленные отличия значений вейвлет-когерентности от разбиения периода судорожной активности не зависят и проявляются, в целом, в течение всей судороги, а не на отдельных ее участках. Однако этот вопрос требует более подробного исследования.

7 ОБСУЖДЕНИЕ

Применение вейвлет-преобразования позволило впервые продемонстрировать изменения отношений активности гиппокампа и медиальной септальной области в тета-диапазоне частот при генерации судорожной активности у морских свинок. Эти изменения были проанализированы на различных стадиях эпилептогенеза: с первых дней раскочки до окончательного формирования эпилептического очага.

В работе [4] проведено исследование корреляции активности гиппокампа и септума в полосе частот от 0.1 до 30 Гц. Эти опыты, как и настоящие эксперименты, где исследовался диапазон тета-осцилляций (4-12 Гц и близкий к нему дельта-диапазон 1-4 Гц) показали, что когерентность осцилляций снижалась при генерации

судорожных разрядов. Кроме того, в настоящей работе обнаружено, что уже в начальный период стимуляции достоверно снижалась когерентность тета-активности в обеих структурах. Возможно, что такое рассогласование на ранней стадии раскачки способствует дальнейшему прогрессированию патологических процессов: ранее было показано, что синхронизация на тета-частоте при эпилептогенных условиях удерживает активность системы в пределах нормальных характеристик, не позволяя развиваться патологической синхронизации. Исходя из этого, нарушение взаимодействия двух структур может способствовать эпилептогенезу. Интересно, что в эпилептическом мозге, при регистрации полевой активности в септуме и гиппокампе [4] или нейронной активности в септуме и полевых потенциалов в гиппокампе, также обнаружено нарушение работы септо-гиппокампальной системы как единой сети.

После завершения судорожной активности межструктурные взаимоотношения возвращались к исходному уровню или даже усиливались. Пока сложно дать объяснение механизмам такого восстановления; возможно, это свидетельствует об адаптивной роли постсудорожной депрессии.

Фазовый анализ показал, что до формирования хронического эпилептического очага опережающей по фазе структурой в тета-диапазоне являлся септум, а после формирования во время судорожной активности – гиппокамп, в то время как до ее начала и после ее окончания было невозможно выявить ведущую структуру из-за малого сдвига фаз. Интересно отметить, что имеющиеся в литературе данные о фазовых соотношениях этих структур в нормальном мозге крыс неоднозначны: при регистрации нейронной активности медиальной септальной области и полевых потенциалов в гиппокампе обнаружена ведущая роль септума [20], в то время как у крыс в свободном поведении с пищевой мотивацией при регистрации ЭЭГ в обеих структурах, лидирующей в генерации тета-ритма структуры выявлено не было [21]. Причиной различий в результатах может быть крайне незначительные по величине сдвиги по фазе между септумом и гиппокампом: в пределах 2.6 мс на частоте 6 Гц, что показано в настоящей работе. Только применение новых современных методов анализа экспериментальных данных способно выявить столь малые сдвиги.

Возможно причиной возникновения «драйвирующей» функции гиппокампа при генерации судорожной активности в эпилептическом мозге являлось ослабление септо-гиппокампальных взаимодействий [4], осуществляемых посредством тормозных связей, и, тем самым, снятием протекторных септальных влияний, имеющих место при относительно нормальном функционировании мозга [8].

8 ВЫВОДЫ

Настоящая работа посвящена исследованию взаимодействия гиппокампа и медиальной септальной области в процессе эпилептогенеза по результатам анализа ЭЭГ с использованием вейвлет-преобразования. В процессе работы решались следующие задачи:

- разработка метода анализа когерентных и фазовых отношений сигналов двухканальной ЭЭГ на основе вейвлет-преобразования;
- исследование когерентных и фазовых отношений сигналов ЭЭГ гиппокампа и септума в тета-диапазоне при фоновой и во время судорожной эпилептической активностей с использованием разработанного метода;
- исследование и оценка динамики изменения когерентных и фазовых отношений тета-осцилляций септо-гиппокампальной системы мозга в процессе эпилептогенеза при электрическом киндлинге;
- оценка статистической значимости полученных результатов на совокупности проведенных опытов.

В работе получены следующие результаты.

1. Разработан метод анализа сигналов двухканальной электроэнцефалограммы с использованием вейвлет-преобразования на основе комплексного вейвлета Морле, позволяющий проводить анализ когерентных и фазовых отношений двух сигналов.
2. На основе разработанного метода проведено исследование когерентных и фазовых отношений полученных в ходе проведения эксперимента электроэнцефалограмм из гиппокампа и медиальной септальной области мозга морских свинок.
3. Проведена статистическая обработка имеющейся в наличии совокупности экспериментальных данных с использованием непараметрических критериев.

Анализ полученных статистически значимых результатов исследований позволяет сделать следующие выводы:

1. В процессе генерации судорожной активности вейвлет-когерентность сигналов из гиппокампа и медиальной септальной области снижается, что согласуется с работами других авторов. Причем это происходит уже на ранних стадиях киндлинга, вследствие чего можно предположить, что такое рассогласование способствует дальнейшему прогрессированию патологических процессов. Исходя из этого, нарушение взаимодействия

гиппокампа и медиальной септальной области может способствовать эпилептогенезу.

2. Из результатов анализа фазовых отношений следует, что на поздних этапах киндлинга во время генерации судорожной активности опережающим по фазе становится сигнал из гиппокампа, в то время как на более ранних этапах киндлинга ведущим по фазе является сигнал из септума, что может свидетельствовать об ослаблении септо-гиппокампальных взаимодействий, осуществляемых посредством тормозных связей.
3. Значения вейвлет-когерентности в моменты до, во время и после генерации судорожной активности увеличиваются на более поздних этапах киндлинга по сравнению с ранним периодом.

Основные результаты работы были опубликованы в следующих работах.

- Труды 52-й научной конференции МФТИ. - Долгопрудный, 2009 г.
- Труды 53-й научной конференции МФТИ. - Долгопрудный, 2010 г.
- Нейроинформатика-2010: Сборник научных трудов XII Всероссийской научно-технической конференции - Москва, 25-29 января 2010. - Москва: МИФИ, 2010 г.
- «Журнал высшей нервной деятельности», (Москва, 2011 г., в печати).

Кроме этого, результаты работы были представлены на Всероссийской научной школе «В будущее наук о мозге и интеллекте», проведенной Научно-образовательным центром "Нейробиология, нейроинформатика и когнитивные исследования" НИЯУ "МИФИ" при финансовой поддержке Федерального агентства по науке и инновациям РФ в рамках федеральной целевой программы "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России" (6 - 12 ноября 2009 года).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Виноградова О.С. Гиппокамп и память. / О.С. Виноградова.-М., Наука.-1975.
- 2 Buzsaki G. Theta oscillations in the hippocampus // *Neuron* 2002, 33, 325–340.
- 3 Кичигина В.Ф. Механизмы регуляции и функциональное значение тета-осцилляций в септо-гиппокампальной системе мозга: Диссертация доктора биологических наук / ИТЭБ РАН –Пущино, 2006.-207с.
- 4 Popova I.Yu., Sinelnikova V.V., Kitchigina V. F. Disturbance of the correlation between hippocampal and septal EEGs during epileptogenesis // *Neuroscience*.-2008.-V.442.-P.228-233.
- 5 Le Van Quyen M., Bragin A. Analysis of dynamic brain oscillations: methodological advances // *Trends in Neurosciences*.-2007.-V.30.-№7.-P.365373.
- 6 Голуб В.А. Выявление патологических паттернов ЭЭГ с помощью вейвлет-преобразования / В.А. Голуб, И.Н. Козлова, Н.П. Сереженко // Вестник ВГУ, Серия: Систем. анализ и информ. технологии.-2007.-№2-С.6164.
- 7 Мальков А.Е., Караваев Е.Н., Попова И.Ю., Кичигина В.Ф. Изменения в осцилляторной активности нейронов медиальной септальной области у эпилептических животных. Журн. высш. нерв. Деят. 2007. 57: 615-621.
- 8 Colom L.V., García-Hernández A., Castañeda M.T., Perez-Cordova M.G., Garrido-Sanabria E.R. Septo-hippocampal networks in chronically epileptic rats: potential antiepileptic effects of theta rhythm generation. *J. Neurophysiol.* 2006. 95: 3645-3653.
- 9 Kitchigina V.F., Butuzova M.V. Theta activity of septal neurons during different epileptic phases: The same frequency but different significance? *Exp. Neurol.* 2009. 216: 449-458.
- 10 Кулаичев А.П. Лекция: Методы вычислительного анализа ЭЭГ. <http://protein.bio.msu.ru/~akula/anEEG/AnEEG.htm>
- 11 Астафьева Н.М. Вэйвлет-анализ: основы теории и примеры применения / Н.М. Астафьева // Успехи физических наук.-1996.-Т. 166, №11. –С.1145–1170.
- 12 Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Руководство для врачей / Л.Р. Зенков.-М.: МЕДпресс-информ, 2004. -368с.
- 13 Романюк Ю.А. Основы цифровой обработки сигналов / Ю.А. Романюк.- М.: МФТИ, 2005.-Ч.1.- 332с.
- 14 Cazelles B., Chavez M., Constantin de Magny G., Guégan J.-F., Hales S. Time-dependent spectral analysis of epidemiological time-series with wavelets // *J. R. Soc. Interface*.-2007.-№4.-P.625–636
- 15 Cazelles B., Chavez M., Berteaux D., Ménard F., Vik J.O., Jenouvrier S., Stenseth N.C.

- Wavelet analysis of ecological time series // *Oecologia*.-2008.-№156.-P.287–304.
- 16 *Lehnertz K.* Epilepsy and nonlinear dynamics / *K. Lehnertz* // *J. Biol. Phys.*-2008.-V.34.-P.253266.
- 17 *И.Я. Подольский, Л.М. Чайлахян.* Обзор по материалам Международного Симпозиума «Гиппокамп и Память», 25–29 июня 2006 г., Пущино (ИТЭБ РАН) http://www.neuroscience.ru/index.php?option=com_content&task=view&id=396
- 18 *Кабанова И.В., Алиев Р.Р..* Анализ ритмов ЭЭГ в норме и при эпилепсии при помощи вейвлет-преобразований. Сборник трудов XII всероссийской научно-технической конференции «Нейроинформатика-2010». С. 320-329.
- 19 *Синельникова В.В., Попова И.Ю., Кичигина В.Ф.* Корреляционные отношения гиппокампа и медиальной септальной области и их изменения в процессе эпилептогенеза. Журн. высш. нерв. Деят. 2008. 58: 391-396.
- 20 *Hanga B, Borhegyi Z, Szilágyi N, Freund TF, Varga V.* GABAergic neurons of the medial septum lead the hippocampal network during theta activity. *J Neurosci.* 2009. 29: 8094-8102.
- 21 *Nerad L., McNaughton N.* The septal EEG suggests a distributed organization of the pacemaker of hippocampal theta in the rat. *European J. Neurosci.* 2006. 24: 155 –166.
- 22 *Блаттер К.* Вейвлет-анализ. Основы теории. / *К. Блаттер.*-М.: Техносфера, 2006. -271с.
- 23 *Смоленцев Н.К.* Основы теории вейвлетов. Вейвлеты в MATLAB. / *Н.К. Смоленцев.*-М.:ДМК Пресс, 2008. -448 с.