

Экстремальные события на сигналах ЭЭГ грызунов с индуцированным инсультом

В. В. Грубов*

*Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю. А.,
научно-образовательный центр «Системы искусственного интеллекта и нейротехнологии»
Россия, 410054, Саратов, ул. Политехническая, д. 77
(Статья поступила 29.06.2018; Подписана в печать 10.09.2018)*

В настоящей работе были исследованы экстремальные события, возникающие на электроэнцефалограммах грызунов, перенесших индуцированный инсульт. Данные события были зарегистрированы как эпилептические приступы, имеющие форму спонтанных высокоамплитудных колебаний и возникающие в течение 2–3 часов после инсульта. Анализ частотно-временной структуры электроэнцефалограмм выявил, что экстремальные события проявляются как резкие пики в распределении вейвлетной энергии в определенном частотном диапазоне. В то же время, вейвлетная энергия для остальной части спектра остается неизменной. Обнаруженные отличительные особенности экстремальных событий были использованы для их выделения на электроэнцефалограммах. Оценка экстремального поведения была проведена при помощи построения функций распределения вероятности для максимумов вейвлетной энергии и их кусочной аппроксимации при помощи различных аналитических функций распределения.

PACS: 05.45.Tr, 87.19.Ie

УДК: 519.213, 577.35

Ключевые слова: экстремальные события, эпилепсия, электроэнцефалограмма, индуцированный инсульт, непрерывное вейвлетное преобразование, функция распределения вероятности.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время большой интерес для междисциплинарного научного сообщества представляет исследование неожиданных аномальных отклонений от нормального поведения в нелинейной динамической системе — так называемых экстремальных событий [1]. Такой интерес обусловлен большой важностью и экономической выгодой, которую дает предсказание экстремальных событий в реальных системах, например, волн-убийц в океане [2], падений на фондовой бирже [3] или, как будет показано в настоящей работе, патологических состояний головного мозга.

В динамической системе характерный временной масштаб определяется периодом малых колебаний динамической переменной в области некоторого среднего уровня [4, 5]. В такой системе резкий переход в состояние, где динамическая переменная значительно превышает средний уровень, называется экстремальным событием [5].

Большое разнообразие экстремальных событий и механизмов их возникновения позволяет предположить существование подобных событий в живых системах, например, в активности головного мозга. В действительности, неожиданное и быстрое формирование приступов мигрени и эпилептических приступов, вызванное синхронизацией большого количества нейронов, демонстрирует динамику, близкую по свойствам к экстремальным событиям и перемежаемости [6].

Тем не менее, экстремальные события, генерируемые нейронами головного мозга, до сих пор не были рас-

смотрены детально с помощью анализа нейрофизиологических данных, в то время как в других направлениях изучения экстремальных событий анализ длинных временных рядов широко применяется. Различные подходы к анализу экстремальных событий в больших данных были применены при исследовании экосистем, климатических систем, динамики популяций и т.д., где анализ временных рядов позволил определить основные особенности наблюдаемых экстремальных событий и механизмы их возникновения. Более того, можно ожидать, что применение теории экстремальных событий для исследования патологической активности головного мозга совместно с традиционными средствами анализа ЭЭГ поможет улучшить методы ранней диагностики патологий головного мозга, например, эпилепсии [7].

1. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

В настоящей работе был рассмотрен особый вид экстремальных событий, возникающий в мозгу мышей, перенесших индуцированный инсульт. В работе были исследованы электроэнцефалограммы (ЭЭГ) пяти мышей линии CD-1, у которых искусственным образом был вызван инсульт головного мозга, и записаны соответствующие сигналы ЭЭГ.

Экспериментальная процедура включала в себя следующее. Животным хирургическим путем были установлены электроды для снятия сигналов ЭЭГ во фронтальной и париетальной коре головного мозга. После недельного периода реабилитации мышей в течение 48 часов была проведена запись сигналов ЭЭГ для получения нормальных (т.е. без экстремальных событий) ЭЭГ-данных. Затем для всех пяти мышей была проведена операция по формированию ишемического ин-

*E-mail: vvgrubov@gmail.com

сульта, в ходе которой была перманентно перекрыта центральная мозговая артерия, что привело к возникновению одностороннего инфаркта в правом полушарии мозга. После данной процедуры в течение 48 часов была проведена запись сигналов ЭЭГ из левого полушария (без инфаркта) для получения постинсультных записей ЭЭГ с рассматриваемыми экстремальными событиями.

Известно, что ишемический инсульт приводит к возникновению спонтанных синхронных паттернов на сигнале ЭЭГ, проявляющихся в виде последовательности высокоамплитудных пиков и формирующих синхронные разряды. В нейронауке паттерны такого вида обычно связаны с другим типом патологической активности — эпилептическими приступами.

В работе было показано, что на 48-часовой постинсультной записи ЭЭГ экстремальные события наблюдались в течение первых 2–3 часов после инсульта, а затем состояние мозга приходило в норму. Частотно-временной анализ сигналов ЭЭГ показал, что экстремальные события проявляются в виде резкого повышения энергии колебаний в определенном частотном диапазоне.

Типичные постинсультные приступы показаны на рис. 1. На рис. 1,а приведен пример сигнала ЭЭГ, записанного у мыши CD-1 непосредственно после инсульта. Затененными прямоугольниками показаны несколько постинсультных приступов. На рис. 1,б,в приведена врезка, содержащая сигнал ЭЭГ с одним типичным постинсультным приступом (рис. 1,б) и вейвлетный спектр в области $f \in [1, 30]$ Гц, который демонстрирует частотно-временную структуру одиночного приступа (рис. 1,в).

2. АНАЛИЗ СИГНАЛОВ ЭЭГ

Для частотно-временного анализа сигналов ЭЭГ был использован непрерывный вейвлетный анализ [8]. Для всего сигнала ЭЭГ $X(t)$ был рассчитан спектр вейвлетной энергии $M(f, t) = |E(f, t)|^2$ в частотном диапазоне $f \in [1, 30]$. Здесь $E(f, t)$ — комплексные вейвлетные коэффициенты, рассчитанные через свертку исследуемого сигнала $X(t)$ и набора базисных функций $\psi(f, t)$:

$$E(f, t) = \sqrt{f} \int_{t-4/f}^{t+4/f} X(t)\psi^*(f, t)dt, \quad (1)$$

где * означает комплексное сопряжение. Каждая базисная функция из указанного набора может быть получена путем сжатия/растяжения и временного сдвига одной функции, называемой материнским вейвлетом:

$$\psi(f, t) = \sqrt{f}\psi_0(f(t - t_0)), \quad (2)$$

где $f = 1/s$ (s — временной масштаб) отвечает за сжатие/растяжение материнского вейвлета, $(t - t_0)$ — временной сдвиг материнского вейвлета.

В работе в качестве материнского вейвлета был использован Морле-вейвлет, который хорошо зарекомендовал себя при анализе нейрофизиологических сигналов [8]. Комплексный Морле-вейвлет имеет вид:

$$\psi(f, t) = \pi^{1/4} e^{j\omega_0 f(t-t_0)} e^{(f(t-t_0))^2/2}, \quad (3)$$

где ω_0 — центральная частота Морле-вейвлета. В настоящей работе была выбрана центральная частота $\omega_0 = 2\pi$, поскольку такое значение позволяет обеспечить простой вид соотношения между частотами и временными масштабами вейвлет-преобразования $f = 1/s$.

Для каждой спектральной компоненты $f = f^*$ было рассмотрено нормированное значение вейвлетной энергии $W(f^*, t) = M(f^*, t)/M_{max}$, $W(f^*, t) \in [0, 1]$. Здесь M_{max} — максимальное значение вейвлетной энергии на всем диапазоне $f \in [1, 30]$ Гц. Распределение нормированной энергии $W(f^*, t)$ было рассмотрено отдельно для каждого животного и каждого значения частоты. В ходе анализа были определены все максимумы на распределении вейвлетной энергии $W(f^*, t)$, а затем были построены распределения амплитуд этих максимумов. В ходе работы были построены функции распределения вероятности для заданной амплитуды вейвлетной энергии $F(W)$ в виде гистограмм. На данных гистограммах по оси X в линейном масштабе были отложены значения нормированной вейвлетной энергии $W(f^*, t) \in [0, 1]$, по оси Y — значения функции распределения $F(W)$ в логарифмическом масштабе.

Было обнаружено, что в области нормальной активности без экстремальных событий распределение $F(W)$ с высокой точностью аппроксимируется распределением Вейбулла:

$$F_W(W|_{a,b}) = \frac{b}{a} \left(\frac{W}{a}\right)^{b-1} \exp\left(-\left(\frac{W}{a}\right)^b\right), \quad (4)$$

где a и b — параметры распределения Вейбулла, подобранные таким образом, чтобы распределение Вейбулла оптимально аппроксимировало экспериментально полученную функцию распределения вероятности $F(W)$.

В то же время, согласно теории экстремальных значений [9, 10], хвосты на распределениях $F(W)$ в области, где W превышает пороговое значение W_δ , аппроксимируются обобщенным распределением Парето [10]:

$$F_{GPD}(W|_{k,\sigma,\theta}) = \frac{1}{\sigma} \left(1 + k \frac{W - \theta}{\sigma}\right)^{-1-\frac{1}{k}}, \quad (5)$$

где k, σ, θ — параметры, при которых распределение Парето оптимально аппроксимирует экспериментально полученное распределение функции $F(W)$ в области хвоста. Пороговое значение W_δ определяется как значение W в точке пересечения кривых распределений Вейбулла и Парето.

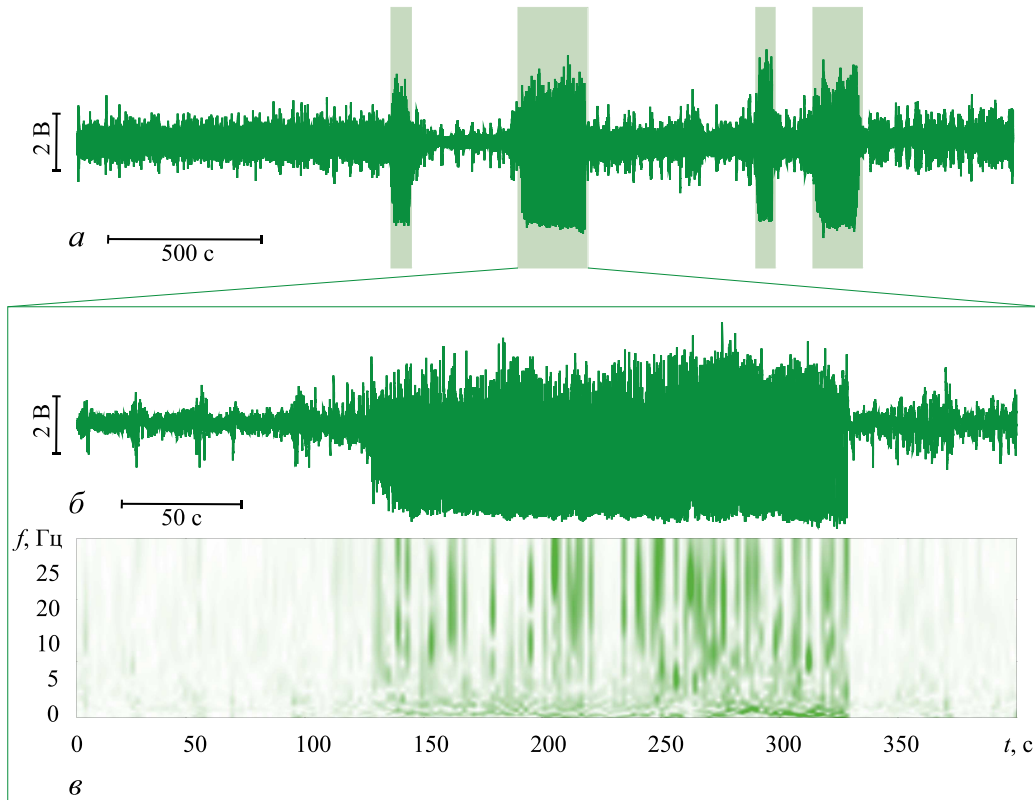


Рис. 1: Пример типичного сигнала ЭЭГ с постинсультными приступами: *a* — сигнал ЭЭГ, записанный после индуцированного инсульта (приступы отмечены затененными прямоугольниками), *б* — фрагмент сигнала ЭЭГ с одиночным постинсультным приступом, *в* — вейвлетный спектр, демонстрирующий частотно-временную структуру одиночного приступа

Для обнаружения и оценки экстремального поведения в мозгу животных была введена специальная величина H — мера экстремального поведения на сигнале ЭЭГ:

$$H = \int_1^{W_\delta} |F(W) - F_W(W)| W dW. \quad (6)$$

Значение величины H в общем случае неотрицательно — оно близко к 0 в области нормальной динамики и возрастает в области, где присутствуют экстремальные события. Расчет и сравнение значений H для различных частот из всего диапазона $f \in [1, 30]$ Гц позволяет локализовать экстремальные события в определенной области частот.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ рис. 1, *a* показывает, что эпилептические разряды характеризуются резким возрастанием амплитуды ЭЭГ, которая значительно превышает среднее значение. Такие паттерны продолжительностью около 30–50 с возникают спонтанно и неожиданно. Резкое начало и конец паттерна хорошо видны на рис. 1, *б* с одиночным разрядом. В отличие от большинства экстремальных событий, рассматриваемых обычно в модель-

ных и реальных системах, наблюдаемые приступы характеризуются сравнительно большой продолжительностью, во время которой динамическая переменная, описывающая систему, изменяется в широких пределах. Такое поведение типично для нейрофизиологических систем, где нейронный ансамбль генерирует макроскопический сигнал со сложной спектральной структурой [11]. Это означает, что рассматриваемые экстремальные события являются сложными паттернами, распределенными в частотно-временном домене.

Анализ рис. 1, *в* с вейвлетным спектром для одиночного приступа показывает, что несмотря на сложную структуру паттерна, он имеет вполне определенные спектральные свойства. На вейвлетном спектре присутствует резкий рост энергии в определенной полосе частот, в то время как в других частотных диапазонах энергия практически не изменяется. Можно предположить, что экстремальное поведение в рассматриваемой системе является результатом возникновения (или разрушения) определенного колебательного режима. Для дальнейшего анализа экстремальных событий необходимо определить спектральные свойства данного типа паттернов.

Исследования ЭЭГ показывают, что эффективным является анализ спектральных компонент в различных характерных частотных диапазонах. Например,

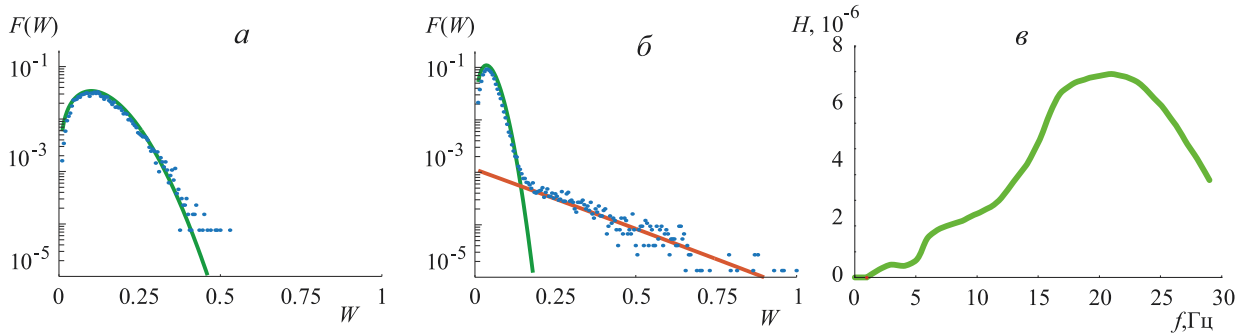


Рис. 2: Результаты статистического анализа сигналов ЭЭГ. Приведены примеры типичных функций распределения вероятности $F(W)$ и аппроксимирующих их аналитических распределений для двух частот: $f_5 = 5$ Гц (а) и $f_{20} = 20$ Гц (б); синими точками отмечены значения экспериментально полученных функций распределения вероятности, зеленой кривой показано распределение Вейбулла, красной прямой — распределение Парето. Также приведено распределение меры экстремального поведения H по частотам в диапазоне $f \in [1, 30]$ Гц (в)

анализ, проведенный для сигналов ЭЭГ крыс линии WAG/Rij с абсанс–эпилепсией, показал наличие разнообразных типов осцилляторных паттернов в известных частотных диапазонах (альфа, бета, гамма и т.д.) [12–14]. В настоящей работе на основании спектральных свойств рассматриваемых экстремальных событий (рис. 1, в) для анализа был выбран частотный диапазон $f \in [1, 30]$ Гц. Было выдвинуто предположение, что экстремальное поведение будет проявляться в виде резкого неожиданного роста вейвлетной энергии в данном частотном диапазоне, в то время как энергия в других диапазонах не будет демонстрировать значимого роста.

Для проверки выдвинутой гипотезы были рассчитаны распределения вейвлетной энергии для частот в диапазоне $f \in [1, 30]$ Гц с шагом 1 Гц: $f_1 = 1$ Гц, $f_2 = 2$ Гц, ... $f_{30} = 30$ Гц. Для каждой отдельной частоты были рассчитаны значения вейвлетной энергии $M(t)$ и нормированной вейвлетной энергии $W_n(t)$ ($n = 1, 2, \dots, 30$). Затем были выделены локальные максимумы вейвлетной энергии $W(t)$ и построены функции распределения вероятности для этих максимумов $F(W)$.

На рис. 2, а, б приведены типичные функции распределения вероятности $F(W)$ для двух частот: $f_5 = 5$ Гц (рис. 2, а) и $f_{20} = 20$ Гц (рис. 2, б). Из рис. 2 хорошо видно, что для низких частот ($f_5 = 5$ Гц) функция распределения вероятности с большой точностью аппроксимируется распределением Вейбулла, что позволяет сделать вывод об отсутствии экстремальной динамики. С ростом частоты (рис. 2, б) функция $F(W)$ начинает демонстрировать хвост, который выпадает из распределения Вейбулла, но аппроксимируется обобщенным распределением Парето. Данная дополнительная часть распределения $F(W)$ становится более значимой на высоких частотах и наиболее четко выражена при $f_{20} = 20$ Гц.

Для сравнения значимости хвоста экстремального поведения на распределениях $F(W)$ для различных частот была рассчитана зависимость меры экстремально-

го поведения H от частоты в диапазоне $f \in [1, 30]$ Гц. Типичный пример полученного распределения представлен на рис. 2, в. Из рис. 2, в видно, что распределение H имеет максимум на частоте $f_{20} = 20$ Гц. Поскольку значение H пропорционально площади области между кривой распределения Вейбулла и экспериментальной зависимостью $F(W)$ для значений $W > W_\delta$, было выдвинуто предположение, что высокие значения меры H соответствуют присутствию экстремальных событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе было показано присутствие эпилептических разрядов, проявляющих себя как экстремальные события, на сигналах ЭЭГ мышей после ишемического инсульта. События данного типа возникали в виде спонтанных высокоамплитудных колебаний в течение 2–3 часов после индуцированного инсульта. Был проведен вейвлетный анализ полученных записей ЭЭГ, который выявил, что наблюдаемые экстремальные события проявляются в виде резкого возрастания вейвлетной энергии в определенном частотном диапазоне, в то время как энергия в остальных диапазонах остается практически неизменной. Обнаруженные характерные особенности экстремальных событий на ЭЭГ позволили разработать новый метод для их выделения и оценки. Результаты, полученные в настоящей работе, могут в дальнейшем найти применение не только для детектирования эпилептических приступов, но и, возможно, при диагностике и предсказании других патологий центральной нервной системы.

Благодарности

Автор выражает благодарность профессору А. Е. Храмову за плодотворное обсуждение. Рабо-

та выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента РФ в рамках государственной поддержки молодых российских ученых-кандидатов

наук (МК-3305.2017.2) и ведущих научных школ РФ (НШ-2737.2018.2).

-
- [1] *Albeverio S., Jentsch V., Kantz H.* Extreme Events in Nature and Society. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2006.
- [2] *Yeom D.I., Eggleton B.J.* Nature. 2007. **450**. P. 953.
- [3] *Piccolia P., Chaudhury M., Souza A.* Research in International Business and Finance. 2017. **42**. P. 275.
- [4] *Nicolis G., Nicolis C.* Foundations of Complex Systems: Emergence, Information, and Prediction. World Scientific, Singapore, 2012.
- [5] *Coulibaly S., Clerc M.G., Selmi F., Barbay S.* Phys. Rev. A. 2017. **95**. P. 023816.
- [6] *Hramov A.E., Koronovskii A.A., Midzyanovskaya I.S., Sitnikova E., Rijn C.M.* Chaos. 2006. **16**. P. 043111.
- [7] *Luijtelaa van G., Luttjohann A., Makarov V.V., Maksimenko V.A., Koronovskii A.A., Hramov A.E.* Journal of Neuroscience Methods. 2016. **260**. P. 144.
- [8] *Pavlov A.N., Hramov A.E., Koronovskii A.A., Sitnikova Y.E., Makarov V.A., Ovchinnikov A.A.* Physics-Uspokhi. 2012. **55**. P. 845.
- [9] *Balkema A.A., De Haan L.* The Annals of Probability. 1974. **2**. P. 792.
- [10] *Pickands III J.* The Annals of Statistics. 1975. **3**. P. 119.
- [11] *Maksimenko V.A., Luttjohann A., Makarov V.V., Goremyko M.V., Koronovskii A.A., Nedaivozov V., Runnova A.E., van Luijtelaa G., Hramov A.E., Boccaletti S.* Phys. Rev. E. 2017. **96**. P.012316.
- [12] *Maksimenko V.A., van Heukelum S., Makarov V.V., Kelderhuis J., Luttjohann A., Koronovskii A.A., Hramov A.E., van Luijtelaa G.* Sci. Rep. 2017. **7**. P. 2487.
- [13] *van Luijtelaa G., Hramov A., Sitnikova E., Koronovskii A.* Clinical Neurophysiology. 2011. **122**. P. 687.
- [14] *Sitnikova E., Hramov A.E., Koronovskii A.A., van Luijtelaa G.* Journal of Neuroscience Methods. 2009. **180**. P. 304.

Extreme events on EEG signals of rodents with induced stroke

V. V. Grubov

Research and education center «Artificial intelligence systems and neurotechnology»
Yuri Gagarin State Technical University of Saratov
Saratov 410054, Russia
E-mail: vvgrubov@gmail.com

In present work we studied extreme events that occur on electroencephalogram of rodents with induced stroke. These events were registered as epileptic seizures with form of sudden high-amplitude oscillations, that emerge during first 2-3 hours after the stroke. Time-frequency structure analysis of electroencephalogram showed, that extreme events manifest themselves as sharp increase in wavelet energy distribution for characteristic frequency range. At the same time, wavelet energy in the rest part of spectrum remained unchanged. Revealed distinct features of extreme events were used for their detection on electroencephalogram. Quantification of extreme behaviour was held with help of construction of probability distribution functions for wavelet energy maxima and their approximation with different analytical distribution functions.

PACS: 05.45.Tp, 87.19.1e.

Keywords: extreme events, epilepsy, electroencephalogram, induced stroke, continuous wavelet transform, probability distribution function.

Received 29 June 2018.

Сведения об авторах

Грубов Вадим Валерьевич — канд. физ.-мат. наук, ассистент; тел.: (8452) 99-86-32, e-mail: vvgrubov@gmail.com.
