

УДК 612.81+51-76+57.089

ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ ДИНАМИКИ ЧАСТОТНО-ВРЕМЕННОЙ СТРУКТУРЫ СОННЫХ ВЕРЕТЕН С ИНТЕНСИВНОСТЬЮ АБСАНС-ЭПИЛЕПСИИ

© В.В. Грубов, Е.Ю. Ситникова, А.А. Короновский,
М.В. Храмова, А.Е. Храмов

Ключевые слова: частотно-временной анализ ЭЭГ; абсанс-эпилепсия; сонное веретено; линия крыс WAG/Rij; непрерывное вейвлетное преобразование.

Исследована связь частотно-временных параметров сонных веретен на ЭЭГ крыс с интенсивностью абсанс-эпилепсии. В ходе исследования сонные веретена были разделены на три класса по критерию средней частоты: «медленные», «переходные» и «быстрые». Показано, что высокая эпилептическая активность у крыс линии WAG/Rij сопряжена со значительными изменениями «переходных» веретен и менее выраженными изменениями «медленных» и «быстрых» веретен.

Сонное веретено – это один из наиболее типичных паттернов ритмической активности головного мозга, появляющийся на ЭЭГ во время медленного сна, с характерной веретенообразной формой и частотой 9–16 Гц. Хорошо известно, что сонные веретена являются результатом ритмической активности таламо-кортикальной сети в состоянии сна, их частотно-временные характеристики могут служить важным критерием функциональных свойств таламо-кортикальной системы и могут быть использованы для ранней диагностики неврологических заболеваний, таких как абсанс-эпилепсия.

Функциональные нарушения таламо-кортикальной системы являются основной причиной формирования абсанс-эпилепсии [1–3]. Считается, что в ходе развития абсанс-эпилепсии сонные веретена трансформируются в характерные для эпилепсии пик-волновые разряды [1], однако у этой концепции есть веские контраргументы [2–3]. Цель настоящей работы – проследить связь изменений в частотно-временной структуре сонных веретен с интенсивностью абсанс-эпилепсии у крыс линии WAG/Rij с генетической предрасположенностью к этому заболеванию [4–5]). У большинства особей этой линии интенсивность эпилептических разрядов появляется в возрасте 3–5 мес. и значительно увеличивается с возрастом [4], но у некоторых особей судорожная активность не развивается [6].

Экспериментальная часть работы была выполнена на шести самцах крыс линии WAG/Rij в ИВНД и НФ РАН. Регистрация ЭЭГ проводилась при помощи живленных электродов. Сигнал ЭЭГ регистрировался на протяжении 20 часов в полосе частот 0,5–200 Гц с частотой дискретизации 576 с^{-1} .

Частотно-временной анализ сонных веретен был выполнен с использованием непрерывного вейвлетного преобразования $W(s, \tau)$, которое представляет собой свертку исследуемого экспериментального сигнала ЭЭГ $x(t)$ и некоторой ограниченной (локальной) во времени базисной функции $\varphi_{s,\tau}(t)$ [7–8]

$$W(s, \tau) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \varphi_{s,\tau}^*(t) dt, \quad (1)$$

где * означает комплексное сопряжение. Базисная функция $\varphi_{s,\tau}(t)$ формируется из материнского вейвлета с помощью следующего преобразования:

$$\varphi_{s,\tau}(t) = \frac{1}{\sqrt{s}} \varphi_0\left(\frac{t-\tau}{s}\right), \quad (2)$$

где s – временной масштаб, определяющий растяжение или сжатие материнской функции; τ – временной сдвиг вейвлетного преобразования и φ_0 – материнский вейвлет. Вместо временного масштаба s удобно рассматривать частоту $f_s = 1/s$, которая вводится по аналогии с частотами Фурье-спектра.

Для выявления особенностей частотной динамики сигнала в некоторый фиксированный момент времени $t_{\text{фикс}}$ использовались мгновенные распределения амплитуды сигнала по вейвлетному спектру, что является аналогией спектра, получаемого при оконном преобразовании Фурье

$$E(f_s) = |W(f_s, t = t_{\text{фикс}})|. \quad (3)$$

Ранее в работе [9] было показано, что для проведения частотно-временного анализа сонных веретен оптимальным является комплексный вейвлет Морле

$$\varphi(\eta) = \frac{1}{\sqrt{4\pi}} e^{j\omega_0\eta} e^{-\frac{\eta^2}{2}} \quad (4)$$

с центральной частотой $\omega_0 = 2\pi$, который обеспечивает максимально сбалансированное частотно-временное представление сигналов.

В основу метода автоматического выделения сонных веретен на ЭЭГ лег анализ распределения энергии вейвлетного спектра, описанный в работах [10–11]. Исследуемый временной ряд (ЭЭГ) подвергался вейвлетному преобразованию, затем проводился расчет мгновенной энергии преобразования $w(\tau)$ в характерном частотном диапазоне F_s

$$w(\tau) = \int_{F_s} |W_{s,\tau}| ds. \quad (5)$$

С учетом особенностей частотного состава сонных веретен, для их выделения были использованы два частотных диапазона $F_{s1} \in [5-9]$ Гц и $F_{s2} \in [10-16]$ Гц. Вывод о наличии на ЭЭГ сонного веретена делался на основе анализа энергий $w_1(\tau)$ и $w_2(\tau)$ в каждом из диапазонов F_{s1} и F_{s2} , когда величины $w_1(\tau)$ и $w_2(\tau)$ превышали некоторые пороговые значения $w_{1кр}$ и $w_{2кр}$ (для первого и второго диапазонов, соответственно) и интегральное значение энергии во втором диапазоне частот превышало энергию первого частотного диапазона [12]

$$w_1(\tau) < w_{1кр} \wedge w_2(\tau) < w_{2кр} \wedge w_2(\tau) < w_1(\tau). \quad (6)$$

Отличительной чертой вейвлетного преобразования сигнала ЭЭГ, содержащего сонное веретено, являлась сильная изрезанность функции энергии вейвлетного преобразования $w(\tau)$ (5). Поэтому для повышения точности автоматического распознавания веретен в соотношениях (5) и (6) при сравнении величин $w_1(\tau)$ и $w_2(\tau)$ с пороговыми значениями $w_{1кр}$ и $w_{2кр}$ использовались не мгновенные значения энергии преобразования (5), а значения, усредненные по некоторому интервалу времени

$$\langle w(t) \rangle = \frac{1}{T} \int w(t) dt. \quad (7)$$

Численный анализ показал, что оптимальная ширина окна, позволяющая снизить влияние коротких артефактов на качество распознавания веретен, равна $T = 0,5$ с.

Также следует учесть сложную динамику частоты в течение сонного веретена. Такое поведение частоты усложняет диагностику и приводит к ошибкам (например, дробление одного паттерна на несколько). Поэтому в метод распознавания сонных веретен было внесено изменение. Если в какой-либо момент времени выполняется $w_{1,2}(t) > w_{1,2cr}$ в одном из диапазонов, то для последующих моментов времени значение $w_{1,2cr}$ в соответствующем диапазоне понижается на 40 %: $w'_{1,2cr} = 0,4w_{1,2cr}$. Первоначальное значение $w_{1,2cr}$ возвращается в момент времени, для которого выполняется условие $w_{1,2}(t) < w'_{1,2cr}$. Такое понижение порога позволяет ослабить влияние сложной динамики частоты в течение сонного веретена на качество детектирования.

Для автоматического распознавания и дальнейшего анализа сонных веретен были использованы интервалы ЭЭГ длительностью от 3 до 10 мин., зарегистрированной во время медленноволнового сна с сонными веретенами. У каждого из шести экспериментальных животных были исследованы частотно-временные параметры 20 сонных веретен в возрасте 5, 7 и 9 мес. Для статистической обработки материала были использованы непараметрические методы анализа: парный критерий Вилкоксона (для связанных выборок) и Манна-Уитни для несвязанных выборок, факторный анализ на базе обобщенной линейной модели (general linear model, GLM), позволяющий проследить наличие индивидуальных трендов в развитии сонных веретен, а также тест Шапиро-Уилка на нормальность.

В исследовании были использованы записи ЭЭГ, зарегистрированной от лобной коры, поскольку известно, что у крыс амплитуда сонных веретен в этой области максимальна [13–14]. Мгновенная частота сонных веретен колебалась в пределах от 7,5 до 17 Гц. На рис. 1 представлены фрагменты ЭЭГ, вейвлетные по-

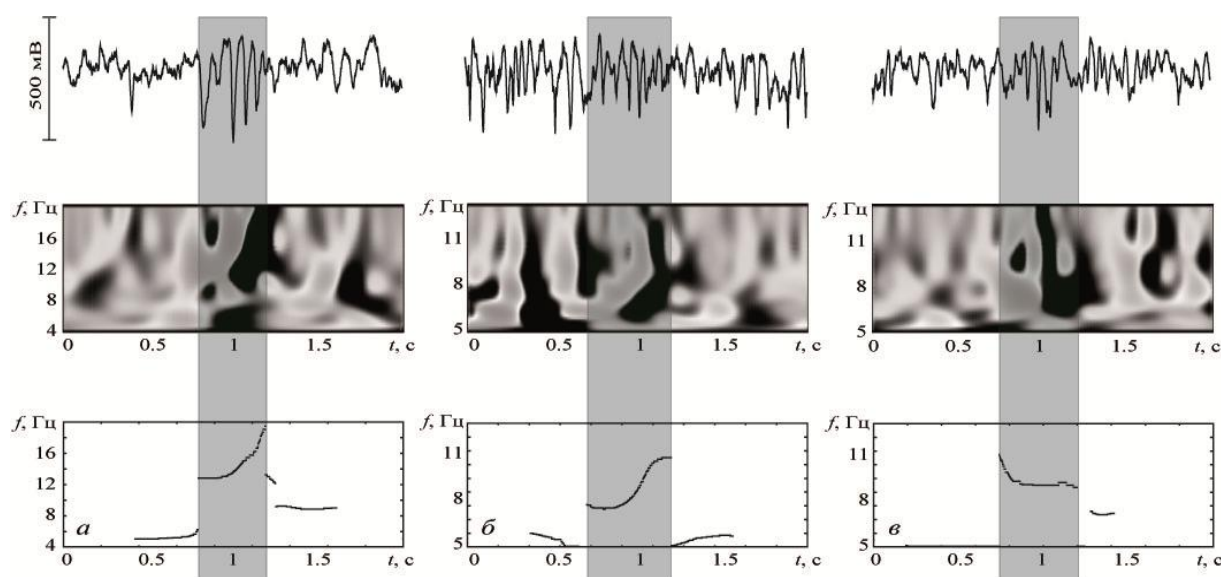


Рис. 1. Сонные веретена на ЭЭГ, соответствующие им вейвлетные поверхности и «скелетоны», демонстрирующие рост (а, б) и уменьшение (в) частоты в течение веретена. Каждая точка на «скелетоне» вейвлетной поверхности соответствует максимуму на вейвлетном спектре

верхности и «скелетоны»вейвлетного спектра (1), построенные с помощью базового вейвлета Морле. Скелетон строился путем поиска локальных экстремумов функции $E(f)$ (3) для фиксированных t при варьировании частоты f , т. е. путем поиска локальных максимумов на вейвлетной поверхности $|W(t, f)|$. На рис. 1 можно проследить динамику локальных максимумов вейвлетного спектра, соответствующего сонным веретенам. Видно, что в течение каждого веретена частота изменяется, и в большинстве случаев она возрастает от начала к концу веретена (рис. 1а, 1б). В то же время существуют веретена, для которых с течением времени частота снижается (рис. 1в).

На базе критерия основной частоты сонные веретена в настоящей работе были разделены на «медленные» (8–10 Гц) и «быстрые» (12–14 Гц) веретена, которые относятся к двум типам, традиционно выделяемым на ЭЭГ человека и животных [15–17]. Веретена с пограничной частотой 10–12 Гц составили отдельный класс «переходных» веретен.

В 5-месячном возрасте пик-волновые разряды были обнаружены у двух из шести экспериментальных животных, в возрасте 7 и 9 мес. – у четырех животных. У остальных двух крыс судорожная активность отсутствовала на протяжении всего периода исследования. Количественные параметры эпилептической активности на ЭЭГ были использованы в качестве формальных критериев для выделения следующих категорий, характеризующих интенсивность эпилептических разрядов (рис. 2): «статус 0» – эпилептическая активность не выявлена; «статус 1» – интенсивность эпилептической активности была низкой, ее суммарная длительность составляла от 19 до 146 с за 6-часовой период, число разрядов – от 4 до 19 за это же время; «статус 2» – высокая степень эпилептической активности, ее общая длительность, зафиксированная на протяжении 6 ч, колебалась от 290 до 783 с, число разрядов в этот интервал времени – от 59 до 93. Животные одного возраста могли иметь разный эпилептический «статус» в зависимости от интенсивности судорожной активности;

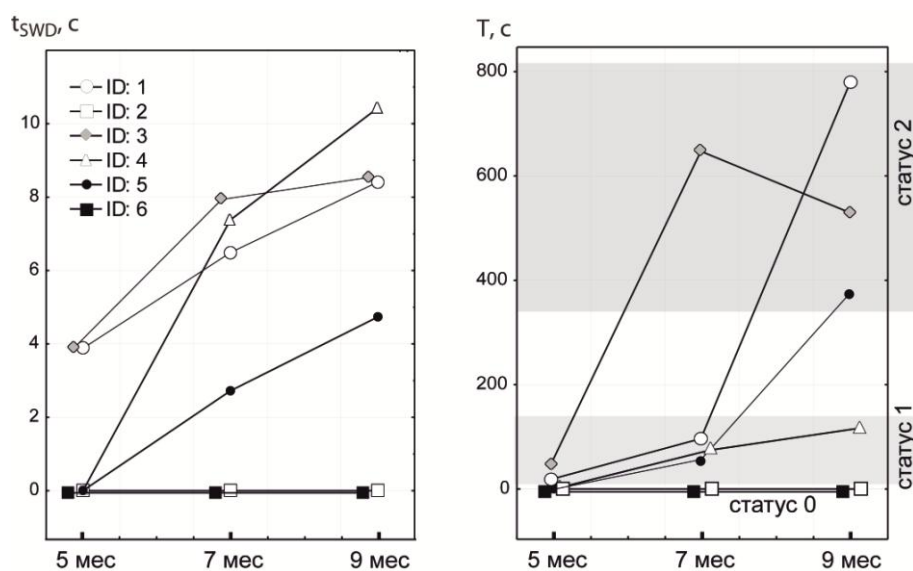


Рис. 2. Индивидуальные данные о возрастной динамике длительности эпилептических разрядов на ЭЭГ (t_{SWD}) и суммарной длительности эпилептической активности (T), рассчитанные за 6 ч у крыс WAG/Rij (ID – номер животного)

Таблица 1

Основные характеристики сонных веретен у крыс WAG/Rij с разным эпилептическим статусом

Параметры	Тип сонных веретен	Статус 0	Статус 1	Статус 2
Соотношение трех типов веретен, %	«Медленные» (8–10 Гц)	45,4 ± 12,8	55,9 ± 13,0	51,1 ± 15,7
	«Переходные» (10–12 Гц)	22,8 ± 5,6	21,3 ± 12,3	16,9 ± 2,2
	«Быстрые» (12–14 Гц)	30,8 ± 11,4	22,8 ± 13,5	32,0 ± 16,3
Длительность веретена, мс	«Медленные» (8–10 Гц)	599 ± 371	430 ± 157	369 ± 78
	«Переходные» (10–12 Гц)	555 ± 416	381 ± 93	330 ± 95
	«Быстрые» (12–14 Гц)	390 ± 125	354 ± 99	264 ± 50
Средняя частота f , Гц	«Медленные» (8–10 Гц)	9,5 ± 0,9	9,5 ± 0,9	9,6 ± 1,0
	«Переходные» (10–12 Гц)	11,4 ± 0,7	11,5 ± 0,4	11,1 ± 0,6
	«Быстрые» (12–14 Гц)	13,7 ± 1,1	13,2 ± 0,9	14,0 ± 1,37
Динамика частоты внутри веретена Δf , Гц	«Медленные» (8–10 Гц)	0,25 ± 1,15	0,15 ± 1,00	0,42 ± 1,09
	«Переходные» (10–12 Гц)	1,58 ± 2,98	0,24 ± 2,43	-0,67 ± 1,5
	«Быстрые» (12–14 Гц)	0,19 ± 1,39	0,27 ± 1,48	0,34 ± 1,37

эпилептический «статус» с возрастом изменялся в сторону увеличения (за исключением двух особей без признаков эпилепсии).

С возрастом продолжительность разрядов значительно возрастала (GLM; $F_{2,8} = 10,5$; $p < 0,006$), суммарная длительность эпилептической активности также значительно увеличивалась (GLM; $F_{2,8} = 4,2$; $p < 0,05$).

Показано, что соотношение трех типов сонных веретен («медленные» : «быстрые» : «переходные» веретена) практически не изменялось по мере развития эпилепсии и оставалось 2:1:1. Длительность сонных веретен с возрастом значительно снизилась. По-видимому, снижение продолжительности веретен связано с прогрессирующим развитием эпилепсии у животных. По нашим данным (см. табл. 1), чем сильнее проявления эпилепсии (выше эпилептический «статус»), тем менее продолжительны сонные веретена. Возможно, таламо-кортикальная система теряет способность поддерживать нормальный веретенообразный ритм, что приводит к уменьшению продолжительности сонных веретен.

Также было обнаружено, что наиболее четкие изменения, сопряженные с интенсивностью эпилепсии, прослеживаются у веретен «переходного» типа с частотой 10–12 Гц. Во-первых, по сравнению с животными без признаков эпилепсии у крыс с высоким эпилептическим статусом относительное число «переходных» веретен ниже; их средняя частота тоже ниже – 11,1 Гц у крыс со «статусом 2» против 11,4 Гц у животных со «статусом 0». По-видимому, при высоком уровне эпилепсии таламо-кортикальная сеть менее склонна поддерживать веретенообразные колебания с переходной частотой 10–12 Гц, демонстрируя тенденцию к снижению частоты и общего количества таких колебаний. Во-вторых, динамика частоты внутри «переходного» веретена меняется на противоположную по мере увеличения интенсивности эпилепсии: у крыс с нулевым статусом мгновенная частота растет от начала к концу веретена, а у крыс со «статусом 2» – уменьшается. Это свойство, т. е. снижение частоты от начала к концу осцилляций, является типичным для эпилептических пик-волновых разрядов, частота которых составляет 12–16 Гц в начале и падает до 5–7 Гц в конце разряда [9]. Аналогичная динамика у сонных веретен «переходного» типа может быть связана с «эпилептизацией» сонно-веретеновой активности в связи с нарушениями в таламо-кортикальной системе при прогрессирующем развитии абсанс-эпилепсии. Возможно, что часть «переходных» (10–12 Гц) сонных веретен заменяется пик-волновыми разрядами, частота которых также составляет 10–12 Гц в начале эпилептического разряда и снижается до 5–7 Гц в конце.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kostopoulos G.K.* Spike-and-wave discharges of absence seizures as a transformation of sleep spindles: the continuing development of a hypothesis // *Clin. Neurophysiol.* 2000. V. 2. P. 27-38.
2. *Sitnikova E.* Thalamo-cortical mechanisms of sleep spindles and spike-wave discharges in rat model of absence epilepsy (a review) // *Epilepsy Res.* 2010. V. 89. № 1. P. 17-26.
3. *Van Luijckelaar G.* Global and focal aspects of absence epilepsy: the contribution of genetic models // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2006. V. 30. № 7. P. 983-1003.
4. *Coenen A.M.* The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors // *Epilepsy Res.* 1987. V. 1. № 5. P. 297-301.
5. *Coenen A.M.* Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats // *Behav. Genet.* 2003. V. 33. P. 635-655.
6. *Sitnikova E.* Neonatal sensory deprivation promotes development of absence seizures in adult rats with genetic predisposition to epilepsy // *Brain Res.* 2011. V. 1377. P. 109-118.
7. *Короновский А.А., Макаров В.А., Павлов А.Н., Ситникова Е.Ю., Храмов А.Е.* Вейвлеты в нейродинамике и нейрофизиологии. М.: Физматлит, 2013.
8. *Koronovskii A.A., Hramov A.E.* Wavelet transform analysis of the chaotic synchronization of dynamical systems // *Journal of Experimental and Theoretical Physics Letters (JETP Letters)*. 2004. V. 79. № 7. P. 316-319.
9. *Sitnikova E.Yu., Hramov A.E., Koronovskii A.A., van Luijckelaar G.* Sleep spindles and spike-wave discharges in EEG: their generic features, similarities and distinctions disclosed with Fourier transform and continuous wavelet analysis // *J. Neurosci. Methods.* 2009. V. 180. P. 304-316.
10. *Грубов В.В., Овчинников А.А., Ситникова Е.Ю., Короновский А.А., Храмов А.Е.* Вейвлетный анализ сонных веретен на ЭЭГ и разработка метода их автоматической диагностики // *Изв. вузов. Прикладная нелинейная динамика.* 2011. Т. 19. № 4. С. 91-108.
11. *Sitnikova E., Hramov A.E., Grubov V.V., Ovchinnikov A.A., Koronovskii A.A.* On-off intermittency of thalamo-cortical oscillations in the electroencephalogram of rats with genetic predisposition to absence epilepsy // *Brain Res.* 2012. V. 1436. P. 147-156.
12. *Назимов А.И., Павлов А.Н., Храмов А.Е., Грубов В.В., Ситникова Е.Ю., Храмова М.В.* Распознавание осцилляторных паттернов на электроэнцефалограмме на основе адаптивного вейвлет-анализа // *Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки.* Тамбов, 2013. Т. 18. Вып. 4. С. 1431-1434.
13. *De Gennaro L.* Sleep spindles: an overview // *Sleep Med. Rev.* 2003. V. 7. № 5. P. 423-440.
14. *Gandolfo G.* Study of sleep spindles in the rat: a new improvement // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*. 1985. V. 45. № 5. P. 151-162.
15. *Jankel W.R.* Sleep spindles // *J. Clin. Neurophysiol.* 1985. V. 2. № 1. P. 1-35.
16. *Jobert M.* Topographical analysis of sleep spindle activity // *Neuropsychobiology.* 1992. V. 26. № 4. P. 210-217.
17. *Грубов В.В., Ситникова Е.Ю., Назимов А.И., Руннова А.Е., Храмов А.Е., Храмова М.В.* Возрастная динамика частотно-временных особенностей сонных веретен на ЭЭГ крыс с генетической предрасположенностью к эпилепсии // *Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки.* Тамбов, 2013. Т. 18. Вып. 4. С. 1288-1291.

БЛАГОДАРНОСТИ: Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках задания № 2014/202 и 2014/931 на выполнение государственных работ в сфере научной деятельности (СГТУ-141 и СГТУ-146), Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 14-02-31235), а также Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (конкурс «У.М.Н.И.К.», договор № 0002038).

Поступила в редакцию 19 апреля 2014 г.

Grubov V.V., Sitnikova E.Y., Koronovskii A.A., Hramova M.V., Hramov A.E. STUDYING OF RELATION BETWEEN DYNAMICS OF SLEEP SPINDLES TIME-FREQUENCY STRUCTURE ON EEG OF RATS AND INTENSITY OF ABSENSE-EPILEPSY

Relation between sleep spindles time-frequency parameters on EEG of rats and intensity of absence-epilepsy was studied. Sleep spindles were divided into three classes: “slow”, “transitional” and “fast”. It was shown that high epilepsy activity in WAG/Rij rats is associated with considerable alteration of “transitional” spindles and lesser alteration of “slow” and “fast” spindles.

Key words: time-frequency EEG analysis; absence-epilepsy; sleep spindle; WAG/Rij rats; continuous wavelet transform.

Грубов Вадим Валерьевич, Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, Российская Федерация, аспирант, кафедра электроники, колебаний и волн; Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А., научный сотрудник НОЦ «Нелинейная динамика сложных систем», e-mail: vvgrubov@gmail.com

Grubov Vadim Valeryevich, Saratov State University named after N.G. Chernyshevsky, Saratov, Russian Federation, Post-graduate Student of Electronics, Fluctuations and Waves Department; Saratov State Technical University named after Y.A. Gagarin, Scientific Worker of “Nonlinear Dynamics of Complex Systems”, e-mail: vvgrubov@gmail.com

Ситникова Евгения Юрьевна, Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва, Российская Федерация, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, e-mail: jenia-s@mail.ru

Sitnikova Evgeniya Yuryevna, Institute of High Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russian Federation, Candidate of Biology, Senior Scientific Worker, e-mail: jenia-s@mail.ru

Короновский Алексей Александрович, Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, Российская Федерация, доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры физики открытых систем; Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А., ведущий научный сотрудник НОЦ «Нелинейная динамика сложных систем», e-mail: alexey.koronovskii@gmail.com

Koronovskii Aleksey Aleksandrovich, Saratov State University named after N.G. Chernyshevsky, Saratov, Russian Federation, Doctor of Physics and Mathematics, Professor, Professor of Physics of Open Systems Department; Saratov State Technical University named after Y.A. Gagarin, Leading Scientific Worker of “Nonlinear Dynamics of Complex Systems”, e-mail: alexey.koronovskii@gmail.com

Храмова Марина Викторовна, Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, Российская Федерация, кандидат педагогических наук, доцент кафедры информационных систем и технологий в обучении, e-mail: hramovae@gmail.com

Khramova Marina Viktorovna, Saratov State University named after N.G. Chernyshevsky, Saratov, Russian Federation, Candidate of Education, Associate Professor of Information Systems and Technologies in Study Department, e-mail: hramovae@gmail.com

Храмов Александр Евгеньевич, Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, Российская Федерация, доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры электроники, колебаний и волн; Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А., ведущий научный сотрудник НОЦ «Нелинейная динамика сложных систем», e-mail: hramovae@gmail.com

Hramov Aleksander Evgenyevich, Saratov State University named after N.G. Chernyshevsky, Saratov, Russian Federation, Doctor of Physics and Mathematics, Professor, Professor of Electronics, Fluctuations and Waves Department; Saratov State Technical University named after Y.A. Gagarin, Leading Scientific Worker of “Nonlinear Dynamics of Complex Systems”, e-mail: hramovae@gmail.com