

На правах рукописи



Грищенко Анастасия Александровна

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

1.3.4. – Радиопизика

1.5.2. – Биопизика

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени  
кандидата физико-математических наук

Научные руководители:

доктор физико-математических наук, доцент  
Сысоев Илья Вячеславович

кандидат физико-математических наук, доцент  
Сысоева Марина Вячеславовна

# Оглавление

<b>Список сокращений и условных обозначений</b> . . . . .	4
<b>Введение</b> . . . . .	5
<b>Глава 1. Сопоставление ненаправленных мер связанности и анализ временной структуры сигналов</b> . . . . .	14
1.1. Введение . . . . .	14
1.2. Сравнительный анализ методов оценки ненаправленной связанности . . . . .	15
1.3. Определение основного временного масштаба сигнала локальных потенциалов мозга . . . . .	26
1.4. Выводы к первой главе . . . . .	33
<b>Глава 2. Сопоставление подходов к оценке направленной связанности</b> . . . . .	37
2.1. Введение . . . . .	37
2.2. Сравнительный анализ методов оценки направленной связанности	40
2.3. Методы оценки статистической значимости результатов, полученных с помощью направленных мер связанности . . . . .	56
2.4. Выводы ко второй главе . . . . .	70
<b>Глава 3. Анализ направленного взаимодействия для крыс-моделей с использованием пентилентетразола</b> . . . . .	74
3.1. Введение . . . . .	74
3.2. Межполушарная симметрия и асимметрия пик-волновых разрядов	75
3.3. Применение методов обнаружения связанности для фармакологических крыс-моделей . . . . .	85
3.4. Выводы к третьей главе . . . . .	95

Заключение . . . . .	98
Список литературы . . . . .	101

## Список сокращений и условных обозначений

- $h^2$  — нелинейный коэффициент корреляции
- LGC* — линейная причинность по Грейнджеру
- MI* — функция взаимной информации
- NGC* — нелинейная адаптированная причинность по Грейнджеру
- PI* — улучшение прогноза — мера связанности, рассчитанная методом причинности по Грейнджеру
- PS* — коэффициент фазовой синхронизации
- TE* — энтропия переноса
- ANOVA — дисперсионный анализ
- FC — лобная кора
- GAERS — генетическая линия крыс — моделей абсансной эпилепсии
- Hip, HP, Hp — гиппокамп
- LFP — локальные потенциалы мозга
- OC — затылочная кора
- PC — теменная кора
- PTZ, ПТЗ — пентилентетразол
- SWD — пик-волновой разряд
- WAG/Rij — генетическая линия крыс — моделей абсансной эпилепсии
- Wistar, Вистар — беспородная крыса-альбинос, один из самых популярных штаммов для лабораторных исследований
- АЦП — аналого-цифровой преобразователь
- КС-тест — тест Колмогорова-Смирнова
- МУ-тест — тест Манна-Уитни
- РД — распространяющаяся депрессия
- ЭЭГ — электроэнцефалограмма

# Введение

**Актуальность темы исследования.** К настоящему времени создан большой математический аппарат методов реконструкции связей между колебательными системами по их временным рядам. Он состоит из относительно простых линейных метрик (корреляционная функция и функция когерентности), их нелинейных обобщений (различные варианты коэффициента нелинейной корреляции [1]), их многомерных обобщений (частная направленная когерентность [2]), из фазовых методов (коэффициент фазовой синхронизации и методы [3], основанные на фазовой динамике [4]), из методов теории информации (функция взаимной информации [5] и энтропия переноса [6]), а также из различных вариантов причинности по Грейнджеру [7] и сходных подходов, основанных на построении эмпирических прогностических моделей. Большинство этих подходов дают нормированные оценки, где 0 означает отсутствие связи, а 1, — что поведение одной из систем полностью определяется второю. При расчётах, однако, 0 или 1 получить не удаётся практически никогда. То есть возникает вопрос интерпретации полученных промежуточных значений, который пытаются решить в основном одним способом — определить, отличаются ли значимо полученные значения либо от 0, либо от значений, полученных в другом режиме (для биологических систем это, например, сон–бодрствование, эпилептический разряд–норма и т. п.). Для этого были придуманы как аналитические подходы [8], так и эмпирические методы оценки распределения значений рассчитанной меры [9; 10]. Большинство этих методов неспецифичны к тому, к какой мере связанности они применяются, то есть подход, разработанный, например, для причинности по Грейнджеру, без затруднений переносится на энтропию переноса и наоборот.

Параллельно с созданием методы диагностики связанности тестировались на различных эталонных системах нелинейной динамики. При этом постепенно стало ясно, что методы часто могут давать ошибочные, часто ложно положи-

тельные результаты [11; 12]. Причина этого — в сочетании теоретических ограничений (многие методы будут работать точно только для бесконечно длинных рядов или при бесконечно большой частоте выборки) и несовершенства процедуры измерения — наличия шумов измерения, общих помех и т. п.

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

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

Для достижения этой цели решались следующие задачи:

1. для реконструкции вектора состояния, используемого далее в методах оценки взаимодействий для построения эмпирических прогностических моделей, выявить временной масштаб, соответствующий наилучшему лагу вложения, на различных этапах развития эпилептических разрядов и

- в фоне до и после разряда;
2. с помощью нелинейного коэффициента корреляции, функции взаимной информации, энтропии переноса, коэффициента фазовой синхронизации, линейного и нелинейного адаптированного метода причинности по Грейнджеру выявить динамику взаимодействия между структурами мозга, рассматриваемыми как колебательные системы, в том числе внутри одного полушария и между полушариями коры головного мозга; сопоставить оценки связанности, полученные разными методами;
  3. для интерпретации результатов анализа взаимодействий, выявления ложно положительных и пропущенных связей применить и сопоставить два способа статистической обработки оценок для каждой из использованных мер связанности: с помощью t-теста Стьюдента и путём построения суррогатных временных рядов; выявить влияние изменения амплитуды и спектрального состава сигнала на оценку значимости выводов о связанности;
  4. для автоматизированного определения начала и конца пик-волновых разрядов разработать метод детектирования пик-волновых разрядов по скалярному временному ряду одноканальной внутричерепной энцефалограммы (сигнала локальных потенциалов мозга), основанный на спектральных и статистических свойствах сигнала;
  5. создавались ансамбли простых колебательных моделей, связанных в соответствии с тем, что показал анализ экспериментальных сигналов;
  6. результаты диагностики связанности по экспериментальным данным сопоставить с результатами, полученными на тестовых системах, построенных по их подобию.

**Научная новизна исследования.** При анализе связанности между колебательными системами методом причинности по Грейнджеру для улучшения чувствительности и специфичности параметры метода подбирают в соответствии с временными масштабами сигнала. К сожалению, использование моделей с разной структурой не позволяет сравнивать напрямую значения улучше-

ния прогноза до и во время разряда. В работе впервые показано, что при реконструкции вектора состояния выбор лага вложения может быть осуществлён одинаково для фоновой, преиктальной и иктальной активности. Это доказывает адекватность применения моделей с одной и той же структурой и подтверждает обоснованность ранее сделанных выводов о динамике связанности во время разряда.

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

Абсансная эпилепсия традиционно считается первично генерализованной формой заболевания, при которой пик-волновые разряды практически одновременно появляются во всех задействованных структурах таламокортикальной системы обоих полушарий. Систематическое изучение асимметрии в проявлениях между полушариями не проводилось. В данной работе впервые показано, что для крыс, у которых пик-волновые разряды вызваны введением пентилентетразола в малых дозах, возможно появление как симметричных, так и асимметричных по полушариям разрядов в неокортексе. При этом различные меры связанности: причинность по Грейнджеру, коэффициент фазовой синхронизации, функция взаимной информации показывают, что динамика связанности



между полушариями в обоих более-менее идентична для симметричных и асимметричных сигналов.

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

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

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** Для обработки сигналов основную ценность имеет разработанный в работе подход к анализу временных рядов, в которых имеется ярко выраженное перемежающееся поведение, когда активность с широким спектром и относительно регулярная динамика с выраженным основным временным масштабом и кратными гармониками основной частоты сменяют друг друга. Подход основан на выделении высокоамплитудной сильно нелинейной активности, рассмотрении интервалов

до неё, во время и переходных процессов во временных окнах, применении нескольких мер ненаправленной и направленной связанности к одним и тем же данным, построении модельных колебательных систем по принципам, выявленным при анализе экспериментальных данных, и статистической обработке полученных мер связанности с помощью  $t$ -теста и на основе оценки распределения значения мер для несвязанных рядов, полученного по суррогатным временным рядам. Такой подход позволяет получить наиболее надёжные оценки на основе сопоставления различных мер и критериев и избавиться от артефактов, привносимых изменениями амплитуды, формы и частоты сигналов на протяжении рассматриваемых записей. Он может быть применён не только к изучению абсансной эпилепсии, но и сигналов других типов.

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

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

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

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

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

**Публикации по теме исследования.** Результаты диссертации опубли-

кованы в 5 статьях в рецензируемых журналах из списка ВАК, все из которых индексируются в базах данных Web of Science и/или Scopus, 14 статьях в сборниках трудов конференций, индексируемых РИНЦ и/или Scopus.

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

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Сигналы локальных потенциалов мозга до, во время и непосредственно после пик-волновых разрядов у крыс–моделей абсансной эпилепсии имеют общие черты, в том числе общий временной масштаб, а также общие информационные свойства (функция взаимной информации сигнала относительно себя, сдвинутого во времени, достигает минимума примерно на одних и тех же значениях сдвига), что позволяет использовать для диагностики связанности единые подходы к реконструкции вектора состояния и

непосредственно сравнивать оценки энтропии переноса и улучшения прогноза, полученного методом причинности по Грейнджеру, полученные на разных этапах развития разряда.

2. Оценка значимости выводов об изменениях связанности между колебательными системами при переходе от низкоамплитудной динамики с широким спектром к сильно нелинейной квазирегулярной колебательной активности с несколькими высшими гармониками основной частоты (у крыс-моделей эпилепсии это соответствует переходу от нормальной динамики к эпилептиформной) и обратно, полученные с использованием суррогатных временных рядов, полученных от тех же объектов, но в другом эксперименте или в другое время, является более надёжной, чем использование подходов, основанных на предполагаемых статистических свойствах самих оценок (t-тест, ANOVA), позволяя избегать ряда ложноположительных выводов; при этом наиболее выраженные изменения хорошо выявляются вне зависимости от того, какие статистические критерии используются для тестирования мер связанности на значимость.
3. У животных-моделей пик-волновые разряды, вызванные введением пентилентетразола, могут развиваться как симметрично, что было известно и ранее, так и несимметрично (обнаружено впервые): в одном полушарии разряд либо отсутствует, либо имеет меньшую амплитуду и иную форму; при этом взаимодействие между полушариями во время разряда у животных при симметрично и несимметрично развитых разрядах не отличается и различие может быть объяснено только отличием взаимодействий в таламокортикальной системе внутри одного из полушарий.

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

# Сопоставление ненаправленных мер связанности и анализ временной структуры сигналов

### 1.1. Введение

Абсансная эпилепсия представляет собой широко распространённую среди детей и подростков (до 50 % случаев [13]) форму эпилепсии неясной до конца этиологии, основные проявления которой заключаются в частичной или полной потере сознания на краткое время [14] — продолжительность приступа составляет, как правило, порядка 5–10 с [15; 16]. Проблемы исследования абсансной эпилепсии заключаются в сложности ранней диагностики из-за слабой выраженности симптомов и невозможности получения первичной энцефалографической информации от пациентов из интересующих областей мозга, так как дети не имеют клинических показаний к внутричерепному съёму, а поверхностные электроэнцефалограммы (ЭЭГ) сильно искажаются при прохождении сигнала через череп и не несут сведений об активности глубоких структур мозга, в первую очередь, таламуса, ответственных по современным представлениям [17] за генерацию эпилептического разряда. Поэтому основные исследования в настоящее время проводятся на животных-генетических моделях, таких как крысы линии WAG/Rij [18].

Поскольку эпилептиформная активность традиционно считается результатом синхронизации различных областей мозга — в случае абсансной эпилепсии это таламо-кортикальная сеть [19], — анализ связанности между областями мозга является важнейшим средством изучения функциональных механизмов эпилепсии. В настоящее время существует значительное число как линейных, так и нелинейных, направленных и ненаправленных методов для выявления связанности по экспериментальным данным [20], в том числе методов, специально

адаптированных к сигналам внутричерепных ЭЭГ [21] и для исследования динамики связанности в скользящем временном окне [22]. Однако значительное число существенных результатов в области исследования абсансной эпилепсии получены с помощью достаточно простых нелинейных мер, в частности, нелинейной корреляции [23] и функции взаимной информации [24]. При этом в работах [17; 23; 24] использовался весьма значительный набор данных: более 10 животных в каждом эксперименте и несколько сотен разрядов с сумме (как правило, не менее 10 разрядов от каждого животного), а итоговые данные, свидетельствующие, в частности, о значимом усилении связанности до начала приступа, являются результатом значительного усреднения. В действительности, остаётся не до конца ясным, присутствуют ли зафиксированные изменения всегда, либо только в ряде приступов, а также, насколько типичны временные характеристики этих изменений.

Данная глава ставит целью исследовать вариабельность изменений связанности, сопутствующих началу разряда, в зависимости от конкретного разряда и определить, насколько полученные ранее результаты являются типичными, или же они обусловлены только некоторым ограниченным подмножеством случаев.

## **1.2. Сравнительный анализ методов оценки ненаправленной связанности**

### **1.2.1. Экспериментальные данные**

Анализировались 130-минутные записи внутричерепных ЭЭГ (LFP, сигналы локальных потенциалов) от 11 самцов крыс линии WAG/Rij, по 10 разрядов у каждого животного. Длина выбранных разрядов составляла не менее 6 с. Все разряды были спонтанными. Данные снимались с частотой выборки 512.8 Гц и записывались 16-разрядным АЦП с аппаратной фильтрацией в диапазоне 1–99 Гц и подавлением 50-Гц наводки. Анализировались два канала: лобная

(FC — frontal cortex) и теменная (PC — parietal cortex) области коры больших полушарий. Эти же данные были ранее частично использованы в фармакологическом эксперименте [25] в качестве контроля. Анализ взаимной информации между отведениями в скользящем окне проводился в работе [26], но анализировались только усреднённые по животным кривые.

Все эксперименты были одобрены комитетом по этике Радбод университета Неймегена (RUDEC 2006-064). Животные оперировались под изофлурановой анестезией. Электроды устанавливались в соответствии с атласом [27] со следующими координатами: лобная кора [AP +3.5; L3], теменная кора [AP -1.6; L4]. Референтный электрод был помещён в мозжечок. После установки электродов животные помещались в отдельные кюветы, получали достаточно воды и пищи и проходили реабилитацию в течении не менее 14 суток до момента съёма данных.

Временные ряды записей внутричерепных ЭЭГ для лобной и теменной коры приведены на рис. 1.1.

### 1.2.2. Методы

Поскольку неоднократно отмечалось [17; 24; 26], что сигналы внутричерепных ЭЭГ во время абсансного приступа являются сильно нелинейными и применение к ним линейных мер может дать ошибочные или неполные результаты [21], в качестве простейшего из возможных подходов был использован нелинейный коэффициент корреляции, предложенный в работе [1].

Вкратце, подход состоит в следующем. Пусть имеются экспериментальные временные реализации  $\{x_n\}_{n=1}^N$  от некоторой системы  $X$  и  $\{y_n\}_{n=1}^N$  — от другой системы  $Y$ , и требуется узнать, в какой степени связаны эти две системы на интервале времени, соответствующем наблюдаемым временным рядам. Связь между этими системами можно предположить в виде:

$$x_n = f(y_{n-\tau}), \quad (1.1)$$



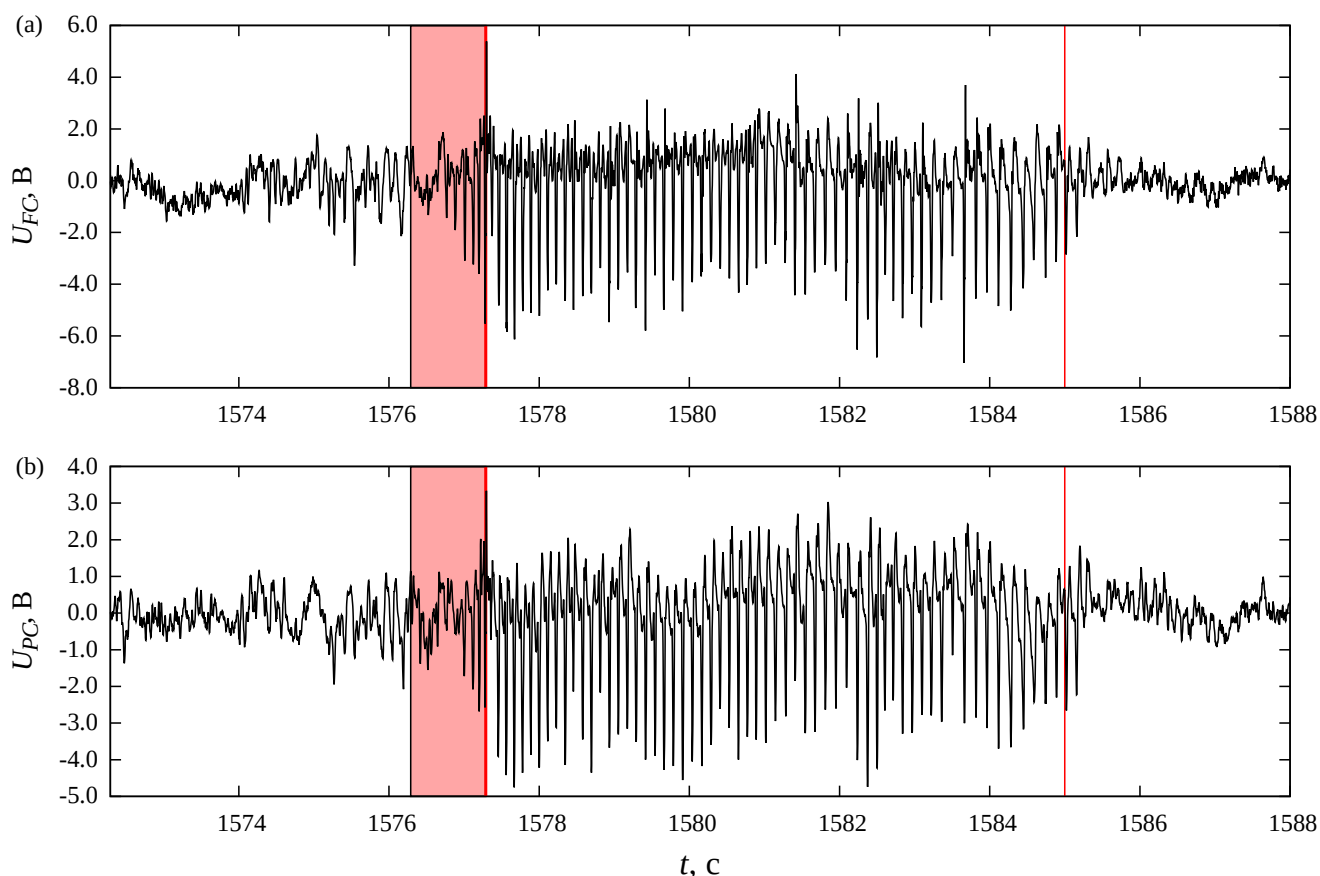


Рис. 1.1. Временные ряды внутричерепной записи ЭЭГ из лобной (а) и теменной (б) коры. Красные вертикальные линии обозначают начало и конец разряда, закрашенная красным область показывает длину скользящего временного окна, в котором рассчитывались нелинейный коэффициент корреляции и функция взаимной информации.

где  $f$  есть некоторая неизвестная функция, а  $\tau$  — запаздывание, соответствующее времени распространения сигнала (если  $\tau$  отрицательно, то, значит, имеет место связь в обратном направлении). Тогда, чтобы оценить такую связь, можно построить аппроксимацию функции  $f$  по имеющимся данным, например, в виде полинома или кусочно-линейной функции, как предложено в работе [1]. Коэффициенты аппроксимирующей функции подгоняются обычно методом наименьших квадратов. Такая аппроксимация будет, как правило, неточной по двум причинам:

1. системы  $X$  и  $Y$  в действительности связаны не так жёстко, чтобы существовала однозначная функция  $f$ ;
2. при аппроксимации не удалось точно воспроизвести  $f$  из-за конечности

объёмов данных, разложения по базису и т. п.

Пренебрегая неточностью аппроксимации (вторая причина) при достаточно большом объёме данных, можно ввести следующую меру связанности (коэффициент  $h^2$ ):

$$h_{XY}^2 = 1 - \frac{D_{X|Y}}{D_X}. \quad (1.2)$$

где  $D_X$  есть дисперсия сигнала  $X$ , а  $D_{X|Y}$  — дисперсия невязок, получившихся при аппроксимации. В настоящей работе, следуя [1], была использована кусочно-линейная аппроксимация.

Если аппроксимация оказалась бесполезна и сигналы систем  $X$  и  $Y$  никак не коррелированы,  $h_{XY}^2 = 0$ , поскольку дисперсия невязок будет равна дисперсии исходного сигнала  $\{x_n\}_{n=1}^N$ . Если же сигнал  $\{x_n\}_{n=1}^N$  однозначно связан с сигналом  $\{y_n\}_{n=1}^N$  некоторой гладкой функцией, то при достаточно удачной аппроксимации дисперсия невязок  $D_{X|Y}$  будет стремиться к 0. Для линейно коррелированных сигналов величина  $h_{XY}^2$  будет соответствовать модулю классического коэффициента корреляции.

В этой работе системам  $X$  и  $Y$  соответствовали теменная (РС) и лобная (ФС) кора больших полушарий. Для расчёта коэффициента (1.2) все пары значений  $(x_n, y_n)$  в рассматриваемом временном интервале равномерно распределялись на  $L$  бинов, где значение  $L$  выбиралось как целая часть от  $\sqrt{N}$ . Далее в каждом бине методом наименьших квадратов проводилась линейная аппроксимация зависимости  $y(x)$ , и дисперсия остатков  $D_{X|Y}$  рассчитывалась по формуле:

$$D_{X|Y} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (y_n - \hat{y}_n)^2, \quad (1.3)$$

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

Функция взаимной информации  $MI_{XY}$  представляет ещё одну достаточно простую нелинейную меру ненаправленной связанности между сигналами систем  $X$  и  $Y$  (в нашем случае — теменной (РС) и лобной (ФС) коры больших полушарий), часто используемую для анализа ЭЭГ во время сна [28] и

эпилепсии [24; 26]. Классическое определение функции взаимной информации задаётся формулой (1.4):

$$MI(X, Y) = H(X, Y) - H(X|Y) - H(Y|X). \quad (1.4)$$

Непосредственный расчёт условных энтропий на практике плохо реализуем, обычно их выражают через индивидуальную и совместные энтропии, так что формула (1.4) преобразуется к виду (1.5):

$$MI(X, Y) = H(X) + H(Y) - H(X, Y). \quad (1.5)$$

Существуют несколько подходов к расчёту функции взаимной информации. В данной работе использован современный подход [5], основанный на учёте ближайших соседей и предъявляющий наименьшие требования к объёму данных, что важно при исследовании нестационарных по природе физиологических сигналов. Он базируется на оценке, предложенной в работе [29]. Поскольку метод имеет значительную вычислительную сложность, был использован сортировочный алгоритм, описанный в [30]. Для расчёта оценки по Козаченко и Леоненко рассматривают двумерное пространство  $(X, Y)$  и на плоскости ищут ближайшего соседа для каждой  $i$ -той точки, причём расстояние между  $i$ -той и  $j$ -той точками вводится не по Евклиду, а как максимум из модулей расстояний по координатам — по формуле (1.6). Находят  $K$ -того по близости соседа, расстояние до которого обозначается  $\epsilon/2$ , после чего рассчитывается число соседей отдельно по  $X - n_x$  и по  $Y - n_y$  для каждой  $i$ -той точки отдельно.

$$d_{i,j} = \max(|x_i - x_j|, |y_i - y_j|). \quad (1.6)$$

При таком способе введения расстояния асимптотически точная оценка функции взаимной информации может быть рассчитана по формуле

$$I_{x,y} = \psi(N) + \psi(K) - \langle \psi(n_x(i) + 1) + \psi(n_y(i) + 1) \rangle_i, \quad (1.7)$$

где  $\psi(n)$  — дигамма функция.

Для получения информации об изменениях связанности во времени обе характеристики связанности: нелинейный коэффициент корреляции  $h_{PC,FC}^2$  и функция взаимной информации  $MI_{PC,FC}$  рассчитывались в скользящем временном окне длиной 1 с, как это делалось ранее в работе [26]. Использованию более короткого временного окна (например, 0.5 с, как в [21; 23; 24]) препятствовала недостаточно высокая частота оцифровки. Исследовались по десять интервалов не короче 5 секунд для каждого животного.

Далее для тестирования результатов на значимость строились суррогатные временные ряды для каждого животного отдельно путём перестановки реализаций [9] — всего 90 пар. При изучении переходных процессов (в нашем случае — от нормальной динамики к эпилептиформной) такой подход имеет существенно лучшую специфичность, чем часто используемый метод случайного задания фаз гармоник Фурье-образа, как показано в [31].

Таким образом, поточечная (для одного конкретного момента времени) доверительная вероятность составляла 98.9 %, уровень значимости — 1.1 %. Поскольку имело место множественное тестирование, часть результатов (порядка 1.1 % значений) могли оказаться значимыми случайно. Для каждого разряда было рассчитано число значимых (выше уровня значимости) выводов о связанности на каждом из четырёх интервалов:

1.  $[-5; -3]$  с до начала разряда (фоновая активность);
2.  $[-2; 0]$  с — преиктальная активность, во время которой, как правило, уже обнаруживаются изменения в связанности, приводящие к инициации разряда;
3.  $[0; 2]$  с — начало разряда, соответствует в основном интервалу потери связанности, обнаруженному в [26];
4.  $[2; 4]$  с — поддержание разряда.

Наборы этих значений, соответствующие разным разрядам одной и той же крысы, объединялись и тестировались с помощью  $t$ -теста Стьюдента на значимое отличие от случайного достижимого уровня.

### 1.2.3. Результаты

На рис. 1.2 показаны примеры достаточно типичных графиков зависимости мер значимости нелинейного коэффициента корреляции  $h_{PC,FC}^2$  (красным) от времени, посчитанных в скользящем временном окне для трёх различных разрядов, а также верхняя и нижняя границы доверительного интервала (чёрным), посчитанные с использованием суррогатных рядов. Если красная линия лежит существенно выше или ниже обеих чёрных линий, то можно говорить о значимости полученных результатов на уровне 1.1 %.

Например, видно, что красная кривая  $h_{PC,FC}^2(t)$  на рис. 1.2 (а) лежит значительно выше верхнего суррогатного уровня на временном промежутке [3; 4] с. Для различных животных есть некоторые разряды, для которых обнаруживается значимая связанность на длинных промежутках как в фоне, так и в преиктальной фазе, в начале приступа и в фазе поддержания разряда. При этом каждый разряд сильно индивидуален: для одних разрядов есть значимое повышение связанности на одном временном промежутке времени, а для других — на другом. В то же время есть значительное число разрядов, для которых значимое повышение связанности вообще отсутствует (см. рис. 1.2 (с)).

Обобщая полученные результаты, можно перейти к результату  $t$ -теста, показывающему, насколько вероятно получить соответствующее каждой конкретной кривой число значимых выводов случайно. В таблице 1.1 приведены результаты для всех рассмотренных животных, знаками отмечены: «+» число выводов значимо выше случайно возможного, «-» число выводов значимо ниже случайно возможного, «0» число выводов значимо не отличается от случайно возможного (все выводы на уровне значимости 5 %).

На рисунках 1.3,а-с показаны зависимости  $MI_{PC,FC}(t)$ , где можно видеть

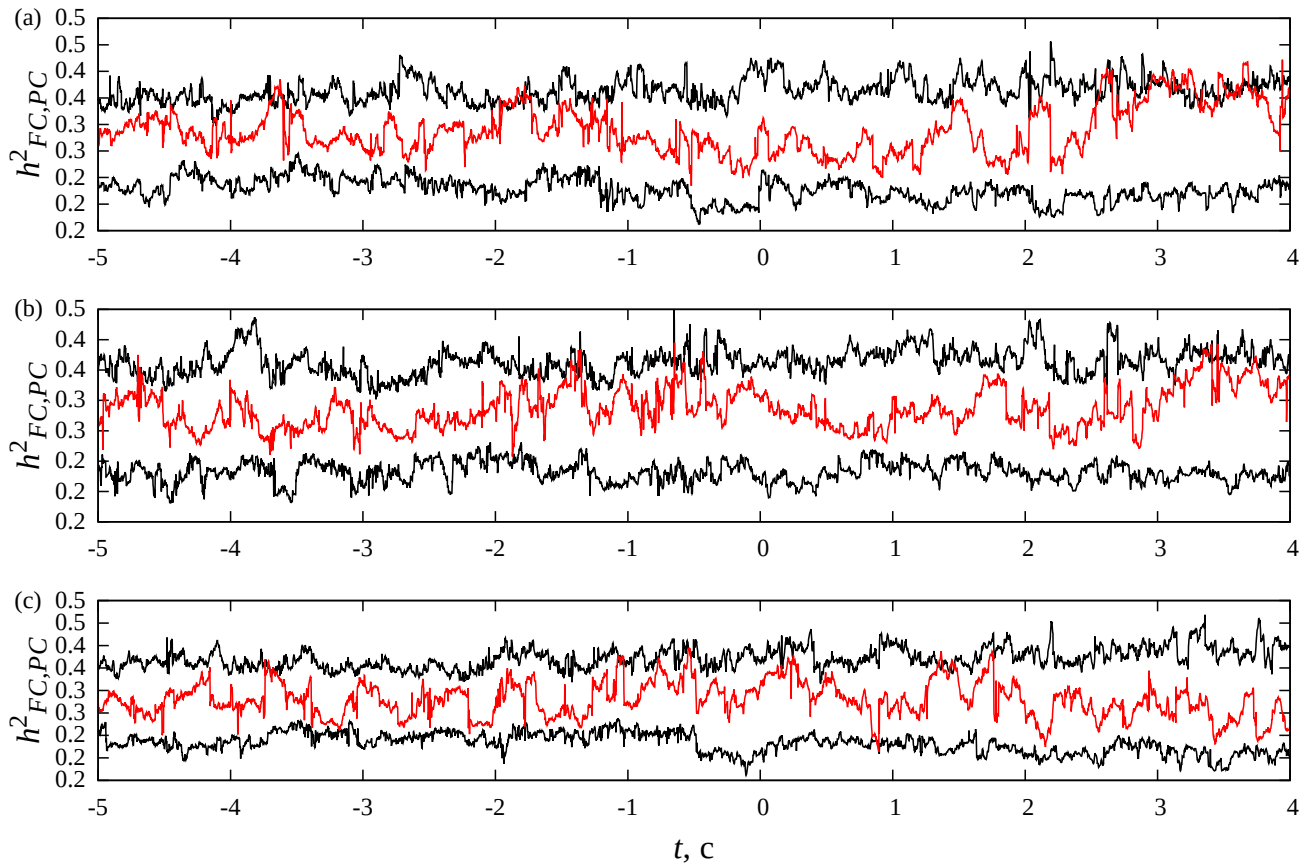


Рис. 1.2. Типичные зависимости коэффициента нелинейной корреляции для трёх различных разрядов, началу разряда соответствует значение времени  $t = 0$ . Красная кривая на каждом графике соответствует значениям, полученным по реальному разряду, верхняя и нижняя чёрные кривые соответствуют 1.1 % доверительному интервалу, построенному по суррогатам.

значительное число значимых выводов о наличии связанности на разных промежутках времени. При этом значимое возрастание достигается на разных стадиях. У животного № 28 (рис. 1.3 (a)) связанность значимо выявляется практически на всех 10 разрядах во всех промежутках: в фоне, в преиктальный период, в период падения связанности в начале разряда, выявленный в работах [24; 26], и при поддержании разряда. У животного № 9 в большинстве разрядов (рис. 1.3 (b)) связанность отсутствует в фоне и в первые 2 секунды перед разрядом, но значимо выявляется в преиктальной стадии и стадии поддержания разряда. У животного № 18 в ряде разрядов большинство выводов о значимой связанности относятся к преиктальной стадии (рис. 1.3 (c)), а на других стадиях такие выводы не встречаются, либо их относительно немного.

Таблица 1.1. Значимые выводы о нелинейной корреляции на основе  $t$ -теста Стьюдента на различных интервалах

Крыса, №	[-5; -3] фон	[-2; 0] преикт.	[0; 2] потеря	[2; 4] поддержание
2	0	+	+	+
5	0	0	-	0
6	0	0	0	0
7	+	+	0	+
9	0	0	0	0
10	0	0	0	0
14	+	+	0	0
18	0	0	0	0
24	+	0	0	+
25	+	0	0	0
28	+	+	0	0
"+" выводы	45 %	36 %	9 %	27 %

В целом, для функции взаимной информации число значимых выводов о связанности существенно выше, чем для коэффициента нелинейной корреляции, как это можно видеть из рис. 1.4, и поэтому выводы о значимой связи могут быть сделаны на более высоком уровне значимости. Были выбраны несколько пороговых уровней значимости: 0.05, 0.01, 0.001, 0.0001. Результаты тестирования по  $t$ -критерию Стьюдента для каждого животного в каждом интересующем интервале времени приведены в таблице 1.2.

#### 1.2.4. Заключение и обсуждение

Полученные результаты показывают значительную вариабельность эволюции во времени двух активно используемых для изучения абсансной эпилепсии

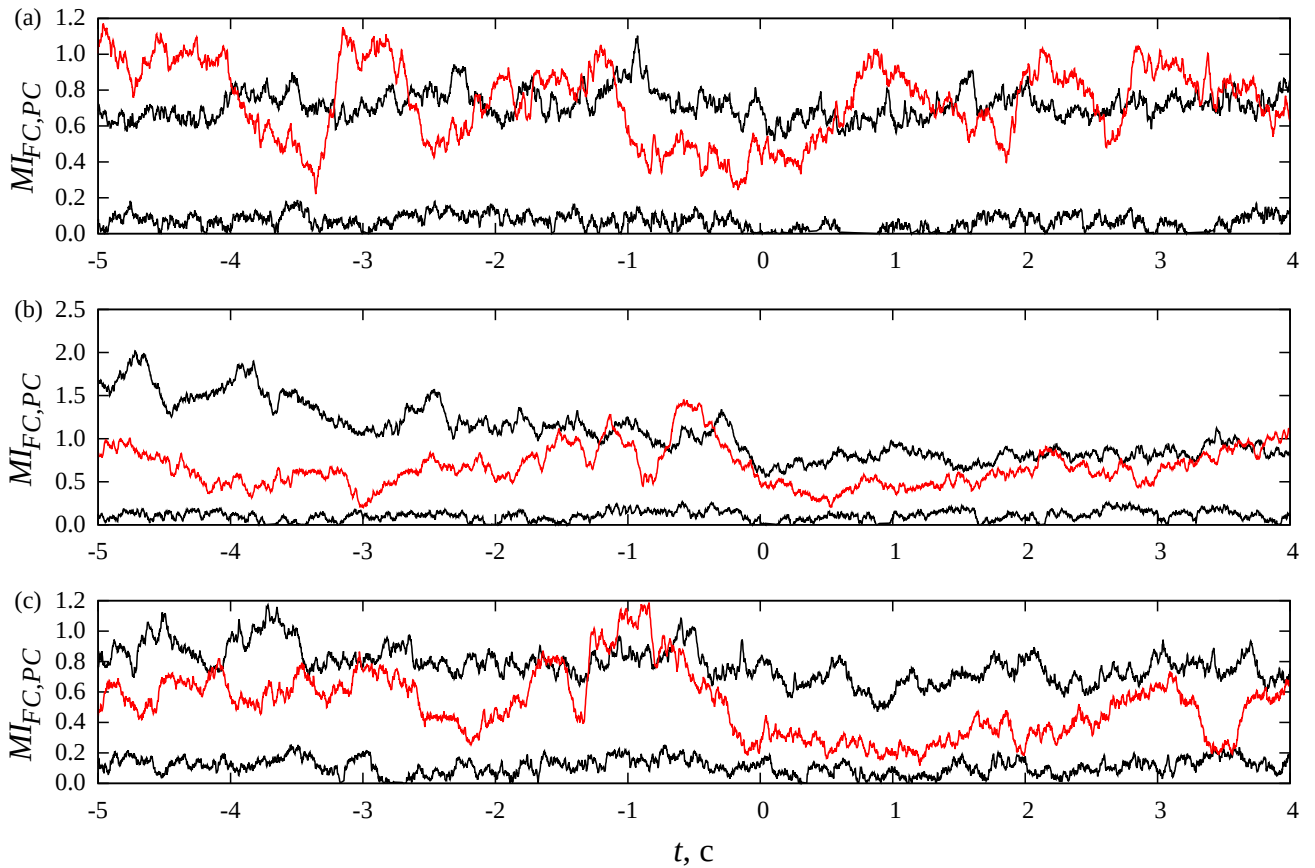


Рис. 1.3. Типичные зависимости функции взаимной информации для трёх различных разрядов (тех же, что и на рис. 1.2), началу разряда соответствует значение времени  $t = 0$ . Красная кривая на каждом графике соответствует значениям, полученным по реальному разряду, верхняя и нижняя чёрные кривые соответствуют 1.1 % доверительному интервалу, построенному по суррогатам.

нелинейных мер связанности: нелинейного коэффициента корреляции и функции взаимной информации. Меры существенно варьируются в зависимости от выбора как испытуемого (животного), так и от конкретного приступа у одного и того же животного. Это может показывать, что полученные в работах [23; 32] методом нелинейного корреляционного анализа и работах [24; 26] путём расчёта функции взаимной информации результаты являются результатом вклада только части рассмотренных приступов, хотя и значительной, но не превышающей и половины общего числа рассмотренных разрядов. При этом разные приступы дают вклад на разных стадиях.

Функция взаимной информации демонстрирует существенно большую чув-



Таблица 1.2. Уровень значимости, на котором можно сделать выводы о связанности по функции взаимной информации на основе t-теста Стьюдента на различных интервалах

Крыса, №	[-5; -3] фон	[-2; 0] преикт.	[0; 2] потеря	[2; 4] поддержание
2	0.001	0.01	0.0001	0.0001
5	0.01	0.01	0.05	0.01
6	0.001	0.001	–	0.01
7	0.01	0.001	0.0001	0.0001
9	–	0.05	–	0.05
10	0.01	0.05	0.01	0.05
14	0.01	0.05	0.01	0.001
18	–	0.05	–	–
24	0.001	0.01	0.001	0.001
25	0.0001	0.01	–	–
28	0.0001	0.0001	0.01	0.0001
значимо, %	82	100	64	82

ствительность: число значимых выводов для неё в несколько раз выше, чем для коэффициента взаимной корреляции. При этом обе меры ведут себя примерно одинаково в зависимости от временного промежутка. Это значит, что на практике использование функции взаимной информации предпочтительнее.

Интересно, что если рассмотреть таблицы 1.1 и 1.2, видно, что статистически сложнее всего выявить связанность в промежутке  $[0; 2]$  после начала разряда — на отрезке, который в работах [24; 26] был отмечен как интервал потери связанности. Таким образом, наши результаты не противоречат, а скорее подтверждают ранее полученные. В то же время, по графикам на рис. 1.4 такой вывод сделать нельзя, что является следствием того факта, что значимое увеличение/уменьшение связанности и увеличение/уменьшение числа значимых

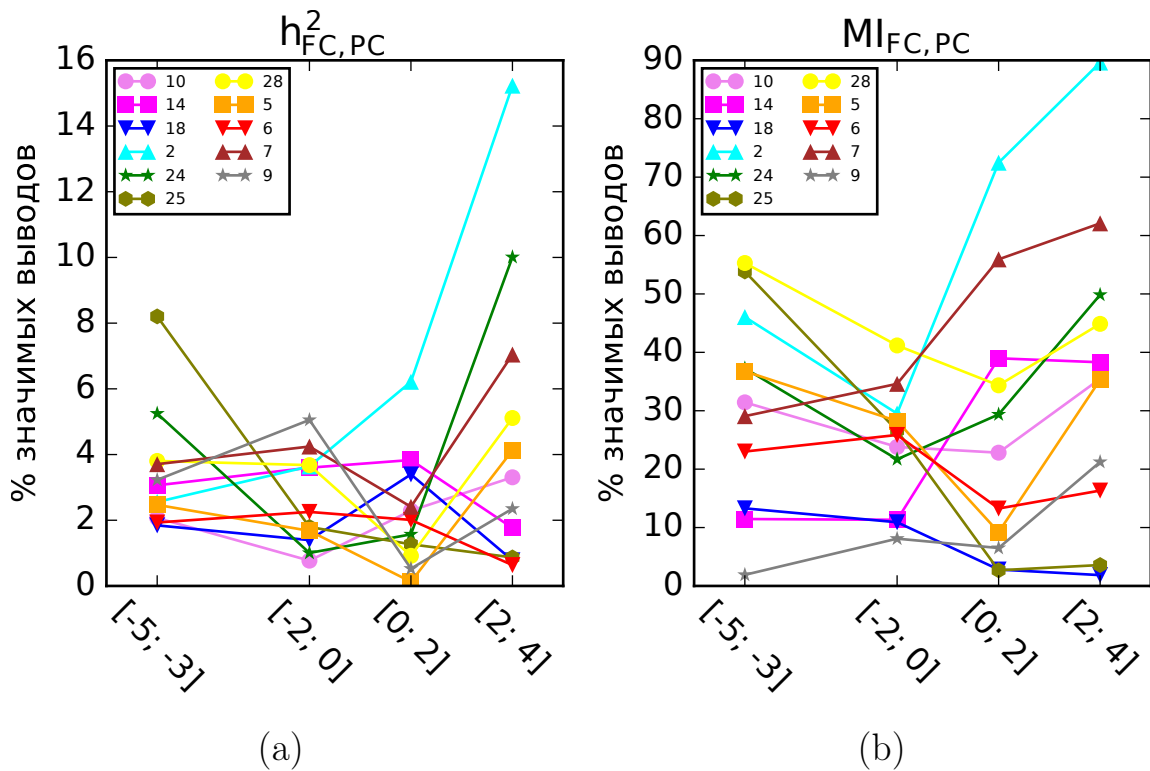


Рис. 1.4. Отношение среднего по всем 10 рассмотренным разрядам числа значимых выводов о наличии связанности к общему числу выводов в процентах для коэффициента нелинейной корреляции (a) и функции взаимной информации (b) для каждого животного отдельно.

выводов о связанности — не одно и то же.

### 1.3. Определение основного временного масштаба сигнала локальных потенциалов мозга

#### 1.3.1. Данные

В данном разделе использовались те же данные, что и в предыдущем, но дополнительно анализировались ряды ещё из двух каналов: затылочной коры (OC — occipital cortex)  $A/P = -6$ ,  $M/L = -3.5$  и гиппокампа (Hip — hippocampus):  $A/P = -3.5$ ,  $M/L = 2$  и  $Dd = 3.5$ . Здесь анализировались по 6 с разряда, а также бралось пять секунд до и после разряда. Каждый разряд разбивался на шесть интервалов, на которых и производился расчёт мер. Время начала разряда для удобства принималось за 0, а время окончания за

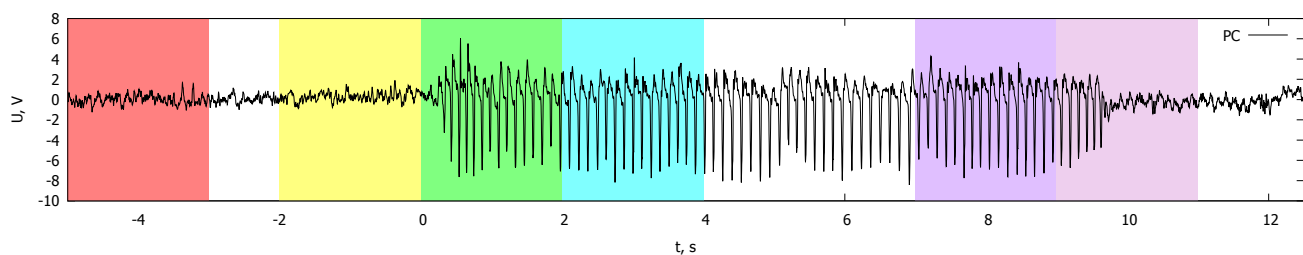


Рис. 1.5. Временной ряд локальных потенциалов теменной (сомато-сенсорной) коры для крысы №6. Фоном по порядку обозначены исследуемые в работе интервалы: красный —  $[-5; -3]$  с до начала разряда (фоновая активность); жёлтый —  $[-2; 0]$  с — преиктальная активность, во время которой, как правило, уже обнаруживаются изменения в связанности, приводящие к инициации разряда; зелёный —  $[0; 2]$  с — начало разряда, соответствует в основном интервалу потери связанности; светло-голубой —  $[2; 4]$  с — поддержание разряда; тёмно-фиолетовый —  $[T - 2; T]$  с — заключительная стадия разряда; пурпурный —  $[T; T + 2]$  с — постиктальная динамика.

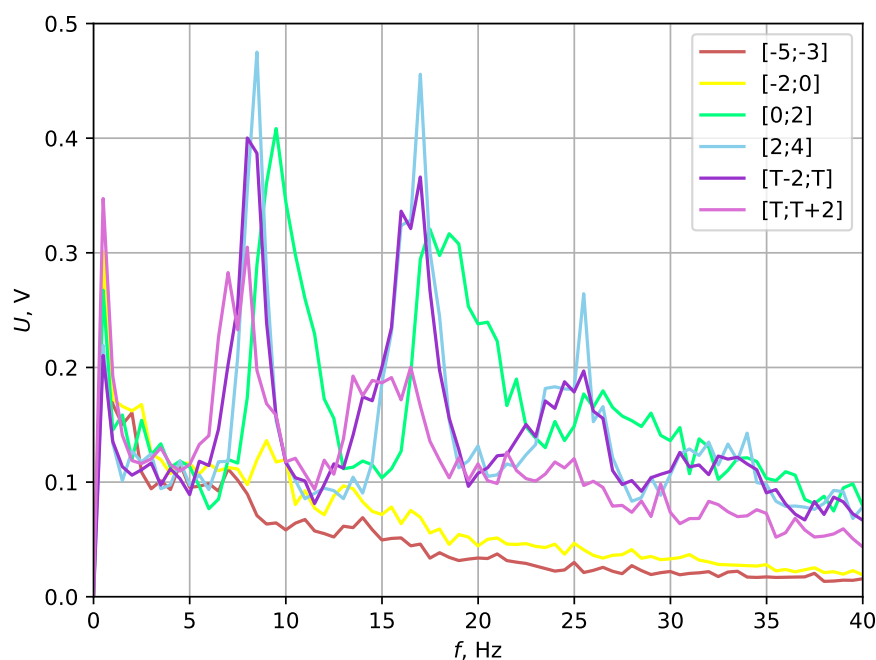


Рис. 1.6. Амплитудные спектры, усреднённые по 28 приступам для всех шести интервалов на примере крысы № 1. Цвета линий те же, что и для соответствующей части серии на рис. 1.5: красный — фоновая активность; жёлтый — преиктальная активность; зелёный — начало разряда  $[0; 2]$  с после начала; светло-голубой — стадия поддержания разряда  $[2; 4]$  с после начала; тёмно-фиолетовый — окончание разряда и пурпурный — постиктальная активность.

$T$ , исследуемые интервалы, выбранные в соответствии с результатами работы [24], обозначались следующим образом (рис. 1.5):

1.  $[-5; -3]$  с до начала разряда (фоновая активность);
2.  $[-2; 0]$  с — преиктальная активность, во время которой, как правило, уже обнаруживаются изменения в связанности, приводящие к инициации разряда;
3.  $[0; 2]$  с — начало разряда;
4.  $[2; 4]$  с — поддержание разряда;
5.  $[T - 2; T]$  с — стадия завершения разряда;
6.  $[T; T + 2]$  с — постиктальная стадия.

Временной ряд записи внутричерепной ЭЭГ для теменной коры представлен на рис. 1.5, а спектры для 6 интервалов, усреднённые по всем приступам, — на рис. 1.6. На рис. 1.5 интервал  $[0; 9]$  с после начала приступа имеет бóльшую амплитуду по сравнению с фоновыми  $[-5; 0]$  и  $[9; 12]$  с. Такое поведение характерно для абсансной эпилепсии [33].

### 1.3.2. Методы

Поскольку временные ряды, содержащие абсансные разряды, относительно короткие и нерегулярные (рис. 1.5), по крайней мере в сравнении с тем, что можно получить от радиофизических генераторов, было решено отказаться от идеи восстанавливать дифференциальные уравнения, и модель строилась в виде нелинейного отображения (1.8) последования вида:

$$x'_{n+\tau} = f(x_n, x_{n-l}, \dots, x_{n-(D-1)l}), \quad (1.8)$$

где  $\mathbf{x}_n = (x_n, x_{n-l}, \dots, x_{n-(D-1)l})$  является вектором состояния, реконструированным с помощью метода задержек [34], который является классическим подходом для транспонирования временных рядов в фазовом пространстве, т. е.

для получения вектора состояния большой размерности из скалярного временного ряда (чёрные точки на рис. 1.7)  $\{x_n\}_{n=1}^N$  для каждой временной точки.  $D$  — размерность вектора состояния,  $l$  — лаг вложения (расстояние между точками в векторе состояния),  $\tau$  — дальность прогноза. Коэффициенты модели оцениваются с помощью метода наименьших квадратов [35] путём минимизации квадратичной ошибки прогнозирования, которая измеряет разницу между прогнозируемыми значениями  $x'_{n+\tau}$  и наблюдаемыми  $x_{n+\tau}$ . В этом примере параметры модели:  $\tau = 12, l = 5, D = 5$ .

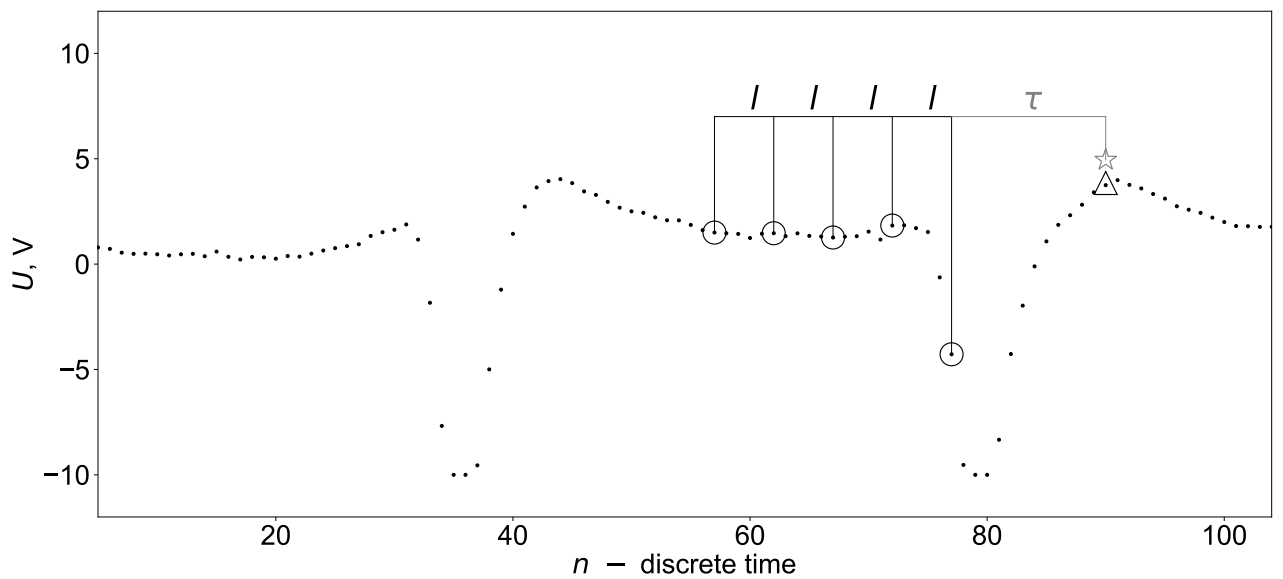


Рис. 1.7. Пример временного ряда, содержащего абсансный разряд, на котором отмечены параметры модельного отображения. Чёрные точки  $\{x_n\}_{n=1}^N$  — значения локальных потенциалов мозга в дискретные моменты времени, предсказываемое значение потенциала ( $x_{n+\tau}$ ) выделено треугольником, полученное с помощью модели значение ( $x'_{n+\tau}$ ) — звёздочкой, значения, включённые в модель (вектор состояния) — окружностями. Обозначения:  $l$  — лаг,  $\tau$  — дальность прогноза. В данном примере параметры вектора состояния:  $\tau = 12, l = 5, D = 5$ .

Данный раздел направлен на поиск оптимального значения лага вектора состояния. Ранее оптимальный лаг уже подбирался, используя критерий Шварца в [36], сразу вместе с оптимальной размерностью модели и оптимальным порядком полинома [21], а также в комбинации с дальностью прогноза [37].

Здесь мы предлагаем ещё один подход для независимого подбора оптимального лага.

### 1.3.3. Оптимальный лаг

В работе [34] было показано, что при реконструкции вектора состояния по скалярным временным рядам оптимальным способом определения лага вложения является его выбор как первого локального минимума на зависимости функции взаимной информации экспериментального ряда с самим собой, сдвинутым во времени. Поэтому в данной работе в каждом случае (животное, номер записи, сегмент) рассматривались различные лаги (в диапазоне от нуля до половины характерного периода) и выбиралось значение, соответствующее первому минимуму в зависимости функции взаимной информации ( $MI_{x,y}(l)$ ) от временного лага.

Далее для тестирования значимости результатов использовался критерий Манна-Уитни, который рассчитывался для всех пар животных.

### 1.3.4. Результаты

На зависимости функции взаимной информации от временного лага искался первый минимум. Далее для каждого эпизода строилась гистограмма частот для первого минимума функции  $MI_{xy}(l)$  в зависимости от  $l$  по всем записям всех исследуемых животных для четырёх исследуемых каналов (рис. 1.8). Стоит отметить, что подобные гистограммы также строились отдельно для разных записей. Качественно эта гистограмма выглядела также, как и аналогичные гистограммы, построенные при анализе записей от отдельного животного (результаты по всем животным были аналогичны).

На (рис. 1.8) показано 6 гистограмм, каждая из которых соответствует одному из временных сегментов: фоновая активность, преиктальная активность, начало разряда, поддержание разряда, стадия завершения разряда, постикталь-

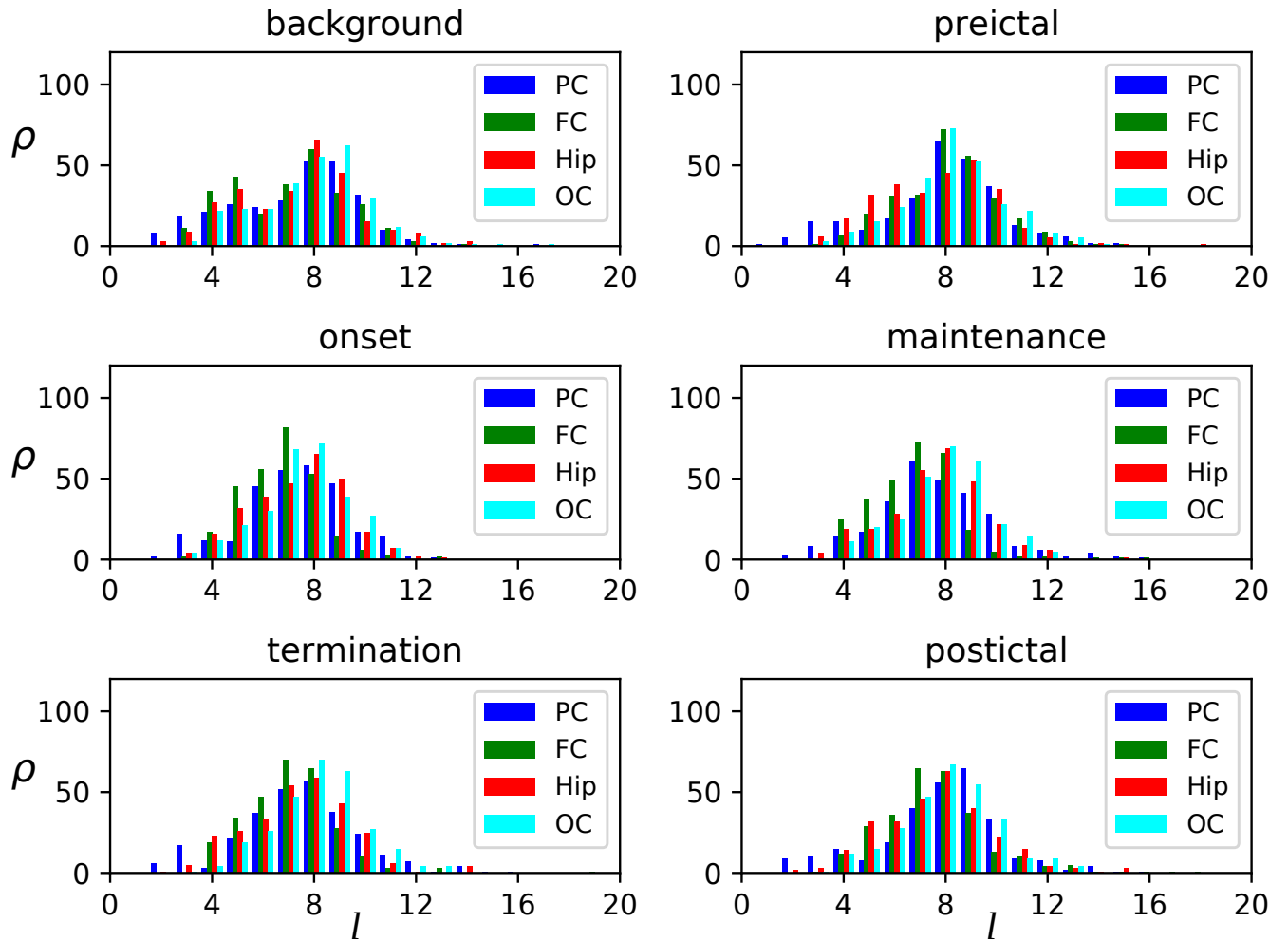


Рис. 1.8. Гистограммы распределения значения лага  $l$  (в отсчётах), соответствующего первому минимуму функции взаимной информации, построенному при сдвиге временного ряда относительно себя. Четыре цвета соответствуют четырём каналам: синий — теменной коре (PC), зелёный — лобной коре (FC), красный — гиппокампу (Hip) и голубой — затылочной коре (OC). Шесть графиков относятся к шести двухсекундным эпизодам, обозначенным на рис. 1.5.

ная стадия. По оси абсцисс отложен лаг  $l$ , на котором достигается первый минимум функции взаимной информации, т. е. искомый оптимальный лаг модели. По оси ординат отложена частота выпадения данного значения в выборке — число разрядов, которому соответствует минимум  $MI_{xy}(l)$  при данном  $l$ .

Рассчитанная гистограмма показала, что оптимальный лаг составляет около 8 интервалов выборки ( $1/64$  с или  $1/8$  характерного периода колебаний абсансных разрядов). Этот результат был получен как для эпилептиформной, так и для фоновой активности, т. е. в сигнале на всём времени наблюдения присут-

ствует данный временной масштаб.

Так как из результата вычислений по 28 разрядам можно получить выборку — оценку распределения  $l$ , возможно сравнение распределений  $l$  для различных животных или записей у одного и того же животного. Чтобы провести сопоставление распределений, был выбран тест Манна-Уитни, который для коротких выборок даёт, как правило, бóльшую чувствительность, чем тест Колмогорова-Смирнова. Пороговое значение для критерия было установлено равным  $p = 0.05$ . Результаты для всех четырёх исследованных отведений приведены на рис. 1.9–1.12. Все результаты, когда статистика принимала значения больше 0.05, что соответствует совпадению распределений, на рис. 1.9–1.12 изображены фиолетовым цветом и считаются, а те, что меньше, соответствуют значимым различиям и отрисованы жёлтым.

На рис. 1.9–1.12 видно, что с началом приступа происходит унификация временных масштабов — их распределения становятся неотличимы (возрастает число фиолетовых квадратов), но со временем, ближе к концу разряда или по его завершении, она разрушается. Рассмотрим динамику в каждом отведении в отдельности. Для лобной коры и гиппокампа в фоне и преиктальном периодах значимых совпадений немного, потом вначале приступа происходит унификация (кроме 10 крысы, распределение для которой не совпадает с остальными). Потом эта унификация постепенно разрушается: уже во вторые 2 с разряда она меньше, чем в первые, а в конце — ещё меньше. Для теменной коры (РС) унификация распределений между животными не возникает с началом разряда, но пары записей для одного и того же животного похожи. Для затылочной коры имеется в целом достаточно большое сходство записей одного и того же животного с самим собой даже в фоне, как и для гиппокампа. Затем с началом разряда происходит перестройка: распределения становятся близкими для всех животных и записей, причём в затылочной коре этот процесс не заканчивается с завершением разряда.



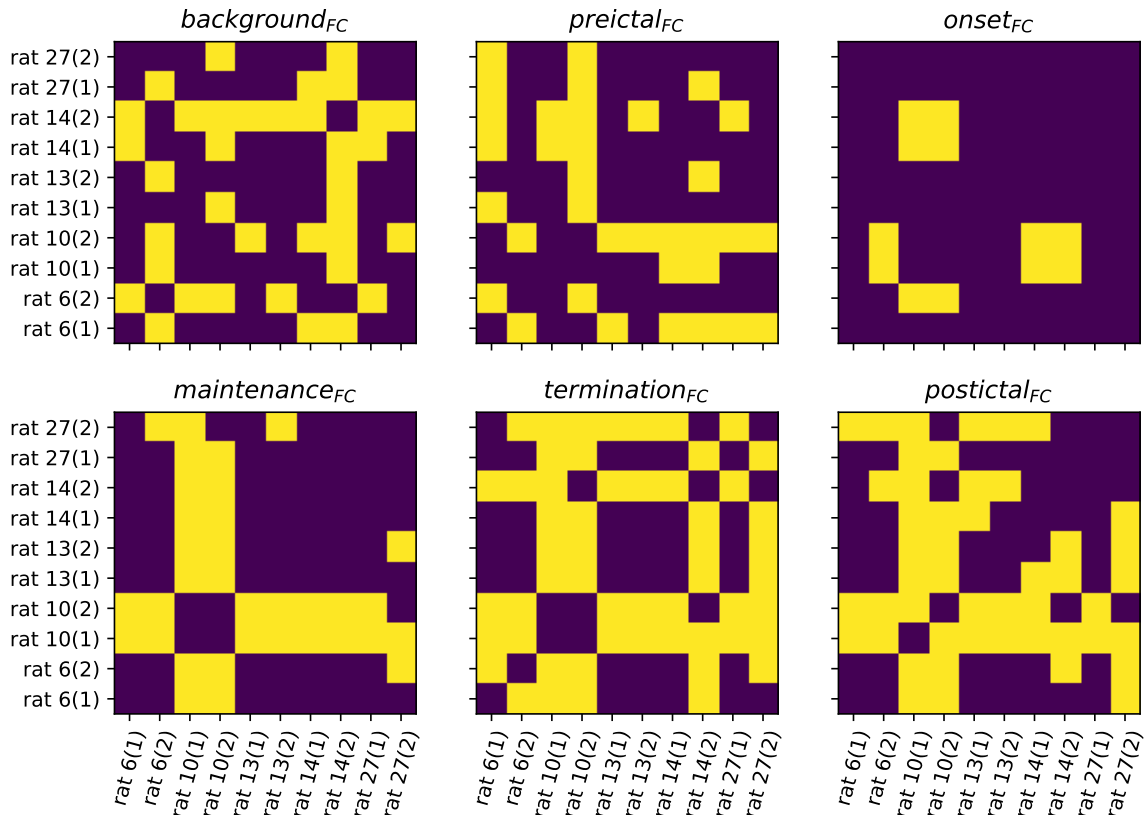


Рис. 1.9. Результаты теста Манна–Уитни сопоставления распределений  $l$  для лобной коры для всех возможных пар животных на всех исследуемых интервалах. Жёлтым показаны пары записей, для которых распределения оптимальных лагов значительно отличаются на уровне 0.05, фиолетовым — не отличаются.

## 1.4. Выводы к первой главе

Исследование эволюции связанности в мозге, предшествующей и сопутствующей развитию эпилептиформной активности, с использованием прогностических моделей не может быть выполнено без детального исследования свойств самих сигналов ЭЭГ или локальных потенциалов поля, как это было с очевидностью показано в [38]. В то же время именно на использовании прогностических моделей — статистических или динамических — основано большинство методов детектирования направленной связанности, включая причинность по Грейнджеру, энтропию переноса и частную направленную когерентность. Работа [37] с очевидностью показала, что неучёт временных масштабов экспериментального сигнала в модели ведёт к резкому падению как чувстви-

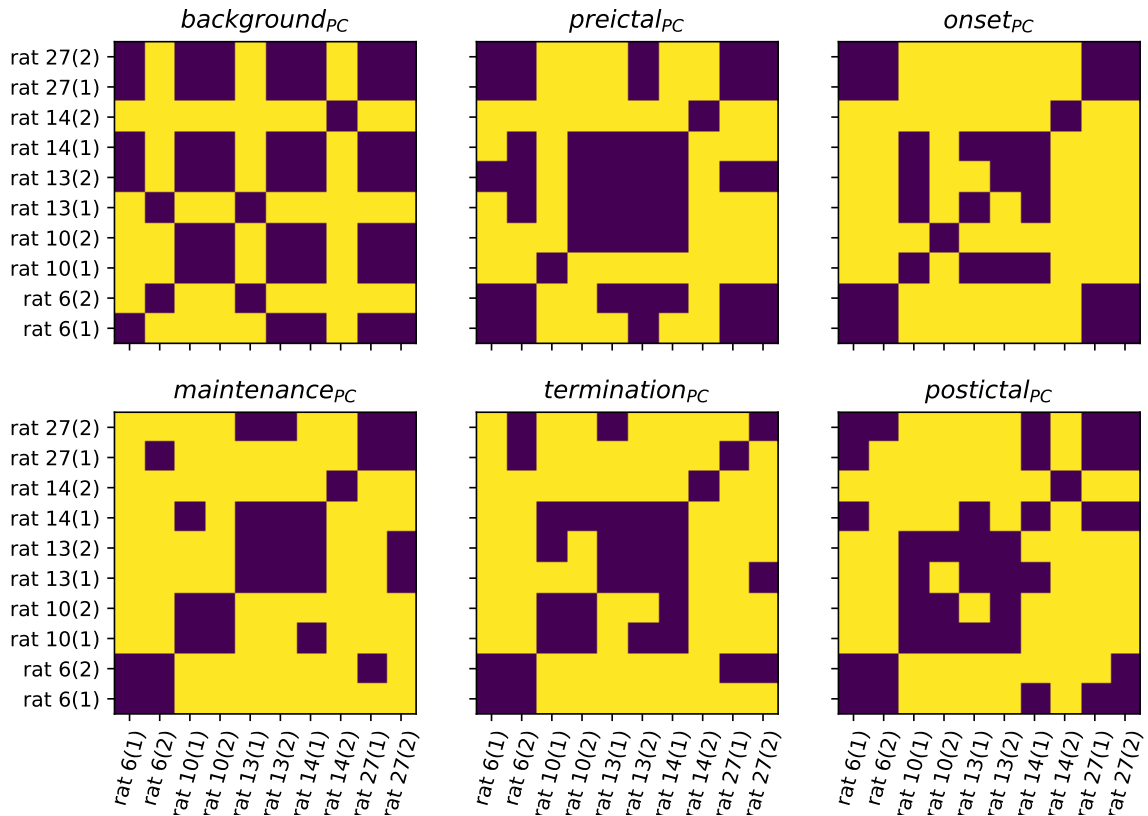


Рис. 1.10. Результаты теста Манна–Уитни сопоставления распределений  $l$  для теменной коры для всех возможных пар животных на всех исследуемых интервалах. Жёлтым показаны пары записей, для которых распределения оптимальных лагов значительно отличаются на уровне 0.05, фиолетовым — не отличаются.

тельности, так и специфичности оценок связанности. Однако сами экспериментальные сигналы до эпилептического приступа и во время него существенно различаются. Поэтому до сего дня вызывали некоторые опасения результаты применения унифицированных моделей для длинных рядов, включающих как фоновую доразрядную динамику, так и сам разряд и постиктальную динамику, в скользящем окне, как это было сделано в [24; 26; 39] для абсансов и в [40; 41] для лимбических судорог.

Данная работа на основании анализа 10 внутричерепных записей локальных потенциалов 5 крыс линии WAG/Rij показывает, что основной временной масштаб  $l$  эволюции сигнала при пик-волновых разрядах, связанный с сохранением информации сигналом о себе, примерно одинаков для фоновой динамики,

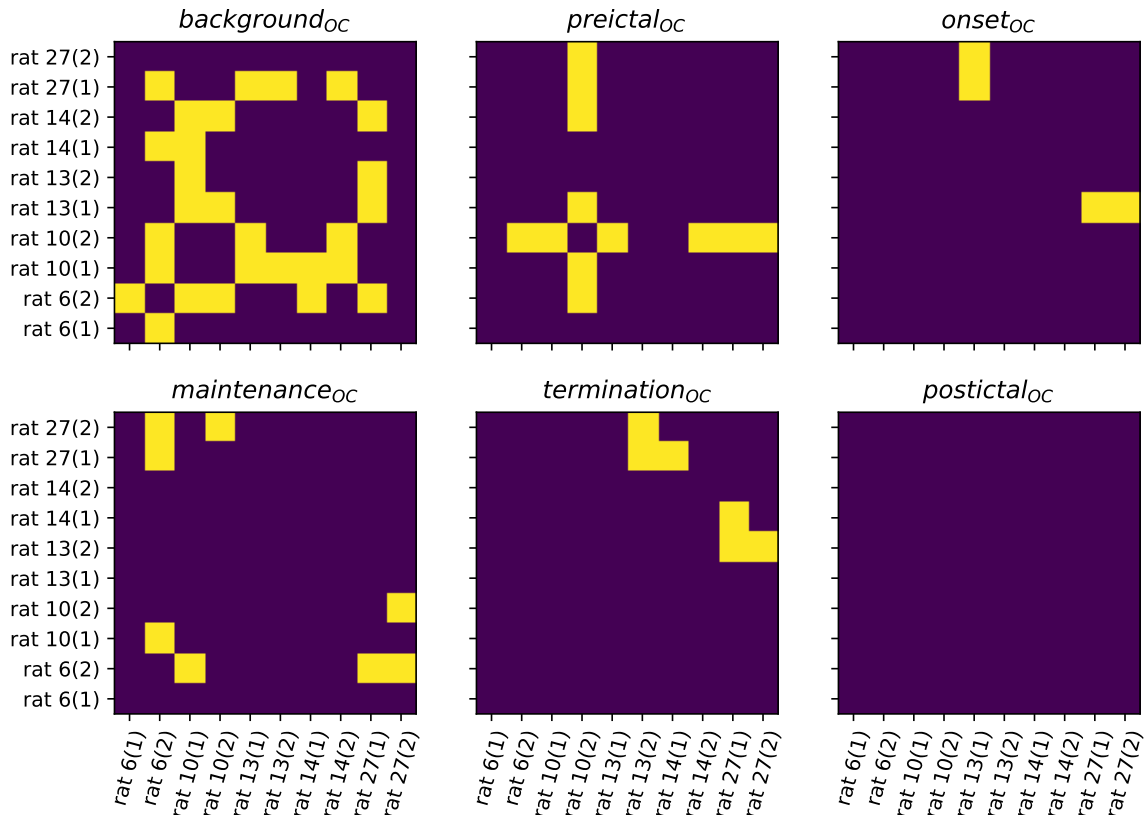


Рис. 1.11. Результаты теста Манна-Уитни сопоставления распределений  $l$  для затылочной коры для всех возможных пар животных на всех исследуемых интервалах. Жёлтым показаны пары записей, для которых распределения оптимальных лагов значительно отличаются на уровне 0.05, фиолетовым — не отличаются.

преиктального интервала, самого разряда (несмотря на эволюцию сигнала во время приступа) и постиктальной динамики. Этот масштаб составляет порядка  $T/8$ , где  $T$  — характерный период колебаний (в случае абсансов  $T \approx 1/8$  с. При этом имеется довольно сложное, иногда мультимодальное распределение  $l$ , а не фиксированное значение.

Сравнительный анализ распределений величины  $l$  с использованием критерия Манна–Уитни показал, что это распределение различно для разных животных, однако унифицируется с началом пик-волнового разряда во всех четырёх рассмотренных отведениях: в лобной, теменной и затылочной коре и в гиппокампе. Эта унификация означает, что во время эпилепсии индивидуаль-

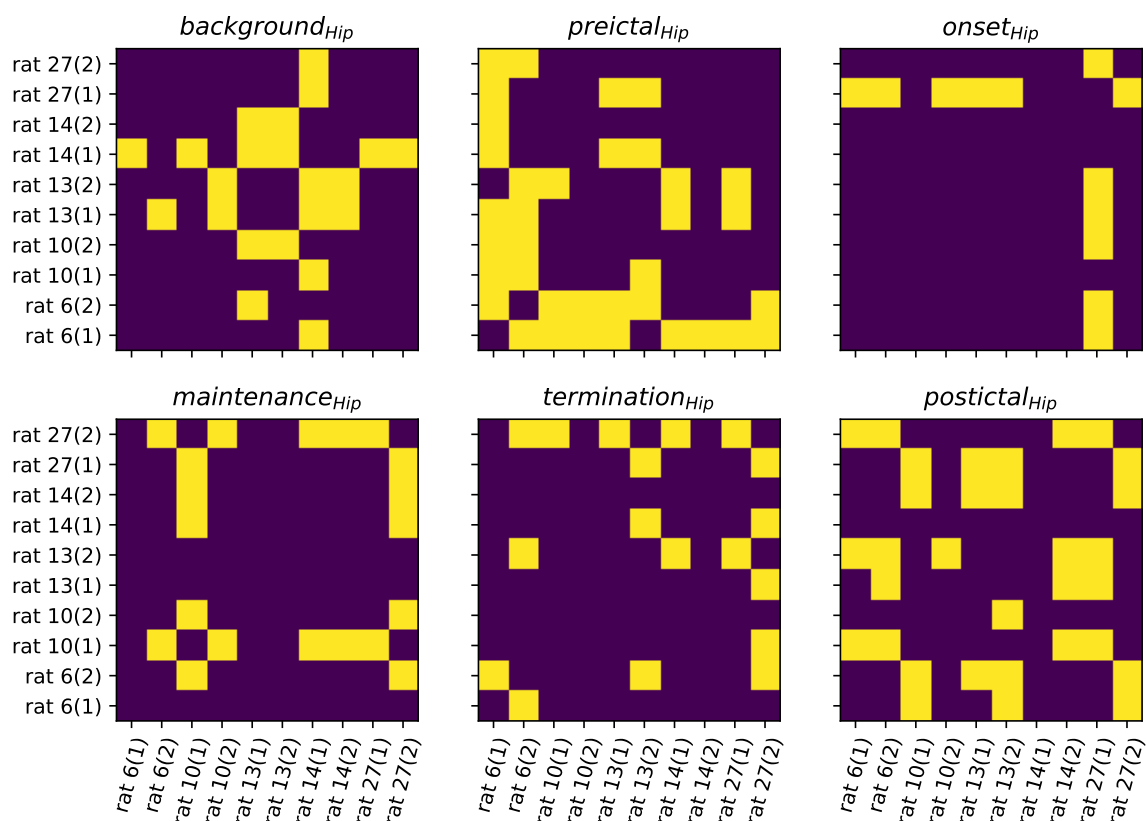


Рис. 1.12. Результаты теста Манна-Уитни сопоставления распределений  $l$  для гиппокампа для всех возможных пар животных на всех исследуемых интервалах. Жёлтым показаны пары записей, для которых распределения оптимальных лагов значительно отличаются на уровне 0.05, фиолетовым — не отличаются.

ные особенности, свойственные животным, стираются. В наибольшей степени данный эффект проявляется в первые секунды приступа.

Результаты, представленные в первой главе, опубликованы в работах [A1; A2; A6—A11].

# Сопоставление подходов к оценке направленной связанности

### 2.1. Введение

Целью данной главы является изучение вариабельности результатов оценки направленной связанности в мозге при использовании различных подходов. В большинстве работ, где предлагались новые меры связи, также приводилось сравнение с предыдущими исследованиями. Во многих таких работах использовались данные ЭЭГ, см. например, [21; 42; 43]. Кроме того, до настоящего времени существует ряд обзоров, посвящённых сравнению методов связанности, в том числе и тех, в которых рассматриваются первичные нейрофизиологические приложения, см. [20; 44; 45]. Эти сравнения проводились в основном на основе искусственно сгенерированных данных, поскольку такой подход обеспечивает полный контроль — все связи достоверно известны и могут быть заданы вручную. Идея такого подхода вполне понятна: во-первых, изучить надёжность метода на смоделированных примерах, во-вторых, получить новые результаты из экспериментальных данных. Здесь предлагается иной подход: использовать хорошо изученную физиологическую систему, для которой связи в основном известны как на основе анатомии, так и физиологии, а затем построить модель, на основе этих данных.

Анализ связанности остаётся одним из наиболее эффективных инструментов изучения мозга. Он используется как для понимания мозговых процессов, так и для моделирования мозговой деятельности [46]. В большинстве случаев анализ направленных связей подразумевает применение специальных методов, таких как причинность по Грейнджеру [7], включая нелинейную [37; 47–49] и линейную [21; 22] версии, энтропию переноса [6] или частную направленную ко-

герентность [42; 50] к электроэнцефалограммам, магнитоэнцефалограммам или сигналам локального потенциала поля. Если направление связи не столь важно, а интерес представляет сходство сигналов, можно использовать коэффициент фазовой синхронизации [3] или взаимную информацию [5], но эти показатели следует интерпретировать с осторожностью [11].

Все эти подходы дают некоторые метрики, часто нормированные в диапазоне  $[0; 1]$  или ограниченные каким-либо другим диапазоном; в частности, для таких мер, как переноса или взаимная информация, нижний предел равен 0, а верхний часто зависит от методики расчёта. Например, если используется подход ближайших соседей [5], основанный на энтропии Козаченко–Леоненко [29], то высший предел составляет  $\log(N)$ , где  $N$  — количество точек в выборке (временном ряду). Следуя классификации из обзора [51], эти меры можно рассматривать как меры эффективной связанности, поскольку они фактически дают оценку влияния одной подсистемы мозга на динамику другой подсистемы, хотя физиологи обычно интерпретируют их как функциональную связанность.

Важной проблемой анализа связанности является интерпретация полученных результатов. В частности, исследователю необходимо решить, являются ли полученные значения значимыми или нет, отличаются или нет значения, характеризующие разные состояния, животных или эпохи, можно ли получить аналогичные результаты для произвольных данных или нет и т.д. Нужно понять, к каким изменениям в результатах могут привести различные статистические подходы.

Здесь рассматриваются три популярные меры обнаружения направленной связи: линейная причинность по Грейнджеру (LGC, [7] в применении к исследованию абсансной эпилепсии, см. напр. [52]), нелинейная адаптированная причинность по Грейнджеру (NGC) с использованием полиномиальных функций, предложенная в [47], с настройкой параметров в соответствии с [37], применявшийся ранее для исследования абсансной эпилепсии в [24; 26], и энтропия переноса [6] (TE), о применении которой при эпилепсии см. [53]. Все они в настоящее

время широко используются для анализа нейрофизиологических данных.

Поскольку цель работы — проследить изменение связи во времени, чтобы проследить процессы в связи, приводящие к развитию пик-волновых разрядов, приходится использовать короткие временные ряды. Это фактически означает, что недостаток данных не позволяет использовать многомерные подходы, такие как условная причинность по Грейнджеру, частная направленная когерентность [42], а также методы, основанные на моделировании фазовой динамики [54–56], которые обычно требуют не менее 30–50 характерных периодов для получения достоверных результатов [4]. Поэтому здесь остановимся на парных подходах.

Исследование проводилось на хорошо зарекомендовавших себя животных-моделях — крысах линии WAG/Rij [18; 57] с использованием сигналов локальных потенциалов поля из четырех каналов: лобной, теменной, затылочной коры и гиппокампа. Для этой модели животных уже был проведен обширный анализ связанности, в основном с использованием нелинейной корреляции [17; 32; 58]. Во всех этих исследованиях временная динамика связанности статистически оценивалась с помощью t-тестов и ANOVA с поправками на множественное тестирование; это первый рассмотренный подход. В работе [31] был применён другой подход к сравнению: полученные значения меры проверялись на значимость с помощью суррогатных данных, а затем сравнивались уровни значимости. Собственно, этот подход не был изобретён, а лишь адаптирован к специфике данных, ранние идеи можно увидеть во многих работах, например, в [9; 10; 59]. Этот подход представляется более надёжным, поскольку с помощью суррогатов он лучше абстрагируется от конкретной частотно-временной структуры сигналов и, следовательно, позволяет сравнивать различные состояния, даже если для разных состояний используется разная модель причинности по Грейнджеру. Она была развита и применена в работах [60; A3; 61]. В частности, был сделан переход к сравнению количества значимых исходов от сравнения сырых значений мер связанности.

## 2.2. Сравнительный анализ методов оценки направленной связанности

### 2.2.1. Экспериментальные данные

В данном разделе рассматриваются те же данные, что были использованы в Главе 1. Используются все четыре канала: из теменной коры (РС), лобной коры (ФС), затылочной коры (ОС) и гиппокампа (НР). Каждый разряд вновь разбивался на шесть интервалов, изображённых на рис. 1.5.

### 2.2.2. Анализ связанности

Анализ данных проводился тремя различными методами:

1. линейный метод причинности по Грейнджеру [7],
2. нелинейный адаптированный метод причинности по Грейнджеру [7; 37; 47],
3. метод энтропии переноса [6] с использованием оценки, предложенной в [5], и алгоритма, предложенного в [30].

### Причинность по Грейнджеру

Идея метода причинности по Грейнджеру заключается в следующем. Пусть имеются два объекта: объект  $X$ , от которого получен временной ряд  $\{x_n\}_{n=1}^N$ , и объект  $Y$ , от которого получен временной ряд  $\{y_n\}_{n=1}^N$ . Изучение причинно-следственных взаимодействий между  $X$  и  $Y$  с помощью метода причинности по Грейнджеру включает три этапа. Первый, на основе данных только одного ряда  $\{x_n\}_{n=1}^N$ , влияние на который оценивается, строится одномерная прогностическая модель:

$$x'_{n+\tau} = f(x_n, x_{n-l}, \dots, x_{n-(D_s-1)l}), \quad (2.1)$$



где  $x'_{n+\tau}$  — предсказанное значение, соответствующее измеренному значению  $x_{n+\tau}$ ;  $f$  — аппроксимирующая функция, в нашем случае — полином порядка  $P$  от  $D_s$  переменных [47];  $\mathbf{x}_n = (x_n, x_{n-l}, \dots, x_{n-(D_s-1)l})$  — вектор состояния, определённый с помощью метода задержек [34; 62]. Метод задержек — это классический подход к расширению временных рядов в фазовом пространстве, т.е. получение высокоразмерного вектора состояния  $\{\mathbf{x}_n\}_{n=1}^{N-(D_s-1)l}$  из скалярного временного ряда  $\{x_n\}_{n=1}^N$  путем сдвига ряда назад во времени в  $(D_s - 1)$  раз с задержкой (лагом)  $l$ .  $N'$  — эффективная длина временного ряда  $\{x_n\}_{n=1}^N$ , рассчитываемая как  $N' = N - ((D_s - 1)l + \tau)$ ;  $\tau$  — длина интервала прогнозирования (длина прогноза), т.е. временной лаг между последней точкой, используемой для реконструкции вектора, и прогнозируемой точкой. Коэффициенты модели оцениваются по методу наименьших квадратов [63], т.е. минимизируя квадратичную ошибку предсказания  $\varepsilon_s^2$ , которая измеряет разницу между предсказанным и наблюдаемым значениями  $x'_{n+\tau}$  и  $x_{n+\tau}$ , соответственно.

$$\varepsilon_s^2 = \frac{1}{N'\sigma_s^2} \sum_{n=(D_s-1)l}^{N-\tau} (x'_{n+\tau} - x_{n+\tau})^2 \rightarrow \min, \quad (2.2)$$

где  $\sigma_s^2$  — эмпирическая дисперсия временного ряда  $\{x_n\}_{n=1}^N$ .

На втором этапе на основе обоих временных рядов  $\{x_n\}_{n=1}^N$  и  $\{y_n\}_{n=1}^N$  строится совместная модель (2.3):

$$\begin{aligned} x''_{n+\tau} = & g(x_n, x_{n-l}, \dots, x_{n-(D_s-1)l}, \\ & y_n, \dots, y_{n-(D_a-1)l}), \end{aligned} \quad (2.3)$$

где  $D_a$  — размерность дополнительной части вектора состояния  $\mathbf{y}_n = (y_n, y_{n-l}, \dots, y_{n-(D_a-1)l})$ , построенного из скалярного временного ряда  $\{y_n\}_{n=1}^N$ , а  $x''_{n+\tau}$  — значение, предсказанное с помощью совместной модели и соответствующее  $x_{n+\tau}$ . Таким образом, размерность совместной модели может быть рассчитана как  $D_j = D_s + D_a$ , а ошибка предсказания обозначается как  $\varepsilon_j^2$  и рассчитывается аналогично (2.2).

На третьем этапе с помощью (2.4) рассчитывается величина улучшения прогноза  $PI$ , рассматриваемая как основная характеристика причинности по Грейнджеру

$$PI = 1 - \varepsilon_j^2 / \varepsilon_s^2 \quad (2.4)$$

Ситуация, когда  $\varepsilon_s = \varepsilon_j$ , говорит о том, что данные временного ряда  $\{y_n\}_{n=1}^N$  не улучшают предсказание  $\{x_n\}_{n=1}^N$ . Другими словами,  $Y$  не влияет на  $X$ . Ситуация, когда  $\varepsilon_s > 0$  и  $\varepsilon_j \rightarrow 0$ ,  $PI \rightarrow 1$ , предполагает, что данные второго временного ряда  $\{y_n\}_{n=1}^N$  существенно улучшают предсказание первого  $\{x_n\}_{n=1}^N$ , что означает, что  $Y$  влияет на  $X$ .

Результаты проверки причинности по Грейнджеру зависят от параметров модели [64], например, от вида базисных функций [37; 48], порядка полинома для полиномиальных функций [47], лага  $l$ , используемого для восстановления вектора состояния, и длины предсказания  $\tau$  [38]. В конечном итоге выбор аппроксимирующих нелинейных функций в модели и ее параметров имеет решающее значение для качества прогноза и практического применения метода причинности по Грейнджеру, это следует учитывать для получения достоверных результатов. Индивидуальная модель, совместная модель и их параметры должны быть точно настроены, чтобы избежать недостоверных результатов.

При проверке причинности по Грейнджеру чаще всего используются стандартные модели линейного типа (2.5), предложенные в [7] и рассмотренные в [20].

$$\begin{aligned} x'_{n+1} &= c_0^s + \sum_{i=1}^{D_s} c_i^s x_{n-(i-1)}, \\ x''_{n+1} &= c_0^j + \sum_{i=1}^{D_s} c_i^j x_{n-(i-1)} + \sum_{i=D_s+1}^{D_s+D_a} c_i^j y_{n-(i-D_s-1)}, \end{aligned} \quad (2.5)$$

где  $c_i^s$  и  $c_i^j$  — коэффициенты для индивидуальной и совместной моделей, соответственно, обычно подгоняемые по методу наименьших квадратов.

Нелинейные модели могут обеспечить значительно лучшую чувствительность, как это было многократно показано [31; 47; 48]. Однако ее специфичность

может быть недостаточной, что даёт большое количество ложноположительных результатов. Поэтому тут использовалась модель, специально разработанная в [65].

$$\begin{aligned}
x'_{n+\tau} &= \sum_{k=0}^P \sum_{q=1}^{C_{D_s+k}^k} c_i^s \prod_{m=1}^{D_s} x_{n-(m-1)l}^{w_{k,m}^s} + c_{Z_s+1} x_{n-l_T}, \\
\forall k &= 0, \dots, P \sum_{m=1}^{D_s} w_{k,m}^s = k \\
x''_{n+\tau} &= \sum_{k=0}^P \sum_{q=1}^{C_{D_s+D_a+k}^k} c_i^j \prod_{m=1}^{D_s} x_{n-(m-1)l}^{w_{k,m}^j} \times \\
&\quad \prod_{m=1}^{D_a} y_{n-(m-1)l}^{w_{k,(m+D_s)}^j} + c_{Z_j+1} x_{n-l_T} + c_{Z_j+2} y_{n-l_T} \\
k &= \sum_{m=1}^{D_s+D_a} w_{k,m}^j, \forall k = 0, \dots, P,
\end{aligned} \tag{2.6}$$

где  $Z_s = (P + D_s)! / (P! D_s!)$  — количество коэффициентов в индивидуальной модели,  $Z_j = (P + D_s + D_a)! / (P! (D_s + D_a)!)$  — количество коэффициентов в совместной модели,  $l_T$  — дополнительный лаг, учитывающий значение экспериментальных данных, отложенных от предсказанной временной точки на характерный период  $T$  (поскольку для абсансных разрядов существует хорошо выраженная основная шкала времени [65]). Значение  $\tau$  выбиралось по [38], значение  $l$  — по [A2], а значение  $P$  и  $D_s$  — по [37]. Типичный вид зависимости улучшения прогноза от времени, построенный для шести рассматриваемых временных интервалов, приведён на рис. 2.1 (а).

## Энтропия переноса

Энтропия переноса, предложенная в [6], используется для определения направленной связанности колебательных систем по их временным рядам. Идея аналогична причинности по Грейнджеру, но вместо построения прогностических моделей типа (2.5) и (2.6) оцениваются условные функции распределения.

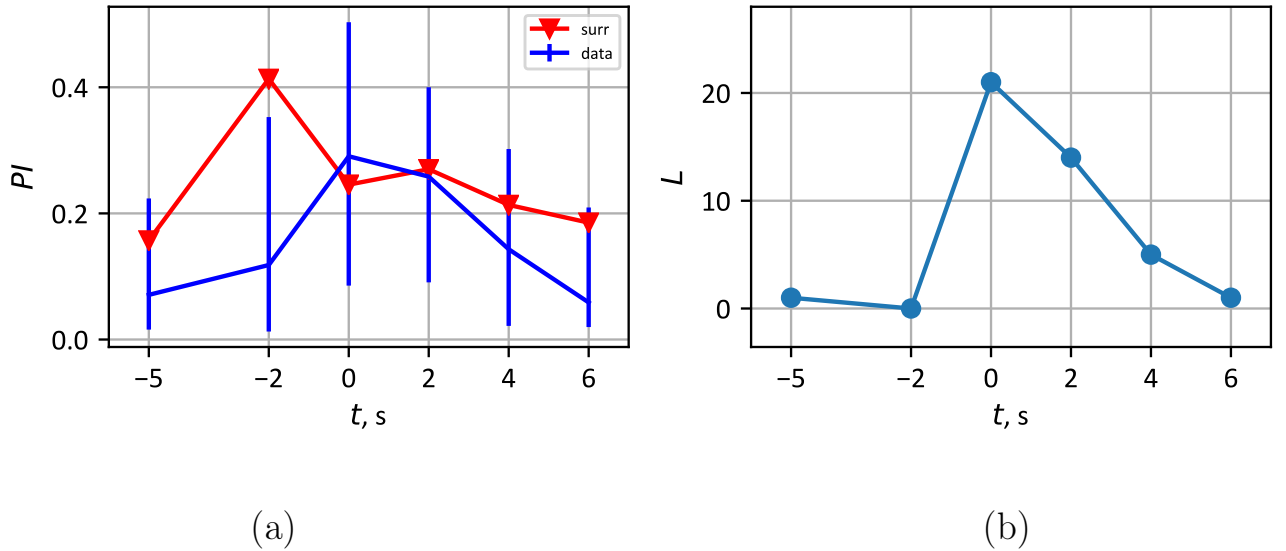


Рис. 2.1. Результаты применения нелинейного метода причинности по Грейнджеру для исследования связи лобной коры с теменной (FC→PC). В части (a) синим цветом показаны значения  $PI$  (минимальное, максимальное — внизу и вверху полос ошибок) и среднее (точки, соединённые линиями), усреднённые по 28 приступам для крысы № 1 на всех рассматриваемых интервалах. Красные треугольники обозначают 95%-ный уровень доверительной вероятности. В части (b) показано число  $L$  значимых  $PI$  для каждого интервала, т.е. число  $PI$  из всех 28  $PI$ , рассчитанных для разных разрядов, которые превышают суррогатный уровень.

В работе [66] было показано, что для некоторых очень простых случаев энтропия переноса и причинность по Грейнджеру могут быть эквивалентны. Однако в большинстве случаев такую эквивалентность показать невозможно или она не является таковой. По определению энтропия переноса выражается формулой (2.7).

$$TE_{Y \rightarrow X} = H(X_{i+\tau}|X_i) - H(X_{i+\tau}|X_i, Y_i), \quad (2.7)$$

где ряд для сигнала  $X_{i+\tau}$  получается из временного ряда сигнала  $X$  путём сдвига на  $\tau$  шагов выборки вперёд в дискретном времени (удобнее рассматривать настоящие значения  $X$  и  $Y$  и будущее  $X$ , чем прошлые значения  $X$  и  $Y$  и настоящее  $X$ ). Для расчётов удобнее перейти от условных энтропий к совместным,

пользуясь общепринятыми соотношениями между ними:

$$\begin{aligned} H(X_{i+1}|X_i) &= H(X_{i+\tau}, X_i) - H(X_i), \\ H(X_{i+1}|X_i, Y_i) &= H(X_{i+\tau}, X_i, Y_i) - H(X_i, Y_i), \end{aligned} \quad (2.8)$$

тогда имеем:

$$TE_{Y \rightarrow X} = H(X_{i+\tau}, X_i) - H(X_i) - H(X_{i+\tau}, X_i, Y_i) + H(X_i, Y_i) \quad (2.9)$$

Оценить энтропию переноса — значит фактически оценить многомерные плотности вероятностей, по которым рассчитываются совместные энтропии. Поэтому для вычисления энтропии переноса могут быть использованы многие подходы, разработанные для вычисления функции взаимной информации. Прямой «наивный» подход, основанный на разбиении пространства на многоугольники или кубы, требует большого количества данных и имеет плохие свойства для неоднородных распределений, дающих большие погрешности. Поэтому был предложен ряд усовершенствованных методов [5; 63; 67–71].

Используемый в данной работе метод расчёта энтропии переноса был описан в статье [30] и основан на подходе ближайших соседей для расчёта функции взаимной информации [5], как одном из самых простых и эффективных для относительно небольших выборок.

$$\begin{aligned} TE_{Y \rightarrow X} &= \psi(K) + \langle \psi(\nu_{x_n} + 1) - \psi(\nu_{x_n, x_{n+\tau}} + 1) \\ &\quad - \psi(\nu_{x_n, y_n} + 1) \rangle_{n=1, N-\tau}, \end{aligned} \quad (2.10)$$

где  $X$ ,  $y$ ,  $n$ ,  $N$  и  $\tau$  имеют те же значения, что и в (2.5),  $K$  — номер ближайшего соседа, используемого для расчёта (тут используется  $K = 6$ , так как короткие ряды не позволяли использовать большие значения, как рекомендуется в [72; 73]),  $\psi$  — дигамма-функция. Для пояснения смысла  $\nu$  рассмотрим  $\epsilon(n)$  — расстояние в 3-мерном пространстве состояний  $(X_n, X_{n+\tau}, Y_n)$ , которое вычисляется по ур. 2.11.

$$\epsilon(n) = 2 \max_{j=1, \dots, N, j \neq n} (|x_n - x_j|, |x_{n+\tau} - x_{j+\tau}|, |y_n - y_j|) \quad (2.11)$$

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

Оценка энтропии переноса по экспериментальным данным с использованием  $\tau = 1$ , предложенная в [5], не выявила направленной зависимости, поэтому использовалось значение  $\tau = 6$ , аналогичное адаптированному нелинейному подходу с  $\tau \neq 1$ .

### 2.2.3. Статистический анализ

Оценки всех трёх рассматриваемых методов (энтропия переноса, линейная и нелинейная причинности по Грейнджеру) сильно различались для разных интервалов, как показано на рис. 2.1 (а) для  $PI$ , рассчитанного по нелинейной модели (2.5). Поэтому был проведён статистический анализ, чтобы иметь возможность сравнивать разные показатели и разные интервалы.

Для проверки значимости результатов анализа связанности строились суррогатные временные ряды для каждого животного отдельно путём перестановки реализаций, поскольку классический подход, использующий фазовую рандомизацию [9], оказался неоптимальным для данных рассматриваемого типа, как это было показано на примере моделированных припадков в [31]. Было получено  $27 \cdot 28 = 756$  суррогатных пар, где 28 — количество разрядов, рассматриваемых для каждого животного. Это комбинации всех возможных эпизодов для всех пар каналов, за исключением случаев, когда они относятся к одному и тому же разряду. Такое количество суррогатов позволяет получить высокий уровень достоверности 99,87% ( $p$ -значение равно  $1/(27 \cdot 28 + 1) \approx 0,0013$ ), что важно, так как имеет место большое количество множественных тестирований. Далее оценивалось количество значимых выводов для каждого животного по всем 28 рассматриваемым разрядам, см. рис. 2.1 (b), и корректировалось с учётом множественного тестирования.

Поскольку рассматривается 5 крыс, 6 временных интервалов, 12 пар каналов и 28 припадков для каждого животного, нужно сделать поправку Бонферрони или другую поправку, чтобы убедиться, что значимость результатов не была искажена из-за множественного тестирования. Количество значимых результатов  $k$  на животное по каждой паре каналов за эпизод распределено по биномиальному закону  $F_{L,p}(k)$  с параметрами  $L = 28$  (общее количество разрядов) и  $p \approx 0.0013$ . Если задать конечный (после коррекции множественного тестирования) желаемый уровень достоверности  $p' \leq 0.001$ , то достаточно четырёх или более значимых значений любого показателя (энтропия, линейная или нелинейная причинность по Грейнджеру), чтобы считать результат значимым из-за высокого уровня достоверности  $p$ .

Для того, чтобы иметь возможность сравнить разное количество значимых результатов связанности, например, 14 в одном случае и 22 в другом, был использован U-тест Манна–Уитни. Это возможно, поскольку количество исследуемых случаев составляет 28, что обычно считается достаточным.

При сравнении результатов различных методов используются общепринятые представления о чувствительности и специфичности метода. Исходя из того, что специфичность — это недопущение ложноположительных результатов, т.е. способность не определять отсутствующую связь как действующую (наибольшая специфичность означает отсутствие ложных срабатываний), а чувствительность — это способность обнаруживать реально существующие связи настолько часто, насколько это возможно (наибольшая чувствительность соответствует обнаружению в 100% случаев).

#### **2.2.4. Результаты, полученные с помощью направленных мер связанности**

На рис. 2.3 показано, что в фоновом режиме (первые точки на графике при  $-5$  с) все рассмотренные меры не могут обнаружить статистически значимые связи. Такое же поведение наблюдается и для связи за 2 секунды до начала

разряда (вторые точки на графике  $-2$  с), и для связи в конечной стадии при прекращении разряда (последние точки на графике  $6$  с), за исключением того, что энтропия указывает на наличие некоторых связей в парах  $FC \leftrightarrow PC$  и  $OC \rightarrow FC$ .

### **Кортико-гиппокампальные связи**

Все три показателя свидетельствуют о том, что ни у одного из животных не было значимых связей между гиппокампом и лобной корой во время разряда. Только у одной крысы (№ 5) во время нормальной активности (до и после разряда) наблюдались значимые связи в паре  $HP \rightarrow PC$ . У двух животных (№ 3 и № 5) связи в паре  $HP \rightarrow OC$  были обнаружены иктально. Эти связи были обнаружены с помощью линейных и нелинейных методов по Грейнджеру; энтропия переноса не указала их как значимые. Все эти связи были не очень сильными, см. рис. 2.2). Гиппокамп является частью лимбической системы, которая традиционно считается не вовлечённой в абсансные разряды [33]. Известные доказательства ее частичного участия получены на другой животной модели абсансов [74]. Затылочная кора анатомически тесно связана с энторинальной корой, другой частью лимбической системы. Поэтому обнаруженная связь между гиппокампом и затылочной корой не удивительна. Таким образом, можно сделать вывод, что все методы сходятся в том, что гиппокамп практически не участвует в приступе, как это предполагалось изначально.

### **Внутрикортикальные связи**

На рис. 2.3 показаны результаты расчётов всех трёх показателей связи для одного животного: красным цветом обозначена энтропия переноса, синим — линейная причинность по Грейнджеру, серым — нелинейная причинность по Грейнджеру. Это животное было отображено на графике, поскольку оно показало более значимые связи, чем другие. Исследуемые интервалы показаны



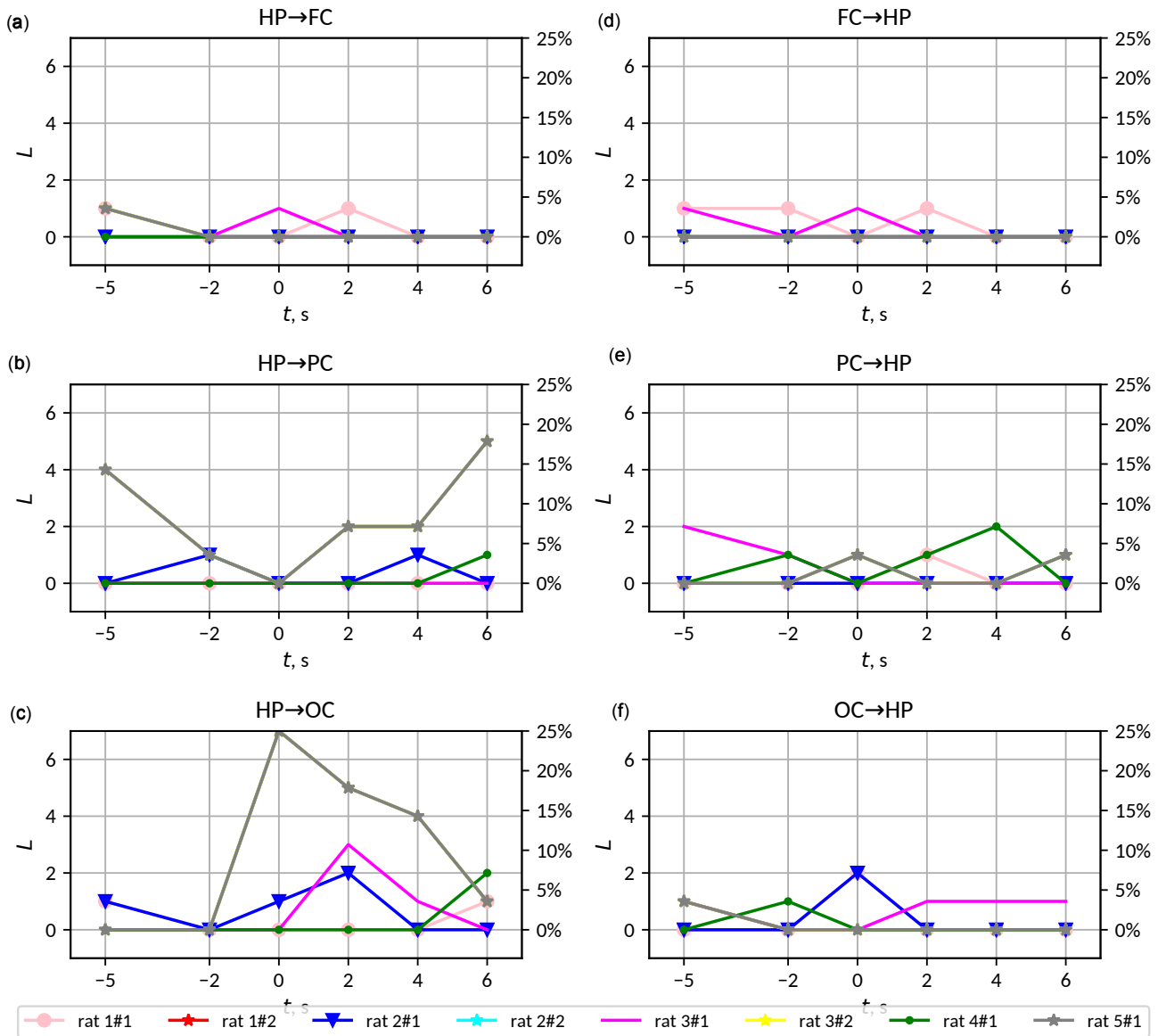


Рис. 2.2. Оценки связи между гиппокампальным и тремя корковыми каналами по методу нелинейной причинности по Грейнджеру для всех животных. На графике показано количество случаев  $L$ , в которых связь была признана значимой (левая ось  $Y$ ), и ее процент (правая ось  $Y$ ). Разные фрагменты рисунка соответствуют разным каналам: (a) — связь с гиппокампа на лобную кору ( $HP \rightarrow FC$ ), (b) — связь с гиппокампа на теменную кору ( $HP \rightarrow PC$ ), (c) — связь с гиппокампа на затылочную кору ( $HP \rightarrow OC$ ), (d) — связь с лобной коры на гиппокамп ( $FC \rightarrow HP$ ), (e) — связь с теменной коры на гиппокамп ( $PC \rightarrow HP$ ), (f) — связь с затылочной коры на гиппокамп ( $OC \rightarrow HP$ ).

вдоль оси  $X$ . Общее количество разрядов, для которых вывод о наличии связи на рассматриваемом интервале был значимым, показано на оси  $Y$  слева. Справа показано то же число, но в процентах от общего числа припадков (28 для всех

рассмотренных случаев). Для всех крыс пары каналов, для которых обнаружена значимая связь на соответствующем временном интервале, сведены в таблицу 2.1. Результаты получены с учётом статистических поправок, описанных выше. Номера всех рассмотренных записей расположены в таблице по горизонтали. По вертикали расположены шесть исследованных временных интервалов. Результаты приведены для всех трёх показателей связанности последовательно.

Все три измерения показали увеличение связи в иктальные эпохи (временные точки 0, 2 и 4) в парах каналов  $FC \leftrightarrow PC$  и  $FC \rightarrow OC$ . У разных животных этот эффект проявлялся по-разному (см. таблицу 2.1); иногда линейный и нелинейный метод причинности по Грейнджеру демонстрировали одинаковые результаты, иногда линейный метод причинности по Грейнджеру оказывался ближе к энтропии переноса, чем нелинейный. Кроме того, разные показатели демонстрировали увеличение в разных временных точках. Связь  $PC \rightarrow OC$  была обнаружена только с помощью метода причинности по Грейнджеру, в то время как энтропия не показала значимых результатов.

При исследовании влияния затылочной коры на теменную и лобную кору нелинейный метод причинности по Грейнджеру и энтропия переноса не выявили значимой связи, в то время как линейный метод причинности по Грейнджеру обнаружил некоторую связь. Теоретически затылочная кора участвует в припадках только пассивно [33]. Таким образом, можно сделать вывод, что линейный метод причинности по Грейнджеру, скорее всего, покажет результаты в неверном направлении (недостаточная специфичность), как это было показано в [31] для линейной причинности по Грейнджеру.

В начале разряда (на графике и в таблице отмечено 0 с 2.1) наблюдается статистически значимая связь от лобной и теменной коры, причём эта связь часто является наиболее значимой (диагностируется наибольшее количество приступов) на всем исследованном интервале. Подобное поведение наблюдалось у всех исследованных животных (подробнее см. таблицу 2.1).

В целом можно отметить, что энтропия переноса показала наименьшее

количество значимых связей по сравнению с двумя другими мерами, а линейная причинность по Грейнджеру — наибольшее количество. На рис. 2.3 видно, что энтропия переноса недостаточно чувствительна, хотя в некоторых случаях она также обнаруживает связь.

Затылочная кора активизировалась во время поддержания разряда у крысы №3. Такой результат достигается при использовании всех трёх методов. Однако у других животных это было не так. У крысы №5 на поздних стадиях разряда (поддержание и окончание) наблюдалось чрезмерное вовлечение затылочной коры как управляемой структуры. Этот эффект был менее выражен у крысы №4 и ещё менее — у крыс №1 и №2.

Таблица 2.1. Пары каналов, для которых значимая связь наблюдается в четырёх и более случаях.

$t$ / крыса	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5
<b>Энтропия переноса</b>					
-5	-	-	-	-	-
-2	-	-	-	-	-
0	FC↔PC	-	-	PC→FC OC→PC	FC↔PC FC→OC
2	FC↔PC PC→OC	-	FC↔PC	-	FC↔PC
4	PC↔FC	-	FC↔PC	-	FC↔PC
6	FC↔PC	-	PC→FC	-	FC→PC OC→FC
<b>Линейная причинность по Грейнджеру</b>					
-5	-	-	OC→PC	-	-
-2	-	-	-	-	-

0	PC→FC FC→OC	PC→FC	FC→PC	PC↔FC FC→OC PC→OC	FC↔PC FC↔OC PC→OC
2	PC↔FC	PC→FC	FC↔PC OC→PC	FC↔PC	FC↔PC FC→OC
4	PC↔FC	PC↔FC	FC↔PC	PC↔FC OC↔FC	FC↔PC FC→OC PC→OC
6	-	-	-	-	-
<b>Нелинейная причинность по Грейнджеру</b>					
-5	-	-	-	-	-
-2	-	-	-	-	-
0	PC↔FC	-	FC→PC	FC→OC PC→OC	FC→OC PC→OC
2	FC↔PC PC→OC	PC→FC	FC↔PC OC→PC	FC↔PC	FC→PC FC→OC
4	FC↔PC	FC→OC	-	PC↔FC FC→OC	FC↔PC FC→OC PC→OC
6	-	-	-	-	-

### 2.2.5. Выводы и рекомендации по использованию направленных мер связанности

Прежде всего, нужно отметить, что все три рассмотренные меры (а также некоторые не рассматриваемые здесь, например, частичная направленная когерентность [42; 50]) основаны на одной и той же идее, берущей начало в работе Винера [75]. Поскольку эти методы не учитывают достаточной апри-

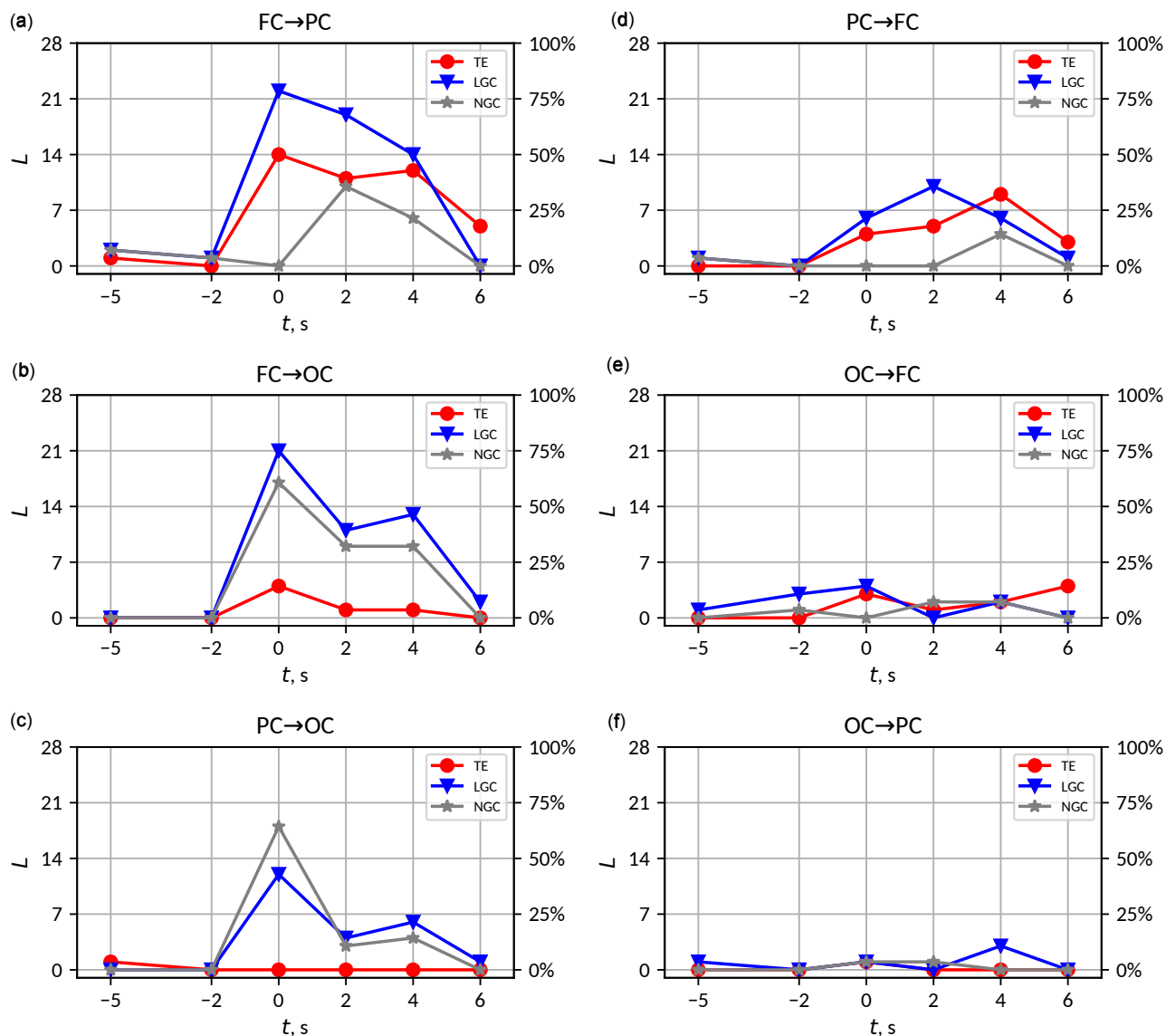


Рис. 2.3. Сравнение всех трёх рассмотренных показателей для крысы №5, для всех пар кортикальных каналов. Отмечено количество случаев  $L$ , когда связь была признана значимой (левая ось  $Y$ ), и ее процент (правая ось  $Y$ ). Энтропия переноса показана красным цветом, линейная причинность по Грейнджеру — синим, нелинейная причинность по Грейнджеру — серым. Фрагменты: (a) — связь с лобной на теменную кору (FC→PC), (b) — связь с лобной на затылочную кору (FC→OC), (c) — связь с теменной на затылочную кору (PC→OC), (d) — связь с теменной на лобную кору (PC→FC), (e) — связь с затылочной на лобную кору (OC→FC), (f) — связь с затылочной на теменную кору (OC→PC).

орной информации об исследуемых системах [76], они могут измерить некоторые эффекты, но никогда не будут абсолютно надёжными и точными, не смогут раскрыть механизмы связи [76; 77]. Поэтому при сравнении методов

необходимо учитывать все результаты, держа в уме свойства рассматриваемых данных (длину ряда, спектральные характеристики, частоту дискретизации и т.д.). Иные свойства данных могут приводить к различным по виду результатам, подобно результатам [44]. Кроме того, развитие методов в последние годы, включая новые подходы к расчёту мер связанности, представленные в [5] и в [49], и новые приёмы подгонки методов к данным [37], показали, что некоторые результаты предыдущих исследований не являются актуальными. Например, в [20] линейная причинность по Грейнджеру была предпочтительнее нелинейной из-за того, что авторы не смогли правильно интерпретировать результаты нелинейной причинности. Однако основным источником такого результата может быть неправильная параметризация, как было показано в [37; 64]. Кроме того, результаты применения линейной причинности по Грейнджеру к данным локальных потенциалов мозга, полученные [52], были переосмыслены [21], показав иные эффекты при корректном применении нелинейных моделей.

### **Общее в трёх исследуемых методах**

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

Во-вторых, методы не выявили связи от кортикальных каналов к гиппокампу, и в основном, и в обратном направлении. Это означает, что узел сети, который вообще не участвует в рассматриваемой активности, как гиппокамп в нашем случае, корректно определяется как изолированный.

В-третьих, все используемые методы показали взаимное увеличение связи между лобной и теменной корой. Кроме того, все они показали, что во время приступа затылочная кора управляется либо лобной, либо теменной корой (иногда и тем, и другим).

### **Разница в трёх исследованных методах**

Нелинейные измерения показали, что затылочная кора вовлекается в припадок только пассивно, под влиянием либо лобной, либо теменной коры, что соответствует современным представлениям об абсансной эпилепсии. Однако линейная причинность по Грейнджеру показала двунаправленную связь. Это говорит о том, что метод линейной причинности по Грейнджеру недостаточно специфичен и не позволяет отличить однонаправленную от двунаправленной связи, как это было показано ранее для тестовых серий в работе [31].

Для каждого животного энтропия переноса выявила наименьшее количество значимых связей, а для крысы № 2 — вообще не выявила ни одной связи. Можно предположить, что данная мера обладает недостаточной чувствительностью для используемой длины временного ряда. Это можно объяснить тем, что метод является в основном непараметрическим. Он основан на оценке плотности распределения в многомерном пространстве, что всегда требует большого количества данных [5; 6].

Метод линейной причинности по Грейнджеру выявил максимальное количество значимых связей. Это можно объяснить его недостаточной специфичностью, как было показано ранее [31]. Примечательно, что этот метод является единственным, который диагностирует некоторые связи даже в фоновом периоде.

## 2.3. Методы оценки статистической значимости результатов, полученных с помощью направленных мер связанности

### 2.3.1. Экспериментальные данные

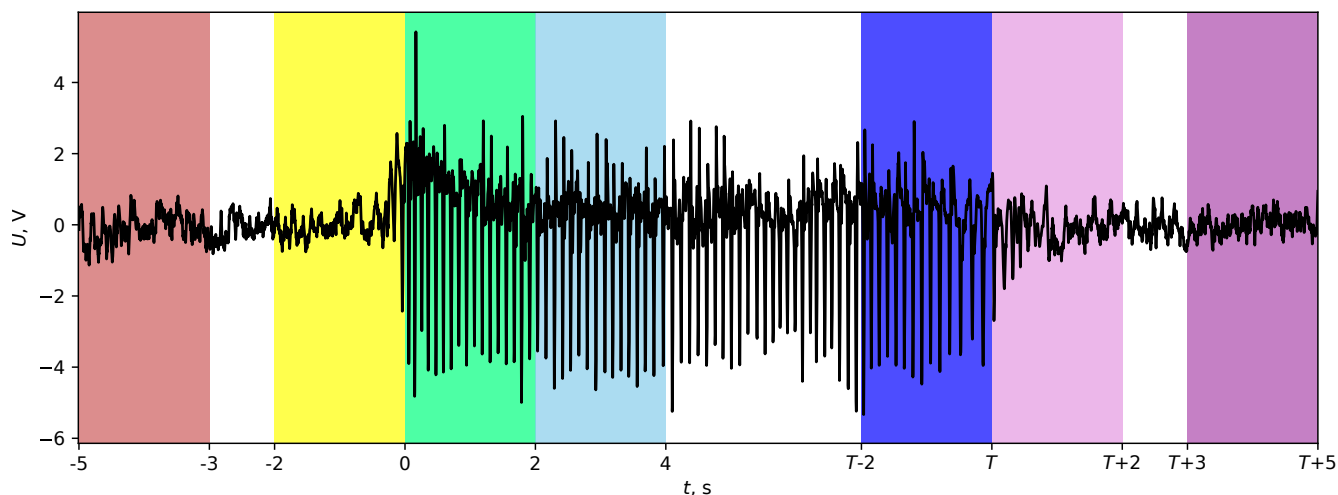


Рис. 2.4. Временные ряды локальных полевых потенциалов соматосенсорной (лобной) коры крысы №6. Цвета фона соответствуют различным интервалам: красный — фоновая активность, жёлтый — преиктальная активность, зелёный — начало разряда, светло-голубой — поддержание разряда, тёмно-синий — затухание разряда, светло-фиолетовый — постиктальная активность, фиолетовый — восстановительная активность.

Вновь использовались те же четырёхканальные данные, но из каждого разряда выбирались семь (а не шесть, как ранее) 2-секундных временных интервалов (включая интервалы фоновой, преиктальной и постиктальной активности), и для каждого интервала отдельно рассчитывались показатели связанности. Для удобства начало приступа принималось за 0, а окончание приступа — за  $T$ . Тогда исследуемые интервалы, выбранные в соответствии с результатами работы [24], можно обозначить следующим образом (для наглядности см. рис. 2.4):

1.  $[-5; -3]$  s — фоновая активность;
2.  $[-2; 0]$  s — преиктальная активность [24; 58];



3.  $[0; 2]$  начало разряда [26; 57];
4.  $[2; 4]$  поддержание разряда;
5.  $[T - 2; T]$  затухание разряда;
6.  $[T; T + 2]$  постиктальная активность;
7.  $[T + 3; T + 5]$  восстановительная (возможно, фоновая) активность.

### 2.3.2. Модельные данные

При исследовании эффективности различных методов на реальных или смоделированных данных обычно рассматриваются однонаправленно связанные, двунаправленно связанные и несвязанные пары каналов, чтобы ответить на вопросы: 1) способна ли исследуемая методика обнаружить реальную связь, 2) рассматривает ли она отсутствующую связь как незначительную или слабую, 3) способна ли она отличить однонаправленную связь от двунаправленной.

Структуры мозга в данном исследовании были выбраны таким образом, чтобы соответствовать различным возможным моделям связей. В частности, на крысиных моделях известно, что связанность между теменной и лобной корой повышена двунаправленно, затылочная кора вовлечена преимущественно пассивно (однаправленная связь), но пик-волновые разряды в ней все же выражены, а гиппокамп не вовлечён в активность [18; 57]. Однако эти знания, полученные в результате электроэнцефалографии и анализа данных, не являются абсолютными; например, есть работа [78], в которой показано возможное влияние гиппокампа на абсансы. Кроме того, в действительности все области мозга связаны между собой прямо или косвенно. Предполагаемая архитектура связей при пик-волновых разрядах для рассматриваемых областей мозга показана на рис. 2.5 а.

Поэтому, чтобы помочь в интерпретации результатов, были построены ансамбли простых математических моделей (2.12). Эта модель была предложена в

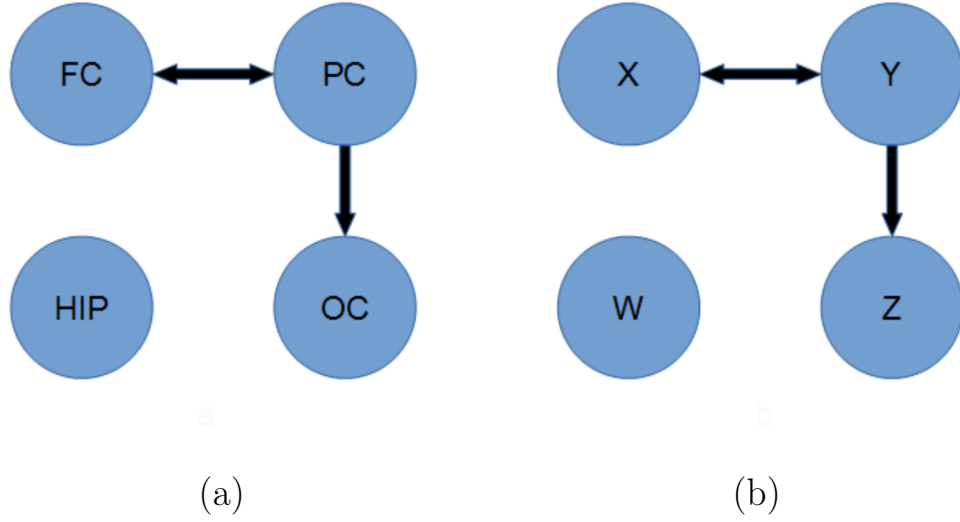


Рис. 2.5. Архитектура связей при пик-волновых разрядах: принята на основании литературных данных на животных моделях (а) и реализована в математической модели (b) (2.12).

работе [79] как простейшая феноменологическая модель перехода к пик-волновым разрядам от фоновой активности и обратно. Модель позволяет переходить от пик-волновых разрядов к фоновой активности как за счёт изменения параметров отдельных осцилляторов в ансамбле, так и за счёт изменения коэффициента связи. Поэтому представляется целесообразным проверить, действительно ли та или иная мера связанности выявляет увеличение связанности, а не следует за динамикой формы и амплитуды колебаний. Архитектура связанности осцилляторов задавалась в соответствии с архитектурой, принятой в эксперименте, см. рис. 2.5.

$$\begin{aligned}
 \frac{d^2x}{dt^2} - (r_x - x^4 + k(t)y^2) \frac{dx}{dt} + 1 - e^{-x} &= \xi_x(t), \\
 \frac{d^2y}{dt^2} - (r_y - y^4 + k(t)x^2) \frac{dy}{dt} + 1 - e^{-y} &= \xi_y(t), \\
 \frac{d^2z}{dt^2} - (r_z - z^4 + k(t)y^2) \frac{dz}{dt} + 1 - e^{-z} &= \xi_z(t), \\
 \frac{d^2w}{dt^2} - (r_w - w^4) \frac{dw}{dt} + 1 - e^{-w} &= \xi_w(t),
 \end{aligned} \tag{2.12}$$

где параметры  $r_i$ ,  $i = x, y, z, w$  постоянны, а коэффициент связи  $k(t)$  изменяется во времени, см. рис. 2.6, таблицу 2.2.

Осцилляторы модели (2.12) способны переключаться между двумя режи-

$r_i$	$k$
$r_x = -0.08$	$k_0 = 0.01$
$r_y = -0.14$	$k_s = 0.65$
$r_z = -0.06$	$k_d = 0.63$
$r_w = -0.07$	

Таблица 2.2. Параметры модели (2.12).

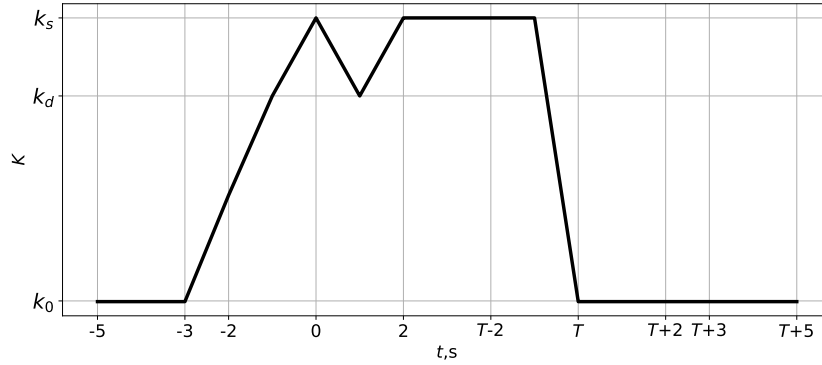


Рис. 2.6. Временная динамика коэффициента связи  $k(t)$ , значения  $k_s$ ,  $k_d$  и  $k_0$  см. в таблице 2.2.

мами: высокоамплитудным квазирегулярным режимом и низкоамплитудными нерегулярными колебаниями, обусловленными шумом. Переключение возможно как за счёт изменения  $r_i$ , так и за счёт изменения  $k$ . Это происходит потому, что члены  $kx^2$  и  $ky^2$  делают эффект аналогичным  $kr_i > 0$ , как было показано в [31].

Уравнения решались методом Рунге–Кутты 2-го порядка с шагом  $\Delta t = 0.01$ . Шаг интегрирования был взят из [79]. Все шумовые переменные  $\xi_x, \xi_y, \xi_z, \xi_w$  были независимыми некоррелированными нормально распределенными со стандартным отклонением, равным 1. Поскольку это стохастическая система, обычный метод Рунге–Кутты 4-го порядка не применялся.

Из модели (2.12) было сгенерировано  $L = 28$  временных рядов длительностью 16 с при различных начальных условиях и реализациях шума для каждого ряда. Каждая серия состояла из 6 с высокоамплитудной активности, моделирующей пик-волновые разряды в середине, 5 с фоновой/преиктальной и 5 с

постиктальной/фоновой активности. Частота дискретизации была равна 512 Гц, как и в биологическом эксперименте. Профиль динамики  $k(t)$  в модели (см. рис. 2.6) был взят из результатов анализа связанности для крыс WAG/Rij [26]. Абсолютные значения  $k_0, k_s, k_d$  корректировались эмпирически на основе исследований модели [31; 79]. Примерные ряды построены на рис. 2.7, эпохи отмечены для обеспечения соответствия между экспериментальными данными и смоделированными.

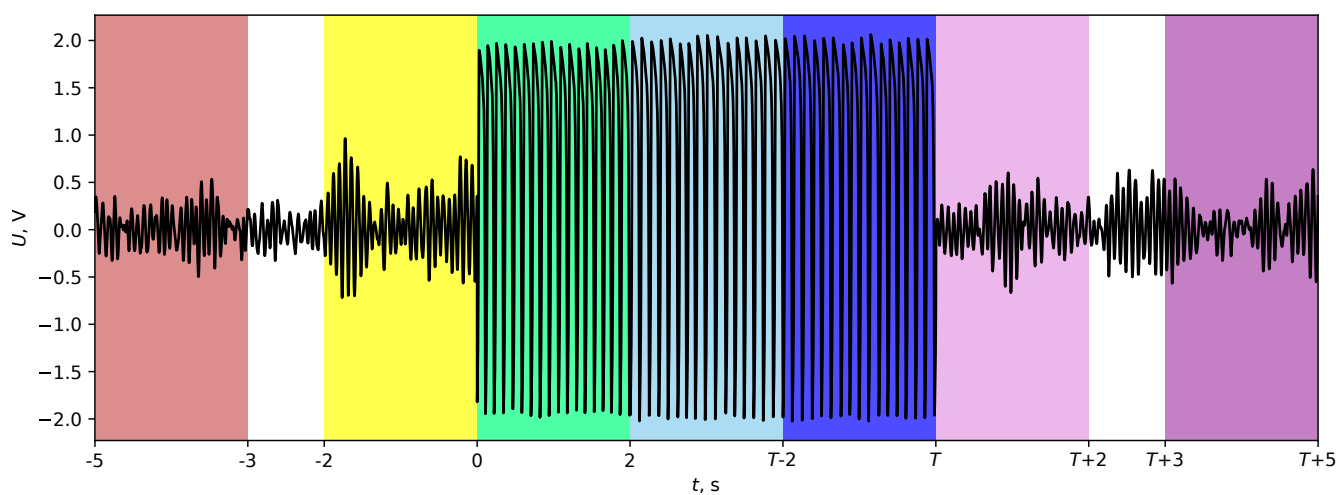


Рис. 2.7. Временной ряд переменной  $y$  модели (2.12). Цвета фона аналогичны используемым для экспериментальных данных: красный — фоновая активность, жёлтый — преиктальная активность, зелёный — начало разряда, светло-голубой — поддержание разряда, тёмно-синий — затухание, светло-фиолетовый — постиктальная активность, фиолетовый — восстановительная активность.

### 2.3.3. Подходы к тестированию связанности на значимость

Поскольку в мозге всегда присутствует некоторая связь между любыми структурами (прямая или опосредованная), вопрос «управляет ли область  $Y$  областью  $X$  в каком-то состоянии?» не имеет особого смысла. Вместо этого ставится другой вопрос: «как изменяется связь от области  $Y$  к области  $X$  во времени, включая переход между состояниями?». Поэтому во многих работах приводятся средние значения различных мер связанности: [32; 58], функция взаимной информации [24], метод причинности по Грейнджеру [21; 52; 80] оце-

нивались по сравнению с некоторым фоновым уровнем. В частности, при исследовании эпилепсии за фоновый уровень обычно принимается уровень нормальной активности (исходное значение) для одного и того же животного. Для проверки значимости результатов к двум распределениям оцениваемого показателя применяется t-тест Стьюдента для среднего, причём первое распределение получается для разных эпизодов или разных животных/пациентов для нормальной/фоновой активности, а второе распределение — для одинакового количества эпизодов или животных (иногда одних и тех же животных) для патологической активности. Если рассматривается несколько факторов, то t-тест может быть заменён на ANOVA.

Альтернативный подход заключается в проверке результатов анализа связанности на значимость. Действительно, даже если выбранная мера имеет различные распределения для двух различных состояний и если эти распределения значимо отличаются для этих двух состояний, это не означает, что полученные оценки имеют значение сами по себе. Для проверки результатов на значимость можно использовать некоторые аналитические тесты [8; 56]. Но они построены со слишком большими допущениями, которые не соответствуют реальным сигналам. Поэтому в большинстве случаев используются суррогатные ряды. Были предложены и исследованы различные типы суррогатов [9; 10; 81]. Среди многих других было показано, что суррогаты, построенные из исходных данных путём перестановки разрядов сходной активности, обеспечивают лучший баланс между чувствительностью и специфичностью [31; 82] для сигналов с хорошо выраженным основным временным масштабом.

На рис. 2.8 приведён пример анализа связанности с использованием обоих типов статистики. В частности, на рис. 2.8 *a* показаны значения  $TE$  с ошибками  $\pm 2\sigma_{TE}/\sqrt{L}$  (толстые красные вертикальные линии), рассчитанные по выборке из 28 значений, полученных для экспериментальных данных для семи рассматриваемых эпох (см. рис. 2.4) в предположении распределения, близкого к нормальному. Чёрный крест и чёрные звезды на средних значениях  $TE$  указывают

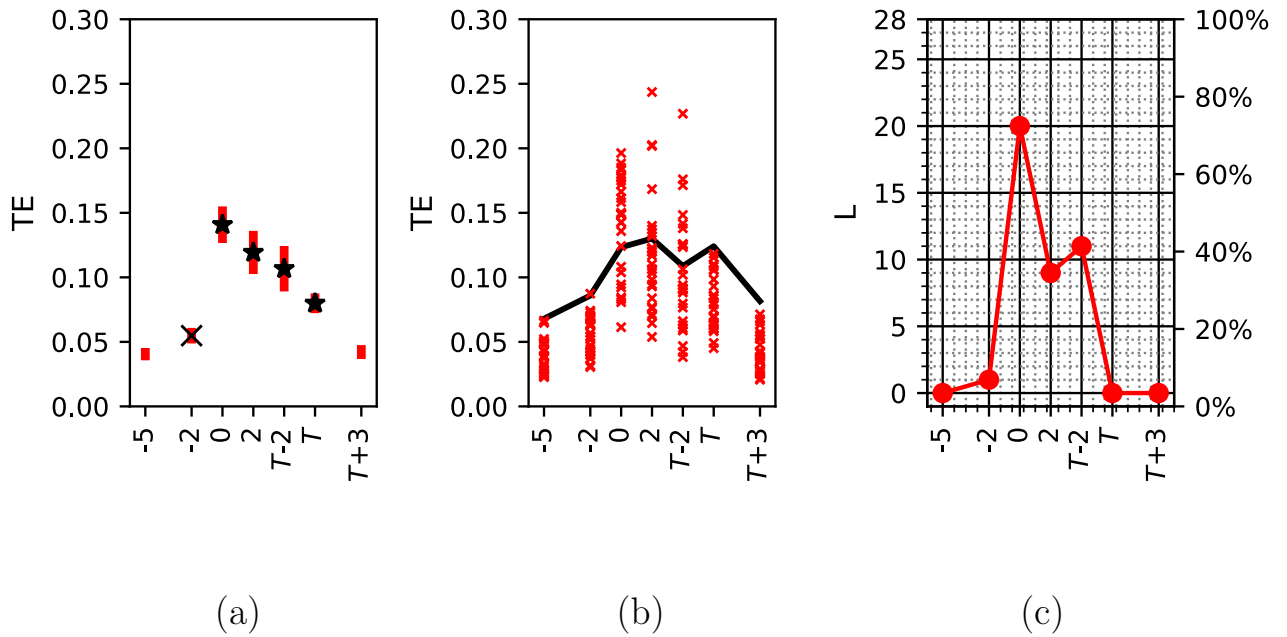


Рис. 2.8. Примеры различных подходов к статистической оценке оценок энтропии переноса, полученных для  $L = 28$  эпизодов экспериментальных локальных полевых потенциалов (тестирующих связность от теменной к лобной коре). Красные столбики на фрагменте (а) обозначают стандартные ошибки среднего  $\langle TE \rangle$ , рассчитанные в предположении нормального распределения как  $[\langle TE \rangle - 2\sigma_{TE}/\sqrt{L}; \langle TE \rangle + 2\sigma_{TE}/\sqrt{L}]$ , где  $\sigma_{TE}$  — стандартное отклонение. Чёрные крестики и звёздочки, поставленные в середине доверительного интервала, указывают на то, что среднее значение для текущей эпохи отличается от среднего значения для первой эпохи (базовой линии) при доверительном уровне 0,05 (крестики) и 0,001 (звёздочки), соответственно. Чёрная линия на фрагменте (b) обозначает суррогатный уровень, а маленькие красные крестики — реальные значения  $TE$  (на график нанесены все результаты  $L$ ). На фрагменте (c) показано количество значимых значений  $TE$ , превышающих суррогатный уровень (количество крестиков, расположенных выше чёрной линии на фрагменте (b)).

на значимость отличий от средних значений, рассчитанных для первой эпохи (базовая активность, момент времени  $-5$  с) на уровне  $p = 0.05$  и  $p = 0.001$  соответственно. На фрагменте рис. 2.8 b показаны все  $L = 28$  реальных значений  $TE$  для каждой рассматриваемой эпохи (красные крестики) и максимальные суррогатные значения  $TE_{\text{sur}}$ , полученные для этих эпох из всех возможных суррогатов ( $L(L - 1) = 756$  пар суррогатов) — чёрная линия. Видно, что значения суррогатных  $TE$  зависят от эпохи, т.е. для разных режимов они различны, а это значит, что разные спектральные и амплитудные свойства различных ти-

пов активности приводят к разным оценкам  $TE$  даже для несвязанных данных. Это можно рассматривать как эволюцию ошибки в оценках  $TE$ . Построение фрагмента рис. 2.8 *c* осуществлялось на основе фрагмента рис. 2.8 *b* путём нанесения на него количества красных крестиков, преодолевающих  $TE_{\text{sur}}$ , то есть количество исходов, значимых на максимально возможном уровне доверия  $p_{\text{single}} = 1/(L(L-1) + 1) = 1/757 \approx 0.0013$ . Один значимый результат на рис. 2.8 *c* не имеет большого значения из-за множественного тестирования, поэтому мы должны умножить  $p_{\text{single}}$  на  $L$ , учитывая, что  $p_1 \approx p_{\text{single}}L \approx 0.0370$ ; эта оценка несколько завышена, истинное значение даётся формулой (2.13), которая следует биномиальному распределению и даёт  $p_1 \approx 0.0363$ .

$$p_1 = p_{\text{single}} \sum_{i=0}^{L-1} (1 - p_{\text{single}})^i. \quad (2.13)$$

Формула (2.13) может быть обобщена на случай, когда спрашивается, какова вероятность того, что  $n$  обнаруженных значимых на уровне  $p$  исходов из  $L$  могут быть ложноположительными. Для ответа на этот вопрос можно использовать формулу (2.14).

$$p_n = p_{\text{single}}^n \prod_{j=1}^n \sum_{i=0}^{L-j} (1 - p_{\text{single}})^i. \quad (2.14)$$

В рассматриваемом случае для  $L = 28$  из этой формулы следует, что  $p_n < 10^{-4}$  для  $n \leq 3$ , т.е.  $n = 3$  достаточно, чтобы отличить связанные системы от несвязанных (или связанных слишком слабо, а потому не обнаруживаемых).

### 2.3.4. Результаты

В этом разделе были рассмотрены четыре типичных паттерна связанности, которые были взяты из предыдущих работ по анализу сигналов (были выбраны такие каналы, чтобы иметь возможность представить их все) и воспроизведены в численном эксперименте. В частности, двунаправленная связь, однонаправленная связь, опосредованная связь и отсутствие связи (изолированные узлы).

Все области мозга фактически связаны, поэтому под «связанностью» понимается, прежде всего, относительное увеличение силы связи.

## Двунаправленные связи

Хорошо известно, что лобные и теменные области коры (FC и PC) сильно связаны между собой во время пик-волновых разрядов [18; 57]. Было показано, что увеличение связанности является двунаправленным с помощью различных измерений, см. например [32; A3], и играет большую роль в клинических аспектах абсансных разрядов у крыс [26]. Для имитации этого паттерна связанности были рассмотрены осцилляторы  $X$  и  $Y$  из сети, изображённой на рис. 2.5. Результаты анализа связи были представлены на рис. 2.9: фрагментах  $a, b, e, f$  для экспериментальных данных и фрагментах  $c, d, g, h$  для осцилляторов.

Заметно и очень существенно, что во всех случаях здесь и далее  $TE$  не удалось выявить базовую связность на основе суррогатного анализа. Таким образом, сравнивая иктальную, преиктальную или постиктальную связность с фоновой активностью при таком подходе, она всегда сравнивается с нулём. Предполагается, что это фундаментальная особенность  $TE$  при применении к сериям рассматриваемой длины и сложности, поскольку другие меры, такие как нелинейная адаптированная причинность по Грейнджеру, смогли обнаружить связность в пассивном бодрствовании и различных состояниях сна, как показано в [60; 61]. Это означает, что  $TE$ , не являясь параметрической мерой, по сравнению с причинностью по Грейнджеру недостаточно чувствительна, но должна обладать лучшей специфичностью.

Для осцилляторов результаты обеих статистических процедур очень похожи (если сравнивать фрагменты  $c, d$  и  $g, h$  рис. 2.9): увеличение связанности обнаруживается только во время модельного пик-волнового разряда. В обоих подходах оно очень ярко выражено. Для экспериментальных данных результаты также схожи, но преиктальное увеличение связанности выявляется в обоих направлениях с помощью  $t$ -теста, см. рис. 2.9  $a, e$ , временная точка  $-2$  с. Так-



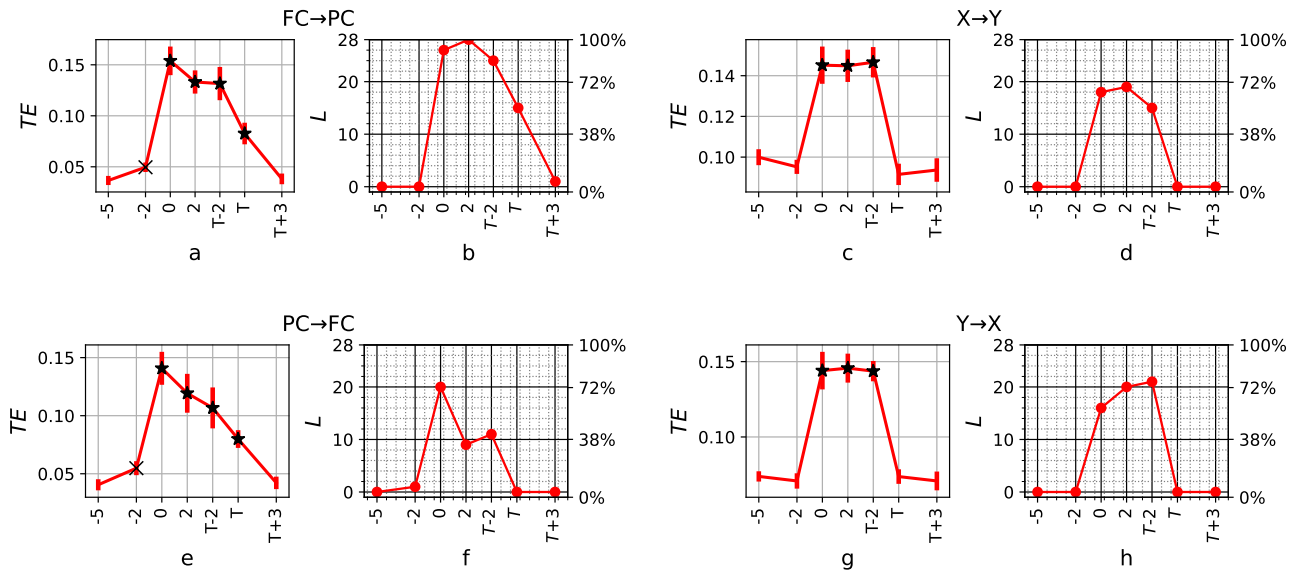


Рис. 2.9. Результаты анализа связанности для лобной и теменной коры (фрагменты *a*, *b*, *e*, *f*) и для двунаправленно связанных осцилляторов (фрагменты *c*, *d*, *g*, *h*). На фрагментах *a*, *c*, *e*, *g* нанесены средние абсолютные значения  $TE$  и ошибка оценки среднего (красные вертикальные полосы ошибок), причём чёрные крестики указывают на значимые различия с исходным значением на уровне  $p = 0.05$ , а чёрные звёздочки — на уровне  $p = 0.001$ . На фрагментах *b*, *d*, *f*, *h* для мозга (*b*, *f*) и для осцилляторов (*c*, *g*) откладывалось количество значимых исходов о связи  $L$  (из всех 28 случаев, левые оси) и процент (правые оси).

же связь не падает до исходного уровня сразу после разряда: этот результат одинаков при использовании обоих статистических подходов для  $FC \rightarrow PC$ , см. рис. 2.9 *a*, *b*, временная точка  $T$ . В обратном направлении два статистических подхода дают разные результаты:  $t$ -тест показывает, что в момент времени  $T$  связанность по-прежнему увеличивается (см. рис. 2.9 *e*), но подход, основанный на суррогатах, не обнаруживает никаких связей. Во всех остальных случаях для достижения фонового уровня требуется дополнительное время, что видно из всех слагаемых для экспериментальных данных, см. рис. 2.9 *a*, *b*, *e*, временная точка  $T + 3$ .

Заметно, что временные паттерны эволюции связанности, полученные для экспериментальных и модельных данных, в основном соответствуют друг другу. С одной стороны, это было желательно, поскольку мы строили осцилляторы на основе того, что было известно на данный момент о SWD и связанности между

$FC$  и  $PC$  у крыс. Но с другой стороны, все же удивительно, что столь простые модели могут воспроизводить паттерны связанности.

## Однонаправленные связи

Известно, что затылочная кора участвует в пик-волновых разрядах, но в большинстве исследований это участие считается пассивным [26; 32], т.е. теменная кора, являясь частью первичного эпилептического генератора (вместе с таламическими структурами), однонаправленно управляет затылочной корой, а пик-волновые разряды в лобной коре являются результатом вынужденной синхронизации. Для сравнения результатов анализа связанности модели с экспериментальными были рассмотрены осцилляторы  $Y$  и  $Z$ . Модели связанности были представлены на рис. 2.10. Для осцилляторов увеличение связи в направлении  $Y \rightarrow Z$  было хорошо обнаружено обоими статистическими подходами, а подход, основанный на суррогатах, также показал увеличение связи во время модельного припадка, см. рис. 2.10 *c, d*. Эти результаты подтверждают, что используемая осцилляторная модель является хорошим инструментом для тестирования показателей связанности в рассматриваемых условиях (длина сигнала, амплитуда, спектральные свойства).

Анализ экспериментальных данных не выявил значимого увеличения при использовании суррогатов (рис. 2.10 *b*) и указал на некоторое увеличение в конце приступа и в постиктальной стадии по результатам  $t$ -теста, см. рис. 2.10 *a*. Предположительно, отсутствие обнаружения связано с недостаточной чувствительностью  $TE$ , поскольку с помощью метода нелинейной причинности по Грейнджеру связь от лобной к затылочной коре была обнаружена [26] и в преиктальную эпоху. Однако это произошло только при использовании  $t$ -теста, поскольку суррогаты в этом анализе не применялись.

Обнаружена связь в противоположном, неправильном для осцилляторов направлении, см. рис. 2.10 *h*, временная точка 2 с. Поскольку обнаружение имело место только для  $n = 3$  случаев из  $L = 28$  рассмотренных, то этот

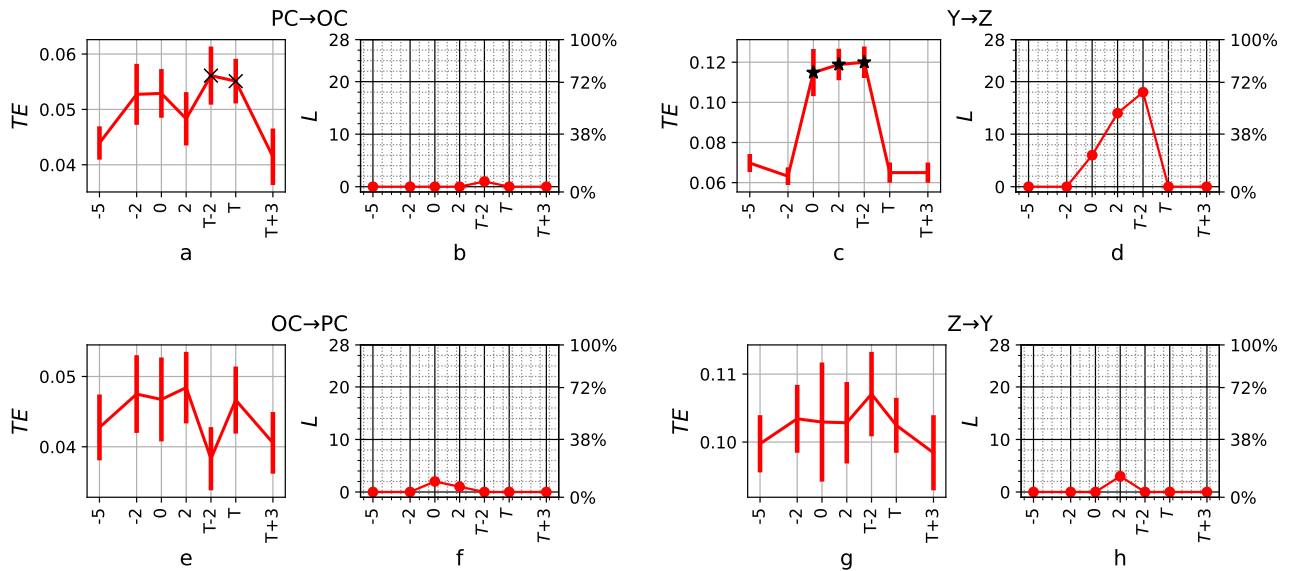


Рис. 2.10. Результаты анализа связанности для PC и OC (фрагменты *a*, *b*, *e*, *f*) и для однонаправленно связанных осцилляторов *Y* и *Z* (фрагменты *c*, *d*, *g*, *h*). На фрагментах *a*, *c*, *e*, *g* нанесены средние абсолютные значения *TE* и SEM (красные вертикальные полосы ошибок), причём чёрные крестики указывают на значимые различия с исходным значением на уровне  $p = 0.05$ , а чёрные звёздочки — на уровне  $p = 0.001$ . На фрагментах *b*, *d*, *f*, *h* для мозга крысы (*b*, *f*) и для осцилляторов (*c*, *g*) откладывалось количество значимых исходов о связи *L* (из всех 28 случаев, левые оси) и процент (правые оси).

факт можно объяснить несовершенством модели и погрешностью расчётного подхода, как показано в [5] для функции взаимной информации и в [83] для энтропии переноса. В экспериментальных данных и в осцилляторах с помощью t-теста обратная связь не обнаружена, см. рис. 2.10 *e-g*.

## Опосредованные связи

Многие области мозга связаны между собой не напрямую, а через другие структуры. В рассматриваемом случае затылочная и лобная кора связаны через теменную, и патологическая активность в затылочной коре может рассматриваться в некотором смысле как результат движения из лобной в теменную кору. Энтропия переноса не смогла выявить увеличение опосредованной связи как у осцилляторов ( $X \rightarrow Z$ ), так и у экспериментальных животных (FC→OC) в преиктальном и фоновом интервалах: оба статистических подхода показали, что

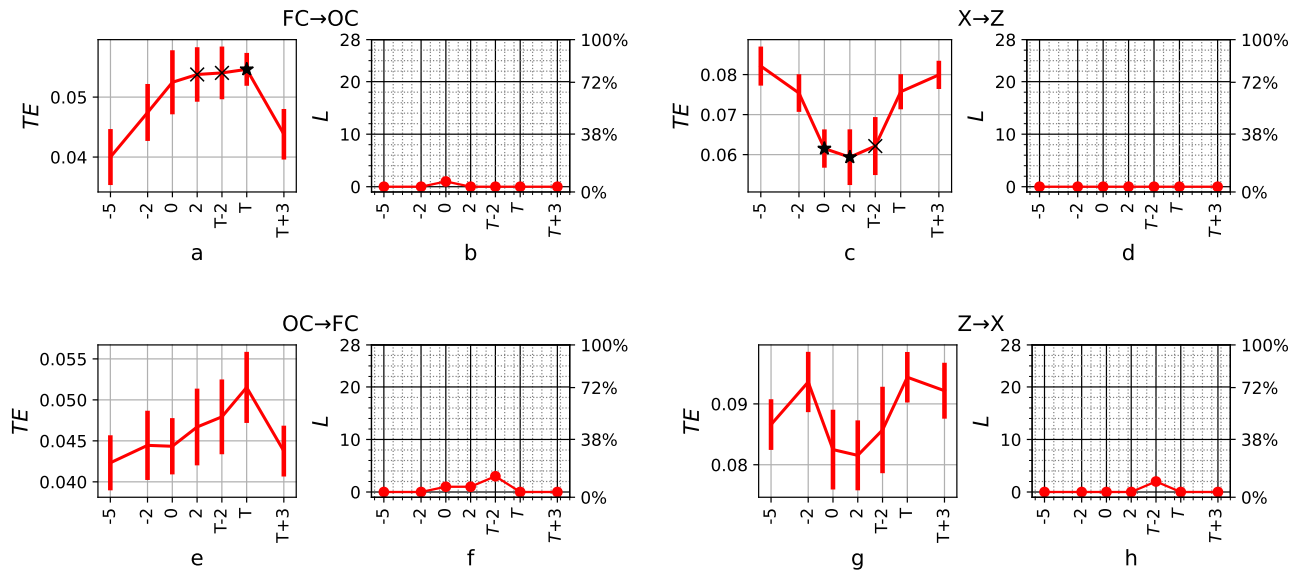


Рис. 2.11. Результаты анализа связанности для FC и OC (фрагменты *a*, *b*, *e*, *f*) и для односторонне опосредованных связанных осцилляторов *X* и *Z* (фрагменты *c*, *d*, *g*, *h*). На фрагментах *a*, *c*, *e*, *g* нанесены средние абсолютные значения  $TE$  и ошибка оценки среднего (красные вертикальные полосы ошибок), причём чёрные крестики указывают на значимые различия с исходным значением на уровне  $p = 0.05$ , а чёрные звёздочки — на уровне  $p = 0.001$ . На фрагментах *b*, *d*, *f*, *h* для мозга крысы (*b*, *f*) и для осцилляторов (*c*, *g*) откладывалось количество значимых исходов о связи  $L$  (из всех 28 случаев, левые оси) и процент (правые оси).

результаты не значимы. Исключение составило снижение связанности во время припадка, показанное в осцилляторах с помощью t-теста. В осцилляторах было обнаружено снижение, а не повышение в течение трёх эпох пик-волновых разрядах, см. рис. 2.11 *c*. Интересно, что временная динамика  $TE$  сходна в обоих направлениях: FC→OC аналогично OC→FC (см. рис. 2.11 *a, c* соответственно), а  $X \rightarrow Z$  аналогично  $Z \rightarrow X$  (см. рис. 2.11 *e, g* соответственно), хотя существенные изменения проявляются только в «правильном» направлении.

## Изолированные узлы

Гиппокамп традиционно считается непривлекательным к пик-волновым разрядам [18; 57], хотя и в некоторых оригинальных работах [78], и в обзорах [84] он объявляется полезной частью для управления припадками. Последний факт

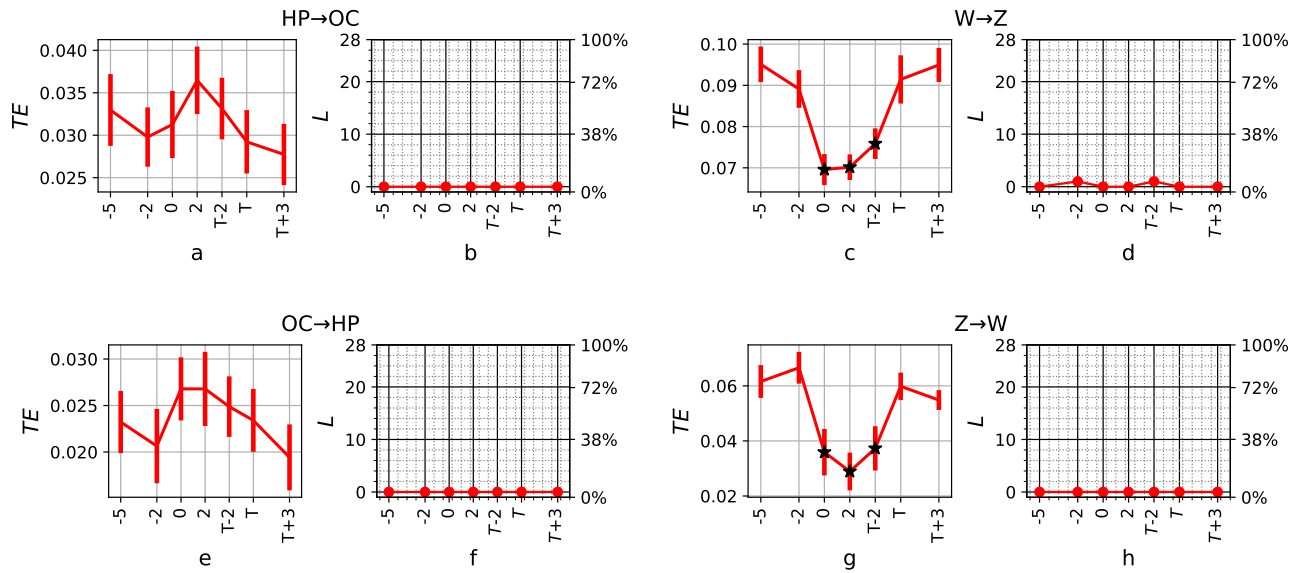


Рис. 2.12. Результаты анализа связанности для HP и OC (фрагменты *a*, *b*, *e*, *f*) и для односторонне опосредованных связанных осцилляторов *W* и *Z* (фрагменты *c*, *d*, *g*, *h*). На фрагментах *a*, *c*, *e*, *g* нанесены средние абсолютные значения  $TE$  и ошибка оценки среднего (красные вертикальные полосы ошибок), причём чёрные крестики указывают на значимые различия с исходным значением на уровне  $p = 0.05$ , а чёрные звёздочки — на уровне  $p = 0.001$ . На фрагментах *b*, *d*, *f*, *h* для мозга крысы (*b*, *f*) и для осцилляторов (*c*, *g*) откладывалось количество значимых исходов о связи  $L$  (из всех 28 случаев, левые оси) и процент (правые оси).

неудивителен, поскольку все области мозга в действительности в той или иной степени связаны между собой. Предыдущие исследования связанности также показали, что гиппокамп либо пассивно вовлечён [26], либо в основном не вовлечён [A3]. Следует отметить, что любые выводы по этому вопросу не могут быть абсолютно точными, поскольку все используемые алгоритмы имеют как неполную чувствительность [47], так и недостаточную специфичность [12], хотя современные меры направленной связанности значительно превосходят старые линейные подходы [11; 59]. Это исследование не смогло выявить какой-либо связи между OC и HP во всех рассматриваемых эпохах, см. рис. 2.12 *b*, *f*. Графики, полученные для осцилляторов рис. 2.12 *d*, *h*, полностью совпадают с результатами для экспериментальных данных по количеству значимых исходов. В то же время динамика абсолютных значений  $TE$  для моделей и экспериментальных

сигналов различна: для экспериментальных данных не наблюдается существенного изменения связанности, а для осцилляторов наблюдается значительное уменьшение связи во время судорог в обоих направлениях.

## 2.4. Выводы ко второй главе

Оценка связанности с помощью различных подходов, включая направленные (причинность по Грейнджеру, энтропия переноса, частная направленная когерентность) и ненаправленные (взаимная информация, корреляция, индекс фазовой синхронизации), стала очень популярным инструментом изучения мозга, например, см. обзорные работы [20; 85; 86]. Хотя во многих работах исследовались и анализировались достоинства и недостатки различных мер, проблема того, насколько значимы полученные значения и как различать значения, соответствующие разным состояниям или временным эпохам, остаётся далёкой от решения (значимо они отличаются или нет). На практике наиболее распространённым подходом является сравнение наборов оценок, полученных в разные эпохи или в разных состояниях (например, для сна и бодрствования, припадка и исходного поведения), с помощью  $t$ -теста или ANOVA. Если среднее значение, соответствующее какому-либо состоянию, оказывается существенно больше/меньше среднего значения, соответствующего другому состоянию, исследователь принимает решение о том, что связанность увеличилась/уменьшилась. Однако такой подход основан на представлении о том, что оценки, рассчитанные для разных условий, не зависят от индивидуальных свойств сигнала, включая дисперсию и спектр, основные временные масштабы и форму колебаний. И всегда можно построить специальный математический пример, опровергающий эту идею, см. например, [11; 12; 31]. Поскольку признание всех этих мер бесполезными не является положительным подходом, необходимы дополнительные инструменты для постобработки оценок связанности, компенсирующие влияние свойств сигнала. Хорошим решением представляется использование сурро-

готов, построенных путём перемешивания существующих рядов. Такой подход сохраняет свойства временного ряда, поэтому он предпочтительнее подходов, основанных на рандомизации фаз Фурье [9; 10].

Поскольку, однако, многие результаты были получены с помощью  $t$ -теста и ANOVA, важно сравнить результаты двух подходов как для моделей, так и для экспериментальных данных. В данной главе мы показали, что результаты, полученные этими подходами, в основном схожи, а некоторые незначительные различия могут быть скорректированы на основе дополнительных тестов, основанных на модели. Это очень важный результат, являющийся дополнительной проверкой предыдущих исследований по анализу связанности. Это было достигнуто для энтропии переноса. Сравнение различных подходов к тестированию на значимость при использовании нелинейной адаптированной причинности по Грейнджеру было проведено в [31; 82]

Увеличение связи между лобной и теменной корой во время припадка было обнаружено у всех животных, причём у одних крыс доминировала теменная, а у других — лобная кора. Динамика связи была различной у разных животных, максимум связи приходился либо на начало припадка, либо на эпоху поддержания. Мы понимаем, что для крыс-моделей WAG/Rij теменная кора является именно той областью, которая в первую очередь участвует в патологической активности, хотя для других животных это может быть не так однозначно. Например, в фундаментальной работе [32] было показано, что у некоторых животных первичной областью является лобная кора. Мы полагаем, что достигнутая разница в связанности выявляет истинную большую популяционную изменчивость, которая в большинстве работ по анализу связанности обычно затеняется усреднением [52; 58]. В одной из ранее опубликованных работ мы уже продемонстрировали большой разброс значений взаимной информации по популяции для крыс WAG/Rij [A1]. Однако, поскольку взаимная информация не является направленной мерой, в этом исследовании не удалось выяснить возможные различия в направлении связанности.

Рекомендации по использованию различных мер направленной связанности следующие. Для предварительного анализа больших объёмов данных (сотни припадков на пациента/животное и более при большой частоте дискретизации, не менее 2000 Гц) можно использовать энтропию переноса. Это непараметрический метод, не требующий кропотливого подбора параметров, поэтому он может быть реализован быстрее параметрических. При использовании большого количества данных усреднение должно выявить наиболее значимые взаимодействия. Для выявления более тонких эффектов желательно использовать нелинейный метод причинности по Грейнджеру с тщательно подобранными параметрами. Линейный метод причинности по Грейнджеру, к сожалению, трудно рекомендовать из-за его низкой специфичности.

При изучении осцилляторов мы обнаружили значительное уменьшение связи в некоторых парах каналов, где не было установлено фактического изменения связанности. Подобный эффект ранее отмечался для нелинейной причинности по Грейнджеру [31], но там он был не столь резким из-за адаптации метода к данным. Это говорит о том, что и  $TE$ , и причинность по Грейнджеру могут демонстрировать ложное уменьшение связанности из-за изменения свойств сигнала. Причиной такого поведения обоих методов является их фундаментальная схожесть, проистекающая из общих идей, на которых они основаны [59]. Это неудивительно, ведь для очень простых сигналов улучшение прогноза линейной причинности по Грейнджеру и энтропией переноса можно даже вычислить одно из другого [66].

Существующая опосредованная связь не была обнаружена в осцилляторах, как ранее она не была обнаружена и с помощью причинности по Грейнджеру [31]. Хотя теоретически она может быть обнаружена с помощью обоих подходов [12; 59], в условиях, близких к экспериментальным, включая уровень шума и длину записи, она оказалась не обнаруживаемой. Это важный вопрос, поскольку он означает, что для обнаружения направленной связи по экспериментальным данным часто достаточно парных подходов, а условные версии причинно-



сти по Грейнджеру [47; 87] и энтропии переноса [88; 89] не так важны, как это иногда декларируется. Исходя из полученных результатов, мы считаем, что для коротких временных рядов и для анализа в скользящем временном окне при обработке локальных полевых потенциалов следует предпочесть парные подходы, поскольку они позволяют использовать гораздо меньший объем данных с построением более компактных эмпирических моделей.

Результаты, представленные во второй главе, опубликованы в работах [A3; A4; A12—A17].

# Анализ направленного взаимодействия для крыс-моделей с использованием пентилентетразола

### 3.1. Введение

Фармакологические модели эпилепсии в последние десятилетия частично уступили своё место генетическим, но всё ещё сохраняют ряд преимуществ даже для тех форм эпилепсии, для которых генетические модели хорошо разработаны, например, для абсансной формы. Фармакологические модели хороши тем, что позволяют моделировать эпилептические разряды у исходно здоровых животных путём однократной интенсивной стимуляции. Наиболее популярными моделями этого типа являются животные, разряды которых вызваны введением низких доз пентилентетразола (ПТЗ), см. обзор [90]: крысы [91], мыши [92] и морские свинки [93]. При этом более высокие дозы того же вещества вызывают тонико-клонические судороги [94; 95]. Эти модели имеют большое значение в том числе потому, что различные дозы и протоколы введения пентилентетразола могут приводить как к эпилептическим приступам, так и к появлению волны распространяющейся депрессии (РД) [96–98].

Традиционно принято считать, что у крыс с индуцированными ПТЗ абсансами [97], как и у всех прочих животных-моделей абсансной эпилепсии [18], а также и у пациентов [99], разряды в коре правого и левого полушарий головного мозга одинаковы. Поэтому, чтобы охватить как можно больше структур мозга, в той или иной степени вовлечённых в пик-волновую активность, все электроды ставят в одно полушарие. Тем не менее, вопрос о том, являются ли такие разряды действительно всегда первично генерализованными в обоих полушариях,

систематически не исследовался. Известно, что при других формах эпилепсии, изначально фокальных, волна РД возникает только в одном полушарии [100], между тем ПТЗ в больших дозах также вызывает и тонико-клонические приступы, свойственные лимбической и аудиогенной вторично генерализованной эпилепсии, и волну РД. Поэтому потенциально можно ожидать, что асимметрия в распространении абсансов, вызванных системным введением ПТЗ, возможна.

Цель данной главы — по временным рядам локальных потенциалов мозга из двух полушарий коры проверить симметричность абсансов, вызванных системным введением ПТЗ.

## **3.2. Межполушарная симметрия и асимметрия пик-волновых разрядов**

### **3.2.1. Экспериментальные данные**

Эксперименты проводили на самцах крыс линии Wistar, возрастом 6–7 месяцев, полученных из питомника «Столбовая» (Московская область). Исследования проводились в соответствии с нормами Европейского Сообщества, разработанными для экспериментов на животных и одобренными этической комиссией по экспериментам над животными. Электрическая активность неокортекса регистрировалась с помощью электродов (стальных винтов), имплантированных в симметричные области фронтальной коры обоих полушарий по координатам: AP2; ML±2; DV1 [27]. В качестве референтного электрода использовали стальной винт, расположенный над мозжечком. Электроды вживлялись под наркозом (хлорал гидрат, 380 мг/кг) за две недели до начала экспериментов. Электрическую активность коры регистрировали с помощью 4-канального усилителя и АЦП (E14-440, L-Card, Россия) у бодрствующих свободно подвижных животных. Для индукции пик-волновых разрядов использовалось внутрибрюшинное введение конвульсанта пентилентетразола (ПТЗ) в дозе 40 мг/кг. По

окончании эксперимента проводили гистологический анализ для определения локализации регистрирующих электродов. В данной работе рассматривались записи 9 животных, длительность всех записей составляла не менее 1 часа, в среднем около 90 минут. Типичный разряд представлен на рис. 3.1. Из спек-

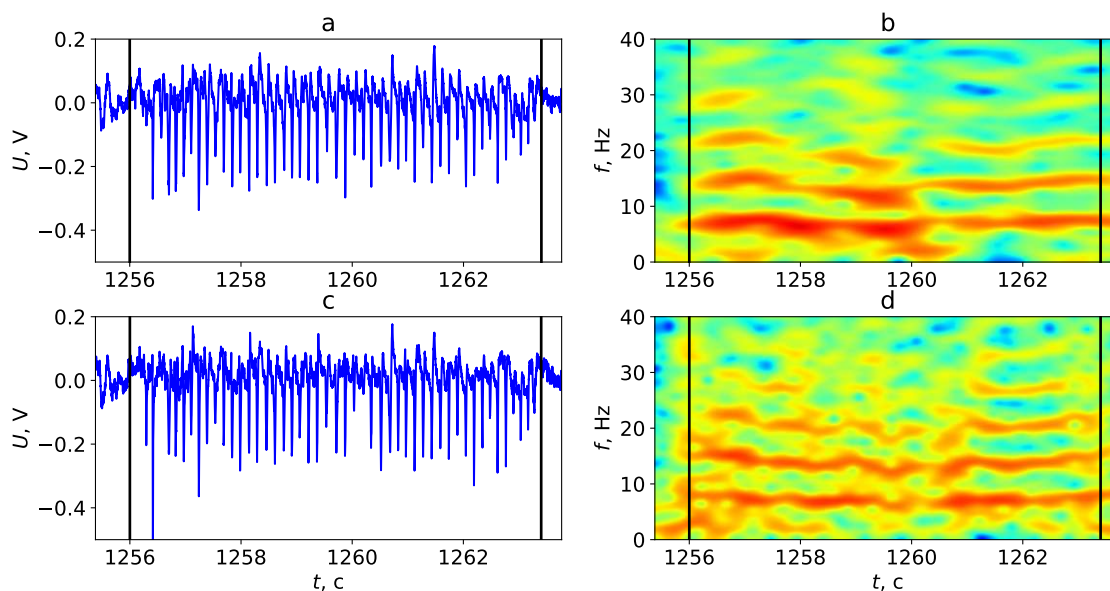


Рис. 3.1. Временные ряды (а, с) и спектрограммы (b, d) пик-волнового разряда крысы №8, записанные из лобной коры: сверху (а, b) в правом полушарии, снизу (с, d) — в левом. На всех графиках, чёрные вертикальные линии означают начало и конец разряда.

трограмм (см. рис. 3.1 (b, d)) видно, что колебания во время разряда очень нелинейные: можно надёжно различить пять гармоник основной частоты.

Непосредственно регистрируемые (необработанные) ряды не подходят для анализа из-за наличия трендов и помех. Поэтому, во-первых с помощью извлечения скользящего среднего, рассчитанного на временном интервале 2 с, удалялся медленный тренд, обусловленный особенностями процедуры измерения. Затем сигнал дополнительно фильтровался: режекторным фильтром в полосе 49–51 Гц удалялась сетевая 50 Гц наводка, фильтром высоких частот — все частотные компоненты на частотах более 99 Гц: эти компоненты не принимают существенного участия в пик-волновых разрядах. При этом в сигнале сохранялись высокоамплитудные артефакты (движения, компенсации, и т. д.), поскольку записи

были достаточно длинными и проводились у свободно подвижных животных.

### 3.2.2. Метод

Чтобы быстро и непредвзято проверить гипотезу о симметричном распространении патологической активности, необходимо выделить разряды из фоновой активности и определить длительность разрядов с помощью автоматического метода. В данной работе использован очень простой подход, частично основанный на ранее предложенных подходах [101; 102], но без использования спектральных свойств сигнала, так как у рассматриваемой фармакологической модели основная частота не так стабильна, как у крыс WAG/Rij, у которых основной временной масштаб сохраняется не только в течение всего разряда, но и возникает до него [A2]. Поскольку мы искали пик-волновые комплексы, предложенный подход основан на обнаружении пиков и состоит в следующем.

Пусть имеется временной ряд значений  $\{x_i\}$  — скалярная запись локальных потенциалов поля, где  $i$  — номер момента времени. Среднее  $m_i$  рассчитывается для значений в ряде, предшествующих  $x_{i+1}$  и расположенных после последнего обнаруженного разряда (либо с начала записи). Затем каждое  $(x_i + 1)$  сравнивается с  $(10|m_i|)$ , где константа 10 подобрана эмпирически и является параметром метода. Если  $|x_{i+1}| > 10|m_i|$ , считается, что  $x_i + 1$  является началом пик-волнового комплекса. Если два пика находятся рядом и их разделяет не более  $\tau$  значений, где  $\tau$  определяется на основании спектральных свойств сигнала: основной период пик-волновой активности для данной модели абсансов составляет 6 Гц, то все значения между ними считаются частью пик-волнового разряда. Блок-схема алгоритма поиска разряда изображена на (рис. 3.2).

Для проверки точности метода были рассчитаны специфичность и чувствительность. Стоит напомнить, что чувствительность означает способность метода обнаруживать разряды, которые действительно присутствовали, и рассчитывается как  $N_{\text{tf}}/N_{\text{real}}$ , где  $N_{\text{tf}}$  — количество реальных пиков-волновых комплексов, найденных алгоритмом, а  $N_{\text{real}}$  — полное количество истинных пиков-

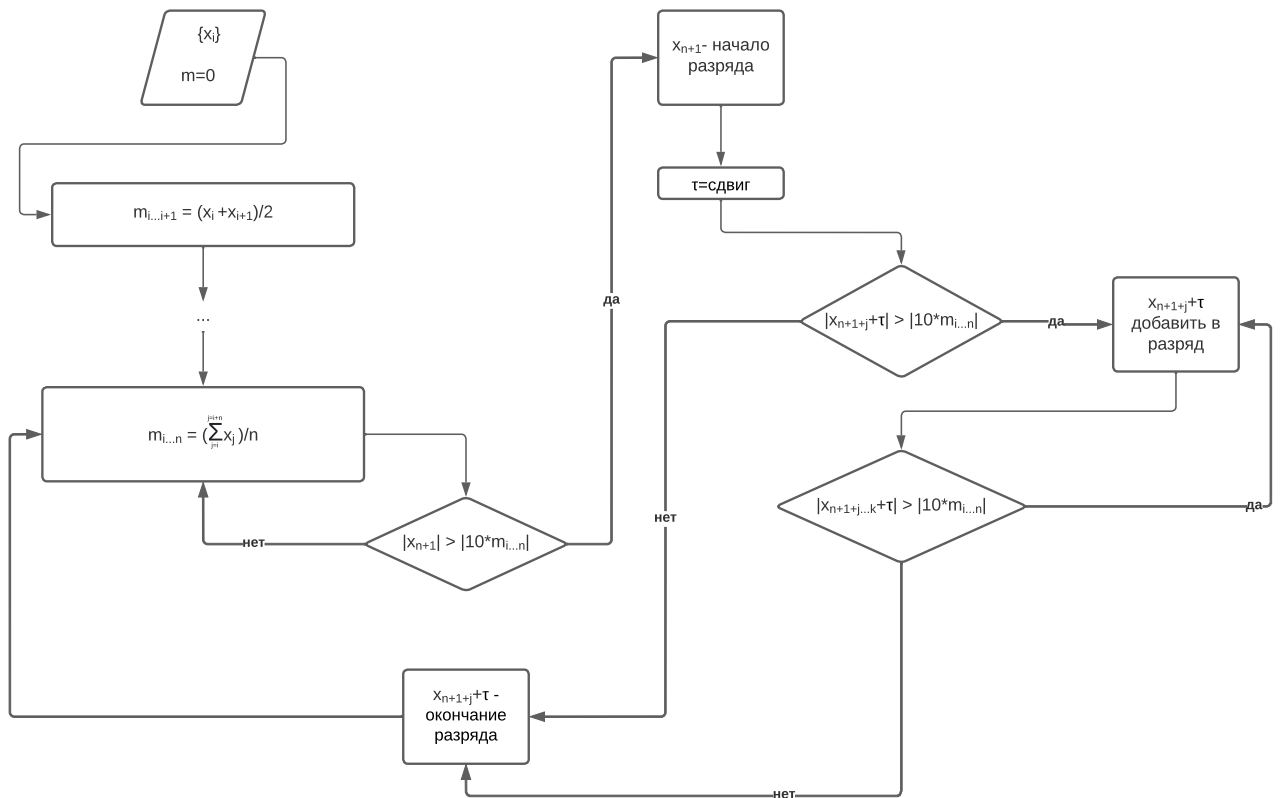


Рис. 3.2. Блок-схема разработанного алгоритма для определения пик-волнового разряда

волновых комплексов по разметке энцефалографиста. Специфичность — это способность метода избегать ложноположительных результатов. Хорошая специфичность означает относительно небольшое количество ложно выявленных разрядов. Специфичность рассчитывается как  $1 - N_{ff}/N_{real}$ , где  $N_{ff}$  — число ложноположительных обнаружений. Результаты оценки специфичности приведены в таблице 3.1 и чувствительности в таблице 3.2.

Видно, что результаты отличаются для разных животных. В основном, при лучшей чувствительности получается худшая специфичность и наоборот, что очень естественно и типично [102]. Однако среднего значения чувствительности и специфичности вполне достаточно, чтобы использовать метод для автоматического определения, если нужно получить общее впечатление и сравнить результаты по левому и правому полушариям.

Таблица 3.1. Таблица специфичности. По горизонтали отложен номер крысы, последний столбец – среднее значение; вертикальные ряды обозначают для какого полушария коры была посчитана специфичность. Таблица показывает количественные значения специфичности в процентах.

№ животного	1	2	3	4	5	6	7	8	9	среднее
Левая кора	84,99	95,45	92,31	84,47	84,44	98,28	88,75	71,64	86,57	87,43
Правая кора	85,06	100	93,33	82,83	74,49	92,31	87,82	71,01	84,50	85,71

Таблица 3.2. Таблица чувствительности. По горизонтали отложен номер крысы, последний столбец – среднее значение; вертикальные ряды обозначают для какого полушария коры была посчитана чувствительность. Таблица показывает количественные значения чувствительности в процентах.

№ животного	1	2	3	4	5	6	7	8	9	среднее
Левая кора	91,6	43,1	97,8	98	92	64,4	95	96	99	86,32
Правая кора	87,8	40	95,8	98	90	9,06	93	98	89	77,85

### 3.2.3. Результаты

Далее для анализа использовалась длительность разрядов, полученная с помощью предложенного алгоритма автоматического детектирования. По результатам обнаружения были построены гистограммы длительности разрядов для каждого животного отдельно. Для примера, гистограммы для животных №8 и №9 показаны на рис. 3.3.

Результаты анализа оказались неоднозначными. Для крыс №№2, 4, 6 и 8 распределения длительности разрядов были очень похожи в обоих полушариях. Для остальных пяти крыс распределения в разных полушариях заметно отличались. Чтобы понять детали, дополнительно подробнее были проанализированы по 30 разрядов у крыс №8 и №9, то есть у одного животного, у которого

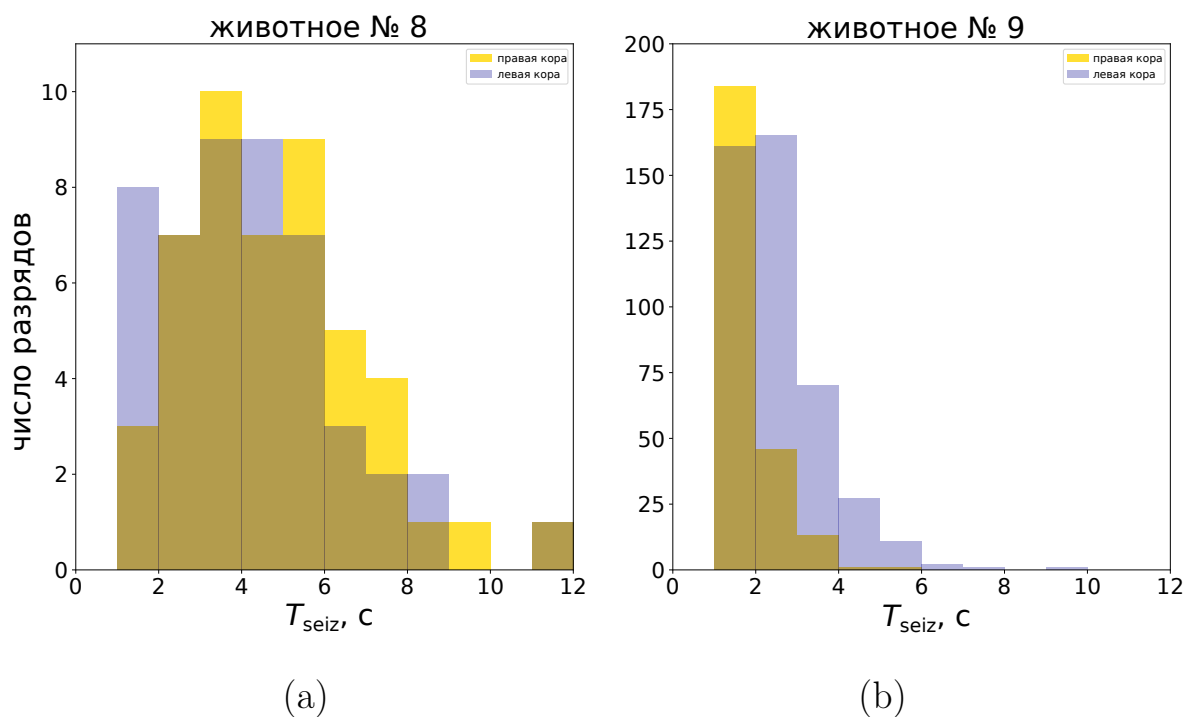


Рис. 3.3. Гистограммы распределения длительности разрядов для крыс №8 и №9. Жёлтый цвет — оценка распределения для разрядов в правом полушарии, серый — в левом.

заметных отличий в длине разрядов нет и одного, у которого длины разрядов в разных полушариях существенно различается. Есть три типичные ситуации. Во-первых, в некоторых случаях разряды обнаруживаются одинаково в обоих каналах, как видно из (рис. 3.4). Для крысы №8 все рассмотренные разряды относятся к этому типу.

Второй случай, когда в одном канале разряды выражены гораздо меньше, чем в другом (в том числе по амплитуде, а также по форме и по наличию высших гармоник в спектре), поэтому они либо не обнаруживаются из-за недостаточно резких пиков, либо обнаруживаются с уменьшенной длиной, см. (рис. 3.5) в качестве типичного примера.

В некоторых случаях, как это показано на (рис. 3.6), разряд явно существует только в одном полушарии, в то время как в другом нет специфической активности, отличной от фона, поэтому нельзя сказать, что алгоритм обнаружения недостаточно чувствителен или что разряд асимметричен и лучше выражен в одном полушарии. Поскольку все три рассмотренных на (рис. 3.4, 3.5, 3.6) слу-



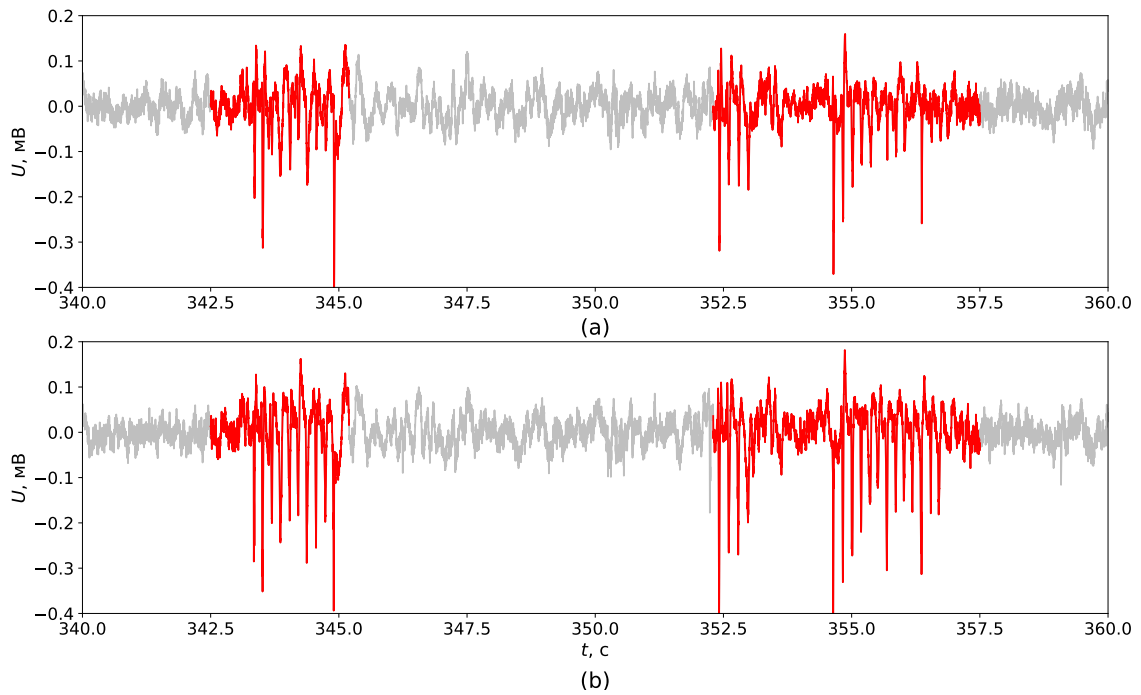


Рис. 3.4. Временные ряды локальных потенциалов мозга крысы №9: (а) — из правой коры, (b) — из левой коры. Красным цветом выделены участки, определённые алгоритмом как разряд. Графики построены для симметрично детектированных разрядов.

чая происходят у одного и того же животного в течение одного часа записи в произвольном порядке, гипотезы о том, что эти различия обусловлены положением электродов или какими-то эффектами во время записи, должны быть отвергнуты.

Для количественного описания различий в продолжительности разрядов использовались два хорошо известных статистических теста: тест Колмогорова–Смирнова и тест Манна–Уитни. Программная реализация обоих тестов была взята из популярного пакета `scipy` [103]. Оба подхода проверяют гипотезу о том, что две выборки (в этом случае это выборки длительности приступов в правом и левом полушариях) взяты из одного и того же распределения. Оба метода выдают  $p$ -значение — вероятность ошибиться, опровергая гипотезу о том, что распределения одинаковы. Как правило, при малых значениях  $p$  делается вывод о значимых различиях, в то время как при относительно больших  $p$ , например,  $p > 0.05$ , исходная гипотеза принимается и выборки считаются принадлежащими одному и тому же распределению.

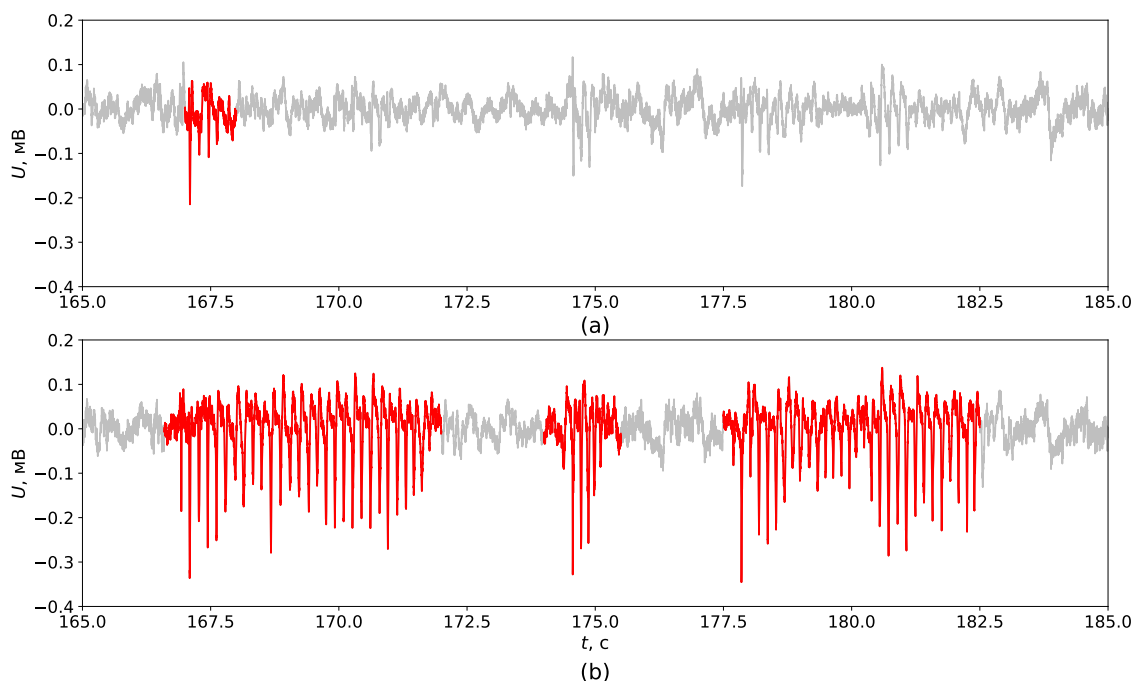


Рис. 3.5. Временные ряды локальных потенциалов мозга крысы №9: (а) — из правой коры, (б) — из левой коры. Красным цветом выделены участки, определённые алгоритмом как разряд. Графики построены для несимметрично детектированных разрядов — в правой коре часть разрядов не обнаружена из-за малой амплитуды или длительности, другие разряды короче, чем в левой.

Для более удобного анализа данных  $p$ -значения двух тестов были сведены в таблицу 3.3. Для различных очень малых  $p < 10^{-5}$  в таблицу записывалось значение  $10^{-5}$ , поскольку различия между меньшими значениями на наших размерах выборки не имеют статистического смысла. Оба теста показали очень похожие результаты, чётко различая две группы животных. Четыре крысы: №2, 4, 6 и 8 имели симметричные разряды, и для них  $p$ -значения большие —  $p > 0.2$ . Для пяти других животных №№1, 3, 5, 7, 9  $p < 10^{-5}$ , то есть распределения достоверно различные (даже если допустить поправку на множественное тестирование, сделав оценку сверху умножением полученных значений на число животных, всё равно оба метода дадут  $p < 10^{-4}$ ). Как видно из (рис. 3.4), это не означает, что все разряды у этих животных разные, но некоторые или многие из них либо разной длины (например, см. (рис. 3.5)), либо расположены только в одном полушарии, например, см. (рис. 3.6)

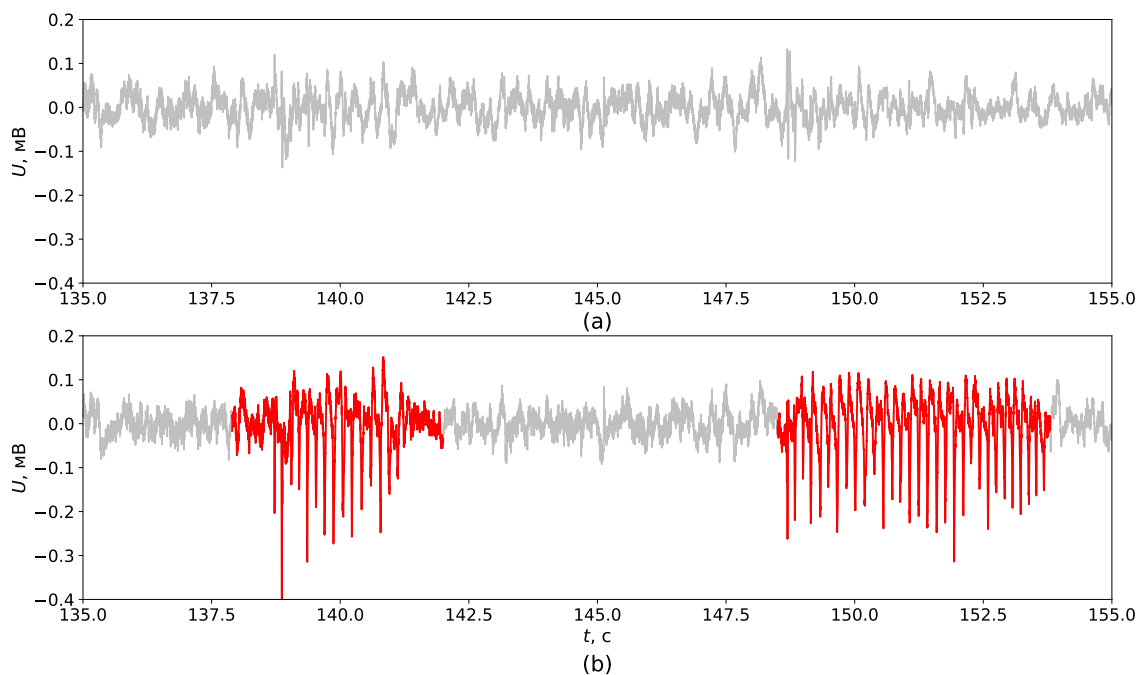


Рис. 3.6. Временные ряды локальных потенциалов мозга крысы №9: (а) — из правой коры, (b) — из левой коры. Красным цветом выделены участки, определённые алгоритмом как разряд. Графики построены для разрядов, выявленных только в левой коре — в правой коре разряд отсутствует вовсе.

Таблица 3.3. Таблица результатов тестирования распределений длин разрядов в левом и правом полушариях на сходство. Приведены значения  $p$ -value — вероятности ошибки, опровергая гипотезу о том, что распределения совпадают. Первый ряд значений для теста Колмогорова-Смирнова, второй ряд значений для теста Манна-Уитни.

Тесты	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№ 9
Колмогорова-Смирнова	$10^{-5}$	0.66	$10^{-5}$	0.96	$10^{-5}$	0.21	$10^{-5}$	0.69	$10^{-5}$
Манна-Уитни	$10^{-5}$	0.48	$10^{-5}$	0.59	$10^{-5}$	0.31	$10^{-5}$	0.29	$10^{-5}$

### 3.2.4. Обсуждение

В данном разделе анализировалась длительность пик-волновых разрядов у крыс с вызванными системным введением ПТЗ абсансами, анализ производился по-отдельности в правом и левом полушариях с целью выявить, в какой степени пик-волновые разряды симметричны. Для непредвзятого определения

длины пик-волновых разрядов был предложен и реализован простой алгоритм обнаружения пик-волновых комплексов, для которого были определены специфичность и чувствительность, оказавшиеся достаточно высокими для решения поставленной задачи.

Было показано, что распределение длительности пик-волновых разрядов в разных полушариях отличается у пяти из девяти проанализированных животных и одинаково у остальных четырёх. У животных с разным распределением наблюдаются как симметричные билатеральные разряды, так и асимметричные (в одном полушарии короче, чем в другом) разряды и разряды, локализованные только в одном полушарии. Поскольку все животные принадлежат к одной и той же линии Wistar, сходны по весу, одного пола и возраста, оперировались одинаково, это означает, что существует индивидуальная предрасположенность к генерации двусторонних или односторонних разрядов. При этом сосуществование как симметричных, так и односторонних разрядов у одних и тех же животных может указывать на наличие как минимум двух различных механизмов запуска эпилептиформной активности абсансного типа, в то время как у четырёх животных с симметричными разрядами один из этих механизмов не реализуется.

Выявленные особенности динамики эпилептических разрядов характеризуют именно рассмотренную фармакологическую модель эпилепсии и по результатам данного исследования нельзя сказать, имеют ли место такие же индивидуальные свойства для других генетических моделей пик-волновых разрядов, таких как крысы WAG/Rij и GAERS. Но если это так, то это может объяснить, почему эволюция связанности во время абсансных приступов сильно различается в популяции, как это было показано в [A1; A3] с использованием различных мер связанности. Кроме того, при рассмотрении крыс-моделей распространяющейся депрессии, инициированной инъекцией ПТЗ, односторонний или двусторонний тип волны депрессии может основываться на одном и том же механизме индивидуальной предрасположенности, что и при возникнове-

нии симметричных или асимметричных пик-волновых разрядов. Эти вопросы, несомненно, требуют дальнейшего изучения.

### 3.3. Применение методов обнаружения связанности для фармакологических крыс-моделей

#### 3.3.1. Экспериментальные данные

В этом разделе рассматривались записи шести животных, продолжительность всех записей составляла не менее 1 ч, в среднем 90 мин. Эти шесть животных были выбраны из девяти, о которых сообщалось ранее [A5], поскольку у них наблюдались как симметричные, так и асимметричные разряды (таб. 3.4). Для сопоставления с предыдущим исследованием были сохранены номера животных, поэтому животные №2, 4 и 6 отсутствуют. Для определения разрядов использовался автоматизированный подход, предложенный в работе [A5].

Таблица 3.4. Количество разрядов, в том числе отдельно симметричных и асимметричных.

Номер крысы	1	3	5	7	8	9
Симметричные	4	5	27	27	27	27
Асимметричные	4	5	23	27	8	13
Суммарно	8	10	50	54	35	40

Ранее [A5] было установлено, что разряды могут проявляться асимметрично в правом и левом полушариях, как показано на рис. 3.7. Поэтому целью данного раздела является сравнение таких разрядов с помощью различных математических методов.

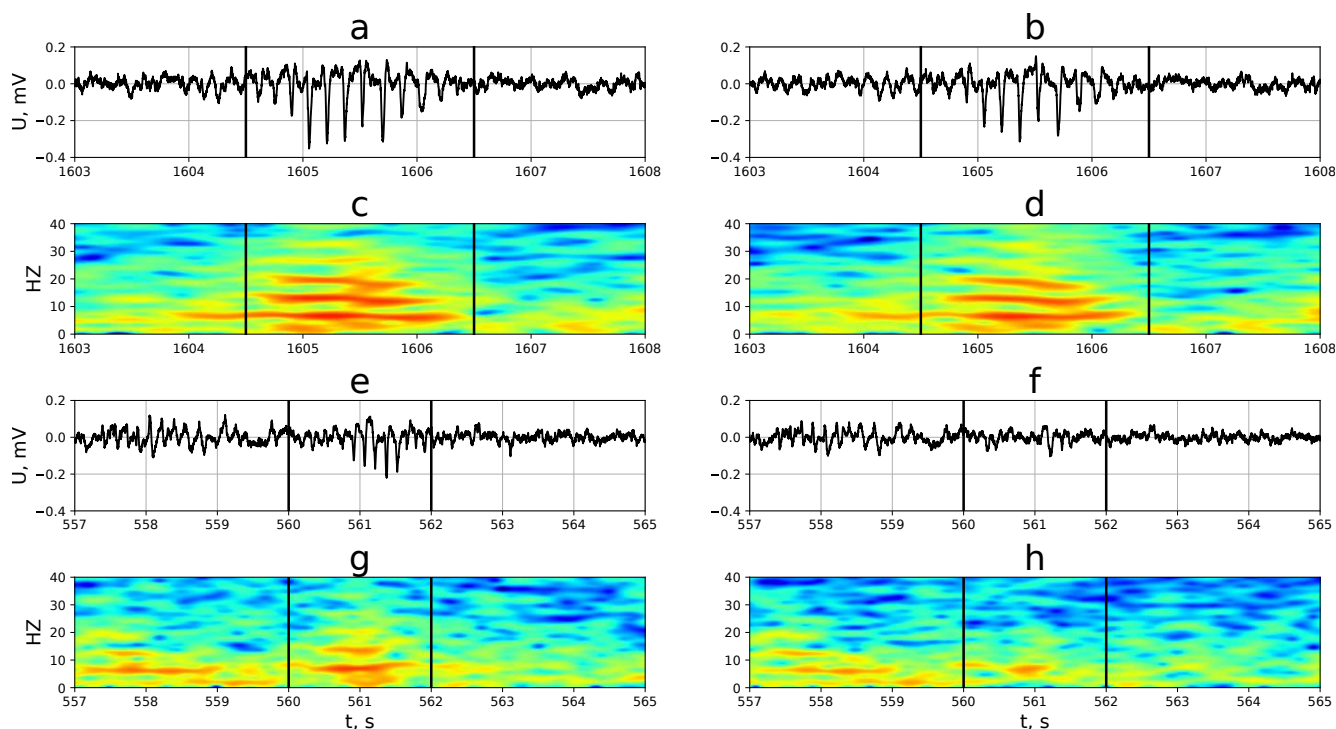


Рис. 3.7. Пример симметричного и асимметричного разряда у крыс-моделей эпилепсии. На фрагментах (a,b) представлены временные ряды локальных полевых потенциалов для симметричных разрядов из левого (a) и правого (b) полушарий мозга, записанные из лобной коры, на фрагментах (c,d) — спектрограммы этих разрядов. На фрагментах (e,f) представлены временные ряды локальных полевых потенциалов для асимметричных разрядов из левого (e) и правого (f) полушарий мозга, зарегистрированных из лобной коры, на фрагментах (g,h) — спектрограммы этих разрядов.

### 3.3.2. Методы

Для исследования симметричных и асимметричных разрядов были использованы следующие методы:

1. коэффициент фазовой синхронизации [7],
2. функция взаимной информации [5],
3. нелинейный адаптированный метод причинности по Грейнджеру [7; 37; 47],
4. метод энтропии переноса [6], однако он не показал никаких значимых результатов, поэтому более подробно рассматривать его в этом разделе нет

смысла.

## Коэффициент фазовой синхронизации

Коэффициент фазовой синхронизации  $PS_{x,y}$  — очень популярная мера сходства сигналов, она была предложена в [3]. Сначала необходимо установить фазу сигнала  $\varphi_x$  и  $\varphi_y$  для обоих наблюдаемых сигналов (временных рядов)  $\{x_i\}_{i=1}^N$  и  $\{y_i\}_{i=1}^N$ . Для этого обычно применяется преобразование Гильберта-Хуанга [104] к обоим сигналам по отдельности, возможны и другие подходы. Затем рассчитывается индекс следующим образом:

$$PS_{x,y} = \left| \left\langle \exp(j(\varphi_x(t_i) - \varphi_y(t_i))) \right\rangle_{i=1, \dots, N} \right|, \quad (3.1)$$

где  $j$  обозначает мнимую единицу.

Если фазы  $\varphi_x$  и  $\varphi_y$  ведут себя абсолютно независимо (фазовая синхронность отсутствует вообще), то разность  $\varphi_x(t_i) - \varphi_y(t_i)$  равномерно распределена по полуинтервалу  $[0; 2\pi)$ , а  $PS_{x,y} \rightarrow 0$  для  $N \rightarrow \infty$ . Если разность  $\varphi_x(t_i) - \varphi_y(t_i) = \text{const}$  для всех  $i$ , то  $PS_{x,y} = 1$  (полная синхронность). Если существует некоторое неравномерное распределение  $\varphi_x(t_i) - \varphi_y(t_i)$  с некоторым максимумом, значением  $0 < PS_{x,y} < 1$ , достигающим некоторого ненулевого значения (частичная синхронность).

Следует отметить, что  $PS_{x,y}$  фактически выявляет фазовую синхронность сигнала, несмотря на ее причину. Возможны как двунаправленная и однонаправленная связь, приводящая к синхронизации, так и внешнее воздействие, синхронизирующее системы  $X$  и  $Y$ . Также не существует надёжного способа определения направления связи по этой мере, как было показано в [11].

## Функция взаимной информации

Функция взаимной информации  $MI_{x,y}$  между двумя выборками (в данном случае — временными рядами)  $\{x_i\}_{i=1}^N$  и  $\{y_i\}_{i=1}^N$  характеризует степень сходства рядов. Фактически это наилучший способ оценки нелинейного сходства двух

временных рядов, если частотное разрешение не требуется или не может быть получено из-за недостатка данных.

Надо напомнить, что формула расчёта (3.2) выглядит следующим образом:

$$MI_{XY} = \psi(N) + \psi(K) - \langle \psi(n_x(i) + 1) + \psi(n_y(i) + 1) \rangle_{i=1, \dots, N}, \quad (3.2)$$

где  $N$  — длина ряда,  $K$  — номер соседа (простейший выбор —  $K = 1$ ),  $n_x(i)$  и  $n_y(i)$  — номера «частичных» соседей  $i$ -ой точки только для направления  $X$  или  $Y$ ,  $\psi(n)$  — дигамма-функция.

### Нелинейная адаптированная причинность по Грейнджеру

В качестве основного инструмента для оценки направленной связанности был использован адаптированный нелинейный метод причинности по Грейнджеру. Этот метод был предложен специально для исследования абсансных разрядов в [21]. Метод основан на построении эмпирических прогностических моделей в скользящем временном окне, заимствуя идеи из [22], но используя нелинейные модели вида (2.1) со специально подобранными параметрами.

В данном разделе для поиска оптимального соотношения чувствительности и специфичности было протестировано несколько наборов параметров, удовлетворяющих критериям из [37; 38; 65]. В результате эмпирически была выбрана длина предсказания  $\tau = T/8$ , где  $T$  — характерный период колебаний, величина, обратно пропорциональная основной частоте колебаний (т.е. для абсансов, для которых основная частота равна 8 Гц,  $T = 1/8$  с). Остальные параметры подбирались автоматически в соответствии с критерием Шварца [36]: размерность индивидуальной модели  $D_s = 4$ , порядок полинома  $P = 2$ , лаг модели  $l_x = T/6$ . Расчёт проводился в скользящем окне длиной 2 секунды (1024 дискретных значения, 16 характерных периодов) со сдвигом 0.1 с.

Можно провести дополнительные расчёты оптимальной размерности модели и порядка полинома, а также учесть основную частоту, отличную от частоты



абсансов, чтобы применить адаптированный метод причинности по Грейнджеру к другим типам приступов.

Нужно напомнить, что в качестве математической характеристики причинности по Грейнджеру используется коэффициент улучшения прогноза ( $PI \in [0; 1]$ ). Улучшение прогноза  $PI = 0$  соответствует отсутствию связи в данном направлении,  $PI \rightarrow 1$  соответствует случаю, когда учёт связи в данном направлении делает ошибку прогноза многократно меньше (стремится к нулю). Теоретически ситуации  $PI = 0$  и  $PI = 1$  достижимы, но в этом случае структура модели должна очень хорошо описывать объект, как это показано в [37]. В противном случае, при наличии или отсутствии связи, будет получено значение  $0 < PI < 1$ , как это и происходит на практике. Это может быть связано с конечным временным разрешением [59], неправильным выбором параметров метода, конечной длиной ряда, шумами и другими факторами. Следует учитывать, что абсолютное значение  $PI$  несёт мало информации о степени связанности подсистем. Однако увеличение или уменьшение  $PI$  при использовании одной и той же модели на протяжении всей серии исследований имеет смысл. Таким образом, можно проследить изменение силы связи, если анализ проводится в скользящем окне.

### **Статистическая оценка оценок связанности**

Для количественного описания различий в продолжительности разрядов тут использовались два хорошо известных статистических теста: тест Колмогорова-Смирнова (далее КС-тест) и тест Манна-Уитни (далее МУ-тест). Оба подхода проверяют гипотезу о том, что две выборки взяты из одного и того же распределения. Оба метода дают значение  $p$  — вероятность ошибиться, опровергая гипотезу об одинаковости распределений. Как правило, при малых значениях  $p$  делается вывод о значимости различий, а при относительно больших значениях  $p$ , например,  $p > 0.05$ , принимается первоначальная гипотеза и считается, что выборки принадлежат одному и тому же распределению. Все расчёты

проводились с использованием фреймворка `scipy.stats` [103].

### 3.3.3. Результаты

Таблица 3.5. Проверка на равенство распределений функции взаимной информации  $\langle MI \rangle$ , полученных для симметричных разрядов  $\langle MI_s \rangle$ , асимметричных разрядов  $\langle MI_a \rangle$  и фона  $\langle MI_b \rangle$ . КС-тест<sub>d</sub> означает тест Колмогорова-Смирнова для разрядов, КС-тест<sub>b</sub> означает тест Колмогорова-Смирнова для фоновой активности, МУ-тест<sub>d</sub> означает тест Манна-Уитни для разрядов, МУ-тест<sub>b</sub> означает тест Манна-Уитни для фоновой активности.

Номер крысы	1	3	5	7	8	9
$\langle MI_s \rangle$	1.047	1.318	1.135	1.080	1.109	0.752
$\langle MI_a \rangle$	1.286	1.217	1.271	1.123	1.217	0.889
КС-тест <sub>d</sub>	0.7	0.8	0.1	0.3	0.2	0.2
МУ-тест <sub>d</sub>	0.3	0.5	0.1	0.1	0.2	0.1
$\langle MI_b \rangle$	1.425	0.782	0.714	0.687	0.883	0.814
КС-тест <sub>b</sub>	0.2	$10^{-5}$	$10^{-9}$	$10^{-9}$	$10^{-5}$	0.01
МУ-тест <sub>b</sub>	0.1	$10^{-5}$	$10^{-12}$	$10^{-11}$	$10^{-5}$	0.008

Прежде всего, была применена функция взаимной информации к обоим типам разрядов и фоновой активности для изучения сходства сигналов между гомотопическими областями коры двух полушарий. Средние значения  $\langle MI \rangle$ , усреднённые по всем эпизодам для каждой крысы отдельно, представлены в таблице 3.5 (первая и вторая строки — для симметричных и асимметричных разрядов, соответственно, пятая — для фоновой активности) и на рис. 3.8 а. Видно, что значения, полученные для симметричных и асимметричных разрядов, могут быть разными, но все они лежат в одном диапазоне. Статистический тест: тест Колмогорова-Смирнова (третья строка таблицы 3.5) и тест Манна-Уитни (четвёртая строка таблицы 3.5) показывают, что полученные значения  $MI$  нельзя рассматривать как принадлежащие разным распределениям, причём  $p$ -значение для всех животных в обоих тестах составляет  $> 0.1$ . Это

означает, что с помощью взаимной информации мы не можем обнаружить разницы в сходстве рассматриваемых сигналов из двух полушарий, хотя форма и амплитуда сигналов существенно различаются.

В то же время разница между фоновой активностью и приступами статистически хорошо различима, см. таблицу 3.5, строки 6 и 7; уровень значимости составил  $p \leq 0.01$  по обоим тестам (для крыс №3,5,7,8 — на уровне  $p < 10^{-5}$ ). Исключение составляет животное № 1, для которого получены чрезвычайно высокие значения  $MI$  для фонового уровня, что может быть связано с аномальной исходной активностью у этого животного, сильно отличающейся от пассивного бодрствования. Для крысы №9 значения  $MI$ , рассчитанные для пик-волновых разрядов, были значительно меньше, чем для других животных. Для всех остальных животных значения  $MI$  для базовой активности были примерно в 1.5 раза меньше, чем при пик-волновых разрядах, что хорошо согласуется с предыдущими результатами, полученными для крыс WAG/Rij [26].

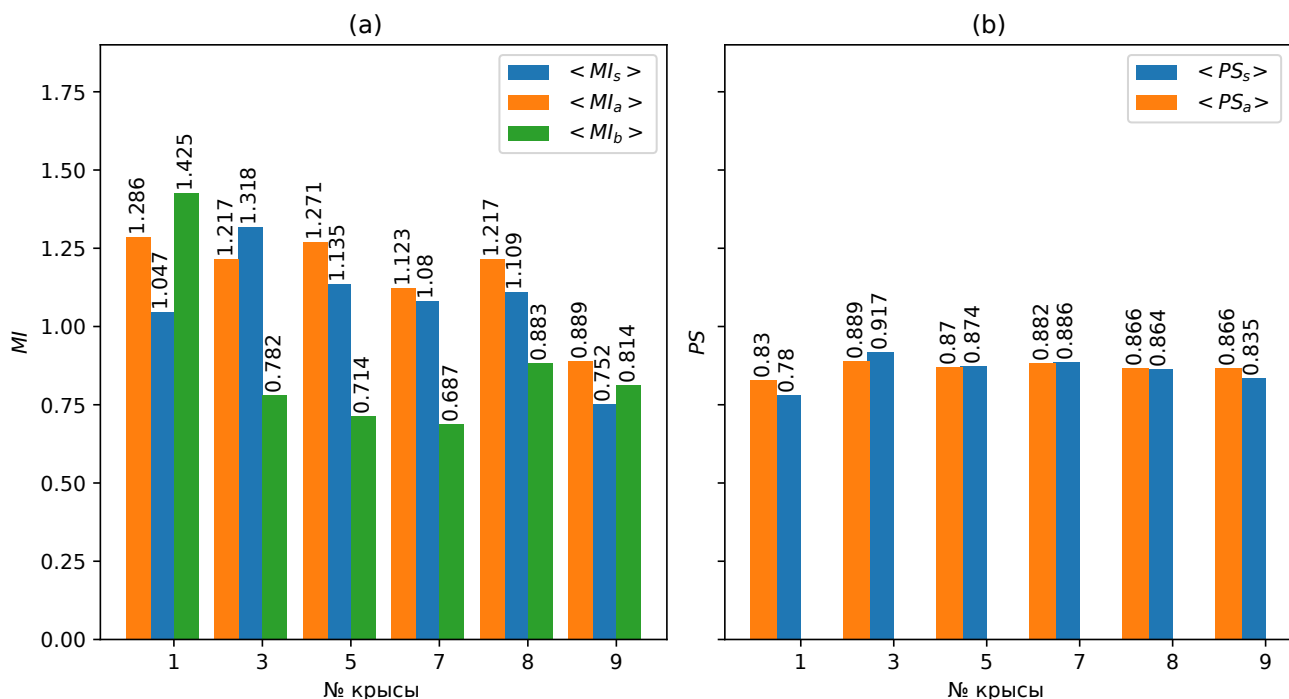


Рис. 3.8. Гистограмма средних значений  $MI$  (а) и  $PS$  (б) для симметричных разрядов (синий), асимметричных разрядов (оранжевый) и фона (зелёный).

Поскольку  $MI$  не выявил различий в связанности между симметричными

и асимметричными разрядами, был рассчитан индекс фазовой синхронизации. К сожалению, для фоновой активности это сделать не удалось, так как не было возможности правильно установить фазу (фоновая активность не имеет одной основной частоты). Результаты представлены в таблице 3.6 и на рис. 3.8 б. Видно, что  $PS$  также не обнаруживает различий между симметричными и асимметричными разрядами с  $p \geq 0.2$  как по тесту Колмогорова-Смирнова, так и по тесту Манна-Уитни. Это интересно тем, что в асимметричных разрядах отсутствовала форма колебаний, характерная для пик-волновых разрядов в одном из полушарий. Тем не менее, частота основного ритма оказалась одинаковой в обоих каналах, что давало возможность установить фазу. При этом результаты были статистически неразличимы при  $p \geq 0.1$ .

Таблица 3.6. Проверка распределений оценок индекса фазовой синхронизации  $\langle PS \rangle$ , полученных для симметричного  $\langle PS_s \rangle$  и асимметричного  $\langle PS_a \rangle$  разрядов. КС-тест<sub>d</sub> означает тест Колмогорова-Смирнова для разрядов, МУ-тест<sub>d</sub> означает тест Манна-Уитни для разрядов.

Rat number	1	3	5	7	8	9
$\langle PS_s \rangle$	0.780	0.917	0.874	0.886	0.864	0.835
$\langle PS_a \rangle$	0.830	0.889	0.870	0.882	0.866	0.866
КС-тест <sub>d</sub>	0.8	0.3	0.9	0.7	0.8	0.5
МУ-тест <sub>d</sub>	0.7	0.2	0.7	0.8	0.9	0.3

Поскольку ненаправленные методы не позволили выявить различия в межполушарной связи между симметричными и асимметричными разрядами, был применён метод нелинейной адаптированной причинности по Грейнджеру, следуя статье [21]. Идея заключалась в том, что оценки функции взаимной информации и коэффициента фазовой синхронизации могут быть одинаковыми для симметричных и асимметричных разрядов, поскольку как однонаправленная, так и двунаправленная связь способна обеспечить одинаковый уровень сходства или синхронности сигналов. Чтобы проверить, действительно ли эти оценки

позволяют отличить пик-волновой разряд от фоновой активности, метод причинности по Грейнджеру был применён и к фоновым интервалам.

Результаты применения метода нелинейной причинности по Грейнджеру к фоновой активности приведены в последних трёх строках таблиц 3.7 и 3.8 для обоих направлений: слева направо и наоборот. Надо отметить, что в правом полушарии при асимметричных разрядах не было хорошо установленной формы пик-волновых разрядов, но были использованы одинаковые параметры моделей прогнозирования: размерности  $D_s$  и  $D_a$ , порядок полинома  $P$  и временной лаг  $l$ , иначе нельзя было бы напрямую сравнивать результаты. Ранее в работе [A2] было показано, что при одинаковом временном масштабе это можно сделать и для сигналов различной формы.

Результаты из таблиц 3.7 и 3.8 были также нанесены на рис. 3.9, где средние значения  $PI$  слева направо показаны на фрагменте (а), а справа налево — на фрагменте (б).

Таблица 3.7. Проверка на равенство распределений улучшения прогноза  $\langle PI \rangle$ , полученных для симметричных разрядов  $\langle PI_s \rangle$ , асимметричных разрядов  $\langle PI_a \rangle$  и фона  $\langle PI_b \rangle$ . КС-тест<sub>д</sub> означает тест Колмогорова-Смирнова для разрядов, КС-тест<sub>б</sub> означает тест Колмогорова-Смирнова для фона, МУ-тест<sub>д</sub> означает тест Манна-Уитни для разрядов, МУ-тест<sub>б</sub> означает тест Манна-Уитни для фона. Значения  $PI$  были получены с помощью метода нелинейной причинности по Грейнджеру для разрядов слева направо.

Rat number	1	3	5	7	8	9
$\langle PI_s \rangle$	0.051	0.157	0.107	0.109	0.096	0.037
$\langle PI_a \rangle$	0.117	0.132	0.113	0.074	0.121	0.045
КС-тест <sub>д</sub>	0.4	0.8	0.8	0.5	0.4	0.2
МУ-тест <sub>д</sub>	0.5	0.8	0.8	0.5	0.6	0.2
$\langle PI_b \rangle$	0.073	0.024	0.019	0.031	0.060	0.008
КС-тест <sub>б</sub>	0.001	$10^{-5}$	$10^{-7}$	$10^{-5}$	0.04	$10^{-10}$
МУ-тест <sub>б</sub>	0.001	$10^{-6}$	$10^{-8}$	$10^{-6}$	0.07	$10^{-9}$

Таблица 3.8. Проверка на равенство распределений улучшения прогноза  $\langle PI \rangle$ , полученных для симметричных разрядов  $\langle PI_s \rangle$ , асимметричных разрядов  $\langle PI_a \rangle$  и фона  $\langle PI_b \rangle$ . КС-тест<sub>d</sub> означает тест Колмогорова-Смирнова для разрядов, КС-тест<sub>b</sub> означает тест Колмогорова-Смирнова для фона, МУ-тест<sub>d</sub> означает тест Манна-Уитни для разрядов, МУ-тест<sub>b</sub> означает тест Манна-Уитни для фона. Значения  $PI$  получены с помощью метода нелинейной причинности по Грейнджеру в направлении от правого полушария к левому.

Номер крысы	1	3	5	7	8	9
$\langle PI_s \rangle$	0.054	0.077	0.071	0.075	0.066	0.065
$\langle PI_a \rangle$	0.074	0.064	0.098	0.074	0.046	0.043
КС-тест <sub>d</sub>	0.1	0.3	0.4	0.9	0.1	0.1
МУ-тест <sub>d</sub>	0.2	0.2	0.1	0.8	0.1	0.1
$\langle PI_b \rangle$	0.070	0.025	0.026	0.020	0.033	0.031
КС-тест <sub>b</sub>	$10^{-5}$	0.001	0.001	$10^{-10}$	0.008	0.008
МУ-тест <sub>b</sub>	$10^{-6}$	0.0001	0.0001	$10^{-10}$	0.004	0.004

Видно, что для всех животных, кроме крысы № 1, усреднённые значения улучшения прогноза для фона ( $\langle PI_b \rangle$ , зелёный цвет на рис. 3.9) были меньше, чем для разрядов, как симметричных ( $\langle PI_s \rangle$ , синий цвет на рис. 3.9), так и асимметричных ( $\langle PI_a \rangle$ , оранжевый цвет на рис. 3.9). Различия имели место в обоих направлениях и были значимы на уровне не ниже  $p < 0.01$ , что вычислялось с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни. Исключение составило животное №8 в направлении слева направо, для которого разница была значима на уровнях 0.04 и 0.07 при использовании различных тестов. Эти результаты хорошо согласуются с тем, что было обнаружено ранее для генетических моделей абсансной эпилепсии для взаимодействия между различными областями коры одного полушария, см. [26; 39].

В то же время, существенной разницы в связанности между симметричными и асимметричными разрядами не смог выявить даже специализированный, нелинейный направленный подход. Это должно означать, что разница в форме

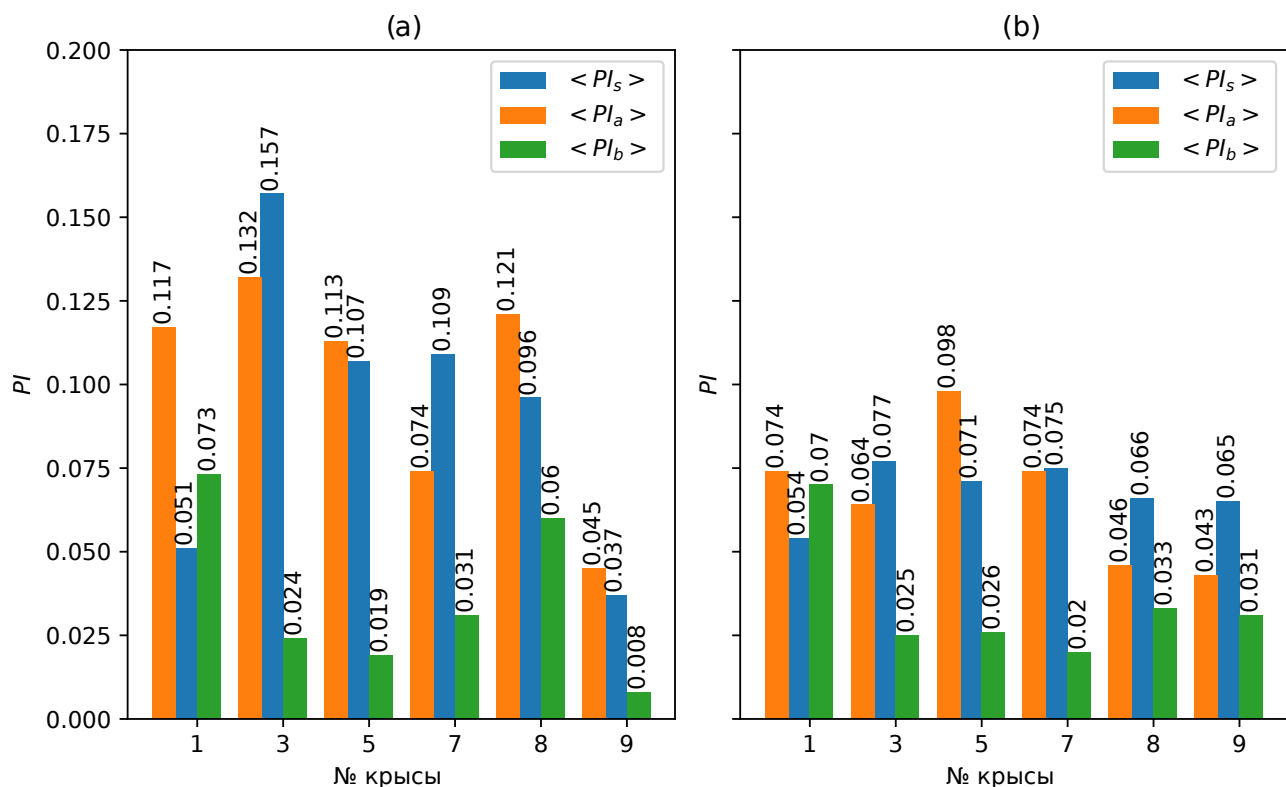


Рис. 3.9. Гистограмма средних значений  $PI$  для симметричных разрядов (синий), асимметричных разрядов (оранжевый) и фона (зелёный). На фрагменте (a) показаны значения  $PI$  в оценках межполушарной связанности для направления слева направо, на фрагменте (b) — для направления справа налево.

сигнала между симметричными и асимметричными разрядами является следствием разной внутриполушарной связанности при пик-волновых разрядах и что межполушарная связь не может (или не всегда может) синхронизировать активность в двух полушариях, если внутриполушарная связь в таламокортикальной петле различна.

### 3.4. Выводы к третьей главе

Было обнаружено, что межполушарная связанность в коре значительно увеличивается при фармакологически индуцированных пик-волновых разрядах по сравнению с фоновой активностью, как это было ранее обнаружено для внутриполушарной связанности коры в генетической модели абсансной эпилепсии

[26]. В то же время, статистической разницы в оценках связи между пик-волновыми разрядами, симметрично экспрессирующимися в обоих полушариях и экспрессирующимися только в одном полушарии, не было, хотя были использованы три разные меры связанности. Это означает, что межполушарной связанности недостаточно для экспрессии разрядов, и появление пик-волновых разрядов определяется другими механизмами, возможно, механизмами кортикоталамической связанности в конкретном полушарии. В рамках этого исследования этот вопрос не может быть решён, поскольку требует одновременного измерения как таламических, так и кортикальных каналов в обоих полушариях.

Поскольку было только два канала, были использованы только методы парного анализа сигналов. Если бы было получено больше сигналов, то при применении причинности по Грейнджеру следовало бы использовать специальные дополнительные методики для различения прямой и опосредованной связи [47; 87]. Для коэффициента фазовой синхронизации и функции взаимной информации такие подходы не актуальны, так как они измеряют сходство сигнала независимо от его природы, а не направленную связанность.

Следует также отметить, что нет полной уверенности в том, что результаты, полученные на модели крыс PTZ, могут быть полностью экстраполированы на других животных-моделей абсансной эпилепсии, включая генетические, а также на человека. Для выявления возможных различий строго необходимы дополнительные исследования. В пользу того, что полученные результаты могут быть распространены за рамки настоящего исследования, говорят два аргумента. Во-первых, исследуемые разряды были обнаружены с помощью автоматической процедуры [A5]. Один и тот же алгоритм легко обнаруживает большинство пик-волновых разрядов для крыс WAG/Rij и GAERS, что свидетельствует о том, что рассматриваемые разряды с точки зрения формы, спектра и структуры сигнала совпадают с генетическими моделями крыс. Это также позволило использовать параметры метода причинности по Грейнджеру очень близкие к использованным ранее при изучении абсансной эпилепсии у крыс



линии WAG/Rij, хотя полная подгонка параметров модели, как и было предложено в [21; 65], для этих данных проводилась независимо. При сравнении значений улучшения прогноза для межкорковых взаимодействий, полученных для разрядов и фона, наблюдалось увеличение связи во время пик-волновых разрядов, аналогичное увеличение обнаружено ранее для крыс WAG/Rij [26], хотя в работах [26; 39] изучались разные области коры в пределах одного полушария, а тут анализировали связи между одинаковыми (гомтопическими) областями разных полушарий.

Результаты, представленные в третьей главе, опубликованы в работах [A5; A18; A19].

## Заключение

Анализ взаимодействия между структурами мозга по его сигналам в настоящее время базируется на идее о том, что каждый такой сигнал можно рассматривать как временной ряд колебательной или возбудимой динамической системы или стохастического осциллятора, в котором динамическая часть оператора эволюции является определяющей. При такой постановке задачи динамика отдельных нейронов усредняется, а связи на уровне отдельных нейронов заменяются на эффективные связи между их большими ансамблями. При таком приближении получаемые оценки различных мер направленной и ненаправленной связанности, среди которых коэффициент фазовой синхронизации, линейный и нелинейный коэффициенты корреляции, функция взаимной информации, энтропия переноса, улучшение прогноза, посчитанное различными реализациями метода причинности по Грейнджеру, могут давать значения, которые сложно однозначно интерпретировать. Поэтому непосредственная интерпретация таких оценок оказывается затруднительна и необходим их дополнительный статистический анализ. Чаще всего он делается с использованием  $t$ -теста Стьюдента или ANOVA, причём значения меры, полученные для одного режима функционирования по ансамблю реализаций, сравниваются со значениями, полученными для другого. Однако такой подход может быть уязвим к вариациям амплитуды, спектрального состава сигнала, а в случае причинности по Грейнджеру ещё и параметров метода — размерности модели, способа реконструкции вектора состояния и типа аппроксимирующих функций. Более надёжный метод — использовать суррогатные временные ряды, полученные путём перестановки реализаций, когда, например, из первого эксперимента берётся запись одной системы, а из второго — другой. Однако такой подход пока встречается относительно редко. В связи с этим возникает вопрос о том, насколько полученные до сих пор оценки взаимодействия подсистем мозга надёжны и каковы могут быть различия в интерпретации результатов детектирования связанности, вы-

званные разными методами статистической обработки. Следует отметить, что эти вопросы в значительной степени затрагивают не только задачу о диагностике связанности в мозге, в том числе при эпилепсии, но и любые другие задачи о диагностике связанности между системами с изменяющимися режимами поведения.

В данной работе удалось значительно продвинуться в решении этой важной проблемы. Основные результаты работы можно свести к следующим.

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

Это означает, что меры связанности, основанные на прогнозировании и построении эмпирических моделей с учётом основного масштаба колебаний, например, нелинейная адаптированная причинность по Грейнджеру, можно обоснованно применять к сигналу как до разряда, так и во время разряда, не меняя лаг и дальность прогноза, которые обычно связаны с основным временным масштабом колебаний, что подтверждает верность результатов ранее сделанных работ, в частности, [21; 24; 26; 39], где модель, построенная для разряда, использовалась с другими коэффициентами но при той же структуре и для фоновой активности.

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

Следует отметить, что работа подтвердила правильность интерпретации основных результатов ряда предыдущих исследований [21; 24; 26; 39; 58], где вместо суррогатных рядов использовалось сопоставление оценок связанности во время разряда и фона с помощью t-теста: оказалось, что несмотря на некоторую неточность таких оценок (например, они не улавливают то, что в постиктальной фазе связанность в мозге не сразу возвращается к норме), наиболее значимые изменения, сопутствующие началу и поддержанию разряда, выявляются одинаково вне зависимости от способа тестирования оценок взаимодействия на значимость.

## Список литературы

1. *Pijn J. P. M., Vijn P. C. M., Lopes Da Silva F., Boas W. V. E., Blanes W.* Localization of epileptogenic foci using a new signal analytical approach // *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. — 1990. — Vol. 20, no. 1. — P. 1–11. — DOI: [10.1016/S0987-7053\(05\)80165-0](https://doi.org/10.1016/S0987-7053(05)80165-0).
2. *Baccala L., Sameshima K., Ballester G., Do Valle A., Timo-Iaria C.* Studying the Interaction Between Brain Structures via Directed Coherence and Granger Causality // *Applied Signal Processing*. — 1998. — Vol. 5, no. 1. — P. 40–48. — DOI: [10.1007/s005290050005](https://doi.org/10.1007/s005290050005).
3. *Mormann F., Lehnertz K., David P., Elder C. E.* Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients // *Physica D: Nonlinear Phenomena*. — 2000. — Vol. 144. — P. 358–369. — DOI: [10.1016/S0167-2789\(00\)00087-7](https://doi.org/10.1016/S0167-2789(00)00087-7).
4. *Smirnov D. A., Bezruchko B. P.* Estimation of interaction strength and direction from short and noisy time series // *Physical Review E*. — 2003. — Vol. 68, no. 4. — P. 046209. — DOI: [10.1103/PhysRevE.68.046209](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.68.046209).
5. *Kraskov A., Stögbauer H., Grassberger P.* Estimating mutual information // *Physical Review E*. — 2004. — Vol. 69. — P. 66–138. — DOI: [10.1103/PhysRevE.69.066138](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.69.066138).
6. *Schreiber T.* Measuring Information Transfer // *Physical Review Letters*. — 2000. — Vol. 85, no. 2. — P. 461–464. — DOI: [10.1103/PhysRevLett.85.461](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.85.461).
7. *Granger C. W. J.* Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-Spectral Methods // *Econometrica*. — 1969. — Vol. 37, no. 3. — P. 424–438. — DOI: [10.2307/1912791](https://doi.org/10.2307/1912791).

8. *Smirnov D. A., Sidak E. V., Bezruchko B. P.* Detection of coupling between oscillators with analytic tests for significance // *European Physical Journal: Special Topics*. — 2013. — Vol. 222, no. 10. — P. 2441–2451. — DOI: [10.1140/epjst/e2013-02028-5](https://doi.org/10.1140/epjst/e2013-02028-5).
9. *Theiler J., Eubank S., Longtin A., Galdrikian B., Farmer J. D.* Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data // *Physical D: Nonlinear Phenomena*. — 1992. — Vol. 58. — P. 77–94. — DOI: [10.1016/0167-2789\(92\)90102-S](https://doi.org/10.1016/0167-2789(92)90102-S).
10. *Dolan K. T., Neiman A.* Surrogate analysis of coherent multichannel data // *Physical Review E*. — 2002. — Vol. 65, no. 2. — P. 026108. — DOI: [10.1103/PhysRevE.65.026108](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.65.026108).
11. *Vakorin V. A., Mišić B., Krakovska O., Bezgin G., McIntosh A. R.* Confounding Effects of Phase Delays on Causality Estimation // *PLoS ONE*. — 2013. — Vol. 8, no. 1. — e53588. — DOI: [10.1371/journal.pone.0053588](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053588).
12. *Smirnov D. A.* Spurious causalities with transfer entropy // *Physical Review E*. — 2013. — Vol. 87, no. 4. — P. 042917. — DOI: [10.1103/PhysRevE.87.042917](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.87.042917).
13. *Megiddo I., Colson A., Chisholm D., Dua T., Nandi A., Laxminarayan R.* Health and economic benefits of public financing of epilepsy treatment in India: An agent-based simulation model // *Epilepsia*. — 2016. — Vol. 57. — P. 464–474. — DOI: [10.1111/epi.13294](https://doi.org/10.1111/epi.13294).
14. *Вольнова А. Б., Ленков Д. Н.* Абсансная эпилепсия: механизмы гиперсинхронизации нейронных ансамблей // *Медицинский академический журнал*. — 2012. — Т. 12, № 1. — С. 7–19.

15. *Holmes G. L., McKeever M., Adamson M.* Absence seizures in children: Clinical and electroencephalographic features // *Annals of Neurology*. — 1987. — Vol. 21, no. 3. — P. 268–273. — DOI: [10.1002/ana.410210308](https://doi.org/10.1002/ana.410210308).
16. *Bosnyakova D., Gabova A., Zharikova A., Gnezditski V., Kuznetsova G., van Luijtelaar G.* Some peculiarities of time-frequency dynamics of spike-wave discharges in humans and rats // *Clinical Neurophysiology*. — 2007. — Vol. 118, no. 8. — P. 1736–1743. — DOI: [10.1016/j.clinph.2007.04.013](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.013).
17. *Meeren H., van Luijtelaar G., Lopes da Silva F., Coenen A.* Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory // *Archives of neurology*. — 2005. — Vol. 62, no. 3. — P. 371–376. — DOI: [10.1001/archneur.62.3.371](https://doi.org/10.1001/archneur.62.3.371).
18. *Coenen A. M. L., van Luijtelaar E. L. J. M.* Genetic Animal Models for Absence Epilepsy: A Review of the WAG/Rij Strain of Rats // *Behavioral Genetics*. — 2003. — Vol. 33, no. 6. — P. 635–655. — DOI: [10.1023/a:1026179013847](https://doi.org/10.1023/a:1026179013847).
19. *Карлов В. А., Гнездицкий В. В.* Абсансная эпилепсия у детей и взрослых. — Прессервис, 2005. — С. 63.
20. *Gourévitch B., Le Bouquin-Jeannès R., Faucon G.* Linear and nonlinear causality between signals: methods, examples and neurophysiological applications // *Biological Cybernetics*. — 2006. — Vol. 95, no. 4. — P. 349–369. — DOI: [10.1007/s00422-006-0098-0](https://doi.org/10.1007/s00422-006-0098-0).
21. *Sysoeva M. V., Sitnikova E., Sysoev I. V., Bezruchko B. P., G. van Luijtelaar.* Application of adaptive nonlinear Granger causality: Disclosing network changes before and after absence seizure onset in a genetic rat model // *Journal of Neuroscience Methods*. — 2014. — Vol. 226. — P. 33–41. — DOI: [10.1016/j.jneumeth.2014.01.028](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.01.028).

22. *Hesse W., Möller E., Arnold M., Schack B.* The use of time-variant EEG Granger causality for inspecting directed interdependencies of neural assemblies // *Journal of Neuroscience Methods*. — 2003. — Vol. 124. — P. 27–44. — DOI: [10.1016/S0165-0270\(02\)00366-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(02)00366-7).
23. *Lüttjohann A., van Luijtelaar G.* The dynamics of cortico-thalamo-cortical interactions at the transition from pre-ictal to ictal LFPs in absence epilepsy // *Neurobiology of Disease*. — 2012. — Vol. 47. — P. 47–60. — DOI: [10.1016/j.nbd.2012.03.023](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.023).
24. *Sysoeva M. V., Lüttjohann A., van Luijtelaar G., Sysoev I. V.* Dynamics of directional coupling underlying spike-wave discharges // *Neuroscience*. — 2016. — Vol. 314. — P. 75–89. — DOI: [10.1016/j.neuroscience.2015.11.044](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.11.044).
25. *van Rijn C. M.* [et al.]. WAG/Rij rats show a reduced expression of CB1 receptors in thalamic nuclei and respond to the CB1 receptor agonist, R(+) WIN 55, 212-2, with a reduced incidence of spike-wave discharges // *Epilepsia*. — 2010. — Vol. 51, no. 8. — P. 1511–1521. — DOI: [10.1111/j.1528-1167.2009.02510.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02510.x).
26. *Sysoeva M. V., Vinogradova L. V., Kuznetsova G. D., Sysoev I. V., van Rijn C. M.* Changes in corticocortical and corticohippocampal network during absence seizures in WAG/Rij rats revealed with time varying Granger causality // *Epilepsy & Behavior*. — 2016. — Vol. 64. — P. 44–50. — DOI: [10.1016/j.yebeh.2016.08.009](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.08.009).
27. *Paxinos G., Watson C.* The rat brain in stereotaxic coordinates. — San Diego: Academic Press, 2006. — P. 456.
28. *Rajendra A. U., Oliver F., Kannathal N., Chua T., Laxminarayan S.* Non-linear analysis of EEG signals at various sleep stages // *Computer Methods*



- and Programs in Biomedicine. — 2005. — Vol. 80, no. 1. — P. 37–45. — DOI: [10.1016/j.cmpb.2005.06.011](https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2005.06.011).
29. *Kozachenko L. F., Leonenko N. N.* Sample Estimate of the Entropy of a Random Vector // Problems of Information Transmission. — 1987. — Vol. 23, no. 2. — P. 9–16.
30. *Сысоев И. В.* Сравнение численных реализаций алгоритма расчёта взаимной информации на основе учёта ближайших соседей // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. — 2016. — Т. 24, № 4. — С. 86–95. — DOI: [10.18500/0869-6632-2016-24-4-86-95](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2016-24-4-86-95).
31. *Sysoev I. V., Sysoeva M. V.* Detecting changes in coupling with Granger causality method from time series with fast transient processes // Physica D: Nonlinear Phenomena. — 2015. — Vol. 309. — P. 9–19. — DOI: [10.1016/j.physd.2015.07.005](https://doi.org/10.1016/j.physd.2015.07.005).
32. *Meeren H. K., Pijn J. P., van Luijtelaar E. L., Coenen A. M., Lopes da Silva F. H.* Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats // Journal of Neuroscience. — 2002. — Vol. 22. — P. 1480–1495. — DOI: [10.1523/JNEUROSCI.22-04-01480.2002](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-04-01480.2002).
33. *Lüttjohann A., van Luijtelaar G.* Dynamics of networks during absence seizure's on- and offset in rodents and man // Frontiers in Physiology. — 2015. — Vol. 6. — P. 16. — DOI: [10.3389/fphys.2015.00016](https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00016).
34. *Packard N., Crutchfield J., Farmer J., Shaw R.* Geometry from a Time Series // Physical Review Letters. — 1980. — Vol. 45. — P. 712–716. — DOI: [10.1103/PhysRevLett.45.712](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.45.712).
35. *Legendre A. M.* Appendice sur la methodes des moindres quarres. Nouvelles methodes pour la determination des orbites des comete. — Firmin-Didot, 1805. — P. 135.

36. *Schwarz G.* Estimating the Dimension of a Model // *The Annals of Statistics*. — 1978. — Vol. 6, no. 2. — P. 461–464. — DOI: [10.1214/aos/1176344136](https://doi.org/10.1214/aos/1176344136).
37. *Kornilov M. V., Medvedeva T. M., Bezruchko B. P., Sysoev I. V.* Choosing the optimal model parameters for Granger causality in application to time series with main timescale // *Chaos, Solitons & Fractals*. — 2016. — Vol. 82. — P. 11–21. — DOI: [10.1016/j.chaos.2015.10.027](https://doi.org/10.1016/j.chaos.2015.10.027).
38. *Сысоева М. В., Диканев Т. В., Сысоев И. В.* Выбор временных масштабов при построении эмпирической модели // *Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика*. — 2012. — Т. 20, № 2. — С. 54–62. — DOI: [10.18500/0869-6632-2012-20-2-54-62](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2012-20-2-54-62).
39. *Сысоева М. В., Ситникова Е. Ю., Сысоев И. В.* Таламо-кортикальные механизмы инициации, поддержания и прекращения пик-волновых разрядов у крыс WAG/Rij // *Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова*. — 2016. — Т. 66, № 1. — С. 103–112. — DOI: [10.7868/S0044467716010123](https://doi.org/10.7868/S0044467716010123).
40. *Sysoev I. V., Perescis M. F., Vinogradova L. V., Sysoeva M. V., van Rijn C. M.* Directional functional coupling during limbic seizures in rats revealed by nonlinear Granger causality // *Russian Open Medical Journal*. — 2018. — Vol. 7, no. 4. — P. 404. — DOI: [10.15275/rusomj.2018.0404](https://doi.org/10.15275/rusomj.2018.0404).
41. *Сысоева М. В., Виноградова Л. В., Перескис М., ван Рейн К. М., Сысоев И. В.* Выявление изменений направленных межструктурных связей при лимбических судорогах, вызванных введением антагониста эндоканнабиноидных рецепторов, методом нелинейной причинности по Грейнджеру // *Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова*. — 2019. — Т. 69, № 6. — С. 752–767. — DOI: [10.1134/S0044467719060121](https://doi.org/10.1134/S0044467719060121).

42. *Baccala L., Sameshima K.* Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination // *Biological Cybernetics*. — 2001. — Vol. 84. — P. 463–474. — DOI: [10.1007/PL00007990](https://doi.org/10.1007/PL00007990).
43. *Sommerlade L.* [et al.]. Assessing the strength of directed influences among neural signals. An approach to noisy data // *Journal of Neuroscience Methods*. — 2015. — Vol. 239. — P. 47–64. — DOI: [10.1016/j.jneumeth.2014.09.007](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.09.007).
44. *Pereda E., Quiroga R. Q., Bhattacharya J.* Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals // *Progress in Neurobiology*. — 2005. — Vol. 77, no. 1/2. — P. 1–37. — DOI: [10.1016/j.pneurobio.2005.10.003](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.10.003).
45. *Безручко Б. П., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д., Смирнов Д. А., Тасс П. А.* Моделирование и диагностика взаимодействия нелинейных колебательных систем по хаотическим временным рядам (приложения в нейрофизиологии) // *Успехи физических наук*. — 2008. — Т. 178. — С. 323–329. — DOI: [10.3367/UFNr.0178.200803h.0323](https://doi.org/10.3367/UFNr.0178.200803h.0323).
46. *Rubinov M., Sporns O.* Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations // *NeuroImage*. — 2010. — Vol. 52, no. 3. — P. 1059–1069. — DOI: [10.1016/j.neuroimage.2009.10.003](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003).
47. *Chen Y., Rangarajan G., Feng J., Ding M.* Analyzing Multiple Nonlinear Time Series with Extended Granger Causality // *Physics Letters A*. — 2004. — Vol. 324, no. 1. — P. 26–35. — DOI: [10.1016/j.physleta.2004.02.032](https://doi.org/10.1016/j.physleta.2004.02.032).
48. *Marinazzo D., Pellicoro M., Stramaglia S.* Nonlinear parametric model for Granger causality of time series // *Physical Review E*. — 2006. — Vol. 73. — P. 066216. — DOI: [10.1103/PhysRevE.73.066216](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.73.066216).

49. *Marinazzo D., Pellicoro M., Stramaglia S.* Kernel-Granger causality and the analysis of dynamical networks // *Physical Review E*. — 2008. — Vol. 77. — P. 056215. — DOI: [10.1103/PhysRevE.77.056215](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.77.056215).
50. *Baccala L. A., Sameshima K., Takahashi D. Y.* Generalized Partial Directed Coherence // *15th International Conference on Digital Signal Processing*. — 2007. — P. 163–166. — DOI: [10.1109/ICDSP.2007.4288544](https://doi.org/10.1109/ICDSP.2007.4288544).
51. *Lang E. W., Tomé A. M., Keck I. R., Górriz-Sáez J. M., Puntonet C. G.* Brain Connectivity Analysis: A Short Survey // *Computational Intelligence and Neuroscience*. — 2012. — Vol. 2012. — P. 412512. — DOI: [10.1155/2012/412512](https://doi.org/10.1155/2012/412512).
52. *Sitnikova E., Dikanev T., Smirnov D., Bezruchko B., van Luijtelaar G.* Granger causality: Cortico-thalamic interdependencies during absence seizures in WAG/Rij rats // *Journal of Neuroscience Methods*. — 2008. — Vol. 170, no. 2. — P. 245–254. — DOI: [10.1016/j.jneumeth.2008.01.017](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.01.017).
53. *Chávez M., Martinerie J., Le Van Quyen M.* Statistical assessment of nonlinear causality: application to epileptic EEG signals // *Journal of Neuroscience Methods*. — 2003. — Vol. 124, no. 2. — P. 113–128. — DOI: [10.1016/s0165-0270\(02\)00367-9](https://doi.org/10.1016/s0165-0270(02)00367-9).
54. *Rosenblum M. G., Pikovsky A. S.* Detecting direction of coupling in interacting oscillators // *Physical Review E*. — 2001. — Vol. 64. — 045202(R). — DOI: [10.1103/PhysRevE.64.045202](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.64.045202).
55. *Smirnov D. A., Andrzejak R. G.* Detection of weak directional coupling: Phase-dynamics approach versus state-space approach // *Physical Review E*. — 2005. — Vol. 71. — P. 036207. — DOI: [10.1103/PhysRevE.71.036207](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.71.036207).

56. *Навроцкая Е. В., Смирнов Д. А., Безручко Б. П.* Восстановление структуры связей в ансамбле осцилляторов по записям колебаний через моделирование фазовой динамики // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. — 2019. — Т. 27, № 1. — С. 41–52. — DOI: [10.18500/0869-6632-2019-27-1-41-52](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2019-27-1-41-52).
57. *Russo E.* [et al.]. Upholding WAG/Rij rats as a model of absence epileptogenesis: Hidden mechanisms and a new theory on seizure development // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. — 2016. — Vol. 71. — P. 388–408. — DOI: [10.1016/j.neubiorev.2016.09.017](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.09.017).
58. *Lüttjohann A., van Luijtelaar G.* The dynamics of cortico-thalamo-cortical interactions at the transition from pre-ictal to ictal LFPs in absence epilepsy // Neurobiology of Disease. — 2012. — Vol. 47. — P. 47–60. — DOI: [10.1016/j.nbd.2012.03.023](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.023).
59. *Smirnov D. A.* Quantification of causal couplings via dynamical effects: A unifying perspective // Physical Review E. — 2014. — Vol. 90, no. 6. — P. 062921. — DOI: [10.1103/PhysRevE.90.062921](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.90.062921).
60. *Zobeiri M., van Luijtelaar G., Budde T., Sysoev I. V.* The Brain Network in a Model of Thalamocortical Dysrhythmia // Brain Connectivity. — 2019. — Vol. 9, no. 3. — P. 273–284. — DOI: [10.1089/brain.2018.0621](https://doi.org/10.1089/brain.2018.0621).
61. *Sysoev I. V., van Luijtelaar G., Lüttjohann A.* Thalamo-cortical and thalamo-thalamic coupling during sleep and wakefulness in rats // Brain Connectivity. — 2021. — DOI: [10.1089/brain.2021.0052](https://doi.org/10.1089/brain.2021.0052).
62. *Kugiumtzis D.* State space reconstruction parameters in the analysis of chaotic time series — the role of the time window length // Physica D: Nonlinear Phenomena. — 1996. — Vol. 95, no. 1. — P. 13–28. — DOI: [10.1016/0167-2789\(96\)00054-1](https://doi.org/10.1016/0167-2789(96)00054-1).

63. *Silverman B.* Density estimation for statistics and data analysis. — London : Chapman, Hall, 1986. — P. 175. — DOI: [10.1201/9781315140919](https://doi.org/10.1201/9781315140919).
64. *Papana A., Kyrtsov C., Kugiumtzis D., Diks C.* Simulation Study of Direct Causality Measures in Multivariate Time Series // Entropy. — 2013. — Vol. 15, no. 7. — P. 2635–2661. — DOI: [10.3390/e15072635](https://doi.org/10.3390/e15072635).
65. *Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Математическое моделирование динамики энцефалограммы во время эпилептического припадка // Письма в ЖТФ. — 2012. — Т. 38, № 3. — С. 103–110.
66. *Barnett L., Barrett A., Seth A.* Granger Causality and Transfer Entropy Are Equivalent for Gaussian Variables // Physical Review Letters. — 2009. — Vol. 103. — P. 238701. — DOI: [10.1103/PhysRevLett.103.238701](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.103.238701).
67. *Moddemeijer R.* On estimation of entropy and mutual information of continuous distributions // Signal Processing. — 1989. — Vol. 16, no. 3. — P. 233–248. — DOI: [10.1016/0165-1684\(89\)90132-1](https://doi.org/10.1016/0165-1684(89)90132-1).
68. *Lee J., Nematı S., Silva I., Edwards B. A., Butler J. P., Malhotra A.* Transfer Entropy Estimation and Directional Coupling Change Detection in Biomedical Time Series // BioMedical Engineering OnLine. — 2012. — Vol. 11, no. 1. — P. 19. — DOI: [10.1186/1475-925X-11-19](https://doi.org/10.1186/1475-925X-11-19).
69. *Darbellay A. G., Vajda I.* Estimation of the information by an adaptive partitioning of the observation space // IEEE Transactions on Information Theory. — 1999. — Vol. 45, no. 4. — P. 1315–1321. — DOI: [10.1109/18.761290](https://doi.org/10.1109/18.761290).
70. *Kugiumtzis D.* Transfer entropy on rank vectors // Journal of Nonlinear Systems and Applications. — 2012. — Vol. 3, no. 3/4. — P. 73–81. — DOI: [10.48550/arXiv.1007.0357](https://doi.org/10.48550/arXiv.1007.0357).

71. *Jizba P., Kleinert H., Shefaat M.* Rényi's information transfer between financial time series // *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. — 2012. — Vol. 391, no. 10. — P. 2971–2989. — DOI: [10.1016/j.physa.2011.12.064](https://doi.org/10.1016/j.physa.2011.12.064).
72. *Vlachos I., Kugiumtzis D.* Nonuniform state-space reconstruction and coupling detection // *Physical Review E*. — 2010. — Vol. 82, no. 1. — P. 016207. — DOI: [10.1103/PhysRevE.82.016207](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.82.016207).
73. *Faes L., Kugiumtzis D., Nollo G., Jurysta F., Marinazzo D.* Estimating the decomposition of predictive information in multivariate systems // *Physical Review E*. — 2015. — Vol. 91, no. 3. — P. 032904. — DOI: [10.1103/PhysRevE.91.032904](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.91.032904).
74. *Arcaro J., Ma J., Kuo M., Mirsattari S. M., Leung L. S.* The hippocampus participates in a pharmacological rat model of absence seizures // *Epilepsy Research*. — 2016. — Vol. 120. — P. 79–90. — DOI: [10.1016/j.epilepsyres.2015.12.007](https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2015.12.007).
75. *Wiener N.* The theory of prediction // *Modern Mathematics for the Engineer* / ed. by E. F. Beckmann. — New York : McGraw-Hill, 1956. — P. 514.
76. *Bezruchko B. P., Smirnov D. A.* Extracting Knowledge From Time Series: (An Introduction to Nonlinear Empirical Modeling). — New York : Springer, 2010. — (Springer Series in Synergetics).
77. *Barrett A., Barnett L.* Granger causality is designed to measure effect, not mechanism // *Frontiers in Neuroinformatics*. — 2013. — Vol. 7. — P. 6. — DOI: [10.3389/fninf.2013.00006](https://doi.org/10.3389/fninf.2013.00006).
78. *Tolmacheva E. A., van Luijtelaar G.* Absence seizures are reduced by the enhancement of GABA-ergic inhibition in the hippocampus in WAG/Rij

- rats // *Neuroscience Letters*. — 2007. — Vol. 416, no. 1. — P. 17–21. — DOI: [10.1016/j.neulet.2007.01.038](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.01.038).
79. *Сысоева М. В., Кузнецова Г. Д., Сысоев И. В.* Моделирование сигналов электроэнцефалограмм крыс при абсансной эпилепсии в приложении к анализу связанности между отделами мозга // *Биофизика*. — 2016. — Т. 61, № 4. — С. 782–792. — DOI: [10.1134/S0006350916040230](https://doi.org/10.1134/S0006350916040230).
80. *Cadotte A. J.* [et al.]. Granger causality relationships between local field potentials in an animal model of temporal lobe epilepsy // *Journal of Neuroscience Methods*. — 2010. — Vol. 189, no. 1. — P. 121–129. — DOI: [10.1016/j.jneumeth.2010.03.007](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.03.007).
81. *Thiel M., Romano M. C., Kurths J., Rolfs M., Kiegl R.* Twin surrogates to test for complex synchronisation // *Europhysics Letters (EPL)*. — 2006. — Vol. 75, no. 4. — P. 535–541. — DOI: [10.1209/epl/i2006-10147-0](https://doi.org/10.1209/epl/i2006-10147-0).
82. *Корнилов М. В., Сысоев И. В.* Исследование эффективности метода нелинейной причинности по Грейнджеру в случае сильной синхронизации систем // *Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика*. — 2014. — Т. 22, № 4. — DOI: [10.18500/0869-6632-2014-22-4-66-76](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2014-22-4-66-76).
83. *Земляничников А. С., Сысоев И. В.* Диагностика и коррекция систематической ошибки при оценке энтропии переноса методом k-ближайших соседей // *Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика*. — 2015. — Т. 23, № 4. — С. 24–31. — DOI: [10.18500/0869-6632-2015-23-4-24-31](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2015-23-4-24-31).
84. *Onat F. Y., van Luijtelaar G., Nehlig A., Snead O. C.* The involvement of limbic structures in typical and atypical absence epilepsy // *Epilepsy Research*. — 2013. — Vol. 103, no. 2. — P. 111–123. — DOI: [10.1016/j.eplepsyres.2012.08.008](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2012.08.008).



85. *Sakkalis V.* Review of advanced techniques for the estimation of brain connectivity measured with EEG/MEG // *Computers in Biology and Medicine.* — 2011. — Vol. 41, no. 12. — P. 1110–1117. — DOI: [10.1016/j.combiomed.2011.06.020](https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2011.06.020).
86. *Rossini P. M.* [et al.]. Methods for analysis of brain connectivity: An IFCN-sponsored review // *Clinical Neurophysiology.* — 2019. — Vol. 130, no. 10. — P. 1833–1858. — DOI: [10.1016/j.clinph.2019.06.006](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.06.006).
87. *Корнилов М., Сысоев И.* Реконструкция архитектуры связей в цепочке из трех однонаправленно связанных систем методом причинности по Грейнджеру // *Письма в ЖТФ.* — 2018. — Т. 44, № 10. — С. 86–95. — DOI: [10.21883/PJTF.2018.10.46103.17201](https://doi.org/10.21883/PJTF.2018.10.46103.17201).
88. *Bossomaier T., Barnett L., Harré M., Lizier J. T.* Transfer entropy. — Springer, 2016. — P. 190. — DOI: [10.1007/978-3-319-43222-9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-43222-9).
89. *Baboukani S. P., Graversen C., Alickovic E., Ostergaard J.* Estimating Conditional Transfer Entropy in Time Series Using Mutual Information and Nonlinear Prediction // *Entropy.* — 2020. — Vol. 22, no. 10. — DOI: [10.3390/e22101124](https://doi.org/10.3390/e22101124).
90. *Jafarian M., Esmaeil A. M., Karimzadeh F.* Experimental Models of Absence Epilepsy // *Basic and Clinical Neuroscience.* — 2020. — Vol. 11(6). — P. 715–726. — DOI: [10.32598/bcn.11.6.731.1](https://doi.org/10.32598/bcn.11.6.731.1).
91. *Marescaux C., Micheletti G., Vergnes M., Depaulis A., Rumbach L., Warter J.* A model of chronic spontaneous petit mal-like seizures in the rat: comparison with pentylenetetrazol-induced seizures // *Epilepsia.* — 1984. — Vol. 25, no. 3. — P. 326–331. — DOI: [10.1111/j.1528-1157.1984.tb04196.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1984.tb04196.x).

92. *Medina A. E., Manhães A. C., Schmidt S. L.* Sex differences in sensitivity to seizures elicited by pentylenetetrazol in mice // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. — 2001. — Vol. 68(3). — P. 591–596. — DOI: [10.1016/S0091-3057\(01\)00466-X](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00466-X).
93. *Solmaz İ., Gürkanlar D., Gökçil Z., Göksoy C., Özkan M., Erdoğan E.* Antiepileptic activity of melatonin in guinea pigs with pentylenetetrazol-induced seizures // *Neurological Research*. — 2009. — Vol. 31, no. 9. — P. 989–995. — DOI: [10.1179/174313209X385545](https://doi.org/10.1179/174313209X385545).
94. *Klioueva A., van Luijtelaar G., Chepurnova N. E., Chepurnov S. A.* PTZ-induced discharges in rats: effects of age and strain // *Physiology & Behavior*. — 2001. — Vol. 72. — P. 421–426. — DOI: [10.1016/s0031-9384\(00\)00425-x](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(00)00425-x).
95. *Shandra A. A., Godlevsky L. S.* Pentylenetetrazol-Induced Kindling as a Model of Absence and Convulsive forms of Epilepsy // *Kindling 6* / ed. by M. E. Corcoran, S. L. Moshé. — Boston, MA : Springer US, 2005. — P. 49–59. — DOI: [10.1007/0-387-26144-3\\_6](https://doi.org/10.1007/0-387-26144-3_6).
96. *Marescaux C., Vergnes M., Depaulis A.* Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg — a review // *Journal of Neural Transmission (Supplementum)*. — 1992. — Vol. 35. — P. 37–69. — DOI: [10.1007/978-3-7091-9206-1\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9206-1_4).
97. *Виноградова Л., Королева В.* Распространение депрессии в кортико-стриарной системе мозга крысы при судорожном процессе, вызванном ежедневным введением пентилентетразола // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. — 1993. — Т. 43(4). — С. 683–694.
98. *Koroleva V. I., Vinogradova L. V., Bures. J.* Reduced incidence of cortical spreading depression in the course of pentylenetetrazol kindling in rats //

- Brain Research. — 1993. — Vol. 608(1). — P. 107–114. — DOI: [10.1016/0006-8993\(93\)90780-q](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)90780-q).
99. *Crunelli J., Leresche N.* Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks // Nature Reviews Neuroscience. — 2002. — Vol. 3. — P. 371–382. — DOI: [10.1038/nrn811](https://doi.org/10.1038/nrn811).
100. *Vinogradova L. V., Vinogradov V. Y., Kuznetsova G. D.* Unilateral cortical spreading depression is an early marker of audiogenic kindling in awake rats // Epilepsy Research. — 2006. — Vol. 71, no. 1. — P. 64–75. — DOI: [10.1016/j.eplepsyres.2006.05.014](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2006.05.014).
101. *Ovchinnikov A., Lüttjohann A., Hramov A., van Luijtelaar G.* An algorithm for real-time detection of spike-wave discharges in rodents // Journal of Neuroscience Methods. — 2010. — Vol. 194, no. 1. — P. 172–178. — DOI: [10.1016/j.jneumeth.2010.09.017](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.09.017).
102. *van Luijtelaar G., Lüttjohann A., Makarov V. V., Maksimenko V. A., Koronovskii A. A., Hramov A. E.* Methods of automated absence seizure detection, interference by stimulation, and possibilities for prediction in genetic absence models // Journal of Neuroscience Methods. — 2016. — Vol. 260. — P. 144–158. — DOI: [10.1016/j.jneumeth.2015.07.010](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.07.010).
103. *Virtanen P.* [et al.]. SciPy 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python // Nature Methods. — 2020. — Vol. 17. — P. 261–272. — DOI: [10.1038/s41592-019-0686-2](https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2).
104. *Huang N. E.* [et al.]. The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis // Proceedings of the Royal Society A. — 1998. — Vol. 454. — P. 903–995. — DOI: [10.1098/rspa.1998.0193](https://doi.org/10.1098/rspa.1998.0193).

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

- A1. *Грищенко А. А., ван Рейн К. М., Сысоев И. В.* Сравнительный анализ методов оценки ненаправленной связанности между внутричерепными отведениями ЭЭГ коры головного мозга крыс-моделей абсансной эпилепсии // Математическая биология и биоинформатика. — 2017. — Т. 12, № 2. — С. 317–326. — DOI: [10.17537/2017.12.317](https://doi.org/10.17537/2017.12.317).
- A2. *Грищенко А. А., Сысоева М. В., Сысоев И. В.* Определение основного временного масштаба эволюции информационных свойств сигнала локальных потенциалов мозга при абсансной эпилепсии // Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика. — 2020. — Т. 28, № 1. — С. 98–110. — DOI: [10.18500/0869-6632-2020-28-1-98-110](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2020-28-1-98-110).
- A3. *Grishchenko A. A., Sysoeva M. V., Medvedeva T. M., van Rijn C. M., Bezruchko B. P., Sysoev I. V.* Connectivity detection in application to spike-wave discharge study // Cybernetics and Physics. — 2020. — Vol. 9, no. 2. — P. 86–97. — DOI: [10.35470/2226-4116-2020-9-2-86-97](https://doi.org/10.35470/2226-4116-2020-9-2-86-97).
- A4. *Grishchenko A. A., van Rijn C. M., Sysoev I. V.* Methods for Statistical Evaluation of Connectivity Estimates in Epileptic Brain // Journal of Biological Systems. — 2023. — Vol. 31, no. 02. — P. 673–690. — DOI: [10.1142/S0218339023500237](https://doi.org/10.1142/S0218339023500237).
- A5. *Ershova A. S., Suleymanova E. M., Grishchenko A. A., Vinogradova L. V., Sysoev I. V.* Interhemispheric Symmetry and Asymmetry of Absence Type Spike-Wave Discharges Caused by Systemic Administration of Pentylenetetrazole // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. — 2023. — Vol. 59, no. 1. — P. 293–301. — DOI: [10.1134/S0022093023010246](https://doi.org/10.1134/S0022093023010246).

## Публикации по теме диссертации в трудах конференций

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

ceedings of SPIE. Vol. 11459. — 2020. — 114590H. — DOI: [10.1117/12.2563453](https://doi.org/10.1117/12.2563453).

- A11. **Грищенко А. А.**, Сысоева М. В., Сысоев И. В., ван Рейн К. М. Определение наилучшего лага для моделирования пик-волновых разрядов по экспериментальным данным крыс линии WAG/Rij // Тезисы докладов XIX научной школы «Нелинейные волны — 2020». — 2020. — С. 95—96.
- A12. **Грищенко А. А.**, Кузнецова Г. Д., Сысоев И. В. Поиск связанности на различных этапах развития абсансных разрядов с помощью нелинейной корреляционной функции // Материалы VI Международной молодежной научной школы-конференции, посвященной 75-летию НИЯУ МИФИ и 95-летию академика Н.Г. Басова. — 2017. — С. 40—41.
- A13. **Грищенко А. А.**, Медведева Т. М., van Rijn C. M., Сысоева М. В., Сысоев И. В. Сопоставление методов оценки направленной связанности между структурами мозга крыс WAG/Rij – генетических моделей абсансной эпилепсии // VI Съезд биофизиков России. Сборник научных трудов. — 2019. — С. 295—296.
- A14. **Грищенко А. А.**, Сысоева М. В., Сысоев И. В. Различные подходы к статистическому анализу эволюции связанности в ансамблях осцилляторов - моделей эпилептиформной активности // Материалы XXIX Всероссийской научной конференции «Нелинейные дни в Саратове для молодых — 2021» / под ред. А. А. Короновского. — 2021. — С. 92—93.
- A15. **Grishchenko A. A.**, van Rijn C. M., Sysoev I. V. Testing approaches to statistical evaluation of connectivity estimates in epileptic brain based on simple oscillatory models // Proceedings of the 6th Scientific School “Dynamics of Complex Networks and their Applications”. — 2022. — P. 97–100. — DOI: [10.1109/DCNA56428.2022.9923310](https://doi.org/10.1109/DCNA56428.2022.9923310).

- A16. *Грищенко А. А., Сысоев И. В.* Тестирование и сравнение методов поиска связанности на моделях абсансной эпилепсии // Материалы VI Международной конференции «Технические средства систем управления и связи». — 2022. — С. 58—60.
- A17. *Грищенко А. А., Сулейманова Е. М., Виноградова Л. В., Сысоев И. В.* Оценка связанности в кортико-гиппокампальной сети мозга у крыс-моделей эпилепсии // Сборник научных трудов VII Съезда биофизиков России». Т. 2. — 2023. — С. 247—248.
- A18. *Ershova A. S., Suleymanova E. M., **Grishchenko A. A.**, Vinogradova L. V., Sysoev I. V.* Quantitative analysis of spike-wave discharge patterns in pentylenetetrazole rat model // Proceedings of the 6th Scientific School “Dynamics of Complex Networks and their Applications”. — 2022. — P. 82–85. — DOI: [10.1109/DCNA56428.2022.9923081](https://doi.org/10.1109/DCNA56428.2022.9923081).
- A19. *Ershova A. S., **Grishchenko A. A.**, Suleymanova E. M., Vinogradova L. V., Sysoev I. V.* Analysis of connectivity estimates in the pentylenetetrazol rat model of absentee epilepsy using estimating mutual information and phase coherence index // Proceedings of the 7th Scientific School “Dynamics of Complex Networks and their Applications”. — 2023. — P. 78–81. — DOI: [10.1109/DCNA59899.2023.10290339](https://doi.org/10.1109/DCNA59899.2023.10290339).