

## Определение основного временного масштаба эволюции информационных свойств сигнала локальных потенциалов мозга при абсансной эпилепсии

А. А. Грищенко<sup>1,2</sup>, М. В. Сысоева<sup>1,3</sup>, И. В. Сысоев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Саратовский филиал Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН  
Россия, 410019 Саратов, Зелёная, 38

<sup>2</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского  
Россия, 410012 Саратов, Астраханская, 83

<sup>3</sup>Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.  
Россия, 410054 Саратов, Политехническая, 77

E-mail: vili\_von@mail.ru, bobrichek@mail.ru, ivssci@gmail.com

Автор для переписки Грищенко Анастасия Александровна, vili\_von@mail.ru

Поступила в редакцию 19.11.2019, принята к публикации 29.12.2019, опубликована 26.02.2020

**Цель** данной работы – определить, как меняется характерное время (лаг), отвечающее за сохранение в сигнале локальных потенциалов мозга информации о прошлом состоянии с началом, во время течения и с окончанием пиковых разрядов – основного энцефалографического признака абсансной эпилепсии. Это время необходимо для построения предсказательных моделей с целью оценки связанности между структурами мозга, а также детектирования и предсказания эпилептиформной активности. **Методы.** Используется функция взаимной информации, рассчитанная между сигналом и им же со сдвигом, сдвиг выбирается в шагах выборки от нуля до половины характерного периода колебаний. Для статистического анализа различия распределений рассчитанного лага между животными и записями использован критерий Манна–Уитни. **Результаты.** Проанализированы по две записи 5 крыс линии WAG/Rij – генетических моделей абсансной эпилепсии из лобной, теменной и затылочной коры и гиппокампа, для каждой записи – по 28 разрядов (в сумме проанализированно 280 разрядов). Использованы 6 временных интервалов длиной 2 с каждый: в фоне, перед разрядом, первые 2 с, следующие 2 с, последние 2 с разряда и 2 с сразу по его окончании. Построены и усреднены по всем 10 записям распределения лага для всех 6 интервалов для 4 рассмотренных отведений. Проведён статистический анализ сходств распределения лага между различными записями. **Выводы.** Обнаружено, что с началом разряда происходит унификация распределения лага между отдельными животными, при этом для двух записей одного и того же животного степень общности, как правило, ещё выше. Менее всего процесс унификации выражен в теменной коре; в лобной коре и гиппокампе он заканчивается с окончанием разряда, а в затылочной унификация сохраняется и после окончания разряда.

**Ключевые слова:** ЭЭГ, связанность, крысы линии WAG/Rij, функция взаимной информации, гистограммы.

**Образец цитирования:** Грищенко А.А., Сысоева М.В., Сысоев И.В. Определение основного временного масштаба эволюции информационных свойств сигнала локальных потенциалов мозга при абсансной эпилепсии // Известия вузов. ПНД. 2020. Т. 28, № 1. С. 98–110. <https://doi.org/10.18500/0869-6632-2020-28-1-98-110>

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0).

**Финансовая поддержка.** Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 19-72-10030.

## Detecting the primary time scale of evolution of information properties for local field potentials in brain at absence epilepsy

A. A. Grishchenko<sup>1,2</sup>, M. V. Sysoeva<sup>1,3</sup>, I. V. Sysoev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Kotelnikov Institute of Radioengineering and Electronics of RAS, Saratov Branch  
38, Zelyonaya str., Saratov 410019, Russia

<sup>2</sup>Saratov State University

83, Astrakhanskaya str., Saratov 410012, Russia

<sup>3</sup>Yuri Gagarin State Technical University of Saratov

77, Politekhnikeskaya str., Saratov 410054, Russia

E-mail: vili\_von@mail.ru, bobrichek@mail.ru, ivssci@gmail.com

Correspondence should be addressed to Anastasia A. Grishchenko, vili\_von@mail.ru

Received 19.11.2019, accepted 29.12.2019, published 26.02.2020

The **purpose** of the current study is to determine how the characteristic time (lag) responsible for keeping information about the previous dynamics in the brain local field potential signals evaluates in time. This time is necessary to know in order to construct forecasting models for coupling estimation and seizure prediction and detection. **Methods.** Mutual information function calculated between a signal with itself shifted in time is used. The shift varies from 0 to one half of characteristic oscillation period. Mann–Whitney test is used for comparative statistical analysis of distributions of the lag obtained for different animals and recordings. **Results.** Two records of local field potentials for each of five WAG/Rij rats (genetic models of absence seizures) were analyzed. Four channels were taken into account: frontal, parietal and occipital cortexes and hippocampus. There were 28 investigated seizures for each recording. Six time intervals of length 2 s were considered, starting from baseline, then preictal, begin of seizure, middle of seizure, immediately before the termination and after it. Distributions of lag for different records were compared statistically. **Conclusion.** The lag distribution unification for different animals was detected at the seizure beginning, with distributions from records of the same animal being usually closer than for different ones. This unification is expressed in the parietal cortex least of all. In the frontal cortex and hippocampus the unification ends with the seizure, while in the occipital cortex it remains even after seizure termination.

*Key words:* EEG, coupling, WAG/Rij rats, mutual information, histograms.

*Reference:* Grishchenko A.A., Sysoeva M.V., Sysoev I.V. Detecting the primary time scale of evolution of information properties for local field potentials in brain at absence epilepsy. *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*, 2020, vol. 28, no. 1, pp. 98–110. <https://doi.org/10.18500/0869-6632-2020-28-1-98-110>

*This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0).*

*Acknowledgements.* This work was supported by Russian Science Foundation, grant no. 19-72-10030.

### Введение

Генерализованные пик-волновые разряды формируются вследствие нарушения функций таламо-кортикальной системы и являются электроэнцефалографическим признаком абсансной эпилепсии. Абсансная эпилепсия представляет собою широко распространённую среди детей и подростков (до 50 % от общего числа случаев всех видов эпилепсии) форму эпилепсии не ясной до конца этиологии, основные проявления которой заключаются в частичной или полной потере сознания на краткое время.

У больных абсансной эпилепсией нет показаний для инвазивных исследований и хирургических вмешательств, что ограничивает получение информации о нейробиологических механизмах этого заболевания. Поэтому экспериментальную работу традиционно проводят на крысах двух инбредных линий с генетической предрасположенностью к абсанс-эпилепсии: GAERS и WAG/Rij [1–4]. Фармакологические, поведенческие и электроэнцефалографические признаки абсансной эпилепсии у них аналогичны таковым у человека [5–7].

Для человека основная частота колебаний во время пик-волнового разряда (ПВР) уменьшается в течение разряда от 5 до 3 Гц, длительность разрядов составляет в среднем 5...6 с.

У крыс линии GAERS основная частота уменьшается в течение разряда от 8 до 7 Гц, средняя длительность разрядов составляет 15 с. У крыс линии WAG/Rij наблюдается более резкое падение основной частоты колебаний – от 11 до 8 Гц, средняя длительность разрядов составляет 8 с [8].

Приложение различных мер и критериев нелинейной динамики и математической статистики к электроэнцефалограммам пациентов, страдающих различными патологиями, имеет долгую историю [9]. С точки зрения нелинейной динамики электроэнцефалограмма есть не что иное, как экспериментальный временной ряд. В некоторых задачах, таких как определение связей между различными отведениями [10–13], кластеризация рядов [14], диагностика взаимодействия между центральной нервной системой и двигательным аппаратом [15], разделение патологий и нормы и других, полезным является построение эмпирической математической модели по экспериментальным временным рядам. Если свойства экспериментальных данных используются для задания параметров модели и формы нелинейных функций, то понадобится существенно меньше коэффициентов, что увеличит надёжность их оценивания. Также меньшая длина временных рядов может быть использована для построения модели, что, в свою очередь, даёт возможность иметь более высокое временное разрешение при наблюдении изменения характеристик сигнала со временем, что существенно для биосигналов, где время стационарности ограничено. Целью данной работы является расчет оптимального значения одного из параметров эмпирических математических моделей – лага вложения, который в дальнейшем будет использоваться в авторегрессионных моделях с целью прогнозирования и анализа связей.

## 1. Методика

**1.1. Данные.** В данной работе анализировались 130-минутные записи внутричерепных ЭЭГ (сигналы локальных потенциалов) от 5 самцов крыс линии WAG/Rij, по 2 эксперимента для каждого животного, по 28 разрядов у каждого животного в каждом эксперименте. В итоге было проанализировано 280 разрядов. Все разряды были спонтанными. Данные снимались с частотой выборки 512 Гц и записывались 16-разрядным АЦП с аппаратной фильтрацией в диапазоне 1...99 Гц и подавлением наводки 50 Гц. Каждое животное рассматривалось индивидуально. Записывались четыре отведения, соответствующие гиппокампу [Hr; AP –3.5; L 2; depth 3.5], теменной [PC; AP –1.6; L 4], лобной [FC; AP 3.5; L 3] и затылочной [OC; AP –6; L –3.5] коре (стандартные стереотаксические координаты в соответствии с атласом [16], AP – anterior-posterior, рострально-каудальная протяжённость, L – lateral, латерально-медиальная протяжённость относительно брегмы).

Длина отобранных разрядов составляла не менее 6 с плюс по 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  $T$ , исследуемые интервалы в секундах, выбранные в соответствии с результатами работы [17], обозначались следующим образом (рис. 1):

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

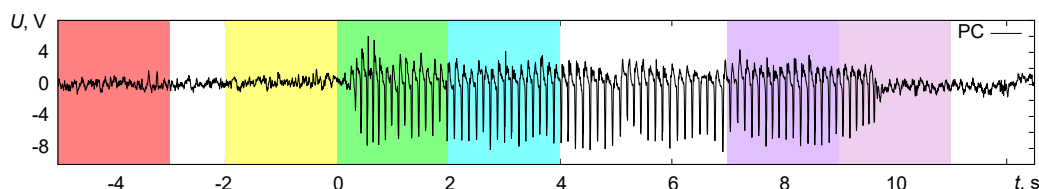


Рис. 1. Временной ряд локальных потенциалов теменной (сомато-сенсорной) коры для крысы № 6. Фоном по порядку обозначены исследуемые в работе интервалы:  $[-5; -3]$  с до начала разряда (фоновая активность);  $[-2; 0]$  с – преиктальная активность, во время которой, как правило, уже обнаруживаются изменения в связанности, приводящие к инициации разряда;  $[0; 2]$  с – начало разряда, соответствует, в основном, интервалу потери связанности;  $[2; 4]$  с – поддержание разряда;  $[T - 2; T]$  с – заключительная стадия разряда;  $[T; T + 2]$  с – постиктальная динамика

Fig. 1. The time series of local field potentials from the parietal (somatosensory) cortex (signal of rat No. 6 is used). Background indicates the intervals studied in the work:  $[-5; -3]$  s before the seizure onset (background activity);  $[-2; 0]$  s before the seizure onset (preictal activity);  $[0; 2]$  s after the seizure onset (decoupling);  $[2; 4]$  s after the seizure onset (seizure maintenance);  $[T - 2; T]$  s before the seizure termination;  $[T; T + 2]$  s after the seizure termination (postictal stage)

**1.2. Предсказательная математическая модель.** Поскольку временные ряды, содержащие абсансные разряды, достаточно короткие и нерегулярные (см. рис. 1), было решено отказаться от идеи восстанавливать дифференциальные уравнения, и модель строилась в виде нелинейного отображения последования вида:

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

где  $\mathbf{x}_n = (x_n, x_{n-l}, \dots, x_{n-(D-1)l})$  является вектором состояния, реконструированным с помощью метода задержек [19], который является классическим подходом для транспонирования временных рядов в фазовом пространстве, то есть для получения вектора состояния большой размерности из скалярного временного ряда (чёрные точки на рис. 2)  $\{x_n\}_{n=1}^N$  для каждой временной точки. Коэффициенты модели оцениваются с помощью метода наименьших квадратов [20] путём минимизации квадратичной ошибки прогнозирования, которая измеряет разницу между прогнозируемыми значениями  $x'_{n+\tau}$  и наблюдаемыми  $x_{n+\tau}$ . В этом примере параметры модели:  $\tau = 12, l = 5, D = 5$ .

Данная работа направлена на поиск оптимального значения лага вектора состояния. Ранее оптимальный лаг уже подбирался с использованием критерия Шварца [21] сразу вместе с оптимальной размерностью модели и оптимальным порядком полинома [18]. И в комбинации

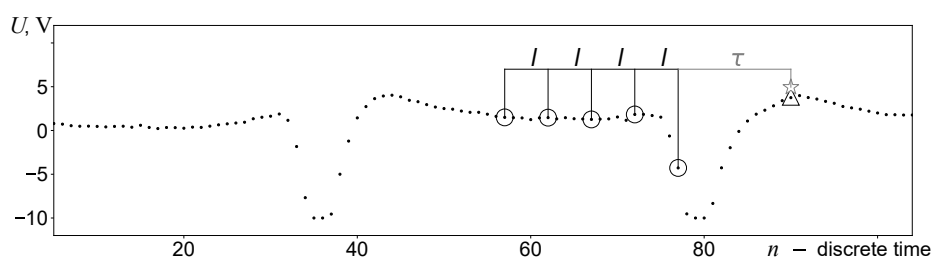


Рис. 2. Пример временного ряда, содержащего абсансный разряд, на котором отмечены параметры модельного отображения. Чёрные точки  $\{x_n\}_{n=1}^N$  – значения локальных потенциалов мозга в дискретные моменты времени, наблюдаемое значение потенциала ( $x_{n+\tau}$ ) выделено треугольником, полученное с помощью модели значение ( $x'_{n+\tau}$ ) – звёздочкой, значения, включённые в модель (вектор состояния) – окружностями. Обозначения:  $l$  – лаг,  $\tau$  – дальность прогноза,  $D$  – размерность вектора состояния. В данном примере параметры вектора состояния:  $\tau = 12, l = 5, D = 5$

Fig. 2. Time series plot with absence seizure, where parameters of adapted nonlinear model are shown. Points of time series  $\{x_n\}_{n=1}^N$  are marked with black dots. The point to be predicted  $x_{n+\tau}$  is marked with a triangle. The predicted by model value  $x'_{n+\tau}$  is marked by a gray star. Points used for prediction (state vector components) are marked with circles. Notation:  $l$  – lag,  $\tau$  – prediction length,  $D$  – dimension. In this example model parameters are:  $\tau = 12, l = 5, D = 5$

с дальностью прогноза [22]. Здесь мы предлагаем ещё один подход для независимого подбора оптимального лага.

**1.3. Оптимальный лаг.** В работе [19] 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 собою, 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 от временного лага ( $I_{x,y}(l)$ ).

Функция взаимной информации  $I_{x,y}$  между двумя выборками  $\{x_n\}_{n=1}^N$  и  $\{y_n\}_{n=1}^N$  характеризует степень похожести рядов. Применённая к одному и тому же ряду со сдвигом, когда  $y = x(t - l)$ , функция показывает, как быстро система забывает своё прошлое состояние. Существует несколько подходов к расчёту  $I_{x,y}$ . Мы использовали современный подход [23], основанный на учёте ближайших соседей и предъявляющий наименьшие требования к объёму данных, что важно при исследовании нестационарных по природе физиологических сигналов. Итоговая формула для вычисления оценки функции взаимной информации имеет вид

$$I_{x,y} = \psi(N) + \psi(1) - \left\langle \psi(n_x(i) + 1) + \psi(n_y(i) + 1) \right\rangle_{i=1, \dots, N}, \quad (2)$$

где  $N$  – длина выборки,  $n_x(i)$  и  $n_y(i)$  – число соседей  $i$ -й точки на плоскости  $(X, Y)$ ,  $\psi(n)$  – дигамма-функция. Поскольку метод имеет значительную вычислительную сложность, был использован сортировочный алгоритм [24]. Далее для тестирования значимости результатов использовался критерий Манна–Уитни, рассчитанный для всех пар животных.

## 2. Результаты

На зависимости функции взаимной информации от временного лага определялся первый минимум. Далее для каждого эпизода строилась гистограмма частот величины  $l$  для первого минимума функции  $I_{xy}(l)$  по всем записям всех исследуемых животных для четырёх исследуемых каналов (рис. 3). Стоит отметить, что подобные гистограммы также строились отдельно для разных записей. Качественно эта гистограмма выглядела так же, как и аналогичные гистограммы, построенные при анализе записей от отдельного животного (результаты по всем животным были аналогичны).

На рис. 3 показано 6 гистограмм, каждая из которых соответствует одному из временных сегментов: фоновая активность, преиктальная активность, начало разряда, поддержание разряда, стадия завершения разряда, постиктальная стадия. По оси абсцисс отложен лаг  $l$ , на котором достигается первый минимум функции взаимной информации, то есть искомый оптимальный лаг модели. По оси ординат отложена частота выпадения данного значения в выборке – число разрядов, которому соответствует минимум  $I_{xy}(l)$  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, то есть в сигнале на всём времени наблюдения присутствует 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, мы выбрали тест

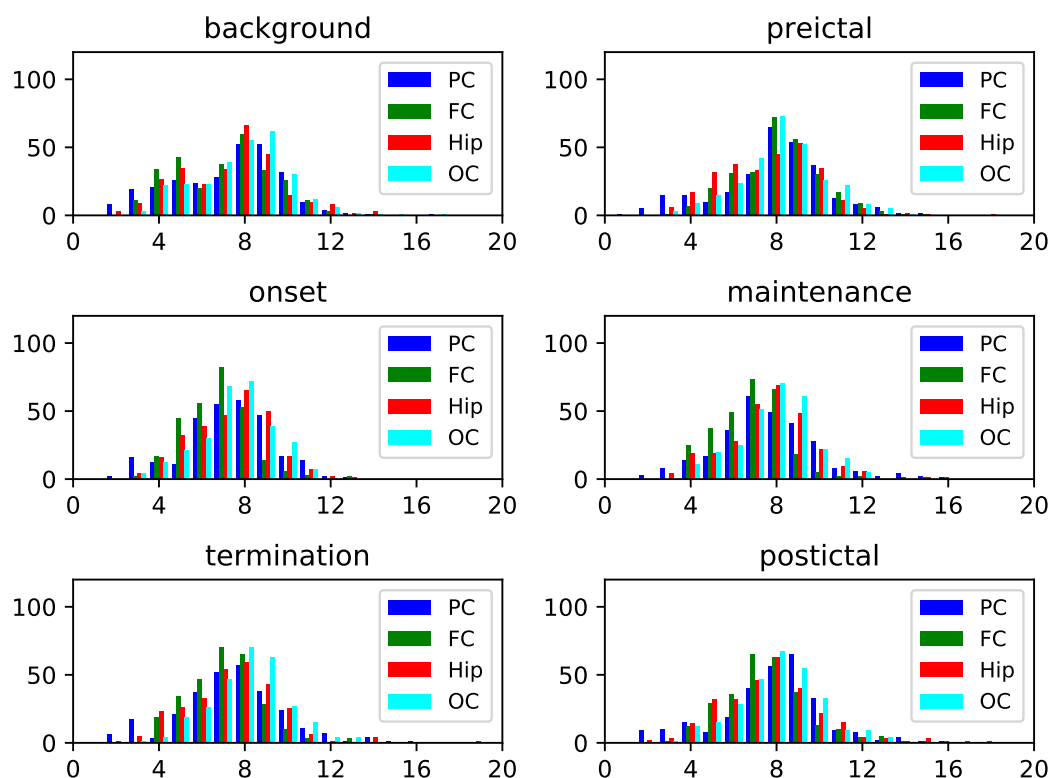


Рис. 3. Гистограммы распределения лага  $l$ , соответствующего первому минимуму функции взаимной информации, построенному при сдвиге временного ряда относительно себя. Четыре цвета соответствуют четырём каналам: синий – теменной коре (PC), зелёный – лобной коре (FC), красный – гиппокампу (Hip) и голубой – затылочной коре (OC). Шесть графиков относятся к шести двухсекундным интервалам, обозначенным на рис. 1: background – фоновая активность, preictal – преиктальная активность, onset – начало разряда, maintenance – поддержание разряда, termination – прекращение разряда, и postictal – постиктальная активность

Fig. 3. Histogram of frequencies for the first minimum of the mutual information function. X-axis: the step at which the first minimum of the mutual information function is reached. Y-axis: the frequency (number of times reached) for the first minimum. The four colors correspond to the four channels: blue – parietal cortex (PC), green – frontal cortex (FC), light blue – occipital cortex (OC), red – hippocampus (Hip). Each subfigure corresponds to one of the time intervals: background, preictal, onset, maintenance, termination, and postictal

Манна–Уитни, который для коротких выборок даёт, как правило, большую чувствительность, чем тест Колмогорова–Смирнова. Пороговое значение для критерия было установлено равным  $p = 0.05$ . Результаты для всех четырёх исследованных отведений приведены на рис. 4–7.

Все результаты, когда статистика принимала значения больше 0.05, что соответствует совпадению распределений, на рис. 4–7 изображены темным цветом, а те, что меньше 0.05, соответствуют значимым различиям и отрисованы светлым. Соответственно, если на графике получился темный квадрат, то результаты подбора лага для этих двух записей статистически не отличаются, эти записи похожи своими временными масштабами (поэтому на диагонали, где запись сравнивается сама с собой, всегда темные квадраты). Если на графике получился светлый квадрат, то временные масштабы этих двух записей статистически отличаются.

Если в течение развития разряда (от преиктальной к постикатальной активности) количество темных квадратов на графике увеличивается, то можно говорить о постепенной унификации временных масштабов всех записей всех животных. Если же, наоборот, увеличивается количество светлых квадратов, то значит речь идёт о разрушении единого временного масштаба и каждое животное ведёт себя индивидуально.

На рис. 4 приведены диаграммы результатов теста Манни–Уитни для записей лобной коры (FC). На них видно, что в начале разряда (onset) происходит унификация временных масштабов для всех записей (кроме крысы № 10, распределение для которой не совпадает с остальными). Уже в фазе поддержания разряда (maintenance) эта унификация начинает разрушаться – появляется всё больше светлых квадратов. В конце разряда (termination) распределение лагов вложения для большинства записей уже различно.

На рис. 5 приведены диаграммы результатов теста Манни–Уитни для записей теменной коры (PC). На этих диаграммах во все рассмотренные периоды (и при фоновой активности, и при эпилептиформной активности) временные масштабы для всех животных статистически различны (много светлых квадратов), то есть каждое животное индивидуально и не похоже на других. Значит, для теменной коры (PC) унификация распределений между животными не возникает, но пары записей для одного и того же животного похожи (темные квадраты на диагонали).

На рис. 6 приведены диаграммы результатов теста Манни–Уитни для записей затылочной коры (OC). Для затылочной коры имеется, в целом, достаточно большое сходство записей одного и того же животного с самим собой даже в фоне. Затем с началом разряда происходит перестройка: распределения становятся близкими для всех животных и для всех записей, то есть происходит полная унификация временных масштабов, причём в затылочной коре этот процесс не заканчивается с завершением разряда.

На рис. 7 приведены диаграммы результатов теста Манни–Уитни для записей гиппокампа (Hip). Поведение гиппокампа во времени очень похоже на поведение лобной коры: в фоне и преиктальном периодах значимых совпадений немного, потом в начале приступа происходит

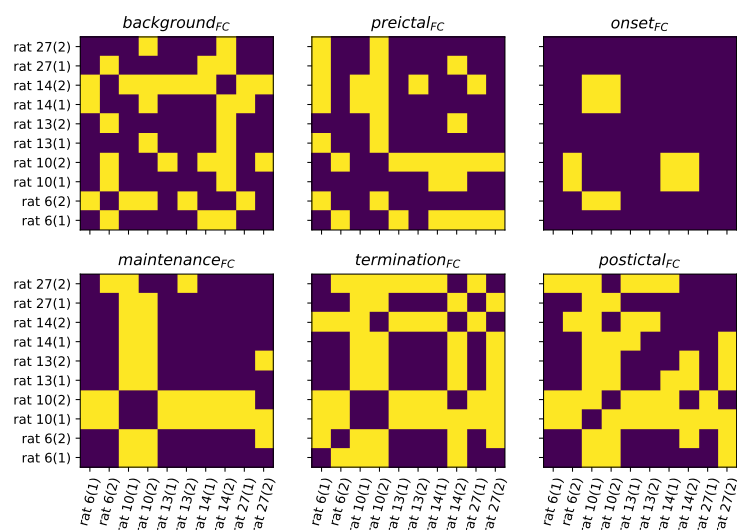


Рис. 4. Результаты теста Манна–Уитни сопоставления распределений  $I(l)$  для лобной коры для всех возможных пар животных на всех исследуемых интервалах. Светлым показаны пары записей, для которых распределения оптимальных лагов значимо отличаются на уровне 0.05, темным – не отличаются. Шесть графиков относятся к шести двухсекундным интервалам, обозначенным на рис. 1: background – фоновая активность, preictal – преиктальная активность, onset – начало разряда, maintenance – поддержание разряда, termination – прекращение разряда, и postictal – постиктальная активность

Fig. 4. Mann–Whitney test results for FC when comparing  $I(l)$  distributions for all possible pairs of animals at all studied intervals. Light squares shows pairs for which the distributions of optimal lags differ at the confidence level of 0.05, and dark ones are for pairs not demonstrating significant differences. Each subfigure corresponds to one of the time intervals: background, preictal, onset, maintenance, termination, and postictal

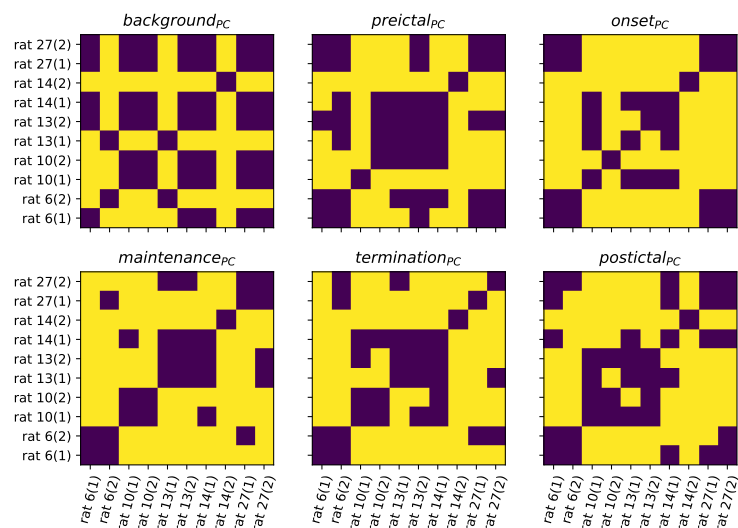


Рис. 5. Результаты теста Манна–Уитни сопоставления распределений  $I(l)$  для теменной коры для всех возможных пар животных на всех исследуемых интервалах. Светлым показаны пары записей, для которых распределения оптимальных лагов значительно отличаются на уровне 0.05, темным – не отличаются. Шесть графиков относятся к шести двухсекундным интервалам, обозначенным на рис. 1: background – фоновая активность, preictal – преиктальная активность, onset – начало разряда, maintenance – поддержание разряда, termination – прекращение разряда, и postictal – постиктальная активность

Fig. 5. Mann–Whitney test results for PC when comparing  $I(l)$  distributions for all possible pairs of animals at all studied intervals. Light squares shows pairs for which the distributions of optimal lags differ at the confidence level of 0.05, and dark ones are for pairs not demonstrating significant differences. Each subfigure corresponds to one of the time intervals: background, preictal, onset, maintenance, termination, and postictal

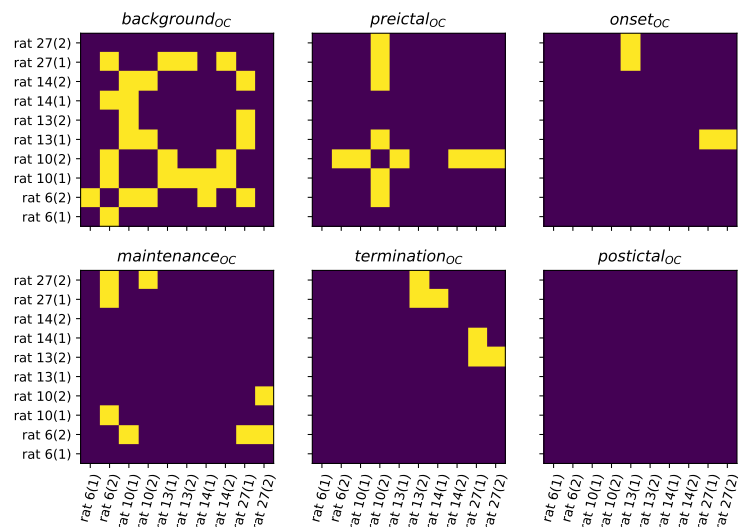


Рис. 6. Результаты теста Манна–Уитни сопоставления распределений  $I(l)$  для затылочной коры для всех возможных пар животных на всех исследуемых интервалах. Светлым показаны пары записей, для которых распределения оптимальных лагов значительно отличаются на уровне 0.05, темным – не отличаются. Шесть графиков относятся к шести двухсекундным интервалам, обозначенным на рис. 1: background – фоновая активность, preictal – преиктальная активность, onset – начало разряда, maintenance – поддержание разряда, termination – прекращение разряда, и postictal – постиктальная активность

Fig. 6. Mann–Whitney test results for OC when comparing  $I(l)$  distributions for all possible pairs of animals at all studied intervals. Light squares shows pairs for which the distributions of optimal lags differ at the confidence level of 0.05, and dark ones are for pairs not demonstrating significant differences. Each subfigure corresponds to one of the time intervals: background, preictal, onset, maintenance, termination, and postictal



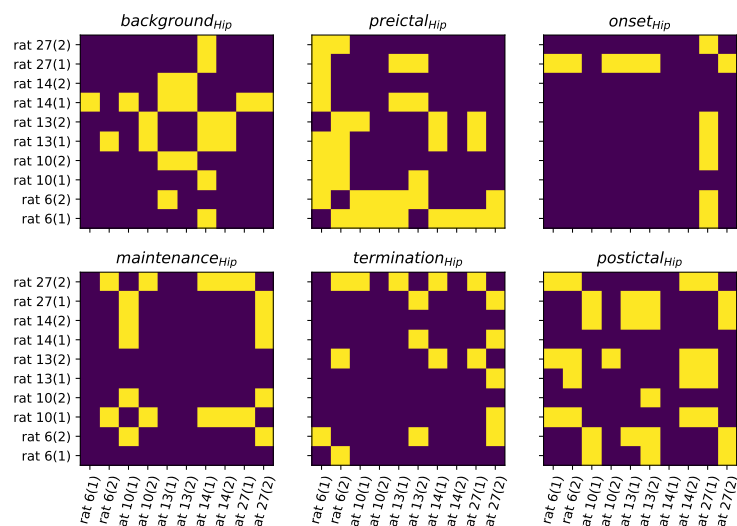


Рис. 7. Результаты теста Манна–Уитни сопоставления распределений  $I(l)$  для гиппокампа для всех возможных пар животных на всех исследуемых интервалах. Светлым показаны пары записей, для которых распределения оптимальных лагов значимо отличаются на уровне 0.05, темным – не отличаются. Шесть графиков относятся к шести двухсекундным интервалам, обозначенным на рис. 1: background – фоновая активность, preictal – преиктальная активность, onset – начало разряда, maintenance – поддержание разряда, termination – прекращение разряда, и postictal – постиктальная активность

Fig. 7. Mann–Whitney test results for hippocampus when comparing  $I(l)$  distributions for all possible pairs of animals at all studied intervals. Light squares shows pairs for which the distributions of optimal lags differ at the confidence level of 0.05, and dark ones are for pairs not demonstrating significant differences. Each subfigure corresponds to one of the time intervals: background, preictal, onset, maintenance, termination, and postictal

унификация. Потом эта унификация постепенно разрушается: уже во вторые 2 секунды разряда она меньше, чем в первые, а в конце – ещё меньше.

В итоге на рис. 4–7 видно, что с началом приступа происходит унификация временных масштабов – их распределения становятся неотличимы (возрастает число темных квадратов), но со временем, ближе к концу разряда или по его завершении, она разрушается.

### 3. Обсуждение и заключение

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 [25]. 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 [22] с очевидностью показала, что неучёт временных масштабов экспериментального сигнала в модели ведёт к резкому падению как чувствительности, 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 [17, 26, 27] для абсансов и в [28, 29] 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, преиктального интервала, самого разряда (несмотря на эволюции 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 индивидуальные особенности, свойственные животным, стираются. В наибольшей степени данный эффект проявляется в первые секунды приступа.

### Библиографический список

1. Marescaux C., Vergnes M., and Depaulis A. Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg – a review // Journal of Neural Transmission (Supplementum). 1992. Vol. 35. P. 37–69.
2. Vergnes M., Marescaux C., Depaulis A., Micheletti G., and Warter J.M. Spontaneous spike and wave discharges in thalamus and cortex in a rat model of genetic petit mal-like seizures // Experimental Neurology. 1987. Vol. 96. P. 127–136.
3. Coenen and van Luijtelaar E.L.J.M. Genetic animal models for absence epilepsy: A review of the WAG/Rij strain of rats // Behavior Genetics. 2003. Vol. 33. P. 635–655.
4. Depaulis A. and van Luijtelaar G. Genetic Models of Absence Epilepsy in the Rat in Animal Models of Seizures and Epilepsy. A. Pitkanen, S. Moshe, and P. Schwartzkroin, eds. San Diego: Elsevier Inc., 2006. P. 223–248.
5. Meeren H., Pijn J., van Luijtelaar E., Coenen A., and Lopes da Silva F. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats // J. Neurosci. 2002. Vol. 22. P. 1480–1495.
6. Sitnikova E., Dikanav T.V., Smirnov D.A., Bezruchko B.P., and van Luijtelaar G. Granger causality: Cortico-thalamic interdependencies during absence seizures in WAG/Rij rats // J Neurosci Methods. 2008. Vol. 170, no. 2. P. 245–254.
7. Van Luijtelaar G., Sitnikova E., and Lüttjohann A. On the origin and suddenness of absences in genetic absence models // Clin EEG Neurosci. 2011. Vol. 42, no. 2. P. 83–97.
8. Akman O., Demiralp T., Ates N., Onat F. Electroencephalographic differences between WAG/Rij and GAERS rat models of absence epilepsy // Epilepsy Research. 2010. Vol. 89. P. 185–193.
9. Timmer J., Haussler S., Lauk M., and Lucking C.-H. Pathological tremor: Deterministic chaos or nonlinear stochastic oscillators // Chaos. 2000. Vol. 10, no. 1. P. 278–288.
10. Takahashi D.Y., Baccala L.A., and Sameshima K. Connectivity inference between neural structures via partial directed coherence // Journal of Applied Statistics. 2007. Vol. 34, no. 10. P. 1255–1269.
11. Brovelli A., Ding M., Ledberg A., Chen Y., Nakamura R., and Bressler S. Beta oscillations in a large-scale sensorimotor cortical network: Directional influences revealed by Granger causality // PNAS. 2004. Vol. 101. P. 9849–9854.
12. R. Vicente. Transfer entropy—a model-free measure of effective connectivity for the neurosciences // Journal of Computational Neuroscience. 2011. Vol. 30, no. 1. P. 45–67.
13. Vakorin V.A., Misic B., Krakovska O., Bezgin G., and M.A.R. Confounding Effects of Phase Delays on Causality Estimation // PLoS ONE. 2013. Vol. 8, no. 1. e53588.
14. Dikanav T., Smirnov D., Wennberg R., Velazquez J.P., and Bezruchko B. EEG nonstationarity during intracranially recorded seizures: Statistical and dynamical analysis // Clinical Neurophysiology. 2005. Vol. 116. P. 1796–1807.
15. Безручко Б.П., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Смирнов Д.А., Тасс П.А. Моделирова-

ние и диагностика взаимодействия нелинейных колебательных систем по хаотическим временным рядам (приложения в нейрофизиологии) // Успехи физических наук. 2008. Vol. 51. С. 323–329.

16. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 6th ed. San Diego: Academic Press, 2006.
17. Sysoeva M.V., Lüttjohann A., van Luijtelaar G., and Sysoev I.V. Dynamics of directional coupling underlying spike-wave discharges // Neuroscience. 2016. Vol. 314. P. 75–89.
18. Sysoeva M.V., Sitnikova E., Sysoev I.V., Bezruchko B.P., and van Luijtelaar G. Application of adaptive nonlinear Granger causality: Disclosing network changes before and after absence seizure onset in a genetic rat model // J Neurosci Methods. 2014. Vol. 226. P. 33–41.
19. Packard N., Crutchfield J., Farmer J., and Shaw R. Geometry from a Time Series // Phys. Rev. Lett. 1980. Vol. 45. P. 712–716.
20. Legendre A.M. Appendice sur la méthodes des moindres quarrés. Nouvelles méthodes pour la détermination des orbites des comètes. Firmin-Didot, 1805.
21. Schwarz G. Estimating the dimension of a model. Annals of Statistics // Annals of Statistics. 1978. Vol. 6, no. 2. P. 461–464.
22. Kornilov M.V., Medvedeva T.M., Bezruchko B.P., and Sysoev I.V. Choosing the optimal model parameters for Granger causality in application to time series with main timescale // Chaos, Solitons and Fractals. 2016. Vol. 82. P. 11–21.
23. Kraskov A., Stögbauer H., and Grassberger P. Estimating mutual information // Physical Review E. 2004. Vol. 69. 066138.
24. Земляничков А.С., Сысоев И.В. Диагностика и коррекция систематической ошибки при оценке энтропии переноса методом К-ближайших соседей // Известия вузов. ПНД. 2015. Т. 23, № 4. С. 24–31.
25. Сысоева М.В., Диканев Т.В., Сысоев И.В. Выбор временных масштабов при построении эмпирической модели // Известия вузов. ПНД. 2012. Т. 20, № 2. С. 54–62.
26. Sysoeva M.V., Vinogradova L.V., Kuznetsova G.D., Sysoev I.V., van Rijn C.M. Changes in cortico-cortical and corticohippocampal network during absence seizures in WAG/Rij rats revealed with time varying Granger causality // Epilepsy & Behavior. 2016. Vol. 64. P. 44–50.
27. 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. Vol. 66, no. 1. P. 103–112.
28. Sysoev I.V., Perescis M.F.J., 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. e0404.
29. 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. Т. 69, № 6. С. 752–767.

## References

1. Marescaux C., Vergnes M., and Depaulis A. Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg – a review. *Journal of Neural Transmission (Supplementum)*, 1992, vol. 35, pp. 37–69.
2. Vergnes M., Marescaux C., Depaulis A., Micheletti G., and Warter J.M. Spontaneous spike and wave discharges in thalamus and cortex in a rat model of genetic petit mal-like seizures. *Experimental Neurology*, 1987, vol. 96, pp. 127–136.
3. Coenen A. and van Luijtelaar E.L.J.M. Genetic animal models for absence epilepsy: A review of the WAG/Rij strain of rats. *Behavior Genetics*, 2003, vol. 33, pp. 635–655.

4. Depaulis A. and van Luijtelaar G. Genetic Models of Absence Epilepsy in the Rat in Animal Models of Seizures and Epilepsy. A. Pitkanen, S. Moshe, and P. Schwartzkroin, eds. San Diego: Elsevier Inc., 2006, pp. 223–248.
5. Meeren H., Pijn J., van Luijtelaar E., Coenen A., and da Silva F.L. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J. Neurosci*, 2002, vol. 22, pp. 1480–1495.
6. Sitnikova E., Dikanav T.V., Smirnov D.A., Bezruchko B.P., and van Luijtelaar G. Granger causality: Cortico-thalamic interdependencies during absence seizures in WAG/Rij rats. *J Neurosci Methods*, 2008, vol. 170, no. 2, pp. 245–254.
7. Van Luijtelaar G., Sitnikova E., and Lüttjohann A. On the origin and suddenness of absences in genetic absence models. *Clin EEG Neurosci*, 2011, vol. 42, no. 2, pp. 83–97.
8. Akman O., Demiralp T., Ates N., and Onat F. Electroencephalographic differences between WAG/Rij and GAERS rat models of absence epilepsy. *Epilepsy Research*, 2010, vol. 89, pp. 185–193.
9. Timmer J., Haussler S., Lauk M., and Lucking C.-H. Pathological tremor: Deterministic chaos or nonlinear stochastic oscillators. *Chaos*, 2000, vol. 10, no. 1, pp. 278–288.
10. Takahashi D.Y., Baccala L.A., and Sameshima K. Connectivity inference between neural structures via partial directed coherence. *Journal of Applied Statistics*, 2007, vol. 34, no. 10, pp. 1255–1269.
11. Brovelli A., Ding M., Ledberg A., Chen Y., Nakamura R., and Bressler S. Beta oscillations in a large-scale sensorimotor cortical network: Directional influences revealed by Granger causality. *PNAS*, 2004, vol. 101, pp. 9849–9854.
12. Vicente R. Transfer entropy—a model-free measure of effective connectivity for the neurosciences. *Journal of Computational Neuroscience*, 2011, vol. 30, no. 1, pp. 45–67.
13. Vakorin V.A., Misic B., Krakovska O., Bezgin G., and M.A.R. Confounding Effects of Phase Delays on Causality Estimation. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 1, e53588.
14. Dikanav T., Smirnov D., Wennberg R., Velazquez J.P., and B.B. EEG nonstationarity during intracranially recorded seizures: Statistical and dynamical analysis. *Clinical Neurophysiology*, 2005, vol. 116, pp. 1796–1807.
15. Bezruchko B.P., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Smirnov D.A., and Tass P.A. Modeling nonlinear oscillatory systems and diagnostics of coupling between them using chaotic time series analysis: Applications in neurophysiology. *Physics-Uspeski*, 2008, vol. 51, pp. 304–310.
16. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 6th ed. San Diego: Academic Press, 2006.
17. Sysoeva M.V., Lüttjohann A., van Luijtelaar G., and Sysoev I.V. Dynamics of directional coupling underlying spike-wave discharges. *Neuroscience*, 2016, vol. 314, pp. 75–89.
18. Sysoeva M.V., Sitnikova E., Sysoev I.V., Bezruchko B.P., and van Luijtelaar G. Application of adaptive nonlinear Granger causality: Disclosing network changes before and after absence seizure onset in a genetic rat model. *J. Neurosci. Methods*, 2014, vol. 226, pp. 33–41.
19. Packard N., Crutchfield J., Farmer J., and Shaw R. Geometry from a Time Series. *Phys. Rev. Lett.*, 1980, vol. 45, pp. 712–716.
20. Legendre A.M. Appendice sur la méthodes des moindres carrés. Nouvelles méthodes pour la détermination des orbites des comètes. *Firmin-Didot*, 1805.
21. Schwarz G. Estimating the dimension of a model. *Annals of Statistics. Annals of Statistics*, 1978, vol. 6, no. 2, pp. 461–464.
22. Kornilov M.V., Medvedeva T.M., Bezruchko B.P., and Sysoev I.V. Choosing the optimal model parameters for Granger causality in application to time series with main timescale. *Chaos, Solitons and Fractals*, 2016, vol. 82, pp. 11–21.
23. Kraskov A., Stögbauer H., and Grassberger P. Estimating mutual information. *Physical Review E*, 2004, vol. 69, 066138.

24. Zemljannikov A.S. and Sysoev I.V. Diagnostics and correction of systematic error while estimating transfer entropy with  $k$ -nearest neighbours method. *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*, 2015, vol. 23, no. 4, pp. 24–31 (in Russian).
25. Sysoeva M.V., Dikanov T.V., and Sysoev I.V. Selecting time scales for empirical model construction. *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*, 2012, vol. 20, no. 2, pp. 54–62 (in Russian).
26. Sysoeva M.V., Vinogradova L.V., Kuznetsova G.D., Sysoev I.V. Clementina M. van Rijn. Changes in corticocortical and corticohippocampal network during absence seizures in WAG/Rij rats revealed with time varying Granger causality. *Epilepsy & Behavior*, 2016, vol. 64, pp. 44–50.
27. Sysoeva M.V., Sitnikova E., Sysoev I.V. Thalamo-cortical mechanisms of initiation, maintenance and termination of spike-wave discharges at WAG/Rij rats. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deyatelnosti Imeni I.P. Pavlova*, 2016, vol. 66, no. 1, pp. 103–112.
28. Sysoev I.V., Perescis M.F.J., 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, e0404.
29. Sysoeva M.V., Vinogradova L.V., Perescis M., van Rijn C.M., and Sysoev I.V. Revealing changes in directed interstructural couplings at limbic seizures, induced by injection of CB1 receptor antagonist using nonlinear Granger causality method. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deyatelnosti Imeni I.P. Pavlova*, 2019, vol. 69, no. 6, pp. 752–767.



*Грищенко Анастасия Александровна* – родилась в 1996 году в Ленинградской области. Окончила факультет нано- и биомедицинских технологий Саратовского государственного университета по направлению «Биомедицинская инженерия» (2018). Заканчивает магистратуру по той же специальности.

Россия, 410012 Саратов, Астраханская, 83  
 Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского  
 Россия, 410019 Саратов, ул. Зеленая, 38  
 Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, Саратовский филиал  
 E-mail: vili\_von@mail.ru



*Сысоева Марина Вячеславовна* – родилась в Саратове (1987). Окончила с отличием факультет нано- и биомедицинских технологий Саратовского государственного университета по направлению «Биомедицинская инженерия» (2011). Защитила диссертацию на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук на тему «Особенности реализации метода причинности по Грейнджеру для исследования электроэнцефалограмм при абсансной эпилепсии» по специальностям «Биофизика» и «Радиофизика» (2015, СГУ). С 2015 года работает на кафедре «Радиоэлектроника и телекоммуникации» Саратовского государственного технического университета в должности доцента. Научные интересы – анализ временных рядов, нейронаука, математическое моделирование. Опубликовала свыше 20 научных статей по указанным направлениям.

Россия, 410019 Саратов, ул. Зеленая, 38  
 Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, Саратовский филиал  
 Россия, 410054 Саратов, Политехническая, 77  
 Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.  
 E-mail: bobrichek@mail.ru



*Сысоев Илья Вячеславович* – родился в Саратове (1983), окончил факультет нелинейных процессов СГУ (2004), защитил диссертации на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук (2007) и доктора физико-математических наук (2019). Доцент кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии, ответственный секретарь редакционной коллегии журнала «Известия вузов. ПНД». Научные интересы – исследование сигналов биологической природы методами нелинейной динамики, исследование эффективности и модернизация подходов к анализу сигналов. Автор более 40 публикаций.

Россия, 410012 Саратов, Астраханская, 83  
 Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского  
 Россия, 410019 Саратов, ул. Зеленая, 38  
 Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, Саратовский филиал  
 E-mail: ivssci@gmail.com