

Принципы диагностики незрелой эпилептической (проэпилептической) активности на ЭЭГ у крыс с генетической предрасположенностью к абсанс-эпилепсии

Е. Ю. Ситникова^а, доктор биол. наук, orcid.org/0000-0002-2819-9096, jenia-s@mail.ru

К. С. Смирнов^а, младший научный сотрудник, orcid.org/0000-0002-0384-647X

В. В. Грубов^б, канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник, orcid.org/0000-0003-2491-2592

А. Е. Храмов^б, доктор физ.-мат. наук, профессор, orcid.org/0000-0003-2787-2530

^аИнститут высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Бултерова ул., 5А, Москва, 117485, РФ

^бУниверситет Иннополис, Университетская ул., 1, Иннополис, 420500, РФ

Введение: абсанс-эпилепсия – особое неврологическое расстройство, характеризующееся короткими эпизодами утраты сознания (абсансом), во время которых на электроэнцефалограмме появляются высокоамплитудные разряды в форме «пик-волна». Крысы линии WAG/Rij с генетической предрасположенностью к абсанс-эпилепсии служат надежной моделью данного заболевания, с помощью которой исследуют фундаментальные механизмы абсанс-эпилепсии, в частности, динамику формирования эпилептической активности на электроэнцефалограмме. **Цель:** разработка принципов диагностики незрелых форм пароксизмальной (так называемой проэпилептической) активности на электроэнцефалограмме у крыс WAG/Rij. **Результаты:** разработаны критерии для диагностики проэпилептической активности на ЭЭГ, полученные на основании частотно-временного анализа ЭЭГ на базе непрерывного вейвлет-преобразования с построением поверхностной вейвлетной энергии и скелетонов, которые представляли собой линии локальных максимумов на вейвлетной поверхности. Алгоритм диагностики протестирован на группе крыс линии WAG/Rij с «эпилептическим» и «бессимптомным» фенотипами. Обнаружено, что у крыс с «эпилептическим» фенотипом снижение числа проэпилептических паттернов в возрасте от 5 до 7 месяцев жизни сопровождалось ростом числа эпилептических разрядов, что могло быть связано с переходом проэпилептической активности в эпилептическую. У крыс с «бессимптомным» фенотипом возрастное снижение числа проэпилептических паттернов не сопровождалось появлением эпилептических разрядов. Снижение мгновенной частоты в течение проэпилептического паттерна было использовано в качестве дополнительного критерия для оценки степени эпилептизации распознанных паттернов. Число проэпилептических паттернов, характеризующихся снижением мгновенной частоты, у крыс WAG/Rij с «эпилептическим» фенотипом было выше, чем у крыс с «бессимптомным» фенотипом. **Практическая значимость:** аналогичный подход может быть использован для ранней диагностики абсанс-эпилепсии у пациентов, имеющих соответствующую генетическую предрасположенность, на доклинической стадии болезни.

Ключевые слова – генетическая модель абсанс-эпилепсии, автоматическое распознавание проэпилептической активности, непрерывное вейвлет-преобразование, пик-волновые разряды, проэпилептические паттерны на ЭЭГ, частота колебаний 5–9 Гц, крысы WAG/Rij.

Для цитирования: Ситникова Е. Ю., Смирнов К. С., Грубов В. В., Храмов А. Е. Принципы диагностики незрелой эпилептической (проэпилептической) активности на ЭЭГ у крыс с генетической предрасположенностью к абсанс-эпилепсии. *Информационно-управляющие системы*, 2019, № 1, с. 89–97. doi:10.31799/1684-8853-2019-1-89-97

For citation: Sitnikova E. Yu., Smirnov K. S., Grubov V. V., Hramov A. E. Diagnostic principles of immature epileptic (proepileptic) EEG activity in rats with genetic predisposition to absence epilepsy. *Informatsionno-upravliaiushchie sistemy* [Information and Control Systems], 2019, no. 1, pp. 89–97 (In Russian). doi:10.31799/1684-8853-2019-1-89-97

Введение

Абсанс-эпилепсия занимает особое место среди эпилептических расстройств, поскольку эта так называемая малая эпилепсия, или *petit mal*, не сопровождается моторными нарушениями (в отличие от тонико-клонических судорог при большой эпилепсии, *grand mal*), но характеризуется снижением или полной потерей сознания, нечувствительностью к внешним стимулам и нарушением текущей деятельности. Для абсанс-эпилепсии характерно состояние «отсутствия» (абсанса, *absence*), во время которого на

электроэнцефалограмме (ЭЭГ) появляется высокоамплитудная ритмическая активность в виде комплексов «пик-волна» с частотой 3 Гц [1–3]. В период между приступами абсанс-эпилепсии (интериктальный период) форма ЭЭГ остается нормальной. Приступы абсанс-эпилепсии начинаются внезапно, без видимых причин и предшествующей клинической картины. Отсутствие видимых пароксизмов на ЭЭГ в интериктальный период затрудняет диагностику абсанс-эпилепсии, в отличие от височной эпилепсии, которая часто сопровождается интериктальными спайками на ЭЭГ [4]. Многолетние исследования ЭЭГ

при абсанс-эпилепсии показали наличие некоторых скрытых аномалий [5], многие из которых трудно обнаружить посредством визуального анализа ЭЭГ. В последние годы наблюдается непрерывный рост интереса к передовым методам математического анализа сигналов ЭЭГ с использованием нелинейных методов анализа ЭЭГ [6], в частности, позволяющих выявить первые признаки патологических изменений формы ЭЭГ до начала эпилептических разрядов [7, 8].

Крысы линии WAG/Rij с генетической предрасположенностью к абсанс-эпилепсии являются надежной и востребованной моделью [9–11], которую используют для исследования патофизиологических механизмов данного заболевания, факторов наследования и тестирования новых средств терапии [12]. Эта модель была предложена в 1986 г. группой исследователей из Нидерландов [9]. В конце 90-х гг. крысы линии WAG/Rij были переданы в Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (ИВНД РАН), Москва, Россия, и с этих пор отечественные специалисты имеют возможность исследовать механизмы формирования абсанс-эпилепсии с использованием данной модели. Для крыс линии WAG/Rij характерно прогрессирующее развитие абсанс-эпилепсии: пароксизмальная активность отсутствует на ЭЭГ до наступления половой зрелости. Первые пик-волновые разряды появляются в возрасте от 2–3 месяцев, их число и продолжительность достигает максимума в возрасте 5–9 месяцев [13]. Таким образом, данная модель позволяет проследить возрастную динамику формирования эпилептической активности на ЭЭГ: от появления первых пароксизмальных форм в возрасте 3–5 месяцев до полностью сформированного паттерна эпилептической активности в возрасте 5–9 месяцев.

В процессе разведения крыс WAG/Rij в ИВНД РАН были получены особи, у которых, несмотря на наследственную предрасположенность, генетическая программа развития абсанс-эпилепсии не реализуется и отсутствуют пик-волновые разряды на ЭЭГ (так называемый «бессимптомный» фенотип). Причиной отсутствия эпилепсии у этих особей может быть генетический дрейф, который неизбежен в малых популяциях. У крыс WAG/Rij с «бессимптомным» фенотипом на ЭЭГ можно выделить aberrантные формы ритмической активности: переходные от нормы к патологии — *проэпилептическую активность*, которая не соответствует критериям пик-волновых разрядов. *Проэпилептическая активность* в нашем понимании — это незрелый эпилептический разряд (его латентная форма), который может развиваться в эпилептический разряд или остаться в латентном состоянии, как у крыс с «бессим-

птомным» фенотипом. Наиболее вероятным источником *проэпилептической активности* на ЭЭГ у крыс являются колебания частотой 5–9 Гц, поскольку они имеют проэпилептогенную (*pro-epileptogenic*) природу и являются непосредственными предшественниками пик-волновых разрядов [14]. Более того, незрелые эпилептические разряды у крыс имеют частоту 5–7 Гц и амплитуду, сравнимую с амплитудой нормальных сонных веретен [15, 16].

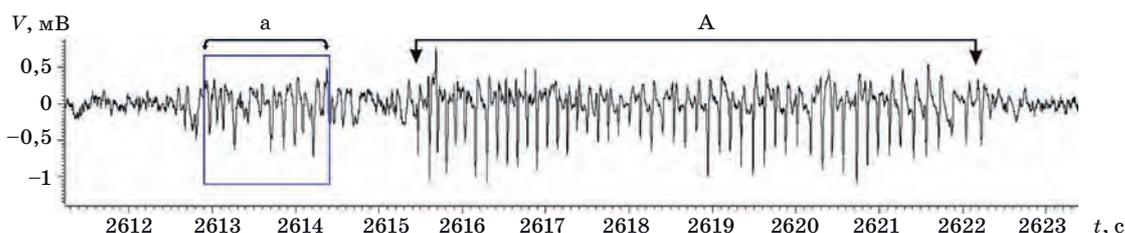
Настоящая работа нацелена на выявление проэпилептической активности у крыс линии WAG/Rij. В работе использован нелинейный метод анализа ЭЭГ на базе непрерывного вейвлет-преобразования (НВП) и построения скелетонов вейвлетной поверхности. На основе вейвлетного анализа сигналов ЭЭГ сформулированы критерии для автоматического распознавания проэпилептической активности. Полученные результаты расширяют мировой опыт применения вычислительных технологий в биомедицинских исследованиях и могут быть использованы для ранней диагностики абсанс-эпилепсии у пациентов, имеющих соответствующую генетическую предрасположенность.

Анализ ЭЭГ

Для анализа были использованы записи ЭЭГ, полученные у 26 самцов крыс линии WAG/Rij (масса тела 320–350 г) в возрасте 5 и 7 месяцев. Длительность каждой записи составляла около суток (от 18 до 25 ч). Протоколы эксперимента одобрены комитетом по этике ИВНД РАН. Сигналы ЭЭГ были зарегистрированы с помощью эпидуральных винтовых электродов, расположенных справа над лобной корой (AP + 2 мм и L 2,5 мм относительно брегмы), референтный электрод располагался справа над мозжечком. Запись сигналов ЭЭГ проводили в полосе частотой от 0,5 до 200 Гц, частота оцифровки 400/с/канал. Эпилептическая активность в виде пик-волновых разрядов на лобной ЭЭГ представляла собой последовательность высоковольтных повторяющихся комплексов «пик-волна» с частотой 8–10 Гц и минимальной длительностью 1,5 с (рис. 1, отрезок А). Проэпилептическая активность на ЭЭГ — это колебания частотой 5–9 Гц, которые иногда предшествовали пик-волновым разрядам (рис. 1, отрезок а).

Для анализа сигналов лобной ЭЭГ было использовано НВП [17], которое представляет собой свертку исследуемого экспериментального сигнала ЭЭГ $x(t)$ и набора базисных функций $\varphi_{s,\tau}(t)$:

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



■ **Рис. 1.** Пик-волновой разряд, зарегистрированный на лобной ЭЭГ у 7-месячной крысы WAG/Rij (A) и предшествующая ему проэпилептическая активность (a)

■ **Fig. 1.** Spike-wave discharges as recorded in frontal EEG in 7-months old WAG/Rij rat (A) and preceding proepileptic activity (a)

где $W(s, \tau)$ — коэффициенты НВП; * обозначает комплексное сопряжение.

Каждая базисная функция $\varphi_{s,\tau}(t)$ формируется из функции $\varphi_0(\eta)$, называемой материнским вейвлетом, при помощи следующего преобразования:

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

где s — временной масштаб, определяющий растяжение или сжатие материнской функции; τ — временной сдвиг вейвлет-преобразования; $\varphi_0(\eta)$ — материнский вейвлет. При анализе сигналов ЭЭГ вместо временного масштаба s удобно рассматривать частоту $f_s = 1/s$, которая вводится по аналогии с частотами фурье-спектра.

Как было показано в работе [18], для проведения частотно-временного анализа сигналов ЭЭГ оптимальным является комплексный вейвлет Морле

$$\varphi_0(\eta) = \pi^{1/4} e^{i\omega_0 \eta} e^{-\eta^2/2} \quad (3)$$

с центральной частотой $\omega_0 = 2\pi$, который обеспечивает максимально сбалансированное представление сигнала ЭЭГ во временной и частотной областях.

Для исследования частотно-временной структуры сигналов ЭЭГ обычно рассматривается распределение энергии вейвлет-преобразования $E(f, t)$ (или вейвлетная поверхность)

$$E(f, t) = |W(f, t)|^2. \quad (4)$$

Для отслеживания определенных ритмов на сигнале ЭЭГ энергия вейвлет-преобразования $E(f, t)$ может быть усреднена по частотному диапазону F , характерному для того или иного ритма:

$$E_F(t) = \int_{f \in F} E(f, t) df. \quad (5)$$

Для выявления особенностей частотной динамики сигнала ЭЭГ в некоторый фиксированный

момент времени t_0 используется мгновенное распределение вейвлетной энергии

$$E_{t_0}(f) = E(f, t = t_0). \quad (6)$$

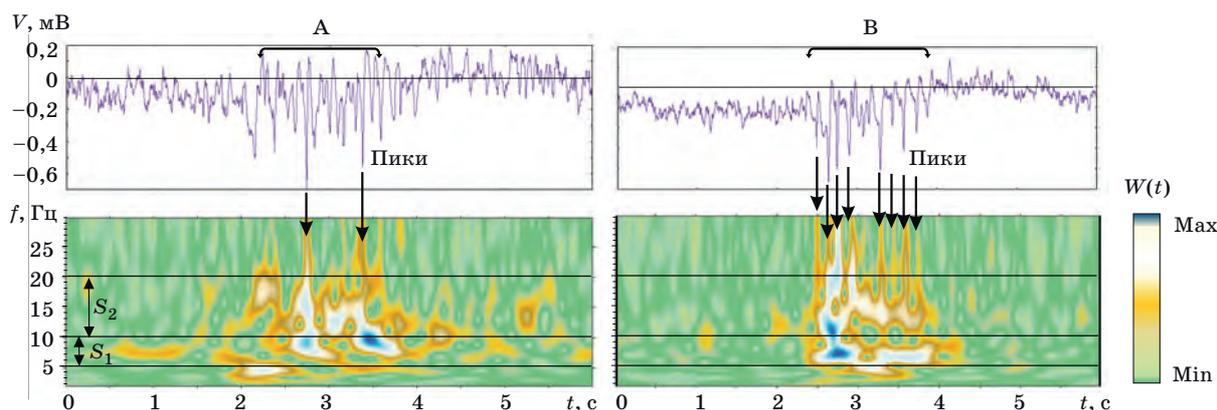
На полученном распределении $E_{t_0}(f)$ обычно присутствуют от одного до нескольких локальных максимумов, которые в данном случае соответствуют доминантным ритмам на сигнале ЭЭГ в момент времени t_0 . Если выделить локальные максимумы в каждый момент времени на сигнале ЭЭГ, то можно построить линии локальных максимумов — скелетоны, которые позволяют отследить динамику доминантных ритмов на протяжении сигнала ЭЭГ.

Частотно-временные характеристики проэпилептических паттернов

Результаты анализа вейвлетных поверхностей позволили выявить характерные признаки проэпилептической активности на ЭЭГ у крыс WAG/Rij, которые легли в основу алгоритма для их автоматической диагностики:

- средняя частота 5–9 Гц;
- продолжительность более 1,5 с;
- наличие эпилептиформных элементов в составе паттерна (пиков);
- снижение мгновенной частоты в течение проэпилептического паттерна.

Частотно-временные портреты проэпилептических паттернов на лобной ЭЭГ у крыс WAG/Rij показаны на рис. 2. Отличительными свойствами паттернов являлись: 1) резкое начало; 2) главный максимум частоты в диапазоне от 5 до 10 Гц; 3) наличие пиков и соответствующих им всплесков мощности на вейвлетной поверхности в диапазоне 1-й гармоники от 10 до 20 Гц. Длительность каждого фрагмента составляет 6 с, вейвлетные поверхности построены в диапазоне 2–30 Гц. На рисунке слева проэпилептический паттерн представляет собой модифицированную форму сонного веретена, а справа — пик-волновой разряд,



■ **Рис. 2.** Примеры проэпилептических паттернов на лобной ЭЭГ у крысы WAG/Rij (выделены сверху) и соответствующие вейвлетные поверхности

■ **Fig. 2.** Examples of proepileptic patterns as recorded in the frontal EEG in WAG/Rij rat (as indicated on the top) and corresponding wavelet surfaces

средняя частота которого составляет около 6 Гц, т. е. ниже, чем у зрелых пик-волновых разрядов (8–10 Гц).

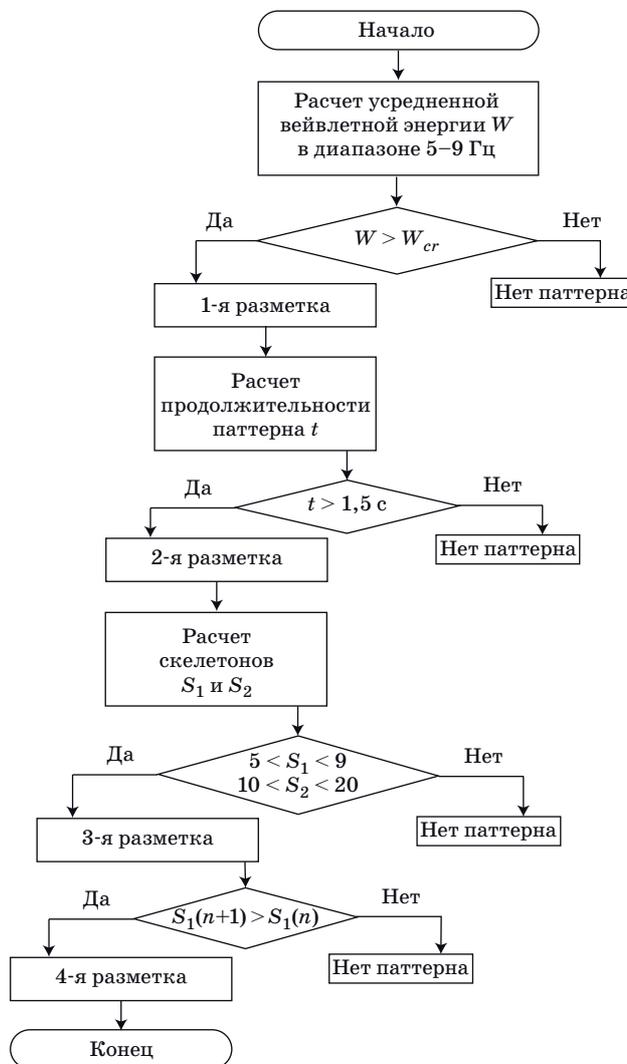
Алгоритм автоматического обнаружения проэпилептических паттернов на ЭЭГ

Предложенный алгоритм обнаружения проэпилептических паттернов опирается на результаты работ [16, 19]. В основу алгоритма легли критерии главной частоты (5–9 Гц), продолжительности (более 1,5 с), высокой мощности в диапазоне 10–20 Гц (гармоника основной частоты), свидетельствующей о наличии ритмических «эпилептиформных» элементов (пиков) в составе паттерна. Разработанный алгоритм включал три основных шага и один опциональный (рис. 3).

Шаг 1. Расчет вейвлетной энергии и усреднение ее по диапазону 5–9 Гц по всей длине ЭЭГ. Амплитуда сигналов ЭЭГ варьировалась у разных особей, поэтому для каждой особи было подобрано пороговое значение мощности вейвлетной энергии W_{cr} в частотном диапазоне 5–9 Гц, составлявшее 60–70 % от максимума. При максимальных значениях вейвлетной энергии сигнала ЭЭГ порядка 0,2–0,3 пороговое значение составляло 0,11–0,18, что гарантировало выделение только высокоэнергетических паттернов. На данном этапе произведен отбор эпизодов, имевших высокую мощность, превышающую пороговое значение W_{cr} (1-я разметка).

Шаг 2. Удаление эпизодов длительностью менее 1,5 с. На данном этапе осуществлялась проверка того, что ритмическая активность 5–9 Гц была непрерывной, в противном случае паттерн удалялся из разметки (2-я разметка).

Шаг 3. Проверка частотно-временных свойств на базе скелетонов вейвлетных поверхностей



■ **Рис. 3.** Блок-схема разработанного алгоритма для автоматического обнаружения проэпилептических паттернов на ЭЭГ

■ **Fig. 3.** Block diagram of developed algorithm for automatic detection of proepileptic patterns on EEG

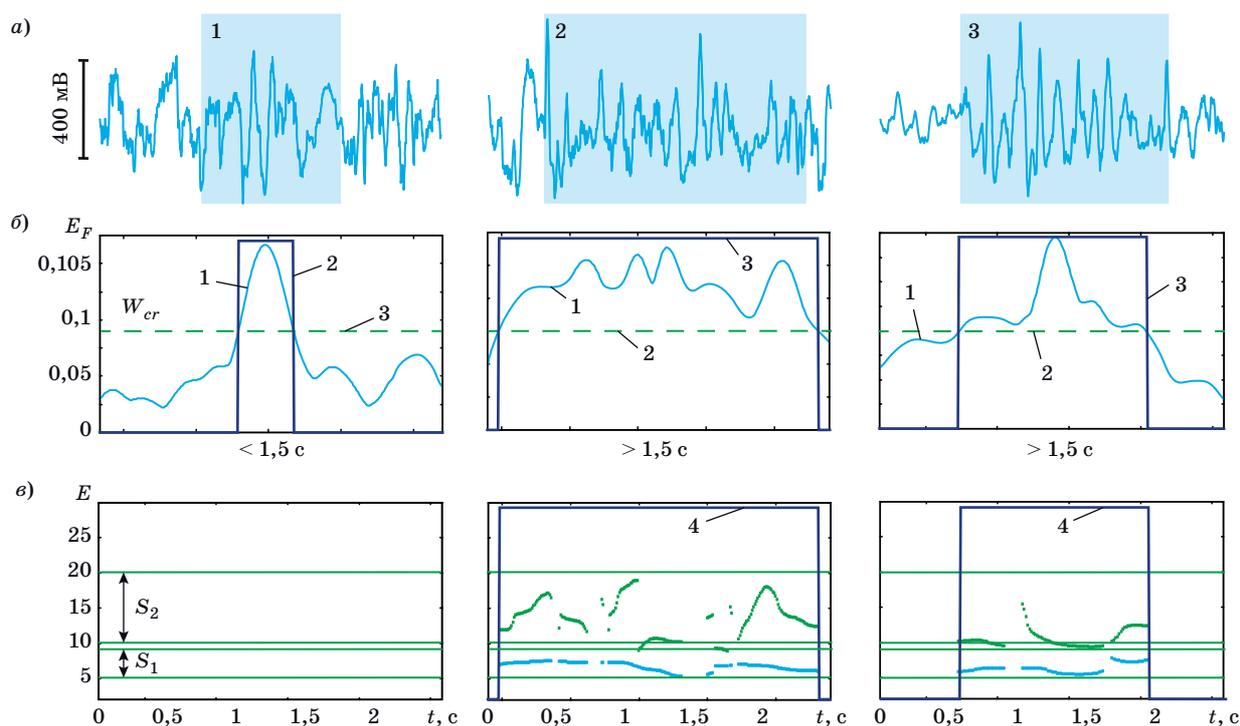
(критерий скелетонов). Для каждого эпизода из 2-й разметки в каждый момент времени строились два скелетона. Проверялся критерий принадлежности скелетонов частотным диапазонам: $S_1 \in 5-9$ Гц (основная частота проэпилептического паттерна) и $S_2 \in 10-20$ Гц (гармоника основной частоты). Также в каждой точке паттерна проводилась проверка критерия $E_{S_1} > E_{S_2}$ (мощность в диапазоне S_1 больше, чем в диапазоне S_2). Если число точек, в которых выполнялись все критерии, составляло $>70\%$ от количества всех точек паттерна, то данный паттерн проходил проверку и попадал в 3-ю разметку. Паттерны, не прошедшие проверку, удалялись (3-я разметка).

Шаг 4 (опциональный). Проверка динамики частоты внутри распознанных паттернов при помощи скелетонов. Проведена проверка снижения частоты в каждой точке первого скелетона. Критерий выполнялся, если мгновенная частота скелетона в предыдущей точке была выше, чем в следующей точке. Паттерн проходил проверку и попадал в финальную (4-ю) разметку, если $>70\%$ точек паттерна удовлетворяли требованию этого критерия.

Пример работы предложенного алгоритма представлен на рис. 4. На рис. 4, а приведены фрагменты сигналов ЭЭГ, предположительно содержащие проэпилептические паттерны.

Рисунок 4, б иллюстрирует шаги 1 и 2 предложенного алгоритма. Для каждого фрагмента ЭЭГ приведены вейвлетные энергии, рассчитанные и усредненные по диапазону 5–9 Гц, и пороговое значение мощности вейвлетной энергии W_{cr} . Также здесь приведена 1-я разметка, т. е. паттерны, энергия которых превышает W_{cr} . Видно, что после шага 1 на каждом из трех фрагментов ЭЭГ был выделен предположительно проэпилептический паттерн. Также очевидно, что продолжительность паттерна на фрагменте 1 меньше 1,5 с, следовательно, после шага 2 во 2-ю разметку попадут только паттерны на фрагментах 2 и 3.

Шаги 3 и 4 алгоритма иллюстрирует рис. 4, в. Здесь приведены результаты 2-й разметки, первый и второй скелетоны, а также границы частотных диапазонов S_1 и S_2 . Скелетоны строились только для тех участков ЭЭГ, которые вошли во 2-ю разметку, поэтому для фрагмента 1 скелетоны отсутствуют. Проверка критериев шага 3



■ **Рис. 4.** Иллюстрация работы алгоритма: а — фрагменты ЭЭГ предположительно с проэпилептическими паттернами (затененные прямоугольники 1, 2 и 3); б — распределения вейвлетной энергии, усредненной по диапазону 5–9 Гц (линии 1); пороговое значение вейвлетной энергии W_{cr} (линии 2); паттерны, включенные в 1-ю разметку (линии 3); в — первый и второй скелетоны (точки) с границами частотных диапазонов S_1 и S_2 и паттерны, включенные во 2-ю разметку (линии 4)

■ **Fig. 4.** Demonstration of algorithm functionality: а — EEG fragments with plausibly proepileptic patterns (indicated by shaded rectangles with numbers 1, 2 and 3); б — distributions of wavelet power as averaged in 5–9 Hz frequency band (the lines 1); the threshold value of the wavelet energy W_{cr} (the lines 2); selected patterns of the 1st rank (the lines 3); в — the 1st and 2nd skeletons, where solid horizontal lines mark frequencies in the range of S_1 and S_2 and selected patterns of the 2nd rank (the lines 4)

алгоритма (т. е. для $>70\%$ точек первый скелетон лежит в диапазоне S_1 , второй — в диапазоне S_2 и мощность в S_1 больше мощности в S_2) показывает, что паттерны на фрагментах 2 и 3 соответствуют данным критерия и потому включаются в 3-ю разметку. Однако критерий опционального шага 4 (т. е. снижение частоты в $>70\%$ точек первого скелетона) не выполняется для паттерна на фрагменте 3, соответственно, в 4-ю разметку будет включен только паттерн с фрагмента 2.

Результаты исследования проэпилептических паттернов на ЭЭГ

На околосуточных записях ЭЭГ у 26 крыс WAG/Rij эпилептические разряды в форме «пиковолна» были обнаружены у 17 животных («эпилептический» фенотип). У девяти животных эпилептическая активность практически отсутствовала («бессимптомный» фенотип). Число эпилептических разрядов у крыс с «эпилептическим» фенотипом в возрасте 5 месяцев составляло в среднем 4,4 в час, в возрасте 7 месяцев — 7,4 в час. У крыс с «бессимптомным» фенотипом — менее 0,2 разряда в час.

Распознавание проэпилептических паттернов было проведено на лобной ЭЭГ на 6-часовом отрезке времени в период с 21:00 до 3:00 ч. Результаты распознавания у каждой крысы суммированы в таблице.

Показано число проэпилептических паттернов, выделенных с использованием 3-шагового алгоритма (3-я разметка, полученная при реализации алгоритма без учета динамики мгновенной частоты в течение проэпилептического паттерна) и 4-шагового алгоритма (4-я разметка, содержащая проэпилептические паттерны, у которых зафиксировано снижение мгновенной частоты от начала к концу).

Статистический анализ числа распознанных паттернов в двух группах крыс был выполнен с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни (уровень значимости $p < 0,05$). Обнаружено, что значение W_{cr} , использованное для выделения проэпилептических паттернов у крыс с «эпилептическим» фенотипом, было значимо выше, чем у крыс с «бессимптомным» фенотипом. Среднее значение W_{cr} , использованное для построения 3-й разметки у крыс в возрасте 5 месяцев с «эпилептическим» фенотипом, составляло $0,151 \pm 0,022$ (\pm станд. откл.), а у крыс с «бессимптомным» фенотипом — $0,133 \pm 0,019$. В возрасте 7 месяцев у крыс с «эпилептическим» фенотипом — $0,138 \pm 0,028$, у крыс с «бессимптомным» фенотипом — $0,129 \pm 0,017$.

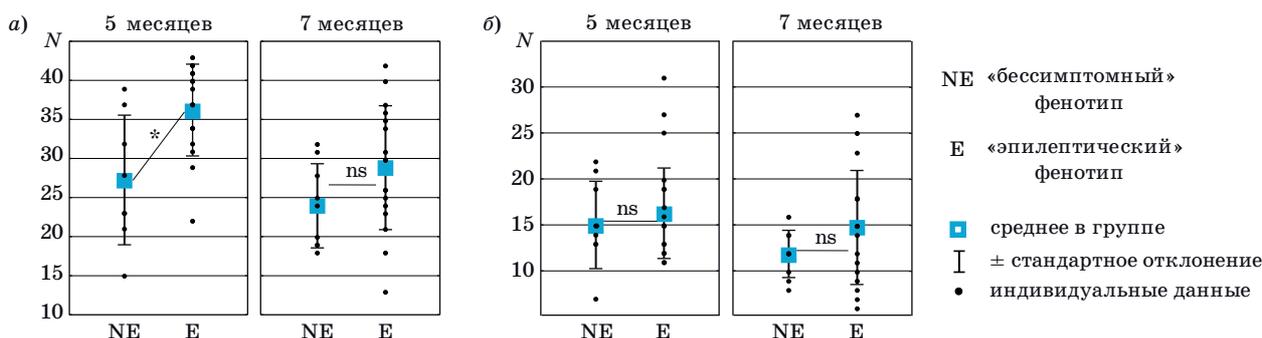
Выявлено, что с возрастом число проэпилептических паттернов в обеих группах крыс зна-

■ Результаты автоматического распознавания проэпилептических паттернов на ЭЭГ у крыс WAG/Rij с «эпилептическим» и «бессимптомным» фенотипами (среднее \pm стандартное отклонение)

■ Results of automatic recognition of proepileptic patterns in EEG in WAG/Rij rats with “epileptic” and “asymptomatic” phenotypes (mean \pm standard deviation)

ID крысы	3-я разметка у особей		4-я разметка у особей	
	5-месячных	7-месячных	5-месячных	7-месячных
«Эпилептический» фенотип				
N_1	57	35	40	21
N_2	57	41	32	34
N_3	49	46	37	31
N_4	69	30	42	24
N_5	72	36	41	25
P_1	33	52	22	42
P_10	46	21	31	13
P_11	61	39	42	30
P_12	49	48	34	36
P_2	60	55	41	40
P_3	63	51	43	26
P_4	69	49	53	26
P_5	52	45	39	30
P_6	50	55	37	37
P_7	40	41	29	23
P_8	55	62	40	35
P_9	46	36	34	18
Среднее	55\pm11	44\pm10	37\pm7	29\pm8
«Бессимптомный» фенотип				
NE_1	45	37	23	25
NE_2	41	45	28	31
NE_3	46	31	32	19
NE_4	58	40	37	24
NE_5	79	38	60	28
NE_6	54	44	39	32
NE_7	22	27	15	19
NE_8	36	32	21	18
NE_9	36	29	23	20
Среднее	46\pm16	36\pm6	29\pm8	24\pm5

чимо снижалось. У крыс с «эпилептическим» фенотипом снижение числа проэпилептических паттернов сопровождалось ростом числа эпилептических разрядов. Возможно, что с возрастом проэпилептическая активность приобретала эпилептический характер и форму зрелых пиковолновых разрядов. Таким образом, могла происходить своеобразная «эпилептизация» ритмической активности у особей с «эпилептическим»



■ **Рис. 5.** Число автоматически распознанных проэпилептических паттернов у крыс WAG/Rij с «эпилептическим» и «бессимптомным» фенотипами, отобранных алгоритмом, учитывающим динамику мгновенной частоты: *a* — снижение мгновенной частоты; *b* — иная динамика мгновенной частоты; * — значимые различия между группами крыс (критерий Манна — Уитни, $p < 0,05$); ns — незначимые различия

■ **Fig. 5.** The number of automatically detected proepileptic patterns in WAG/Rij rats with “epileptic” and “asymptomatic” phenotypes in respect to the dynamics of the instantaneous frequency: *a* — instantaneous frequency reduction; *b* — other dynamics of instantaneous frequency; * — significant differences between groups (Mann — Whitney test, $p < 0,05$); ns — differences were not significant

фенотипом. У крыс с «бессимптомным» фенотипом возрастное снижение числа проэпилептических паттернов не сопровождалось появлением пик-волновых разрядов, т. е. происходило угасание проэпилептической активности на ЭЭГ.

Известно, что у пациентов с абсанс-эпилепсией и у крыс WAG/Rij мгновенная частота пик-волновых разрядов демонстрирует максимальное значение в начале разряда и снижается к концу разряда [20, 21]. Эпизоды проэпилептической активности, выявленные с использованием предложенного алгоритма, также характеризовались снижением мгновенной частоты. Обнаружено, что примерно 50–83 % проэпилептических паттернов проходили тест на снижение мгновенной частоты (шаг 4) и попадали в 4-ю разметку.

По данным статистического анализа, у крыс с «эпилептическим» фенотипом в 5-месячном возрасте число проэпилептических паттернов, характеризующихся снижением мгновенной частоты (4-я разметка), было выше, чем у крыс с «бессимптомным» фенотипом (рис. 5, *a*). У 7-месячных крыс с «эпилептическим» и «бессимптомным» фенотипом этот показатель значимо не отличался. Число паттернов с иной динамикой мгновенной частоты у крыс двух фенотипов в возрасте 5 и 7 месяцев значимо не отличалось (рис. 5, *b*).

Заключение

Разработаны принципы автоматического распознавания проэпилептической активности на ЭЭГ у крыс линии WAG/Rij с генетической предрасположенностью к абсанс-эпилепсии с учетом видовых особенностей. В работе использован нелинейный метод анализа ЭЭГ на базе непрерывного вейвлет-преобразования и построения ске-

letonов вейвлетной поверхности. Критериями для выделения проэпилептических паттернов на ЭЭГ служили средняя частота 5–9 Гц, продолжительность более 1,5 с, наличие эпилептиформных элементов в составе паттерна (пики).

Обнаружено, что в возрасте от 5 до 7 месяцев жизни число проэпилептических паттернов у крыс WAG/Rij значимо снижалось. Снижение числа проэпилептических паттернов у крыс с «эпилептическим» фенотипом сопровождалось ростом числа эпилептических разрядов. Возможно, что с возрастом проэпилептическая активность приобретала пароксизмальные черты и форму зрелых пик-волновых разрядов, т. е. происходила своеобразная «эпилептизация» проэпилептической активности у особей. У крыс с «бессимптомным» фенотипом возрастное снижение числа проэпилептических паттернов не сопровождалось появлением пик-волновых разрядов, т. е. происходила элиминация проэпилептической активности на ЭЭГ.

Снижение мгновенной частоты в течение проэпилептического паттерна было использовано в качестве дополнительного критерия. Обнаружено, что число проэпилептических паттернов, характеризующихся снижением мгновенной частоты у крыс WAG/Rij с «эпилептическим» фенотипом, было выше, чем у крыс с «бессимптомным» фенотипом.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российской академии наук, Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ, проект № 16-04-00275), Совета по грантам Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации (НШ-2737.2018.2) и Министерства образования и науки Российской Федерации (грант 3.861.2017/4.6).

Литература

1. Карлов В. А., Гнездицкий В. В. *Абсансная эпилепсия у детей и взрослых*. М., Пресссервис, 2005. 63 с.
2. Panayiotopoulos C. P. Typical absence seizures and related epileptic syndromes: assessment of current state and directions of future research. *Epilepsia*, 2008, vol. 49, no. 12, pp. 2131–2139.
3. Вольнова А. Б., Ленков Д. Н. Абсансная эпилепсия: механизмы гиперсинхронизации нейронных ансамблей. *Медицинский академический журнал*, 2012, т. 12, № 1, с. 7–19.
4. Niedermeyer E., Lopes da Silva F. H. *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields*. 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999. 1256 p.
5. Seneviratne U., Cook M. J., D'Souza W. J. Electroencephalography in the diagnosis of genetic generalized epilepsy syndromes. *Front Neurol*, 2017, vol. 8, pp. 499. doi:10.3389/fneur.2017.00499
6. Горшков А. А., Осадчий А. Е., Фрадков А. Л. Регуляризация обратной задачи ЭЭГ/МЭГ локальным кортикальным волновым паттерном. *Информационно-управляющие системы*, 2017, № 5, с. 12–20. doi:org/10.15217/issn1684-8853.2017.5.12
7. Lüttjohann A. Disclosing hidden information in the electroencephalogram using advanced signal analytical techniques. *J Physiol*, 2017, vol. 595(23), pp. 7021–7022. doi:10.1113/JP275132
8. Максименко В. А., Харченко А. А., Лютъёханн А. Автоматизированная система для предсказания эпилептических приступов по многоканальным записям электрической активности мозга. *Информационно-управляющие системы*, 2018, № 4, с. 115–122. doi:org/10.31799/1684-8853-2018-4-115-122
9. van Luijtelaar E. L., Coenen A. M. Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats. *Neurosci Lett.*, 1986, vol. 70(3), pp. 393–397.
10. 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. *Behav. Genet.*, 2003, vol. 33, pp. 635–655.
11. Depaulis A., van Luijtelaar G. *Genetic models of absence epilepsy in the rat*. In: *Models of Seizures and Epilepsy*. Elsevier, 2017, p. 1178.
12. van Luijtelaar E. L., Drinkenburg W. H., van Rijn C. M., Coenen A. M. Rat models of genetic absence epilepsy: what do EEG spike-wave discharges tell us about drug effects? *Methods Find Exp Clin Pharmacol.*, 2002, vol. 24, suppl. D, pp. 65–70.
13. Coenen A. M., van Luijtelaar E. L. The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors. *Epilepsy Res.*, 1987, vol. 1(5), pp. 297–301.
14. Pinault D., Slézia A., Acsády L. Corticothalamic 5–9 Hz oscillations are more pro-epileptogenic than sleep spindles in rats. *J Physiol*, 2006, vol. 574, pp. 209–227.
15. Çarçak N., Aker R. G., Özdemir O., Demiralp T., Onat F. Y. The relationship between age-related development of spike-and-wave discharges and the resistance to amygdaloid kindling in rats with genetic absence epilepsy. *Neurobiology of Disease*, 2008, vol. 32(3), pp. 355–363. doi:10.1016/j.nbd.2008.07.018
16. Sitnikova E., Hramov A. E., Grubov V., Koronovsky A. A. Age-dependent increase of absence seizures and intrinsic frequency dynamics of sleep spindles in rats. *Neurosci J.*, 2014, vol. 2014, p. 370764. doi:10.1155/2014/370764
17. Hramov A. E., Koronovskii A. A., Makarov V. A., Pavlov A. N., Sitnikova E. *Wavelets in Neuroscience*. London, Springer Series in Synergetics, Springer, Heidelberg, New York, 2015, 318 p.
18. Павлов А. Н., Храмов А. Е., Короновский А. А., Ситникова Е. Ю., Макаров В. А., Овчинников А. А. Вейвлет-анализ в нейродинамике. *Успехи физических наук*, 2012, т. 182(9), с. 905–939. doi:10.3367/UFNr.0182.201209a.0905
19. Sitnikova E. Yu., Hramov A. E., Grubov V. V., Koronovskii A. A. Time-frequency characteristics and dynamics of sleep spindles in WAG/Rij rats with absence epilepsy. *Brain research*, 2014, vol. 1543, pp. 290–299. doi:10.1016/j.brainres.2013.11.001
20. Габова А. В., Боснякова Д. Ю., Босняков М. С., Шацкова А. Б., Кузнецова Г. Д. Частотно-временная структура разрядов пик-волна генетической absence-эпилепсии. *Доклады Академии наук*, 2004, т. 396(4), с. 557–560.
21. 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. *Clin Neurophysiol.*, 2007, vol. 118, pp. 1736–1743.

UDC 57.087.1 + 616.853 + 530.182

doi:10.31799/1684-8853-2019-1-89-97

Diagnostic principles of immature epileptic (proepileptic) EEG activity in rats with genetic predisposition to absence epilepsyE. Yu. Sitnikova^a, Dr. Sc., Biol., orcid.org/0000-0002-2819-9096, jenia-s@mail.ruK. S. Smirnov^a, Junior Researcher, orcid.org/0000-0002-0384-647XV. V. Grubov^b, PhD, Phys.-Math, Senior Researcher, orcid.org/0000-0003-2491-2592A. E. Hramov^b, Dr. Sc., Phys.-Math., Professor, orcid.org/0000-0003-2787-2530^aInstitute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, 5A, Butlerova St., 117485, Moscow, Russian Federation^bInnopolis University, 1, Universitetskaya St., 420500, Innopolis, Russian Federation

Introduction: Absence epilepsy is a specific neurological disorder characterized by brief episodes of loss of consciousness (absence) accompanied by high-amplitude “spike-wave” discharges in the electroencephalogram (EEG). WAG/Rij rats with a genetic predisposition to absence epilepsy are used as a reliable model of this disease. This model is beneficial for investigating basic mechanisms of absence epilepsy, including the development of spike-wave seizures. **Purpose:** Establishing diagnostic principles for immature forms of spike-wave activity in EEG (so-called proepileptic activity) of WAG/Rij rats. **Results:** Diagnostic criteria are proposed for proepileptic EEG activity in rats, based on time-frequency analysis with the continuous wavelet transform and skeletons of wavelet surfaces. The algorithm was tested in “epileptic” and “asymptomatic” individuals. Rats with the “epileptic” phenotype demonstrated a decrease in number of proepileptic patterns between 5 and 7 months of age in parallel to an increase in the number of epileptic discharges that might relate to the transformation of proepileptic activity to epileptic. In rats with the “asymptomatic” phenotype, the age-related decline in the number of proepileptic patterns was not accompanied by the occurrence of spike-wave discharges. A decrease in the instantaneous frequency was found in a larger number of proepileptic patterns in “epileptic” WAG/Rij rats as compared to “asymptomatic” individuals. **Practical relevance:** A similar approach can be used for early diagnosis of absence epilepsy at the preclinical stage in patients with genetic predisposition.

Keywords — genetic model of absence epilepsy, automatic detection of proepileptic activity, continuous wavelet transform, spike-wave discharges, proepileptic patterns in EEG, 5–9 Hz oscillations, WAG/Rij rats.

For citation: Sitnikova E. Yu., Smirnov K. S., Grubov V. V., Hramov A. E. Diagnostic principles of immature epileptic (proepileptic) EEG activity in rats with genetic predisposition to absence epilepsy. *Informatsionno-upravliaiushchie sistemy* [Information and Control Systems], 2019, no. 1, pp. 89–97 (In Russian). doi:10.31799/1684-8853-2019-1-89-97

References

- Karlov V. A., Gnezditsky V. V. *Absansnaya epilepsiya u detey i vzroslykh* [Absence epilepsy in children and adults]. Moscow, Presservis Publ., 2005. 63 p. (In Russian).
- Panayiotopoulos C. P. Typical absence seizures and related epileptic syndromes: assessment of current state and directions of future research. *Epilepsia*, 2008, vol. 49, no. 12, pp. 2131–2139.
- Vol'nova A. B., Lenkov D. N. Absence epilepsy: mechanisms of hypersynchronization of neuronal networks. *Meditinskii akademicheskii zhurnal*, 2012, vol. 12, no. 1, pp. 7–19 (In Russian).
- Niedermeyer E., Lopes da Silva F. H. *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields*. 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999. 1256 p.
- Seneviratne U., Cook M. J., D'Souza W. J. Electroencephalography in the diagnosis of genetic generalized epilepsy syndromes. *Front Neurol*, 2017, vol. 8, pp. 499. doi:10.3389/fneur.2017.00499
- Gorshkov A. A., Ossadtchi A. E., Fradkov A. L. Regularization of EEG/MEG inverse problem with a local cortical wave pattern. *Informatsionno-upravliaiushchie systemy* [Information and Control Systems], 2017, no. 5, pp. 12–20 (In Russian). doi:org/10.15217/issn1684-8853.2017.5.12
- Lüttjohann A. Disclosing hidden information in the electroencephalogram using advanced signal analytical techniques. *J Physiol*, 2017, vol. 595(23), pp. 7021–7022. doi:10.1113/JP275132
- Maksimov V. A., Harchenko A. A., Lüttjohann A. Automated system for epileptic seizures prediction based on multi-channel recordings of electrical brain activity. *Informatsionno-upravliaiushchie systemy* [Information and Control Systems], 2018, no. 4, pp. 115–122 (In Russian). doi:org/10.31799/1684-8853-2018-4-115-122
- van Luijtelaa E. L., Coenen A. M. Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats. *Neurosci Lett.*, 1986, vol. 70(3), pp. 393–397.
- Coenen A. M. L., van Luijtelaa E. L. J. M. Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. *Behav. Genet.*, 2003, vol. 33, pp. 635–655.
- Depaulis A., van Luijtelaa G. *Genetic models of absence epilepsy in the rat*. In: *Models of Seizures and Epilepsy*. Elsevier, 2017, p. 1178.
- van Luijtelaa E. L., Drinkenburg W. H., van Rijn C. M., Coenen A. M. Rat models of genetic absence epilepsy: what do EEG spike-wave discharges tell us about drug effects? *Methods Find Exp Clin Pharmacol.*, 2002, vol. 24, suppl. D, pp. 65–70.
- Coenen A. M., van Luijtelaa E. L. The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors. *Epilepsy Res.*, 1987, vol. 1(5), pp. 297–301.
- Pinault D., Slézia A., Acsády L. Corticothalamic 5–9 Hz oscillations are more pro-epileptogenic than sleep spindles in rats. *J Physiol*, 2006, vol. 574, pp. 209–227.
- Çarçak N., Aker R. G., Özdemir O., Demiralp T., Onat F. Y. The relationship between age-related development of spike-and-wave discharges and the resistance to amygdaloid kindling in rats with genetic absence epilepsy. *Neurobiology of Disease*, 2008, vol. 32(3), pp. 355–363. doi:10.1016/j.nbd.2008.07.018
- Sitnikova E., Hramov A. E., Grubov V., Koronovskiy A. A. Age-dependent increase of absence seizures and intrinsic frequency dynamics of sleep spindles in rats. *Neurosci J.*, 2014, vol. 2014, p. 370764. doi:10.1155/2014/370764
- Hramov A. E., Koronovskii A. A., Makarov V. A., Pavlov A. N., Sitnikova E. *Wavelets in Neuroscience*. London, Springer Series in Synergetics, Springer, Heidelberg, New York, 2015. 318 p.
- Pavlov A. N., Khramov A. Ye., Koronovskiy A. A., Sitnikova Ye. Yu., Makarov V. A., Ovchinnikov A. A. Wavelet analysis in neurodynamics. *Uspekhi fizicheskikh nauk* [Physics–Uspekhi], 2012, vol. 182(9), pp. 905–939 (In Russian). doi:10.3367/UFNr.0182.201209a.0905
- Sitnikova E. Yu., Hramov A. E., Grubov V. V., Koronovskii A. A. Time-frequency characteristics and dynamics of sleep spindles in WAG/Rij rats with absence epilepsy. *Brain research*, 2014, vol. 1543, pp. 290–299. doi:10.1016/j.brainres.2013.11.001
- Gabova A. V., Bosnyakova D. Yu., Bosnyakov M. S., Shatskova A. B., Kuznetsova G. D. The time-frequency structure of the spike-wave discharges in genetic absence epilepsy. *Doklady Akademii nauk*, 2004, vol. 396(4), pp. 557–560 (In Russian).
- Bosnyakova D., Gabova A., Zharikova A., Gnezditski V., Kuznetsova G., van Luijtelaa G. Some peculiarities of time-frequency dynamics of spike-wave discharges in humans and rats. *Clin Neurophysiol.*, 2007, vol. 118, pp. 1736–1743.