

Министерство образования и науки Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра динамического моделирования и
биомедицинской инженерии
наименование кафедры

**Анализ связанности подсистем нервной регуляции сердечно-сосудистой
системы до и во время анестезии с помощью метода, основанного на
расчете коэффициента корреляции приращений фаз**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студента 2 курса 206 группы

направления 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии»

код и наименование направления

факультета nano- и биомедицинских технологий

наименование факультета

Шпис Анастасии Владимировны

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

профессор, д.м.н

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

В.И. Гриднев

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой:

д.ф.-м.н., доцент

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

Е.П. Селезнев

инициалы, фамилия

Саратов 2017 г.

АВТОРЕФЕРАТ

Введение.

Задача обнаружения синхронизации между колебательными системами важна в различных приложениях. Это явление играет существенную роль в нейрофизиологии, где определенная степень синхронизации между различными группами нейронов обеспечивает нормальное функционирование мозга, но слишком высокий ее уровень свидетельствует о патологии и характерен для таких заболеваний, как эпилепсия и болезнь Паркинсона, сопровождающихся нарушениями движения: эпилептические припадки и паркинсоновский тремор. Привлекают значительное внимание исследования синхронизации ритмов сердечно-сосудистой системы, климатических процессов, и т.д.

Поскольку нормальное состояние организма обеспечивается взаимодействием его функциональных систем, то признаком наличия и эффективности такого взаимодействия является синхронизация ритмов этих систем.

Известно, что в головном мозге существуют отделы, регулирующие частоту сердечных сокращений и изменение артериального давления за счет изменения просвета сосудов. К тому же доказано наличие синхронизации между двумя этими отделами. Но до сих пор не выявлено влияние анестетика на взаимодействие этих двух отделов головного мозга. Таким образом, основной целью работы является выявление оценок связанности подсистем вегетативной регуляции сердечнососудистой системы до и во время анестезии.

Для достижения поставленной цели необходимо выполнить следующие задачи:

- исследовать применимость следующих методов выявления связи по временным рядам: коэффициент фазовой когерентности (КФК) и коэффициент корреляции приращений фаз (ККПФ) в случае скрытого воздействия;

- оценить условия применимости методов в описанном случае;
- проанализировать реальные сигналы ЭКГ и ФПГ от пациентов до и во время анестезии;
- сравнить полученные характеристики.

Для количественной характеристики синхронизации между двумя осцилляторами используется ряд показателей. В частности, популярны различные коэффициенты фазовой синхронизации, отражающие стабильность разности фаз колебаний. Наиболее часто используется коэффициент синхронизации ρ .

Значение ρ можно называть характеристикой *степени синхронизации*, если под синхронизацией понимать наличие любой, хотя бы и слабой, взаимосвязи между одновременными значениями фаз ϕ_1 и ϕ_2 . Если синхронизацией называть только режим с постоянной разностью фаз, то ρ лучше трактовать как количественную характеристику *связи* между осцилляторами.

В качестве характеристики связи между системами можно так же использовать коэффициент корреляции приращения фаз ККПФ r .

В дипломной работе на эталонных системах оба метода протестированы для случая выявления связей в ансамбле из трех осцилляторов. Также в работе оба метода применены для анализа подсистем нервной регуляции частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) по сигналам ЭКГ и ФПГ от пациентов до и во время действия анестезии.

Основное содержание работы. Ранее было выявлено, что на примере системы однонаправлено связанных фазовых осцилляторов в ряде случаев мера ККПФ оказывается более чувствительной, чем КФК с точки зрения выявления связи.

Во-первых, при сильных связях отмечается снижение чувствительности КФК до нуля. Т.е. эта оценка в случае, очень близком к синхронному, не может различить, вызвана ли эта синхронность

взаимодействием двух различных осцилляторов или же их практически идентичными параметрами. Причина этого в том, что оценки параметров осцилляторов становятся весьма не точными, в частности, $\Delta\hat{\omega}$ равна нулю (из-за высокой степени синхронности), свидетельствуя о том, что частоты осцилляторов совпадают. При такой нулевой гипотезе значения оценки КФК и для несвязанных осцилляторов могут оказываться весьма большими, в связи с чем наблюдаемое значение оценки КФК может не быть значимо отличным от случая несвязанных осцилляторов. Ситуацию мог бы улучшить, по-видимому, более точный метод оценки параметров с полным учетом формы уравнений динамики, но это требует дополнительного исследования. Метод ККПФ не требует оценки параметров уравнений и поэтому не испытывает в рассмотренной ситуации каких-либо трудностей с различением сильной связи и независимых систем с близкими параметрами.

Во-вторых, метод ККПФ оказывается менее требовательным к длине ряда. Численные эксперименты показывают, что для рассматриваемой системы частота ложных выводов остается не более 0.05 даже для рядов длиной всего в 10-30 периодов. При этом сохраняется значительная чувствительность, если коэффициент связи не слишком мал. Возможно, причина состоит в том, что метод КФК использует более специфические асимптотические формулы для вывода уровня значимости, и при таких длинах ряда они уже существенно не справедливы (в частности, не точными могут становиться оценки параметров осцилляторов), а асимптотические формулы метода ККПФ более просты и оказываются применимыми для меньших длин ряда. В этом может проявляться преимущество не столь специфической нулевой гипотезы, проверяемой методом ККПФ.

Однако, ККПФ мене эффективен по сравнению с КФК. Он может обнаруживать связь в системах гораздо раньше, чем КФК, но не всегда обнаруженная связь является истинной. Поэтому оба метода анализа данных рекомендуется применять совместно.

Тестирование обоих методов проводилось на эталонных системах трех связанных фазовых осцилляторов и осцилляторов Ван-дер-Поля.

Исследование условий применимости методов ККПФ и КФК проводилось по схеме, показанной на рисунке 1 в два этапа.

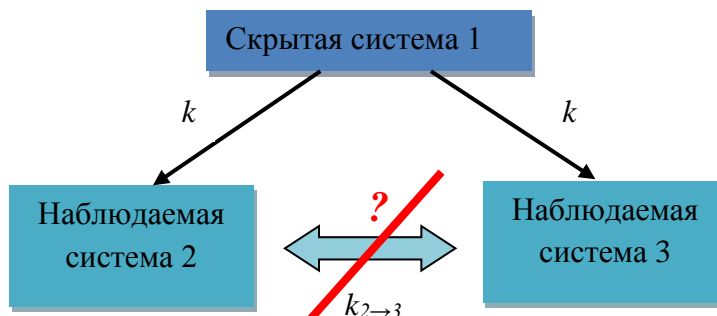


Рисунок 1. Блок-схема 1 этапа тестируемой модели

На первом этапе связь между системами 2 и 3 не задавалась, а на втором этапе соответственно задавалась с коэффициентом $k_{2 \rightarrow 3} = k$. В выпускной квалификационной работе приведены результаты для фазовых осцилляторов (п.2.1) и осцилляторов Ван-дер-Поля (п.2.2).

Фазовый осциллятор – достаточно универсальная модель колебательных процессов с явно выраженным основным ритмом. Поэтому исследование свойств оценки ρ и γ на этой простой модели даст результаты соответствующей степени общности.

Уравнения фазовых осцилляторов следующие:

$$\begin{aligned} \frac{d\varphi_1(t)}{dt} &= \omega_1 + s_1(t) \\ \frac{d\varphi_2(t)}{dt} &= \omega_2 + k \sin(\varphi_1(t) - \varphi_2(t)) + s_2(t) \\ \frac{d\varphi_3(t)}{dt} &= \omega_3 + k \sin(\varphi_1(t) - \varphi_3(t)) + k_{2 \rightarrow 3} \sin(\varphi_2(t) - \varphi_3(t)) + s_3(t) \end{aligned} \quad (1)$$

где переменные $\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3$ – фазы колебаний; параметры $\omega_1, \omega_2, \omega_3$ определяют угловые частоты; k и $k_{2 \rightarrow 3}$ – коэффициенты фазовой нелинейности; s_1, s_2, s_3 – независимые белые шумы.

Тестирование проводилось следующим образом: при фиксированных параметрах генерировались временные реализации для каждого осциллятора.

Рассчитывался попарно КФК и, аналогично, ККПФ, а именно, $\text{КФК}\phi_1 \rightarrow \phi_2$; $\text{КФК}\phi_1 \rightarrow \phi_3$; $\text{КФК}\phi_2 \rightarrow \phi_3$; $\text{ККПФ}\phi_1 \rightarrow \phi_2$; $\text{ККПФ}\phi_1 \rightarrow \phi_3$; $\text{ККПФ}\phi_2 \rightarrow \phi_3$.

Тестирование выполнялось при различных значениях параметров: коэффициента связи; уровня шума, частота колебаний.

В работе была разработана программа по расчету изучаемых методов ККПФ и КФК.

Для того чтобы выяснить при каких значениях параметров k (коэффициент связи внешней системы с каждой из исследуемых систем), σ_1 (уровень шума внешней системы) и τ (время, на котором рассчитывается приращение фазы) применение ККПФ будет наиболее эффективным и точным, был проведен анализ значений этого коэффициента при различных вариантах сочетания указанных параметров.

На основе полученных результатов, был сделан вывод о том, что в случае наличия трех систем, две из которых не связаны, метод расчета ККПФ можно применять и он не дает ложный результат при воздействии внешней системы с коэффициентом связи $k \leq 0.2$ и уровнем шума в ведущей системе $\sigma_1 \leq 0.2$.

Для проверки достоверности выводов был проведен статистический анализ при различных параметрах и определено количество значимых результатов ККПФ в исследуемых системах для 100 рядов фаз, а также определено среднее значения КФК.

Исходя из полученных данных следует, что при значимой расстройке частот в 0,5 для систем $1 \rightarrow 2$ КФК обнаруживает связь при $k = 0.5$, а ККПФ значительно позже, причем при расстройке частот отличающейся в 2 раза для систем $1 \rightarrow 3$, в отличии от КФК, ККПФ почти не обнаруживает существующую связь в системах. К тому же ККПФ и не дает ложных выводов о существовании связи в системах $2 \rightarrow 3$, в отличии от КФК. Таким образом, методы, основанные на оценке ККПФ и КФК, для получения достоверных результатов объективно применять в паре, поскольку ККПФ

более надежен, реже дает ложные выводы о наличии связи, а КФК – более чувствителен к выявлению связи в случае ее наличия.

На втором этапе тестирования вводилась дополнительная связь между наблюдаемыми системами 2 и 3 $k_{2 \rightarrow 3} = k$. Таким образом, была рассмотрена следующая схема:

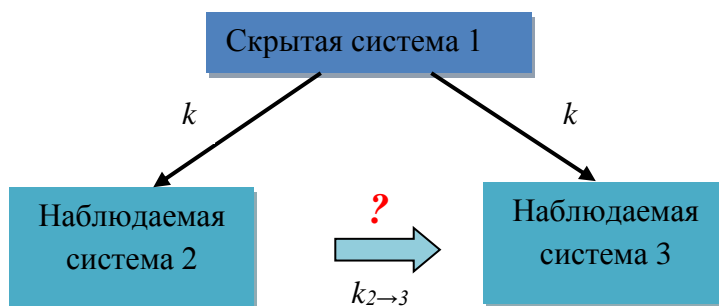


Рисунок 2. Блок-схема 2 этапа тестируемой модели

Аналогично первому этапу был проведен статистический анализ при различных параметрах и определено количество значимых результатов ККПФ в исследуемых системах для 100 рядов фаз, а также определено среднее значения КФК.

Основываясь на результатах можно сделать вывод о том, что ККПФ и КФК выявляют добавленную связь между наблюдаемыми системами $k_{2 \rightarrow 3}$ при ожидаемом значении связи с внешней системой $k = 0.2$. Но метод, основанный на расчете ККПФ, перестал выявлять существующую связь между скрытой и наблюдаемой системами. Это, вероятно, означает, что добавленная связь «перекрывает» ранее исследуемые. К тому же, стоит отметить, что КФК по-прежнему указывает на наличие истинной связи в системах.

Осцилляторы Ван-дер-Поля:

$$\begin{aligned} \frac{d^2 x_1}{dt^2} &= \mu_1 (1 - x_1^2) \frac{dx_1}{dt} - \omega_1^2 x_1 + s_1 \\ \frac{d^2 x_2}{dt^2} &= \mu_2 (1 - x_2^2) \frac{dx_2}{dt} - \omega_2^2 x_2 + k(x_1(t) - x_2(t)) + s_2 \\ \frac{d^2 x_3}{dt^2} &= \mu_3 (1 - x_3^2) \frac{dx_3}{dt} - \omega_3^2 x_3 + k(x_1(t) - x_3(t)) + s_3 \end{aligned} \quad (2)$$

где μ_1, μ_2, μ_3 – управляющие параметры нелинейности, $\omega_1, \omega_2, \omega_3$ – частоты сигналов, s_1, s_2, s_3 – белый гауссовский шум, k – коэффициент связи.

Система Ван-дер-Поля – является «эталонной» моделью теории колебаний и нелинейной динамики, описывающую автоколебания.

Тестирование на осцилляторах Ван-дер-Поля проводилось для подтверждения выводов, сделанных по системе фазовых осцилляторов.

При фиксированных параметрах генерировались временные реализации для каждого из трех осцилляторов. Рассчитывался попарно КФК и, аналогично, ККПФ. При генерации рядов задавались параметры, при которых система 1 воздействует на системы 2 и 3, а они, в свою очередь между собой не взаимодействуют.

Для анализа осцилляторов Ван-дер-Поля применялись такие же параметры, как и для фазовых осцилляторов.

Приведены результаты статистического анализа при различных параметрах и определено количество значимых результатов ККПФ в исследуемых системах для 100 рядов фаз, а также определено среднее значения КФК.

Из результатов тестирования следует, что при рассмотренных параметрах для осцилляторов Ван-дер-Поля ККПФ и КФК обнаруживает истинную связь в системах, а именно между системами $1 \rightarrow 3$ и $1 \rightarrow 2$, однако, также показывает и наличие ложной связи для систем $2 \rightarrow 3$. Таким образом, метод анализа данных, путем подсчета ККПФ и КФК, для осцилляторов Ван-дер-Поля не эффективен при параметрах, которые применимы для фазовых осцилляторов. Для более подробного изучения применимости метода подсчета ККПФ и КФК на осцилляторах Ван-дер-Поля необходимо подбирать иные оптимальные параметры.

Таким образом, выводы полученные в результате анализа фазовых осцилляторов подтверждены при анализе осцилляторов Ван-дер-Поля. Показано, что в случае достаточно большой силы воздействия скрытого процесса на два наблюдаемых осциллятора имеют место ложные выводы о наличии направленных связей между наблюдаемыми осцилляторами.

Результаты носят достаточно общий характер, т.к. получены для систем, которые являются маломерным прототипом наиболее характерной практической ситуации, когда есть наблюдения от двух систем и скрытое воздействие.

До сих пор неизвестно влияние анестезии, как спинальной, так и общей, на взаимодействие указанных систем регуляции ритмов ССС, а именно, на отделы, отвечающие за регуляцию частоты сердечных сокращений и артериального давления. Таким образом, основной целью работы являлось изучение изменения связи между отделами головного мозга, отвечающими за регуляцию параметров сердечнососудистой системы, а именно, ЧСС и АД, при наличии анестетика.

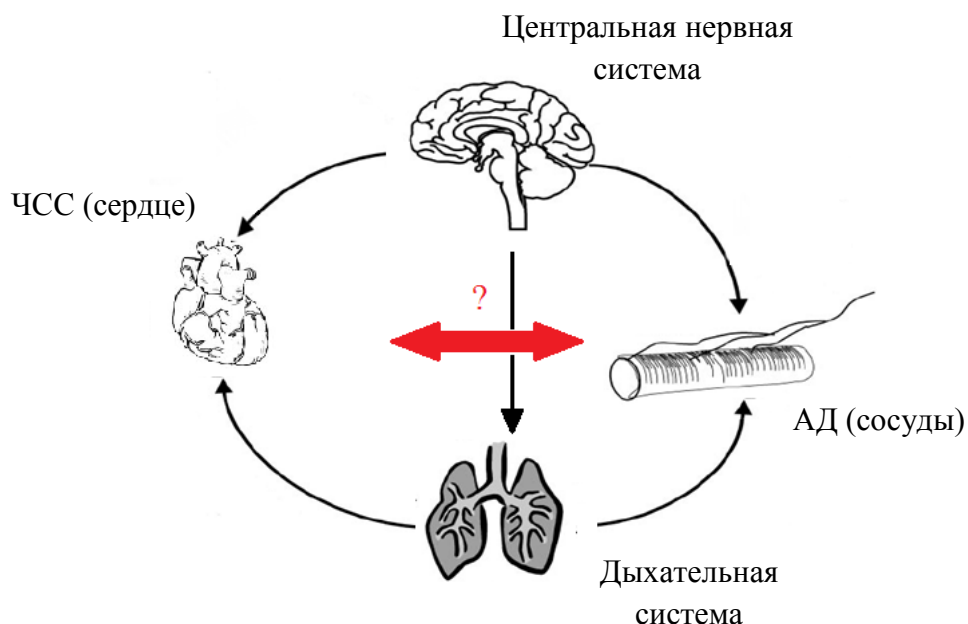


Рисунок 3. Взаимодействие систем регуляции ритмов сердечнососудистой системы при воздействии внешней (ненаблюдаемой) системы

В ходе эксперимента были получены записи электрокардиограммы (ЭКГ) и фотоплетизмограммы (ФПГ) с пациента в разные моменты времени:

1. во время фоновой активности (до анестезии);
2. во время спинальной анестезии;
3. во время общей анестезии.

ФПГ регистрировали на трех различных участках тела пациента: безымянных пальцах правой руки, правой ноги и мочке правого уха.

Исходя из данных о том, что подсистемы нервной регуляции частоты сердечных сокращений и артериального давления у здоровых испытуемых могут длительное время быть синхронизованы между собой на частоте около 0.1 Гц, показанных в работе, полученные сигналы фильтровались в полосе 0.03 – 0.15 Гц. Для анализа использовались как фильтрованные, так и нефильтрованные сигналы.

Для расчета КФК проводился на всей длине исследуемых участков отфильтрованных и неотфильтрованных данных при задержке по времени на $\tau=10$ секунд. Во избежание влияния граничных эффектов при введении фазы в исследуемых участках данных отбрасывались 2 500 значений начала и конца записей.

В результате анализа данных, можно предположить, что действие анестетика ослабевает связь между отделами головного мозга, отвечающими за регуляцию параметров сердечнососудистой системы.

В дополнение были также оценены ККПФ и КФК по данным ЭКГ и ФПГ другого пациента в возрасте 27 лет, не имеющего заболеваний сердечнососудистой системы. Данные регистрировались во время спинальной анестезии. На основе полученных результатов выявилось следующее: динамика ритма 0,1 Гц, выделенная из сигналов ФПГ, зарегистрированных с разных участков тела во время спинальной анестезии отличается, что отражается в количественном значении индексов связанности подсистем регуляции ЧСС и АД.

Заключение. В работе проведено исследование применимости методов выявления связи основанных на оценке коэффициента корреляции приращений фаз и коэффициента фазовой когерентности в случае трех систем, одна из которых являлась скрытой (данные о ее динамике не наблюдались).

Выявлено, что в случае достаточно большой силы воздействия скрытого процесса на два наблюдаемых осциллятора имеют место ложные выводы о наличии направленных связей между наблюдаемыми

осцилляторами. Также, на основе полученных результатов анализа экспериментальных данных, было выявлено, что действие анестетика ослабевает связь между контурами регуляции сердечно-сосудистой системы. В дополнении к этому, динамика ритма 0,1 Гц, выделенная из сигналов ФПГ, зарегистрированных с разных участков тела во время спинальной анестезии отличается, что отражается в количественном значении индексов связанности подсистем регуляции ЧСС и АД.