

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

Кафедра физики открытых систем

Разработка программных алгоритмов для выделения физиологических состояний мелких грызунов на основе электрической активности мозга

название темы выпускной квалификационной работы полужирным шрифтом

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента 4 курса 4041 группы
направления (специальности) 09.03.02 «Информационные системы и
технологии» код и наименование направления (специальности)
института физики

наименование факультета, института, колледжа

Бражникова Александра Сергеевича

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель
доцент кафедры физики
открытых систем, к.ф.-м.н.
должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

М.О. Журавлёв
инициалы, фамилия

Заведующий кафедрой
физики открытых систем,
д.ф.-м.н., профессор
должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

А.А. Короновский
инициалы, фамилия

Саратов 2023 год

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	3
Метод автоматического обнаружения состояний сна/бодрствования.....	7
Экспериментальные данные.....	11
Заключение.....	44
Список литературы.....	45

ВВЕДЕНИЕ

При проведении экспериментов в нейрофизиологии, длительное наблюдение за лабораторными животными является необходимым для оценки физиологического состояния их нервной системы. Однако, такая задача является сложной и важной, так как активность головного мозга может изменяться под влиянием экспериментальных воздействий[1, 2], а также при развитии неврологических расстройств[3, 4], особенно при их прогрессирующем характере. Поэтому, правильная оценка физиологического состояния нервной системы является ключевой для интерпретации результатов эксперимента.

Целью данной дипломной работы является разработка программного решения для выделения состояний сна и бодрствования мелких грызунов на основе частотно-временного анализа электрической активности головного мозга на языке программирования Python. Кроме того, необходимо провести апробацию разработанного программного решения, на примере ЭкоГ записей крыс линии WAG/Rij. Также необходимо проанализировать моменты начала бодрствования и сна, исходя из результатов выполнения программы, и сравнить полученные результаты с результатами эксперта.

Диагностика сна, бодрствования, начала и окончания эпилептической активности является важной частью оценки физиологического состояния нервной системы. Она позволяет искать малозаметные изменения в свойствах мозговой деятельности, которые могут быть связаны с различными физиологическими процессами или патологиями[3, 4].

Актуальность автоматизированных методов, оценивающих сон, заключается в том, что они могут быть применены в широком спектре областей, от медицинской диагностики до управления профессиональными рисками. Такие методы могут дать возможность быстро и точно оценить качество сна и выявить недостатки в нем, которые могут в дальнейшем привести к серьезным заболеваниям и проблемам со здоровьем.

Хотя существует огромное количество методов для выявления нормальных колебаний сна и патологических паттернов на энцефалограммах,

таких как разряды спайк-волн и сонные веретена [5, 6], проблема автоматического распознавания физиологических состояний лабораторных животных (т.е. сна, бодрствования) не решена до сих пор. Довольно часто исследователи прибегают к использованию видеофиксации. То есть обнаруживают состояния сна/бодрствования из записей с помощью видео и на электроэнцефалограммах [7]. Все автоматизированные методы, которые обнаруживают сон с большой точностью, базируются на информации о мышечной активности, полученной с помощью электромиографии, и/или глазодвигательной активности, полученной с помощью окулографии [8 - 10].

Эксперименты весомо дорожают и усложняются вследствие необходимости синхронной записи дополнительных сигналов, таких как видео. Одной из текущих задач является разработка надежной системы автоматического обнаружения поведенческого сна у лабораторных крыс без использования электромиографии.

Этот метод, программная реализация которого была написана, был проверен с использованием видео-ЭКоГ и записей эксперта на тех же крысах. Как результат, было подтверждено, что этот метод является надежным и точным. Это дает возможность автоматически обнаруживать сон и/или бодрствование у лабораторных крыс и может занять свободную нишу в науке.

Таким образом, это программное обеспечение может значительно улучшить эксперименты, связанные с лабораторными крысами, и сократить время, необходимое для проведения и анализа эксперимента. Вместо использования более сложных и дорогостоящих методов, наш метод может обеспечить быстрый и точный анализ. Он может стать важным инструментом для дальнейших исследований, связанных с лабораторными крысами и их поведением.

МЕТОД АВТОМАТИЧЕСКОГО ОБНАРУЖЕНИЯ СОСТОЯНИЙ СНА/БОДРСТВОВАНИЯ

Для создания автоматизированной системы разметки сна/бодрствования использовались методы частотного анализа, потому что с их помощью можно анализировать временные характеристики сигналов и выделять компоненты сигнала. Было выбрано непрерывное вейвлетное преобразование (НВП), так как оно является эффективным инструментом для анализа тех сигналов, которые имеют иерархически сложную структуру. НВП обладает большей гибкостью и точностью, а также подходит для непрерывных сигналов. Для обработки сигналов ЭкоГ, имеющих высокую частоту дискретизации и содержащих различные типы волн, изменяющихся по масштабу и времени, это подходит идеально.

Непрерывное вейвлетное преобразование (НВП) [11 - 16] представляет собой свертку исследуемого сигнала $x(t)$ и некоторой базисной функции

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

Базисная функция $\varphi_{s,\tau}(t)$ может быть получена из материнского вейвлета $\varphi_0(t)$ с помощью:

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

где s – временной масштаб, а τ – временной сдвиг вейвлетного преобразования, $\varphi_0(t)$ – материнский вейвлет.

Материнский вейвлет $\varphi_0(t)$ может быть выбран достаточно произвольно (в нашем случае Морле:

$$\varphi_0(t) = \frac{1}{\pi^{1/4}} (e^{i2\pi f_0 t} - e^{-(2\pi f_0)^2/2}) e^{-t^2/2} \quad (3)$$

где f_0 параметр, называемый центральной частотой. Этот вейвлет выбирается с параметром $\varphi(t) = 2\pi$ [11 - 16], однако при этом он должен удовлетворять ряду условий:

Условие ограниченности:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} |\varphi_0(t)|^2 dt < \infty \quad (4)$$

Условие локализации: Базисная вейвлетная функция (материнский вейвлет) $\varphi_0(t)$ должна быть локализована как во временном, так и в частотном представлении. Для этого необходимо, чтобы $\varphi_0(t)$ спадала достаточно быстро на бесконечности и обладала достаточной регулярностью.

Условие допустимости: Материнский вейвлет должен быть выбран таким образом, чтобы его Фурье-образ $\hat{\varphi}_0(\omega)$ удовлетворял условию

$$C(\varphi) = 2\pi \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{|\hat{\varphi}_0(\omega)|^2}{\omega} d\omega < \infty \quad (5)$$

В работе [17] было установлено, что максимальное качество, а также и скорость обнаружения необходимых моментов сна для записи достигались ровно тогда, когда сигнал находился в определенном частотном диапазоне $\Delta f = [5;10]$ Гц

Опираясь на данное суждение, в программе все подсчёты производились именно в этом диапазоне.

Для каждого канала ЭкоГ рассчитана мгновенная энергия непрерывного вейвлетного преобразования $Ei(f, t)$:

$$Ei(f, t) = Wi(f, t)^2 \quad (6)$$

Затем суммарная мгновенная энергия НВП $E_{\Delta f}^i(f, t)$ в каждый момент времени t вычислялась в частотных интервалах Δf как:

$$E_{\Delta f}^i(f, t) = \sum_{f \in \Delta f} Ei(f, t) \quad (7)$$

Так как расчет мгновенной энергии ограничен диапазоном Δf , машинное время, а также количество операций, которое вычислительная машина затрачивает на анализ данных записей с ЭкоГ, значительно уменьшилось.

Интегральное значение полной энергии $E_{\Delta f}^i$ вычисляется как:

$$\xi^i(t_0) = N * \Delta t * \sum_{t_1}^{t_2} E_{\Delta f}^i(t) \quad (8)$$

Здесь t_0 - это текущий момент времени, $\Delta t = 0.5$ сек, $t_1 = t_0 - 0.5 * \Delta t$, $t_2 = t_0 + 0.5 * \Delta t$.

Многоканальная энергетическая характеристика:

$$\hat{\xi}(t_0) = \frac{\sum_{i=1}^M \xi_{\Delta f}^i(t_0)}{M} \quad (9)$$

Далее расчет пороговых значений T_{\uparrow} и T_{\downarrow} . Данные пороговые значения - это индивидуальные характеристики активности ЭкоГ, которые могут быть отличны у разных животных.

$$T_{\uparrow} = 1.3 * N * T * \sum_0^T \hat{\xi}_{\Delta f}(t_0) \quad (10)$$

$$T_{\downarrow} = 0.45 * N * T * \sum_0^T \hat{\xi}_{\Delta f}(t_0) \quad (11)$$

Для определения состояния сна/бодрствования сначала мы находим момент времени t_z , когда T (где T - момент времени в записи) $> T_{\uparrow}$. Затем возвращаемся назад по времени и находим момент времени $t_s < t_z$, когда T становится больше T_{\downarrow} - это будет время перехода ко сну. Аналогично, когда T опускается ниже T_{\downarrow} , находим более ранний момент времени t_a , когда T опускается ниже T_{\uparrow} - это будет время перехода к бодрствованию. Если длительность сна $t_a - t_s < t_1$, то мы не учитываем это как сон ввиду слишком малой длительности. Где пороговое значение $t_1 = 10$ с - это минимальная временная протяженность данных физиологических состояний.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Программный код работает непосредственно на основе изначально данных файлов, которые являются записью с ЭкоГ нескольких крыс. Сами крысы были особями мужского пола возрастом около 1 года. ЭкоГ сигнал регистрировался у каждого грызуна (при этом каждая особь могла без каких-либо препятствий передвигаться по клетке). Длительность записи экспериментальных данных для всех крыс составляет в среднем около 1 часа (3600 сек).

Данный программный продукт, написанный на языке Python [18-25], представляет собой реализацию метода, описанного выше. Этот метод является эффективным инструментом анализа данных в области нейрофизиологии и используется для изучения сонного и бодрствующего состояний грызунов.

Одним из ключевых преимуществ данной программы является возможность визуализации данных. Она строит графики 3-х каналов данных, каждый из которых представляет записи ЭкоГ с определенной области мозга грызуна. Для получения ЭкоГ сигналов крысам вживляли электроды винтовым способом. Они располагались непосредственно на поверхности мозга над лобной долей, на равном расстоянии как для левого, так и для правого полушария мозга, а также над затылочной долей. Первый канал отображает записи ЭкоГ с левого полушария мозга, второй - с правого полушария, а третий - с затылочной части мозга. Эти графики помогают лучше понять, как различные участки мозга взаимодействуют в различных состояниях.

Кроме того, программа также строит рисунок зависимости $\xi(t)$ (многоканальная энергетическая характеристика). Это график, на котором отображаются участки сна и бодрствования грызуна. Этот рисунок очень важен для понимания, так как позволяет выявить различные фазы сна и бодрствования и изучить их характеристики.

Далее представлен графический результат выполнения программы по данным об 1 крысе (голубые участки - это время, когда крыса спит):

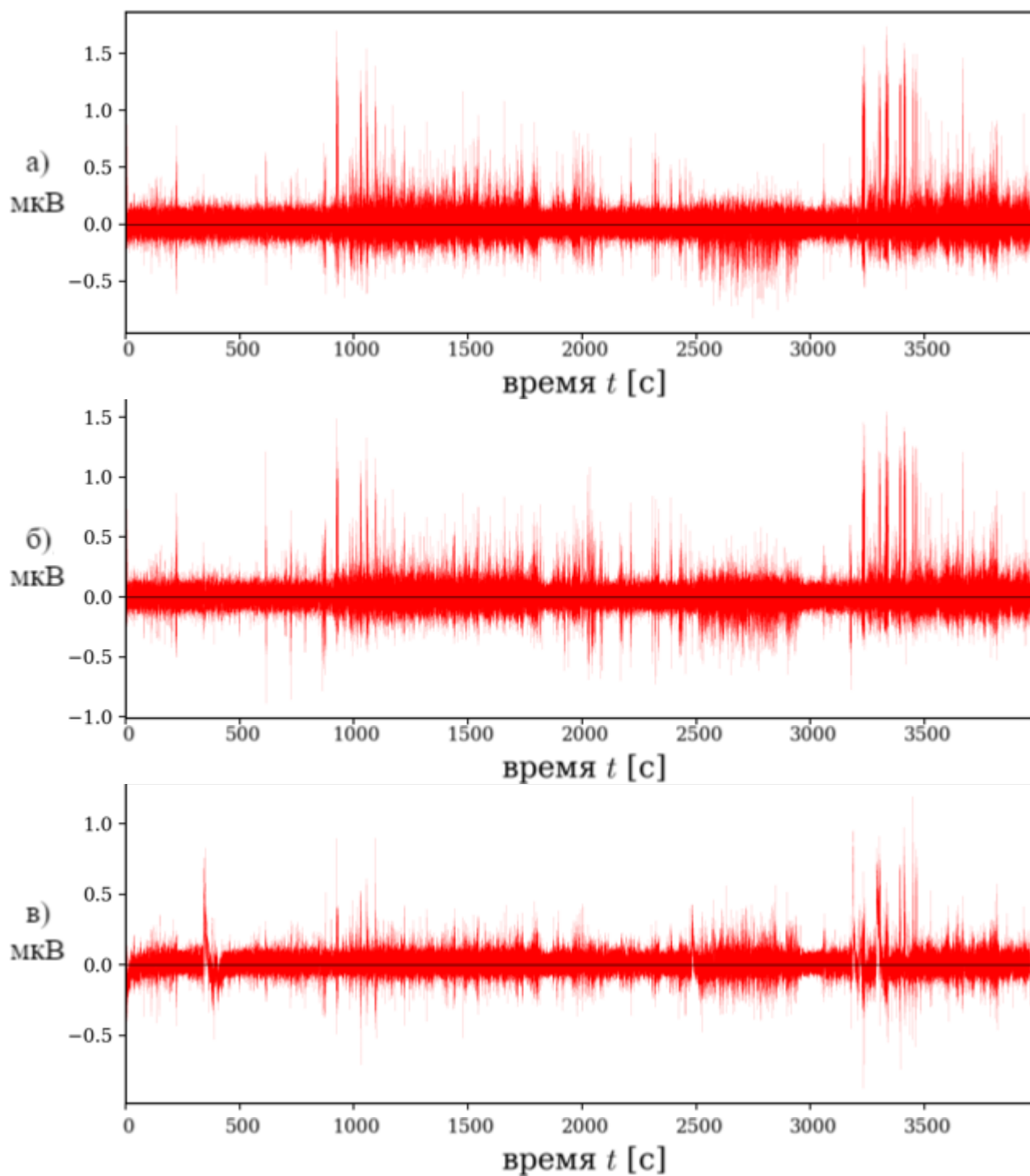


Рисунок 1.1. (Крыса №1) Канал а) (запись ЭкоГ левого полушария мозга), Канал б) (запись ЭкоГ правого полушария мозга), Канал в) (запись ЭкоГ затылочной части мозга)

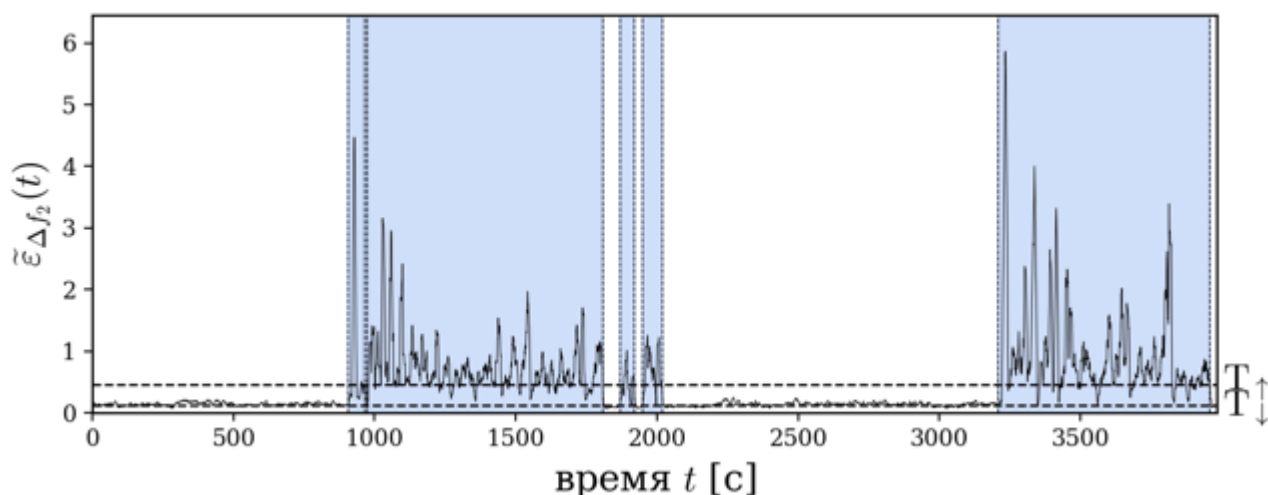


Рисунок 1.2. (Крыса №1) Зависимость усредненной энергии от времени по 2 каналам (x_1, x_2)

Для всех данных о крысах (для примера рисунок 1.1) усреднение происходило по двум каналам, относящимся к левому и правому полушариям, без включения затылочной записи. Это позволило получить более точный результат и уменьшить возможность искажений данных. Кроме того, на рисунке 1.2 представлены пороговые значения, обозначенные пунктирной горизонтальной линией, которые для каждой крысы составляют индивидуальные значения.[17]

Таблица 3 - Пример интервалов сна грызуна №2 и длительность сна.

№	Интервалы сна (сек)	Длительность сна (сек)	Интервалы сна эксперта (сек)	Длительность сна эксперта (сек)
1	(2524, 2534)	10	(2527, 2535)	8
2	(2686, 2722)	36	(2690, 2726)	36
3	(2808, 2844)	36	(2811, 2862)	51
4	(2930, 3089)	159	(2932, 3059)	127
5	(3321, 3339)	18	(3318, 3337)	19
6	(3446, 3478)	32	(3441, 3477)	36
7	(3555, 3614)	59	(3563, 3639)	76

8	(3749, 3760)	11	(3747, 3760)	13
9	(3781, 3867)	86	(3778, 3867)	89

Именно в этих отрезках амплитуда сигнала превышает пороговые значения. А средняя энергетическая характеристика 2-х полушарий = 0.37.

Таблица 4 – Сравнение полученных результатов с результатами эксперта.

№	% совпадения разметки программы с разметкой эксперта	% совпадения разметки эксперта с разметкой программы
1	70	62
2	90	90
3	90	100
4	75	67
5	75	65
6	100	100
7	64	64
8	92	92
9	67	67
10	100	100
11	72	100
12	50	67
13	80	80
14	75	75

**отличие в кол-ве % связано с разным кол-вом слов*

Средний получившийся процент совпадения:

- разметки программы с разметкой эксперта 81%
- разметки эксперта с разметкой программы 82%

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе было разработано программное решение для выделения физиологических состояний мелких грызунов на основе частотно-временного анализа электрической активности головного мозга на языке программирования Python. Этот программный код может построить графики и рисунки по любому файлу с 3-мя каналами (где 1-время, а 2 и 3 каналы с записями ЭкоГ левого и правого полушарий мозга). На примере рисунков, которые построила программа, можно убедиться в полученных результатах интервалов сна у грызуна. Кроме того, были проведены сравнения результатов программы с результатами эксперта. Средний процент совпадений составил более 80%. Это означает, что вычисления моментов сна/бодрствования у крысы были проведены корректно, а также, что программный код работает исправно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Pavlov A.N.** Extended detrended fluctuation analysis of sound-induced changes in brain electrical activity./ A.N. Pavlov, A.I. Dubrovsky, A.A Jr. Koronovskii, O.N. Pavlova, O.V. Semyachkina-Glushkovskaya, J. Kurths – M.: Chaos, Solitons Fractals 139:109989 (2020).
2. **Pavlov A.N.** Extended detrended fluctuation analysis of electroencephalograms signals during sleep and the opening of the blood–brain barrier./ A.N. Pavlov, A.I. Dubrovsky, A.A Jr. Koronovskii, O.N. Pavlova, O.V. Semyachkina-Glushkovskaya, J. Kurths. – M.: Chaos 30, 073138 (2020).
3. **Milikovskiy D.Z.** Paroxysmal slow cortical activity in Alzheimer’s disease and epilepsy is associated with blood-brain barrier dysfunction. / D.Z. Milikovskiy, J. Ofer, V.V. Senatorov, A.R. Friedman, O. Prager, L. Sheintuch, N. Elazari, R. Veksler, D. Zelig, I. Weissberg, G. Bar-Klein, E. Swissa, E. Hanael, G. Ben-Arie, O. Schefenbauer, L. Kamintsky, R. Saar-Ashkenazy, I. Shelef, M.H. Shamir, I. Goldberg, A. Glik, F. Benninger, D. Kaufer, A. Friedman. – M.: Sci Transl Med 11(521): eaaw8954 (2019).
4. **Nunez P.** Characterization of the dynamic behavior of neural activity in Alzheimer’s disease: exploring the non-stationarity and recurrence structure of EEG resting-state activity./ P. Nunez, J. Poza, C. Gomez, V. Barroso-Garcia, A. Maturana-Candelas, M.A. Tola Arribas, M. Cano, R. Hornero. – M.: J Neural Eng 17(1):016071 (2020).
5. **Sitnikova E.** Time-frequency characteristics and dynamics of sleep spindles in WAG/Rij rats with absence epilepsy./ E. Sitnikova, A.E. Hramov, V. Grubov, A.A. Koronovsky.– M.: Brain Res 1543:290–299 (2014).
6. **Sitnikova E.** Sleep spindles and spike–wave discharges in EEG: their generic features, similarities and distinctions disclosed with Fourier transform and continuous wavelet analysis./ E. Sitnikova, A.E. Hramov, A.A. Koronovsky, G. van Luijelaar.– M.: J Neurosci Methods 180(2): 304–316 (2009).

7. **Sitnikova E.** Rhythmic activity in EEG and sleep in rats with absence epilepsy./ E. Sitnikova, A.E. Hramov, V. Grubov, A.A. Koronovsky.– M.: Brain Res Bull 120:106–116 (2016).
8. **Van Luijtelaar E.L.J.M.** An EEG averaging technique for automated sleep-wake stage identification in the rat./ E.L.J.M. Van Luijtelaar, A.M.L. Coenen.– M.: Physiol Behav 33(5):837–841 (1984).
9. **Chapotot F.** Automated sleep–wake staging combining robust feature extraction, artificial neural network classification, and flexible decision rules./ F. Chapotot, G. Becq.– M.: Int J Adapt Contr Signal Process 24(5):409–423 (2010).
10. **Sugi T.** Automatic EEG arousal detection for sleep apnea syndrome./ T. Sugi, F. Kawana, M. Nakamura.– M.: Biomed Sign Proces Contr 4(4):329–337 (2009).
11. **Короновский А.А.** Применение непрерывного вейвлет-преобразования для анализа перемежающегося поведения./ А.А. Короновский., А.Е. Храмов.– М.: Физматлит, 2003.
12. **Короновский А.А.** Непрерывный вейвлет-анализ и его приложения./ А.А. Короновский, А.Е. Храмов. - М.: Физматлит, 2003.
13. **Добеши И.** Десять лекций по вейвлетам./ И. Добеши. - Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2001.
14. **Чуи К.** Введение в вейвлеты./ К. Чуи.- М.: Мир, 2001.
15. **Витязев В.В.** Вейвлет-анализ временных рядов./ В.В. Витязев. - СПб.: Изд-во СПбГУ, 2001.
16. **Мала С.** Вейвлеты в обработке сигналов./ С. Малла -М.: Мир, 2005.
17. **Runnova A.** Automatic wavelet-based assessment of behavioral sleep using multichannel electrocorticography in rats./ A. Runnova, M.O. Zhuravlev, A. Kiselev, R. Ukolov, K. Smirnov, A. Karavaev, E. Sitnikova.-M.: Sleep and Breathing, DOI: 10.1007/s11325-021-02357-5 (2021)
18. <https://habr.com>
19. <https://www.pvsm.ru>

20. <https://numpy.org>
21. <https://docs.scipy.org>
22. <https://matplotlib.org>
23. <https://docs.python.org>
24. <https://docs.github.com>
25. <https://code.visualstudio.com>