

## КОГЕРЕНТНО-ФАЗОВЫЙ АНАЛИЗ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММ НА ОСНОВЕ ИХ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

© 2019 г. Б.В. Бахарев, В.В. Воробьев

*Институт биофизики клетки РАН,  
142290, г. Пущино, Московской области, ул. Институтская, 3  
E-mail: boris\_baharev@mail.ru*

Поступила в редакцию 14.11.2019 г.

После доработки 14.11.2019 г.

Принята к публикации 01.04.2019 г.

Ранее авторами были выведены интегральные уравнения для описания усредненных по ансамблю мембранных потенциалов мозга, которые, как считается, моделируют суммарную электрическую активность различных областей мозга – их электроэнцефалограммы. Качественный нелинейный анализ показал, что в области устойчивости ритмов электроэнцефалограмм характеристическое уравнение содержит набор гармонических колебаний с отрицательными декрементами, свертка которых с дискретным (равномерно-разрывным) белым гауссовым шумом адекватно моделирует электроэнцефалограммы. Методы вычисления декрементов электроэнцефалограмм по корреляционным функциям были предложены нами ранее и апробированы на моделях и реальных электроэнцефалограммах крыс и мышей. В данной работе с целью понимания результатов когерентно-фазового анализа электроэнцефалограмм, зарегистрированных в экспериментах на трансгенных (5xFAD модель болезни Альцгеймера) и контрольных мышцах, использованы модельные сигналы с заданными декрементами и частотами. Показано, что для развития адекватной модели когерентно-фазовых соотношений в реальных электроэнцефалограммах необходимо использовать частично зависимые гауссовы шумы.

*Ключевые слова:* электроэнцефалограмма, свертка гармонических функций, когерентность, фазовый сдвиг.

**DOI:** 10.1134/S0006302919030203

Ранее нами была построена и исследована модель формирования ритмических процессов в коре головного мозга на основе интегральных уравнений для усредненных по ансамблю мембранных потенциалов [1–5]. Качественный нелинейный анализ этих уравнений показал, что область устойчивых решений включает в себя набор гармонических колебаний с отрицательными декрементами. Таким образом, решения линеаризованной системы представляют собой сумму свертки внешних сигналов с оригиналами соответствующих функций. Использование дискретного белого гауссова шума в качестве имитации афферентного притока позволяет создать модель электроэнцефалограммы (ЭЭГ), представляющую собой действительную часть свертки центрированного дискретного белого шума с гармоническими функциями, имеющими отрицательные декремента. В одной из наших предыдущих работ рассмотрено представление модельной ЭЭГ в виде свертки только одной гармонической функции [6]. В последующем мы исследовали

сигнал, представленный суммой двух независимых процессов, с оценкой декрементов по спектрам мощности, полученным с использованием автокорреляционной функции сигнала [7]. Наконец, мы исследовали сигналы, сформированные в виде свертки суммы нескольких гармонических функций с одним и тем же дискретным белым гауссовым шумом и с независимыми шумами [8]. В настоящей работе с использованием метода наименьших квадратов определены частотно-декрементные параметры по нормированным на дисперсию автокорреляционным функциям реальных ЭЭГ для последующего моделирования их когерентности и фазовых характеристик.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Регистрировали ЭЭГ у трансгенных (модель болезни Альцгеймера) и контрольных мышей ( $n = 5$  и  $n = 9$  соответственно) с хронически вживленными электродами в дорзальный гиппокамп и черную субстанцию (дофаминсодержащее ядро) головного мозга. После дискретизации с частотой 500 Гц реальные и модельные сигналы пропуска-

*Сокращения:* ЭЭГ – электроэнцефалограмма.

ли через математический фильтр Баттерворта второго порядка в противоположных направлениях в полосе частот 0,5–30 Гц [9]. Анализировали центрированные короткие (5 с) фрагменты ЭЭГ в течение 60 мин после 20-минутной адаптации животных к условиям эксперимента. Вычисляли нормированные на дисперсию ЭЭГ корреляционные функции длительностью 1 с. Спектры мощности определяли через корреляционные функции [10], сглаженные функцией Парзена [11]. Вычисляли и усредняли автоспектры, кросс-спектры, когерентность и фазовые соотношения реальных и модельных ЭЭГ с корректировкой последних с помощью метода наименьших квадратов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ЭЭГ моделировали как реальную часть суммы сверток затухающих гармонических функций с

дискретным белым гауссовым шумом. Рассмотрим поведение сигнала, состоящего из суммы основных ритмов ЭЭГ:

$$\xi(t) = \text{Re}(x), \quad x(t) = \sum_{l=1}^m x_l,$$

где  $x_l(t) = k_l \int_0^t q(t') \exp(z_l^x \times (t - t') + j\phi_l^x) dt'$ ,

$z_l^x = \alpha_l^x + j\omega_l^x$ ,  $\omega_l^x = 2\pi f_l^x$ ,  $x_l$  – ритм ЭЭГ, имеющий декремент  $\alpha_l^x$ , частоту  $f_l^x$ , фазу  $\phi_l^x$  и порождающийся дискретным (равномерно разрывным) белым гауссовым шумом  $q(t)$  с шагом дискретизации  $\Delta t$  и дисперсией  $\sigma_q^2$ . Тогда .

$$\begin{aligned} x_l(t + \Delta t) &= k_l^x \exp(z_l^x \Delta t) \int_0^{t+\Delta t} q(t') \exp(z_l^x \times (t - t') + j\phi_l^x) dt' = \\ &= \exp(z_l^x \Delta t) x_l(t) + k_l^x q(t + \Delta t) \int_t^{t+\Delta t} \exp(z_l^x \times (t + \Delta t - t') + j\phi_l^x) dt'. \end{aligned}$$

Рекуррентные соотношения будут следующими:

$$x_l(t + \Delta t) = \exp(z_l^x \Delta t) x_l(t) + k_l^x q(t + \Delta t) \exp(j\phi_l^x) (\exp(z_l^x \Delta t) - 1) / z_l^x.$$

Таким образом, имеем:

$$x_l(t + \tau) = x_l(t) \exp(z_l^x \tau) + k_l^x \int_t^{t+\tau} q(t') \exp(z_l^x \times (t + \tau - t') + j\phi_l^x) dt'.$$

Средняя автокорреляционная функция модельных ЭЭГ, вычисляемая по коротким реализациям длительностью  $T$ , будет равна

$$\hat{R}_x(\tau) = \frac{1}{T - \tau} \int_0^{T-\tau} \sum_l x_l^*(t) \sum_l x_l(t + \tau) dt \approx \sum_l (k_l^x)^2 \sigma_q^2 \exp(z_l^x \tau).$$

Рассмотрим поведение двух коррелированных сигналов. Второй процесс со своими фазами будет

$$\eta(t) = \text{Re} \sum_{l=1}^m y_l,$$

где

$$y_l(t) = \int_0^t p(t') k_l^y \exp(z_l^y \times (t - t') + j\phi_l^y) dt'$$

$z_l^y = \alpha_l^y + j\omega_l^y$ , а  $p(t)$  – дискретный (равномерно

разрывный) белый гауссов шум, коррелируемый с  $q(t)$  и имеющий ту же дисперсию. Мы моделировали его как  $p(t) = q(t) * \rho + q_p(t) * \sqrt{1 - \rho^2}$  с ко-

эффициентом корреляции  $\rho$ , где  $q(t)$  и  $q_p(t)$  – белые независимые гауссовы шумы.

Рекуррентное соотношение будет выглядеть как

$$y_i(t + \Delta t) = \exp(z_i^y \Delta t) y_i(t) + k_i^y p(t + \Delta t) \exp(j\phi_i^y) (\exp(z_i^y \Delta t) - 1) / z_i^y,$$

а нормированная кросскорреляционная функция модельных процессов –

$$r_{xy}(\tau) = \int_0^{T-\tau} \xi(t) * \eta(t + \tau) dt / \sqrt{\int_0^{T-\tau} \xi(t)^2 dt \int_0^{T-\tau} \eta(t + \tau)^2 dt}.$$

Заменяя интеграл суммой с шагом дискретизации  $\Delta t$ , можно вычислять когерентность и фазу с последующим усреднением. Заметим, что для чи-

сто синусоидальных сигналов с близкими частотами ветви нормированной кросскорреляционной функции будут примерно следующие:

$$r_{xy}(\tau) \approx \frac{\sin(\Delta\omega(T - \tau) / 2)}{\Delta\omega(T - \tau) / 2} \cos(\Delta\omega(T - \tau) / 2 + \omega^y \tau + \Delta\phi)$$

и

$$r_{yx}(\tau) \approx \frac{\sin(\Delta\omega(T - \tau) / 2)}{\Delta\omega(T - \tau) / 2} \cos(\Delta\omega(T - \tau) / 2 - \omega^x \tau + \Delta\phi),$$

где  $\Delta\phi = \phi^x - \phi^y$  и  $\Delta\omega = \omega^x - \omega^y$ .

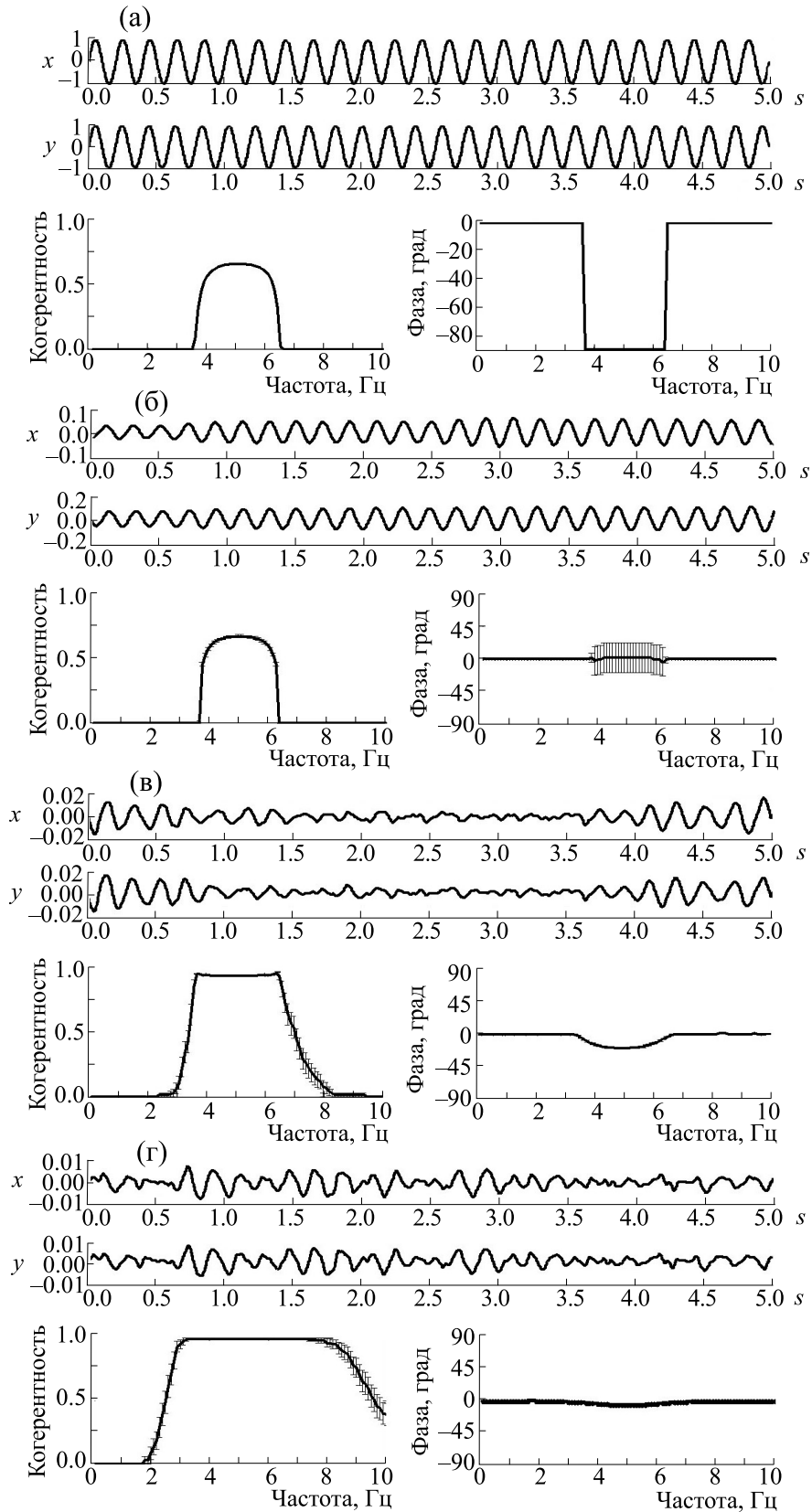
Амплитуда и фазовый сдвиг кросскорреляционной функции в этом случае зависит от разности частот и длительности  $T$ . Результат вычислений по строго синусоидальным процессам представлен на рис. 1а. Второй сигнал опережает первый и фаза набегаёт в среднем на  $\pi/2$ . В модельных зависимых сигналах ( $\rho = 1$ ,  $\Delta\phi = 0$ ) при  $\Delta\omega \neq 0$  усредненная по 120 реализациям средняя фаза близка к нулю за счет случайной составляющей, хотя и имеет сильный разброс. В то же время когерентность при нулевых декрементах (рис. 1б) не отличается от расчетной величины (рис. 1а). Заметим, что при этом коэффициент корреляции близок к нулю. Ввод декрементов в модельные сигналы приводит к увеличению коэффициента корреляции и когерентности, вплоть до единицы, и устойчивого отсутствия фазы (рис. 1в, 1г). В модельных независимых ЭЭГ ( $\rho = 0$ ,  $\Delta\phi = 0$ ,  $\Delta\omega \neq 0$ ) когерентность снижается с увеличением модуля декремента, коэффициент корреляции остается близким к нулю, а фаза имеет сильный разброс вокруг нуля (рис. 2).

В качестве примера на рис 3 приведены исследуемые характеристики реальных ЭЭГ дорзального гиппокампа и черной субстанции у контрольных (пТг) и трансгенных (Тг) мышей. Коэффициенты корреляции в контрольной и трансгенной группах мышей составили  $0,52 \pm 0,002$  и  $0,54 \pm 0,003$  соответственно. На

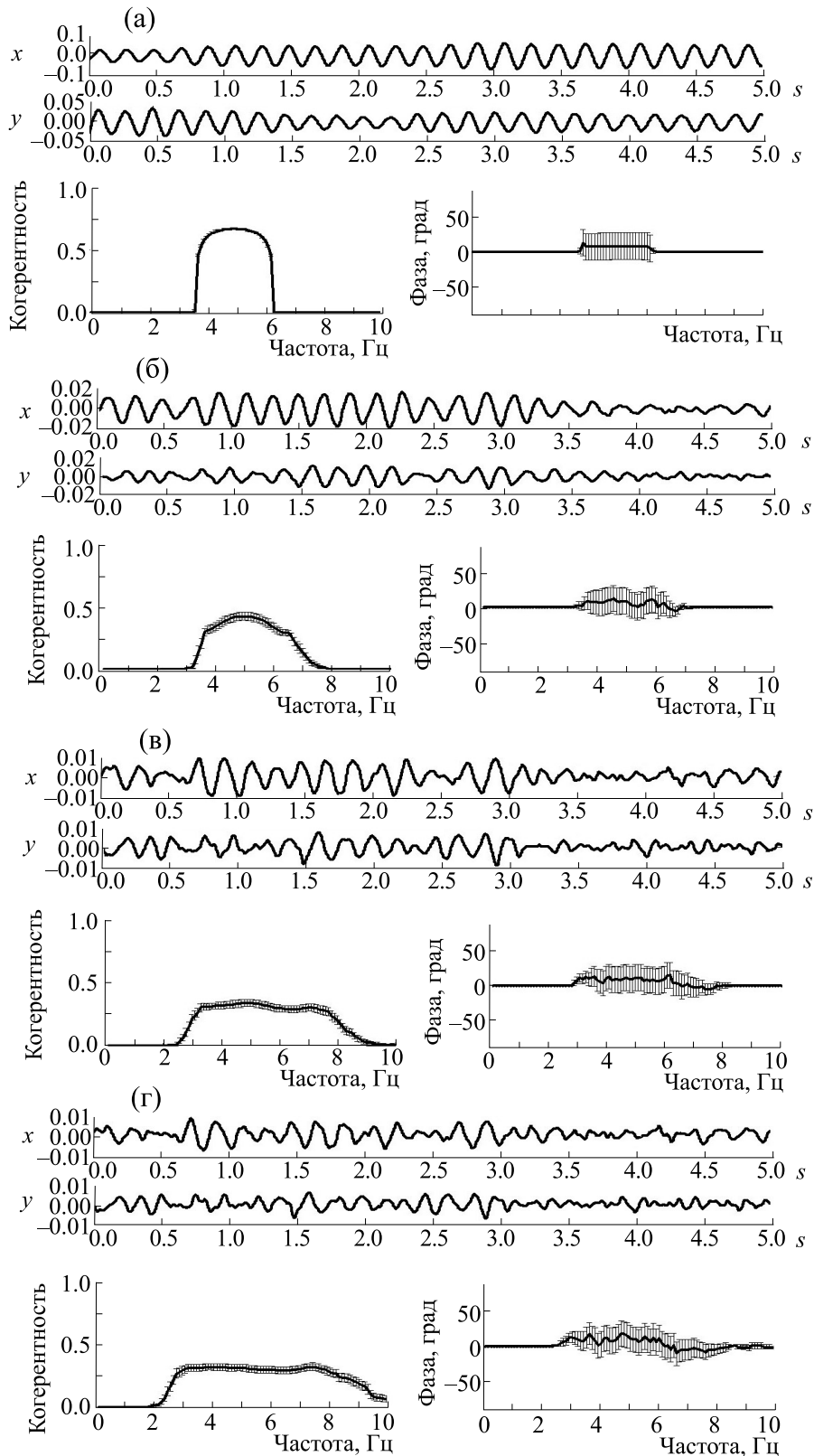
рис. 3а представлены усредненные автоспектры ЭЭГ, регистрируемых в течение 60 мин, от дорзального гиппокампа (вверху) и черной субстанции (внизу), а также их когерентность (вверху справа) и фазовый сдвиг между ними (внизу справа) у одного типичного контрольного животного. На рис. 3б представлены усредненные данные по девяти контрольным мышам. На рис. 3в и 3г представлены эти же характеристики для трансгенных мышей. Методом наименьших квадратов по усредненным автокорреляционным функциям вычисляли частотно-декрементные параметры, представленные в таблице. С их использованием моделировали ЭЭГ, по коэффициентам корреляции подбирали параметры  $\rho$ , а по фазовым характеристикам – параметры  $\phi$ . Результаты модельных усреднений с использованием этих параметров представлены тонкими линиями на рис. 3а и 3в. Анализ ЭЭГ в гиппокампе и черной субстанции выявил существенное различие между контрольными и трансгенными мышами в уровне когерентности ЭЭГ этих структур мозга и в фазовом сдвиге между ними (рис. 3б и 3г соответственно).

## ВЫВОДЫ

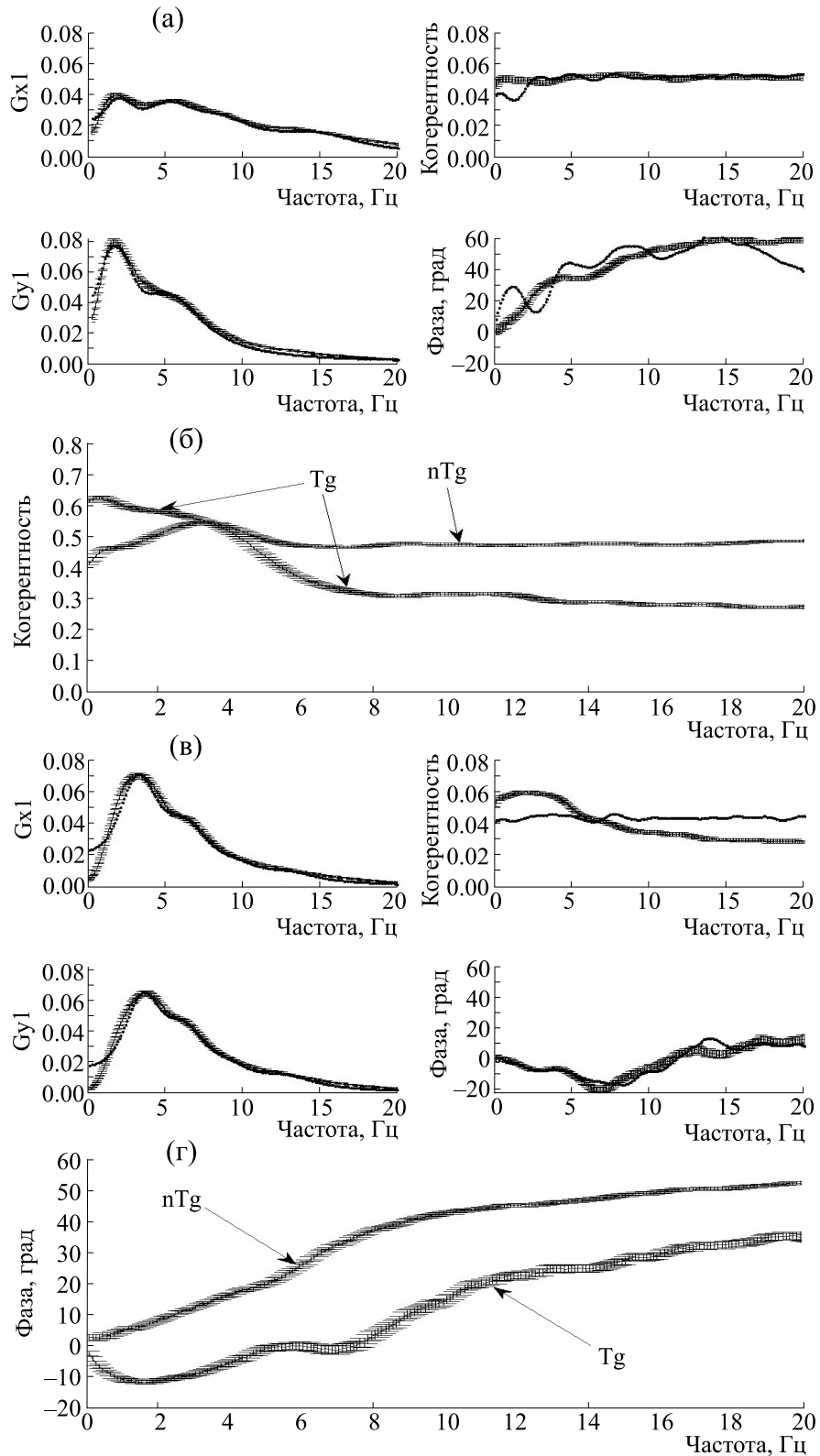
Показана возможность моделирования когерентности электроэнцефалограмм и фазового сдвига между ними. В процессе моделирования



**Рис. 1.** Примеры вычислений когерентности и фазы модельных сигналов ( $f_x = 5$  Гц,  $f_y = 5,1$  Гц,  $\Delta\varphi = 0$ ): (а) — чисто синусоидальные сигналы,  $\alpha_x = \alpha_y = 0$ ; (б) — модельные зависимые сигналы как реальная часть сверток гармонических функций с одним и тем же дискретным белым гауссовым шумом ( $\rho = 1$ ),  $\alpha_x = \alpha_y = 0$ ; (в) — модельные зависимые сигналы,  $\alpha_x = \alpha_y = -1$  с $^{-1}$ ; (г) — модельные зависимые сигналы,  $\alpha_x = \alpha_y = -5$  с $^{-1}$ . На рисунках (б)–(г) — усреднение когерентности и фазы по 120 последовательным реализациям, на графиках изображены доверительные уровни.



**Рис. 2.** Примеры вычисления когерентности и фазы моделируемых независимых сигналов: ( $\rho = 0$ ,  $\Delta\phi = 0$ ,  $f_x = 5$  Гц,  $f_y = 5,1$  Гц): (а) – моделируемые сигналы,  $\alpha_x = \alpha_y = 0$ ; (б) – моделируемые сигналы,  $\alpha_x = \alpha_y = -1$  с<sup>-1</sup>; (в) – моделируемые сигналы,  $\alpha_x = \alpha_y = -3$  с<sup>-1</sup>; (г) – моделируемые сигналы,  $\alpha_x = \alpha_y = -5$  с<sup>-1</sup>. Усреднение когерентности и фазы по 120 реализациям, на графиках изображены доверительные уровни.



**Рис. 3.** Экспериментальные кривые усредненных функций автоспектров мощности, когерентности и фазы ЭЭГ дорзального гиппокампа ( $G_x$ ) и черной субстанции ( $G_y$ ) у контрольных (а, б) и трансгенных (в, г) мышей. На рисунках (а) и (в) представлены примеры усреднения часовой записи одного животного (точечные тонкие линии – результат модельных вычислений), на рисунке (б) – усредненные данные по девяти контрольным мышам, на рисунке (г) – те же характеристики, усредненные по шести трансгенным мышам. На графиках представлены доверительные уровни

**Таблица 1.** Частотно-декрементные параметры ЭЭГ, определенные по усредненным автокорреляционным функциям

$k_1$	$f_1$	$\alpha_1$	$\Phi_1$	$k_2$	$f_2$	$\alpha_2$	$\Phi_2$	$k_3$	$f_3$	$\alpha_3$	$\Phi_3$	$k_4$	$f_4$	$\alpha_4$	$\Phi_4$	КК	$\rho$
1	1.8	-5.5	0°	1.5	5	-13.3	15°	1.3	8.5	-16.3	45°	1.3	14.6	-22.4	60°	0.5	0.7
1	1	-0.6	0°	2	1.9	-4.2	0°	3.3	5.1	-16.4	-30°	0					
1	3.3	-7.7	5°	1.4	6.3	-11.1	-10°	1.3	9.8	-10.5	0°	0.9	13.2	-11.8	30°	0.6	0.63
1	3.6	-7.7	0°	0.8	6.3	-9.5	10°	0.5	9.1	-10.2	0°	0.5	12.9	-13.8	-30°		

Примечание. Представлены данные для контрольного животного (первая строка – ЭЭГ дорзального гиппокампа, вторая строка – ЭЭГ черной субстанции) и трансгенной мыши (третья строка – ЭЭГ дорзального гиппокампа, четвертая строка – ЭЭГ черной субстанции); КК – коэффициент корреляции.

ЭЭГ ранее было показано, что свертка синусоидальных слабо различающихся по частоте сигналов с белым гауссовым шумом приводит к разбросу фазы. Однако было выявлено, что декременты модельных сигналов, генерируемых одним и тем же гауссовым шумом, увеличивают коэффициент корреляции и когерентность, стабилизируя фазовые соотношения между сигналами. При независимых шумах когерентность снижалась с увеличением модуля декремента, коэффициент корреляции приближался к нулю, а фаза приобретала значительный разброс. В настоящей работе показано, что для развития адекватной модели когерентно-фазовых соотношений в реальных ЭЭГ необходимо использовать частично зависимые гауссовы шумы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 16-04-00942).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Б. В. Бахарев и М. Н. Жадин, *Биофизика* **42** (1), 214 (1997).
2. Б. В. Бахарев, М. Н. Жадин и Н. Н. Агладзе, *Биофизика* **46** (4), 715 (2001).
3. Б. В. Бахарев и М. Н. Жадин, *Биофизика* **49** (4), 747 (2004).
4. Б. В. Бахарев, *Математическое моделирование* **16** (4), 55 (2004).
5. Б. В. Бахарев, *Биофизика* **53** (5), 874 (2008).
6. Б. В. Бахарев и М. Н. Жадин, *Биофизика* **49** (6), 1121 (2004).
7. Б. В. Бахарев и М. Н. Жадин, *Биофизика* **59** (3), 541 (2014).
8. Б. В. Бахарев, *Биофизика* **61** (4), 793 (2016).
9. Р. Отнес и Л. Эноксон, *Прикладной анализ временных рядов. Основные методы* (Мир, М., 1982).
10. Дж. Бендат и А. Пирсол, *Применения корреляционного и спектрального анализа* (Мир, М., 1983).
11. E. Parzen, *Technometrics* **3** (2), 167 (1961).

## Coherent-Phase Analysis of the Electroencephalograms Based on Their Mathematical Modeling

B.V. Bakharev and V.V. Vorobyov

*Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences,  
ul. Institutskaya 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

In our previous studies, the integral equations have been developed to describe the features of the brain membrane potentials averaged for their ensembles that are thought to model summarized electrical activity of various brain areas – their electroencephalograms. Qualitative nonlinear analysis revealed that in the area of stability of electroencephalographic rhythms, the characteristic equation should include a set of oscillations with negative decrements, whose convolution with discrete (evenly discontinuous) white Gaussian noise adequately modeled the electroencephalograms. The methods of electroencephalogram decrements calculation through correlation functions were suggested earlier and tested on models and with the use of electroencephalography in rats and mice. In this study with the aim of understanding the results arising from the coherent-phase analysis of electroencephalograms, which were registered in experiments with transgenic (the 5xFAD model of Alzheimer's disease) and control mice, the model signals/electroencephalograms with adjusted decrements and frequencies were used. It is shown that for the development of an adequate model of coherent-phase relationships in real electroencephalograms, it is necessary to use partially dependent Gaussian noise.

*Keywords: electroencephalogram, harmonic functions convolution, coherence; phase shift*