

УДК 612.821.6

ЗАВИСИМОСТЬ ТОЧНОСТИ АВТОМАТИЧЕСКОГО ВЫДЕЛЕНИЯ СОСТОЯНИЙ СНА И БОДРСТВОВАНИЯ У МЫШЕЙ ОТ СПЕКТРАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ

© 2015 г. А. И. Манолов¹, В. М. Ковальзон², Ю. В. Украинцева¹,
Л. С. Моисеенко², В. Б. Дорохов¹

¹ ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии

² ФГБУН Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, Москва
e-mail: paraslonic@gmail.com

Поступила в редакцию 26.11.2014 г.

Принята в печать 04.03.2015 г.

Компьютерные программы автоматического анализа электроэнцефалограммы (ЭЭГ) человека и животных получили широкое распространение и успешно применяются во многих областях физиологических исследований. Особое значение они имеют для исследования сна, так как традиционный экспертный анализ полисомнограммы (ПСГ) представляет собой весьма трудоемкий процесс. Целью настоящей работы являлось исследование зависимости точности автоматического стадирования от спектральных параметров ЭЭГ, характеризующих активность, специфичную для состояний бодрствования и сна. Подобная зависимость может быть использована в качестве объективного показателя качества записи ПСГ, т.е. выраженности в ней признаков, позволяющих идентифицировать и дифференцировать бодрствование и отдельные фазы сна. Мы наблюдали статистически значимую зависимость (в том числе, линейную) точности автоматического стадирования от ряда спектральных характеристик ЭЭГ мышей. Разработанный подход к автоматическому анализу ПСГ вводит объективный критерий качества записи и позволяет оценить *a priori* точность автоматического стадирования.

Ключевые слова: ЭЭГ, автоматический анализ, полисомнография, мыши.

Dependence of Accuracy of Automatic Sleep Scoring on Spectral Characteristics of Mice EEG

A. I. Manolov¹, V. M. Kovalzon², Yu. V. Ukraintseva¹, L. S. Moiseenko², V. B. Dorokhov¹

¹Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology

²Severtsov Institute of Ecology and Evolution

Russian Academy of Sciences, Moscow

paraslonic@gmail.com

Computer programs for automatic sleep scoring of human and animals EEG records are widely used in many branches of physiological research. They are particularly useful during the sleep research because the traditional methods requiring human expert scoring of long records are very laborious and time-consuming. The aim of this work was to investigate the dependency of accuracy of automatic sleep scoring on different EEG parameters for EEG-recording quality assessment. We find statistically significant dependency of accuracy of automatic and expert scoring on several spectral characteristics. This dependency can be used as objective quality assessment method of EEG recording for sleep scoring and it makes possible to assess accuracy of automatic sleep scoring *a priori*.

Keywords: EEG, automatic sleep scoring, PSG, mice.

DOI: 10.7868/S0044467715040097

Анализ электрической активности мозга занимает важное место в разных областях нейробиологических исследований. Особую роль он играет в области сомнологии, где это один из немногих доступных объективных показателей, позволяющий отличить спокойное бодрствование от сна и наблюдать структуру сна: смену фаз и стадий с течением времени. Появление цифровых полисомнографов позволило отказаться от бумажной регистрации полисомнограммы (ПСГ), однако исследователи по-прежнему сталкиваются с необходимостью визуального анализа цифровых записей ПСГ, выделяя “вручную” эпохи бодрствования и разных фаз и стадий сна – процесс, называемый стадированием.

Хотя уже разработано множество алгоритмов, которые позволяют достичь примерно 90% точности между результатами автоматического стадирования и оценками эксперта [Veasey et al., 2000], нам видится существование нескольких значительных пробелов в области автоматического стадирования ПСГ лабораторных животных. Во-первых, невелико число исследований, которые бы сравнивали точность различных алгоритмов. Во-вторых, в методических статьях, посвященных алгоритмам стадирования сна, все записи предполагаются заведомо достаточно высокого качества, приемлемого для автоматического стадирования. При этом не указываются критерии отбора записей, и отсутствует сравнение эффективности работы описываемого алгоритма на записях разного качества. Под качеством записи мы понимаем выраженность признаков, характерных для бодрствования и различных стадий сна. Так, для медленного сна характерно наличие высокоамплитудных низкочастотных (<4 Гц) волн в ЭЭГ; для быстрого сна характерен выраженный гиппокампальный тета-ритм (5–8 Гц) на фоне отсутствия двигательной активности; для бодрствования – низкоамплитудная десинхронизованная ЭЭГ и высокий уровень двигательной активности. На практике исследователи сталкиваются с тем, что существует широкая межиндивидуальная вариабельность электроэнцефалограммы (ЭЭГ), в том числе это касается выраженности основных маркеров сна и бодрствования (как у людей [Huiskamp, 2008; Sannita et al., 1999; Buckelmüller et al., 2006], так и у грызунов [Veasey et al., 2000]). Кроме того, качество записи может страдать от различных артефактов, которые неизбежны при хронической импланта-

ции электродов у животных и ночных регистрациях ПСГ у человека. Как следствие, получаемые записи ПСГ могут существенно различаться по выраженности признаков, необходимых как для экспертного, так и для автоматического стадирования сна.

Мы поставили перед собой следующие задачи:

1) подобрать алгоритм, позволяющий в автоматическом режиме по ЭЭГ идентифицировать и дифференцировать бодрствование и отдельные фазы сна в ПСГ мышей;

2) оценить точность автоматического стадирования, реализуемого с помощью этого алгоритма;

3) исследовать зависимость точности стадирования от выраженности ряда спектральных параметров ЭЭГ, характеризующих активность, специфичную для состояний бодрствования и сна.

МЕТОДИКА

Протоколы работы с животными были одобрены этическим комитетом Института проблем экологии и эволюции имени А.Н. Северцова РАН, на базе которого проводились эксперименты.

22-м мышам линии C57BL/6 в возрасте 2.5–3 месяцев и массой 25–30 г. под авертиновым наркозом эпидурально вживляли электроды для регистрации ЭЭГ лобного и теменного неокортекса. Животных помещали в индивидуальные звукоизолированные боксы при постоянном световом режиме 12/12 (09:00–21:00 ч – яркий (150 лк) белый свет, 21:00–09:00 ч – слабый (15 лк) красный). По истечении недельного периода восстановления после операции начинали круглосуточную регистрацию полисомнограммы, включающей 2 канала ЭЭГ и запись механограммы двигательной активности, а также видеорегистрацию поведения животных. Каждое животное было подсоединено к входу миниатюрного цифрового усилителя биопотенциалов (УБП, размером 30 × 25 × 4 мм и весом 5 г), снабженного акселерометром, посредством гибкого кабеля и вращающегося карабина, закрепленного на потолке камеры, что не ограничивало свободу перемещений. Такая конструкция позволяла плате УБП свободно колебаться в трех плоскостях и регистрировать механограмму даже небольших движений мыши. ЭЭГ регистрировалась с ча-

стотой дискретизации 250 Гц, а двигательная активность — 50 Гц. Длительность эпохи анализа ПСГ составляла 20 с.

Поскольку поставленные нами задачи требовали включения в анализ записей заведомо разного качества, анализировались ПСГ, полученные в 1-й день регистрации — как правило, записи хорошего качества, и в 7-й день регистрации — записи худшего качества, которые содержали больше артефактов и имели меньшее соотношение сигнал/шум. У шести мышей ПСГ, зарегистрированные на 7-й день, были исключены из анализа из-за слишком большого количества артефактов. В итоге анализировались тридцать восемь 12-часовых записей, каждая из которых была поделена на 2160 двадцатисекундных эпох. Каждая запись стадировалась с выделением эпох бодрствования, медленноволнового и быстрого сна. Тридцать пять из этих ПСГ были простадированы одним экспертом, еще три были простадированы двумя независимыми экспертами. Все тридцать восемь ПСГ были простадированы также с помощью алгоритма автоматического стадирования. Стадирование проводилось по одному из двух каналов ЭЭГ, на котором лучше были выражены маркеры бодрствования и отдельных фаз сна (см. описание показателей качества записей выше). Для оценки точности автоматического стадирования использовались оба канала при их наличии.

Описание алгоритма автоматического стадирования

Нами был выбран простой и надежный алгоритм стадирования (как было показано в сравнительной работе для ЭЭГ людей [Весц, et al., 2005]), основанный на спектральных характеристиках и сравнении расстояний между спектром текущей эпохи и усредненными спектральными характеристиками типичных для этой записи эпох бодрствования, медленного и быстрого сна.

На рис. 1 приведена упрощенная диаграмма процесса полуавтоматического стадирования, состоящего из двух этапов: 1) экспертного стадирования небольшой части записи (тридцать 20-секундных эпох для медленноволнового сна и бодрствования и десять эпох для быстрого сна), которая используется в качестве обучающей выборки; 2) автоматического стадирования остальной части записи

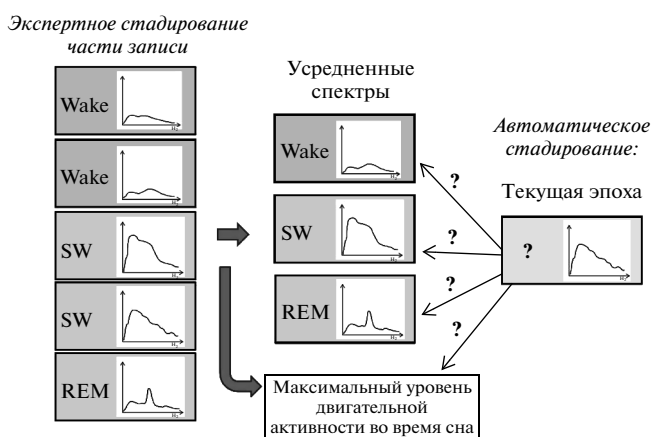


Рис. 1. Упрощенная схема алгоритма автоматического стадирования. Объяснения в тексте.
Fig. 1. Simplified scheme of automatic sleep scoring algorithm. Explanations are given in the text.

на основе признаков, полученных на обучающей выборке.

Ниже приведено описание алгоритма автоматического стадирования:

1. Сбор информации по обучающей выборке:

а) для каждого типа эпох (бодрствование, медленный сон, быстрый сон) рассчитываются усредненные спектры. В качестве усредненного спектра берется медианный спектр (для обеспечения устойчивости к возможным выбросам);

б) определение максимального уровня двигательной активности во время медленного и быстрого сна.

2. Для всех эпох не входящих в обучающую выборку применяем следующие правила:

а) если уровень двигательной активности выше, чем максимальный уровень движения во время медленного и быстрого сна, согласно экспертному стадированию, то эту эпоху определяем как бодрствование;

б) считаем расстояния между спектром текущей эпохи и медианными спектрами, рассчитанными в пункте 1а. Для подсчета расстояния применяется так называемая метрика Канберра [Lance, Williams, 1967] рассчитываемая по формуле:

$$d(\mathbf{p}, \mathbf{q}) = \sum_{i=1}^n \frac{|p_i - q_i|}{|p_i| + |q_i|},$$

где p и q — два сравниваемых спектра, i — номер частотного компонента, n — количество частотных компонент;

в) если расстояние до спектра медленного сна меньше, чем до спектров быстрого сна и бодрствования, считаем эпоху медленным сном;

г) если расстояние до спектра быстрого сна меньше, чем до спектров других стадий и на протяжении предшествующей минуты, доля медленного сна была не ниже чем 75%, считаем эпоху быстрым сном;

д) если предыдущие условия не выполнены, считаем эпоху бодрствованием.

Было создано программное обеспечение, позволяющее регистрировать, визуализировать и обрабатывать ПСГ с помощью описанного выше способа полуавтоматического стадирования. Приложение было разработано на основе программы Edf Browser с открытым исходным кодом.

В качестве характеристики спектра ЭЭГ отдельно взятой эпохи использовался спектр мощности в диапазоне от 2 до 30 Гц с частотным разрешением 0.5 Гц, рассчитываемый методом быстрого преобразования Фурье (стандартная функция Edf Browser).

Оценка зависимости точности стадирования от параметров записи ЭЭГ

Для оценки параметров записи ЭЭГ мы воспользовались такими показателями, как:

а) расстояние между медианными спектрами ЭЭГ для эпох бодрствования, быстрого и медленного сна;

б) ширина силуэтов кластеров сна и бодрствования.

Ширина силуэта — метод оценки надежности кластеризации данных. Рассчитывается по формуле:

$$s(i) = \frac{b(i) - a(i)}{\max\{a(i), b(i)\}},$$

где i — некоторая точка из набора данных, $a(i)$ — среднее расстояние между точкой i и всеми точками в том же кластере, к которому она относится; $b(i)$ — среднее расстояние между i и всеми точками ближайшего кластера (кластер, не включающий в себя i , среднее расстояние к точкам которого минимально) [Rousseeuw, 1987].

В качестве кластеров мы использовали выделенные экспертом эпохи бодрствования,

медленного и быстрого сна. В качестве расстояний использовалось евклидово расстояние между спектрами соответствующих эпох.

Для оценки точности работы описанного выше алгоритма мы сравнивали результаты экспертного и программного стадирования 35 записей ПСГ. Точность автоматического стадирования оценивалась как отношение числа эпох, для которых оценки эксперта и программы совпали, к общему числу эпох.

По трем записям, проанализированным двумя независимыми экспертами, оценивали степень совпадения экспертных стадирований. Степень совпадения оценивалась как отношение числа эпох, для которых оценки двух экспертов совпали, к общему числу эпох.

По всем 38 записям оценивалась зависимость точности стадирования, т.е. доли эпох, для которых независимые оценки (автоматическая и экспертная или две экспертных) совпали, от следующих характеристик ЭЭГ:

а) от расстояния между медианными спектрами ЭЭГ для эпох: медленного сна и бодрствования, медленного сна и быстрого сна, быстрого сна и бодрствования; и среднего расстояния между медианными спектрами для всех трех состояний;

б) от ширины силуэта кластера по расстояниям между спектрами для медленного сна, быстрого сна и бодрствования и суммарной ширины силуэтов кластеров для всех трех состояний.

Для статистической обработки мы пользовались пакетом статистической обработки R версии 3.0.2 (<http://r-analytics.blogspot.ru>) Для линейной аппроксимации и оценки ее статистической значимости применялась стандартная функция lm .

РЕЗУЛЬТАТЫ

В целом описанный выше процесс полуавтоматического стадирования показал высокую точность: процент совпадения с экспертным стадированием составил 93% (медианное значение). Гистограмма распределения точности приведена на рис. 2.

Анализ степени совпадения стадирований двух независимых экспертов, проведенный на трех записях, показал, что оценки совпадают на 98.3, 98.6 и 94.2%. (среднее совпадение между экспертным и автоматическим

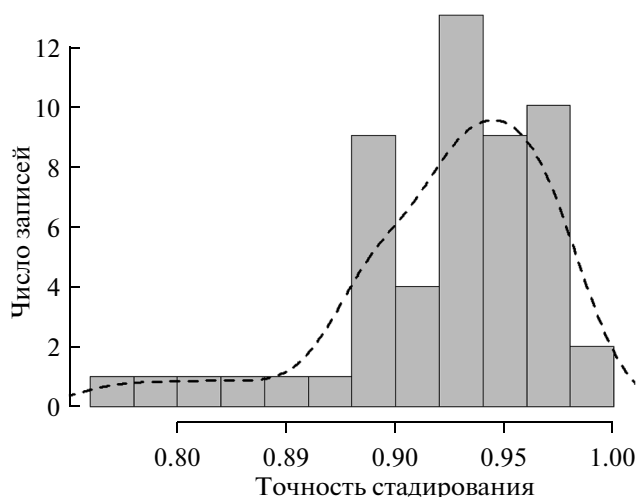


Рис. 2. Гистограмма распределения точности совпадения автоматического стадирования с экспертным. По оси абсцисс – процент совпадения, по оси ординат – число эпох.

Fig. 2. Histogram of automatic sleep scoring accuracy. Ordinate – accuracy, abscissa – records count.

стадированием для этих ПСГ составило 96.3, 97.6 и 85.3% соответственно).

Анализ влияния параметров ЭЭГ на точность стадирования выявил статистически значимую зависимость доли совпадения автоматического и экспертного стадирования от: расстояния между медианными спектрами ЭЭГ для медленного сна и бодрствования (ранговая корреляция 0.61, рис. 3, А); среднего расстояния между медианными спектрами для бодрствования и двух фаз сна (ранговая корреляция 0.49, данные не показаны); суммарной ширины силуэтов кластеров для медленного сна, быстрого сна и бодрствования (ранговая корреляция 0.65, рис. 3, Б). Зависимость точности автоматического стадирования от суммарной ширины силуэтов носит характер близкий к линейному ($R^2 = 0.43$; $F(1, 54) = 38.4, p < 0.0001$).

Также мы наблюдали примерно линейную зависимость доли совпадающих эпох для двух независимых экспертов в зависимости от суммарной ширины силуэтов. Для линейной аппроксимации R^2 равнялся 0.77, значение корреляции равнялось 0.87 (см. рис 3, Б).

ОБСУЖДЕНИЕ

Автоматическая обработка полисомнограмм, состоящих из сигнала ЭЭГ и механо-

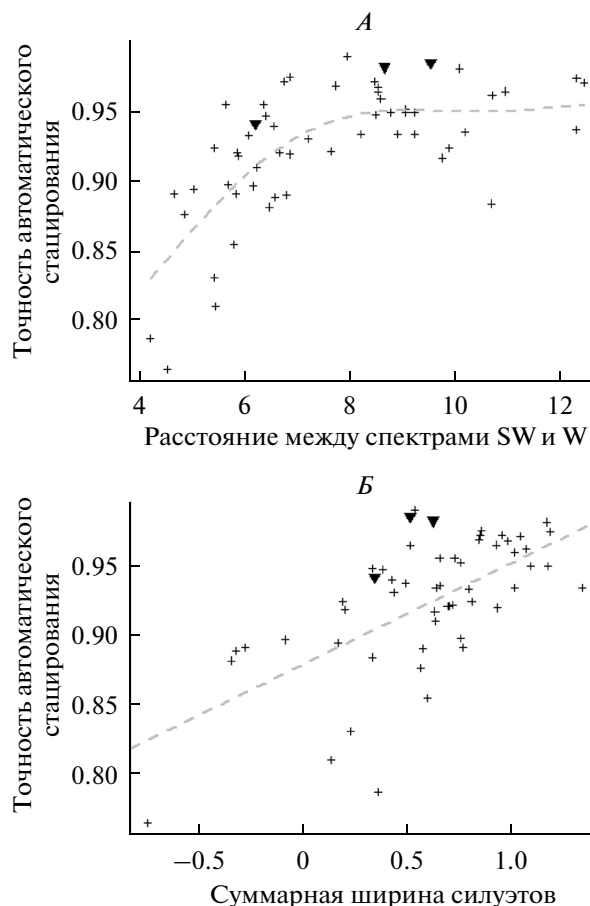


Рис. 3. Зависимость точности автоматического стадирования (крестики) и степени совпадения стадирований двух независимых экспертов (треугольники) от А – расстояния между средними спектрами для медленного сна (SW) и бодрствования (W); Б – суммарной ширины силуэтов кластеров для медленного сна, быстрого сна и бодрствования. По оси абсцисс – частотные характеристики ЭЭГ, по оси ординат – точность стадирования.

Fig. 3. Dependence of automatic scoring accuracy (cross signs) and expert scoring congruence (triangles) on А – distance between the mean spectra of slow-wave sleep and wakefulness and Б – sum of silhouette width for clusters of slow-wave and REM sleep and wakefulness. Ordinate – accuracy, abscissa – EEG parameters.

граммы двигательной активности, особенно важна для анализа записей длительных хронических экспериментов с вживленными электродами, когда регистрация продолжается в течение нескольких недель. Качество записи может страдать от помех и от рубцовой ткани, которая образуется вокруг электрода при его хроническом пребывании в мозге. Эти и другие причины снижения выраженно-

сти признаков, позволяющих отличить эпизоды бодрствования и различить стадии сна, определяют актуальность вопроса об объективных критериях оценки пригодности ПСГ записей для экспертного и автоматического анализа.

Мы показали существование зависимостей между точностью стадирования и:

- 1) расстоянием между усредненными спектрами;
- 2) шириной силуэтов кластеров для бодрствования, медленного и быстрого сна соответственно.

При этом первая зависимость имеет нелинейный, а вторая — линейный характер. Линеинность зависимости точности автоматического стадирования от суммарной ширины силуэтов делает удобным ее применение для оценки точности автоматического стадирования *a priori*. То есть уже на начальном этапе — после того как небольшое количество эпох простадировано экспертом для обучающей выборки, — можно сделать вывод об однозначности либо неоднозначности экспертного стадирования и прогнозировать точность автоматического стадирования остальной записи. Это, в свою очередь, позволяет ввести объективный критерий включения ЭЭГ записей в обработку на основе их качества, и дает возможность добиться большей объективности в анализе данных.

Различная индивидуальная выраженность феноменов ЭЭГ, в том числе маркеров бодрствования и отдельных фаз и стадий сна (десинхронизация для бодрствования, высокоамплитудная медленноволновая активность для медленного сна, тета-ритм для быстрого сна), часто существенно снижает эффективность программ автоматического анализа ЭЭГ. Полуавтоматический метод стадирования ПСГ — с обучающей выборкой на небольшом количестве эпох, простадированных экспертом, — дает возможность обойти эту проблему, позволяя достаточно тонко настраивать программу анализа на данные конкретного индивида.

Программное обеспечение, позволяющее регистрировать, визуализировать и обрабатывать ПСГ с помощью описанного выше способа полуавтоматического стадирования прошло апробацию и с успехом используется на практике. В частности, оно применялось для анализа данных в процессе работы над статьей [Манолов и др., 2014].

Работа выполнена при поддержке Российского Гуманитарного Научного Фонда, проект № 13-36-01041a1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Манолов А.И., Долгих В.В., Украинцева Ю.В., Завалко И.М., Ревущин А.В., Павлова Г.В., Пронина Т.С., Угрюмов М.В., Дорохов В.Б., Ковальзон В.М. Изменение двигательной активности и цикла бодрствование—сон на МФТП-модели болезни Паркинсона у мышей. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2014. 100(11). 1252–1260.
- Becq G., Charbonnier S., Chapotot F., Buguet A., Bourdon L., Baconnier P. Comparison between five classifiers for automatic scoring of human sleep recordings. Classification and Clustering for Knowledge Discovery. Springer Berlin Heidelberg. 2005. 113–127.
- Buckelmüller J., Landolt H.P., Stassen H.H., Achermann P. Trait-like individual differences in the human sleep electroencephalogram. Neuroscience. 2006. 138(1): 351–356.
- Huiskamp G. Interindividual variability of skull conductivity: an EEG-MEG analysis International J. Bioelectromagnetism. 2008. 10(1): 25–30.
- Lance G.N., Williams W.T. Mixed-data classificatory programs I. Agglomerative Systems. Australian Computer J. 1967: 15–20.
- Rousseeuw P.J. Silhouettes: a graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. J. computational and applied mathematics. 1987. 20: 53–65.
- Sannita W.G., Loizzo A., Garbarino S., Gesino D., Massimilla S., Ogliaastro C. Adrenocorticotropin-related modulation of the human EEG and individual variability. Neuroscience letters. 1999. 262(3): 147–150.
- Veasey S.C., Valladares O., Fenik P., Kapfhammer D., Sanford L., Benington J., Bucan M. An automated system for recording and analysis of sleep in mice. Sleep. 2000. 23(8): 1025–1042.