

**ПРИМЕНЕНИЕ РАДИОТЕХНИКИ И ЭЛЕКТРОНИКИ
В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ**

УДК 615.47:615.012.6

**МЕТОД ЧАСТОТНО-ВРЕМЕННОГО АНАЛИЗА
СОВМЕСТНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММ,
ЭЛЕКТРОМИОГРАММ И МЕХАНИЧЕСКОГО ТРЕМОРА
ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

© 2015 г. О. С. Сушкова¹, А. В. Габова², А. В. Карабанов³, И. А. Кершнер⁴,
К. Ю. Обухов⁴, Ю. В. Обухов¹

¹*Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН
Российская Федерация, 125009, Москва, ул. Моховая, 11, корп. 7*

²*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
Российская Федерация, 117485, Москва, ул. Бутлерова, 5а*

³*Научный центр неврологии РАМН
Российская Федерация, 125367, Москва, Волоколамское шос., 80*

⁴*Московский физико-технический институт (государственный университет)
Российская Федерация, 141700, Долгопрудный Московской обл., Институтский пер. 7*

E-mail: o.sushkova@mail.ru

Поступила в редакцию 04.02.2015 г.

Описан новый метод анализа частотно-временной динамики фоновой электрической активности мозга, при помощи которого обнаружены три основных признака болезни Паркинсона (БП) в ранней стадии: межполушарная асимметрия частотно-временных характеристик электроэнцефалограммы в центральных отведениях моторной зоны коры головного мозга; возникновение ритма ЭЭГ в этих отведениях в частотном диапазоне 4–6 Гц и его связанность с электромиограммами и механическим тремором контралатеральных конечностей при дрожательной форме БП; дезорганизация доминирующего ритма, соответствующая общим представлениям о дезорганизации различных систем при БП.

DOI: 10.7868/S0033849415100113

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика доклинической стадии болезни Паркинсона (БП), на которой болезнь уже развивается, а клинические признаки еще не обнаруживаются, является актуальной задачей современной медицины и нейрофизиологии. Эту стадию изучают экспериментально на животных, провоцируя развитие заболевания [1]. В клинике провоцировать БП невозможно, поэтому клинические признаки БП изучают на самых ранних стадиях проявлений болезни с надеждой экстраполировать эти признаки на доклиническую стадию для выделения группы риска.

Правильная диагностика ранних клинических проявлений БП до сих пор является достаточно трудной задачей. Признаки самых ранних стадий этого заболевания весьма многочисленны [2], однако в большинстве случаев они лишь относительно специфичны, каждый из них может встречаться и при другой мозговой патологии. Наиболее информативным методом диагностики БП считает-

ся позитрон-эмиссионная томография, однако это очень дорогой метод, и он не может быть широко использован во врачебной практике для диагностики доклинической и начальной стадии. Электроэнцефалографические (ЭЭГ) исследования, так же как и исследования электромиографии (ЭМГ) мышц и механического тремора, проводят при использовании недорогих приборов по сравнению с установками нейровизуализации, и поэтому их могут широко применять для скрининга населения с целью диагностики ранних стадий и выделения групп риска на доклинической стадии БП.

Доступные и достаточно распространенные методы клинической ЭЭГ применяют при обследовании пациентов с БП уже в течение 50-летий, но до последнего времени успехи в этой области были достаточно скромными. Уже в первых работах было отмечено, что для пациентов с БП характерно снижение частоты доминирующего ритма ЭЭГ [3, 4]. Утверждалось также, что по мере прогрессирования заболевания происходит дальней-

шее изменение мощности и частоты ЭЭГ. Достаточно критическое отношение к данным, полученным при БП на основе традиционной клинической записи ЭЭГ, связано с тем, что электроэнцефалограмма отражает прежде всего электрические процессы, происходящие в коре головного мозга, и может лишь косвенно свидетельствовать о тех патологических процессах и функциональных перестройках, которые происходят в сложных корково-подкорковых сетях при развитии БП.

В настоящее время появились новые подходы к анализу ЭЭГ при которых используют различные варианты вейвлет-преобразований при разных патологиях мозга [5–7]. Такие подходы открывают новые возможности, так как позволяют подробно исследовать ЭЭГ в ее динамике. В работе [8] вейвлет-преобразование было применено для анализа ЭЭГ пациентов с БП в ранней стадии. Так же как в работах [9, 10], выполненных при помощи спектрального анализа, было отмечено достоверное снижение частоты доминирующего диапазона ЭЭГ. Однако наиболее интересным результатом была обнаруженная в предлагаемой работе дезорганизация, нестабильность во времени вейвлет-спектрограмм ЭЭГ, особенно ярко выраженная в доминирующем частотном диапазоне. Полученные результаты согласуются с хорошо известными данными, подтверждающими, что характерной чертой БП признается синдром дезинтеграции, проявляющийся на разных системных уровнях, прежде всего в моторных зонах коры головного мозга [9, 10].

В связи с такими представлениями об особенностях электрической активности мозга при БП были разработаны новые методы анализа, позволяющие оценивать частотно-временную и пространственно-временную динамику сигналов. Вейвлет-преобразование ЭЭГ начали использовать для анализа электрической активности мозга еще в 90-е годы [6, 11, 14]. Однако этот высокоинформативный метод анализа до сих пор на практике достаточно широко не применяется, по-видимому, вследствие того, что в нем вейвлет-преобразования используют лишь для визуализации частотно-временной динамики ЭЭГ.

В работах [12, 13] проведен анализ тремора у пациентов с дрожательной формой БП и у здоровых испытуемых.

Количественная оценка частотно-временных спектрограмм ЭЭГ, таких как межполушарная асимметрия, наличие тета-ритма, степени дезорганизации и их связанность с механическим тремором, может быть полезным средством для диагностики на ранних стадиях БП. Ниже представлены методы количественной оценки вейвлет-спектрограмм (в первую очередь оценки межполушарной асимметрии), степени их дезорганиза-

ции, и результаты совместного анализа ЭЭГ и механического тремора.

1. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для совместных исследований ЭЭГ, ЭМГ и механического тремора использован 41-канальный многофункциональный комплекс для проведения нейрофизиологических измерений “Нейрон-спектр-5” фирмы Нейрософт. Полоса пропускания ЭЭГ сигналов составляла от 0.3 до 35 Гц, частота дискретизации составляла 500 Гц. Полоса пропускания ЭМГ сигналов составляла от 0.5 до 250 Гц, частота дискретизации – 500 Гц. Тремор измеряли пьезоэлектрическими акселерометрами, расположенными на тыльных сторонах ладоней. Частота дискретизации составляла 1378 Гц.

Проведен клинический и электрофизиологический анализ тремора у пациентов с эссенциальным тремором, дрожательной формой БП и у здоровых испытуемых. Использована методика акселерометрии для оценки вариабельности частоты и амплитуды дрожания. Сравнение временных диаграмм и спектральных составляющих тремора позволило выявить ряд характерных особенностей, важных для понимания его патогенеза и проведения дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Для исследования были отобраны 15 больных, страдающих БП. Диагноз был поставлен при помощи клинко-диагностических критериев БП Банка Мозга Великобритании [15]. Возрастной интервал – с 60 лет до 74 лет, гендерные различия: восемь женщин и семь мужчин. Длительность заболевания: у 14 человек – менее года, а один человек болен полтора года. Для определения стадии заболевания использована шкала Хен-Яра [16], у 14 больных выявлена первая стадия, у одного больного – вторая стадия. Все больные были правшами. По принятой классификации форм заболевания: у 15 больных смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) форма БП, больные с акинетико-ригидной и дрожательной формами – ноль человек. Начало заболевания с тремора и брадикинезии с левой руки – восемь человек, с правой руки – семь человек. Для оценки двигательных нарушений была использована унифицированная рейтинговая шкала оценки болезни паркинсонизма – шкала UPDRS [17]. По шкале UPDRS у пяти человек – 10 баллов, у семи человек – 11 баллов, у трех человек – 12 баллов. На момент исследования противопаркинсоническую терапию пациенты не получали.

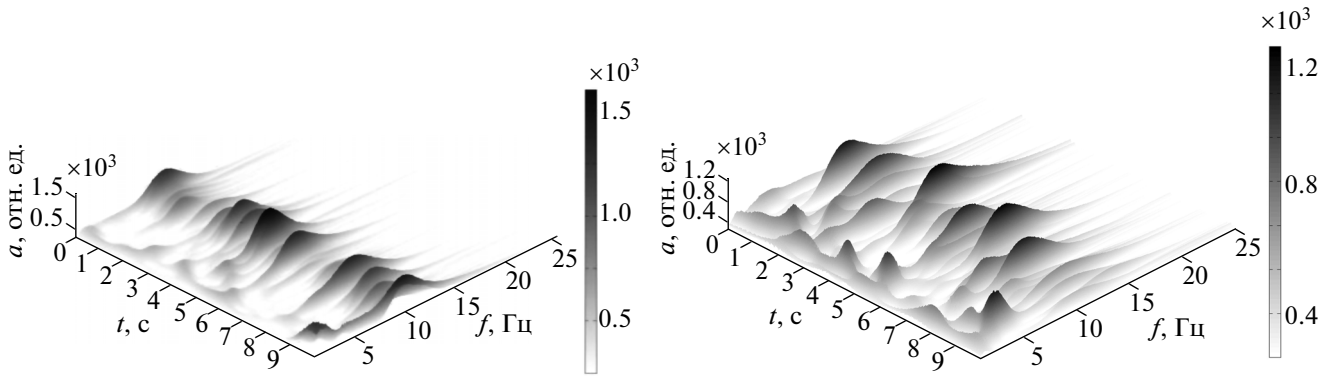


Рис. 1. Вейвлет-спектрограммы ЭЭГ отведения СЗ. Слева – контроль, справа – пациент на первой стадии БП.

2. АНАЛИЗ ЭЭГ ПРИ ПОМОЩИ ВЕЙВЛЕТ-ПРЕОБРАЗОВАНИЯ МОРЛЕ

Известно, что характерная черта БП – синдром дезинтеграции, проявляющийся на разных системных уровнях (двигательные нарушения, вегетативная, нейрогуморальная дезинтеграция, эмоциональные и психические нарушения). Обнаруженные методом вейвлет-анализа изменения частотно-временной структуры ЭЭГ свидетельствовали о том, что дезинтеграция может проявляться также в динамике электрической активности мозга. В работе [9] проанализированы данные в основном у пациентов на второй и третьей стадиях заболевания (по шкале Хен-Яра). Ниже приведены результаты вейвлет-анализа ЭЭГ нелеченных пациентов на первой стадии БП при сравнении с контрольной группой и группой пациентов на второй и третьей стадиях.

Частотно-временная спектрограмма непрерывного вейвлет-преобразования Морле определяется по формуле:

$$S_x(\tau, f) = |W(\tau, f)|^2, \quad (1)$$

$$W(\tau, T) = \frac{1}{\sqrt{T}} \int x(t) \psi^* \left(\frac{t - \tau}{T} \right) dt, \quad (2)$$

$$\psi(\eta) = \frac{1}{\sqrt{\pi F_b}} \exp(2i\pi F_c \eta) \exp\left(-\frac{\eta^2}{F_b}\right), \quad (3)$$

где $S_x(\tau, f)$ – спектральная плотность мощности, f – частота, T – параметр сжатия, $f = 1/T$, $x(t)$ – исходный сигнал, t – время, τ – величина сдвига по времени, $W(\tau, T)$ – вейвлет-преобразование функции $x(t)$, $\eta = (t - \tau)/T$ – безразмерный период, $\psi(\eta)$ – вейвлет-функция Морле, $\psi^*(\eta)$ – комплексно-сопряженная вейвлет-функция Морле, F_b, F_c – параметры. Обычно принимают $F_b = F_c = 1$.

Вейвлет-спектрограмма ЭЭГ состоит из серий пиков, отражающих изменения амплитуды спек-

тральных коэффициентов в различных частотных диапазонах. Это закономерно, поскольку ЭЭГ состоит из цугов колебаний различной частоты и длительности. На рис. 1 представлены вейвлет-преобразования ЭЭГ здорового испытуемого (слева) и пациента с БП на первой стадии по шкале Хен-Яра (справа).

Из рис. 1 видно, что как у нормальных испытуемых, так и у пациентов с БП вейвлет-спектрограммы состоят из серии пологих пиков (примерно один-два в секунду) спектральной плотности мощности на частотно-временной плоскости. У нормальных испытуемых эти пики возникают примерно на одной частоте и образуют регулярные хребты, которые при фурье-анализе дают общепринятые ритмы: дельта, тета, альфа, бета и т.д. У пациентов с БП положение (координаты на частотно-временной плоскости) и разброс частот пиков существенно сильнее изменяются во времени и их спектральная мощность перераспределяется между частотными диапазонами. В частности, существенно возрастают пики в низкочастотном диапазоне (4–6 Гц). Корреляция частоты тремора и колебаний ЭЭГ в тета-диапазоне была отмечена в ряде работ (см., например, в [18] и приведенную там библиографию).

Доминирующий ритм ЭЭГ имеет амплитуду, превышающую амплитуду других частотных диапазонов. Множество частот отдельных локальных максимумов отражает диапазон доминирующего ритма ЭЭГ. В норме все вершины пиков составляют четко выраженный хребет, представляющий собой альфа-ритм, что свидетельствует о достаточной стабильности частоты доминирующего ритма ЭЭГ у здорового человека. У пациентов на первой стадии БП происходит значительная дезорганизация этой трехмерной картины: хребет вейвлет-преобразования состоит из пиков, имеющих разную по сравнению с нормой частоту.

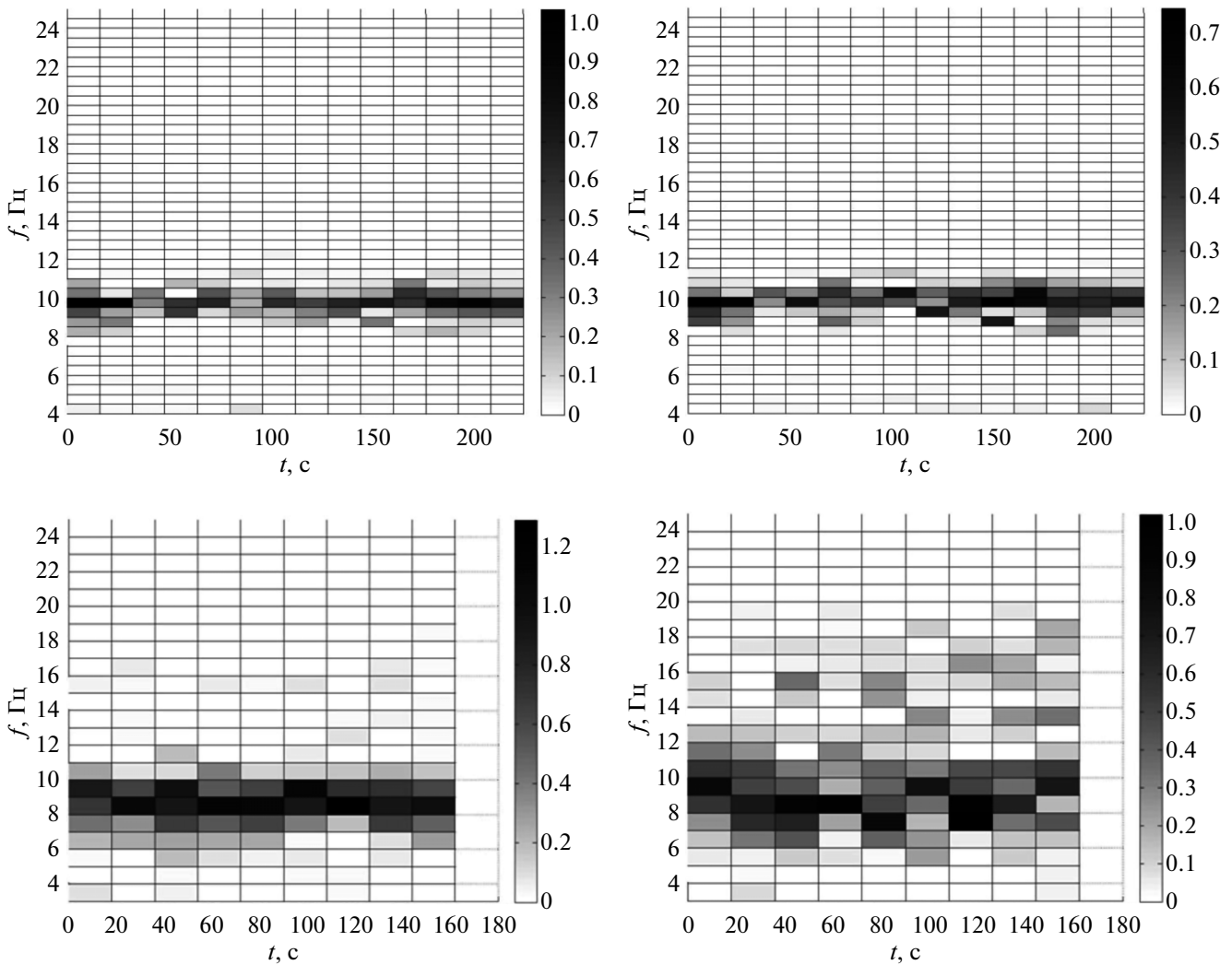


Рис. 2. Распределение сумм амплитуд экстремумов вейвлет-спектрограмм в частотно-временных окнах. Вверху для волонтера из контрольной группы, внизу – для пациента на первой стадии БП с левосторонними проявлениями. Слева – отведение С3, справа – симметричное отведение С4.

Выделяя экстремумы пиков вейвлет-спектрограмм и анализируя статистику распределения частотно-временных координат экстремумов и их мощности, можно обнаружить признаки БП в ранней стадии, что и представлено в работах [19, 20]. Эта статистика может быть разной у пациентов с различными стадиями заболевания. В качестве статистики используются гистограммы распределения по частоте количества экстремумов и/или их суммарной спектральной плотности мощности в некотором узком диапазоне частот.

Суть обработки и анализа вейвлет-спектрограмм сигналов ЭЭГ заключается в том, что определяют амплитуды $A_i(f_i, t_i)$ пиков спектрограмм. Далее плоскость время–частота $(0 - T, f_{\min} - f_{\max})$ разбивают на окна размерами $\Delta t, \Delta f$. Размеры окна целесообразно выбирать по времени $\Delta t = (0.05 -$

$1.00)t, [c]$, а по частоте $-\Delta f = (0.02 - 0.03)f_{\max} [Гц]$. Затем в каждом окне вычисляют суммы амплитуд пиков спектрограмм $\sum A_i$ и строят гистограммы распределения сумм $\sum A_i$ в зависимости от частоты.

На рис. 2 приведены примеры распределений сумм амплитуд экстремумов в частотно-временных окнах: вверху – для волонтера из контрольной группы, внизу – для пациента на первой стадии БП, слева – отведение С3, справа – симметричное отведение С4. Эти распределения показывают асимметрию электрической активности мозга в начальной стадии БП по сравнению с контролем, заключающуюся в дезорганизации доминирующего ритма, а именно, в увеличении частотного разброса его пиков в “больном” полушарии.

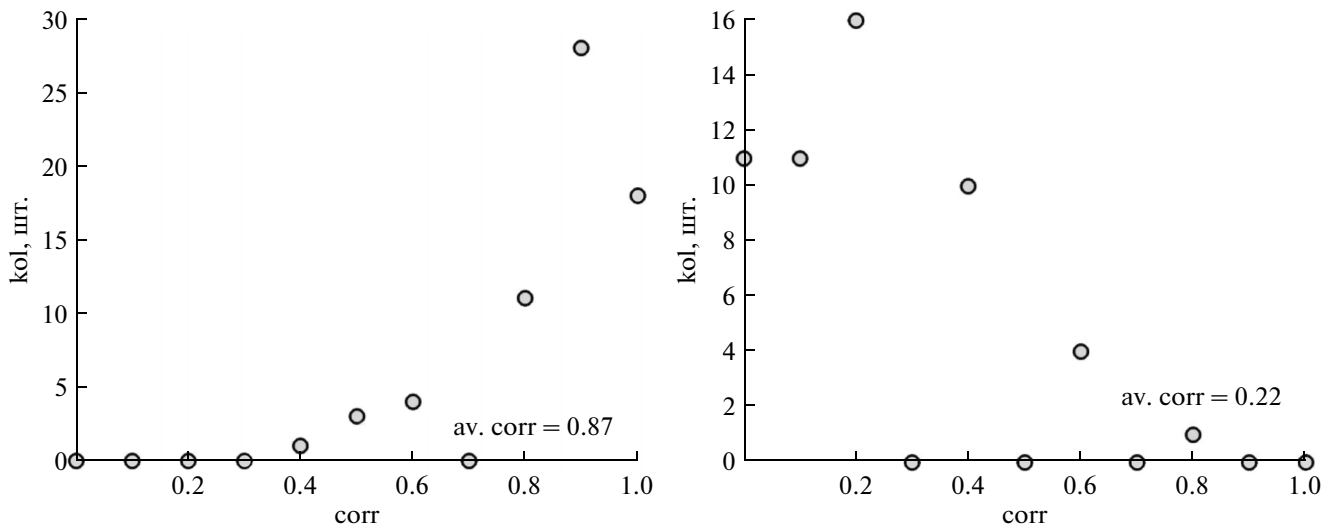


Рис. 3. Гистограммы коэффициентов корреляции доминирующих ритмов для отведений С3 в норме (слева) и пациента на второй стадии БП (справа). На рисунках указана средняя арифметическая величина распределения коэффициентов корреляции (kol – количество совпадений, corr – значение корреляции, av. corr – среднее значение корреляции).

Сигналы ЭЭГ по своей природе являются нестационарными, поэтому целесообразно ввести количественную оценку этой нестационарности (дезорганизации) и сопоставить ее в норме с ранними стадиями БП. Такая нестационарность соответствует представлениям о дезорганизации ритмов ЭЭГ при паркинсонизме. Суть предлагаемой оценки заключается в оценке попарных корреляций частотных распределений сумм амплитуд экстремумов по временным окнам [21].

Для примеров, представленных на рис. 2, число таких окон составляет 14. Соответственно, получается симметричная матрица коэффициентов корреляции с единичной диагональю. В норме корреляционные матрицы содержат значительное число больших коэффициентов корреляции, и, наоборот, у пациента с БП корреляционные матрицы содержат значительное число малых коэффициентов корреляции. Для оценки степени дезорганизации (нестационарности) ритмов целесообразно строить гистограммы коэффициентов корреляции в корреляционной матрице. На рис. 3 представлены гистограммы коэффициентов корреляции для отведений С3 тех же испытуемых. Видно, что в норме значения гистограмм коэффициентов корреляции сосредоточены в области больших значений, и, наоборот, у пациента эти значения разбросаны по всем значениям коэффициентов корреляции.

На рис. 4 представлены средние значения и медианы коэффициентов корреляции по группам пациентов и контроля. Для группы пациентов на первой стадии БП взяты отведения С3 и С4 “больного” полушария, для групп контроля и па-

циентов на второй стадии – отведения от обоих полушарий. Видно, что с ростом стадии заболевания средние значения и медианы коэффициентов корреляции уменьшаются, соответственно, возрастает степень дезорганизации доминирующего ритма.

При сравнении ЭЭГ симметричных участков правого и левого полушарий у обследованных пациентов постоянно обнаруживали существенные различия в распределении локальных максимумов вейвлет-спектрограмм. Признаки дезорганизации ЭЭГ могут быть выражены сильнее либо справа, либо слева. Эти данные соответствуют представлениям об асимметрии первых проявлений БП [2].

В нейрофизиологии создан метод компьютерной регистрации и количественной оценки тремора, возникающего при неизменном поддержании позы суставного угла. Более детально этот метод описан ниже. Метод позволяет из широкого спектра ЭМГ выделить тот частотный диапазон сигнала, который создает двигательный акт. Основой метода является представление о том, что усилия мышц, действующие на сустав, создают движение, вид которого близок к кривой, огибающей ЭМГ [22].

Так как информация о треморе руки находится не в самом сигнале ЭМГ, а в его огибающей, следует отдельно выделить огибающую ЭМГ. Огибающую ЭМГ вычисляют при помощи преобразования Гильберта [23].

Для выделения амплитуды и фазы произвольного сигнала $u(t)$ (модулированный высокоча-

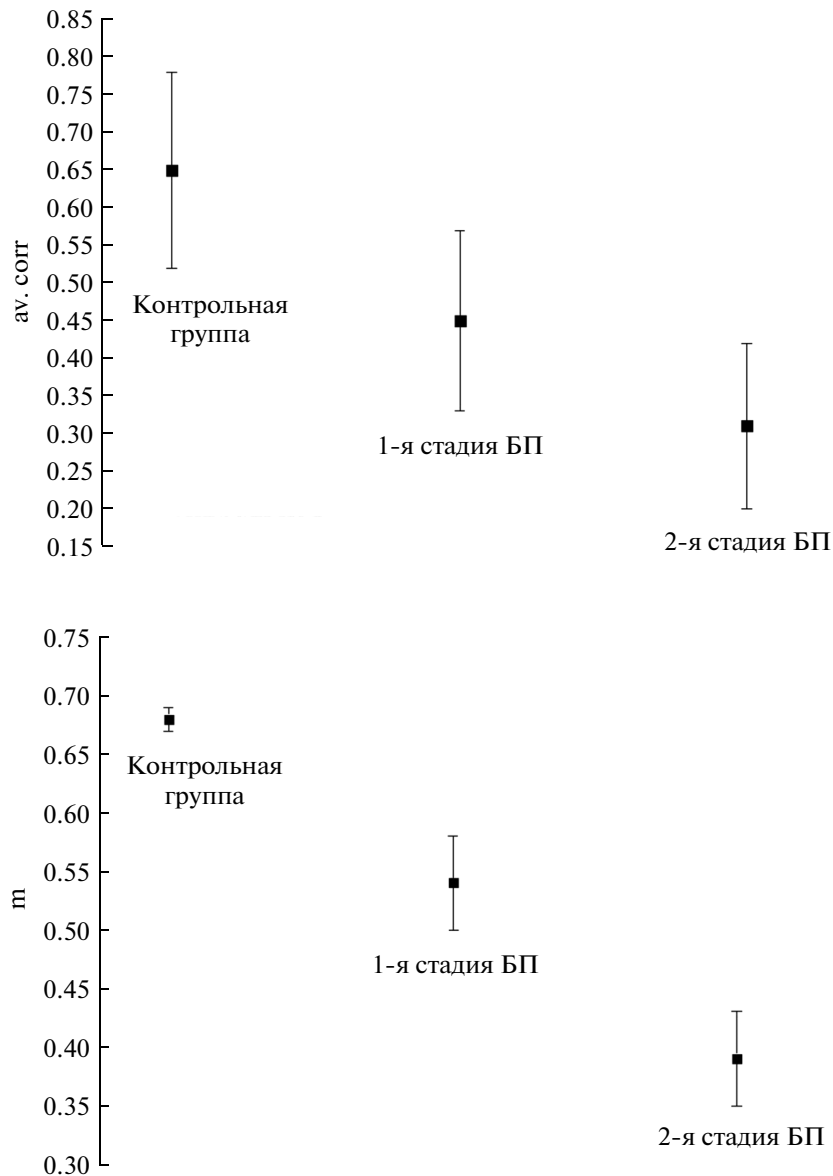


Рис. 4. Средние арифметические (сверху) и медианы (снизу) коэффициентов корреляции для отведений С3 и С4 контрольной группы и отведений в “больном” полушарии групп пациентов на первой и второй стадиях БП.

стотный сигнал) необходимо создать на его основе аналитический сигнал:

$$w(t) = u(t) + iv(t). \tag{4}$$

Вещественная часть аналитического сигнала совпадает с исходным сигналом $u(t)$. Мнимая часть $w(t)$ называется преобразованием Гильберта сигнала $u(t)$. Вычисляется преобразование Гильберта следующим образом:

$$v(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{u(\tau)}{\pi(t - \tau)} d(\tau). \tag{5}$$

Подставляя формулу (5) в (4) и преобразуя полученный результат

$$w(t) = u(t) + iv(t) = a(t) \exp(i\pi\omega t), \tag{6}$$

где $a(t)$ — огибающая сигнала, можно идентифицировать огибающую ЭМГ:

$$a(t) = \sqrt{(u(t))^2 + (v(t))^2}. \tag{7}$$

Оцифрованные записи ЭЭГ были обработаны фильтром Баттерворта четвертого порядка для удаления частот 50 Гц, а также шума на 100 Гц.

На рис. 5 и 6 представлены частотно-временные распределения экстремумов вейвлет-спектрограмм ЭЭГ в отведениях С3, С4 моторной зо-

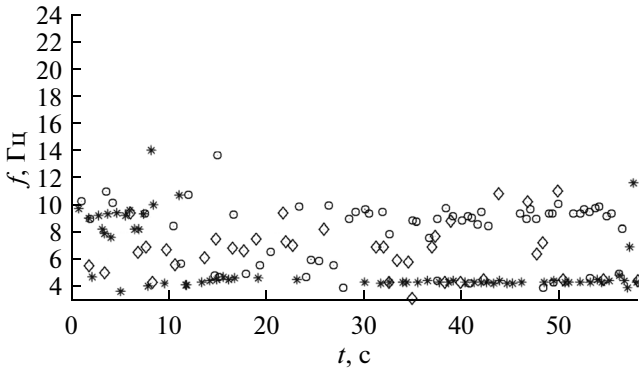


Рис. 5. Локальные максимумы на частотно-временном диапазоне отведений ЭЭГ в моторной зоне коры мозга С3 (кружочки) и контралатеральных МТ (звездочки) и ЭМГ (ромбики) больного на первой стадии БП по качественной шкале Хен–Яра.

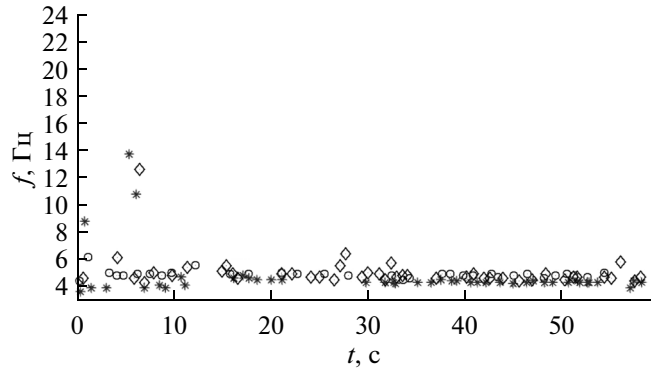


Рис. 6. Локальные максимумы на частотно-временном диапазоне межполушарно-симметричного отведения С4 и контралатеральных МТ и ЭМГ больного на первой стадии БП по качественной шкале Хен–Яра.

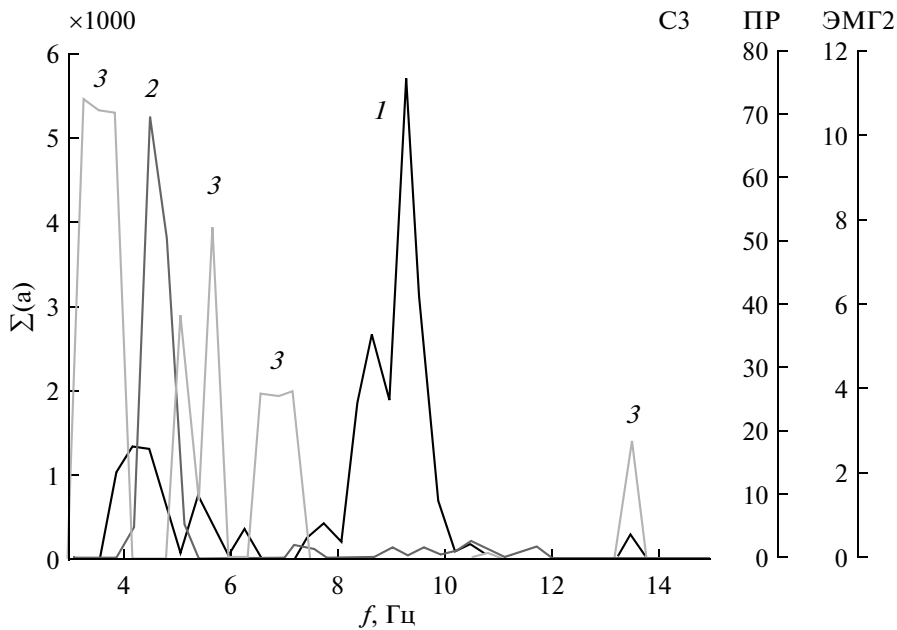


Рис. 7. Интегральные гистограммы частотных распределений локальных максимумов (клинически здоровое полушарие) с частотной рассинхронизацией в тета-диапазоне: кривая 1 – отведение С3, кривая 2 – отведение правой руки (ПР), кривая 3 – отведение ЭМГ2.

ны коры головного мозга, а также экстремумы огибающей ЭМГ и тремора в контралатеральных конечностях. На рис. 7 и 8 приведены соответствующие этим частотно-временным распределениям интегральные гистограммы распределений частот локальных максимумов. Из рис. 8 видно, что экстремумы в больной моторной зоне правого

полушария частотно скоррелированы (то есть пики сумм амплитуд практически совпадают) с экстремумами механического тремора (МТ) и ЭМГ. Напротив, в еще клинически здоровом левом полушарии мозга такой корреляции нет (то есть совпадение пиков сумм амплитуд не наблюдается) (рис. 7).

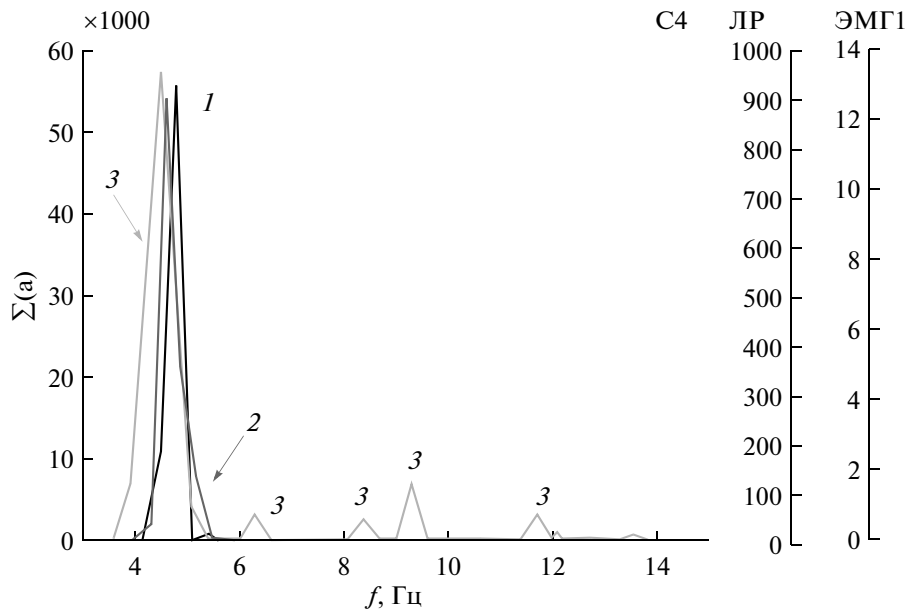


Рис. 8. Интегральные гистограммы частотных распределений локальных максимумов (большое полушарие) с частотной синхронизацией в тета-диапазоне: кривая 1 – отведение С4, кривая 2 – отведение левой руки (ЛР), кривая 3 – отведение ЭМГ1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При помощи разработанных методов и программ получены основные признаки БП в ранней стадии: межполушарная асимметрия частотно-временных характеристик ЭЭГ особенно в центральных отведениях (С3, С4); возникновение ритма в частотном диапазоне 4–6 Гц и его частотная синхронизация с электромиографической активностью и механическим тремором конечностей; дезорганизация доминирующего ритма ЭЭГ, соответствующая общим представлениям о дезорганизации различных систем при БП. Получены количественные оценки дезорганизации доминирующего ритма в центральных отведениях, которые позволяют различать группы практически здоровых людей и пациентов с БП на первой стадии и пациентов на первой стадии от пациентов на второй стадии.

При помощи вейвлет-преобразования и его дальнейшего количественного анализа был подтвержден ряд фактов, характеризующих особенности ЭЭГ на второй и третьей стадиях БП, и обнаружен ряд специфических особенностей частотно-временной организации ЭЭГ первой стадии заболевания.

Предложенные подходы и методы оказались эффективными для исследования различных этапов развития БП, в том числе ранних. Гистограммы экстремумов вейвлет-преобразований ЭЭГ по сравнению со спектрами Фурье более четко выявляют признаки БП и позволяют изучать их динамику. При помощи полученных данных можно

наметить дальнейшие пути поиска специфических ЭЭГ маркеров самых ранних, в том числе доклинических, стадий заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Угрюмов М.В. Нейродегенеративные заболевания: фундаментальные и прикладные аспекты / Под ред. Угрюмова М.В. М.: Наука, 2010. С. 8.
2. Brockmann K., Berg D. Diagnosis of Parkinson's Disease. Parkinson Disease and Other Movement Disorders / Eds. by Wolters. E.C., Baumann C.R. Int. Ass. of Parkinsonism and Related Disorders, VU Univ. Press, 2014. P. 229.
3. Ganglberger J.A. // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 1961. V. 13. № 1. P. 82.
4. Soikkeli R., Partenen J., Soininen H. et al. // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 1991. V. 79. № 3. P. 159.
5. Pezard L., Jech R., Ruzicka E. // Clinical Neurophysiology. 2001. V. 112. № 1. P. 38.
6. D'Atellis C.E., Isaacson S.I., Sime R.O. // Annals of Biomedical Engineering. 1997. V. 25. № 2. P. 286.
7. Габова А.В., Боснякова Д.Ю., Босняков М.С. и др. // ДАН. 2004. Т. 396. № 4. С. 557.
8. Bosnyakova D.Yu., Obukhov Yu.V. Pattern Recognition and Image Analysis. 2005. V. 15. № 2. P. 513.
9. Обухов Ю.В., Анциперов А.В., Гехт А.Б. и др. Нейродегенеративные заболевания. Теория и практика / Под ред. Угрюмова М.В. М.: Наука, 2010. С. 112.
10. Вейн А.М., Голубев В.Л., Яхно Н.Н. // Паркинсонизм: вопросы клиники, патогенеза и лечения. М.: Московское научное общество невропатологов и психиатров, 1974. С. 57.

11. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕД-пресс, 1999. 415 с.
12. Голубев В.Л., Магомедова Р.К. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. Т. 106. № 1. С. 43.
13. Goetz C.G., Stebbins G.T., Wolff D. et al. // Movement Disorders. 2009. V. 24. № 4. P. 551.
14. Schiff S.J., Aldroubi A., Unser M., Sato S. // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 1994. V. 91. № 6. P. 442.
15. Gibb W.R., Lees A.J. // J. Neurology Neurosurgery & Psychiatry. 1988 V. 51. № 6. P. 745.
16. Hoehn M.M., Yahr M.D. // Neurology 1967. V. 17. № 5. P. 42.
17. Fahn S., Elton R. Recent Developments in Parkinson's Disease / Eds. by Fahn S. et al. Florham Park: Macmillan Healthcare Information. 1987. P. 153.
18. Oswal A., Litvak V., Brown P. Parkinson Disease and Other Movement Disorders: Motor Behavioural Disorders and Behavioural Motor Disorders / Eds. by Wolters E.C., Baumann C.R. Amsterdam: VU University Press, 2014. P. 163.
19. Обухов Ю.В., Королев М.С., Габова А.В. и др. Способ ранней электроэнцефалографической диагностики болезни Паркинсона. Патент РФ № 2484766. Офиц. бюл. "Изобретения. Полезные модели". № 17. 20.06.2013.
20. Королев М.С., Обухов Ю.В. // Нелинейный мир. 2012. № 2. С. 131.
21. Обухов Ю.В., Королев М.С., Обухов К.Ю. // Тез. докл. 16 Всерос. конф. "Математические методы распознавания образов (ММРО-16)", Казань, 6–12 окт. 2013. М.: Тезаурус Пресс, 2013, С. 79.
22. Андреева Е.А., Хуторская О.Е. Спектральный метод анализа электромиографической активности мышц. М.: Наука, 1987. С. 192.
23. Вакман Д.Е., Вайнштейн Л.А. // Успехи физ. наук. 1977. Т. 123. № 4. С. 657.