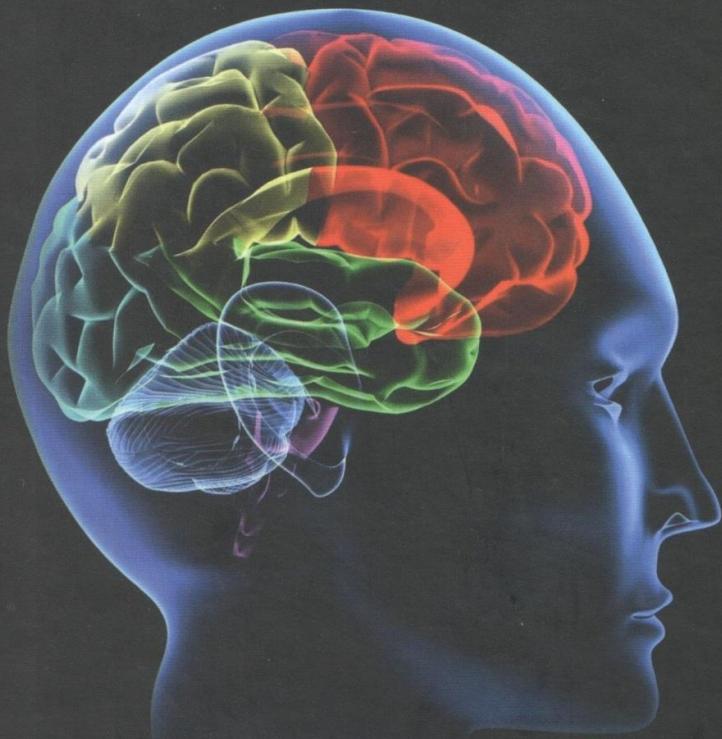


ПОД РЕДАКЦИЕЙ АКАДЕМИКА РАН
М.В. УГРЮМОВА



НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

от генома
до целостного
организма
том 1

 НАУЧНЫЙ МИР

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: от генома до целостного организма

Под редакцией
академика РАН М.В. УГРЮМОВА

ТОМ 1



МОСКВА НАУЧНЫЙ МИР 2014

Электрофизиологические подходы к ранней и дифференциальной диагностике болезни Паркинсона

*Ю.В. Обухов, А.В. Габова, З.А. Залялова, С.Н. Иллариошкин,
А.В. Карабанов, М.С. Королев, Г.Д. Кузнецова, А.А. Морозов,
Р.Р. Нигматуллина, К.Ю. Обухов, О.С. Сушкова*

Содержание

1. Введение
2. Больные и методы исследования
3. Анализ ЭЭГ с помощью вейвлет-преобразования Морле
4. Совместный анализ частотно-временных характеристик ЭЭГ, ЭМГ и механического тремора
5. Заключение

1. Введение

В целом ряде случаев клиническая электроэнцефалография (ЭЭГ) является необходимым звеном при дифференциальной диагностике и при оценке проводимого лечения. В других случаях результаты менее информативны, потому что обнаруживаемые патологические изменения ЭЭГ недостаточно специфичны, чтобы на их основе поставить надежный диагноз. Возможно, однако, для разных типов мозговой патологии необходимо использовать различные, адекватные для каждого случая методы анализа ЭЭГ.

Одной из актуальных проблем клинической электроэнцефалографии является исследование особенностей ЭЭГ пациентов на разных стадиях заболевания. При этом наиболее важным для диагностики представляется поиск ЭЭГ-маркеров самых ранних признаков патологии мозга. В целом ряде работ было отмечено, что для болезни Паркинсона (БП) характерно снижение частоты доминирующих ритмов ЭЭГ и изменение относительной мощности основных частотных диапазонов (England et al., 1959; Ganglberger, 1961; Soikkeli et al., 1991; Fogelson et al., 2006; Stoffers et al., 2007; Moazami-Goudarzi et al., 2008). Эти результаты были получены с помощью традиционных методов спектрального анализа. Кроме этого, при исследовании ЭЭГ пациентов на ранних этапах развития БП в некоторых работах (Pezard et al., 2001), проведенных с использованием нелинейных методов анализа, было обнаружено повышение величины энтропии сигнала. По мнению авторов, это могло быть ранним признаком патологического рассогласования работы различных структур головного мозга.

Правильная диагностика ранних клинических проявлений болезни Паркинсона (БП) до сих пор является достаточно трудной задачей. Признаки самых ранних

Сокращения: БП – болезнь Паркинсона; МТ – механический тремор; МЭГ – магнитная энцефалография; ЭЭГ – электроэнцефалография.

стадий этого заболевания весьма многочисленны, однако в большинстве случаев они лишь относительно специфичны, каждый из них может встречаться и при другой мозговой патологии. Информативными для диагностики болезни Паркинсона считаются современные методы нейровизуализации, однако они очень дороги и не могут широко использоваться во врачебной практике. Доступные и достаточно распространенные методы клинической электроэнцефалографии (ЭЭГ) применяются при обследовании пациентов с БП уже в течение пяти десятилетий, 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 (England et al., 1959; Ganglberger, 1961).

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 заболевания.

Успеху понимания взаимосвязи патологических изменений ритмической электрической активности и специфических нарушений в структурах мозга, связанных с моторными функциями, способствовали исследования, проведенные в клинических условиях у пациентов, которым в терапевтических целях были имплантированы электроды в различные базальные ядра. Кроме стимуляции стриатума, субталамуса и некоторых других структур эти электроды использовались также для регистрации электрической активности. Одновременно проводилась запись ЭЭГ и оценка типа и степени моторных нарушений. В последнем подробном обзоре этих работ (Oswal et al., 2014) была рассмотрена электрическая активность в очень широком частотном диапазоне: от θ -колебаний до осцилляций частотой в 200–350 Гц. Наибольшее внимание удалено высокочастотному диапазону. Доказана взаимосвязь выраженности β - и γ -полосы ЭЭГ с дефицитом дофамина в мозге, показана корреляция мощности β -диапазона в субталамусе с глубиной патологических изменений моторной сферы. Патологическое усиление β -диапазона ЭЭГ зависит от типа моторных нарушений, оно наблюдается при дискинезии и ригидности и не коррелирует с трепором. Следует специально отметить, что пациенты, которым были имплантированы электроды в мозг и у которых анализировались ЭЭГ субталамуса, стриатума и таламуса и рассматривались корреляции активности коры и базальных структур, находились на достаточно поздних стадиях БП.

Что касается α - и θ -частотных диапазонов, то в литературе достаточно подробно представлены данные о связи θ -активности разных структур мозга с трепором. Четкие пики θ -активности, коррелирующие с частотой трепора (или гармониками этой частоты), обнаружены в субталамусе, бледном шаре, таламусе (Timmermann et al., 2003). Тета-ритм, отражающий ритмику трепора, с помощью магнитной энцефалографии (МЭГ) обнаруживается в контраполатеральной моторной коре, премоторной области, соматосенсорной области, а также в мозжечке (Bergman et al., 1999; Levy et al., 2001). На основании электрофизиологических и морфологических

данных можно предположить наличие осцилляторов трепора в нервной сети «базальные ганглии–таламус–кора».

Почти все работы, связанные с анализом особенностей ЭЭГ при БП, традиционно использовали для анализа преобразование Фурье, которое рассматривает ЭЭГ как стационарный процесс и дает средние данные о частотном составе ЭЭГ за анализируемый отрезок времени. Исключением являются лишь некоторые работы (Pezard et al., 2001), в которых были использованы нелинейные методы анализа и обнаружено повышение энтропии сигнала при развитии патологии.

В настоящее время появляются новые подходы к анализу ЭЭГ. В частности, появляются работы, использующие различные варианты вейвлет-преобразований при самых разных патологиях мозга (d'Atellis et al., 1997; Габова и др., 2004; Bosnyakova, Obukhov, 2005.). Такой подход открывает новые возможности, потому что позволяет подробно исследовать ЭЭГ в ее динамике. В работе (Обухов и др., 2010) вейвлет-преобразование было применено для анализа ЭЭГ пациентов с болезнью Паркинсона в ранней стадии. Так же как и в работах, выполненных с помощью спектрального анализа, было отмечено достоверное снижение частоты доминирующего диапазона ЭЭГ. Однако наиболее интересным результатом была обнаруженная в этой работе дезорганизация, нестабильность во времени вейвлет-спектрограмм ЭЭГ, особенно ярко выраженная в доминирующем частотном диапазоне. Эти данные согласуются с хорошо известными литературными данными о том, что характерной чертой БП признается синдром дезинтеграции, проявляющийся на разных системных уровнях, прежде всего в двигательной сфере (Вейн и др., 1974; Голубев и др., 1999).

В связи с такими представлениями об особенностях электрической активности мозга при БП была предпринята разработка новых методов анализа, позволяющих оценивать частотно-временную и пространственно-временную динамику сигналов. Вейвлет-преобразование ЭЭГ начали использовать для анализа электрической активности мозга еще в девяностые годы (D'Atellis et al., 1997; Senhadji, Wendling, 2002; Siff et al., 1994). Однако этот высоконформативный метод анализа до сих пор не получил достаточно широкого практического применения, по-видимому, вследствие того, что в нем вейвлет-преобразования применяются лишь для визуализации частотно-временной динамики ЭЭГ. Вместе с тем, существует целый ряд разработок, показывающих адекватность этого метода для диагностики и предсказания патологических нарушений мозговой активности, например при различных видах эпилепсии (Gabor et al., 1996; Blanko et al., 1998; Sun et al., 2001; Battiston et al., 2003; Adeli et al., 2003; Bosnyakova et al., 2007).

В этой связи количественная оценка частотно-временных спектрограмм ЭЭГ, таких как межполушарная асимметрия, наличие θ -ритма, степени дезорганизации и др., может быть полезным инструментом для исследования особенностей электрической активности мозга на ранних стадиях БП. Ниже будут представлены методы количественной оценки вейвлет спектрограмм, в первую очередь оценки степени их дезорганизации, и результаты применения этих методов для анализа частотно-временных особенностей ЭЭГ пациентов с БП на ранних и более поздних этапах развития данного заболевания.

2. Больные и методы исследования

Анализировались 19-канальные фоновые ЭЭГ, включая совместные измерения ЭЭГ, ЭМГ. Для исследований ЭЭГ использовались 19-канальные электроэнцефалографы фирмАТЕС МЕДИКА и Нейрософт. Полоса пропускания сигналов была от 0,3 до 35 Гц. Для одновременной записи ЭЭГ и ЭМГ использовался 41-канальный многофункциональный комплекс для проведения нейрофизиологических исследований Нейрон-спектр-5 фирмы Нейрософт с полосой пропускания сигналов более 0,3 Гц. Частота дискретизации при измерении сигналов ЭЭГ и ЭМГ составляла 500 Гц, а при измерении тремора с помощью акселерометров – 1378 Гц (<http://www.neurosoft.ru/rus/product/neuron-spectrum-5/index.aspx>).

Рис. 1 иллюстрирует расположение ЭЭГ-электродов на голове пациента по схеме 10×20, ЭМГ-электродов на руках и акселерометров на тыльной стороне ладони и/или на ногах. Измерялись фоновые записи ЭЭГ и записи при напряженном положении ладоней пациента с закрытыми глазами. Полоса пропускания усилителей ЭЭГ составляла 0,3-35 Гц, ЭМГ – 60–120 Гц.

Было проведено ЭЭГ-обследование 82 людей, из них 34 пациента с дрожательной формой болезни Паркинсона, 18 пациентов с ригидной формой и 30 человек группы контроля.

Среди пациентов с ригидной формой было поровну мужчин и женщин, средний возраст ($M \pm \sigma$) $59,75 \pm 8,5$; средний возраст дебюта заболевания $57,4 \pm 12,3$; сред-



Рис. 1. Расположение электродов

ний балл по шкале UPDRS $18,4 \pm 8,6$. Только 1 пациент был с ранним началом БП (45 лет).

Среди пациентов с дрожательной формой женщин было 26, а мужчин 8. Средний возраст пациентов с дрожательной формой составил $64,1 \pm 8,6$; средний возраст дебюта заболевания $62,4 \pm 8,7$; средний балл по шкале UPDRS $23,1 \pm 11,1$. Таким образом, пациенты с дрожательной формой сопоставимы с пациентами с ригидной формой по возрасту и возрасту дебюта заболевания, но среди пациентов с дрожательной формой преобладают женщины и данные пациенты имеют больший балл по шкале UPDRS ($p > 0,05$), что, вероятно, можно объяснить наличием выраженного дрожания в симптоматике заболевания.

Для совместных обследований ЭЭГ, ЭМГ и механического тремора было отобрано 15 больных, страдающих болезнью Паркинсона. Диагноз был поставлен с применением клинико-диагностических критерий болезни Паркинсона Банка Мозга, Великобритания (Gibb, Lees, 1988) – 8 женщин и 6 мужчин. Возрастной диапазон от 60 до 74 лет. Длительность заболевания: у 14 человек менее года, а 1 человек болен 1,5 года. Для определения стадии заболевания использована шкала Хен-Яра (Hoehn, Yahr, 1967), у 14 больных выявлена I стадия, у 1 больного – II стадия. Все больные были правшами. По принятой классификации форм заболевания: у 15 больных смешанная (акинетико-риgidно-дрожательная) форма БП, больные с акинетико-ригидной и дрожательной формой – 0 человек. Начало заболевания с тремора и брадикинезии с левой рукой – 8 человек, с правой рукой – 7 человек. Для оценки двигательных нарушений была использована унифицированная рейтинговая шкала оценки болезни Паркинсонизма – шкала UPDRS (Fahn, Elton, 1987). По шкале UPDRS 5 человек набрали 10 баллов, 7 человек – 11 баллов, 3 человека – 12 баллов. На момент исследования пациенты противопаркинсоническую терапию не получали.

3. Анализ ЭЭГ с помощью вейвлет-преобразования Морле

Известно, что характерной чертой болезни Паркинсона является 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 (Обухов и др., 2010) были анализированы данные в основном у пациентов на 2–3 стадии заболевания (по шкале Хен-Яра). Ниже будут приведены результаты вейвлет-анализа ЭЭГ не леченых пациентов на 1-й стадии БП в сравнении с контрольной группой и группой пациентов на 2-й и 3-й стадиях.

Частотно-временная спектrogramма непрерывного вейвлет-преобразования Морле задается формулой:

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

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

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

где $S(\tau, f)$ – спектральная плотность мощности, $f = 1/T$, F_b , F_c – параметры, обычно принимают $F_b = F_c = 1$.

Вейвлет-спектрограмма ЭЭГ состоит из серий пиков, отражающих изменения амплитуды спектральных коэффициентов в различных частотных диапазонах. Это неудивительно, учитывая то, что ЭЭГ состоит из цугов колебаний различной частоты и длительности. На рис. 2 представлены вейвлет-преобразования ЭЭГ здорового испытуемого (слева) и пациента с болезнью Паркинсона на 1 стадии по шкале Хен-Яра (справа).

Из рис. 2 видно, что как у нормальных испытуемых, так и у пациентов с БП вейвлет спектрограммы состоят из серии пологих пиков (примерно один–три пика в секунду) спектральной плотности мощности на частотно-временной плоскости. У нормальных испытуемых эти пики возникают на примерно одной частоте и образуют регулярные хребты, которые при Фурье-анализе дают общепринятые ритмы, – δ , θ , α , β и т.д. У пациентов с БП положение (координаты на частотно-временной плоскости) и разброс частот пиков существенно сильнее изменяется во времени и их спектральная мощность перераспределяется между частотными диапазонами.

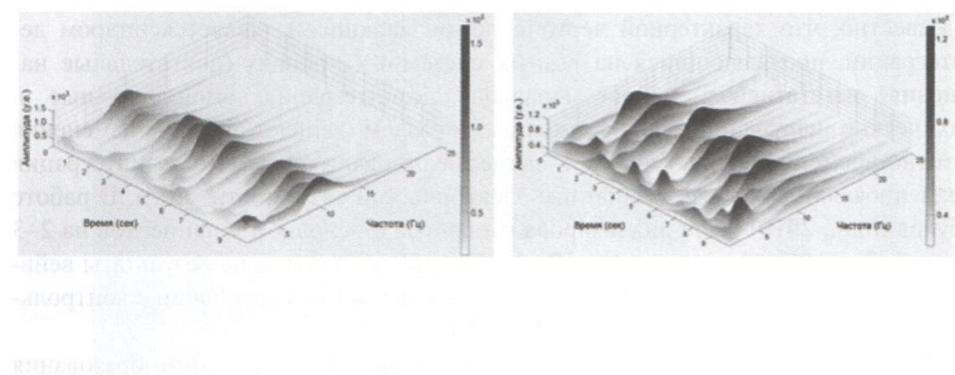


Рис. 2. Вейвлет-спектрограммы ЭЭГ отведения C3. Слева – контроль, справа – пациент на 1-й стадии БП

В частности, существенно возрастают пики в низкочастотном диапазоне (4–6 Гц). Корреляция частоты tremora и колебаний ЭЭГ в θ -диапазоне была отмечена в ряде работ (обзор работ см., например, в (Oswal et al., 2014)).

Доминирующий ритм ЭЭГ имеет амплитуду, превосходящую амплитуду ритмов в других частотных диапазонах. Множество частот отдельных локальных максимумов отражает диапазон доминирующего ритма ЭЭГ. В норме все вершины пиков составляют четко выраженный хребет, представляющий собой α -ритм, что говорит о достаточной стабильности частоты доминирующего ритма ЭЭГ у здорового человека. У пациентов на 1-ой стадии БП происходит значительная дезорганизация этой трехмерной картины: хребет вейвлет-преобразования состоит из пиков, имеющих разную по сравнению с нормой частоту.

Идея работ (Обухов и др., 2013б; Королев, Обухов, 2012) заключается в том, что, выделяя экстремумы пиков вейвлет спектрограмм и анализируя статистику распределения частотно-временных координат экстремумов и их мощности, можно обнаружить признаки БП в ранней стадии. Кроме того, 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 определяются амплитуды $A_i(F_i, t_i)$ пиков спектрограмм. Далее плоскость время-частота (от $0-T$, $F_{\min}-F_{\max}$) разбивается на окна с размерами (ΔT , ΔF). Размеры окна целесообразно выбирать по времени $\Delta T=(0,05-1,00)T$ с, а по частоте $\Delta F=(0,02-0,03)F_{\max}$ Гц. Затем в каждом окне вычисляются суммы амплитуд пиков спектрограмм ΣA_i и строятся гистограммы распределения сумм ΣA_i от частоты.

На рис. 3 приведены примеры распределений сумм амплитуд экстремумов в частотно-временных окнах. Вверху – для волонтера из контрольной группы, внизу – для пациента на 1-й стадии БП. Слева – отведение C3, справа – симметричное отведение C4. 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.

Сигналы ЭЭГ по своей природе являются нестационарными, поэтому представляется целесообразным введение количественной оценки этой нестационарности (дезорганизации) и сопоставление 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 (Обухов и др., 2013а; Obukhov et al., 2013b).

Для примеров, представленных на рис. 3, число таких окон составляет 14. Соответственно, получается симметричная матрица коэффициентов корреляции с единичной диагональю размером 14×14 . В норме корреляционные матрицы содержат значительное число больших коэффициентов корреляции, и наоборот, у пациента с

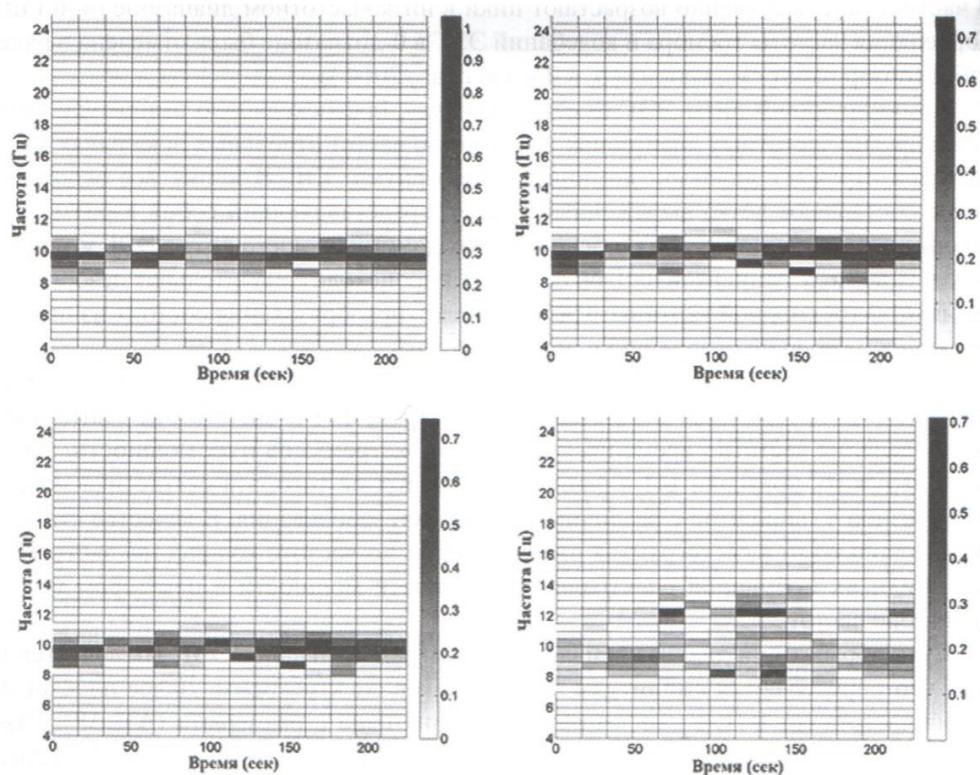


Рис. 3. Распределение сумм амплитуд экстремумов вейвлет-спектрограмм в частотно-временных окнах

Вверху – для волонтера из контрольной группы, внизу – для пациента на 1-й стадии БП с левосторонними проявлениями. Слева – отведение C3, справа – симметричное отведение C4

БП корреляционные матрицы содержат значительное число малых коэффициентов корреляции. Поэтому целесообразно для оценки степени дезорганизации (нестационарности) ритмов строить гистограммы коэффициентов корреляции в корреляционной матрице. На рис. 4 представлены гистограммы коэффициентов корреляции для отведений C3 и C4 тех же испытуемых. Видно, что в норме значения гистограмм коэффициентов корреляций сосредоточены с области больших значений, и наоборот, у пациента эти значения разбросаны по всем значениям коэффициентов корреляции.

На рис. 5 представлены средние и медианы коэффициентов корреляции по группам пациентов и контроля. Для группы пациентов на 1-й стадии БП взяты отведения C3 или C4 «большого» полушария, для групп контроля и пациентов на 2-й стадии – отведения от обоих полушарий. Видно, что с ростом стадии заболевания средние и медианы коэффициентов корреляции уменьшаются, соответственно возрастает степень дезорганизации доминирующего ритма.

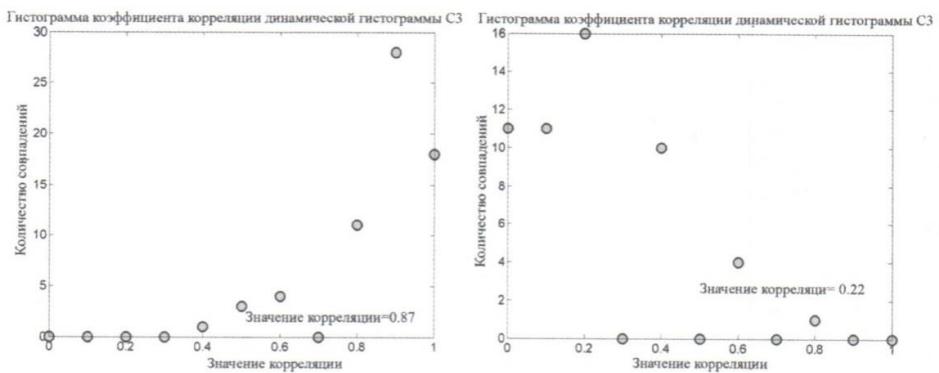


Рис. 4. Гистограммы коэффициентов корреляции доминирующих ритмов в норме (слева) и пациента на 1-й стадии БП (справа)

На рисунках указана средняя арифметическая величина распределения коэффициентов корреляции

При сравнении ЭЭГ симметричных участков правого и левого полушарий у обследованных пациентов постоянно обнаруживались существенные различия в распределении локальных максимумов вейвлет-спектрограмм. Признаки дезорганизации ЭЭГ могли быть выражены сильнее либо справа, либо слева. Эти данные вполне соответствуют представлениям об асимметрии первых проявлений болезни Паркинсона (Brockmann, Berg, 2014).

В табл. 1 приведены оценки стадии заболевания по результатам анализа ЭЭГ и сравнение их с клиническим диагнозом. Оценка стадии осуществлялась по наличию θ -ритма, частоте α -ритма, межполушарной асимметрии и дезорганизации доминирующего ритма в отведениях C3, C4, O1 и O2.

4. Совместный анализ частотно-временных характеристик ЭЭГ, ЭМГ и механического трепора

Одним из путей поиска признаков болезни Паркинсона (БП) является совместный анализ сигналов разной модальности – электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электромиограммы (ЭМГ) и механического трепора (МТ), измеряемого с помощью акселерометров. Такой анализ может привести к пониманию особенностей частотной структуры ЭЭГ, а также к более надежному распознаванию БП в ранних стадиях. Синхронизацию ЭЭГ, ЭМГ и МТ можно оценивать по частотно-временному распределению экстремумов вейвлет-спектрограмм ЭЭГ, МТ и огибающей амплитудно-модулированного высокочастотного ЭМГ.

В нейрофизиологии создан метод компьютерной регистрации и количественной оценки трепора, возникающего при неизменном поддержании позы суставного угла. Более детально этот метод описан ниже в следующем разделе. Метод

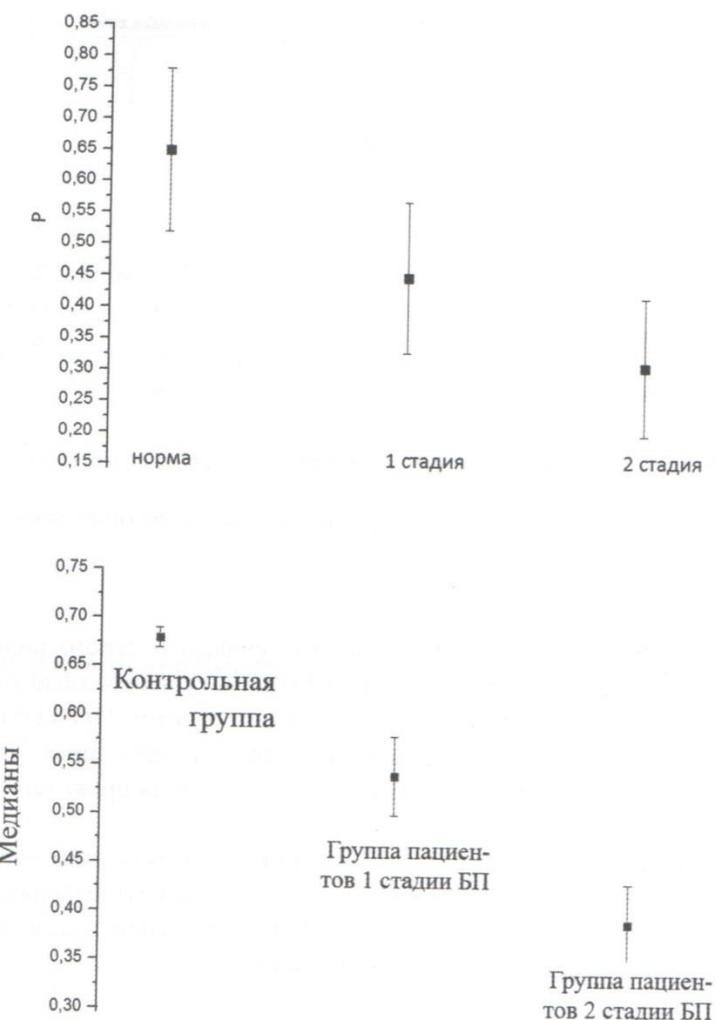


Рис. 5. Средние арифметические (слева) и медианы коэффициентов корреляции для отведений C3 и C4 контрольной группы и отведений в «больном» полушарии групп пациентов на 1-й и 2-й стадиях БП

Таблица 1

Оценка стадии БП по анализу ЭЭГ и сравнение с клиническим диагнозом

Группы испытуемых	Количество людей с клиническими диагнозами	Количество совпадений диагнозов по ЭЭГ с клиническими	Процент совпадений
контроль	30	27	90%
1 стадия	34	29	85%
2 стадия	18	12	66%
Всего испытуемых	82	68	83%

позволяет из широкого спектра электромиограммы 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 (Андреева, Хоторская, 1987).

Информация о трепоре руки лежит не в самом сигнале ЭМГ, а в его огибающей, которую можно вычислить с помощью преобразования Гильберта (Вакман, Вайнштейн, 2000). Для выделения амплитуды и фазы произвольного амплитудно модулированного сигнала $u(t)$ необходимо создать на его основе аналитический сигнал:

$$w(t) = u(t) + i v(t). \quad (4)$$

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

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

Подставляя (5) в формулу (4) и преобразуя формулу (4) в представленной форме (6), можно идентифицировать огибающую ЭМГ (4).

$$w(t) = u(t) + i v(t) = a(t) e^{i\pi(\omega t)}, \quad (6)$$

где $a(t)$ – огибающая сигнала

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

Оцифрованные записи ЭЭГ были обработаны фильтром Баттервортса 4-го порядка для удаления частот 50 и 100 Гц.

На рис. 6 и 7 представлены частотно-временные распределения экстремумов вейвлет-спектрограмм ЭЭГ в отведения С3 и С4 моторной зоны коры, а также экстремумы огибающей ЭМГ и механического трепора (МТ) в контролатеральных конечностях.

Соответствующие интегральные частотные гистограммы локальных максимумов отображаются на рис. 8, 9.

На рис. 9 видно, что экстремумы в больной моторной зоне правого полушария частотно скоррелированы с экстремумами МТ и ЭМГ. Напротив, в еще клинически здоровом левом полушарии мозга такой корреляции нет (см. рис. 8).

В табл. 2 приведены оценки стадии БП по количественным характеристикам ЭЭГ и трепора и сравнение их с клиническими диагнозами. В качестве количественных признаков ЭЭГ используется отношение амплитуд пиков частотных ги-

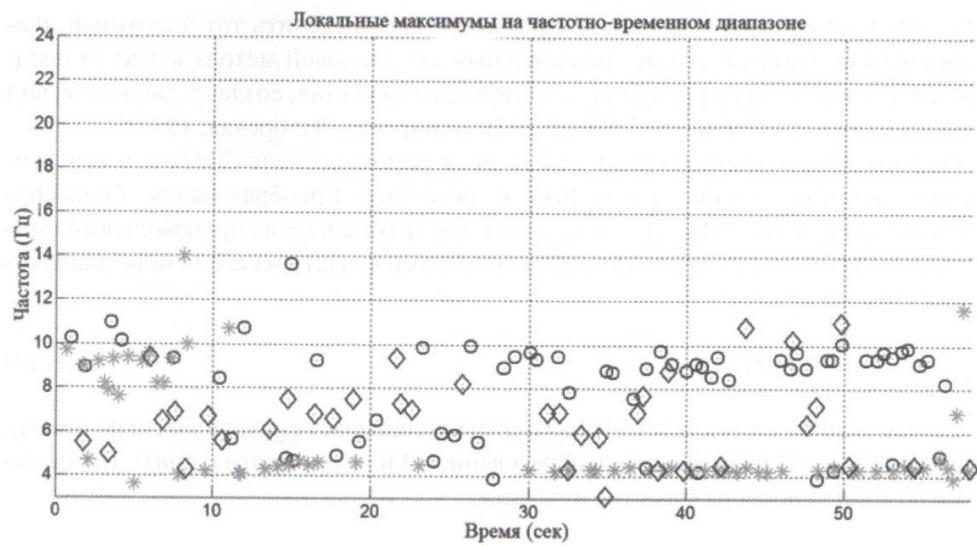


Рис. 6. Локальные максимумы на частотно-временном диапазоне отведений ЭЭГ в моторной зоне коры мозга C3 (кружочки) и контралатеральных МТ (звездочки) и ЭМГ (ромбики) больного на 1-й стадии БП по шкале Хен-Яра

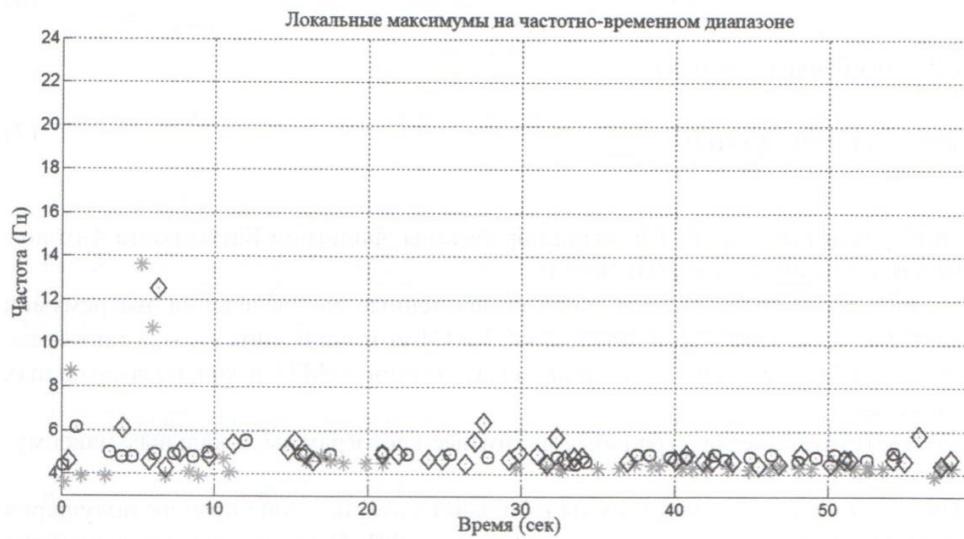


Рис. 7. Локальные максимумы на частотно-временном диапазоне межполушарно-симметричного отведения C4 и контралатеральных МТ и ЭМГ больного на 1-й стадии БП по качественной шкале Хен-Яра

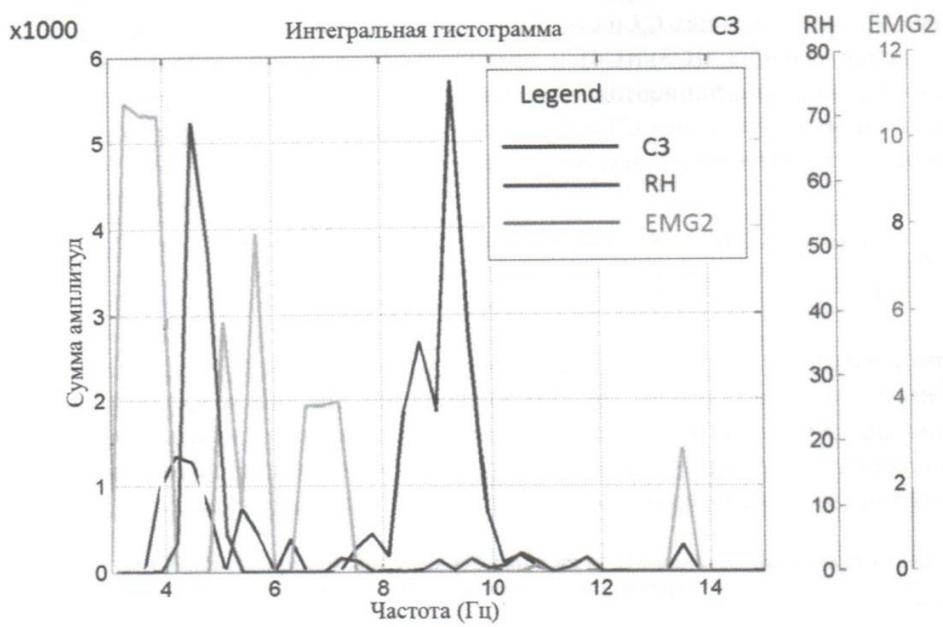


Рис. 8. Интегральные частотные гистограммы локальных максимумов («здоровое» полушарие) с частотной рассинхронизацией в θ -диапазоне

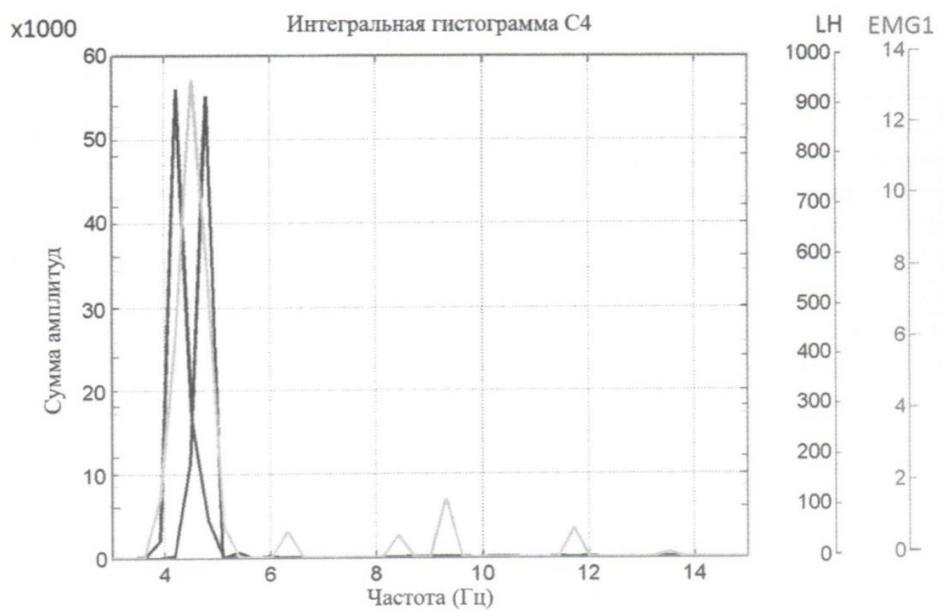


Рис. 9. Интегральные частотные гистограммы локальных максимумов («больное» полушарие) с частотной синхронизацией в θ -диапазоне

тограмм экстремумов вейвлет спектрограмм в тета диапазоне и доминирующего ритма A_θ/A_α в отведениях C3 и C4, отношение аналогичных пиков трепора LH/RH, отношение средних $r(C3)/r(C4)$ и среднеквадратичных отклонений $\sigma(C3)/\sigma(C4)$ распределения коэффициентов корреляции динамических гистограмм доминирующего ритма в отведениях C3 и C4. Из этих величин можно сформировать оценку близости R испытуемого к некоторому абстрактному идеалу:

$$R = \sqrt{\frac{(A_\theta/A_\alpha(C3))^2 + (A_\theta/A_\alpha(C4))^2 + (LH/RH)^2 + (r(C3)/r(C4))^2}{+ (1 - \sigma(C3)/\sigma(C4))^2}} \quad (8)$$

у которого отсутствует ритм в θ -диапазоне, следовательно $A_\theta/A_\alpha = 0$ в обоих отведениях C3 и C4, амплитуды трепора конечностей, средние коэффициенты корреляции динамических гистограмм доминирующего ритма и их среднеквадратичные отклонения одинаковы. Оценка близости R является евклидовым расстоянием в пространстве этих признаков испытуемого от абстрактного идеала.

Таблица 2
Оценка стадии заболевания БП по количественному анализу признаков ЭЭГ и трепора и сравнение ее с клиническим диагнозом

№	Клини-ческий диагноз	Резуль-тат анализа ЭЭГ	A_θ/A_α		LH/RH	$r(C3)/r(C4)$	$\sigma(C3)/\sigma(C4)$	R
			C3	C4				
Пациенты								
1	2	1	0	0,6	5	0,58	0,23	4,2
2	1	1	0,6	0	0,04	0,97	1,25	1,2
3	1	1	0,8	0,6	0,15	0,77	1,23	1,3
4	1	1	0,5	0,95	0,14	0,88	0,89	1,4
5	1	1	0	0	14,3	0,81	1,4	13,3
6	2	1	0,15	0	117	1,01	1,04	116,0
7	1	?	0	0,3	0,1	0,98	1,03	0,95
8	1	1	0,7	1,7	0,06	1,8	0,76	2,2
9	1	1	0,47	0	0,01	1,38	1,13	1,2
10	1	1	0	0	87,5	0,96	0,95	86,5
11	1	1	0,4	0	20	0,71	1,43	19,0
12	1	1	0	33	2,5	1,16	0,81	33,0
13	1	1	125	1,3	0,002	1,45	1,09	125,0
14	1	1	3	0	80	0,82	1,06	79,1
15	1	1	2,17	70	112	2,4	1,44	131,3
Контроль								
1	0	?	0	0	0,33	0,85	1,76	1,0
2	0	0	0	0	1,7	0,86	1,32	0,8
3	0	0	0	0	1,43	0,97	0,93	0,4
4	0	0	0	0	0,91	1,28	0,83	0,3
Абстрактный идеал								
			0	0	1	1	1	0

Из табл. 2 видно, что для представителей контрольной группы – расстояние $R < 1$, в то время как для пациентов оно существенно превышает $R = 1$. Следует отметить, что оценка R подчеркивает, в первую очередь, межполушарную асимметрию и поэтому она ориентирована на диагностику начальной 1-й стадии БП.

5. Заключение

С помощью разработанных методов и программ получены основные признаки БП в ранней стадии: межполушарная асимметрия частотно-временных характеристик ЭЭГ, особенно в центральных отведениях (C3, C4); возникновение ритма в частотном диапазоне 4–6 Гц и его частотная синхронизация с электромиографической активностью и механическим трепором 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 отличать группы практически здоровых людей от пациентов с БП на 1-й стадии и пациентов на 1-й стадии от пациентов на 2-й стадии. Сравнение распознавания БП с помощью количественных признаков ЭЭГ с клиническими диагнозами показало более чем 80-процентное совпадение для контрольной группы и группы пациентов на 1-й стадии БП. Худшее совпадение с группой пациентов на 2-й стадии БП можно объяснить малой выборкой и тем, что методики распознавания БП ориентированы на диагностику начальной 1-й стадии. Надежность количественной диагностики начальной стадии БП существенно повышается при использовании для распознавания результаты одновременных измерений ЭЭГ и трепора. Кроме того, с помощью вейвлет-преобразования и его дальнейшего количественного анализа в работе был подтвержден ряд фактов, характеризующих особенности ЭЭГ на 2–3-й стадиях болезни Паркинсона, и обнаружен ряд специфических особенностей частотно-временной организации ЭЭГ 1-й стадии заболевания. Предложенные в данной работе подходы и разработки оказались адекватными для исследования различных этапов развития БП, в том числе ранних. Гистограммы экстремумов вейвлет-преобразований ЭЭГ более четко по сравнению со спектрами Фурье подчеркивают признаки БП и позволяют изучать их динамику. Полученные данные намечают дальнейшие пути поиска специфических ЭЭГ-маркеров самых ранних, в том числе доклинических, стадий заболевания.

Литература

- Андреева Е.А., Хуторская О.Е. Спектральный метод анализа электромиографической активности мышц. М.: Наука, 1987. 192 с.
Вакман Д.Е., Вайнштейн Л.А. Амплитуда, фаза, частота – основные понятия теории колебаний // Успехи физических наук. 2000. Т. 123. № 4. С. 657–682.
Вейн А.М., Голубев В.Л., Яхно Н.Н. Паркинсонизм с позиций функционально-неврологического анализа // Паркинсонизм: вопросы клиники, патогенеза и лечения. М., 1974. С. 57–65.

- Габова А.В., Боснякова Д.Ю., Босняков М.С. и др.* Частотно-временная структура разрывов пик-волна генетической absence-эпилепсии // Докл. РАН. 2004. Т. 396. С. 557-560.
- Голубев В.Л., Левин Я. И., Вейн А.М.* Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс, 1999. 415 с.
- Королев М.С., Обухов Ю.В.* Поиск признаков раннего паркинсонизма в электроэнцефалограммах // Нелинейный мир. 2012. № 2. С. 131-132
- Обухов Ю.В., Анциферов А.В., Гехт А.Б., Попов Г.Р., Габова, А.В., Жарикова А.В., Кузнецова Г.Д.* Частотно-временной анализ электрической активности мозга при болезни Паркинсона // Нейродегенеративные заболевания. Теория и практика. Ред. М.В. Угрюмов. М.: Наука, 2010. С. 112-129.
- Обухов Ю.В., Королев М.С., Обухов К.Ю.* О количественной оценке нестационарности ритмов электроэнцефалограмм в норме и при паркинсонизме в ранних стадиях // Математические методы распознавания образов ММРО-10, Тезисы докладов 16 Всероссийской конференции, Казань, 6-12 октября 2013 г. М.: Тезаурус Пресс, 2013а. С. 79.
- Обухов Ю.В., Королев М.С., Габова А.В., Кузнецова Г.Д., Угрюмов М.В.* Способ ранней электроэнцефалографической диагностики болезни Паркинсона. Патент РФ. 2484766, 20.06.2013б.
- Adeli H., Zhou Z., Dadmehr N.* Analysis of EEG records in an epileptic patient using wavelet transform // J. Neurosci. Meth. 2003. Vol. 123. P. 69-87.
- Battiston J.J., Darcey T.M., Sigel A.M. et al.* Statistical mapping of scalp-recorded ictal EEG records using wavelet analysis // Epilepsia. 2003. Vol. 44. P. 664-672.
- Bergman H., Wihmann T., Karmon B., De Long R.* The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in parkinsonism // J. Neurophysiol. 1999. Vol. 72. P. 507-520.
- Blanko S., Quian-Quiroga R., Rosso O.A., Serrano E.* Time-frequency analysis of electroencephalogram series. III. Wavelet packets and information cost function // Phys. Rev. E. 1998. Vol. 57. P. 932-940.
- Bosnyakova D.Yu., Obukhov Yu.V.* Extraction of dominant feature in biomedical signals // Pattern Recogn. Image Anal. 2005. Vol. 15. P. 513-515.
- Bosnyakova D., Gabova A., Zharkova A. et al.* Some peculiarities of time-frequency dynamics of spike-wave discharges in human and rats // Clin. Neurophysiol. 2007. Vol. 118. P. 1736-1743.
- Brockmann K., Berg D.* Diagnosis of Parkinson's disease. Parkinson disease and other movement disorders. Int. Ass. of Parkinsonism and Related Disorders. Eds. E. Wolters. C. Baumann. VU University Press, 2014. P. 229-242.
- D'Atellis C.E., Isaacson S.I., Sime R.O.* Detection of epileptic events in electroencephalograms using wavelet analysis // Ann. Biomed. Eng. 1997. Vol. 25. P. 286-293.
- England A.C., Schwab R.S., Peterson E.* The electroencephalogram in Parkinson's syndrome // EEG Clin. Neurophysiol. 1959. Vol. 11. P. 723-721.
- Fahn S., Elton R.L.* Recent developments in Parkinson's disease. Eds. S. Fahn, C.D. Marsden. NY, 1987. P. 153-163.
- Fogelson N., Williams D., Tijssen M. et al.* Different functional loops between cerebral cortex and subthalamic area in Parkinson disease // Cerebral Cortex. 2006. Vol. 16. P. 64-75.
- Gabor A.J., Leach R.R., Dowla F.U.* Automated seizure detection using a self-organizing neuronal network // EEG Clin. Neurophysiol. 1996. Vol. 66. P. 257-266.
- Ganglberger J.A.* The EEG in parkinsonism and its alteration by stereotactically produced lesions in pallidum // EEG Clin. Neurophysiol. 1961. Vol. 13. P. 82.
- Gibb W.R., Lees A.J.* The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1988. Vol. 51. P. 745-52.
- Hoehn M.* Parkinsonism: on set, progressions and mortality. Eds. M. Hoehn, M.D. Jahr // Neurology. 1967. Vol. 17. № 5. P. 427-442.
- Levy R., Dostrovsky J.O., Lang A.E., Sime E., Hutchison W.D., Lozano A.M.* Effects of apomorphine in subthalamic nucleus and globus pallidus internus neurons in patients with Parkinson's disease // J. Neurophysiol. 2001. Vol. 86. P. 249-260.
- Moazami-Goudarzi M., Sarnthein J., Michels L. et al.* Enhanced frontal low and high frequency power and synchronization in the resting EEG of parkinsonian patients // Neuroimage. 2008. Vol. 41. P. 985-997.
- Obukhov Yu.V., Korolev M.S., Obukhov K.Yu. et al.* Time-frequency spontaneous EEG features of early stage Parkinson's disease // 11th International Conference on Pattern Recognition and Image Analysis: New

- Information Technologies (PRIA-11-2013). Samara, September 23-28, 2013a. Conference Proceedings, Vol. I, Samara: IPSI RAS, 2013a. P. 50-53.
- Obukhov Yu.V., Korolev M.S., Obukhov K.Yu. et al.* EEG features in early-stage Parkinson disease patients. XX World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. Geneva, Switzerland, 8-11 December, 2013b. <http://www2.kenes.com/parkinson/abs/Pages/AbstractSubmission.aspx>. P.37.
- Oswal A., Litvak V., Brown P.* Syncronized neural oscillations and the parkinsonian state // Parkinson Disease and Other Movement Disorders. Eds. E. Wolters, C. Baumann. Int. Ass. of Parkinsonism and Related Disorders. VU University Press, 2014. P. 163-181.
- Pezard L., Jech R., Ruzicka E.* Investigation of non-linear properties of multichannel EEG in the early stages of Parkinson's disease // Clin. Neurophysiol. 2001. Vol. 112. P. 38-45.
- Senhadji L., Wendling F.* Epileptic transient detection wavelet and time-frequency approaches // Neurophysiol. Clin. 2002. Vol. 32. P. 175-192.
- Siff S.J., Aldroubi A., Unser M. et al.* Fast wavelet transformation of the EEG // EEG Clin. Neurophysiol. 1994. Vol. 91. P. 442-445.
- Soikkeli, R., Partenen J., Soininen H. et al.* Slowing of EEG in Parkinson's disease // EEG Clin. Neurophysiol. 1991. Vol. 79. P. 159-165.
- Stoffers D., Bosboom J.L.W., Dejen J.B. et al.* Slowing of oscillatory brain activity is a stable characteristic of Parkinson's disease without dementia // Brain. 2007. Vol. 130. P. 1847-1860.
- Sun M., Scheuer M.I., Scabbassi R.J.* Extraction and analysis of early ictal activity in subdural electroen cephalogram // Ann. Biomed. Eng. 2001. Vol. 29. P. 878-896.
- Timmermann L., Gross J., Dirks M., Volkmann J., Freund H.J., Schnitzel A.* The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor // Brain. 2003. Vol. 126. P. 199-212.