

МЕТОД АНАЛИЗА ВСПЛЕСКООБРАЗНОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ НА РАННИХ СТАДИЯХ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

О.С. Сушкова¹, А.А. Морозов^{1,2}, А.В. Габова³

¹ Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, Москва, Россия

² Московский городской психолого-педагогический университет, Москва, Россия

³ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Разработан метод количественной оценки всплескообразной электрической активности мозга на основе вейвлет-анализа и непараметрической статистики. Идея метода заключается в поиске на вейвлет-спектрограммах локальных максимумов (всплесков), вычислении различных характеристик, описывающих эти всплески, и дальнейшем статистическом анализе этих характеристик. При помощи разработанного метода была обнаружена новая нейрофизиологическая закономерность у пациентов на ранних стадиях болезни Паркинсона.

Ключевые слова: вейвлет, спектрограмма, непараметрическая статистика, электроэнцефалограмма, всплескообразная активность, болезнь Паркинсона.

Введение

Общепринятые методы анализа электрической активности коры мозга основаны на исследовании мощности и частотных характеристик сигналов электроэнцефалограмм (ЭЭГ), возникающих в определённых структурах головного мозга. Между тем, большой интерес представляет исследование и разработка методов количественного анализа других характеристик ЭЭГ, описывающих частотно-временную динамику электрической активности мозга (см. обзоры методов анализа в [1,2]).

В данной работе рассматривается метод анализа всплескообразной электрической активности мозга. Понятие «всплеск» (или «вспышка») используется в нейрофизиологии при описании фоновой ЭЭГ [3]. Мы называем всплесками пики (локальные максимумы) на вейвлет-спектрограмме фоновой ЭЭГ, отвечающие определённым условиям, рассмотренным далее. Примерами всплескообразной электрической активности мозга являются альфа- и бета-веретёна ЭЭГ.

1. Метод анализа всплескообразной электрической активности мозга

Метод количественной оценки всплескообразной электрической активности мозга заключается в поиске на вейвлет-спектрограммах локальных максимумов (всплесков), вычислении различных характеристик, описывающих эти всплески, и дальнейшем статистическом анализе этих характеристик.

Рассмотрим пример всплеска электрической активности мозга (рис. 1). Всплеском мы будем называть пик (локальный максимум) M на вейвлет-спектрограмме, полуширина (на полувысоте) по времени и полуширина по частоте которого превышают некоторые пороги T_H и F_H соответственно. При этом величина порога по времени T_H зависит от частоты f этого пика и определяется следующим образом:

$$T_H = NP / (2f) , \quad (1)$$

где NP – это коэффициент полуширины всплеска по времени, задаваемый экспертным путём. В рассматриваемых ниже примерах коэффициент $NP = 2$, а порог полуширины по частоте $F_H = 1$ Гц.

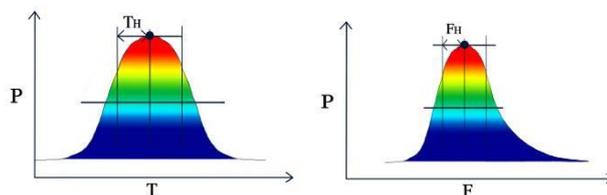


Рис. 1. Пример всплеска ЭЭГ в частотно-временной области. Диаграмма сверху – срез вейвлет-спектрограммы по времени (ось абсцисс – время, ось ординат – мощность), диаграмма снизу – по частоте (ось абсцисс – частота, ось ординат – мощность).

Рассмотрим пример действия описанного метода на реальной вейвлет-спектрограмме пациента на ранней стадии болезни Паркинсона (БП) (рис. 2).

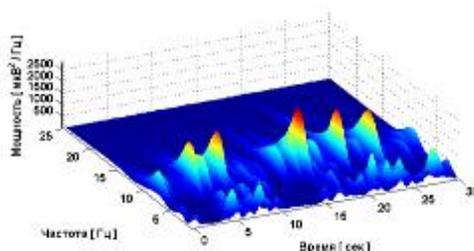


Рис. 2. Вейвлет-спектрограмма ЭЭГ пациента с БП на ранней стадии. Всплески в диапазоне альфа (8-12 Гц) хорошо видны, однако всплески в диапазоне бета (12-25 Гц) на их фоне практически незаметны.

Характерной особенностью спектрограммы ЭЭГ является то, что мощность всплесков в диапазоне альфа 8-12 Гц (далее – альфа-всплесков) значительно превышает мощность всплесков в диапазоне бета 12-25 Гц (далее – бета-всплесков). Бета-всплески практически незаметны на фоне альфа-всплесков. Более того, альфа-всплески имеют продолжения («хвосты») в соседних частотных диапазонах, в том числе, в диапазоне бета. Вследствие этого, классические методы анализа ЭЭГ, основанные на вейвлетах, могут ошибочно отнести «хвосты» альфа-всплесков к электрической активности мозга в диапазоне бета.

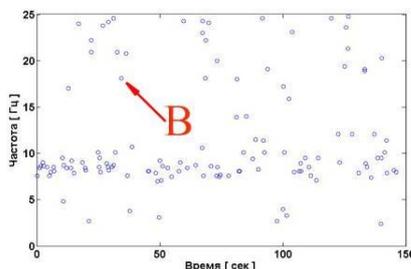


Рис. 3. Всплески на частотно-временной плоскости вейвлет-спектрограммы. Всплеск В отмечен красной стрелкой.

Рассматриваемый метод анализа выделил на вейвлет-спектрограмме множество всплесков в различных частотных диапазонах (рис. 3). Рассмотрим конкретный всплеск В,

представленный на частотно-временной плоскости вейвлет-спектрограммы (на рисунке всплеск В отмечен красной стрелкой).

Рассмотрим участок вейвлет-спектрограммы, соответствующий окрестности всплеска В.

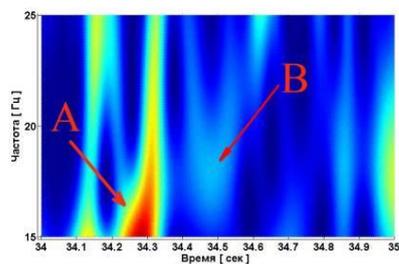


Рис. 4. Спектрограмма всплеска В в диапазоне бета. Всплеск В отмечен красной стрелкой. Слева от него наблюдается ярко-жёлтый «хвост» некоторого другого локального максимума А, вершина которого находится в диапазоне альфа.

На спектрограмме (см. рис. 4) видно, что рассматриваемый всплеск имеет чётко выраженную частотно-временную локализацию в частотном диапазоне бета. Вместе с тем, слева от него наблюдается ярко-жёлтый «хвост» некоторого другого локального максимума А, вершина которого находится в диапазоне альфа. Разработанный метод предотвращает ошибочное распознавание «хвоста» указанного локального максимума А в качестве электрической активности в частотном диапазоне бета. Исходный сигнал обнаруженного бета-всплеска представлен на рис. 5.

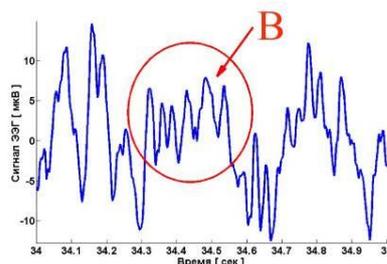


Рис. 5. Всплеск В в частотном диапазоне бета (исходный сигнал). Всплеск отмечен красным эллипсом и стрелкой.

На следующем этапе обработки сигналов вычисляются некоторые характеристики обнаруженных всплесков, в том числе:

- Количество всплесков в секунду в заданных частотных диапазонах.
- Средняя мощность (амплитуда) всплесков в заданных частотных диапазонах.
- Доминирующая частота всплесков в заданных частотных диапазонах.
- Дисперсия мощности (амплитуды) всплесков в заданных частотных диапазонах.
- Средняя длительность всплесков по времени в заданных частотных диапазонах.

Для статистического анализа характеристик обнаруженных всплесков применяется непараметрический статистический тест, а именно тест Манна-Уитни. Необходимость использования непараметрической статистики определяется тем, что:

- Объём анализируемых выборок достаточно мал. В нейрофизиологии считаются достаточными выборки размером 15 испытуемых и менее.
- Анализируемые выборки данных не распределены по нормальному закону.

2. Постановка эксперимента

Были обследованы 18 пациентов с болезнью Паркинсона дрожательно-ригидной формы на первой стадии по шкале Хен-Яра и 19 человек из контрольной группы испытуемых. Все испытуемые и пациенты правши. Отбор пациентов осуществлялся на базе научного центра неврологии РАМН, где ранняя стадия БП у исследуемой группы пациентов была подтверждена клинически. На момент исследования противопаркинсоническую терапию пациенты не получали. В группе пациентов с БП было 11 человек с тремором на правой руке и 7 человек с тремором на левой руке. Возраст группы пациентов: от 38 до 64 лет, средний возраст – 55 лет, среднее квадратичное отклонение возраста – 6,5. Возраст контрольной группы испытуемых: от 40 до 81 года, средний возраст – 55 лет, среднее квадратичное отклонение возраста – 10,51. Статистически значимых отличий возраста между группой пациентов и контрольной группой не обнаружено.

В эксперименте одновременно регистрировались ЭЭГ, ЭМГ и механический тремор при помощи акселерометров. Для исследования ЭЭГ и ЭМГ использовался 41-канальный многофункциональный комплекс для проведения нейрофизиологических исследований «Нейрон-Спектр-5» фирмы «Нейрософт». При записи ЭЭГ и ЭМГ были включены фильтр верхних частот с частотой отсечки 0,5 Гц, а также режекторный фильтр 50 Гц. Использовалась частота дискретизации 500 Гц.

ЭМГ записывалась одновременно и с рук, и с ног. Руки находились на подлокотниках кресла, ладони были выпрямлены и слегка напряжены, согласно методике О.Е. Хуторской [4]. Ноги находились в напряжённом состоянии и касались пола только пятками. Испытуемый сидел с закрытыми глазами. Запись длилась не менее 2-х минут. Проводились три такие записи с перерывом для отдыха испытуемого. Из трёх записей затем выбиралась лучшая (в которой было зафиксировано наименьшее количество артефактов).

В данной статье будут рассмотрены только сигналы ЭЭГ. Запись ЭЭГ осуществлялась по стандартной схеме 10x20. Использовались хлорсеребряные электроды. Для анализа были выбраны отведения электроэнцефалограммы С3 и С4, так как, во-первых, они примерно соответствуют пространственному положению моторных зон коры мозга, и, во-вторых, они находятся в зоне скальпа, где возникает минимальное количество мышечных артефактов.

3. Анализ данных

Полученные данные обрабатывались с помощью программ, созданных авторами. В частности, осуществлялась следующая предварительная обработка сигналов ЭЭГ:

1. Применялось удаление выбросов в сигналах при помощи метода Хьюбера Х84 [5].
2. Были использованы режекторные фильтры 50, 100, 150, 200 Гц для удаления сетевой наводки.

3. Сигнал ЭЭГ был отфильтрован фильтром Баттерворта. При этом применялась двухэтапная фильтрация – в прямом, а затем в обратном направлении сигнала – для устранения фазовых искажений сигнала при фильтрации. На каждом этапе применялся фильтр Баттерворта восьмого порядка с полосой пропускания от 2 до 240 Гц.

4. Была осуществлена децимация сигнала, коэффициент децимации 8.

Спектрограммы вычислялись с помощью комплексного вейвлета Морле:

$$\Psi(x) = \frac{1}{\sqrt{\pi F_b}} \exp(2i\pi F_c x) \exp\left(-\frac{x^2}{F_b}\right) \quad (2)$$

где коэффициенты $F_b=1$, $F_c=1$. Спектрограммы строились с шагом по частоте 0,1 Гц.

При помощи описанного выше метода количественной оценки всплескообразной электрической активности мозга были обнаружены статистически значимые отличия между группой пациентов и контрольной группой испытуемых в диапазоне бета в обоих отведениях С3 и С4. Обнаружено, что количество всплесков у пациентов статистически значимо уменьшено по сравнению с контрольной группой испытуемых (рис. 6) (тест Манна-Уитни, $p < 0,02$). Заметим, что в данном исследовании мощность всплесков не учитывалась, учитывалось только их количество.

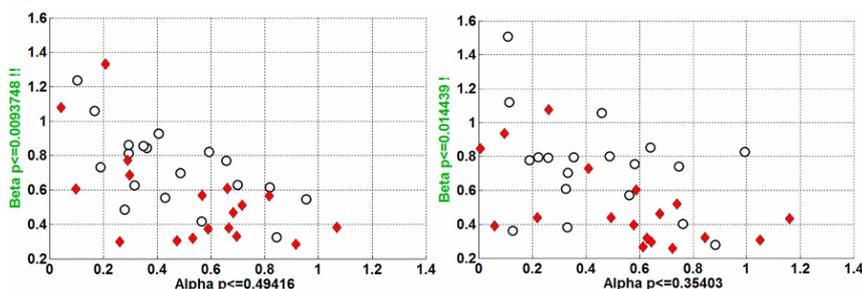


Рис. 6. Разброс количества всплесков ЭЭГ у пациентов и у контрольной группы испытуемых. Рисунок сверху – отведение С3, рисунок снизу – отведение С4. По оси абсцисс – количество всплесков в секунду в диапазоне альфа, по оси ординат – количество всплесков в секунду в диапазоне бета. Пациенты на ранней стадии БП обозначены красными ромбиками, контрольная группа – белыми кружочками.

На рис. 6, на каждом графике изображены все испытуемые. Пациенты на ранней стадии БП обозначены красными ромбиками, а испытуемые из контрольной группы – белыми кружочками.

4. Дискуссия

В литературе встречаются противоречивые результаты исследований ЭЭГ пациентов с БП [6-9]. Например, в работе Moazami-Goudarzi и др. [6] сообщается о наблюдаемом увеличении мощности ЭЭГ в частотном диапазоне бета. В работе Капицы и др. [7] усиление мощности биоэлектрической активности в диапазоне бета изучается на мышцах, при этом изменение бета-активности рассматривается в качестве прогностического признака для ранней диагностики паркинсонического синдрома у людей. В то же время, в работах

Rezard и др. [8], Stoffers и др. [9] указывается на уменьшение мощности ЭЭГ в диапазоне бета. Эти противоречивые сообщения подтверждают актуальность разработки и применения новых, более аккуратных методов количественного анализа ЭЭГ, учитывающих частотно-временную динамику электрической активности мозга.

Сравнение разработанного метода с другими методами обработки ЭЭГ [10], а именно, с вейвлет-спектрограммами на основе комплексного вейвлета Морле и стандартными спектрами Фурье, показало, что обычные вейвлет-спектрограммы и метод оценки всплескообразной электрической активности мозга являются взаимодополняющими методами анализа, то есть, вейвлет-спектрограммы позволяют выявить одни эффекты, а метод анализа всплескообразной электрической активности – другие. Кроме того, разработанный метод, по сравнению со стандартными методами анализа, более аккуратно анализирует ЭЭГ-сигналы, а именно, предотвращает ошибочное распознавание «хвостов» всплесков в одном частотном диапазоне в качестве электрической активности в других диапазонах.

Заключение

Разработан метод количественной оценки всплескообразной электрической активности мозга. Показано, что разработанный метод позволяет выявить статистически значимые отличия между группой пациентов на ранних стадиях БП и контрольной группой испытуемых. В частности, обнаружено, что количество всплесков в частотном диапазоне бета у пациентов статистически значимо уменьшено по сравнению с контрольной группой.

Разработанный метод реализован в виде пакета программ анализа всплескообразной электрической активности мозга [11].

Благодарности

Коллектив авторов благодарит Ю.В. Обухова за помощь в постановке задачи, а также Г.Д. Кузнецову за помощь в проведении работы и замечания к тексту статьи. Работа выполнена при поддержке РФФИ (проекты 16–37–00426, 15–07–07846) и РНФ (проект 16–11–10258).

Литература

1. Adam A., Shapiai M.I., Tumari M.Z.M., Mohamad M.S., Mubin M. Feature selection and classifier parameters estimation for EEG signals peak detection using particle swarm optimization // The Scientific World Journal. – 2014. – Article ID 973063. – 13 p.
2. Lawhern V., Kerick S., Robbins K.A. Detecting alpha spindle events in EEG time series using adaptive autoregressive models // BMC Neuroscience. – 2013. – Vol. 14. – Article 101.
3. Жирмунская Е.А. Клиническая электроэнцефалография (цифры, гистограммы, иллюстрации). – М.: Межотраслевой научно-исследовательский инженерно-технологический центр «Скан», 1993.
4. Андреева Е.А., Хуторская О.Е. Спектральный метод анализа электромиографической активности мышц. – М.: Наука, 1987.
5. Хампель Ф., Рончетти Э., Рауссеу П., Штаэль В. Робастность в статистике. Подход на основе функций влияния. – М.: Мир, 1989.

6. Moazami-Goudarzi M., Sarnthein J., Michels L., Moukhtieva R., Jeanmonod D. Enhanced frontal low and high frequency power and synchronization in the resting EEG of parkinsonian patients // *NeuroImage*. – 2008. – Vol. 41. – p. 985-997.
7. Капица И.Г., Неробкова Л.Н., Воронина Т.А. ЭЭГ-корреляты ранней стадии болезни Паркинсона в эксперименте на мышах линии C57BL/6 // *Биомедицина*. – 2014. – № 1. – с. 54-60.
8. Pezard L., Jech R., Ruzicka E. Investigation of non-linear properties of multichannel EEG in the early stages of Parkinson's disease // *Clinical Neurophysiology*. – 2001. – Vol. 112. – p. 38-45.
9. Stoffers D., Bosboom J.L.W., Deijen J.B., Wolters E.C., Berendse H.W., Stam C.J. Slowing of oscillatory brain activity is a stable characteristic of Parkinson's disease without dementia // *Brain*. – 2007. – Vol. 130. – p. 1847-1860.
10. Sushkova O.S., Morozov A.A., Gabova A.V. A method of analysis of EEG wave trains in early stages of Parkinson's disease // *International Conference on Bioinformatics and Systems Biology (BSB-2016)*, 4-6 March 2016, Allahabad, India. – Allahabad: Indian Institute of Information Technology, 2016.
11. Свидетельство №2015660136. Программа обработки сигналов и статистического анализа параметров пиков огибающих сигналов ЭЭГ, ЭМГ и акселерометров для экспериментальных исследований болезни Паркинсона: свидетельство о государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ / О.С. Сушкова, А.А. Морозов; заявители и правообладатели: О.С. Сушкова, А.А. Морозов. – № 2015617150; заявл. 28.07.2015; зарег. 22.09.2015.