

ФАНО РОССИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ ИНСТИТУТ РАДИОТЕХНИКИ И ЭЛЕКТРОНИКИ
ИМ. В.А. КОТЕЛЬНИКОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

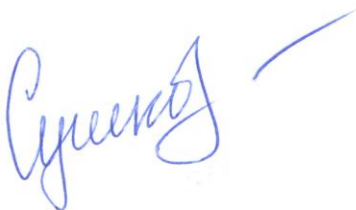
СУШКОВА Ольга Сергеевна

СИСТЕМА СКРИНИНГОВОЙ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ
ПАРКИНСОНИЗМА НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ПАРАМЕТРОВ
МОНИТОРИНГА СИГНАЛОВ МНОГОКАНАЛЬНЫХ
ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММ, ЭЛЕКТРОМИОГРАММ И
МЫШЕЧНОГО ТРЕМОРА

Специальность: 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского
назначения

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата технических наук



Научный руководитель
доктор физико-математических наук
Ю.В. Обухов

Москва-2017

Оглавление

	Стр.
Список используемых терминов и сокращений	4
Введение.....	5
ГЛАВА 1. МЕТОДЫ ОБРАБОТКИ И АНАЛИЗА СИГНАЛОВ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММ, ЭЛЕКТРОМИОГРАММ И ТРЕМОРА В ДИАГНОСТИКЕ ПАРКИНСОНИЗМА.....	
	19
1.1. Общие представления о болезни Паркинсона	19
1.2. Электроэнцефалографическая диагностика болезни Паркинсона	23
1.3. Электромиографическая диагностика болезни Паркинсона	34
1.4. Диагностика тремора при болезни Паркинсона	38
1.5. Выводы по главе 1	44
ГЛАВА 2. МОДЕЛЬ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ И МОТОРНЫХ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПРИЗНАКОВ РАННЕЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА.....	
	46
2.1. Анализ сигналов электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора на ранней стадии болезни Паркинсона	46
2.2. Модель количественных признаков ранней стадии болезни Паркинсона	71
2.3. Выводы по главе 2.....	75
ГЛАВА 3. АЛГОРИТМЫ И КОМПЛЕКС ПРОГРАММ ОЦЕНКИ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И МОТОРНЫХ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПРИЗНАКОВ РАННЕЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА.....	
	76
3.1. Алгоритм выделения признаков паркинсонизма в сигналах электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора	76

3.2. Программная реализация алгоритма анализа мониторинговых измерений сигналов электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора	82
3.3. Выводы по главе 3.....	86
ГЛАВА 4. ВЕРИФИКАЦИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ МОДЕЛИ ПРИЗНАКОВ И ПРОГРАММНО-АЛГОРИТМИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ РАННЕГО ПАРКИНСОНИЗМА ПО ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ И МОТОРНЫМ ИССЛЕДОВАНИЯМ ..	87
4.1. Методика совместных экспериментальных исследований	88
4.2. Результаты верификации, полученные с помощью разработанных методов, алгоритмов и программ	92
4.3. Выводы по главе 4.....	98
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101

Список используемых терминов и сокращений

ЭЭГ – электроэнцефалография, электроэнцефалограмма;

ЭМГ – электромиография, электромиограмма;

МТ – мышечный тремор;

НДЗ – нейродегенеративные заболевания;

БП – болезнь Паркинсона;

ПЭТ - позитрон - эмиссионная томография;

МЭГ - магнитная энцефалография;

ОЭМГ – огибающая электромиограммы;

АМ – акселерометрия;

АЦП – аналого-цифровой преобразователь.

Введение

Актуальность темы

Болезнь Паркинсона (БП) в настоящее время относится к неизлечимым заболеваниям и связана с гибелью дофаминергических нейронов центральной нервной системы (черной субстанции ствола головного мозга). Клинические признаки БП проявляются после гибели 60-70% таких нейронов. Диагностика доклинической стадии болезни Паркинсона, то есть стадии, на которой болезнь уже развивается, а клинические признаки еще не обнаруживаются, является актуальной задачей современной медицины и нейрофизиологии, поскольку считается, что на доклинической стадии можно затормозить дальнейшую гибель дофаминергических нейронов с помощью фармакологических препаратов. Доклиническую стадию БП изучали экспериментально на животных, провоцируя развитие заболевания [1]. В клинике у людей провоцировать БП невозможно, поэтому клинические признаки БП изучаются на самых ранних стадиях проявлений болезни, чтобы 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 патологии. Наиболее информативным методом диагностики болезни Паркинсона считается позитрон-эмиссионная томография (ПЭТ), однако это очень дорогой метод, и он не может широко использоваться во врачебной практике для диагностики доклинической и начальной стадии. Возникает необходимость разработки новых систем диагностики БП, предназначенных для исследования, в числе прочих, клинических функциональных данных, таких, как электроэнцефалографии (ЭЭГ), электромиографии (ЭМГ) и мышечного тремора.

Следует отметить, что клиническая электроэнцефалография является основным необходимым звеном дифференциальной нейрофизиологической диагностики, так как отражает функциональное состояние структур головного мозга при различных состояниях человека и является абсолютно безопасным неинвазивным методом - простым, безболезненным и не требующим серьезного вмешательства.

Одной из актуальных проблем клинической электроэнцефалографии является исследование особенностей ЭЭГ пациентов на разных стадиях развития заболевания, но наиболее важным и актуальным для диагностики представляется поиск ЭЭГ маркеров самых ранних признаков патологии мозга.

Достаточно распространенные методы клинической 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 [3, 4]. Эти результаты были получены с помощью традиционных методов спектрального анализа. Утверждалось также, что по мере прогрессирования заболевания происходит дальнейшее 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.

Поиск легкодоступных методов и средств анализа данных электрической активности мозга и мышц, периферических биомаркеров нарушения функций мозга, характерных для доклинической стадии БП, является актуальной проблемой разработки новой технологии диагностики БП [5].

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 интервал времени.

В настоящее время появились новые подходы к анализу ЭЭГ, в частности, использующие различные варианты вейвлет-преобразований при самых разных патологиях мозга [6-9]. Такой подход открывает новые возможности, потому что позволяет подробно исследовать ЭЭГ в ее динамике.

В связи с такими представлениями об особенностях электрической активности мозга при БП была предпринята разработка новых методов анализа ЭЭГ, позволяющих оценивать частотно-временную и пространственно-временную динамику сигналов. Вейвлет-преобразование ЭЭГ начали использовать для анализа электрической активности мозга еще в девяностые годы [6, 10, 11]. Однако в этих исследованиях вейвлет-преобразования применялись лишь для визуализации частотно-временной динамики ЭЭГ.

В работе [12] была описана дезорганизация, нестабильность во времени вейвлет-спектрограмм ЭЭГ на ранней стадии БП, 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 моторных зонах коры головного мозга [10, 13].

Электромиографическим методом исследования болезни Паркинсона в клинике является регистрация электрической активности мышц. В этом случае проводят структурный анализ поверхностной ЭМГ, используя пакет стандартных программ, которыми снабжены современные электромиографы [14, 15].

В работе [16] приводятся нелинейные характеристики поверхностной электромиограммы и тремора в качестве возможных инструментов для диагностики БП и в перспективе предсказателей БП в доклинической стадии. В работе были рассчитаны такие нелинейные параметры поверхностной

электромиографии и сигнала акселерометра, как корреляционная размерность, энтропия и детерминизм. Было показано, что эти нелинейные параметры позволили отличить около 85% здоровых испытуемых от пациентов с БП. В работе были обследованы 30 пациентов с БП (стадия заболевания не указана) и 2 группы практически здоровых испытуемых (20 молодых испытуемых и 20 взрослых испытуемых).

Среди электрофизиологических методик, используемых для диагностики тремора, существенное место занимает акселерометрия, которая в основном применяется для определения частоты и амплитуды дрожания. В работах [17, 18] был проведен анализ тремора у пациентов с дрожательной формой болезни Паркинсона и у здоровых испытуемых. Авторы считают, что изменения электрической активности головного мозга, по-видимому, могут проявляться на доклинической стадии, однако это предположение не подтверждено никакими результатами.

Каждый из подходов – электроэнцефалография, электромиография и акселерометрия – имеет свои преимущества и недостатки. До сих пор не найдены надежные признаки БП на ранней стадии одной модальности, позволяющие надежно диагностировать болезнь. Отдельно исследуются признаки БП в электроэнцефалограммах, электромиограммах, нарушениях двигательной активности. Поскольку эти исследования выполняются у разных пациентов, сопоставить данные разных модальностей не представляется возможным, поэтому целесообразно объединение результатов диагностики различной модальности с целью повышения надежности диагностики. Первичный (идиопатический) паркинсонизм (болезнь Паркинсона) встречается в большинстве случаев.

В этой связи, представляется актуальным исследование скрининговых измерительных систем диагностики раннего паркинсонизма на основе количественных ЭЭГ-признаков паркинсонизма на ранней стадии по результатам мониторинга и анализа параметров сигналов различной модальности (ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора).

Цели и задачи

Целью диссертационного исследования является разработка скрининговой системы ранней диагностики паркинсонизма, на основе мониторинга и анализа параметров сигналов многоканальных электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора, а также оценка ее диагностических возможностей с использованием только немоторных признаков.

Для достижения поставленных целей было необходимо решение следующих основных задач:

1. Провести мониторинговые измерения сигналов многоканальных электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора пациентов на ранней стадии паркинсонизма и контрольной группы испытуемых.

2. Разработать модель количественных электрофизиологических признаков ранней стадии паркинсонизма на основе мониторинговых измерений сигналов многоканальных ЭЭГ, ЭМГ и МТ.

3. Разработать алгоритмы и программы скрининговой системы мониторинговых электрофизиологических и моторных измерений и вычисления количественных признаков ранней стадии паркинсонизма.

4. Провести верификацию разработанной скрининговой системы мониторинговых электрофизиологических и моторных измерений и вычисления количественных признаков ранней стадии паркинсонизма и оценить достоверность диагностики раннего паркинсонизма.

Методы исследования

В работе применялись основные положения теории биотехнических систем, электроэнцефалографические, электромиографические и акселерометрические методы исследования пациентов на ранней стадии паркинсонизма, методы предварительной обработки сигналов (удаления выбросов, фильтрации, преобразования Гильберта), спектрального анализа и

частотно-временного вейвлет-анализа сигналов. Сигналы ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора обрабатывались в среде MATLAB с помощью разработанных алгоритмов и программ.

Информационной базой исследования послужили полученные в диссертационной работе данные мониторинговые измерения сигналов многоканальных ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора 31 нелеченого пациента на ранней стадии болезни Паркинсона и 18 практически здоровых добровольцев.

Достоверность и обоснованность основных научных положений и выводов, содержащихся в диссертационной работе, подтверждаются корректным использованием математических методов обработки и анализа биоэлектрических сигналов, объемом полученного в диссертации экспериментального информационного массива, верификацией разработанной скрининговой системы мониторинговых электрофизиологических и моторных измерений и вычисления количественных признаков ранней стадии паркинсонизма, 97% совпадением результатов количественного мониторингового анализа многоканальных ЭЭГ и тремора, проведенного на экспериментальном информационном массиве, с клиническими диагнозами паркинсонизма.

Научная новизна работы:

1. Разработан метод и система мониторингового измерения и анализа сигналов многоканальных электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора в диагностике раннего паркинсонизма.

2. На основе мониторинговых измерений сигналов многоканальных ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора разработана модель количественных электрофизиологических признаков ранней стадии паркинсонизма, отражающая характерную для паркинсонизма на 1-й стадии Хен-Яра

асимметрию характеристик ЭЭГ и мышечного тремора конечностей, а также наличие характерных для паркинсонизма тета-ритма и дезорганизации ЭЭГ.

3. Разработан алгоритм анализа частотно-временного распределения локальных максимумов вейвлет-спектрограмм многоканальных ЭЭГ, мышечного тремора и огибающей ЭМГ и формирования пространства признаков с возможностью диагностики ранней стадии паркинсонизма.

4. Проведены экспериментальные исследования 31 нелеченого пациента на ранней стадии паркинсонизма и 18 контрольных испытуемых с помощью мониторинговых измерений сигналов многоканальных ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора и верификация алгоритмов и программ на данных этих измерений.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке новой методики количественной диагностики ранней стадии паркинсонизма по мониторинговым электроэнцефалографическим, электромиографическим и акселерометрическим измерениям. Разработанный метод анализа применен на практике в клинических условиях.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Метод анализа частотно-временных распределений локальных экстремумов вейвлет-спектрограмм сигналов мониторинговых измерений многоканальных электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора позволяет определять диапазоны частот и интервалы времени их связанности.

2. Модель количественных электрофизиологических признаков ранней стадии паркинсонизма позволяет выделить группу риска раннего паркинсонизма. Модель основана на обнаружении у пациентов на ранней стадии паркинсонизма в отличие от контрольных испытуемых:

- связанности в диапазоне частот 4-6 Гц частотно-временных распределений локальных максимумов вейвлет-спектрограмм сигналов

электроэнцефалограммы в моторной зоне одного из полушарий коры головного мозга, мышечного тремора и огибающей электромиограммы в контралатеральной конечности и отсутствие такой связанности в симметричном отведении другого полушария и контралатеральной ему конечности;

- межполушарной асимметрии среднего и среднеквадратичного отклонения коэффициентов корреляции в корреляционной матрице оконного временного распределения спектральной плотности мощности в диапазоне частот более 6 Гц вейвлет-спектрограммы электроэнцефалограммы в моторной зоне коры головного мозга.

3. Программно-алгоритмический комплекс расчета параметров многоканальных электроэнцефалографических и моторных (акселерометрических) сигналов ранней стадии паркинсонизма реализует разработанный метод анализа частотно-временных распределений локальных экстремумов вейвлет-спектрограмм сигналов электроэнцефалограммы, электромиограммы и мышечного тремора и заключается:

- в вычислении локальных максимумов частотно-временных спектрограмм сигналов;
- в оценке связанности гистограмм локальных максимумов вейвлет-спектрограмм сигналов электроэнцефалограммы, электромиограммы и мышечного тремора;
- в вычислении количественных признаков асимметрии мышечного тремора конечностей, межполушарной асимметрии и дезорганизации динамики электрической активности коры головного мозга.

4. Верификация разработанной скрининговой системы мониторинговых электрофизиологических и моторных измерений и вычисления количественных признаков ранней стадии паркинсонизма на основе результатов исследований многоканальных электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора 31 нелеченого пациента на ранней стадии паркинсонизма и 18 контрольных испытуемых. Качество классификации рассчитывалось по AUC –

площадью под рабочей характеристикой приёмника (*ROC*-кривой). *AUC* по евклидовому расстоянию R в пространстве признаков сигналов электроэнцефалограммы и мышечного тремора составил 0,94. *AUC* по евклидовому расстоянию R в пространстве признаков только сигналов электроэнцефалограммы составил 0,80.

Личный вклад автора

1. В Научном центре неврологии РАН проведены мониторинговые измерения многоканальных электроэнцефалографических, электромиографических сигналов и мышечного тремора исследования 31 нелеченого пациента на ранней стадии паркинсонизма и 18 контрольных испытуемых.

2. Разработан метод оценки диапазонов частот и интервалов времени связанности многоканальных ЭЭГ, мышечного тремора и огибающей ЭМГ в диагностике раннего паркинсонизма, заключающийся в мониторинговом анализе частотно-временных распределений локальных экстремумов вейвлет-спектрограмм сигналов электроэнцефалограммы, электромиограммы и мышечного тремора.

3. Предложена модель количественных электрофизиологических признаков ранней стадии паркинсонизма на основе мониторинговых измерений сигналов многоканальных ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора, заключающаяся в оценках межполушарной асимметрии ритма электроэнцефалограмм в диапазоне частот 4-6 Гц, среднего и среднеквадратичного отклонения доминирующего ритма в диапазоне частот более 6 Гц и асимметрии мышечного тремора конечностей.

4. Разработан алгоритм анализа частотно-временного распределения локальных максимумов вейвлет-спектрограмм многоканальных ЭЭГ, мышечного тремора и огибающей ЭМГ и вычисления электрофизиологических и моторных количественных признаков ранней стадии паркинсонизма, заключающийся: в вычислении локальных максимумов частотно-временных

спектрограмм сигналов, в оценке связанности гистограмм локальных максимумов вейвлет-спектрограмм сигналов многоканальных ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора и в вычислении количественных признаков асимметрии мышечного тремора конечностей, межполушарной асимметрии и дезорганизации динамики электрической активности коры головного мозга.

5. Разработан комплекс программ в среде программирования MATLAB для анализа мониторинговых электроэнцефалографических, электромиографических и акселерометрических исследований пациентов с болезнью Паркинсона. Зарегистрирована в ФИПС «Программа обработки сигналов и статистического анализа параметров пиков огибающих сигналов многоканальных ЭЭГ, ЭМГ и акселерометров для экспериментальных исследований паркинсонизма», свидетельство № 2015660136 от 22.09.2015 г.

6. Проведена верификация разработанной скрининговой системы мониторинговых электрофизиологических и моторных измерений и вычисления количественных признаков ранней стадии паркинсонизма на основе результатов исследований многоканальных электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора 31 нелеченого пациента на ранней стадии паркинсонизма и 18 контрольных испытуемых.

Апробация работы

Результаты работы докладывались на 26 конференциях, в том числе на 16 Международных и 10 Всероссийских:

1. Международная конференция «Интеллектуализация обработки информации» (ИОИ-9), 16-22 сентября 2012 г., г. Будва, Черногория.

2. 11-я Международная конференция «Pattern Recognition and Image Analysis: New Information Technologies» («Распознавание образов и анализ изображений: Новые информационные технологии», РОАИ-11-2013), г. Самара, Россия, 23-28 сентября 2013 года. Самарский институт обработки изображений РАН.

3. 16-я Всероссийская конференция «Математические методы распознавания образов» (ММРО-16), 6-12 октября 2013 г., г. Казань, Россия.
4. The XX World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, 8-11 December 2013, Geneva, Switzerland.
5. VI Троицкая конференция «Медицинская физика и инновации в медицине» (ТКМФ-6), 2-6 июня 2014 года, г. Троицк-Москва, Россия.
6. XI Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии» (ФРЭМЭ-2014), 1-3 июля 2014 г. Владимир - Суздаль, Россия.
7. III Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием), 21-24 сентября 2014 года, Мэрия правительства города Москвы, г. Москва, Россия.
8. 10-я Международная конференция «Интеллектуализация обработки информации», 4 -11 октября, 2014 года, о. Крит, Греция.
9. 11-й Молодежный конкурс научных работ молодых ученых, специалистов, аспирантов и студентов имени Ивана В. Анисимкина, 21-22 октября 2014 года, ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН, г. Москва, Россия.
10. VII Международный Инновационный форум «Пуцзян-2014», 22-29 октября 2014 г., г. Шанхай, КНР.
11. Всероссийская научная школа-семинар «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине», 5-7 ноября 2014 г., Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, Россия.
12. 9-th Open German-Russian Workshop on Pattern Recognition and Image Understanding, 1-5 December 2014, Koblenz, Germany.
13. Всероссийский конкурс проектов и разработок в области ИТ-технологий «ИТ прорыв», 16 декабря 2014 года, МГТУ им. Н. Э. Баумана, г. Москва, Россия.
14. The 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases and related neurological disorders (AD/PDTM 2015), 18-22 March, 2015, Nice, France.

15. 11th German-Russian Conference on Biomedical Engineering, 17-19 June, 2015, Aachen, Germany.

16. 17-я конференция «Математические методы распознавания образов» (ММРО-17), 19-25 сентября 2015, г. Светлогорск, Калининградская область, Россия.

17. Всероссийская конференция с международным участием «Знания – Онтологии - Теории» (ЗОНТ - 2015), 6-8 октября 2015 г., г. Новосибирск, Россия.

18. 12-й Молодежный конкурс научных работ молодых ученых, специалистов, аспирантов и студентов имени Ивана В. Анисимкина, 26-27 октября 2015 года, ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН, г. Москва, Россия.

19. International Conference on Bioinformatics and Systems Biology (BSB-2016), 4-6 March 2016, Indian Institute of Information Technology Allahabad (ИИТ-А), Allahabad, India.

20. Международная конференция и молодежная школа «Информационные технологии и нанотехнологии» (ИТНТ-2016), 17-19 мая 2016, г. Самара, Россия.

21. 12th Russian-German Conference on Biomedical Engineering (RGC XII), 4-7 July 2016, Suzdal: Vladimir State University, Russia.

22. 11th International Conference on Intelligent Data Processing: Theory and Applications (IDP-2016), 10-14 October 2016, Barcelona, Spain.

23. 15th Mexican International Conference on Artificial Intelligence (MICA I-2016), 23-29 October 2016, Cancun, Mexico.

24. Медико-технические технологии на страже здоровья. 18-я научно-техническая конференция «МЕДТЕХ – 2016», 22-23 ноября 2016, МГТУ им. Н.Э. Баумана, г. Москва, Россия.

25. The 13th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases and related neurological disorders (AD/PDTM 2017), 29 March - 2 April, 2017, Vienna, Austria.

26. The 8th International Multi-Conference on Complexity, Informatics and Cybernetics (IMCIC-17), 21- 24 March, 2017 Orlando, USA.

Материалы работы обсуждены на научном семинаре факультета «Биомедицинская техника» Московского государственного технического университета имени Н.Э. Баумана.

Работа выполнялась при поддержке:

– РФФИ проект № 12-02-00611-а, 2012 – 2014 гг. «Исследования частотно-временных признаков электроэнцефалограмм в ранней стадии болезни Паркинсона»;

– РФФИ проект № 15-07-07846, 2015-2017 гг. «Методы совместного анализа сигналов электроэнцефалограмм, электромиограмм и тремора в диагностике раннего паркинсонизма»;

– РФФИ проект № 16-37-00426, 2016-2017 гг. «Методы и средства пространственно-частотно-временного анализа электрофизиологических сигналов с целью выделения признаков болезни Паркинсона на ранней стадии»;

– Программы Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине», 2012-2014 гг., проект «Исследование частотно-временных признаков электроэнцефалограмм в ранней стадии болезни Паркинсона и апробирование методов их выделения в клинической практике», гос. регистрационный № 01201281241.

Внедрение результатов исследования

Разработанный метод и программное обеспечение нашли практическое применение в деятельности Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (акт об использовании результатов диссертационной работы от 11.04.2016 г.), а также в ООО «Центр ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний» в рамках плановых работ по НИОКР (при выполнении государственных контрактов №9024р /14812 от 27.04.2011 г. и № 11787р/14812 от 05.04.2013 г. с Фондом содействия развитию малых форм

предприятий в научно-технической сфере и при выполнении государственных контрактов №15/38/2011 от 03.06.2011 г. и №15/57/2013 от 13.02.2013 г. с Государственной некоммерческой организацией «Инвестиционно-венчурный фонд Республики Татарстан»).

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 34 научные работы, в том числе 10 статей, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобразования и науки РФ, 2 статьи в рецензируемых журналах, включенных в систему цитирования Web of Science, 4 статьи в рецензируемых журналах, включенных в систему цитирования Scopus, 2 статьи в рецензируемых журналах, включенных в систему цитирования PubMed, 9 статей в рецензируемых журналах, включенных в базу данных РИНЦ, 22 статья в сборниках трудов российских и зарубежных конференций, 1 глава в книге издательства «Научный мир», а также имеется 1 свидетельство № 2015660136 от 22.09.2015 г. о регистрации программы в ФИПС.

Структура и объем диссертации

Работа состоит из введения, 4 глав, заключения, списка публикаций автора по теме диссертации и списка цитируемой литературы из **125** наименований и содержит **114** страниц текста, включая **4** таблицы и **38** рисунков.

ГЛАВА 1. МЕТОДЫ ОБРАБОТКИ И АНАЛИЗА СИГНАЛОВ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММ, ЭЛЕКТРОМИОГРАММ И ТРЕМОРА В ДИАГНОСТИКЕ ПАРКИНСОНИЗМА

1.1. Общие представления о болезни Паркинсона

Хронические нейродегенеративные заболевания (НДЗ), например, такие, как болезни Паркинсона, Альцгеймера и др. относятся к неизлечимым социально значимым заболеваниям [19-21]. Это объясняется их широким распространением и большими финансовыми затратами на лечение и реабилитацию больных [22]. Болезнь Паркинсона – это хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, обусловленное, в основном, дегенерацией нейронов центральной нервной системы (черной субстанции ствола головного мозга), вырабатывающих дофамин. Она проявляется преимущественно в двигательных нарушениях в виде гипокинезии, ригидности мышц, тремора покоя и постуральной неустойчивости.

На Рисунке 1.1 представлен график гипотетической возрастной динамики дегенерации дофаминергических нейронов у взрослого человека и схематическое изображение доклинической и клинической стадий заболевания [23, 24].

С возрастом у любого человека происходит естественная гибель нейронов в черной субстанции головного мозга, которая вырабатывает дофамин. В некоторое время скорость гибели этих нейронов может резко возрасти, что означает начало заболевания, и спустя какое-то время (когда количество нейронов становится меньше 40%) начинают проявляться первые симптомы БП (Рисунок 1.1). Важно диагностировать БП на доклинической стадии с тем, чтобы с помощью различных способов лечения дать человеку возможность продолжить комфортную жизнь, то есть купировать болезнь на доклинической стадии и не дать ей перейти в клиническую стадию. С помощью диагностики

доклинической стадии заболевания выделяется группа риска (Рисунок 1.2) на основе клинических, генетических, биохимических и электрофизиологических моторных и др. признаков.

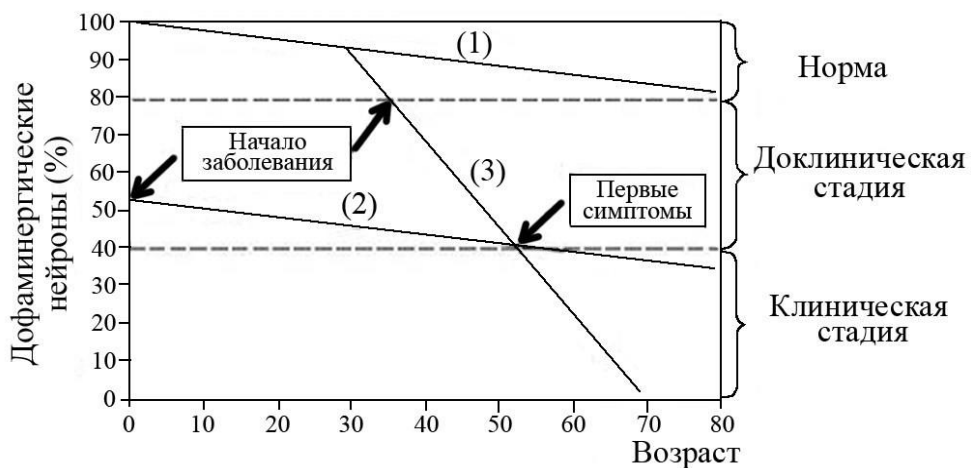


Рисунок 1.1. Гипотетическая возрастная динамика дегенерации дофаминергических нейронов nigrostriatной системы у взрослого человека и схематическое изображение доклинической и клинической стадий заболевания: 1 – в норме, 2 – при врожденно уменьшенном числе нейронов, 3 – при болезни Паркинсона.



Рисунок 1.2. Диагностика доклинической стадии БП.

Классификация болезни Паркинсона проводится по форме и стадии развития. В зависимости от характера основных моторных проявлений принято выделять дрожательную форму, при которой преобладает тремор, ригидную форму, отличающуюся резким повышением тонуса мышц, и акинетическую форму, характеризующуюся резким замедлением темпа активных движений. При смешанных формах все три симптома выражены в той или иной степени, на долю смешанных форм приходится 60–70% случаев БП. В клинической практике для определения стадии наиболее широко применяется шкала Хен-Яра из 5 стадий [25] и модифицированная шкала из 8 стадий [26].

Стадии болезни представлены в Таблице 1. В диссертационной работе исследовались признаки БП только на 1 стадии.

Таблица 1.
Шкала Хен-Яра.

Стадия 0	Двигательные проявления отсутствуют
Стадия 1	Односторонние проявления заболеваний
Стадия 1.5	Односторонние проявления с вовлечением аксиальной мускулатуры
Стадия 2	Двусторонние симптомы без постуральной неустойчивости
Стадия 2.5	Мягкие двусторонние проявления с сохранением способности преодолевать вызванную ретропульсию
Стадия 3	Умеренная постуральная неустойчивость, но больной не нуждается в посторонней помощи
Стадия 4	Значительная утрата двигательной активности, но пациент в состоянии стоять без поддержки и даже передвигаться
Стадия 5	Больной прикован к креслу или постели без посторонней помощи двигаться не может

Диагностика доклинической стадии паркинсонизма, то есть стадии, на которой болезнь уже развивается, а клинические признаки еще не

обнаруживаются, является актуальной задачей современной медицины и нейрофизиологии, поскольку считается, что на доклинической стадии можно затормозить дальнейшую гибель дофаминергических нейронов с помощью фармакологических препаратов. Доклиническую стадию БП изучали экспериментально на животных, провоцируя развитие заболевания [1]. В клинике у людей провоцировать БП, невозможно, поэтому клинические признаки БП изучаются на самых ранних стадиях проявлений болезни, чтобы экстраполировать эти признаки на доклиническую стадию для выделения группы риска.

Наиболее информативным методом ранней диагностики болезни Паркинсона считается позитрон-эмиссионная томография (Рисунок 1.2), однако это очень дорогой метод, и он не может широко использоваться для скрининга населения для выделения группы риска паркинсонизма. В качестве недорогих методов диагностики паркинсонизма, пригодных для скрининга населения, используются электроэнцефалография, электромиография, стабиллография и акселерометрия.

Для обработки и анализа биомедицинских данных в таких исследованиях используют различные математические методы, выбор одного из которых в каждом конкретном случае основывается на характере распределения анализируемых данных. Эти методы предназначены для выявления закономерностей, свойственных биомедицинским объектам в норме и при различных патологиях, поиска сходства и различий между отдельными группами объектов, оценки влияния на них разнообразных внешних факторов и т.п. На основе определенной гипотезы о типе распределения изучаемых данных в серии наблюдений и использования соответствующего математического аппарата с той или иной достоверностью устанавливаются свойства биомедицинских объектов и делаются диагностические выводы.

Обработка сигнала производится с целью определения его характерных параметров, отделения шумовых помех от сигнала, разделения многокомпонентных сигналов, устранения искажений, вызванных

несовершенством канала передачи или погрешностями измерения. Для настоящего времени характерно неуклонное расширение областей применения цифровой обработки сигналов. Современная обработка сигналов широко использует различные математические методы, лежащие в основе алгоритмов их обработки.

1.2. Электроэнцефалографическая диагностика болезни Паркинсона

В целом ряде случаев клиническая электроэнцефалография 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.

Методика электроэнцефалографических исследований

Как было сказано выше, ЭЭГ использует измерения электрической активности мозга при помощи электродов, помещенных в определенные точки на коже головы. Результатом исследования является временная зависимость разности потенциалов между различными участками головы - точками съема, которых может быть от двух до нескольких десятков. Соответственно получают набор ЭЭГ лобной, правой, левой, теменной, прицентральной, затылочной и др. частей головы.

При записи ЭЭГ используют два основных метода измерений: биполярный и монополярный. В первом случае два электрода помещаются в электрически активные точки скальпа, во втором - один из электродов располагается в точке, которая условно считается электрически нейтральной (мочка уха, переносица). При биполярной записи регистрируется ЭЭГ, представляющая разность потенциалов двух электрически активных точек, например, лобного и затылочного отведений. При монополярной записи

регистрируется ЭЭГ, представляющая активность какого-то одного отведения относительно электрически нейтральной точки, например, лобного или затылочного отведения относительно мочки уха. Выбор того или иного варианта записи зависит от целей исследования [27]. В диссертационной работе используется монополярный вариант регистрации, поскольку он позволяет изучать изолированный вклад той или иной зоны мозга в изучаемый процесс.

Как правило, для закрепления электродов, на голове обследуемого используется специальный резиновый шлем, размер которого может варьироваться в зависимости от объема головы обследуемого. Для отведения электроэнцефалограммы используют различные схемы расположения электродов. В клинической электроэнцефалографии используют международную систему «10-20» (Рисунок 1.3). В диссертационной работе подробно рассматриваются сигналы в отведениях С3 и С4, так как они расположены в моторной зоне коры головного мозга. Анализ признаков паркинсонизма в других симметричных парах отведений выполнен в главе 4.

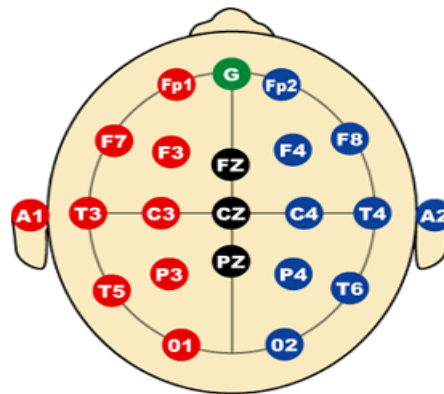


Рисунок 1.3. Буквенные индексы отведений означают: О – затылочное отведение; Р – теменное отведение; С – центральное отведение; F – лобное отведение; Т – височное отведение, А – отведение мочки уха. Цифровые индексы уточняют положение электрода внутри соответствующей области.

Электроды для энцефалографии представляют собой хлорсеребряные либо угольные пластины. Важнейшим требованием к материалу, из которого

изготавливают электроды, является отсутствие поляризации в процессе регистрации. Явление поляризации связано с тем, что вследствие электрохимических процессов в области контакта электрода с кожей на электроде накапливается избыток ионов, что приводит к включению в запись колебаний постоянного потенциала, резко искажающих регистрацию. Поэтому в качестве материала для энцефалографических электродов используют серебро или уголь, которые являются наилучшими для этих целей. Обычно диаметр электрода, имеющего форму диска, составляет около 1 см.

Для получения наиболее достоверной информации при энцефалографическом исследовании необходимо соблюдение некоторых общих правил. Так как ЭЭГ отображает уровень функциональной активности мозга и весьма чувствительна к изменениям уровня внимания, эмоциональному состоянию, воздействию внешних факторов, пациент во время исследования должен находиться в звукоизолированной комнате, положение пациента должно быть удобным, мышцы расслаблены. Необходимость расслабления, помимо обеспечения максимального покоя обследуемого, обусловлена тем, что напряжение мышц, особенно головы и шеи, сопровождается появлением мышечных артефактов в записи.

Для экспериментальных исследований ЭЭГ и ЭМГ в диссертационной работе использовался 41-канальный многофункциональный комплекс для проведения нейрофизиологических исследований «Нейрон-Спектр-5» (Рисунок 1.4) [28].

Технические характеристики «Нейрон-Спектр-5» для каналов ЭЭГ:

- 32 канала ЭЭГ;
- частота квантования – до 2000 Гц;
- разрядность АЦП – 16 бит;
- диапазон измерения напряжения 1 – 12000 мкВ;
- относительная погрешность измерения напряжения в диапазоне от 51 до 10000 мкВ – в пределах $\pm 5\%$;

- входное сопротивление – не менее 400 Мом;
- постоянный ток в цепи пациента – не более 50 нА.



Рисунок 1.4. Фотография 41-канального многофункционального комплекса для проведения нейрофизиологических исследований (ЭЭГ, ЭМГ) «Нейрон-Спектр-5».

Наибольшее распространение получили два типа электродов - мостовые и чашечковые. Мостовые электроды, используемые в диссертационной работе для регистрации ЭЭГ, представляют собой металлическим стержень, закрепленный в держателе. Нижний конец стержня, контактирующий с кожей головы, покрыт гигроскопическим материалом, который перед установкой смачивают изотоническим раствором хлорида натрия.

Чашечковые электроды, используемые в диссертационной работе для регистрации ЭМГ, имеют форму диска с приподнятыми краями, к которому припаян провод. Чашечка заполняется контактной электродной пастой, содержащей, помимо раствора хлорида натрия, желеобразные связующие и некоторые вещества, размягчающие верхний слой эпидермиса.

При энцефалографическом исследовании важно получить информацию не с какой-то отдельной точки головы, а представить полную картину распределения биопотенциалов в головном мозге. Поэтому обычно используют 8, 10, 16 или 19 отведений, которые располагаются на голове по специальным

схемам и охватывают все отделы головного мозга. Таким образом, обработка ЭЭГ производится одновременно по нескольким отведениям в зависимости от числа входных каналов используемого энцефалографического усилителя и схем.

Для регистрации ЭЭГ использовались ЭЭГ-электроды мостиковые ТУ 9442-019-13218158-2003 (НСФТ 015106.007), ЭЭГ-электроды ушные ТУ 9442-019-13218158-2003 (НСФТ 015106.006).

Методы обработки сигналов ЭЭГ в диагностике паркинсонизма.

Поскольку ЭЭГ представляет собой случайный процесс, характеристиками которого являются частота, амплитуда и фаза [29], то на каждом участке записи встречаются волны различных частот, и смыслом анализа является выделение так называемых частотных ритмов из ЭЭГ сигнала. Под понятием частотный ритм ЭЭГ подразумевается определенный тип электрической активности, соответствующий некоторому состоянию мозга, для которого определены границы диапазона частот.

В работах [30-34] дана подробная классификация частотных ритмов электроэнцефалограммы. В нейрофизиологическом анализе наиболее часто используются 5 основных частотных ритмов: дельта 0,5-4 Гц, тета 4-8 Гц, альфа 8-13 Гц, бета 13-40 Гц и гамма - выше 40 Гц [27].

Подробно математические методы обработки ЭЭГ описаны в книге «EEG signal processing» [35].

Основы применения спектрального анализа ЭЭГ наиболее подробно даны в работе D. Walter (1963) [36]. В работах У. Р. Эйди (1967) [37], D. Walter (1967) [38], [34], [39] приводятся данные спектрального анализа ЭЭГ больших групп здоровых и больных людей, позволяющие с достоверностью оценивать особенности ЭЭГ в норме и при различных патологиях.

В обзоре [40] рассмотрены концептуальные, методологические и методические аспекты проблемы устойчивости количественных оценок ЭЭГ человека во времени. На основе имеющихся в литературе и собственных данных подтверждается необходимость рассматривать ЭЭГ как кусочно-

стационарный процесс. Анализируются основные методические подходы к статистическому описанию нестационарной ЭЭГ в терминах квазистационарных сегментов. Особое внимание уделяется данным сегментной структурированности коркового биоэлектрического поля. С учетом собственных экспериментальных данных о временной согласованности сегментных описаний региональных ЭЭГ предлагается концепция «операциональной синхронности» как формы дискретного сопряжения корковых процессов. Обсуждаются возможные теоретические основания феноменологии кусочно-стационарного функционирования нейронных сетей.

Ниже рассмотрим методы анализа ЭЭГ, применяемые для диагностики паркинсонизма.

Доступные и достаточно распространенные методы клинической электроэнцефалографии 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 с помощью традиционных методов спектрального анализа [41] было отмечено, что для пациентов с БП характерно снижение частоты доминирующего ритма ЭЭГ и изменение относительной мощности основных частотных диапазонов (England et al, 1959 [41]; Ganglberger, 1961 [42]; Soikkeli et al, 1991 [43]; Fogelson et al, 2006 [44]; Stoffers et al, 2007 [45]; Moazami-Gourdarzi et al, 2008 [46]).

Так, в работе D. Stoffers et al, 2007 [45] определялось начало и эволюция изменений в фоновой ритмической мозговой активности пациентов с БП с помощью магнитной электроэнцефалографии (МЭГ). Ритмическая активность фона с помощью МЭГ была изучена у 18 нелеченых пациентов с БП с различными длительностями протекания и стадиями заболевания и у 21 практически здорового испытуемого, которые были того же возраста, что и нелеченые пациенты.

Относительная спектральная мощность была вычислена для диапазонов частот: дельта, низкий альфа, высокий альфа, бета и гамма, и усреднена для 10 областей коры головного мозга, представляющих интерес. У нелеченых

пациентов с БП были обнаружены изменения фоновой активности МЭГ по сравнению с контрольной группой испытуемых. Изменения включали увеличение мощности в тета (4-8 Гц) и низком альфа-диапазонах (8-10 Гц), а также уменьшение мощности в бета-диапазоне (13-30 Гц) во всех областях коры головного мозга, кроме лобной области, и уменьшение мощности в гамма-диапазоне (30-48 Гц) во всех областях коры головного мозга. Изменения колебательной мозговой активности характерно для пациентов с БП без деменции, начиная с самых ранних клинических стадий и дальше, и это зависит, в основном, от длительности заболевания, стадии и тяжести.

Отметим, что в этой работе обследовались 18 нелеченых пациентов, однако стадии заболеваний не были указаны, и все эти данные были получены с помощью МЭГ, что не пригодно для скрининга населения.

При исследовании ЭЭГ пациентов на ранних этапах развития БП в некоторых работах (Pezard et al, 2001) [6], 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.

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) [47] была рассмотрена электрическая активность в очень широком частотном диапазоне: от тета колебаний (4-8 Гц) до осцилляций частотой в 200-350 Гц. Наибольшее внимание уделено высокочастотному диапазону. С помощью вживленных электродов доказана взаимосвязь бета (12-24 Гц) и гамма (24-35

Гц) полосы ЭЭГ с дефицитом дофамина в мозге, показана корреляция мощности бета диапазона в субталамусе с глубиной патологических изменений моторной сферы.

Что касается альфа (8-12 Гц) и тета (4-8 Гц) частотных диапазонов, то в литературе достаточно подробно представлены данные о связи тета-активности разных структур мозга с тремором. Четкие пики тета-активности, коррелирующие с частотой тремора (или гармониками этой частоты) обнаружены в субталамусе, бледном шаре, таламусе [48]. Тета-ритм, отражающий ритмику тремора, с помощью магнитной энцефалографии (МЭГ) обнаруживается в контралатеральной моторной коре, премоторной области, соматосенсорной области, а также в мозжечке [45, 46, 49, 50].

Для анализа динамики электрической активности мозга применяются оконные преобразования Фурье и вейвлет-преобразования, которые позволяют получить частотно-временную развертку сигнала [9, 51-54]. Оценивать частотно-временную динамику сигналов ЭЭГ с помощью вейвлет-преобразования при самых разных патологиях мозга начали еще в девяностые годы (D'Atellis et al, 1997 [55]; Senhadji, Wendling, 2002 [56]; Schiff et al, 1994 [57]). Однако этот высоко информативный 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.

В работе Ю.В. Обухова и др., 2010 [12] была обнаружена нестабильность во времени вейвлет-спектрограмм ЭЭГ у пациентов с БП на ранней стадии, особенно ярко выраженная в доминирующем частотном диапазоне. Это соответствует описанной в работе В.Л. Голубева [10] характерной черте БП, а именно, синдрому дезинтеграции, проявляющемуся на разных системных уровнях (двигательные нарушения, вегетативная и нейрогуморальная дезинтеграция).

Был предложен метод анализа ЭЭГ [12, 58], направленный на выделение признаков паркинсонизма на ранней стадии. Он основан на выделении

экстремумов вейвлет-спектрограмм сигналов ЭЭГ и анализе частотно-временного распределения этих экстремумов в различных пространственных участках коры головного мозга.

Математический анализ данных с помощью вейвлет-преобразования рассмотрен в работах [59-64]. Сигнал анализируется путем разложения по базисным функциям, полученным из некоторого прототипа путем сжатий, растяжений и сдвигов. Функция-прототип называется анализирующим (материнским) вейвлетом. В анализе сигналов электрической активности мозга применяют базис Морле, поскольку он и частотно-временное разложение по нему хорошо интерпретируются. Временной сдвиг τ означает сканирование спектра сигнала гауссианом, а изменение масштаба T соответствует сканированию спектра сигнала по частоте (Goupilland, Grossman, Morlet, 1984) [65].

Частотно-временная спектрограмма непрерывного вейвлет-преобразования Морле $S(\tau, f)$ сигнала $x(t)$ задается формулами (1.1-1.3):

$$S(\tau, f) = |W(\tau, f)|^2, \quad (1.1)$$

$$W(\tau, T) = \frac{1}{\sqrt{T}} \int x(t) \Psi^* \left(\frac{t - \tau}{T} \right) dt, \quad (1.2)$$

$$\Psi(\eta) = \frac{1}{\sqrt{\pi F_b}} e^{2i\pi F_c \eta} e^{-\frac{\eta^2}{F_b}}, \quad (1.3)$$

где $f = 1/T$, F_b , F_c – параметры. Обычно принимают $F_b = F_c = 1$ [59].

Вещественная часть комплексного вейвлета Морле представлена на Рисунке 1.5, а мнимая часть комплексного вейвлета Морле – на Рисунке 1.6.

Главным элементом в вейвлет анализе является функция-вейвлет.

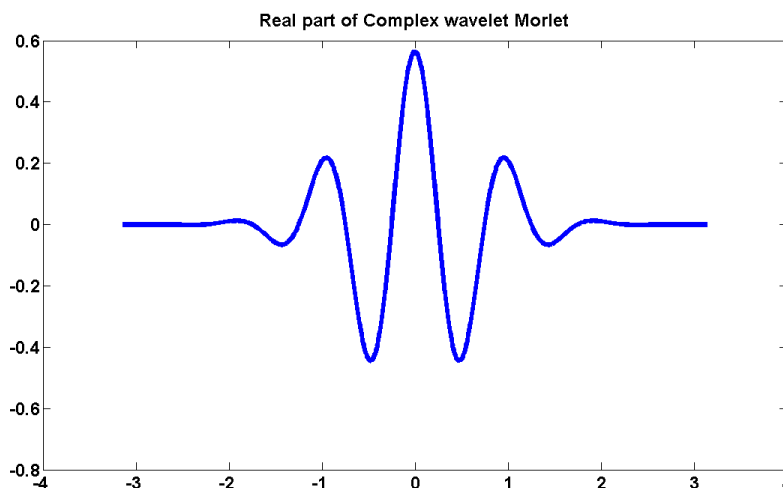


Рисунок 1.5. Вещественная часть комплексного вейвлета Морле. Ось абсцисс – время, ось ординат – амплитуда.

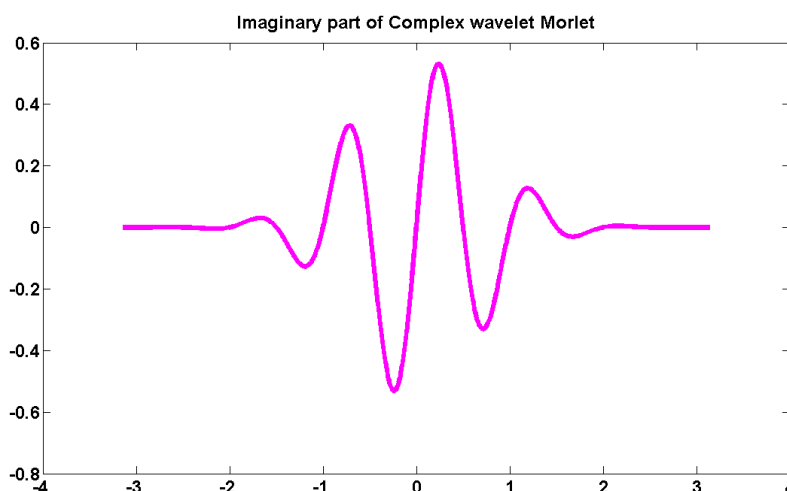


Рисунок 1.6. Мнимая часть комплексного вейвлета Морле. Ось абсцисс – время, ось ординат – амплитуда.

Существует целый ряд разработок, показывающих адекватность этого метода для диагностики различных патологических нарушений мозговой активности [66-69].

Вейвлет-спектрограммы фоновых ЭЭГ как у контрольных испытуемых, так и у пациентов с БП состоят из серии пологих пиков (примерно один - два раза в секунду) спектральной плотности мощности на частотно-временной плоскости. Это не удивительно, потому что сигнал ЭЭГ состоит из цугов колебаний разной частоты. У контрольных испытуемых эти пики возникают на

нескольких частотах 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 положения пиков существенно сильнее изменяется во времени, и их спектральная мощность перераспределяется между частотными диапазонами [12].

В связи с таким представлением об особенностях электрической активности мозга при БП, были разработаны новые методы анализа ЭЭГ, позволяющие оценивать особенности частотно-временной динамики ЭЭГ. Эти новые разработки основаны на анализе изображений частотно-временных спектрограмм.

Идея работ [58, 70-72] заключается в том, что, выделяя экстремумы пиков вейвлет-спектрограмм и анализируя статистику распределения частотно-временных координат экстремумов (локальных максимумов) пиков и их спектральной плотности мощности, можно обнаружить признаки паркинсонизма на ранней стадии. Кроме того, эта статистика может быть разной у пациентов с различными формами паркинсонизма и может изменяться с развитием заболевания. В качестве статистики в простом варианте используются гистограммы распределения по частоте количества экстремумов и/или их суммарной спектральной плотности мощности в некотором узком диапазоне частот [9, 70-88].

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 $(\Delta T, \Delta F)$. Затем в каждом окне вычисляются суммы амплитуд пиков спектрограмм ΣA_i и строятся гистограммы распределения сумм ΣA_i от частоты. В результате визуально оценивается межполушарная асимметрия распределений экстремумов ЭЭГ, наличие тета-ритма и дезорганизация доминирующего ритма.

1.3. Электромиографическая диагностика болезни Паркинсона

Метод ЭМГ является признанным методом исследования нервно-мышечной системы, основанным на регистрации и качественно-количественном анализе суммарной биоэлектрической активности совокупности мышц с помощью накожных электродов [89, 90]. Традиционные методы анализа суммарной электромиограммы базируются на расчете статистических параметров и визуальной оценке общего вида ЭМГ [89, 91, 92].

В настоящее время основными электромиографическими методами исследования болезни Паркинсона в клинике являются регистрация электрической активности мышц, а также вызванных потенциалов, возникающих при стимуляции соответствующего нерва. В первом случае проводят структурный анализ поверхностной ЭМГ, используя пакет стандартных программ, которыми снабжены современные электромиографы [14, 15].

В работах G. de Michele et al, 2003 [93], S. Rissanen et al, 2008 [94], A. Yu. Meigal et al, 2012 [95] показаны математические методы обработки сигналов ЭМГ.

В работе Е. А. Андреевой и др., 1987 [96] был предложен метод регистрации и количественной оценки треморных движений человека при БП, возникающих при неизменном поддержании позы суставного угла. Метод позволяет из широкого спектра ЭМГ выделить тот частотный диапазон сигнала, который соответствует частотам, проявляющимся в двигательном акте. Основой метода является представление о том, что усилия мышц, действующие на сустав, создают движение, вид которого близок к огибающей ЭМГ. Такой сигнал называется огибающей ЭМГ (ОЭМГ). Сигнал ОЭМГ формируется путем детектирования ЭМГ и ее фильтрации. Разработанный в работе [96] метод позволяет проводить анализ частотных составляющих ОЭМГ, лежащих в полосе от 0 до 40 Гц. Таким образом, ОЭМГ лежит в той области частот, которая соответствует треморным движениям сустава.

Разработанный метод использовался в исследованиях экстрапирамидных нарушений, в том числе тремора при паркинсонизме. Методика позволяет регистрировать и обрабатывать одновременно до 4 сигналов ЭМГ. Сигналы ЭМГ регистрируются стандартными накожными электродами с мышц лучезапястных и голеностопных суставов правой и левой сторон. Далее на компьютере проводится формирование сигнала ОЭМГ и его спектральный анализ. Для статистической надежности в процессе одного обследования регистрируется до 20 одномоментных реализаций ЭМГ. Таким образом, в ходе одного обследования накапливаются массивы, состоящие из 20 спектров ОЭМГ для каждой исследуемой мышцы, и по ним строятся средние спектры («портрет»), определяющие характерные особенности двигательных проявлений. Кроме «портрета» для каждой мышцы определяются среднестатистические значения определенных амплитудно-частотных параметров полученного сигнала. Этими параметрами являются: частота пика F_p , т.е. значение частоты максимального пика спектра; мощность пика A_p^2 , A_0^2 – мощность нулевой составляющей спектра, т.е. средний уровень напряжения мышцы. Подсчитывается «коэффициент тремора»:

$$R = \frac{A_p^2}{A_d^2}, \quad (1.4)$$

где A_d^2 – среднее значение мощности всех частот спектра за исключением A_p^2 и A_0^2 . Значение этого коэффициента определяет превалирование тремора над остальными составляющими сигнала. Для параметра F_p , строятся полигоны распределений, на которых определяются максимальные значения – мода (F_{mod}), указывающая на основную частоту тремора. Полигон распределения позволяет оценить диапазоны изменений частоты пика.

В совместных с врачами исследованиях были выявлены основные информационные признаки, отражающие состояние двигательного аппарата человека и сформированы диагностические критерии (маркеры) двигательных

нарушений [96]. На Рисунке 1.7 приведены типичные спектральные «портреты» ОЭМГ мышц лучезястного сустава больных БП с доминированием тремора, ригидности и гипокинезии.

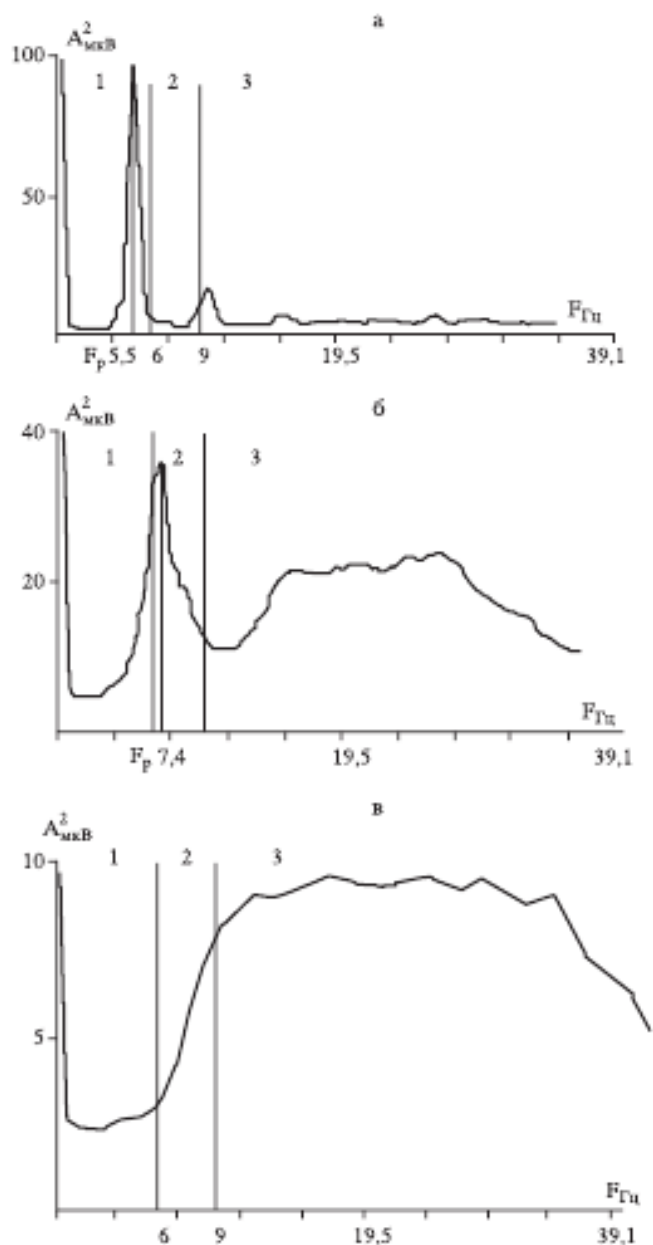


Рисунок 1.7. Спектральные «портреты» ОЭМГ мышц лучезястного сустава больных БП с доминированием тремора (а), ригидности (б) и гипокинезии (в). По оси абсцисс отложены значения частот (F), по оси ординат значения мощности (A^2) частот спектра. На спектрах обозначены области нахождения пиков, характерных для симптомов дрожания (1), ригидности (2) и акинезии (3) и границы областей (6–9 Гц.); значение частоты пика (F_p).

Так, дрожательная форма БП (Рисунок 1.7, а) характеризуется высокоамплитудным пиком в области 3–6 Гц, что клинически выражается высокоамплитудным патологическим тремором (дрожанием). Смещение пика в область более высоких частот до 9 Гц свидетельствует о ригидности (Рисунок 1.7, б). При этом амплитуда пика уменьшается. Акинетическая форма БП характеризуется отсутствием пика и равномерностью амплитуд (Рисунок 1.7, в). Следует отметить, что пик физиологического тремора человека лежит в диапазоне 9–12 Гц.

Особенности различий симптоматики больных проявляются как в виде спектров, так и в отличиях спектральных параметров [97]. В зависимости от формы заболевания, а именно от преобладания в клинически смешанной форме тремора, ригидности или гипокинезии, отмечались изменения в характеристиках ОЭМГ. В частности, у пациентов с преобладанием тремора мода в распределении частот пиков (F_{mod}) находится в области 3–6 Гц, при этом, чем меньше частота, тем более выражен симптом дрожания.

С увеличением частоты тремора к дрожанию присоединяется симптом ригидности. При преобладании в клинике ригидности над тремором и гипокинезией F_{mod} находится в пределах 6–9 Гц, а при превалировании в клинике гипокинезии над тремором и ригидностью, мода лежит в диапазоне 9–40 Гц. Аналогично были определены диапазоны значений амплитудных характеристик тремора. Главным недостатком такого метода измерений ЭМГ является длительное время измерений для последующего усреднения (до 20 одномоментных записей).

В работе А. Meigal et al, 2013 [16] приводятся нелинейные характеристики поверхностной электромиограммы и тремора в качестве возможных инструментов для диагностики БП и в перспективе предсказателей БП в доклинической стадии. В работе были рассчитаны такие нелинейные параметры поверхностной электромиографии и сигнала акселерометра, как корреляционная размерность, энтропия и детерминизм. Было показано, что эти

нелинейные параметры позволили отличить около 85% здоровых испытуемых от пациентов с БП. В работе были обследованы 30 пациентов с БП (стадия заболевания не указана) и 2 группы практически здоровых испытуемых (20 молодых испытуемых и 20 взрослых испытуемых).

При прогрессировании БП амплитуда тремора увеличивается, а частота снижается [98, 99].

При акинетико-ригидной форме заболевания электромиограмма носит стационарный тип и формируется на основе ритмической асинхронной стационарной активности мышц [100].

В диссертационной работе, как было сказано выше, для экспериментальных исследований ЭМГ использовался 41-канальный многофункциональный комплекс для проведения нейрофизиологических исследований «Нейрон-Спектр-5» (Рисунок 1.4) [28].

Технические характеристики «Нейрон-Спектр-5» для каналов ЭМГ:

- 4 широкополосных полиграфических канала, предназначенных для регистрации ЭМГ;
- частота квантования на канал – до 40000 Гц;
- диапазон измерения напряжения – 5 мкВ-50 мВ;
- относительная погрешность измерения напряжения в диапазоне от 0.1 до 50 мВ – в пределах $\pm 5\%$;
- постоянный ток в цепи пациента – не более 0.1 мкА.

Для регистрации ЭМГ использовались поверхностные отводящие ЭМГ-электроды с переменным межэлектродным расстоянием ЭПП-1.

1.4. Диагностика тремора при болезни Паркинсона

Среди электрофизиологических методов, используемых для диагностики тремора, существенное место занимает акселерометрия, с помощью которой регистрируется ускорение тремора (Agate et al., 1956) [101].

При БП тремор варьируется в диапазоне частот от 4 до 6 Гц. В этом диапазоне частот может происходить наложение паркинсонического и эссенциального тремора, что не позволяет использовать частотную характеристику как диагностический критерий [102, 103]. Для БП характерны более высокие амплитуды тремора, хотя и этот критерий не всегда помогает отличить два разных типа тремора [104].

Акселерометрия (АМ) и поверхностная электромиография зачастую применяются совместно. В работе M. Lakie et al, 1986 [105] было показано, что конечность (пальцы, запястье) имеет свою собственную резонансную частоту колебаний. Эта резонансная частота зависит от жесткости и инертности колеблющейся системы. При повышении жесткости, что происходит в случае тонического сокращения мышц, частота резонансных колебаний конечности повышается. В качестве внешних по отношению к системе факторов, возбуждающих резонансные колебания, могут выступать биения сердца, дыхательные движения и другие. Физиологический тремор, по мнению авторов, во многом обусловлен механической составляющей. При поддержании позы и связанным с этим напряжением мышц повышается нестабильность колебательной системы, роль которой выполняет конечность. Путем активации мышечных волокон резонансные колебания начинают возбуждаться с более высокой частотой, чем в покое.

В спектре сигнала акселерометра преобладает ритм с частотой, снижающейся при нагрузке на конечность (за счет увеличения инерции), в то время как ЭМГ-спектр имеет «плоскую» форму без какого-либо выделяющегося частотного пика [104]. В этом случае преобладающий пик смещается в сторону более низких значений частоты при нагрузке весом на конечность, и его можно выделить как в АМ-спектрах, так и в ЭМГ-спектрах [106, 107].

Устройство для комплексного исследования различных видов тремора человека состоит из акселерометрических датчиков, соединенных с аналого-цифровым преобразователем и компьютером с программным обеспечением для

ввода и обработки сигналов тремора, выполненного с возможностью определения количественных параметров тремора и сопоставления их с соответствующими величинами в норме [108]. Датчики прикрепляются к тыльной поверхности кистей обеих рук и/или ступней обеих ног. Для регистрации тремора покоя пациент садится в кресло, руки свободно лежат на подлокотниках кресла. Постуральный тремор регистрировался при вытянутых вперед руках либо только кистях, а локти оставались на подлокотниках кресла (постуральная нагрузка). Также использовалась дополнительно когнитивная нагрузка (нагрузочная проба): при постуральной нагрузке пациента просили выполнять счет в уме (вычитание из 100 по 7).

Регистрация микроколебаний рук и головы производилась при помощи двух пьезоакселерометров (Рисунок 1.8) типа ПАМТ1, разработанных в ИПФ РАН [108]. Чувствительность таких пьезоакселерометров – 1000 мВ/g, частота квантования – 1378 Гц.

В работе [108] приведена схема исследования тремора человека с помощью двух независимых одноосных пьезоэлектрических акселерометрических датчиков 1 (см. Рисунок 1.8), которые одновременно регистрируют два сигнала тремора в двух разных, обычно симметричных, точках тела. Сигналы тремора с каждого датчика по своему выделенному каналу через согласующий блок 2 подаются в аналого-цифровой преобразователь 3. С выходов аналого-цифрового преобразователя 3 оцифрованные сигналы тремора направляют в модуль специализированного программного обеспечения 5 компьютера 4, где проводят одновременный спектральный анализ сигналов тремора, определяют мощность тремора и коэффициент асимметрии тремора. Затем повторяют последовательность всех предыдущих действий для разных наборов точек съема (обычно для кистей рук, стоп ног, головы и области крестца) и для разных тестовых условий (обычно для обеспечения регистрации различных видов тремора - покоя, постурального и кинетического). После этого производят формирование сводного протокола

обследования, включающего количественные параметры тремора в проведенных тестах и их соотношения с нормой.

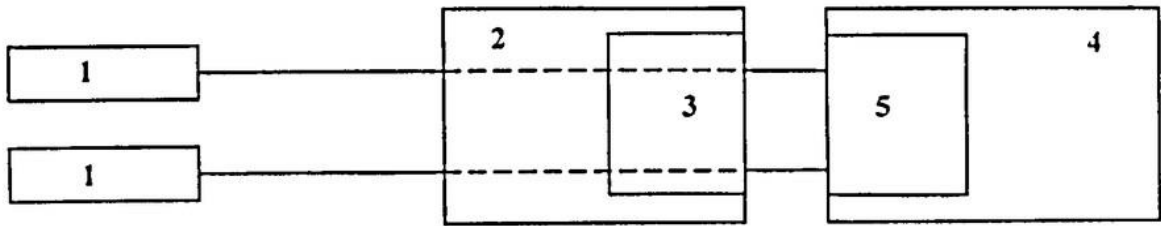


Рисунок 1.8. Устройство для комплексного исследования различных видов тремора человека содержит два независимых одноосных пьезоэлектрических акселерометрических датчика 1, каждый из датчиков через выделенный канал согласующего блока 2 соединен с выделенным входом аналого-цифрового преобразователя 3. Выходы аналого-цифрового преобразователя 3 соединены с модулем специализированного программного обеспечения 5 компьютера 4.

Устройство дает возможность дополнительно определить процентную долю мощности тремора в низкочастотной части спектра, обычно в полосе частот от 1 до 8 Гц. Это существенное преимущество устройства, поскольку клиническая практика показывает, что выраженность низкочастотных составляющих тремора является важным диагностическим признаком специфических видов заболеваний, сопровождающихся наличием тремора, например, болезни Паркинсона.

Использование двух независимых одноосных пьезоэлектрических акселерометрических датчиков 1 обеспечивает возможность одновременной регистрации сигналов тремора симметричных точек тела и быстрого определения в одном тесте мощности тремора (суммарных мощностей спектров в полосе 1-30 Гц), например, мощностей постурального тремора левой и правой рук. Эти показатели наиболее близко соответствуют принятым в клинической практике субъективным оценкам уровня тремора в баллах.

При регистрации тремора покоя, постурального тремора и кинетического тремора рук одноосные пьезоэлектрические акселерометрические датчики 1

крепят в центре тыльной поверхности кистей левой и правой руки. Тремор покоя регистрируют, когда кисти с одноосными пьезоэлектрическими акселерометрическими датчиками 1 свободно лежат на поверхности стола ладонями вниз. Постуральный тремор регистрируют в позе Ромберга с открытыми глазами с вытянутыми вперед руками, поднятыми до уровня носа и ориентированными ладонями вниз. Кинетический тремор регистрируют с закрытыми глазами в ходе пальценосовой пробы из исходного положения для регистрации постурального тремора при медленном движении (длительностью 6-8 секунд) сразу обеих рук. Во всех видах тремора рук регистрируют произвольные движения «вверх-вниз». Поскольку при регистрации кинетического тремора произвольное движение осуществляется в горизонтальной плоскости - перпендикулярно оси чувствительности одноосных пьезоэлектрических акселерометрических датчиков 1, оно не дает вклада в сигнал тремора. Медленность движений здесь необходима только для получения длительности записи, достаточной для ее спектрального анализа.

Датчики выполняют преобразование измеряемого физического показателя в электрический сигнал и являются первым звеном, представляющим информацию о состоянии объекта исследования или управления. Чтобы обеспечить приемлемый уровень точности преобразования аналоговой информации в цифровую форму, сигнал пропускается через усилитель к входному диапазону АЦП (аналого-цифровой преобразователь) [108].

В работе Е.А. Александровой и др., 2011 [109] показано, что акселерометрия позволяет оценить не только качественные, но количественные характеристики всех видов тремора при болезни Паркинсона. В исследовании участвовали 55 пациентов с БП (33 женщины и 22 мужчин), длительность заболевания составляла от 1 года до 7 лет. Все пациенты получали общепринятые дозы противопаркинсонических препаратов. В ходе проведения акселерометрической треморографии статического, постурального и интенционного тремора на 1-3-й стадиях по Хен-Яру у пациентов с

дрожательно-ригидной и акинетико-ригидной формах болезни Паркинсона, получавших противопаркинсоническую терапию, было проведено сопоставление мощности тремора с результатами практически здоровых лиц. Наибольшее различие отмечалось в статическом треморе головы (да-да) и постуральном треморе ног. Анализ статического тремора конечностей показал, что у большинства больных мощность статического тремора рук была достоверно выше, чем у практически здоровых лиц. Мощность статического тремора рук превышала мощность статического тремора ног. На фоне терапии противопаркинсоническими препаратами наиболее значительное превышение максимума нормы отмечалось в статическом треморе рук у 26 (67%) пациентов. В проведенном исследовании было доказано, что более чем у половины пациентов с дрожательно-ригидной формой болезни Паркинсона отмечается повышение мощности статического тремора рук в сравнении с нормой. Таким образом, был произведен анализ количественных характеристик статического, постурального и интенционного тремора конечностей, головы при болезни Паркинсона в процессе терапии. Было обнаружено превышение мощности тремора по сравнению с нормой всех видов тремора у больных с разными формами БП [109].

Однако все эти результаты были получены при исследовании уже леченных пациентов, получавших противопаркинсоническую терапию. В диссертационной работе исследовались исключительно нелеченные пациенты на ранней стадии БП во время первичного приема. Для ввода экспериментальных данных акселерометрии использовалась программа, регистрирующая ускорение тремора конечностей.

Каждый из подходов к диагностике БП – электроэнцефалография, электромиография и акселерометрия – имеет свои преимущества и недостатки. До сих пор не найдены надежные признаки БП на ранней стадии одной модальности, позволяющие надежно диагностировать болезнь. В настоящее время отдельно исследуются признаки БП в электроэнцефалограммах, электромиограммах, нарушениях двигательной активности и лишь в некоторых

работах исследуются совместно ЭМГ и тремор. Поскольку эти исследования выполняются у разных пациентов, сопоставить данные разных модальностей не представляется возможным, поэтому целесообразно объединение результатов диагностики различной модальности с целью повышения надежности диагностики.

1.5. Выводы по главе 1

Анализ литературных данных показывает, что:

1. Клиническая диагностика БП базируется на описании симптомов и качественном описании стадий БП. После появления симптомов БП история не знает примеров излечения от БП. В этой связи актуальной является диагностика БП на доклинической стадии по немоторным признакам, когда клинические моторные признаки еще не проявляются, но болезнь уже развивается. Доклиническая стадия БП изучается у животных с помощью фармакологической провокации развития БП. Поскольку провокация развития БП у людей невозможна, немоторные признаки БП на доклинической стадии могут быть получены лишь экстраполяцией признаков самой ранней стадии БП.

2. Прямым способом количественной диагностики БП является позитрон-эмиссионная томография, однако она не может применяться для скрининга населения для диагностики БП на доклинической стадии из-за высокой стоимости обследования. В этой связи для диагностики риска БП на доклинической стадии актуальным является поиск количественных признаков самой ранней стадии БП в данных недорогих методик обследования пациентов, в том числе электрофизиологических и акселерометрических. К настоящему времени обнаружены изменения спектральных электрофизиологических и акселерометрических характеристик при БП, в том числе уже на самых ранних стадиях заболевания.

3. Каждый из методов диагностики БП – электроэнцефалография, электромиография и акселерометрия – по отдельности имеет свои преимущества и недостатки. До сих пор не найдены надежные признаки одной модальности БП на ранней стадии, позволяющие надежно диагностировать болезнь. Отдельно исследуются признаки БП в электроэнцефалограммах, электромиограммах, нарушениях двигательной активности. Поскольку эти исследования выполняются у разных пациентов, сопоставить данные разных модальностей не представляется возможным, поэтому целесообразно проводить совместные исследования различной модальности с целью повышения надежности диагностики.

4. Следует отметить, что исследования электрофизиологических и акселерометрических характеристик раннего паркинсонизма выполнялись, в основном, на небольших выборках нелеченых пациентов. Так, в работе D. Stoffers et al, 2007 [45] исследовались магнитные электроэнцефалограммы 18 нелеченых пациентов (стадии заболевания не указаны) и в работе A. Meigal et al, 2013 [16] – электромиограммы и тремор у 30 пациентов (стадии заболевания также не указаны).

В этой связи, представляется актуальным исследование скрининговых измерительных систем диагностики раннего паркинсонизма на основе количественных ЭЭГ-признаков паркинсонизма на ранней стадии по результатам мониторинга и анализа параметров сигналов различной модальности (ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора).

ГЛАВА 2. МОДЕЛЬ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ И МОТОРНЫХ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПРИЗНАКОВ РАННЕЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Актуальным направлением исследований признаков болезни Паркинсона и повышения надежности ее диагностики являются мониторинговые измерения и анализ сигналов разной модальности – электроэнцефалографии, электромиографии и мышечного тремора. Такой анализ может привести к пониманию особенностей частотной структуры ЭЭГ, связанности ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора и, в результате, к более надежному распознаванию паркинсонизма на ранних стадиях по электрофизиологическим и механическим признакам [70, 77, 78, 110-116].

2.1. Анализ сигналов электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора на ранней стадии болезни Паркинсона

Количественная оценка частотно-временных спектрограмм ЭЭГ, таких как межполушарная асимметрия, наличие тета-ритма, степени дезорганизации и их связанность с мышечным тремором, может быть полезным инструментом для диагностики на ранних стадиях паркинсонизма. Ниже будут представлены методы количественной оценки вейвлет-спектрограмм, в первую очередь оценки межполушарной асимметрии, степени их дезорганизации, и результаты анализа многоканальной ЭЭГ и мышечного тремора.

2.1.1. Анализ сигналов ЭЭГ

Рисунок 2.1 иллюстрирует расположение датчиков при мониторинговых измерениях сигналов многоканальных ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора. ЭЭГ электроды устанавливались по международной схеме «10-20» (см. рисунок 1.3), рекомендованной «Международной федерацией обществ электроэнцефалографии и клинической нейрофизиологии» [117], ЭМГ электроды – в соответствии с принятой методикой работы [96], а

акселерометры – в соответствии с рекомендациями патента [108]. Подробно методика измерений будет описана в главе 4.



Рисунок 2.1. Испытуемый во время исследования с установленными на нем электродами ЭЭГ, ЭМГ и датчиками акселерометра.

На Рисунке 2.2 представлены примеры сигналов ЭЭГ пациента на 1-й стадии БП по шкале Хен-Яра (см. Таблицу 1) на всем измеряемом интервале времени в 140 секунд (а) и, для детальности, - на коротком 5-секундном интервале (б). Слева – отведение С3 в «больном» левом полушарии мозга, справа – отведение С4 в «здоровом» правом полушарии мозга. «Больным» полушарием мы называем полушарие, контралатеральное правой конечности с большим тремором, а «здоровым» - контралатеральное левой конечности с отсутствующим или существенно меньшим тремором.

Перед разложением сигналов по вейвлет-базису осуществлялась их предварительная обработка, которая будет подробно описана в главе 3.

На Рисунке 2.3 представлены вейвлет-спектрограммы непрерывного вейвлет-преобразования Морле $S(\tau, f)$ (1) сигналов ЭЭГ этого же пациента в отведениях С3 и С4 на всем измеряемом интервале времени в 140 секунд (а) и, для детальности, - на коротком 5-секундном интервале (б). Слева – отведение

С3 в «больном» левом полушарии мозга, справа – отведение С4 в «здоровом» правом полушарии мозга. Шаг по частоте – 1 Гц.

На рисунка 2.3 (слева) показано, что на вейвлет-спектрограмме сигнала в отведении С3 «больного» левого полушария присутствует тета-активность в частотном диапазоне 4-6 Гц, а в отведении С4 «здорового» правого полушария мозга она значительно меньше. Кроме того, разброс пиков по частоте в диапазоне $f > 6$ Гц в отведении С3 «больного» левого полушария больше, чем в отведении С4 «здорового» правого полушария.

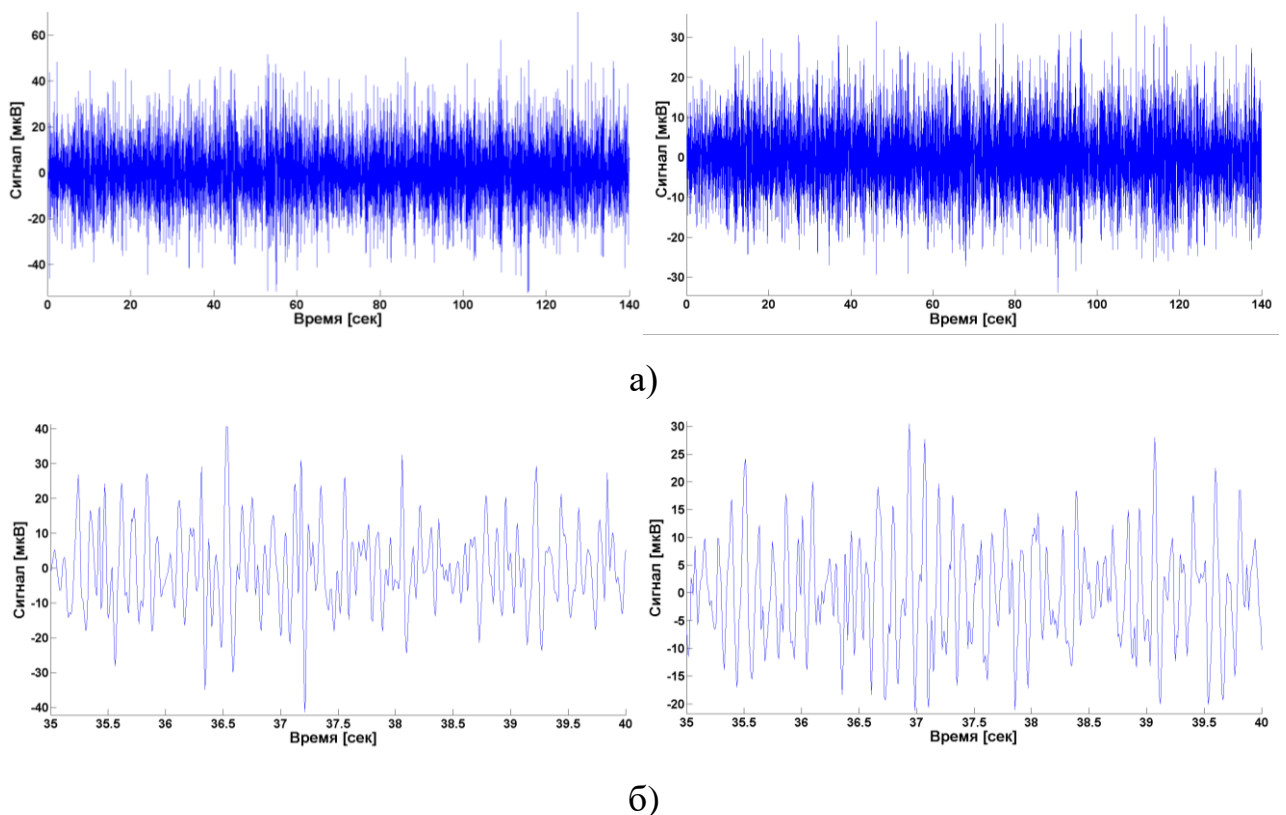


Рисунок 2.2. Сигналы ЭЭГ отведения С3 «больного» левого полушария (слева) и отведения С4 «здорового» правого полушария (справа) пациента на 1-й стадии БП по шкале Хен-Яра: а) на временном отрезке от 0 до 140 секунды, б) на временном отрезке от 35 до 40 секунды. Ось абсцисс – время (сек), ось ординат – сигнал ЭЭГ (мкВ).

Таким образом, при сравнении ЭЭГ симметричных участков правого и левого полушарий у обследованных пациентов обнаруживалась существенная

межполушарная асимметрия в распределении локальных максимумов вейвлет-спектрограмм в различных частотных диапазонах:

- Наличие (в «больном» полушарии) и отсутствие (в «здоровом» полушарии) тета-ритма в диапазоне частот 4-6 Гц (см. рисунки 2.5 и 2.6 соответственно);
- Более выраженный разброс экстремумов в «больном» полушарии.

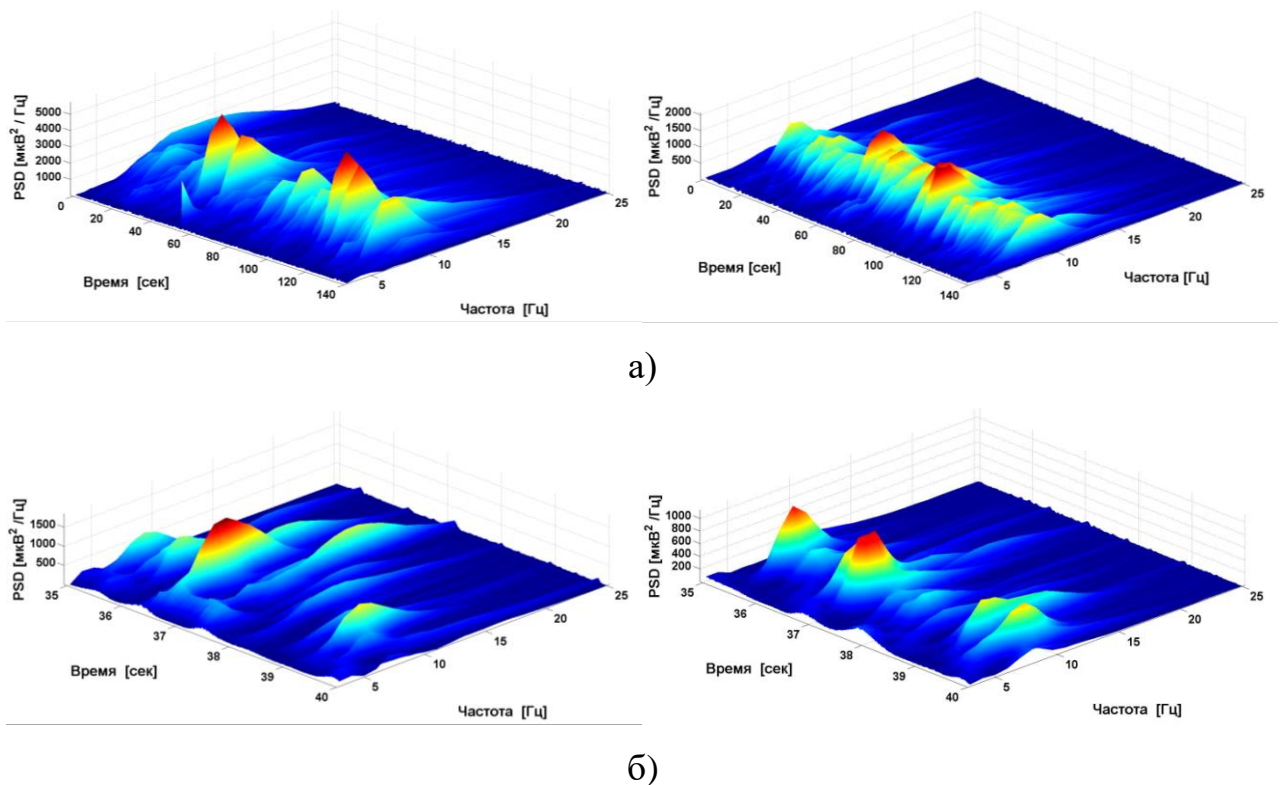


Рисунок 2.3. Вейвлет-спектрограммы сигналов ЭЭГ, представленных на Рисунке 2.2, отведения С3 «больного» левого полушария (слева) и отведения С4 «здорового» правого полушария (справа) пациента на 1-й стадии БП по шкале Хен-Яра: а) на временном отрезке от 0 до 140 секунды, б) на временном отрезке от 35 до 40 секунды. Ось абсцисс – время (сек), ось ординат – частота (Гц), ось аппликат – спектральная плотность мощности ($\text{mkB}^2/\text{Гц}$).

На Рисунке 2.4 приведены частотно-временные распределения экстремумов вейвлет-спектрограмм (сигнала ЭЭГ), представленных на Рисунке 2.3. Диаметр кружков пропорционален спектральной плотности мощности

$S(\tau, f)$ вейвлет-спектрограмм. Алгоритм нахождения локальных максимумов описан в главе 3.

На Рисунке 2.4 (слева) представлено частотно-временное распределение экстремумов вейвлет-спектрограмм отведения С3 «больного» левого полушария мозга на временном отрезке от 0 до 140 секунды, а справа – частотно-временное распределение экстремумов вейвлет-спектрограмм отведения С4 «здорового» правого полушария на том же временном отрезке. На Рисунке 2.4 (слева) показано, что в отведении С3 «больного» левого полушария в диапазоне тета количество экстремумов больше, и они больше по мощности (см. рисунок 2.3), чем в отведении С4 «здорового» правого полушария (справа).

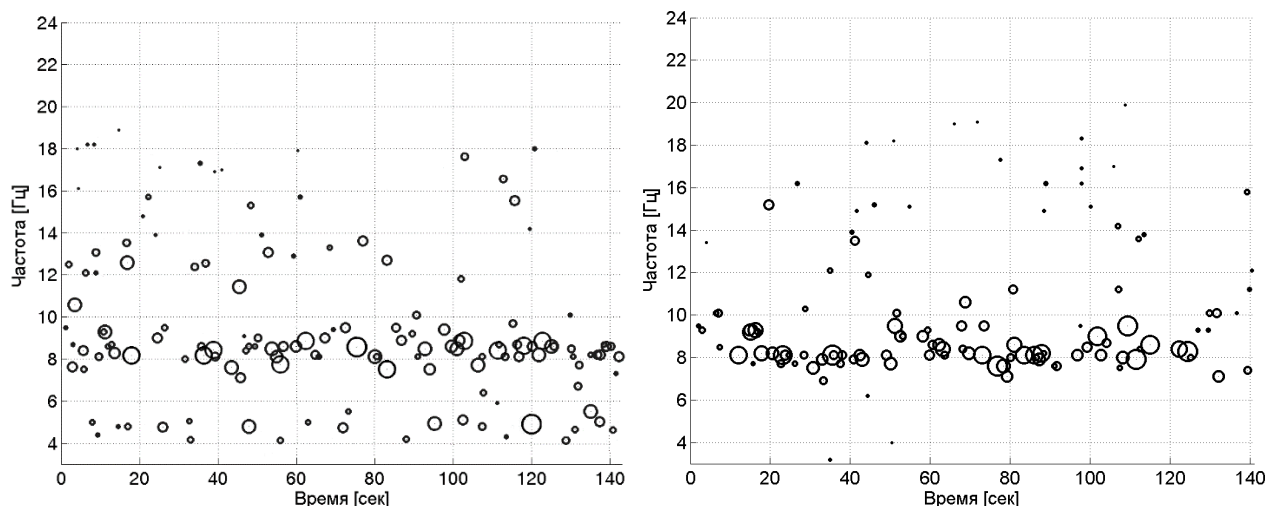


Рисунок 2.4. Частотно-временные распределения экстремумов вейвлет-спектрограмм (сигнала ЭЭГ) отведения С3 «больного» левого полушария (слева) и отведение С4 «здорового» правого полушария (справа) на временном отрезке от 0 до 140 секунды. Ось абсцисс – время (сек), ось ординат – частота (Гц).

В дальнейшем для анализа частотно-временных распределений локальных максимумов (далее – экстремумы) будем использовать частотно-временные $HIST(t_j, f_i)$ и динамические частотные гистограммы экстремумов $HIST_j(f_i)$, являющиеся срезом $HIST(t_j, f_i)$ на j -м интервале времени:

$$HIST(t_j, f_i) = \sum_{(t_k, f_k)} S_k(t_k, f_k) \left(\left(t_j, t_j + \left\lceil \frac{T}{M} \right\rceil \right), \left(f_i, f_i + \left\lceil \frac{F_{max} - F_{min}}{N} \right\rceil \right) \right), \quad (2.1)$$

$$(t_k, f_k) \in ((t_j, t_j + \lceil T/M \rceil), (f_i, f_i + \lceil (F_{max} - F_{min})/N \rceil)), \quad (2.2)$$

где $S_k(t_k, f_k)$ – k -й локальный максимум $S(\tau, f)$ на частотно-временном прямоугольнике $((t_j, t_j + \lceil T/M \rceil), (f_i, f_i + \lceil (F_{max} - F_{min})/N \rceil))$;

$k = 1, \dots, K$;

$\lceil \cdot \rceil$ – целая часть числа;

индексы j и i обозначают j -й интервал времени и i -й диапазон частот;

$j = 0, 1, \dots, M - 1$;

$i = 0, 1, \dots, N - 1$;

$N * M$ – число прямоугольников, на которые разбита частотно-временная плоскость $(0-T, F_{max} - F_{min})$;

$$HIST_j(f_i) = HIST(t_j, f_i), \quad (2.3)$$

где $j = \text{const}$; $i = 0, 1, \dots, N - 1$.

Введем также интегральные гистограммы $HIST_{int}(f_i)$:

$$HIST_{int}(f_i) = \sum_j HIST_j(f_i), \quad (2.4)$$

где $j = 0, 1, \dots, M - 1$.

Тета-ритм ЭЭГ как признак паркинсонизма

На Рисунках 2.5 (а) и 2.6 (а) приведены интегральные гистограммы $HIST_{int}(f_i)$ экстремумов вейвлет-спектрограмм сигналов ЭЭГ отведения С3 «больного» левого полушария и отведения С4 «здорового» правого полушария соответственно. Для сравнения на Рисунках 2.5 (б) и 2.6 (б) приведены спектры Фурье этих же сигналов ЭЭГ на том же временном отрезке (от 0 до 140

секунды). Показано, что форма интегральных гистограмм экстремумов соответствует спектрам Фурье.

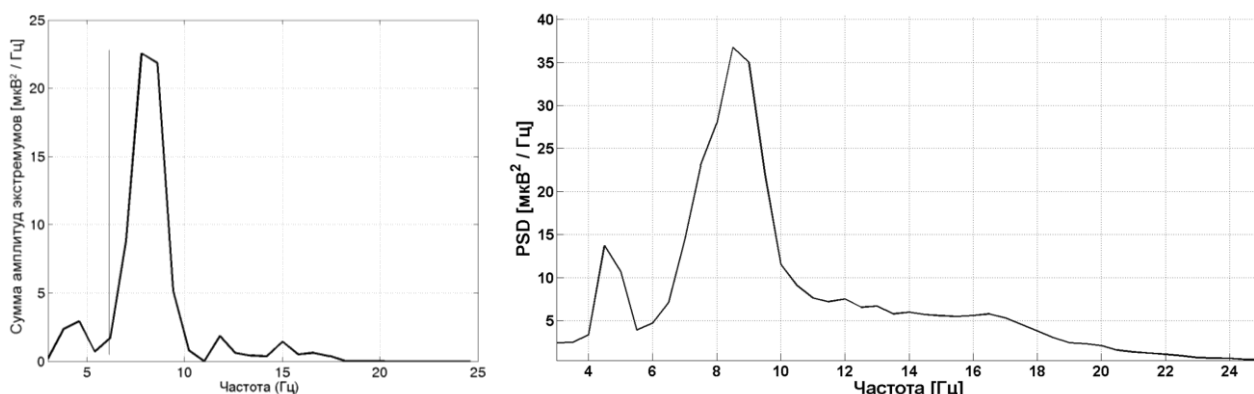


Рисунок 2.5. Слева – интегральная гистограмма экстремумов (вейвлет-спектрограмм сигнала ЭЭГ) отведения С3 «больного» левого полушария на временном отрезке от 0 до 140 секунды. Ось абсцисс – частота (Гц), ось ординат – сумма амплитуд экстремумов ($\text{мкВ}^2/\text{Гц}$), $\Delta f = 1$ Гц, $\Delta t = 10$ сек. Справа – спектр Фурье сигнала ЭЭГ отведения С3 «больного» левого полушария на том же временном отрезке. Ось абсцисс – частота (Гц), ось ординат – спектральная плотность мощности ($\text{мкВ}^2/\text{Гц}$), $\Delta f = 1$ Гц.

На Рисунке 2.5 слева представлена интегральная гистограмма $HIST_{int}(f_i)$ экстремумов (вейвлет-спектрограмм сигнала ЭЭГ) отведения С3 «больного» левого полушария на временном интервале от 0 до 140 секунды, шаг по частоте – 1 Гц, шаг по времени – 10 сек, справа – спектр Фурье сигнала ЭЭГ отведения С3 «больного» левого полушария на том же временном интервале, шаг по частоте – 1 Гц.

На Рисунке 2.6 слева представлена интегральная гистограмма $HIST_{int}(f_i)$ экстремумов (вейвлет-спектрограмм сигнала ЭЭГ) отведения С4 «здорового» правого полушария на временном интервале от 0 до 140 секунды, шаг по частоте – 1 Гц, шаг по времени – 10 сек, справа – спектр Фурье сигнала ЭЭГ отведения С4 «здорового» правого полушария на том же временном интервале, шаг по частоте – 1 Гц.

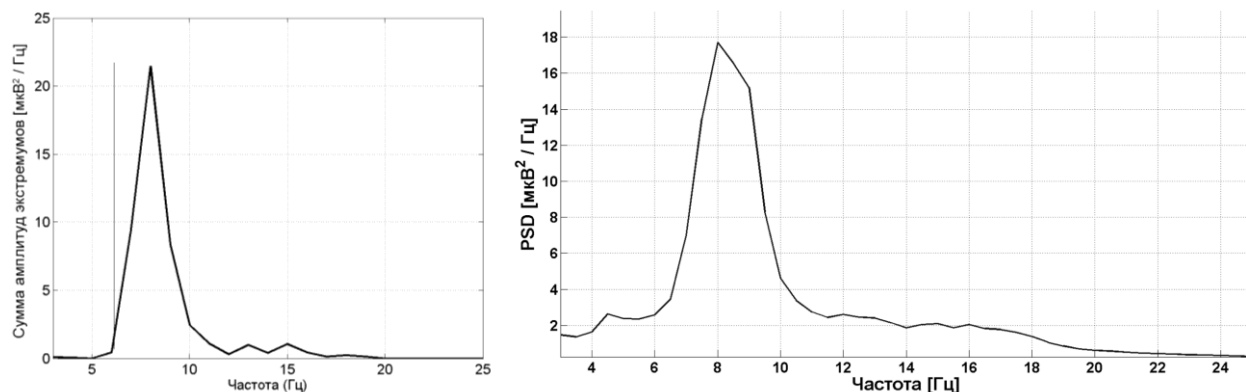


Рисунок 2.6. Слева – интегральная гистограмма экстремумов (вейвлет-спектрограмм сигнала ЭЭГ) отведения С4 «здорового» правого полушария на временном отрезке от 0 до 140 секунды. Ось абсцисс – частота (Гц), ось ординат – сумма амплитуд экстремумов ($\text{мкВ}^2/\text{Гц}$), $\Delta f = 1 \text{ Гц}$, $\Delta t = 10 \text{ сек}$. Справа – спектр Фурье сигнала ЭЭГ отведения С4 «здорового» правого полушария на том же временном отрезке. Ось абсцисс – частота (Гц), ось ординат – спектральная плотность мощности ($\text{мкВ}^2/\text{Гц}$), $\Delta f = 1 \text{ Гц}$.

Существенным преимуществом анализа частотно-временных распределений экстремумов вейвлет-спектрограмм по сравнению с Фурье-анализом является возможность удаления артефактов в виде случайных высокоамплитудных пиков (см. раздел 3.1).

На Рисунке 2.5 хорошо видно, что в диапазоне тета (4-6 Гц) присутствует пик в отведении С3 «больного» левого полушария, в то время как в отведении С4 «здорового» правого полушария такого пика в диапазоне тета нет (рисунок 2.6). Эти данные вполне соответствуют представлениям об одностороннем проявлении симптомов БП на 1-й стадии по шкале Хен-Яра.

Ниже будет описана связанность тета-ритмов ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора.

Обозначим «больное» отведение ЭЭГ как отведение в полушарии, контралатеральном «больной» конечности. Под «больной» конечностью будем

понимать конечность с большим тремором. Для определенности будем обозначать «больное» отведение ЭЭГ – j , а «здоровое» отведение ЭЭГ – j^* .

Таким образом, отношение амплитуды тета-ритма A_θ к доминирующему альфа ритму A_α может служить признаком паркинсонизма:

$$P_1 = A_\theta(j) / A_\alpha(j), \quad (2.5)$$

$$P_2 = A_\theta(j^*) / A_\alpha(j^*), \quad (2.6)$$

где P_1 и P_2 – признаки ЭЭГ, j – «больное» отведение ЭЭГ, j^* – «здоровое» отведение ЭЭГ,

$$A_\theta = \max_{f \in (4-6)\Gamma_{ц}} HIST_{int}(f_i), \quad (2.7)$$

$$A_\alpha = \max_{f > 6\Gamma_{ц}} HIST_{int}(f_i), \quad (2.8)$$

где индекс $i = 0, 1, \dots, N - 1$ обозначает i -й диапазон частот ($f_i, f_i + [(F_{max} - F_{min}) / N]$).

Признак P_1 – это значение отношения амплитуды тета-ритма A_θ к доминирующему альфа ритму A_α в «больном» отведении j . Признак P_2 – это значение отношения амплитуды тета-ритма A_θ к доминирующему альфа ритму A_α в «здоровом» отведении j^* . Берется отношение амплитуды тета-ритма A_θ к доминирующему альфа ритму A_α из соображений нормировки данных, поскольку необходимо сравнивать сигналы ЭЭГ в разных отведениях у разных испытуемых.

Оценка степени дезорганизации доминирующего ритма ЭЭГ

На Рисунке 2.7 приведены частотно-временные гистограммы ($f > 6$ Гц) экстремумов $HIST(t_j, f_i)$ отведения С3 «больного» левого полушария (слева) и отведения С4 «здорового» правого полушария (справа). Шаг по частоте – 1 Гц, шаг по времени – 10 сек. Временной отрезок – от 0 до 140 секунды.

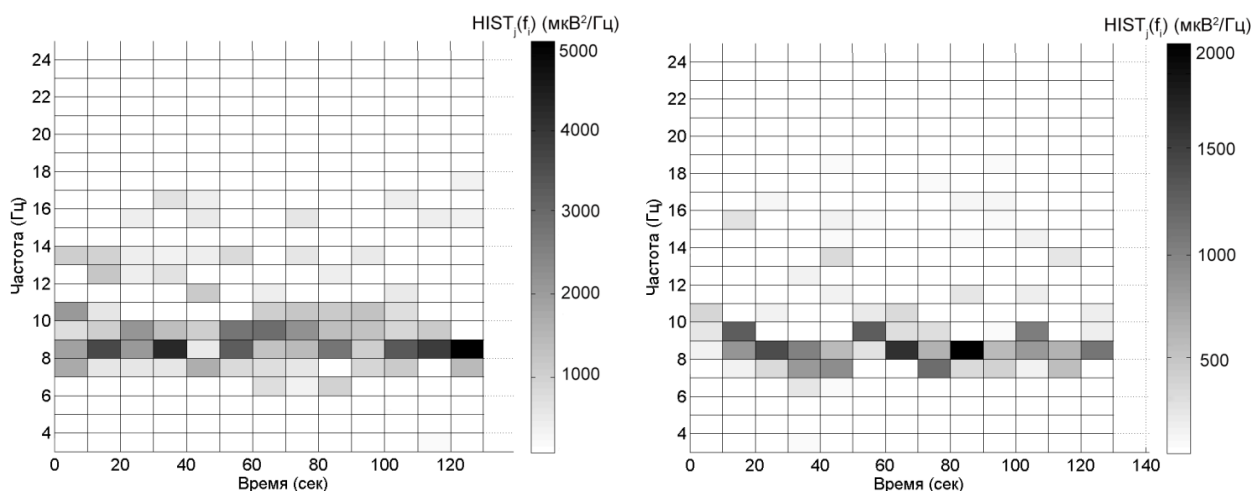


Рисунок 2.7. Частотно-временные гистограммы экстремумов ($f > 6$ Гц) (вейвлет-спектрограмм сигнала ЭЭГ) отведения С3 «больного» левого полушария (слева) и отведения С4 «здорового» правого полушария (справа) на временном отрезке от 0 до 140 секунды. Ось абсцисс – время (сек), ось ординат – частота (Гц), вертикальная шкала цветов – спектральная плотность мощности ($\text{мкВ}^2 / \text{Гц}$), $\Delta f = 1$ Гц, $\Delta t = 10$ сек.

На Рисунке 2.7 (слева) показано, что доминирующий ритм в отведении С3 «больного» левого полушария больше дезорганизован, чем в отведении С4 «здорового» правого полушария (справа).

Для оценки степени дезорганизации ЭЭГ во времени можно использовать корреляционную матрицу динамических гистограмм $HIST_j(f_i)$ [70, 77, 78]:

$$r_{m,n} = \frac{\sum_i (HIST_m(f_i) - \overline{HIST_m(f_i)}) \sum_i (HIST_n(f_i) - \overline{HIST_n(f_i)})}{\sqrt{\sum_i (HIST_m(f_i) - \overline{HIST_m(f_i)})^2 \sum_i (HIST_n(f_i) - \overline{HIST_n(f_i)})^2}}, \quad (2.9)$$

где $r_{m,n}$ - коэффициент корреляции Пирсона корреляционной матрицы, а E - математические ожидания.

Для примеров, представленных на Рисунках 2.8 и 2.9, число временных окон составляет 14. Соответственно, получается $(14^2 - 14) / 2 = 91$ коэффициентов корреляции $r_{m,n}$. В норме корреляционные матрицы содержат

значительное число больших коэффициентов корреляции, и, наоборот, у пациента с паркинсонизмом корреляционные матрицы содержат значительное число малых коэффициентов корреляции. Поэтому целесообразно для оценки степени дезорганизации (нестационарности) ритмов строить гистограммы коэффициентов корреляции в корреляционной матрице.

На Рисунке 2.8 представлены гистограммы коэффициентов корреляции $r_{m,n}$ для отведений СЗ в норме (слева) и у пациента на 2-й стадии БП (справа). Показано, что в норме значения гистограмм коэффициентов корреляции сосредоточены в области больших значений, и, наоборот, у пациента эти значения разбросаны по всем значениям коэффициентов корреляции. Средние значения коэффициентов корреляции равны:

$$\langle r_{m,n} \rangle = 0,87, \text{ (контроль, отведение СЗ)}, \quad (2.10)$$

$$\langle r_{m,n} \rangle = 0,22 \text{ (пациент, отведение СЗ)}. \quad (2.11)$$

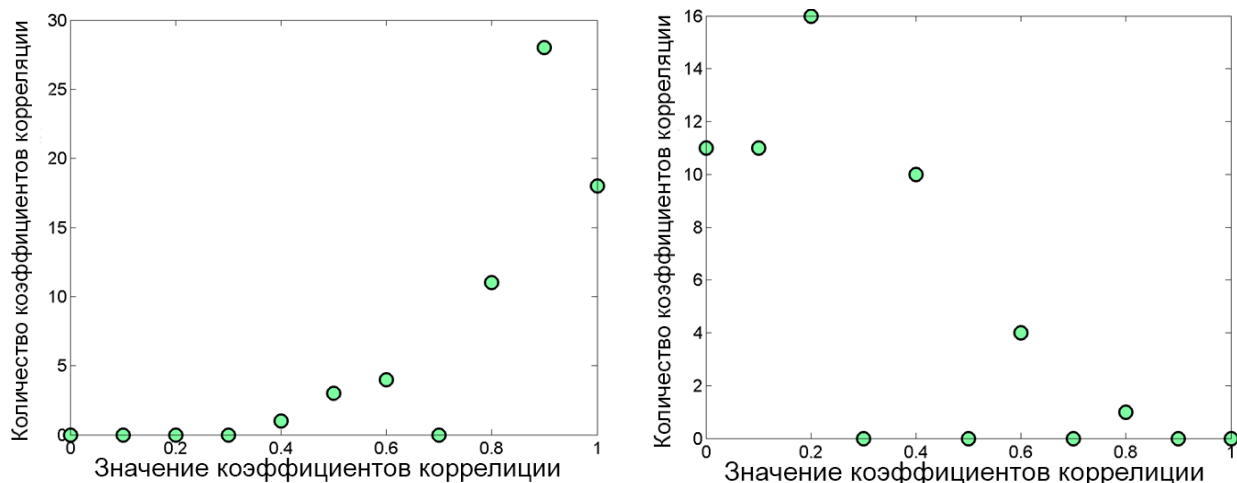


Рисунок 2.8. Гистограммы коэффициентов корреляции $r_{m,n}$ доминирующих ритмов для отведения СЗ в норме (слева) и пациента на 2-й стадии БП (справа).

Ось абсцисс – значение коэффициента корреляции, ось ординат – количество коэффициентов корреляции.

Среднеквадратичные отклонения распределений коэффициентов корреляции равны:

$$\sigma_{m,n} = 0,13, \text{ (контроль, отведение С3)}, \quad (2.12)$$

$$\sigma_{m,n} = 0,23, \text{ (пациент, отведение С3)}. \quad (2.13)$$

На Рисунке 2.9 представлены гистограммы коэффициентов корреляции $r_{m,n}$ для отведений С3 и С4 пациента на ранней стадии паркинсонизма. Показано, что распределение коэффициентов корреляции в отведении С3 «больного» левого полушария (слева) сдвинуто в сторону малых коэффициентов корреляции по сравнению с отведением С4 «здорового» правого полушария (справа) [118]:

$$\langle r_{m,n} \rangle = 0,35, \text{ (пациент, отведение С3)}, \quad (2.14)$$

$$\langle r_{m,n} \rangle = 0,74, \text{ (пациент, отведение С4)}. \quad (2.15)$$

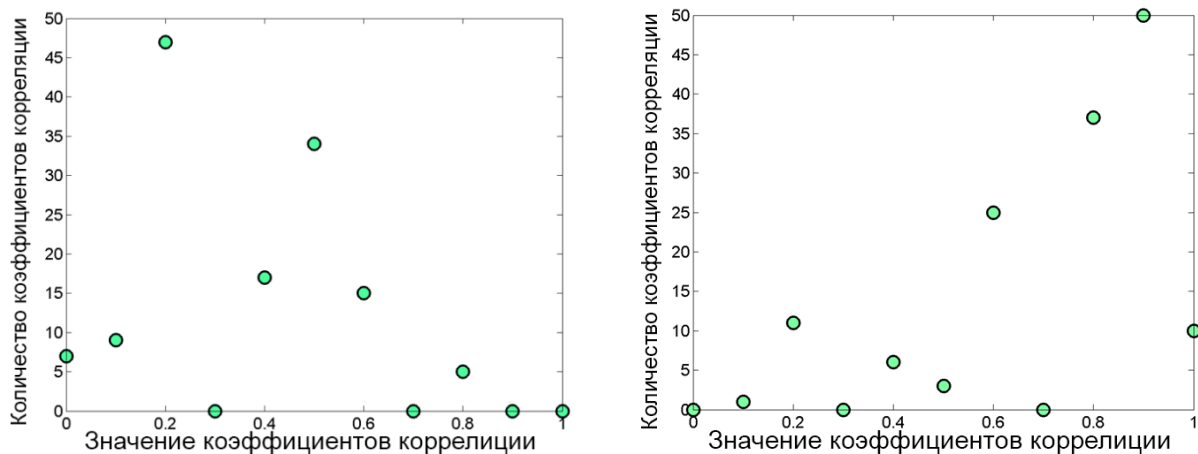


Рисунок 2.9. Гистограммы коэффициентов корреляции $r_{m,n}$

доминирующих ритмов: слева – отведение С3 «больного» левого полушария и справа – отведение С4 «здорового» правого полушария. Ось абсцисс – значение корреляции, ось ординат – количество коэффициентов корреляции.

Среднеквадратичные отклонения распределений коэффициентов корреляции равны:

$$\sigma_{m,n} = 0,43, \text{ (пациент, отведение С3)}, \quad (2.16)$$

$$\sigma_{m,n} = 0,12, \text{ (пациент, отведение С4)}. \quad (2.17)$$

«Большое» отведение ЭЭГ - отведение в полушарии, контралатеральном «больной» конечности. Под «больной» конечностью будем понимать конечность с большим тремором.

Таким образом, отношение средних коэффициентов корреляции r динамических частотных гистограмм $HIST_j(f_i)$ доминирующего ритма (более 6 Гц) контралатерального «больной» конечности отведения j к «здоровому» отведению j^* может служить признаком паркинсонизма:

$$P_3 = r(j) / r(j^*). \quad (2.18)$$

Аналогично для среднеквадратичных отклонений σ распределения коэффициентов корреляции:

$$P_4 = \sigma(j) / \sigma(j^*), \quad (2.19)$$

где P_3 и P_4 – признаки ЭЭГ, j – «большое» отведение ЭЭГ, j^* - «здоровое» отведение ЭЭГ.

2.1.2. Анализ сигналов ЭМГ

Анализ сигналов ЭМГ проводится по такой же схеме, как и ЭЭГ, но за одним исключением. Информация о треморе руки лежит не в самом сигнале ЭМГ, а в его огибающей [96], поэтому предварительно следует выделить огибающую сигнала ЭМГ (ОЭМГ). ОЭМГ вычисляется с помощью преобразования Гильберта [119]. Для выделения амплитуды и фазы произвольного сигнала $u(t)$ (модулированный высокочастотный сигнал) необходимо создать на его основе аналитический сигнал $w(t)$ (2.20):

$$w(t) = u(t) + iv(t), \quad (2.20)$$

где вещественная часть аналитического сигнала $u(t)$ совпадает с исходным сигналом, а мнимая часть $v(t)$ вычисляется с помощью преобразования Гильберта сигнала $u(t)$ (2.21):

$$v(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{u(\tau)}{\pi(t - \tau)} d(\tau). \quad (2.21)$$

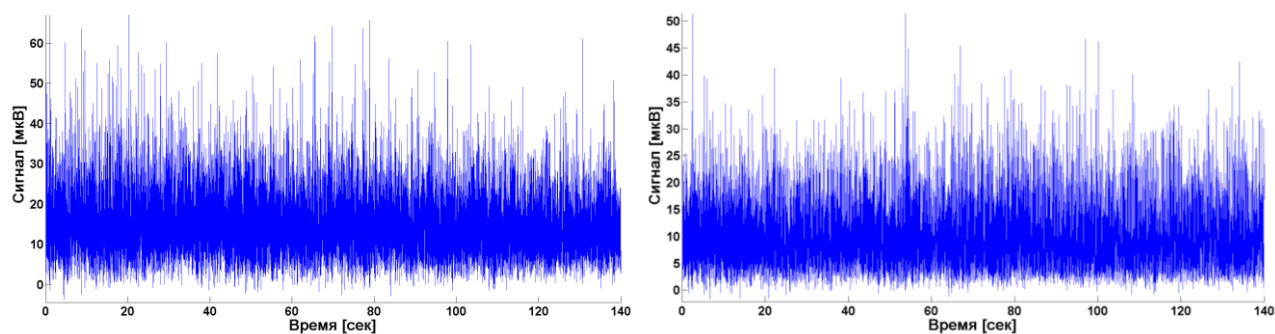
Подставляя (2.21) в формулу (2.20) и преобразуя формулу (2.20) в представленной форме (2.22), вычисляется огибающая ЭМГ $a(t)$ (2.23):

$$w(t) = u(t) + iv(t) = a(t)e^{i\pi(\omega t)}, \quad (2.22)$$

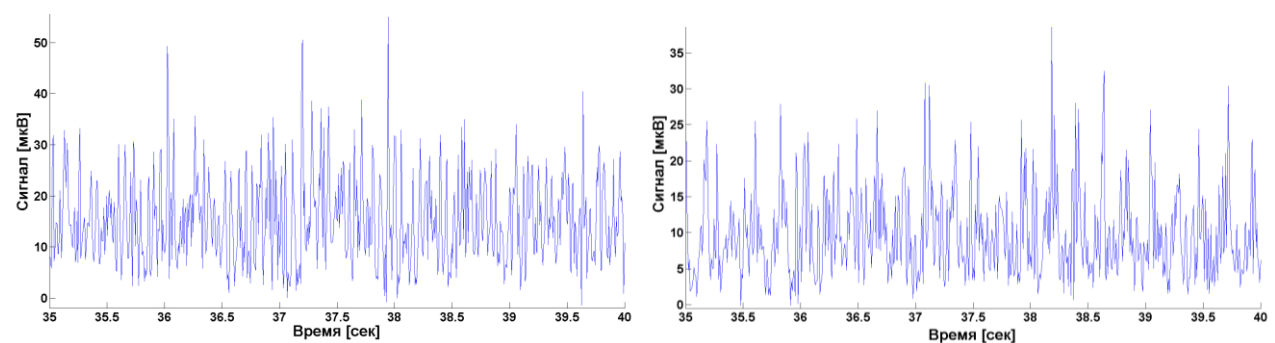
$$a(t) = \sqrt{(u(t))^2 + (v(t))^2}. \quad (2.23)$$

На Рисунке 2.10 представлены примеры огибающих сигналов ЭМГ того же, что и на Рисунке 2.2, пациента на 1-й стадии БП по шкале Хен-Яра на всем измеряемом интервале времени в 140 секунд (а) и, для детальности, - на коротком 5-секундном интервале (б). Слева – огибающая сигнала ЭМГ «здоровой» левой руки, справа – огибающая сигнала ЭМГ «больной» правой руки.

На Рисунке 2.11 представлены вейвлет-спектрограммы непрерывного вейвлет-преобразования Морле $S(\tau, f)$ (1) огибающих сигналов ЭМГ левой «здоровой» руки и правой «больной» руки этого же пациента на всем измеряемом интервале времени в 140 секунд (а) и, для детальности, - на коротком 5-секундном интервале (б). Слева – вейвлет-спектрограммы огибающей сигнала ЭМГ «здоровой» левой руки, справа – вейвлет-спектрограммы огибающей сигнала ЭМГ «больной» правой руки. Шаг по частоте – 1 Гц.



а)



б)

Рисунок 2.10. Огибающие сигналов ЭМГ «здоровой» левой руки (слева) и «больной» правой руки (справа) пациента на 1-й стадии БП по шкале Хен-Яра: а) на временном отрезке от 0 до 140 секунды, б) на временном отрезке от 35 до 40 секунды. Ось абсцисс – время (сек), ось ординат – сигнал ЭМГ (мкВ).

На Рисунке 2.11 (справа) показано в «больной» правой руке наличие тета-активности в частотном диапазоне 4-6 Гц, в то время как в «здоровой» левой руке (слева) такой тета-активности нет.

На Рисунке 2.12 приведены частотно-временные распределения экстремумов вейвлет-спектрограмм (огибающих сигналов ЭМГ), представленных на Рисунке 2.11. Диаметр кружков пропорционален спектральной плотности мощности $S(\tau, f)$ вейвлет-спектрограмм.

На Рисунке 2.12 (слева) приведено частотно-временное распределение экстремумов вейвлет-спектрограмм (огибающих сигналов ЭМГ) «здоровой» левой руки на временном отрезке от 0 до 140 секунды, а справа - частотно-временное распределение экстремумов вейвлет-спектрограмм (огибающих

сигналов ЭМГ) «больной» правой руки на том же временном отрезке. На Рисунке 2.12 (справа) показано, что в «больной» правой руке в диапазоне тета количество экстремумов гораздо больше, чем в «здоровой» левой руке (слева).

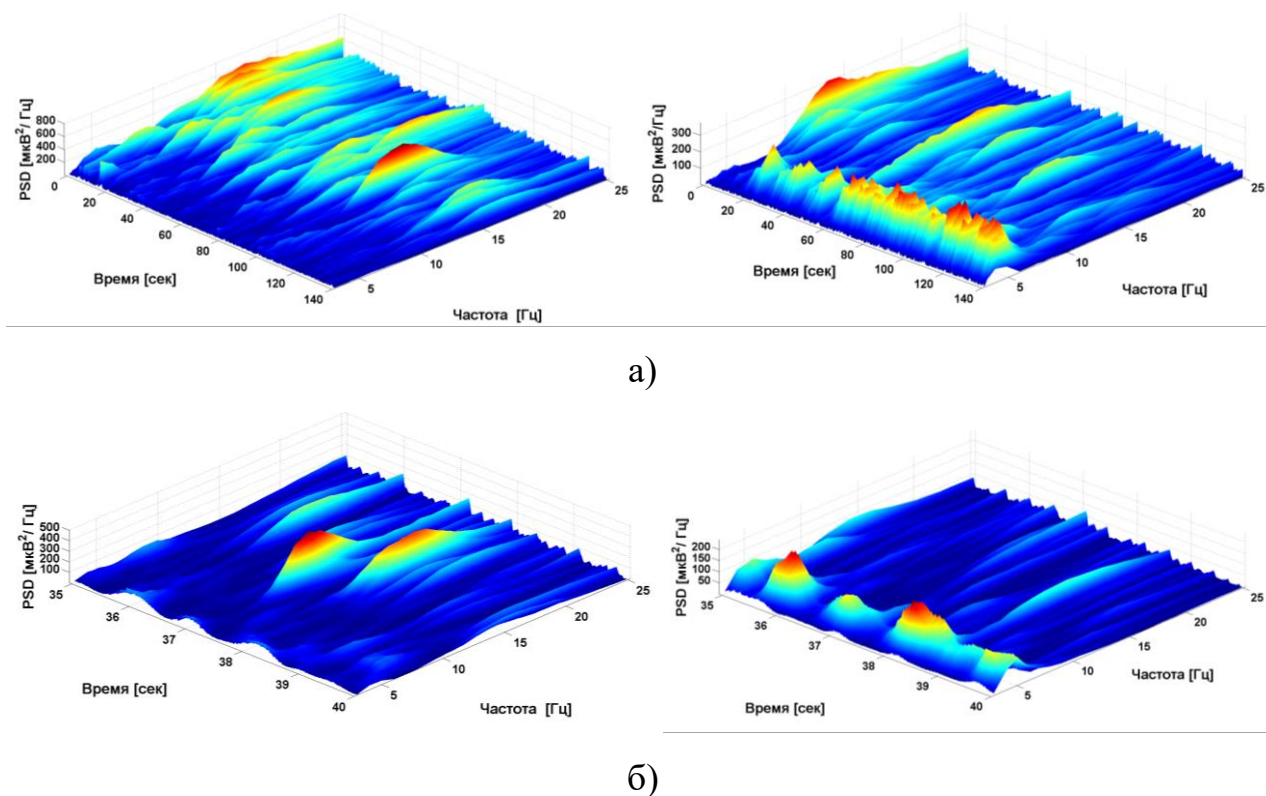


Рисунок 2.11. Вейвлет-спектрограммы огибающих сигналов ЭМГ, представленных на Рисунке 2.10, «здоровой» левой руки (слева) и «больной» правой руки (справа) пациента на 1-й стадии БП по шкале Хен-Яра: а) на временном отрезке от 0 до 140 секунды, б) на временном отрезке от 35 до 40 секунды. Ось абсцисс – время (сек), ось ординат – частота (Гц), ось аппликат – спектральная плотность мощности ($\text{мкВ}^2/\text{Гц}$).

На Рисунках 2.13 (а) и 2.14 (а) приведены интегральные гистограммы $HIST_{int}(f_i)$ экстремумов (вейвлет-спектрограмм огибающих сигналов ЭМГ) «здоровой» левой руки и «больной» правой руки соответственно. Для сравнения на Рисунках 2.13 (б) и 2.14 (б) приведены спектры Фурье этих же огибающих сигналов ЭМГ на том же временном отрезке (от 0 до 140 секунды).

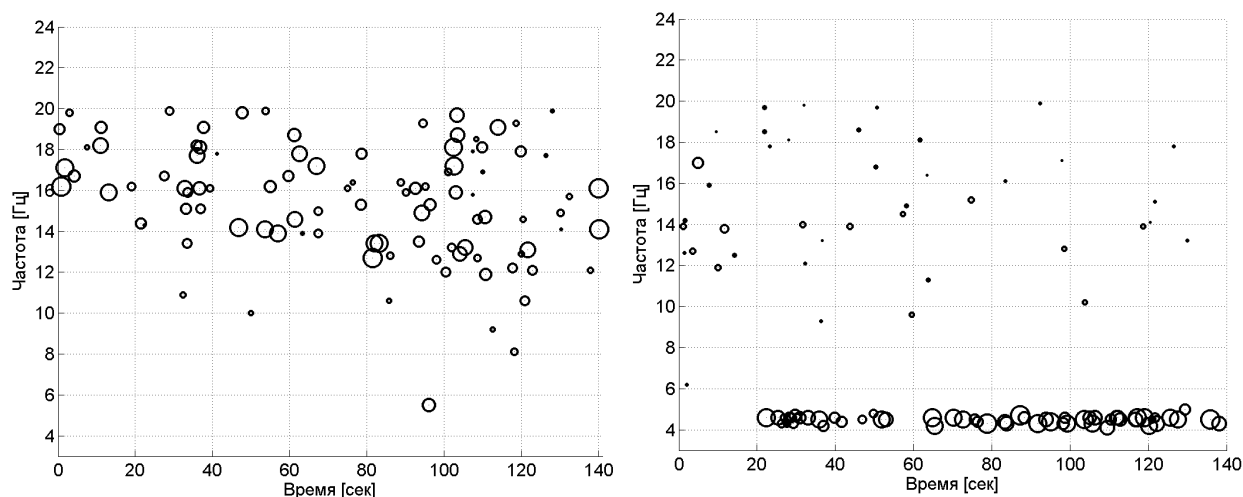


Рисунок 2.12. Частотно-временные распределения экстремумов вейвлет-спектрограмм (огибающих сигналов ЭМГ) «здоровой» левой руки (слева) и «больной» правой руки (справа) на временном отрезке от 0 до 140 секунды. Ось абсцисс – время (сек), ось ординат – частота (Гц).

На Рисунке 2.13 слева представлена интегральная гистограмма $HIST_{int}(f_i)$ экстремумов (вейвлет-спектрограмм огибающей сигнала ЭМГ) «здоровой» левой руки на временном интервале от 0 до 140 секунды, шаг по частоте – 1 Гц, шаг по времени – 10 сек, справа – спектр Фурье огибающей сигнала ЭМГ «здоровой» левой руки на том же временном интервал, шаг по частоте – 1 Гц.

На Рисунке 2.14 слева представлена интегральная гистограмма $HIST_{int}(f_i)$ экстремумов (вейвлет-спектрограмм огибающей сигнала ЭМГ) «больной» правой руки на временном интервале от 0 до 140 секунды, шаг по частоте – 1 Гц, шаг по времени – 10 сек, справа - спектр Фурье огибающей сигнала ЭМГ «больной» правой руки на том же временном интервале, шаг по частоте – 1 Гц.

Отметим, что пик на интегральной гистограмме в «больной» правой руке (рисунок 2.14) в четыре раза больше пика в «здоровой» левой руке (рисунок 2.13). Также на Рисунке 2.14 хорошо видно, что в диапазоне тета (4-6 Гц) присутствует пик в «больной» правой руке, в то время как в «здоровой» левой руке такой пик гораздо меньше (рисунок 2.13).

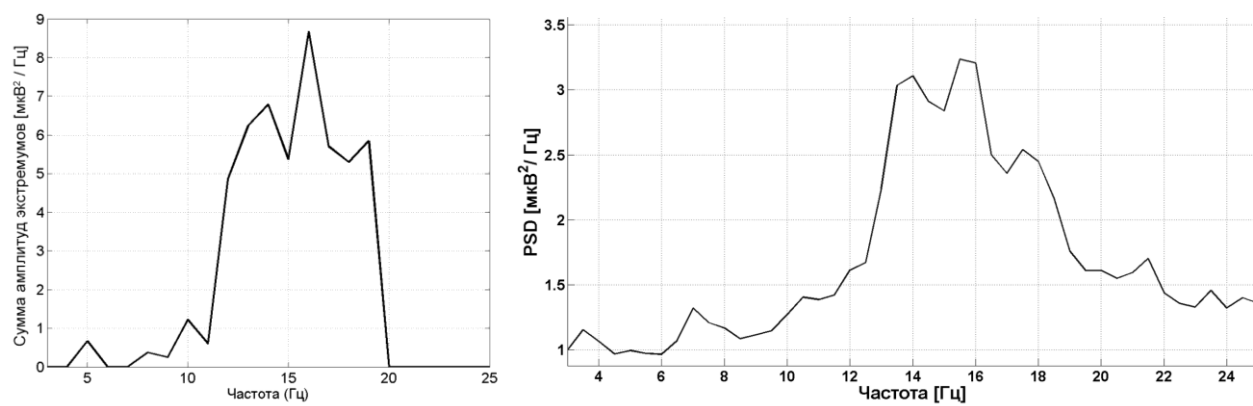


Рисунок 2.13. Слева – интегральная гистограмма экстремумов (вейвлет-спектрограмм огибающей сигнала ЭМГ) «здоровой» левой руки на временном отрезке от 0 до 140 секунды. Ось абсцисс – частота (Гц), ось ординат – сумма амплитуд экстремумов ($\text{мкВ}^2/\text{Гц}$), $\Delta f = 1 \text{ Гц}$, $\Delta t = 10 \text{ сек}$. Справа - спектр Фурье огибающей сигнала ЭМГ «здоровой» левой руки на том же временном отрезке. Ось абсцисс – частота (Гц), ось ординат – спектральная плотность мощности ($\text{мкВ}^2/\text{Гц}$), $\Delta f = 1 \text{ Гц}$.

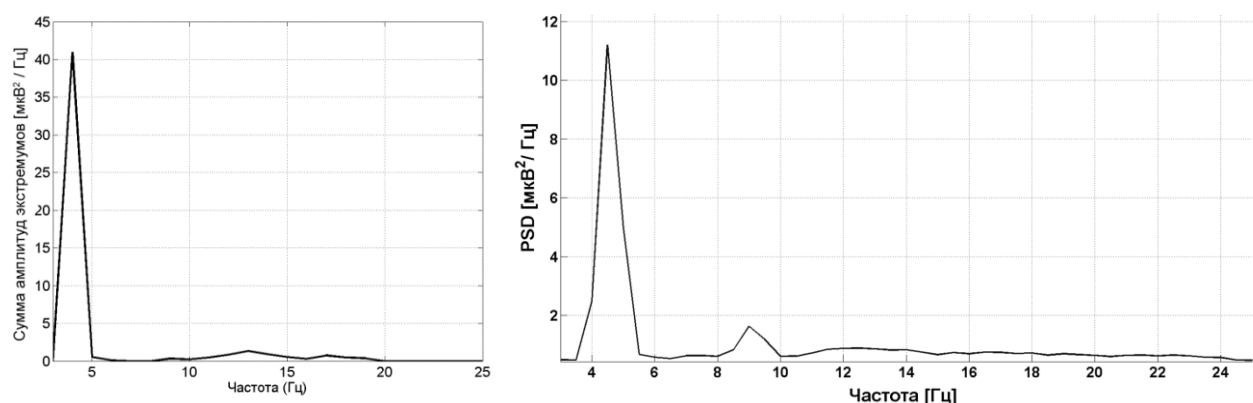


Рисунок 2.14. Слева – интегральная гистограмма экстремумов (вейвлет-спектрограмм огибающей сигнала ЭМГ) «больной» правой руки на временном отрезке от 0 до 140 секунды. Ось абсцисс – частота (Гц), ось ординат – сумма амплитуд экстремумов ($\text{мкВ}^2/\text{Гц}$), $\Delta f = 1 \text{ Гц}$, $\Delta t = 10 \text{ сек}$. Справа - спектр Фурье огибающей сигнала ЭМГ «больной» правой руки на том же временном отрезке. Ось абсцисс – частота (Гц), ось ординат – спектральная плотность мощности ($\text{мкВ}^2/\text{Гц}$), $\Delta f = 1 \text{ Гц}$.

2.1.3. Анализ сигналов мышечного тремора

Анализ сигналов мышечного тремора проводится по такой же схеме, как и сигналов ЭЭГ. На Рисунке 2.15 представлены сигналы мышечного тремора того же пациента, что и на Рисунках 2.2 и 2.10, на 1-й стадии БП по шкале Хен-Яра на всем измеряемом интервале времени в 140 секунд (а) и, для детальности, - на коротком 5-секундном интервале (б).

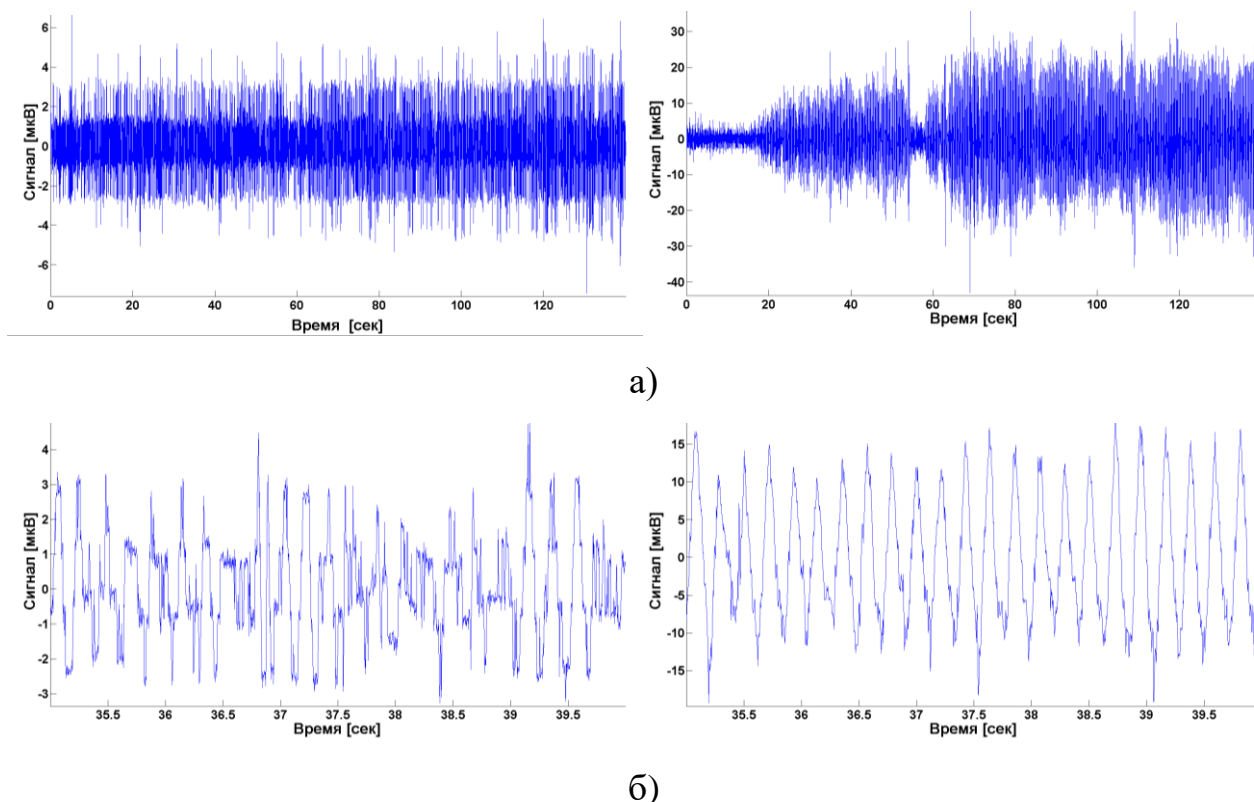


Рисунок 2.15. Сигналы мышечного тремора пациента на 1-й стадии БП по шкале Хен-Яра «здоровой» левой руки (слева) и «больной» правой руки (справа): а) на временном отрезке от 0 до 140 секунды, б) на временном отрезке от 35 до 40 секунды. Ось абсцисс – время (сек), ось ординат – сигнал мышечного тремора (мкВ).

Слева – сигнал мышечного тремора для «здоровой» левой руки, справа – сигнал мышечного тремора для «больной» правой руки. Показано, что в сигнале мышечного тремора «больной» правой руки (справа) четко выражена периодичность в отличие от сигнала «здоровой» левой руки (слева). Также

отметим, что амплитуда сигнала в «больной» правой руке в несколько раз больше, чем в «здоровой» левой руке.

На Рисунке 2.16 представлены вейвлет-спектрограммы непрерывного вейвлет-преобразования Морле $S(\tau, f)$ (1) сигналов мышечного тремора «здоровой» левой руки и «больной» правой руки этого же пациента на всем измеряемом интервале времени в 140 секунд (а) и, для детальности, - на коротком 5-секундном интервале (б).

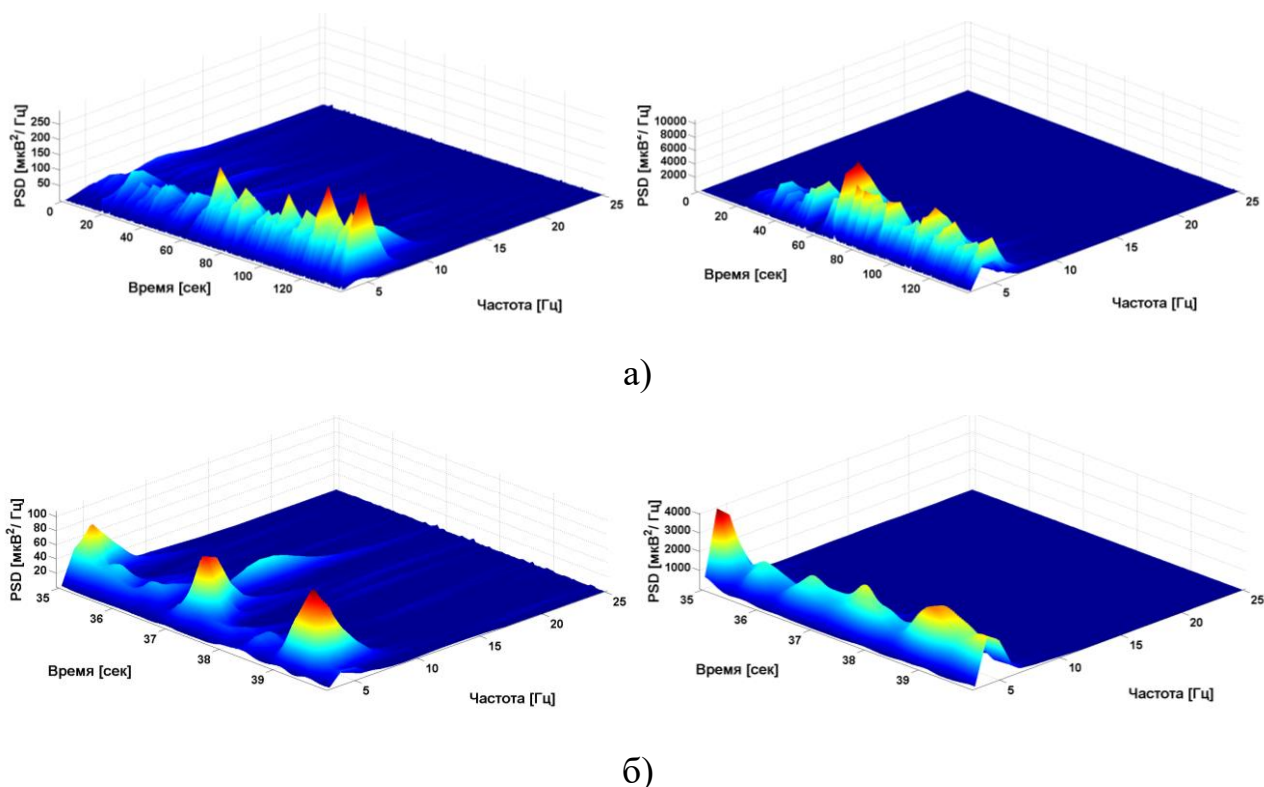


Рисунок 2.16. Вейвлет-спектрограммы сигналов мышечного тремора, представленных на Рисунке 2.15, «здоровой» левой руки (слева) и «больной» правой руки (справа) пациента на 1-й стадии БП по шкале Хен-Яра: а) на временном отрезке от 0 до 140 секунды, б) на временном отрезке от 35 до 40 секунды. Ось абсцисс – время (сек), ось ординат – частота (Гц), ось аппликат – спектральная плотность мощности ($\text{мкВ}^2/\text{Гц}$).

Слева – вейвлет-спектрограммы сигнала мышечного тремора «здоровой» левой руки, справа – вейвлет-спектрограммы сигнала мышечного тремора

«больной» правой руки. Шаг по частоте – 1 Гц. На Рисунке 2.16 (справа) показано, что ритм в «больной» правой руке гораздо больше по мощности, чем в «здоровой» левой руке (слева).

На Рисунке 2.17 приведены частотно-временные распределения экстремумов вейвлет-спектрограмм (сигнала мышечного тремора), представленных на Рисунке 2.16. Диаметр кружков пропорционален спектральной плотности мощности $S(\tau, f)$ вейвлет-спектрограмм.

На Рисунке 2.17 (слева) приведено частотно-временное распределение экстремумов вейвлет-спектрограмм (сигнала мышечного тремора) «здоровой» левой руки на временном отрезке от 0 до 140 секунды, справа – частотно-временное распределение экстремумов вейвлет-спектрограмм (сигнала мышечного тремора) «больной» правой руки на том же временном отрезке.

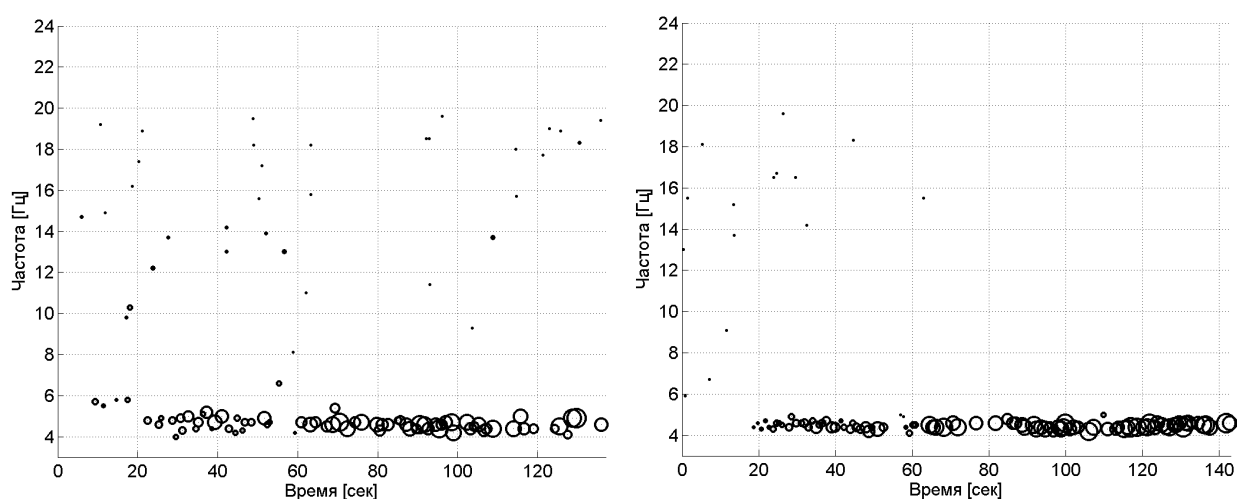


Рисунок 2.17. Частотно-временные распределения экстремумов вейвлет-спектрограмм (сигнала мышечного тремора) «здоровой» левой руки (слева) и «больной» правой руки (справа) на временном отрезке от 0 до 140 секунды. Ось абсцисс – время (сек), ось ординат – частота (Гц).

На Рисунках 2.18 (а) и 2.19 (а) приведены интегральные гистограммы $HIST_{int}(f_i)$ экстремумов (вейвлет-спектрограмм сигналов мышечного тремора) «здоровой» левой руки и «больной» правой руки соответственно. Для сравнения на Рисунках 2.18 (б) и 2.19 (б) приведены спектры Фурье этих же

сигналов мышечного тремора на том же временном отрезке (от 0 до 140 секунды). Показано, что гистограммы экстремумов вейвлет-спектрограмм отчетливее выделяют пики по сравнению со спектрами Фурье.

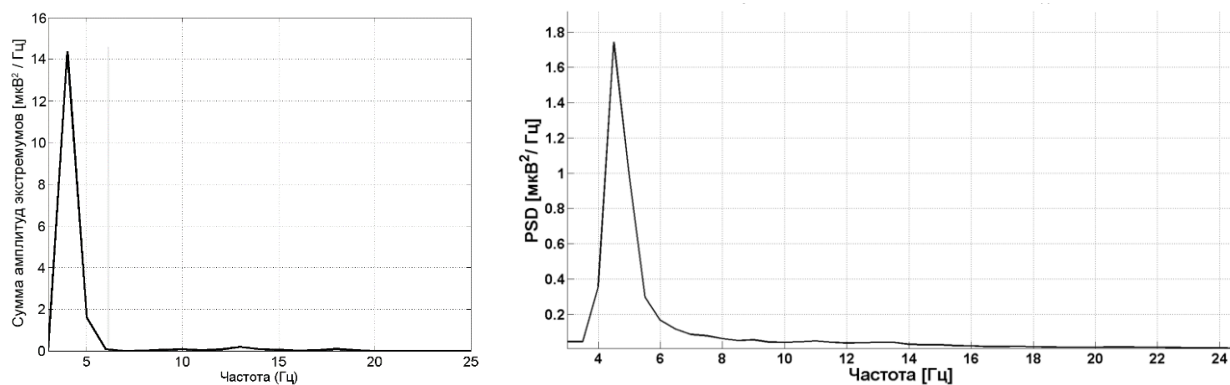


Рисунок 2.18. Слева – интегральная гистограмма экстремумов (вейвлет-спектрограмм сигнала мышечного тремора) «здоровой» левой руки на временном отрезке от 0 до 140 секунды. Ось абсцисс – частота (Гц), ось ординат – сумма амплитуд экстремумов ($\text{мкВ}^2/\text{Гц}$), $\Delta f = 1$ Гц, $\Delta t = 10$ сек. Справа – спектр Фурье сигнала мышечного тремора для «здоровой» левой руки на том же временном отрезке. Ось абсцисс – частота (Гц), ось ординат – спектральная плотность мощности ($\text{мкВ}^2/\text{Гц}$), $\Delta f = 1$ Гц.

На Рисунке 2.18 слева представлена интегральная гистограмма $HIST_{int}(f_i)$ экстремумов (вейвлет-спектрограмм сигнала мышечного тремора) «здоровой» левой руки на временном интервале от 0 до 140 секунды, шаг по частоте – 1 Гц, шаг по времени – 10 сек, справа – спектр Фурье сигнала мышечного тремора «здоровой» левой руки на том же временном интервале, шаг по частоте – 1 Гц.

На Рисунке 2.19 слева представлена интегральная гистограмма $HIST_{int}(f_i)$ экстремумов (вейвлет-спектрограмм сигнала мышечного тремора) «больной» правой руки на временном интервале от 0 до 140 секунды, шаг по частоте – 1 Гц, шаг по времени – 10 сек, справа – спектр Фурье сигнала мышечного тремора «больной» правой руки на том же временном интервале, шаг по частоте – 1 Гц. Показано, что пик на интегральной гистограмме, как и на

спектре Фурье, (Рисунок 2.19) в правой руке более, чем в 20 раз превышает значение в левой руке (Рисунок 2.18). Это соответствует тому, что правая рука – «больная», а левая – «здоровая».

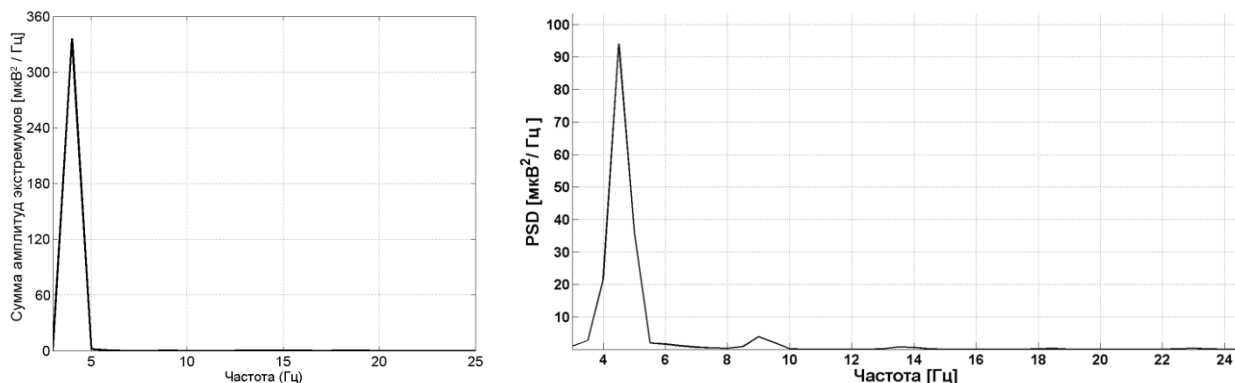


Рисунок 2.19. Слева – интегральная гистограмма экстремумов (вейвлет-спектрограмм сигнала мышечного тремора) «больной» правой руки на временном отрезке от 0 до 140 секунды. Ось абсцисс – частота (Гц), ось ординат – сумма амплитуд экстремумов ($\text{мкВ}^2/\text{Гц}$), $\Delta f = 1$ Гц, $\Delta t = 10$ сек. Справа – спектр Фурье сигнала мышечного тремора «больной» правой руки на том же временном отрезке. Ось абсцисс – частота (Гц), ось ординат – спектральная плотность мощности ($\text{мкВ}^2/\text{Гц}$), $\Delta f = 1$ Гц.

Таким образом, отношение большей амплитуды мышечного тремора в «больной» конечности к меньшей амплитуде в «здоровой» может служить признаком паркинсонизма:

$$P_5 = \max(T_L/T_R, T_R/T_L), \quad (2.24)$$

где P_5 – признак мышечного тремора, T – ускорение мышечного тремора, L – левая конечность, R – правая конечность.

2.1.4. Связанность ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора

Был проведен анализ частотно-временных распределений экстремумов многоканальной ЭЭГ, ЭМГ и МТ при паркинсонизме на 1-й стадии.

На Рисунке 2.20 представлены частотно-временные распределения экстремумов вейвлет-спектрограмм ЭЭГ в отведениях С3 и С4 моторной зоны коры головного мозга (синие кружочки), а также экстремумы огибающей ЭМГ (зеленые звездочки) и мышечного тремора (красные ромбики) в контралатеральных конечностях пациента на 1-й стадии БП. Слева – для отведения С3 «больного» левого полушария, сигнала ОЭМГ «больной» правой руки и сигнала мышечного тремора «больной» правой руки. Справа – для отведения С4 «здорового» правого полушария, сигнала ОЭМГ «здоровой» левой руки и сигнала мышечного тремора «здоровой» левой руки. Показано, что слева экстремумы в «больной» моторной зоне левого полушария связаны с экстремумами мышечного тремора и огибающей ЭМГ. Напротив, в еще «здоровом» правом полушарии мозга (справа) такой связанности нет.

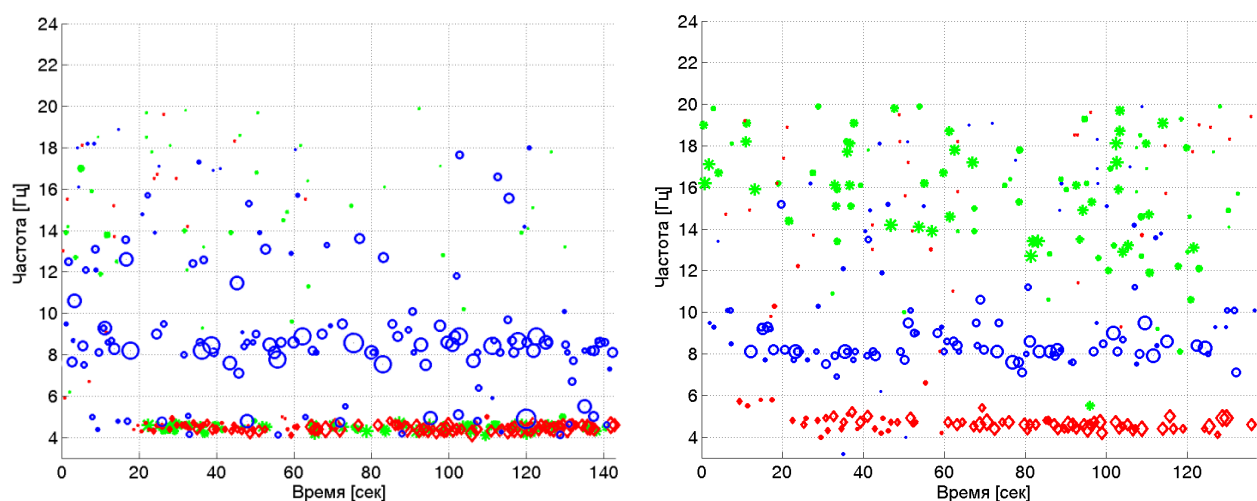


Рисунок 2.20. Локальные максимумы на частотно-временном диапазоне пациента на 1-й стадии БП по качественной шкале Хен-Яра. Слева – «больное» отведение ЭЭГ в моторной зоне коры головного мозга С3 (кружочки) и «больные» контралатеральные мышечного тремор (ромбики) и ЭМГ (звездочки). Справа – «здоровое» отведение ЭЭГ в моторной зоне коры мозга С4 (кружочки) и «здоровые» контралатеральные мышечного тремор (ромбики) и ЭМГ (звездочки). Ось абсцисс – время (сек), ось ординат – частота (Гц), $\Delta f = 1$ Гц.

Соответствующие интегральные гистограммы частотных распределений локальных максимумов пациента на 1-й стадии БП представлены на Рисунке 2.21.

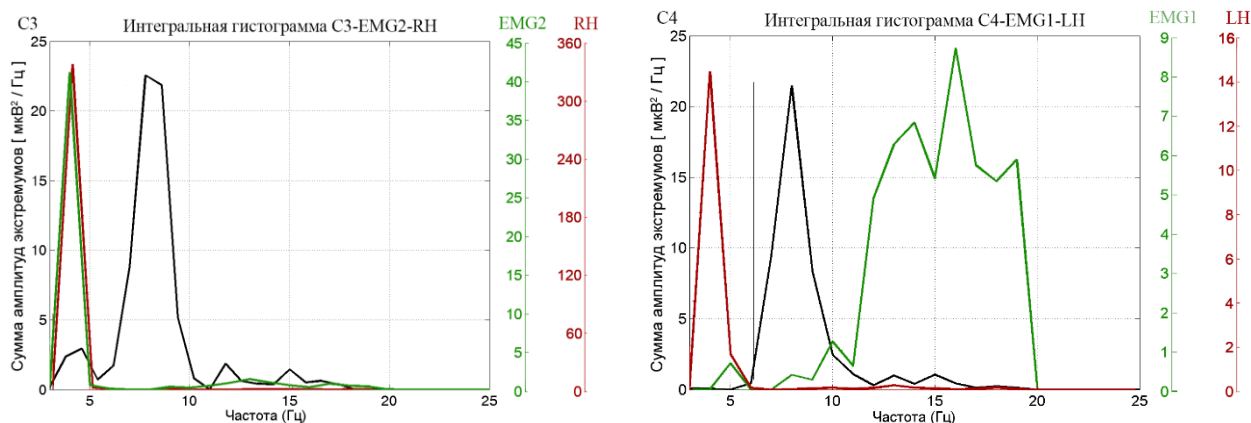


Рисунок 2.21. Интегральные гистограммы частотных распределений локальных максимумов с частотной синхронизацией в диапазоне тета (больное полушарие) – слева, и с частотной рассинхронизацией в диапазоне тета (клинически здоровое полушарие) – справа. Ось абсцисс – частота (Гц), ось ординат – сумма амплитуд экстремумов ($\text{мкВ}^2/\text{Гц}$), $\Delta f = 1 \text{ Гц}$, $\Delta t = 10 \text{ сек}$.

На Рисунке 2.21 представлены интегральные гистограммы частотных распределений локальных максимумов для сигнала ЭЭГ (черная линия), сигнала ОЭМГ (зеленая линия) и сигнала мышечного тремора (красная линия). Слева – для отведения С3 «больного» левого полушария, сигнала ОЭМГ «больной» правой руки (EMG2), сигнала мышечного тремора «больной» правой руки (RH). Справа – для отведения С4 «здорового» правого полушария, сигнала ОЭМГ «здоровой» левой руки (EMG1), сигнала мышечного тремора «здоровой» левой руки (LH). Показано, что слева экстремумы в «больной» моторной зоне левого полушария связаны с экстремумами мышечного тремора и огибающей ЭМГ. Напротив, в еще «здоровом» правом полушарии мозга (справа) такой связанности нет. Следует отметить, что величина экстремумов мышечного тремора в «больной» правой руке в несколько раз больше таковой в «здоровой» левой руке. Наличие ритма ЭЭГ в низкочастотном диапазоне 4-6

Гц, так называемого тета-ритма, и его межполушарная асимметрия, является признаком паркинсонизма на ранней стадии.

Анализ многоканальной ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора показывает частотную связанность ритмов в тета-диапазоне (4-6 Гц) и, следовательно, тета-ритм ЭЭГ является признаком паркинсонизма.

Таким образом, разработан новый метод анализа сигналов электроэнцефалограмм, мышечного тремора и огибающей электромиограмм, основанный на анализе частотно-временных распределений локальных максимумов их вейвлет-спектрограмм. С его помощью были обнаружены, по меньшей мере, три основных признака паркинсонизма на ранней стадии: 1) межполушарная асимметрия частотно-временных характеристик ЭЭГ в центральных отведениях моторной зоны коры головного мозга; 2) возникновение ритма ЭЭГ в этих отведениях в частотном диапазоне 4-6 Гц и его связанность с электромиограмм и мышечным тремором контралатеральных конечностей при дрожательной форме паркинсонизма (признаки P_1 , P_2); 3) дезорганизация доминирующего ритма, соответствующая общим представлениям о дезорганизации различных систем [10] при паркинсонизме (признаки P_3 , P_4). Были получены количественные оценки дезорганизации доминирующего ритма в центральных отведениях.

С помощью вейвлет-преобразования и его дальнейшего количественного анализа в работе был обнаружен ряд специфических особенностей частотно-временной организации ЭЭГ на ранней стадии паркинсонизма.

2.2. Модель количественных признаков ранней стадии болезни Паркинсона

Поскольку БП на 1-й стадии по шкале Хен-Яра (см. Таблицу 1) характеризуется односторонними проявлениями заболевания, следует ожидать, что и ЭЭГ должна характеризоваться межполушарной асимметрией. В этой

связи целесообразно в модели количественных признаков паркинсонизма на ранней стадии учитывать межполушарную асимметрию ЭЭГ.

Таким образом, сформируем из признаков P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 модель количественных оценок электрофизиологических признаков P_i по 8 симметричным парам отведений ЭЭГ n :

$$P_i(n) \in \{P_1(n), P_2(n), P_3(n), P_4(n), P_5\} \quad (2.25)$$

где P_i – электрофизиологический признак; $i \in \{1, 2, 3, 4, 5\}$ – номер признака; $n = 1, \dots, 8$ – номер пары отведений ЭЭГ; $n \in \{<Fp1, Fp2>, <F7, F8>, <F3, F4>, <T3, T4>, <C3, C4>, <P3, P4>, <T5, T6>, <O1, O2>\}$.

Электрофизиологические признаки:

- $P_1 = A_\theta(j) / A_\alpha(j)$ и $P_2 = A_\theta(j^*) / A_\alpha(j^*)$ – отношения амплитуд тета (4-6 Гц) и альфа (8-12 Гц) пиков частотных гистограмм экстремумов вейвлет-спектрограмм в контралатеральном «больной» конечности отведении j и в «здоровом» отведении j^* для выявления межполушарной асимметрии частотно-временных характеристик ЭЭГ;
- $P_3 = r(j) / r(j^*)$ – отношение средних коэффициентов корреляции r динамических частотных гистограмм доминирующего ритма (более 6 Гц) контралатерального «больной» конечности отведения j к «здоровому» отведению j^* ;
- $P_4 = \sigma(j) / \sigma(j^*)$ – отношение среднеквадратичных отклонений σ распределения коэффициентов корреляции динамических частотных гистограмм доминирующего ритма (более 6 Гц) контралатерального «больной» конечности отведения j к «здоровому» отведению j^* ;
- $P_5 = \max(T_L/T_R, T_R/T_L)$ – отношение большей амплитуды мышечного тремора в «больной» конечности к меньшей амплитуде в «здоровой» в диапазоне частот 4-6 Гц.

В диссертационной работе параметры ЭМГ не были учтены в модели количественных электрофизиологических признаков паркинсонизма по

следующей причине. Время записи испытуемого является одним из главных факторов систем скрининга населения. Запись электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора пациента длилась не более 2,5 минут (подробная методика записей ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора будет описана в главе 4). Однако, как показано ранее в работе [96], для статистической надежности получаемых параметров огибающей ЭМГ в процессе одного обследования должно регистрироваться до 20 одноминутных реализаций, что существенно превышает время записи ЭЭГ. Опытным путем обнаружено, что увеличение времени записи приводит к изменению ЭЭГ вследствие усталости пациента вплоть до засыпания и, соответственно, к изменению электрической активности мозга и мышечного тремора конечностей. Кроме того, параметры ЭМГ и мышечного тремора являются скоррелированными величинами. В этой связи мы полагаем достаточным учет только мышечного тремора в модели признаков паркинсонизма.

Полученные записи ЭМГ использовались при совместном анализе многоканальных ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора с тем, чтобы подтвердить частотную связанность ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора.

В пространстве признаков P_i можно рассчитать эвклидово расстояние R от испытуемого до абстрактного идеального объекта:

$$R = \left(\sum_i P_i - P_i(\text{идеал}) \right)^2)^{1/2}, \quad (2.26)$$

где

$$P_i(\text{идеал}) = \{0, 0, 1, 1, 1\}, \quad (2.27)$$

где цифры $\{0, 0, 1, 1, 1\}$ – это «идеальные» значения электрофизиологических признаков для «здорового» объекта, а именно:

- отношения амплитуд тета (4-6 Гц) A_θ и альфа (8-12 Гц) A_α пиков частотных гистограмм экстремумов вейвлет-спектрограмм в симметричных парах отведений равны 0, так как тета пика в частотной гистограмме экстремумов нет, то есть $A_\theta / A_\alpha = 0$, следовательно, $P_1 = 0$ и, следовательно, $P_2 = 0$;
- отношение средних коэффициентов корреляции r динамических частотных гистограмм доминирующего ритма (более 6 Гц) равно 1, так как средние коэффициенты корреляции r в симметричных парах отведений равны, то есть $r(j) = r(j^*)$, следовательно, $P_3 = 1$;
- отношение среднеквадратичных отклонений σ распределения коэффициентов корреляции динамических частотных гистограмм доминирующего ритма (более 6 Гц) равно 1, так как среднеквадратичные отклонения σ в симметричных парах отведений равны, то есть $\sigma(j) = \sigma(j^*)$, следовательно, $P_4 = 1$;
- отношение амплитуды мышечного тремора в одной конечности к амплитуде в другой равно 1, так как значения мышечного тремора в обеих конечностях одинаковы, то есть $T(L) = T(R)$, следовательно, $P_5 = 1$.

Выбор точки отсчета $P_i(\text{идеал})$ в евклидовом признаковом пространстве P_i не является принципиальным для оценки расстояния между больным и контрольным испытуемым.

Предлагаемый набор признаков ЭЭГ и мышечного тремора отражает характерную для паркинсонизма на 1-й стадии Хен-Яра асимметрию характеристик ЭЭГ и амплитуды мышечного тремора конечностей, наличие характерных для паркинсонизма тета-ритма и дезорганизации ЭЭГ. Таким образом, была предложена модель электрофизиологических количественных признаков ранней стадии болезни Паркинсона, отражающая характерную для паркинсонизма на 1-й стадии Хен-Яра асимметрию характеристик ЭЭГ и мышечного тремора конечностей, наличие характерных для паркинсонизма тета-ритма и дезорганизации ЭЭГ. Модель была получена на результатах исследований 31 пациента с дрожательной и дрожательно-ригидной формой БП

на 1-й стадии по шкале Хен-Яра и 18 человек из контрольной группы испытуемых.

2.3. Выводы по главе 2

В диссертационной работе:

1. Разработан новый метод анализа частотно-временной динамики фоновой электрической активности мозга, с помощью которого обнаружены, по меньшей мере, три основных признака паркинсонизма на ранней стадии: 1) межполушарная асимметрия частотно-временных характеристик ЭЭГ в центральных отведениях моторной зоны коры головного мозга; 2) возникновение ритма ЭЭГ в этих отведениях в частотном диапазоне 4-6 Гц и его связанность с электромиограммами и мышечным тремором контралатеральных конечностей при дрожательной форме паркинсонизма; 3) дезорганизация доминирующего ритма, соответствующая общим представлениям о дезорганизации различных систем [10] при БП.

2. Получены количественные оценки дезорганизации доминирующего ритма в центральных отведениях.

3. Предложена модель электрофизиологических количественных признаков ранней стадии болезни Паркинсона, отражающая характерную для паркинсонизма на ранней стадии асимметрию характеристик ЭЭГ и мышечного тремора конечностей, наличие характерных для паркинсонизма тета-ритма и дезорганизации ЭЭГ.

ГЛАВА 3. АЛГОРИТМЫ И КОМПЛЕКС ПРОГРАММ ОЦЕНКИ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И МОТОРНЫХ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПРИЗНАКОВ РАННЕЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

3.1. Алгоритм выделения признаков паркинсонизма в сигналах электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора

На Рисунке 3.1 представлена блок-схема разработанного алгоритма выделения признаков паркинсонизма в сигналах электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора.

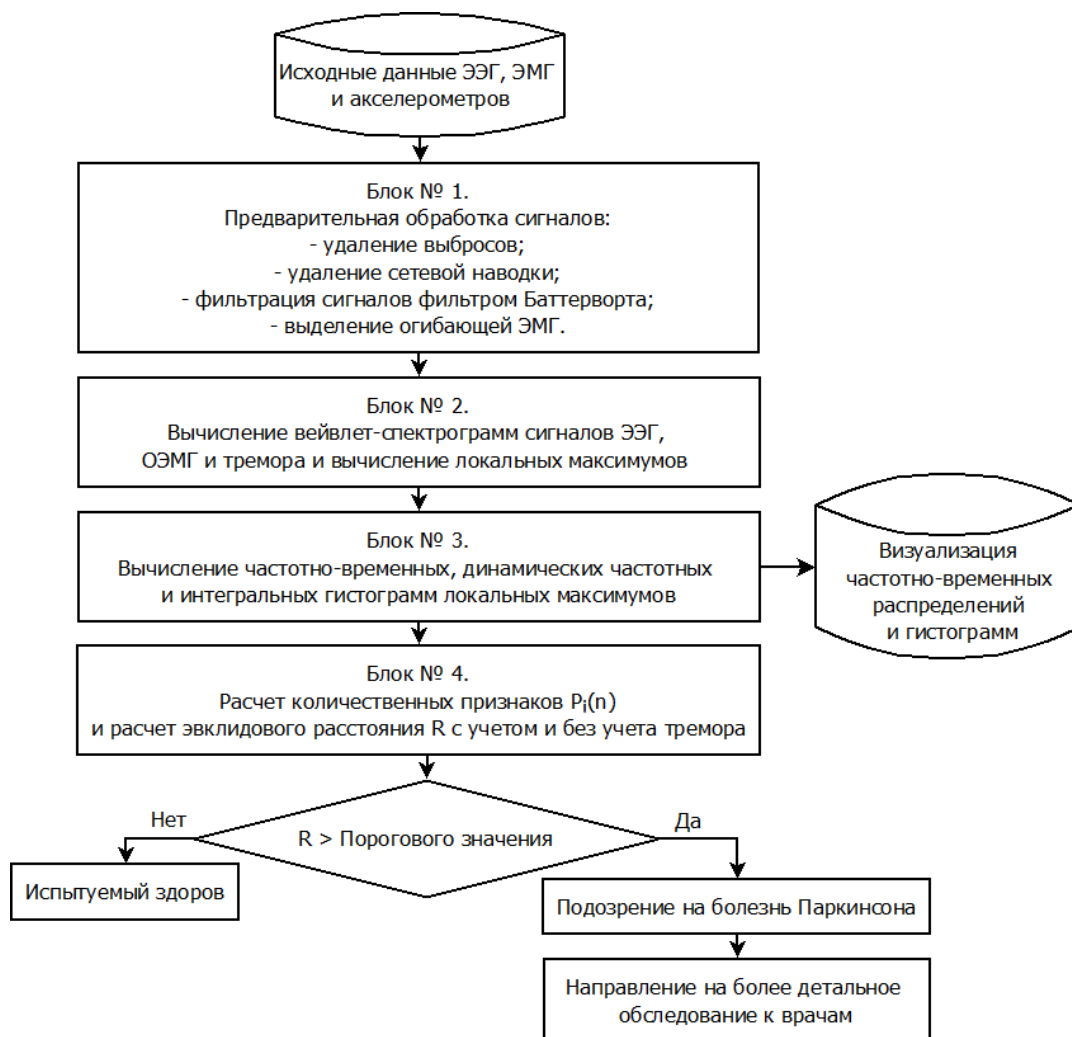


Рисунок 3.1. Блок-схема алгоритма выделения признаков паркинсонизма в сигналах электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора.

Исходные данные

Исходные данные сигналов ЭЭГ, ЭМГ и МТ хранятся в формате *txt* и *edf*. В этих файлах помимо самих сигналов хранятся такие данные как: имя пациента, дата записи, возраст пациента, установленные фильтры, частота дискретизации и длина записи.

Блок № 1.

Осуществлялась следующая предварительная обработка сигналов:

1. Удаление выбросов в сигналах при помощи метода Хьюбера Х84 [120].

Это правило с кодовым номером Х84 гласит: удалять следует все, что выходит за уровень в 5.2 медианы отклонений, отсчитываемый от медианы (Рисунок 3.2) [120].

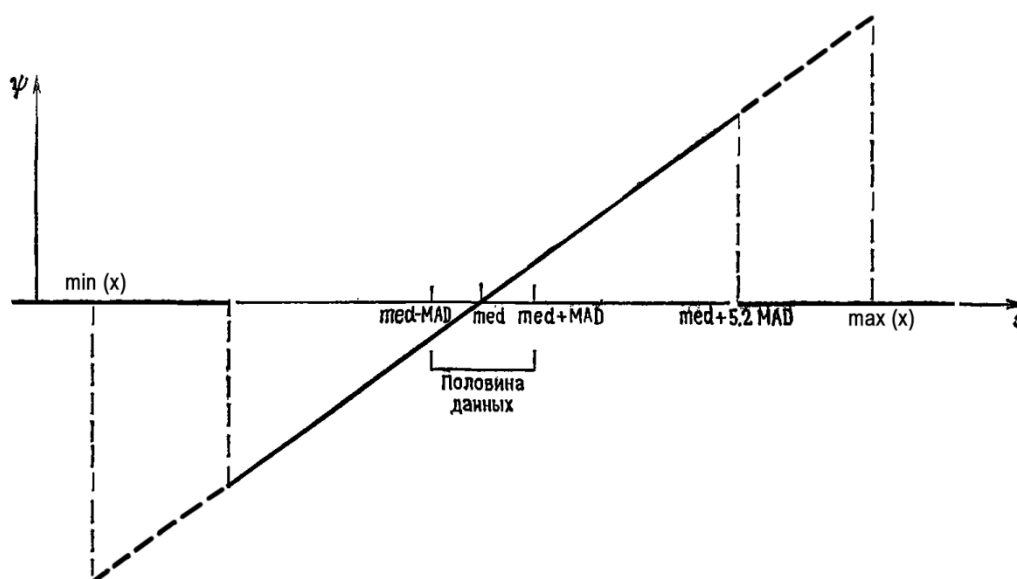


Рисунок 3.2. Определение Ψ -функции правила удаления выбросов Х84, основанного на медиане и медиане отклонений.

MAD представляет собой медиану абсолютных значений остатков, образующихся при вычитании значений x_i ($i=1, \dots, n$, где n – количество точек в сигнале) из медианы (3.1). Для медианы она служит естественным аналогом масштаба, и в правилах она является естественной основой.

$$MAD = \operatorname{med}_{i=1,\dots,n} \left(\left| \operatorname{med}_{k=1,\dots,n} (x_k) - x_i \right| \right), \quad (3.1)$$

2. Для удаления сетевой наводки был использован фильтр с бесконечной импульсной характеристикой второго порядка (цифровой БИХ-фильтр) (функция *iirnotch* в MATLAB) 50, 100, 150, 200 Гц. Коэффициент добротности 35.

3. Сигналы фильтровались полосовым фильтром Баттерворта четвертого порядка. При этом применялась двухэтапная фильтрация – в прямом, а затем в обратном направлении сигнала, для устранения фазовых искажений сигнала при фильтрации. Для сигналов ЭЭГ и мышечного тремора применялся фильтр с полосой пропускания от 2 до 240 Гц, а для сигналов ЭМГ от 60 до 240 Гц.

Рассмотрим фильтрация фильтром Баттерворта.

Производится синтез дискретного фильтра Баттерворта n -го порядка, имеющего амплитудно-частотную характеристику фильтра нижних частот и нормированную частоту среза Wn [121]. Соответствующая функция *butter* в MATLAB возвращает описание фильтра в виде векторов-строк b и a , имеющих длину $n+1$ и содержащих коэффициенты полиномов числителя и знаменателя функции передачи в порядке убывания степеней переменной z :

$$H(z) = \frac{B(z)}{A(z)} = \frac{b(1) + b(2)z^{-1} + \dots + b(n+1)z^{-n}}{1 + a(2)z^{-1} + \dots + a(n+1)z^{-n}}. \quad (3.2)$$

Частотой среза фильтра Баттерворта называется частота, на которой модуль коэффициента передачи равен $\sqrt{1/2}$. Функция *butter* в MATLAB использует значение частоты среза Wn , нормированное к частоте Найквиста. Таким образом, нормированное значение частоты среза Wn должно лежать в пределах от 0 до 1, при этом 1 соответствует частоте Найквиста (то есть половине частоты дискретизации). Если параметр Wn является двухэлементным

вектором, $Wn = [w1, w2]$, функция *butter* производит синтез дискретного полосового фильтра порядка $2*n$, полоса пропускания которого лежит в пределах от $w1$ до $w2$ [121].

4. Для выделения огибающей сигнала ЭМГ применялось преобразование Гильберта, рассмотренное в разделе 2.1.2.

Блок № 2.

Осуществлялось вейвлет-преобразование с применением материнской функцией Морле, с помощью которого строились вейвлет-спектрограммы сигналов многоканальной ЭЭГ (см. Рисунок 2.3), ОЭМГ (см. Рисунок 2.11) и мышечного тремора (см. Рисунок 2.16). Далее вычислялись локальные максимумы этих вейвлет-спектрограмм (см. Рисунок 2.4, 2.12, 2.17). Алгоритм поиска локальных максимумов будет описан ниже.

Блок № 3.

Вычислялись частотно-временные (см. Рисунок 2.7), динамические частотные и интегральные гистограммы (см. Рисунок 2.5, слева, 2.6, слева). С помощью интегральных гистограмм осуществлялась визуальная частотная синхронизация сигналов многоканальной ЭЭГ, ОЭМГ и мышечного тремора (см. Рисунок 2.20, 2.21).

Блок № 4.

Проводился расчет количественных электрофизиологических признаков $P_i(n)$ (см. формулу 2.25) согласно модели, описанной во второй главе диссертационной работы. Также осуществлялся расчет эвклидова расстояния R с учетом мышечного тремора и без учета мышечного тремора для групп пациентов и контроля (см. формулу 2.26). Отметим, что эвклидово расстояние R – это количественная мера в пространстве этих электрофизиологических признаков паркинсонизма на ранней стадии.

На Рисунке 3.1 показано, что, если эвклидово расстояние R меньше заданного порогового значения, то считается, что испытуемый здоров, если же R больше заданного порогового значения, то предполагается, что у

испытуемого БП, он попадает в группу риска и направляется на более детальное обследование к врачам.

Алгоритм поиска локальных максимумов на вейвлет-спектрограмме заключается в следующем. Рассмотрим пример поиска локального максимума на вейвлет-спектрограмме (Рисунок 3.3) [122, 123]. Локальным максимумом (всплеском) мы будем называть пик M на вейвлет-спектрограмме, полуширина (на полувысоте) по времени t и полуширина по частоте f 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:

$$T_H = N_P / (2f), \quad (3.3)$$

где N_P – это коэффициент полуширины локального максимума по времени, опытным путем были выбраны $N_P = 2$, а $F_H = 1$ Гц.

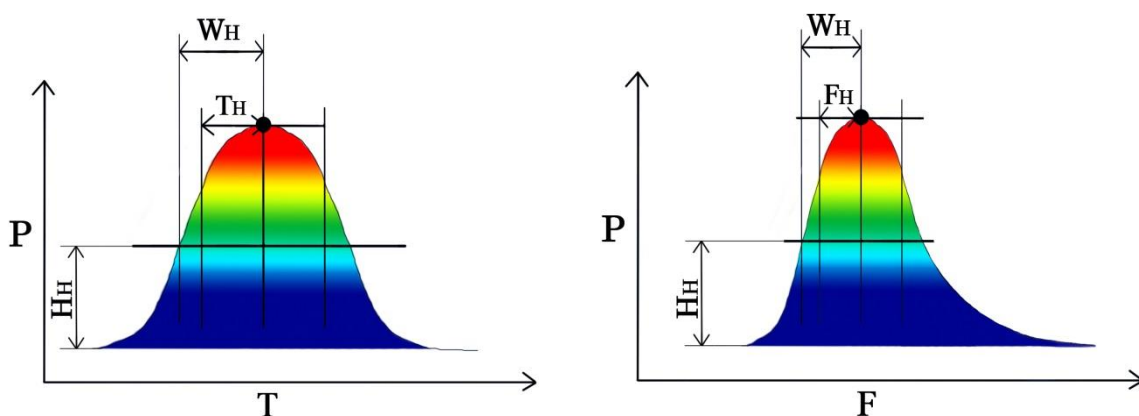


Рисунок 3.3. Пример локального максимума ЭЭГ в частотно-временной области. Диаграмма слева – срез вейвлет-спектрограммы по времени (ось абсцисс – время, ось ординат – мощность), диаграмма справа – по частоте (ось абсцисс – частота, ось ординат – мощность). Обозначения: W_H – полуширина пика на полувысоте, H_H – полувысота пика, T_H – величина порога по времени, F_H – величина порога по частоте.

Характерной особенностью спектрограммы ЭЭГ является то, что мощность всплесков в одних частотных диапазонах может значительно превышать мощность всплесков в других частотных диапазонах. Более того, всплески могут иметь продолжения (хвосты) в соседних частотных диапазонах. Вследствие этого, классические методы анализа ЭЭГ, основанные на вейвлетах, могут ошибочно относить хвосты всплесков в одних частотных диапазонах к электрической активности мозга в соседних частотных диапазонах.

Рассмотрим участок вейвлет-спектрограммы пациента на 1-й стадии БП в частотных диапазонах тета (4-8 Гц) и альфа (8-12 Гц). На спектрограмме (см. Рисунок 3.4) показано, что на рассматриваемом участке есть несколько всплесков ($A1$, $A2$, $A3$, $A4$), которые имеют чётко выраженную частотно-временную локализацию в альфа-диапазоне.

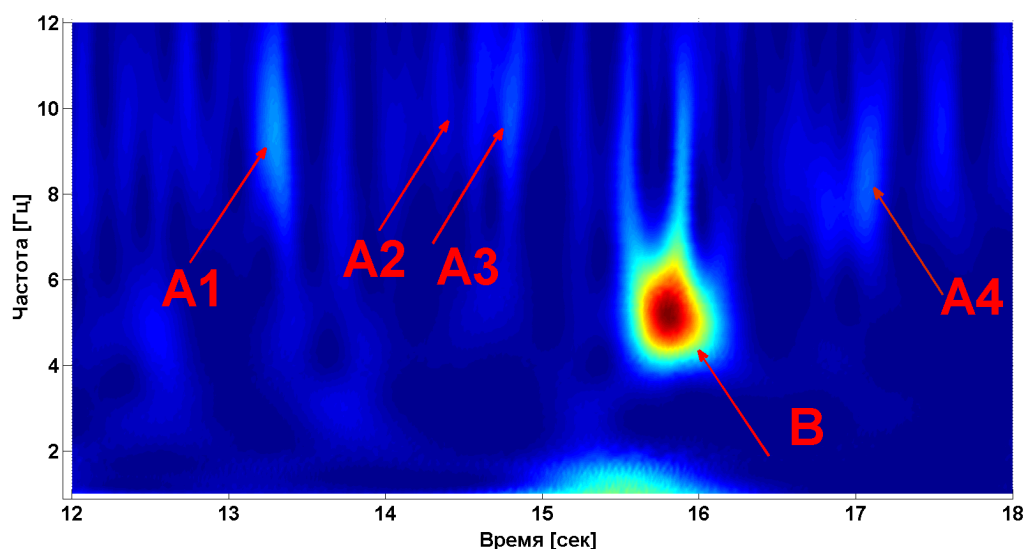


Рисунок 3.4. Спектрограмма всплесков ($A1$, $A2$, $A3$, $A4$) в диапазоне альфа на временном отрезке от 12 до 18 секунды. Между всплесками $A1$, $A2$, $A3$, $A4$ наблюдается длинный голубой «хвост» некоторого другого локального максимума B , вершина которого находится в диапазоне тета. Ось абсцисс — время (сек), ось ординат — частота (Гц).

Вместе с тем, между ними наблюдается длинный голубой «хвост» некоторого другого локального максимума B , вершина которого находится в диапазоне тета. Разработанный алгоритм предотвращает ошибочное распознавание хвоста указанного локального максимума B в качестве электрической активности в частотном диапазоне альфа. То есть, алгоритм позволяет выделить всплески с малыми амплитудами даже при наличии рядом с ними всплесков с большими амплитудами.

Данный комплекс программ был апробирован при обработке экспериментальных данных, полученных при исследованиях пациентов на ранней стадии болезни Паркинсона и контрольной группы испытуемых. Получено свидетельство о регистрации пакета программ в ФИПС [123].

3.2. Программная реализация алгоритма анализа мониторинговых измерений сигналов электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора

Используя, набор инструментов, встроенных в систему MATLAB, были решены задачи обработки, анализа особенностей сигналов многоканальной ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора, фильтрации шумов, удалении выбросов в сигналах, использования режекторных фильтров для удаления сетевой наводки.

В ходе выполнения работы был построен алгоритм обработки данных электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора во временной области (Рисунок 3.1), который позволил создать комплекс программ в среде MATLAB, осуществляющий анализ ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора [122, 123]. Данная программа является актуальной с точки зрения автоматизации обработки и анализа биомедицинской информации. Ниже будет описан алгоритм главных исполняемых файлов *eegemg_all_metrics2mat.m* и *acs_all_metrics2mat.m* программы *Peaks_1*, в которых вызывается в виде функции основная подпрограмма *group2mat.m*. Подпрограмма *group2mat.m*

вызывает в виде функции подпрограмму *txt2mat.m*, которая в свою очередь вызывает следующие подпрограммы:

- *plot_signal.m*;
- *preprocess_signal.m*;
- *calc_and_plot_spectrum.m*;
- *calc_and_plot_wavelet.m*;
- *plot_and_save_flashes.m*.

В исполняемых файлах *eegemg_all_metrics2mat.m* и *acs_all_metrics2mat.m* задаются все основные параметры программы, выбранные оптимальным образом, такие как:

- выбор метода обработки (либо преобразование Фурье, либо непрерывный вейвлет Морле);
- нижнее значение частоты для тета-ритма, равное 4 Гц;
- верхнее значение частоты для тета-ритма, равное 8 Гц;
- нижнее значение частоты для альфа-ритма, равное 8 Гц;
- верхнее значение частоты для альфа-ритма, равное 12 Гц;
- нижнее значение частоты для бета-ритма, равное 12 Гц;
- верхнее значение частоты для бета-ритма, равное 24 Гц;
- нижнее значение частоты для гамма-ритма, равное 24 Гц;
- верхнее значение частоты для гамма-ритма, равное 30 Гц;
- частота дискретизации, равная 500 Гц для файла *eegemg_all_metrics2mat.m* и 1378 Гц для файла *acs_all_metrics2mat.m*;
- длина окна в минутах для метода удаления выбросов, равная 1 минуте;
- фактор децимации, равный 8;
- порог нижнего значения частоты для вычисления вейвлет-спектрограмм, равный 1 Гц;
- шаг по частоте для вычисления вейвлетов, равный 0.1;

- порог верхнего значения частоты для вычисления вейвлет-спектрограмм, равный 26 Гц;

- полуширина частотного окна, равная 1 Гц;
- число периодов, равное 2;
- длина окна при вычислении спектра, равная 3;
- параметр сглаживания спектра, равный 100;
- размер перекрытия окна, равный 7 / 8;
- минимальная частота при построении спектра, равная 2 Гц;
- максимальная частота при построении спектра, равная 25 Гц;
- параметры для вычисления вейвлетов, равные 1;
- параметр режекторного фильтра (добротность), равный 35;
- количество столбцов в гистограммах, равное 25;
- папка с входными файлами, равная папке либо с правосторонними пациентами, либо с левосторонними пациентами, либо папке с практически здоровыми испытуемыми.

В каждой из папок хранятся записи оцифрованных ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора;

- имена каналов (fp1, fp2, f3, f4, c3, c4, p3, p4, o1, o2, f7, f8, t3, t4, t5, t6, cz, emg1, emg2, emg3, emg4 – для файла *eegemg_all_metrics2mat.m* и lh, rh – для файла *acs_all_metrics2mat.m*);

- имена каналов, выбранных пользователем.

Подпрограмма *group2mat.m* выполняет следующие действия:

- вычисляет номера выбранных пользователем каналов (*ChannelNamesSelectedByUser*) в исходном списке каналов (*ChannelNames*);
- выбирает для обработки только те файлы, которые имеют расширение .txt;
- вызывает подпрограмму *txt2mat.m*;
- формирует таблицу значений для тета (4-8 Гц) диапазона, альфа (8-12 Гц) диапазона, бета (12-24 Гц) диапазона, гамма (24-30 Гц) диапазона, сформированных в подпрограмме *txt2mat.m*, и затем записывает эти значения в

соответствующие 4 файла с указанием выбранного пользователем метода обработки.

Подпрограмма *txt2mat.m* выполняет следующие действия:

- для каждого канала, выбранного пользователем, данная функция строит и выводит на экран сигнал (Рисунок 2.2, 2.10, 2.15), с помощью подпрограммы *plot_signal.m*;
- для каждого канала, выбранного пользователем, происходит предобработка (Рисунок 3.1, блок № 1), содержащегося в нем сигнала с помощью функции *preprocess_signal.m*, которая включает себя:
 - удаление выбросов в сигналах методом Хьюбера X84;
 - фильтрацию режекторным фильтром на частотах 50, 100, 150, 200 Гц для удаления сетевой наводки на этих частотах;
 - фильтрацию фильтром Баттерворта 4-го порядка;
 - преобразование Гильберта для выделения огибающей сигнала ЭМГ.
- для каждого канала, выбранного пользователем, данная функция строит и выводит на экран спектр сигнала (Рисунок 2.5, справа, 2.6, справа, 2.13, справа, 2.14, справа, 2.18, справа, 2.19, справа), с помощью подпрограммы *calc_and_plot_spectrum.m*, которая вычисляет значения для диапазонов тета (4-8 Гц), альфа (8-12 Гц), бета (12-24 Гц), гамма (24-30 Гц);
- для каждого канала, выбранного пользователем, данная функция выполняется вейвлет-преобразование с материнским вейвлетом Морле (Рисунок 3.1, блок № 2) и выводит на экран вейвлет-спектрограмму (Рисунок 2.3, 2.11, 2.16), с помощью подпрограммы *calc_and_plot_wavelet.m*, которая вычисляет значения всплесков на вейвлет-спектрограммах для диапазонов тета (4-8 Гц), альфа (8-12 Гц), бета (12-24 Гц), гамма (24-30 Гц).
- для каждого канала, выбранного пользователем, вычисляются, выводятся на экран и сохраняются в файл значения локальных максимумов (всплесков) на частотно-временной плоскости для частоты, времени и амплитуды с помощью подпрограммы *plot_and_save_flashes.m*. На Рисунках

2.4, 2.12, 2.17 показано распределение локальных максимумов на частотно-временной плоскости вейвлет-спектрограммы. Данные файлы с именами *Имя испытуемого_номер канала_Freq/Time/Ampl.mat* в дальнейшем можно загрузить в программу *Reader_1* для анализа частотно-временного распределения локальных максимумов (Рисунок 3.1, блок № 3), расчета количественных электрофизиологических признаков $P_i(n)$ (см. формулу 2.25 и Рисунок 3.1, блок № 4) и для расчета эвклидова расстояния R с учетом мышечного тремора и без учета мышечного тремора для групп пациентов и контроля (см. формулу 2.26 и Рисунок 3.1, блок № 4).

3.3. Выводы по главе 3

В диссертационной работе:

1. Разработан алгоритм выделения признаков паркинсонизма на ранней стадии в сигналах электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора таких, как: 1) межполушарная асимметрия частотно-временных характеристик ЭЭГ в центральных отведениях моторной зоны коры головного мозга; 2) возникновение ритма ЭЭГ в этих отведениях в частотном диапазоне 4-6 Гц и его связанность с электромиограммами и мышечным тремором контралатеральных конечностей при дрожательной форме паркинсонизма; 3) дезорганизация доминирующего ритма, соответствующая общим представлениям о дезорганизации различных систем при паркинсонизме.

2. Разработан комплекс программ в среде программирования MATLAB для анализа совместных электроэнцефалографических, электромиографических и акселерометрических исследований пациентов с болезнью Паркинсона. Зарегистрирована в ФИПС «Программа обработки сигналов и статистического анализа параметров пиков огибающих сигналов ЭЭГ, ЭМГ и акселерометров для экспериментальных исследований болезни Паркинсона», свидетельство № 2015660136 от 22.09.2015 г.

ГЛАВА 4. ВЕРИФИКАЦИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ МОДЕЛИ ПРИЗНАКОВ И ПРОГРАММНО-АЛГОРИТМИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ РАННЕГО ПАРКИНСОНИЗМА ПО ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ И МОТОРНЫМ ИССЛЕДОВАНИЯМ

Были исследованы 31 пациент с БП дрожательной и дрожательно-ригидной формы на 1-й стадии по шкале Хен-Яра и 18 человек из контрольной группы испытуемых. Отбор пациентов осуществлялся в Научном центре неврологии РАН на основе клинического анамнеза. Возраст группы пациентов: от 38 до 71 года, средний возраст – 58 лет. Возраст контрольной группы испытуемых: от 22 до 80 лет, средний возраст – 51 год.

Одновременно регистрировались ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремор при помощи акселерометров. Для исследований 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 сигналов 500 Гц для записей ЭЭГ и ЭМГ, и 1378 Гц – для записей мышечного тремора. Применялась международная схема расположения электродов ЭЭГ на скальпе «10-20», рекомендованная Международной федерацией обществ электроэнцефалографии и клинической нейрофизиологии [117]. Названия отведений ЭЭГ соответствуют схеме 10-20: Fp1 и Fp2, F7 и F8, F3 и F4, T3 и T4, C3 и C4, P3 и P4, T5 и T6, O1 и O2. Для регистрации ЭМГ электроды устанавливались на мышцы-разгибатели лучезапястного и голеностопного суставов правой и левой стороны. Для регистрации ЭЭГ и ЭМГ использовались хлорсеребряные электроды. Пьезоэлектрические датчики акселерометра устанавливались на тыльные стороны ладоней. Полученные данные обрабатывались с помощью разработанного комплекса программ [124].

4.1. Методика совместных экспериментальных исследований

Совместные исследования электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора проводились в следующем порядке:

1. Фоновая запись электроэнцефалограммы в течение 3 минут 30 секунд.

2. Запись ЭЭГ совместно с установленными на тыльные стороны ладоней датчиками акселерометра (в состоянии мышечного расслабления конечностей испытуемого) в течение 2 минут 10 секунд.

3. Запись ЭЭГ совместно с установленными на тыльные стороны ладоней датчиками акселерометра (в состоянии позной активности испытуемого, т.е. исследуемые мышцы поддерживали заданную позу суставов) в течение 2 минут 10 секунд.

4. Запись ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора (в состоянии мышечного расслабления конечностей испытуемого) в течение 2 минут 10 секунд.

5. Записи ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора (в состоянии позной активности конечностей испытуемого) в течение 2 минут 10 секунд. Проводилось 3 такие записи (с минутным перерывом для отдыха испытуемого), из которых потом выбиралась лучшая запись.

В пунктах 4 и 5 проводилась регистрация мышц разгибателей лучезапястного и голеностопного суставов правой и левой стороны.

6. Запись ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора (в состоянии мышечного расслабления конечностей испытуемого) в течение 1 минуты 30 секунд.

7. Запись ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора (испытуемый вытягивал руки (Поза Ромберга)) в течение 1 минуты 30 секунд.

8. Запись ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора (в состоянии мышечного расслабления конечностей испытуемого) в течение 30 секунд. Во время этой записи испытуемому было предложено произвести обратный счет (когнитивная нагрузка).

В пунктах 6-8 проводилась регистрация мышц антагонистов лучезапястного сустава правой и левой стороны.

Поиск нелеченых пациентов на ранней стадии паркинсонизма достаточно сложная в организационном плане задача (в год удастся найти не более 12 таких пациентов), поэтому проводились исследования по расширенному набору методик для будущих исследований.

В диссертационной работе рассматривались только исследования фоновой записи ЭЭГ и совместных записей ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора при напряженном состоянии испытуемого (пп. 1 и 5). Рассмотрим более подробно эти методики.

1. Фоновая запись электроэнцефалограммы в течение 3 минут 30 секунд.

Во время этой записи на пациента не было прикреплено ничего кроме хлорсеребряных ЭЭГ электродов, установленных по общепринятой схеме 10-20 (Рисунок 4.1). Поверхность электродов ЭЭГ до этого была пропитана в специально приготовленном солевом растворе. Поверхность головы, куда крепились электроды, была обработана спиртом. Пациент сидел в расслабленном состоянии, руки лежали на подлокотниках кресла, ноги касались пола всей ступней. Испытуемый сидел с закрытыми глазами.



Рисунок 4.1. Электроды ЭЭГ, установленные на испытуемом по общепринятой схеме 10-20.

2. Записи ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора (напряженное состояние испытуемого).

Во время этих совместных записей ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора на испытуемом были установлены (помимо электродов ЭЭГ) электромиографические электроды на руках и на ногах на мышцах, отвечающих за разгибание кистей на руках и ступней на ногах, и акселерометрические датчики.

Как на положительный, так и на отрицательный электрод ЭМГ наносилась абразивная паста для обеспечения электрической проводимости с мышц. Место, куда крепились электроды ЭМГ с помощью медицинского пластыря, предварительно обрабатывалось спиртом. На одну из рук испытуемого также прикреплялась «земля» для уменьшения электрической наводки в 50 Гц.

Датчики акселерометра с помощью медицинского пластыря крепились основанием к тыльной стороне ладони, перед этим обезжиренную спиртом.

Одновременные записи ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора проходили в состоянии позной активности конечностей испытуемого. Руки находились на подлокотниках кресла, ладони были выпрямлены и поддерживали позу, как показано на Рисунках ниже (Рисунок 4.2, 4.3).

Ноги находились в напряженном состоянии и касались пола только пятками. Испытуемый сидел с закрытыми глазами. Запись длилась 2 минуты 10 секунд. Проводилось 3 такие записи с минутным перерывом для отдыха испытуемого.



Рисунок 4.2. Электроды ЭЭГ, ЭМГ и датчики акселерометра на испытуемом (в состоянии позной активности конечностей испытуемого).



Рисунок 4.3. Электроды ЭМГ и датчики акселерометра на левой руке (слева) и на правой руке (справа) в состоянии позной активности конечностей испытуемого. На правой руке также установлена «земля».

4.2. Результаты верификации, полученные с помощью разработанных методов, алгоритмов и программ

В работах [58, 70, 115] предложен и исследован новый метод диагностики БП, основанный на анализе частотно-временных свойств сигналов ЭЭГ, а в работах [78, 110-116, 125] – совместно измеренных сигналов ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора конечностей. Были получены основные признаки паркинсонизма на ранней стадии: межполушарная асимметрия частотно-временных характеристик ЭЭГ особенно в центральных отведениях (С3, С4); возникновение ритма в частотном диапазоне 4 - 6 Гц и его связанность с ритмами электромиографической активности и мышечного тремора конечностей в этом диапазоне; дезорганизация доминирующего ритма ЭЭГ, соответствующая общим представлениям о дезорганизации различных систем при паркинсонизме.

Рассмотрим количественную меру в пространстве этих электрофизиологических признаков паркинсонизма на ранней стадии – эвклидово расстояние R , и опишем результаты количественного сравнения этой меры для групп пациентов и контроля.

В Таблице 2 приведены оценки стадии паркинсонизма по количественным характеристикам ЭЭГ и мышечного тремора и сравнение их с клиническими диагнозами. В качестве количественных признаков ЭЭГ используется отношение амплитуд тета (4-6 Гц) и альфа (8-12 Гц) пиков частотных гистограмм экстремумов вейвлет-спектрограмм $P_1 = A_\theta(C3) / A_\alpha(C3) \vee A_\theta(C4) / A_\alpha(C4)$ и $P_2 = A_\theta(C4) / A_\alpha(C4) \vee A_\theta(C3) / A_\alpha(C3)$ в отведениях С3 и С4, отношение средних коэффициентов корреляции $P_3 = r(C3) / r(C4) \vee r(C4) / r(C3)$, отношение среднеквадратичных отклонений $P_4 = \sigma(C3) / \sigma(C4) \vee \sigma(C4) / \sigma(C3)$ и отношение пиков частотных гистограмм экстремумов вейвлет-спектрограмм мышечного тремора $P_5 = \max(T_L / T_R, T_R / T_L)$. Из этих величин можно сформировать оценку близости R испытуемого к некоторому абстрактному идеалу (см. формулу 2.26).

В Таблице 2 показано, что для представителей контрольной группы расстояние $R < 1$, в то время как для пациентов оно существенно превышает $R = 1$. Однако у нескольких человек в контрольной группе испытуемых $R > 1$ (отмечены жирным шрифтом), такие испытуемые отправляются на дополнительное обследование к врачам.

Следует отметить, что оценка R подчеркивает, в первую очередь, межполушарную асимметрию, и поэтому она ориентирована на диагностику ранней стадии паркинсонизма.

Таблица 2.

Оценки стадии паркинсонизма по количественным характеристикам ЭЭГ и мышечного тремора и сравнение их с клиническими диагнозами

№	Клинический диагноз	Результат анализа ЭЭГ и МТ	Признак P_1	Признак P_2	Признак P_3	Признак P_4	Признак P_5	R
Пациенты								
1.	1	1	0,6	0	0,98	1,25	30	29,01
2.	1	1	0,8	0,6	0,77	1,23	5,56	4,68
3.	1	1	0,5	0,95	0,88	0,89	6	5,12
4.	1	1	0	0	1,23	0,71	15	14,00
5.	1	1	0	0,3	0,99	1,03	12	11,00
6.	1	1	1,7	0,7	1,81	0,76	16,67	15,80
7.	1	1	0	0,47	1,38	1,13	58,82	57,82
8.	1	1	0	0	1,04	1,05	88,24	87,24
9.	1	1	0	0,4	1,4	0,7	28,89	27,90
10.	1	1	33	0	0,86	1,24	2,59	33,04
11.	1	1	125	1,3	1,45	1,09	357,14	377,44
12.	1	1	0	3	1,23	0,69	90	89,05
13.	1	1	70	2,17	0,42	0,57	105,26	125,60

Таблица 2 (Продолжение).

14.	1	1	0	0	0,95	1,29	2,4	1,43
15.	1	1	0	0	0,89	1,12	2,22	1,23
16.	1	1	0,8	1,3	0,96	0,96	3,2	2,68
17.	1	1	1,15	0	1,09	1	1,25	1,18
18.	1	1	0	0	0,81	2,10	5,71	4,84
19.	1	1	0,31	0,25	1,01	0,94	2,5	1,55
20.	1	0	0	0,48	1,16	0,65	1,5	0,79
21.	1	1	0,3	0,17	0,84	1,48	4	3,06
22.	1	1	0,18	0,84	1,17	0,81	2	1,34
23.	1	1	0	0	1,07	0,5	6,67	5,69
24.	1	1	110	80	1,05	1,16	55,56	146,55
25.	1	1	8	4,5	2,04	1,16	15	16,77
26.	1	1	0	0	0,9	1,36	10,67	9,68
27.	2	1	0	0	1,1	0,72	2,67	1,70
28.	1	1	0	0	1,1	1,55	246,67	245,67
29.	1	1	0,62	0	1,05	0,94	2,14	1,30
30.	2	1	0	0	0,93	2,25	6,89	6,02
31.	1	1	0,12	0,11	1,06	0,87	3,13	2,14
Контроль								
1.	0	1	0	0	1,18	0,57	3	2,05
2.	0	0	0	0	0,86	1,32	1,7	0,78
3.	0	0	0	0	0,97	0,93	1,25	0,26
4.	0	0	0	0	1,04	1,2	1,75	0,78
5.	0	0	0	0	1,05	1,06	1,5	0,51
6.	0	0	0	0	0,99	0,77	1,5	0,55
7.	0	0	0	0	1,03	0,88	1	0,12
8.	0	1	0	0	1,04	1,07	2,88	1,88
9.	0	0	0	0	0,63	1,29	1,9	1,02

Таблица 2 (Окончание).

10.	0	0	0	0	1,18	0,88	1,56	0,60
11.	0	0	0	0	0,95	1,36	1,87	0,94
12.	0	0	0	0	1,3	1,92	1,15	0,98
13.	0	0	0	0	0,91	0,94	1,9	0,91
14.	0	0	0	0	0,86	1,11	1,14	0,23
15.	0	0	0	0	0,76	1,12	1,82	0,86
16.	0	1	0,15	0,13	1,03	1	2,22	1,24
17.	0	1	0	0	0,69	3,15	1,07	2,17
18.	0	1	0	0	1,7	0,47	1,88	1,24
Абстрактный идеальный испытуемый								
			0	0	1	1	1	

В Таблице 3 приведены проценты совпадения диагнозов по оценке ЭЭГ и мышечного тремора с клиническим диагнозом.

Таблица 3.

Совпадения диагнозов по оценке ЭЭГ и мышечного тремора с клиническим диагнозом.

	Количество людей	Количество совпадений	Процент совпадений
Контроль	18	13	72
1-я стадия	31	30	97

Рассмотрим средние арифметические значения логарифма эвклидова расстояния в пространстве признаков ($\log R$) и их средние отклонения по всем парам отведений ЭЭГ ($\langle Fp1, Fp2 \rangle$, $\langle F7, F8 \rangle$, $\langle F3, F4 \rangle$, $\langle T3, T4 \rangle$, $\langle C3, C4 \rangle$, $\langle P3, P4 \rangle$, $\langle T5, T6 \rangle$, $\langle O1, O2 \rangle$) для 31 пациента на 1-й стадии БП и 18 испытуемых из контрольной группы. На Рисунке 4.4 – с учетом мышечного

тремора, на Рисунке 4.5 – без учета мышечного тремора, только по данным ЭЭГ.

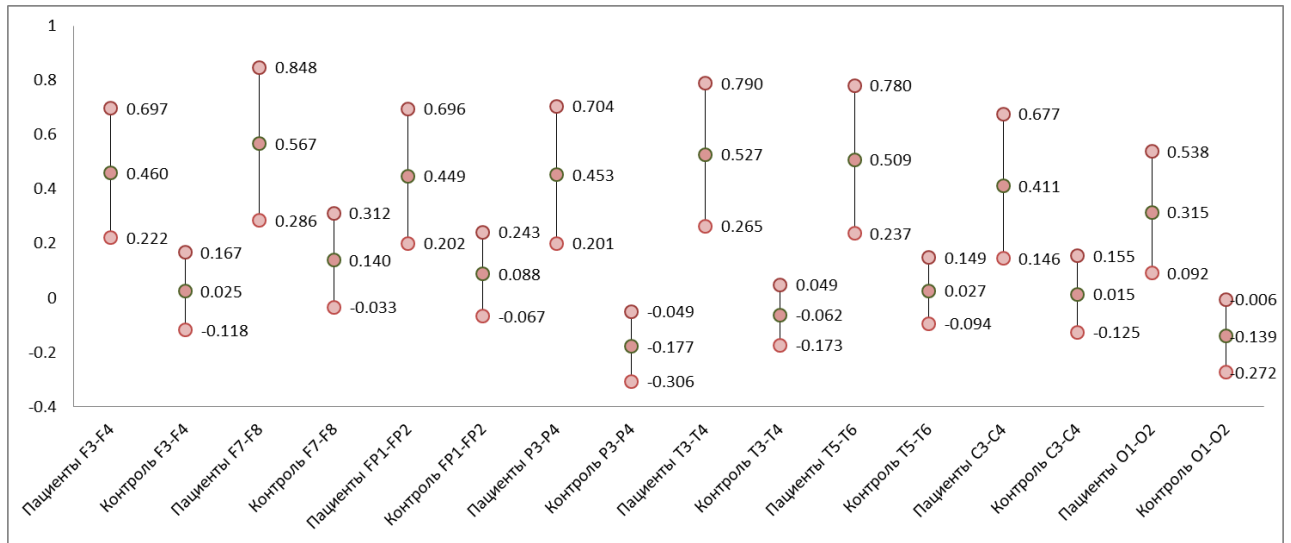


Рисунок 4.4. Средние арифметические значения $\log R$ и их средние отклонения по всем парам отведений по группам пациентов и контрольных испытуемых с учетом мышечного тремора. По оси абсцисс – пары отведений для пациентов и контрольных испытуемых, по оси ординат – $\log R$.

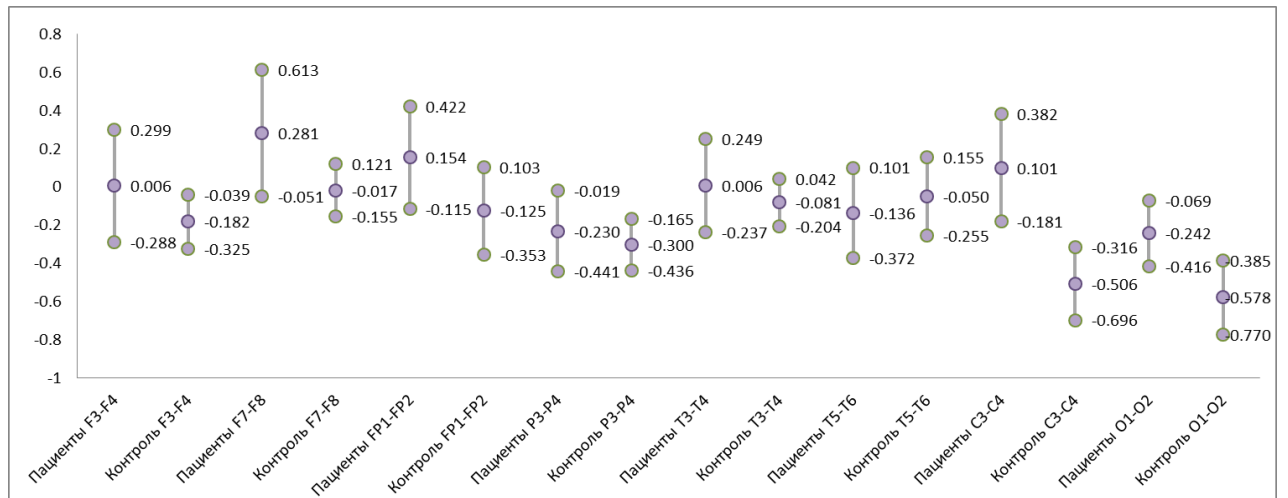


Рисунок 4.5. Средние арифметические значения $\log R$ и их средние отклонения по всем парам отведений по группам пациентов и контрольных испытуемых без учета мышечного тремора. По оси абсцисс – пары отведений для пациентов и контрольных испытуемых, по оси ординат – $\log R$.

На Рисунке 4.4 показано, что группы пациентов и контроля хорошо различаются в парах отведений F3-F4, P3-P4, T3-T4, T5-T6, O1-O2. На Рисунке 4.5 показано, что группы пациентов и контроля хорошо различаются лишь в парах отведений C3-C4.

В Таблице 4 приведены значения *AUC ROC*-кривых диагностики паркинсонизма по отдельным признакам P_i и по евклидовому расстоянию R для пары отведений C3-C4 с учетом и без учета мышечного тремора. *AUC* по евклидовому расстоянию R с учетом мышечного тремора составил 0,94. *AUC* по евклидовому расстоянию R без учета мышечного тремора составил 0,80. Наибольший вклад в диагностику с учетом мышечного тремора вносит тремор, а без учета мышечного тремора вносят признаки P_1, P_2, P_3 .

Как описано в главе 2, «большим» отведением считалось отведение, контралатеральное «больной» конечности. Если тремор не учитывался, то в качестве «больного» полушария, например, для пары отведений C3-C4, считалось $\max(P_1, P_2), \max(r(C3) / r(C4), r(C4) / r(C3))$ и $\max(\sigma(C3) / \sigma(C4), \sigma(C4) / \sigma(C3))$.

Таблица 4.

Значения *AUC ROC*-кривых диагностики паркинсонизма по отдельным признакам P_i и по евклидовому расстоянию R с учетом и без учета мышечного тремора.

	P_1	P_2	P_3	P_4	P_5	R
AUC с учетом мышечного тремора	0,74	0,76	0,59	0,47	0,92	0,94
AUC без учета мышечного тремора	0,78	0,73	0,69	0,53	-	0,80

Отметим, что исследования, проводимые без учета мышечного тремора, являются более важными для перспективы скрининговой диагностики болезни Паркинсона по немоторным признакам на доклинической стадии, на которой клинические моторные признаки еще не обнаруживаются.

4.3. Выводы по главе 4

В диссертационной работе:

1. Разработана методика совместных экспериментальных исследований ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора, которая применялась в данной диссертации. В методике описано расположение электродов ЭЭГ, ЭМГ и датчиков акселерометра на испытуемом, также подробно описаны те методики, которые осуществлялись на испытуемом ввремя исследования и были использованы в диссертационной работе.

2. Проведена верификация модели электрофизиологических количественных признаков болезни Паркинсона и программно-алгоритмического обеспечения выделения электрофизиологических признаков болезни Паркинсона на ранней стадии в клинической практике на 31 нелеченом пациенте на ранней стадии болезни Паркинсона и 18 контрольных испытуемых. Процент совпадений с клиническим диагнозом для 31 нелеченых пациентов составил 97%, для 18 контрольных испытуемых – 72%.

3. AUC по эвклидовому расстоянию R с учетом мышечного тремора составил 0,94. AUC по эвклидовому расстоянию R без учета мышечного тремора составил 0,80. Наибольший вклад в диагностику с учетом мышечного тремора вносит тремор, а без учета мышечного тремора вносят признаки P_1 , P_2 , P_3 .

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам работы можно сделать следующие выводы:

1. Впервые проведены мониторинговые измерения многоканальных электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора 31 нелеченого пациента на ранней стадии паркинсонизма и 18 испытуемых контрольной группы.
2. Предложен способ оценки диапазонов частот и интервалов времени связанности электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора в диагностике раннего паркинсонизма, заключающийся в анализе частотно-временных распределений локальных экстремумов вейвлет-спектрограмм сигналов мониторинговых измерений многоканальных электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора.
3. Обнаружена связанность в диапазоне частот 4-6 Гц частотно-временных распределений локальных максимумов вейвлет-спектрограмм сигналов электроэнцефалограммы в моторной зоне одного из полушарий коры головного мозга, мышечного тремора и огибающей электромиограммы в контралатеральной конечности и отсутствие такой связанности в симметричном отведении другого полушария и контралатеральной ему конечности, не затронутых паркинсонизмом.
4. Предложена и обоснована модель количественных электрофизиологических признаков ранней стадии паркинсонизма на основе мониторинговых измерений сигналов многоканальных электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора, заключающаяся в оценках межполушарной асимметрии ритма электроэнцефалограмм в диапазоне частот 4-6 Гц, среднего и среднеквадратичного отклонения коэффициентов корреляции в корреляционной матрице оконного временного распределения спектральной плотности мощности в диапазоне частот более 6 Гц вейвлет-спектрограммы электроэнцефалограммы в моторной зоне коры головного мозга и асимметрии мышечного тремора конечностей.

5. Реализован алгоритм вычисления электрофизиологических и моторных количественных признаков ранней стадии паркинсонизма, заключающийся: 1) в вычислении локальных максимумов частотно-временных спектрограмм сигналов; 2) в оценке связанности гистограмм локальных максимумов вейвлет-спектрограмм сигналов многоканальных электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора; 3) в вычислении количественных признаков асимметрии мышечного тремора конечностей, межполушарной асимметрии и дезорганизации динамики электрической активности коры головного мозга.

6. Верификация разработанной скрининговой системы мониторинговых электрофизиологических и моторных измерений и вычисления количественных признаков ранней стадии паркинсонизма на основе результатов исследований многоканальных электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора 31 нелеченого пациента на ранней стадии паркинсонизма и 18 контрольных испытуемых. Качество классификации рассчитывалось по AUC – площадью под рабочей характеристикой приёмника (ROC -кривой). AUC по эвклидовому расстоянию R в пространстве признаков сигналов электроэнцефалограммы и мышечного тремора составил 0,94. AUC по эвклидовому расстоянию R в пространстве признаков только сигналов электроэнцефалограммы составил 0,80.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Угрюмов М. В. Традиционные представления о нейродегенеративных заболеваниях // Нейродегенеративные заболевания: фундаментальные и прикладные аспекты / Под ред. Угрюмова М. В. – М.: Наука, 2010. – С. 8-51.
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 University Press, 2014. P. 229-242.
3. Both early and late cognitive dysfunction affects the electroencephalogram in Parkinson's disease / Caviness J.N. [et al] // Parkinsonism Relat. Disord. 2007. Vol. 13, no. 6, P. 348-354.
4. Comparison of quantitative EEGs between Parkinson's disease and age-adjusted normal controls / Serizawa K [et al] // Journal of Clinical Neurophysiology. 2008. Vol. 25, no. 6, P. 361-366.
5. Угрюмов М.В. Новые представления о патогенезе, диагностике и лечении нейродегенеративных заболеваний // Вестник Российской Академии медицинских наук. 2010. № 8, С. 8-19.
6. 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.
7. Частотно-временная динамика разрядов «пик-волна» у пациентов с абсансной эпилепсией / Габова А. В. [и др.] // Технологии живых систем. 2008. № 5, С. 72-81.
8. Частотно-временная структура разрядов пик-волна генетической absence-эпилепсии / Габова А. В. [и др.] // Доклады РАН. 2004. Т. 396, С. 557-560.
9. Vosnyakova D.Yu., Obukhov Yu.V. Extraction of dominant feature in biomedical signals // Pattern Recognition and Image Analysis. 2005. Vol. 15, no. 3, P. 513-515.

10. Голубев В. Л., Левин Я. И., Вейн А. М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма // М.: МЕДпресс. 1999. С. 415.

11. Tetrud J. W., Langston J. W. MPTP-induced parkinsonism as a model for Parkinson's disease // *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*. 1989. Vol. 126, P. 35-40.

12. Частотно-временной анализ электрической активности мозга при болезни Паркинсона / Обухов Ю. В. [и др.] // *Нейродегенеративные заболевания: фундаментальные и прикладные аспекты* / Под ред. Угрюмова М.В. – М.: Наука, 2010 – С. 112-129.

13. 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.

14. Novel parameters of surface EMG in patients with Parkinson's disease and healthy young and old controls / Meigal A.I. [et al] // *Journal of Electromyography & Kinesiology*. 2009. Vol. 19, no. 3, P. 206-213.

15. Effect of medication on EMG patterns in individuals with Parkinson's disease / Robichaud J.A. [et al] // *Movement Disorders*. 2002. Vol. 17, no. 5, P. 950-960.

16. Non-Linear EMG Parameters for Differential and Early Diagnostics of Parkinson's Disease / Meigal Alexander Y. [et al] // *Front. Neurol*. 2013. Vol. 4, no. 135. DOI: 10.3389/fneur.2013.00135, URL: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2013.00135/full>.

17. Голубев В.Л., Магомедова Р.К. Спектральный анализ variability частотно-амплитудных характеристик дрожания при эссенциальном треморе и дрожательной форме болезни Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова* С. С. 2006. Т.106, № 1, С.43-48.

18. Testing Objective Measures of Motor Impairment in Early Parkinson's disease: Feasibility Study of an At-Home Testing Device / Goetz C. G. [et al] // *Movement Disorders*. 2009. Vol. 24, no. 4, P. 551-556.

19. Использование ядерно-магнитного резонанса в диагностике аденом гипофиза / Дедов И. И. [и др.] // Пробл. эндокр. 1989. Т. 35, № 4, С. 33-37.

20. Marras C., Tanner C. M. Epidemiology of Parkinson's disease // Eds. by Watts R.L., Koller W.C. Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice. The McGraw-Hill, New-York., 2004. P. 177-195.

21. Tetrud J.W. Preclinical Parkinson's disease: detection of motor and nonmotor manifestation // Neurology. 1991. Vol. 41, Suppl. 2, P. 69-71.

22. Costs of illness in a Russian cohort of patients with Parkinson's disease / Winter Y. [et al] // Pharmacoeconomics. 2009. Vol. 27, no. 7, P. 571-584.

23. Ellenberg J.H. Preclinical detection in studies of the etiology, natural history, and treatment of Parkinson's disease // Neurology. 1991. Vol. 41, Suppl. 2, P. 14-20.

24. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations / Bernheimer H. [et al] // Journal of the Neurological Sciences. 1973. Vol. 20, no. 4, P. 415-455.

25. Hoehn M., Yahr M. Parkinsonism: onset, progression, and mortality // Neurology. 1967. Vol. 17, P. 427-442.

26. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations / Goetz C.G. [et al] // Movement Disorders. 2004. Vol. 19, P. 1020-1028.

27. Сахаров В. Л., Андреев А. С. Методы математической обработки электроэнцефалограмм: Учебное пособие // Таганрог «Антон», 2000. С. 45.

28. Нейрон-Спектр-5. 41-канальный многофункциональный комплекс для проведения нейрофизиологических исследований. [Электронный ресурс] // Медицинское диагностическое оборудование Нейрософт. 2005. URL: <http://www.neurosoft.ru/rus/product/neuron-spectrum-5/index.aspx> (дата обращения: 15.07.2015).

29. Клиническая нейрофизиология / Под ред. Бехтеревой Н. П. – Л.: Наука, 1972. – С. 720.

- 30.** Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen // Arch. Psychiat. Nervenkr. 1929. Vol. 87, P. 527-570.
- 31.** Pravdich-Neminsky V. V. Ein Versuch der Registrierung der elektrischen Gehirnerscheinungen // Zbl. Physiol. 1913. Vol. 27, P. 951-960.
- 32.** Adrian E. A., Matthews B. The interpretation of potential waves in the cortex // J. Physiol. 1934. Vol. 81, P. 440-471.
- 33.** Walter G. The location of cerebral tumors by electroencephalography. // Lancet. 1936. Vol. 231, P. 305-308.
- 34.** Рангайян Р.М. Анализ биомедицинских сигналов. Практический подход / Пер. с англ. под ред. Немирко А.П. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. – С. 440.
- 35.** Sanei Saeid and Chambers J.A. EEG signal processing // Centre of Digital Signal Processing Cardiff University, UK – John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex PO19 8SQ, England, 2007. – С. 289.
- 36.** Walter D. Spectral analysis of electroencephalograms: matematical determination of neurophysiological relationship from records of limited duration // Exper. neurol. 1963. Vol. 8, P. 151-181.
- 37.** Эйди У. Р. Организация мозговых структур с точки зрения передачи и хранения информации // Современные проблемы электрофизиологии центральной нервной системы. М.: Наука, 1967. – С. 324-338.
- 38.** Waller D., Rhodes J., Adey W. Discriminating among states of consciousness by EEG measurements. A study of four subjects // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1967. Vol. 22, no. 1, P. 22-29.
- 39.** Кропотов Ю.Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия / Пер. с англ. под ред. Пономарева В.А. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2010. – С. 512.
- 40.** Каплан А.Я. Нестационарность ЭЭГ: методологический и экспериментальный анализ // Успехи физиологических наук. 1998. Т. 29, № 3, С. 35-55.

41. England A. C., Schwab R. S., Peterson E. The electroencephalogram in Parkinson's syndrome // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1959. Vol. 11, no. 4, P. 723-731.

42. Ganglberger J. A. The EEG in parkinsonism and its alteration by stereotaxically produced lesions in pallidum // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1961. Vol. 13, P. 82.

43. Slowing of EEG in Parkinson's disease / Soikkeli R. [et al] // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1991. Vol. 79, no. 3, P. 159-165.

44. Different functional loops between cerebral cortex and subthalamic area in Parkinson disease / Fogelson N. [et al] // *Cerebral Cortex.* 2006. Vol. 16, P. 64-75.

45. Slowing of oscillatory brain activity is a stable characteristic of Parkinson's disease without dementia / Stoffers D. [et al] // *Brain.* 2007. Vol. 130, P. 1847-1860.

46. Enhanced frontal low and high frequency power and synchronization in the resting EEG of parkinsonian patients / Moazami-Gourdarzi M. [et al] // *NeuroImage.* 2008. Vol. 41, P. 985-997.

47. Oswal A., Litvak V., Brown P. Synchronized Neural Oscillations and the Parkinsonian State // *Parkinson Disease and Other Movement Disorders* / Eds. by Wolters E. C., Baumann C. R. Int. Ass. of Parkinsonism and Related Disorders, VU University Press, 2014. P. 163-181.

48. The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor / Timmermann L. [et al] // *Brain.* 2003. Vol. 126, no. 1, P. 199-212.

49. Synchronized neuronal discharge in the basal ganglia of parkinsonian patients is limited to oscillatory activity / Levy R. [et al] // *Journal of Neuroscience.* 2002. April 1. Vol. 22, no. 7, P. 2855-2861.

50. Resting state oscillatory brain dynamics in Parkinson's disease: an MEG study / Bosboom J. [et al] // *Clin Neurophysiol.* 2006. Vol. 117, no. 11, P 2521-2531.

51. Adeli H., Zhou Z., Dadmehr N. Analysis of EEG records in an epileptic patient using wavelet transform // *J. Neurosci. Methods.* 2003. Vol. 123, no. 1, P. 69-87.

52. Khan Y.U., Gotman Y. Wavelet based automatic seizure detection in intracerebral electroencephalogram // Clin. Neurophysiol. 2003. Vol. 114, no. 4, P. 898-908.

53. Wavelet-crosscorrelation analysis: non-stationary analysis of neurophysiological signals / Mizuno-Matsumoto Y. [et al] // Brain Topogr. 2005. Vol. 17, no. 4, P. 237-252.

54. Chen H., Nui H. Detection of character wave in EEG by wavelet // J. Electronic Sci. Technol. 2004. Vol. 2, no. 2, P. 269-271.

55. 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.

56. Senhadji L., Wendling F. Epileptic transient detection: wavelets and time-frequency approaches // Neurophysiol. Clin. 2002. Vol. 32, no. 3, P. 175-192.

57. Fast wavelet transformation of the EEG / Schiff S.J. [et al] // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 1994. Vol. 91, no. 6, P. 442-455.

58. Патент № 2484766 Российская Федерация. Способ ранней электроэнцефалографической диагностики болезни Паркинсона / Обухов Ю. В., Королев М. С., Габова А. В., Кузнецова Г. Д., Угрюмов М. В. 20.06.2013.

59. Добеши И. Десять лекций по вейвлетам // Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2001. – С. 464.

60. Дьяконов В.П. Вейвлеты. От теории к практике // СОЛОН-Пресс. М. 2004. – С. 397.

61. Малла С. Вэйвлеты в обработке сигналов / Пер. с англ. // М.: Мир. 2005. – С. 671.

62. Чуи К. Введение в вэйвлеты. М.: Мир. 2001. – С. 412.

63. Юдин М. Н., Фарков Ю. А., Филатов Д. М. Введение в вейвлет-анализ // М., МГГА. 2001. – С. 72.

64. Vetterli M., Kovacevic J. Wavelets and Subband Coding // New Jersey: Prentice Hall, USA. 1995. – P. 488.

65. Goupilland P., Grossman A., Morlet J. Cycle-octave and related transforms in seismic signal analysis // *Geoexploration*. 1984. Vol. 23, no. 1, P. 85-102.

66. Gabor A. J., Leach R. R., Dowla F. U. Automated seizure detection using a self-organizing neuronal network // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1996. Vol. 99, no. 3, P. 257-266.

67. Time-frequency analysis of electroencephalogram series. III. Wavelet packets and information cost function / Blanco S. [et al] // *Phys. Rev. E*. 1998. Vol. 57, no. 1, P. 932-940.

68. Sun M., Scheuer M. I., Scwabassi R. J. Extraction and analysis of early ictal activity in subdural electroencephalogram // *Ann. Biomed. Eng.* 2001. Vol. 29, no. 10, P. 878-886.

69. Statistical mapping of scalp-recorded ictal EEG records using wavelet analysis / Battiston J. J. [et al] // *Epilepsia*. 2003. Vol. 44, P. 664-672.

70. Электрофизиологические подходы к диагностике болезни Паркинсона в ранней стадии / Сушкова О.С. [и др.] // *Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма* / Под ред. Угрюмова М.В. – Издательство «Научный мир». 2014. Т. 1, С. 177-193.

71. Особенности частотно-временной структуры ЭЭГ у пациентов на ранних стадиях болезни Паркинсона / Обухов Ю.В. [и др.] // *Технологии живых систем*. 2011. № 8, С. 40-48.

72. Королев М.С., Обухов Ю.В. Поиск признаков раннего паркинсонизма в электроэнцефалограммах // *Нелинейный мир*. 2012. № 2, С. 131-132.

73. Использование вейвлет-преобразований для анализа электрической активности мозга при болезни Паркинсона / Габова А. В. [и др.] // *Нервные болезни*. 2012. №. 3, С. 2-7.

74. Обухов Ю. В., Королёв М. С. Поиск признаков болезни Паркинсона на ранней стадии в вейвлет-спектрограммах электроэнцефалограмм // *Труды Российского научно-технического общества радиотехники, электроники и связи имени А.С. Попова. Серия: научная сессия, посвященная дню радио, Выпуск: LXVI, Москва – 2011. С. 147-149.*

75. Time-Frequency Analysis of Brain Electrical Activity in Early and Advanced Parkinson Patients by Wavelet Transform Method / Gabova A. V. [et al] // Movement Disorders. 2010. Vol. 25, Suppl. 3, P. 639.

76. О частотно-временных признаках многоканальных электроэнцефалограмм мозга при заболевании Паркинсона на ранней стадии / Сушкова О.С. [и др.] // Доклады 9-й Международной конференции «Интеллектуализация обработки информации» (ИОИ-9), г. Будва, Черногория. 2012. С. 544-546.

77. Electroencephalograms features of the early stage Parkinson's disease / Sushkova O. S. [et al] // Pattern Recognition and Image Analysis. 2014. Vol. 24, no. 4, P. 593-604.

78. Time-Frequency Analysis of Simultaneous Measurements of Electroencephalograms, Electromyograms, and Mechanical Tremor under Parkinson Disease / Sushkova O. S. [et al] // Journal of Communications Technology and Electronics. 2015. Vol. 60, no. 10, P. 1109 – 1116. © Pleiades Publishing, Inc., 2015.

79. Исследование частотно-временных признаков электроэнцефалограмм в ранней стадии болезни Паркинсона и апробирование методов их выделения в клинической практике / Сушкова О.С. [и др.] // Фундаментальные науки – медицине. Тезисы докладов на конференциях и семинарах по научным направлениям Программы в 2012 году / составители: Угрюмов М. В. , Круговых В. В. , Кузнецов В. В. . – М.: Фирма «Слово». 2012. С. 74-75.

80. Исследование частотно-временных признаков электроэнцефалограмм в ранней стадии болезни Паркинсона и апробирование методов их выделения в клинической практике / Сушкова О.С. [и др.] // Фундаментальные науки – медицине. Тезисы докладов на конференциях и семинарах по научным направлениям Программы в 2013 году / составители: Угрюмов М. В. , Круговых В. В. , Кузнецов В. В. . – М.: Фирма «Слово». 2013. С. 280.

81. Time-frequency spontaneous eeg features of early stage Parkinson's disease / Sushkova O.S. [et al] // 11th International Conference on Pattern Recognition and Image Analysis: New Information Technologies (PRIA-11-2013). Samara,

September 23-28, 2013. Conference Proceedings, Volume I, Samara: IPSI RAS, 2013. P. 50-53.

82. Joint analysis of time-frequency characteristics of the signals of the electroencephalography, electromyography and mechanical tremor of parkinson's disease in the early stages / Sushkova O.S. [et al] // 11th International Conference on Pattern Recognition and Image Analysis: New Information Technologies (PRIA-11-2013). Samara, September 23-28, 2013. Conference Proceedings, Volume II, Samara: IPSI RAS, 2013. P. 742-745.

83. Some EEG features in early-stage Parkinson's disease patients / Sushkova O.S. [et al] // XX World Congress on Parkinson's disease and Related Disorders. Geneva, Switzerland. 2013. URL:
<http://www2.kenes.com/parkinson/abs/Pages/AbstractSubmission.aspx> , P.37.

84. Электрофизиологические признаки болезни Паркинсона в ранней стадии / Сушкова О.С. [и др.] // VI Троицкой конференции «Медицинская физика и инновации в медицине» (ТКМФ-6), г. Троицк-Москва. 2014. С. 546-548.

85. Связанность электрической активности мозга и моторики в ранней стадии болезни Паркинсона / Сушкова О.С. [и др.] // Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии: Доклады 11-й межд. научн.-техн. кофн. - Владимир, 2014. С. 139-141.

86. A. Electrophysiological diagnostics of the early stage Parkinson's disease (Электрофизиологическая диагностика ранней стадии болезни Паркинсона) / Sushkova Olga S. [et al] // Каталог РФ по Инновационному форуму «Пуцзян», г. Шанхай, КНР. 2014, С. 16.

87. A new approach for time-frequency features extraction of electrical brain activity: application to quantitative diagnostics of early stage Parkinson's disease / Sushkova Olga S. [et al] // 9-th Open German-Russian Workshop on Pattern recognition and Image understanding, Koblenz, Germany. 2014. P. 1-4.

88. Сушкова О. С., Обухов Ю. В., Малюта И. А. Количественные признаки раннего паркинсонизма в электрофизиологических сигналах //

Журнал Радиоэлектроники. 2015. № 9. URL:
<http://jre.cplire.ru/jre/sep15/16/text.html>.

89. Гехт Б.М. Теоретическая и клиническая электромиография // Л.: Наука, 1990. С. 229.

90. Николаев С.Г. Практикум по клинической электромиографии / Под ред. Николаев С.Г. – Иваново, 2003. – С. 264.

91. Сидоренко А.В. Нелинейный анализ электромиограмм / Под ред. Сидоренко А.В., Ходулев В.И., Селицкий А.П. // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника: Научно-прикладной журн. 2006. № 11, С. 53-59.

92. Юсевич Ю.С. Электромиография в клинике нервных болезней / Под ред. Юсевич Ю.С. – М.: Медгиз, 1958. С. 126.

93. Cross-correlation time-frequency analysis for multiple EMG signals in Parkinson's disease: wavelet approach / De Michele G. [et al] // Med. Eng. Phys. 2003. Vol. 25, P. 361-369.

94. Surface EMG and acceleration signals in Parkinson's disease: feature extraction and cluster analysis / Rissanen S. [et al] // Medical & Biological Engineering & Computing / Eds. by Rissanen S. [et al] – 2008. Vol. 46, no. 9, P. 849-858.

95. Linear and nonlinear tremor acceleration characteristics in patients with Parkinson's disease / Meigal A. Yu. [et al] // Physiological Measurement. 2012. Vol. 33, no. 3, P. 395-400.

96. Андреева Е. А., Хуторская О. Е. Спектральный метод анализа электромиографической активности мышц – М.: Наука, 1987. – С. 192.

97. Хуторская О.Е. Методика спектрально-статистического анализа электромиограмм и ее использование для ранней и дифференциальной диагностики болезни Паркинсона // Нейродегенеративные заболевания: фундаментальные и прикладные аспекты / Под ред. Угрюмова М.В. – М.: Наука, 2010. С. 129-136.

98. Bain P. Are neurophysiological techniques useful in differentiating tremor? / Eds. by Findley L.J., Koller W.C. // Handbook of Tremor Disorders. New York: Marcel Dekker Inc. 1995. P. 79-93.

99. Milanov I. Clinical and electromyographic examination of Parkinsonian tremor // Parkinsonism and Related Dis. 2000. Vol. 6, P. 229-235.

100. Лупандин Ю. В. Паттерны биоэлектрической активности двигательных единиц при разных формах паркинсонизма / Под ред. Лупандин Ю. В., Антонен Е. Г., Мейгал А. Ю. // Журн. неврол. и психиат. 1993. Т. 93, №. 6, С. 30-34.

101. Agate F.J., Doshay L.J., Curtis F.K. Quantitative measurement of therapy in paralysis agitans // JAMA. – 1956. Vol. 160, P.352-354.

102. Иванова Е.О. Клинико-нейрофизиологический анализ дрожательного гиперкинеза при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона: дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2014. 114 с.

103. Магомедова Р.К. Клинико-физиологический анализ эссенциального тремора // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва. 2005.

104. Голубев В.Л. Тремор // Неврол. журн. 2003. № 2, С. 4-11.

105. Lakie M., Walsch E.G., Wright G.W. Passive mechanical properties of the wrist and physiological tremor // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1986. Vol. 49, no. 6, P. 669-676.

106. The pathophysiology of tremor / Deuschl G. [et al] // Muscle & Nerve. 2001. Vol. 24, no. 6, P. 716-735.

107. Stein R.B., Lee R.G., Nichols T.R. Modifications of ongoing tremors and locomotion by sensory feedback // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1978. Suppl. 34, P. 512-519.

108. Патент № 2483676 Российская Федерация. Устройство для комплексного исследования различных видов тремора человека / Тиманин Е.М., Густов А. В., Еремин Е. В. 10.06.2013.

109. Акселерометрическая диагностика мощности тремора при болезни Паркинсона в процессе терапии / Александрова Е.А. [и др.] // Медицинский альманах. 2011. Т. 14, № 1, март, С. 191-193.

110. Совместный анализ сигналов электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора при болезни Паркинсона в ранней стадии / Сушкова О. С. [и др.] // Тезисы докладов 10-й Международной конференции «Интеллектуализация обработки информации» (ИОИ-2014), о. Крит, Греция. 2014. С. 170-171.

111. Совместный анализ сигналов фоновых электроэнцефалограмм, электромиограмм и тремора пациентов в ранней стадии болезни Паркинсона / Сушкова О. С. [и др.] // Всероссийская научная школа-семинар «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине». Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского. 2014. С. 187-189.

112. Joint analysis of electroencephalogram, electromyogram, and tremor in the early stage of Parkinson's disease / Sushkova O.S. [et al] // 9-th Open German-Russian Workshop on Pattern recognition and Image understanding, Koblenz, Germany. 2014. P. 140-143.

113. Метод частотно-временного анализа совместных измерений ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора при болезни Паркинсона / Сушкова О. С. [и др.] // «Математические методы распознавания образов» (ММРО-17): Тезисы докладов 17-й Всероссийской конференции с международным участием, г. Светлогорск. 2015. С. 214- 215.

114. Совместный анализ данных электроэнцефалографии, электромиографии и тремора в диагностике раннего паркинсонизма / Сушкова О.С. [и др.] // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Знания – Онтологии - Теории» (ЗОНТ - 2015) г. Новосибирск. 2015. Т. 2. С. 72-81.

115. Метод частотно-временного анализа совместных измерений ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора при болезни Паркинсона / Сушкова О.С. [и др.] //

Нелинейный мир. 2015. Т. 13, № 2, С. 49-51, URL: <http://www.radiotec.ru/catalog.php?cat=jr11&art=16023>.

116. Joint analysis of electroencephalogram, electromyogram, and tremor in the early stage of Parkinson's disease / O. Sushkova [et al] // Mechanisms, Clinical Strategies, and Promising Treatments of Neurodegenerative Diseases. 12th International Conference AD/PDTM Nice, France, March 18-22, 2015: Abstracts. Neurodegener Dis 2015;15(suppl 1):1-1969. Page 1920. PMID: 25824864 DOI: 10.1159/000381736. URL: <http://www.karger.com/Article/Pdf/381736>.

117. Jasper H. H. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography: 1957 // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 1958. Vol. 10, no. 2, P. 370-375.

118. Обухов Ю. В., Королев М. С., Обухов К. Ю. О количественной оценке нестационарности ритмов электроэнцефалограмм в норме и при паркинсонизме в ранних стадиях // Тезисы докладов 16-й Всероссийской конференции «Математические методы распознавания образов» (ММРО-16), Казань. 2013. С. 79.

119. Вакман Д.Е., Вайнштейн Л. А. Амплитуда, фаза, частота – основные понятия теории колебаний // Успехи физических наук. 1977. Т. 123, № 4, С. 657-682.

120. Робастность в статистике. Подход на основании функций влияния / Хампель Ф. [и др.] // Пер. с англ. под ред. Золотарева В.М. – М.: Мир, 1989. – С. 512.

121. Lutovac M.D. Filter Design for Signal Processing using MATLAB and Mathematica // Prentice Hall. New Jersey, USA. 2001.

122. 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. - DOI: 10.1109/BSB.2016.7552163. - <http://ieeexplore.ieee.org/document/7552163/>.

123. Сушкова О.С., Морозов А.А., Габова А.В. Статистически значимое уменьшение количества бета-вспышек у пациентов на ранней стадии болезни Паркинсона // Нелинейный мир. 2016. Т. 14, № 1, С. 59-60, URL: <http://www.radiotec.ru/catalog.php?cat=jr11&art=17554>.

124. 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.

125. Совместный анализ сигналов электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора при болезни Паркинсона в ранней стадии / Сушкова О.С. [и др.] // Журнал Радиоэлектроники, 2014. № 5. URL: <http://jre.cplire.ru/jre/may14/12/text.html>.

ОТЗЫВ

научного руководителя о диссертанте О.С. Сушковой,
выполнившей работу по теме «Система скрининговой ранней диагностики
паркинсонизма на основе анализа параметров мониторинга сигналов
многоканальных электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного
тремора» на соискание ученой степени кандидата технических наук по
специальности 05.11.17 – «Приборы, системы и изделия медицинского
назначения».

Сушкова Ольга Сергеевна окончила с отличием Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московский гуманитарный педагогический институт в 2012 году и поступила в аспирантуру Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН.

В период подготовки диссертации соискатель работала инженером и младшим научным сотрудником в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН в лаборатории № 144 «Методы применения ЭВМ в научных исследованиях».

Основным направлением работы О.С. Сушковой стало исследование биотехнической системы скрининга пациентов с целью оценки риска ранней стадии болезни Паркинсона. Данная тема требовала существенных усилий по теоретическому осмыслению и практической разработке методик электрофизиологических измерений, обработки и анализа биомедицинских сигналов.

В процессе работы О.С. Сушкова освоила методики электрофизиологических исследований пациентов. Можно отметить целеустремленность, высокий достигнутый уровень и трудолюбие соискателя, которые привели к успешному завершению исследования биотехнических систем электрофизиологического скрининга пациентов. О.С. Сушкова способна самостоятельно ставить научно-технические задачи, руководит проектом РФФИ № 16-37-00426 мол_а. О.С. Сушкова руководила электрофизиологическими измерениями пациентов в экспедициях в Республики Татарстан и Башкортостан.

Актуальность проведенных исследований, разработанный метод совместного анализа сигналов электроэнцефалограмм, электромиограмм и тремора в диагностике раннего паркинсонизма, а также квалифицированная обработка и анализ полученных результатов, разработка комплекса программ

в среде программирования MATLAB показывают, что автор овладел навыками исследователя в области биотехнических систем и методов обработки и анализа биомедицинских сигналов.

Свидетельством высокой квалификации автора являются многочисленные публикации в ведущих научных журналах, в том числе 10 статей в журналах из списка ВАК РФ, а общий список публикаций по теме диссертации составляет 34 наименования. Результаты исследований неоднократно представлялись лично О.С. Сушковой на российских и международных конференциях.

Диссертация соискателя является законченной самостоятельной научно-исследовательской работой, посвященной актуальной тематике и содержащей новые результаты в области биометрических систем.

Считаю, что уровень разработанных методов и новизна полученных результатов О.С. Сушковой заслуживают присуждения ей ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.11.17 – «Приборы, системы и изделия медицинского назначения».

Научный руководитель, доктор физико-математических наук, и.о. главного научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН (ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН)



Ю.В. Обухов

Подпись Обухова Ю.В. удостоверяю,
Ученый секретарь ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН

к.ф.-м.н. Чусов Игорь Иванович



И.И. Чусов