Информационные процессы, Том 16, № 4, 2016, стр. 375–381

Простой доврачебный метод диагностики болезни Паркинсона при компьютерном скрининге

Ф. Н. Григорьев, Н. А. Кузнецов, Н.А. Гречишкина, К.Ю. Обухов

Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, Москва
e-mail: nata19682A@cplire.ru

Поступила в редколлегию 06.12.2016

Аннотация—Для диагностики болезни Паркинсона определены векторы оценок нормированных корреляционных последовательностей сигналов ЭЭГ. Построено линейное решающее правило – гиперплоскость, разделяющая множество векторов, соответствующих больным и здоровым пациентам. Проведено моделирование диагностики заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диагностика, болезнь Паркинсона, оценка, нормированная корреляционная последовательность, линейное решающее правило, разделяющая гиперплоскость

1. ВВЕДЕНИЕ

В ИРЭ РАН в течение последних 15 лет проводятся системные исследования социально значимых неврологических заболеваний математическими методами анализа. Так, для расшифровки записей электроэнцефалограмм (ЭЭГ) в качестве исследовательского инструмента многократно использовались методы корреляционного анализа, спектрально-когерентного анализа, топографического картирования данных, вейвлет-анализа и пр. Они были успешно апробированы для диагностики неврологических заболеваний, в частности болезни Паркинсона [1-7].

Наибольшие успехи достигнуты в двух направлениях. С одной стороны с помощью математических методов анализа выделяются особенности спектра ЭЭГ, характерные для определенных неврологических нарушений деятельности мозга, в частности болезни Паркинсона, а с другой – создаются методики автоматического скрининга населения на наличие и предрасположенность к наиболее распространенным и социально значимым неврологическим заболеваниям с целью предупреждения и раннего выявления этих заболеваний.

Ранее нами [8] в общем виде была решена задача диагностики болезни Паркинсона по реальным данным обучающей выборки, предоставленной НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко [3]. Для диагностики проводилось моделирование: определялся вектор оценок нормированной корреляционной последовательности сигнала O2-A2 ЭЭГ пациентов, строилось линейное решающее правило – гиперплоскость, разделяющая множество векторов, соответствующих больным и здоровым пациентам. Применялся корреляционный метод обработки данных ЭЭГ совместно с методом распознавания образов для определения устойчивого и надежного критерия определения болезни пациента, а также повышения информативности ЭЭГ-исследования. В целом такой математический подход является универсальным, и применим для анализа большого числа заболеваний. Метод неоднократно зарекомендовал себя положительно при исследовании простых систем.

Данная работа является логическим продолжением предыдущего исследования [8]. Ее целью была разработка методики, достаточно простой для апробации ее в условиях клиники и поликлиники. В качестве примера также выбрана болезнь Паркинсона.

2. АНАЛИЗ ИСХОДНЫХ ДАННЫХ. ОГРАНИЧЕНИЯ

Поскольку ЭЭГ сигналы имеют сложную структуру, образованную электрическими импульсами различной амплитуды и регулярности, поступающими от разных отделов головного мозга [1–6], записи ЭЭГ можно рассматривать как случайные шумы электрического потенциала работы головного мозга [8].

Рассмотрены стандартные ЭЭГ – записи усиленных электрических потенциалов, снятых одновременно с 18-ти датчиков, расположенных в разных точках скальпа. Схема расположения электродов (отведений) соответствовала системе “10×20”, рекомендованной Международной федерацией обществ электроэнцефалографии и клинической нейрофизиологии.

Запись ЭЭГ производилась на достаточно большом временном интервале при стабильном состоянии пациента. Числовые данные ЭЭГ фиксировались последовательно через равные промежутки времени $\Delta t = h$.

Рассматривались записи ЭЭГ, произведенные при постоянных условиях (коэффициент усиления $k > 0$ сигнала в усилителе, величина электрического сопротивления контакта датчика с кожей и т.д.), но, возможно, отличавшиеся при записях потенциалов с разных датчиков. Поэтому одному и тому же состоянию пациента могли соответствовать различающиеся записи ЭЭГ.

Для дальнейшей компьютерной обработки выбирали отрезок записи ЭЭГ со случайным по времени началом. Информация о состоянии пациента на данном отрезке ЭЭГ, при достаточной длине последнего, не зависит от начала выбираемого отрезка.

Считали, что запись ЭЭГ по каждому из 18 отведений является случайным процессом с непрерывным состоянием и дискретным временем, а запись ЭЭГ в целом – векторным случайным процессом без учета дискретизации величины потенциала – преобразования аналог – цифра [8].

Сигналы записывались в виде стандартных EDF-файлов, переводились в ASCI-коды для каждого из каналов (отведений).

Данные ограничения позволяют выбрать в качестве модели ЭЭГ стационарный в широком смысле случайный процесс, характеризующийся тем, что совместная плотность распределения его сечений при t_1 и t_2 не изменяется при сдвиге его временных аргументов (что соответствует изменению начала обрабатываемого отрезка ЭЭГ) на одинаковую произвольную величину $\tau_1 = k \cdot h, k = \ldots, -2, -1, 0, 1, 2, \ldots$

$$f(t_1, t_2; x^1, x^2) = f(t_1 + \tau_1, t_2 + \tau_1; x^1, x^2).$$

Иными словами, совместная плотность распределения двух сечений процесса не зависит от того, в какие моменты времени t_1, t_2 рассматриваются сечения исследуемого процесса, а зависит лишь от сдвигов $\tau = t_2 - t_1$ между этими сечениями. Моменты времени t_1, t_2 принимают дискретные значения.

Другие характеристики случайного, стационарного в широком смысле, процесса хорошо описаны в литературе, например в [9].

В связи с изложенным желательно определить такую характеристику ЭЭГ, которая однозначно соответствовала бы состоянию пациента и была бы достаточно информативной для решения исходной задачи.

Поскольку запись ЭЭГ представляет собой реализацию случайного процесса с неизвестными характеристиками, то вместо самих характеристик будем использовать их выборочные оценки.

В работе предлагается проводить обработку записей ЭЭГ в два этапа. На первом этапе по записям ЭЭГ строятся оценки нормированных корреляционных функций. На втором производится обработка оценок этих функций.

На первом этапе обработки по записям ЭЭГ строятся следующие оценки. Здесь будем рассматривать сигнал только одного отведения независимо от его номера.

За несмещенную оценку среднего значения $M[x] = \mu$ в рассматриваемом отведении принимаем

$$\bar{X} = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^{T} X_t \tag{1}$$

где X_t – последовательно полученные измерения величины сигнала в отведении ЭЭГ.

За оценку ковариационной последовательности $[(x(t)-\mu)(x(t+ih)-\mu) = R(ih), i = 0, 1, \ldots,$ принимаем вектор размерности k с координатами

$$C_i^*(ih, T) = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^{T} \left(X\left(t\right) - \bar{X}\right) \cdot \left(X\left(t+ih\right) - \bar{X}\right), \quad i = 0, 1, \ldots, k-1. \tag{2}$$

За оценку нормированной корреляционной последовательности $r(ih)$ принимаем вектор с координатами

$$r(ih) = \frac{C(ih, T)}{C(0, T)}, \quad i = 0, 1, \ldots, k-1. \tag{3}$$

В качестве характеристик обучающей выборки принимаем $n + m$ оценок нормированных корреляционных последовательностей по одной оценке для здоровых и больных пациентов.

Обозначим эти оценки как

$$a_\xi\left(ih\right), \quad \xi = 1, 2, \ldots, n, \quad i = 0, 1, 2, \ldots, k-1 \quad \text{для здоровых} \tag{4}$$

$$b_\eta\left(ih\right), \quad \eta = 1, 2, \ldots, m, \quad i = 0, 1, 2, \ldots, k \quad \text{для больных.} \tag{5}$$

3. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ. ОПТИМАЛЬНАЯ РАЗДЕЛЯЮЩАЯ ГИПЕРПЛОСКОСТЬ

Содержательная постановка задачи состоит в следующем. Имеется обучающая выборка, состоящая из n здоровых и m больных пациентов. Каждому здоровому пациенту ξ провели запись ЭЭГ и вычислили вектор $a_\xi\left(ih\right), i = 0, 1, 2, \ldots, k-1$, размерности k. Таким образом, получили множество векторов

$$A : a_1, a_2, \ldots, a_n. \tag{6}$$

Аналогично для больных пациентов получили множество векторов

$$B : b_1, b_2, \ldots, b_m. \tag{7}$$

Для пациента, обследуемого с целью выявления здоров он или болен, определили вектор $r\left(ih\right), i = 0, 1, \ldots, k-1$.

Нужно выработать решающее правило, по которому на основе обучающей выборки можно определить, здоров или болен обследуемый пациент, или отнести вектор $r\left(ih\right)$ к множеству векторов A либо B.

Поскольку множество векторов A, B, r определяется по реализациям случайных процессов, то данная задача относится к классу задач обучения распознаванию образов в стохастической постановке.

Подобные задачи были сформулированы в конце 50-х годов 20-го века, и к настоящему времени их теория достаточно широко и подробно изложена в монографиях и статьях [10, 11].

Поэтому остановимся только на кратком описании некоторых, наиболее актуальных аспектах задачи.

Далее будем рассматривать только линейные решающие правила обучения распознаванию образов, основой для выработки которых является построение гиперплоскости в евклидовом пространстве E^k, разделяющей два конечных множества векторов (6) и (7).

Построение гиперплоскости описывается следующим алгоритмом. В евклидовом пространстве E^k построим два выпуклых многогранника. Вектор $\tilde{a}$ принадлежит выпуклой оболочке $convA$ множества векторов A, если и только если выполняется условие

$$\tilde{a} = \sum_{i=1}^{n} \lambda_i \cdot a_i, \quad \lambda_i \geq 0, \quad \sum_{i=1}^{n} \lambda_i = 1. \tag{8}$$

Аналогично, вектор $\tilde{b}$ принадлежит выпуклой оболочке $convB$ множества векторов B, если и только если выполняется условие

$$\tilde{b} = \sum_{j=1}^{m} \mu_j \cdot b_j, \quad \mu_j \geq 0, \quad \sum_{j=1}^{m} \mu_j = 1. \tag{9}$$

Найдем такие точки $\tilde{a}$ и $\tilde{b}$, удовлетворяющие (8) и (9), чтобы функция $\psi(\lambda, \mu)$ принимала минимальное значение

$$\min_{\lambda,\mu} \psi(\lambda, \mu) = \sum_{l=1}^{k} \left(\sum_{i=1}^{m} \lambda_i \cdot a_i(l) - \sum_{j=1}^{m} \mu_j \cdot b_j(l) \right)^2. \tag{10}$$

Задача поиска минимума функции (10) при ограничениях (8) и (9) заменой переменных

$$\begin{gathered} \lambda_i = \frac{|u_i|}{c}, \quad i = 1, 2, \ldots, n-1, \\ c = \left(1 + \sum_{i=1}^{n-1} |u_i| \right), \quad \lambda_n = \frac{1}{c}, \\ \mu_j = \frac{|v_j|}{d}, \quad j = 1, 2, \ldots, m-1, \\ d = 1 + \sum_{j=1}^{m-1} |v_j|, \\ \mu_m = \frac{1}{d}, \end{gathered} \tag{11}$$

сводится к задаче минимизации функции без ограничений. Для ее решения предлагается использовать программу fminsearch системы MATLAB.

По результатам счета программы fminsearch с учетом замены переменных (11) находим значения $\lambda_i, i = 1, \ldots, n$, и $\mu_j, j = 1, \ldots, m$, а, следовательно, и координаты точек $\tilde{a}, \tilde{b}$.

После определения координат точек $\tilde{a}$ и $\tilde{b}$ строится любая ортогональная к отрезку $\left[\tilde{a}, \tilde{b}\right]$ гиперплоскость, проходящая через внутреннюю точку отрезка.

Гиперплоскость, проходящая через середину отрезка $\left[\tilde{a}, \tilde{b}\right]$, есть оптимальная разделяющая гиперплоскость. Она также разделяет множества точек, соответствующих больным и здоровым пациентам, и может быть использована для построения искомого критерия.

Оптимальная гиперплоскость описывается уравнением

$$(Y \cdot \varphi_{opt}) = g, \tag{12}$$

где Y – координаты пространства E^k, φ_{opt} – коэффициенты уравнения гиперплоскости, $\varphi_{opt} = \left(\tilde{a} - \tilde{b}\right)$ или $\varphi_{opt} = \left(\tilde{b} - \tilde{a}\right)$. Они выбираются так, чтобы при подстановке $[\tilde{a}]$ вместо Y в уравнении (12) g принимало большее значение, чем при подстановке $\left[\tilde{b}\right]$.

4. КРИТЕРИЙ РАЗДЕЛЕНИЯ ОБСЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ

В пространстве E^k по обучающей выборке определяется оптимальная гиперплоскость, разделяющая множество векторов, соответствующих здоровым пациентам, от множества векторов, соответствующих больным. Для установления диагноза обследуемого пациента нужно определить вектор $r\,(ih)\,, i = 0, 1, \ldots, k-1$, размерности k, координатами которого являются оценки нормированной корреляционной последовательности (3).

Если для вектора $r\,(ih)$, определенного для вновь обследуемого пациента, выполняется условие

$$(r \cdot \varphi_{opt}) > g, \tag{13}$$

то принимается решение “обследуемый пациент здоров”. Если же

$$(r \cdot \varphi_{opt}) < g, \tag{14}$$

то принимается решение “обследуемый пациент болен”.

5. РЕЗУЛЬТАТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ОПТИМАЛЬНОЙ РАЗДЕЛЯЮЩЕЙ ГИПЕРПЛОСКОСТИ

По обучающей выборке, содержащей пять записей ЭЭГ здоровых пациентов и шесть записей ЭЭГ пациентов с болезнью Паркинсона, для каждой из записей сигналов ЭЭГ, записанных в течение 45с реального времени с дискретностью по времени $h = 0,01$ с, построены векторы $a_\xi\,(ih)\,, b_\eta\,(ih)$ размерности 30 оценок нормированной корреляционной последовательности (3).

Для каждого отведения, т.е. для каждого из 18 сигналов ЭЭГ, по оценкам нормированных корреляционных функций построены выпуклые множества отдельно для здоровых и больных пациентов в пространстве размерности 30. Между этими множествами определены минимальные расстояния, и для заданной обучающей выборки получены следующие результаты.

Таблица 1.

Квадраты расстояний (R^2) между выпуклыми множествами здоровых и больных пациентов из обучающей выборки [3]

№ сигнала, отведение ЭЭГ	R^2	№ сигнала, отведение ЭЭГ	R^2
1 O2	**0,1056**	10 Fp1	0,0192
2 O1	0,0176	11 T6	0,0458
3 P4	0,0544	12 T5	0,0239
4 P3	0,0429	13 T4	**0,1064**
5 C4	0,0774	14 T3	0,0478
6 C3	0,0145	15 F8	0,0140
7 F4	0,0344	16 F7	0,0741
8 F3	0,0328	17 Pz	**0,49185**
9 Fp2	0,0218	18 Cz	0,0296

Из таблицы видно, что наиболее информативными для дальнейшего анализа являются отведения (сигналы) 1, 13 и 17, причем последнее наиболее перспективно для дальнейшего построения гиперплоскости.

Рассмотрим построение гиперплоскости для отведения Pz, сигнал № 17.

Оптимальная гиперплоскость, разделяющая множество векторов $\tilde{a}$, соответствующее здоровым пациентам, от множества векторов $\tilde{b}$, соответствующего больным, описывается уравнением $(Y \cdot \varphi_{opt}) = g$, где $\varphi_{opt} = \{\tilde{a} - \tilde{b}\}, \varphi_{opt} = (0.0000\ -0.0351\ 0.0806\ -0.1266\ -0.1443\ -0.0916\ 0.0195\ 0.1488\ 0.2487\ 0.2809\ 0.2200\ 0.0838\ -0.0661\ -0.1792\ -0.2216\ -0.1909\ -0.1217\ -0.0637\ -0.0428\ -0.0603\ -0.1004\ -0.1355\ -0.1403\ -0.1098\ -0.0545\ 0.0062\ 0.0510\ 0.0665\ 0.0539\ 0.0251)^T, g = 0.0631$.

Таким образом, построена оптимальная разделяющая гиперплоскость для 17-го канала обучающей выборки. Используя построенную гиперплоскость и основанный на ней критерий разделения обследуемых пациентов для 10 новых пациентов, получены данные, подтверждающие врачебный диагноз. Моделирование показало высокое качество разделения векторов, оценивающих нормированные корреляционные функции.

Подтверждена достаточность информативности нормированных корреляционных функций при решении задач доврачебной компьютерной диагностики болезни Паркинсона.

6. ВЫВОДЫ

Решена задача диагностики состояния центральной нервной системы человека по записям ЭЭГ как задача обучения распознавания образов в стохастической постановке. Общее решение подтверждено примером диагностики болезни Паркинсона.

Создан алгоритм сжатия информации, обеспечивающий качественное решение задач диагностики.

Для решения задач диагностики состояния центральной нервной системы человека на основе записи его ЭЭГ предлагается предварительно вычислить значения векторов оценок нормированных корреляционных функций по выбранному наиболее информативному каналу для каждого пациента, включенного в обучающую выборку, и определить разделяющую пациентов на две группы гиперплоскость.

Для обследуемого пациента по его записи ЭЭГ предлагается вычислить значение вектора оценок нормированной корреляционной функции и определить, к какой группе (больных или здоровых) отнести пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беритов И.С. *Структура и функции коры большого мозга.* М.: Наука. 1969.
2. Осовец С.М., Гинзбург Д.А., Гурфинкель В.С. и др. Электрическая активность мозга: механизмы и интерпретация. // *Успехи физических наук*, 1983, т. 141, вып. 1, с. 103–150.
3. Щекутьев Г.А. Методика электроэнцефалографии. В кн.: *Нейрофизиологические исследования в клинике.* М.: Антидор, 2001, с. 16–24.
4. Болдырева Г.Н. Стабильность спектрально-когерентных характеристик ЭЭГ человека. // *Успехи физиологических наук*, 1994, т. 25, № 1, с. 68–104.
5. Воронов В.Г. Выявление статистически значимых особенностей в частотных спектрах электроэнцефалограмм. // Труды YIII Международной конференции *"Новые информационные технологии в медицине и технологии"*. Украина, Гурзуф, 2000, с. 244–245.
6. *Электрофизиологическое исследование стационарной активности в головном мозге.* / Ред. Ливанов М.Н. М.: Наука, 1983.

7. Габова А.В., Гнездицкий В.В., Карабанов А.В. и др. Использование вейвлет-преобразований для анализа электрической активности мозга при болезни Паркинсона // *Актуальные вопросы неврологии*, № 3, 2012, www.neurology.ru, 3-2012-02.pdf.

8. Григорьев Ф.Н., Кузнецов Н.А. Задача распознавания образов для диагностики болезни Паркинсона по данным ЭЭГ // *Ж. радиоэлектроники*, № 1, 2012, http://jre.cplire.ru/jre/jan12/8/text.html.

9. Вентцель Е.С., Овчаров Л.А. *Теория случайных процессов и ее инженерные приложения.* М.: Наука, 1969.

10. Вапник В.Н., Червоненкис А.Я. *Теория распознавания образов.* М.: Наука, 1974.

11. Вапник В.Н. *Восстановление зависимостей по эмпирическим данным.* М.: Наука, 1979.

Simple Pre-Medical Method of Diagnosis of the Parkinson Disease at Computer Screening

F.N. Grigoriev, N.A. Kuznetsov, N.A. Grechishkina, and K.Yu. Obukhov

Kotel'nikov Institute of Radio-engineering and Electronics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

The vectors of estimates of normalized correlation sequences for signal EEG patient were defined for the diagnosis of Parkinson's disease. The linear decision rule - a hyperplane separating the sets of vectors corresponding to the patients and healthy individuals was created. The simulation of disease diagnosis was made.

KEYWORDS: diagnosis, Parkinson's disease, estimate, normalized correlation sequence, linear decision rule, decomposable hyperplane.