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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Москва – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова Российской академии наук

Научный руководитель: **Обухов Юрий Владимирович**, доктор физико-математических наук.

Официальные оппоненты: **Устинин Михаил Николаевич,** доктор физико-математических наук, доцент, Институт математических проблем биологии РАН – филиал Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук», руководитель филиала;

Хуторская Ольга Ефимовна, кандидат технических наук, старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова Российской академии наук, ведущий научный сотрудник лаборатории № 25 «Теории выбора и анализа решений им. М.А. Айзермана».

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)», г. Санкт-Петербург.

Защита состоится «28» июня 2017 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.141.14 при Московском государственном техническом университете имени Н.Э. Баумана в зале Ученого Совета по адресу 105005, г. Москва, 2-я Бауманская ул., д.5, стр.1.
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МГТУ им. Н.Э. Баумана и на сайте www.bmstu.ru.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2017 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенных гербовой печатью, просьба направлять по адресу: 105005, г. Москва, 2-я Бауманская ул., д.5, стр.1, МГТУ им. Н.Э. Баумана, ученому секретарю диссертационного совета Д 212.141.14.

Ученый секретарь диссертационного совета — Самородов Андрей Владимирович

Общая характеристика работы

Актуальность работы

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 нарушения движений при БП проявляются после гибели 60-70% таких нейронов. Диагностика доклинической стадии БП, на которой болезнь уже развивается, а клинические признаки еще не проявляются, 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 (Угрюмов М. В., 2010; Угрюмов М. В., 2014). В клинике у людей провоцировать БП невозможно, поэтому особое внимание уделяют изучению немоторных признаков БП на самых ранних клинических стадиях проявлений болезни, чтобы использовать их при диагностике доклинической стадии БП.

Наиболее информативным методом ранней диагностики БП считается позитрон - эмиссионная томография (ПЭТ), однако это очень дорогой метод, и он не может широко использоваться для скрининга населения для выделения группы риска БП. Возникает необходимость разработки новых систем немоторной диагностики БП на основе, в частности, электроэнцефалографии (ЭЭГ).

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, синдром дезинтеграции, проявляющийся на разных системных уровнях (Голубев В. Л. и др., 1999; Вейн А. М. и др., 1974), и влияние когнитивной дисфункции при БП на ЭЭГ (Caviness J.N. et al., 2007). В настоящее время появились новые подходы к анализу динамики ЭЭГ, в частности, использующие различные варианты вейвлет преобразований. В работе Обухова Ю. В. и др., 2010 была обнаружена дезорганизация во времени вейвлет-спектрограмм ЭЭГ на ранней стадии БП. Среди электрофизиологических методик, используемых для диагностики БП, существенное место занимают электромиография (ЭМГ) (Andreeva Ye. A. et al., 1996; Meigal A. et al, 2013) и акселерометрия (Александрова Е.А. и др., 2011; Голубев В. Л. и др., 2006; Goetz C. G. et al., 2009).

Каждый из подходов – электроэнцефалография, электромиография и акселерометрия – имеет свои преимущества и недостатки. 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. Следует

отметить, что ЭМГ-признаки и мышечный тремор (МТ) являются моторными признаками клинической стадии БП. Изменения электрической активности головного мозга при БП являются немоторными признаками и, возможно, могут проявляться на доклинической стадии. 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).

Цель работы: 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 поставленной цели 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.

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 временно́го 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 многоканальных электроэнцефалограмм, электромиограмм 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 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.

Научная новизна:

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.

Внедрение результатов работы. Разработанный метод и программное обеспечение нашли практическое применение в деятельности Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН и в ООО «Центр ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний».

Апробация работы. Результаты работы докладывались на 26 конференциях, в том числе на 16 Международных и 10 Всероссийских: 9-я, 10-я, 11-я международная конференция «Интеллектуализация обработки информации» (ИОИ-9, ИОИ-10, ИОИ-11), (г. Будва, Черногория, 2012 г., о. Крит, Греция, 2014 г., г. Барселона, Испания, 2016 г.); 11-я Международная конференция «Pattern Recognition and Image Analysis: New Information Technologies» (РОАИ-11-2013), (г. Самара, Россия, 2013 г.); 16-я, 17-я Всероссийская конференция «Математические методы распознавания образов» (ММРО-16), (г. Казань, Россия, 2013 г., г. Светлогорск, Россия, 2015 г.); The XX World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, (Geneva, Switzerland, 2013 г.); VI Троицкая конференция «Медицинская физика и инновации в медицине» (ТКМФ-6), (г. Троицк-Москва, Россия, 2014 г.); XI Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии» (ФРЭМЭ-2014), (г. Владимир - Суздаль, Россия, 2014 г.); III Национальный конгресс по паркинсонизму и расстройствам движений (с международным участием), Мэрия правительства города Москвы (г. Москва, Россия, 2014 г.); 11-й, 12-й молодежный конкурс научных работ молодых ученых, специалистов, аспирантов и студентов имени Ивана В. Анисимкина, ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН (г. Москва, Россия, 2014 г., 2015 г.); VII Международный Инновационный форум «Пуцзян-2014», (г. Шанхай, КНР, 2014 г.); Всероссийская научная школа-семинар «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине», Саратовский

государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, (г. Саратов, Россия, 2014 г.); 9-th Open German-Russian Workshop on Pattern Recognition and Image Understanding, (Koblenz, Germany, 2014 г.); Всероссийский конкурс проектов и разработок в области ИТ-технологий «IT прорыв», МГТУ им. Н. Э. Баумана, (г. Москва, Россия, 2014 г.); The 12th, 13th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases and related neurological disorders (AD/PD^{TM} 2015, 2017), (Nice, France, 2015 г., Vienna, Austria, 2017 г.); 11-th German-Russian Conference on Biomedical Engineering, (Aachen, Germany, 2015 г.); Всероссийская конференция с международным участием «Знания - Онтологии - Теории» (ЗОНТ - 2015), (г. Новосибирск, Россия, 2015 г.); International Conference on Bioinformatics and Systems Biology (BSB-2016), Indian Institute of Information Technology Allahabad (IIIT-A), (Allahabad, India, 2016 г.); Международная конференция и молодежная школа «Информационные технологии и нанотехнологии» (ИТНТ-2016), (г. Самара, Россия, 2016 г.); 12th Russian-German Conference on Biomedical Engineering (RGC XII), Suzdal: Vladimir State University, (Suzdal, Russia, 2016 г.); 15th Mexican International Conference on Artificial Intelligence (MICAI-2016), (Cancun, Mexico, 2016 г.); Медико-технические технологии на страже здоровья. 18-я научно-техническая конференция «МЕДТЕХ - 2016», МГТУ им. Н.Э. Баумана, (г. Москва, Россия, 2016 г.); The 8th International Multi-Conference on Complexity, Informatics and Cybernetics (IMCIC-17), (Orlando, USA, 2017 г.).

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

Материалы диссертации использовались в ходе исследований, проводимых в рамках грантов РФФИ (№ 12-02-00611 А, № 15-07-07846 А, № 16-37-00426 мол_а), а также Программы Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине», 2012-2014 гг. (№ 01201281241).

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 статьи 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 и списка цитируемой литературы из **125** наименований и содержит **114** страниц текста, включая **4** таблицы и **38** рисунков.

Основное содержание работы

Во **введении** обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цель и задачи работы, дан краткий обзор научных работ по теме

исследования, показана научная новизна полученных результатов, приведены положения, выносимые на защиту.

В **первой главе** был проведен анализ информации, полученной из различных литературных источников.

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 для диагностики риска паркинсонизма на доклинической стадии актуальным является поиск количественных признаков самой ранней стадии паркинсонизма в данных недорогих методик обследования пациентов, в том числе электрофизиологических и акселерометрических. К настоящему времени обнаружены изменения спектральных электрофизиологических и механических характеристик при паркинсонизме, в том числе уже на самых ранних стадиях заболевания. Показано, что поиск диагностических признаков ранней стадии паркинсонизма в данных совместных исследований электроэнцефалографии, электромиографии и мышечного тремора является актуальной задачей.

В диссертационной работе для анализа сигналов был использован комплексный вейвлет Морле. Частотно-временная спектрограмма непрерывного вейвлет-преобразования Морле $S(\tau, f)$ сигнала $x(t)$ задается формулами (1-3):

$$S(\tau, f) = |W(\tau, f)|^2, \tag{1}$$

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

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

где $f = 1/T$, параметры F_b, F_c принимают, как обычно, значения $F_b = F_c = 1$.

Во **второй главе** описаны результаты анализа сигналов разной модальности – ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора конечностей. Такой анализ позволил выделить в частотно-временных спектрограммах ЭЭГ диапазон частот 4-6 Гц, связанный с ЭМГ и мышечным тремором (Обухов Ю.В. и др., 2014; Obukhov Yu. V. et al, 2014; Sushkova O. S. et al, 2015).

Для анализа частотно-временных распределений локальных максимумов (далее – экстремумы) использовались 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:

$$HIST(t_j, f_i) = \sum_{(t_k, f_k)} S_k(t_k, f_k) \left(\left(t_j, t_j + \left[\frac{T}{M} \right] \right), \left(f_i, f_i + \left[\frac{F_{max} - F_{min}}{N} \right] \right) \right), \tag{4}$$

$$(t_k, f_k) \in ((t_j, t_j + [T / M]), (f_i, f_i + [(F_{max} - F_{min}) / N])), \tag{5}$$

где $S_k(t_k, f_k)$ – k-й локальный максимум $S(\tau, f)$ на частотно-временном прямоугольнике $((t_j, t_j + [T / M]), (f_i, f_i + [(F_{max}-F_{min}) / N]))$; $k = 1,\ldots, K$; $[\cdot]$ – целая

часть числа. Индексы j и i обозначают j-й интервал времени и i-й диапазон частот; $j = 0, 1,\ldots, M - 1$; $i = 0, 1,\ldots, N - 1$; $N*M$ - число прямоугольников, на которые разбита частотно-временная плоскость (0-T, F_{max} - F_{min});

$$HIST_j(f_i) = HIST(t_j, f_i), \tag{6}$$

где j = const; $i = 0, 1,\ldots, N - 1$.

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

$$HIST_{int}(f_i) = \sum_j HIST_j(f_i)\ , \tag{7}$$

где $j = 0, 1,\ldots, M - 1$.

На Рисунке 1 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) пациента на 1-й стадии БП по шкале Хен-Яра. Шаг по частоте – 1 Гц, шаг по времени – 10 сек. Временной отрезок – от 0 до 140 секунды. Показано, что частотно-временная гистограмма доминирующего ритма ЭЭГ (f > 6 Гц) в отведении С3 «больного» левого полушария (слева) имеет больший разброс по частоте по сравнению с частотно-временной гистограммой «здорового» правого полушария в отведении С4 (справа). Это соответствует представлению о дезорганизации различных систем при паркинсонизме.

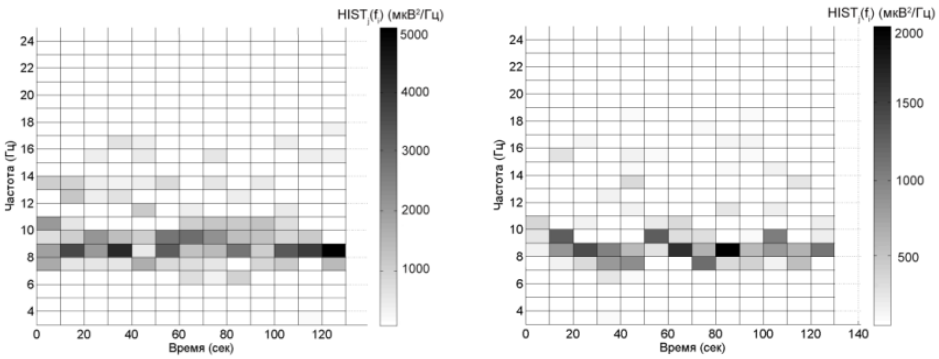

Рисунок 1. Частотно-временные гистограммы экстремумов (f > 6 Гц) (вейвлет-спектрограмм сигнала ЭЭГ) отведения С3 «больного» левого полушария (слева) и отведения С4 «здорового» правого полушария (справа) на временном отрезке от 0 до 140 секунды. Ось абсцисс – время (сек), ось ординат – частота (Гц), вертикальная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

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*.

Был проведен совместный анализ частотно-временных распределений экстремумов ЭЭГ, мышечного тремора и огибающей ЭМГ при паркинсонизме на ранней стадии. На Рисунке 2 представлены интегральные гистограммы частотных распределений локальных максимумов для сигнала ЭЭГ (черная линия), огибающей сигнала ЭМГ (зеленая линия) и сигнала мышечного тремора (красная линия).

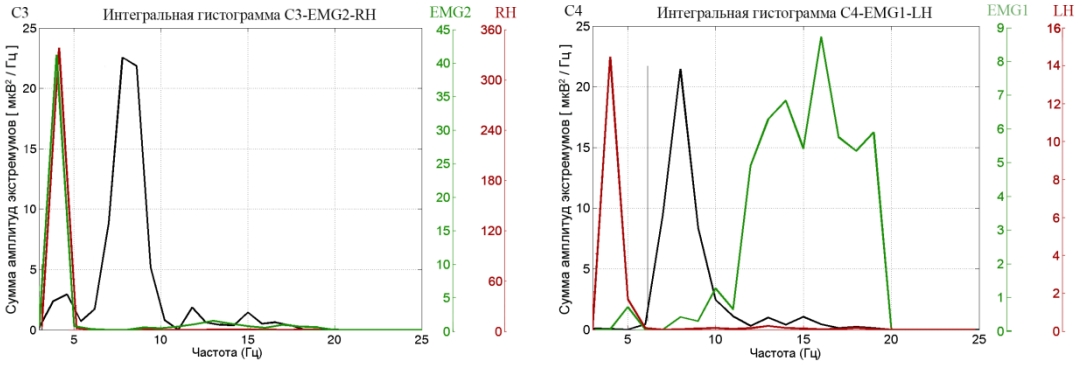

Рисунок 2. Интегральные гистограммы частотных распределений локальных максимумов с частотной синхронизацией в диапазоне тета (больное полушарие) – слева, и с частотной рассинхронизацией в диапазоне тета (клинически здоровое полушарие) – справа. Ось абсцисс – частота (Гц), ось ординат – сумма амплитуд экстремумов (мкВ^2/Гц), Δf = 1 Гц, Δt = 10 сек.

Слева – для отведения C3 «больного» левого полушария, огибающей сигнала ЭМГ «больной» правой руки (EMG2), сигнала мышечного тремора «больной» правой руки (RH). Справа – для отведения C4 «здорового» правого полушария, огибающей сигнала ЭМГ «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. Совместный анализ ЭЭГ, ЭМГ и мышечного тремора показывает частотную связанность ритмов в тета-диапазоне (4-6 Гц) и, следовательно, тета-ритм ЭЭГ является признаком паркинсонизма. Отношение амплитуды тета-ритма A_θ к доминирующему альфа-ритму A_α может служить признаком паркинсонизма:

$$P_1 = A_\theta (j) / A_\alpha (j), \quad (8)$$
$$P_2 = A_\theta (j^*) / A_\alpha (j^*), \quad (9)$$

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

$$A_\theta = \max_{f \in (4-6)\text{Гц}} HIST_{int}(f_i)\,, \tag{10}$$

$$A_\alpha = \max_{f > 6\text{Гц}} HIST_{int}(f_i)\,. \tag{11}$$

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

Бралось отношение амплитуды тета-ритма A_θ к доминирующему альфа-ритму A_α из соображений нормировки данных, поскольку было необходимо сравнивать сигналы ЭЭГ в разных отведениях у разных испытуемых.

Для оценки степени дезорганизации ЭЭГ во времени была использована корреляционная матрица динамических гистограмм $HIST_j(f_i)$ (см. формулу 6):

$$r_{m,n} = Corr(HIST_m(f_i), HIST_n(f_i))\,, \tag{12}$$

где $r_{m,n}$ – коэффициент корреляции Пирсона.

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) использовать среднее значение и среднеквадратичное отклонение $r_{m,n}$. Отношения средних значений коэффициентов корреляции $r_{m,n}$ (13) и их среднеквадратичных отклонений (14) динамических частотных гистограмм $HIST_j(f_i)$ доминирующего ритма (более 6 Гц) контралатерального «больной» конечности отведения j к «здоровому» отведению j^* могут служить признаками паркинсонизма:

$$P_3 = r(j) / r(j^*), \tag{13}$$

$$P_4 = \sigma(j) / \sigma(j^*), \tag{14}$$

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

Отношение большей амплитуды мышечного тремора в «больной» конечности к меньшей амплитуде в «здоровой» также может служить признаком паркинсонизма:

$$P_5 = max(T_L/T_R, T_R/T_L), \tag{15}$$

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

Предложена модель количественных оценок электрофизиологических признаков P_i по 8 симметричным парам отведений ЭЭГ n, подчеркивающая характерное одностороннее проявление паркинсонизма на ранней стадии:

$$P_i\,(n) \in \{P_1(n), P_2(n), P_3(n), P_4(n), P_5\}, \tag{16}$$

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

В пространстве признаков P_i было рассчитано эвклидово расстояние R от испытуемого до абстрактного идеального объекта:

$$R = (\sum_i P_i - P_i(идеал))^2)^{1/2}, \tag{17}$$

где

$$P_i(идеал) = \{0, 0, 1, 1, 1\}, \tag{18}$$

где цифры {0, 0, 1, 1, 1} – это «идеальные» значения электрофизиологических признаков для «здорового» объекта: отношения амплитуд тета- A_θ и альфа- A_α пиков частотных гистограмм экстремумов вейвлет-спектрограмм в симметричных парах отведений равны 0; отношение средних коэффициентов корреляции r динамических частотных гистограмм доминирующего ритма равно 1, так как средние коэффициенты корреляции r в симметричных парах отведений равны; отношение среднеквадратичных отклонений σ распределения коэффициентов корреляции динамических частотных гистограмм доминирующего ритма равно 1, так как среднеквадратичные отклонения σ в симметричных парах отведений равны; отношение амплитуды мышечного тремора в одной конечности к амплитуде в другой равно 1, так как значения мышечного тремора в обеих конечностях одинаковы.

Выбор точки отсчета $P_i(идеал)$ в эвклидовом признаковом пространстве P_i не является принципиальным для оценки расстояния между больным и контрольным испытуемым.

Таким образом, была предложена модель электрофизиологических количественных признаков ранней стадии паркинсонизма, отражающая характерную для БП 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.

В **третьей** главе описан комплекс программ, созданный на основе разработанной методики и алгоритма анализа данных. Программный комплекс реализован в среде MATLAB (Sushkova O.S. et al., 2016; Сушкова О.С. и др., 2016).

Описан алгоритм анализа сигналов электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора в ранней диагностике паркинсонизма. Алгоритм включал в себя: 1) предварительную обработку сигналов (удаление выбросов, удаление сетевой наводки, фильтрация сигналов фильтром Баттерворта, преобразование Гильберта); 2) вейвлет-преобразование и вычисление локальных максимумов; 3) вычисление частотно-временных,

динамических частотных и интегральных гистограмм; 4) визуализацию частотной синхронизации экстремумов вейвлет-спектрограмм и гистограмм ЭЭГ, огибающей ЭМГ и мышечного тремора; 5) расчет количественных электрофизиологических признаков согласно модели, описанной во второй главе диссертационной работы; 6) расчет эвклидового расстояния R с учетом и без учета мышечного тремора для групп пациентов и контроля.

Алгоритм поиска локальных максимумов (Рисунок 3) заключается в следующем (Sushkova O.S. et al., 2016; Сушкова О.С. и др., 2016). Локальным максимумом (всплеском) мы называли пик M на вейвлет-спектрограмме, полуширина (на полувысоте) по времени t и полуширина по частоте f которого превышали некоторые пороги T_H и F_H соответственно.

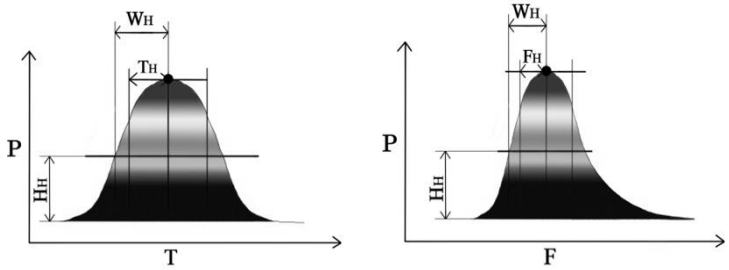

Рисунок 3. Пример локального максимума ЭЭГ в частотно-временной области. Диаграмма слева – срез вейвлет-спектрограммы по времени (ось абсцисс – время, ось ординат – мощность), диаграмма справа – по частоте (ось абсцисс – частота, ось ординат – мощность). Обозначения: W_H – полуширина пика на полувысоте, H_H – полувысота пика, T_H - величина порога по времени, F_H - величина порога по частоте.

Величина порога по времени (T_H) зависела от частоты f этого пика и определялась следующим образом:

$$T_H = N_P / (2f) , \qquad (19)$$

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

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 Фурье-анализа ЭЭГ могут ошибочно относить хвосты всплесков в одних частотных диапазонах к электрической активности мозга в соседних частотных диапазонах. Разработанный алгоритм предотвращает ошибочное распознавание хвоста локального максимума из одного частотного диапазона в качестве электрической активности в другом частотном диапазоне. То есть, алгоритм позволяет выделять всплески с малыми амплитудами даже при наличии рядом с ними всплесков с большими амплитудами.

В **четвертой** главе представлены результаты исследования 31 пациента с дрожательной и дрожательно-ригидной формой БП 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 мышечный тремор. 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 (Jasper H.H., 1958). Для регистрации ЭМГ устанавливались электроды на мышцы-разгибатели лучезапястного и голеностопного суставов. Установка осуществлялась в соответствии с принятой методикой работы (Андреева Е. А. и Хуторская О. Е., 1987). Для регистрации ЭЭГ и ЭМГ использовались хлорсеребряные электроды. Пьезоэлектрические датчики акселерометра устанавливались на тыльные стороны ладоней.

На Рисунках 4 и 5 представлены средние арифметические значения логарифма эвклидова расстояния в пространстве признаков (*log R*) и их средние отклонения по всем парам отведений ЭЭГ (<Fp1,Fp2>, <F7,F8>, <F3,F4>, <T3,T4>, <C3,C4>, <P3,P4>, <T5,T6>, <O1,O2>) для 31 пациента на ранней стадии паркинсонизма и 18 испытуемых из контрольной группы.

На Рисунке 4 – с учетом мышечного тремора, на Рисунке 5 – без учета мышечного тремора, только по данным ЭЭГ. На Рисунке 4 показано, что группы пациентов и контроля хорошо различаются в парах отведений F3-F4, P3-P4, T3-T4, T5-T6, O1-O2. На Рисунке 5 показано, что группы пациентов и контроля хорошо различаются лишь в парах отведений C3-C4. В Таблице 1 приведены значения *AUC ROC*-кривых диагностики паркинсонизма по отдельным признакам P_i и по эвклидовому расстоянию *R* для пары отведений C3-C4 с учетом и без учета мышечного тремора. *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.

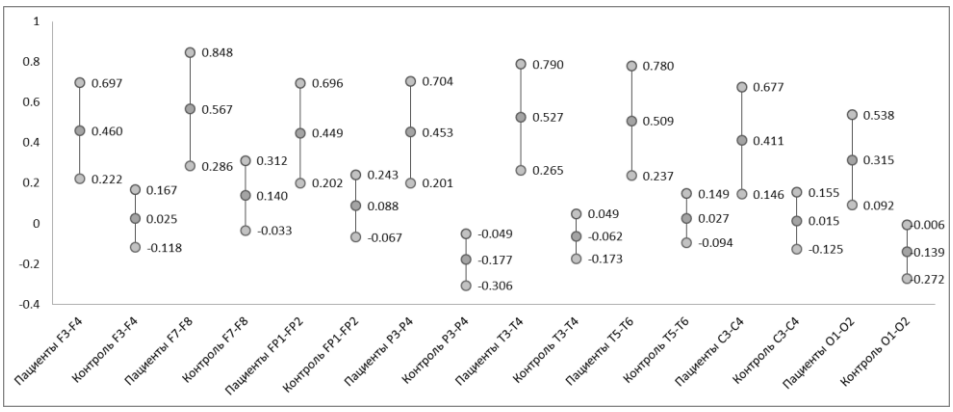

Рисунок 4. Средние арифметические значения *log R* и их средние отклонения по всем парам отведений по группам пациентов и контрольных испытуемых с учетом мышечного тремора. По оси абсцисс – пары отведений для пациентов и контрольных испытуемых, по оси ординат – *log R*.

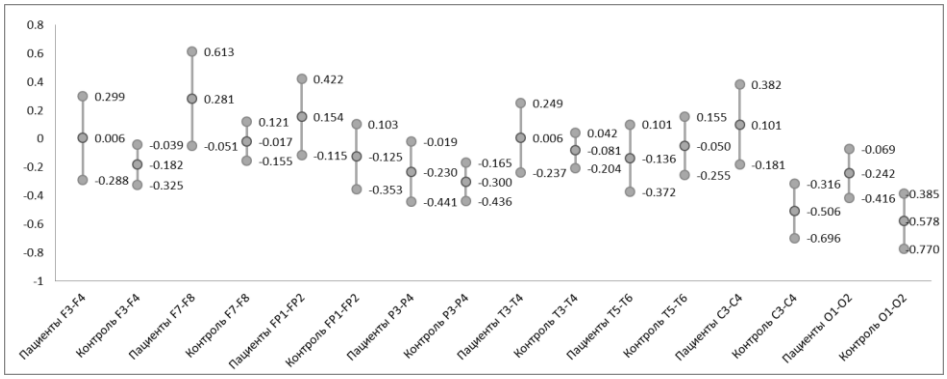

Рисунок 5. Средние арифметические значения *log R* и их средние отклонения по всем парам отведений по группам пациентов и контрольных испытуемых без учета мышечного тремора. По оси абсцисс – пары отведений для пациентов и контрольных испытуемых, по оси ординат – *log R*.

Как описано в главе 2, «больным» отведением считалось отведение, контралатеральное «больной» конечности. Если мышечный 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 1.

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

	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 паркинсонизма по немоторным признакам на доклинической стадии, на которой клинические моторные признаки еще не обнаруживаются.

В **заключении** приведены основные результаты работы, которые заключаются в следующем:

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 временно́го 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.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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.

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

3. Метод частотно-временного анализа совместных измерений ЭЭГ, ЭМГ и механического мышечного тремора при паркинсонизма / 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.

4. Joint analysis of electroencephalogram, electromyogram, and tremor in the early stage of Parkinson's disease / Sushkova O. S. [et al] // Mechanisms, Clinical Strategies, and Promising Treatments of Neurodegenerative Diseases. 12th International Conference AD/PD™ 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.

5. 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.

6. 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.

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

8. Sushkova O.S., Morozov A.A., Gabova A.V. Development of a method of analysis of EEG wave packets in early stages of Parkinson's disease // Proceedings of the International conference Information Technology and Nanotechnology (ITNT 2016, Samara, Russia, May 17-19, 2016). - Samara: CEUR, 2016. P.681-690. - DOI:10.18287/1613-0073-2016-1638-681-690. URL: http://ceur-ws.org/Vol-1638/Paper82.pdf.

9. 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. URL: http://ieeexplore.ieee.org/document/7552163/.

10. Sushkova O., Morozov A., Gabova A. A new method of EEG analysis and visualization based on wave trains in early stages of Parkinson's disease // Mechanisms, Clinical Strategies, and Promising Treatments of Neurodegenerative Diseases. 13th International Conference AD/PD™ Vienna, Austria, March 29 to April 2, 2017: Abstracts. Neurodegener Dis 2017; 17 (suppl 1): 1-1890. Page: 1572. PMID: 28297705. - DOI: 10.1159/000464378. URL: https://www.karger.com/Article/Pdf/464378.

Государственная регистрация программы в ФИПС:

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.