

## ИССЛЕДОВАНИЕ НИЗКОЧАСТОТНОГО ДИАПАЗОНА 0.5-4 ГЦ ВСПЛЕСКООБРАЗНОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МЫШЦ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И ЭССЕНЦИАЛЬНЫМ ТРЕМОРОМ

<sup>1</sup>Сушкова О.С., <sup>1</sup>Морозов А.А., <sup>2</sup>Габова А.В., <sup>3</sup>Карабанов А.В., <sup>3</sup>Чигалейчик Л.А.

<sup>1</sup>Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, <http://www.cplire.ru/>  
Москва 125009, Российская Федерация

<sup>2</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, <http://ihna.ru/>  
Москва 117485, Российская Федерация

<sup>3</sup>ФГБНУ Научный центр неврологии, <https://www.neurology.ru/>  
Москва 125367, Российская Федерация

Поступила 28.06.2019, принята 30.06.2019

Представлена действительным членом РАЕН В.В. Колесовым

Проведено исследование малоизученного частотного диапазона 0.5-4 Гц сигналов поверхностной электромиограммы (ЭМГ) мышц у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и эссенциальным тремором (ЭТ). В этом частотном диапазоне были выявлены статистически значимые отличия между группами пациентов и контрольной группой испытуемых, не описанные ранее в литературе. Для исследования был применён метод анализа всплескообразной электрической активности мышц, основанный на вейвлет-анализе и ROC-анализе. Идея метода заключается в поиске локальных максимумов («всплесков») на вейвлет-спектрограмме и вычислении различных характеристик, описывающих эти максимумы: ведущая частота всплеска, длительность всплеска в периодах, ширина полосы частот всплеска, число всплесков в секунду. Анализируется степень отличия группы пациентов с БП и ЭТ от контрольной группы испытуемых в пространстве этих параметров. Для этого используется ROC-анализ. Исследуется функциональная зависимость AUC (площади под ROC-кривой) от значений границ диапазонов рассматриваемых параметров. Данный метод направлен на исследование изменений частотно-временных характеристик (формы) сигналов, в том числе, не связанных с изменением спектральной плотности мощности сигнала. Применение метода позволило выявить новые закономерности в ЭМГ-сигналах, которые ранее не удавалось выявить с помощью стандартных спектральных методов, основанных на анализе спектральной плотности мощности сигналов.

*Ключевые слова:* болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, дрожательный гиперкинез, электромиограмма, ЭМГ, тремор, всплески, вейвлет-спектрограмма

УДК 519.67, 612.8, 53.088

### СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ (225)
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ (228)
3. МЕТОД АНАЛИЗА СИГНАЛОВ (228)
4. РЕЗУЛЬТАТЫ (229)
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ (232)

### ЛИТЕРАТУРА (233)

#### 1. ВВЕДЕНИЕ

Доклиническая диагностика очень важна для лечения болезни Паркинсона (БП) и эссенциального тремора (ЭТ). Хотя БП

и ЭТ интенсивно изучаются в последние десятилетия, доклинические показатели этих двигательных расстройств ещё предстоит установить [1].

Исследования сигналов электромиограммы (ЭМГ) являются объективными методами оценки нервно-мышечной функции при БП и ЭТ. Сигналы поверхностных ЭМГ часто анализируются с использованием амплитудных и спектральных методов. Эти методы используются для измерения

степени мышечной активации и усталости. Нервно-мышечная функция также может быть измерена косвенно, путем анализа контролируемого ею тремора конечностей. Это можно сделать с помощью датчиков движения, таких как акселерометры [2].

Обычно диапазон частот ниже 4 Гц в ЭМГ не рассматривается, так как считается, что в нём невозможно найти статистически значимые отличия между группами пациентов и здоровых испытуемых. В электроэнцефалограммах (ЭЭГ), в основном, изучаются диапазоны частот тета (4-7 Гц), альфа (8-12 Гц), бета (13-24 Гц) и гамма (25-48 Гц) [3,4]. Редко можно найти работы, где в ЭЭГ изучают диапазон дельта (1-4 Гц) [5]. В ЭМГ, в основном, изучаются диапазоны частот от 5 до 18 Гц [6]. В работах, посвящённых изучению когерентности (согласованности) тремора на ЭМГ с треморными компонентами на ЭЭГ, также изучаются диапазоны выше 4 Гц [7]. Сам же тремор покоя у пациентов с БП принято изучать по ЭМГ в классическом диапазоне частот 4-7 Гц, а эссенциальный тремор у пациентов с ЭТ – в диапазоне частот от 4 до 12 Гц [8]. Однако есть работы, в которых диапазон частот ниже 4 Гц на ЭМГ всё-таки изучается. В частности, авторы [9] занимаются поиском связанных с тремором характеристик базальных ядер головного мозга, обеспечивающих регуляцию двигательных функций, во время движения у пациентов с БП.

Математические подходы, используемые для анализа ЭМГ в БП, включают спектральные методы (средняя частота, доля мощности в определённых полосах частот) [10,11], анализ характеристик всплесков (bursts) ЭМГ (количество, амплитуды, длительности и частоты) [12-15], анализ морфологии сигнала ЭМГ [16] и методы нелинейного анализа ЭМГ [10].

Исследования, в которых анализируются сигналы ЭМГ, сконцентрированы на анализе регулярности тремора рук и их низкочастотной

когерентности при БП. В частности, в работе [2] было показано, что тремор у пациентов с БП является более регулярным (то есть с более низкой энтропией), чем физиологический тремор, измеренный у неврологически здоровых субъектов (исследовались частоты от 1 до 1000 Гц, но значимые результаты были получены только в диапазонах частот от 8 до 12 Гц и от 20 до 25 Гц). Кроме того, в работе [2] было показано, что регулярность тремора пациентов с БП снижается благодаря медикаментозному лечению и глубокой стимуляции мозга [17] (изучался диапазон частот от 1 до 8 Гц). Исследования когерентности по ЭМГ показали, что когерентность между ЭМГ мышц-разгибателей и ЭМГ мышц-сгибателей выше для пациентов с БП, чем для здоровых людей [18].

Измерения ЭМГ и тремора конечностей можно использовать для объективной и количественной оценки функции нервно-мышечной системы и двигательных расстройств при БП. В будущем они могут помочь в диагностике и последующем лечении БП. Кроме того, такие измерения могут улучшить понимание неврологических механизмов заболевания [19]. По мнению авторов статьи [19], эти измерения всё ещё редко используются при оценке БП. Поскольку ЭМГ представляет собой спайки, волну импульсной формы, по мнению авторов [19], нелинейный и морфологический методы могут быть более эффективными при анализе ЭМГ, чем традиционно используемые методы (амплитуды и средние, медианные частоты).

Метод, используемый в нашей работе, является нелинейным, так как вычисление экстремумов вейвлет-спектрограмм является нелинейной операцией, и косвенно подразумевает анализ изменений формы сигнала. Однако, метод не предполагает выделение и анализ каких-либо образцов сигнала, как это реализовано в классическом

морфологическом анализе сигналов. Конечно, если не считать такими образцами вейвлеты, применяемые для обнаружения всплесков сигнала.

В работе [20] был предложен подход к изучению неврологических заболеваний на основе сравнения электромиографических сигналов мышц-разгибателей и мышц-сгибателей. Было показано, что спектральная плотность мощности ЭМГ-сигнала в диапазоне частот 1-30 Гц в локтевом сгибателе кисти статистически значимо выше в группе БП по сравнению с группой ЭТ [20]. Однако эти результаты были получены стандартными методами (спектры Фурье, вейвлеты и пр.). Стоит отметить, что в статье [11], где изучаются диапазоны частот выше 5 Гц, наблюдалась значительная положительная корреляция между соотношением мощности в частотном интервале от 5 до 15 Гц сигнала ЭМГ-агониста и показателем UPDRS-Motor (the Unified Parkinson's Disease Rating Scale – унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона), а также значительная отрицательная корреляция между долей мощности в частотном интервале от 15 до 30 Гц и показателем UPDRS-Motor.

В работе [21] был предложен электромиографический метод регистрации и количественной оценки нарушений мышечной активности человека, возникающих в связи с двигательной патологией. Основой метода является выделение частотного диапазона спектра ЭМГ, соответствующего двигательному акту, и спектральный анализ сигналов в выделенном диапазоне. Разработанный метод использовался в исследованиях экстрапирамидных нарушений при паркинсонизме и ЭТ. Главным недостатком этого метода анализа ЭМГ является длительное время измерений для последующего усреднения (до 20 одномоментных записей).

Ранее мы разработали метод анализа

всплескообразной электрической активности коры головного мозга, основанный на вейвлет-анализе и ROC-анализе [22,23]. Идея этого метода анализа заключается в том, что электроэнцефалограмма (ЭЭГ) рассматривается как набор всплесков [24]. В отличие от работ, посвящённых обнаружению электрической активности одного или двух конкретных типов, таких как альфа-веретёна [25] и сонные веретёна [26-31], мы анализируем любые виды всплескообразной электрической активности в коре мозга в широком диапазоне частот. Кроме того, мы рассматриваем всплеск как типичный компонент ЭЭГ, а не как особый вид сигналов ЭЭГ. Ранее такой подход был предложен в работах [32,33].

Для анализа сигналов ЭМГ разработанный алгоритм анализа сигналов [22,23] был модифицирован [34]. Рассмотренный в настоящей статье метод анализа основан на статистическом анализе вейвлет-спектрограмм, новом методе визуализации результатов статистического анализа и новом алгоритме обнаружения всплесков в сигналах ЭМГ. В частности, в алгоритм анализа сигналов был добавлен дополнительный этап сглаживания вейвлет-спектрограмм сигналов. Сглаживание требуется потому, что стандартные быстрые алгоритмы вычисления вейвлетов имеют следующую проблему: вейвлет-спектрограммы (при обработке сигналов сложной формы) неизбежно загрязняются цифровыми артефактами (выбросами и высокочастотными колебаниями). Эти артефакты можно ошибочно распознать как «всплески» на ЭМГ.

Применение метода анализа всплескообразной электрической активности позволило выявить новые нейрофизиологические закономерности у пациентов с БП и ЭТ в малоизученном диапазоне частот 0.5-4 Гц в сигналах ЭМГ.

## 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Данные нелеченых (то есть, ранее не принимавших специфические лекарства) пациентов с БП и ЭТ на ранних стадиях сравнивались с данными здоровых добровольцев. Отметим, что группа пациентов с БП включала пациентов на первой стадии БП по шкале Хен-Яра с тремором левой руки (9 человек) и пациентов на первой стадии БП с тремором правой руки (11 человек), всего 20 человек. Число пациентов с ЭТ составляло 13 человек, а здоровых добровольцев – 8 человек. Все пациенты и здоровые добровольцы были правшами. Статистически значимых различий между возрастными группами пациентов и здоровых добровольцев обнаружено не было. ЭМГ-электроды располагались как на внешних сторонах рук, на мышцах-разгибателях, так и на внутренних сторонах рук, на мышцах-сгибателях. Сигналы поверхностной ЭМГ записывались в специальном положении испытуемого. Испытуемый сидел в кресле, руки были выпрямлены перед собой, ноги спокойно стояли на полу. Глаза во время всех записей были закрыты. Для записи ЭМГ использовался 41-канальный многофункциональный комплекс для проведения нейрофизиологических исследований Нейрон-Спектр-5 (фирма Нейрософт). Частота дискретизации ЭМГ составляла 500 Гц. Для ЭМГ использовались фильтр высоких частот с частотой отсечки 0.5 Гц и режекторный фильтр с частотой 50 Гц. Кроме того, для ЭМГ использовался фильтр Баттерворта с полосой пропускания от 60 до 240 Гц. К сигналам ЭМГ после фильтрации применялось преобразование Гильберта для выделения огибающей сигнала. Продолжительность каждой записи составляла около двух минут. Записи анализировались как есть, без выбора отдельных областей в сигнале.

## 3. МЕТОД АНАЛИЗА СИГНАЛОВ

Для исследования был применён метод анализа всплескообразной электрической активности мышц, основанный на вейвлет-анализе и ROC-анализе [22,23]. Идея метода заключается в поиске локальных максимумов («всплесков») на вейвлет-спектрограмме и вычислении различных характеристик, описывающих эти максимумы: ведущая частота всплеска, длительность всплеска в периодах, ширина полосы частот всплеска, число всплесков в секунду. Анализируется степень отличия группы пациентов с БП и ЭТ от контрольной группы испытуемых в пространстве этих параметров. Для этого используется ROC-анализ. Исследуется функциональная зависимость AUC (area under curve, площади под ROC-кривой) от значений границ диапазонов рассматриваемых параметров. Данный метод направлен на исследование изменений частотно-временных характеристик (формы) сигналов, в том числе, не связанных с изменением спектральной плотности мощности сигнала.

У пациентов на первой стадии БП, изучавшихся в данной работе, тремор проявляется лишь на одной стороне тела. В отличие от БП, у пациентов с ЭТ тремор проявляется сразу на обеих сторонах тела. Далее мы будем условно называть руку пациента с БП, на которой проявляется тремор, «треморной» рукой, при этом вторую руку мы будем условно называть «здоровой».

Рассмотрим пример всплеска, обнаруженного нашим методом на вейвлет-

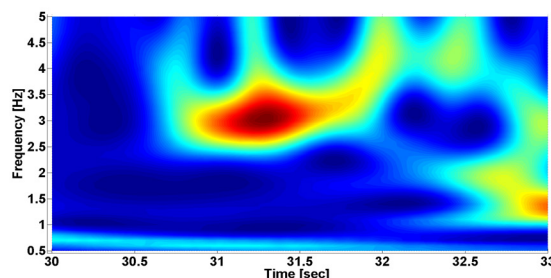


Рис. 1. Всплеск на вейвлет-спектрограмме огибающей сигнала ЭМГ.

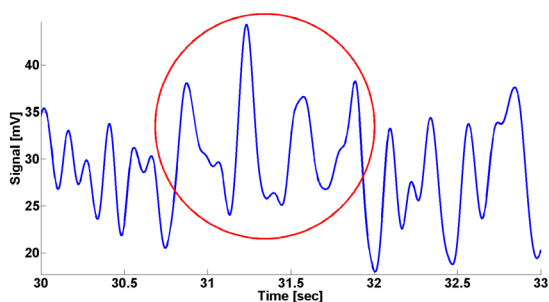


Рис. 2. Огибающая сигнала ЭМГ. Всплеск обозначен красным кругом.

спектрограмме ЭМГ-сигнала на «здоровой» (левой) руке пациента с тремором правой стороны тела на мышце-разгибателе (рис. 1). Центральная частота всплеска 3 Гц, сигнал чётко различается по времени и частоте.

Огибающая сигнала ЭМГ, по которой была вычислена спектрограмма на рис. 1, приведена на рис. 2. На огибающей сигнала можно увидеть 4 периода огибающей всплеска. Заметим, что огибающая сигнала используется для анализа тремора в соответствии с классической методикой [21], при этом, однако, для вычисления огибающей сигнала мы применяем преобразование Гильберта, а не детектирование сигнала. При построении рис. 2 после вычисления огибающей была применена дополнительная фильтрация сигнала полосовым фильтром 0.5-7 Гц, чтобы улучшить изображение сигнала.

На рис. 3 приведён исходный ЭМГ-сигнал. Отметим, что на исходном сигнале исследуемый всплеск увидеть практически невозможно, поэтому классические методы морфологического анализа сигналов для анализа данных сигналов неприменимы.

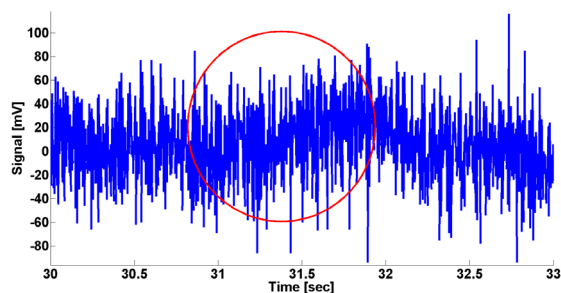


Рис. 3. Исходный сигнал ЭМГ. Всплеск обозначен красным кругом.

В данной работе исследуется количество всплесков (в секунду) в диапазоне частот 0.5-4 Гц на ЭМГ пациентов с БП и ЭТ. Количество всплесков сравнивается с данными здоровых испытуемых с помощью специальных AUC-диаграмм и непараметрического статистического теста Манна-Уитни. Подробное описание AUC-диаграмм приведено в работах [23,24,34-39].

#### 4. РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистически значимые отличия между группами пациентов и контрольной группой испытуемых были обнаружены как на «треморных» руках, так и на «здоровых» руках пациентов с БП (с тремором на левой руке и с тремором на правой руке) и у пациентов с ЭТ на обеих руках.

Мы вычислили всплески в частотном диапазоне от 0.5 до 4 Гц для сигналов ЭМГ (как для мышц-разгибателей, так и для мышц-сгибателей) у каждого пациента с БП (пациенты с тремором левой руки и пациенты с тремором правой руки исследовались отдельно), у каждого пациента с ЭТ и у каждого здорового добровольца. По этим данным были вычислены значения AUC для различных диапазонов частот в интервале от 0.5 до 4 Гц.

Частотная AUC-диаграмма для мышц-разгибателей «треморных» левых рук пациентов с БП представлена на рис. 4.

Синий цвет на AUC-диаграмме означает,

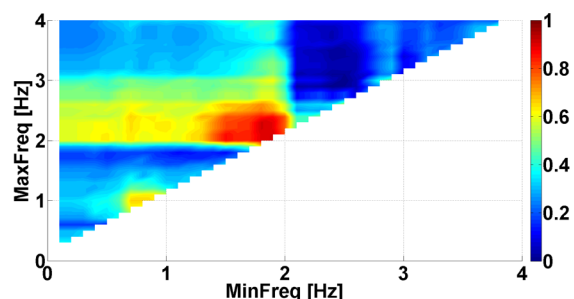


Рис. 4. AUC-диаграмма для мышц-разгибателей. ЭМГ левой («треморной») руки пациентов с БП. Ось абсцисс – нижняя граница диапазонов частот, ось ординат – верхняя граница диапазонов частот. Рассматриваются частоты от 0.5 до 4 Гц с шагом 0.1 Гц.

Таблица 1

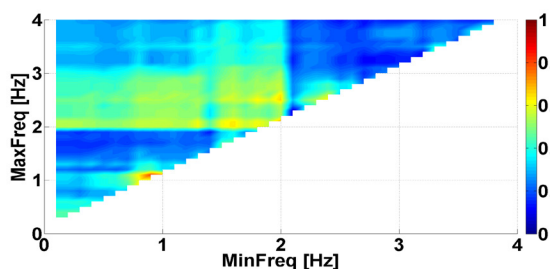
Значения p-value для мышц-разгибателей.

Диапазоны частот, Гц	БП, левая "треморная" рука	БП, правая "здоровая" рука	БП, левая "здоровая" рука	БП, правая "треморная" рука	ЭТ, левая рука	ЭТ, правая рука
0.1-1.8	0.02	не знач.	не знач.	0.01	не знач.	не знач.
1.8-2.3	0.003	не знач.	не знач.	не знач.	не знач.	не знач.
2.1-3.9	0.001	не знач.	не знач.	0.01	не знач.	не знач.

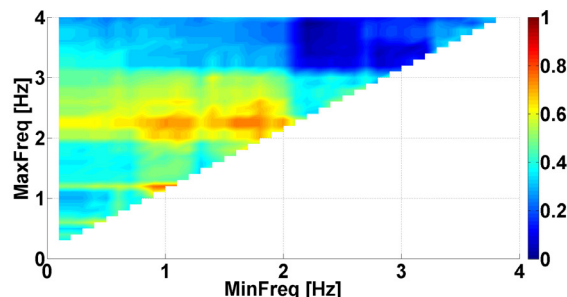
что количество всплесков у пациентов меньше, чем у здоровых испытуемых. Красный цвет означает, что количество всплесков у пациентов больше, чем у здоровых испытуемых. На диаграмме рис. 4 видны ярко выраженные закономерности (красные и синие области) в диапазонах частот 0.1-1.8 Гц (синее пятно), 1.8-2.3 Гц (красное пятно), 2.1-3.9 Гц (синее пятно). Проведём статистический анализ количества всплесков в секунду с помощью теста Манна-Уитни.

Значения p-value (уровня статистической значимости) для мышц-разгибателей для пациентов с БП (для «треморных» рук и «здоровых» рук) и для пациентов с ЭТ приведены в **Таблице 1**. Статистически значимые отличия были обнаружены для мышц-разгибателей в диапазонах частот 0.1-1.8 Гц (синее пятно), 1.8-2.3 Гц (красное пятно), 2.1-3.9 Гц (синее пятно) только на «треморных» руках пациентов с БП.

Частотная AUC-диаграмма для мышц-разгибателей «треморных» правых рук пациентов с БП представлена на **рис. 5**. Результаты статистического анализа и AUC-диаграммы показывают, что на левых и правых «треморных» руках пациентов с БП наблюдаются похожие

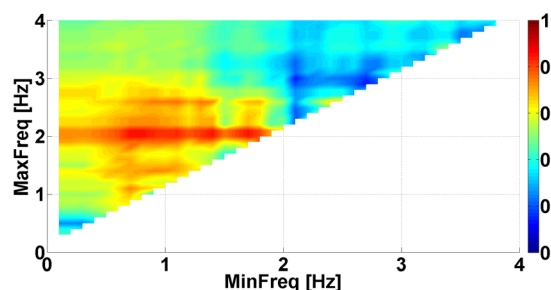


**Рис. 5.** AUC-диаграмма для мышц-разгибателей. ЭМГ правой («треморной») руки пациентов с БП. По осям – частоты аналогично рис. 4.



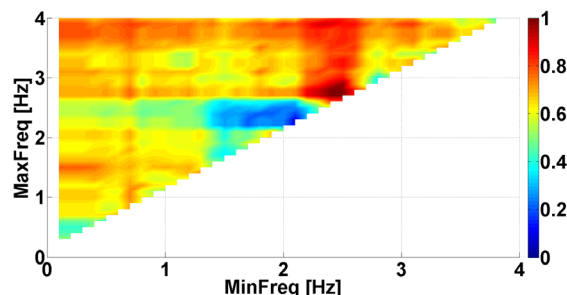
**Рис. 6.** AUC-диаграмма для мышц-сгибателей. ЭМГ левой («треморной») руки пациентов с БП. По осям – частоты аналогично рис. 4. Закономерности, однако на правых «треморных» руках эти закономерности выражены в меньшей степени. Статистически значимые отличия в рассматриваемых диапазонах частот у пациентов с ЭТ не обнаружены. Это свидетельствует о том, что наблюдаемые закономерности являются специфичными для БП.

Большой интерес представляет сравнение параметров тремора на мышцах-разгибателях и мышцах-сгибателях пациентов с БП и ЭТ. Частотные AUC-диаграммы для мышц-сгибателей «треморных» рук пациентов с БП представлены на **рис. 6** и **7**.

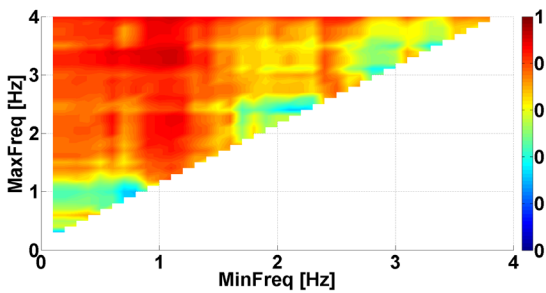


**Рис. 7.** AUC-диаграмма для мышц-сгибателей. ЭМГ правой («треморной») руки пациентов с БП. По осям – частоты аналогично рис. 4.

Частотные AUC-диаграммы для мышц-сгибателей «здоровых» рук пациентов с БП представлены на **рис. 8** и **9**.



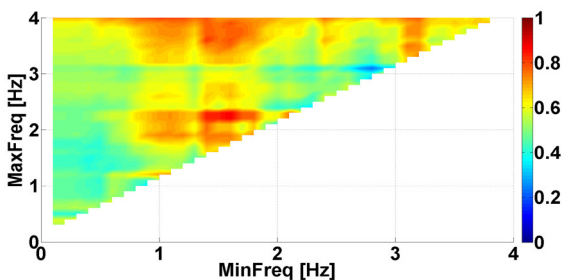
**Рис. 8.** AUC-диаграмма для мышц-сгибателей. ЭМГ правой («здоровой») руки пациентов с БП. По осям – частоты аналогично рис. 4.



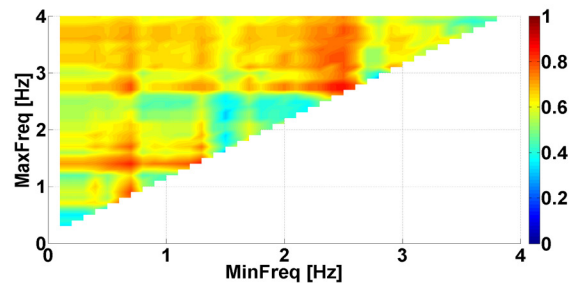
**Рис. 9.** AUC-диаграмма для мышц-сгибателей. ЭМГ левой («здоровой») руки пациентов с БП. По осям – частоты аналогично рис. 4.

В отличие от мышц-разгибателей, на мышцах-сгибателях присутствуют отличия не только на «треморных», но и на «здоровых» руках пациентов с БП. Были проанализированы следующие диапазоны частот: 1.1-3.1 Гц (красное пятно на AUC-диаграмме по левой «здоровой» руке пациентов с БП), 2.1-3 Гц (синее пятно на AUC-диаграмме по правой «треморной» руке пациентов с БП), 2.2-3.9 Гц (синее пятно на AUC-диаграмме по левой «треморной» руке пациентов с БП). Кроме того, был проанализирован диапазон частот 1.6-2.3 Гц, потому что ему соответствует красное пятно на AUC-диаграмме по левой руке пациентов с ЭТ (см. **рис. 10**). На AUC-диаграмме по правой руке пациентов с ЭТ (см. **рис. 11**) также присутствуют закономерности, но в данной работе они не рассматриваются, потому что они оказались не специфичными для ЭТ.

Значения p-value для мышц-сгибателей для пациентов с БП и ЭТ приведены в **Таблице 2**. Для мышц-сгибателей были



**Рис. 10.** AUC-диаграмма для мышц-сгибателей. ЭМГ левой руки пациентов с ЭТ. По осям – частоты аналогично рис. 4.



**Рис. 11.** AUC-диаграмма для мышц-сгибателей. ЭМГ правой руки пациентов с ЭТ. По осям – частоты аналогично рис. 4.

обнаружены статистически значимые отличия в диапазонах частот 1.1-3.1 Гц (красное пятно), 2.1-3 Гц (синее пятно), 2.2-3.9 Гц (синее пятно). Статистически значимые отличия у ЭТ были найдены в диапазоне частот 1.6-2.3 Гц (красное пятно), но только на левой руке. Таким образом, были обнаружены закономерности, специфичные для БП и ЭТ. Однако, эти закономерности наблюдаются в разных диапазонах частот на разных руках пациентов, что затрудняет их использование для дифференциальной диагностики БП и ЭТ.

Были построены AUC-диаграммы для сравнения мышц-разгибателей и мышц-сгибателей испытуемых (см. **рис. 12** и **13**). Эти диаграммы интересны тем, что в них наблюдаются закономерности на «здоровых» руках пациентов с БП. Были обнаружены два ярко выраженных диапазона частот, в которых количество всплесков на мышцах-разгибателях и мышцах-сгибателях различаются: 1.8-3.9 Гц (синее пятно), 2.1-

**Таблица 2**

Значения p-value для мышц-сгибателей.

Диапазоны частот, Гц	БП, левая "треморная" рука	БП, правая "здоровая" рука	БП, левая "здоровая" рука	БП, правая "треморная" рука	ЭТ, левая рука	ЭТ, правая рука
1.1-3.1	не знач.	не знач.	0.006	не знач.	не знач.	не знач.
1.6-2.3	не знач.	не знач.	не знач.	не знач.	0.005	не знач.
2.1-3.0	не знач.	не знач.	не знач.	0.006	не знач.	не знач.
2.2-3.9	0.00008	0.01	не знач.	не знач.	не знач.	не знач.

Таблица 3

Значения p-value между мышцами-разгибателями и мышцами-сгибателями.

диапазоны частот, Гц	БП, левая "треморная" рука	БП, правая "здоровая" рука	БП, левая "здоровая" рука	БП, правая "треморная" рука	ЭТ, левая рука	ЭТ, правая рука
1.8-3.9	не знач.	0.008	не знач.	не знач.	не знач.	не знач.
2.1-2.5	не знач.	не знач.	0.003	не знач.	не знач.	не знач.

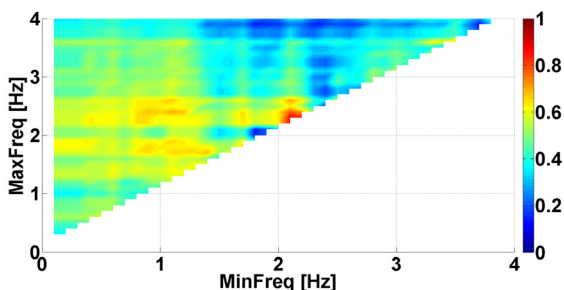


Рис. 12. AUC-диаграмма, построенная на основе сравнения мышц-разгибателей с мышцами-сгибателями «здоровых» правых рук пациентов с БП. По осям – частоты аналогично рис. 4.

2.5 Гц (красное пятно). Значения p-value приведены в **Таблице 3**. Статистически значимые отличия были обнаружены между мышцами-разгибателями и мышцами-сгибателями в обоих диапазонах частот. Статистически значимых отличий у ЭТ найдено не было.

Найденные закономерности на «здоровых» руках пациентов с БП представляют значительный интерес для ранней диагностики БП, потому что «здоровые» руки пациентов с БП могут служить моделью процессов, происходящих на доклинических стадиях БП.

### 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан новый метод разведочного анализа данных. Этот метод включает вычисление диаграмм значений AUC и непараметрическую проверку статистических гипотез для обнаружения статистически значимых отличий в

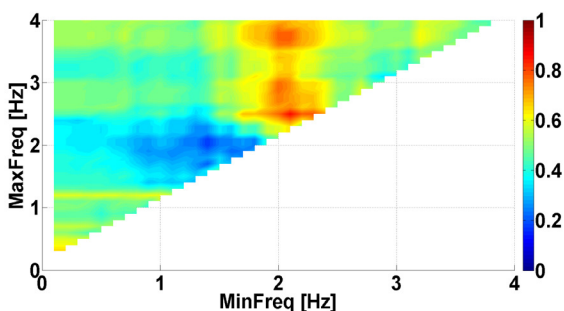


Рис. 13. AUC-диаграмма, построенная на основе сравнения мышц-разгибателей с мышцами-сгибателями «здоровых» левых рук пациентов с БП. По осям – частоты аналогично рис. 4.

характеристиках «всплесков» электрической активности мышц. Проведён детальный анализ данных пациентов с болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором в малоизученном диапазоне частот 0.5-4 Гц. Найдены статистически значимые отличия от контрольной группы испытуемых как на «треморных» руках, так и на «здоровых» руках пациентов. Показано, что исследование пациентов с болезнью Паркинсона с помощью поверхностной ЭМГ на мышцах-разгибателях и мышцах-сгибателях даёт разные результаты, отличий между мышцами-разгибателями и мышцами-сгибателями у пациентов с ЭТ не обнаружено. Найденные закономерности в ЭМГ могут быть полезны для ранней диагностики болезни Паркинсона.

Можно предположить, что всплески в диапазоне частот 0.5-4 Гц отражают повышенную электрическую активность групп мышечных волокон, из которых состоят мышцы. Полученные результаты свидетельствуют об индивидуальной картине частотных характеристик в диапазоне 0.5-4 Гц для конкретных заболеваний, что может быть полезно для дифференциальной диагностики БП и ЭТ.

Болезнь Паркинсона – это системное заболевание, и проявления этого заболевания предполагают нарушение тонуса мышц как в руке с дрожанием, так и без дрожания. Причиной этого является то, что в силу болезни нарушаются реципрокные (взаимные, перекрёстные) связи и нисходящее влияние экстрапирамидной системы головного мозга на сегментарный уровень управления тонусом (альфа-мотонейроны и

т.д.) мышц. Нарушается гармоничная система работы мышечных ансамблей агонистов-антагонистов. Выявление этих изменений позволяет определить степень декомпенсации со «здоровой», интактной стороны, а также позволяет прогнозировать клиническое проявление очаговой неврологической симптоматики. Мониторинг этих изменений можно использовать как перспективный прогностический параметр декомпенсации и оценки эффективности специфического лечения.

Применение разработанного метода анализа позволило выявить новые закономерности в ЭМГ-сигналах, которые ранее не удавалось выявить с помощью стандартных спектральных методов, основанных на анализе спектральной плотности мощности сигналов в различных диапазонах частот.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарны члену-корреспонденту РАН С.Н. Иллариошкину за помощь в проведении работы. Работа выполнена в рамках государственного задания. Исследование выполнено при поддержке стипендии Президента РФ молодым учёным и аспирантам № СП-5247.2018.4, частично поддержано Российским фондом фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 18-37-20021.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Meigal AY, Rissanen SM, Tarvainen MP, Airaksinen O, Kankaanpää M, Karjalainen PA. Non-linear EMG parameters for differential and early diagnostics of Parkinson's disease. *Frontiers in neurology*, 2013, 4:135.
2. Rissanen SM, Kankaanpää M, Meigal A, Tarvainen MP, Nuutinen J, Tarkka IM, Airaksinen O, Karjalainen PA. Surface EMG and acceleration signals in Parkinson's disease: feature extraction and cluster analysis. *Medical & biological engineering & computing*, 2008, 46(9):849-858.
3. Herz DM, Florin E, Christensen MS, Reck C, Barbe MT, Tscheuschler MK, Tittgemeyer M, Siebner HR and Timmermann L. Dopamine replacement modulates oscillatory coupling between premotor and motor cortical areas in Parkinson's disease. *Cerebral Cortex*, 2013, 24(11):2873-2883.
4. Timmermann L, Florin E, Reck C. Pathological cerebral oscillatory activity in Parkinson's disease: a critical review on methods, data and hypotheses. *Expert Rev Med Devices*, 2007, 4:651-661.
5. Chung JW, Burciu RG, Ofori E, Coombes SA, Christou EA, Okun MS, Hess CW and Vaillancourt DE. Beta-band oscillations in the supplementary motor cortex are modulated by levodopa and associated with functional activity in the basal ganglia. *NeuroImage: Clinical*, 2018, 19:559-571.
6. Caviness JN, Shill HA, Sabbagh MN, Evidente VG, Hernandez JL and Adler CH. Corticomuscular coherence is increased in the small postural tremor of Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 2006, 21(4):492-499.
7. Holobar A, Gallego JÁ, Kranjec J, Rocon E, Romero JP, Benito León J, Pons J and Glaser V. Motor unit-driven identification of pathological tremor in electroencephalograms. *Frontiers in neurology*, 2018, 9:879.
8. Joundi RA, Brittain JS, Jenkinson N, Green AL and Aziz T. Rapid tremor frequency assessment with the iPhone accelerometer. *Parkinsonism & related disorders*, 2011, 17(4):288-290.
9. Burgess JG, Warwick K, Ruiz V, Gasson MN, Aziz TZ, Brittain JS and Stein J. Identifying tremor-related characteristics of basal ganglia nuclei during movement in the Parkinsonian patient. *Parkinsonism & related disorders*, 2010, 16(10):671-675.
10. Fattorini L, Felici F, Filligoi G, Traballese M, Farina D. Influence of high motor unit synchronization levels on non-linear and spectral variables of the surface EMG. *Journal*

- of neuroscience methods*, 2005, 143(2):133-139.
11. Robichaud JA, Pfann KD, Vaillancourt DE, Comella CL, Corcos DM. Force control and disease severity in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2005, 20(4):441-450.
  12. Flament D, Vaillancourt D, Kempf T, Shannon K, Corcos D. EMG remains fractionated in Parkinson's disease, despite practice-related improvements in performance. *Clinical neurophysiology*, 2003, 114(12):2385-2396.
  13. Pfann KD, Buchman AS, Comella CL, Corcos DM. Control of movement distance in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2001, 16(6):1048-1065.
  14. Robichaud JA, Pfann KD, Comella CL, Brandabur M, Corcos DM. Greater impairment of extension movements as compared to flexion movements in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 2004, 156(2):240-254.
  15. Robichaud JA, Pfann KD, Comella CL, Corcos DM. Effect of medication on EMG patterns in individuals with Parkinson's disease. *Movement disorders*, 2002, 17(5):950-960.
  16. Rissanen S, Kankaanpää M, Tarvainen MP, Nuutinen J, Tarkka IM, Airaksinen O, Karjalainen PA. Analysis of surface EMG signal morphology in Parkinson's disease. *Physiological measurement*, 2007, 28(12):1507.
  17. Sturman MM, Vaillancourt DE, Metman LV, Bakay RA, Corcos DM. Effects of subthalamic nucleus stimulation and medication on resting and postural tremor in Parkinson's disease. *Brain*, 2004, 127(9):2131-2143.
  18. Vaillancourt DE, Newell KM. The dynamics of resting and postural tremor in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 2000, 111(11), pp. 2046-2056.
  19. Valls-Solé J, Valldeoriola F. Neurophysiological correlate of clinical signs in Parkinson's disease. *Clinical neurophysiology*, 2002, 113(6):792-805.
  20. Иванова ЕО, Федин ПА, Брутян АГ, Иванова-Смоленская ИА, Иллариошкин СН. Анализ треморной активности мышц-антагонистов при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*, 2014, 4:11-18.
  21. Андреева ЕА, Хуторская ОЕ. *Спектральный метод анализа электромиографической активности мышц*. М., Наука, 1987, 192 с.
  22. Sushkova OS, Morozov AA, Gabova AV. A method of analysis of EEG wave trains in early stages of Parkinson's disease. *Proc International Conference on Bioinformatics and Systems Biology (BSB-2016)*, IEEE, 2016, pp. 1-4.
  23. Sushkova OS, Morozov AA, Gabova AV. Data Mining in EEG Wave Trains in Early Stages of Parkinson's Disease. *Advances in Soft Computing. MICAI 2016. Lecture Notes in Computer Science*, 2017, 10062:403-412.
  24. Sushkova OS, Morozov AA, Gabova AV, Karabanov AV. Data mining in EEG wave trains in early stages of Parkinson's disease. *Proceedings of the 12th Russian-German Conference on Biomedical Engineering*, 2016, pp. 80-84.
  25. Lawhern V, Kerick S, Robbins KA. Detecting alpha spindle events in EEG time series using adaptive autoregressive models. *BMC Neuroscience*, 2013, 14:101, <http://www.biomedcentral.com/1471-2202/14/101>.
  26. Parekh A, Selesnick I, Rapoport D, Ayappa I. Sleep spindle detection using time-frequency sparsity. *IEEE Signal Processing in Medicine and Biology Symposium*, IEEE, Philadelphia, PA, 2014, pp. 1-6.
  27. O'Reilly C, Nielsen T. Automatic sleep spindle detection: benchmarking with fine temporal resolution using open science tools. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2015, 9:353, <http://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00353>.
  28. Huupponen E, Clercq WD, Gómez-Herrero G, Saastamoinen A, Egiazarian K, Värri A, Vanrumste B, Vergult A, Huffel SV, Paesschen WV, Hasan J, Himanen SL. Determination of dominant simulated spindle frequency with different methods. *Journal of Neuroscience Methods*, 2006, 156:275-283.
  29. Nonclercq A, Urbain C, Verheulpen D, Decaestecker C, Bogaert PV, Peigneu, P.

- Sleep spindle detection through amplitude-frequency normal modelling. *Journal of Neuroscience Methods*, 2013, 214:192-203.
30. Jaleel A, Ahmed B, Tafreshi R, Boivin DB, Streletz L, Haddad N. Improved spindle detection through intuitive pre-processing of electroencephalogram. *Journal of Neuroscience Methods*, 2014, 233:1-12.
31. Camilleri TA, Camilleri KP, Fabri SG. Automatic detection of spindles and K-complexes in sleep EEG using switching multiple models. *Biomedical Signal Processing and Control*, 2014, 10:117-127.
32. Жирмунская ЕА. *Клиническая электроэнцефалография (цифры, гистограммы, иллюстрации)*. Москва, Межотраслевой научно-исследовательский инженерно-технологический центр «Скан», 1993.
33. Обухов ЮВ, Королев МС, Габова АВ, Кузнецова ГД, Угрюмов МВ. Способ ранней электроэнцефалографической диагностики болезни Паркинсона. *Патент РФ No. 2484766*, 20.06.2013.
34. Sushkova OS, Morozov AA, Gabova AV and Karabanov AV. Investigation of Surface EMG and Acceleration Signals of Limbs' Tremor in Parkinson's Disease Patients Using the Method of Electrical Activity Analysis Based on Wave Trains. *Advances in Artificial Intelligence. Proceedings of 16th Ibero-American Conference on AI*. Eds. Simari GR, Ferme E, Segura FG and Melquiades JAR. Springer Intern. Publ., 2018, pp. 253-264.
35. Сушкова ОС, Морозов АА, Габова АВ, Карабанов АВ. Применение метода анализа всплескообразной электрической активности мозга для выявления особенностей ЭЭГ пациентов на ранней стадии болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2018, 118(7):45-48.
36. Sushkova OS, Morozov AA, Gabova AV and Karabanov AV. An investigation of the specificity of features of early stages of Parkinson's disease obtained using the method of cortex electrical activity analysis based on wave trains. *Journal of Physics: Conference Series*, 2018, 1096:012078.
37. Sushkova OS, Morozov AA and Gabova AV. *Proc. 13th International Conference on Signal-Image Technology & Internet-Based Systems (SITIS)*, IEEE, 2017, pp. 168-172.
38. Sushkova OS, Morozov AA and Gabova AV. *Proceedings of the International conference Information Technology and Nanotechnology (ITNT-2016)*, CEUR Workshop Proceedings, 2016, 1638:681-690. DOI: 10.18287/1613-0073-2016-1638-681-690.
39. Сушкова ОС, Морозов АА, Габова АВ, Карабанов АВ. Исследование проблемы множественного сравнения при анализе всплескообразной электрической активности мышц у пациентов с болезнью Паркинсона. *Сборник трудов V международной конференции и молодёжной школы "Информационные технологии и нанотехнологии"* (ИТНТ-2019), 21-24 мая 2019, под ред. В.А. Фурсова. Самара, Новая техника, 2019, Т. 4: Науки о данных, С. 329-337.

**Сушкова Ольга Сергеевна***к.т.н., с.н.с.*

ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН

**11-7, ул. Моховая, Москва 125009, Россия**  
**o.sushkova@mail.ru****Морозов Алексей Александрович***к.ф.-м.н., с.н.с.*

ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН

**11-7, ул. Моховая, Москва 125009, Россия**  
**morozov@cplire.ru****Габова Александра Васильевна***к.б.н., с.н.с.*

ИВНД и НФ РАН

**5А, ул. Бутлерова, Москва 117485, Россия**  
**agabova@yandex.ru**

**Карабанов Алексей Вячеславович**

*К.М.Н.*

ФГБНУ Научный центр неврологии  
Волоколамское шоссе, 80, Москва 125367,  
Россия

doctor.karabanov@mail.ru

**Чигалейчик Лариса Анатольевна**

*К.М.Н., С.Н.С.*

ФГБНУ Научный центр неврологии  
Волоколамское шоссе, 80, Москва 125367,  
Россия

chigalei4ick.lar@yandex.ru.

## INVESTIGATION OF THE 0.5-4 HZ LOW-FREQUENCY RANGE IN THE WAVE TRAIN ELECTRICAL ACTIVITY OF MUSCLES IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE AND ESSENTIAL TREMOR

**Olga S. Sushkova, Alexei A. Morozov**

Kotelnikov Institute of Radioengineering and Electronics of RAS, <http://www.cplire.ru/>  
Moscow 125009, Russian Federation

**Alexandra V. Gabova**

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, <http://ihna.ru/>  
Moscow 117485, Russian Federation

**Alexei V. Karabanov, Larisa A. Chigaleychik**

FSBI Research Center of Neurology, <https://www.neurology.ru/>  
Moscow 125367, Russian Federation

[o.sushkova@mail.ru](mailto:o.sushkova@mail.ru), [morozov@cplire.ru](mailto:morozov@cplire.ru), [agabova@yandex.ru](mailto:agabova@yandex.ru), [doctor.karabanov@mail.ru](mailto:doctor.karabanov@mail.ru), [chigalei4ick.lar@yandex.ru](mailto:chigalei4ick.lar@yandex.ru)

*Abstract.* An investigation of the 0.5-4 Hz little-studied frequency range electromyograms (EMG) was performed in patients with Parkinson's disease (PD) and essential tremor (ET). In this frequency range, new neurophysiological regularities were revealed that were not previously described in the literature. There are statistically significant differences between groups of patients with PD/ET and a control group of subjects. A new method for analyzing wave train electrical activity of the muscles based on the wavelet analysis and ROC analysis was used. This method enables to study the time-frequency features of EMG signals in patients with PD and ET. The idea of the method is to find local maxima (that correspond to the wave trains) in the wavelet spectrogram and to calculate various characteristics describing these maxima: the leading frequency, the duration in periods, the bandwidth, the number of wave trains per second. The degree of difference of the group of patients from the control group of subjects is analyzed in the space of these parameters. ROC analysis is used for this purpose. The functional dependence of AUC (the area under the ROC curve) on the values of the bounds of the ranges of the parameters under consideration is investigated. This method is aimed at studying changes in the time-frequency characteristics (the shape) of signals including changes that are not related to the power spectral density of the signal. The application of the method allowed revealing new statistical regularities in EMG signals, which previously were not detected using standard spectral methods based on the analysis of the power spectral density of signals.

*Keywords:* Parkinson's disease, essential tremor, trembling hyperkinesia, electromyogram, EMG, tremor, wave trains, wavelet spectrogram

UDC 519.67, 612.8, 53.088

*Bibliography* - 39 references

*RENSIT*, 2019, 11(2):225-236

Received 28.06.2019, accepted 30.06.2019

DOI: 10.17725/rensit.2019.11.225