

DOI: 10.17725/rensit.2020.12.415

## Исследование распределений разности фаз огибающих сигналов электромиограмм мышц-антагонистов у пациентов с болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором

<sup>1</sup>Сушкова О.С., <sup>1</sup>Морозов А.А., <sup>1</sup>Кершнер И.А., <sup>1</sup>Петрова Н.Г., <sup>2</sup>Габова А.В., <sup>3</sup>Чигалейчик Л.А., <sup>3</sup>Карабанов А.В.

<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

*E-mail:* o.sushkova@mail.ru, morozov@cplire.ru, ivan.kershner@gmail.com, petrova@cplire.ru, agabova@yandex.ru, chigalei4ick.lar@yandex.ru, doctor.karabanov@mail.ru

Поступила 05.10.2020, рецензирована 12.10.2020, принята 14.10.2020

Представлена действительным членом РАЕН В.В. Колесовым

**Аннотация:** Проведено исследование сигналов поверхностной электромиограммы (ЭМГ) мышц-антагонистов у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и эссенциальным тремором (ЭТ). Проведено сравнение двух методов вычисления мгновенной фазы огибающих сигналов ЭМГ. Первый метод основан на вычислении комплексных хребтов вейвлет-спектрограмм огибающих сигналов ЭМГ. Второй метод основан на использовании преобразования Гильберта. Обнаружены статистически значимые отличия средних значений разности фаз огибающих сигналов ЭМГ мышц-антагонистов при групповом сравнении пациентов с БП и пациентов с ЭТ.

**Ключевые слова:** разность фаз, электромиограмма, ЭМГ, вейвлет-спектрограмма, вейвлет, болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, хребты вейвлет-спектрограмм, преобразование Гильберта

УДК 519.67, 612.8, 53.083, 519.24, 004.93

**Благодарности:** Авторы благодарны члену-корреспонденту РАН С.Н. Иллариошкину за помощь в проведении работы. Мы благодарны д.ф.-м.н. Ю.В. Обухову, который является автором идеи исследования хребтов вейвлет-спектрограмм биомедицинских сигналов. Работа выполнена в рамках государственного задания. Исследование выполнено при поддержке стипендии Президента РФ молодым учёным и аспирантам № СП-5247.2018.4 и частично поддержано Российским фондом фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 18-37-20021.

**Для цитирования:** Сушкова О.С., Морозов А.А., Кершнер И.А., Петрова Н.Г., Габова А.В., Чигалейчик Л.А., Карабанов А.В. Исследование распределений разности фаз огибающих сигналов электромиограмм мышц-антагонистов у пациентов с болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором. *РЭНСИТ*, 2020, 12(3):415-428. DOI: 10.17725/rensit.2020.12.415.

## Investigation of distribution laws of the phase difference of the envelopes of electromyograms of antagonist muscles in Parkinson's disease and essential tremor patients

**Olga S. Sushkova, Alexei A. Morozov, Ivan A. Kershner, Nadezhda G. Petrova**

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

*E-mail:* o.sushkova@mail.ru, morozov@cplire.ru, ivan.kershner@gmail.com, petrova@cplire.ru

**Alexandra V. Gabova**

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

E-mail: [agabova@yandex.ru](mailto:agabova@yandex.ru)

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

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

E-mail: [chigalei4ick.lar@yandex.ru](mailto:chigalei4ick.lar@yandex.ru), [doctor.karabanov@mail.ru](mailto:doctor.karabanov@mail.ru)

Received October 05, 2020; peer reviewed October 12, 2020; accepted October 14, 2020

**Abstract:** An investigation of surface electromyogram (EMG) of antagonist muscles in patients with Parkinson's disease (PD) and essential tremor (ET) was carried out. A comparison was made between two methods for calculating instantaneous phases of envelopes of EMG signals. The first method is based on calculating the ridges of wavelet spectrograms of envelopes of EMG signals. The second method is based on using the Hilbert transform. Statistically significant difference between the mean values of the phase difference of the EMG signal envelopes was found in the antagonist muscles in PD and ET patients.

**Keywords:** phase difference, electromyogram, EMG, wavelet spectrogram, wavelet, Parkinson's disease, essential tremor, ridges of wavelet spectrograms, the Hilbert transform

UDC 519.67, 612.8, 53.083, 519.24, 004.93

**Acknowledgements:** The authors are grateful to Corresponding Member of the RAS S.N. Illarioshkin for help in carrying out the work. We are grateful to Doctor of Physical and Mathematical Sciences Yu.V. Obukhov, who is the author of the idea of studying the ridges of wavelet spectrograms of biomedical signals. The work was carried out within the framework of the state task. The research was carried out with the support of the RF President's scholarship for young scientists and graduate students No. SP-5247.2018.4 and partially supported by the Russian Foundation for Basic Research within the framework of the scientific project No. 18-37-20021.

**For citation:** Olga S. Sushkova, Alexei A. Morozov, Ivan A. Kershner, Nadezhda G. Petrova, Alexandra V. Gabova, Larisa A. Chigaleychik, Alexei V. Karabanov. Investigation of distribution laws of the phase difference of the envelopes of electromyograms of antagonist muscles in Parkinson's disease and essential tremor patients. *RENSIT*, 2020, 12(3):415-428. DOI: 10.17725/rensit.2020.12.415.

**СОДЕРЖАНИЕ**

1. ВВЕДЕНИЕ (416)
  2. МЕТОД АНАЛИЗА (418)
  3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ (422)
  4. ГРУППОВОЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ (423)
  5. ОБСУЖДЕНИЕ (425)
  6. ВЫВОДЫ (427)
- ЛИТЕРАТУРА (427)**

**1. ВВЕДЕНИЕ**

Дифференциальная диагностика болезни Паркинсона (БП) и эссенциального тремора (ЭТ) на ранних стадиях является актуальной проблемой современной медицины. Существующие методы клинической диагностики не позволяют в некоторых случаях однозначно поставить диагноз, то есть, различить паркинсонический и эссенциальный тремор. Это связано с тем, что у

некоторых пациентов форма тремора выражена неявно, кроме того, во время обследования пациента тремор иногда визуально изменяется, что может привести к неправильной постановке диагноза врачом.

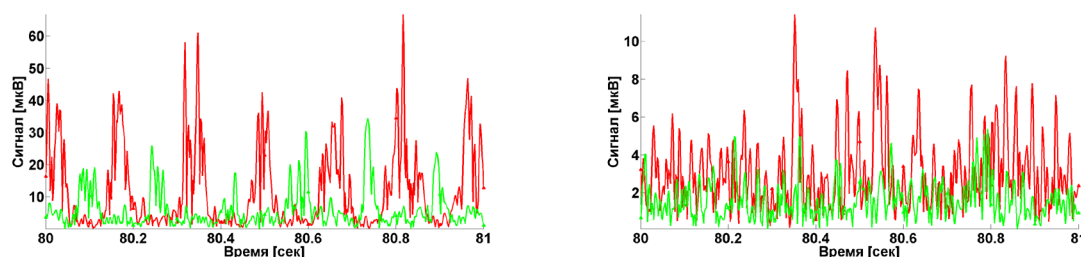
Для исследования тремора обычно применяют электромиографические (ЭМГ) и акселерометрические методы регистрации [1-4]. Существуют разные методы обработки сигналов, основными методами являются спектральный анализ [5] и исследование фазовой синхронизации. Разновидностью спектрального анализа являются методы, основанные на использовании вейвлетов [7-13]. Достоинством вейвлет-анализа является возможность учесть частотно-временную динамику сигналов. Так, в работах Обухова и соавторов [14,15] используются так называемые «хребты» вейвлет-спектрограмм.

Использование хребтов позволяет выделить ведущую частоту в составе сигнала, а также найти участки сигнала с высоким соотношением сигнал-шум. В работах [8-13] используется подход на основе метода анализа всплескообразной электрической активности, отличительной особенностью которого является то, что анализируются не исходные сигналы, а всплески спектральной плотности мощности на вейвлет-спектрограммах. В отличие от стандартного вейвлет-анализа, этот метод позволяет выявлять свойства электрофизиологических сигналов (ЭМГ, тремора и электроэнцефалограмм) на протяжении длительных интервалов времени и при этом, по сравнению с Фурье-анализом, учитывать локальные частотно-временные изменения характеристик нестационарных сигналов.

В данной статье речь пойдёт о другом направлении исследований в области обработки биомедицинских сигналов – об исследовании фазовой синхронизации. В настоящее время разработано большое количество методов анализа фазовой синхронизации [16-21]. При исследовании БП и ЭТ изучают тремор рук и ног. Различают несколько видов тремора, в том числе тремор с так называемыми альтернирующими и синхронными паттернами. Альтернирующим паттерном называется такая пара сигналов, в которой пики на одном сигнале перемежаются с пиками на другом сигнале (рис. 1, слева). Синхронным паттерном называется такая пара сигналов, в которой пики на одном сигнале примерно совпадают по времени с пиками на другом сигнале (рис. 1, справа). К сожалению, изучая морфологию сигналов реальных пациентов, не всегда удаётся поставить точный диагноз.

В России ведущим научным направлением изучения фазовой синхронизации является исследование когерентности [1,2,22]. В рамках этого подхода осуществляется сравнение электромиографических сигналов мышц-антагонистов. В работе [22] указывается, что при постуральном треморе и для БП, и для ЭТ характерны как альтернирующие, так и синхронные паттерны тремора, что весьма затрудняет отличие тремора при БП от тремора при ЭТ. В рамках этого подхода фазовый сдвиг измеряется на частоте тремора, оцениваемой по акселерометрическим данным. В работе [22] статистически значимых отличий между группами пациентов с БП и ЭТ при постуральном треморе обнаружено не было. При исследовании тремора покоя было показано, что синхронный паттерн не позволяет разграничить ЭТ и БП, более того, синхронный паттерн является характерным для БП с эссенциальным фенотипом тремора. Кроме того, в работе [22] показано, что величина когерентности в диапазоне 8-12 Гц статистически значимо ниже в группе пациентов с ЭТ по сравнению с группой пациентов с БП. Статистически значимых отличий в диапазоне 4-7 Гц, который также рассматривался авторами [22], между группами пациентов с БП и ЭТ обнаружено не было.

Недостатком когерентного анализа является то, что он не предназначен для исследования нестационарных сигналов. Когерентный анализ не учитывает частотно-временную динамику сигналов, поэтому в ситуации, когда в сигнале присутствуют участки с разными видами тремора (альтернирующий и синхронный), а также присутствуют участки сигнала с разным соотношением сигнал-шум, когерентный анализ будет выдавать усреднённую картину, которая



**Рис. 1.** Сигналы огибающей ЭМГ левой руки с дрожательным гиперкинезом. Слева – образец с альтернирующим паттерном; пациент с БП на первой стадии. Справа – образец с синхронным паттерном; пациент с ЭТ. Красный цвет – сигнал с мышцы-разгибателя, зелёный – с мышцы-сгибателя. Рассмотрены 1-секундные отрезки времени. Пациенты находились в сидячем положении с вытянутыми руками.

будет изменяться в зависимости от соотношения длин участков с разными видами тремора. Для исследования фазовой синхронизации тремора при БП и ЭТ необходимо использовать более аккуратный метод анализа. В данной работе для осуществления этого анализа используются гистограммы разности фаз. Гистограммы разности фаз показывают статистическое распределение разности мгновенной фазы, наблюдаемой на двух исследуемых сигналах. Если между мгновенной фазой сигналов отсутствует статистическая связь, то гистограмма разности фаз будет представлять собой прямоугольное распределение. Если же между сигналами существует синхронизация, то на гистограмме будут присутствовать один или несколько пиков. В частности, если на гистограмме разности фаз наблюдается пик около нуля, это свидетельствует о наличии статистической связи между сигналами, однако причиной такой синхронизации может быть как реальная причинно-следственная связь между сигналами, так и наличие одинаковой шумовой составляющей в обоих сигналах. Поэтому особый интерес представляют случаи, когда пик на гистограмме сдвинут относительно нуля. В этом случае мы можем предполагать, что между сигналами действительно существует статистическая связь, не обусловленная шумовой составляющей. Кроме того, наличие пика, сдвинутого относительно нуля, показывает, что один сигнал запаздывает относительно другого сигнала. Заметим, что наличие синхронизации между сигналами не обязательно означает наличие причинно-следственной связи между сигналами; статистическая связь может возникнуть вследствие того, что источник первого сигнала как-то влияет на источник второго сигнала, либо оба этих сигнала являются следствием влияния какого-то третьего источника.

Мгновенную фазу сигнала можно вычислять разными способами. В данной статье осуществляется сравнение двух методов вычисления мгновенной фазы сигналов ЭМГ. Первый метод основан на вычислении комплексных хребтов вейвлет-спектрограмм сигналов. Второй метод основан на использовании полосовой фильтрации сигналов и преобразования Гильберта [23].

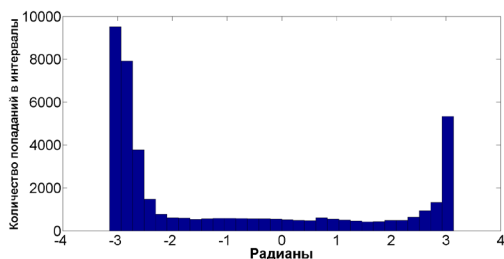
Метод исследования биомедицинских сигналов с помощью хребтов вейвлет-спектрограмм был предложен в работах Ю.В.Обухова и соавторов [14,15]. Идея метода состоит в том, что на вейвлет-спектрограмме можно выделить траекторию изменения ведущей частоты сигнала во времени. Предполагается, что ведущая частота сигнала характеризует некоторый колебательный процесс, вносящий наибольший вклад в спектральную плотность мощности исследуемого сигнала. Мы используем комплексный хребет вейвлет-спектрограмм [14]; на вейвлет-спектрограммах огибающей сигналов ЭМГ в каждый момент времени вычисляются локальные максимумы спектральной плотности мощности, вычисленные локальные максимумы составляют хребет вейвлет-спектрограммы. Комплексные величины хребта вейвлет-спектрограммы содержат информацию о мгновенной амплитуде и мгновенной фазе сигнала в каждый момент времени. Информацию о мгновенной фазе сигнала мы извлекаем из комплексных величин хребта вейвлет-спектрограммы с помощью четырёхквadrантного арктангенса. Четырёхквadrантный арктангенс отличается от обычного тем, что область его значений находится в диапазоне от  $-\pi$  до  $\pi$ , а не от  $-\pi/2$  до  $\pi/2$ , как у обычного арктангенса.

Метод анализа ЭМГ-сигналов рассмотрен в разделе 2. В разделе 3 описаны экспериментальные данные, использованные для исследования. В разделе 4 рассмотрены результаты группового анализа данных. В разделе 5 приведено обсуждение полученных результатов.

## 2. МЕТОД АНАЛИЗА

При исследовании тремора с помощью ЭМГ принято анализировать не исходный сигнал, а его огибающую [5]. Для вычисления огибающей сигнала мы используем преобразование Гильберта. После этого мы оцениваем мгновенную фазу огибающей сигнала и строим гистограммы разности мгновенной фазы огибающих ЭМГ-сигналов мышц-антагонистов. Подробности процедуры измерений см. в разделе 3.

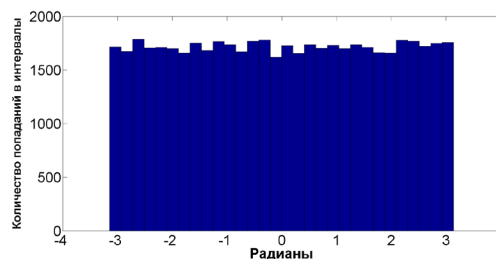
Рассмотрим гистограммы разности фаз огибающих сигналов ЭМГ у пациента с БП на первой стадии с дрожательным гиперкинезом на



**Рис. 2.** Гистограмма разности фаз огибающих сигналов ЭМГ у пациента с БП на первой стадии с дрожательным гиперкинезом на левой руке. Исследуется ЭМГ на левой руке, поза с вытянутыми руками. Мгновенная фаза вычислена по комплексным хребтам вейвлет-спектрограмм. Ось абсцисс – радианы, ось ординат – количество попаданий в интервалы фазы.

левой руке (рис. 2). Запись ЭМГ осуществлялась в позе с вытянутыми руками. На рис. 2 видно, что на руке с дрожательным гиперкинезом наблюдается фазовая синхронизация, при этом сдвиг фазы равен примерно  $\pi$  радиан. Такой сдвиг фазы соответствует альтернирующему тремору. Фрагмент исходного сигнала ЭМГ показан на рис. 1 (слева). На рис. 2 визуально определяется сдвиг фазы относительно нуля, однако, чтобы доказать, что имеет место фазовая синхронизация, необходимо проанализировать гистограмму средствами математической статистики. Применим статистический тест Уилкоксона (одновыборочный тест Манна-Уитни). Тест покажет, существует ли отличие медианы генеральной совокупности исследуемой выборки от нуля. Если вероятность ошибки низкая, меньше 5%, это означает, что фазовая синхронизация присутствует.

Рассмотрим тестовый пример № 1. Задано, что разность фаз во всех точках сигнала является случайной величиной. На рис. 3 показана гистограмма разности фаз. Использовано равномерное распределение случайных чисел на



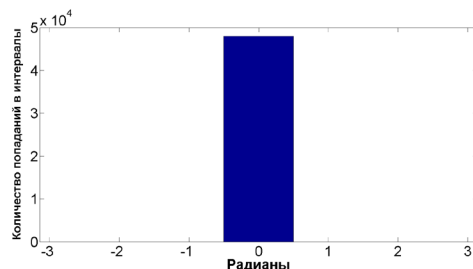
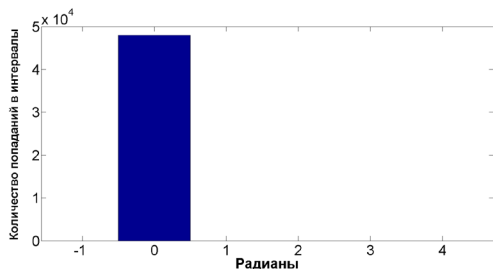
**Рис. 3.** Гистограмма разности случайных фаз, распределённых по непрерывному равномерному закону. Диапазон от  $-\pi$  до  $\pi$ . Ось абсцисс – радианы, ось ординат – количество попаданий в интервалы фазы.

отрезке от  $-\pi$  до  $\pi$ . Тест Уилкоксона не выявил статистически значимых отличий медианы выборки разности фаз от нуля ( $p$ -value = 0.48). Это означает, что фазовая синхронизация не наблюдается.

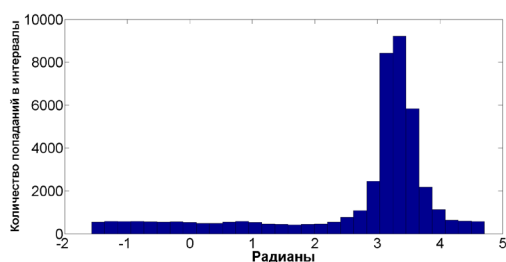
Для левой руки с дрожательным гиперкинезом в примере на рис. 2  $p$ -value < 0.001 (тест Уилкоксона), то есть, обнаружена фазовая синхронизация.

Заметим, что фаза – это циклическая величина, поэтому пик на рис. 2 разделяется; мы видим на гистограмме часть пика слева и часть справа. В такой ситуации статистический тест может не выявить статистически значимые отличия медианы разности фаз от нуля. Одним из способов решить эту проблему является использование двух гистограмм в разных диапазонах, сдвинутых относительно друг друга. Например, первый диапазон от  $-\pi$  до  $\pi$  и второй от  $-\pi/2$  до  $2\pi-\pi/2$ .

Рассмотрим тестовый пример № 2. Задано, что разность фаз во всех точках сигнала равна нулю (рис. 4). Слева – в диапазоне от  $-\pi/2$  до  $2\pi-\pi/2$ , справа – в диапазоне от  $-\pi$  до  $\pi$ . В диапазоне от  $-\pi/2$  до  $2\pi-\pi/2$  на гистограмме найдены статистически значимые отличия



**Рис. 4.** Гистограммы разности фаз в вырожденном случае, когда разность фаз всегда равна нулю. Слева – в диапазоне фаз от  $-\pi/2$  до  $2\pi-\pi/2$ , справа – в диапазоне фаз от  $-\pi$  до  $\pi$ . Ось абсцисс – радианы, ось ординат – количество попаданий в интервалы фазы.



**Рис. 5.** Гистограмма разности фаз огибающих сигналов ЭМГ у пациента с БП на первой стадии с дрожательным гиперкинезом на левой руке. Исследуется ЭМГ на левой руке, поза с вытянутыми руками. Мгновенная фаза вычислена по комплексным хребтам вейвлет-спектрограмм. Ось абсцисс – радианы, ось ординат – количество попаданий в интервалы фазы.

( $p$ -value = 0), в то время как в диапазоне от  $-\pi$  до  $\pi$  таких отличий нет ( $p$ -value = 1). Это означает, что если рассматривать диапазон от  $-\pi$  до  $\pi$ , тест Уилкоксона не выявит статистически значимые отличия медианы разности фаз от нуля. В то же время, при рассмотрении диапазона от  $-\pi/2$  до  $2\pi-\pi/2$  тест Уилкоксона выявит статистически значимые отличия от  $\pi/2$  (то есть, от середины рассматриваемого диапазона).

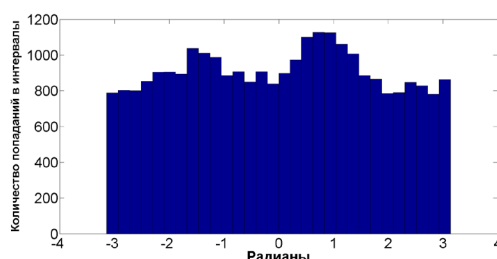
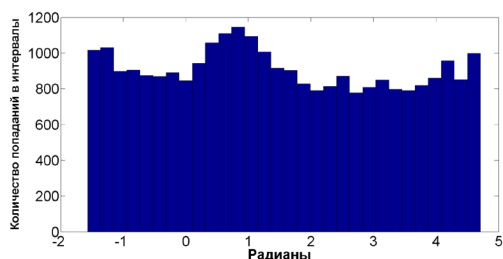
Пересчитаем гистограмму разности фаз для пациента, рассмотренного в примере на рис. 2, в другом диапазоне, а именно, в диапазоне от  $-\pi/2$  до  $2\pi-\pi/2$  (рис. 5). Для левой руки с дрожательным гиперкинезом  $p$ -value < 0.001 (тест Уилкоксона), то есть, наблюдается фазовая синхронизация. Обратите внимание, что пик на гистограмме не разделяется.

Рассмотрим ещё несколько примеров на реальных данных. На рис. 6 приведена гистограмма разности фаз пациента с ЭТ, исследуется ЭМГ левой руки с дрожательным гиперкинезом, поза с вытянутыми руками. В

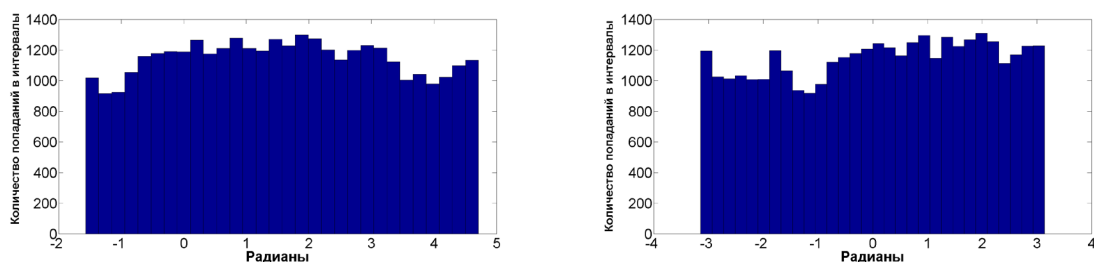
диапазоне от  $-\pi/2$  до  $2\pi-\pi/2$  (рис. 6, слева) обнаружены статистически значимые отличия ( $p$ -value < 0.001). При этом в диапазоне от  $-\pi$  до  $\pi$  (рис. 6, справа) статистически значимые отличия не обнаружены ( $p$ -value = 0.9). Приведённый пример демонстрирует необходимость рассмотрения фазы в двух разных диапазонах для выявления фазовой синхронизации ЭМГ-сигналов.

На рис. 7 приведена гистограмма разности фаз пациента с БП, рассмотрена левая рука без дрожательного гиперкинеза. Поза с расслабленными руками. В диапазоне от  $-\pi/2$  до  $2\pi-\pi/2$  (рис. 7, слева) статистически значимые отличия не обнаружены ( $p$ -value = 0.71). В диапазоне от  $-\pi$  до  $\pi$  (рис. 7, справа) статистически значимые отличия обнаружены ( $p$ -value < 0.001). Таким образом, в отличие от примера, рассмотренного на рис. 6, статистически значимые отличия выявляются при рассмотрении фазы в диапазоне от  $-\pi$  до  $\pi$ .

У большинства исследованных нами пациентов с БП на первой стадии на руках с дрожательным гиперкинезом в позе с вытянутыми руками наблюдался сдвиг фазы, примерно равный  $\pi$ . Однако у некоторых пациентов с БП в позе с вытянутыми руками наблюдался иной сдвиг фазы, либо фазовая синхронизация не наблюдается вовсе. В частности, у 5 испытуемых в группе пациентов с БП наблюдалась фазовая синхронизация со сдвигом фазы, равным примерно нулю. В позе с расслабленными руками у пациентов с БП наблюдается аналогичная картина, у некоторых пациентов наблюдается сдвиг фазы на  $\pi$  (см. рис. 8, слева), при этом у других пациентов наблюдается иной сдвиг фазы, либо фазовая синхронизация не



**Рис. 6.** Гистограммы разности фаз огибающих сигналов ЭМГ у пациента с ЭТ. Исследуется ЭМГ на левой руке с дрожательным гиперкинезом, поза с вытянутыми руками. Слева – фаза рассматривается в диапазоне от  $-\pi/2$  до  $2\pi-\pi/2$ , справа – в диапазоне от  $-\pi$  до  $\pi$ . Мгновенная фаза вычислена по комплексным хребтам вейвлет-спектрограмм. Ось абсцисс – радианы, ось ординат – количество попаданий в интервалы фазы.



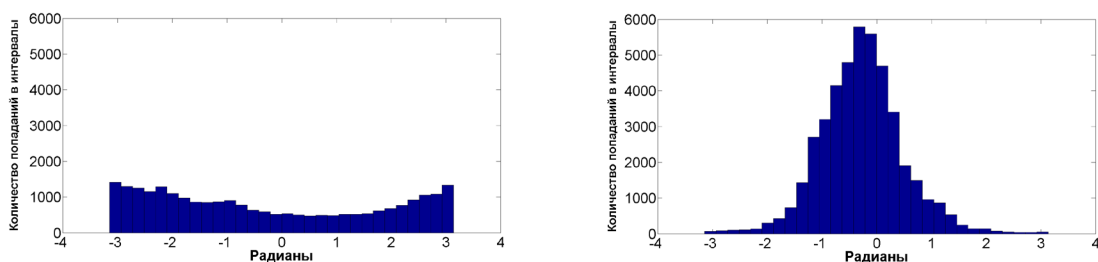
**Рис. 7.** Гистограммы разности фаз огибающих сигналов ЭМГ у пациента с БП, рассмотрена рука без дрожательного гиперкинеза (левая рука), поза с расслабленными руками. Слева – фаза задана в диапазоне от  $-\pi/2$  до  $2\pi-\pi/2$ , справа – в диапазоне от  $-\pi$  до  $\pi$ . Мгновенная фаза вычислена по комплексным хребтам вейвлет-спектрограмм. Ось абсцисс – радианы, ось ординат – количество попаданий в интервалы фазы.

наблюдается вовсе. В частности, у 2 испытуемых в группе пациентов с БП наблюдалась фазовая синхронизация со сдвигом фазы равным примерно нулю.

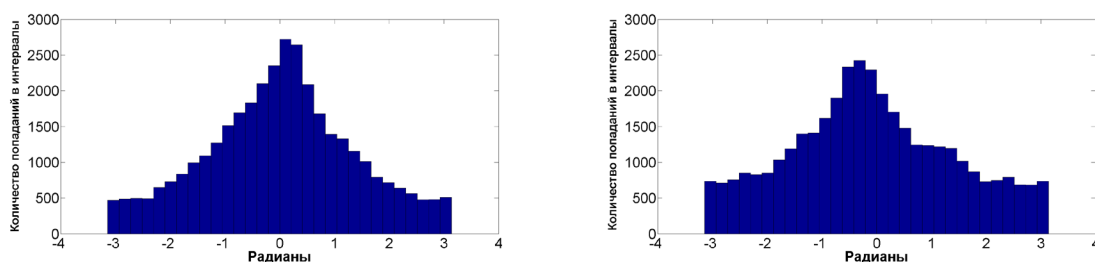
Рассмотрим гистограммы разности фаз у пациента с БП на первой стадии (см. рис. 8). Исследуется рука с дрожательным гиперкинезом (левая рука). Данный случай интересен тем, что у пациента наблюдается сдвиг фазы на  $\pi$  не в позе с вытянутыми руками, а в расслабленном состоянии. Гистограмма разности фаз, соответствующая записи ЭМГ в расслабленном состоянии, представлена на рис. 8 (слева). На гистограмме наблюдается сдвиг фазы на  $\pi$ , что соответствует альтернирующему тремору. Гистограмма на рис. 8 (справа) соответствует записи ЭМГ в позе с вытянутыми руками. Сдвиг фазы не наблюдается, что соответствует синхронному тремору. Заметим, что синхронный тремор характерен для пациентов с ЭТ, что могло бы привести к ошибочной диагностике при исследовании ЭМГ только в одной позе. Для тремора покоя (рис. 8, слева)  $p$ -value  $< 0.001$ . Для постурального тремора (рис. 8, справа)  $p$ -value  $< 0.001$ .

Для пациентов с ЭТ характерно отсутствие сдвига фазы на гистограмме разности фаз, в некоторых случаях фазовая синхронизация не наблюдается вовсе. Рассмотрим гистограммы разности фаз у пациента с ЭТ (рис. 9). Запись ЭМГ осуществлялась в позе с вытянутыми руками. На обеих руках наблюдается дрожательный гиперкинез. Исследование гистограмм разности фаз показывает наличие фазовой синхронизации на обеих руках, при этом сдвига фазы не наблюдается. Отсутствие сдвига фазы соответствует синхронному тремору. Участок сигнала ЭМГ данного пациента приведён на рис. 1 (справа). Для левой руки с дрожательным гиперкинезом  $p$ -value = 0.006. Для правой руки с дрожательным гиперкинезом  $p$ -value  $< 0.001$ .

Мы считаем целесообразным исследовать ЭМГ, записанные в двух разных позах. Мы исходим из гипотезы, что если хотя бы в одной позе проявляется сдвиг фазы на  $\pi$ , то диагноз БП подтверждается. Для того, чтобы проверить эту гипотезу, был осуществлён групповой анализ данных, результаты которого приведены в разделе 4.



**Рис. 8.** Гистограммы разности фаз огибающих сигналов ЭМГ у пациента с БП на первой стадии с дрожательным гиперкинезом на левой руке. Исследуется ЭМГ на левой руке. Слева – поза с расслабленными руками. Справа – поза с вытянутыми руками. Мгновенная фаза вычислена по комплексным хребтам вейвлет-спектрограмм. Ось абсцисс – радианы, ось ординат – количество попаданий в интервалы фазы.



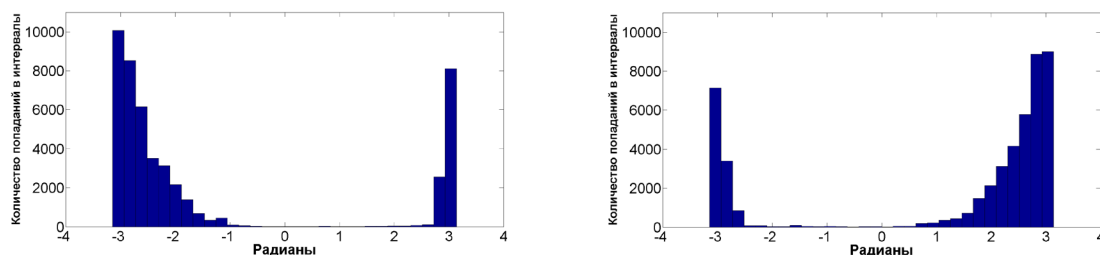
**Рис. 9.** Гистограммы разности фаз огибающих сигналов ЭМГ у пациента с ЭТ. Слева – для левой руки с дрожательным гиперкинезом, справа – для правой руки с дрожательным гиперкинезом. Поза с вытянутыми руками. Мгновенная фаза вычислена по комплексным хребтам вейвлет-спектрограмм. Ось абсцисс – радианы, ось ординат – количество попаданий в интервалы фазы.

Было проведено сравнение двух методов вычисления мгновенной фазы. Первый метод основан на вычислении комплексных хребтов вейвлет-спектрограмм сигналов ЭМГ. Для вычисления вейвлет-спектрограмм был применён комплексный вейвлет Морле с параметрами  $Fb = 1$ ,  $Fc = 1$ . Локальные максимумы на вейвлет-спектрограмме составляют её хребет. В данной работе локальные максимумы вычислялись в полосе частот 4.1-7.9 Гц. В качестве мгновенной фазы сигнала принимается фаза комплексных чисел, составляющих хребет вейвлет-спектрограмм. Второй метод основан на использовании полосовой фильтрации и преобразования Гильберта. Был применён полосовой фильтр Баттерворта 8 порядка с полосой пропускания от 4.1 до 7.9 Гц, фильтрация осуществлялась в прямом, а затем в обратном направлении. После этого было использовано преобразование Гильберта для вычисления мгновенной фазы. Таким образом, при обработке сигнала преобразование Гильберта использовалось два раза. Первый раз – для выделения огибающей сигнала, второй раз – для вычисления мгновенной фазы.

На рис. 10 приведён пример вычисления гистограмм разности фаз двумя разными способами. На гистограмме слева мгновенная фаза вычислена по комплексным хребтам вейвлет-спектрограмм, на гистограмме справа – с помощью преобразования Гильберта. Гистограммы демонстрируют, что рассмотренные способы вычисления дают примерно одинаковые результаты, при этом средние значения разностей фаз отличаются. На гистограмме слева среднее значение равно -1.31 радиан, на гистограмме справа среднее значение равно 1.22 радиан.

### 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Данные нелеченых (ранее не получавших специфическую терапию) пациентов с БП на ранних стадиях сравнивались с данными пациентов с ЭТ. Отметим, что группа пациентов с БП включала пациентов на первой стадии БП по классической шкале Хен-Яра с дебютом (клиническими проявлениями тремора) на левой руке (10 человек) и на правой руке (12 человек), всего 22 человека. Клинический диагноз – смешанная форма БП. Число



**Рис. 10.** Гистограммы разности фаз огибающих сигналов ЭМГ у пациента с БП на первой стадии с дрожательным гиперкинезом на левой руке. Исследуется ЭМГ на левой руке; поза с вытянутыми руками. Слева – мгновенная фаза вычислена по комплексным хребтам вейвлет-спектрограмм. Справа – мгновенная фаза вычислена с помощью преобразования Гильберта. Ось абсцисс – радианы, ось ординат – количество попаданий в интервалы фазы.

пациентов с ЭТ составляло 13 человек. Все пациенты с БП и ЭТ были правшами. Участие пациентов во всех проведённых исследованиях было добровольным. Испытуемые подписали информированное согласие в соответствии со стандартами хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» [24].

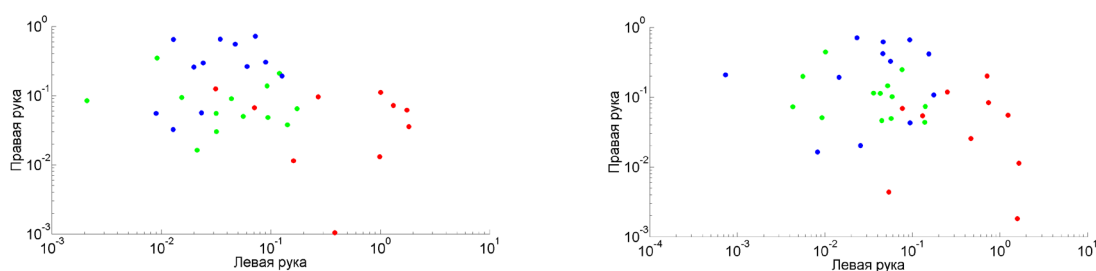
Сигналы ЭМГ записывались с применением 41-канального многофункционального комплекса для проведения нейрофизиологических исследований Нейрон-Спектр-5 (Нейрософт). ЭМГ-электроды располагались как на внешних сторонах рук, на мышцах-разгибателях (*Musculus extensor carpi radialis longus*), так и на внутренних сторонах рук, на мышцах-сгибателях (*Musculus flexor carpi radialis*). Во время записи ЭМГ испытуемые находились в двух специальных позах: (1) сидя в кресле, руки выпрямлены перед собой (поза с вытянутыми руками), и (2) сидя в кресле, руки лежат на подлокотниках, кисти опущены вниз (поза с расслабленными руками). Каждая запись ЭМГ осуществлялась в течение 2 минут. Для выделения огибающей сигнала были применены полосовая фильтрация и преобразование Гильберта. А именно, использовался фильтр Баттерворта 8 порядка с полосой пропускания от 60 до 240 Гц, фильтрация осуществлялась в прямом, а затем в обратном направлении.

#### 4. ГРУППОВОЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ

У большинства испытуемых была обнаружена фазовая синхронизация в обеих позах. Однако в группе пациентов с ЭТ у одного из 13 человек (7.6%) фазовая синхронизация наблюдалась только в позе с вытянутыми руками, при этом в позе с расслабленными руками фазовая синхронизация не наблюдалась. В группе пациентов с БП у одного из 22 человек (4.5%) фазовая синхронизация также наблюдалась только в позе с вытянутыми руками.

Для оценки фазового сдвига между каналами ЭМГ по гистограммам разности фаз могут быть использованы разные методы, такие как вычисление медианы, среднего значения, усечённого среднего значения. В данном исследовании для группового анализа данных было проведено сравнение средних значений разностей фаз у пациентов с БП и у пациентов с ЭТ. Для построения диаграмм рассеяния и проведения статистического анализа мы использовали абсолютные значения разностей фаз. Был применён двухвыборочный статистический тест Манна-Уитни, кроме того были построены ROC-кривые и вычислены площади под ROC-кривыми (AUC).

Рассмотрим позу с вытянутыми руками. Сравним средние значения разностей фаз огибающих сигналов ЭМГ на руках с дрожательным гиперкинезом у группы пациентов с БП и у группы пациентов с ЭТ (**рис. 11**). На рис. 11 слева приведена диаграмма рассеяния средних значений разности фаз, мгновенная фаза вычислена по комплексным хребтам вейвлет-



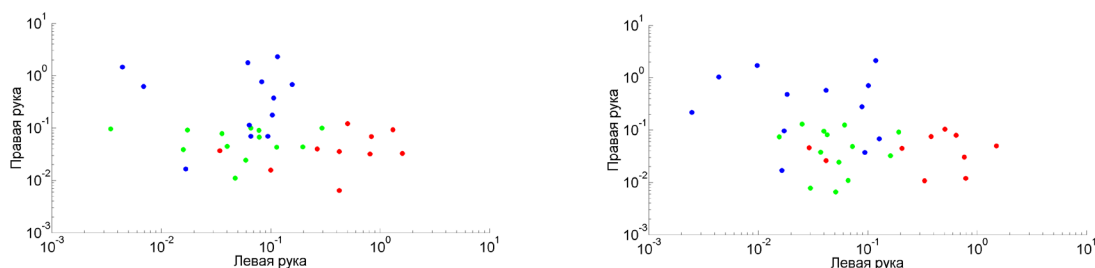
**Рис. 11.** Диаграмма рассеяния средних значений разности фаз на руках с дрожательным гиперкинезом у группы пациентов с БП и у группы пациентов с ЭТ. Ось абсцисс соответствует разности фаз на левой руке. Ось ординат соответствует разности фаз на правой руке. Оси приведены в логарифмической шкале. Рассмотрена поза с вытянутыми руками. Зелёные точки – пациенты с ЭТ, красные точки – пациенты с БП с дрожательным гиперкинезом на левой руке, синие точки – пациенты с БП с дрожательным гиперкинезом на правой руке. Слева – мгновенная фаза вычислена по комплексным хребтам вейвлет-спектрограмм. Справа – мгновенная фаза вычислена с помощью преобразования Гильберта.

спектрограмм, справа – аналогичная диаграмма рассеяния при вычислении мгновенной фазы с помощью преобразования Гильберта. При вычислении фазы по комплексным хребтам вейвлет-спектрограмм при сравнении разностей фаз на левых руках с дрожательным гиперкинезом у пациентов с БП и у пациентов с ЭТ были найдены статистически значимые отличия,  $p$ -value = 0.0021. Исследование ROC-кривых показало, что площадь под ROC-кривой  $AUC = 0.8923$ . При сравнении разностей фаз на правых руках с дрожательным гиперкинезом у пациентов с БП и у пациентов с ЭТ  $p$ -value = 0.0114. Площадь под ROC-кривой  $AUC = 0.7981$ . При вычислении фазы с помощью преобразования Гильберта при сравнении разностей фаз на левых руках с дрожательным гиперкинезом у пациентов с БП и у пациентов с ЭТ  $p$ -value = 0.00005. Площадь под ROC-кривой  $AUC = 0.9308$ . При сравнении разностей фаз на правых руках с дрожательным гиперкинезом у пациентов с БП и у пациентов с ЭТ статистически значимых отличий найдено не было ( $p$ -value = 0.1827). Таким образом, при рассмотрении позы с вытянутыми руками на правых руках испытуемых лучшие результаты были получены при использовании метода, основанного на вычислении фазы по хребтам вейвлет-спектрограмм. В то же время, при сравнении разностей фаз на левых руках лучшие результаты показал метод, основанный на вычислении фазы с помощью преобразования Гильберта. Очевидно, что результаты сравнения методов вычисления мгновенной фазы оказались неоднозначными.

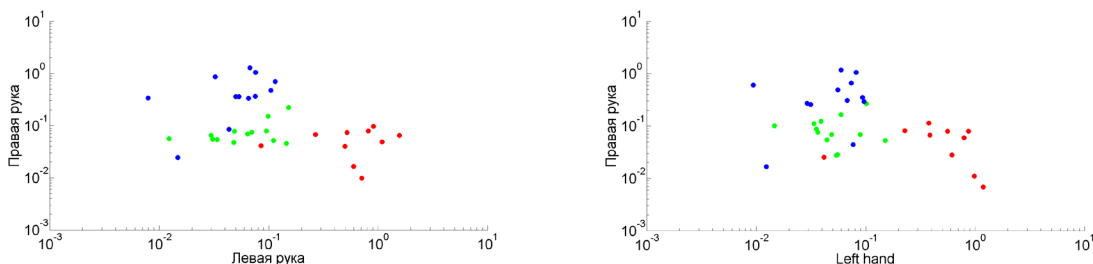
Рассмотрим позу с расслабленными руками. Сравним средние значения разности фаз на руках с дрожательным гиперкинезом у группы пациентов с БП и у группы пациентов с ЭТ

(рис. 12). На рис. 12 слева приведена диаграмма рассеяния средних значений разности фаз, вычисленных по комплексным хребтам вейвлет-спектрограмм, справа – аналогичная диаграмма рассеяния при вычислении мгновенной фазы с помощью преобразования Гильберта. При вычислении фазы по комплексным хребтам вейвлет-спектрограмм при сравнении разностей фаз на левых руках с дрожательным гиперкинезом у пациентов с БП и у пациентов с ЭТ  $p$ -value = 0.0017. Площадь под ROC-кривой  $AUC = 0.8923$ . При сравнении разностей фаз на правых руках с дрожательным гиперкинезом у пациентов с БП и у пациентов с ЭТ  $p$ -value = 0.0036. Площадь под ROC-кривой  $AUC = 0.8462$ . При вычислении фазы с помощью преобразования Гильберта при сравнении разностей фаз на левых руках с дрожательным гиперкинезом у пациентов с БП и у пациентов с ЭТ  $p$ -value = 0.0048. Площадь под ROC-кривой  $AUC = 0.8577$ . При сравнении разностей фаз на правых руках с дрожательным гиперкинезом у пациентов с БП и у пациентов с ЭТ  $p$ -value = 0.0051. Площадь под ROC-кривой  $AUC = 0.8333$ . Таким образом, при рассмотрении позы с расслабленными руками для обеих рук испытуемых лучшие результаты были получены при использовании метода вычисления мгновенной фазы, основанного на использовании хребтов вейвлет-спектрограмм.

Из данных следует, что статистически значимые отличия средних значений разности фаз выявляются как на позе с вытянутыми руками, так и на позе с расслабленными руками. Как было описано выше, это связано с тем, что тремор у разных пациентов проявляется в разных позах. Ввиду этого, мы решили объединить средние значения разности фаз для этих двух поз (далее,  $\bar{J}$  – среднее значение



**Рис. 12.** Диаграмма рассеяния средних значений разности фаз на руках с дрожательным гиперкинезом у группы пациентов с БП и у группы пациентов с ЭТ. Рассмотрена поза с расслабленными руками. Обозначения и оси такие же как на предыдущем рисунке.



**Рис. 13.** Диаграмма рассеяния средних значений разности фаз на руках с дрожательным гиперкинезом у группы пациентов с БП и у группы пациентов с ЭТ. Рассмотрена объединённая метрика  $M$ . Обозначения и оси такие же, как на рис. 11.

сдвига фазы для позы с вытянутыми руками,  $R$  – среднее значение сдвига фазы для позы с расслабленными руками) путём вычисления среднего значения  $(S + R)/2$ .

Рассмотрим объединённую метрику  $M = (S + R)/2$ . Сравним значения метрики  $M$  у группы пациентов с БП и у группы пациентов с ЭТ (рис. 13). На рис. 13 слева приведена диаграмма рассеяния средних значений разности фаз, вычисленных по комплексным хребтам вейвлет-спектрограмм, справа – аналогичная диаграмма рассеяния при вычислении мгновенной фазы с помощью преобразования Гильберта. При вычислении фазы по комплексным хребтам вейвлет-спектрограмм при сравнении разностей фаз на левых руках с дрожательным гиперкинезом у пациентов с БП и у пациентов с ЭТ  $p$ -value = 0.00002. Площадь под ROC-кривой AUC = 0.9615. При сравнении разностей фаз на правых руках с дрожательным гиперкинезом у пациентов с БП и у пациентов с ЭТ  $p$ -value = 0.00006. Площадь под ROC-кривой AUC = 0.9038. При вычислении фазы с помощью преобразования Гильберта при сравнении разностей фаз на левых руках с дрожательным гиперкинезом у пациентов с БП и у пациентов с ЭТ  $p$ -value = 0.00004. Площадь под ROC-кривой AUC = 0.9385. При сравнении разностей фаз на правых руках с дрожательным гиперкинезом у пациентов с БП и у пациентов с ЭТ  $p$ -value = 0.0043. Площадь под ROC-кривой AUC = 0.8397. Таким образом, при рассмотрении объединённой метрики  $M$  как  $p$ -value, так и значения AUC стали лучше для обоих методов вычисления фазы по сравнению с рассмотрением позы с вытянутыми руками и позы с расслабленными руками по отдельности. Кроме того, при рассмотрении объединённой метрики лучшие результаты были получены при использовании метода, основанного

на вычислении фазы по хребтам вейвлет-спектрограмм (для обеих рук испытуемых). Полученные значения AUC близки к 1, это показывает, что предложенная метрика может быть использована не только для группового анализа, но и для дифференциальной диагностики пациентов с БП и ЭТ.

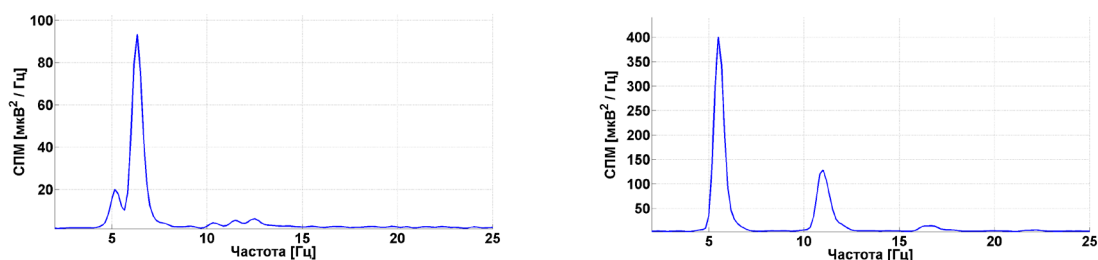
## 5. ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение двух методов вычисления мгновенной фазы показало, что ни один из этих методов не обладает явным преимуществом по сравнению с другим. При вычислении фазы с использованием преобразования Гильберта результаты распознавания оказались лучше только в одном случае: при сравнении разностей фаз на левых руках с дрожательным гиперкинезом у пациентов с БП и ЭТ при рассмотрении позы с вытянутыми руками. Во всех остальных случаях лучшие результаты дало вычисление мгновенной фазы с помощью комплексных хребтов вейвлет-спектрограмм. Полученные результаты объясняются тем, что при достаточно высоком соотношении сигнал-шум различные методы вычисления мгновенной фазы дают примерно одинаковые результаты. Вместе с тем разные методы вычисления мгновенной фазы исходят из разных предположений о свойствах исследуемого сигнала, в частности, использование комплексных хребтов вейвлет-спектрограмм предполагает, что в исследуемом диапазоне частот в каждый момент времени присутствует только одна ведущая частота. К сожалению, изучение реальных данных ЭМГ показывает, что это предположение выполняется не всегда, у некоторых пациентов на спектре огибающей ЭМГ-сигнала в диапазоне 4.1-7.9 Гц наблюдаются не один, а два пика (рис. 14, слева), в некоторых случаях на спектре

огигающей ЭМГ-сигнала вообще нет ни одного ярко выраженного пика. Очевидно, что в этой ситуации хребет вейвлет-спектрограммы может давать некорректные значения мгновенной фазы сигнала, потому что исходное предположение о единственности ведущей частоты не выполняется. Метод вычисления мгновенной фазы, основанный на преобразовании Гильберта, в этой ситуации может давать преимущество, потому что преобразование Гильберта позволяет математически точно определить мгновенную фазу любого сигнала даже в условиях отсутствия явно выраженной ведущей частоты [23]. Заметим, что распространённое мнение о том, что преобразование Гильберта может применяться только для анализа узкополосных сигналов, является ошибочным: преобразование Гильберта (или так называемое аналитическое дополнение сигнала) определено для любых видов сигналов, в том числе широкополосных. Вместе с тем, в ситуации, когда на спектре сигнала присутствует один ярко выраженный пик, метод вычисления мгновенной фазы с помощью комплексных хребтов вейвлет-спектрограмм может оказаться предпочтительнее, потому что он, фактически, осуществляет нелинейное преобразование сигнала, выделяя компонент с наибольшей спектральной плотностью мощности и отбрасывая остальные компоненты сигнала.

В настоящем исследовании показано наличие статистически значимых отличий средних значений разности фаз огигающих сигналов ЭМГ в диапазоне 4.1-7.9 Гц мышца-антагонистов при групповом сравнении пациентов с БП и пациентов с ЭТ как при треморе покоя, так и при постуральном треморе. Отметим, что у авторов [22] при постуральном треморе отличия между БП и ЭТ

найжены не были. При треморе покоя отличия были найдены только в диапазоне 8-12 Гц, в диапазоне 4-7 Гц отличий найдено не было [22]. Можно назвать несколько возможных причин для этого несоответствия. В статье [22] для выделения огигающих сигналов ЭМГ был использован метод ректификации. Термином ректификация в нейрофизиологии называется вычисление абсолютного значения сигнала. Ректификация не является математически строгим способом вычисления огигающей сигнала. В результате применения этой операции получается некоторая смесь огигающей сигнала и самого исходного сигнала, что затрудняет правильную физиологическую интерпретацию результатов анализа данных. Кроме того, авторы [22] применяли когерентный анализ. В нашей статье для оценки фазового сдвига применялись гистограммы разности фаз. Также отметим, что длительность записей пациентов в [22] была значительно меньше, чем в нашем исследовании. Длина записей пациентов в работе [22] составляла около 30 секунд, в нашей работе длина записей составляла около 90 секунд. В работе [22] отмечается, что для ЭМГ-спектров при БП характерно большее число гармонических частотных пиков, чем при ЭТ, а именно, показано, что для БП характерно наличие четырёх и более гармоник в ЭМГ-спектре локтевого сгибателя. Наше исследование показало, что у пациентов с БП на спектрах огигающих ЭМГ-сигналов кроме основного пика обычно наблюдается одна дополнительная гармоника, реже две или три (рис. 14, справа). При ЭТ дополнительные гармоники на спектрах ЭМГ-сигналов наблюдаются гораздо реже.



**Рис. 14.** Примеры спектров огигающих ЭМГ-сигналов мышц-разгибателей у пациентов с БП. Рассмотрена левая рука с дрожательным гиперкинезом. Слева – пример спектра ЭМГ с раздвоенным пиком. Справа – пример спектра с тремя дополнительными гармониками. Ось абсцисс – частота, ось ординат – спектральная плотность мощности.

## 6. ВЫВОДЫ

Проведено исследование сигналов поверхностной ЭМГ мышц-антагонистов у пациентов с БП и ЭТ. Проведено сравнение двух методов вычисления мгновенной фазы огибающих сигналов ЭМГ – с помощью применения комплексных хребтов вейвлет-спектрограмм и с помощью преобразования Гильберта. Показано, что оба способа дают примерно одинаковые результаты, но при этом средние значения разностей фаз отличаются. Были обнаружены статистически значимые отличия средних значений разности фаз огибающих сигналов ЭМГ мышц-антагонистов при групповом сравнении пациентов с БП и пациентов с ЭТ как на позе с вытянутыми руками, так и на позе с расслабленными руками. Наиболее сильные отличия были получены при анализе специальной метрики, объединяющей результаты анализа двух этих поз. При анализе ROC-кривых были получены значения AUC близкие к 1, что говорит о том, что исследованная метрика может быть использована для дифференциальной диагностики БП и ЭТ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Иллариошкин СН, Иванова-Смоленская ИА. *Дрожательные гиперкинезы*. М., Атмосфера, 2011, 360 с.
- Иванова ЕО. Клинико-нейрофизиологический анализ дрожательного гиперкинеза при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона. *Диссертация канд. мед. наук*. М., 2014, 114 с.
- Говорова ТГ, Попова ТЕ, Тапшахов АА. Тремография в клинической практике. *Нервно-мышечные болезни*, 2019, 9(4):61-72.
- Ruonala V, Meigal A, Rissanen SM, Airaksinen O, Kankaanpää M, Karjalainen PA. EMG signal morphology and kinematic parameters in essential tremor and Parkinson's disease patients. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 2014, 24(2):300-306.
- Andreeva Y, Khutorskaya O. EMGs spectral analysis method for the objective diagnosis of different clinical forms of Parkinson's disease. *Electromyography and Clinical Neurophysiology*, 1996, 36(3):187-192.
- Ghassemi NH, Marxreiter F, Pasluosta CF, Kugler P, Schlachetzki J, Schramm A, Eskofier BM, Klucken J. Combined accelerometer and EMG analysis to differentiate essential tremor from Parkinson's disease. *Proc. 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. 2016:672-675.
- Oung QW, Muthusamy H, Basah SN, Lee H, Vijeon V. Empirical wavelet transform based features for classification of Parkinson's disease severity. *Journal of medical systems*, 2018, 42(29):1-17.
- Sushkova OS, Morozov AA, Gabova AV. A method of analysis of EEG wave trains in early stages of Parkinson's disease. *Proc. Intern. Conf. on Bioinformatics and Systems Biology*, 2016:1-4.
- Sushkova OS, Morozov AA, Gabova AV. Development of method of analysis of EEG wave packets in early stages of Parkinson's disease. *CEUR Workshop Proceedings*, 2016; 1638: 681-690. DOI: 10.18287/1613-0073-2016-1638-681-690.
- 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/Obdulia Pichardo-Lagunas, Sabino Miranda-Jimenez (Eds.)*. Springer, 2017, V. 10062 LNAI:403-412.
- Sushkova OS, Morozov AA, Gabova AV, 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: IBERAMIA 2018 /G.R. Simari, F. Eduardo, F. Gutiérrez Segura, J.A. Rodríguez Melquiades (Eds.)*. Springer, 2018, V. 11238 LNAI:253-264.
- Сушкова ОС, Морозов АА, Габова АВ, Карабанов АВ, Чигалейчик ЛА. Исследование низкочастотного диапазона 0.5-4 Гц всплескообразной электрической активности мышц у пациентов с болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором. *Радиоэлектроника. Наносистемы. Информационные технологии (РЭНСИТ)*, 2019, 11(2):225-236. DOI: 10.17725/rensit.2019.11.225.
- 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.
- Tolmacheva RA, Obukhov YV, Polupanov

- AF, Zhavoronkova LA. New approach to estimation of interchannel phase coupling of electroencephalograms. *Journal of Communications Technology and Electronics*, 2018, 63(9):1070-1075.
15. Толмачева РА, Обухов ЮВ, Жаворонкова ЛА. Оценка межканальной фазовой связанности сигналов электроэнцефалограмм в хребтах их вейвлет спектрограмм пациентов с черепно-мозговой травмой. *РЭНСИТ*, 2019, 11(2):243-248. DOI: 10.17725/rensit.2019.11.243.
16. Nolte G, Bai O, Wheaton L, Mari Z, Vorbach S, Hallett M. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clinical neurophysiology*, 2004, 115(10):2292-2307.
17. Zhao Y, Laguna RC, Zhao Y, Liu JJ, He X, Yianni J, Sarrigiannis PG. A Wavelet-Based Correlation Analysis Framework to Study Cerebromuscular Activity in Essential Tremor. *Complexity*, 2018, 7269494:1-15.
18. Ito J, Nikolaev AR, Van Leeuwen C. Spatial and temporal structure of phase synchronization of spontaneous alpha EEG activity. *Biological cybernetics*, 2005, 92(1):54-60.
19. Kurgansky AV. Quantitative measures of cortical functional connectivity: A state-of-the-art brief survey. *Human Physiology*, 2013, 39(4):432-440.
20. Mormann F, Lehnertz K, David P, Elger CE. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 2000, 144(3-4):358-369.
21. Zhang J, Zhang M, Jiang N. Phase average waveform and phase difference analysis of different leads for Alzheimer's disease electroencephalograph signals. *Journal of Medical Imaging and Health Informatics*, 2018, 8(7):1358-1363.
22. 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, 19(4):11-18.
23. Вакман ДЕ, Вайнштейн ЛА. Амплитуда, фаза, частота – основные понятия теории колебаний. *Успехи физических наук*, 1977, 123(12):657-682.
24. О порядке проведения биомедицинских исследований у человека. Экспертный совет по медицине ВАК Минобрнауки России. *Бюллетень ВАК*, 2002, № 3.

**Сушкова Ольга Сергеевна**

к.т.н., с.н.с.

ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН  
11/7, Моховая ул., 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, Моховая ул., Москва 125009, Россия  
morozov@cplire.ru

**Кершнер Иван Андреевич**

м.н.с.

ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН  
11/7, Моховая ул., Москва 125009, Россия  
ivan.kershner@gmail.com

**Петрова Надежда Геннадьевна**

вед.инж.

ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН  
11/7, Моховая ул., Москва 125009, Россия  
retrova@cplire.ru

**Габова Александра Васильевна**

к.б.н., с.н.с.

ИВНД и НФ РАН  
5А, ул. Бутлерова, Москва 117485, Россия  
agabova@yandex.ru

**Чигалейчик Лариса Анатольевна**

к.м.н., с.н.с.

ФГБНУ Научный центр неврологии  
80, Волоколамское шоссе, Москва 125367, Россия  
chigalei4ick.lar@yandex.ru

**Карабанов Алексей Вячеславович**

к.м.н.

ФГБНУ Научный центр неврологии  
80, Волоколамское шоссе, Москва 125367, Россия  
doctor.karabanov@mail.ru.