

DOI: 10.17725/rensit.2022.14.317

Метод анализа всплескообразной электрической активности: теоретические основы и примеры использования

¹Сушкова О.С., ¹Морозов А.А., ¹Петрова Н.Г., ¹Хохлова М.Н., ²Габова А.В., ³Карабанов А.В., ³Чигалейчик Л.А., ²Саркисова К.Ю.

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

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

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

E-mail: o.sushkova@mail.ru, morozov@cplire.ru, petrova@cplire.ru, margokbokhlova@gmail.com, agabova@yandex.ru,
doctor.karabanov@mail.ru, chigalei4ick.lar@yandex.ru, karine.online@yandex.ru

Поступила 18.08.2022, рецензирована 25.08.2022, принята 31.08.2022

Представлена действительным членом РАЕН А.С. Дмитриевым

Аннотация: В статье излагаются теоретические основы метода анализа всплескообразной электрической активности, разрабатываемого авторами для исследования биомедицинских сигналов. Вводится понятие всплескообразной электрической активности. Обсуждаются математические инструменты, применяемые для исследования свойств всплесков, наблюдаемых в биомедицинских сигналах, – гистограммы параметров всплесков и АУС-диаграммы. Приводятся примеры практического применения метода анализа всплескообразной электрической активности для исследования эпилептических разрядов, а также дифференциальной диагностики нейродегенеративных заболеваний – болезни Паркинсона и эссенциального тремора.

Ключевые слова: всплескообразная электрическая активность, биомедицинские сигналы, всплеск, вейвлет-спектрограмма, АУС-диаграммы, ROC-анализ, эпилептический разряд, дифференциальная диагностика, болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор

УДК 519.67, 612.8, 53.083, 519.24, 004.93

Благодарности: Авторы выражают благодарность д.ф.-м.н. Ю.В. Обухову, который предложил идею анализа локальных максимумов на вейвлет-спектрограммах, а также академику РАН С.Н. Иллариошкину за помощь в проведении исследований. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 22-75-10079, <https://rscf.ru/project/22-75-10079/>.

Для цитирования: Сушкова О.С., Морозов А.А., Петрова Н.Г., Хохлова М.Н., Габова А.В., Карабанов А.В., Чигалейчик Л.А., Саркисова К.Ю. Метод анализа всплескообразной электрической активности: теоретические основы и примеры использования. *РЭНСИТ: Радиоэлектроника. Наносистемы. Информационные технологии*, 2022, 14(3):317-330. DOI: 10.17725/rensit.2022.14.317.

Method of wave train electrical activity analysis – the theoretical basis and application

Olga S. Sushkova, Alexei A. Morozov, Nadezhda G. Petrova, Margarita N. Khokhlova
Kotel'nikov Institute of Radioengineering and Electronics of RAS, <http://www.cplire.ru/>
Moscow 125009, Russian Federation

E-mail: o.sushkova@mail.ru, morozov@cplire.ru, petrova@cplire.ru, margokbokhlova@gmail.com

Alexandra V. Gabova, Karine Yu. Sarkisova

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

E-mail: agabova@yandex.ru, karine.online@yandex.ru

Alexei V. Karabanov, Larisa A. Chigaleychik

Research Center of Neurology, <https://www.neurology.ru/>

Moscow 125367, Russian Federation

E-mail: doctor.karabanov@mail.ru, chigalei4ick.lar@yandex.ru

Received August 18, 2022, peer-reviewed August 25, 2022, accepted August 31, 2022

Abstract: Classical methods for signal analysis are limited to describe either the global features or the local features. This paper proposes a new mathematically founded concept called wave train electrical activity analysis to investigate both local and global features in biomedical signals simultaneously. First, mathematical means for the investigation of the properties of the wave trains observed in the biomedical signals, histograms of wave train parameters and AUC diagrams, are discussed. Second, several examples of the practical application of the method of the wave train electrical activity analysis are considered. Specifically, its application is demonstrated in the investigation of epileptic seizures as well as the differential diagnosis of neurodegenerative diseases, Parkinson's disease and essential tremor.

Keywords: wave train electrical activity, biomedical signals, wave train, wavelet spectrogram, AUC diagrams, ROC analysis, epileptic seizure, differential diagnosis, Parkinson's disease, essential tremor

UDC 519.67, 612.8, 53.083, 519.24, 004.93

Acknowledgments: The authors are grateful to Dr. Yu.V. Obukhov, who proposed the idea of analyzing local maxima on wavelet spectrograms, as well as Academician of the Russian Academy of Sciences S.N. Illarionov for help with the research. The research was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-75-10079, <https://rscf.ru/en/project/22-75-10079/>.

For citation: Olga S. Sushkova, Alexei A. Morozov, Nadezhda G. Petrova, Margarita N. Khokhlova, Alexandra V. Gabova, Alexei V. Karabanov, Larisa A. Chigaleychik, Karine Yu. Sarkisova. Method of wave train electrical activity analysis – the theoretical basis and application. *RENSIT: Radioelectronics. Nanosystems. Information technologies*, 2022, 14(3):317-330. DOI: 10.17725/rensit.2022.14.317.

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ (318)
2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВСПЛЕСКА (320)
3. ГИСТОГРАММЫ ПАРАМЕТРОВ ВСПЛЕСКОВ (323)
4. АУС-ДИАГРАММЫ ПАРАМЕТРОВ ВСПЛЕСКОВ (326)
5. ВЫВОДЫ (328)

ЛИТЕРАТУРА (328)

1. ВВЕДЕНИЕ

Разработка высокочувствительных методов выявления ранних признаков заболеваний мозга является актуальной проблемой [1-7]. Применяемые для решения этой задачи методы анализа биомедицинских сигналов, в основном, основаны на анализе спектров Фурье, вейвлет-анализе, авторегрессионных моделях, рекуррентных нейронных сетях и др. [8-17]. По мнению авторов, недостатком стандартных методов анализа биомедицинских сигналов является то, что они

направлены либо на выявление обобщённых свойств сигнала на протяжении длительных интервалов времени, что характерно для Фурье-анализа, либо на выявление локальных частотно-временных свойств сигналов, что характерно для вейвлет-анализа. Вследствие этого стандартные методы анализа сигналов упускают существенный объём полезной информации, включающей обобщённые свойства локальных особенностей сигналов.

Рассмотрим пример электроэнцефалографического сигнала (ЭЭГ) мозга крысы, содержащего эпилептическую активность (см. **Рис. 1**). На **Рис. 2** приведён Фурье-спектр сигнала, построенный методом Уэлча (окно Ханна, ширина окна 3 с, перекрытие окон 7/8). На спектре наблюдаются ярко выраженные пики на частотах 7.48, 14.79 и 22.11 Гц. Фурье-спектр сигнала характеризует обобщённые свойства сигнала, но при этом теряет информацию о

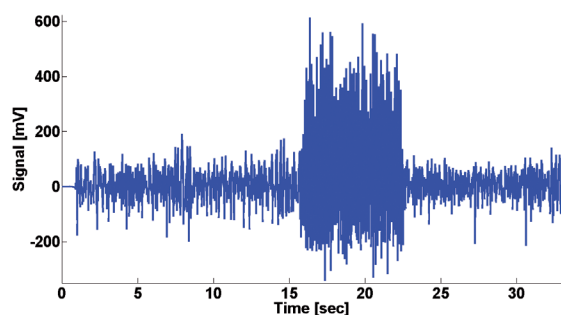


Рис. 1. Пример ЭЭГ-сигнала мозга крысы.

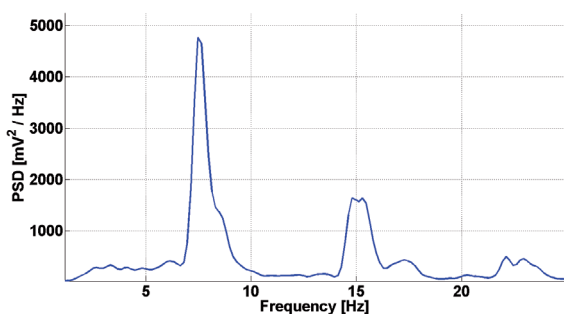


Рис. 2. Пример Фурье-спектра ЭЭГ-сигнала мозга крысы.

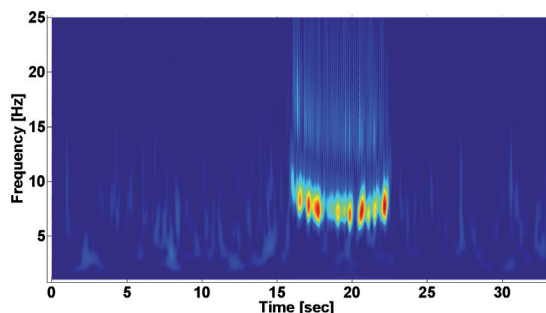


Рис. 3. Пример вейвлет-спектрограммы ЭЭГ-сигнала мозга крысы.

локальных особенностях сигнала, которые можно увидеть на вейвлет-спектрограмме сигнала (см. Рис. 3, комплексный вейвлет Морле, $F_b = 1, F_c = 1$).

Вейвлет-спектрограмма показывает, что сигнал неоднороден и содержит участки с разными спектральными характеристиками. В частности, в середине сигнала с 16-й секунды по 23-ю секунду наблюдается проявление эпилептической активности. И если недостаток Фурье-анализа – потеря информации о наличии локальных особенностей сигнала, то вейвлет-спектрограмма не даёт обобщённую картину частотно-временных свойств сигнала. Например, Фурье-спектр не даёт возможность исследовать частотные свойства фоновой ЭЭГ,

так как они не видны на фоне эпилептической активности. В то же время, для исследования вейвлет-спектрограммы полной ЭЭГ-записи нам пришлось бы просмотреть спектрограмму длиной в несколько минут (часов); и это всё равно не позволило бы получить общее представление о частотно-временных свойствах сигнала из-за слишком большого объёма информации.

Предлагаемая идея анализа всплескообразной электрической активности заключается в том, чтобы поручить компьютеру просмотреть потенциально длинную вейвлет-спектрограмму, выделить локальные особенности на этой спектрограмме и получить общую картину, описывающую частотно-временные свойства сигнала в терминах обнаруженных локальных особенностей.

Разумеется, указанная идея может быть реализована по-разному, в зависимости от того, какие именно локальные особенности сигнала принимаются во внимание, и какие именно параметры этих локальных особенностей нас интересуют. Наш подход заключается в том, чтобы рассматривать простейшие локальные особенности сигнала, проявляющиеся в виде так называемых всплесков на вейвлет-спектрограммах.

Всплеском мы называем локализованное по времени и частоте увеличение спектральной плотности мощности сигнала. На вейвлет-спектрограмме всплески отображаются в виде локальных максимумов – ярких пятен различной формы. Например, на Рис. 3 наблюдаются многочисленные всплески в районе 7 Гц – мощные, яркие пятна, и малозаметные бледно-голубые всполохи в районе 15 Гц. Компьютерная обработка вейвлет-спектрограммы позволяет выявить локальные максимумы меньшей амплитуды, незаметные на фоне эпилептиформной активности, в том числе, локальные максимумы в фоновой ЭЭГ. В рамках анализа всплескообразной активности мы предполагаем, что исследование локальных максимумов на вейвлет-спектрограмме позволяет получить полную картину частотно-временных свойств сигнала; локальные

особенности более сложной формы при этом рассматриваются как совокупность нескольких локальных максимумов, сдвинутых по времени и частоте.

В настоящей работе мы анализируем следующие параметры всплесков: центральная частота всплеска, максимальная спектральная плотность мощности (СПМ) всплеска, длительность всплеска, ширина полосы частот всплеска, мгновенная фаза всплеска. Заметим, что все указанные параметры всплесков могут быть определены по-разному. Например, длительность всплеска может быть измерена на полувысоте всплеска или на $1/\sqrt{2}$ высоты всплеска. Мы исходим из предположения, что для исследования всплесков может быть применено любое формальное определение параметров всплесков. Главное, чтобы оно было применимо к подавляющему большинству наблюдаемых локальных особенностей сигналов и строго соблюдалось в ходе анализа. В качестве иллюстрации этого подхода можно привести сравнение ЭЭГ-сигналов групп пациентов с нейродегенеративными заболеваниями – болезнью Паркинсона (БП) и эссенциальным тремором (ЭТ). Анализ сигналов выявил статистически значимое отличие количества всплесков с определёнными параметрами у разных групп пациентов. В зависимости от того, как именно будут измеряться параметры всплесков в ЭЭГ, абсолютное количество всплесков, выявленных в ЭЭГ-сигналах, будет отличаться, что, однако, не мешает наблюдать отличия между группами пациентов.

Во второй части статьи даётся формальное определение параметров всплесков, выделяемых на вейвлет-спектрограммах в ходе анализа всплескообразной электрической активности. В третьей части статьи обсуждается исследование всплескообразной электрической активности с помощью гистограмм параметров всплесков на примере эпилептической активности мозга крыс. В четвёртой части статьи рассматривается проблема дифференциальной диагностики на примере нейродегенеративных заболеваний БП и ЭТ. В качестве математического

аппарата для решения этой проблемы вводятся АУС-диаграммы.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВСПЛЕСКА

Для вычисления вейвлет-спектрограмм мы используем комплексный вейвлет Морле. Выбор данного вейвлета обусловлен его простотой, а именно, тем фактом, что материнская функция вейвлета Морле, фактически, представляет собой синусоиду, вписанную в гауссово окно:

$$\Psi(x) = \frac{1}{\sqrt{\pi F_b}} \exp(2\pi i F_c x) \exp\left(-\frac{x^2}{F_b}\right), \quad (1)$$

где $F_b = 1$, $F_c = 1$.

Разумеется, для анализа всплескообразной активности можно использовать и другие вейвлеты. Более того, во многих случаях вместо вейвлетов можно использовать оконный Фурье-анализ. Достоинством вейвлета Морле является его интерпретируемость. Другими словами, построенная с помощью вейвлета Морле вейвлет-спектрограмма соответствует спектрограмме, получаемой с помощью оконного Фурье-анализа, что делает её понятной и удобной для анализа сигналов.

Преимуществом вейвлетов по сравнению с оконным Фурье является то, что разрешение вейвлет-спектрограммы по времени и частоте автоматически изменяется в зависимости от рассматриваемой частотной области сигнала. При увеличении частоты на вейвлет-спектрограмме увеличивается разрешение по времени и одновременно уменьшается разрешение по частоте, что позволяет наблюдать одновременно быстротекущие и более медленные процессы в исследуемом объекте.

С точки зрения математического определения вейвлет-спектрограммы, в качестве "всплесков" на вейвлет-спектрограмме можно рассматривать любые локальные максимумы. К сожалению, на уровне программной реализации вейвлет-анализа ситуация выглядит несколько сложнее. Проблема состоит в том, что в ходе построения вейвлет-спектрограммы с помощью стандартных алгоритмов на спектрограмме возникает большое количество

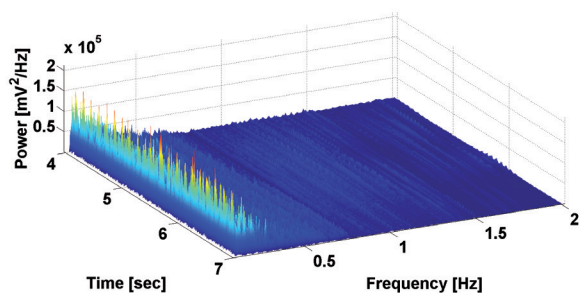


Рис. 4. Пример вейвлет-спектрограммы до сглаживания.

"зазубрин", обусловленных дискретным характером вычислений (см. пример на Рис. 4). Это означает, что для выделения на вейвлет-спектрограмме всплесков, пригодных для анализа, требуется дополнительная обработка спектрограммы.

Мы применяем сглаживание вейвлет-спектрограмм с помощью адаптивного гауссового окна. Адаптивность заключается в том, что ширина окна по времени и частоте изменяется в зависимости от рассматриваемой частоты:

$$G(i, j) = \frac{1}{2\pi\sigma_x\sigma_y} \exp\left(-\frac{x(i)^2}{2\sigma_x^2} - \frac{y(j)^2}{2\sigma_y^2}\right), \quad (2)$$

где σ_x – среднеквадратическое отклонение нормального распределения по оси x ; σ_y – среднеквадратическое отклонение нормального распределения по оси y .

Практический опыт показывает, что для сглаживания вейвлет-спектрограмм Морле достаточно использовать гауссово окно, ширина которого по времени и частоте равна половине ширины окна материнской функции вейвлета. Кроме того, мы берём в анализ (рассматриваем в качестве анализируемых всплесков) только такие локальные максимумы на сглаженной вейвлет-спектрограмме, которые отвечают следующему дополнительному

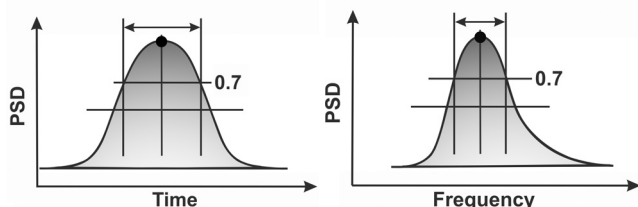


Рис. 5. Срезы вейвлет-спектрограммы по времени и частоте в точке локального максимума.

условию: полная ширина рассматриваемого пика на $1/\sqrt{2}$ высоты пика (см. Рис. 5, слева) должна быть не меньше $1/10$ периода сигнала на центральной частоте рассматриваемого пика. Указанное дополнительное условие предназначено для того, чтобы исключить из анализа выбросы, возникающие в ходе записи сигналов.

Перечень параметров всплесков, учитываемых при анализе всплескообразной электрической активности, был сформирован на основе практического опыта анализа ЭЭГ-сигналов и электромиограмм (ЭМГ). В настоящее время учитываются следующие параметры всплесков:

1. Центральная частота всплеска в Гц.
2. Максимальная спектральная плотность мощности всплеска в $\text{мкВ}^2/\text{Гц}$.
3. Длительность всплеска на $1/\sqrt{2}$ высоты пика, измеренная в секундах, а также в периодах на центральной частоте всплеска (см. Рис. 5, слева).
4. Ширина полосы частот всплеска на $1/\sqrt{2}$ высоты пика в Гц (см. Рис. 5, справа).
5. Мгновенная фаза всплеска в точке локального максимума в радианах, вычисленная с помощью четырёхквadrантного арктангенса от мнимой и действительной частей комплексного значения вейвлета Морле в рассматриваемой точке сигнала.

Рассмотрим пример всплеска на ЭЭГ крысы линии WAG/Rij с генетической абсансной эпилепсией (см. Рис. 6). Всплеск обозначен красным эллипсом. Данный участок сигнала содержит несколько периодов так называемого пик-волнового разряда, характерного для абсансной эпилепсии.

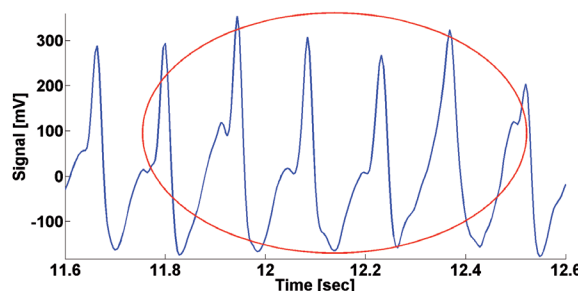


Рис. 6. Пример всплеска на ЭЭГ мозга крысы линии WAG/Rij.

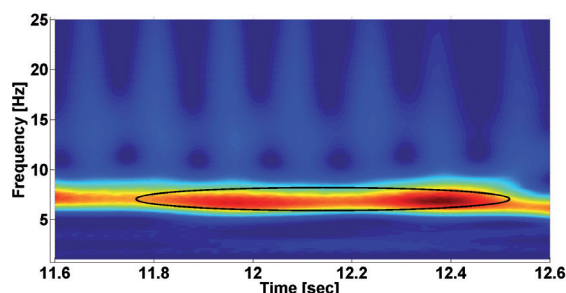


Рис. 7. Пример всплеска на вейвлет-спектрограмме сигнала ЭЭГ, приведённого на Рис. 6.

На Рис. 7 приведена вейвлет-спектрограмма рассматриваемого на Рис. 6 ЭЭГ-сигнала. На спектрограмме наблюдается локализованный по времени и частоте подъём спектральной плотности мощности. Указанный локальный максимум на вейвлет-спектрограмме соответствует приведённому выше определению всплеска и характеризуется следующими параметрами:

1. Центральная частота всплеска составляет 6.9 Гц, что соответствует характерной частоте эпилептических разрядов у крыс.
2. Максимальная спектральная плотность мощности всплеска составляет 245260 мкВ²/Гц.
3. Длительность всплеска составляет 0.75 с, что соответствует 5.21 периодов сигнала на частоте 6.9 Гц.
4. Ширина полосы частот составляет 2 Гц.
5. Мгновенная фаза всплеска составляет -1 радиан.

Физический смысл таких параметров всплеска, как центральная частота и максимальная спектральная плотность мощности, соответствует спектральным свойствам сигнала, которые можно наблюдать на стандартных Фурье-спектрах (см. Рис. 8). Другие параметры всплеска требуют дополнительных пояснений.

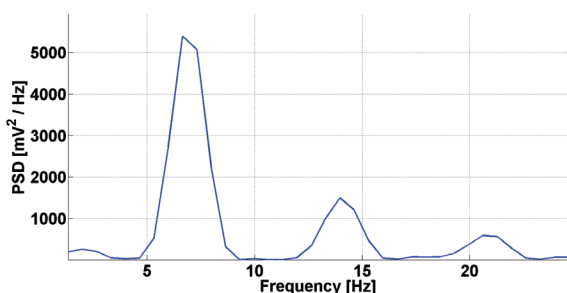


Рис. 8. Фурье-спектр ЭЭГ-сигнала, приведённого на рис. 6. Использовано окно Ханна, ширина окна 0.75 с.

Длительность всплеска, в общем случае, характеризует длительность наблюдаемого колебательного процесса. При этом необходимо учитывать, что математическое определение всплеска допускает возникновение всплесков, длительность которых составляет всего лишь один период на центральной частоте всплеска или даже меньше. Это не является ошибкой, однако, с точки зрения физической интерпретации, такие короткие всплески, конечно же, нельзя назвать колебательными процессами. Короткий всплеск может соответствовать некоторому непродолжительному увеличению спектральной плотности мощности. Другой причиной возникновения коротких всплесков может стать разбиение длительного по времени колебательного процесса на короткие участки, соответствующие локальному увеличению амплитуды колебаний.

Ширина полосы частот всплеска характеризует форму наблюдаемого сигнала. В частности, для сигналов, близких по форме к гармоническому сигналу, характерна узкая полоса частот всплеска. Сигналы более сложной формы, особенно сигналы, содержащие острые пики и "ступеньки", характеризуются широкой полосой частот. Заметим, что сигнал сложной формы, представляющий собой комбинацию синусоид разных частот, может быть представлен не одним, а несколькими всплесками с разной центральной частотой; при этом ширина полосы частот отдельных всплесков может быть небольшой.

Мгновенная фаза всплеска характеризует асимметрию локального максимума на вейвлет-спектрограмме относительно вертикальной оси, проведённой через точку исследуемого локального максимума. Заметим, что данный параметр является весьма чувствительным и позволяет выявлять незаметные для глаза свойства сигнала. Например, мгновенная фаза всплеска, приведённого на Рис. 6, составляет -1 радиан, что позволяет говорить о ярко выраженной асимметрии всплеска.

Всплески ни в коем случае не следует рассматривать в качестве особой разновидности сигналов, наблюдаемой в составе ЭЭГ, ЭМГ

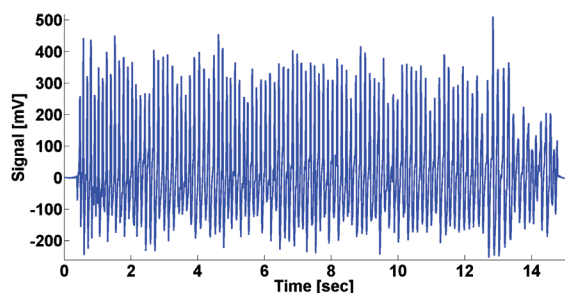


Рис. 9. Пример эпилептического разряда в коре мозга крысы линии WAG/Rij.

или другого биомедицинского сигнала. С математической точки зрения, любой сигнал является композицией всплесков различных видов. Мы считаем, что такое представление биомедицинского сигнала гораздо ближе к реальной действительности, чем Фурье-анализ, который рассматривает любой сигнал в виде совокупности синусоид. Тем не менее, следует учитывать, что при разложении исходного сигнала на всплески, длительные сигналы сложной формы, такие как эпилептические разряды, могут быть представлены совокупностью большого числа всплесков.

Рассмотрим пример эпилептического разряда в коре мозга крысы линии WAG/Rij (см. Рис. 9). На вейвлет-спектрограмме эпилептического разряда (Рис. 10) наблюдается ярко выраженный пик-волновой процесс на частоте 7 Гц. Кроме того, на частоте около 15 Гц можно увидеть отдельные яркие области на вейвлет-спектрограмме, соответствующие второй гармонике пик-волнового разряда.

Набор всплесков, выделенных на вейвлет-спектрограмме эпилептического разряда, приведён на Рис. 11. На рисунке можно увидеть

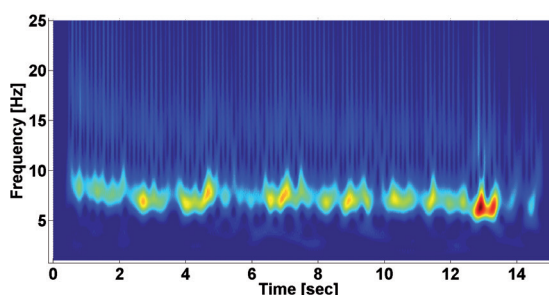


Рис. 10. Пример вейвлет-спектрограммы эпилептического разряда, приведённого на Рис. 9.

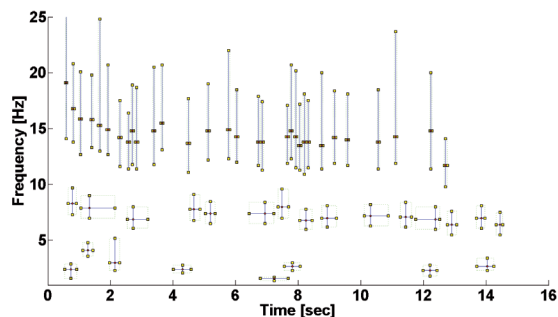


Рис. 11. Набор всплесков, выделенных на вейвлет-спектрограмме эпилептического разряда, приведённой на Рис. 10.

две цепочки всплесков, одну на частоте около 7 Гц и вторую на частоте примерно 15 Гц. Таким образом, колебательный процесс на частоте 7 Гц не мешает наблюдать всплески на частоте 15 Гц. Кроме того, такие параметры всплесков, как длительность, ширина полосы частот и мгновенная фаза, содержат дополнительную информацию о свойствах эпилептического разряда, которые невозможно получить с помощью стандартного спектрального анализа.

Далее будет рассмотрен метод исследования всплескообразной электрической активности с помощью гистограмм параметров всплесков на примере эпилептической активности мозга крыс.

3. ГИСТОГРАММЫ ПАРАМЕТРОВ ВСПЛЕСКОВ

Рассмотрим параметры всплесков, выделенных в ЭЭГ-сигналах мозга крыс линии WAG/Rij с генетической абсансной эпилепсией. Всплески были выделены на фрагментах ЭЭГ, содержащих эпилептические разряды (29 фрагментов) и фоновую ЭЭГ (29 фрагментов).

Данные получены в ИВНД и НФ РАН. Всего было исследовано 16 подопытных животных. ЭЭГ регистрировали с вживлённых электродов. Методика измерений подробно изложена в работах [18,19]. Частота дискретизации ЭЭГ составляла 250 Гц. Анализировали ЭЭГ-сигналы, зарегистрированные во фронтальной коре мозга с электрода F1. Для ЭЭГ использовались режекторные фильтры с частотами 50 Гц и 100 Гц. Кроме того, для ЭЭГ использовался фильтр Баттерворта с полосой пропускания

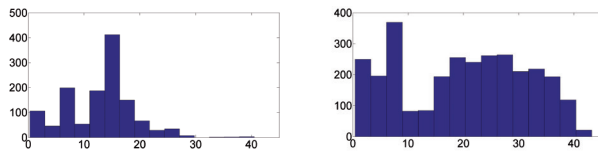


Рис. 12. Гистограммы центральной частоты всплесков. Слева – эпилептические разряды, справа – фоновая ЭЭГ.

от 0.1 до 120 Гц. Были вычислены вейвлет-спектрограммы подготовленных фрагментов ЭЭГ-сигналов. Были выделены всплески на вейвлет-спектрограммах и вычислены их параметры.

На **Рис. 12** приведены гистограммы значений центральной частоты всплесков, обнаруженных в эпилептических разрядах (слева) и фоновой ЭЭГ (справа). Данные гистограммы являются прямым аналогом Фурье-спектров. По аналогии со спектральным анализом, на основе рассматриваемых гистограмм можно сделать вывод о том, что в обоих наборах данных наблюдаются два основных ритма; в случае эпилептических разрядов на частотах 7 и 15 Гц, а в случае фоновой ЭЭГ на частотах 7 и 24 Гц.

Гистограммы ширины полосы частот всплесков (см. **Рис. 13**) отображают информацию, которую невозможно получить с помощью Фурье-спектров. В обеих группах данных на гистограммах наблюдаются два ярко выраженных пика. Это означает, что в данных можно выделить, как минимум, два кластера. В качестве рабочей гипотезы предположим, что выявленные кластеры соответствуют двум пикам, наблюдаемым на гистограммах центральной частоты.

Гистограммы мгновенной фазы всплесков (см. **Рис. 14**) демонстрируют существенное отличие между мгновенной фазой всплесков,

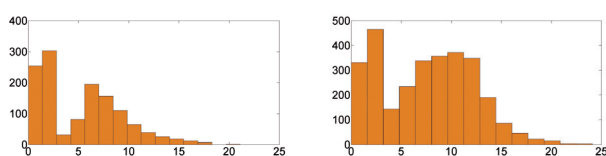


Рис. 13. Гистограммы ширины полосы частот всплесков. Слева – эпилептические разряды, справа – фоновая ЭЭГ.

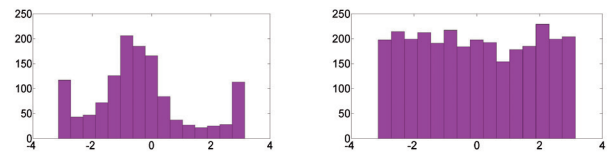


Рис. 14. Гистограммы мгновенной фазы всплесков. Слева – эпилептические разряды, справа – фоновая ЭЭГ.

составляющих эпилептические разряды и фоновую ЭЭГ. Гистограммы показывают, что для эпилептических разрядов характерна неоднородность значений мгновенной фазы. Это означает, что в составе эпилептического разряда присутствуют всплески некоторой характерной формы, в то время как фоновая ЭЭГ этим свойством не обладает. Учитывая гистограммы, рассмотренные выше, возникает вопрос, для какого именно из двух наблюдаемых кластеров всплесков в составе эпилептического разряда характерна наблюдаемая мгновенная фаза?

Чтобы ответить на этот вопрос, исследуем параметры всплесков в составе эпилептических разрядов более детально. Для этого проведём следующий эксперимент. Ограничим набор рассматриваемых всплесков такими всплесками, мгновенная фаза которых находится в диапазонах от $-\pi$ до -2.5 рад и от 2.5 рад до π , что соответствует подъёму на краях гистограммы на **Рис. 14** слева. Построим гистограмму центральной частоты выделенных всплесков (см. **Рис. 15**, слева). Аналогично, выделим набор всплесков эпилептического разряда с мгновенной фазой в диапазоне от -1.5 рад до 0 , что соответствует центральному пику на **рис. 14** слева. Построим гистограмму центральной частоты выделенных всплесков (см. **Рис. 15**, справа).

Гистограммы на **Рис. 15** показывают, что гистограмма центральной частоты всплесков, приведённая на **Рис. 12** слева, разделяется

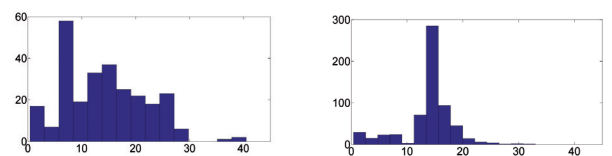


Рис. 15. Гистограммы центральной частоты всплесков эпилептических разрядов. Слева – мгновенная фаза находится в диапазонах от $-\pi$ до -2.5 рад и от 2.5 рад до π , справа – мгновенная фаза в диапазоне от -1.5 рад до 0 .

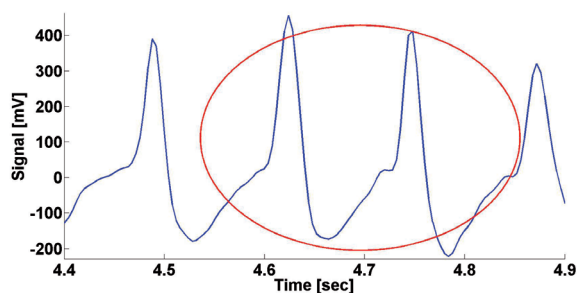


Рис. 16. Пример всплеска в составе эпилептического разряда. Центральная частота 7.8 Гц, максимальная СПМ 300000 мкВ²/Гц, длительность 0.32 с (2.5 периода), ширина полосы частот 2.3 Гц, мгновенная фаза – 2.7 рад.

на две гистограммы с пиками на частотах приблизительно 7 и 15 Гц. Это доказывает, что два кластера всплесков, выявленных на гистограмме центральной частоты, действительно соответствуют двум разным пикам на гистограмме мгновенной фазы. Таким образом, мы можем утверждать, что для каждого из двух наблюдаемых видов всплесков характерна определённая форма сигнала.

Достоинством рассматриваемого метода анализа всплескообразной электрической активности является то, что мы знаем время возникновения каждого наблюдаемого всплеска. Это означает, что мы имеем возможность найти на ЭЭГ-записи примеры всплесков с интересующими нас параметрами. На **Рис. 16-19** приведены примеры всплесков в составе эпилептических разрядов и фоновой ЭЭГ, параметры которых были предсказаны с помощью гистограмм, рассмотренных выше.

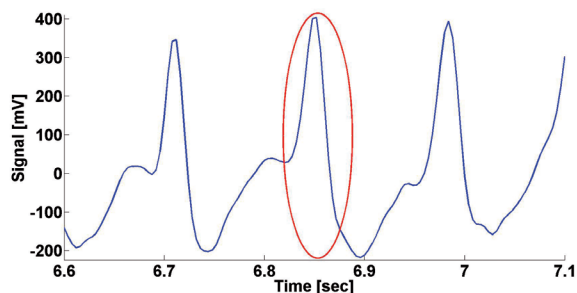


Рис. 17. Пример всплеска в составе эпилептического разряда. Центральная частота 13.8 Гц, максимальная СПМ 80000 мкВ²/Гц, длительность 0.06 с (0.93 периода), ширина полосы частот 6.1 Гц, мгновенная фаза – 0.62 рад.

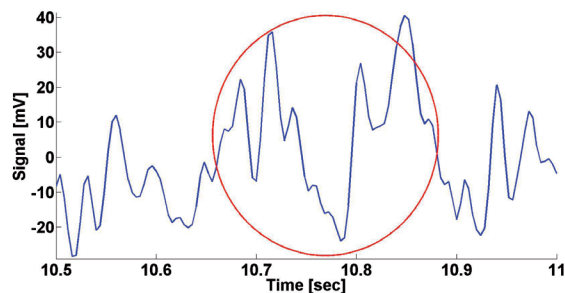


Рис. 18. Примеры всплеска в составе фоновой ЭЭГ. Центральная частота 7 Гц, максимальная СПМ 2800 мкВ²/Гц, длительность 0.22 с (1.54 периода), ширина полосы частот 2.3 Гц, мгновенная фаза 2 рад.

Таким образом, в результате анализа всплескообразной электрической активности мозга крыс было обнаружено, что:

1. В составе эпилептических разрядов наблюдаются, по крайней мере, два класса всплесков, отличающихся по центральной частоте и ширине полосы частот. Обнаруженные классы всплесков имеют характерные диапазоны мгновенной фазы, что свидетельствует о том, что данные всплески отличаются формой сигнала.
2. Фоновая ЭЭГ содержит два класса всплесков, отличающихся по центральной частоте и ширине полосы частот. Обнаруженные классы всплесков не имеют характерной мгновенной фазы, что свидетельствует об отсутствии характерной формы сигналов, присущей наблюдаемым всплескам.

Заметим, что в рассмотренном примере были исследованы пик-волновые разряды, характерные для типичной абсансной эпилепсии. Пик-волновой разряд, характерный для генетической (наследственной) абсансной

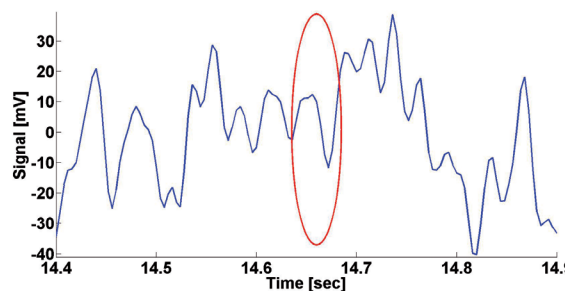


Рис. 19. Примеры всплеска в составе фоновой ЭЭГ. Центральная частота 25.6 Гц, максимальная СПМ 241 мкВ²/Гц, длительность 0.04 с (1.22 периода), ширина полосы частот 10 Гц, мгновенная фаза – 1.64 рад.

эпилепсии, имеет существенные отличия от других видов эпилептических разрядов, в том числе, от разрядов, характерных для атипичной абсансной эпилепсии, не говоря уже о конвульсивных формах эпилепсии. Перспективным направлением дальнейших исследований является выявление отличий между разными формами эпилепсии на основе анализа характерных эпилептических разрядов.

4. AUC-ДИАГРАММЫ ПАРАМЕТРОВ ВСПЛЕСКОВ

Актуальной областью применения метода анализа всплескообразной электрической активности является дифференциальная диагностика заболеваний и решение других задач, связанных со сравнением нескольких выборок данных, полученных в результате эксперимента или клинического наблюдения пациентов. В рамках рассматриваемого подхода, задача дифференциальной диагностики может быть сформулирована как поиск таких диапазонов параметров всплесков, в которых всплески с указанными параметрами характерны для одной выборки данных, но при этом не наблюдаются (или редко наблюдаются) в другой группе данных. Таким образом, задача дифференциальной диагностики сводится к математической задаче поиска подходящих диапазонов значений параметров всплесков.

Для поиска диапазонов значений параметров авторами был предложен метод визуализации результатов сравнения выборок данных [20-23]. Метод визуализации заключается в том, что:

1. Перебираются различные диапазоны параметров всплесков, выделенных на вейвлет-спектрограммах.
2. Для каждого выбранного диапазона вычисляется ROC-кривая сравнения выборок данных (например, пациентов и контрольных испытуемых) по выбранной характеристике всплесков.
3. Вычисляется площадь под ROC-кривой (AUC – area under curve).

4. Строятся двумерные и трёхмерные диаграммы, показывающие зависимость AUC от выбранного диапазона.

Рассмотрим пример AUC-диаграммы сравнения количеств всплесков в единицу времени, выявленных в ЭЭГ-сигналах у пациентов с БП и у пациентов с ЭТ (см. Рис. 20). Данные получены в ФГБНУ "Научный центр неврологии". В исследовании приняли участие 11 пациентов с БП и 15 пациентов с ЭТ. Были отобраны пациенты с БП на первой стадии с дрожательным гиперкинезом на правой руке. Пациенты не принимали противопаркинсонические препараты. Запись ЭЭГ осуществлялась в позе сидя с вытянутыми вперёд руками. Методика измерений подробно изложена в работах [20,21,24,25]. В примере рассмотрен канал ЭЭГ O2 (затылочная область коры мозга). Частота дискретизации сигнала 500 Гц. Используются режекторные фильтры 50, 100, 150, 200 Гц для подавления сетевых помех, а также полосовой фильтр Баттерворта от 0.1 до 240 Гц. Были вычислены вейвлет-спектрограммы ЭЭГ-сигналов, выделены всплески на вейвлет-спектрограммах и вычислены параметры всплесков.

На Рис. 20 по оси абсцисс отложено значение нижней границы диапазона центральных частот всплесков, а по оси ординат – значение верхней границы диапазона центральных частот всплесков. Значения AUC обозначены с помощью сине-красной цветовой шкалы. Синий цвет соответствует значению 0, красный цвет

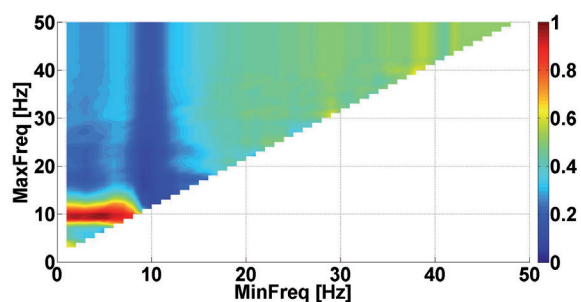


Рис. 20. Пример AUC-диаграммы сравнения количеств всплесков в единицу времени, выявленных в ЭЭГ-сигналах у пациентов с болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором.

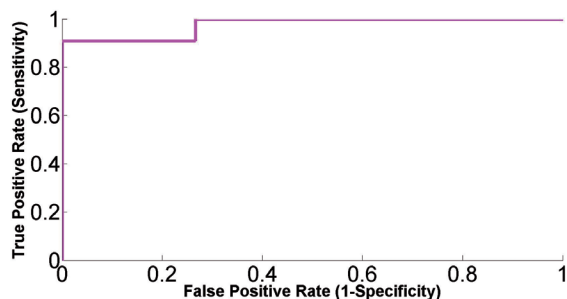


Рис. 21. Пример ROC-кривой сравнения количеств всплесков в единицу времени, выявленных в ЭЭГ-сигналах у пациентов с БП и ЭТ. Диапазон центральной частоты всплесков от 5 до 10 Гц.

соответствует значению 1, зелёный цвет соответствует значению 0.5.

На диаграмме наблюдается продолговатая красная область с координатами от 0 до 9 Гц по оси абсцисс и от 8 до 12 Гц по оси ординат. Кроме того, наблюдается яркая синяя область с координатами от 8 до 12 Гц по оси абсцисс и от 11 до 50 Гц по оси ординат. Данные области соответствуют диапазонам центральной частоты всплесков, в которой наблюдаются наиболее яркие отличия между группами пациентов с БП и ЭТ. Следует отметить, что на диаграмме присутствуют области как красного, так и синего цвета; наличие двух таких областей свидетельствует о существовании двух независимых и принципиально разных признаков, отличающих пациентов с БП от пациентов с ЭТ. Область красного цвета соответствует диапазонам центральной частоты некоторых всплесков, характерных для пациентов с БП, но при этом редко встречающихся у пациентов с ЭТ. Синяя область, наоборот,

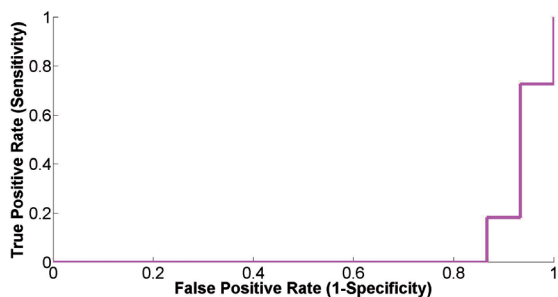


Рис. 22. Пример ROC-кривой сравнения количеств всплесков в единицу времени, выявленных в ЭЭГ-сигналах у пациентов с БП и ЭТ. Диапазон центральной частоты всплесков от 9 до 18 Гц.

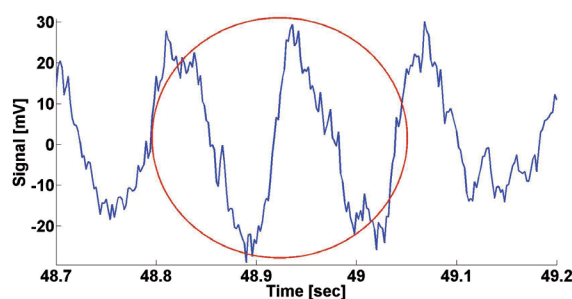


Рис. 23. Пример всплеска в ЭЭГ пациента с БП. Центральная частота всплеска 8 Гц.

соответствует диапазонам центральной частоты некоторых других всплесков, характерных для пациентов с ЭТ, но при этом редко встречающихся у пациентов с БП. Численные значения AUC красной области достигают 0.97 (см. ROC-кривую на **Рис. 21**), а в синей области 0.06 (см. ROC-кривую на **Рис. 22**). Такие значения AUC указывают на возможность применения найденных признаков БП и ЭТ для дифференциальной диагностики пациентов.

Примеры всплесков, характерных для БП и ЭТ, приведены на **Рис. 23** и **24**, соответственно.

Другие виды AUC-диаграмм рассмотрены в работе [23]. Проведённые исследования показали возможность использования метода анализа всплескообразной электрической активности для исследования разных видов биомедицинских сигналов, включая ЭЭГ [20,21,24-26], ЭМГ [22,23,27,28] и сигналы акселерометра [22,29]. Дальнейшее развитие метода возможно как на основе использования дополнительных параметров всплесков, так и на основе статистического анализа отношений между всплесками с разными характеристиками. Например, в работе [26]

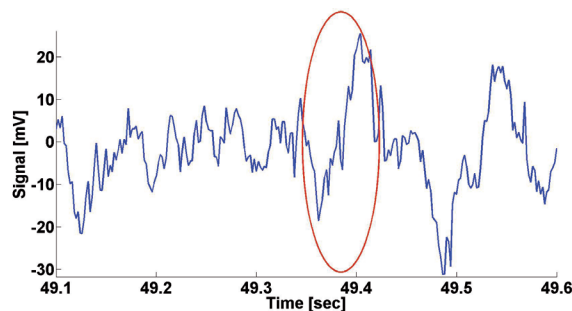


Рис. 24. Пример всплеска в ЭЭГ пациента с ЭТ. Центральная частота всплеска 15.1 Гц.

был проведён анализ времени возникновения всплесков в частотных областях мю (7.5-13.5 Гц) и бета (18-30 Гц); было доказано, что всплески в области бета не являются гармоникой всплесков в области мю. Перспективным направлением исследований является также анализ результатов воздействия фармакологических препаратов на ЭЭГ и ЭМГ с помощью AUC-диаграмм.

5. ВЫВОДЫ

Основная идея метода анализа всплескообразной электрической активности заключается в статистическом анализе и поиске закономерностей в параметрах локальных максимумов (всплесков), выявленных на вейвлет-спектрограммах сигналов. Разрабатываемый метод анализа позволяет выявить закономерности в биомедицинских сигналах, которые не удаётся обнаружить с помощью стандартных методов спектрального анализа и вейвлет-анализа. Метод является универсальным и может быть применён для исследования сигналов разных видов, включая ЭЭГ, ЭМГ и сигналы акселерометра. Ранее метод был успешно применён для решения задачи ранней и дифференциальной диагностики нейродегенеративных заболеваний БП и ЭТ по сигналам ЭМГ и акселерометра. На основе результатов исследований получен патент [30]. В статье показано, что метод может быть применён также для исследования эпилептиформной электрической активности и клинической диагностики нейродегенеративных заболеваний по ЭЭГ. Полученные результаты по пик-волновым разрядам типичной абсансной эпилепсии, наблюдаемым у генетической модели патологии, демонстрируют перспективность использования описанного метода анализа сигналов для исследования других форм эпилептической активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иллариошкин СН. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*, 2015, 20(4):4-13.
2. 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.
3. Wolters E, Baumann C. *Parkinson Disease and Other Movement Disorders: Motor Behavioral Disorders and Behavioral Motor Disorders*. Amsterdam, VU University Press, 2014, 832 p.
4. Brockmann K, Berg D. *Diagnosis of Parkinson's Disease. Parkinson Disease and Other Movement Disorders* (eds. E. Wolters, C. Baumann). Int. Ass. of Parkinsonism and Related Disorders, Amsterdam, VU University Press, 2014:229-242.
5. Parekh A, Selesnick I, Rapoport D, Ayappa I. Sleep spindle detection using time-frequency sparsity. *IEEE Signal Processing in Medicine and Biology Symposium*, Philadelphia, PA, IEEE, 2014:1-6. DOI:10.1109/SPMB.2014.7002965.
6. 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.
7. Deb R, Bhat G, An S, Ogras U, Shill H. Trends in Technology Usage for Parkinson's Disease Assessment: A Systematic Review. *medRxiv*, 2021, doi: 10.1101/2021.02.01.21250939.
8. Oktay AB, Kocer A. Differential diagnosis of Parkinson and essential tremor with convolutional LSTM networks. *Biomedical Signal Processing and Control*, 2020, 56:101683.
9. 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.
10. Rissanen SM, Kankaanpaa 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.
11. O'Sullivan S, Murray N, Rodrigues TB. A telehealth and sensor-based system for user-centered physical therapy in Parkinson's

- disease: research proposal. *Proceedings of the 13th ACM Multimedia Systems Conference*, 2022:383-387.
12. Avci D, Dogantekin A. An expert diagnosis system for Parkinson disease based on genetic algorithm-wavelet kernel-extreme learning machine. *Parkinson's disease*, 2016, ID 5264743, doi: 10.1155/2016/5264743.
 13. Loconsole C, Trotta GF, Brunetti A, Trotta J, Schiavone A, Tatò SI, Losavio G, Bevilacqua V. Computer vision and EMG-based handwriting analysis for classification in Parkinson's disease. *International Conference on Intelligent Computing*, Springer, Cham, 2017, August: 493-503.
 14. Lacy SE, Smith SL, Lones MA. Using echo state networks for classification: A case study in Parkinson's disease diagnosis. *Artificial intelligence in medicine*, 2018, 86:53-59.
 15. Fattorini L, Felici F, Filligoi G, Trallesi 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Sarkisova KY, Gabova AV. Maternal care exerts disease-modifying effects on genetic absence epilepsy and comorbid depression. *Genes, Brain, and Behavior*, 2018, 17(7):e12477.
 19. Gabova AV, Sarkisova KY, Fedosova EA, Shatskova AB, Morozov AA. Developmental Changes in Peak-Wave Discharges in WAG/Rij Rats with Genetic Absence Epilepsy. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 2020, 50(2):245-252.
 20. Сущкова 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Sushkova OS, Morozov AA, Gabova AV, Karabanov AV, Illarioshkin SN. A statistical method for exploratory data analysis based on 2D and 3D area under curve diagrams: Parkinson's disease investigation. *Sensors*, Ernest N. Kamavuako (Eds.). MDPI, 2021, 21(14):4700.
 24. Sushkova OS, Morozov AA, Gabova AV. Investigation of Specificity of Parkinson's Disease Features Obtained Using the Method of Cerebral Cortex Electrical Activity Analysis Based on Wave Trains. *13th International Conference on Signal-Image Technology and Internet-Based Systems*. December 4-7, 2017, Jaipur, India, Jaipur: MNIT, 2017:168-172.
 25. 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*, March 4-6, 2016, Allahabad, India. – Allahabad: IIT, 2016: 1-4..
 26. Sushkova OS, Morozov AA, Gabova AV. EEG Beta Wave Trains are not the Second Harmonic of Mu Wave Trains in Parkinson's Disease Patients. *Proceedings of the International conference on Information Technology and Nanotechnology. Session Image Processing, Geoinformation Technology and Information Security (ITNT 2017, Samara,*

- Russia, April 24-27, 2017). Samara: CEUR, 2017, 1901:226-234.
27. Sushkova OS, Morozov AA, Gabova AV, Karabanov AV. Investigation of the multiple comparisons problem in the analysis of the wave train electrical activity of muscles in Parkinson's disease patients. *Journal of Physics: Conference Series*. IOP Publishing Ltd, 2019, 1368(5):052004.
28. 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. *РЭНСИТ: Радиоэлектроника. Наносистемы. Информационные технологии*, 2019, 11(2):225-236. DOI: 10.17725/rensit.2019.11.225.
29. Sushkova OS, Morozov AA, Gabova AV, Karabanov AV, Chigaleyichik LA. An Investigation of Accelerometer Signals in the 0.5-4 Hz Range in Parkinson's Disease and Essential Tremor Patients. *Advances in Intelligent Systems and Computing. Proceedings of International Conference on Frontiers in Computing and Systems (COMSYS-2020)*, Jalpaiguri Government Engineering College, West Bengal, India, January 13-15, 2020, Proceedings / D. Bhattacharjee, D.K. Kole, N. Dey, S. Basu, D. Plewczynski (Eds.). Springer, Singapore, 2021, 1255:455-462.
30. Сушкова ОС, Морозов АА, Габова АВ, Карабанов АВ. Способ дифференциальной диагностики эссенциального тремора и ранней и первой стадий болезни Паркинсона с помощью анализа всплескообразной активности мышц. *Патент РФ №. 2741233*, 22 января 2021.

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

Петрова Надежда Геннадиевна

вед.инженер

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

Хохлова Маргарита Николаевна

к.т.н., н.с.

ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН
11-7, ул. Моховая, Москва 125009, Россия
margokhokhlova@gmail.com

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"
80, Волоколамское шоссе, Москва 125367, Россия
doctor.karabanov@mail.ru

Чигалейчик Лариса Анатольевна

к.м.н., с.н.с.

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

Саркисова Карине Юрьевна

д.б.н., в.н.с.

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