

DOI: 10.17725/rensit.2024.16.067

Исследование и разработка методов автоматического поиска признаков болезни Паркинсона и эссенциального тремора на основе АУС-диаграмм

¹Сушкова О.С., ¹Морозов А.А., ¹Хохлова М.Н., ¹Кершнер И.А., ²Габова А.В., ³Чигалейчик Л.А., ³Карабанов А.В.

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, margokhokhlova@gmail.com, ivan.kershner@gmail.com, agabova@yandex.ru, chigalei4ick.lar@yandex.ru, doctor.karabanov@mail.ru

Поступила 08.03.2024, рецензирована 11.03.2024, принята 13.03.2024, опубликована 15.03.2024.

Представлена действительным членом РАЕН В.А. Черепениным

Аннотация: Исследованы и разработаны методы автоматического поиска признаков нейродегенеративных заболеваний "болезнь Паркинсона" и "эссенциальный тремор" на основе АУС-диаграмм и алгоритмов оптимизации. АУС-диаграммы являются новым методом статистического анализа биомедицинских сигналов, основанным на визуализации параметров всплескообразной электрической активности мозга и мышц. Эффективность этого метода была продемонстрирована при решении задач ранней и дифференциальной диагностики болезни Паркинсона и эссенциального тремора. Недостатком данного метода является необходимость построения и анализа большого количества графических диаграмм. В связи с этим, автоматизация анализа АУС-диаграмм является актуальной задачей. Математическая задача поиска признаков на основе анализа АУС-диаграмм сводится к задаче оптимизации в многомерном пространстве признаков. Отличительной особенностью пространства признаков, построенного с использованием АУС-диаграмм, является наличие сравнительно больших компактных областей, содержащих локальные максимумы и минимумы. Это свойство пространства признаков облегчает поиск решений задачи оптимизации, но при этом требует выбор алгоритмов оптимизации и целевых функций, повышающих вероятность обнаружения глобальных экстремумов. В данной работе исследованы и разработаны методы автоматического поиска глобальных экстремумов в многомерном пространстве признаков всплескообразной электрической активности.

Ключевые слова: методы оптимизации, робастность, АУС-диаграммы, ROC-анализ, всплеск, электромиограмма, болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, дифференциальная диагностика, признаки нейродегенеративных заболеваний

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., Хохлова М.Н., Кершнер И.А., Габова А.В., Чигалейчик Л.А., Карабанов А.В. Исследование и разработка методов автоматического поиска признаков болезни Паркинсона и эссенциального тремора на основе АУС-диаграмм. РЭНСИТ: Радиозлектроника. Наносистемы. Информационные технологии, 2024, 16(1):67-78. DOI: 10.17725/rensit.2024.16.067.

Investigation and development of methods for automatic search for AUC-diagram-based features of Parkinson's disease and essential tremor

Olga S. Sushkova, Alexei A. Morozov, Margarita N. Khokhlova, Ivan A. Kershner

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, margokhokhlova@gmail.com, ivan.kershner@gmail.com

Alexandra V. Gabova

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

Moscow 117485, Russian Federation

E-mail: agabova@yandex.ru

Larisa A. Chigaleychik, Alexei V. Karabanov

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

Moscow 125367, Russian Federation

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

Received March 08, 2024, peer-reviewed March 11, 2024, accepted March 13, 2024, published March 15, 2024.

Abstract: Methods and optimization algorithms for automatic search for AUC-diagram-based features of Parkinson's disease and essential tremor were studied and developed. AUC diagrams are a new method for statistical analysis of biomedical signals, based on visualizing the parameters of wave train electrical activity in the brain and muscles. The effectiveness of this method has been demonstrated in solving problems of early and differential diagnosis of Parkinson's disease and essential tremor. The disadvantage of this method is the need to construct and analyze a large number of graphic diagrams. In this regard, automation of the analysis of AUC diagrams is an urgent task. The mathematical problem of finding features based on the analysis of AUC diagrams is reduced to an optimization problem in a multidimensional feature space. A distinctive feature of the space constructed using AUC diagrams is the presence of relatively large compact areas containing local maxima and minima. This property of the feature space facilitates the search for solutions to the optimization problem, but at the same time requires the selection of optimization algorithms and fitness functions that increase the likelihood of detecting global extrema. In this work, methods for automatically searching for global extrema in the multidimensional space of features of wave train electrical activity are investigated and developed.

Keywords: optimization methods, robustness, AUC diagrams, ROC analysis, wave train, electromyogram, Parkinson's disease, essential tremor, differential diagnosis, neurodegenerative disease features

UDC 519.67, 612.8, 53.083, 519.24, 004.93

Acknowledgements: 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. Illarioshkin 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, Margarita N. Khokhlova, Ivan A. Kershner, Alexandra V. Gabova, Larisa A. Chigaleychik, Alexei V. Karabanov. Investigation and development of methods for automatic search for AUC-diagram-based features of Parkinson's disease and essential tremor. *RENSIT: Radioelectronics. Nanosystems. Information Technologies*, 2024, 16(1):67-78e. DOI: 10.17725/j.rensit.2024.16.067.

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ (69)
 2. МЕТОД МНОГОМЕРНОГО БУРЕНИЯ ПРОСТРАНСТВА ПАРАМЕТРОВ ВСПЛЕСКОВ (71)
 3. ОЦЕНКА РОБАСТНОСТИ РЕШЕНИЙ ОПТИМИЗАЦИОННОЙ ЗАДАЧИ (73)
 4. ОБСУЖДЕНИЕ (75)
 5. ВЫВОДЫ (76)
- ЛИТЕРАТУРА (77)

1. ВВЕДЕНИЕ

Целью данной работы является развитие метода анализа всплескообразной электрической активности [1-18], разработанного авторами для поиска закономерностей в биомедицинских сигналах. Идея анализа всплескообразной электрической активности заключается в том, чтобы соединить преимущества обычных спектров сигналов и их вейвлет-спектрограмм. Для этого на вейвлет-спектрограммах сигналов выделяются всплески (локальные максимумы), вычисляются характеристики этих всплесков, а именно, центральная частота всплеска, максимальная спектральная плотность мощности (СПМ) всплеска, длительность всплеска в секундах, длительность всплеска в периодах на центральной частоте, ширина полосы частот всплеска, нормированная на центральную частоту всплеска и мгновенная фаза всплеска. После этого методами математической статистики выявляются обобщённые свойства всплесков (например, диапазоны перечисленных параметров всплесков), характерные для исследуемой выборки сигналов или отличающие одну выборку сигналов от другой. Эффективность предложенного метода была продемонстрирована при решении задач ранней (доклинической) и дифференциальной диагностики нейродегенеративных заболеваний "болезнь Паркинсона" (БП) и "эссенциальный тремор" (ЭТ) [1-3,16,17], а также распознавания так называемых незрелых эпилептических разрядов у лабораторных животных [15,18]. Все примеры, рассмотренные в этой статье, основаны на анализе особой разновидности всплескообразной электрической активности – так называемых кросс-всплесков [3], которые являются локальными максимумами на кросс-спектрах огибающих электромиографических

(ЭМГ) сигналов на парных мышцах-антагонистах рук пациентов с ЭТ и пациентов с первой стадией БП.

Основным рабочим инструментом метода анализа всплескообразной электрической активности являются AUC-диаграммы [1-3]. AUC-диаграмма – это способ визуализации статистических закономерностей, отличающих две выборки сигналов. Для анализа разных параметров всплесков применяются разные виды AUC-диаграмм [2,3], однако принцип использования любой AUC-диаграммы сводится к тому, что создаётся двумерная диаграмма, по оси абсцисс которой отложено значение нижней границы исследуемого параметра всплеска, а по оси ординат – верхней границы этого параметра (см. пример на **Рис. 1**). Для каждого возможного сочетания нижней и верхней границ параметра всплеска на AUC-диаграмме с помощью цветовой шкалы показывается степень отличия одной выборки сигналов от другой. Степень отличия характеризуется площадью под ROC-кривой (area under curve, AUC), построенной для сравнения средних количеств всплесков (в секунду времени), обнаруженных в анализируемых выборках сигналов таких, что значение рассматриваемого параметра этих всплесков попадает в диапазон между рассматриваемыми нижней и верхней границами параметра (указанными на осях абсцисс и ординат диаграммы). Исторически сложилось так, что для

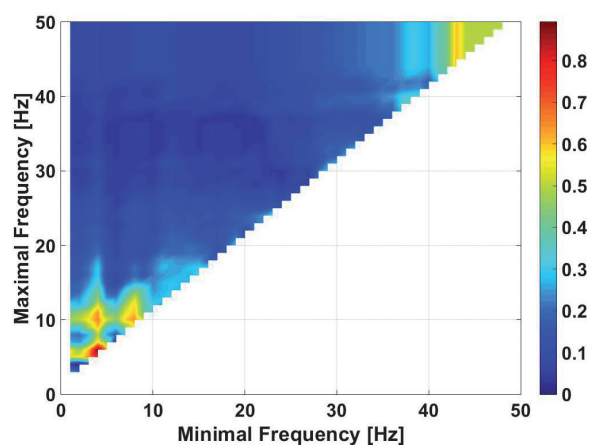


Рис. 1. Пример частотной AUC-диаграммы. Сравняются огибающие ЭМГ-сигналов парных мышц-антагонистов левых рук двух групп пациентов. Первая группа – пациенты с первой стадией БП с дебютом на левой руке (10 человек), вторая группа – пациенты с ЭТ (13 человек).

изображения AUC-диаграмм применяется синяя-красная цветовая шкала, поэтому значениям AUC, близким к 0, на диаграмме соответствуют синие области, а значениям AUC, близким к 1, – красные области. Для исследователя представляют интерес как синие, так и красные области на AUC-диаграмме. Синие области соответствуют диапазонам параметра всплеска, в которых количество всплесков в первой выборке меньше, чем во второй, а красные области – диапазонам, в которых количество всплесков в первой выборке больше, чем во второй. В данной статье мы будем придерживаться такой же терминологии. В частности, при автоматическом поиске признаков, отличающих выборки сигналов, мы будем говорить о "синих" и "красных" решениях оптимизационной задачи, соответствующих синим и красным областям, обнаруженным на AUC-диаграммах.

Поиск закономерностей в выборках сигналов с помощью AUC-диаграмм вручную представляет собой довольно трудоёмкий процесс. В ходе анализа данных исследователь создаёт AUC-диаграммы разных видов. При обнаружении на одной из диаграмм синей или красной области с хорошим значением AUC, исследователь принимает решение о более детальном изучении найденной области. На исследуемый параметр накладывается ограничение, соответствующее выбранной области на AUC-диаграмме, после чего AUC-диаграммы всех других видов приходится перестраивать и анализировать заново. Описанная последовательность действий повторяется итеративно до тех пор, пока наблюдаемые значения AUC не перестают улучшаться [2]. С точки зрения математического анализа, указанный алгоритм поиска закономерностей представляет собой решение оптимизационной задачи в двенадцатимерном пространстве (шесть параметров всплесков, у каждого есть нижняя и верхняя граница) посредством итеративного перемещения двумерных срезов этого пространства (то есть, AUC-диаграмм). На практике, для поиска признаков нейродегенеративного заболевания в выборке электроэнцефалографических (ЭЭГ) или электромиографических сигналов может потребоваться неделя или даже месяц ручного труда.

Конечно же, идея автоматического анализа AUC-диаграмм возникла с самого начала разработки метода анализа всплескообразной электрической активности. Анализ двенадцатимерного пространства параметров не является сложной задачей для современных алгоритмов оптимизации, поэтому мы надеялись автоматизировать поиск закономерностей в биомедицинских сигналах с помощью стандартных алгоритмов оптимизации [19], таких как имитация отжига [20], непосредственный поиск [21] и генетические алгоритмы [22]. Мы были очень наивны.

Первая проблема, с которой мы столкнулись при автоматическом поиске синих и красных областей на AUC-диаграммах, заключалась в том, что некоторые автоматически найденные диапазоны параметров всплесков, позволяющие различать выборки сигналов с очень хорошими значениями AUC (близкими к 0 или 1), переставали "работать" после того, как мы округляли значения границ этих диапазонов до одной-двух цифр после запятой. Мы назвали эту проблему "проблемой хрупких решений". Внимательное рассмотрение проблемы хрупких решений показало, что в двенадцатимерном пространстве параметров всплесков действительно существуют очень узкие области со значениями AUC близкими к 0 или 1, в окрестности которых AUC резко ухудшается и приближается к 0.5 (что означает невозможность отличить анализируемые выборки сигналов). При ручном анализе AUC-диаграмм человек, конечно же, избегает попадания в подобные области пространства параметров, ориентируясь, в основном, на синие и красные области сравнительно больших размеров. Стандартные алгоритмы оптимизации не располагают критериями оценки робастности (устойчивости к небольшим изменениям параметров) найденных решений и поэтому находят формально очень хорошие, но не пригодные для практического использования решения.

Вторая проблема, возникающая при автоматическом анализе AUC-диаграмм, – это большое количество вычисляемых решений. Конечно, с точки зрения практического использования параметров всплесков для распознавания и дифференциальной

диагностики нейродегенеративных заболеваний, можно просто взять некоторое количество хороших (в каком-либо смысле) решений и про остальные забыть. Однако если использовать AUC-диаграммы как исследовательский инструмент, необходимо каким-то образом сопоставить между собой и интерпретировать всю совокупность найденных решений в целом. Например, при анализе сигналов тремора рук пациентов с первой стадией БП, мы обнаружили, что AUC-диаграмма, сравнивающая группу пациентов с тремором на правой руке с группой пациентов с ЭТ (Рис. 2), существенно отличается от AUC-диаграммы, сравнивающей с ЭТ группу пациентов с БП с тремором на левой руке (Рис. 1). Возник вопрос, являются ли наблюдаемые отличия проявлением каких-то принципиально разных нейрофизиологических механизмов на правых и левых руках пациентов, или на обеих руках пациентов наблюдаются примерно одинаковые закономерности в разных пропорциях? Автоматический поиск выявил на AUC-диаграммах сотни решений, и это никак не облегчило ответ на поставленный вопрос.

К счастью, автоматические методы позволяют реализовать более сложные схемы анализа пространства параметров всплесков, чем простой поиск глобальных экстремумов, и мы можем воспользоваться ими для детального изучения структуры и свойств данного

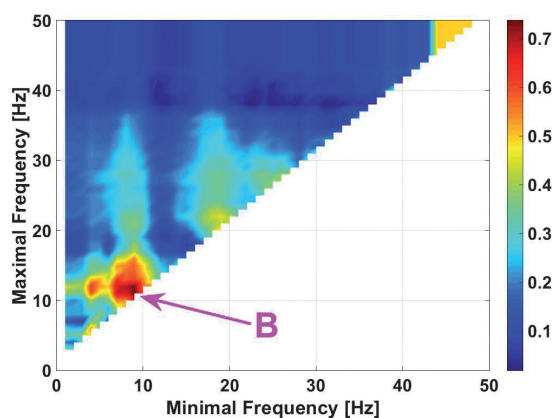


Рис. 2. Пример частотной AUC-диаграммы. Сравняются огибающие ЭМГ-сигналов парных мышц-антагонистов правых рук двух групп пациентов. Первая группа – пациенты с первой стадией БП с дебютом на правой руке (12 человек), вторая группа – пациенты с ЭТ (13 человек). Стрелка указывает на большую красную область, отсутствующую на Рис. 1.

пространства. Во второй части статьи рассмотрен метод многомерного бурения пространства параметров всплесков, разработанный авторами для поиска и анализа локальных экстремумов в пространстве параметров всплесков. В третьей части статьи рассмотрена проблема оценки робастности решений задачи оптимизации и предложен критерий оценки робастности, основанный на физическом смысле пространства параметров всплесков. В четвёртой части статьи обсуждается применение разработанных средств статистического анализа для исследования клинических данных пациентов и разработки диагностических процедур.

2. МЕТОД МНОГОМЕРНОГО БУРЕНИЯ ПРОСТРАНСТВА ПАРАМЕТРОВ ВСПЛЕСКОВ

Идея многомерного бурения пространства параметров всплесков заключается в том, чтобы увеличить выразительные возможности обычных AUC-диаграмм с помощью применения алгоритмов оптимизации. Улучшенные AUC-диаграммы (будем называть их AUC-Drilling-диаграммами) отличаются от обычных тем, что в каждой клеточке диаграммы вычисляется не просто значение AUC, а глобальный экстремум функции AUC в пространстве параметров всплесков. При поиске глобального экстремума алгоритму оптимизации разрешается варьировать все границы параметров всплесков, за исключением тех двух, которые соответствуют абсциссе и ординате рассматриваемой диаграммы. Указанные две границы параметров должны оставаться в пределах рассматриваемой клеточки на диаграмме.

На Рис. 3 идея многомерного бурения пространства параметров всплесков проиллюстрирована с помощью аналогии с бурением нефтяных скважин. На рисунке изображён трёхмерный куб (частный случай двенадцатимерного куба). Каждой грани этого куба можно поставить в соответствие некоторую AUC-Drilling-диаграмму; на рисунке в качестве таковой выбрана верхняя грань. Перпендикулярные рёбра верхней грани соответствуют осям абсцисс и ординат AUC-Drilling-диаграммы. В каждой клеточке верхней грани куба высверливается скважина, проходящая



Рис. 3. Идея многомерного бурения пространства параметров всплесков.

через остальные десять измерений пространства, для того чтобы найти области пространства, в которых значения AUC близки к 0 или 1. В зависимости от того, какие именно решения оптимизационной задачи мы ищем, синие или красные, можно построить две разные AUC-Drilling-диаграммы – синюю или красную.

Первые же эксперименты с многомерным бурением показали, что результаты анализа ЭМГ-сигналов пациентов с БП и ЭТ разительно отличаются от того, что показывают обычные AUC-диаграммы. Если продолжить аналогию с добычей полезных ископаемых, то отличие между рассматриваемыми видами AUC-диаграмм примерно такое же, как между геологическими изысканиями на поверхности и разведочным бурением. Прежде всего, мы увидели, что в некоторых диапазонах частот существуют одновременно синие и красные решения с AUC близкими к 0 и 1. На обычных AUC-диаграммах эти решения могут перекрывать друг друга, и это не позволяет увидеть полную картину закономерностей пространства параметров всплесков. На AUC-Drilling-диаграммах синие и красные решения попадают на разные диаграммы, и мы можем изучать их независимо друг от друга.

Например, на красной AUC-Drilling-диаграмме для левых рук пациентов была обнаружена красная область (см. **Рис. 4**, область A), невидимая на соответствующей AUC-диаграмме (Рис. 1) вследствие того, что

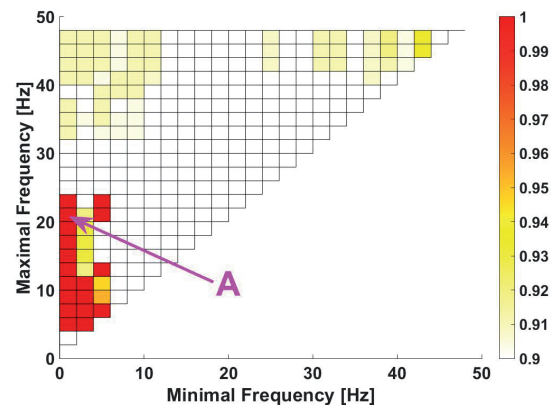


Рис. 4. Пример красной частотной AUC-Drilling-диаграммы. Сравниваются огибающие ЭМГ-сигналов парных мышц-антагонистов левых рук двух групп пациентов. Группы пациентов – те же, что на Рис. 1. Стрелкой обозначена красная область, невидимая на соответствующей AUC-диаграмме на Рис. 1 вследствие того, что её перекрывает некоторая синяя область. Для решения оптимизационной задачи здесь и далее применён алгоритм непосредственного поиска [21].

её перекрывает некоторая синяя область (см. **Рис. 5**).

В то же время, оказалось, что красные области на AUC-Drilling-диаграммах для правых (**Рис. 6**) и левых (Рис. 4) рук пациентов в области частот ниже 25 Гц имеют примерно одинаковую форму. Отличие красных областей на соответствующих AUC-диаграммах (см. Рис. 1 и 2) оказалось лишь кажущимся. В частности, большая красная область на AUC-диаграмме для правых рук пациентов (Рис. 2, область B) выделяется лишь потому, что

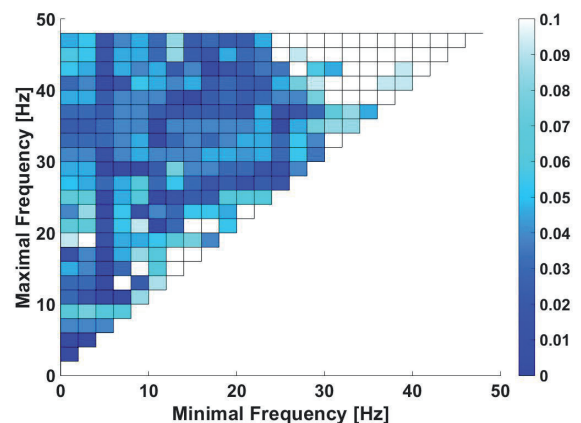


Рис. 5. Пример синей частотной AUC-Drilling-диаграммы. Сравниваются огибающие ЭМГ-сигналов парных мышц-антагонистов левых рук двух групп пациентов. Группы пациентов – те же, что на Рис. 1 и 4.

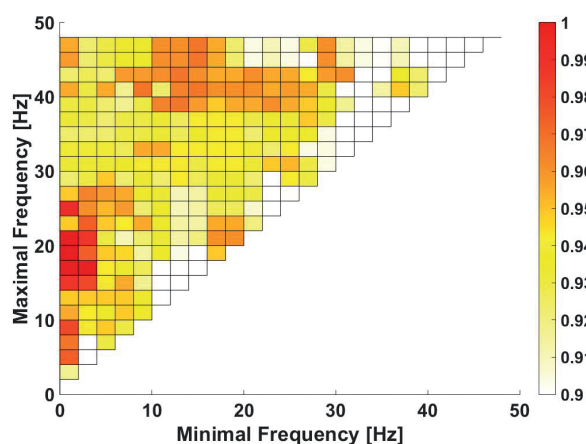


Рис. 6. Пример красной частотной AUC-Drilling-диаграммы. Сравняются огибающие ЭМГ-сигналов парных мышц-антагонистов правых рук двух групп пациентов. Группы пациентов – те же, что на Рис. 2.

в этой области частот практически отсутствуют синие решения (см. Рис. 7, область С).

Рассмотренные примеры AUC-Drilling-диаграмм позволяют высказать гипотезу о том, что тремор на левых и правых руках пациентов с БП и ЭТ управляется одними и теми же нейрофизиологическими механизмами, однако воздействие этих механизмов происходит с разной силой, что приводит к разной клинической картине. Данное наблюдение позволяет подтвердить вывод о том, что для диагностики пациентов с БП с левосторонним и правосторонним дебютом необходимо применять разные алгоритмы [3].

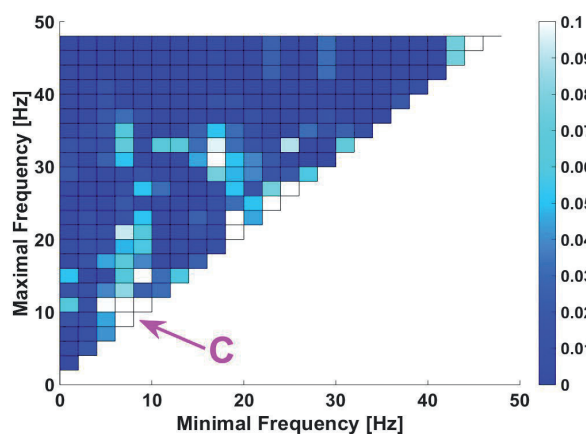


Рис. 7. Пример синей частотной AUC-Drilling-диаграммы. Сравняются огибающие ЭМГ-сигналов парных мышц-антагонистов правых рук двух групп пациентов. Группы пациентов – те же, что на Рис. 2 и 6. Стрелкой обозначена область, в которой отсутствуют синие решения.

3. ОЦЕНКА РОБАСТНОСТИ РЕШЕНИЙ ОПТИМИЗАЦИОННОЙ ЗАДАЧИ

Робастными решениями оптимизационной задачи называют такие точки в исследуемом пространстве параметров, которые обладают некоторой окрестностью, в которой решение остаётся хорошим в каком-то смысле [23-25]. В качестве количественной оценки робастности решения можно принять максимальный радиус R многомерного эллипсоида (радиус стабильности), окружающего рассматриваемое решение, внутри которого отсутствуют "плохие" решения. В рамках данного исследования, "плохими" мы будем считать такие решения, в которых значение AUC, по сравнению с AUC в центре эллипсоида, приблизилось к значению 0.5 более чем наполовину. Например, если рассматривается синее решение со значением AUC равным 0.1, количественной оценкой робастности этого решения будет считаться максимальный радиус эллипсоида, внутри которого значения AUC не превышают $0.1 + (0.5-0.1)/2 = 0.3$. Если рассматривается красное решение со значением AUC равным 0.9, количественной оценкой робастности этого решения будет считаться максимальный радиус эллипсоида, внутри которого значения AUC не ниже $0.9 - (0.9 - 0.5)/2 = 0.7$. Заметим, что разным осям координат в пространстве параметров всплесков соответствуют разные единицы измерения, поэтому измерять радиус эллипсоида в абсолютных единицах нет смысла. Мы будем измерять радиус эллипсоида в процентах от значений координат центра эллипсоида.

К сожалению, двенадцатимерное пространство параметров всплесков не имеет аналитического описания, поэтому единственным инструментом, доступным для оценки робастности синих и красных решений в пространстве параметров всплесков является вычислительный эксперимент. В качестве окрестности рассматриваемого решения также приходится применять модели.

В настоящее время мы используем следующую модель окрестности решения оптимизационной задачи. Рассматриваемое решение S является точкой в двенадцатимерном пространстве и может быть описано с помощью вектора из двенадцати координат $\langle S_1, \dots, S_{12} \rangle$.

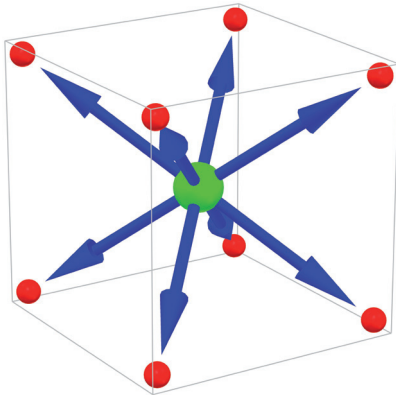


Рис. 8. Модель окрестности (двенадцатимерного эллипсоида) решения оптимизационной задачи в пространстве параметров всплесков. На рисунке изображены только три измерения эллипсоида.

Моделью окрестности (эллипсоида) радиуса R решения S в пространстве параметров мы называем множество всех точек P таких, что каждая координата P_i точки отличается от соответствующей координаты S_i исследуемого решения на величину R или $-R$ (см. **Рис. 8**).

Заметим, что описанная модель эллипсоида является лишь грубым приближением к точному описанию совокупности точек, находящихся в окрестности решения, однако применение этой упрощённой модели позволяет существенно сократить вычислительные ресурсы, необходимые для проведения вычислительных экспериментов, и при этом даёт возможность получить общие представления о свойствах решений оптимизационной задачи.

На **Рис. 9** приведены гистограммы количественных оценок робастности решений оптимизационной задачи, найденных при построении частотных AUC-Drilling-диаграмм, сравнивающих огибающие ЭМГ-сигналов парных мышц-антагонистов групп пациентов с первой стадией БП и пациентов с ЭТ, приведённых на Рис. 4-7. Гистограммы на Рис. 9 показывают, что значительное число решений имеют робастность, близкую к 0. И это притом, что модель многомерного эллипсоида (Рис. 8), очевидно, склонна к завышению оценок робастности решений, так как учитывает не все точки, прилегающие к исследуемому решению в пространстве параметров всплесков. Это означает, что наличие "хрупких" решений, к сожалению, является одним из неотъемлемых свойств пространства параметров всплесков, и

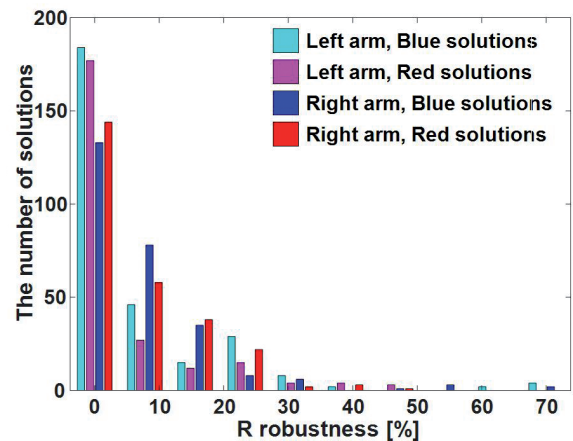


Рис. 9. Гистограммы количественных оценок R робастности решений оптимизационной задачи при построении частотных AUC-Drilling-диаграмм, сравнивающих огибающие ЭМГ-сигналов парных мышц-антагонистов групп пациентов с первой стадией БП и пациентов с ЭТ.

его необходимо учитывать при решении задач медицинской диагностики.

Одним из уникальных свойств пространства параметров всплесков является то, что каждая точка в этом пространстве имеет простой физический смысл, а именно, среднее количество Q_1 и Q_2 всплесков в секунду, наблюдаемых в первой и второй выборках сигналов соответственно, значения параметров которых попадают в диапазоны параметров, соответствующие рассматриваемой точке пространства. Это открывает возможности для разработки новых методов оценки робастности решений оптимизационной задачи, не основанных на понятии "радиус стабильности" и других геометрических аналогиях.

В качестве оценки робастности решения авторами было предложено использовать максимальное среднее количество всплесков, наблюдаемых в рассматриваемых выборках сигналов, $Q = \max(Q_1, Q_2)$. Идея оценки робастности Q основана на эмпирическом наблюдении, сделанном при изучении пространства параметров всплесков. Оказалось, что хрупкие решения часто возникают в точках пространства, накладывающих сильные ограничения на какие-либо параметры всплесков. В таких точках пространства количество наблюдаемых всплесков снижается до единиц всплесков в десятке или даже сотне секунд.

Следствием этого становится то, что резко увеличивается вероятность, что в данной точке пространства отношение количеств всплесков, наблюдаемых в двух исследуемых выборках сигналов, может существенно измениться из-за случайных флуктуаций количества всплесков. В результате мы получаем решение с очень хорошим значением AUC, близким к 0 или 1, которое перестаёт "работать" при малейшем изменении границ параметров.

Исследование корреляционной зависимости между оценками робастности Q и R на экспериментальных данных подтвердило, что обе оценки дают похожие результаты (см. **Рис. 10**). В частности, оказалось, что ранговая корреляция Спирмена между оценками Q и R равна 0.6-0.8 с высоким уровнем значимости ($p < 0.001$) при сравнении как правых, так и левых рук пациентов, как для красных, так и для синих решений оптимизационной задачи. Интересно, что значительная часть решений не укладываются в указанную закономерность и демонстрируют высокие оценки робастности R при значениях метрики Q близких к нулю (точки, расположенные около оси ординат на Рис. 10). Это свидетельствует о потенциальной опасности применения радиуса стабильности и подобных ему геометрических оценок робастности, так как они не всегда могут выявить потенциально хрупкие решения.

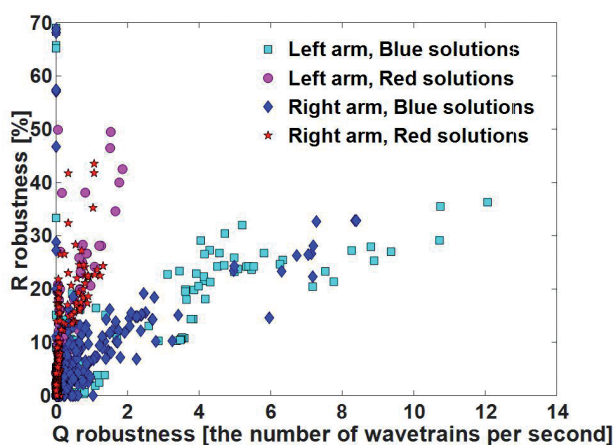


Рис. 10. Корреляционная связь между оценками робастности Q и R решений оптимизационной задачи при построении частотных AUC-Drilling-диаграмм, сравнивающих огибающие ЭМГ-сигналов парных мышц-антагонистов групп пациентов с первой стадией БП и пациентов с ЭТ.

Существенным преимуществом оценки робастности Q , по сравнению с оценкой R , является её вычислительная простота. Оценка количества всплесков, значения параметров которых попадают в рассматриваемые интервалы, является промежуточным этапом вычисления AUC, поэтому проверка каких-либо ограничений на величину Q может быть добавлена в целевую функцию алгоритма оптимизации без дополнительных вычислительных затрат. С оценкой робастности R ситуация выглядит совершенно иначе, потому что дополнительная проверка окрестности решений, оцениваемых оптимизационным алгоритмом, существенно увеличивает время решения оптимизационной задачи.

В настоящее время мы применяем ограничение на оценку Q непосредственно в ходе многомерного бурения пространства параметров всплесков, а затем осуществляем дополнительную проверку робастности найденных решений с помощью метрик Q и R . В частности, при вычислении AUC-Drilling-диаграмм, приведённых на Рис. 4-7, было применено дополнительное условие $Q \geq 0.5$. В ходе последующей проверки найденных решений могут быть установлены ограничения на величину метрик AUC, Q , R и другие характеристики решений.

4. ОБСУЖДЕНИЕ

Эксперименты с клиническими данными показали, что с помощью метода многомерного бурения пространства параметров всплесков можно вычислить несколько десятков или даже сотен решений оптимизационной задачи, обладающих высокой робастностью и пригодных к клинической диагностике пациентов. Возникает закономерный вопрос, есть ли какой-то смысл анализировать такое количество решений? Какая от них может быть польза для изучения нейрофизиологических механизмов нейродегенеративных заболеваний? Нужно ли использовать все найденные решения для клинической диагностики, и какая опасность кроется в применении большого количества решений? Конечно, эти вопросы являются предметом для дальнейших исследований, однако уже сейчас мы можем высказать некоторые

замечания, основанные на опыте исследования клинических данных пациентов.

Как правило, множество решений, вычисленных методом многомерного бурения, довольно неоднородно. На Рис. 10 приведён пример корреляционной матрицы 225 решений, каждое из которых характеризуется вектором из 12 чисел – значений среднего количества всплесков в секунду, удовлетворяющих соответствующему решению, наблюдаемых у пациента с ЭТ или пациента с первой стадией БП с дебютом на левой руке. В данном примере рассматриваются только красные решения. На Рис. 11 видно, что некоторые решения дают примерно одинаковые результаты, а некоторые – совершенно разные. Это означает, что комбинирование некоторых решений может существенно увеличить точность диагностики пациентов. При этом, однако, комбинирование похожих друг на друга решений способно привести к переобучению диагностической процедуры, то есть, очень уверенному диагностированию пациентов, включённых в обучающую выборку, и плохому распознаванию новых пациентов.

Сравнение количества всплесков, удовлетворяющих разным решениям, даёт возможность исследователю оценить однородность выборки пациентов, а врачу

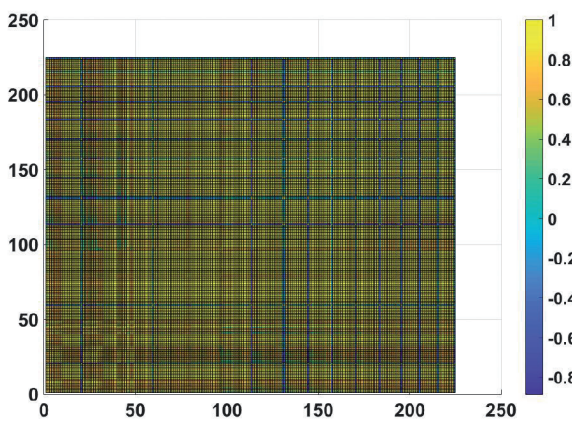


Рис. 11. Корреляционная матрица 225 решений оптимизационной задачи, полученных методом многомерного бурения пространства параметров всплесков группы пациентов с первой стадией БП с дебютом на левой руке (5 человек) и пациентов с ЭТ (7 человек). Каждое решение характеризуется вектором 12 значений среднего количества всплесков в секунду, выявленных у соответствующего пациента.

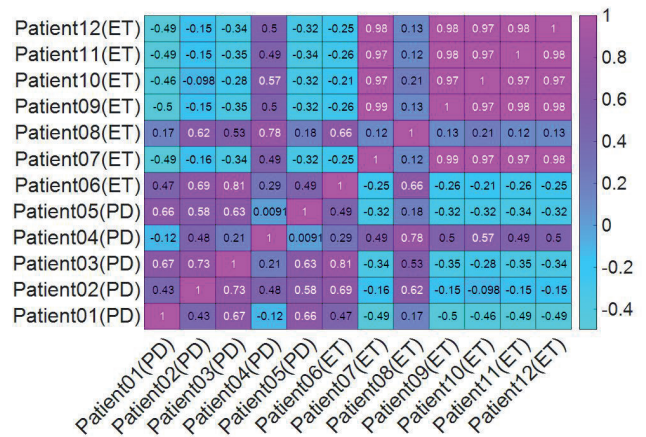


Рис. 12. Корреляционная матрица группы пациентов с БП и пациентов с ЭТ, рассмотренной на Рис. 11. Каждый пациент характеризуется вектором 225 значений среднего количества всплесков в секунду, удовлетворяющих некоторым 225 решениям оптимизационной задачи. Корреляционная матрица показывает, в частности, что диагноз пациента необходимо перепроверить.

– верифицировать диагноз отдельно взятого пациента. Рассмотрим, пример корреляционной матрицы группы пациентов на Рис. 12. Корреляционная матрица наглядно показывает, что пациенты с диагнозом БП отличаются от пациентов с диагнозом ЭТ. Хотя, в некоторых случаях, параметры ЭМГ пациента больше похожи на параметры ЭМГ пациентов с другим диагнозом. Конечно, это является поводом для того, чтобы ещё раз внимательно изучить клинические данные пациента и, возможно, провести дополнительные анализы.

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. Метод является универсальным и может быть применён для исследования биомедицинских сигналов разных видов, включая ЭЭГ, ЭМГ и сигналы акселерометра.

AUC-диаграммы являются основным рабочим инструментом метода анализа всплескообразной электрической активности. Новый вид AUC-диаграмм, описанный в статье, сочетает в себе средства визуализации параметров

всплесков и средства автоматического поиска закономерностей в пространстве параметров всплесков. Этот статистический инструмент будет полезен как для исследования нейрофизиологических механизмов, влияющих на клиническое состояние пациента, так и для решения практических задач выявления диагностических признаков нейродегенеративных заболеваний и разработки диагностических алгоритмов.

Рассмотрена проблема "хрупких решений", обнаруженная в ходе исследования клинических данных пациентов. Предложены два принципиально разных подхода к оценке робастности решений оптимизационной задачи, вычисляемых в ходе анализа пространства параметров всплесков. Первый подход основан на вычислении радиуса стабильности исследуемого решения. Второй подход основан на физическом смысле пространства параметров всплесков. Проведено сравнение оценок робастности решений оптимизационной задачи, основанных на двух указанных принципах.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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*, 2021, 21(14):4700. DOI: 10.3390/s21144700.
3. Sushkova OS, Morozov AA, Kershner IA, Khokhlova MN, Gabova AV, Karabanov AV, Chigaleichick LA, Illarioshkin SN. Investigation of phase shifts using AUC diagrams: application to differential diagnosis of Parkinson's disease and essential tremor. *Sensors*, 2023, 23(3):1531. DOI: 10.3390/s23031531.
4. Sushkova OS, Morozov AA, Gabova AV. A method of analysis of EEG wave trains in early stages of Parkinson's disease. *International Conference on Bioinformatics and Systems Biology (BSB-2016)*. Allahabad, Indian Institute of Information Technology, 2016. DOI: 10.1109/BSB.2016.7552163.
5. 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*. Springer, 2017, V. 10062 LNAI:403-412.
6. Sushkova OS, Morozov AA, Gabova AV. EEG beta wave trains are not the second harmonic of mu wave trains in Parkinson's disease patients. *International Conference on Information Technology and Nanotechnology (ITNT 2017)*, Samara, CEUR, 2017, 1901:226-234.
7. 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*, India, Jaipur: MNIT, 2017, p. 168-172.
8. 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*. Springer, 2018, V. 11238 LNAI:253-264.
9. 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: Радиозлектроника. Наносистемы. Информационные технологии*, 2019, 11(2):225-236. DOI: 10.17725/rensit.2019.11.225.
10. 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*, 2019, 1368(5):052004.
11. Sushkova OS, Morozov AA, Kershner IA, Petrova NG, Gabova AV, Chigaleichick LA, Karabanov AV. 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: Radioelectronics. Nanosystems. Information technologies*, 2020, 12(3):415-428. DOI: 10.17725/rensit.2020.12.415.
12. Sushkova OS, Morozov AA, Gabova AV, Karabanov AV, Chigaleychik 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, International Conference on Frontiers in Computing and Systems (COMSYS-2020)*, Jalpaiguri Government Engineering College, West Bengal, India, January 13-15, 2020. Springer, Singapore, 2021, 1255:455-462.

13. Sushkova OS, Morozov AA, Gabova AV, Karabanov AV. Development of a method for early and differential diagnosis of Parkinson's disease and essential tremor based on analysis of wave train electrical activity of muscles. *Information Technology and Nanotechnology (ITNT-2020)*, Samara, Russia, 2020. Washington: IEEE Xplore Digital Library, 2020, p. 1-5. DOI: 10.1109/ITNT49337.2020.9253237.
14. Sushkova OS, Morozov AA, Gabova AV, Kershner IA, Chigaleychik LA, Karabanov AV. Investigation of phase analysis methods of antagonist muscles electromyograms in patients with neurodegenerative diseases. *Information Technology and Nanotechnology (ITNT-2021)*, Samara, Russia, 2021. Washington: IEEE Xplore Digital Library, 2021, p. 1-5. DOI: 10.1109/ITNT52450.2021.9649193.
15. Sushkova OS, Morozov AA, Petrova NG, Khokhlova MN, Gabova AV, Karabanov AV, Chigaleychik LA, Sarkisova KY. 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.
16. 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 № RU 2741233 C1*, 22 января 2021.
17. Сушкова ОС, Морозов АА, Габова АВ, Карабанов АВ, Чигалейчик ЛА, Иллариошкин СН. Способ дифференциальной диагностики эссенциального тремора и первой стадии болезни Паркинсона с помощью анализа всплесков на кросс-вейвлет спектре электромиографических сигналов мышц-антагонистов. *Патент РФ № RU 2797878 C1*, 9 июля 2023.
18. Сушкова ОС, Морозов АА, Габова АВ, Саркисова КЮ. Способ обнаружения незрелых разрядов при эпилепсии у лабораторных крыс с помощью анализа всплескообразной электрической активности мозга. *Патент РФ № RU 2781622 C1*, 17 октября 2022.
19. Audet C, Hare W. *Derivative-free and blackbox optimization*. Springer, 2017.
20. Ingber L. Adaptive simulated annealing (ASA): lessons learned. *Control and Cybernetics*, 1996, 25(1):33-54.
21. Audet C, Dennis JJ. Analysis of generalized pattern searches. *SIAM Journal on optimization*, 2002, 13(3):889-903.
22. Goldberg DE. *Genetic Algorithms in Search, Optimization, and Machine Learning*, Addison-Wesley, 1989.
23. Zlobec S. Characterizing optimality in mathematical programming models. *Acta Applicandae Mathematicae*, 1988, 12:113-180.
24. Sniedovich M. Fooled by local robustness. *Risk Analysis. An International Journal*, 2012, 32(10):1630-1637.
25. Ben-Tal A, El Ghaoui L, Nemirovski A. *Robust optimization*. Princeton University Press, 2021.
- Сушкова Ольга Сергеевна**
к.т.н., с.н.с.
ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН
11/7, ул. Моховая, Москва 125009, Россия
E-mail: 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
E-mail: morozov@cplire.ru
- Хохлова Маргарита Николаевна**
н.с.
ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН
11/7, ул. Моховая, Москва 125009, Россия
E-mail: margokhokhlova@gmail.com
- Кершнер Иван Андреевич**
м.н.с.
ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН
11/7, ул. Моховая, Москва 125009, Россия
E-mail: ivan.kershner@gmail.com
- Габова Александра Васильевна**
к.б.н., с.н.с.
ИВНД и НФ РАН
5А, ул. Бутлерова, Москва 117485, Россия
E-mail: agabova@yandex.ru
- Чигалейчик Лариса Анатольевна**
к.м.н., с.н.с.
ФГБНУ «Научный центр неврологии»
80, Волоколамское шоссе, Москва 125367, Россия
E-mail: chigalei4ick.lar@yandex.ru
- Карабанов Алексей Вячеславович**
к.м.н., с.н.с.
ФГБНУ «Научный центр неврологии»
80, Волоколамское шоссе, Москва 125367, Россия
E-mail: doctor.karabanov@mail.ru.