

Применение методов мультифрактального и рекуррентного анализа временных рядов к исследованию разных видов патологического тремора

ВВЕДЕНИЕ

Способность адаптироваться к постоянно изменяющимся условиям окружающей среды является одной из важнейших особенностей любой физиологической системы. Так же многие природные процессы обладают ярко выраженными свойствами цикличности и периодичности и физиологические системы не исключение. Важным для человека ритмам, таким как ритмы сердца или дыхания свойственна значительная вариабельность, а связь между причинами этой вариабельности и вызванными ими последствиями нелинейна. Поэтому можно сказать, что показатели физиологической системы постоянно подвергаются различным флуктуациям, которые зависят от возраста, состояния здоровья или условий окружающей среды, а также способны вызывать существенные изменения в паттернах ритмов.

Все выше описанное позволяет сказать, что физиологические системы проявляют сложную нелинейную динамику.

В настоящей работе исследовалась динамическая сложность временной организации детерминации физиологических сигналов, которые отражают вариабельность и нестационарность временной динамики физиологических процессов. В основе этой сложности лежит многообразность процессов управления функциональными нервными связями. Патология процесса управления, как правило, связана с потерей динамической сложности детерминации, возникновением доминантного паттерна или даже доминантной частоты, приводящей к неспособности физиологической системы разнообразно и адекватно отвечать на непредсказуемые стимулы.

В широком диапазоне временных масштабов вариабельность физиологических ритмов демонстрирует некоторую повторяемость. Данное свойство называется свойством фрактальности. Можно говорить о том, что сигнал обладает свойством фрактальности, если после усреднения статистически независимых выборок временного ряда, который описывает определенный колебательный процесс наблюдается повторяемость. В основе фрактальности физиологических ритмов лежит фрактальность длительностей открытого состояния ионных каналов и затем интегральных ионных токов, формирующих ритмическое возбуждение нейронов.

С некоторой повторяемостью в широком диапазоне временных масштабов связано также понятие рекуррентности (повторяемость). Рекуррентность состояний проявляемая в значении прохождения последующей фазовой траектории достаточно близко к предыдущей является фундаментальным свойством диссипативных динамических систем.

Изучение фрактальности сигнала и его рекуррентных диаграмм позволяет выявлять изменения в динамической сложности паттернов физиологических ритмах, которые возникают при различных патологиях.

Объект исследования в настоящей работе – произвольные колебания руки (тремор), которые возникают при выполнении испытуемым определенных задач.

Характеристики нелинейной динамики физиологических сигналов, такие как вариабельность, фрактальность, рекуррентность являются предметом исследования в данной работе.

Цели и задачи исследования.

Целью работы является определение возникновения различных патологий в физиологических системах посредством выявления механизмов изменения динамической сложности детерминации физиологических сигналов.

Были сформулированы **следующие основные задачи.**

1. Определение механизма флуктуаций динамической сложности тремора при усилении патологий двигательной системы.

2. Доказать, что мультифрактальные и рекуррентные характеристики показывают хорошие результаты при использовании для оценки степени флуктуаций двигательной системы человека и достоверно показывают различия между паркинсоническим и эссенциальным тремором.

АКТУАЛЬНОСТЬ РАБОТЫ

Исследование динамической сложности детерминации физиологических ритмов здорового человека и механизмов появления различных изменений или флуктуаций этой сложности при проявлении различных патологий является актуальной задачей, которая имеет и теоретическое и практическое значение. С фундаментальной точки зрения, актуальность обусловлена необходимостью понимания каким образом происходят изменения во временной организации паттернов физиологических ритмов при возникновении различных патологических состояний и какие механизмы управляют этими изменениями. С практической точки зрения, актуальность обусловлена тем, что клиническая медицина нуждается в разработке эффективных алгоритмов, применимых для более быстрой и достоверной диагностики состояния пациента.

Научная новизна заключается в том, что впервые демонстрируется возможность применения мультифрактальных и рекуррентных показателей произвольных показателей руки (тремора) для нахождения отклонения двигательной функции пациента от нормы, а также для демонстрации различий между эссенциальным и паркинсоническим тремором. Впервые получено объяснение уменьшения динамической сложности паттернов произвольных колебаний руки при возрастании степени отклонения двигательной функции от нормы.

Положения, выносимые на защиту

1. Изучение фрактальности сигнала и его рекуррентных диаграмм позволяет выявлять характерные закономерности в динамической сложности паттернов физиологических ритмов, а также определять изменения, которые возникают при различных патологиях. Вейвлетные, мультифрактальные и рекуррентные параметры могут использоваться для оценки степени отклонения двигательной функции человека от нормы и для определения различий между эссенциальным и паркинсоническим тремором.
2. Уменьшение динамической сложности паттернов произвольных колебаний руки при возрастании степени отклонения двигательной функции от нормы обусловлено снижением вклада сильных флуктуаций, которое сопровождается переходом к сильно упорядоченной динамике и возникновением корреляций значений тремора.

Научно-теоретическое значение

Актуальной задачей современной нейрофизиологии, которая имеет и теоретически и практический интерес, является исследование механизмов изменения динамической сложности паттернов физиологических сигналов.

Теоретическое значение данной работы заключается в получении новых доказательств, которые демонстрируют, что характерные изменения в динамической сложности детерминации при возникновении различных патологий можно выявить, если определить вейвлетные, мультифрактальные и рекуррентные характеристики физиологических сигналов.

Практическое значение данной работы обусловлено тем, что полученные результаты применимы в клинической медицине для более быстрой и достоверной диагностики состояния пациента.

Глава 1. МЕТОДЫ И ИНСТРУМЕНТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основными методами исследования, которые применяются в данной работе, являются методы анализа параметров нелинейной динамики паттернов физиологических сигналов: вейвлетный, мультифрактальный и рекуррентный анализы, которые позволяют оценивать динамические изменения в структуре исследуемых сигналов.

1.1 Регистрация непроизвольных колебаний руки человека.

Для анализа непроизвольных колебаний использованы результаты тестирования 55 здоровых испытуемых (мужчины, возраст 45.7 ± 5.2 лет), 51 больных первичным паркинсонизмом (мужчины, возраст 41.9 ± 6.7 лет) с двусторонними проявлениями акинезии и тремора и 45 пациентов с синдромом эссенциального тремора (мужчины, возраст 48.7 ± 7.2 лет). Данные были записаны С.П. Романовым в Институте мозга человека им. Н.П. Бехтеревой во время неврологического лечения пациентов, от всех тестируемых было получено информированное согласие. Каждого тестируемого записывали не менее трех раз с интервалом не менее недели.

Двигательная задача заключалась в управлении изометрическим напряжением мышц с возможностью слежения за величиной усилия по смещению меток на экране монитора. Испытуемые сидели за столом перед монитором и нажимали пальцами рук на платформы с тензочувствительными датчиками, которые преобразовывали силу давления каждой руки в электрический сигнал (Рис.1.1). Жесткость платформ обеспечивала регистрацию усилия в изометрическом режиме, то есть без видимого смещения пальцев в точке контакта с измерительным элементом. Регистрация изометрического усилия производилась в двух типах тестов: в первом испытуемый удерживал усилие пальцами снизу-вверх, а тыльная сторона ладони обеих выпрямленных рук прижималась к основанию платформы; во втором тесте усилие удерживалось сверху вниз пальцами выпрямленных вперед рук. Длительность регистрации составляла 30 секунд, частота дискретизации – 100 Гц. В день наблюдения до момента регистрации усилия никакие лекарства пациентами с болезнью Паркинсона не принимались.

Для того, чтобы выделить из регистрируемой траектории выделить тремор можно воспользоваться двумя способами: при помощи вейвлетов или при помощи адаптивного метода удаления тренда.

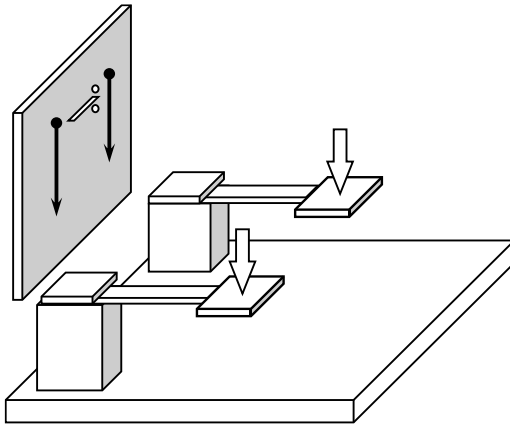


Рис.1.1. Регистрация изометрического усилия на жесткой платформе с тензочувствительными датчиками (измеряющими прогибание до 0.01 мм на длине до 100 мм.)

Если использовать вейвлет-преобразования, то пороговая обработка осуществляется по принципу Штейна несмещенной оценки риска. Коэффициенты дискретного вейвлет-преобразования $d_{j,k}$ изменяются по формуле:

$$d_{j,k} = \begin{cases} 0 & |d_{j,k}| \leq p \\ \text{sign}(d_{j,k}) \cdot (|d_{j,k}| - p) & |d_{j,k}| > p \end{cases}$$

где p – выбранное значение порога на масштабе j связано с числом N точек оцифровки исходной функции и дисперсией вейвлет-коэффициентов σ на первом масштабе следующим образом

$$\sigma = \sqrt{2 \sum_k d_{1,k}^2 / N}$$

Адаптивный метод удаления тренда заключается в разделении временного ряда на сегменты длины w с последующей аппроксимацией полиномом порядка t каждого сегмента. Данный алгоритм лучше уменьшает шум в анализируемом сигнале, чем использование вейвлет-преобразования.

На Рис. 1.2. приведены колебательные тренды, которые выделены из зарегистрированной траектории изометрического усилия при помощи описанных ранее алгоритмов. Сравнив полученные тренды можно увидеть, что адаптивный метод удаления тренда аккуратнее удаляет медленный колебательный тренд. Быстрая произвольная компонента (тремор), которая остается после выделения медленного тренда представлена на Рис. 1.3.

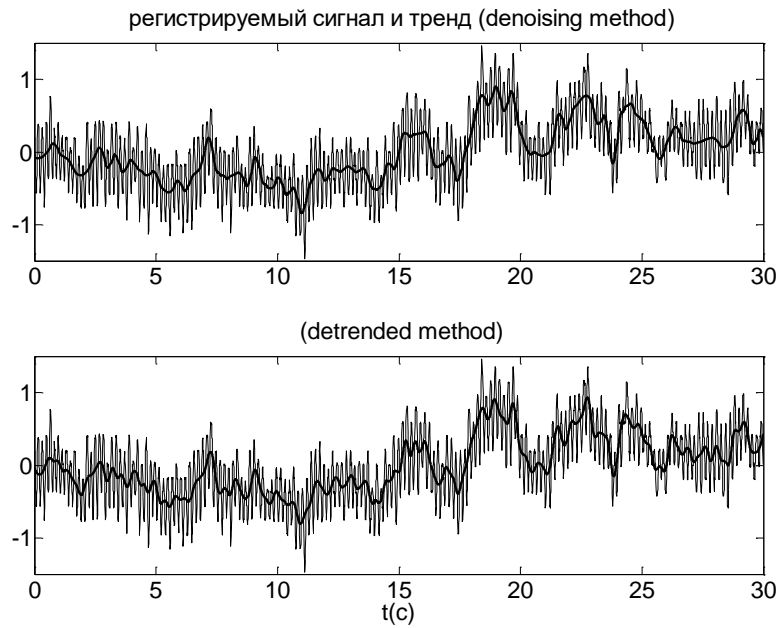


Рис.1.2 Сравнение эффективности удаления тренда из оригинальной записи данных с помощью адаптивного метода удаления тренда и с использованием вейвлетов. Регистрируемая траектория показана тонкой линией, тренд – жирной линией.

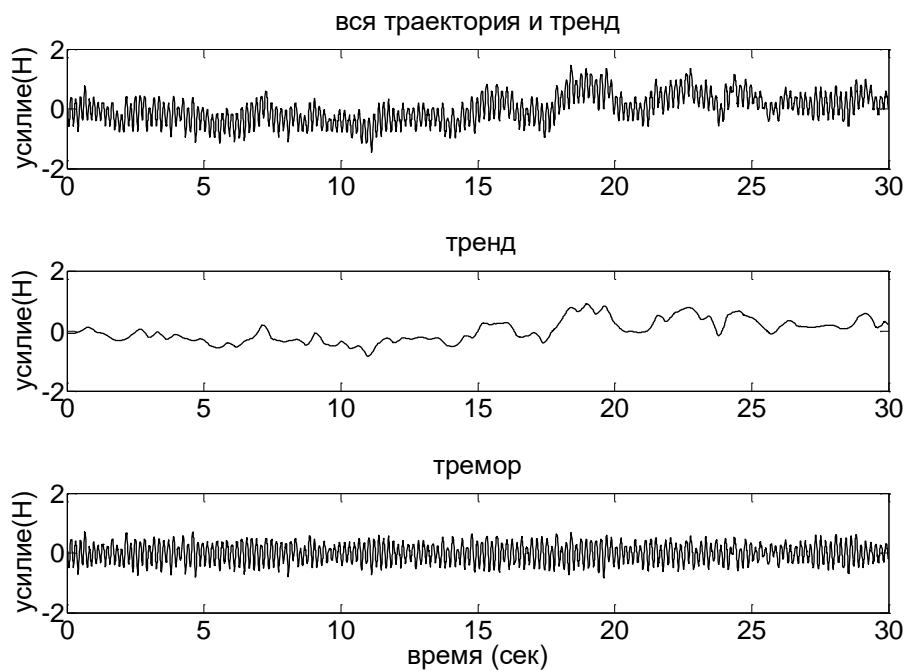


Рис.1.3 Пример регистрируемой траектории изометрического усилия, выделенного медленного тренда и быстрой составляющей (тремора).

1.2 Вейвлет-анализ физиологических сигналов.

Практически сразу после своего возникновения теория вейвлетов стала восприниматься в качестве математического инструмента прикладных исследований во многих областях науки. В настоящее время вейвлеты широко применяются для сжатия больших объемов данных, при обработке видео и фото, при синтезе и анализе сигналов и т. д. Одной из задач теории вейвлетов является анализ нестационарной динамики ритмов в физиологических сигналах.

Метод вейвлет-преобразования позволяет разложить сигнал, который представлен в виде числового ряда $\{x(t_i)\}_{i=1}^N$, по набору копий исходной функции. Эти копии масштабируются в некоторое число раз и смещаются во времени.

$$\psi_{a,t_0} = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t-t_0}{a}\right)$$

где a и t_0 – параметры масштаба и сдвига, которые определяют ширину и смещение вейвлета. Временной масштаб (a) обратно пропорционален частоте преобразования Фурье (f).

Графически это выглядит следующим образом показано на Рис. 1. 4.

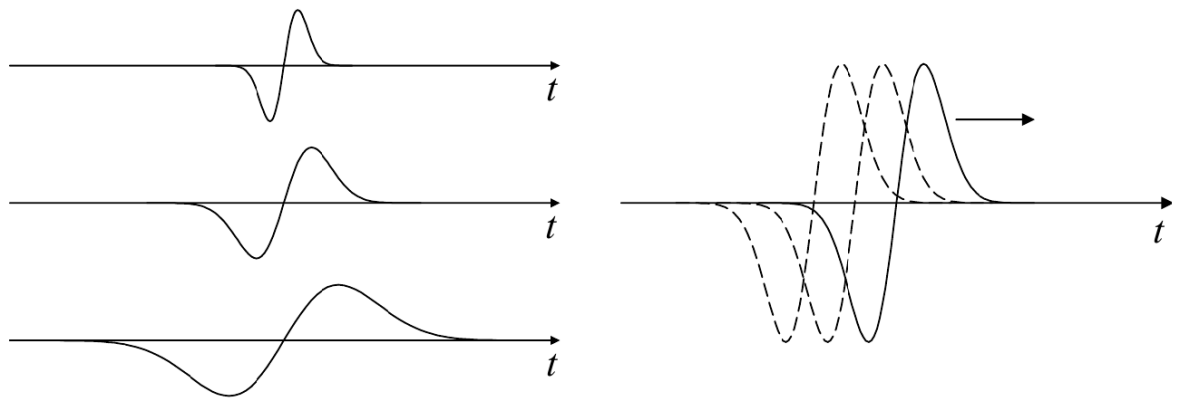


Рис. 1.4. Математические преобразования функций – изменение масштаба и смещение вдоль сигнала

Вейвлет-преобразование непрерывного сигнала представляет собой свертку сигнала с вейвлетной функцией:

$$W(a, t_0) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \psi_{a,t_0}^* dt,$$

где символ ψ_{a,t_0}^* означает комплексно-сопряженную функцию. Величина коэффициента $W(a,t_0)$ вейвлет-преобразования характеризует наличие и интенсивность соответствующего временного масштаба a в момент времени t_0 .

1.3 Дискретное вейвлет преобразование сигнала.

Вейвлет-преобразование для дискретного сигнала вычисляется для дискретных значений параметров масштаба $a=2^m$ и сдвига $t_0=2^m k$, где k, m – целые числа. В таком случае семейство вейвлетных функций имеет следующий вид:

$$\varphi_{m,k}(t) = \frac{1}{\sqrt{2^m}} \varphi\left(\frac{t - k2^m}{2^m}\right).$$

Дискретное вейвлет-преобразование сигнала на m - уровне разложения представляет собой суперпозицию вейвлетных функций. После обратного вейвлет-преобразования анализируемый сигнал $x(t)$ будет равняться сумме сглаженной (низкочастотной) компоненты последнего уровня (A_m) и детализирующих (высокочастотных) компонент всех уровней (D_m, \dots, D_1) разложения (Рис. 1.5):

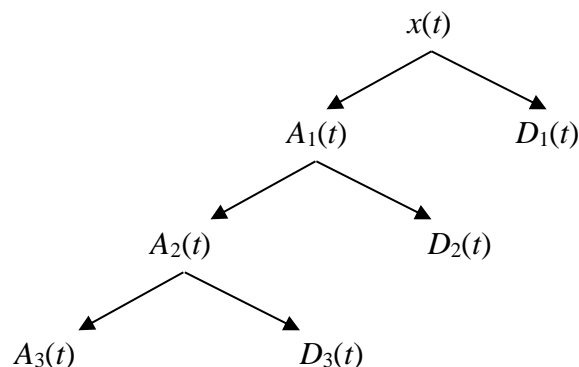


Рис.1.5 Трехуровневое вейвлет-разложения сигнала: $x(t) = A_3(t) + D_3(t) + D_2(t) + D_1(t)$

Компонента $A_3(t)$ описывает грубое приближение к исходному сигналу на третьем уровне разложения, а $D_1(t), \dots$ и $D_3(t)$ - мелкомасштабные детали, которые получились на трех уровнях разложения; при этом компонента $D_1(t)$ характеризует наиболее высокочастотные детали анализируемого сигнала. Таким образом, дискретное вейвлет-преобразование фактически является прохождением сигнала через определенные частотные фильтры, а кратномасштабный алгоритм многоуровневого разложения и последующего восстановления сигнала позволяет выявить особенности этого сигнала на различных частотах.

Пример сглаженной и детализирующих компонент вейвлет-разложения физиологического сигнала представлен на Рис. 1.6.

В отличие от оконного преобразования Фурье, которое имеет одно и то же разрешение по времени и частоте для всех точек сигнала, вейвлетные функции имеют уменьшающееся (при уменьшении масштаба) разрешение по времени и увеличивающееся (при увеличении масштаба) разрешение по частоте. Данное свойство вейвлет-преобразования дает ему большое преимущество при анализе сигнала, так как “адаптивное” частотно-временное окно позволяет с хорошей точностью извлекать высокочастотную информацию из относительно малых временных интервалов, а низкочастотную информацию определять из относительно широких временных интервалов сигнала.

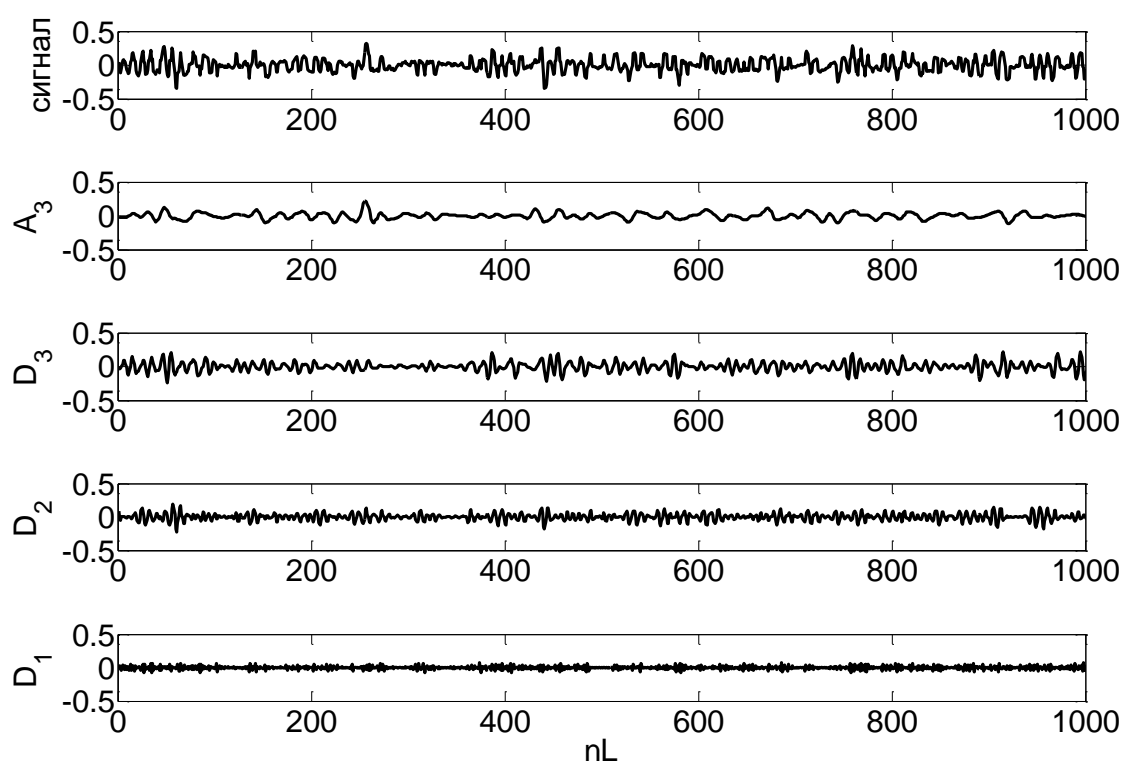


Рис.1.6. Трехкомпонентное вейвлет-разложение физиологического сигнала. Сверху вниз показаны тремор и сглаженная низкочастотная компонента разложения A_3 , а также высокочастотные детализирующие компоненты разложения D_1 , D_2 , D_3 . Для анализа полученных компонент сигнала обычно используется быстрый алгоритм дискретного преобразования Фурье с последующим оцениванием спектральной плотности энергии этих компонент, что позволяет определить распределение энергии компонент сигнала по частотам.

1.4 Фрактальный анализ физиологических сигналов

1.4.1 Оценка степени фрактальности физиологических сигналов

Оценка степени фрактальности физиологических сигналов важна для исследования флуктуаций энцефалографических сигналов, для анализа генерации потенциалов действия нейронами и последовательностей времен жизни ионных каналов. При этом, в основе фрактальности ритмов мозга, несомненно, лежит фрактальность длительностей открытого или закрытого состояний ионных каналов и связанных с ними микротоковых флуктуаций одиночных ионных каналов и далее интегральных ионных токов, формирующих ритмическое возбуждение нейрона и изменение состояния мембранных белков и мембраносвязанного Ca^{+2} .

Фрактальность физиологического процесса связана с наличием сильно изрезанной формы графика функции, которая описывает процесс, и некоторой рекуррентностью в широком диапазоне временных масштабов.

Для функции, которая обладает свойством фрактальности, справедливо следующее соотношение:

$$g(x_0 + lx) - g(x_0) \approx l^H (g(x_0 + x) - g(x_0)),$$

где показатель степени H , называемый экспонентой Херста, характеризует нерегулярность функции $g(x)$ в окрестности точки x_0 . Чем меньше величина H , тем более сингулярна (то есть менее гладкая) функция.

Метод анализа флуктуаций относительно тренда применяется для численной оценки показателя Херста.

Алгоритм вычисления показателя Херста состоит в следующем:

1) для исходного ряда значений $\{x(t_i)\}_{i=1}^N$ вычисляется интегрированная последовательность $\{y(k)\}_{k=1}^N$, которая состоит из накопленных отклонений от среднего \hat{x}_k

$$y(k) = \sum_{i=1}^k (x_i - \hat{x}_k),$$

2) данная последовательность делится на некоторое число $m=N/n$ неперекрывающихся интервалов длины n ,

3) в каждом из интервалов происходит аппроксимация полученной интегрированной последовательности по методу наименьших квадратов,

4) координата $y_n(k)$ прямой является средним значением интегрированной последовательности на k -ом интервале и обозначает локальный тренд в пределах выбранного интервала,

5) среднеквадратичные отклонения (флуктуации) вычисленной интегрированной последовательности относительно локального тренда для k -ого интервала вычисляются по формуле:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2}.$$

6) Далее вычисления повторяются для других значений длины интервала n от 5 до 100.

Так как при увеличении длины интервала n значение $F(n)$, как правило, возрастает по степенному закону:

$$F(n) \sim n^\alpha,$$

То скейлинговая экспонента α может быть вычислена как угловой коэффициент прямой, которая определяет зависимость $\log F(n)$ от $\log n$. При $\alpha \leq 1$ полученное значение α совпадает со значением показателя Херста H . Фрактальная размерность сигнала D связана с показателем Херста H согласно следующему выражению:

$$D = 2 - H.$$

К недостаткам этого метода следует отнести тот факт, что для надежного вычисления показателя Херста и, соответственно, фрактальной размерности нужен большой временной ряд, а физиологический сигнал, как правило, при длительной записи меняет характер своего поведения многократно. Поэтому вычисленная фрактальная размерность не будет связана с локальной динамикой исследуемого процесса, а будет характеризовать некоторую ее усредненную динамику. Поэтому для описания динамики физиологического процесса гораздо лучше воспользоваться концепцией мультифрактальности.

1.4.2 Оценка степени мультифрактальности физиологических сигналов

Если для описания фрактальности монофрактального сигнала достаточно одной величины (фрактальной размерности сигнала), которая определяет сохраняемость статистических характеристик сигнала при изменении масштаба (частоты), то для того чтобы охарактеризовать мультифрактальный сигнал, необходимо использовать целый спектр фрактальных размерностей.

Информация о возможной мультифрактальной структуре исследуемого сигнала и ее временной локализации t_0 отражается в асимптотическом поведении коэффициентов вейвлет-разложения сигнала $|W(f, t_0)|$ при малых значениях масштаба a , и, соответственно, больших значениях частот f . Чем быстрее уменьшаются вейвлет-коэффициенты при $a \rightarrow 0$, тем более регулярен сигнал в окрестности точки t_0 . Медленное уменьшение вейвлет-

коэффициентов при $a \rightarrow 0$ в окрестности точки t_0 свидетельствует о наличии сингулярности (особенности в виде изрезанности сигнала) в этой точке. Таким образом, скорость изменения модуля коэффициентов вейвлет-преобразования сигнала позволяет определять наличие или отсутствие сингулярностей этого сигнала.

Степень сингулярности сигнала $x(t)$ в точке t_0 описывается экспонентой Гельдера, $h(t_0)$, то есть наибольшей экспонентой, при которой анализируемый сигнал может быть представлен суммой двух компонент: полинома $P_n(t)$, описывающего регулярное поведение анализируемого сигнала и слагаемого, описывающего его нерегулярное поведение [Павлов, Анищенко, 2007]:

$$x(t) = P_n(t) + c|t - t_0|^{h(t_0)}.$$

В силу простой зависимости $W(a, t_0) \sim a^{h(t_0)}$ при $a \rightarrow 0$, экспонента Гельдера может

$$h(t_0) \sim \frac{\log_{10} W(a, t_0)}{\log_{10} a}.$$

быть вычислена следующим образом :

Однако, при возрастании величины a влияние соседних сингулярностей может приводить к неточности вычисления, поэтому, как правило, экспонента Гельдера вычисляется на основании статистического описания локальных сингулярностей с помощью частичных функций $Z(q, a)$, которые строятся по методу поиска максимумов модулей вейвлет-коэффициентов (WTMM - wavelet transform modulus maxima) вдоль каждой линии на масштабах, меньших заданного значения a . Детальное описание метода и его применение к экспериментальным данным дано в работе.

Иллюстрация к поиску линий локальных максимумов трехмерной вейвлетной поверхности $|W(f, t_0)|^2$ сигнала, определяющей его локальный вейвлетный спектр, дана на Рис. 1.7.

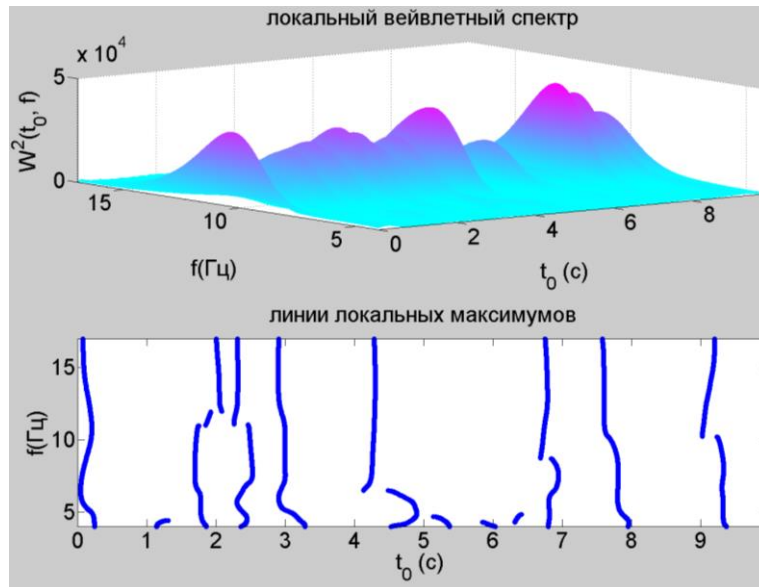


Рис.1.7 Локальный вейвлетный спектр сигнала и линии его локальных максимумов.

Алгоритм оценивания мультифрактальности сигнала по методу поиска максимумов модулей вейвлет коэффициентов (WTMM) состоит из следующей последовательности процедур:

1) Применяется непрерывное вейвлет-преобразование временного ряда, которое используется для описания исследуемого сигнала $x(t)$:

$$W(a, t_0) = \frac{1}{a} \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \psi^* \left(\frac{t - t_0}{a} \right) dt$$

2) Для каждого значения a находится множество $L(a)$ линий локальных максимумов модулей вейвлет-коэффициентов (линий, для которых выполняется условие $\frac{\partial |W(a, t_0)|}{\partial t} = 0$). Пример этого множества представлен на Рис. 1.7.

3) Вдоль каждой линии для значений масштабов, меньших заданного значения a , вычисляются частичные функции $Z(q, a)$ как сумма q степеней максимумов модулей вейвлет коэффициентов вдоль каждой линии на масштабах, меньших заданного значения a (так называемые обобщенные статистические суммы):

$$Z(q, a) = \sum_{l \in L(a)} \left(\sup_{a^* \leq a} |W(a^*, t_l(a^*))| \right)^q,$$

где $t_l(a^*)$ определяет положение максимума соответствующего линии l на этом масштабе.

4) В силу того, что при $a \rightarrow 0$ частичная функция $Z(q, a) \sim a^{\tau(q)}$, скейлинговая экспонента $\tau(q)$ находится следующим образом

$$\tau(q) \sim \log_{10} Z(q, a) / \log_{10} a.$$

4) Выбирая различные значения степени q , можно получить линейную или нелинейную зависимость $\tau(q)$, что дает постоянное значение экспоненты Гельдера

$$h(q) = const$$

для монофрактальных сигналов или большое число экспонент

$$h(q) = d\tau(q)/dq \neq const$$

для мультифрактальных сигналов и получить в этом случае распределение экспонент Гельдера, называемое спектром сингулярности, которое вычисляется на основе скейлинговых экспонент:

$$D(h) = qh(q) - \tau(q)$$

Другим методом оценивания мультифрактальности сигнала является метод анализа флуктуаций относительно тренда (*MDFA*).

Алгоритм оценивания мультифрактальности сигнала по методу *MDFA* состоит из следующей последовательности процедур:

1) для исходного ряда значений $\{x(t_i)\}_{i=1}^N$ вычисляется интегрированная последовательность, состоящая из накопленных отклонений от среднего \hat{x} :

$$y(i) = \sum_{k=1}^i (x_k - \hat{x}), \quad i=1, \dots, N;$$

2) эта последовательность разбивается на некоторое число $m=N/n$ неперекрывающихся интервалов длины n , разбиение повторяется, начиная с противоположного конца, в итоге получается $2m$ интервалов;

3) для каждого из интервалов полученная последовательность аппроксимируется прямой по методу наименьших квадратов, в результате чего определяется локальный тренд $v_s(i)$ в пределах выбранного интервала,

4) далее определяются отклонения вычисленных последовательностей относительно локального тренда для каждого интервала $s=1, \dots, m$ и $s=m+1, \dots, 2m$:

$$F^2(n, s) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [y((s-1)n+i) - v_s(i)]^2,$$

$$F^2(n, s) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [y((N-(s-m)n+i) - v_s(i)]^2,$$

5) вычисляется функция флуктуаций $F_q(n)$ q – порядка:

$$F_q(n) = \left\{ \frac{1}{2m} \sum_{s=1}^{2m} [F^2(n, s)]^{q/2} \right\}^{1/q},$$

6) вычисления повторяются для других значений длины интервала n от 5 до 100.

В силу того, что при увеличении длины интервала n значение $F_q(n)$, как правило, возрастает по степенному закону:

$$F_q(n) \sim n^{h(q)},$$

экспонента Гельдера $h(q)$ может быть вычислена как угловой коэффициент прямой, определяющей зависимость $\log F_q(n)$ от $\log n$.

Стоит заметить, что метод *M DFA* хорошо определяет только положительные значения экспонент Гельдера, в то время как точность определения значений $h(q)$ существенно уменьшается при $h(q) \rightarrow 0$.

Используя глобальные вейвлетные спектры и метод максимумов модулей вейвлет-преобразования, можно получить значения максимумов глобальной энергии физиологического сигнала E_{\max} и двух мультифрактальных параметров: 1) ширины спектра сингулярности $\Delta h = h_{\max} - h_{\min}$ и 2) асимметрии спектра сингулярности $\Delta = |\Delta_2 - \Delta_1|$, где $h_{\max} = h(q = -5)$ и

$h_{\min} = h(q = 5)$ – максимальное и минимальное значения экспоненты Гельдера, соответствующие минимальной и максимальной флуктуациям сигнала, $\Delta_1 = h_{\max} - h_0$ и $\Delta_2 = h_0 - h_{\min}$, $h_0 = h(q = 0)$.

Первый параметр Δh характеризует степень мультифрактальности анализируемого сигнала (чем больше величина Δh , тем больше степень мультифрактальности), второй параметр Δ определяет где, в области сильных сингулярностей (больших флуктуаций) (при $q > 0$), или в области слабых сингулярностей (малых флуктуаций) (при $q < 0$), в основном находятся экспоненты Гельдера [Павлов, Анищенко, 2007, Yamamoto 1991].

Эти параметры определяют также степень коррелированности интервалов в паттернах сигнала, так как величины $h < 0.5$ соответствуют антикоррелированной динамике последовательных значений сигнала (когда за большим значением интервала следует малое значение), а величины $h > 0.5$ – его коррелированной динамике (когда за большим значением интервала следует также большое значение, а за малым – малое), поэтому в целом сигнал является более гладким во втором случае, чем в первом.

Как отмечалось ранее, мультифрактальный анализ, являясь методом локального исследования временной структуры сигнала, позволяет оценивать его корреляционные свойства даже при сравнительно не очень длинной регистрации сигнала, что является несомненным преимуществом этого метода нелинейной динамики.

Однако, поскольку ясно, что при увеличении стандартного отклонения последовательностей временных интервалов от среднего возрастает ширина спектра мультифрактальности, то оценка корреляционных свойств интервалов в паттернах сигнала в этом случае может быть затруднена. Таким образом, для определения истинного вклада

интервальной динамики исследуемого сигнала в ширину спектра мультифрактальности, как отмечается в работе, следует сравнивать мультифрактальные спектры исходной и рандомизированной последовательности интервалов. Различие в ширине полученных спектров будет соответствовать истинному вкладу мультифрактальности в нелинейную динамику интервалов анализируемого сигнала.

1.5 Рекуррентный анализ

Природные процессы обладают ярко выраженными свойствами цикличности и периодичности. Рекуррентность (повторяемость) состояний можно увидеть во многих физиологических процессах, таких как: дыхание, сердечные ритмы, шаговый ритм. Также, рекуррентность состояний проявляемая в значении прохождения последующей траектории достаточно близко к предыдущей является фундаментальным свойством диссипативных динамических систем. Данное свойство было отмечено французским математиком Пуанкаре в 80-х гг. XIX века и сформулировано в виде “теоремы рекуррентности”, которая была опубликована в 1890 г.:

Если система сводит свою динамику к ограниченному подмножеству фазового пространства, то система почти наверняка, т.е. с вероятностью, практически равной 1, сколь угодно близко возвращается к какому-либо изначально заданному режиму.

Данное фундаментальное свойство означает следующее: даже несмотря на то, что даже самое малое возмущение в сложной динамической системе может привести систему к экспоненциальному отклонению от ее состояния, через некоторое время систему будет стремиться вернуться к состоянию, близкому к предыдущему, и будет проходить при этом подобные этапы эволюции.

Графическое изображение траектории динамической системы в фазовом пространстве позволит убедиться в этом свойстве, однако возможности данного анализа сильно ограничены, так как размерность фазового пространства сложной системы очень часто более 3, что делает неудобным рассмотрение его напрямую. Единственным вариантом становится рассмотрение проекций в двух- и трехмерных пространствах, что как правило не дает достоверного представления о фазовом портрете.

В 1987 г. Экман и Хамфорст предложили способ отображения m – мерной фазовой траектории состояний системы $x(t)$ длиной N на двумерную квадратную двоичную матрицу размером $N \times N$, в которой 1 (черная точка) соответствует повторению состояния при некотором времени i в некоторое другое время j , а обе координатные оси являются осями времени. Такое представление было названо рекуррентной диаграммой (recurrence plot, RP), так как оно фиксирует информацию о рекуррентном поведении системы.

Математически вышесказанное описывается следующим образом:

$$R_{i,j}(m, \varepsilon) = \Theta(\varepsilon - \|y_i - y_j\|), i, j = 1, \dots, N,$$

которая служит для отображения m -мерной фазовой траектории состояний $y(t)$ на плоскость, в которой координатные оси являются осями времени, а черная точка соответствует повторению состояния во времени i в некоторое другое время j .

В формуле, представленной выше, N - количество рассматриваемых состояний y_i ; ε - размер окрестности точки y_i , $\|\cdot\|$ - норма, m - размерность пространства вложения, $\Theta(\cdot)$ - функция Хевисайда (принимая значения 0 или 1) [Marwan et al., 2007]. Таким образом:

$$R_{i,j}(m, \varepsilon) = \begin{cases} 1, & y_i \approx y_j \\ 0, & y_i \neq y_j \end{cases}$$

Как правило нельзя обнаружить полную рекуррентность, так как состояние динамической системы не повторяет полностью предыдущую фазовую траекторию, а проходит к ней сколь угодно рядом. Таким образом можно сказать, что рекуррентность определяется как достаточная близость состояния y_j к состоянию y_i , то есть те состояния y_j , которые попадают в m -мерную окрестность с радиусом ε и центром в y_i . Такие точки y_j называются рекуррентными точками.

Рекуррентная диаграмма всегда содержит черную диагональную линию называемую линией идентичности, так как $R_{i,j} = 1 (i=1, \dots, N)$ по определению. Линия идентичности проходит под углом $\pi/4$ к осям координат. Совокупность рекуррентных точек позволяет восстановить свойства системы, но отдельно взятая рекуррентная точка (i, j) не несет в себе какой-либо полезной информации.

По внешнему виду рекуррентных диаграмм можно судить о характере протекающих внутри системы процессов.

Пороговое расстояние ε можно выбрать для каждой точки, исходя из получения в такой окрестности некоторого заранее определенного количества рекуррентных точек, а можно оставить постоянным на все время.

На вид диаграммы существенное влияние так же оказывает тип нормы. Как правило используются следующие типы норм: L_1 , L_2 (евклидова норма), L_∞ (максимальная норма). L_∞ обеспечивает нахождение наибольшего, L_2 – среднего, а L_1 – минимального количества средних точек. Для построения рекуррентных диаграмм обычно используется максимальная норма L_∞ , так как она не зависит от размерности фазового пространства и гораздо проще вычисляется, нежели любые другие нормы. Так же максимальная норма позволяет изучать диаграммы теоретически, так как аналитические выражения для максимальной нормы решаются гораздо проще, чем для любой другой.

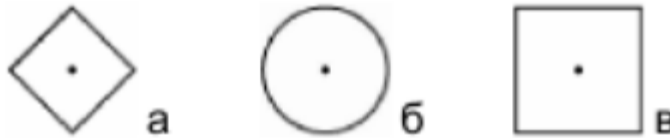


Рис. 1.8. Основные нормы с одинаковым радиусом вокруг точки фазового пространства (черная точка), изображаемые для двумерного фазового пространства:

а - L_1 , б - L_2 , в - L_∞

Анализ рекуррентных диаграмм.

Процессы различного поведения будут давать рекуррентные диаграммы с различным рисунком. Зрительная оценка диаграммы может дать представление об эволюции исследуемой системы. Существует два основных типа структуры изображения: текстура, формируемая мелкими структурами и топология, которая формируется крупными структурами.

Выделяют четыре различных класса топологии:

- Однородные рекуррентные диаграммы. Такие диаграммы представляют собой стационарные и автономные системы.
- Периодические повторяющиеся структуры. Такие диаграммы соответствуют различным системам, которые имеют периодическую динамику.
- Дрейф. Соответствуют системам с медленно изменяющимися параметрами.
- Белые области или полосы на рекуррентной диаграмме обуславливаются редкими событиями и экстремальными ситуациями.

Если подробно рассматривать рекуррентную диаграмму, то можно выявить мелкие структуры – текстуру, которая состоит из простых точек и (или) линий.

Прямоугольные кластеры точек формируются посредством комбинаций вертикальных и горизонтальных линий.

- Одинокие, отдельно стоящие рекуррентные точки появляются тогда, когда совпадающие состояния системы редки или неустойчивы во времени, либо вызваны сильными отклонениями. Однако данные рекуррентные точки не являются признаками шума.
- Диагональные линии $R_{i+k, j+k} = 1$ (при $k = 1 \dots Kl$, где l – длина диагональной линии) появляются тогда, когда участок траектории в фазовом пространстве проходит параллельно другому участку. Другими словами, траектория повторяет сама себя в одной и той же части фазового пространства в разное время.

- Горизонтальные (вертикальные) линии $R_{i,j+k}=1$ (при $k = 1Kv$, где v – длина горизонтальной или вертикальной линии) показывают временные промежутки, в которые состояние системы изменяется незначительно или не изменяется совсем. Это является признаком “ламинарных” систем.

Численные показатели рекуррентных диаграмм.

С помощью метода рекуррентного анализа можно найти численные показатели рекуррентных диаграмм.

- 1) Показатель детерминизма исследуемого процесса

$$DET = \frac{\sum_{l=l_{\min}}^N IP(\varepsilon, l)}{\sum_{i,j} R_{i,j}(m, \varepsilon)}$$

Отношение числа рекуррентных точек, которые составляют диагональные структуры рекуррентной диаграммы, к общему количеству рекуррентных точек, где $P(\varepsilon, l) = \{l_i, i = 1, \dots, N_l\}$ – это частотное распределение диагональных линий длин l в рекуррентной диаграмме, N – количество диагональных линий. Данный показатель максимален для периодического процесса и минимален для стохастического, так как детерминистские процессы порождают длинные диагонали, в то время как стохастические либо вообще не имеют диагоналей, либо они очень короткие.

- 2) Показатель дивергенции

$$DIV = 1/L_{\max},$$

Где $L_{\max} = \max(\{l_i, i = 1, \dots, N_l\})$ – это наибольшая диагональная линия в рекуррентной диаграмме. Показатель дивергенции минимален для периодического процесса и характеризует сходимость сегментов траектории.

- 3) Рекуррентное время

$$T_j = \left| \left\{ i, j : y_i, y_j \in R_i, y_{j-1} \notin R_i \right\} \right|,$$

где R_i – рекуррентные точки, принадлежащие состоянию y_i

Рекуррентное время – это время, которое необходимо, чтобы траектория вернулась в ε окрестность точки, в которой она была ранее. Оно определяется как расстояние по вертикали между началом и концом последовательной рекуррентной структуры в рекуррентной диаграмме.

- 4) Энтропия плотности рекуррентных времен

$$EDRT = - \frac{\sum_{T=1}^{T_{\max}} P(T) \ln P(T)}{\ln T_{\max}},$$

Где T_{\max} – это самое большое рекуррентное время в рекуррентной диаграмме, $P(T)$ – функция плотности рекуррентных времен, которая получается после нормирования гистограммы $H(T)$ рекуррентных времен:

$$P(T) = \frac{H(T)}{\sum_{T=1}^{T_{\max}} H(T)}$$

Гистограмма $H(T)$ имеет один максимум для периодического сигнала и множество максимумов для зашумленного неоднородного сигнала, а функция плотности рекуррентных времен $P(T)$ принимает значения от 1 (периодический сигнал) до $1/T_{\max}$ (неоднородный сигнал).

1.6 Пакет прикладных программ MatLab

MATLAB – разработанный фирмой The MathWorks, Inc., высокоэффективный язык научных и инженерных вычислений. Область применения системы MATLAB простирается практически на все естественные и точные науки.

Система MATLAB – это одновременно и интерактивная среда разработки, и язык программирования. Программы, написанные на данном языке можно использовать многократно. Есть возможность написать специализированные функции, которые оформляются в виде М-файлов, а затем вызываются в любую программу, в которой они пригодятся. Например, вейвлет-разложение (данная функция понадобится в текущем исследовании несколько раз), будет описываться в виде одной функцией, а затем просто вызываться, когда эта функция понадобится.

Система MATLAB отлично подойдет для анализа нелинейной динамики произвольных колебаний в данном исследовании, потому что в данной интерактивной среде разработки есть множество встроенных функций для вейвлет-преобразования и мультифрактального анализа, а также специальный toolbox для построения рекуррентных диаграмм, а в дальнейшем и для определения рекуррентных параметров.

Единственным недостатком интерактивной среды разработки MATLAB можно считать то, что М-файлы, в виде которых оформляются функции и программы невозможно запустить отдельно без операционной среды MATLAB. А размер интерактивной операционной среды очень велик даже без дополнительных модулей и составляет около 30 гигабайт. Это очень сильно затрудняет демонстрацию программ, написанных на MATLAB, но как инструмент для анализа нелинейной динамики данная операционная среда не имеет себе равных.

Глава 2. Механизмы изменения динамической сложности

непроизвольных колебаний руки человека при двигательных нарушениях

2.1 Нелинейная динамика непроизвольных колебаний руки человека при двигательных нарушениях

Непроизвольные колебания (тремор), которые возникают при выполнении испытуемым двигательных задач, такие как поддержания усилия пальцами руки, являются доступными для анализа физиологическими колебаниями. Непроизвольные колебания имеют многофакторную природу и могут быть связаны с активностью отдельных мотонейронов, которые иннервируют двигательные единицы мышц, а также с разрядами нейронов двигательной зоны коры головного мозга, которые модулируют активность в нисходящих кортикоспинальных путях.

Осцилляции могут появляться в петлях обратных связей между зонами двигательной коры головного мозга и структурами базальных ганглиев, в транскортикальной петле между соматосенсорной и двигательной зонами коры головного мозга. Причиной возникновения непроизвольных колебаний (тремора) может стать механический резонанс в мышцах и подвижных звеньях скелета, при этом частота резонанса будет зависеть от силы растяжения, которая приложена к конечностям.

В нормальных условиях тремор имеет малую амплитуду и не мешает выполнению двигательных задач. Для здорового человека характерен разброс частот в диапазоне от 8 до 12 Гц, который свидетельствует об асинхронности разрядов отдельных моторных единиц и временной задержке распространения импульсов в петлях обратных связей. Если задача потребует более тщательного контроля, то к диапазону 8-12 Гц добавляется также диапазон 16-50 с максимумами около 20 и 40 Гц. Вовлечение процесса сенсорной обработки информации как правило связывают с появлением более высоких частот, при этом наблюдаются определенные флуктуации в спектре по мере усложнения управляемых движений пальцев.

Физиологические непроизвольные колебания (тремор) обладают меньшей амплитудой нежели патологические непроизвольные колебания, которые повреждают сохранение позы или выполнение двигательной задачи. Это можно объяснить увеличивающейся синхронизацией моторных единиц. У людей с болезнью Паркинсона наблюдается нетипичный диапазон 3-6 Гц и это обуславливается синхронизацией нейронов

в ядрах таламуса и базальных ганглиев, из которых команды поступают в мышцы опосредованно. Различным частотам соответствуют специфические уровни регуляции движения, это подтверждают исследование паркинсонических непроизвольных колебаний. У пациента с синдромом паркинсонизма частоты, превышающие 12 Гц отсутствуют в частотном спектре. После приема препаратов, которые уменьшают симптомы болезни, данные частоты возвращаются в спектр и это показывает насколько важен высокочастотный диапазон в выполнении двигательной функции.

Непроизвольные колебания (тремор), которые возникают при выполнении пациентом двигательной задачи такой как поддержание изометрического усилия пальцами руки, являются существенно нестационарным и практически не отличается для здорового человека и человека с болезнью Паркинсона, особенно если это ригидноакинетическая форма. В таком случае трудно заметить видимые отличия по частоте в спектрах мощности.

Подводя итоги следует подчеркнуть, что для нестационарного процесса, к которому относятся непроизвольные колебания, довольно затруднительно оценивать спектральную плотность энергии в следствие их “размазанности” по частоте, а также трудно проводить сравнительный анализ спектров при решении задачи поиска различий в спектрах, которые получены в разных условиях. Поэтому актуальными можно считать другие подходы к сравнительному анализу трудноразличимых по частоте непроизвольных колебаний (тремора) для здоровых людей и людей с паркинсонической болезнью. Из-за необходимости решения данной задачи производилась разработка новых алгоритмов нелинейной динамики для оценки особенностей этих колебаний и это в конечном итоге привело к сравнению энергетических параметров и фрактальных размерностей тремора, помогло выявить именно количественные различия в способностях испытуемого выполнять определенные двигательные задачи.

Актуальность разработок алгоритмов анализа нелинейной динамики тремора обусловлена также тем, что клиническая медицина нуждается в методах быстрой и качественной диагностики, которые способны исключить возможные ошибки в постановке диагноза. В качестве примера можно привести паркинсонический тремор и эссенциальный тремор, которые трудно различить более чем в 25% случаев, особенно остро эта проблема возникает в начале болезни или у пациентов преклонного возраста. Для эссенциального тремора более характерно постурально-кинетическое дрожание, в то время как для болезни Паркинсона характерен тремор покоя. Однако для болезни Паркинсона нечасто, но иногда встречается изолированный постуральный тремор рук частотой до 9 Гц, а при эссенциальном треморе при длительном течении болезни присоединяется тремор покоя в 20% случаев. Также известно, что тремор возникающий при болезни Паркинсона является

более низкочастотным (4-6 Гц), с эссенциальный имеет более высокие частоты от 5 до 10 Гц, но наложение этих частот в диапазоне 5-6 Гц не дает использовать частотную характеристику как точный диагностический критерий. Также, стоит заметить, что с возрастом частота эссенциального тремора снижается, двигаясь в сторону паркинсонического.

Амплитуду тремора нельзя считать надежным диагностическим показателем, однако в подавляющем большинстве случаев амплитуда паркинсонического тремора выше амплитуды эссенциального. Усиленный физиологический тремор действия возникает при состояниях, которые приводят к возбуждению периферических β -адренорецепторов в стрессовых ситуациях. Такой тремор имеет большую амплитуду нежели физиологически тремор, которые возникает у человека при выполнении определенных двигательных задач вне стрессовых ситуаций. Можно утверждать, что если использовать только результаты спектрального анализа в виде амплитудно-частотных характеристик, то нельзя выявить определяющие особенности физиологических и патологических непроизвольных колебаний.

Таким образом, методы нелинейной динамики будут полезны не только для анализа различий в норме, но и при патологиях двигательной функции. Для медицинской практики чрезвычайно актуально выявления характерных закономерностей в паттернах непроизвольных колебаний, так как эти закономерности можно использовать при диагностики неясных клинических случаев, которые связаны с выраженным тремором руки человека.

2.2 Результаты и обсуждение.

В данном разделе при помощи методов нелинейной динамики будет решена задача количественной оценки степени отклонения двигательной функции пациента от нормы. Для того чтобы решить поставленную задачу следует изучить вейвлетные, рекуррентные и мультифрактальные свойства тремора, который возникает при выполнении испытуемым поддержания изометрического усилия пальцами. После определения нелинейных динамических параметров (вейвлетные, мультифрактальные и рекуррентные) для людей с первичным паркинсонизмом с двусторонними проявлениями акинезии и тремора проводится сравнительный анализ значений полученных параметров и параметров контрольной группы здоровых людей.

При помощи найденных корреляций между клиническими проявлениями непроизвольных колебаний до начала лечения, а так же их уменьшение после приема

лекарств была получена оценка эффективности лекарственного воздействия антипаркинсонических препаратов на основании изменения исследуемых параметров нелинейной динамики тремора.

Затем был произведен сравнительный анализ вейвлетных, мультифрактальных и рекуррентных особенностей тремора траектории изометрического усилия руки здоровых лиц, лиц с синдромом эссенциального тремора и лиц страдающих болезнью Паркинсона для решения задачи выявления изменений в динамической сложности тремора руки человека при увеличении степени отклонения двигательной функции пациента от нормы и определения механизмов этих изменений.

2.2.1 Энергетические характеристики непроизвольных колебаний руки человека

На Рис. 2.1 показан пример двух компонент колебаний траектории изометрического усилия (медленный тренд и быстрые колебания) для рук здорового человека и лица страдающего дрожательной формой болезни Паркинсона.

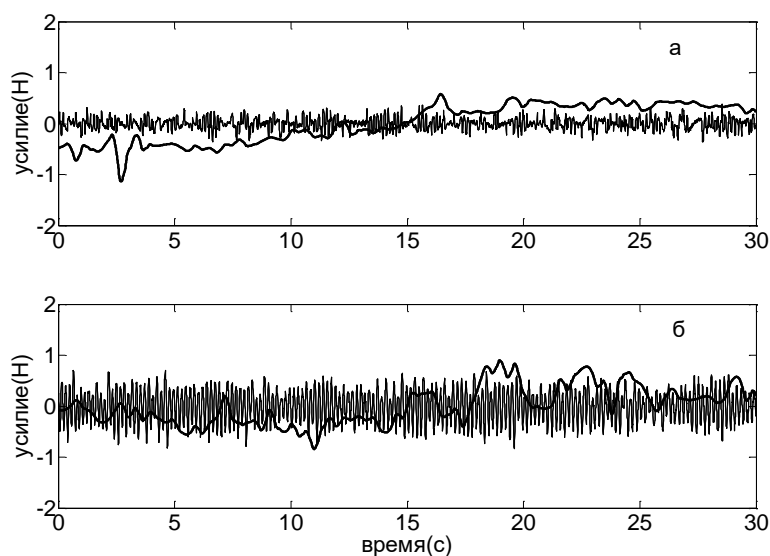


Рис. 2.1. Пример двух компонент колебаний траектории изометрического усилия (медленный тренд и быстрые колебания) для рук здорового человека (Рис.2.1. а) и лица страдающего дрожательной формой болезни Паркинсона (Рис.2.1. б). Тренд обозначается жирной линией.

Для лица страдающего болезнью Паркинсона амплитуда быстрой произвольной составляющей траектории изометрического усилия в два раза больше, чем для здорового человека, однако визуально отличия в частотах не всегда удается обнаружить.

При шестиуровневом вейвлет-разложении для частоты дискретизации исходного сигнала 100 Гц и центральной частоты $f_r = 0.71$ Гц материнского вейвлета Добеши $db4$ первому уровню разложения соответствуют частоты, локализованные около 71 Гц, а последнему уровню соответствуют близкие 2.2 Гц. При этом на первом уровне разложения отфильтровываются частоты, превышающие 71 Гц, на втором уровне – частоты выше 36 Гц, и.т.д.

Для компонент физиологических произвольных колебаний (D_3, D_4, D_5) характерен спектр мощности, который содержит множество частот с максимумами в интервалах от 2 Гц до 16 Гц. Это показано на Рис. 2. 2. а-в.

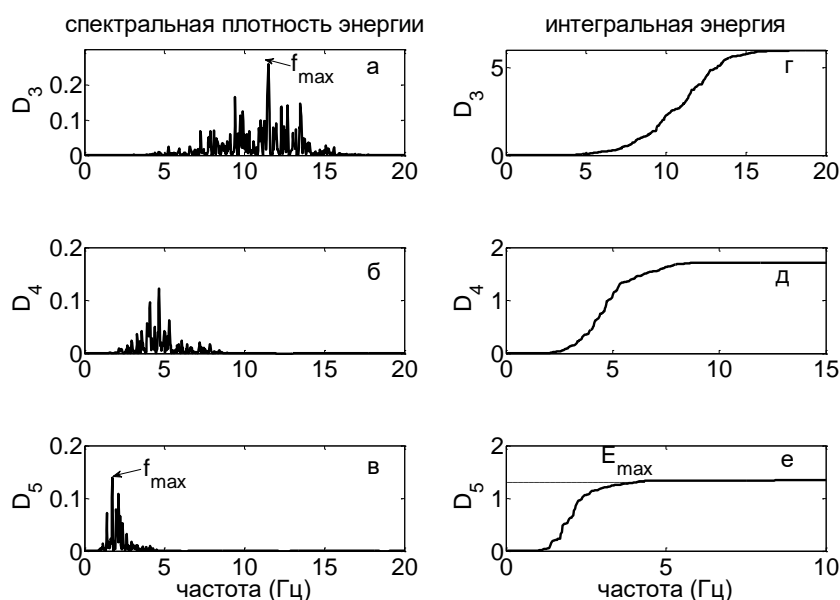


Рис.2.2. Спектральная плотность энергии и интегральная энергия трех компонента разложения D_3, D_4, D_5 для физиологических произвольных колебаний.

Накопление спектральной плотности энергии компоненты в пределах заданной полосы частот определяется при помощи интеграла от спектральной плотности энергии этой компоненты сигнала. Таким образом в уровнях накопленной энергии каждой компоненты отображаются максимумы в энергетических спектрах. На Рис.2.2. г-е представлены графики интегральной энергии трех компонент разложение D_3, D_4, D_5 для физиологических произвольных колебаний. E_{max} – максимальный уровень накопления, который применяется в следующей формуле для того, чтобы вычислить энергетический параметр спектральной плотности энергии:

$$k = \frac{E_{\max}}{(f_2 - f_1)f_{\max}}$$

На Рис.2.3. представлены спектральная плотность энергии и значения интегральной энергии детализирующих компонент разложения D_3 , D_4 , D_5 .

Моторные волокна здорового человека генерируют импульсы несинхронно, в то время как появление узких пиков в энергетических спектрах лица страдающего патологиями двигательной функции является подтверждением эффекта синхронизации моторных волокон. Эффект синхронизации будет обнаружен на всех уровнях вейвлет-разложения.

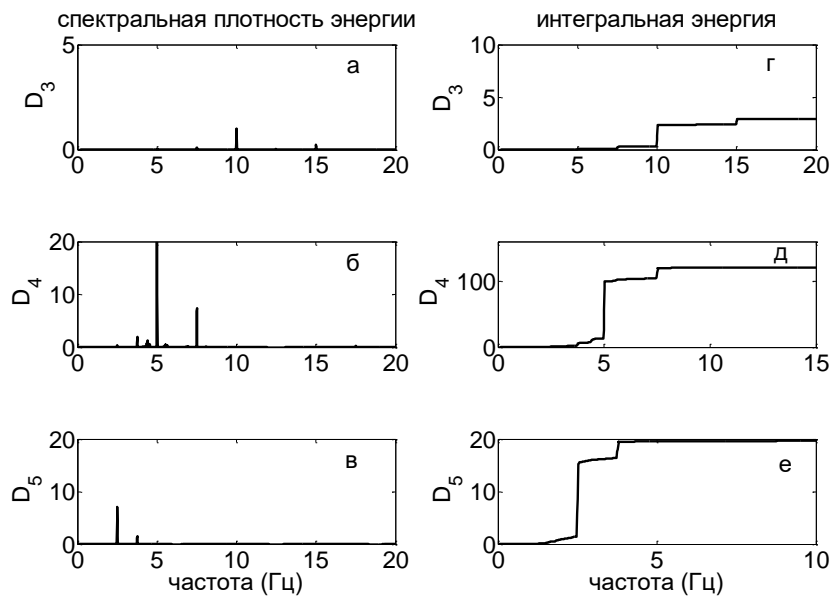


Рис.2.3. Спектры мощности и интегральная энергия трех компонент разложения D_3 , D_4 , D_5 для паркинсонических произвольных колебаний.

2.2.2 Оценка эффективности лекарственного воздействия на двигательную активность человека на основании изучения вейвлетных свойств произвольных колебаний

Обоснование выбора конкретного лекарственного средства и исследование влияния этого препарата на изменения функциональных свойств имеет большое значение для клинической практики. Для начала следует найти корреляции между клиническими проявлениями произвольных колебаний, уменьшением тремора после приема антипаркинсонических препаратов и изменением вейвлетных характеристик тремора руки человека на фоне приема лекарственных препаратов.

На Рис. 2. 4. а и б представлены колебания изометрического усилия руки лица страдающего дрожательной формой болезни Паркинсона до и через 3 часа после приема пациентом лекарственного препарата накома (комбинация леводопы с карбидопой) в привычной для пациента дозе (леводопа/бенсаразид 200 мг/50 мг). Спектры мощности представлены на Рис. 2.4. г,д. Физиологические произвольные колебания и их спектр для сравнения приведен на Рис. 2.4. в и 3.4. е.

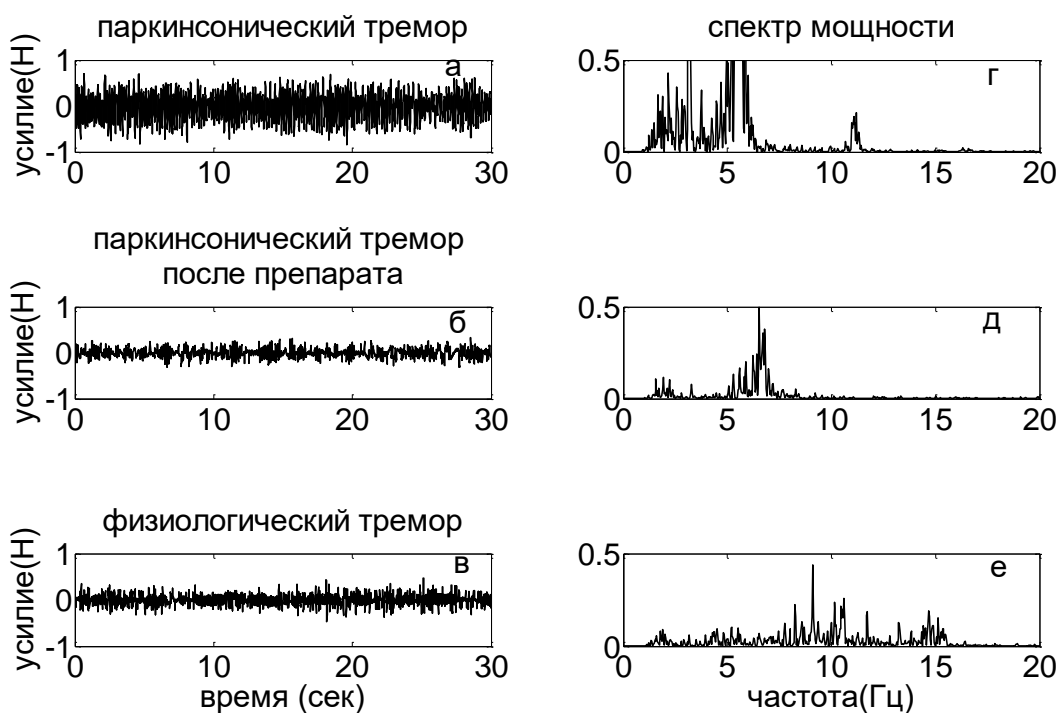


Рис.2.4. Примеры физиологического и паркинсонического тремора и их спектров мощности до и через 3 часа после приема пациентом лекарственного препарата накома.

Амплитуда тремора здорового человека в 2,5 раза ниже амплитуды тремора лица страдающего болезнью Паркинсона, при этом спектральная плотность энергии при паркинсоническом треморе максимальна в частотном диапазоне от 1 до 6 Гц. После принятия пациентом накома возникало существенное уменьшение амплитуды быстрых колебаний траектории изометрического усилия руки при выполнении определенной двигательной задачи, а также отмечалось снижение симптомов болезни Паркинсона. При этом спектральная плотность энергии отличалась отсутствием характерных для здорового добровольца колебаний в диапазоне от 8 до 16 Гц, что можно заметить на Рис. 2.4. б, д.

На Рис. 2. 5 представлена спектральная плотность энергии трех компонент разложения D_3 , D_4 , D_5 и интегральная энергия этих компонент для паркинсонического тремора после приема пациентом лекарственного препарата накома.

Как можно визуально заметить, что после принятия пациентом антипаркинсонического препарата у него исчезли узкие пики в энергетических спектрах и проявилось множество дополнительных частот. Все это свидетельствует если не об исчезновении, то как минимум о существенном снижении синхронизации моторных волокон. При этом так же стоит отметить снижение амплитуды для всех компонент вейвлет-разложения, таким образом количественно подтверждая эффективность данного лекарственного препарата в заданной дозе для конкретного человека.

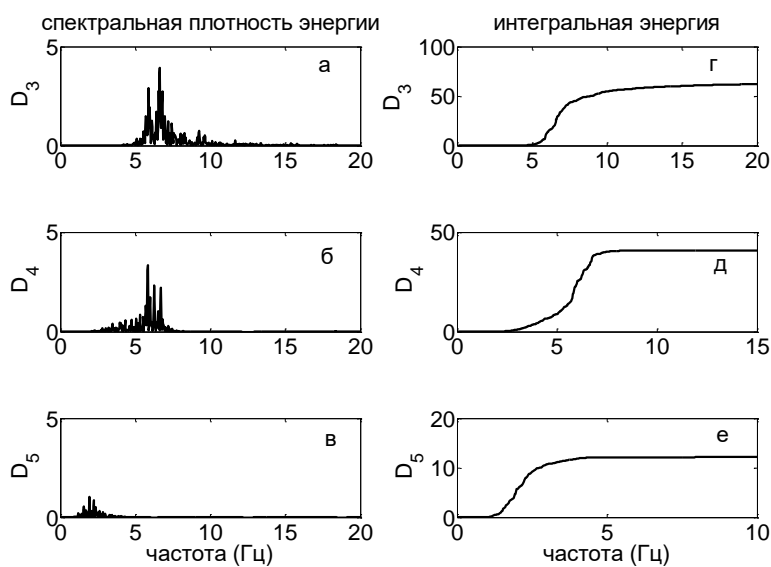


Рис. 2.5. Спектральная плотность энергии трех компонент вейвлет-разложения D_3 , D_4 , D_5 и интегральная энергия этих компонент после приема пациентом лекарственного препарата.

Далее стоит рассмотреть количественные показатели вейвлетных характеристик произвольных колебаний, которые усреднены по тестируемым лицам в каждой группе. На Рис.2.6 изображены в полулогарифмическом масштабе зависимости средних значений энергетического параметра k от уровня разложения, которые получены в двух тестах для здоровых и больных добровольцев до и после введения пациентам лекарственного препарата накома. В первом тесте доброволец удерживал усилие пальцами снизу-вверх, а тыльная сторона ладони обеих выпрямленных рук прижималась к основанию платформы, а во втором тесте пациент удерживал усилие сверху вниз пальцами выпрямленных вперед рук.

Значение энергетического параметра k возрастало в обоих тестах причем на каждом уровне разложения, при этом наибольшее отличие наблюдалось для более высоких частотных компонент, то есть на первых трех уровнях разложения. Отличия в средних значениях параметра стали уменьшаться, начиная с четвертого уровня разложения.

В таблице 2.1 и таблице 2.2 записаны соотношения средних значений параметров r_1 и r_2 , которые получены в сравнении “здоровый - больной до введения антипаркинсонического препарата” и “здоровый - больной после введения антипаркинсонического препарата” для тестов первого и второго типов, соответственно. Данные параметры характеризуют, во сколько раз значение энергетического параметра k для физиологического тремора меньше значения этого параметра для паркинсонического тремора.

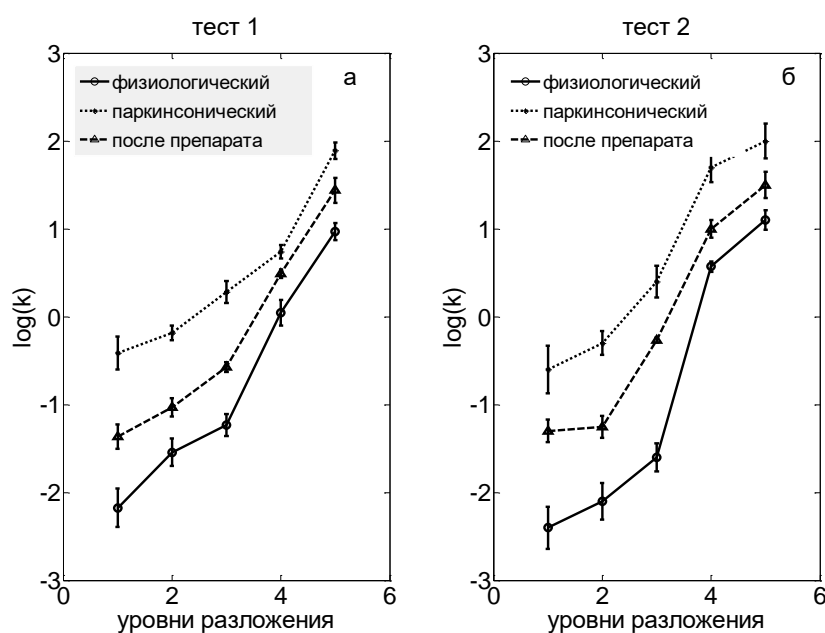


Рис. 2.6. Зависимости средних (по тестируемым) значений энергетического параметра k от уровня вейвлет-разложения детализирующих компонент тремора. Сплошная линия соответствует физиологическому тремору, штрихпунктирные – паркинсоническому до и после введения пациентом антипаркинсонического препарата.

$$r_1 = \frac{k_{\text{паркин}}}{h_{\text{здоров}}}, \quad r_2 = \frac{k_{\text{паркин+препарат}}}{h_{\text{здоров}}}.$$

Во время первого теста, который проводился посредством усилия пальцами левой и правой руки на тыльную сторону ладони, средние значения параметра k для паркинсонического тремора на первом уровне вейвлет-разложения показали в 56 и 63 раза, соответственно, превышение средних значений k для физиологического тремора (данные r_1 таблицы 2.1). Во время второго теста, при усилении пальцами выпрямленных правой и левой рук, данное превышение составили 70 и 53 раза (данные r_1 таблицы 2.2).

Чем выше уровень вейвлет-разложения, тем меньше различия между относительными значениями параметра k для здоровых и больных добровольцев, но стоит заметить, что эти значения отличаются более чем в 4 раза и для пятого уровня разложения (частоты около 2,2 Гц).

Таблица 2.1. Сравнение различий в средних значениях параметров r_1 и r_2 спектральной плотности энергии произвольных колебаний на различных уровнях вейвлет-разложения тремора изометрического усилия руки здорового и больного испытуемых. Тест 1: усилие пальцами правой или левой руки с упором на тыльную сторону ладони.





усилие пальцами левой руки:					
уровни разложения	1	2	3	4	5
r_1	55.7±5	31.5±2	22.7±1.4	7.7±0.5	4.7±0.3
r_2	6.2±0.5	6.3±0.5	4.5±0.3	2.6±0.2	2.5±0.2
 (%)	88.8±9	80.3±8	78.2±7	64.9±6	46.8±4
усилие пальцами правой руки:					
r_1	62.5±0.6	51.7±5	30.6±3	13.5±1	7.9±0.6
r_2	12.5±1.3	11.3±1	9.8±0.7	2.7±0.2	2.5±0.2
 (%)	80.1±8	78.1±7	72.5±7	70.8±8	68.1±6

Таблица 2.2. Сравнение различий в средних значениях r_1 и r_2 на ранних уровнях разложения произвольных колебаний, возникающих во время теста 2: при усилии пальцами выпрямленных правой или левой руки.

усилие пальцами левой руки:					
уровни разложения	1	2	3	4	5
r_1	69.7±7	45.5±4	42.8±4	17.7±1	8.7±0.7
r_2	22.3±2	17.6±1	15.4±1	3.3±0.3	3.8±0.3
 (%)	68.7±6	65.1±7	64.2±6	57.8±5	56.7±6
усилие пальцами правой руки:					
r_1	52.5±0.5	43.6±4	32.8±3	23.4±2	10.3±1

r_2	22.3±2.2	21.6±2	19.8±2	13.8±1	6.2±0.5
 (%)	57.1±5	48.3±3	41.5±4	40.7±4	38.6±3

После введения пациентам наком различия между средними значениями энергетического параметра k для здоровых добровольцев и для больных страдающих паркинсонизмом уменьшились на всех уровнях вейвлет-разложения. Эти отличия превышали в 6 и 12 раз (значения r_2 для левой и правой рук, соответственно) при первом тесте на первом уровне вейвлет-разложения, но на четвертом и пятом уровне эти различия находились примерно на отметке в 2.5 раза (значения r_2 таблицы 2.1).

Во время проведения второго теста на первом уровне вейвлет-разложения различия в паркинсоническом и физиологическом треморе после введения пациентам лекарственного препарата составили не менее 22 раз как для левой, так и для правой выпрямленной руки. На последнем уровне разложения различия не превышали отметки 6.5 раз. Это говорит о том, что через 3 часа после введения пациентам лекарственного препарата, который возмещает дефицит дофамина в базальных ганглиях, произвольные колебания (тремор), которые возникают в процессе поддержания изометрического усилия пациентами страдающими дрожательной формой паркинсонизма, значительно меньше различаются по энергетическим характеристиками от физиологического тремора, чем до введения пациенту лекарственного препарата.

Величина $\Delta(\%) = \frac{r_1 - r_2}{r_1} 100\%$, характеризует относительное уменьшение значения

энергетического параметра k после введения пациентам лекарственного препарата наком. Данные вышеуказанных таблиц демонстрируют, что для высокочастотных детализирующих компонент во всех тестах величина Δ превосходит величину, которая получена для низкочастотных компонент вейвлет-разложения. При этом для первого теста характерно наибольшие значения относительных уменьшений параметра k . Можно заключить, что детализирующие компоненты произвольных колебаний (тремора) чувствительны к изменениям положения рук при выполнении заданной двигательной задачи.

При помощи мгновенного распределения энергии тремора по частотам $|W(f, t_0)|^2$ и интегрального распределения энергии вейвлетного спектра произвольных колебаний по частотам в интервале времени $[t_1, t_2]$, то есть глобального вейвлетного спектра, $E(f)$, можно обнаружить значительное повышение (в 300 раз) максимума глобальной энергии тремора E_{\max} для людей страдающих болезнью Паркинсона по сравнению с этим значением, полученным для здорового добровольца (Рис. 2.7).

В диапазоне 8-16 Гц находится максимальное значение энергии глобального вейвлетного спектра для физиологических произвольных колебаний (тремора). Это значение сдвигается в диапазон 4-8 Гц для патологического тремора. После начала действия лекарственного средства отмечается многократное уменьшение глобальной энергии вейвлетного спектра практически до того значения, которое соответствует здоровому человеку.

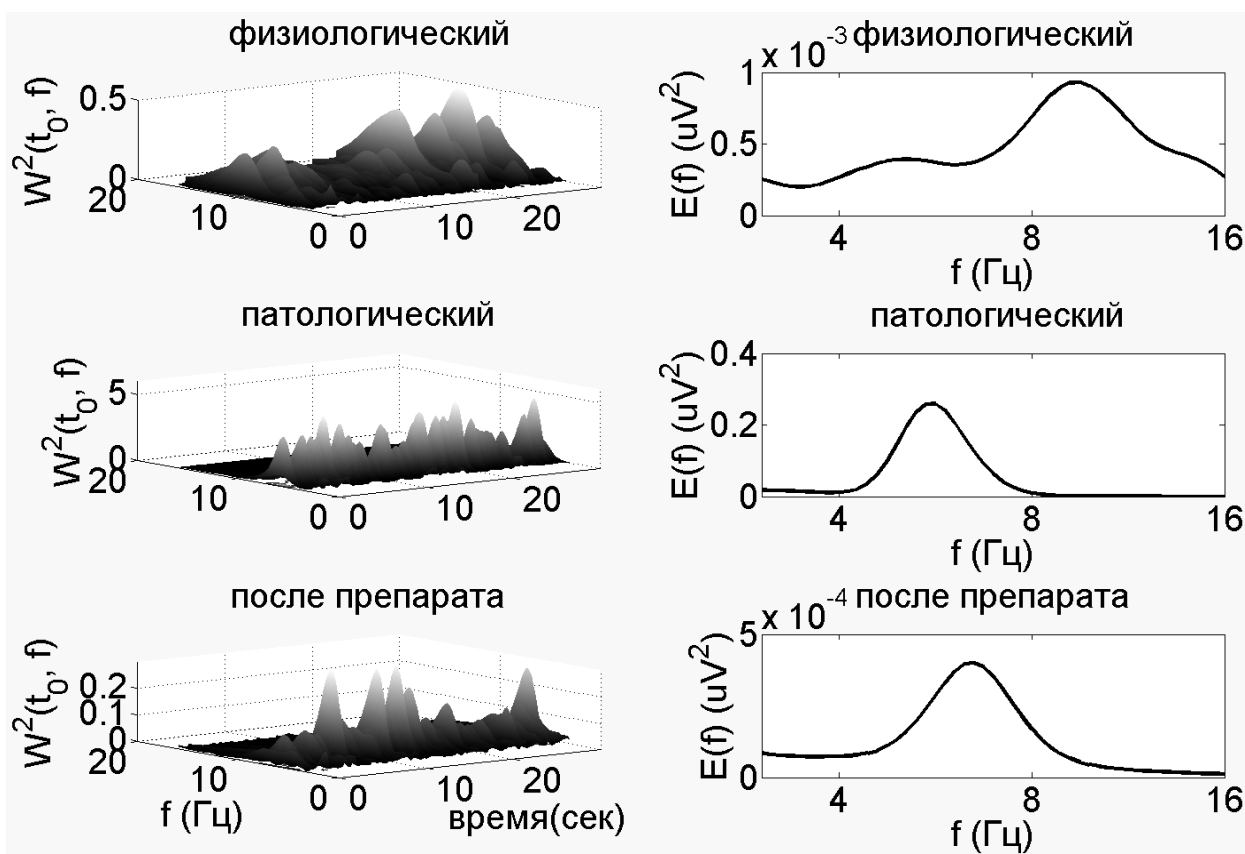


Рис. 2.7. Примеры частотно-временных распределений энергии $|W(a, t_0)|^2$ тремора и глобальных вейвлетных спектров для здорового человека и больного, страдающего синдромом паркинсонизма до и после приема больным антипаркинсонического препарата.

Продемонстрирована возможность количественной оценки эффективности лекарственного воздействия на каждого конкретного больного на основании изучения вейвлетных характеристик тремора руки, который проявляется при выполнении пациентом заданной двигательной задачи.

2.2.3 Мультифрактальные характеристики тремора руки человека

Исследование мультифрактальных свойств тремора руки пациентов необходимо для оценки различий в длинах интервалов физиологического и патологического тремора. Усредненные зависимости скейлинговых экспонент $\tau(q)$, которые были получены для физиологического и патологического тремора двумя методами мультифрактального анализа представлены на Рис. 2.8.

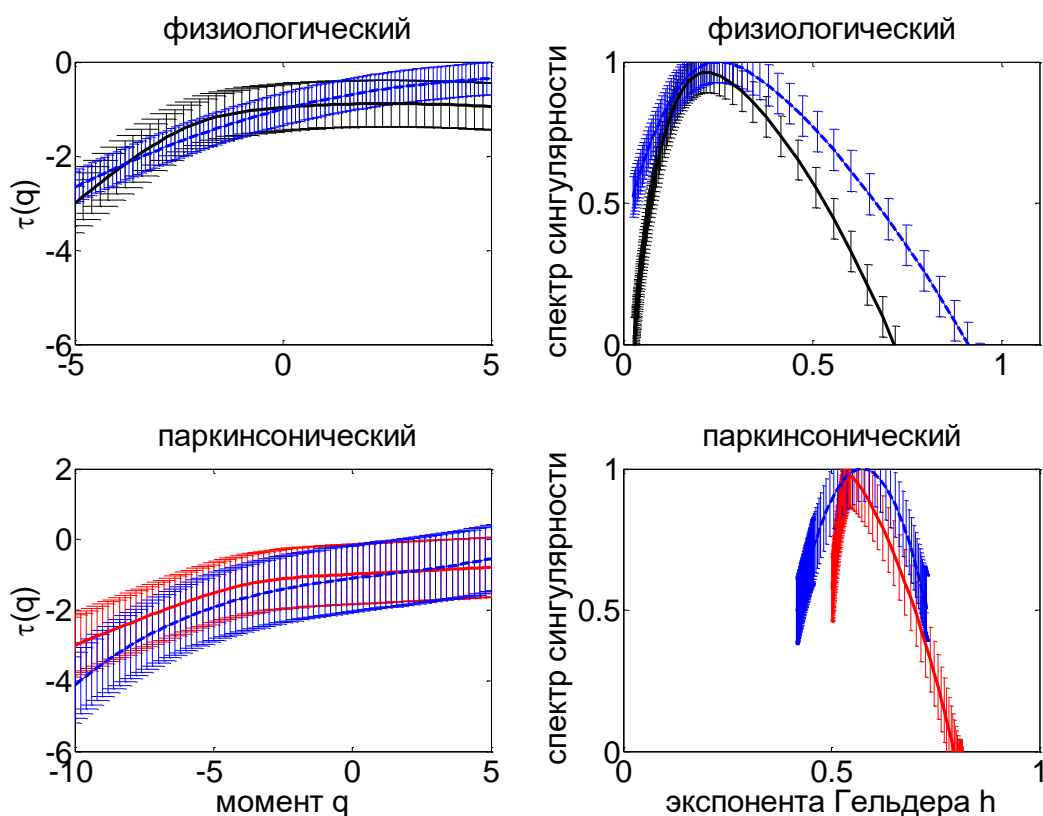


Рис. 2.8. Примеры усредненных спектров скейлинговых экспонент, $\tau(q)$, и спектров сингулярности, $D(h)$, для тремора руки, которые были получены с помощью WTMM алгоритма (сплошные кривые) и MF-DFA алгоритма (штрихпунктирные кривые).

Первым методом мультифрактального анализа, который будет рассматриваться в данной работе является метод поиска максимумов модулей вейвлет коэффициентов (WTMM алгоритм). Вторым методом является метод анализа флуктуаций относительно тренда (MF-DFA алгоритм). О большом числе экспонент Гельдера $h(q)$ свидетельствует то, что обе зависимости нелинейны. Спектры сингулярности $D(h)$, которые были вычислены при помощи двух мультифрактальных алгоритмов подтверждают это и демонстрируют

значительную степень мультифрактальности произвольных колебаний руки здорового добровольца и пациента с болезнью Паркинсона.

Можно заметить, что мультифрактальность характерна и для физиологического и для патологического тремора руки человека страдающего болезнью Паркинсона, но экспоненты Гельдера отличаются для патологического и физиологического треморов. Тремор руки здорового добровольца, который возникает при выполнении поставленной двигательной задачи, характеризуется большей, по сравнению с тремором руки пациента с болезнью Паркинсона, шириной спектра сингулярности $\Delta h = 0.85 \pm 0.07$ (результаты WTMM алгоритма) и $\Delta h = 0.75 \pm 0.07$ (результаты MF-DFA алгоритма). Уменьшение ширины спектра сингулярности для паркинсонического тремора показывает уменьшение неоднородности и снижение степени мультифрактальности тремора руки при наличии у испытуемого двигательной дисфункции.

Антикоррелированной (при $h < 0,5$) и коррелированной (при $h > 0,5$) динамикам последовательных значений траектории изометрического усилия соответствует широкий спектр сингулярности физиологических произвольных колебаний. При первом случае за малым значением амплитуды колебаний траектории будет идти большое значение, а за большим будет идти малое. При коррелированной динамике после малой величины будет идти тоже малая величина.

Исчезновение антикоррелированной динамики характерно для паркинсонического тремора. В след за этим возникают исключительно коррелированные последовательности значений амплитуды колебаний ($h > 0,5$). Значительное повышение амплитуды паркинсонического тремора и его вейвлетного спектра обусловлено возрастанием степени коррелированности.

Стоит отметить, что уменьшение ширины спектра для патологического тремора происходит за счет снижения вклада сильных флуктуаций. Спектр сингулярности вырождается в точку при положительных значениях q , а величина h принимает единственное значение, которое близко к 0.5. Все вышперечисленное приводит к тому, что для паркинсонического тремора практически весь спектр сингулярности находится в области, которая соответствует вкладу слабых флуктуаций последовательных значений колебаний.

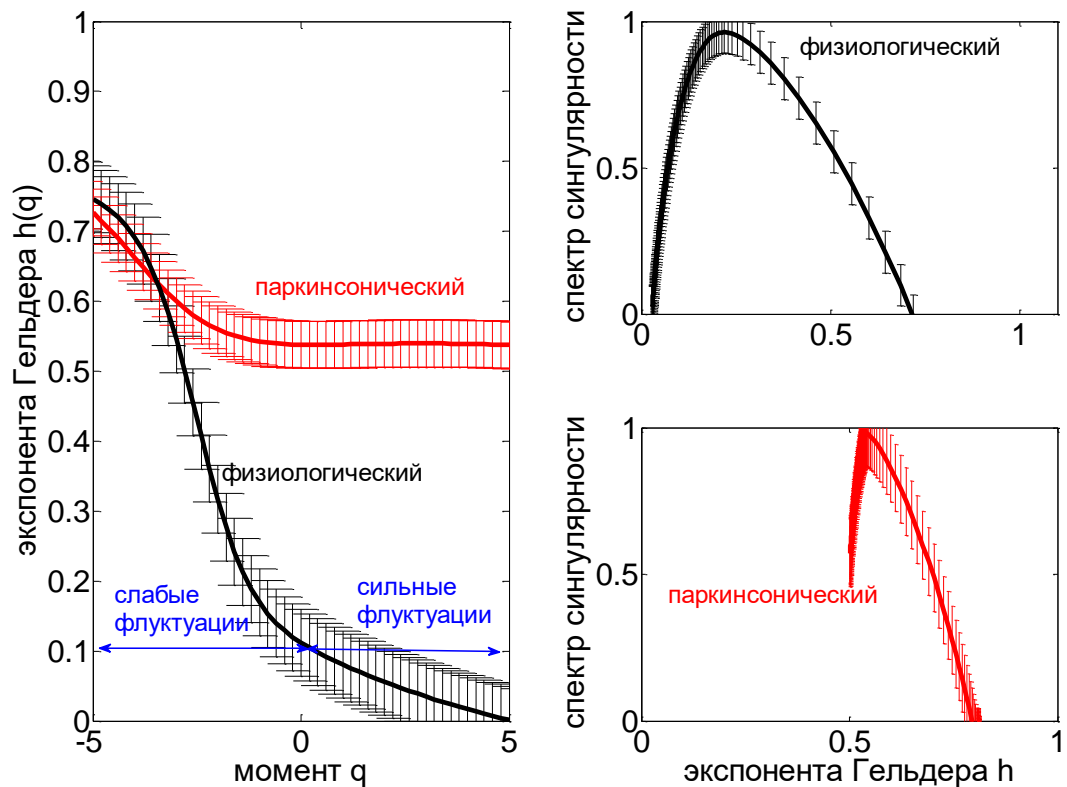


Рис. 2.9. Зависимости экспонент Гельдера, $h(q)$, и спектры сингулярности, $D(h)$, для физиологического и паркинсонического тремора руки.

2.2.4 Оценка эффективности лекарственного воздействия на двигательную активность человека на основании мультифрактальных свойств произвольных колебаний

Найдем изменение мультифрактальных характеристик тремора руки человека до и после приема антипаркинсонических лекарств.

Сравнительные усредненные зависимости экспонент Гельдера $h(q)$, и спектры сингулярности $D(h)$, которые были вычислены при помощи WTMM алгоритма для тремора руки пациента во время поддержания изометрического усилия до и после приема накома представлены на Рис.2.10.

По результатам мультифрактального анализа визуально понятно, что через три часа после приема пациентом накома в привычной для того дозе, наблюдается увеличение ширины и асимметрии спектра сингулярности, что в свою очередь обозначает повышение

степени мультифрактальности и приближение значений этих мультифрактальных характеристик к значениям, которые характерны для произвольных колебаний руки здорового добровольца. При этом увеличение вклада сильных флуктуаций, приводящее к уменьшению долговременных корреляций и увеличению антикоррелированной динамики, обуславливает возрастание степени мультифрактальности. Это соответствует смещению спектра сингулярности в диапазон значений экспонент Гельдера.

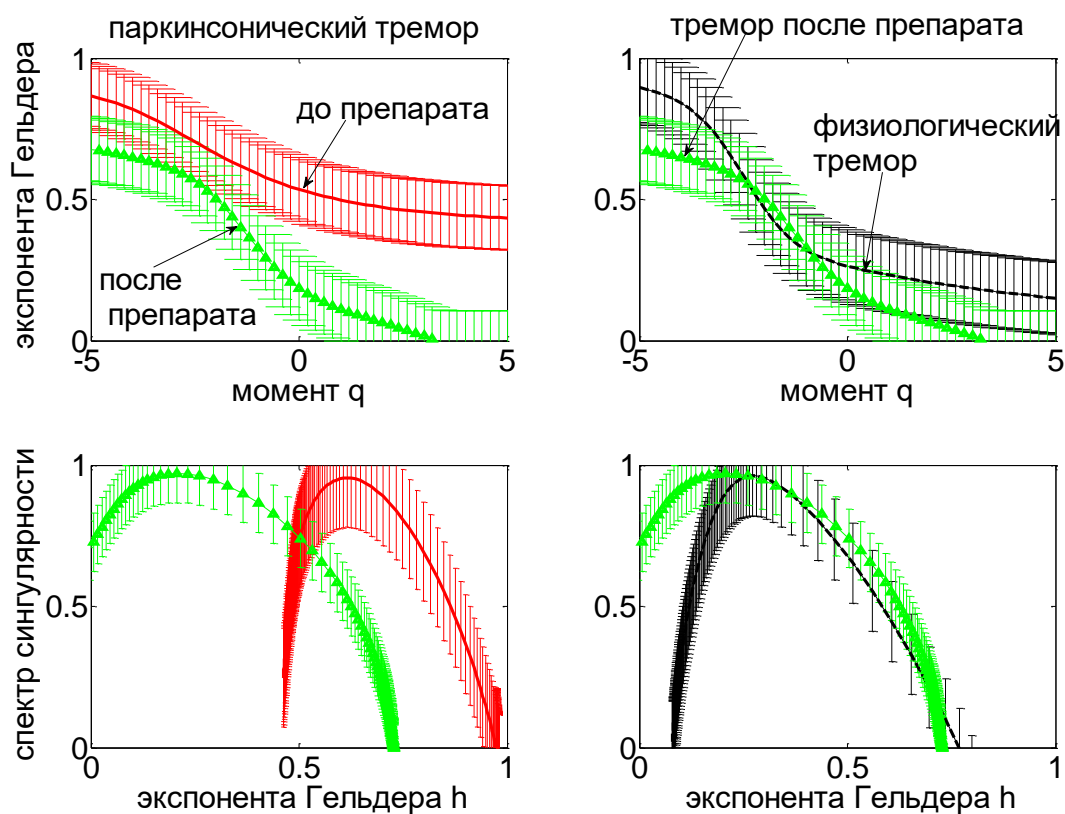


Рис. 2.10. Усредненные мультифрактальные характеристики паркинсонического тремора до и после приема пациентом накома (красные и зеленые кривые, соответственно). Для сравнения приведены усредненные мультифрактальные кривые для физиологического тремора (черные кривые).

В таблицах 2.3 и 2.4 представлены обобщенные сравнительные данные, которые касаются изменения вейвлетных и мультифрактальных параметров тремора руки здорового человека и людей страдающих болезнью Паркинсона до и после приема последними накома.

Таблица 2.3. Сравнение средних значений максимумов энергии вейвлетного спектра, ширины и асимметрии спектра сингулярности тремора руки здоровых испытуемых и лиц, страдающих болезнью Паркинсона до и после приема последними накома. (Усреднение внутри каждой группы тестируемых). Тест 1: усилие пальцами левой или правой руки с упором на тыльную сторону ладони. Статистика $p < 0.05$ определяет значимые отличия между характеристиками патологического и физиологического тремора.

тремор	рука	E_{\max}^* 10^{-4}	Δh	Δ	клинические проявления
физиологический	правая	7.5 \pm 0.3	0.75 \pm 0.06	0.37 \pm 0.03	отсутствуют
	левая	6.8 \pm 0.2	0.82 \pm 0.07	0.42 \pm 0.04	
паркинсонический	правая	2150 \pm 115	0.34 \pm 0.03	0.14 \pm 0.03	присутствуют
	левая	2397 \pm 146	0.29 \pm 0.02	0.19 \pm 0.01	
паркинсонический после препарата (68 \pm 6% пациентов)	правая	6.2 \pm 0.1	0.81 \pm 0.08	0.51 \pm 0.05	отсутствуют
		$p=0.087$	$p=0.096$	$p=0.081$	
	левая	8.2 \pm 0.3	0.86 \pm 0.07	0.56 \pm 0.05	
		$p=0.092$	$p=0.091$	$p=0.082$	
паркинсонический после препарата (32 \pm 3% пациентов)	правая	1870 \pm 106	0.43 \pm 0.03	0.13 \pm 0.01	присутствуют
		$p=0.036$	$p=0.032$	$p=0.041$	
	левая	1787 \pm 92	0.35 \pm 0.02	0.17 \pm 0.01	
		$p=0.042$	$p=0.027$	$p=0.045$	

Таблица 2.4. Сравнение мультифрактальных параметров Δh и Δ , а также максимума глобальной энергии E_{\max} тремора руки испытуемых из здоровой контрольной группы и лиц страдающих болезнью Паркинсона при выполнении теста 2, с усилием пальцами выпрямленной руки.

тремор	рука	E_{\max}^* 10^{-4}	Δh	Δ	клинические проявления
физиологический	правая	8.7 \pm 0.3	0.78 \pm 0.07	0.38 \pm 0.04	отсутствуют
	левая	7.9 \pm 0.3	0.69 \pm 0.05	0.45 \pm 0.05	
паркинсонический	правая	1976 \pm 101	0.38 \pm 0.02	0.11 \pm 0.01	присутствуют
	левая	2110 \pm 131	0.41 \pm 0.03	0.15 \pm 0.01	
паркинсонический после препарата (63 \pm 6% пациентов)	правая	9.3 \pm 0.3	0.71 \pm 0.07	0.41 \pm 0.04	отсутствуют
		p=0.081	p=0.079	p=0.083	
	левая	7.3 \pm 0.2	0.74 \pm 0.07	0.54 \pm 0.04	
		p=0.078	p=0.081	p=0.086	
паркинсонический после препарата (37 \pm 3% пациентов)	правая	1933 \pm 113	0.42 \pm 0.02	0.22 \pm 0.01	присутствуют
		p=0.047	p=0.032	p=0.036	
	левая	1881 \pm 103	0.37 \pm 0.02	0.15 \pm 0.01	
		p=0.039	p=0.044	p=0.042	

Между двумя средними величинами для тремора руки здоровых лиц из контрольной группа при выполнении ими определенной двигательной задачи и непроизвольных колебаний людей, страдающих болезнью Паркинсона до приема накома в обоих тестах и для обеих рук достоверность различий, составляла не менее 95% ($p < 0.05$). Другими словами, статистически значимые отличия между состояниями выявились по всем рассмотренным параметрам, и по величине максимума глобальной вейвлетной энергии тремора E_{\max} , и по асимметрии Δ спектра сингулярности и значениям мультифрактальных параметров ширины Δh .

Ширина и асимметрия спектра сингулярности для тремора руки здорового добровольца имели максимальное значение в обоих тестах ($\Delta h > 0.65$ и $\Delta > 0.35$), а глобальная вейвлетная энергия непроизвольных колебаний – наименьшее ($E_{\max} \approx 7 \cdot 10^{-4}$).

Напротив, ширина и асимметрия спектра сингулярности для непроизвольных колебаний людей страдающих болезнью Паркинсона имели минимальные значения

($\Delta h < 0.25$ и $\Delta < 0.20$), а глобальная энергия тремора превосходила энергию физиологического тремора ($E_{\max} \approx 2 * 10^{-1}$).

Клинические признаки патологии исчезали на фоне приема лекарственного препарата, В среднем улучшение регистрировалось у 68 % испытуемых с болезнью Паркинсона для первого теста и у 63 % больных лиц для двигательной задачи второго теста и сопровождалось приближением нелинейных динамических параметров к показателям, которые характерны для здоровых лиц. Через три часа после приема накома для 32 % и 37 % испытуемых с дрожательной формой Паркинсона соответственно, наблюдались менее заметные изменения нелинейных динамических характеристик, глобальная энергия физиологического тремора снижалась незначительно или не снижалась совсем, а мультифрактальные характеристики возрастая, не достигали физиологических значений.

Исследования показали, что клинические проявления патологического тремора коррелируют с увеличением вейвлетного спектра, а также со значительным уменьшением асимметрии спектра сингулярности и ширины. Улучшению функционального состояния, которым в данном исследовании можно считать снижение амплитуды паркинсонического тремора, соответствует уменьшение долговременных корреляций и увеличению случайности “up-down patterns”, что соответствует смещению спектра сингулярности в диапазон значений экспонент Гельдера, который характерен для произвольных колебаний руки здорового добровольца.

2.2.4 Сравнительный анализ вейвлетных и мультифрактальных характеристик тремора руки лиц, страдающих болезнью Паркинсона и людей с синдромом эссенциального тремора

Проведем сравнения энергетических характеристик тремора руки здорового человека, пациента страдающего болезнью Паркинсона и пациента с синдромом эссенциального тремора при выполнении определенной двигательной задачи, которая заключается в поддержании изометрического усилия пальцами. Сравнение вышеуказанных энергетических характеристик произвольных колебаний позволит выявить изменения в

динамической сложности колебаний руки человека при увеличивающейся степени отклонения двигательной функции человека от нормы.

На Рис. 2. 11, а, б показаны примеры колебаний быстрой компоненты траектории изометрического усилия руки пациента страдающего болезнью Паркинсона и человека с эссенциальным тремором. Амплитуда произвольных колебаний тремора здорового человека в 2.5 раза ниже амплитуды больного паркинсонизмом. К тому же визуально показано, что эти колебания нерегулярны.

Амплитуда эссенциальных произвольных колебаний отличается от амплитуды физиологических произвольных колебаний в 1.5 раза.

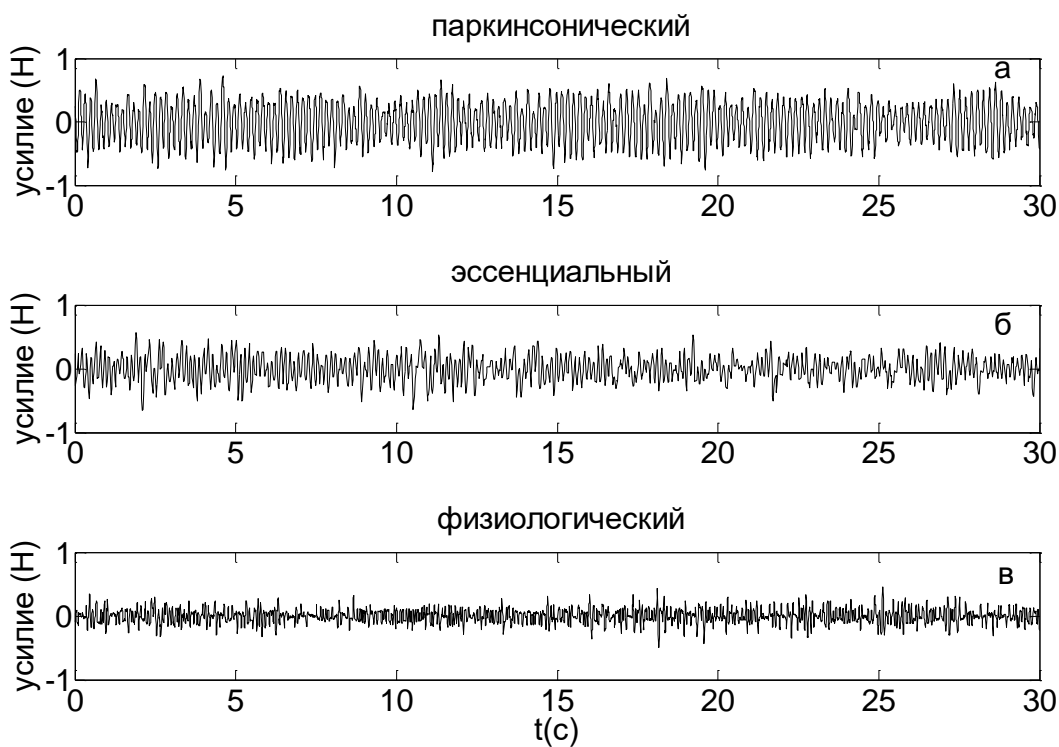


Рис. 2.11. Примеры тремора руки человека страдающего болезнью Паркинсона и человека с эссенциальным тремором и тремор руки здорового человека.

Множество частот в диапазоне 4-16 Гц содержится в спектре мощности произвольных колебаний здорового добровольца, в треморе пациента с болезнью Паркинсона в интервале 5-6 Гц, а для эссенциального тремора на частоте 6-7 Гц содержится один или два ярко выраженных максимума.

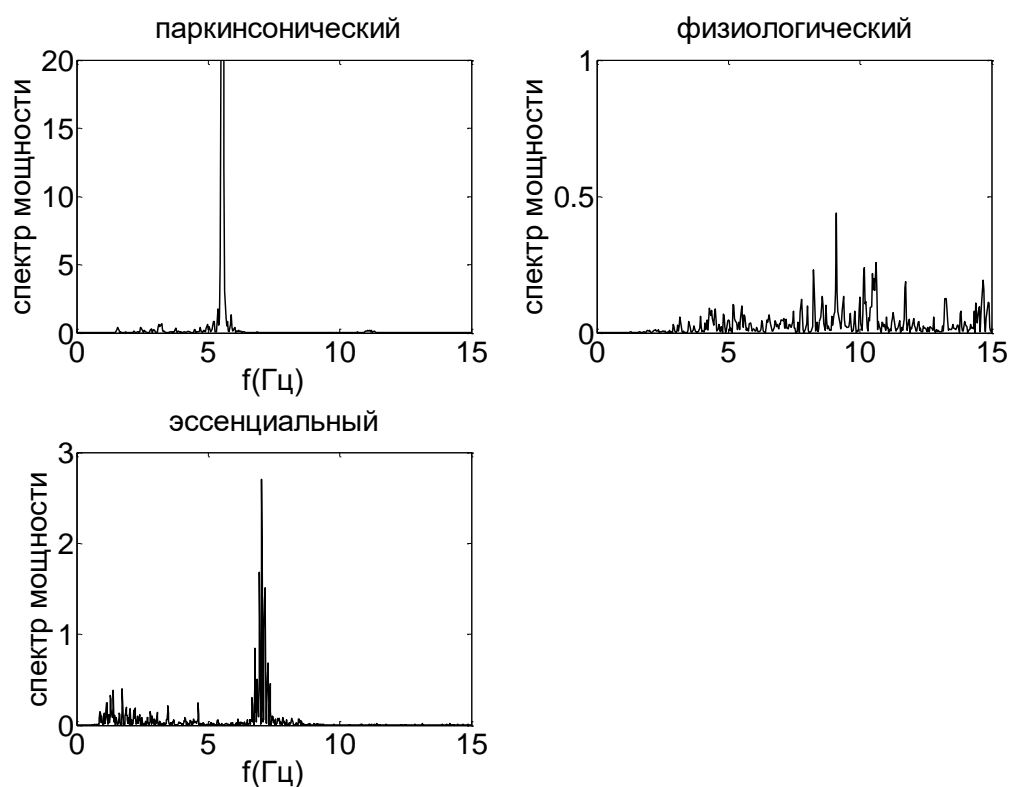


Рис. 2.12. Спектры мощности тремора руки человека, представленного на Рис.2.11.

На Рис. 2. 13 представлены результаты непрерывного вейвлет-разложения произвольных колебаний в виде трехмерных вейвлетных поверхностей в пространстве $(f, t_0, |W(f, t_0)|^2)$ для тех же людей. Значения максимумов, которые получены для эссенциального и физиологического тремора больше чем в восемь раз меньше значений, которые были вычислены для паркинсонического тремора.

Для паркинсонического тремора максимум (E_{\max}) амплитуды глобального спектра сдвинут в интервал $[4, 7.5]$ Гц и имеет величину 0.031 ± 0.004 (Н), а для эссенциального тремора было определено два максимума (0.0021 ± 0.0002 (Н) и 0.0019 ± 0.0002 (Н)) на частотах 6 и 9 Гц соответственно. Максимум амплитуды глобального спектра эссенциального тремора имеет меньшую величину, чем максимум амплитуды глобального спектра паркинсонического тремора.

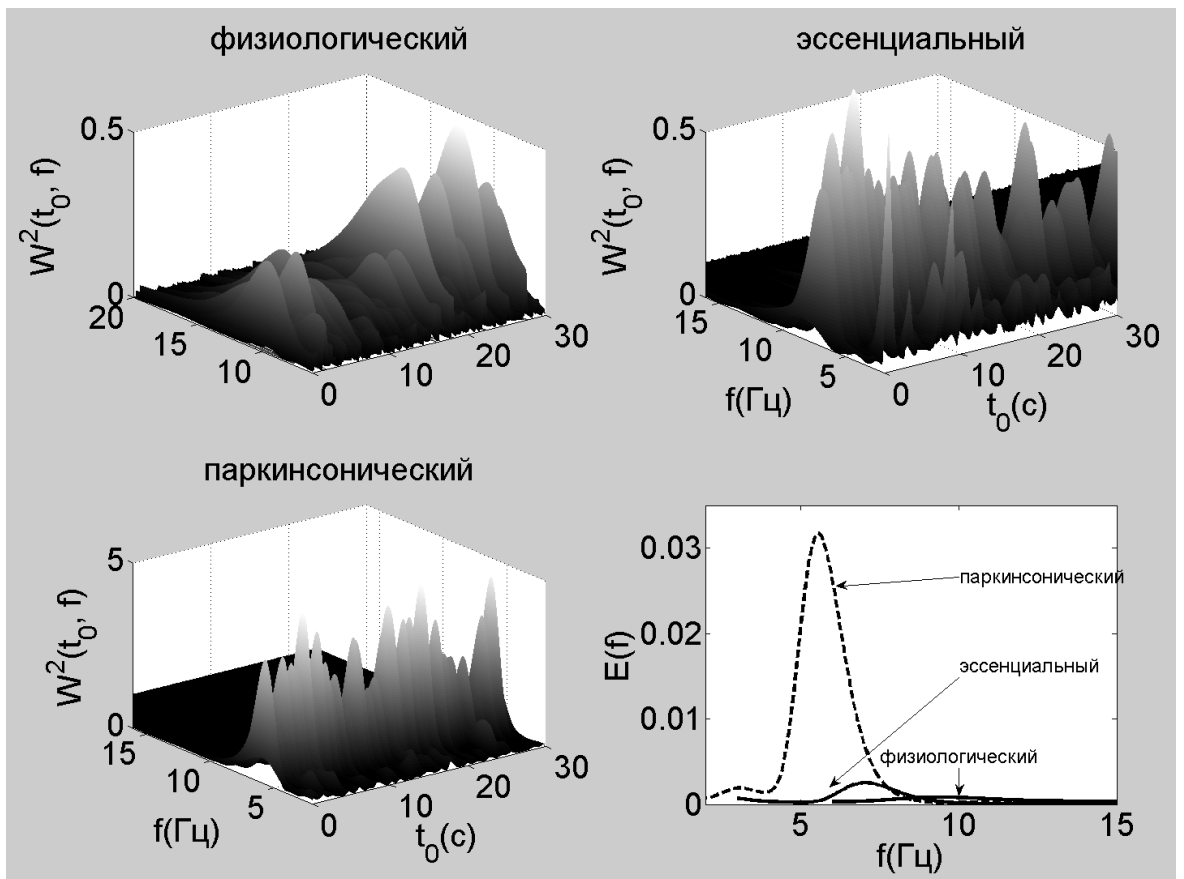


Рис. 2.13. Примеры частотно-временных распределений энергии $|W(a, t_0)|^2$ тремора и глобальных вейвлетных спектров $E(f)$.

Проведем анализ различий во фрактальных характеристиках двух видов патологического тремора. На Рис. 2. 15 и Рис. 2. 16 представлены усредненные зависимости скейлинговых экспонент, экспонент Гельдера и спектров сингулярности. Представленные зависимости свидетельствуют о том, что тремору руки человека с синдромом эссенциального тремора соответствует большое количество экспонент Гельдера. Это отражается в значительных степенях мультифрактальности эссенциального тремора, а значит и в широких спектрах сингулярностей.

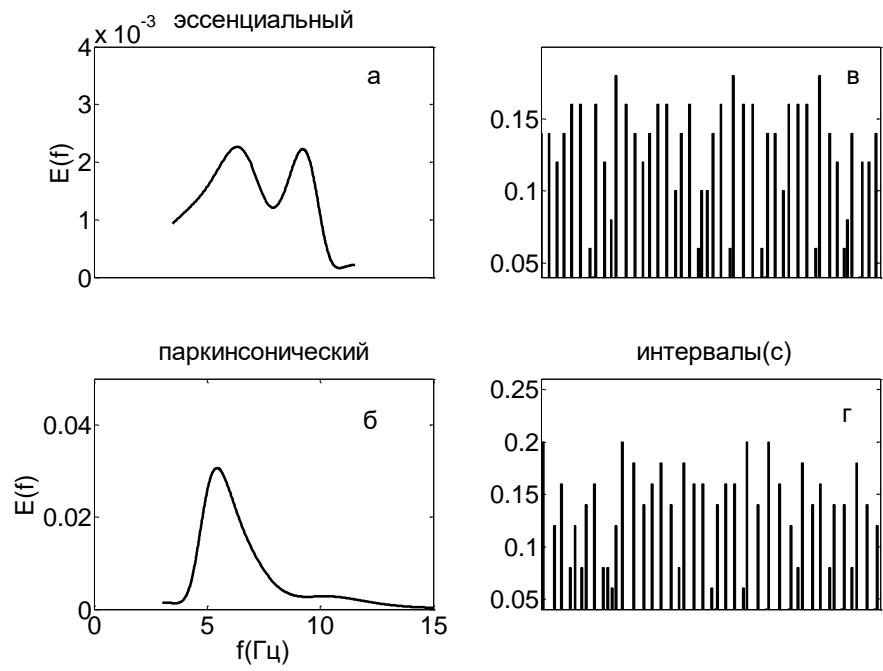


Рис. 2.14. Глобальные вейвлетные спектры $E(f)$ и интервалы между локальными максимумами паркинсонического и эссенциального тремора.

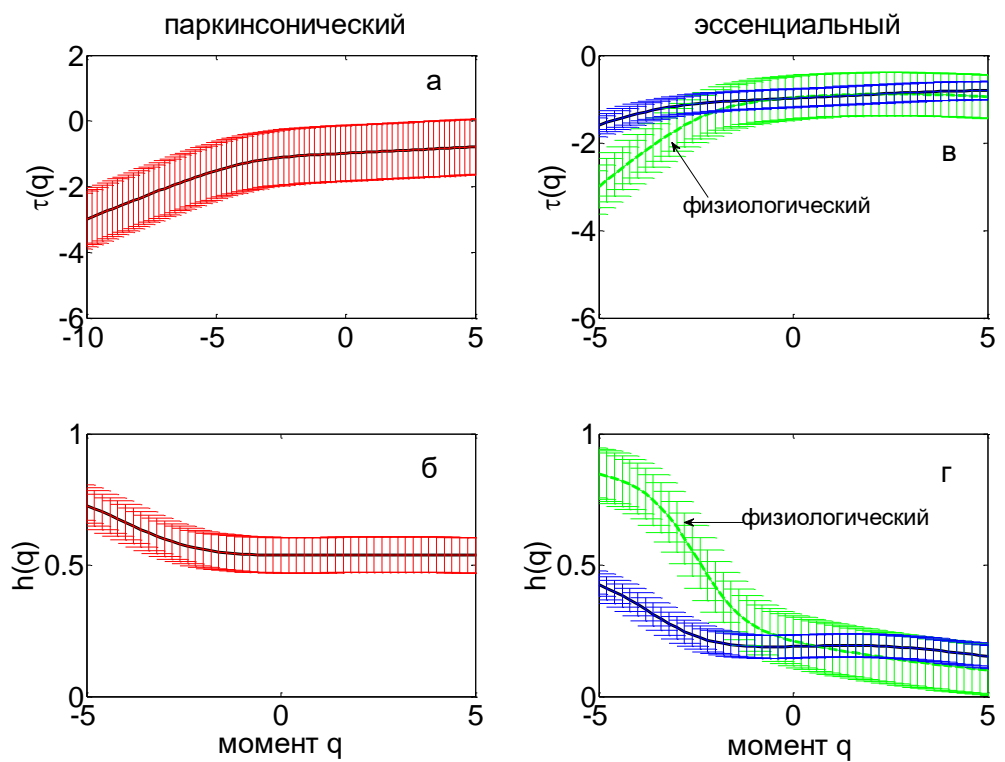


Рис. 2.15. Примеры усредненных зависимостей $h(q)$, которые характеризуют большое число экспонент Гельдера.

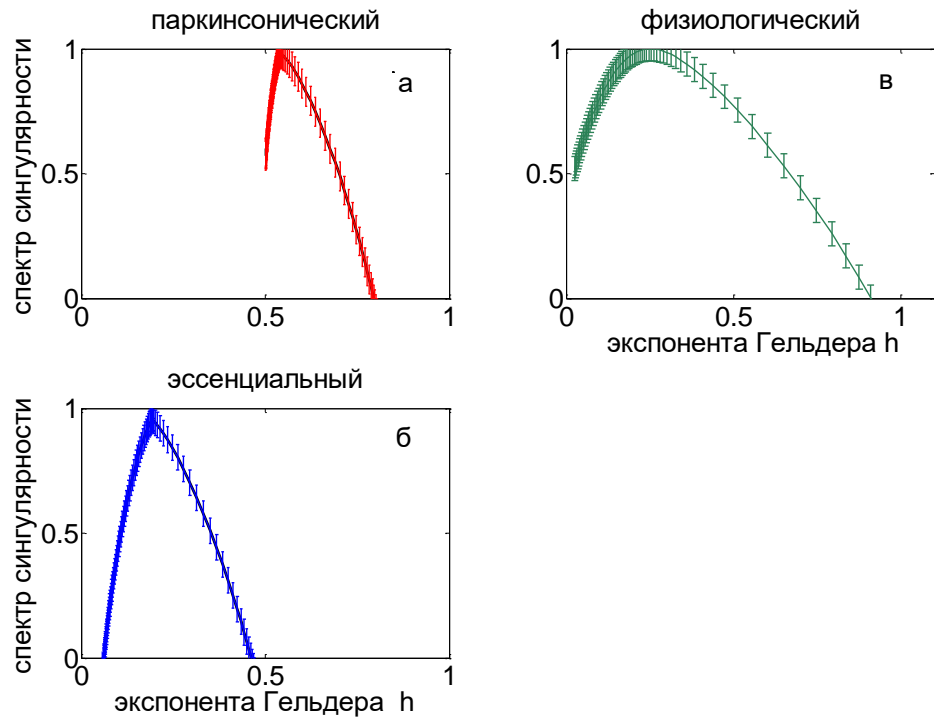


Рис. 2.16. Спектры сингулярностей $D(h)$.

Паркинсонический тремор характеризуется наименьшей степенью мультифрактальности, а также минимальной шириной $\Delta h = 0.23 \pm 0.02$ и наименьшей асимметрией спектра сингулярности $\Delta = 0.08 \pm 0.008$. Мультифрактальные параметры эссенциального тремора имеют меньше значения $\Delta h = 0.46 \pm 0.05$ и $\Delta = 0.21 \pm 0.02$, чем те, которые были вычислены для физиологического, но больше чем значения, вычисленные для паркинсонического тремора.

Степень коррелированности последовательных значений тремора является главным отличием в спектрах сингулярностей. Для паркинсонического тремора характерно наличие коррелированной динамики, а для тремора эссенциального типа – антикоррелированной.

Важно заметить, что описанная выше динамика наблюдалась для тремора всех испытуемых. Этот факт позволяет усреднить данные внутри каждой группы.

В таблице 2.5 приводятся сравнительные усредненные результаты, которые демонстрируют что статистически значимые отличия в средних значениях характеристик тремора для правой и левой рук отсутствуют, причем как в здоровой контрольной группе, так и в группе людей с эссенциальным и паркинсоническим тремором.

Были обнаружены значимые для исследования отличия между состояниями для всех рассмотренных характеристик произвольных колебаний. Величины этих характеристик для эссенциального и паркинсонического тремора также различались.

Таблица 2.5. Сравнение средних значений вейлетных и мультифрактальных характеристик. Различия в треморе левой и правой рук оценивались для $p_1 < 0.05$ по тесту Манна-Уитни. Различия в средних значениях для тремора группы здоровых добровольцев и группы пациентов с болезнью Паркинсона оценивались для $p_2 < 0.05$ по тесту Манна-Уитни. Значимые различия в средних значениях для паркинсонического и эссенциального оценивались для $p_3 < 0.05$ по тесту Манна-Уитни.

характеристики тремора	рука	физиологический	паркинсонический	статистика p_2	эссенциальный	статистика p_3
$E_{max} * 10^{-4}$	левая	7.3 ± 0.2	308 ± 28	0.017	25.5 ± 2.7	0.027
	правая	6.9 ± 0.2 $p_1=0.094$	432 ± 34 $p_1=0.089$	0.015	31.4 ± 3.1 $p_1=0.084$	0.036
Δh	левая	0.88 ± 0.08	0.30 ± 0.03	0.003	0.53 ± 0.04	0.009
	правая	0.81 ± 0.07 $p_1=0.093$	0.27 ± 0.03 $p_1=0.097$	0.011	0.49 ± 0.04 $p_1=0.081$	0.004
Δ	левая	0.48 ± 0.04	0.23 ± 0.02	0.003	0.37 ± 0.04	0.009
	правая	0.41 ± 0.04 $p_1=0.095$	0.28 ± 0.03 $p_1=0.097$	0.013	0.39 ± 0.04 $p_1=0.083$	0.002

2.2.5 Уменьшение динамической сложности при двигательных нарушениях

Уменьшение степени мультифрактальности, выявленное для эссенциального и паркинсонического тремора, обуславливает снижение степени неоднородности патологического тремора по сравнению с физиологическим.

До этого было продемонстрировано, что произвольные быстрые колебания руки человека, которые возникают при выполнении им определенной двигательной задачи (поддержание изометрического усилия), не являются бесполезным шумовым компонентом,

а управляют произвольными медленными колебаниями с целью их стабилизации во время слежения испытуемым за смещением метки на экране. Увеличение степени мультифрактальности произвольных колебаний означает возрастание их сложности, а как следствие, увеличение динамической сложности процесса управления при выполнении испытуемым двигательной задачи.

Согласно результатам данной работы динамическая сложность снижается во время эссенциального тремора и становится еще меньше во время паркинсонического. Это согласуется с результатами работ [Anninos, et. al., 2000, Muller, et. al., 2003], в которых демонстрируется уменьшение величины корреляционной размерности, что обуславливает более простую динамику паттернов магнитной энцефалограммы (МЭГ) человека во время паркинсонического приступа, по сравнению с состоянием того же испытуемого вне приступа. Стоит помнить, что в отличие от оценки степени мультифрактальности, корреляционная размерность не является надежным показателем для существенно нестационарных сигналов, такие как например ЭЭГ (электро-энцефалограмма) и МЭГ. Это объясняет почему в работе [Brittain, et. al., 2015] не удалось обнаружить различий в значениях корреляционной размерности в состоянии покоя у здоровой контрольной группы и лиц, страдающих болезнью Паркинсона.

Для паркинсонического и эссенциального тремора характерна только антикоррелированная динамика ($h < 0.5$, для эссенциального тремора) или только коррелированная динамика ($h > 0.5$, для паркинсонического тремора), в то время как для тремора руки здорового добровольца характерно возникновение долговременных корреляций (при $h > 0.5$), а также наличие антикоррелированной динамики ($h < 0.5$).

При долговременных корреляциях колебательный процесс будет сохранять тренд (другими словами будет персистентным), а уровень случайного фактора будет снижаться [Павлов, Анищенко, 2007].

Фрактальность внутриклеточных процессов, которые определяет амплитуду и скорость проведения потенциалов действий, и последовательность времен жизни ионных каналов может быть связана с долговременными корреляциями. В связи с этим мультифрактальные параметры, которые определяют изменения в долговременных корреляциях при развитии различных двигательных патологий, могут быть полезны для обнаружения этих патологий.

2.2.6 Портреты фазовых траекторий тремора руки человека

Портреты фазовых траекторий в реконструированном фазовом пространстве демонстрируют уменьшение сложности патологического тремора по сравнению с физиологическим. Портреты фазовых траекторий, построенные при величине временного лага $d = 2$ и размерности вложения $m = 8$ для произвольных колебаний здорового человека и $m = 3$ для произвольных колебаний пациентов с синдромом эссенциального тремора и больных с синдромом паркинсонизма, изображены на Рис.2.17.

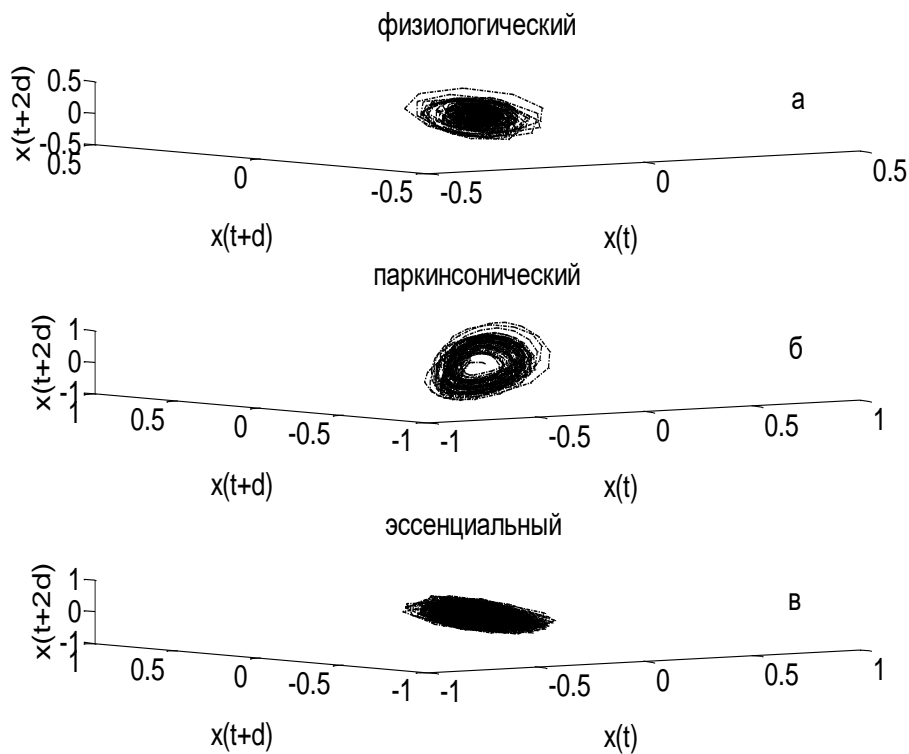


Рис. 2.17. Примеры представления данных в виде портретов фазовой траектории в реконструированном фазовом пространстве для физиологического (а), паркинсонического (б) и эссенциального (в) тремора. Величины параметров $d=2$ и $m=8$ (для произвольных колебаний здорового человека) и $m=3$ (для произвольных колебаний пациентов с синдромом эссенциального тремора и больных с синдромом паркинсонизма).

Проведем наглядное сравнение и для этого изобразим в реконструированном фазовом пространстве следующие портреты фазовых траекторий: 1) для зашумленного периодического сигнала с периодом 1, 2) для стохастического сигнала, который описывает

движение броуновской частица, 3) и для колебаний зашумленной системы Лоренца, которая проявляет зашумленное хаотическое поведение. Значения временных задержек d и размерности вложения m укажем в описании к Рис. 2. 18.

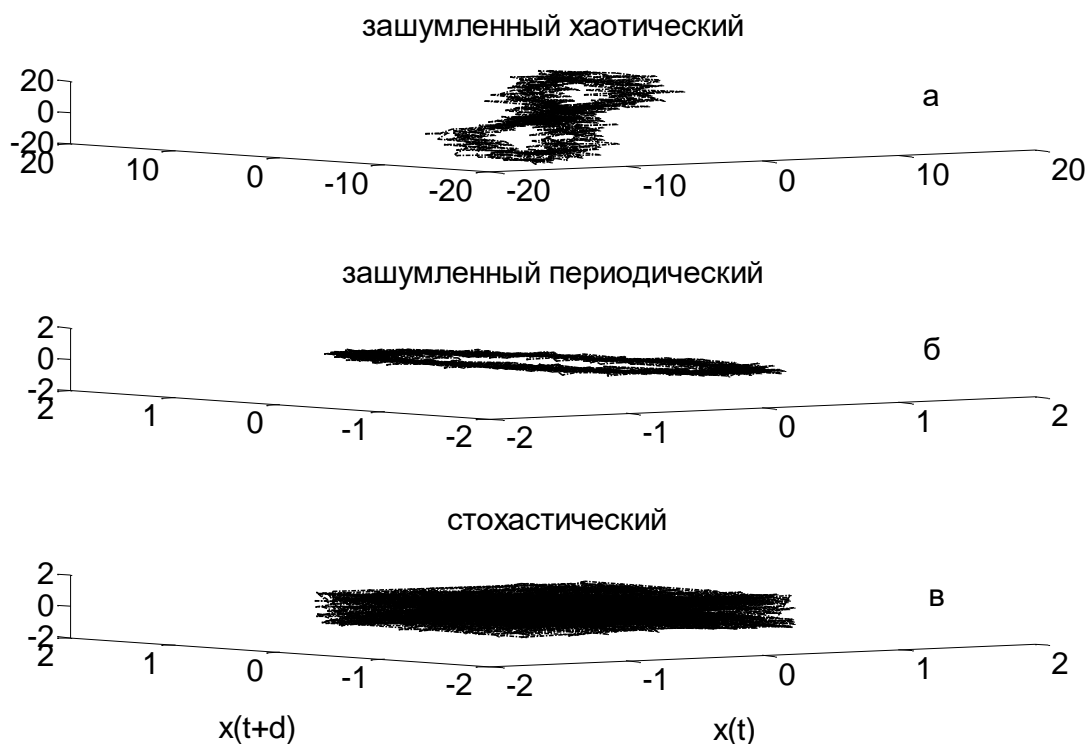


Рис. 2.18. Портреты фазовых траекторий в реконструированном фазовом пространстве. Величины параметров $d=5$ и $m=3$ для хаотического, $d=15$ и $m=3$ для периодического, $d=40$ и $m=9$ для стохастического сигналов.

Визуально демонстрируется то, что несмотря на то что все три фазовых траектории для физиологического, эссенциального и паркинсонического тремора, которые были рассмотрены выше, не имеют строгой периодичности, они проявляют ярко выраженную структуру, в отличие от фазовой траектории, которая была получена для броуновского движения, то есть для стохастического сигнала.

2.2.7 Рекуррентные диаграммы произвольных колебаний руки человека

Рассмотрим рекуррентные диаграммы паттернов произвольных колебаний руки человека для того, чтобы визуализировать некоторую структуру в паттернах этих колебаний.

На Рис. 2. 19 представлены рекуррентные диаграммы, которые построены при величине временного лага $d = 2$ и размерности вложения $m = 8$ для физиологического тремора и $m = 3$ для паркинсонического и эссенциального тремора. Размер окрестности ε равен 1% от величины стандартного отклонения временных рядов.

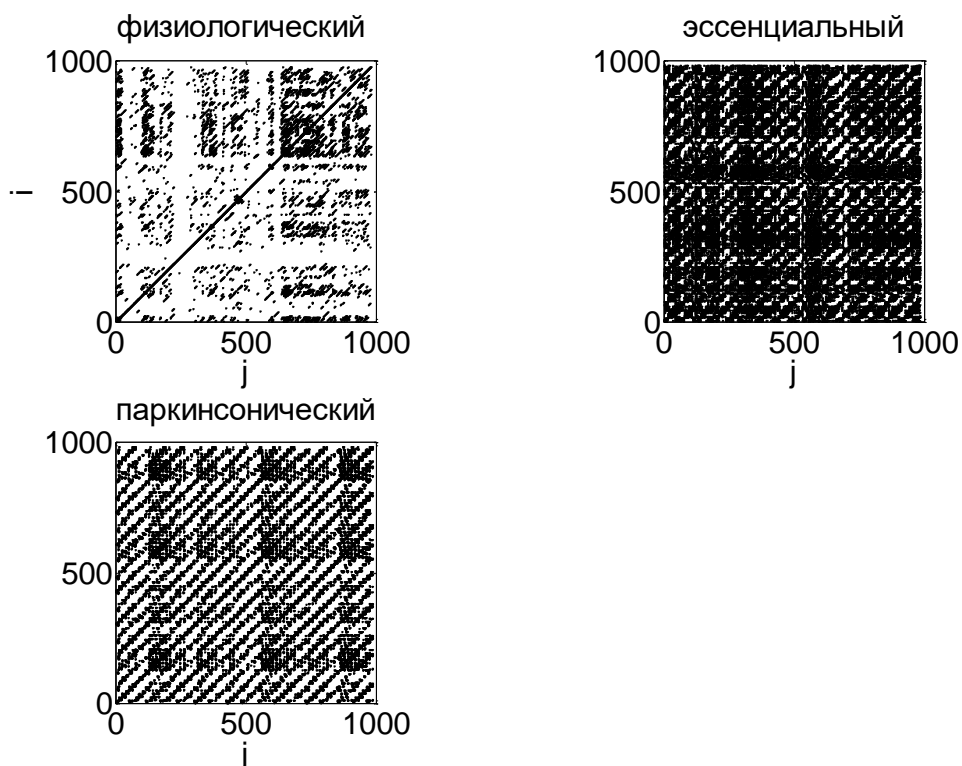


Рис. 2.19. Примеры рекуррентных диаграмм. Параметры: $d=2$, $m=8$ для физиологического тремора и $m=3$ для паркинсонического и эссенциального тремора. Величина $\varepsilon= 1\%$ от величины стандартного отклонения анализируемых временных рядов.

Все рекуррентные диаграммы анализируемых видов произвольных колебаний на Рис.2.19 включают в себя неомогенные структуры, что демонстрирует нестационарность тремора руки пациента. Диаграмма физиологического тремора показывает наличие сильных флуктуаций в анализируемом сигнале и незначительное сходство паттернов в разное время, что обуславливается содержанием отдельно изолированных точек и прерывистых диагональных линий.

В рекуррентных диаграммах паркинсонического и эссенциального тремора содержится большое количество диагональных линий, которые вложены в ярко выраженную квазипериодическую структуру прямоугольников. Каждый прямоугольник отражает временной интервал, к которому траектория произвольных колебаний путешествует вокруг неустойчивой периодической орбиты [Bradley, Mantilla, 2002].

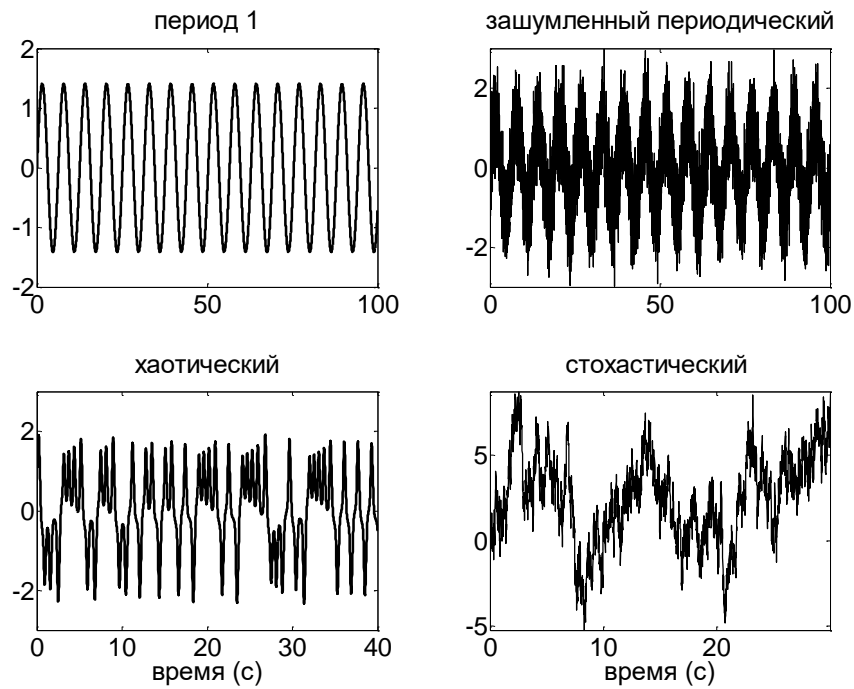


Рис. 2. 20 Сигналы с различной структурой паттернов

Для сравнения полученных рекуррентностей в паттернах тремора с рекуррентностями в периодических, стохастических и зашумленных периодических сигналах построим для них рекуррентные диаграммы. На Рис. 2. 20 и 2. 21 представлены сигналы и их рекуррентные диаграммы.

Процессы различного поведения будут давать рекуррентные диаграммы с различным рисунком. Зрительная оценка диаграммы может дать представление об эволюции исследуемой системы. Существует два основных типа структуры изображения: текстура, формируемая мелкими структурами и топология, которая формируется крупными структурами.

Выделяют четыре различных класса топологии:

- Однородные рекуррентные диаграммы. Такие диаграммы представляют собой стационарные и автономные системы.
- Периодические повторяющиеся структуры. Такие диаграммы соответствуют различным системам, которые имеют периодическую динамику.
- Дрейф. Соответствуют системам с медленно изменяющимися параметрами.
- Белые области или полосы на рекуррентной диаграмме обуславливаются редкими событиями и экстремальными ситуациями.

Если подробно рассматривать рекуррентную диаграмму, то можно выявить мелкие структуры – текстуру, которая состоит из простых точек и (или) линий. Прямоугольные кластеры точек формируются посредством комбинаций вертикальных и горизонтальных линий.

- Одинокие, отдельно стоящие рекуррентные точки появляются тогда, когда совпадающие состояния системы редки или неустойчивы во времени, либо вызваны сильными отклонениями. Однако данные рекуррентные точки не являются признаками шума.
- Диагональные линии $R_{i+k, j+k} = 1$ (при $k = 1 \dots Kl$, где l – длина диагональной линии) появляются тогда, когда участок траектории в фазовом пространстве проходит параллельно другому участку. Другими словами, траектория повторяет сама себя в одной и той же части фазового пространства в разное время.
- Горизонтальные (вертикальные) линии $R_{i, j+k} = 1$ (при $k = 1 \dots Kv$, где v – длина горизонтальной или вертикальной линии) показывают временные промежутки, в которые состояние системы изменяется незначительно или не изменяется совсем. Это является признаком “ламинарных” систем.

Гистограммы рекуррентных времен, которые необходимы для возврата траектории в ε окрестность точки, в которой она находилась до этого, демонстрируются на Рис. 2. 22. Штрихпунктирными линиями обозначаются гистограммы, которые были вычислены для суррогатных данных.

На гистограмме рекуррентных времен физиологического тремора можно увидеть множество максимумов, что характеризует его как сильно неоднородный сигнал. Для патологического тремора, напротив, число максимумов ограничено, что говорит о менее сложной структуре паттернов для этих сигналов.

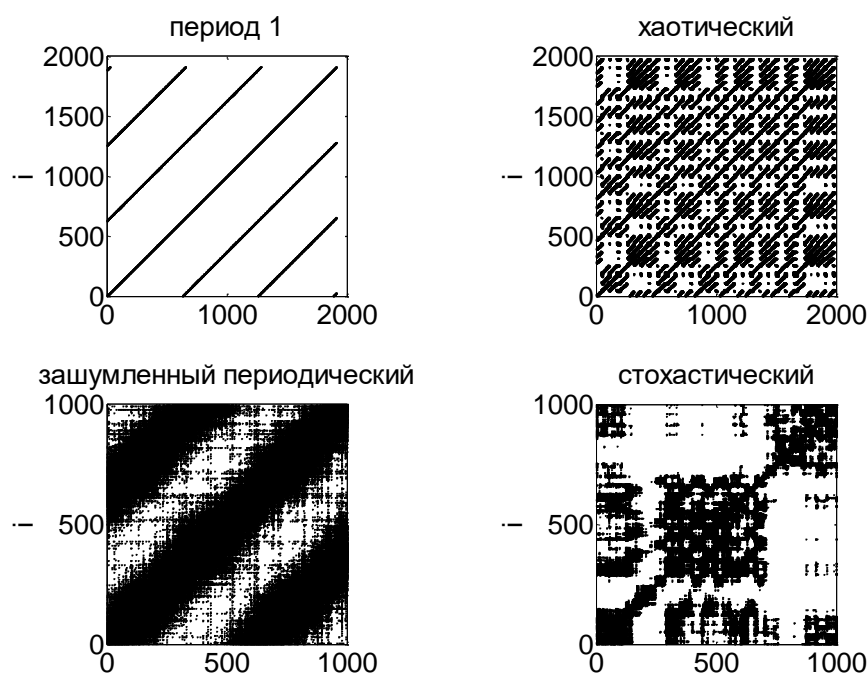


Рис. 3.21 Рекуррентные диаграммы для сигналов, представленных на Рис. 3.22. Величины азмерности вложения $m=3$ и временной задержки $d=90$ для периодического и $d=15$ для зашумленного периодического сигналов, $d=40$ для стохастического процесса (броуновское движение) и $d=5$ для хаотических колебаний системы Лоренца. Величина размера окрестности $\varepsilon = 0.03 \sigma$ для периодического сигнала, $\varepsilon = 2 \sigma$ для зашумленного периодического сигнала, $\varepsilon = 0.1 \sigma$ для системы Лоренца и $\varepsilon = 0.8 \sigma$ для броуновского движения, где σ - величина стандартного отклонения анализируемых временных рядов.

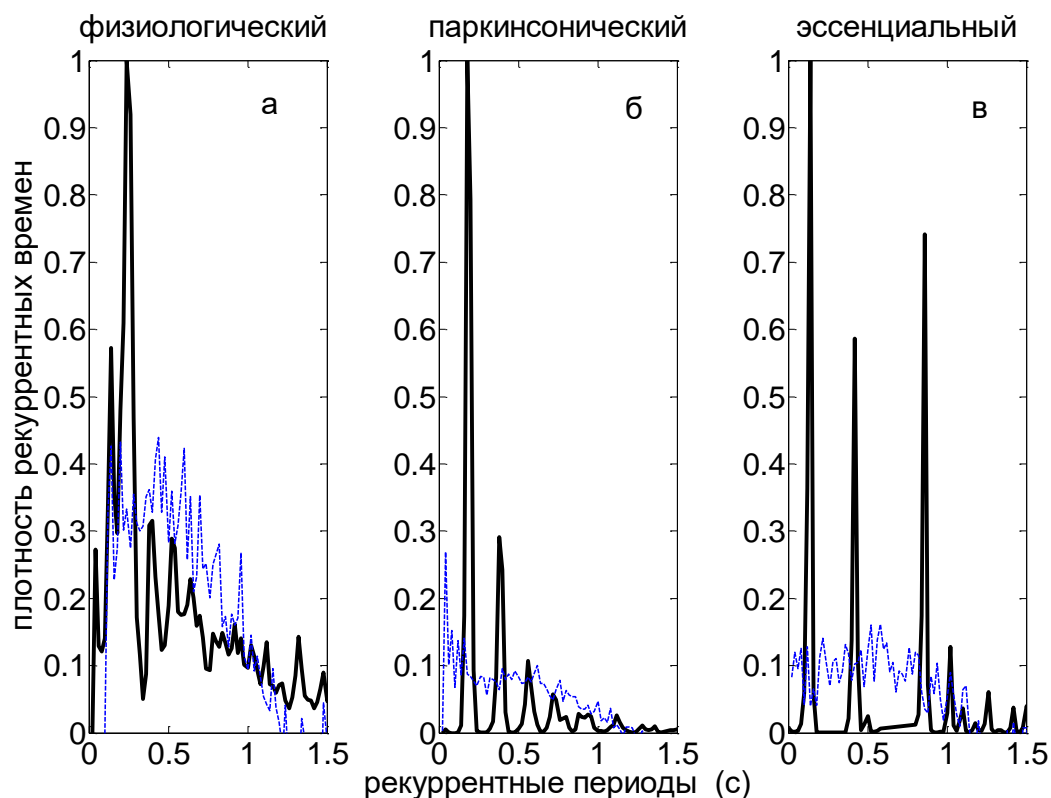


Рис. 2.22. Гистограммы функций плотности рекуррентных времен для анализируемых видов тремора (жирные черные линии) и для суррогатных сигналов, которые были получены путем рандомизации исходных данных (штрихпунктирные голубые линии). Параметры размерности m , временной задержки d и окрестность ϵ те же, что и для Рис. 2.19.

Рекуррентные периоды, которые были найдены на основании значений максимумов построенных гистограмм, равняются 0.23 ± 0.02 с для физиологического тремора, 0.17 ± 0.01 с и 0.34 ± 0.03 с для паркинсонического и 0.15 ± 0.01 с, 0.45 ± 0.04 с и 0.90 ± 0.08 с для эссенциального тремора.

На рис. 2.23 визуально показано, что максимум гистограммы рекуррентных периодов для колебаний системы Лоренца соответствует 5.75 ± 0.3 с.

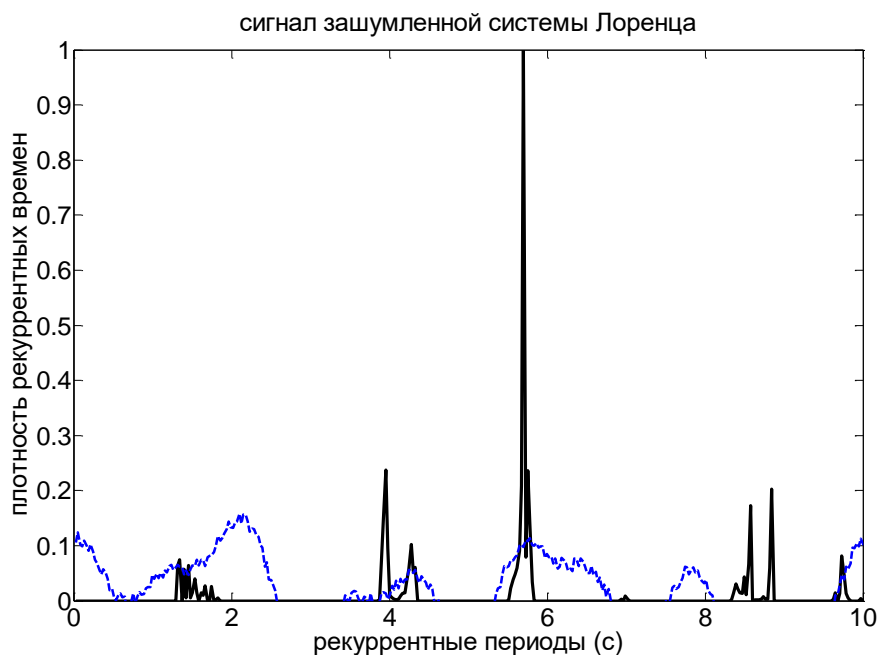


Рис. 3.23. Гистограмма функции плотности рекуррентных времен для колебаний системы Лоренца (жирные черные линии) и для суррогатного сигнала, полученного рандомизацией системы Лоренца (штрихпунктирные голубые линии). Размерность вложения $m=3$, временная задержка $d=5$ и окрестность $\epsilon=0.1\sigma$

Выше описанная динамика наблюдалась для тремора 89% испытуемых лиц, что позволило усреднить данные внутри каждой группы.

2.2.8 Сравнительные характеристики рекуррентных диаграмм для паркинсонического и эссенциального тремора

Сравнительные усредненные результаты, которые характеризуют параметры построенных диаграмм можно увидеть в таблице 2.6. Данные из таблицы демонстрируют отсутствие статистически значимых отличий в средних значениях характеристик произвольных колебаний для правой и левой рук как в контрольной здоровой группе, так и в группе людей с эссенциальным и паркинсоническим симптомами.

Таблица 3.6. Сравнение статистических характеристик рекуррентных диаграмм.

Обнаруживаемые различия в произвольных колебаниях левой и правой рук оценивались для $p_1 < 0.05$ по тесту Манна-Уитни. Статистические различия в средних значениях для тремора группы здоровых добровольцев и группы пациентов с болезнью Паркинсона оценивались для $p_2 < 0.05$ по тесту Манна-Уитни. Значимые различия в средних значениях для паркинсонического и эссенциального оценивались для $p_3 < 0.05$ по тесту Манна-Уитни.

характеристики тремора	рука	физиологический	паркинсонический	статистика p_2	эссенциальный	статистика p_3
детерминизм <i>DET</i>	левая	0.30 ± 0.02	0.88 ± 0.08	0.017	0.52 ± 0.06	0.027
	правая	0.27 ± 0.03 $p_1=0.094$	0.81 ± 0.08 $p_1=0.089$	0.015	0.61 ± 0.06 $p_1=0.084$	0.036
дивергенция <i>DIV</i>	левая	0.1 ± 0.01	0.003 ± 0.000 3	0.003	0.02 ± 0.00 2	0.009
	правая	0.09 ± 0.01 $p_1=0.093$	0.001 ± 0.000 1 $p_1=0.097$	0.011	0.05 ± 0.00 5 $p_1=0.081$	0.004
максимумы гистограмм	левая	>10	1-2		2-3	
	правая	>10	1-2		2-3	
энтропия плотности рекуррентных времен <i>EDRT</i>	левая	0.66 ± 0.07	0.31 ± 0.03	0.043	0.56 ± 0.05	0.044
	правая	0.77 ± 0.07 $p_1=0.092$	0.25 ± 0.03 $p_1=0.087$	0.032	0.53 ± 0.05 $p_1=0.090$	0.026

Существенные отличия между состояниями были обнаружены у всех рассмотренных характеристик произвольных колебаний ($p_2 < 0.05$ по тесту Манна-Уитни). Значения рассмотренных параметров для эссенциального и паркинсонического тремора также достоверно отличались ($p_3 < 0.05$).

Показатель детерминизма (DET) описывает отношение числа рекуррентных точек, которые составляют диагональные структуры, к общему количеству рекуррентных точек.

DET был вычислен для построения рекуррентных диаграмм, и данный показатель максимален для паркинсонического тремора (0.88 ± 0.08) и минимален для тремора руки здорового добровольца (0.27 ± 0.02), для эссенциального тремора показатель детерминизма принимает промежуточное значение (0.52 ± 0.06). Таким образом можно сказать, что произвольные колебания руки больного паркинсонизмом более детерминированы, чем тремор руки здорового человека, и степень детерминированности растет вместе с ростом степени патологии. Динамическая сложность таких колебания уменьшается.

Показатель дивергенции DIV, характеризует сходимость сегментов траектории. Данный показатель максимален для физиологического тремора (0.1 ± 0.01), меньшее значение он имеет для эссенциального тремора (0.02 ± 0.002) и минимальное принимает для паркинсонического (0.003 ± 0.0003). Все вышеперечисленное подтверждает, что эссенциальный тремор менее детерминирован, чем паркинсонический. Средние значения показателя дивергенции, полученные для здоровых людей, существенно отличаются от значений, которые были получены для патологического тремора.

Энтропия плотности рекуррентных времен *EDRT* при двигательных нарушениях уменьшается, что обуславливает снижение степени динамической сложности произвольных колебаний. *EDRT* характеризует плотность периода сигнала и отражает сложность его детерминистской составляющей. Для физиологического тремора энтропия плотности рекуррентных времен имеет наибольшее значение (0.77 ± 0.07) и наименьшее для паркинсонического (0.25 ± 0.03). Показатель *EDRT* принимает промежуточное значение для эссенциального тремора (0.53 ± 0.05), что обуславливает возрастание неопределенности в значениях периода колебаний в случае эссенциального тремора. Средние значения показателя *EDRT*, которые были вычислены для произвольных колебаний у здоровых людей существенно отличаются от значений для патологического тремора.

2.2.9 Локализация неустойчивых периодических орбит произвольных колебаний руки человека

Рекуррентные периоды, которые были вычислены ранее, следует использовать для нахождения неустойчивых периодических орбит в исследуемых временных рядах.

Тестирование суррогатных данных привело к исключению значений 0.23 с и 0.34, так как при обоих значениях статистическая мера k , которая характеризует существование

статистически значимых неустойчивых периодических орбит в исследуемом сигнале, меньше 1.

Для других рекуррентных периодов, которые можно извлечь из данных, показанных на Рис. 2.22, статистическая мера $k > 2$, что подтверждает обнаружение неустойчивости периодической орбиты на 95% уровне значимости.

Для физиологического тремора, который был представлен на Рис. 2. 22 не обнаружено статистически значимых неустойчивых периодических орбит.

Однако для паркинсонического тремора определяется неустойчивая периодическая орбита периода 1. Для эссенциального тремора обнаруживается три неустойчивые орбиты с периодами 1,3 и 6. Кратность периодов определяется в силу отношений $0.45/0.15=3$ и $0.90/0.15=6$.

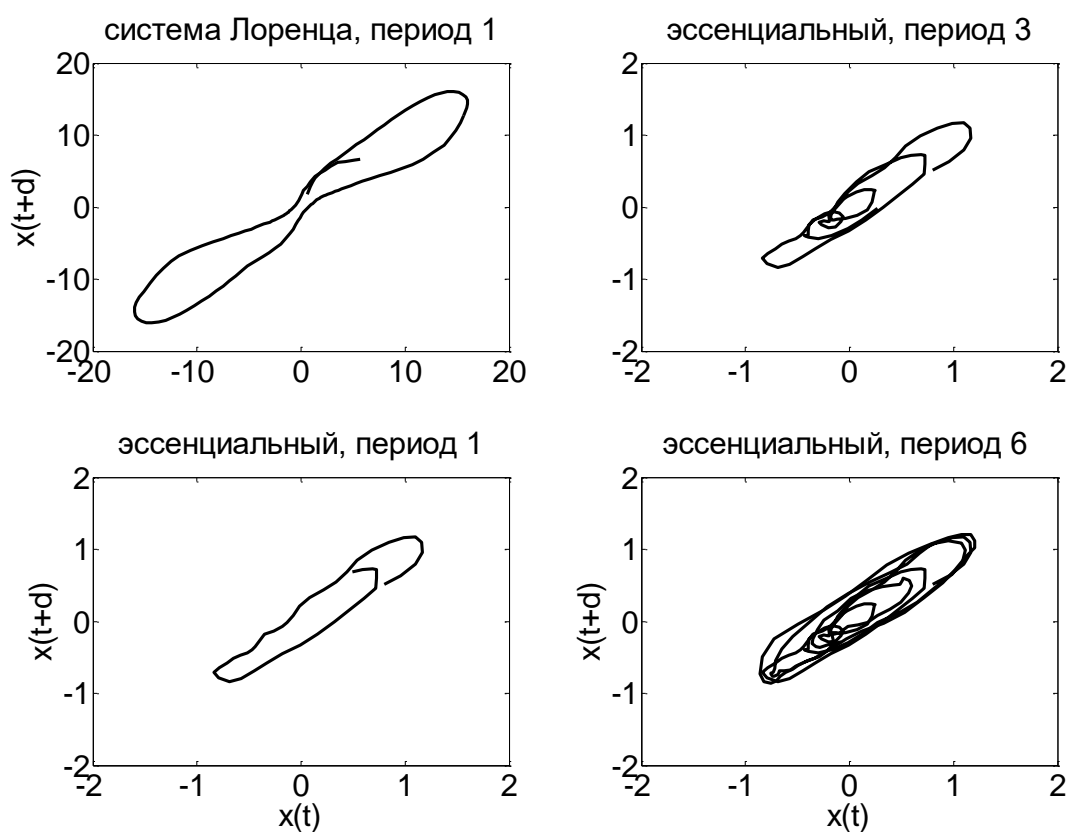


Рис 2.24. Неустойчивые орбиты 1, 3 и 6 периодов для эссенциального тремора и периода 1 для колебаний системы Лоренца

Примеры орбит 1,3 и 6 периодов, которые были обнаружены для эссенциального тремора, и периода 1 для хаотических колебаний системы Лоренца представлены на Рис.2.24.

Так как подобная динамика обнаружения неустойчивых периодических орбит наблюдалась в произвольных колебаниях всех испытуемых, то можно усреднить значения характеристик внутри каждой группы испытуемых.

В Таблице 2.7 представлены усредненные значения характеристик орбит тремора.

Статистическая величина $k < 1$ для физического тремора обеих рук здоровых испытуемых, что означает отсутствие статистически значимых неустойчивых периодических орбит.

Статистически значимые неустойчивые периодические орбиты периода 1 характерны для группы пациентов с болезнью Паркинсона (статистическая величина $k(T_1) = 4.75 \pm 0.61$ для тремора левой руки и $k(T_1) = 3.27 \pm 0.31$ для тремора правой руки).

Таблица 2.7. Сравнение статистических характеристик неустойчивых периодических орбит (усреднение внутри каждой группы тестируемых). Обнаруживаемые различия в треморе левой и правой рук оценивались для $p_1 < 0.05$ по тесту Манна-Уитни. Статистические различия в средних значениях для тремора группы здоровых добровольцев и группы пациентов с болезнью Паркинсона оценивались для $p_2 < 0.05$ по тесту Манна-Уитни. Значимые различия в средних значениях для паркинсонического и эссенциального оценивались для $p_3 < 0.05$ по тесту Манна-Уитни.

характеристики тремора	рука	физиологический	паркинсонический	статистика p_2	эссенциальный	статистика p_3
мера периода 1 $k(T_1)$	левая	<1	4.75 ± 0.61	0.005	5.43 ± 0.53	0.032
	правая	<1	3.27 ± 0.31 $p_1=0.031$	0.006	4.26 ± 0.41 $p_1=0.021$	0.065
мера периода 3 $k(T_3)$	левая	<1	<1		2.01 ± 0.20	0.008
	правая	<1	<1		2.32 ± 0.21 $p_1=0.051$	0.009
мера периода 6 $k(T_6)$	левая	<1	<1		3.47 ± 0.32	0.005
	правая	<1	<1		4.03 ± 0.43 $p_1=0.052$	0.003

Для людей с синдромом эссенциального тремора находятся статистически значимые неустойчивые периодические орбиты периода 1 (статистическая величина $k(T_1) = 5.43 \pm 0.53$ для тремора левой руки и $k(T_1) = 4.26 \pm 0.41$ для тремора правой руки), для периода 3 (статистическая величина $k(T_3) = 2.01 \pm 0.20$ для тремора левой руки и $k(T_3) =$

2.32 ± 0.21 для тремора правой руки) и для периода τ (статистика $k(T_6) = 3.47 \pm 0.32$ для тремора левой руки и $k(T_6) = 4.03 \pm 0.43$ для тремора правой руки).

Отсутствие статистически значимых неустойчивых периодических орбит в физиологическом треморе, а также их нахождение в паркинсоническом и эссенциальном треморе демонстрирует то, что сложность динамических паттернов патологического тремора ниже по сравнению с физиологическим.

Неустойчивые периодические орбиты можно наблюдать при записи электрокардиограммы здорового человека, которая производится при задержке дыхания и гипервентиляции легких, то есть под воздействием факторов, которые характерны для стрессовых состояний [Сидоренко, Войтикова, 2002]. Неустойчивые периодические орбиты наблюдаются также в паттернах электроэнцефалограмм, которые регистрируются при помощи субдуральных электродов у больных эпилепсией [Quyen, et al., 1997]. Обнаружение в физиологических сигналах неустойчивых периодических орбит говорит о том, что нелинейная динамика переходит к более простой, которая связана с возникновением более регулярного поведения и рассматривается как патологическая потеря адаптивных возможностей человека [Stam, 2005].

2.3 Заключительные замечания

Результаты, которые были получены в данной работе являются убедительным доказательством того, что методы анализа нелинейной динамики можно считать эффективным инструментом для оценки нарушений двигательной функции человека.

Статистически достоверные отличия были обнаружены во многих параметрах нелинейной динамики (мультифрактальных, рекуррентных) таких как амплитуда, показатели детерминизма и дивергенции, энтропии плотности рекуррентных времен и в локализации неустойчивых периодических орбит.

Результаты работы демонстрируют, что тремор руки человека страдающего болезнью Паркинсона при выполнении им двигательной задачи поддержания изометрического усилия характеризуется следующими параметрами: наибольшая амплитуда, многочисленные пики в спектрах мощности, максимальной энергией вейвлетного спектра, минимальной степенью мультифрактальности, максимальной степенью детерминизма и минимальной энтропией плотности рекуррентных времен, отражающей минимальную степень неопределенности значения периода сигнала.

В результате анализа эссенциального тремора было выявлено уменьшение энергии вейвлетного спектра и небольшое увеличение сложности колебаний, что обусловлено

уменьшением пиков в спектре мощности, увеличение степени мультифрактальности, проявление стохастичности в структуре рекуррентных диаграмм, понижение детерминизма и увеличение энтропии плотности рекуррентных времен. В случае с физиологическим тремором эти тенденции ослабевают.

Исходя из полученных результатов можно утверждать, что динамическая сложность временных интервалов в физиологических сигналах уменьшается с возрастанием уровня нарушений двигательной функции. Это проявляется посредством уменьшения степени мультифрактальности, возникновения долговременных корреляций и появлением неустойчивых периодических орбит в фазовой траектории произвольных колебаний руки.

Уменьшение динамической сложности паттернов произвольных колебаний сопровождается возникновением долговременных корреляций и происходит за счет снижения вклада сильных флуктуаций.

Клинические симптомы тремора исчезали в среднем у 70% тестируемых после приема лекарственных средств. Это сопровождалось тем, что мультифрактальные и энергетические значения параметров приближались к тем значениям, которые были получены в здоровой контрольной группе.

Очень важной особенностью данного исследования является возможность количественно оценить степень нарушения двигательной функции. Это значительно облегчает дифференциальную диагностику дрожательной формы болезни Паркинсона и эссенциального тремора в сложных клинических случаях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение характеристик нелинейной динамики произвольных колебаний (тремора) руки человека, при выполнении им задачи по поддержанию изометрического усилия позволило выявить существенные закономерности в концептуализации физиологических ритмов здорового человека и выявить нарушения функционального состояния мозга или двигательных нарушений путем определения механизмов изменения динамической сложности паттерна.

Результаты работы демонстрируют, что тремор руки человека страдающего болезнью Паркинсона при выполнении им двигательной задачи поддержания изометрического усилия характеризуется следующими параметрами: наибольшая амплитуда, многочисленные пики в спектрах мощности, максимальной энергией вейвлетного спектра, минимальной степенью мультифрактальности, максимальной степенью детерминизма и минимальной энтропией плотности рекуррентных времен, отражающей минимальную степень неопределенности значения периода сигнала. В результате анализа эссенциального тремора было выявлено уменьшение энергии вейвлетного спектра и небольшое увеличение сложности колебаний, что обусловлено уменьшением пиков в спектре мощности, увеличение степени мультифрактальности, проявление стохастичности в структуре рекуррентных диаграмм, понижение детерминизма и увеличение энтропии плотности рекуррентных времен. В случае с физиологическим тремором эти тенденции ослабевают. Результаты, представленные в данной работе, свидетельствуют о том, что динамическая сложность паттернов произвольных колебаний руки человека уменьшается с увеличением степени нарушений двигательной функции человека. Возможность количественно оценить степень двигательных нарушений имеет чрезвычайное значение в клинической диагностике дрожательной формы болезни Паркинсона и эссенциального тремора в неоднозначных клинических случаях.

ВЫВОДЫ

Анализ нелинейной динамики тремора руки человека, который возникает при выполнении определенных двигательных задач, может быть использован для оценки степени двигательных нарушений у тестируемого лица. Так же нахождение вейвлетных, мультифрактальных и рекуррентных характеристик позволяет достоверно различить паркинсонический и эссенциальный тремор. Доказано, что уменьшение динамической сложности паттернов произвольных колебаний сопровождается возникновением долговременных корреляций и происходит за счет снижения вклада сильных флуктуаций.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Павлов И.П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных.– М.: Госиздат, 1923.– 244 с.
2. Cannon W.B. The Wisdom of the Body.– New York: W.W. Norton & Company, Inc, 1932.– 333 p.
3. Мусалимов В.М., Дик О.Е., Тюрин А.Е. Параметры действия энергетического спектра вейвлет–преобразований // Известия вузов. Приборостроение.– 2009.– Т. 52.– С.10–15.
4. Дик О.Е., Шелых Т.Н., Плахова В.Б., Ноздрачев А.Д. и др., Коменовая кислота снижает частоту повторных ответов мембраны ноцицептивного нейрона// Доклады Академии наук.– 2015а.– Т.462.– С. 1–3.
5. Дик О.Е., Шелых Т.Н., Плахова В.Б., Ноздрачев А.Д. и др., Коменовая кислота снижает частоту повторных ответов мембраны ноцицептивного нейрона// Доклады Академии наук.– 2015а.– Т.462.– С. 1–3.
6. Дик О.Е., Шелых Т.Н., Плахова В.Б., Ноздрачев А.Д. и др. Применение бифуркационного анализа для определения механизма кодирования ноцицептивных сигналов// Ж. Тех. Физики.– 2015б.– Т. 85.– С. 131–134.
7. Nurujjaman M., Narayanan R., Sekar Iyengar A.N. Comparative study of nonlinear properties of EEG signals of normal persons and epileptic patients// Nonlinear Biomedical Physics.– 2009.– V.3.– P. 6–12.
8. Дик О.Е., Святогор И.А., Ишинова В.А., Ноздрачев А.Д. Фрактальные характеристики функционального состояния мозга у пациентов с тревожно–фобическими расстройствами// Физиология человека.– 2012.– V. 38.– P. 30–36.
9. Дик О.Е. Вейвлет и мультифрактальный анализ реакции мозга человека на ритмическую фотостимуляцию при сосудистой патологии// XVIII Всероссийская научно–техническая конференция с международным участием Нейроинформатика– 2016, 25–29 апреля 2016 НИЯУ МИФИ: Сб. научных трудов. В 3–х частях. Ч. 3. М.: НИЯУ МИФИ.– 2016.– С. 12– 20.
10. Дик О.Е., Крылов Б.В., Ноздрачев А.Д. Возможный механизм подавления пачечной активности в ноцицептивных нейронах.// Доклады Академии наук.– 2017.– Т. 473.– С. 1–4.
11. Павлов, А.Н., Анищенко, В.С. Мультифрактальный анализ сложных сигналов// Успехи физических наук. –2007.– Т.177. – С.859.
12. Takens F. Detecting strange attractors in turbulence// In: Dynamical Systems and Turbulence, Lecture Notes in Mathematics / D. Rand, L.S. Young, eds./ Berlin: Springer, 1981.– V.898.– P. 366 – 381.

13. Анищенко В.С., Вадивасова Т.Е. Лекции по нелинейной динамике.– Москва, Ижевск: НИЦ Регулярная и хаотическая динамика, 2011. –516 с.
14. Линник Ю.В. Метод наименьших квадратов и основы математико–статистической теории обработки наблюдений.– М.: Физматлит, 1962.– 333 с.
15. Dhooge A., Govaerts W., Kuznetsov Y.A., et al. MatCont and CL_Matcont Continuation toolboxes in MATLAB.– Utrecht, Netherlands: Utrecht Univ., 2006.– 101 p.
16. Natarajan K., Acharya R., Lim C., et al. Characterization of EEG – A comparative study.// Comp. Methods and Programs in Biomedicine. – 2005.–V.80.– P. 17–23.