

Применение формализма функций статистической памяти в поиске диагностических критериев патологической активности мозга

С.А. Демин¹, О.Ю. Панищев¹, Н.Ю. Демина¹, Р.Р. Латыпов¹

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Кремлевская 18, Казань, Россия, 420008

Аннотация. Применение «наук о данных» в анализе биомедицинских и физиологических временных рядов и пространственных карт позволяет извлечь достоверную информацию о динамических состояниях и функционировании как организма в целом, так и отдельных органов. В настоящей работе на основе формализма функций памяти, одного из подходов статистической физики, проводится анализ сигналов биоэлектрической активности мозга и нервно-мышечной системы человека. Выполнен переход от исследования «глобальных» закономерностей, выявляемых в сигналах человека, к анализу отдельных участков временной динамики. На основе локализованных характеристик и параметров – оконно-временного построения спектров мощности и информационных мер статистической памяти установлены изменения периодических закономерностей и корреляций динамических режимов. В случае анализа временных рядов разнообразные процедуры локализации играют роль «статистического микроскопа», захватывающего детали сигналов или отражающего особенности локальной структуры объекта. «Обобщенные» и локализованные параметры, вводимые в рамках формализма функций памяти, оказываются полезными в поиске диагностических критериев в кардиологии, нейрофизиологии, эпидемиологии, при изучении сенсомоторной и локомоторной деятельности человека.

1. Введение

В настоящее время одним из активно эволюционирующих направлений «наук о данных» и «наук о сложности» является анализ временных сигналов, генерируемых сложными открытыми системами живой и неживой природы (физическими, астрономическими, химическими, биологическими, экономическими, социальными). С одной стороны, это связано с накоплением больших массивов экспериментальных данных (Big Data) и постоянным совершенствованием регистрирующего оборудования. С другой стороны, этому способствуют разнообразные интенсивно внедряемые программные инструменты и новые разработки в области аппаратных средств вычислительной техники. Для теоретического описания динамических закономерностей и структурных особенностей сложных систем эффективно применяются статистические методы: Фурье-анализ и модифицирующий его вейвлет-анализ, корреляционный и регрессивный методы, дисперсионный факторный и ковариационный методы, методы фрактального анализа, теория динамического хаоса (методы нелинейной динамики), фликкер-шумовая спектроскопия, элементы математической статистики.

Статистические методы находят широкое применение в задачах кодирования, фильтрации и обработки сигналов и изображений в радиофизике, электротехнике, акустике, сейсмологии; в распознавании образов в оптике и медицине; при изучении структурных свойств и дефектов кристаллов; в диагностике и прогнозировании физиологических состояний человека, в том числе при различных заболеваниях и патологиях.

Преобладающей особенностью большинства статистических методов выступает факт того, что для детального анализа свойств исследуемого объекта требуется максимально возможный набор регистрируемых экспериментальных данных. Чем больше статистика временных вариаций фиксируемых динамических переменных и параметров, тем более полной и точной будет извлекаемая информация. Исследуются бифуркационные свойства, связанные с динамическими фазовыми переходами, или глобальные характеристики, связанные с процедурами усреднения по большим интервалам времени и обусловленные перемежаемостью, фрактальностью, самоорганизованной критичностью и другими уникальными свойствами динамических систем.

Для исследования локальных закономерностей динамики и структурных особенностей сложных систем используются процедуры локализации. В этом случае извлекается информация об отдельных динамических режимах эволюции сложной системы или отдельных особенностях поведения регистрируемых экспериментальных данных. В настоящей работе на основе формализма функций памяти [1–3], теоретического подхода статистической неравновесной физики, выполнен переход от «обобщенных» параметров, характеризующих пространственно-временную структуру сигналов в целом к локализованным параметрам.

2. Основные положения формализма функций статистической памяти

Временную динамику экспериментально фиксируемого показателя сложной системы живой природы представим в виде дискретной временной серии x_j переменной X :

$$X = \{x(T), x(T + \tau), x(T + 2\tau), \dots, x(T + (N - 1)\tau)\}. \quad (1)$$

Здесь T – момент времени, с которого началась регистрация экспериментального показателя, $(N - 1)\tau$ – полное время регистрации сигнала, $\tau = \Delta t$ – шаг дискретизации. Среднее значение динамической переменной $\langle X \rangle$, флуктуации δx_j и абсолютную дисперсию σ^2 можно представить в следующем виде:

$$\langle X \rangle = \frac{1}{N} \sum_{j=0}^{N-1} x(T + j\tau), \quad \delta x_j = x_j - \langle X \rangle, \quad \sigma^2 = \frac{1}{N} \sum_{j=0}^{N-1} \delta x_j^2.$$

Для количественного описания динамических свойств исследуемой живой системы (динамики корреляций) удобно использовать нормированную временную корреляционную функцию (ВКФ):

$$a(t) = \frac{1}{(N - m)\sigma^2} \sum_{j=0}^{N-m-1} \delta x_j \delta x_{j+m} = \frac{1}{(N - m)\sigma^2} \sum_{j=0}^{N-m-1} \delta x(T + j\tau) \delta x(T + (j + m)\tau), \quad (2)$$

$$t = m\tau, \quad 1 \leq m \leq N - 1.$$

Здесь x_j, x_{j+m} – значения переменной X на $j, j + m$ шагах соответственно, $\delta x_j, \delta x_{j+m}$ – флуктуации величин x_j, x_{j+m} , σ^2 – абсолютная дисперсия переменной X .

С помощью техники проекционных операторов Цванцига-Мори [4, 5], используемых в неравновесной статистической физике, можно получить цепочку конечно-разностных уравнений немарковского типа [1, 2] для исходной ВКФ $a(t)$ и функций памяти более высокого порядка $M_i(t)$ ($i=1, 2, \dots, n$):

$$\frac{\Delta a(t)}{\Delta t} = \lambda_1 a(t) - \tau \Lambda_1 \sum_{j=0}^{m-1} M_1(j\tau) a(t - j\tau), \dots, \quad (3)$$

$$\frac{\Delta M_{n-1}(t)}{\Delta t} = \lambda_n M_{n-1}(t) - \tau \Lambda_n \sum_{j=0}^{m-1} M_n(j\tau) M_{n-1}(t - j\tau).$$

Здесь λ_i – показатели, которые образуют спектр собственных значений квазиоператора Лиувилля \hat{L} , Λ_i – релаксационные параметры:

$$\lambda_n = i \frac{\langle \mathbf{W}_{n-1} \hat{L} \mathbf{W}_{n-1} \rangle}{\langle |\mathbf{W}_{n-1}|^2 \rangle}, \Lambda_n = i \frac{\langle \mathbf{W}_{n-1} \hat{L} \mathbf{W}_n \rangle}{\langle |\mathbf{W}_{n-1}|^2 \rangle}. \quad (4)$$

Динамические ортогональные переменные \mathbf{W}_n в уравнении (4) получены с помощью процедуры ортогонализации Грама-Шмидта:

$$\langle \mathbf{W}_n, \mathbf{W}_m \rangle = \delta_{n,m} \langle |\mathbf{W}_n|^2 \rangle,$$

где $\delta_{n,m}$ – символ Кронекера.

Ранее для количественной оценки эффектов статистической памяти в работах [1, 2] авторами была предложена частотная зависимость параметра немарковости:

$$\varepsilon_i(\nu) = \left(\frac{\mu_{i-1}(\nu)}{\mu_i(\nu)} \right)^{\frac{1}{2}}. \quad (7)$$

Здесь частотные характеристики $\mu_i(\nu)$ – спектры мощности определяются через Фурье-образы функций статистической памяти $M_i(t)$:

$$\mu_0(\nu) = \left| \Delta t \sum_{j=0}^{N-1} a(t_j) \cos 2\pi \nu t_j \right|^2, \dots, \mu_i(\nu) = \left| \Delta t \sum_{j=0}^{N-1} M_i(t) \cos 2\pi \nu t_j \right|^2. \quad (8)$$

Параметр немарковости $\varepsilon = \varepsilon_1(0)$ (для упрощения выбирается значение меры памяти на нулевой частоте) позволяет различить марковские процессы – с короткой или мгновенной статистической памятью и немарковские – с дальнедействующей памятью. При этом под статистической памятью понимается информация о предыдущих состояниях системы в терминах исходной ВКФ и функций памяти. Анализ значений параметра немарковости, рассчитываемого для различных биомедицинских данных, свидетельствует о том, что он содержит также информацию о физиологическом (или патологическом) состоянии живой системы [1–3, 6]. Значения параметра $\varepsilon \sim 10^2$ соответствуют стабильным физиологическим состояниям, характерным для нормального функционирования системы. Состояния отличаются высокой степенью случайности и проявления марковских компонент. Возникновение каких-либо отклонений в функционировании живой системы, например, появление патологий или наличие заболеваний, приводит к резкому уменьшению параметра немарковости до значения $\varepsilon \sim 10^0$. Процесс отличается значительной упорядоченностью или регулярностью и наличием ярко выраженных немарковских компонент. Исходя из обнаруженной закономерности, можно сделать предположения о физиологических или патологических состояниях живой системы. Следует отметить, что биомедицинские данные отличаются значительной степенью индивидуальности. Достижение объективной оценки достигается путем обработки большого объема статистических данных (в том числе разнородных).

Проявление эффектов случайности или регулярности в стохастической динамике живых систем можно охарактеризовать следующим образом. Любая сложная система обладает значительным числом степеней свободы. В реальных условиях соответствующие переменные взаимосвязаны и находятся в тесном взаимодействии. Высокая размерность, наличие сильных нелинейных взаимодействий и обратных связей определяют поведение сложных систем. Как правило, такое поведение носит характер марковских случайных процессов. Отклонение от нормального функционирования сложной системы приводит к частичной синхронизации регистрируемых и скрытых динамических переменных. Синхронизация определяет

вынужденную организацию или регуляризацию структуры сложной системы. Подобная динамика характеризуется проявлением немарковских эффектов.

3. Локализация спектров мощности функций статистической памяти и частотных зависимостей параметра немарковости

Алгоритм данной процедуры состоит в следующем. На первом этапе необходимо выбрать оптимальную длину локального окна. При малой длине локальной выборки накопленная информация будет недостаточной для проведения качественного анализа временных сигналов. При большой длине выборки из-за нарастающих погрешностей (шумовых эффектов) теряется «чувствительность» локализованных параметров. Оптимальная длина выборки N определяется из специфики исследуемого объекта и структуры временного сигнала. После выбора оптимальной длины окна осуществляется процедура оконно-временного построения спектральных характеристик и параметров. Из исходного массива экспериментальных данных берутся первые N точек (с 0 до $N-1$). Для данной выборки строится частотная зависимость рассчитываемой характеристики. Выбирается следующее окно в N точек (с N до $2N-1$). Строится спектр мощности функции статистической памяти или частотная зависимость параметра немарковости. Данная процедура повторяется до конца массива экспериментальных данных. Представленная процедура позволяет обнаружить локальные особенности во временных сигналах. Локализация параметров может быть проведена путем перемещения локального окна каждый раз на один шаг дискретизации (другой тип локализации). Далее приведены примеры применения предлагаемой процедуры в анализе биоэлектрической активности мозга и нервно-мышечной системы человека.

4. Поиск диагностических критериев на основе процедуры локализации частотных характеристик биомедицинских сигналов

На рисунке 1 представлена временная запись ЭЭГ человека и оконно-временное поведение частотной зависимости второй точки параметра немарковости $\varepsilon_2(\nu)$. Регистрация биоэлектрической активности головного мозга осуществлялась в разные этапы эпилептического приступа [7]. Обнаруженный переход на втором релаксационном уровне от квазимарковского сценария в низкочастотной области спектра (1 и 2 временные окна) к сильной немарковости $\varepsilon_2(\nu) \approx 1$ (3-6 временные окна) является своеобразным предвестником эпилептического приступа. В момент эпилептического приступа (7-12 временные окна) в области средних частот обнаруживаются резонансные колебания, что связано с возникновением аномальной активности большого числа ансамблей нейронов. Окончание приступа характеризуется переходом от немарковского режима (13 временное окно) к квазимарковскому сценарию (14 временное окно). Отметим, что одновременная регистрация ЭЭГ сигналов согласно международной системе размещения электродов «10-20» позволяет установить нарушение коррелированности между различными областями коры головного мозга человека в случае патологии. Так как число переборов электродов в этом случае будет значительным, для установления информационно значимых электродов предварительно проводится автокорреляционный анализ. С целью поиска диагностических критериев авторами проведены многочисленные исследования электроэнцефалограмм и магнитоэнцефалограмм (МЭГ) человека при различных патологиях мозга (эпилепсия, фоточувствительная эпилепсия, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Шарко) и расстройствах психики (обсессивно-компульсивные, биполярное, шизофренического спектра) [1, 3, 6].

На рисунке 2 в оконно-временном поведении спектра мощности исходной временной корреляционной функции $\mu_0(\nu)$, рассчитанной для скорости патологического тремора пациента при болезни Паркинсона, на частоте $\nu=5,2$ Гц заметны спектральные всплески [8, 9]. Известно, что болезнь Паркинсона – прогрессирующее неврологическое заболевание, которое характеризуется появлением тремора, ригидностью мышц и апатией пациента. Физиологически это, прежде всего, связано со значительной убылью дофаминовых нейронов.

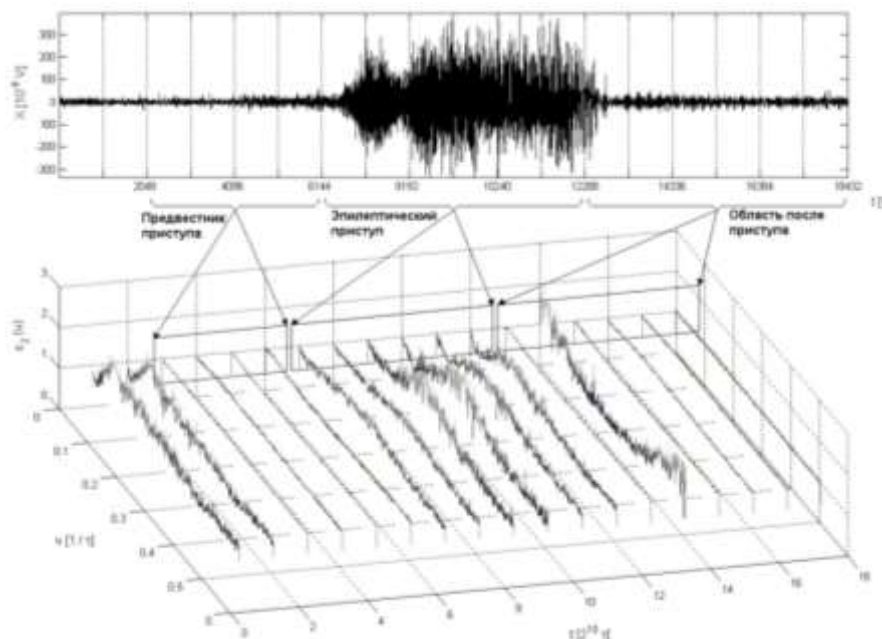


Рисунок 1. Запись биоэлектрической активности головного мозга человека при разных этапах эпилептического приступа и оконно-временное поведение ($N=2^{10}$ точек) частотной зависимости параметра немарковости $\varepsilon_2(v)$.

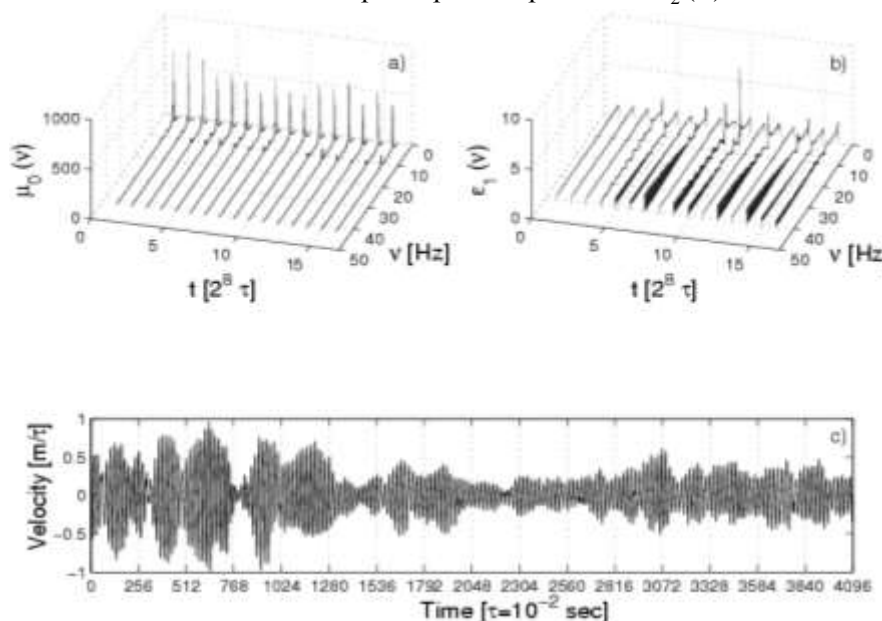


Рисунок 2. Оконно-временное поведение ($N=256$ точек) спектра мощности исходной ВКФ $\mu_0(v)$ (a) и частотной зависимости параметра $\varepsilon_1(v)$ (b) для скорости патологического тремора пациента при болезни Паркинсона (c).

Амплитуда спектральных всплесков на характеристической частоте отражает усиление или снижение скорости патологического тремора пациента. В частности, в окнах 1-3 заметны наиболее значительные по амплитуде пики. В исходной временной записи этим областям соответствует наибольшая скорость тремора. В оконно-временном поведении первой точки параметра немарковости $\varepsilon_1(v)$ наблюдается следующая картина. При возрастании скорости тремора значения параметра $\varepsilon_1(v)$ приближаются к 1 (временные окна 1-3, 8, 11, 13). При этом уменьшение параметра немарковости происходит на 2.5-3 с ранее увеличения скорости

тремора. В моменты уменьшения скорости патологического тремора в оконно-временном поведении параметра немарковости наблюдается квазимарковский режим. Исследование сигналов патологического тремора, регистрируемых при различных врачебных мероприятиях, на основе анализа поведения параметра немарковости позволяет количественным образом установить эффективность медицинского воздействия на пациента (консервативная медикаментозная терапия и/или глубокая стимуляция коры головного мозга). Построенные характеристики являются своеобразными предвестниками изменения динамики и локальной структуры сигнала патологического тремора.

5. Заключение

Предложенная в настоящей работе процедура локализации позволяет извлечь информацию о локальной структуре временного сигнала и его периодических особенностях. Процедуры локализации применяются для исследования локальных закономерностей в динамике сложных систем при помощи группировки эффектов динамической перемежаемости на отдельных участках исходного временного сигнала [10].

При анализе ЭЭГ человека на разных стадиях эпилептического приступа процедура оконно-временного поведения частотной зависимости параметра немарковости позволила обнаружить своеобразный предиктор эпилептического приступа. Изменения в проявлении эффектов статистической памяти характеризуют патологические особенности мозговой активности.

При анализе скорости патологического тремора процедура оконно-временного построения спектра мощности исходной ВКФ $\mu_0(\nu)$ и частотной зависимости параметра немарковости $\varepsilon_1(\nu)$ установлены динамические особенности локальных участков исходного временного сигнала. В частности, резкий переход к немарковскому сценарию свидетельствует об увеличении скорости патологического тремора при болезни Паркинсона.

Дальнейшие перспективы применения процедуры локализации связаны с ее адаптацией к анализу кросс-корреляций и эффектов синхронизации в одновременно фиксируемых сигналах, генерируемых пространственно разнесенными подсистемами сложных систем.

6. Благодарности

Авторы (С.Д. и О.П.) выражают благодарность Ф.М. Гафарову за обсуждение отдельных результатов настоящей работы. Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров. Частично результаты настоящего исследования были получены при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов №№ 12-02-31044 мол_а, 14-02-31385 мол_а, 16-32-60071 мол_а_дк.

7. Литература

- [1] Yulmetyev, R. Stratification of the phase clouds and statistical effects of the non-Markovity in chaotic time series of human gait for healthy people and Parkinson patients / R. Yulmetyev, S. Demin, N. Emelyanova, F. Gafarov, P. Hänggi // *Physica A.* – 2003. – Vol. 319. – P. 432-446.
- [2] Yulmetyev, R.M. Non-Markov stochastic dynamics of real epidemic process of respiratory infections / R.M. Yulmetyev, N.A. Emelyanova, S.A. Demin, F.M. Gafarov, P. Hänggi, D.G. Yulmetyeva // *Physica A.* – 2004. – Vol. 331. – P. 300-318.
- [3] Panischev, O.Yu. Cross-correlation markers in stochastic dynamics of complex systems / O.Yu. Panischev, S.A. Demin, J. Bhattacharya // *Physica A.* – 2010. – Vol. 389. – P. 4958-4969.
- [4] Zwanzig, R. Memory effects in irreversible thermodynamics / R. Zwanzig // *Physical Review.* – 1961. – Vol. 124. – P. 983-992.
- [5] Mori, H. A continued fraction representation of the time correlation functions / H. Mori // *Progress of Theoretical Physics.* – 1965. – Vol. 34. – P. 399-416.
- [6] Demin, S.A. Statistical quantifiers of memory for an analysis of human brain and neuro-system diseases / S.A. Demin, R.M. Yulmetyev, O.Yu. Panischev, P. Hänggi // *Physica A.* – 2008. – Vol. 387. – P. 2100-2110.

- [7] Quiroga, R.Q. Searching for hidden information with Gabor Transform in generalized tonic-clonic seizures / R.Q. Quiroga, S. Blanco, O. Rosso, H. Garcia, A. Rabinowicz // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. – 1997. – Vol. 103. – P. 434-439.
- [8] Beuter, A. Effects of deep brain stimulation on amplitude and frequency characteristics of rest tremor in Parkinson's disease / A. Beuter, M.S. Titcombe, F. Richer, Ch. Gross, D. Guehl // *Thalamus & Related Systems*. – 2001. – Vol. 1. – P. 203-211.
- [9] Titcombe, M.S. Dynamics of Parkinsonian tremor during deep brain stimulation / M.S. Titcombe, L. Glass, D. Guehl, A. Beuter // *Chaos*. – 2001. – Vol. 11(4). – P. 766-773.
- [10] Yulmetyev, R.M. Manifestation of chaos in real complex systems: Case of Parkinson's disease / R.M. Yulmetyev, S.A. Demin, P. Hänggi // *Understanding Complex Systems*, 2006. – P. 175-196. DOI: 10.1007/3-540-32023-7_11.

Application of statistical memory functions formalism in search of pathological brain activity diagnostic criteria

S.A. Demin¹, O.Y. Panishev¹, N.Y. Demina¹, R.R. Latypov¹

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kremlevskaya 18, Kazan, Russia, 420008

Abstract. Applying the Time Series Analysis for physiological and biomedical data allows to extract the principal information about the states of human organism and its separate systems. In paper we study the biomedical signals from the human cerebral cortex and neuromuscular system by means of the Memory Function Formalism. We use the localized parameters (window-time representation of the memory functions power spectra and the statistical measures of memory) to derive the periodic properties in studied dynamics. The “generalized” and localized parameters are very useful to create the diagnostic criteria in cardiology and neurophysiology.