

МУЛЬТИФРАКТАЛЬНЫЙ И ВЕЙВЛЕТНЫЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ ПАТТЕРНОВ НЕПРОИЗВОЛЬНЫХ КОЛЕБАНИЙ РУКИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

© 2021 г. О.Е. Дик

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

E-mail: dickviola@gmail.com

Поступила в редакцию 07.07.2020 г.

После доработки 07.07.2020 г.

Принята к публикации 20.07.2020 г.

С помощью методов вейвлетного и мультифрактального анализа показано, что при двигательных нарушениях в структуре паттернов произвольных колебаний руки человека, возникающих в процессе выполнения им двигательной задачи, появляются перестройки, сопровождающиеся возникновением долговременных корреляций между последовательными значениями этих колебаний. Эти перестройки являются причиной значительного повышения амплитуды произвольных колебаний руки человека с болезнью Паркинсона, по сравнению с такими колебаниями руки здорового человека. Механизм возникновения коррелированной динамики связан с повышением вклада сильных флуктуаций последовательных значений произвольных колебаний. Уменьшение амплитуды этих колебаний и энергии их вейвлетного спектра на фоне приема антипаркинсонических препаратов сопровождается уменьшением долговременных корреляций и смещением мультифрактальных характеристик в диапазон, характерный для здорового человека.

Ключевые слова: произвольные колебания руки человека, паркинсонический тремор, вейвлет, мультифрактальность.

DOI: 10.31857/S0006302921030212

При выполнении человеком определенных двигательных задач, например, при поддержании усилия пальцами руки возникают произвольные колебания (тремор). У здорового человека эти произвольные колебания имеют малую амплитуду и не мешают выполнению задачи [1]. Разброс частот произвольных колебаний в диапазоне от 7 до 20 Гц, характерный для здорового человека, свидетельствует об асинхронности разрядов мотонейронов [2]. При двигательных нарушениях возникает патологический тремор, который мешает выполнению двигательной задачи и имеет большую амплитуду, по сравнению с физиологическим тремором, что объясняется возрастающей синхронизацией мотонейронов [3]. Известно, что различным частотам соответствуют специфические уровни регуляции движения. Например, у пациентов с болезнью Паркинсона в частотном спектре отсутствуют частоты, превышающие 12 Гц [4]. Возвращение этих частот в спектр после приема препаратов, уменьшающих паркинсонические симптомы, свидетельствует о важности высокочастотного диапазона в выполнении двигательной функции [5].

Поскольку возникающие произвольные колебания существенно нестационарны, для их анализа подходят концепции вейвлетов и мультифрактальности, с помощью которых можно получить информацию об изменении частотных характеристик сигнала во времени и вычислить спектр фрактальных размерностей [6–10]. Актуальность таких подходов с теоретической точки зрения обусловлена необходимостью понимания того, каким образом происходят изменения в структуре паттернов колебаний при возникновении патологического состояния, а с практической точки зрения — тем, что клиническая медицина нуждается в разработке эффективных алгоритмов, применимых для достоверной диагностики состояния пациента.

Целью настоящей работы является применение методов вейвлетного и мультифрактального анализа для определения биофизического механизма, лежащего в основе изменения структуры паттернов произвольных колебаний руки человека при двигательных нарушениях у лиц с дрожательной формой болезни Паркинсона.

МЕТОДЫ

Были проанализированы характеристики произвольных колебаний руки одиннадцати здоровых испытуемых в возрасте от 47 до 56 лет и одиннадцати пациентов с болезнью Паркинсона с двусторонними проявлениями тремора в возрасте от 46 до 63 лет при выполнении ими двигательной задачи, состоящей в поддержании усилия пальцами руки. Двигательная задача заключалась в управлении напряжением мышц с возможностью слежения за величиной усилия по смещению меток на экране монитора. Данные были предоставлены клиникой Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН.

Удаление медленного тренда из анализируемых данных осуществлялось с помощью адаптивного метода (the adaptive detrending method) [11]. К не содержащим тренд произвольным колебаниям были применены методы вейвлетного и мультифрактального анализа.

Метод вейвлетного анализа основан на разложении сигнала $x(t)$ по набору копий ба-

зисного вейвлета, растягивающегося во времени и сдвигающегося на некоторое расстояние [12]:

$$W(a, b) = (1 / \sqrt{a}) \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \psi^*((t - b) / a) dt,$$

где a – параметр масштаба, b – параметр временного сдвига, $\psi((t - b)/a)$ – вейвлет-функция, полученная из базисного вейвлета $\psi(t)$, символ * означает комплексное сопряжение. Смещение вейвлета вдоль сигнала дает возможность обнаружить изменение во времени частоты сигнала $f = 1/a$.

В качестве базисного вейвлета в работе использовался вейвлет Морле:

$$\psi(t) = \pi^{-1/4} \exp(-0.5t^2) (\exp(i\omega_0 t) - \exp(-0.5\omega_0^2)),$$

в соответствии с которым вейвлетное преобразование сигнала $x(t)$ вычислялось в следующем виде:

$$W(f, b) = \pi^{-1/4} \sqrt{f} \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \exp(-0.5(t - b)^2 f^2) (\exp(-i2\pi(t - b)f)) dt.$$

Величина квадрата модуля вейвлетного преобразования $|W(f, b)|^2$ определяет локальный вейвлетный спектр энергии сигнала в момент времени b , т.е. мгновенное распределение энергии по частотам f .

Для оценки энергии вейвлетного спектра использовался интеграл

$$E(f) = \int_{t_1}^{t_2} |W(f, b)|^2 db,$$

определяющий усредненное по времени распределение энергии спектра по частотам на заданном временном интервале $[t_1, t_2]$.

Для оценивания мультифрактальности сигнала применялся метод анализа флуктуаций относительно тренда [13]. Алгоритм этого метода состоит из следующей последовательности процедур:

1) для исходного ряда значений $\{x(t_i)\}_{i=1}^N$ вычислялась 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 разбивалась на $m = N/n$ неперекрывающихся интервалов длины

n , разбиение повторялось, начиная с противоположного конца, в итоге получалось $2m$ интервалов;

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

4) далее определяли 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) вычисляли функцию флуктуаций $F_q(n)$ q -го порядка:

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

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

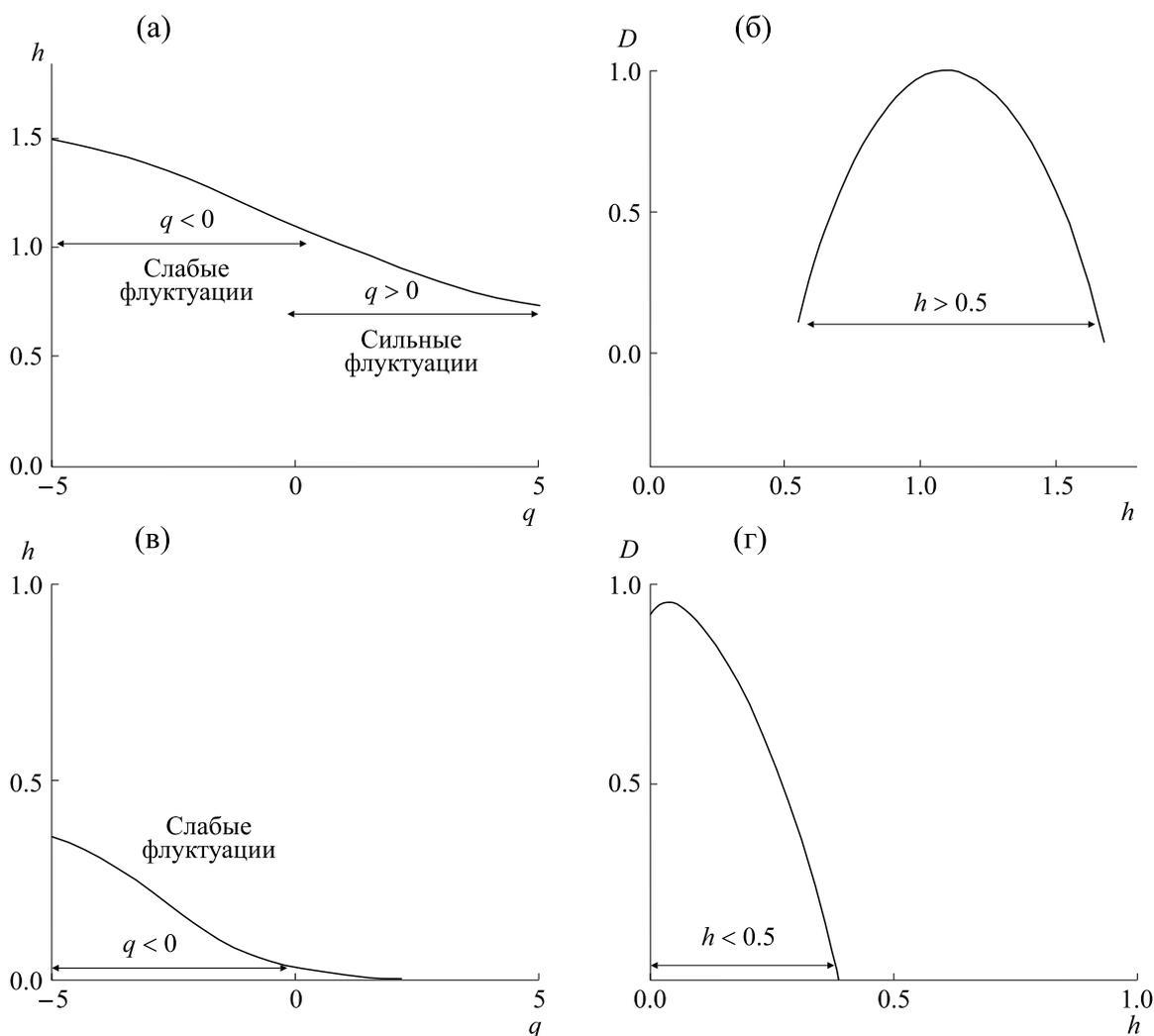


Рис. 1. Зависимости экспонент Гельдера $h(q)$ и спектры сингулярности $D(h)$ для сигнала, в котором последовательные значения коррелированы (а, б), и для сигнала, в котором последовательные значения антикоррелированы (в, г).

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

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

экспоненту Гельдера $h(q)$ вычисляли как угловой коэффициент прямой, определяющей зависимость $\log F_q(n)$ от $\log n$.

Известно, что линейная зависимость $h(q)$ дает постоянное значение экспоненты Гельдера h для монофрактальных сигналов, а нелинейная — множество экспонент Гельдера для мультифрактальных сигналов, называемое спектром сингулярности $D(h)$ [14]. Ширина этого спектра Δh характеризует степень мультифрактальности анализируемого сигнала, т.е. чем больше величина Δh , тем выше степень его мультифрактальности.

Основной вклад в спектр сингулярности $D(h)$ при $q > 0$ дают паттерны, проявляющие большие флуктуации, а при $q < 0$ доминируют паттерны с малыми флуктуациями [14, 15]. При этом положение спектра сингулярности $D(h)$ дает информацию о степени коррелированности последовательных значений сигнала, поскольку значения экспонент Гельдера $h < 0.5$ соответствуют антикоррелированной динамике, в то время как значения $h > 0.5$ — коррелированной [15].

Например, для сигнала, чей спектр сингулярности $D(h)$ представлен на рис. 1б, последовательные значения сигнала коррелированы, об этом свидетельствует нахождение спектра в области значений экспонент Гельдера $h > 0.5$. Коррелированность последовательных значений сигнала означает, что с большей вероятностью за большим значением сигнала следует большее, и наоборот. Для сигнала, спектр сингулярности $D(h)$

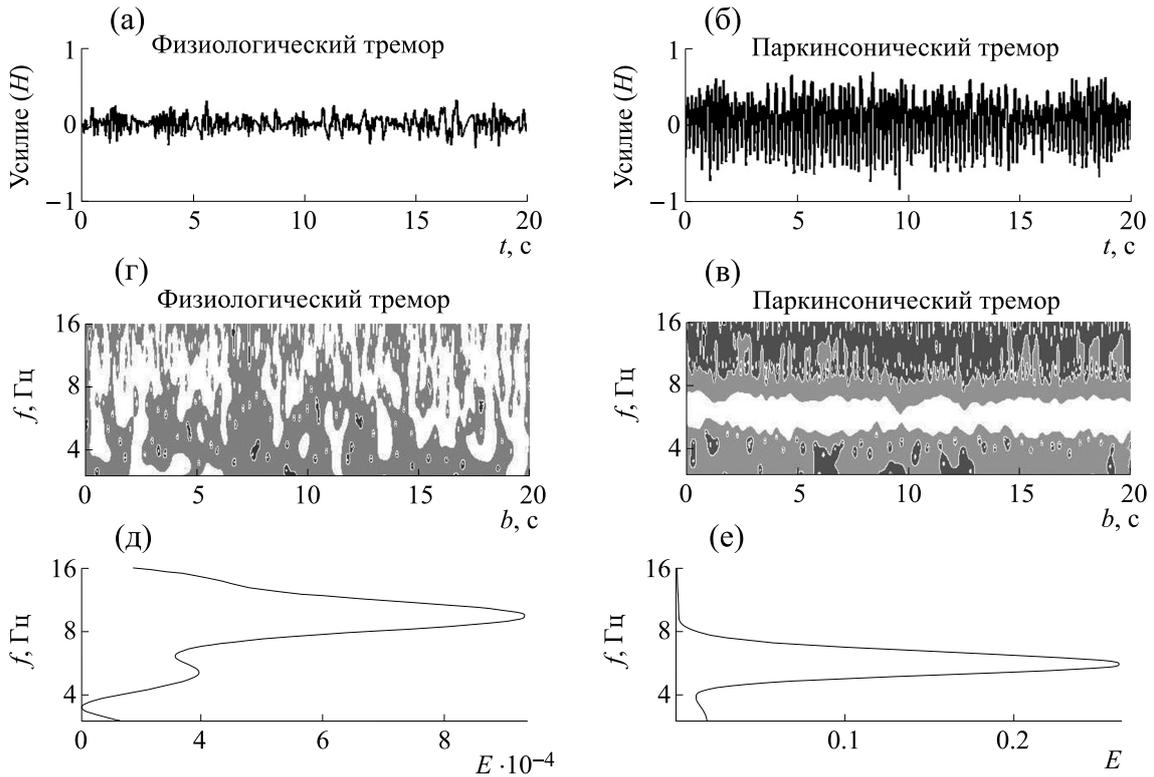


Рис. 2. Непроизвольные колебания руки здорового человека (а) и больного с дрожательной формой болезни Паркинсона (б). Проекция вейвлетных спектров $|W(f,b)|^2$ для этих колебаний (в, г) и усредненное по времени распределение энергии вейвлетного спектра по частотам (д, е).

которого представлен на рис. 1г, последовательные значения антикоррелированы ($h < 0.5$), это означает, что с большей вероятностью за большим значением сигнала следует малое. В случае если динамика является одновременно коррелированной и антикоррелированной, спектр сингулярности будет находиться в интервале $0 < h < 1$.

При этом в спектр сингулярности $D(h)$, представленный на рис. 1б, вносят вклад как сильные флуктуации (при $q > 0$), так и слабые флуктуации (при $q < 0$), а для спектра сингулярности $D(h)$, представленного на рис. 1г, доминируют слабые флуктуации, потому что при $q > 0$ значения h близки к нулю (рис. 1в).

Как отмечается в работах [14, 15], мультифрактальный анализ позволяет оценивать корреляционные свойства сигнала даже при сравнительно не очень длинных записях, что является несомненным преимуществом этого метода нелинейной динамики.

Отметим, что простое увеличение амплитуды сигнала без каких-либо перестроек структуры сигнала не изменит степени его мультифрактальности. Поэтому предварительное выявление изменения частотной структуры сигнала с помощью вейвлетного анализа важно для последующей оценки изменения его мультифрактальности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Непроизвольные колебания руки здорового человека (физиологический тремор) при выполнении им двигательной задачи и паркинсонический тремор руки человека с болезнью Паркинсона приведены на рис. 2а и 2б соответственно. Амплитуда паркинсонического тремора до приема больным антипаркинсонического препарата накома (комбинация леводопы с карбидопой в дозе 250/25 мг) в два с половиной раза превышает амплитуду физиологического тремора. Мгновенные распределения энергии тремора по частотам $|W(f, b)|^2$ и интегральные распределения энергии вейвлетного спектра $E(f)$ позволяют определить значительное повышение энергии вейвлетного спектра паркинсонического тремора, по сравнению с тремором физиологическим (рис. 2в–е). Проекция локального вейвлетного спектра непроизвольных колебаний руки здорового человека демонстрирует множество максимумов на частотах в диапазоне от 4 до 16 Гц (рис. 2в) и яркую полосу в диапазоне частот от 5 до 7 Гц для тремора больного паркинсонизмом (рис. 2г). Максимум энергии вейвлетного спектра E_{\max} для паркинсонического тремора имеет на два порядка большую величину, чем максимум энергии спектра

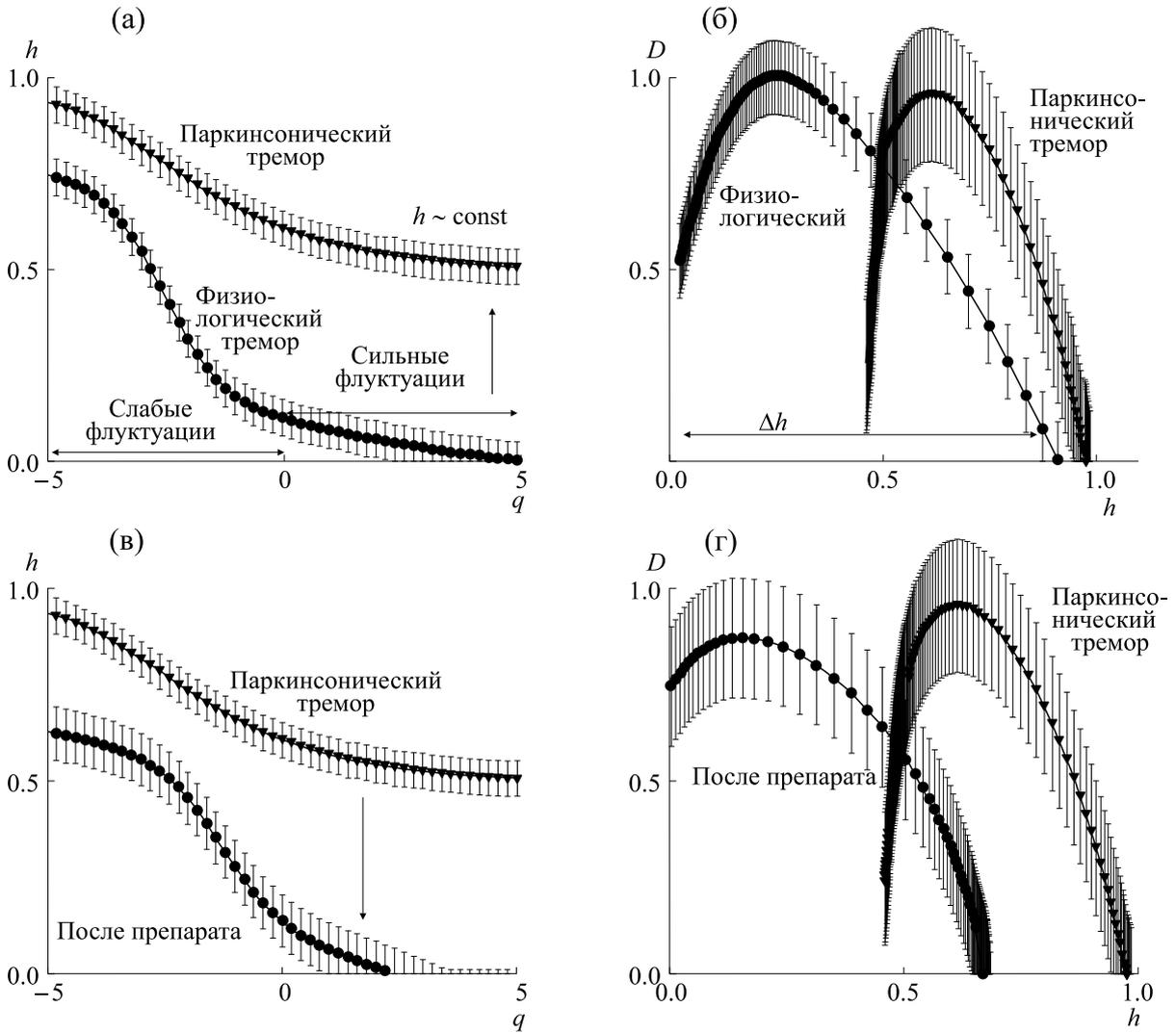


Рис. 3. Усредненные зависимости $h(q)$ и спектры сингулярностей $D(h)$ физиологического и паркинсонического тремора (а, б) и паркинсонического тремора до и после приема антипаркинсонического препарата (в, г).

физиологического тремора (≈ 0.3 и ≈ 0.001 соответственно) (рис. 2д,е).

На рис. 3 представлены усредненные (по тестируемым) зависимости экспоненты Гельдера от момента q (кривые $h(q)$) и спектры сингулярности $D(h)$ для физиологического и паркинсонического тремора. Форма кривых указывает на мультифрактальность как физиологического, так и паркинсонического тремора. При этом произвольные колебания руки здорового человека, возникающие при выполнении поставленной двигательной задачи, характеризуются большей, по сравнению с тремором руки больного паркинсонизмом, шириной спектра сингулярности (рис. 3б). Уменьшение ширины спектра сингулярности для паркинсонического тремора показывает уменьшение неоднородности и снижение степени мультифрактальности произвольных

колебаний руки в случае наличия у человека двигательной патологии. Это уменьшение ширины спектра для паркинсонического тремора, по сравнению с физиологическим тремором, происходит за счет роста вклада сильных флуктуаций, поддерживающих при положительных значениях q ненулевое значение экспоненты Гельдера ($h \approx 0.5$) (рис. 3а,б).

Широкий спектр сингулярности физиологического тремора соответствует как антикоррелированной динамике последовательных значений тремора (при $h < 0.5$), так и коррелированной динамике (при $h > 0.5$). Для паркинсонического тремора характерно исчезновение антикоррелированной динамики и возникновение исключительно коррелированных последовательных значений тремора ($h > 0.5$). Увеличение степени коррелированности последовательных значений

Сравнение средних значений характеристик тремора руки здоровых добровольцев и пациентов с болезнью Паркинсона до и после приема последними антипаркинсонического препарата

Тремор	Рука	$E_{\max} \times 10^{-4}$	Δh	Клинические проявления тремора
Физиологический	правая	4.5 ± 0.3	0.85 ± 0.08	нет
	левая	6.8 ± 0.2	0.92 ± 0.08	
Паркинсонический	правая	2567 ± 176	0.47 ± 0.04	да
	левая	2391 ± 156	0.43 ± 0.04	
Паркинсонический после препарата ($68 \pm 6\%$ лиц)	правая	6.2 ± 0.1	0.71 ± 0.07	нет
	левая	8.2 ± 0.3	0.76 ± 0.07	
Паркинсонический после препарата ($32 \pm 3\%$ лиц)	правая	1870 ± 106	0.44 ± 0.04	да
	левая	1787 ± 92	0.53 ± 0.05	

Примечание: достоверность различий между двумя средними величинами составляет не менее 95% ($p < 0.05$).

тремора является причиной значительного повышения амплитуды паркинсонического тремора и энергии его вейвлетного спектра.

На рис. 3в,г представлены усредненные кривые $h(q)$ и спектры сингулярности $D(h)$ для для произвольных колебаний руки во время выполнения двигательной задачи пациентами с болезнью Паркинсона до и через три часа после приема антипаркинсонического препарата. После приема препарата наблюдается увеличение ширины спектра сингулярности, т.е. повышение степени мультифрактальности, и преимущественное смещение спектра сингулярности в диапазон значений экспонент Гельдера $h < 0.5$, т.е. в сторону антикоррелированной динамики последовательных значений тремора (рис. 3г). Это обусловлено уменьшением вклада сильных флуктуаций, приводящем к уменьшению долговременных корреляций (рис. 3в).

Подобная динамика вейвлетных и мультифрактальных характеристик наблюдалась на фоне антипаркинсонического лечения не менее чем для 60% лиц с болезнью Паркинсона. Обобщенные сравнительные данные, касающиеся изменения вейвлетных и мультифрактальных параметров произвольных колебаний руки здоровых добровольцев и лиц с болезнью Паркинсона до и после приема последними антипаркинсонического препарата представлены в таблице. Достоверность различий между двумя средними величинами для здоровых тестируемых и больных до приема лекарственного препарата составляла не

менее 95% ($p < 0.05$, тест Манна–Уитни). Статистически значимые отличия между состояниями (паркинсонический или физиологический тремор) выявлялись по величине максимума энергии вейвлетного спектра тремора E_{\max} и по значению ширины Δh спектра сингулярности.

Для произвольных колебаний руки здорового человека ширина спектра сингулярности имела максимальные значения ($\Delta h > 0.8$), а энергия вейвлетного спектра тремора – минимальные ($E_{\max} \approx 5 \cdot 10^{-4}$). Для тремора пациентов с болезнью Паркинсона, наоборот, ширина спектра сингулярности минимальна ($\Delta h < 0.5$), а энергия вейвлетного спектра – намного больше энергии спектра физиологического тремора ($E_{\max} \approx 2 \cdot 10^{-1}$).

Исчезновение клинических признаков патологического тремора на фоне приема антипаркинсонических препаратов, регистрируемое в среднем у $68 \pm 6\%$ пациентов с болезнью Паркинсона, сопровождалось приближением мультифрактальных и вейвлетных параметров к значениям, характерным для здоровых лиц ($E_{\max} \approx 6 \cdot 10^{-4}$ и $\Delta h \approx 0.7$). Для $32 \pm 3\%$ пациентов через 3 ч после приема лекарственного препарата энергия вейвлетного спектра тремора или не снижалась, или снижалась в меньшей степени, а мультифрактальные параметры, увеличиваясь, не достигали физиологических значений. Это коррелировало с отсутствием у этих пациентов полного исчезновения клинических проявлений тремора.

Таким образом, клинические проявления паркинсонического тремора коррелировали, во-первых, со значительным повышением энергии вейвлетного спектра и, во-вторых, с уменьшением ширины спектра сингулярности. При этом улучшение функционального состояния (снижение амплитуды патологического тремора) соответствовало уменьшению долговременных корреляций и смещению спектра сингулярности в диапазон значений экспонент Гельдера, характерный для тремора руки здорового человека.

Уменьшение степени мультифрактальности, обнаруженное для паркинсонического тремора, связано с уменьшением динамической сложности, по сравнению с тремором физиологическим [10]. Динамическая сложность тремора руки здорового человека связана с расширением диапазона коррелированных и антикоррелированных последовательных значений произвольных колебаний, в отличие от паркинсонического тремора, для которого характерна только коррелированная динамика. Как известно, при долговременных корреляциях уровень случайного фактора снижается, а колебательный процесс сохраняет тренд [14], что может лежать в основе повышения долговременной памяти при паркинсоническом повреждении управления движениями. Таким образом, мультифрактальный анализ позволяет выявить механизм, лежащий в основе изменения структуры паттернов произвольных колебаний руки человека при двигательных нарушениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возникновение исключительно коррелированной динамики последовательных значений произвольных колебаний руки при выполнении определенной двигательной задачи является причиной значительного повышения амплитуды паркинсонического тремора и энергии его вейвлетного спектра. В основе механизма возникновения коррелированной динамики лежит увеличение вклада сильных флуктуаций последовательных значений тремора.

Исчезновение клинических признаков тремора на фоне приема антипаркинсонических препаратов сопровождается уменьшением долговременных корреляций, что приводит к смещению спектра сингулярности в диапазон антикоррелированных последовательных значений, характерный для тремора руки здорового человека. Эти особенности в изменениях паттернов тремора дают возможность количественно оценить степень двигательных нарушений.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает признательность за предоставленные экспериментальные данные врачу-

нейрофизиологу З.А. Алексанян (Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 гг. (ГП-14, раздел 64).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствовали этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям. От всех участников предварительно было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. J. Elble, Clin. Neurophysiol. **114**, 624 (2003).
2. S. Grillner, Nature Rev. Neurosci. **4**, 573 (2003).
3. J. H. McAuley and C. D. Marsden, Brain **123**, 1545 (2000).
4. B. Hellwig, P. Mund, B. Schelter, et al., Clin. Neurophysiol. **120**, 431 (2009).
5. J. H. McAuley, J. C. Rothwell, and C. D. Marsden, Exp. Brain Res. **114**, 525 (1997).
6. J. Stam, Clin. Neurophysiol. **116**, 2266 (2005).
7. O. E. Dick and I. A. Mochovikova, in *Chaos Theory: Modeling, Simulation and Applications*, Ed. by C. H. Skiadas, I. Dimotikalis, and C. Skiadas (World Scientific Publishing, 2011), pp. 159–166.
8. O. E. Dick and I. A. Svyatogor, Neurocomputing **82**, 207 (2012).
9. G. E. Polychronaki, P. Y. Ktonas, S. Gatzonis, et al., J. Neural Engineer. **7**, 60 (2010).
10. O. E. Dick, Neurocomputing **243**, 142 (2017).
11. J. Hu, J. B. Gao, and X. S. Wang, J. Stat. Mech. **1**, 2066 (2009).
12. A. Grinsted, J. C. Moor, and S. Jevrejeva, Nonlinear Process. Geophys. **11**, 561 (2004).
13. J. W. Kantelhardt, S. A. Zschiegner, E. Koscielny-Bunde, et al., Physica A **316**, 87 (2002).
14. А. Н. Павлов и В. С. Анищенко, Успехи физ. наук **177**, 859 (2007).
15. Y. Xu, Q. D. Y. Ma, D. T. Schmitt, et al., Physica A **390**, 4057 (2011).

Multifractal and Wavelet Analysis of Changes in the Structure of Patterns of Involuntary Oscillatory Hand Movements in Parkinson Individual

O.E. Dick

Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, nab. Makarova 6, St. Petersburg, 199034 Russia

Using the methods of wavelet and multifractal analysis, it was shown that alterations in oscillatory activity, accompanied by the appearance of long-term correlations between successive values of these oscillations occur as the result of movement disorders in the structure of patterns of involuntary oscillatory hand movements arising during the performance of a motor task. These alterations cause a significant increase in the amplitude variation of involuntary oscillatory hand movements in the individual with Parkinson's disease, compared to healthy individuals. The mechanism of the appearance of correlated dynamics is associated with an increase in the contribution of strong fluctuations of successive values of involuntary oscillations. A decrease in the amplitude variation of these oscillations and the energy of their wavelet spectrum in association with antiparkinsonian drugs is accompanied by a decrease in long-term correlations and multifractal characteristics tend to be attributed to the range characteristic of healthy individuals.

Keywords: involuntary oscillatory hand movements, Parkinson's tremor, wavelet, multifractality